



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I378933B1

(45)公告日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：098134442

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07D473/34 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/14 日本

2008-264797

2009/05/20 日本

2009-121690

(71)申請人：第一三共股份有限公司(日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：中山清 NAKAYAMA, KIYOSHI (JP)；杉田和幸 SUGITA, KAZUYUKI (JP)；瀨戶口正樹 SETOGUCHI, MASAKI (JP)；富永裕一 TOMINAGA, YUICHI (JP)；齋藤正規 SAITOU, MASANORI (JP)；小田桐高志 ODAGIRI, TAKASHI (JP)

(74)代理人：何金塗

(56)參考文獻：

GB 864145A

US 2008/0076774A1

WO 2008/116129A2

審查人員：李淑禎

申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 0 頁

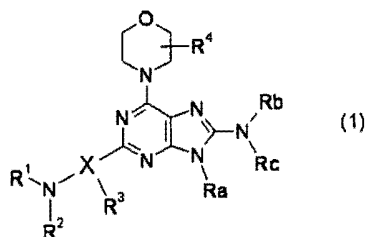
(54)名稱

嗎福啉基嘌呤衍生物

MORPHOLINOPURINE DERIVATIVES

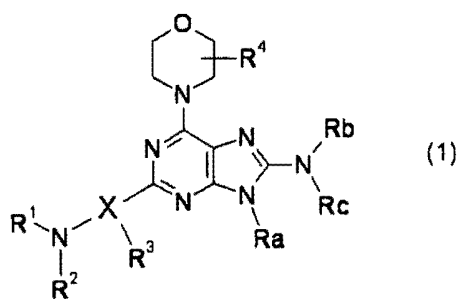
(57)摘要

提供抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphatidyl inositol 3-kinase：PI3K)及/或雷帕黴素之哺乳類動物標的(Mammalian Target of Rapamycin(mTOR))並顯示抗腫瘤活性的新穎化合物。本發明提供抑制 PI3K 及/或 mTOR，並顯示抗腫瘤活性之具有各種取代基的下述式(1)所代表的化合物(其中，式(1)中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 X 各自與說明書中之定義同意義)



The present invention provides a novel compound having inhibition activity on phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K) and/or mammalian target of rapamycin (mTOR) and showing anti-tumor activity. The provided compound having inhibition activity on PI3K and/or mTOR and showing anti-tumor activity is a

compound of formula (1), wherein the substituents R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^b , R^c and X have the same definition in the specification.



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有新穎的嗎福啉基嘌呤衍生物構造之抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase : PI3K) 及 / 或雷帕黴素之哺乳類動物標的 (mTOR) 的化合物。

【先前技術】

PI3K 已知為一種完成細胞增殖、生存、運動等重要任務的脂質激酶。PI3K 類 (PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 、PI3K γ) 已知經由受體型酪氨酸激酶或 GPCR 被活性化的磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸酯 (PIP3)，並活性化 Akt。已報告經活性化而生成 Akt 經由磷酸化 TSC2、GSK3 β 、MDM2、FOXO、BAD 等，而控制細胞之增殖或生存、血管新生等 (非專利文獻 1)。

PI3K α 之觸媒次單元 p110 α 已知經由變異而於大腸癌、乳癌、腦腫瘤、胃癌、肝臟癌、卵巢癌等活性化。又，已知即使於將 PIP3 去磷酸化的 PTEN (同源性磷酸酶-張力蛋白 (phosphatase and tensin homolog)) 不活化的癌 (例如，前列腺癌、黑色素瘤)、p110 α 過度表現的癌 (例如，卵巢癌、肺癌)，PI3K-Akt 路徑亦為活性化。因此，顯示 PI3K 抑制作用的藥劑經由抑制 Akt 之活性化，遮斷 PI3K-Akt 路徑，暗示可抑制癌之增殖、生存、血管新生等，作為癌症治療藥之有用性被期待 (非專利文獻 2、3)。

作為具有 PI3K 抑制活性的化合物，已報告有吡啶基咪喃嘧啶衍生物 (非專利文獻 4、專利文獻 1)、噻吩嘧啶衍生物、及咪喃嘧啶衍生物 (專利文獻 2-5)、嘧啶衍生物 (專利

文獻 6-15)、吡啶嘧啶酮衍生物(專利文獻 16、17)、咪唑啉衍生物(非專利文獻 5、專利文獻 18)等。已報告於後述一般式(I)中 Ra 及嘌呤環第 8 位為氫,第 2 位具有 3-羥基苯基的化合物作為 PI3K 抑制劑(專利文獻 19)。

雷帕黴素之哺乳類動物標的(mTOR)為經由來自增殖因子(例如胰島素等)的訊號而介由 PI3K-Akt 路徑被活性化的絲胺酸·酰胺酸激酶(非專利文獻 6)。一般認為 mTOR 經由磷酸化 S6K1 及 4E-BP1,活性化 mRNA 之轉譯等,而促進與細胞增殖或血管新生等有關的蛋白質(例如, c-myc、cyclin D1、HIF-1 α 等)之合成。

巨環系抗菌劑雷帕黴素已知經由於細胞內形成 FKBP12 及 mTOR 的複合體,而抑制 mTOR 之激酶活性。現在,正在進行雷帕黴素衍生物 CCI-779 等作為抗癌劑之臨床試驗。

另一方面,最近,明白有以雷帕黴素未抑制 mTOR 激酶活性(例如,磷酸化 Akt 的活性)的情形。已報告 mTOR 形成至少 2 個複合體,即,雷帕黴素感受性之 mTOR 複合體 1 (mTOR complex 1 (mTOR C1))(含 raptor 等之複合體)及雷帕黴素非感受性之 mTOR 複合體 2 (mTOR complex 2 (mTOR C2))(含 rictor 等之複合體)。顯示 mTOR 激酶抑制作用的藥劑,因可抑制 mTOR C1 及 mTOR C2 任一者,而被期待作為較雷帕黴素更廣泛的治療效果的抗癌劑(非專利文獻 7)。

作為具有 mTOR 抑制活性的化合物,已報告吡啶嘧啶衍生物(專利文獻 20)、咪唑吡啉衍生物(專利文獻 21)等。

作為抑制 PI3K 及 mTOR 兩者的化合物，已報告咪唑啉衍生物（專利文獻 22）、2-嗎福啉基嘌呤衍生物（專利文獻 23）、第 6 位經咪唑啉取代的 2-嗎福啉基嘌呤衍生物（專利文獻 24）等。

作為經由 PI3K δ 具有選擇性抑制活性的化合物，已報告第 2 位經吡啶基取代的嗎福啉基嘌呤衍生物（專利文獻 25）。

先前技術文獻

專利文獻

專利文獻 1：特開 2005/120102 號公報

專利文獻 2：國際公開第 2008/070740 號小冊

專利文獻 3：國際公開第 2007/127183 號小冊

專利文獻 4：國際公開第 2007/129161 號小冊

專利文獻 5：國際公開第 2007/122410 號小冊

專利文獻 6：國際公開第 2007/084786 號小冊

專利文獻 7：國際公開第 2008/098058 號小冊

專利文獻 8：國際公開第 2008/032072 號小冊

專利文獻 9：國際公開第 2008/032060 號小冊

專利文獻 10：國際公開第 2008/032036 號小冊

專利文獻 11：國際公開第 2008/032033 號小冊

專利文獻 12：國際公開第 2008/032089 號小冊

專利文獻 13：國際公開第 2008/032091 號小冊

專利文獻 14：國際公開第 2008/032086 號小冊

專利文獻 15：國際公開第 2008/032028 號小冊

專利文獻 16：國際公開第 2007/044698 號小冊

專利文獻 17：國際公開第 2007/044813 號小冊

專利文獻 18：國際公開第 2006/122806 號小冊

專利文獻 19：GB2431156 號小冊

專利文獻 20：國際公開第 2008/023161 號小冊

專利文獻 21：國際公開第 2008/051493 號小冊

專利文獻 22：美國公開公報第 2008/0233127 號

專利文獻 23：國際公開第 2009/045174 號小冊

專利文獻 24：國際公開第 2009/045175 號小冊

專利文獻 25：國際公開第 2009/053716 號小冊

非專利文獻

非專利文獻 1：Nature Rev. Cancer, 5, 921-929 (2005)

非專利文獻 2：Nature, 441, 366-370 (2006)

非專利文獻 3：Nature Rev. Genet., 7, 606-619 (2006)

非專利文獻 4：Cell, 125, 733-747 (2006)

非專利文獻 5：Mol. Cancer Ther., 7 (7), 1851-1863
(2008)

非專利文獻 6：Cancer Cell, 12 (1), 9-22 (2007)

非專利文獻 7：Drug Discov. Today, 12 (3-4), 112-124
(2007)

【發明內容】

發明概要

發明欲解決的課題

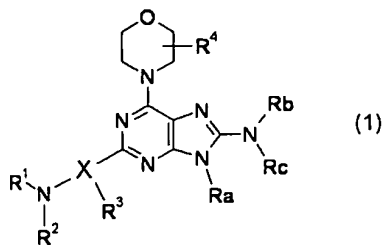
本發明提供顯示強力且持續的 PI3K 抑制作用及基於此作用而顯示抗腫瘤效果之可經口投與的新穎低分子化合物。

解決課題之手段

本發明者們爲了解決上述課題，專心進行研究的結果發現具有 6-嗎福啉基嘌呤構造的新穎化合物明顯於小鼠活體模式中經口投與而持續地抑制腫瘤內之 PI3K 之活性，顯示強的抗腫瘤效果，本化合物群可使用作為可經口投與的抗腫瘤劑之有效成分，遂而完成本發明。

即，本發明係關於如下之 [1]~[51]。

[1]一種一般式 (1) 所代表之化合物或其鹽，



[式 (1) 中，

R^1 及 R^2 各自獨立表示可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個取代基之芳基或氫原子，

X 表示含 1 或 2 個氮原子的 6 員芳香族含氮雜環基，

R^3 爲構成 X 的碳原子上之 1 或複數個之取代基，各自獨立表示可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個取代基之 $C_3\sim C_8$ 環烷基、胺基、鹵素原子或羥基，

R^4 表示可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基或氫原子，

Ra 表示 -Y-R⁵ 所代表的基，

其中，Y 表示單鍵或 C₁~C₆ 伸烷基，

R⁵ 表示可具有 1 或複數個取代基之 C₁~C₆ 烷基、可具有 1 或複數個取代基之四氫呋喃基、可具有 1 或複數個取代基之四氫吡喃基、可具有 1 或複數個取代基之吡咯啉基、可具有 1 或複數個取代基之哌啉基或可具有 1 或複數個取代基之吡啉基，

Rb 及 Rc 表示各自獨立為可具有 1 或複數個取代基之 C₁~C₆ 烷基、或氫原子，或，Rb 與 Rc 一起成為 Rb 及 Rc 與結合的氮原子一起可形成可具有 1 或複數個取代基之 4~7 員脂環式含氮雜環基]。

[2]如 [1]記載之化合物或其鹽，其中 R¹ 及 R² 各自獨立為可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自下述 B 群之取代基之芳基或氫原子，

X 為含 1 或 2 個氮原子的 6 員芳香族含氮雜環基，

R³ 為構成 X 的碳原子上之 1 或複數個之取代基，其各自獨立為可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷氧基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之二 C₁~C₆ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 C₃~C₈ 環烷基、胺基、鹵素原子或羥基，

R^4 為可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基或氫原子，

R_a 為 $-Y-R^5$ 所代表的基，

其中 Y 表示單鍵或 $C_1\sim C_6$ 伸烷基，

R^5 表示可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自下述 B 群之取代基之四氫呋喃基、可具有 1 或複數個選自下述 B 群之取代基之四氫吡喃基、可具有 1 或複數個選自下述 D 群之取代基之吡咯啉基、可具有 1 或複數個選自下述 B 群之取代基之哌啉基或可具有 1 或複數個選自下述 D 群之取代基之吡啉基，

R_b 及 R_c 各自獨立為可具有 1 或複數個選自下述 E 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基、或氫原子，或， R_b 與 R_c 一起成為 R_b 及 R_c 與結合的氮原子一起可形成可具有 1 或複數個選自下述 E 群之取代基之 4~7 員之脂環式含氮雜環基。

A 群：鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、酮基

B 群：鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基胺基

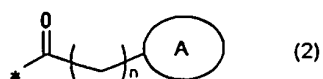
C 群： $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基

D 群：鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基羰基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、

可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基羰基

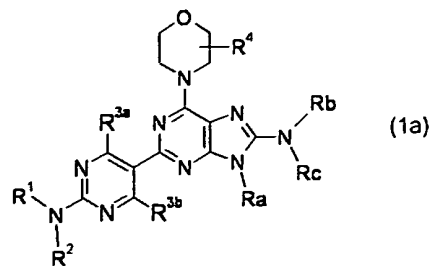
E 群：鹵素原子、羥基、甲醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_3\sim C_8$ 環烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、氰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、酮基、可具有 1 或複數

個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_3\sim C_8$ 環烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_3\sim C_8$ 環烷基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、下述一般式 (2) 所代表的基



(一般式 (2) 中, n 為 0~3 任一者, 環 A 為吡啶環、吡咯環、吡啶環、嗎福啉環、哌啶環任一者, 構成該環的碳原子為可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基)。

[3]一種一般式 (1a) 所代表之化合物或其鹽，



[式 (1a) 中， R^1 、 R^2 、 R^4 及 $R_a \sim R_c$ 與前述申請專利範圍第 2 項記載者同意義， R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立表示可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之二 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 $C_3 \sim C_8$ 環烷基、胺基、鹵素原子、羥基或氫原子]，

A 群：鹵素原子、羥基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_3 \sim C_8$ 環烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基、二 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、酮基

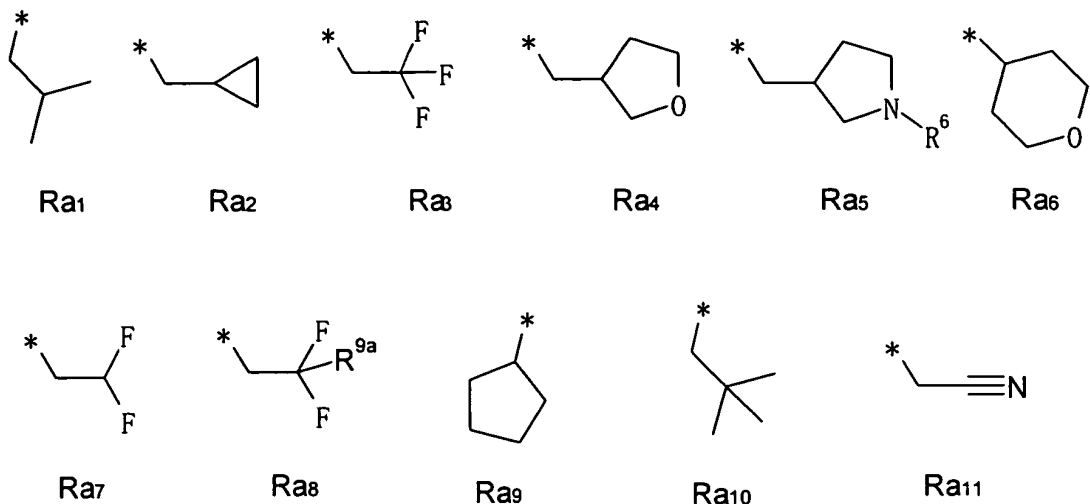
C 群： $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_3 \sim C_8$ 環烷基。

[4]如 [3]記載之化合物或其鹽，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立為 $C_1 \sim C_6$ 烷基、鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基或氫原子。

[5]如 [1]~[4]中任一項記載之化合物或其鹽，其中 R^1 及 R^2 為 $C_1 \sim C_6$ 烷基及氫原子之組合或同時為氫原子。

[6]如 [1]~[5]中任一項記載之化合物或其鹽，其中 R^4 為 $C_1 \sim C_6$ 烷基或氫原子。

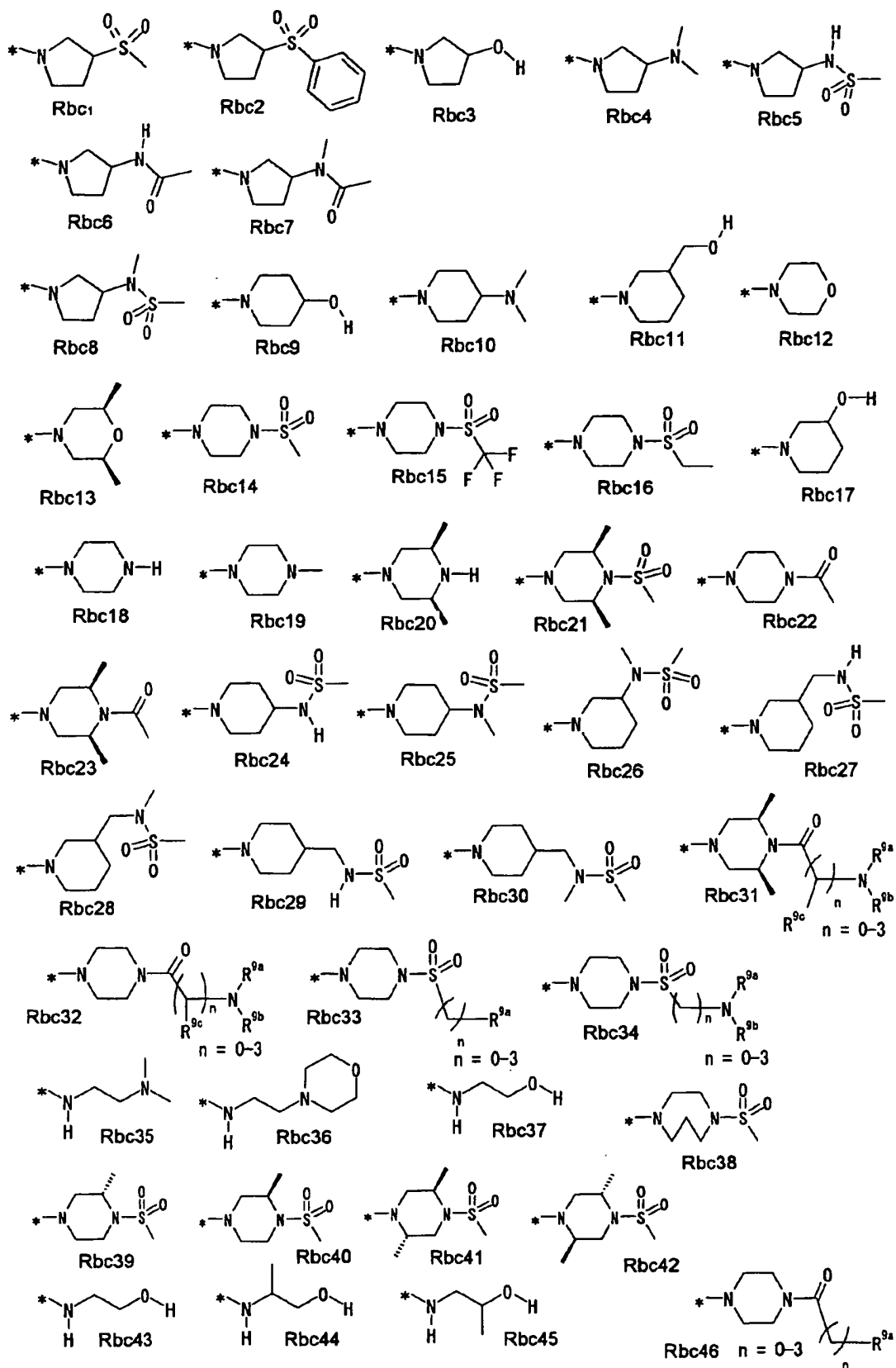
[7]如 [1]~[6]中任一項記載之化合物或其鹽，其中 R_a 為選自下述之式 $R_{a1} \sim R_{a11}$ 之 1

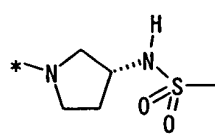


(式 Ra_5 中， R^6 表示 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 或 $-\text{COR}^8$ ，其中 R^8 表示可具有 1 或複數個取代基之 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基或可具有 1 或複數個取代基之芳基，式 Ra_8 中， R^{9a} 表示 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 環烷基、胺基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基胺基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、二 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基胺基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、羥基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、羧基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基、或可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基)。

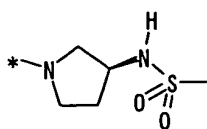
[8]如[1]~[7]中任一項記載之化合物或其鹽，其中 Rb 及 Rc 一起成為 Rb 及 Rc 與結合的氮原子一起成為可具有 1 或複數個取代基之 4~7 員之脂環式含氮雜環基的場合，該 4~7 員之脂環式含氮雜環部分為吡啶環、吡咯啉環、嗎福啉環、哌啶環或哌啶環。

[9]如[1]~[8]中任一項記載之化合物或其鹽，其中 Rb 、 Rc 及 Rb 和 Rc 與結合的氮原子所形成的基為選自下述之式 $\text{Rbc1}\sim\text{Rbc80}$ 之 1 者：

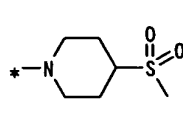




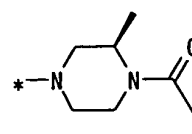
Rbc47



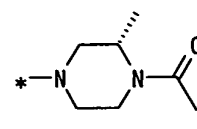
Rbc48



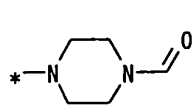
Rbc49



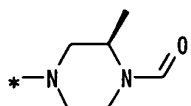
Rbc50



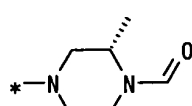
Rbc51



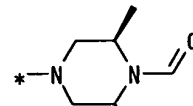
Rbc52



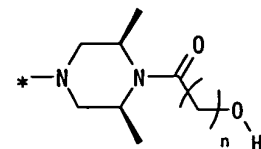
Rbc53



Rbc54

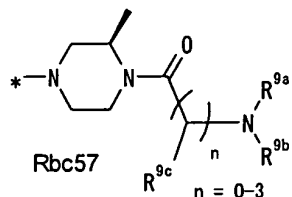


Rbc55

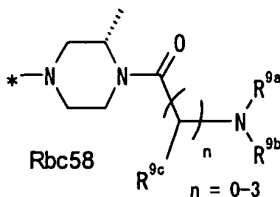


Rbc56

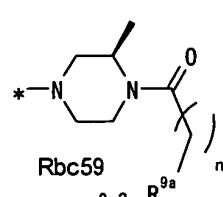
n = 0-3



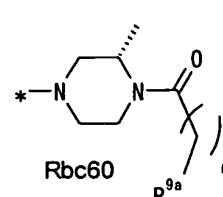
Rbc57

R^{9c}
n = 0-3

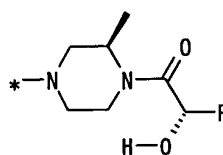
Rbc58

R^{9c}
n = 0-3

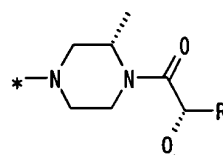
Rbc59

R^{9a}
n = 0-3

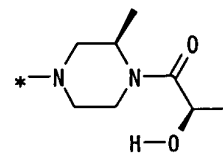
Rbc60

R^{9a}
n = 0-3

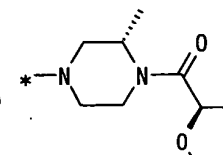
Rbc61



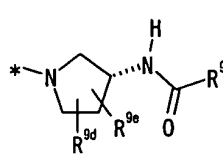
Rbc62



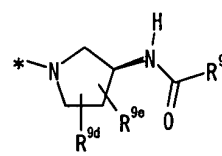
Rbc63



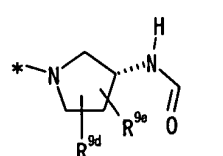
Rbc64



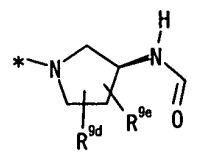
Rbc65



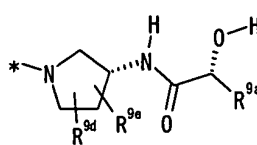
Rbc66



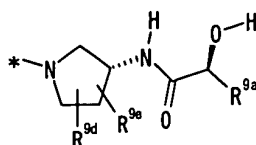
Rbc67



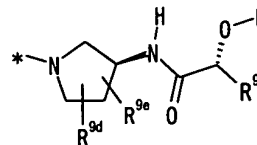
Rbc68



Rbc69



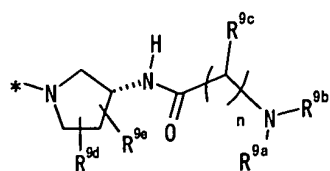
Rbc70



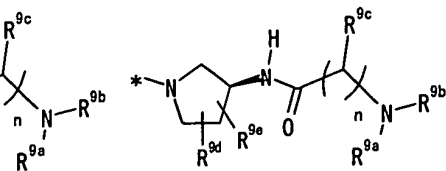
Rbc71



Rbc72

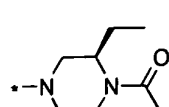


Rbc73

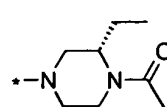


Rbc74

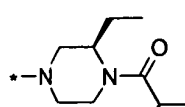
n = 0-3



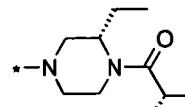
Rbc75



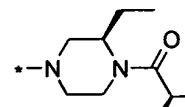
Rbc76



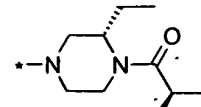
Rbc77



Rbc78



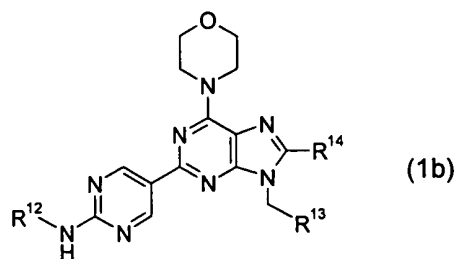
Rbc79



Rbc80

(式 Rbc1~Rbc80 中, R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立表示 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羧基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基、或可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基; R^{9d} 及 R^{9e} 各自獨立表示 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羧基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基、氫原子、羥基、胺基、 $NH-R^{10}$ 所代表的基或 $NR^{10}R^{11}$ 所代表的基)。

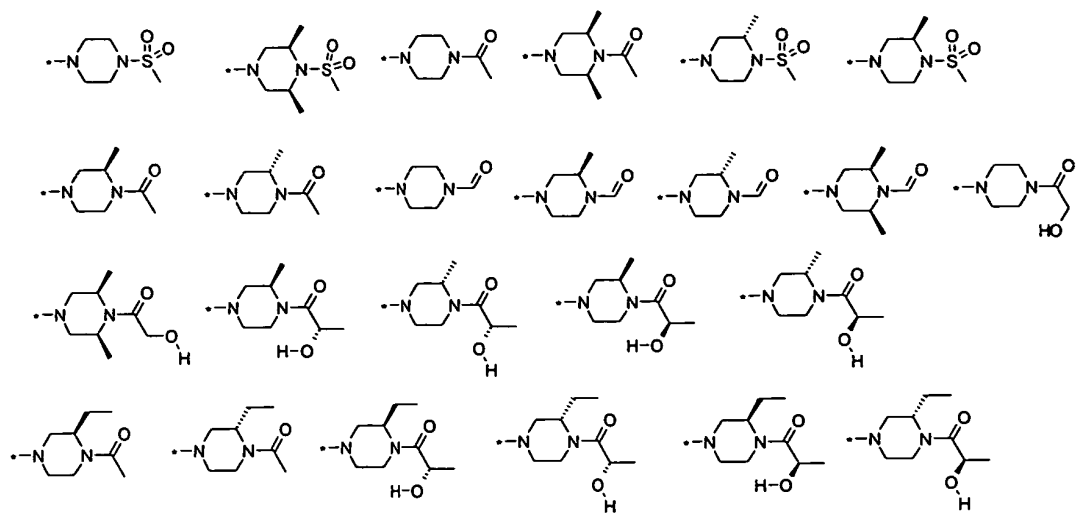
[10]下述一般式 (1b) 所代表之化合物或其鹽



[式中, R^{12} 表示甲基或氫原子;

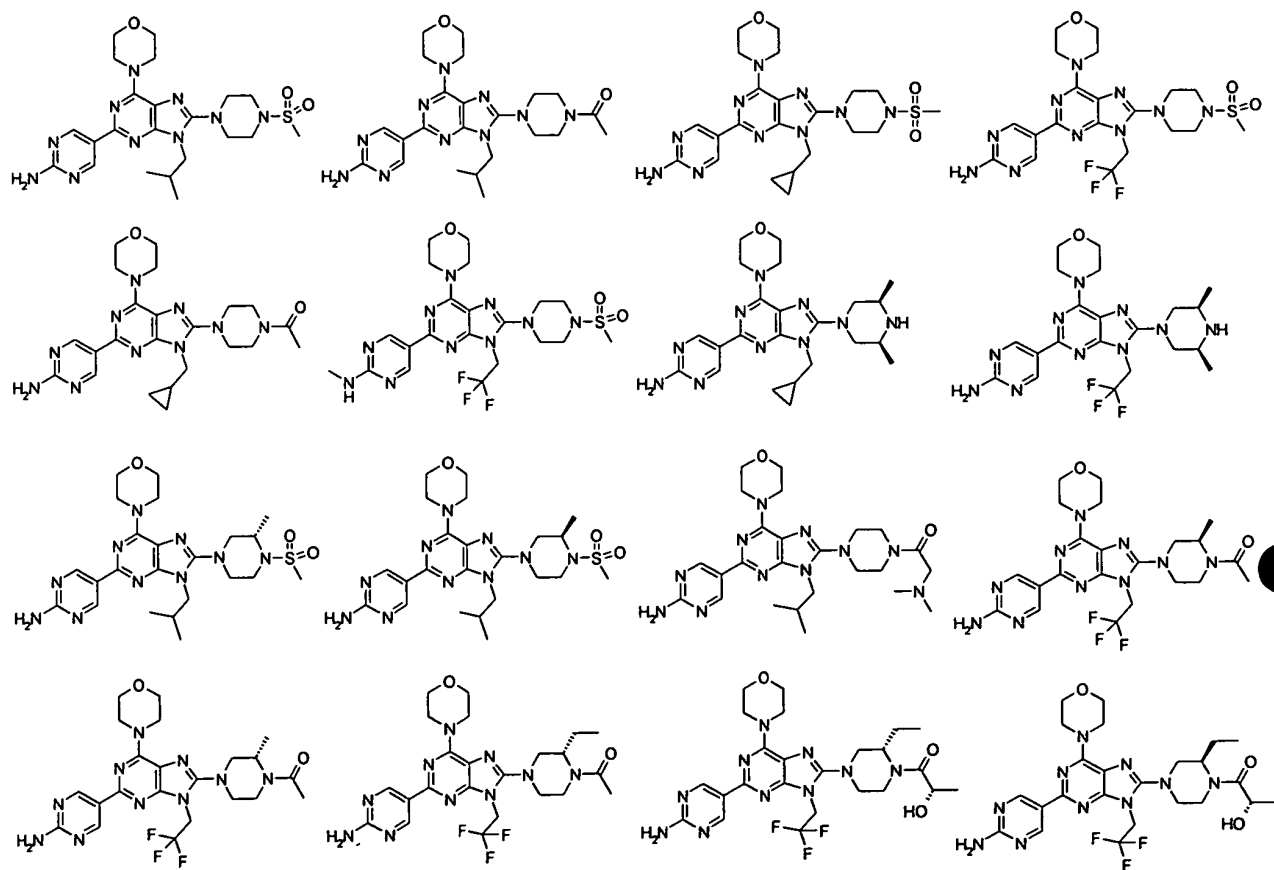
R^{13} 表示可具有 1~3 個鹵素原子作為取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基、或 $C_3\sim C_8$ 環烷基;

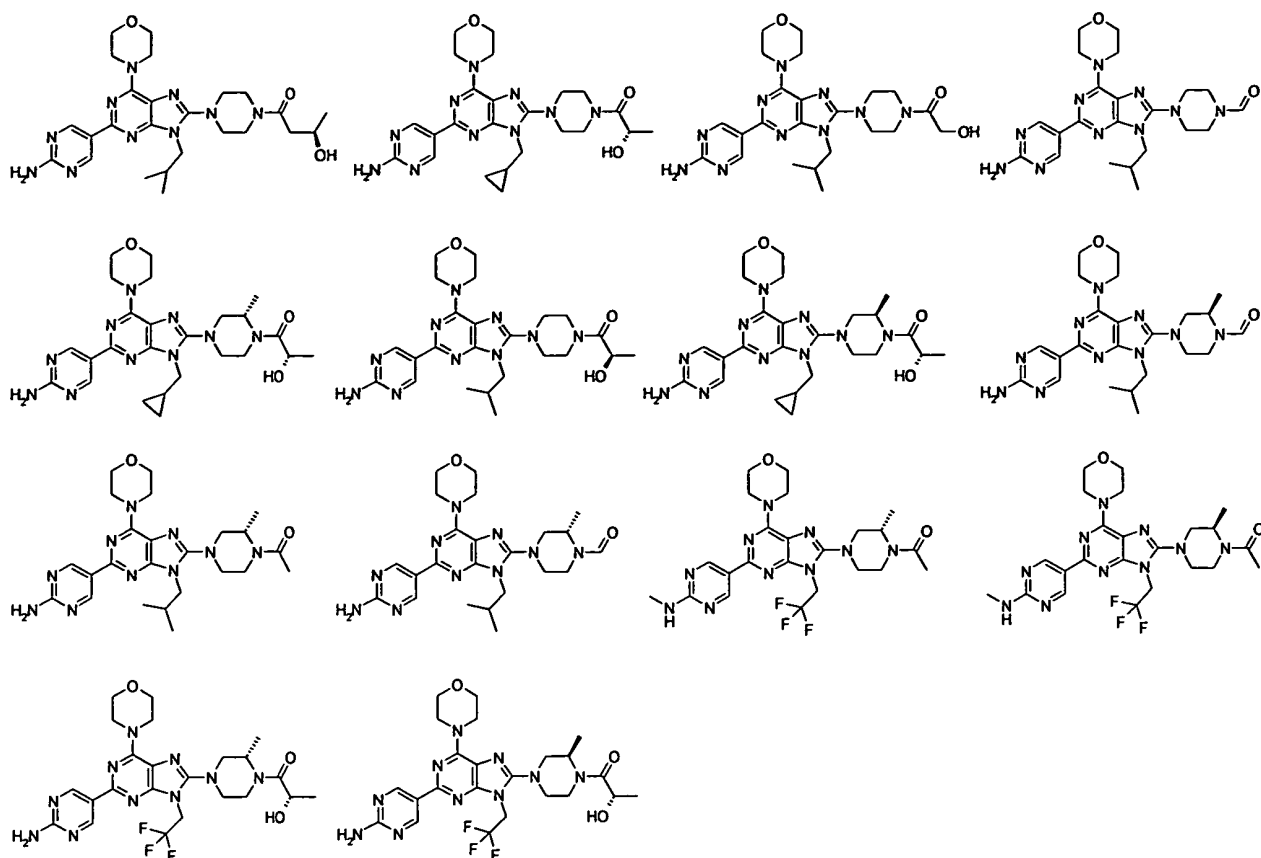
R^{14} 表示選自下述群之 1 個基:



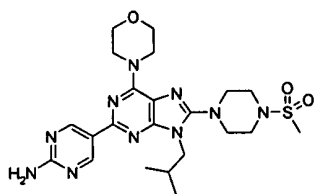
】。

[11] 一種選自下述群之 1 之化合物或其鹽，

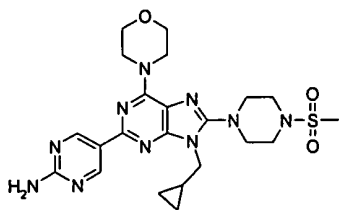




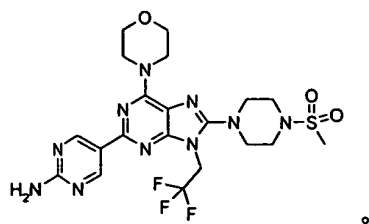
[12]一種下述式所代表之化合物，



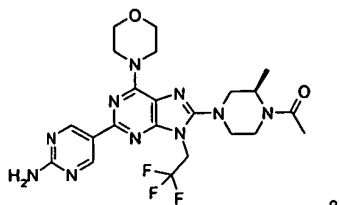
[13]一種下述式所代表之化合物，



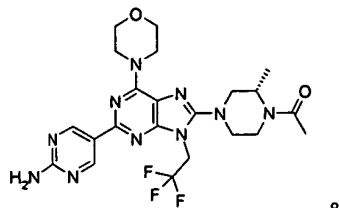
[14]一種下述式所代表之化合物，



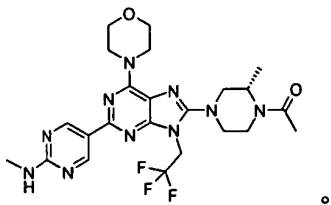
[15]一種下述式所代表之化合物，



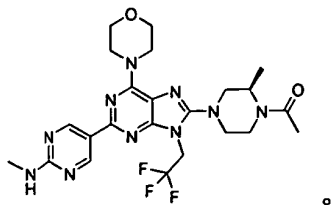
[16]一種下述式所代表之化合物，



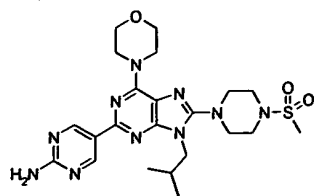
[17]一種下述式所代表之化合物，



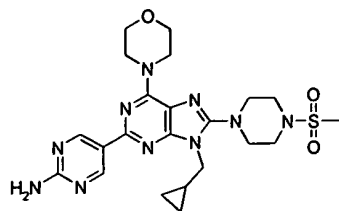
[18]一種下述式所代表之化合物，



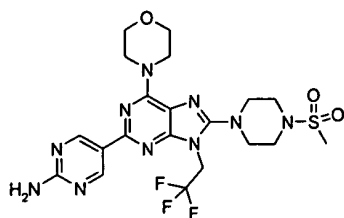
[19]一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



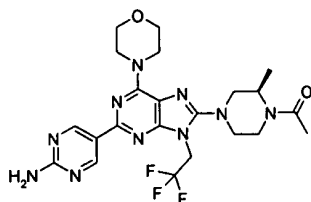
[20] 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



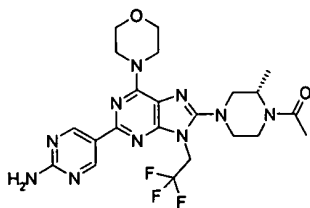
[21] 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



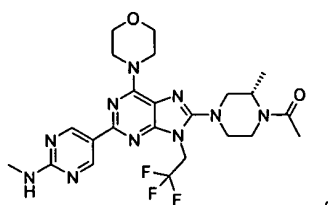
[22] 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



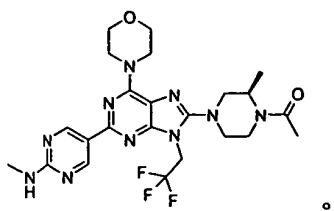
[23] 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



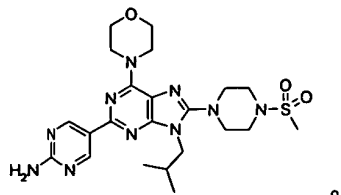
[24] 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



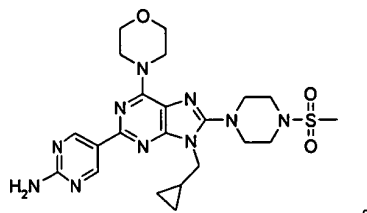
[25]一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



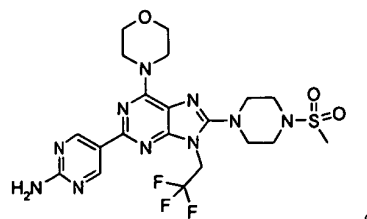
[26]一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



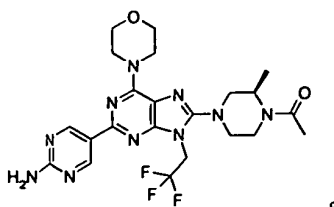
[27]一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



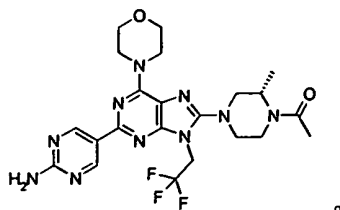
[28]一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



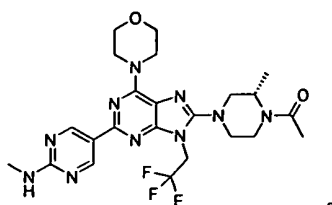
[29]一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



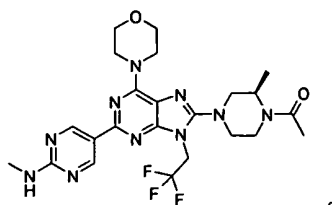
[30]一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



[31]一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



[32]一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



[33]一種磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidyl inositol 3-kinase : PI3K) 抑制劑，其含有如 [1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽。

[34]一種雷帕黴素之哺乳類動物標的 (mTOR) 之抑制劑，其含有如 [1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽。

[35]一種磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidyl inositol 3-kinase : PI3K) 及雷帕黴素之哺乳類動物標的 (mTOR) 之抑制劑，其含有如 [1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽。

[36]一種醫藥，其含有如 [1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽為有效成分。

[37]一種抗腫瘤劑，其含有如 [1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽為有效成分。

[38]如[37]項中記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為選自腦腫瘤、子宮癌、肺癌、乳癌、大腸癌、胃癌、前列腺癌及惡性黑色素瘤任一者。

[39]一種醫藥組成物，其含有如[1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽及藥學上可許容的載體。

[40]一種可觀察到 PTEN（同源性磷酸酶-張力蛋白）之變異的腫瘤之治療劑，其以如[1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽為有效成分。

[41]一種可觀察到磷脂酰肌醇 3-激酶（Phosphatidylinositol 3-kinase：PI3K）之過度表現的腫瘤之治療劑，其以如[1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽為有效成分。

[42]一種可觀察到磷脂酰肌醇 3-激酶（Phosphatidylinositol 3-kinase：PI3K）之變異的腫瘤之治療劑，其以如[1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽為有效成分。

[43]一種可觀察到 Akt 之磷酸化亢進的腫瘤之治療劑，其以如[1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽為有效成分。

[44]一種腫瘤之治療方法，其特徵為投與如[1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽。

[45]如[44]中記載之治療方法，其中腫瘤為選自腦腫瘤、子宮癌、肺癌、乳癌、大腸癌、胃癌、前列腺癌及惡性黑色素瘤任一者。

[46]一種可觀察到 PTEN（同源性磷酸酶-張力蛋白）之變異的腫瘤之治療方法，其特徵為投與如[1]~[18]項中任一

項記載之化合物或其鹽。

[47]一種可觀察到磷脂醯肌醇 3-激酶 (Phosphatidyl inositol 3-kinase : PI3K) 之過度表現的腫瘤之治療方法，其特徵為投與如 [1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽。

[48]一種可觀察到磷脂醯肌醇 3-激酶 (Phosphatidyl inositol 3-kinase : PI3K) 之變異的腫瘤之治療方法，其特徵為投與如 [1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽。

[49]一種可觀察到 Akt 之磷酸化亢進的腫瘤之治療方法，其特徵為投與如 [1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽。

[50]一種如 [1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽之醫藥製造之用途。

[51]一種如 [1]~[18]項中任一項記載之化合物或其鹽之抗腫瘤劑製造用之用途。

發明之效果

本發明之 6-嗎福啉基嘌呤衍生物顯示 PI3K 抑制活性、mTOR 抑制活性、及抗腫瘤活性，故可使用作為強力抗腫瘤劑。

【實施方式】

實施發明用之形態

以下說明關於本說明書中之取代基。

於本說明書，「C₁~C₆ 烷基」或，C₁~C₆ 烷基胺基、二 C₁~C₆ 烷基胺基、C₁~C₆ 烷基磺醯基、C₁~C₆ 烷基胺基 C₁~C₆ 烷基、C₁~C₆ 烷基羰基、C₁~C₆ 烷基胺基 C₁~C₆ 烷基羰基、

$C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基羰基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基磺醯基、二烷基胺基磺醯基及二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基羰基等之「 $C_1\sim C_6$ 烷基」部分係指由碳數 1~6 之直鏈狀或分枝鏈狀之飽和烴所組成之一價基，例如，可列舉甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基或第三丁基等。

於本說明書，所謂「 $C_1\sim C_6$ 烷氧基」係表示由上述之 $C_1\sim C_6$ 烷基所形成的 $C_1\sim C_6$ 烷基氧基，例如，可列舉甲氧基、乙氧基、n-丙氧基或異丙氧基。

於本說明書，所謂「 $C_3\sim C_8$ 環烷基」，或 $C_3\sim C_8$ 環烷基羰基等之「 $C_3\sim C_8$ 環烷基」部分係指由碳數 3~8 之環狀飽和烴而成的基。作為「 $C_3\sim C_8$ 環烷基」，可列舉環丙基、環丁基、環己基等。

於本說明書，所謂「 $C_1\sim C_6$ 伸烷基」係指由碳數 1~6 之直鏈狀或分枝鏈狀之飽和烴而成的二價基。作為「 $C_1\sim C_6$ 伸烷基」，例如，可列舉亞甲基、伸乙基、三亞甲基、異伸丙基、四亞甲基等。

於本說明書，「 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基」或 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基等之「 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基」部分係指上述 $C_1\sim C_6$ 烷基於磺醯基取代的基。可列舉甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基等。

於本說明書，「 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基」，或二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基羰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、 $C_1\sim C_6$

烷基胺基磺醯基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基磺醯基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基羰基及二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基等之「 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基」部分係指上述 $C_1\sim C_6$ 烷基於胺基取代的基。其中，「二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基」表示 2 個之 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的場合。2 個之 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的場合，此等之 $C_1\sim C_6$ 烷基可相同亦可相異。作為「 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基」，例如，可列舉甲基胺基、乙基胺基等，作為「二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基」，可列舉二甲基胺基、二乙基胺基或甲基乙基胺基等。

於本說明書，所謂「酮基」，只要未特別提及，意指「 $=O$ 」所代表的基。

於本說明書，「 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基」，或 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基胺基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基及雜芳基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基等之「 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基」，意指上述 $C_1\sim C_6$ 烷基於羰基（ $C=O$ ）取代的基。同樣地，所謂「 $C_3\sim C_8$ 環烷基羰基」係指上述 $C_3\sim C_8$ 環烷基於羰基（ $C=O$ ）取代的基。

於本說明書，所謂「氟 $C_1\sim C_6$ 烷基」意指 1 或複數個之氟基取代的上述 $C_1\sim C_6$ 烷基。取代的氟基以 1~3 個為較佳。作為「氟 $C_1\sim C_6$ 烷基」，例如，可列舉氟甲基或氟乙基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基、三氟乙基等。

於本說明書，所謂「羟基 $C_1\sim C_6$ 烷基」係指 1 或複數個羟基取代的上述 $C_1\sim C_6$ 烷基。取代的羟基以 1~3 個為較佳。作為「羟基 $C_1\sim C_6$ 烷基」，例如，可列舉羟基甲基或羟基乙

基等。

於本說明書，所謂「 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基」意指上述 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基於上述 $C_1\sim C_6$ 烷基取代的基。

於本說明書，所謂「 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基」，係指上述中，上述「 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基」於「 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基」取代的基。

於本說明書，所謂「 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基」係指上述「 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基」於上述「 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基」取代的基。

於本說明書，所謂「二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基」係指上述「二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基」於上述「 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基」取代的基。

於本說明書，所謂「 $C_3\sim C_8$ 環烷基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基」係指上述「 $C_3\sim C_8$ 環烷基」於上述「 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基」取代的基。

於本說明書，所謂「 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基羰基」係指上述 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基於羰基取代的基。

於本說明書，所謂「 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基磺醯基」係指上述 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基於磺醯基取代的基。

於本說明書，所謂「二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基磺醯基」係指上述二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基於磺醯基取代的基。

於本說明書，所謂「二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基」係指上述二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基於上述 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基取代的基。

於本說明書，所謂「二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基羰基」係指上述二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基於羰基取代的基。

於本說明書，所謂「 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基胺基」係指上述 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基於胺基取代的基。

於本說明書，「芳基」、芳基磺醯基等之「芳基」部分意指芳香族烴環基，例如，可列舉苯基、萘基，可於任一位置結合。

於本說明書，「雜芳基」、雜芳基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、雜芳基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基等之「雜芳基」部分係指環之構成原子除碳以外還含有 1 或複數個氮原子、硫原子或氧原子的 5 或 6 員之芳香族雜環基，例如，可列舉咪唑基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒咭基等。此等「雜芳基」對磺醯基等之結合可於任一位置。

於本說明書，所謂「含 1 或 2 個氮原子的 6 員芳香族含氮雜環基」係指由至少含有 1 或 2 個氮原子作為環構造之構成原子之不飽和之 6 員雜環化合物導出的基。此 6 員之芳香族含氮雜環基可於任一位置結合。作為含 1 或 2 個氮原子的 6 員芳香族含氮雜環基，例如，可列舉由吡啶、嗒咭或嘧啶導出的基。

於本說明書，所謂「4~7 員之脂環式含氮雜環基」，係指由至少含有 1 個氮原子作為環構造之構成原子之飽和之 4~7 員之雜環化合物導出的基，該基可於任一位置結合。作為 4~7 員之脂環式含氮雜環基，例如，可列舉由吡丁啶、吡咯啶、咪唑啶、三唑啶、噁唑啶、噻唑啶、哌啶、哌咭、嗎

福啉、硫嗎福啉、高嗎福啉或高哌啉導出的基等。

於本說明書，所謂「芳基磺醯基」係指上述「芳基」於磺醯基取代的基，例如，可列舉苯磺醯基。

於本說明書，所謂「雜芳基磺醯基」係指上述雜芳基於磺醯基取代的基。

於本說明書，所謂「雜芳基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基」係指上述雜芳基於上述 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基取代的基。

於本說明書，所謂「雜芳基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基」係指上述雜芳基取代上述 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基的基。

其次，說明關於一般式 (1) 之各取代基。

R^1 及 R^2 各自獨立表示可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個取代基之芳基或氫原子。

其中，作為「可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基」之取代基及「可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基」之取代基，以 1 或複數個之鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基或酮基為較佳；作為「可具有 1 或複數個取代基之芳基」之取代基，以 1 或複數個之鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基胺基為較佳。具有複數個取代基的場合，可於同一原子上亦可於相異的原子上。

作為 R^1 及 R^2 ，各自獨立為可具有 1 或複數個取代基之

$C_1 \sim C_6$ 烷基或氫原子為較佳， $C_1 \sim C_6$ 烷基或氫原子為更佳，任一者為 $C_1 \sim C_6$ 烷基時另一者為氫原子，或 R^1 與 R^2 皆為氫原子者為特佳。

X 表示可具有 1 或複數個取代基之含 1 或 2 個氮原子的 6 員芳香族含氮雜環基。作為 X，可列舉由吡啶、嗒咭或嘧啶導出的基。X 對於一般式 (1) 中之咪唑并嘧啶環可於任一位置結合。作為 X，由嘧啶導出的基為較佳，相對於咪唑并嘧啶環，以第 2 位之位置結合者為特佳。

X 為無取代，或以具有後述之 R^3 所示的取代基者為較佳。

R^3 意指上述構成 X 的碳原子上之 1 或複數個之取代基。 R^3 可為任一碳原子上之取代基。

作為 R^3 ，以各自獨立為可具有 1 或複數個取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可具有 1 或複數個取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個取代基之二 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基、 $C_3 \sim C_8$ 環烷基、胺基、鹵素基或羥基為較佳。

其中，作為「可具有 1 或複數個取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基」、「可具有 1 或複數個取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」、「可具有 1 或複數個取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基」、「可具有 1 或複數個取代基之二 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基」及「可具有 1 或複數個取代基之 $C_3 \sim C_8$ 環烷基」之取代，以 1 或複數個之鹵素原子、羥基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_3 \sim C_8$ 環烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基、二 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基 $C_1 \sim C_6$

烷基或酮基為較佳。

作為 R^3 ，各自獨立為可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基為更佳。

R^{3a} 及 R^{3b} 意指於上述 X 為由嘧啶導出的基的場合，構成 X 的碳原子上之基。 R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立為上述 R^3 之較佳者，以所述取代基或氫原子為較佳， $C_1\sim C_6$ 烷基、鹵 $C_1\sim C_6$ 烷基或氫原子（X 為無取代）者為更佳。

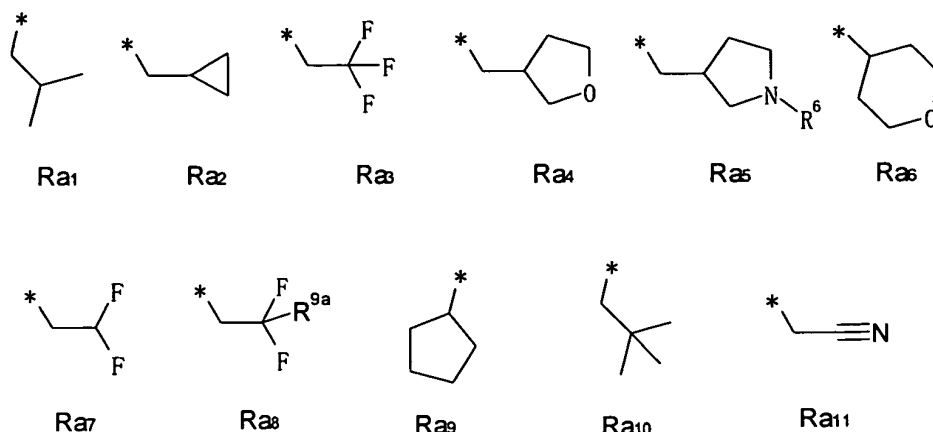
R^4 意指可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基或氫原子者。 R^4 為構成一般式（1）中之嗎福啉環的任一碳原子上之取代基，可為任一碳原子上之取代基。其中，作為「可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基」之取代基，以鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基或酮基為較佳。作為 R^4 ，以 $C_1\sim C_6$ 烷基或氫原子為較佳。

R_a 表示 $-Y-R^5$ 所代表的基，其中 Y 表示單鍵或 $C_1\sim C_6$ 伸烷基， R^5 表示可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個取代基之四氫呋喃基、可具有 1 或複數個取代基之四氫吡喃基、可具有 1 或複數個取代基之吡咯啉基、可具有 1 或複數個取代基之哌啉基或可具有 1 或複數個取代基之吡啉基。

其中，作為「可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基」之取代基，以 1 或複數個之鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、二

$C_1\sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基或酮基為較佳；作為「可具有 1 或複數個取代基之四氫呋喃基」、「可具有 1 或複數個取代基之四氫吡喃基」及「可具有 1 或複數個取代基之吡啶基」之取代基，以 1 或複數個之鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基胺基為較佳；作為「可具有 1 或複數個取代基之吡咯啶基」及「可具有 1 或複數個取代基之吡啶基」之取代基，以 1 或複數個之鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基羰基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、或可具有 1 或複數個取代基之芳基羰基為較佳。其中，作為「可具有 1 或複數個取代基之芳基羰基」之取代基，以鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基或酮基為較佳。

作為 R_a ， Y 為單鍵或直鏈之 $C_1\sim C_3$ 伸烷基， R^5 為 $C_1\sim C_6$ 烷基、以 1~3 個之鹵素原子取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、四氫呋喃基、可具有 1 或複數個取代基之吡咯啶基、四氫吡喃基為較佳；由下述之式 $R_{a1}\sim R_{a11}$ 選擇之任 1 個基為更佳：



(式 Ra_5 中， R^6 表示 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 或 $-\text{COR}^8$ ，其中 R^8 表示可具有 1 或複數個取代基之 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基或可具有 1 或複數個取代基之芳基；式 Ra_8 中， R^{9a} 表示 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 環烷基、胺基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基胺基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、二 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基胺基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、羥基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、羧基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、選自上述 A 群之 1 或複數個之可具有 1 或複數個取代基之芳基、或選自上述 A 群之 1 或複數個之可具有 1 或複數個取代基之雜芳基)。作為 R^8 之「可具有 1 或複數個取代基之 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基」及「可具有 1 或複數個取代基之芳基」之取代基，以鹵素原子、羥基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基、胺基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基胺基、二 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基胺基、氰基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基胺基 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基或酮基為較佳。

再者，作為 Ra ， Y 為單鍵， R^5 為 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、經 1~3 個之鹵素原子取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基或經 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 環烷基取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基為更佳。

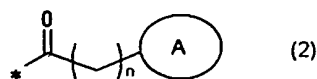
作為 R^{9a} ，以甲基、乙基、三氟甲基或五氟乙基為較佳。

Rb 及 Rc 各自獨立表示可具有 1 或複數個取代基之 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、或氫原子，或 Rb 及 Rc 一起成為 Rb 及 Rc 與結

合的氮原子可一起成爲可具有 1 或複數個取代基之 4~7 員之脂環式含氮雜環基。

其中，作爲「可具有 1 或複數個取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基」之取代基，及「Rb 及 Rc 一起成爲 Rb 及 Rc 與結合的氮原子可一起成爲可具有 1 或複數個取代基之 4~7 員之脂環式含氮雜環基的場合」之取代基，以選自鹵素原子、羥基、甲醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_3\sim C_8$ 環烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可

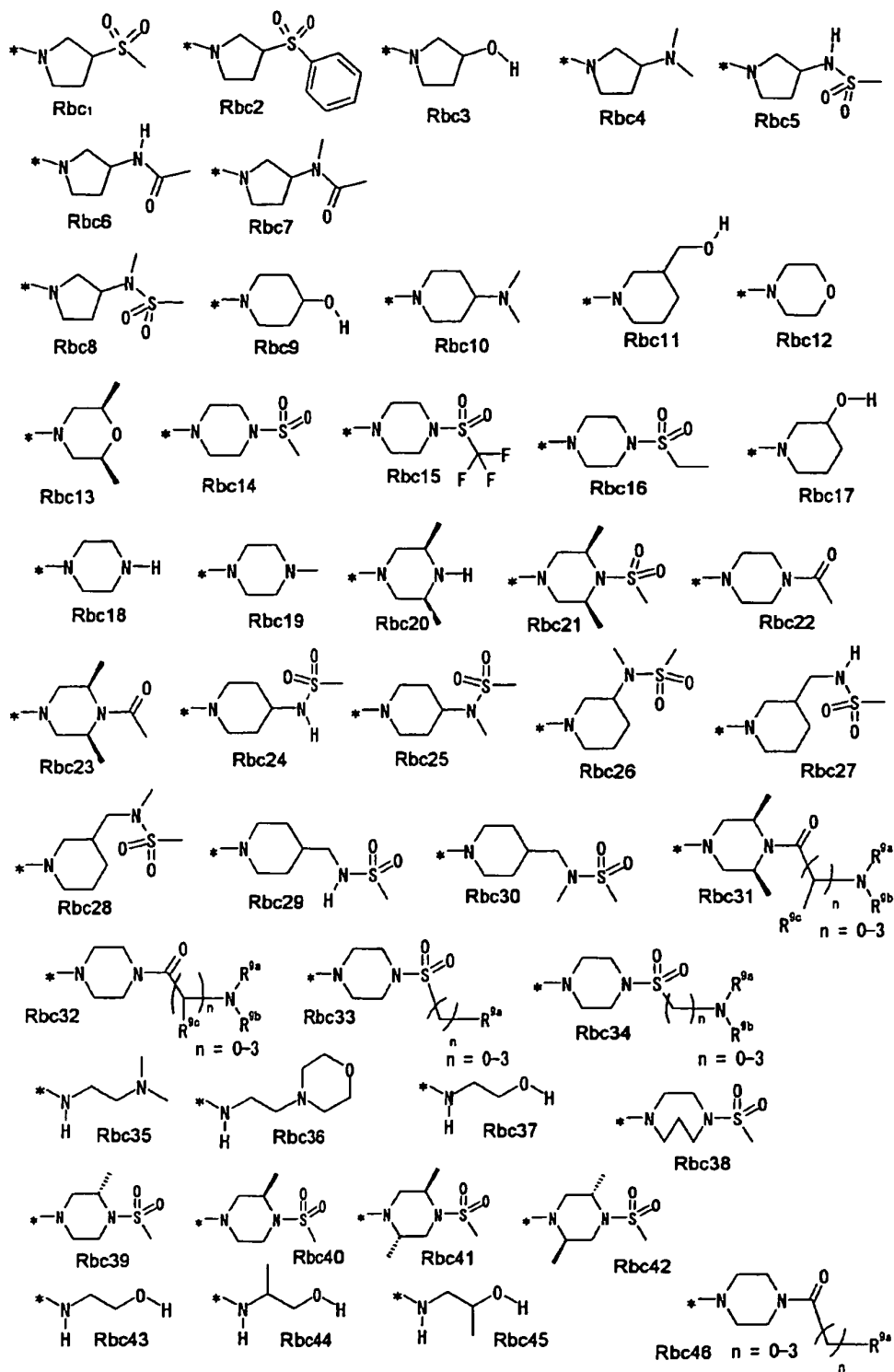
具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、氰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、酮基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_3\sim C_8$ 環烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_3\sim C_8$ 環烷基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、下述一般式 (2) 所代表的基

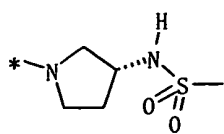


(一般式(2)中， n 為0~3任一者，環A為吡啶環、吡咯環、吡啶環、嗎福啉環、哌啶環之任一者，構成該環的碳原子為可具有1或複數個選自上述A群之取代基)為較佳。

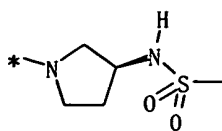
Rb及Rc一起成為Rb及Rc與結合的氮原子一起成為可具有1或複數個取代基之4~7員之脂環式含氮雜環基的場合，該4~7員之脂環式含氮雜環部分以吡啶環、吡咯環、嗎福啉環、哌啶環或哌啶環為較佳，哌啶環為更佳。

作為Rb及Rc，任一者為可具有1或複數個取代基之 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基且另一者為氫原子，或Rb及Rc一起成為Rb及Rc與結合的氮原子一起成為具有取代基的4~7員之脂環式含氮雜環基者為較佳，Rb、Rc，及Rb及Rc與結合的氮原子所形成的基，選自下述之式Rbc1~Rbc80任一者：

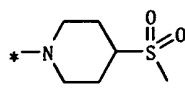




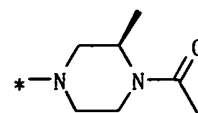
Rbc47



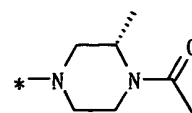
Rbc48



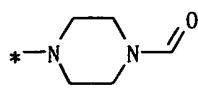
Rbc49



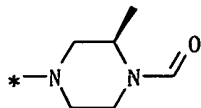
Rbc50



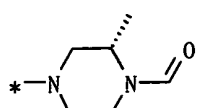
Rbc51



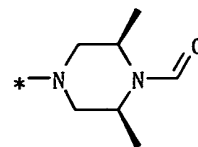
Rbc52



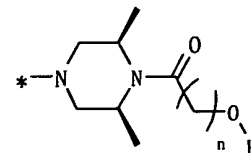
Rbc53



Rbc54

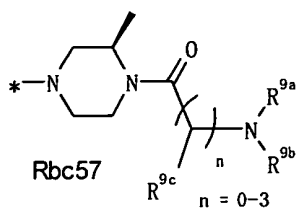


Rbc55



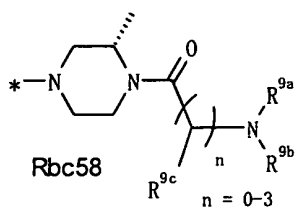
Rbc56

n = 0-3



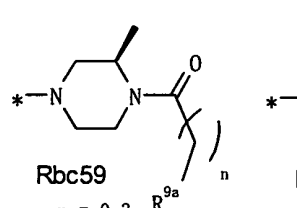
Rbc57

n = 0-3



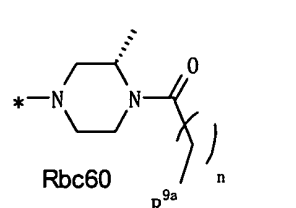
Rbc58

n = 0-3



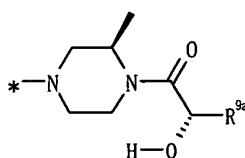
Rbc59

n = 0-3

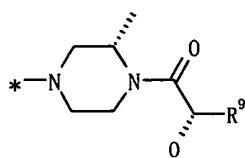


Rbc60

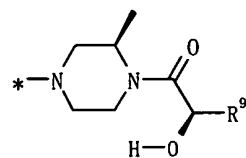
n = 0-3



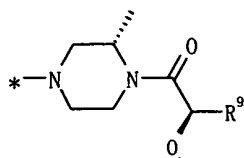
Rbc61



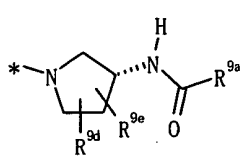
Rbc62



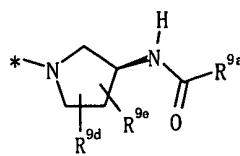
Rbc63



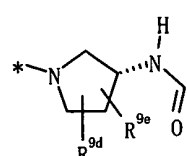
Rbc64



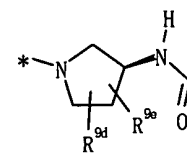
Rbc65



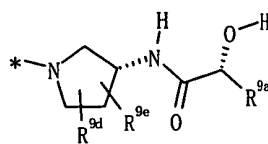
Rbc66



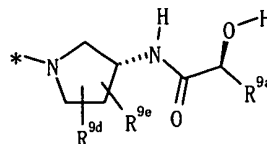
Rbc67



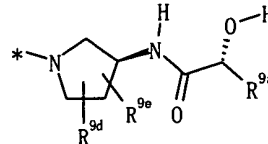
Rbc68



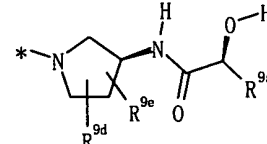
Rbc69



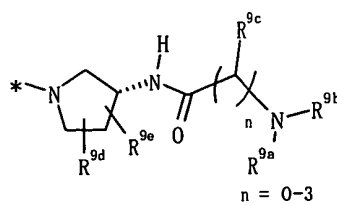
Rbc70



Rbc71

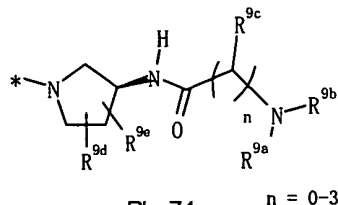


Rbc72



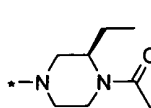
Rbc73

n = 0-3

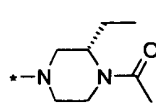


Rbc74

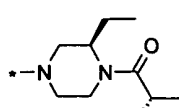
n = 0-3



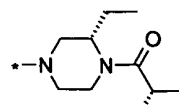
Rbc75



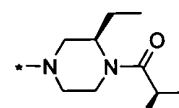
Rbc76



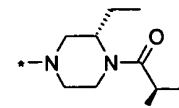
Rbc77



Rbc78

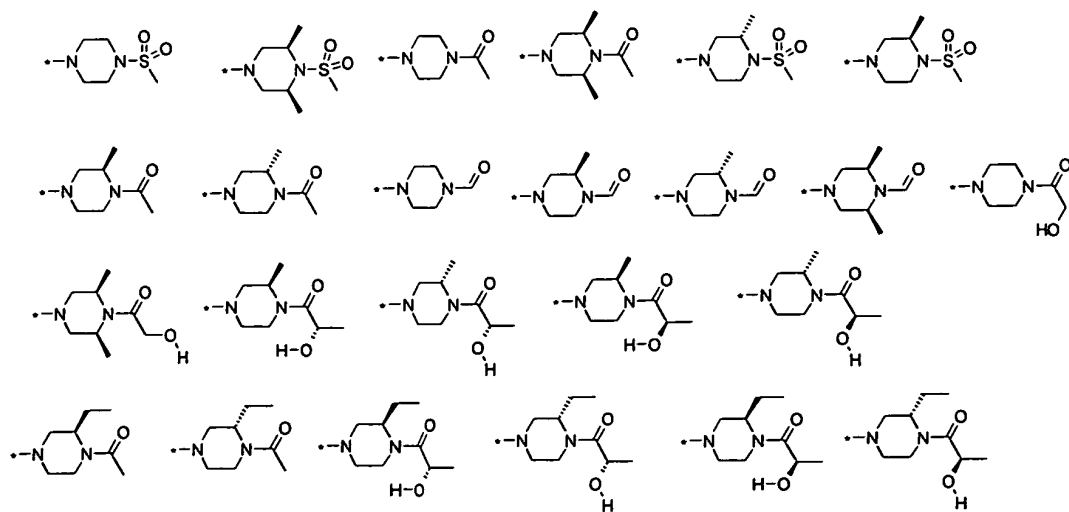


Rbc79



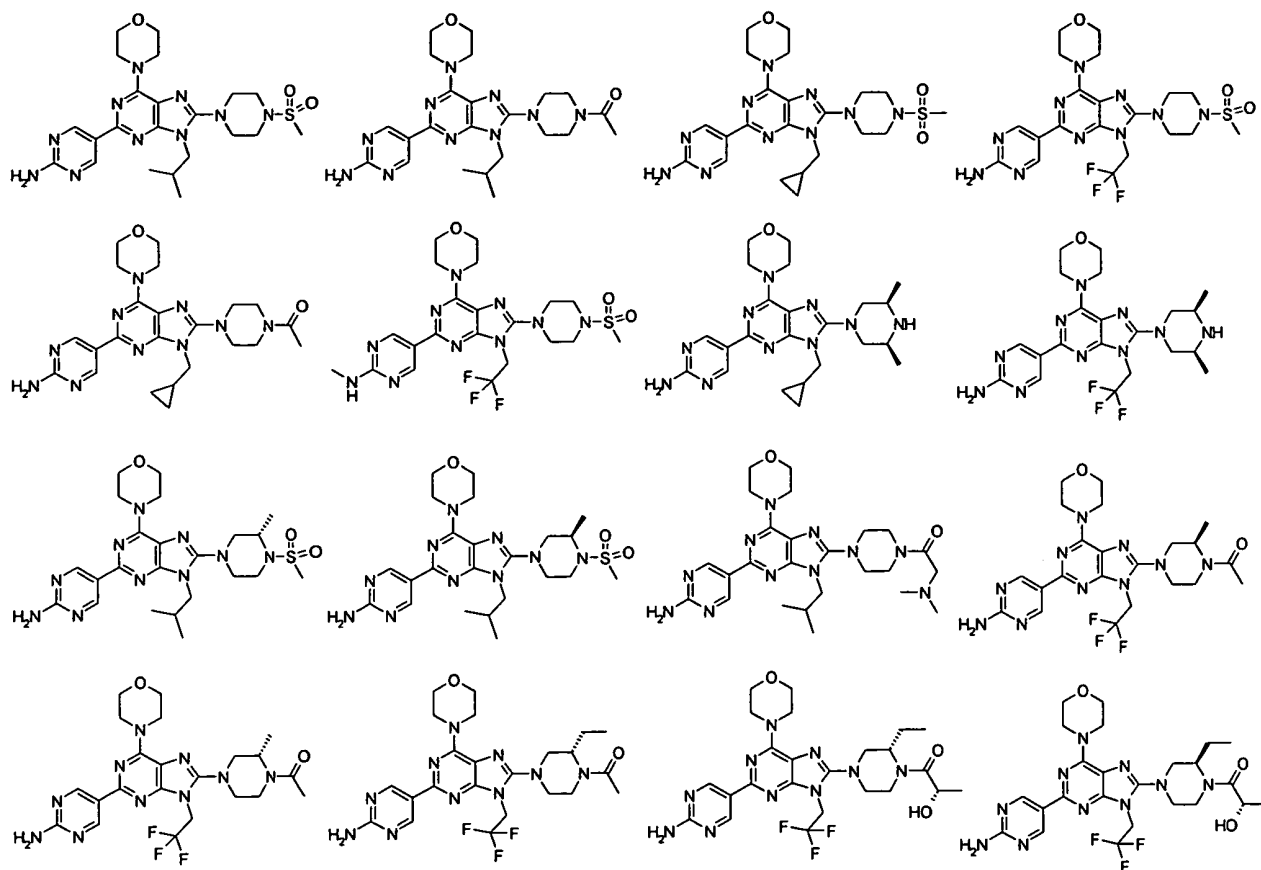
Rbc80

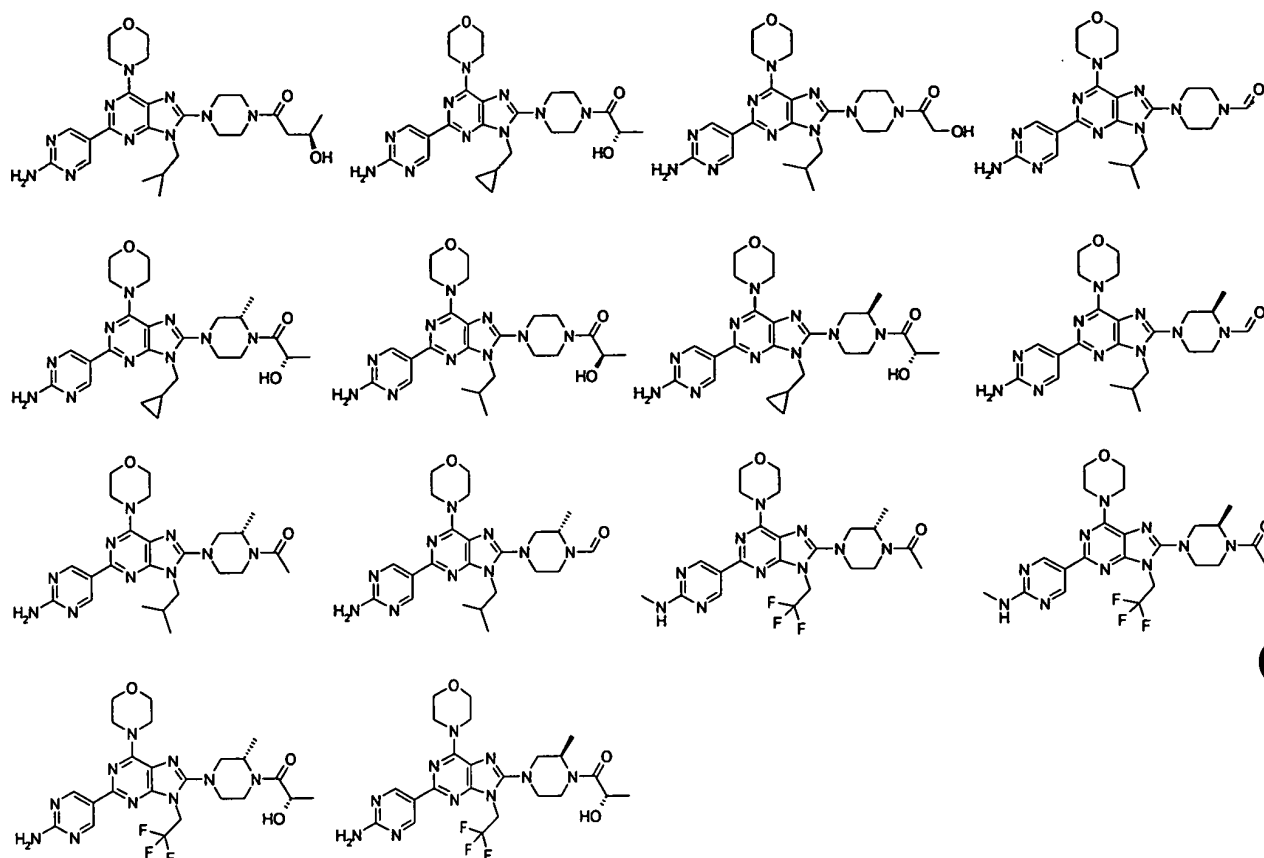
(式 Rbc1~Rbc80 中, R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立表示 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羧基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基、或可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基; R^{9d} 及 R^{9e} 各自獨立表示 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羧基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基、氫原子、羥基、胺基、 $NH-R^{10}$ 所代表的基或 $NR^{10}R^{11}$ 所代表的基) 為更佳。其中, 作為「可具有 1 或複數個取代基之芳基」及「可具有 1 或複數個取代基之雜芳基」之取代基, 以鹵素原子、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、胺基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基或酮基為較佳; 再者, 選自下述群之 1 個基者為更佳:



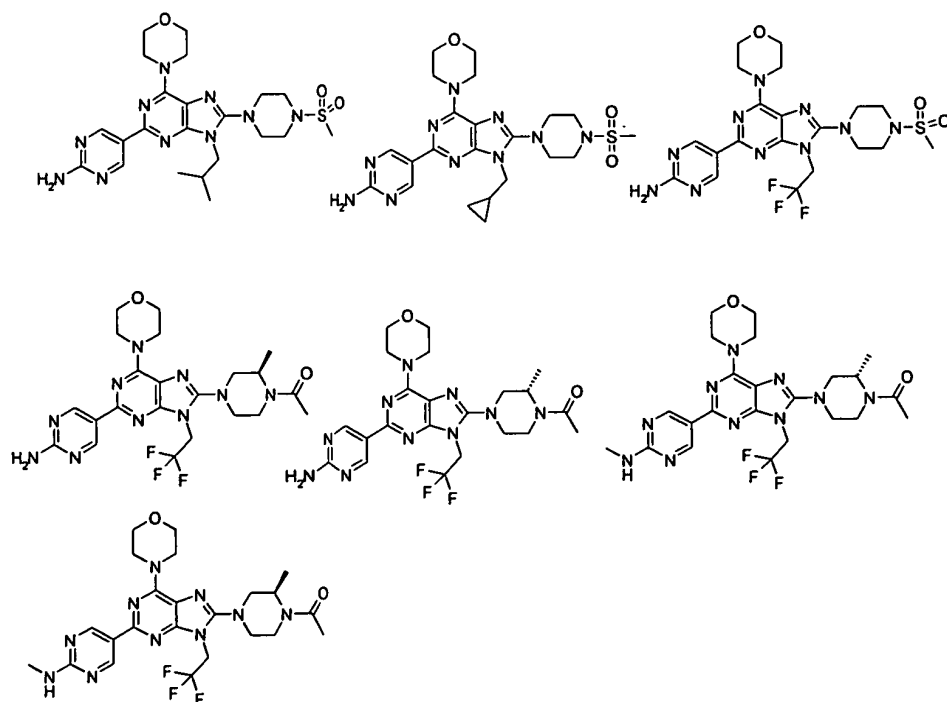
再者，一般式（1）之化合物以實施例任一者，及/或後述之表 1~18 記載之化合物者為較佳。

又，一般式（1）之化合物為選自下述群之 1 個基者為較佳：





；選自下述群之 1 個基者為更佳



本發明之一般式 (1) 所代表之化合物，依所欲可作成醫藥上可容許的鹽。作為此等鹽，例如，可列舉鹽酸鹽、氫碘酸鹽等之鹵化氫酸鹽；硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸

鹽等之無機酸鹽；甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽等之低級烷磺酸鹽；苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽等之芳磺酸鹽；甲酸、乙酸、蘋果酸、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽等之有機酸鹽；及鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等之胺基酸鹽；甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽等之低級烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽等之芳磺酸鹽及硫酸鹽為較佳。

又，本發明之一般式（1）所代表之化合物，於具有羧基等之酸性基的場合，一般可形成鹼加成鹽。作為醫藥上可容許的鹽，例如，可列舉鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等之鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等之鹼土類金屬鹽；銨鹽等之無機鹽；二苄基胺鹽、嗎福啉鹽、苯基甘胺酸烷基酯鹽、伸乙基二胺鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽、二乙基胺鹽、三乙基胺鹽、環己基胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苄基伸乙基二胺鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基-N-（2-苯基乙氧基）胺鹽、哌啶鹽、四甲基銨鹽、參（羥基甲基）胺基甲烷鹽等之有機胺鹽等。

本發明之一般式（1）所代表之化合物亦可以游離體或溶劑化物存在。作為溶劑化物，只要為醫藥上可容許者並未特別限定，具體而言，以水合物、乙醇合物等為較佳。又，一般式（1）所代表之本發明化合物中存有氮原子的場合，可成為N-氧化物體，此等之溶劑化物及N-氧化物體亦包含於本發明之範圍。

本發明之一般式（1）所代表之化合物依取代基之種類或組合，可以順式體、反式體等之幾何異構物、互變異構物

或 d 體、l 體等之光學異構物等之各種異構物存在，本發明之化合物於未特別限定的場合亦包含此等全部之異構物、立體異構物及任一比率之此等異構物及立體異構物的混合物。

本發明之一般式 (1) 所代表之化合物於構成的原子之一個或複數個亦有含有非天然比率之原子同位素的情形。作為原子同位素，例如，可列舉重氫 (^2H)、氚 (^3H)、碘-125、(^{125}I) 或碳-14 (^{14}C) 等。此等之化合物有用於作為治療或預防劑、研究試藥，例如，分析試藥、及診斷劑，例如，活體內影像診斷劑。一般式 (1) 所代表之化合物之全部之同位素變異體不論是否為放射性，皆包含於本發明之範疇。

又，本發明，活體內之生理條件下經酵素或胃酸等反應而變換為本發明之醫藥組成物之有效成分的化合物 (1) 的化合物，即，造成酵素性氧化、還原、水解等而變化為化合物 (1) 的化合物或經胃酸等引起水解等而變化為化合物 (1) 的「醫藥上可容許的前藥化合物」亦包含於本發明。

作為上述前藥，可列舉：於化合物 (1) 有胺基存在的場合，此胺基為經醯基化、烷基化、磷酸化的化合物（例如，此胺基經二十醯基化、丙胺醯基化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧戊環-4-基) 甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯烷基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化、第三丁基化的化合物等）等；化合物 (1) 中存有羥基的場合，此羥基為經醯基化、烷基化、磷酸化、硼酸化的化合物（例如，此羥基經乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯基化、琥珀醯基化、反丁烯二醯基化、丙胺醯基化、二甲基胺

基甲基羰基化的化合物等)等。又, 化合物(1)中有羧基存在的場合, 可列舉此羧基爲經酯化、醯胺化的化合物(例如, 此羧基爲經乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、醯胺化或甲基醯胺化的化合物等)等。

本發明之化合物之前藥可依公知方法由化合物(1)製造。又, 本發明之化合物之前藥亦包含如廣川書店 1990 年刊「醫藥品之開發」, 第 7 卷, 分子設計, 第 163 頁~198 頁記載, 於生理的條件下變化爲化合物(1)者。

作爲本發明之一般式(1)所代表之化合物之具體例, 例如, 可列舉下述之化合物表 1~11 記載之化合物。此等之化合物可依據下述之〔製造法 1〕、〔製造法 2〕或實施例記載之方法合成。表 1~18 中之 R^1 、 R^2 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^4 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 A 、 B 、 D 、 E 各自意指下述一般式(1b)所示的基。

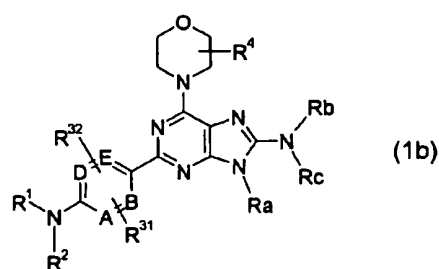


表 1

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbRc	A	B	D	E
A1	H	H	H	H	H	CH ₃		N	C	N	C
A2	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃		N	C	N	C
A3	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A4	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A5	H	H	H	H	H	CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A6	H	H	H	H	H	CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A7	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A8	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C
A9	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A10	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A11	H	H	4-CF ₃	H	H			N	C	N	C
A12	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A13	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A14	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A15	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

表 2

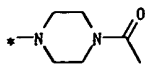
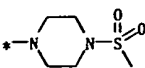
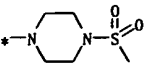
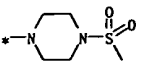
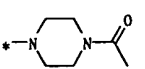
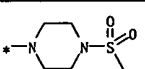
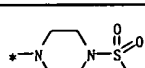
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbRc	A	B	D	E
A 16	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 17	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 18	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 19	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 20	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 21	H	H	4-CH ₃	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A 22	H	H	4-CH ₃	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A 23	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 24	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 25	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 26	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 27	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A 28	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C
A 29	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 30	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C

表 3

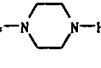
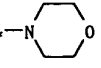
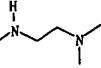
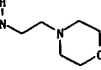
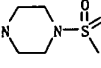
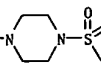
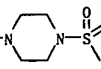
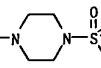
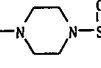
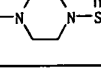
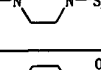
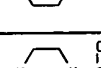
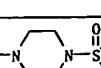
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A31	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A32	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A33	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A34	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A35	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A36	CH ₃	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A37	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A38	H	H	H	H	H			N	C	C	C
A39	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	C	C
A40	H	H	4-CF ₃	H	H			N	C	C	C
A41	CH ₃	H	H	H	H			N	C	C	C
A42	H	H	4-F	H	H			N	C	N	C
A43	H	H	4-NH ₂	H	H			N	C	N	C
A44	H	H	4-NHCH ₃	H	H			N	C	N	C
A45	H	H	4-NCH ₃ CH ₂ H	H	H			N	C	N	C

表 4

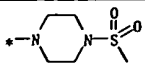
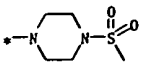
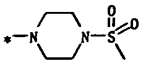
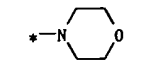
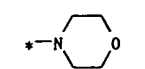
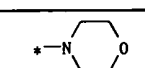
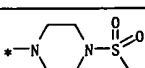
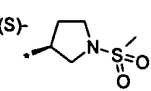
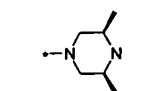
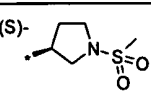
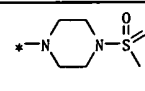
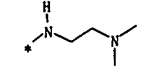
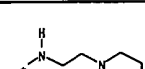
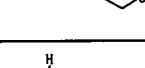
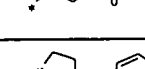
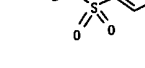
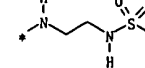
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A 46	H	H	4-OCH ₃	H	H			N	C	N	C
A 47	H	H	H	H	H			N	N	C	C
A 48	H	H	H	H	H			N	C	C	N
A 49	H	H	H	H	H			N	C	C	C
A 50	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 51	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C
A 52	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C
A 53	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 54	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 55	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 56	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 57	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 58	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 59	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A 60	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C

表 5

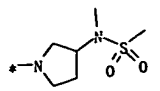
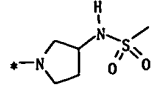
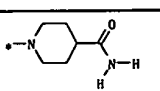
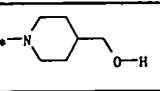
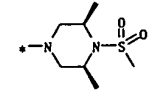
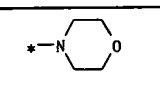
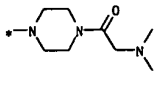
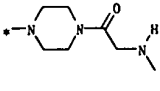
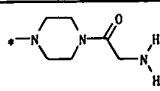
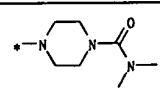
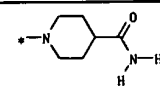
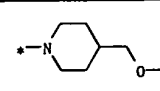
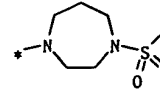
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A61	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A62	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A63	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A64	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A65	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A66	CH ₃	H	H	H	H			N	C	N	C
A67	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A68	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A69	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A70	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A71	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A72	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A73	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C

表 6

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbRc	A	B	D	E
A74	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2,5-trans- 	N	C	N	C
A75	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A76	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A77	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A78	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A79	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A80	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A81	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A82	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A83	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A84	H	H	H	H	H			N	C	N	C

表 7

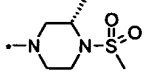
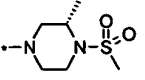
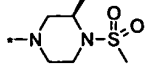
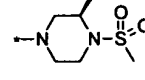
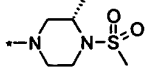
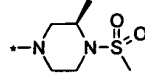
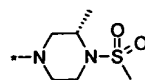
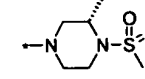
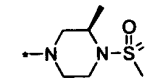
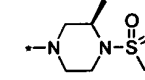
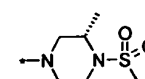
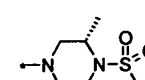
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbRc	A	B	D	E
A85	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A86	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A87	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A88	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A89	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A90	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A91	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A92	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A93	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A94	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A95	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A96	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C

表 8

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbRc	A	B	D	E
A 97	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 98	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 99	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃	2,5-trans- 	N	C	N	C
A 100	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2,5-trans- 	N	C	N	C
A 101	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A 102	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A 103	H	H	4-CH ₃	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A 104	H	H	4-CH ₃	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A 105	H	H	4-CH ₃	H	2-(R)-CH ₃			N	C	N	C
A 106	H	H	4-CH ₃	H	2-(S)-CH ₃			N	C	N	C
A 107	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

表 9

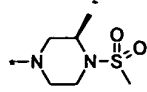
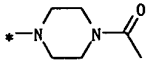
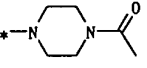
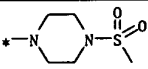
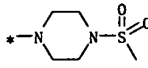
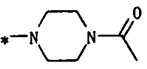
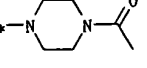
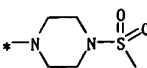
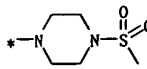
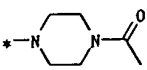
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbRc	A	B	D	E
A108	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A109	H	H	H	H	2-(R)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A110	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A111	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A112	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A113	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A114	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A115	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A116	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A117	H	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A118	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A119	H	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A120	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A121	H	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C

表 10

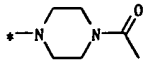
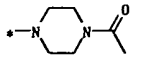
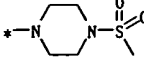
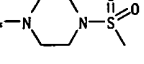
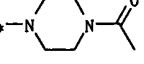
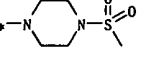
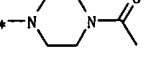
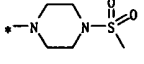
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A 122	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A 123	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A 124	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A 125	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A 126	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ cBu		N	C	N	C
A 127	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 128	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 129	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 130	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 131	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 132	H	H	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 133	H	H	H	H	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃		N	C	N	C

表 11

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbR _c	A	B	D	E
A134	H	H	H	H	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃		N	C	N	C
A135	H	H	H	H	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃		N	C	N	C
A136	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A137	H	H	H	H	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃		N	C	N	C
A138	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

表 12

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A 139	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 140	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 141	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 142	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 143	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 144	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 145	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 146	H	H	H	H	H	CH ₂ CHF ₂		N	C	N	C
A 147	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 148	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 149	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 150	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

表 13

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbRc	A	B	D	E
A 151	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 152	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 153	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 154	H	H	4-CH ₃	H	H			N	C	N	C
A 155	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 156	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 157	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 158	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 159	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 160	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 161	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 162	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C

表 14

	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbR _c	A	B	D	E
A 163	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 164	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 165	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 166	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 167	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 168	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 169	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A 170	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 171	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 172	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A 173	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 174	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A 175	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C

表 15

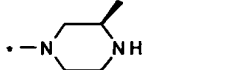
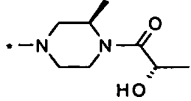
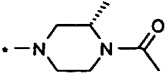
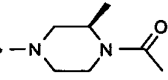
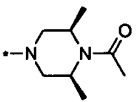
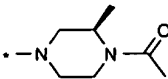
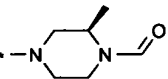
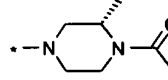
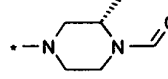
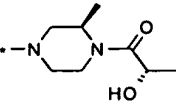
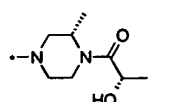
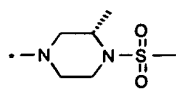
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A176	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A177	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A178	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A179	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A180	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A181	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A182	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A183	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A184	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A185	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A186	H	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A187	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

表 16

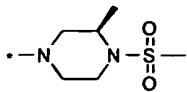
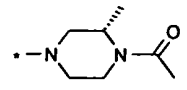
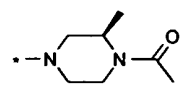
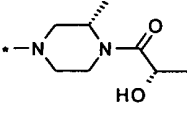
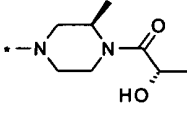
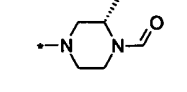
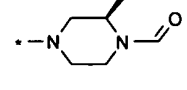
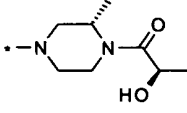
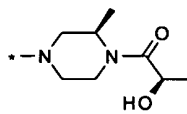
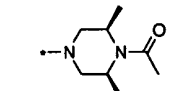
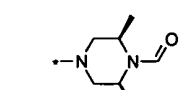
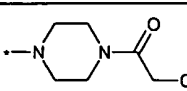
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbRc	A	B	D	E
A188	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A189	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A190	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A191	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A192	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A193	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A194	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A195	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A196	H	H	H	H	H			N	C	N	C
A197	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A198	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A199	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

表 17

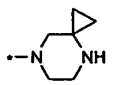
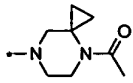
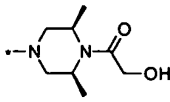
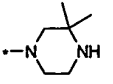
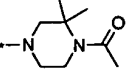
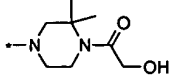
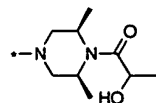
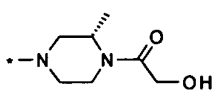
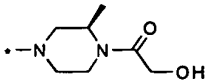
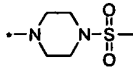
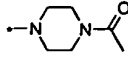
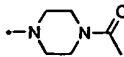
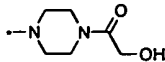
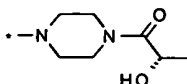
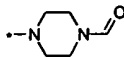
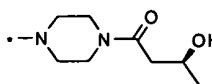
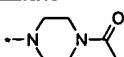
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NRbR _c	A	B	D	E
A200	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A201	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A202	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A203	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A204	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A205	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A206	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A207	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A208	H	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A209	H	H	H	H	2-(6)-CH ₃	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C
A210	H	H	4-CH ₃	H	2-(6)-CH ₃			N	C	N	C

表 18

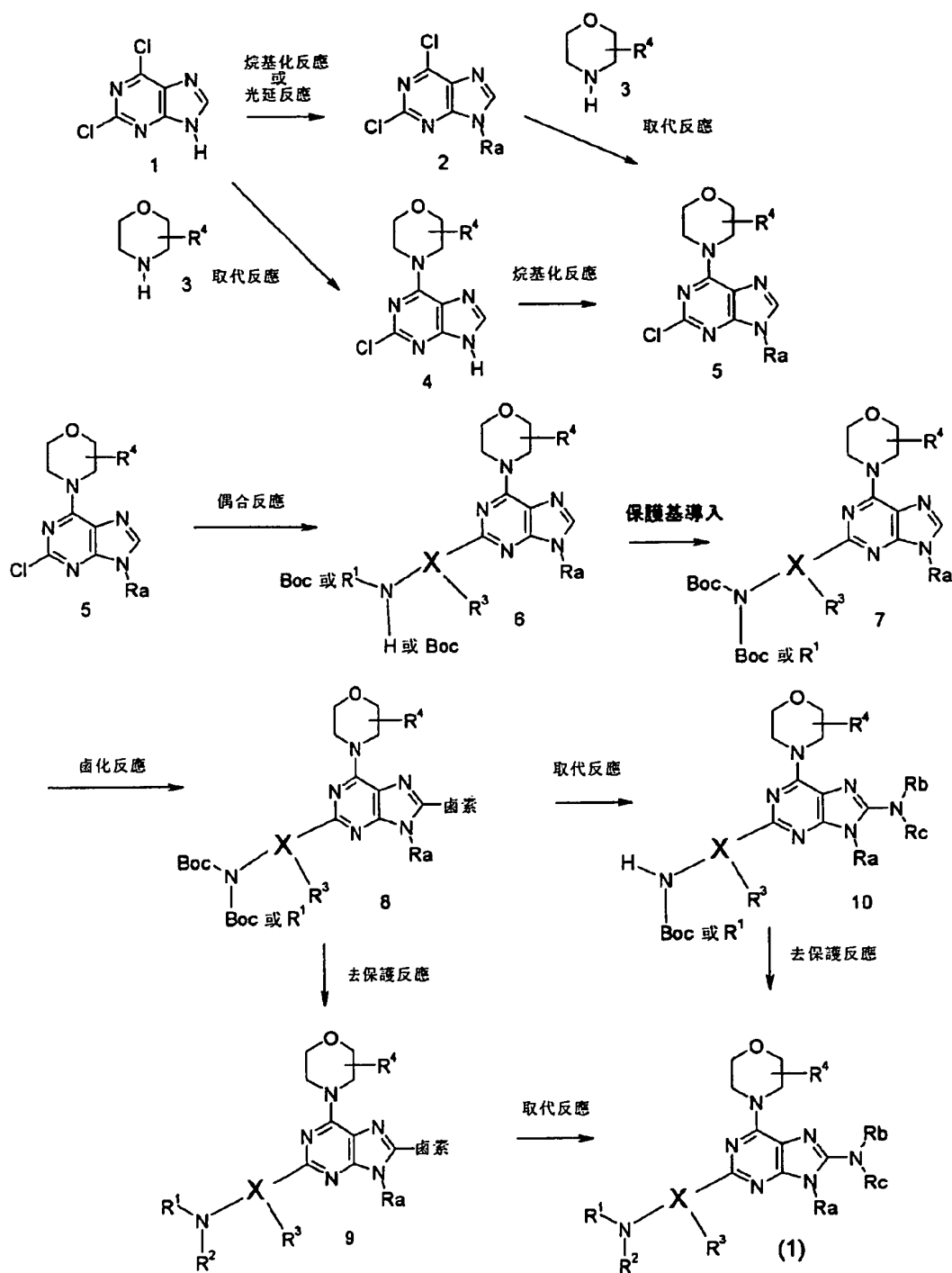
	R ¹	R ²	R ³¹	R ³²	R ⁴	R _a	*-NR _b R _c	A	B	D	E
A211	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A212	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A213	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A214	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A215	H	H	H	H	2-(S)-CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		N	C	N	C
A216	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃		N	C	N	C

其次，描述關於一般式（1）所代表之化合物之製造方法。惟，製造方法並未以任何方式限定於下述方法。

一般式（1）所代表之化合物及其製造中間體可利用以下所述各種公知之反應製造。此時，有於原料或中間體之階段中以適當保護基保護官能基的情形。作為此等官能基，例如，可列舉羥基、羧基、胺基等，保護基之種類以及此等保護基之導入與除去之條件，可參考例如 *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2006) 記載者。

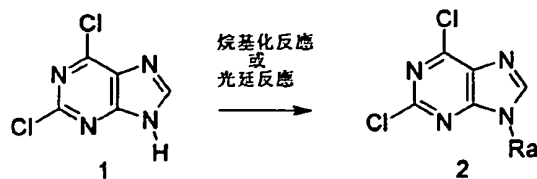
本發明之一般式（1）所代表之化合物（本說明書中亦稱為化合物（1））（R¹及R²任一者為氫原子，或R¹及R²皆為氫原子的化合物），可依據下述〔製造法1〕製造。其中所使用的原料可購自市售品，或參考實施例而容易地合成。

〔製造法1〕



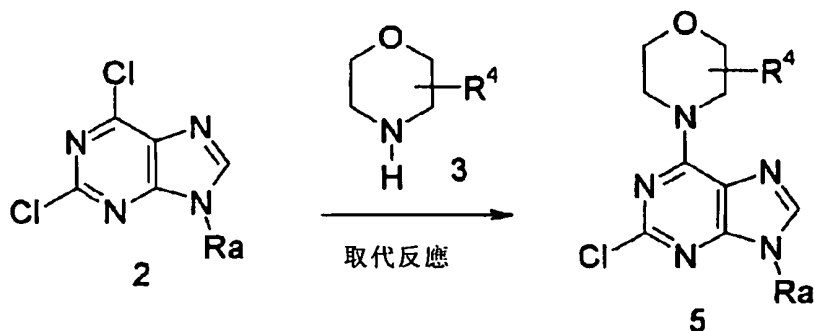
(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Ra 、 Rb 、 Rc 、 X 與前述同意義)。

以下顯示上述圖解中之各工程。

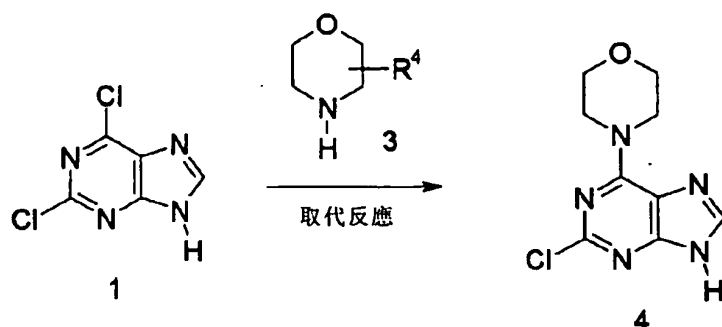


由化合物 1 到化合物 2 之變換，例如，於 N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、或乙腈等之對反應無不良影響的適當溶劑或此等之混合溶劑中，碳酸鉀、t-丁氧化鉀、或三乙基胺等之有機鹼或無機鹼存在下，於室溫~150℃，經由以烷基鹵化物化合物、甲烷磺醯基氧基烷基化合物、或三氟甲烷磺醯基氧基烷基化合物等處理來進行。相對於化合物 1 之 1 莫耳，烷基鹵化物、或鹼各為 1 至過剩莫耳，較佳為各自使用 1~5 莫耳。反應時間為 30 分鐘~72 小時，較佳為 30 分鐘~24 小時。

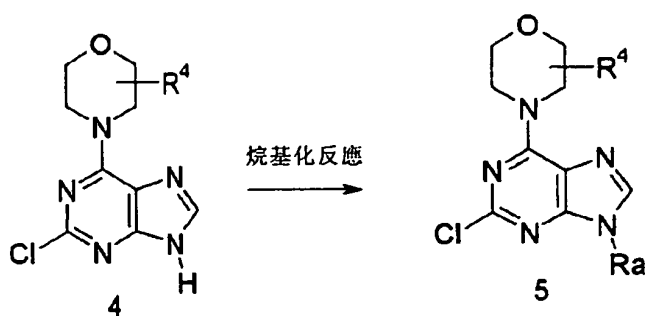
又，使用化合物 1 與對應的醇（RaOH）之光延反應亦可實施。例如，三苯基磷之存在下，經由使化合物 1 與對應的醇之混合物於二氯甲烷、四氫呋喃等之非質子性溶劑中，與二烷基偶氮基二羧酸酯等作用，可獲得化合物 2。相對於化合物 1 之 1 莫耳，使用 1~過剩莫耳之醇，較佳為 1~1.5 莫耳。反應時間為 30 分鐘~24 小時，較佳為 30 分鐘~10 小時，反應溫度為 0℃~80℃ 者較佳。



由化合物 2 至化合物 5 之變換經由與化合物 3 之共存下、適當溶劑中（質子性、非質子性不拘）加熱進行。化合物 3 相對於化合物 2，使用 1~過剩莫耳，較佳為 1~4 莫耳。反應溫度為 60℃~100℃ 左右者較佳，80℃~100℃ 為更佳。反應時間為 1 小時~10 小時左右為較佳。

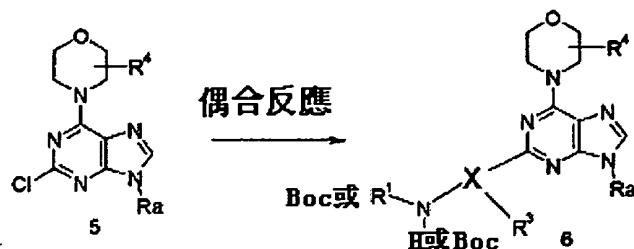


由化合物 1 至化合物 4 之變換，經由與化合物 3 之共存下、適當溶劑中（質子性、非質子性不拘）加熱進行。反應溫度為 60℃~100℃ 左右較佳。反應時間為 1 小時~10 小時左右為較佳。



由化合物 4 至化合物 5 之變換，將化合物 4，於例如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、或乙腈等之對反應無不良影響的適當溶劑或此等之混合溶劑中，碳酸鉀、t-丁氧化鉀、三乙基胺等之有機鹼或無機鹼存在下，於室溫~150℃，經由以烷基鹵化物化合物、甲烷磺醯基氧基烷基化

合物、或三氟甲烷磺醯基氧基烷基化合物等處理來進行。相對於化合物 4 之 1 莫耳，烷基鹵化物、或鹼各自使用 1~過剩莫耳，較佳為各自使用 1~5 莫耳。反應時間為 30 分鐘~72 小時較佳，30 分鐘~24 小時為更佳。

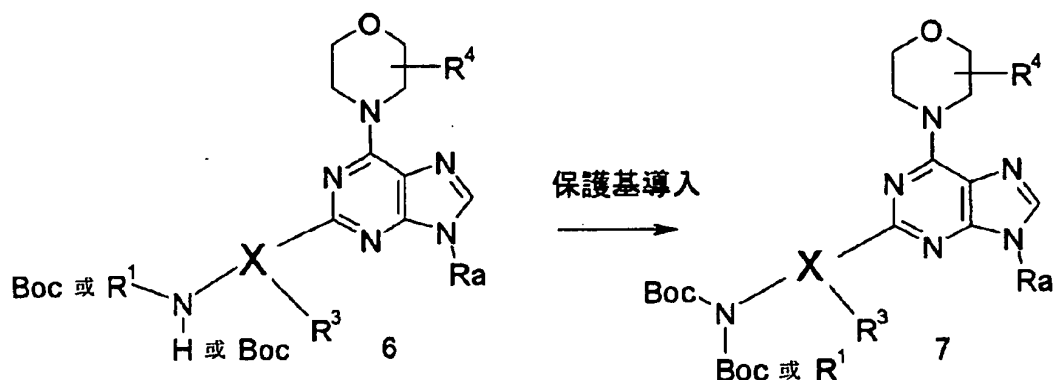


由化合物 5 至化合物 6 之變換，使用公知之有機化學的手法，經由使化合物 5 與對應的硼試藥、錫試藥等偶合反應來進行。例如，化合物 5，於適當有機硼酸、有機硼酸酯、有機錫、有機鋅、或有機鎂化合物等及適當過渡金屬觸媒（例如鈀化合物等）存在下，視必要添加有機鹼，或例如碳酸氫鈉、磷酸三鉀或二異丙基乙基胺等之無機鹼、配位體（例如三苯基膦等）及公知之反應促進添加物（例如氯化鋰或碘化銅等）來進行。

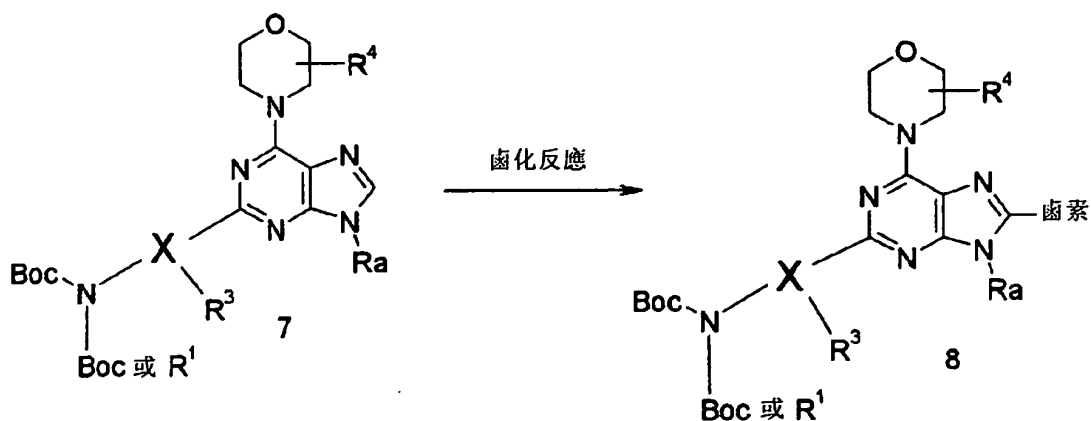
於上述偶合反應，作為溶劑，使用例如 N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、甲苯、1,4-二噁烷、水等之對反應無不良影響的適當溶劑或此等之混合溶劑，反應溫度為 0℃~至 300℃，較佳為於室溫~200℃中進行。相對於化合物 5 之 1 莫耳，有機硼酸、硼酸酯等及鹼使用 1~過剩莫耳，較佳為 1~5 莫耳者較佳。反應時間為 1 分鐘~60 小時較佳，5 分鐘~24 小時為更佳。

又，使用的硼酸、硼酸酯等為具有胺基的場合，此胺基

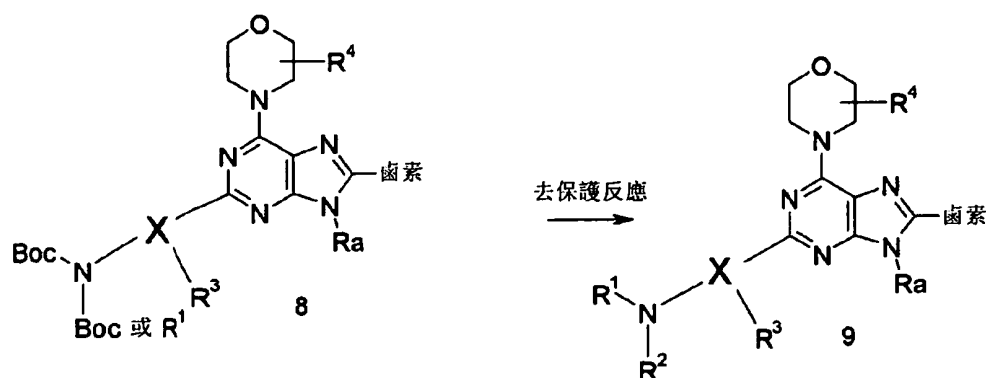
可使用通常之適當保護基，例如第三丁氧基羰基、苄醯基氧基羰基、烯丙基氧基羰基等之胺基之保護基保護，同樣地亦可進行偶合反應。此場合，於使用鹼作為觸媒的條件，因保護基之一部份被除去，使用與如下所示的條件同樣的手法，亦可誘導為化合物 7。



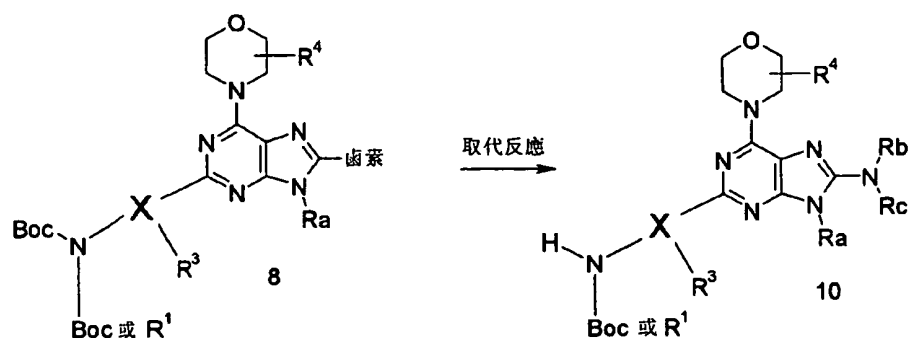
由化合物 6（圖中，與 X 結合的氮原子上之取代基之一個以上為氫之場合）至化合物 7 之變換，相對於化合物 6 之 1 莫耳，使用過剩莫耳之 Boc_2O ，較佳為 2~5 莫耳，添加觸媒量之 4-二甲基胺基吡啶等之鹼，例如，N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、N-甲基吡咯啉酮等之對反應無不良惡影響的適當溶劑中，於室溫~80℃，經由使反應 1 小時~10 小時左右來進行。



由化合物 7 至化合物 8 之變換，相對於化合物 7 之 1 莫耳，通常使用的鹵素化劑，例如 N-氯琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺、N-碘琥珀醯亞胺、溴、碘、BrI 等，使用 1 莫耳～過剩莫耳，較佳為 1 莫耳～3 莫耳，對反應無不良惡影響的適當溶劑（例如 N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、氯仿、二氯甲烷）中，於室溫～80℃，經由使反應 1 小時～24 小時來進行。依場合，亦可添加自由基開始劑。



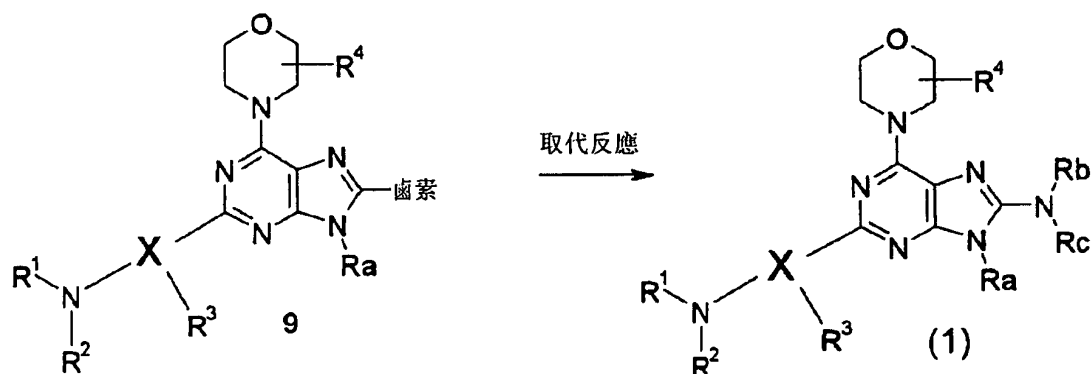
由化合物 8 至化合物 9 之變換，經由使鹽酸、三氟乙酸、甲酸等作用進行。反應溫度為 0℃～100℃，0℃～室溫為更佳。適時，亦可添加例如，N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、氯仿、二氯甲烷、1,4-二噁烷等之對反應無不良惡影響的適當溶劑來實施。



由化合物 8 至化合物 10 之變換，使用二甲基亞砷、N,N-

二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1,3-二甲基-2-咪唑酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮、N-甲基吡咯啉酮、第三丁醇等之溶劑作為溶劑，對應的胺使用 1 莫耳~過剩莫耳，較佳為 2 莫耳~10 莫耳，於 80℃~200℃ 之範圍進行。

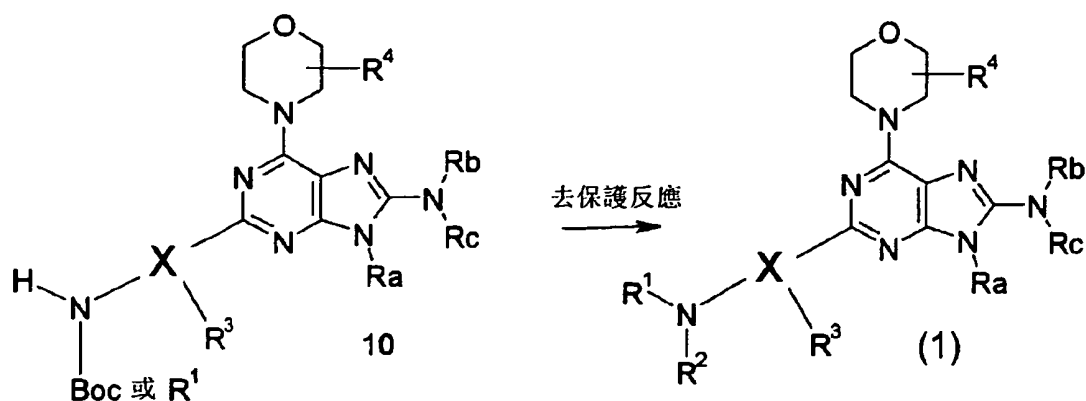
於 Rb、Rc 具有由上述之 E 群組成的取代基的場合，可於對應的胺上預先導入選自 E 群的取代基來實施。又，於胺上之後應導入取代基的位置視必要作保護，與化合物 8 之取代反應實施後，除去保護基，可以公知之方法實施該取代基（E 群）導入。保護基並非必要的場合，與化合物 8 之取代反應後，接著可經由公知之方法實施該取代基導入。



由化合物 9 至化合物 (1) 之變換，可使用二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1,3-二甲基-2-咪唑酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮、N-甲基吡咯啉酮、第三丁醇等之溶劑作為溶劑，對應的胺使用 1 莫耳~過剩莫耳，較佳為 2 莫耳~10 莫耳，於 80℃~200℃ 之範圍進行。

於 Rb、Rc 具有由上述之 E 群組成的取代基的場合，可於對應的胺上預先導入選自 E 群的取代基來實施。又，於胺上之後應導入取代基的位置視必要作保護，與化合物 9 之取

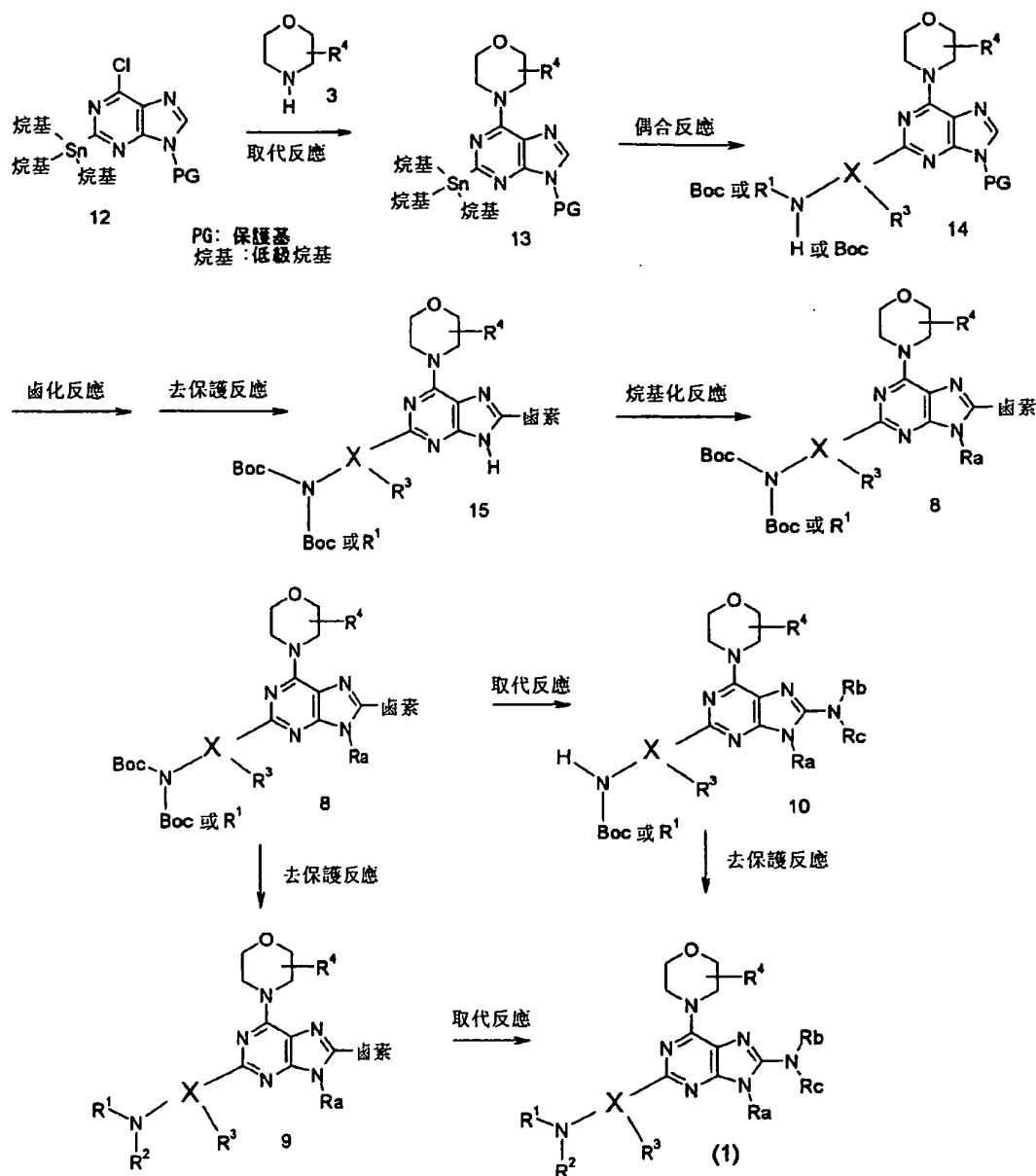
代反應實施後，除去保護基，可以公知之方法實施該取代基（E 群）導入。保護基並非必要的場合，與化合物 9 之取代反應後，接著經公知方法可實施該取代基導入。



由化合物 10 至化合物 (1) 之變換，經由使鹽酸、三氟乙酸、甲酸等作用而進行。反應溫度為 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 較佳， $0^{\circ}\text{C} \sim$ 室溫為更佳。適時，亦可使用例如，N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、氯仿、二氯甲烷、1,4-二噁烷等之對反應無不良惡影響的適當溶劑來實施。

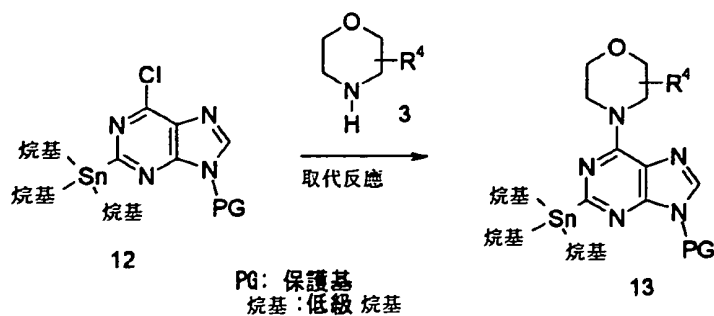
又，本發明之具有式 (1) 的化合物，亦可依據以下記載的方法而容易地製造。

〔製造法 2〕

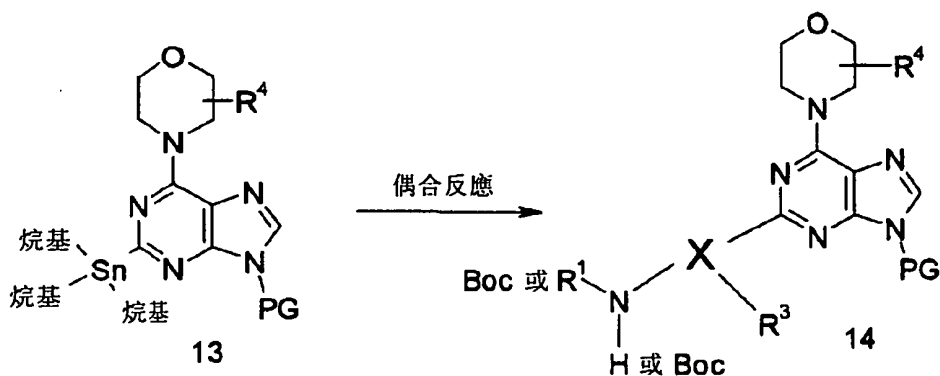


(式中 R¹、R²、R³、R⁴、Ra、Rb、Rc、X 與前述相同。PG 表示通常使用的保護基，例如四氫吡喃基、芳基磺醯基、苄基氧基羰基、第三丁氧基羰基、三烷基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三甲基矽烷基乙基等。鹵素為鹵素基，烷基表示低級烷基)。

以下顯示上述圖解中之各工程。

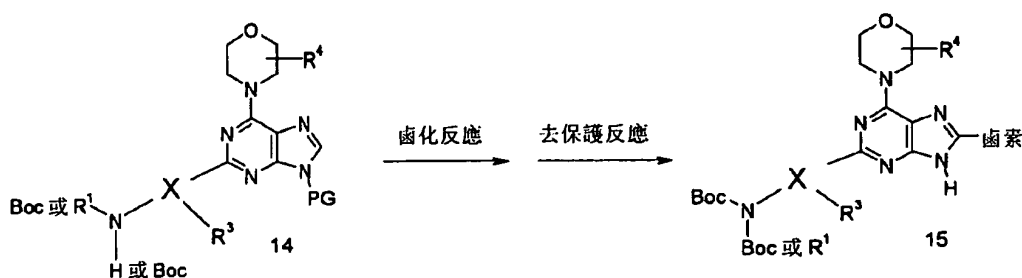


由可以公知方法（例如 Brun, Virginie 等人, Tetrahedron 2002, 58, 7911-7924）合成的化合物 12 至化合物 13 之變換係，與化合物 3 之共存下，適當溶劑中（質子性、非質子性不拘）經由加熱進行。反應溫度由 60℃ 至 100℃ 左右為較佳，由 80℃ 至 100℃ 為更佳。反應時間由 1 小時至 10 小時左右為較佳。



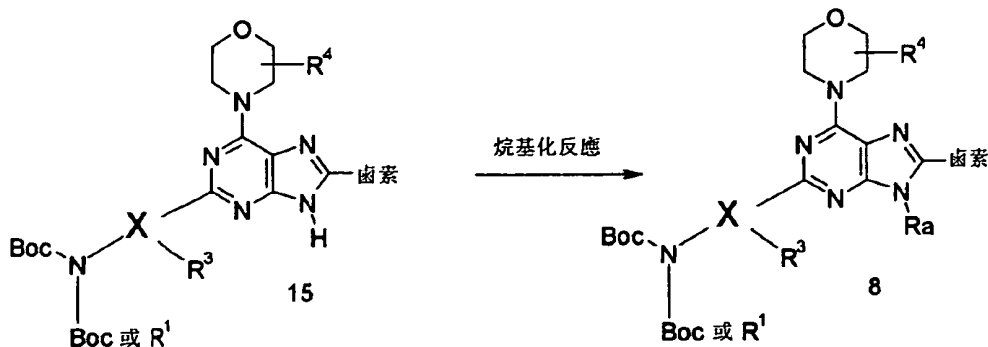
由化合物 13 至化合物 14 之變換，使用公知之有機化學的手法，使化合物 13 與對應的鹵素試藥、甲磺酸鹽試藥等經由偶合反應進行。例如，化合物 13 與對應的鹵素試藥、甲磺酸鹽試藥等於過渡金屬觸媒（例如鈀化合物等）存在下，視必要添加有機鹽或例如碳酸氫鈉、磷酸三鉀、或二異丙基乙基胺等之無機鹼、配位體（例如三苯基膦等）及例如氯化鋰或碘化銅等公知之反應促進添加物來進行。

於上述偶合反應，使用例如 N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、甲苯、1,4-二噁烷、或水等之對反應無不良惡影響的適當溶劑或此等之混合溶劑，反應溫度為 0℃ ~至 300℃ 較佳，室溫~200℃ 為更佳。相對於化合物 13 之 1 莫耳，鹵素試藥、甲磺酸鹽試藥等及鹼使用 1 至過剩莫耳，較佳為 1~5 莫耳。反應時間為 1 分鐘~60 小時較佳，5 分鐘~24 小時為更佳。

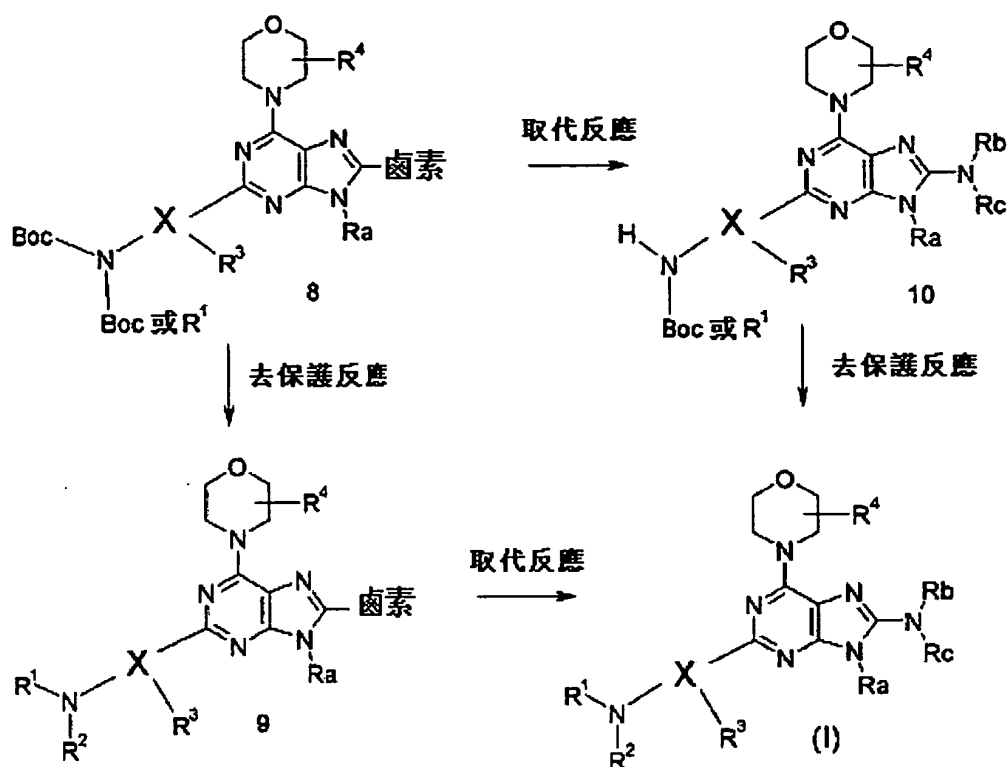


化合物 14 之第 8 位鹵素化係使用 1 莫耳~過剩莫耳之通常使用的鹵素化劑，例如 N-氯琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺、N-碘琥珀醯亞胺、溴、碘、BrI 等，較佳為 1 莫耳~3 莫耳，於例如 N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、氯仿、二氯甲烷等之對反應無不良惡影響的適當溶劑中，於室溫~80℃，經由使反應 1 小時~24 小時來進行。依使用的試藥，於鹵素化工程，亦可同時除去第 9 位保護基，一口氣獲得化合物 15。於鹵素化工程中保持第 9 位保護基時，對此保護基（芳基磺醯基、苄基氧基羰基、三烷基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三甲基矽烷基乙基等），各自使用公知之方法，與第三丁氧基羰基區別而去除，亦可獲得化合物 15。又，結合 X 的氮原子上具有第三丁氧基羰基的場合，以去保護工程使三氟乙酸、鹽酸、甲酸等之強酸性試藥作用，亦可於第三丁氧基羰

基之除去的同時去除第 9 位保護基。此時，適時地，亦可使用例如 N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、氯仿、二氯甲烷、1,4-二噁烷等之對反應無不良惡影響的適當溶劑實施。



由化合物 15 至化合物 8 之變換，例如於 N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、或乙腈等之無不良影響的適當溶劑或此等之混合溶劑中，有機鹼或無機鹼（碳酸鉀、t-丁氧化鉀、或三乙基胺等）存在下，加入適當添加物（例如三乙基苺基氯化銨等），於室溫~150℃，經由以烷基鹵化物化合物或甲烷磺醯基氧基烷基化合物等處理來進行。相對於化合物 15 之 1 莫耳，烷基鹵化物、或鹼各自使用 1~過剩莫耳，較佳為 1~5 莫耳者較佳。反應時間為 30 分鐘~72 小時較佳，30 分鐘~24 小時為更佳。



由化合物 8 至化合物 (I) 之變換可以上述〔製造法 1〕記載方法實施。

於 Rb、Rc 具有由上述之 E 群組成的取代基的場合，可於對應的胺上預先導入選自 E 群的取代基來實施。又，於胺上之後應導入取代基的位置視必要作保護，與化合物 8 或化合物 9 之取代反應實施後，除去保護基，可以公知之方法實施該取代基 (E 群) 導入。保護基並非必要的場合，與化合物 8 或化合物 9 之取代反應後，接著可以公知方法實施該取代基導入。

以上述方法製造之本發明化合物 (1)，可經由公知方法，例如，提取、沉澱、層析、分別再結晶、再結晶等而分離、純化。

又，本發明之化合物 (1) 或製造中間體於具有不對稱碳的場合存有光學異構物。此等光學異構物經由與適切的鹽

再結晶的分別再結晶（鹽分割）或管柱層析等之常法，可單離、純化各自之異構物。作為由外消旋體分割光學異構物的方法之參考文獻，可列舉 J. Jacques 等人之「*Enantiomers, Racemates and Resolution*, John Wiley And Sons, Inc.」。

如前述，PI3K 抑制劑及 mTOR 抑制劑有用於作為抗腫瘤劑。本發明之化合物因具有 PI3K 抑制活性及 mTOR 抑制活性，而有用於作為抗腫瘤劑。

於本發明，「腫瘤」包含不限於所謂惡性腫瘤之種類的腫瘤，包含例如癌、肉瘤、良性腫瘤等。尤其，於惡性腫瘤，亦有以「癌」表現的場合。

PI3K 抑制活性、mTOR 抑制活性及抗腫瘤活性可由實施例記載之方法測定，但並不限於此等例，可為任何方法。

PI3K 之抑制活性可由例如，Cell, 125, 733-747 (2006) 記載之方法測定。又，由於已知經 PI3K 之活性化而引起 Akt 之活性化，經由確認 Akt 之磷酸化，可測定 Akt 之活性化 (Cell, 125, 733-747 (2006))。

再者，mTOR C1 之抑制活性可經由確認 S6 之磷酸化而間接地測定 (Cell, 125, 733-747 (2006))。

本發明之化合物可使用於腫瘤或癌之治療，例如，肺癌、大腸癌、胃癌等之消化臟器癌、卵巢癌、子宮癌、乳癌、肝癌、腦腫瘤等之頭頸部癌、血液癌、腎癌、前列腺癌、惡性黑色素瘤等之皮膚癌或睪丸腫瘤等。

如前述，因 PI3K-Akt 路徑暗示參與癌之增殖、生存、血管新生等，本案之發明之化合物對於 PI3K-Akt 路徑活性

化的腫瘤為更佳。所謂 PI3K-Akt 路徑活性化的腫瘤，可列舉例如，經由 PI3K 基因及/或蛋白質之過度表現或變異，可觀察到 PI3K 活性亢進的癌、經由 PTEN 之變異等可觀察到 PTEN 活性降低的癌、可觀察到 Akt 之磷酸化亢進的癌等。

將患者之被驗組織（例如，經由採血、生檢等採取）中之 PI3K、PTEN 等之基因/蛋白質增幅或變異、Akt 磷酸化等，使用南方墨點法、北方墨點法、西方墨點法、ELISA、DNA 晶片解析、病理學的手法等公知之手法，可確認 PI3K-Akt 路徑活性化。

本發明之醫藥組成物包含本發明之化合物與藥學上可許容的載體，可作為靜脈內注射、肌肉內注射、皮下注射等之各種注射劑，或可經由經口投與或經皮投與等之各種方法投與。所謂藥學上可許容的載體，係指參與將本發明之化合物或含有本發明之化合物的組成物由某器官或臟器輸送至其他器官或臟器之藥學上可容許的材料（例如，賦形劑、稀釋劑、添加劑、溶劑等）。

作為製劑之調製方法，視投與法選擇適當製劑（例如，經口劑或注射劑），可以通常使用的各種製劑之調製法調製。作為經口劑，例如，可例示錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、片劑、溶液劑、糖漿劑、酏劑、乳劑或油性或者水性之懸浮液等。經口投與之場合，可以游離體原樣，亦可以鹽之型式任一者皆可。可使藥學上可容許的酸與酸加成物形成，或作成鈉等之鹼金屬鹽而調製水性製劑。注射劑之場合，於製劑中亦可使用安定劑、防腐劑或溶解輔助劑等。將

含此等輔助劑等者之溶液收納於容器後，經凍結乾燥等作成固形製劑可作為用時調製之製劑。又，可將一次投與量收納於一個容器中，亦可將複數次投與量收納於一個容器中。

作為固形製劑，可列舉例如錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑或片劑。此等之固形製劑可同時含有本發明之化合物與藥學上可容許的添加物。作為添加物，可列舉例如填充劑類、增量劑類、結合劑類、崩解劑類、溶解促進劑類、濕潤劑類或潤滑劑類，此等視必要選擇而混合，可作製劑化。

作為液體製劑，可列舉例如溶液劑、糖漿劑、酏劑、乳劑或懸浮劑。此等之液體製劑可同時含有本發明之化合物與藥學上可容許的添加物。作為添加物，可列舉例如懸浮化劑或乳化劑，此等視必要選擇而混合，可作製劑化。

本發明之化合物可用於哺乳類之癌治療，尤其人類。投與量及投與間隔依疾患之場所、患者之身高、體重、性別或病病，由醫師之判斷可適宜選擇。將本發明之化合物投與人類的場合，投與量之範圍為每 1 日約 0.01mg/kg 體重~約 500mg/kg 體重，較佳為約 0.1mg/kg 體重~約 100mg/kg 體重。投與人類的場合，較佳為每 1 日 1 次，或分成 2 至 4 次投與，以適當間隔重複為較佳。又，每 1 日量由醫師之判斷視必要可超過上述量。

本發明之化合物亦可與其他抗腫瘤劑併用來使用。例如，可列舉抗腫瘤抗生素、抗腫瘤性植物成分、BRM（生物學上反應性控制物質）、荷爾蒙、維生素、抗腫瘤性抗體、分子標的藥、其他抗腫瘤劑等。

更具體而言，作為烷基化劑，例如，可列舉氮芥類（Nitrogen Mustard）、氮芥類 N-氧化物或氯黴素（chloram）丁基等之烷基化劑、卡波醌（carboquone）或塞替派（Thiotepa）等之氮丙啶系烷基化劑、二溴甘露醇（dibromomannitol）或二溴半乳糖醇（dibromogalactitol）等之環氧化物系烷基化劑、卡氮芥（carmustine）、洛莫司汀（lomustinum）、司莫司汀（semustine）、尼莫司汀鹽酸鹽（nimustine hydrochloride）、鏈脲黴素（streptozocin）、氯脲黴素（chlorozotocin）或雷莫司汀（ranimustine）等之亞硝基脲系烷基化劑、白消安（Busulfanum）、英丙舒凡甲苯磺酸鹽（improsulfan tosilate）或達卡巴嗪（dacarbazine）等。

作為各種代謝拮抗劑，例如，可列舉 6-巰基嘌呤、6-硫鳥糞嘌呤或硫肌苷（thioinosine）等之嘌呤代謝拮抗劑、氟尿嘧啶、替加氟（Tegafur）、替加氟·尿嘧啶、卡莫氟（Carmofur）、去氧氟尿苷（doxifluridine）、溴去氧尿苷（bromodeoxyuridine）、阿糖胞苷（cytarabine）或伊洛胞苷（enocitabin）等之嘧啶代謝拮抗劑、甲氨蝶呤（methotrexate）或三甲氨蝶呤（trimetrexate）等之葉酸代謝拮抗劑等。

作為抗腫瘤性抗生素，例如，可列舉絲裂黴素（mitomycin）、博來黴素（bleomycin）、培洛黴素（peplomycin）、柔紅黴素（daunorubicin）、阿克拉黴素（aclarubicin）、阿黴素（doxorubicin）、吡柔比星

(pirarubicin)、THP-阿黴素(adriamycin)、4'-表阿黴素(epidoxorubicin)或表阿黴素(epirubicin)等之蒽環類(anthracycline)抗生素抗腫瘤劑、色黴素類(chromomycin) A3 或放線菌素(Actinomycin) D 等。

作為抗腫瘤性植物成分，例如，可列舉長春地辛(vindesine)、長春新鹼(vincristine)或長春鹼(vinblastine)等之長春花生物鹼類(vinca alkaloid)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)等之紫杉烷類(taxane)、或依托泊(etoposide)或替尼泊甙(teniposide)等之鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)類。

作為 BRM，例如，可列舉腫瘤壞死因子或吲哚美辛(indomethacin)等。

作為荷爾蒙，例如，可列舉氫化可的松(hydrocortisone)、地塞米松(dexamethasone)、甲基氫化潑尼松(methylprednisolone)、氫化潑尼松、普拉酮(prasteronum)、貝他美沙松(betamethasone)、曲安西隆(triamcinolone)、吡唑甲基羥丸素(oxymetholone)、諾隆(nandrolone)、美替諾隆(metenolone)、磷雌酚(fosfestrol)、乙炔雌二醇(ethinylestradiol)、氯地孕酮(chlormadinone)或甲羥孕酮(medroxyprogesterone)等。

作為維生素，例如，可列舉維生素 C 或維生素 A 等。

作為抗腫瘤性抗體、分子標的藥，可列舉翠司滋瑪(trastuzumab)、賴提滋瑪(rituximab)、西提滋瑪(cetuximab)、奈摩滋瑪(nimotuzumab)、丹諾司馬(denosmab)、貝瓦西滋瑪

(bevacizumab)、因利西司馬(infliximab)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesilate)、建發太尼(gefitinib)、額羅太尼(erlotinib)、桑尼太尼(sunitinib)、拉帕太尼(lapatinib)、索拉芬尼(sorafenib)等。

作為其他之抗腫瘤劑，例如，可列舉順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、它莫西芬(tamoxifen)、喜樹鹼(Camptothecin)衍生物、異環磷醯胺(ifosfamide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、美法侖(melphalan)、L-天冬醯胺酶(L-asparaginase)、醋葡醛內酯(aceglatone)、西佐喃(sizofiran)、必醫你舒(Picibanil)、丙卡巴肼(procarbazine)、哌泊溴烷(pipobromide)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、羥基脲、烏苯美司(ubenimex)或雲芝多糖(krestin)等。

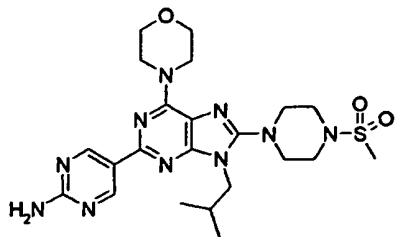
本發明亦包含投與本發明化合物或其鹽為特徵之癌之預防方法及/或治療方法。

再者，本發明中亦包含用於製造前述醫藥之本發明之化合物、其鹽或此等之溶劑化物之用途。

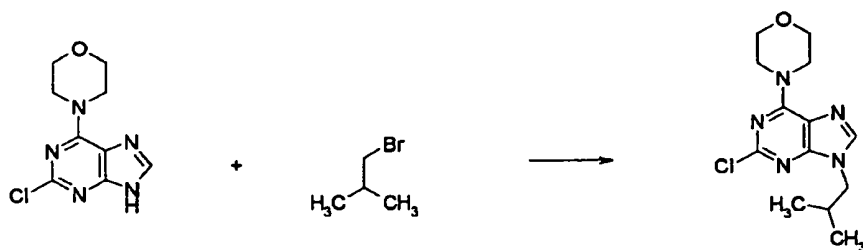
實施例

[實施例 1]

5- { 9-異丁基-8- [4- (甲基磺醯基) 哌咩-1-基] -6-嗎福咩-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



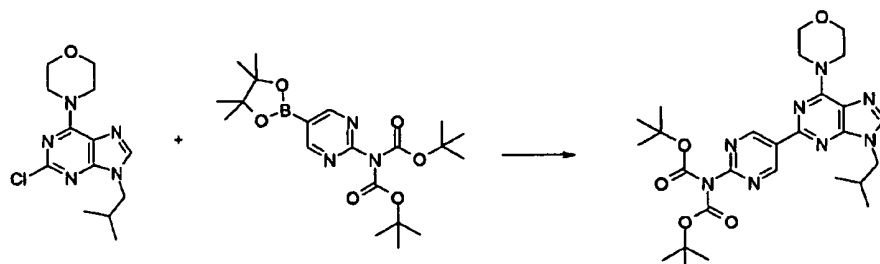
(工程 1) 2-氯-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤



於 2-氯-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤 (5g, 17mmol) 中加入 N,N-二甲基甲醯胺 (60ml)、溴化異丁基 (2ml, 18mmol)、碳酸鉀 (3g), 於 80℃ 攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻後, 分配於乙酸乙酯-水, 有機層以硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑, 獲得呈淡黃色油狀物之標記化合物 (5.2g, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, $J = 6.30\text{Hz}$), 2.20-2.29 (1H, m), 3.82-3.84 (4H, m), 3.96 (2H, d, $J = 7.45\text{Hz}$), 4.30 (4H, brs), 7.66 (1H, s)。

(工程 2) 二-第三丁基 [5-(9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-基] 亞胺二碳酸酯

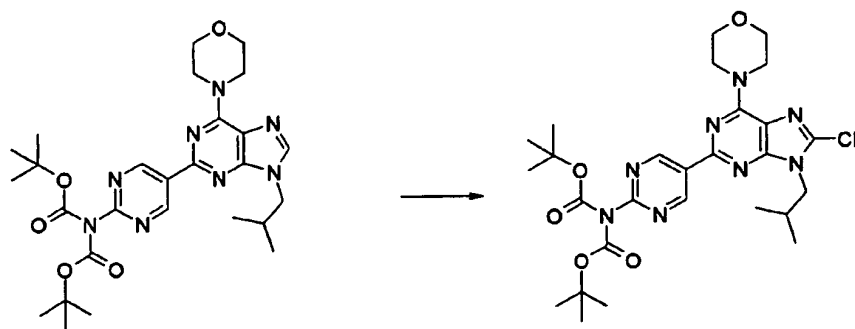


於 2-氯-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤 (3.0g,

10.1 mmol)、二-第三丁基〔5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-基〕亞胺二碳酸酯(4.3 g, 10.1 mmol)、碳酸鈉(3.2 g)中加入1,4-二噁烷(50 ml)、水(25 ml),攪拌下反應容器內作氮取代。加入肆三苯基磷鉍(0.6 g, 0.51 mmol),再度於反應容器內作氮取代後,加熱回流3小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水,有機層以硫酸鎂乾燥後,減壓餾除溶劑。將殘留物溶解於四氫呋喃(50 ml),加入4-二甲基胺基吡啶(120 mg)、二-第三丁基二碳酸酯(4.4 g, 20.3 mmol),於50℃攪拌1小時。減壓餾除溶劑,殘留物以矽膠層析純化(己烷:乙酸乙酯=8:2-6:4)純化,獲得呈無色非晶形狀物質之標記化合物(4.7 g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, d, $J = 6.87\text{ Hz}$), 1.48 (18H, s), 2.29-2.34 (1H, m), 3.87-3.89 (4H, m), 4.06 (2H, d, $J = 7.45\text{ Hz}$), 4.39 (4H, brs), 7.75 (1H, s), 9.67 (2H, s)。

(工程3) 二-第三丁基〔5-(8-氯-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-基〕亞胺二碳酸酯

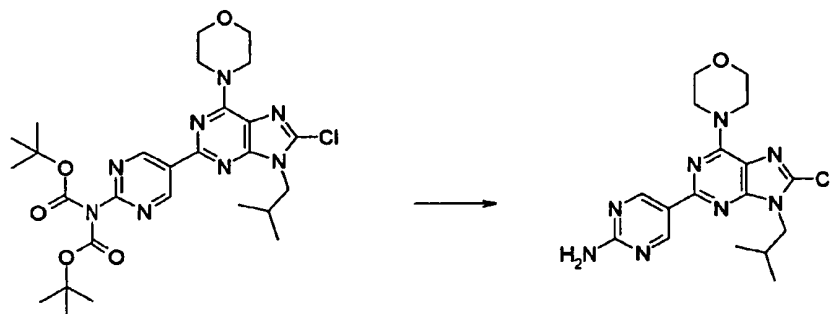


將二-第三丁基〔5-(9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-基〕亞胺二碳酸酯(4.7 g, 8.47 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 ml),加入N-氯琥珀醯亞胺

(1.7g, 12.7mmol), 攪拌 3 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化(己烷: 乙酸乙酯 = 9: 1-6: 4), 獲得呈無色非晶形狀物質之標記化合物(4.6g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 1.48 (18H, s), 2.32-2.39 (1H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 4.06 (2H, d, $J = 7.45\text{Hz}$), 4.31 (4H, brs), 9.63 (2H, d, $J = 5.15\text{Hz}$) .

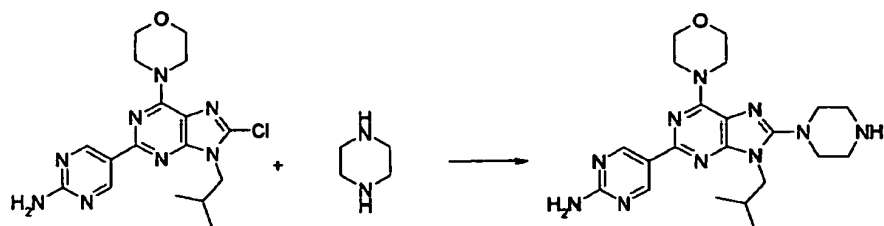
(工程 4) 5-(8-氯-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-胺



將二-第三丁基〔5-(9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-基〕亞胺二碳酸酯(4.5g, 7.6mmol) 溶解於二氯甲烷(20ml), 加入三氟乙酸(60ml), 攪拌 2 小時。減壓餾除溶劑, 於殘留物中加入甲苯, 再度餾除溶劑。將殘留物分配於乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水, 有機層以硫酸鎂乾燥, 減壓餾除溶劑, 獲得呈白色固體之標記化合物(2.9g, 98%)。

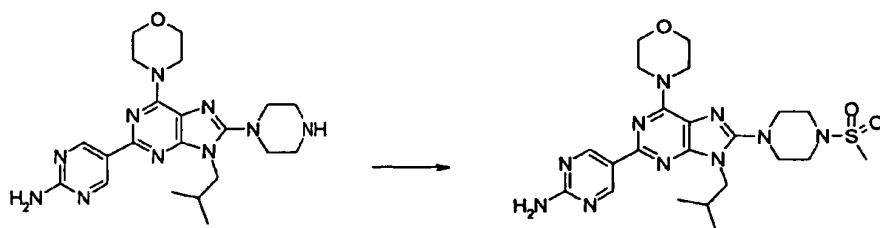
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.92 (6H, d, $J = 6.30\text{Hz}$), 2.23-2.28 (1H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.02 (2H, d, $J = 7.45\text{Hz}$), 4.19 (4H, brs), 7.09 (2H, s), 9.09 (2H, s) .

(工程 5) 5-(9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-8-嘧啶-1-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-胺



於 5-(8-氯-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (1.0g, 2.6mmol) 中加入哌啶 (2.0g, 23mmol)、N-甲基吡咯啉酮 (10ml)，於 130℃ 攪拌 4 小時。將反應混合物冷卻後，分配於二氯甲烷-水，有機層以硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓濃縮。N-甲基吡咯啉酮以殘存的狀態保存 (液量 10ml)，用於下一工程。

(工程 6) 5-{9-異丁基-8-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺



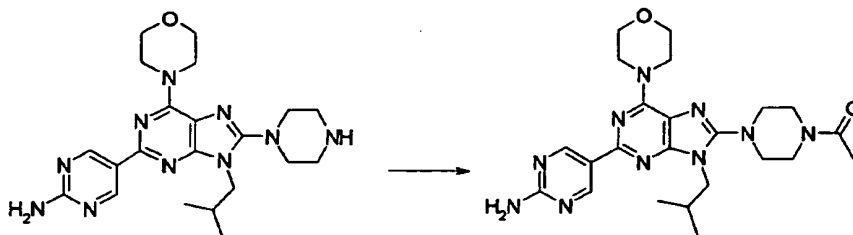
於 5-(9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (100mg/NMP 1ml 溶液 2ml) 中加入三乙基胺 (143μl)、甲磺醯氯 (50μl, 0.63mmol)，攪拌 1 小時。再加入甲磺醯氯 (50μl, 0.63mmol) 並攪拌 1 小時後，將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，有機層以硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (135mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.83 (6H, d, $J = 6.30\text{ Hz}$), 2.37-2.42

(1H,m), 2.96(3H,s), 3.30(8H,brs), 3.73-3.75(4H,m), 3.95
(2H,d,J = 7.45 Hz), 4.18(4H,brs), 7.00(2H,s), 9.06(2H,s).

[實施例 2]

5- [8- (4-乙 醯 基 哌 啶 -1-基) -9-異 丁 基 -6-嗎 福 啉 -4-基
-9H-喋 呤 -2-基] 嘧 啶 -2-胺

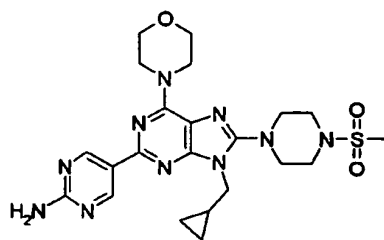


於 5- (9-異 丁 基 -6-嗎 福 啉 -4-基 -8-哌 啶 -1-基 -9H-喋 呤 -2-
基) 嘧 啶 -2-胺 (100mg/N-甲 基 吡 咯 啶 酮 1ml 溶 液 、 2ml) 中
加 入 三 乙 基 胺 (143 μ l)、乙 醯 氯 (50 μ l, 0.72mmol), 攪 拌 1
小 時 。 分 配 於 乙 酸 乙 酯 -水 , 有 機 層 以 硫 酸 鎂 乾 燥 。 減 壓 餾
除 溶 劑 , 將 殘 留 物 溶 解 於 甲 醇 (2ml), 加 入 25% 甲 氧 化 鈉 /
甲 醇 溶 液 (1ml), 攪 拌 3 小 時 。 將 反 應 混 合 物 分 配 於 乙 酸 乙
酯 -水 , 有 機 層 以 硫 酸 鎂 乾 燥 , 減 壓 餾 除 溶 劑 。 於 殘 留 物 中
加 入 二 甲 基 亞 碲 (3ml) 後 , 分 配 於 乙 酸 乙 酯 -水 , 同 樣 地 乾
燥 有 機 層 後 , 餾 除 溶 劑 , 獲 得 呈 淡 黃 色 固 體 之 標 記 化 合 物
(150mg, 61%)。

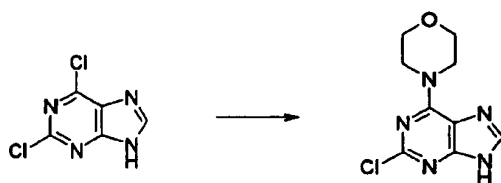
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.83 (6H,d,J = 6.87Hz), 2.05
(3H,s), 2.38-2.43 (1H,m), 3.12-3.15 (2H,m), 3.21-3.22
(2H,m), 3.59-3.62 (4H,m), 3.73-3.75 (4H,m), 3.96 (2H,d,J
= 7.45Hz), 4.18 (4H,brs), 6.99 (2H,s), 9.06 (2H,s) .

[實施例 3]

5- { 9- (環丙基甲基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌 咁 -1-基] -6-嗎 福 啉 -4-基 -9H-喋 呤 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺



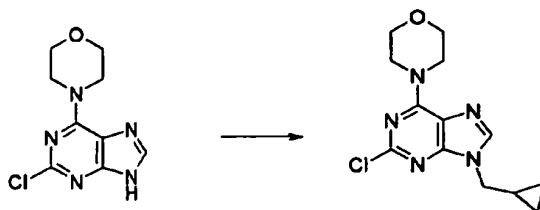
(工 程 1) 2-氯 -6-嗎 福 啉 -4-基 -9H-喋 呤



於 2,6-二 氯 喋 呤 (50.9 g, 269.1 mmol) 之 乙 醇 溶 液 (1.2 L) 中 於 室 溫 加 入 嗎 福 啉 (46.9 ml, 538.2 mmol) 並 攪 拌 , 加 熱 回 流 2.5 小 時 。 放 置 冷 卻 後 , 濃 縮 至 溶 劑 成 為 約 一 半 , 濾 取 固 體 。 固 體 以 乙 醇 洗 滌 , 於 50℃ 減 壓 乾 燥 , 獲 得 呈 白 色 固 體 之 標 記 化 合 物 與 嗎 福 啉 -鹽 酸 鹽 之 約 13 : 1 混 合 物 (63.3 g, 95 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.67-3.77 (4H, m) , 3.84-4.56 (4H, brm) , 8.16 (1H, s) .

(工 程 2) 2-氯 -9- (環 丙 基 甲 基) -6-嗎 福 啉 -4-基 -9H-喋 呤

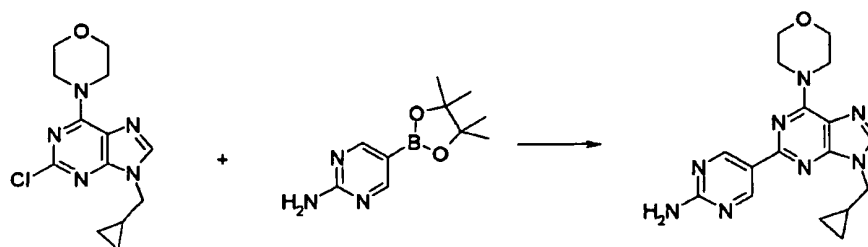


於 2-氯 -6-嗎 福 啉 -4-基 -9H-喋 呤 (32.4 g, 純 度 約 96

% , 130.2 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺懸浮液 (400 ml) 中 , 於室溫加入碳酸鉀 (36.0 g, 260.5 mmol) 及環丙基甲基溴 (20.2 g, 143.3 mmol) , 氮氣氛圍下 , 於 80℃ 攪拌 3 小時。放置冷卻後 , 將反應液倒到乙酸乙酯中 , 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 , 以無水硫酸鈉乾燥。過濾後 , 將濾液減壓下濃縮所獲得的固體以二乙基醚洗滌並濾取 , 獲得呈無色針狀晶之標記化合物 (26.9 g, 70%) 。進一步濃縮母液以同樣之操作獲得呈白色固體之標記化合物之 2 次晶體 (7.68 g, 20%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.41-0.46 (2H, m) , 0.64-0.69 (2H, m) , 1.26-1.35 (1H, m) , 3.81-3.85 (4H, m) , 4.00 (2H, d, $J = 6.87 \text{ Hz}$) , 4.05-4.55 (4H, brm) , 7.81 (1H, s) .

(工程 3) 5- [9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺

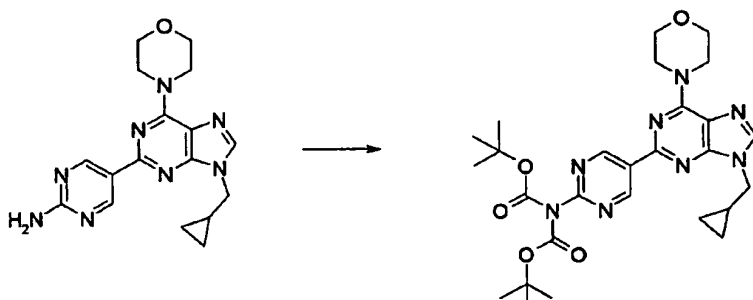


於 2-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤 (3.0 g, 10.2 mmol) 與 5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基) 嘧啶-2-胺 (2.5 g, 11.2 mmol) 之 1,4-二噁烷 (60.0 ml) / 水 (30.0 ml) 混合溶液中 , 於室溫加入碳酸鈉 (3.25 g, 30.6 mmol) 、 及 肆三苯基膦鉀 (0.59 g, 0.51 mmol) , 氬氣氛圍下加熱回流 3 小時。放置冷卻後 , 將反應液倒入水中 , 加入乙酸乙酯作分液操作。濾取水層中析出的固體 , 以水洗淨後 , 減壓下 50℃ 乾燥 , 獲得呈白色固體之標記化合物

(3.63 g, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.46-0.52 (2H, m) , 0.64-0.70 (2H, m) , 1.28-1.39 (1H, m) , 3.84-3.90 (4H, m) , 4.08 (2H, d, $J = 7.08\text{ Hz}$) , 4.28-4.46 (4H, m) , 5.22 (2H, brs) , 7.84 (1H, s) , 9.27 (2H, s) 。

(工程 4) 二 - 第三丁基 { 5 - [9 - (環丙基甲基) - 6 - 嗎福啉 - 4 - 基 - 9H - 嘌呤 - 2 - 基] 嘧啶 - 2 - 基 } 亞胺二碳酸酯

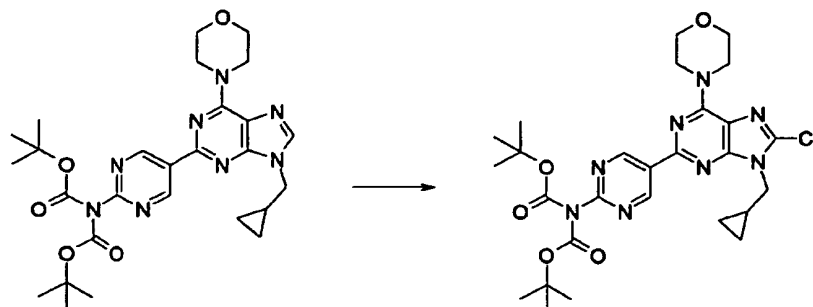


於 5 - [9 - (環丙基甲基) - 6 - 嗎福啉 - 4 - 基 - 9H - 嘌呤 - 2 - 基] 嘧啶 - 2 - 胺 (11.5 g, 32.6 mmol) 之 N,N -二甲基甲醯胺懸浮溶液 (350 ml) 中，於室溫加入二 - 第三丁基二碳酸酯 (35.6 g, 163.2 mmol)、及 4 - 二甲基胺基吡啶 (0.80 g, 6.53 mmol)。將淡橙色溶液之反應混合物攪拌 22 小時後，將反應液倒入乙酸乙酯，依序以 10% 檸檬酸水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘渣以中壓液體層析純化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 7 : 3 ~ 3 : 2)，獲得呈無色非晶形狀物質之標記化合物 (17.4 g, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.48-0.55 (2H, m) , 0.65-0.74 (2H, m) , 1.30-1.41 (1H, m) , 1.48 (18H, s) , 3.85-3.93 (4H, m) , 4.08-4.16 (2H, m) , 4.29-4.50 (4H, m) , 7.90

(1H,s) , 9.67 (2H,s)

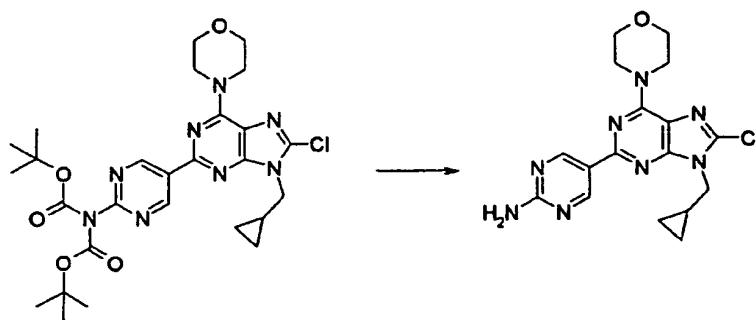
(工程 5) 二 - 第三丁基 { 5 - [8 - 氯 - 9 - (環丙基甲基) - 6 - 嗎福啉 - 4 - 基 - 9H - 嘌呤 - 2 - 基] 嘧啶 - 2 - 基 } 亞胺二碳酸酯



於二 - 第三丁基 { 5 - [9 - (環丙基甲基) - 6 - 嗎福啉 - 4 - 基 - 9H - 嘌呤 - 2 - 基] 嘧啶 - 2 - 基 } 亞胺二碳酸酯 (17.3 g, 31.3 mmol) 之 N,N - 二甲基甲醯胺溶液 (350 ml) 中，於加入 N - 氯琥珀醯亞胺 (4.6 g, 34.5 mmol)。攪拌 14 小時後，追加 N - 氯琥珀醯亞胺 (2.09 g, 15.7 mmol)，再於 3.5 小時後追加 N - 氯琥珀醯亞胺 (1.05 g, 7.83 mmol) 並攪拌 2 小時。將反應液倒入乙酸乙酯，以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 17 : 3 ~ 己烷 : 乙酸乙酯 : 二氯甲烷 = 16 : 4 : 0.3)，獲得呈白色固體之標記化合物 (15.31 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.52-0.63 (4H,m) , 1.31-1.42 (1H,m) , 1.49 (18H,s) , 3.83-3.90 (4H,m) , 4.13 (2H,d,J = 6.88 Hz) , 4.19-4.44 (4H,brm) , 9.64 (2H,s) .

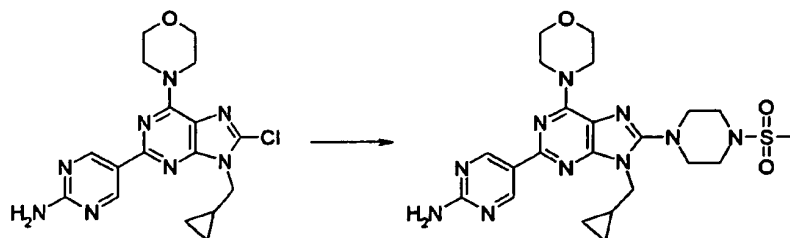
(工程 6) 5 - [8 - 氯 - 9 - (環丙基甲基) - 6 - 嗎福啉 - 4 - 基 - 9H - 嘌呤 - 2 - 基] 嘧啶 - 2 - 胺



於二-第三丁基 { 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 亞胺二碳酸酯 (15.3 g, 26.1 mmol) 之二氯甲烷溶液 (300 ml) 中，冰冷下，加入三氟乙酸 (150 ml)，於室溫攪拌 2 小時。濃縮反應液後，以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，以氯仿：乙酸乙酯 (5：1) 混合溶劑提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮、乾固，獲得呈白色固體之標記化合物 (10.2 g，定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.51-0.60 (4H, m) , 1.30-1.42 (1H, m) , 3.82-3.89 (4H, m) , 4.11 (2H, d, $J = 7.34 \text{ Hz}$) , 4.22-4.36 (4H, brm) , 5.16-5.28 (2H, m) , 9.24 (2H, s) .

(工程 7) 5- { 9- (環丙基甲基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

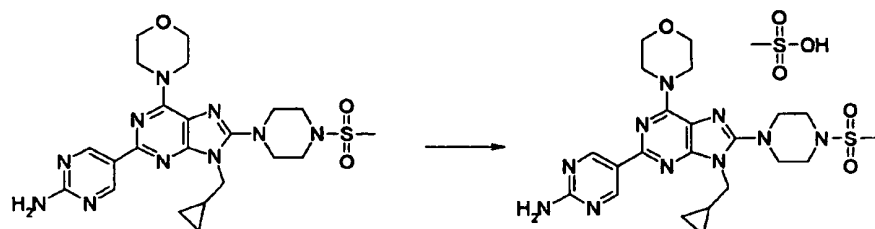


將 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (101.9 mg, 0.26 mmol) 與 N-甲磺醯基哌啶 (125.8 mg, 0.77 mmol) 之二甲基亞砷溶液 (1.0 ml) 加熱至

140℃ 並攪拌 4 小時後，追加 N-甲磺醯基哌啶 (83.8mg, 0.51mmol) 並於 140℃ 進一步攪拌 3 小時。放置冷卻後，加入二氯甲烷：甲醇 (10：1)，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷：甲醇 = 15：1)，獲得呈白色固體之標記化合物 (89.2mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.49-0.59 (4H, m), 1.31-1.32 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.36-3.49 (8H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.96 (2H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.18-4.38 (4H, brm), 5.29 (2H, s), 9.23 (2H, s)。

(工程 8) 5- { 9- (環丙基甲基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺甲磺酸鹽

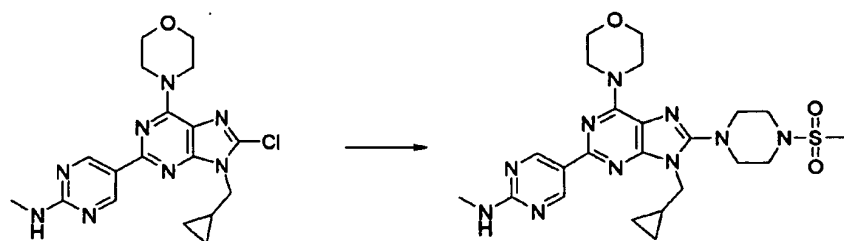


將 5- { 9- (環丙基甲基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺 (149.4mg, 0.29mmol) 於二氯甲烷：甲醇 (3：2) 混合溶劑中攪拌，於室溫加入甲烷磺酸 (18.7 μ l, 0.29mmol) 並攪拌 10 分鐘。將反應液減壓下濃縮，所獲得的殘留物於減壓下 60℃ 乾燥獲得呈黃色固體之標記化合物 (176.7mg, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.45-0.50 (2H,m) , 0.57-0.62 (2H,m) , 1.28-1.37 (1H,m) , 2.89 (3H,s) , 2.94 (3H,s) , 3.47 (8H,brs) , 3.84-3.90 (4H,m) , 3.99 (2H,d, $J = 6.87\text{Hz}$) , 4.16-4.37 (4H,brm) , 9.32 (2H,brs) .

[實施例 4]

5- { 9- (環丙基甲基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌咩 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } -N-甲基嘧啶 -2-胺

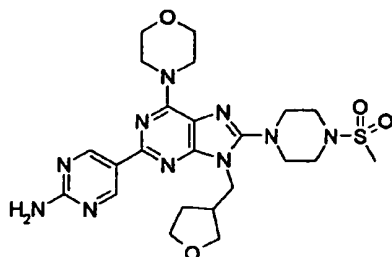


將 5- [8-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基] -N-甲基嘧啶 -2-胺 (140.5mg, 0.29mmol) 與 N-甲磺醯基哌咩 (190.2mg, 1.16mmol) 之二甲基亞砷溶液 (1.0ml) 加熱至 140°C 並攪拌 3 小時。追加 N-甲磺醯基哌咩 (190.2mg, 1.16mmol) 再攪拌 5.5 小時，放置冷卻後，加入二氯甲烷：甲醇 (10 : 1)，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷：甲醇 = 20 : 1)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (120.5mg, 79%)。

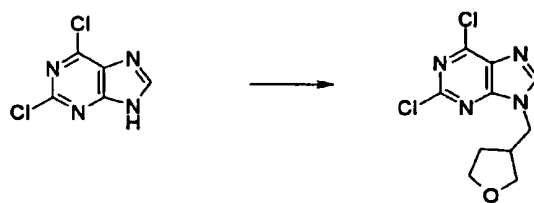
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.51-0.58 (4H,m) , 1.24-1.37 (1H,m) , 2.87 (3H,s) , 3.08 (3H,d, $J = 5.04\text{Hz}$) , 3.37-3.48 (8H,m) , 3.82-3.88 (4H,m) , 3.95 (2H,d, $J = 7.34\text{Hz}$) , 4.19-4.35 (4H,brm) , 5.38 (1H,brs) , 9.25 (2H,s) .

〔實施例 5〕

5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌 咻 -1-基] -6-嗎 福 啉 -4-基
-9- (四 氫 呋 喃 -3-基 甲 基) -9H-喋 呤 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺

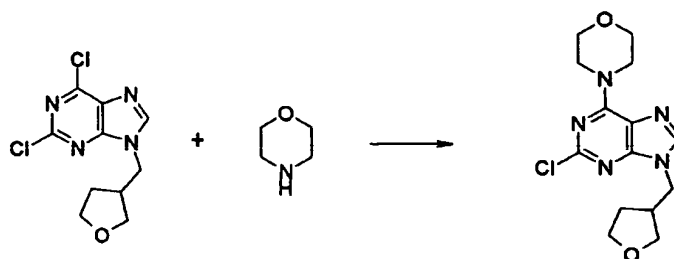


(工 程 1) 2,6-二 氯 -9- (四 氫 呋 喃 -3-基 甲 基) -9H-喋 呤



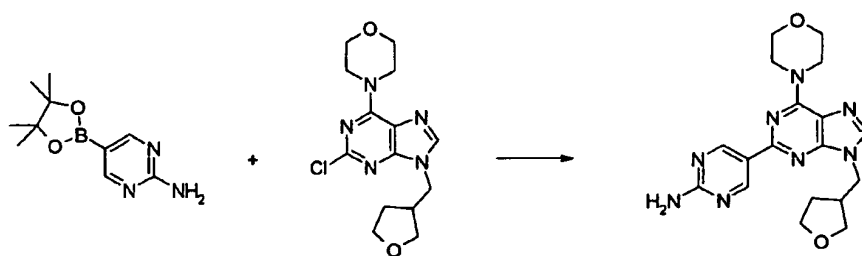
將 2,6-二 氯 喋 呤 (21g, 113mmol)、(四 氫 呋 喃 -3-基) 甲
醇 (11.5g, 113mmol) 溶 解 於 四 氫 呋 喃 (250ml)，於 冰 冷 下
滴 入 三 苯 基 膦 (33g, 125mmol)、二 異 丙 基 偶 氮 二 羧 酸 酯
(24.5ml, 125mmol) / 四 氫 呋 喃 (50ml) 溶 液 後，於 室 溫 攪
拌 2 小 時。將 溶 劑 減 壓 濃 縮 後，殘 留 物 以 矽 膠 層 析 純 化 (己
烷 - 乙 酸 乙 酯 = 5 : 1-1 : 1-0 : 1)，獲 得 呈 淡 黃 色 油 狀 物 之 標
記 化 合 物 (44g)。

(工 程 2) 2-氯 -6-嗎 福 啉 -4-基 -9- (四 氫 呋 喃 -3-基 甲 基)
-9H-喋 呤



將 2,6-二氯-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤 (41g) 溶解於乙醇 (200ml)，加入嗎福啉 (20ml)，加熱回流 2 小時。減壓餾除溶劑，將殘留物分配於乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水，水洗有機層，以硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，殘留物以矽膠層析純化 (己烷-乙酸乙酯, 5:5-2:8-0:10)，獲得呈白色固體之標記化合物 (41g)。

(工程 3) 5-[6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

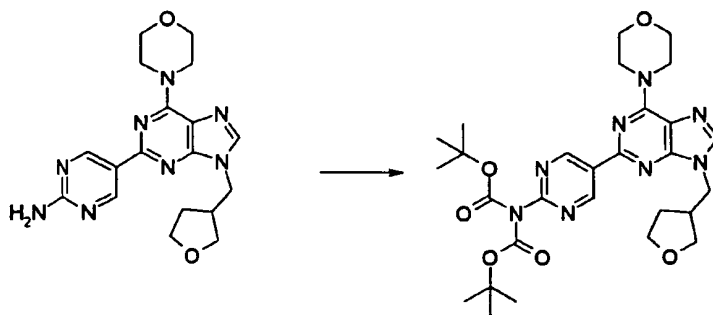


於 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-胺 (2.5g, 11.3mmol)、2-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤 (3.7g, 11.3mmol) 中加入 1,4-二噁烷 (40ml)、水 (20ml)、碳酸鈉 (3.6g, 33.9mmol)，反應容器內作氮取代。加入肆三苯基膦鈹 (0.65g, 0.57mmol) 後，再度於反應容器內作氮取代，加熱回流 2 小時。將反應混合物冷卻後，加入乙酸乙酯、水，濾取不溶物後，以乙酸乙酯、水洗淨，乾燥，獲得呈淡橘色固體之標記化合物 (2.6g, 59

%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.61-1.69 (1H,m) , 1.88-1.96 (1H,m) , 2.83-2.90 (1H,m) , 3.55 (1H,dd,J = 8.78,5.37Hz) , 3.63-3.70 (2H,m) , 3.74-3.82 (5H,m) , 4.21 (2H,d,J = 7.56Hz) , 4.27 (4H,brs) , 7.05 (2H,s) , 8.22 (1H,s) , 9.10 (2H,s) .

(工程 4) 二 - 第三丁基 { 5 - [6 - 嗎福啉 - 4 - 基 - 9 - (四氫呋喃 - 3 - 基甲基) - 9H - 嘌呤 - 2 - 基] 嘧啶 - 2 - 基 } 亞胺二碳酸酯

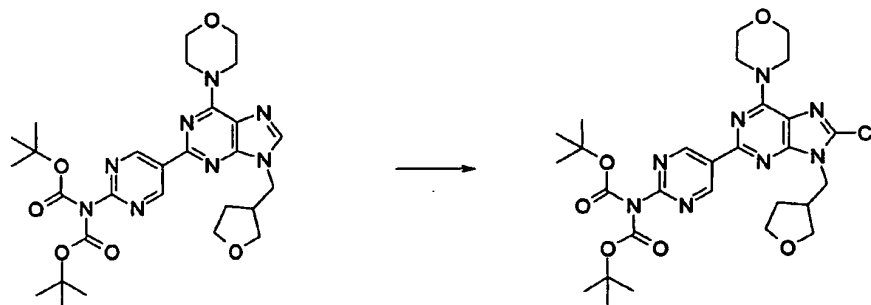


將 5 - [6 - 嗎福啉 - 4 - 基 - 9 - (四氫呋喃 - 3 - 基甲基) - 9H - 嘌呤 - 2 - 基] 嘧啶 - 2 - 胺 (2.6g, 6.8mmol) 懸浮於 N,N -二甲基甲醯胺 (30ml) , 加入二甲基胺基吡啶 (0.17g, 20.4mmol) 、二 - 第三丁基二碳酸酯 (4.45g, 20.4mmol) , 於 60°C 攪拌 0.5 小時。將反應混合物冷卻後, 分配於乙酸乙酯 - 水, 有機層以飽和食鹽水 2 度洗淨, 以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後, 殘留物以矽膠層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 8 - 4 : 6 - 5 : 5) , 獲得呈白色固體之標記化合物 (3.5g, 88%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (18H,s) , 1.71-1.79 (1H,m) , 2.06-2.11 (2H,m) , 2.96-3.00 (1H,m) , 3.67 (1H,dd,J = 9.16,4.58Hz) , 3.77-3.82 (2H,m) , 3.87-3.89 (4H,m) ,

3.96-4.00 (1H,m) , 4.19-4.29 (2H,m) , 4.39 (4H,brs) , 7.78 (1H,s) , 9.66 (2H,s) .

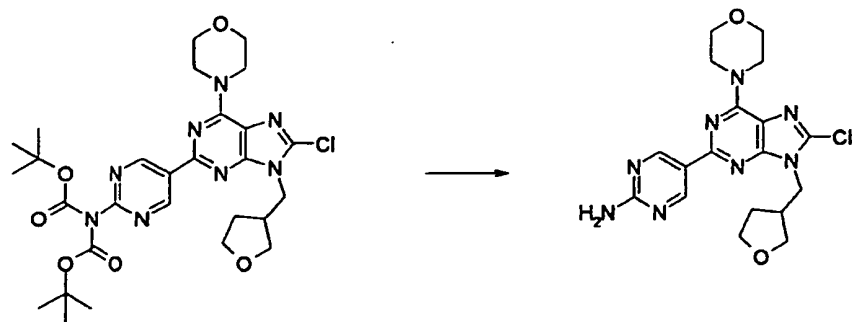
(工程 5) 二 - 第三丁基 { 5 - [8 - 氯 - 6 - 嗎 福 啉 - 4 - 基 - 9 - (四 氫 呋 喃 - 3 - 基 甲 基) - 9H - 嘌 呤 - 2 - 基] 嘧 啶 - 2 - 基 } 亞 胺 二 碳 酸 酯



將 二 - 第三丁基 { 5 - [6 - 嗎 福 啉 - 4 - 基 - 9 - (四 氫 呋 喃 - 3 - 基 甲 基) - 9H - 嘌 呤 - 2 - 基] 嘧 啶 - 2 - 基 } 亞 胺 二 碳 酸 酯 (3.5 g, 6.01 mmol) 溶 解 於 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 (30 ml) , 加 入 N-氯 琥 珀 醯 亞 胺 (1.2 g, 9.01 mmol) , 攪 拌 15 小 時 。 將 反 應 混 合 物 分 配 於 乙 酸 乙 酯 - 水 , 有 機 層 以 硫 酸 鎂 乾 燥 後 , 減 壓 餾 除 溶 劑 。 殘 留 物 以 矽 膠 層 析 純 化 (己 烷 - 乙 酸 乙 酯 , 8 : 2 - 4 : 6) , 獲 得 呈 白 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (3.35 g, 96 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (18H,s) , 1.75-1.83 (1H,m) , 1.98-2.06 (1H,m) , 2.94-3.01 (1H,m) , 3.72 (1H,dd, $J = 9.02, 5.12 \text{ Hz}$) , 3.78-3.82 (2H,m) , 3.85-3.88 (4H,m) , 3.99-4.04 (1H,m) , 4.22-4.34 (6H,m) , 9.63 (2H,s) .

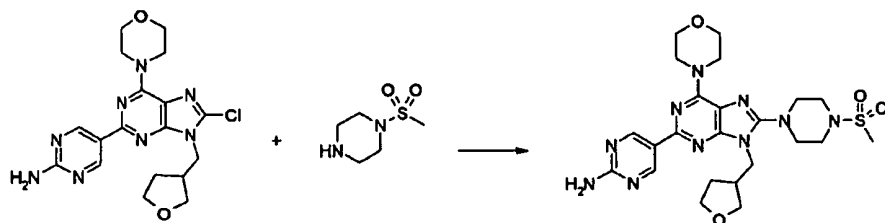
(工 程 6) 5 - [8 - 氯 - 6 - 嗎 福 啉 - 4 - 基 - 9 - (四 氫 呋 喃 - 3 - 基 甲 基) - 9H - 嘌 呤 - 2 - 基] 嘧 啶 - 2 - 胺



將二-第三丁基 { 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 亞胺二碳酸酯 (2.79g, 4.52mmol) 溶解於二氯甲烷 (10ml) , 冰冷下加入三氟乙酸 (20ml) 後 , 於室溫攪拌 1.5 小時。減壓餾除溶劑 , 將殘留物分配於氯仿-飽和碳酸氫鈉水 , 有機層以硫酸鎂乾燥後 , 減壓餾除溶劑 , 獲得呈白色固體之標記化合物 (2.1g, 93 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.65-1.72 (1H, m) , 1.89-1.96 (1H, m) , 2.81-2.86 (1H, m) , 3.59 (1H, dd, $J = 8.59, 5.15\text{Hz}$) , 3.63-3.68 (2H, m) , 3.74-3.76 (4H, m) , 3.83-3.88 (1H, m) , 4.17-4.21 (6H, m) , 7.12 (2H, s) , 9.09 (2H, s) .

(工程 7) 5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



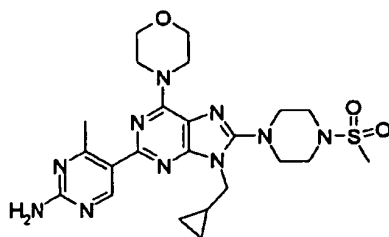
於 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (100mg, 0.24mmol) 、 N-甲磺醯基哌啶

(118 mg, 0.72 mmol) 之混合物中加入二甲基亞碲 (1 ml), 於 150°C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻後, 分配於氯仿-水, 將有機層再度水洗後, 以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後, 殘留物以矽膠層析純化 (氯仿: 甲醇 = 10: 0-25: 1-20: 1), 獲得呈淡黃色固體之。標記化合物 (50 mg, 45%)。

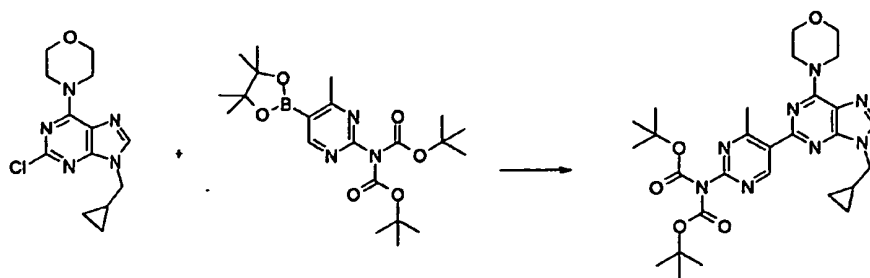
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.69 (1H, m), 1.94-2.00 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.07-3.12 (1H, m), 3.35-3.36 (4H, m), 3.43-3.45 (4H, m), 3.63 (1H, dd, $J = 8.59, 4.58 \text{ Hz}$), 3.70 (1H, dd, $J = 8.88, 6.59 \text{ Hz}$), 3.74-3.78 (1H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 4.05 (1H, dd, $J = 13.75, 8.02 \text{ Hz}$), 4.12 (1H, dd, $J = 13.75, 7.45 \text{ Hz}$), 4.28 (4H, brs), 5.23 (2H, s), 9.23 (2H, s)。

[實施例 6]

5- { 9- (環丙基甲基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } -4-甲基嘧啶 -2-胺



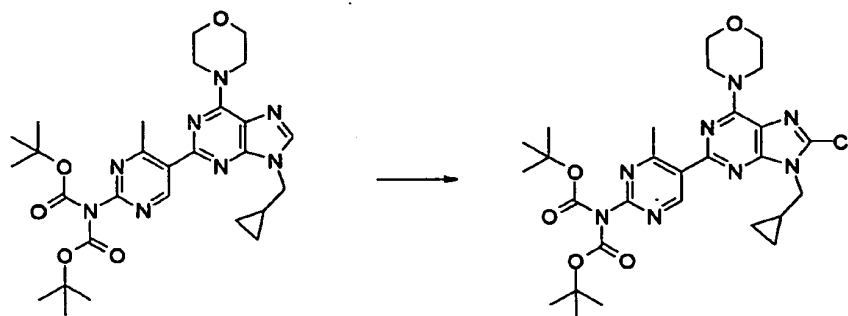
(工程 1) 二 -第三丁基 { 5- [9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基] -4-甲基嘧啶 -2-基 } 亞胺二碳酸酯



於 2-氯-9-環丙基甲基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤 (2.1g, 7.15mmol)、二-第三丁基[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-基]亞胺二碳酸酯 (3.11g, 7.15mmol)、碳酸鈉 (2.3g) 中加入 1,4-二噁烷 (50ml)、水 (25ml), 攪拌下反應容器內作氮取代。加入肆三苯基膦鉍 (0.4g, 0.36mmol), 再度於反應容器內作氮取代後, 加熱回流 3 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。將殘留物溶解於四氫呋喃 (5ml), 加入 4-二甲基胺基吡啶 (50mg)、二-第三丁基二碳酸酯 (1.0g, 4.5mmol), 於 50℃ 攪拌 1 小時。減壓餾除溶劑, 殘留物以矽膠層析純化 (己烷: 乙酸乙酯 = 8: 2-5: 5), 獲得呈無色非晶形狀物質之標記化合物 (3.25g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.45-0.49 (2H, m), 0.66-0.70 (2H, m), 1.32-1.37 (1H, m), 1.49 (18H, s), 2.91 (3H, s), 3.86-3.88 (4H, m), 4.08 (2H, d, $J = 7.45\text{Hz}$), 4.36 (4H, brs), 7.90 (1H, s), 9.32 (1H, s)。

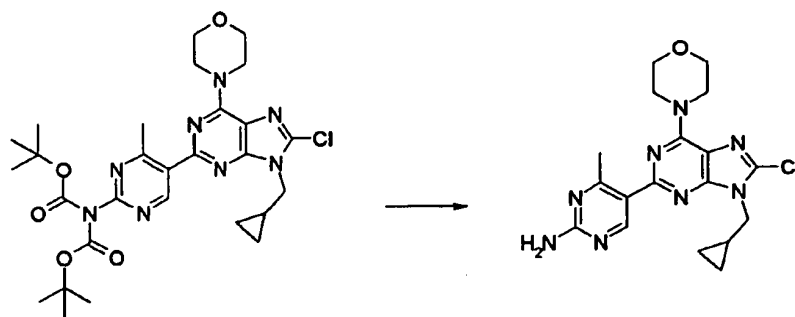
(工程 2) 二-第三丁基{5-[8-氯-9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-基}亞胺二碳酸酯



將二-第三丁基 { 5- [9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-基 } 亞胺二碳酸酯 (3.2 g, 5.65 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 ml) , 加入 N-氯琥珀醯亞胺 (1.6 g) 攪拌 2 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 將有機層 2 次水洗後, 以硫酸鎂乾燥, 減壓餾除溶劑, 殘留物以矽膠層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 9 ; 1-6 : 4) , 獲得呈無色油狀物之標記化合物 (2.73 g, 80%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.51-0.59 (4H, m) , 1.34-1.40 (1H, m) , 1.50 (18H, s) , 2.89 (3H, s) , 3.84-3.86 (4H, m) , 4.11 (2H, d, $J = 7.32 \text{ Hz}$) , 4.28 (4H, brs) , 9.30 (1H, s) .

(工程 3) 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-胺

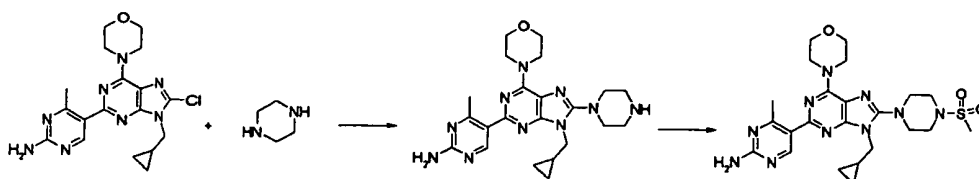


將二-第三丁基 { 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-基 } 亞胺二碳酸酯

(2.7g, 4.5mmol) 溶解於二氯甲烷 (5ml), 加入三氟乙酸 (15ml), 攪拌 1 小時。將溶劑減壓餾除後, 將殘留物分配於氯仿-飽和碳酸氫鈉水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑, 獲得呈白色固體之標記化合物 (1.67g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.46-0.55 (4H, m), 1.28-1.33 (1H, m), 2.64 (3H, s), 3.73-3.75 (4H, m), 4.08 (2H, d, $J=7.07\text{Hz}$), 4.16 (4H, brs), 6.84 (2H, s), 8.83 (1H, s)。

(工程 4) 5- { 9- (環丙基甲基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } -4-甲基嘧啶 -2-胺



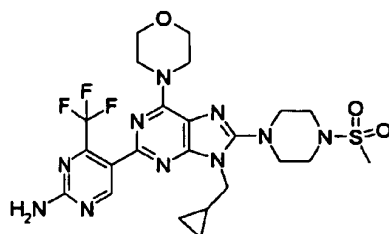
於 5- [8-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基] -4-甲基嘧啶 -2-胺 (200mg, 0.50mmol)、哌啶 (430mg, 5.0mmol) 中加入 N-甲基吡咯啶酮 (2ml), 於 120°C 攪拌 2 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後, 將殘留物溶解於四氫呋喃 (2ml), 加入三乙基胺 (140 μl , 1.0mmol)、甲磺醯氯 (50 μl , 0.65mmol), 攪拌 1 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後, 殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈/水/甲酸), 獲得呈白色固體之標記化合物 (135mg, 51%)。

%)。

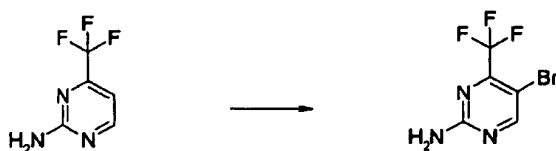
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.43-0.50 (4H,m), 1.35-1.39 (1H,m), 2.63 (3H,s), 2.96 (3H,s), 3.73-3.75 (4H,m), 3.97 (2H,d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.15 (4H,brs), 6.77 (2H,s), 8.79 (1H,s)。

[實施例 7]

5- { 9- (環丙基甲基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌咻 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } -4- (三氟甲基) 嘧啶 -2-胺



(工程 1) 5-溴 -4- (三氟甲基) 嘧啶 -2-胺

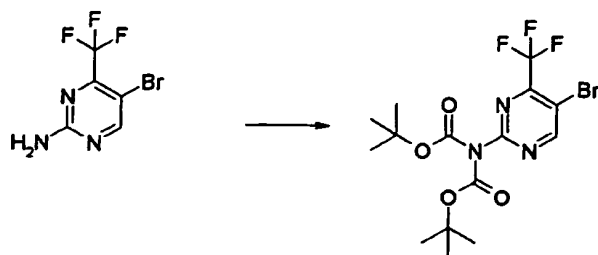


將 4- (三氟甲基) -嘧啶 -2-胺 (2g, 12.3mmol) 懸浮於氯仿 (70ml)，加入 N-溴琥珀醯亞胺 (3.3g, 18.4mmol)，於 50℃ 攪拌 5 小時後，於室溫攪拌 15 小時。加入二氯甲烷 (50ml) -1M 氫氧化鈉 (50ml) 並攪拌後，分取有機層，以硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，獲得呈淡橘色固體之標記化合物 (2.2g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 5.37 (2H,brs), 8.52 (1H,s)。

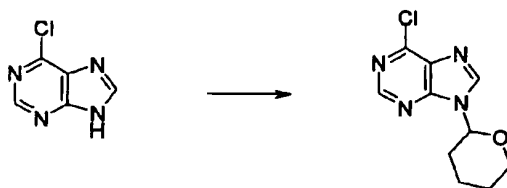
(工程 2) 二 -第三丁基 [5-溴 -4- (三氟甲基) 嘧啶 -2-

基) 亞胺二碳酸酯



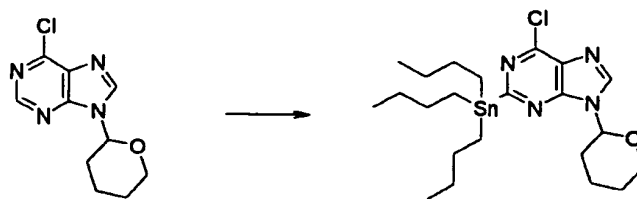
將 5-溴-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺 (2.2g, 9.1mmol) 溶解於四氫呋喃 (50ml)，加入二-第三丁基二碳酸酯 (9.9g, 46mmol)、4-二甲基胺基吡啶 (110mg, 0.91mmol)，於 50℃ 攪拌 2 小時。減壓餾除溶劑，殘留物以矽膠層析純化 (己烷：乙酸乙酯 = 9：1)，標記獲得淡黃色油狀物之化合物 (5.3g)。

(工程 3) 6-氯-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤



於 6-氯嘌呤 (25g, 162mmol)、甲苯磺酸 1 水合物 (460mg, 2.43mmol) 中加入乙酸乙酯 (300ml) 並加熱至 60℃。加入二氫嘓喃 (16ml, 178mmol)，於同溫度攪拌 30 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫後，加入 28% 氨水溶液 (15ml)，分取有機層，水洗，以硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (35g, 91%)。

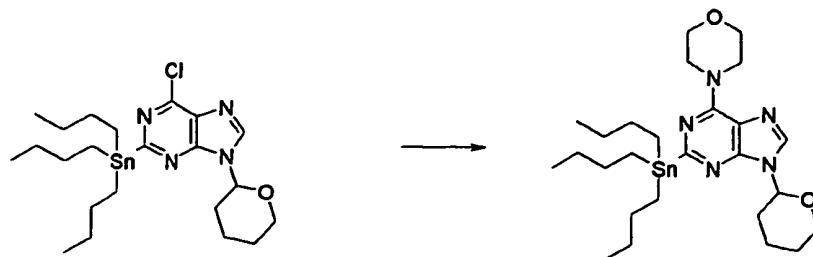
(工程 4) 6-氯-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-2-(三丁基錫基)-9H-嘌呤



將 2,2,6,6-四甲基哌啶 (26.5ml, 157mmol) 溶解於四氫呋喃 (200ml), 氬氣氛圍下, 於室溫滴入 n-丁基鋰 (2.6M 己烷溶液, 54ml), 滴入終了後攪拌 15 分鐘。冷卻至 -78°C 後, 滴入 6-氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤 (7.5g, 31.4mmol) 之四氫呋喃 (30ml) 溶液, 於同溫度攪拌 40 分鐘。於其中滴入氯化四丁基錫 (26ml, 94.3mmol), 攪拌 30 分鐘。加入氯化銨水溶液, 升溫至室溫, 加入乙酸乙酯, 分取有機層。以水、飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (己烷: 乙酸乙酯 = 9:1-8:2-7:3-6:4-5:5), 獲得淡黃色油狀物之標記化合物 (13.3g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J = 7.32\text{Hz}$), 1.18-1.40 (14H, m), 1.60-1.80 (9H, m), 2.07-2.20 (3H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.17-4.21 (1H, m), 5.78 (1H, dd, $J = 10.12, 2.56\text{Hz}$), 8.21 (1H, s)。

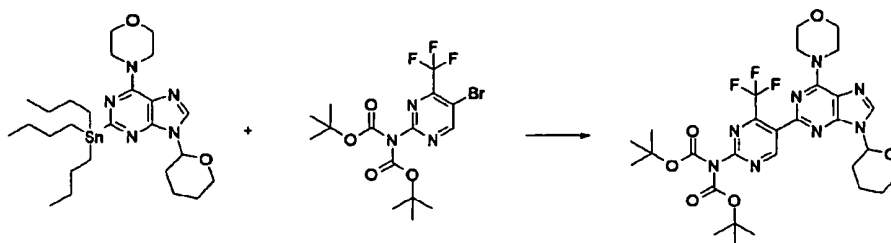
(工程 5) 6-嗎福啉-4-基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-2-(三丁基錫基)-9H-嘌呤



將 6-氯-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-2-(三丁基錫基)-9H-嘌呤 (3.3 g, 6.25 mmol) 溶解於乙腈 (30 ml)，加入嗎福啉 (2.2 ml, 25 mmol)，加熱回流 1 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水，有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (己烷：乙酸乙酯 = 9 : 1-8 : 2)，獲得淡黃色油狀物之標記化合物 (3.3 g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.87-0.91 (9H, m), 1.04-1.17 (6H, m), 1.32-1.41 (6H, m), 1.58-1.68 (8H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.95-2.12 (3H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 3.81-3.82 (4H, m), 4.15-4.17 (1H, m), 4.28 (4H, brs), 5.76 (1H, dd, $J = 10.31, 2.29 \text{ Hz}$), 7.87 (1H, s) .

(工程 6) 二-第三丁基 { 5- [6-嗎福啉-4-基-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基] -4-(三氟甲基)嘧啶-2-基 } 亞胺二碳酸酯

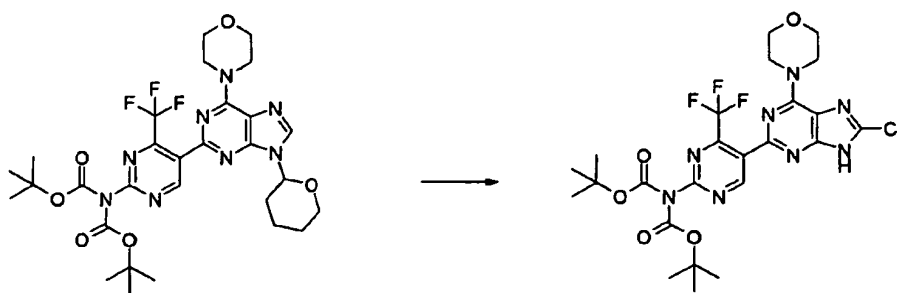


於 6-嗎福啉-4-基-9-(四氫-2H-呋喃-2-基)-2-(三丁基錫基)-9H-嘌呤 (1.0 g, 1.73 mmol)、二-第三丁基 [5-溴-4-

(三氟甲基)嘧啶-2-基]亞胺二碳酸酯(0.76g,1.73mmol)之1,4-二噁烷(20ml)溶液中加入雙三苯基膦鉀二氯化物(120mg,0.17mmol)、二-第三丁基-p-甲酚(觸媒量),氮氣氛圍下,加熱回流7小時。將反應混合物冷卻後,分配於乙酸乙酯-水,有機層以硫酸鎂乾燥後,減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化(己烷:乙酸乙酯=9:1-8:2-7:3),獲得呈無色油狀物之標記化合物(0.64g,57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (19H, s), 1.63-1.67 (1H, m), 1.73-1.80 (1H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.12-2.16 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.83-3.84 (4H, m), 4.17-4.20 (1H, m), 4.34 (4H, brs), 5.73 (1H, dd, $J = 10.31, 2.29\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 9.39 (1H, s)。

(工程 7) 二-第三丁基[5-(8-氯-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]亞胺二碳酸酯

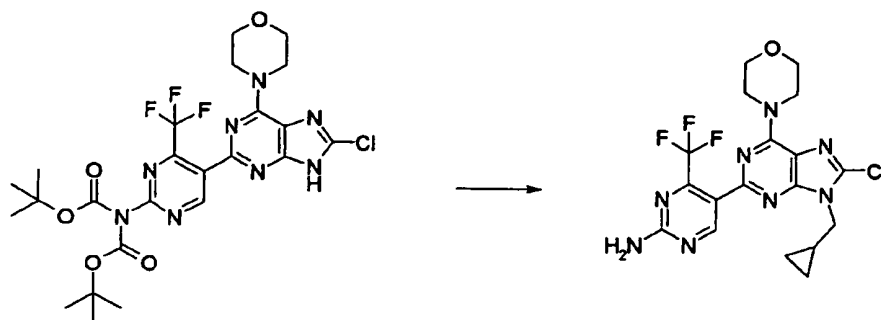


將二-第三丁基{5-[6-嗎福啉-4-基-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-2-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基}亞胺二碳酸酯(600mg,1.04mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5ml),加入N-氯琥珀醯亞胺(208mg,1.56mmol),攪拌5小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水,有機層以硫酸鎂乾燥,減

壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化（己烷：乙酸乙酯 = 9 : 1-6 : 4），獲得呈白色固體之標記化合物（136mg, 22%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.53 (20H, s), 3.80-3.83 (4H, m), 4.27 (4H, s), 9.29 (1H, s)。

（工程 8）5-〔8-氯-9-（環丙基甲基）-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基〕-4-（三氟甲基）嘧啶-2-胺

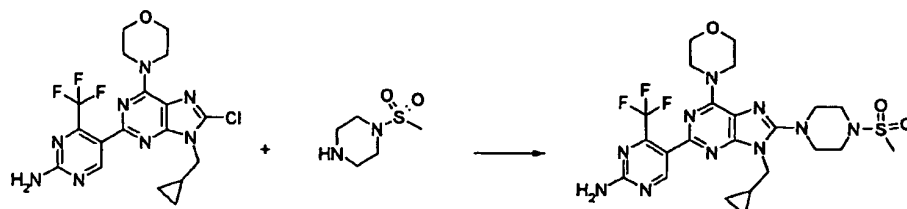


將二-第三丁基〔5-（8-氯-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基）-4-（三氟甲基）嘧啶-2-基〕亞胺二碳酸酯（136mg, 0.23mmol）溶解於 N,N-二甲基甲醯胺（2ml），加入碳酸鈉（150mg, 0.45mmol）、環丙基甲基溴（45 μ l, 0.45mmol），於 60 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 8 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。於殘留物中加入三氟乙酸（1ml），攪拌 2 小時後，減壓餾除溶劑。將殘留物分配於二氯甲烷-飽和碳酸氫鈉水，有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化（二氯甲烷：甲醇 = 10 : 0-20 : 1），獲得呈白色固體之標記化合物（75mg, 73%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.48-0.59 (4H, m), 1.34-1.40 (1H, m), 3.82-3.84 (4H, m), 4.08 (2H, d, $J = 7.32\text{Hz}$), 4.26

(4H,brs) , 5.40 (2H,brs) , 8.93 (1H,s) .

(工程 9) 5- { 9- (環丙基甲基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } -4- (三氟甲基) 嘧啶 -2-胺

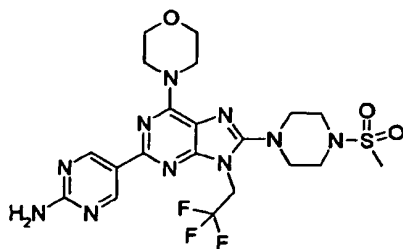


於 5- [8-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基] -4- (三氟甲基) 嘧啶 -2-胺 (75mg, 0.16mmol)、N-甲烷磺醯基哌啶 (135mg, 0.8mmol) 中加入 N-甲基吡咯啶酮 (1ml)，於 150℃ 攪拌 7 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯 - 水，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後，殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈 / 水 / 甲酸)，獲得呈白色固體之標記化合物 (45mg, 47%)。

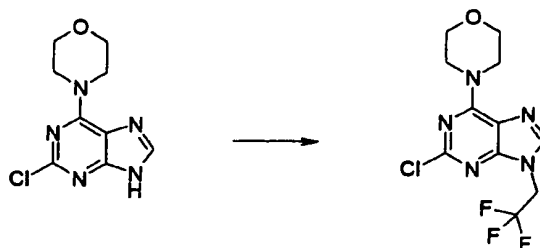
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.40-0.48 (4H,m) , 1.35-1.40 (1H,m) , 2.96 (3H,s) , 3.32-3.34 (16H,m) , 3.71-3.73 (4H,m) , 3.96 (2H,d, $J = 6.87\text{Hz}$) , 4.15 (4H,brs) , 7.49 (2H,brs) , 8.84 (1H,s) .

[實施例 8]

5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺



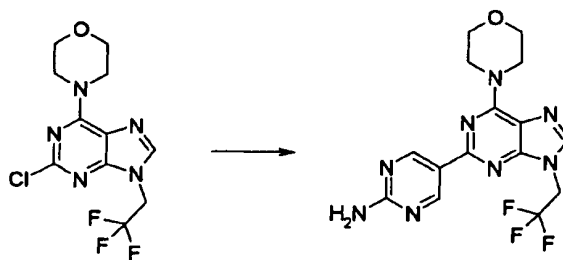
(工程 1) 2-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-
嘌呤



依據與實施例 1 之工程 1 同樣之方法，經由使用作為烷基化劑之三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙基酯實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80-3.86 (4H, m), 4.62-3.95 (4H, m), 4.77 (2H, q, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.78 (1H, s) .

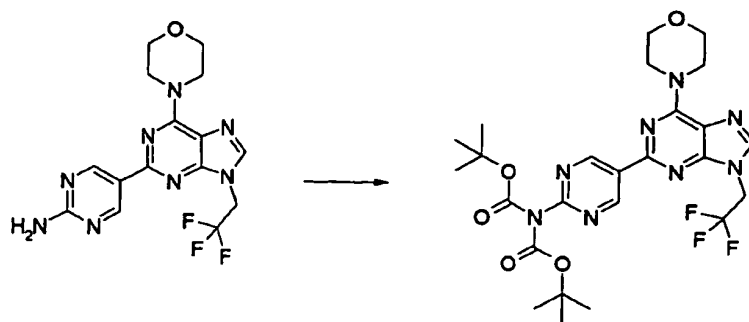
(工程 2) 5-[6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-
嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺



依據與實施例 3 之工程 3 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.69-3.78 (4H, m), 4.17-4.37 (4H, m), 5.13-5.26 (2H, m), 7.05 (2H, brs), 8.21 (1H, s), 9.11 (2H, s) .

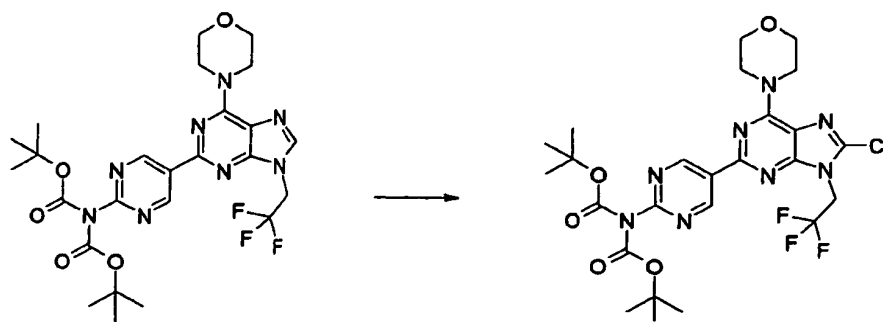
(工程 3) 二-第三丁基 { 5- [6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 亞胺二碳酸酯



依據與實施例 3 之工程 4 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (18H,s) , 3.85-3.91 (4H,m) , 4.26-4.52 (4H,m) , 4.88 (2H,q, $J = 8.2\text{Hz}$) , 7.87 (1H,s) , 9.65 (2H,s) .

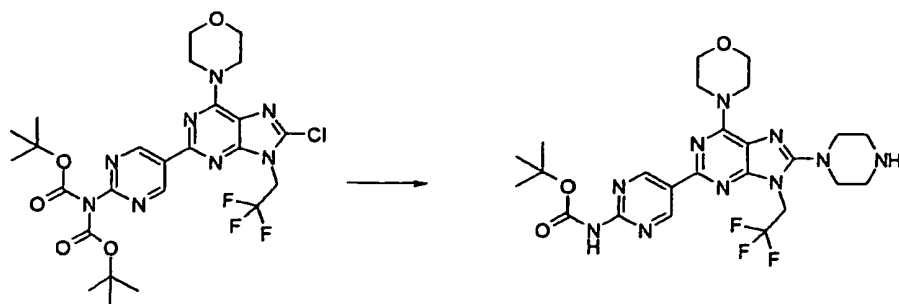
(工程 4) 二-第三丁基 { 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 亞胺二碳酸酯



依據與實施例 3 之工程 5 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (18H,s) , 3.84-3.90 (4H,m) , 4.20-4.44 (4H,m) , 4.86 (2H,q, $J = 8.2\text{Hz}$) , 9.62 (2H,s) .

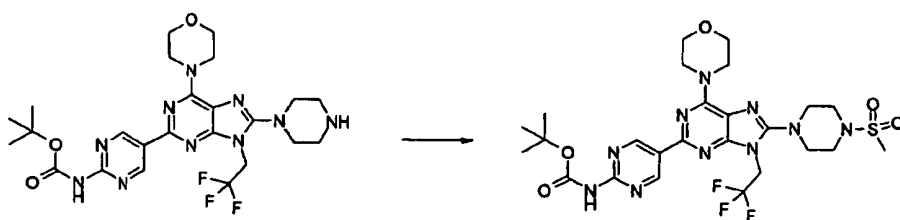
(工程 5) 第三丁基 { 5- [6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 胺基甲酸酯



依據與實施例 6 之工程 4 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (9H, s), 2.62 (1H, s), 3.05-3.12 (4H, m), 3.20-3.26 (4H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 4.24-4.35 (4H, m), 4.72 (2H, q, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.55 (1H, brs), 9.50 (2H, s).

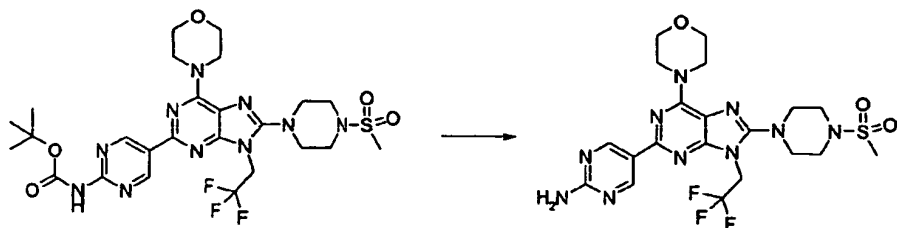
(工程 6) 第三丁基 (5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌咻 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-基) 胺基甲酸酯



依據與實施例 6 之工程 4 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (9H, s), 2.87 (3H, s), 3.30-3.36 (4H, m), 3.42-3.47 (4H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.23-4.34 (4H, m), 4.72 (2H, q, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.68 (1H, brs), 9.47 (2H, s).

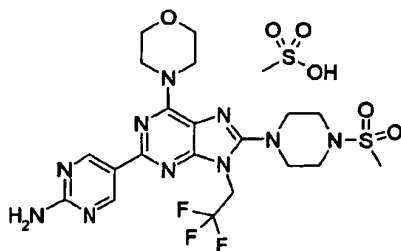
(工程 7) 5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌咻 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺



依據與實施例 6 之工程 3 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (3H, s), 3.29-3.35 (4H, m), 3.42-3.47 (4H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.23-4.32 (4H, m), 4.71 (2H, q, $J = 8.2\text{ Hz}$), 5.22 (2H, brs), 9.23 (1H, s).

(工程 8) 5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌咍 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺
甲烷磺酸鹽

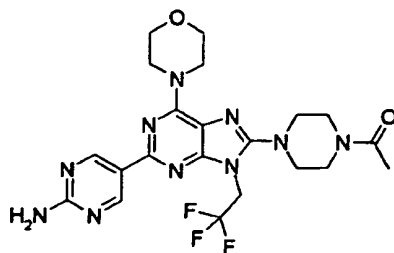


依據與實施例 3 之工程 8 同樣之方法實施合成。

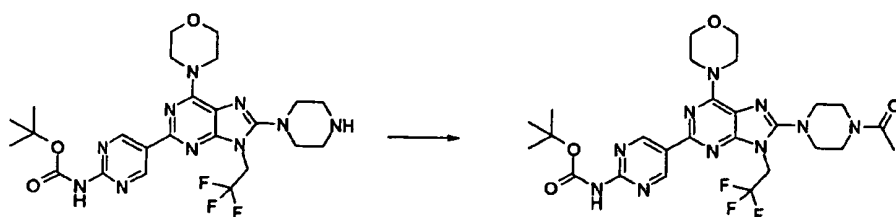
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.30-3.37 (4H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 3.84-3.89 (4H, m), 4.23-4.34 (4H, m), 4.73 (2H, q, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.25 (2H, brs), 9.33 (2H, s).

[實施例 9]

5- [8- (4-乙醯基哌咍 -1-基) -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基] 嘧啶 -2-胺



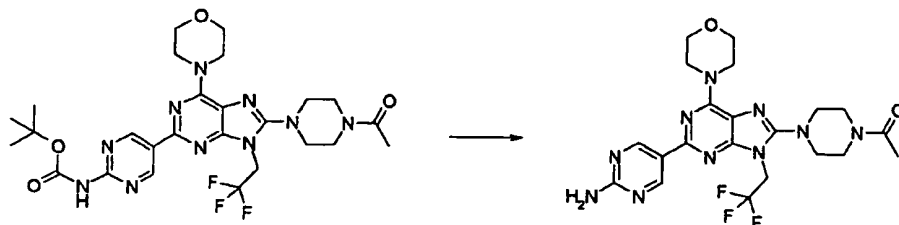
(工程 1) 第三丁基 { 5- [8- (4-乙醯基哌啶 -1-基) -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基] 嘧啶 -2-基 } 胺基甲酸酯



依據使用無水乙酸、吡啶的公知之乙醯基化之方法，實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 2.16 (3H, s), 3.15-3.21 (2H, m), 3.22-3.27 (2H, m), 3.63-3.69 (2H, m), 3.78-3.88 (6H, m), 4.22-4.34 (4H, m), 4.73 (2H, q, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 9.48 (2H, s) .

(工程 2) 5- [8- (4-乙醯基哌啶 -1-基) -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基] 嘧啶 -2-胺

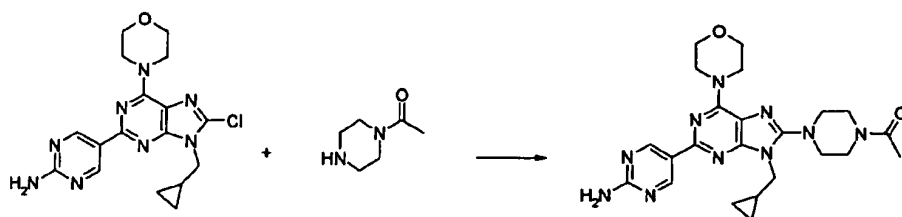


依據與實施例 6 之工程 3 同樣之方法除去第三丁氧基羰基，獲得標記化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16 (3H,s) , 3.14-3.20 (2H,m) , 3.21-3.26 (2H,m) , 3.62-3.69 (2H,m) , 3.78-3.88 (6H,m) , 4.21-4.33 (4H,m) , 4.73 (2H,q, $J = 8.3\text{ Hz}$) , 5.25 (2H,s) , 9.23 (2H,s) .

[實施例 10]

5- [8- (4-乙醯基哌啶-1-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺

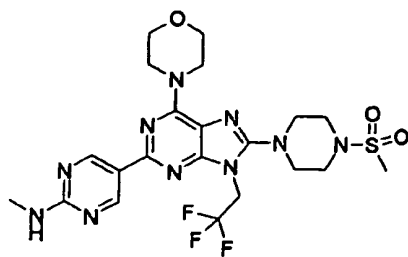


將 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (100mg, 0.26mmol)、N-乙醯基哌啶 (166mg, 1.3mmol) 加到 N-甲基吡咯啶酮 (1ml)，於 150°C 攪拌 7 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後，殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱 : NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相 : 乙腈/水/甲酸)，獲得呈白色固體之標記化合物 (105mg, 85%)。

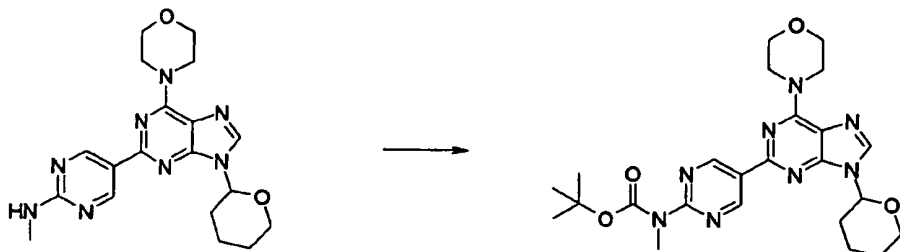
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.48-0.50 (4H,m) , 1.32-1.38 (1H,m) , 2.05 (3H,s) , 3.15-3.17 (2H,m) , 3.23-3.25 (2H,m) , 3.60-3.64 (4H,m) , 3.73-3.75 (4H,m) , 3.99 (2H,d, $J = 7.45\text{ Hz}$) , 4.18 (4H,s) , 7.00 (2H,s) , 9.07 (2H,s) .

[實施例 11]

N-甲基-5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌 咩 -1-基] -6-嗎 福 啉 -4-基 -9- (2,2,2-三 氟 乙 基) -9H-喋 呤 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺



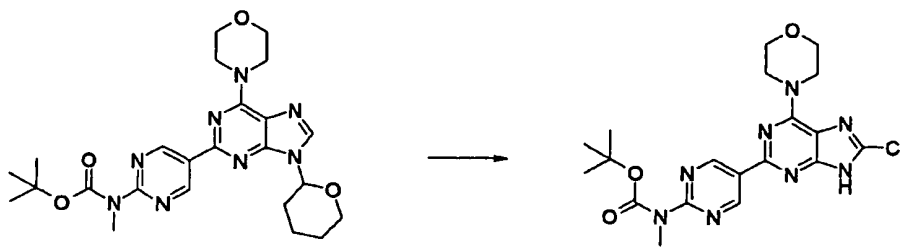
(工 程 1) 第三丁基 甲基 { 5- [6-嗎 福 啉 -4-基 -9- (四 氫 -2H-哌 喃 -2-基) -9H-喋 呤 -2-基 } 嘧 啶 -2-基 } 胺 基 甲 酸 酯



使用與實施例 3 之工程 4 同樣之方法，獲得標記化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52-1.87 (3H,m) , 1.57 (9H,s) , 2.03-2.15 (3H,m) , 3.51 (3H,s) , 3.74-3.88 (5H,m) , 4.15-4.22 (1H,m) , 4.28-4.44 (4H,m) , 5.73-5.81 (1H,m) , 7.98 (1H,s) , 9.56 (2H,s) .

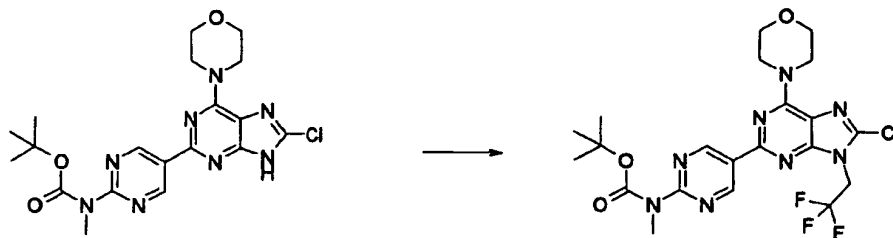
(工 程 2) 第三丁基 [5- (8-氯 -6-嗎 福 啉 -4-基 -9H-喋 呤 -2-基) 嘧 啶 -2-基] 甲 基 胺 基 甲 酸 酯



依據與實施例 7 之工程 7 同樣之方法，實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 2.74 (3H, s), 3.48-3.53 (4H, m), 3.83-3.90 (4H, m), 4.30 (1H, brs), 9.57 (2H, brs) .

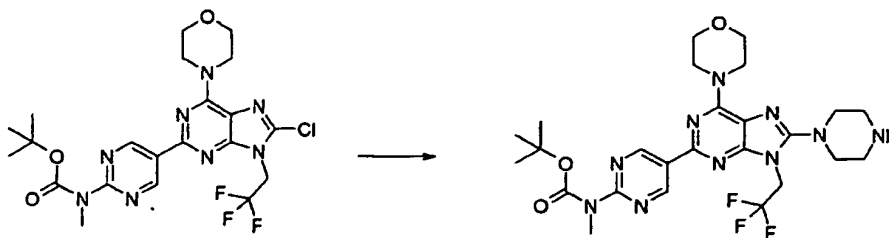
(工程 3) 第三丁基 { 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 甲基胺基甲酸酯



以與實施例 7 之工程 8 記載之烷基化同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 3.48 (3H, s), 3.82-3.88 (4H, m), 4.20-4.38 (4H, m), 4.84 (2H, q, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 9.52 (2H, s) .

(工程 4) 第三丁基甲基 { 5- [6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 胺基甲酸酯

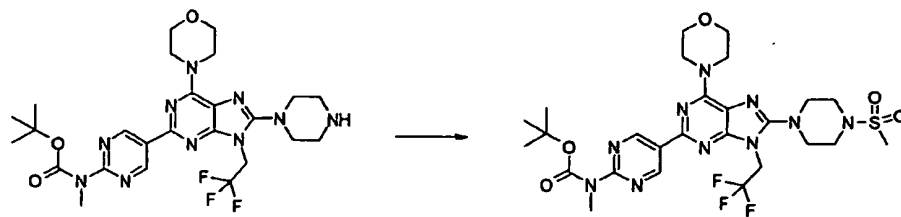


以與實施例 6 之工程 4 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 2.83 (1H, s), 3.03-3.09 (4H, m), 3.16-3.23 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.82-3.88

(4H,m) , 4.23-4.37 (4H,m) , 4.71 (2H,q,J = 8.5Hz) , 9.53 (2H,s) .

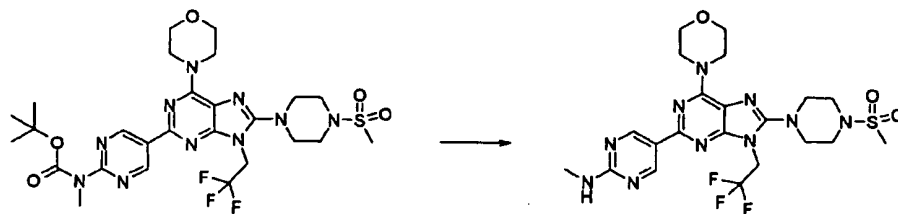
(工程 5) 第三丁基甲基 (5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-基) 胺基甲酸酯



以與實施例 6 之工程 4 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H,s) , 2.87 (3H,s) , 3.31-3.36 (4H,m) , 3.42-3.47 (4H,m) , 3.49 (3H,s) , 3.82-3.88 (4H,m) , 4.21-4.38 (4H,m) , 4.72 (2H,q,J = 8.3Hz) , 9.5 (2H,s) .

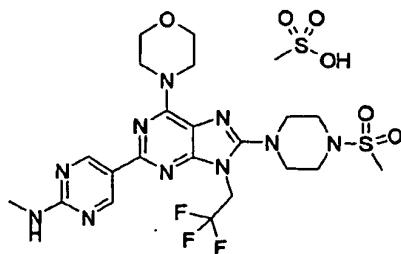
(工程 6) N-甲基 -5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺



以與實施例 6 之工程 3 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (3H,s) , 3.08 (3H,d,J = 5.1Hz) , 3.28-3.34 (4H,m) , 3.41-3.48 (4H,m) , 3.82-3.88 (4H,m) , 4.32-4.21 (4H,m) , 4.70 (2H,q,J = 8.3Hz) , 5.32 (1H,d,J = 5.1Hz) , 9.25 (1H,s) .

(工程 7) N-甲基-5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌 咁 -1-基] -6-嗎 福 啉 -4-基 -9- (2,2,2-三 氟 乙 基) -9H-噁 吩 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺 甲 烷 磺 酸 鹽

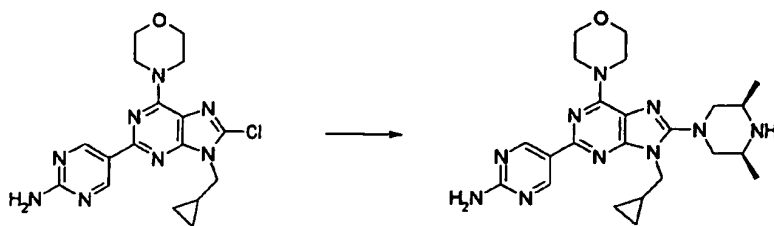


以與實施例 3 之工程 8 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.16-3.19 (3H, m), 3.30-3.36 (4H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.14-4.38 (4H, m), 4.69 (2H, q, $J = 8.3\text{ Hz}$), 8.93 (1H, brs), 9.46 (1H, brs), 9.67 (1H, s) .

[實施例 12]

5- { 9- (環 丙 基 甲 基) -8- (順 式 -3,5-二 甲 基 哌 咁 -1-基) -6-嗎 福 啉 -4-基 -9H-噁 吩 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺



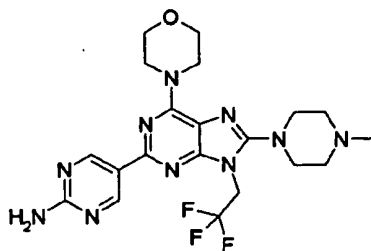
將 5- [8-氯 -9- (環 丙 基 甲 基) -6-嗎 福 啉 -4-基 -9H-噁 吩 -2-基] 嘧 啶 -2-胺 (76.5mg, 0.19mmol) 與 順 式 -2,6-二 甲 基 哌 咁 (87.5mg, 0.77mmol) 之 二 甲 基 亞 砷 溶 液 (0.8ml) 加 熱 至 140°C 並 攪 拌 2.5 小 時。放 置 冷 卻 後，加 入 二 氯 甲 烷：甲 醇 (10：1)，以 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 洗 淨。有 機 層 以 無 水 硫 酸

鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷：甲醇＝10：1），獲得呈淡茶色固體之標記化合物（91.1mg, 定量的）。

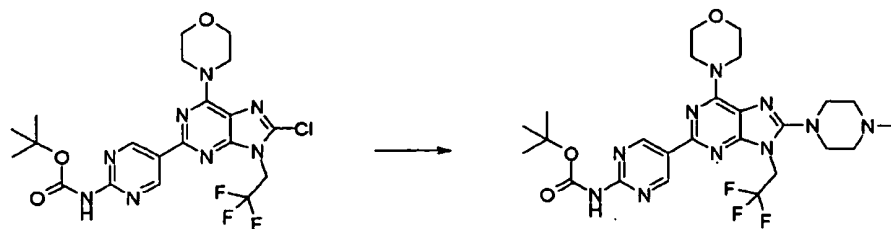
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.48-0.58 (4H, m), 1.15 (6H, d, $J = 6.42\text{Hz}$), 1.29-1.41 (1H, m), 2.63 (2H, t, $J = 11.46\text{Hz}$), 3.07-3.19 (2H, m), 3.35-3.43 (2H, m), 3.83-3.90 (4H, m), 3.95 (2H, d, $J = 6.88\text{Hz}$), 4.21-4.36 (4H, br m), 5.55 (2H, s), 9.23 (2H, s) .

[實施例 13]

5- [8- (4-甲基哌啶-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺



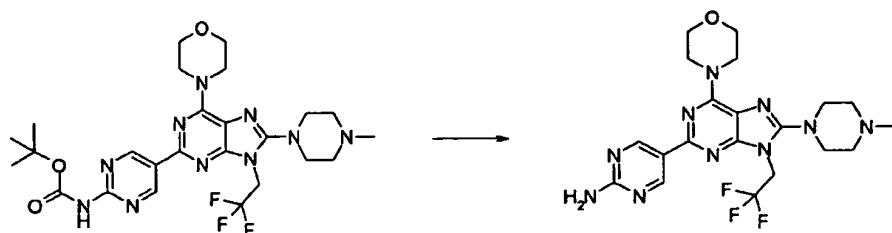
(工程 1) 第三丁基 { 5- [8- (4-甲基哌啶-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 胺基甲酸酯



以與實施例 1 之工程 5 同樣之方法，使用過剩量之 N-甲基哌啶，經於 80℃ 攪拌 3 小時實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.59-2.66 (4H, m), 3.25-3.32 (4H, m), 3.81-3.88 (4H, m), 4.22-4.33 (4H, m), 4.69 (2H, q, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 9.48 (2H, s) .

(工程 2) 5- [8- (4-甲基哌啶-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺

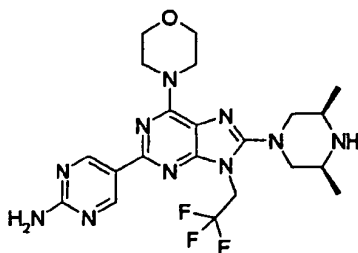


與實施例 6 之工程 3 同樣之方法實施合成。

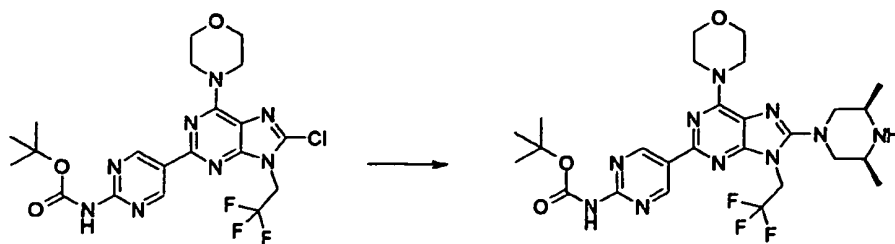
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 2.57-2.64 (4H, m), 3.23-3.29 (4H, m), 3.83-3.88 (4H, m), 4.23-4.33 (4H, m), 4.69 (2H, q, $J = 8.3\text{ Hz}$), 5.24 (2H, s), 9.22 (2H, s) .

[實施例 14]

5- [8- (順式-3,5-二甲基哌啶-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺



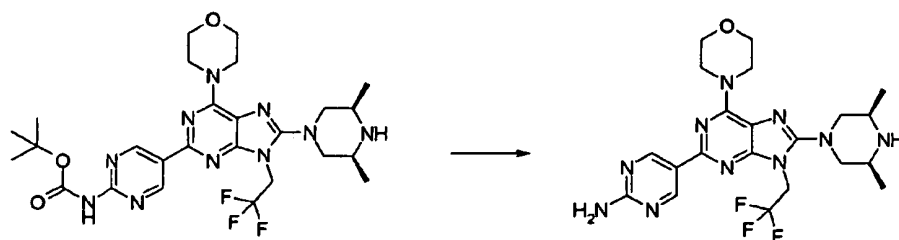
(工程 1) 第三丁基 { 5- [8- (順式-3,5-二甲基哌啶-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 胺基甲酸酯



與實施例 1 之工程 5 同樣之方法，使用過剩量之順式-2,6-二甲基哌啶，經於 80℃ 攪拌 3 小時實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (6H,d,J = 6.3Hz) , 1.56 (9H,s) , 2.64-2.74 (2H,m) , 3.08-3.20 (2H,m) , 3.21-3.28 (2H,m) , 3.82-3.88 (4H,m) , 4.23-4.32 (4H,m) , 4.69 (2H,q,J = 8.2Hz) , 7.95 (1H,s) , 9.48 (2H,s) .

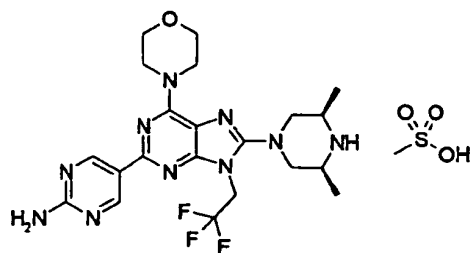
(工程 2) { 5- [8- (順式-3,5-二甲基哌啶-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺



以與實施例 6 之工程 3 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (6H,d,J = 6.1Hz) , 2.59-2.68 (2H,m) , 3.06-3.17 (2H,m) , 3.19-3.26 (2H,m) , 3.83-3.89 (4H,m) , 4.23-4.33 (4H,m) , 4.69 (2H,q,J = 8.4Hz) , 5.24 (2H,s) , 9.23 (2H,s) .

(工程 3) { 5- [8- (順式-3,5-二甲基哌啶-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺
甲烷磺酸鹽

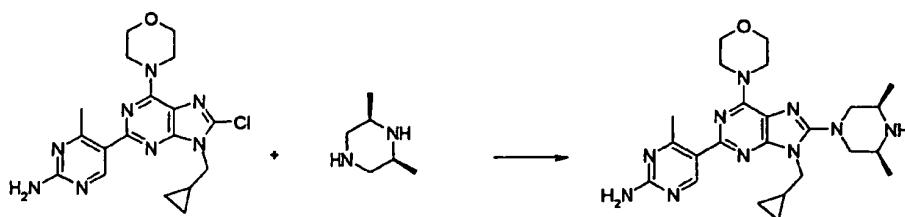


以與實施例 3 之工程 8 同樣之方法實施合成。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.45 (6H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 2.83 (3H, s), 3.14-3.23 (1H, m), 3.35-3.43 (3H, m), 3.56-3.67 (2H, m), 3.85-3.90 (4H, m), 4.22-4.32 (4H, m), 4.74 (1H, q, $J = 8.2\text{ Hz}$), 9.20 (1H, s) .

[實施例 15]

5- [9- (環丙基甲基) -8- (順式 3,5-二甲基哌啶-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-胺



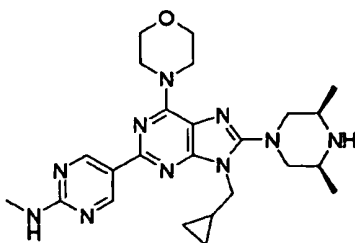
於 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 中加入順式-2,6-二甲基哌啶 (114mg, 1.0mmol)、N-甲基吡咯啉酮 (1ml)，於 150°C 攪拌 4 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後，殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸)，獲得呈淡茶色固體之標記化合物 (90mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.40-0.43 (2H, m), 0.45-0.49

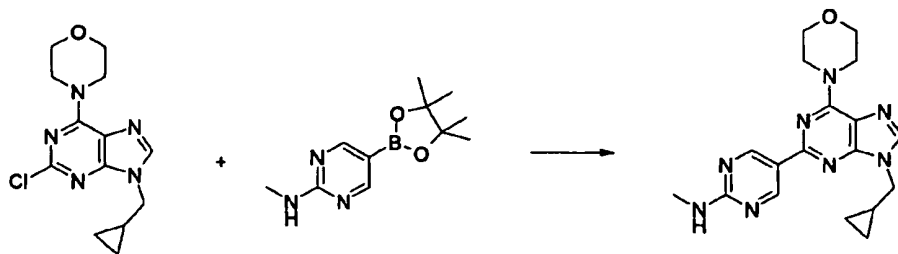
(2H,m), 1.09(6H,d,J = 6.30Hz), 1.31-1.37(1H,m), 2.58-2.62
(2H,m), 2.63 (3H,s), 3.08-3.12 (2H,m), 3.38-3.44
(2H,m), 3.73-3.75 (4H,m), 3.96 (2H,d,J = 6.87Hz), 4.15
(4H,s), 6.77 (2H,s), 8.22 (1H,s), 8.78 (1H,s) .

[實施例 16]

5- { 9- (環丙基甲基) -8- (順式 -3,5-二甲基哌啶 -1-基)
-6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } -N-甲基嘧啶 -2-胺



(工程 1) 5- [9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-
嘌呤 -2-基] -N-甲基嘧啶 -2-胺

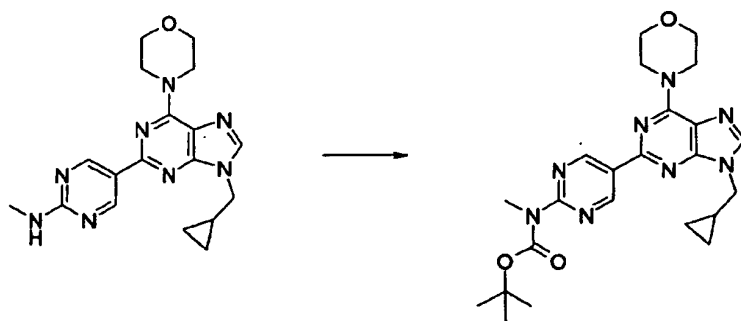


於 2-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤
(2.22g, 7.56mmol) 與 2-甲基胺基嘧啶 -5-硼酸頻哪醇
(Pinacol) 酯 (2.31g, 9.82mmol) 之 1,4-二噁烷 (44.0ml) /
水 (22.0ml) 混合溶液中，於室溫加入碳酸鈉
(2.40g, 22.7mmol)、及肆三苯基磷鉀 (0.44g, 0.38mmol)，
氬氣氛圍下加熱回流 3.5 小時。放置冷卻後，反應液倒入水
中，加入乙酸乙酯作分液操作。濾取於水層中析出的固體，

以水洗淨後，減壓下 50℃ 乾燥。另一方面，有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下濃縮濾液所獲得的固體以二氯甲烷洗滌並濾取。合併此等，獲得呈白色固體之標記化合物 (1.68 g, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.47-0.52 (2H, m), 0.63-0.69 (2H, m), 1.28-1.37 (1H, m), 3.09 (3H, d, $J = 5.15\text{ Hz}$), 3.84-3.88 (4H, m), 4.06 (2H, d, $J = 7.45\text{ Hz}$), 4.27-4.45 (4H, brm), 5.24-5.34 (1H, m), 7.82 (1H, s), 9.29 (2H, s) .

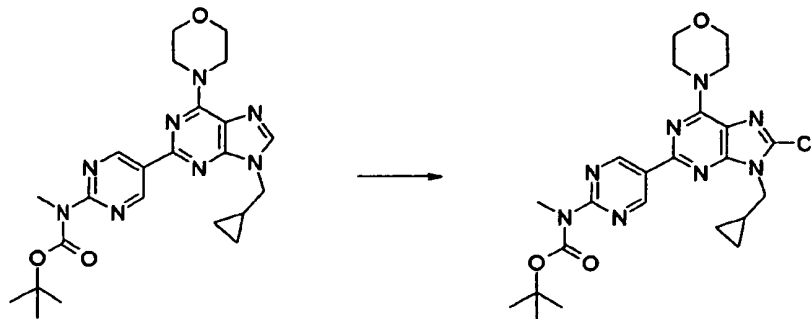
(工程 2) 第三丁基 { 5- [9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 甲基胺基甲酸酯



於 5- [9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -N-甲基嘧啶-2-胺 (1.68 g, 4.59 mmol) 之二甲基甲醯胺懸浮溶液 (50 ml) 中，於室溫加入二-第三丁基二碳酸酯 (2.01 g, 9.19 mmol)、及 4-二甲基胺基吡啶 (0.11 g, 0.92 mmol)。於 60℃ 攪拌 3.5 小時後，反應液倒入乙酸乙酯中，依序以 10% 檸檬酸水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮，獲得呈淡黃白色非晶形狀物質之標記化合物。本物質未純化而使

用於下一工程（工程 3）。

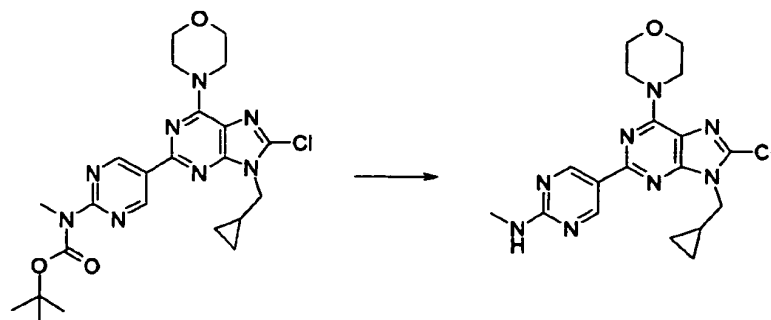
（工程 3）第三丁基 { 5- [8-氯-9-（環丙基甲基）-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 甲基胺基甲酸酯



於第三丁基 { 5- [9-（環丙基甲基）-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 甲基胺基甲酸酯（2.14 g, 4.59 mmol）之 N,N-二甲基甲醯胺溶液（60 ml）中，於室溫加入 N-氯琥珀醯亞胺（0.92 g, 6.89 mmol）。攪拌 4.5 小時後，追加 N-氯琥珀醯亞胺（0.12 g, 0.92 mmol），再攪拌 2.5 小時。將反應液倒入乙酸乙酯，以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（己烷/乙酸乙酯 = 17 : 3~3 : 1），獲得呈無色非晶形狀物質之標記化合物（1.29 g、56%、2 工程總計）。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ : 0.52-0.61（4H, m）, 1.30-1.41（1H, m）, 1.56-1.59（9H, m）, 3.49-3.52（3H, m）, 3.83-3.89（4H, m）, 4.11（2H, d, $J = 7.45 \text{ Hz}$ ）, 4.20-4.40（4H, brm）, 9.53（2H, s）。

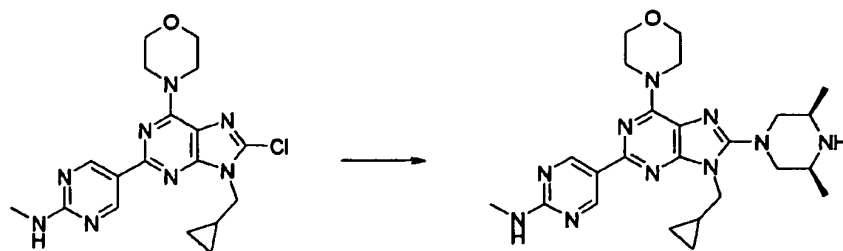
（工程 4）5- [8-氯-9-（環丙基甲基）-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -N-甲基嘧啶-2-胺



於第三丁基 { 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 甲基胺基甲酸酯 (1.29g, 2.57mmol) 之二氯甲烷溶液 (26ml) 中，冰冷下，加入三氟乙酸 (13ml)，於室溫攪拌 2 小時。濃縮反應液後，以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，以氯仿/乙酸乙酯 (5/1) 混合溶劑提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下濃縮濾液，乾固，獲得呈白色固體之標記化合物 (1.25g，定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.51-0.60 (4H, m) , 1.29-1.39 (1H, m) , 3.09 (3H, d, $J = 5.15\text{Hz}$) , 3.82-3.88 (4H, m) , 4.08 (2H, d, $J = 6.87\text{Hz}$) , 4.15-4.42 (4H, brm) , 5.47-5.68 (1H, m) , 9.25 (2H, brs) .

(工程 5) 5- { 9- (環丙基甲基) -8- (順式-3,5-二甲基哌啶-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } -N-甲基嘧啶-2-胺



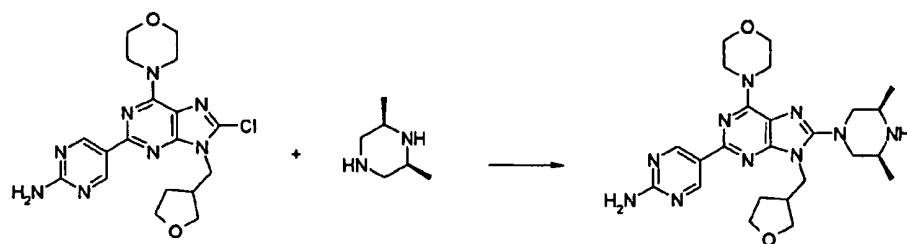
將 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤

-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (112.3 mg, 0.23 mmol) 與順式-2,6-二甲基哌啶 (105.7 mg, 0.93 mmol) 之二甲基亞砷溶液 (1.0 ml) 加熱至 140°C 並攪拌 5 小時，放置冷卻後，加入二氯甲烷/甲醇 (10/1)，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡茶色固體之標記化合物 (98.2 mg, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50-0.54 (4H, m), 1.14 (6H, d, J = 6.30 Hz), 1.29-1.38 (1H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 3.08 (3H, d, J = 5.15 Hz), 3.09-3.17 (2H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.94 (2H, d, J = 6.87 Hz), 4.20-4.35 (4H, brm), 5.27-5.34 (1H, m), 9.25 (2H, s)。

[實施例 17]

5-[8-(順式-3,5-二甲基哌啶-1-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺



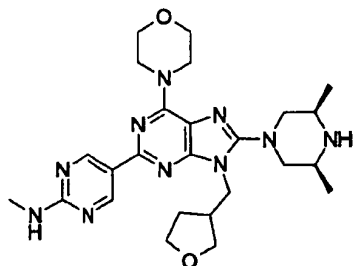
將 5-[8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (100 mg, 0.24 mmol)、順式-2,6-二甲基哌啶 (82 mg, 0.72 mmol)、二甲基亞砷 (800 μl) 之混合物於 150°C 攪拌 1.5 小時。將反應混合物冷卻後，分配於乙酸乙酯-水，有機層以飽和食鹽水 2 度洗淨後，以硫酸鎂乾燥。

減壓餾除溶劑，殘留物以矽膠層析純化（氯仿：甲醇 = 9：1），獲得呈淡茶色固體之標記化合物（64mg, 57%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.01 (6H, d, $J = 6.30\text{Hz}$) , 1.26-1.28 (1H, m) , 1.52-1.58 (1H, m) , 1.81-1.86 (1H, m) , 2.38-2.44 (2H, m) , 2.90-2.95 (3H, m) , 3.29 (1H, brs) , 3.52 (1H, dd, $J = 8.59, 5.15\text{Hz}$) , 3.59-3.65 (2H, m) , 3.73-3.75 (4H, m) , 3.77-3.81 (1H, m) , 4.09 (2H, d, $J = 7.45\text{Hz}$) , 4.18 (4H, brs) , 9.06 (2H, s) .

[實施例 18]

5- [8- (順式 -3,5-二甲基哌啶 -1-基) -6-嗎福啉 -4-基 -9- (四氫呋喃 -3-基甲基) -9H-嘌呤 -2-基] -N-甲基嘧啶 -2-胺



(工程 1) 5-溴 -N-甲基嘧啶 -2-胺



於 5-溴 -2-氯嘧啶 (3g, 15.5mmol) 中加入 40% 甲基胺水溶液 (35ml)、甲醇 (20ml)，加熱回流 3 日。冷卻後，減壓餾除溶劑，殘留物分配於二氯甲烷 -1M 氫氧化鈉，有機層以硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑，獲得呈白色固體之標記化合物 (3.0g, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 2.98 (3H, d, $J = 5.12\text{Hz}$) , 5.16

(1H,brs) , 8.29 (2H,s) .

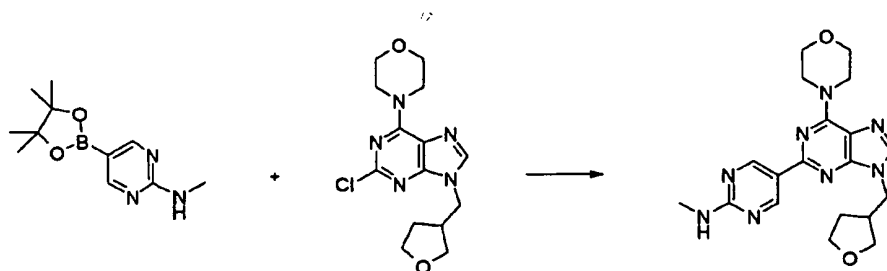
(工程 2) N-甲基 -5-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧硼 啉 -2-基) 嘧 啶 -2-胺



於 5-溴 -N-甲基 嘧 啶 -2-胺 (3.0g,16.0mmol)、雙 戊 酯 二 硼 (4.86g,19.2mmol)、乙 酸 鉀 (4.7g,47.9mmol) 中 加 入 N,N-二 甲 基 甲 酯 胺 (20ml)) , 反 應 容 器 內 作 氮 取 代 。 加 入 [1,1'-雙 (二 苯 基 膦 基) 二 茂 鐵] 鈹 (II) 二 氯 化 物 二 氯 甲 烷 錯 合 物 (650mg,0.80mmol) 後 , 再 度 反 應 容 器 內 作 氮 取 代 , 於 80℃ 攪 拌 2 小 時 。 將 反 應 混 合 物 分 配 於 乙 酸 乙 酯 -飽 和 食 鹽 水 , 賽 利 特 (Celite) 過 濾 後 , 有 機 層 以 飽 和 食 鹽 水 2 度 洗 淨 , 以 硫 酸 鎂 乾 燥 。 減 壓 餾 除 溶 劑 後 , 殘 留 物 以 矽 膠 層 析 純 化 (己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 8 : 2-6 : 4) 純 化 , 獲 得 呈 白 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (3.8g,定 量 的) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (12H,s) , 3.03 (3H,d,J = 5.12Hz) , 5.66 (1H,brs) , 8.58 (2H,brs) .

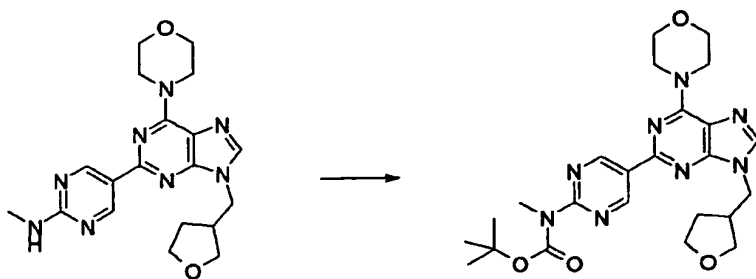
(工程 3) N-甲 基 -5- [6-嗎 福 啉 -4-基 -9-(四 氫 呋 喃 -3-基 甲 基) -9H-喋 呤 -2-基] 嘧 啶 -2-胺



於 N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-胺 (1.45 g, 6.18 mmol)、2-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤 (2.0 g, 6.18 mmol) 中加入 1,4-二噁烷 (40 ml)、水 (20 ml)、碳酸鈉 (2 g, 19 mmol)，反應容器內作氮取代。加入肆三苯基磷鉀 (0.36 g, 0.31 mmol) 後，再度反應容器內作氮取代，加熱回流 3 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘留物中加入二氯甲烷-醚，濾取不溶物，乾燥，獲得呈白色固體之標記化合物 (1.0 g, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-1.78 (1H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 2.95-2.99 (1H, m), 3.09 (3H, d, $J = 5.15 \text{ Hz}$), 3.66 (1H, dd, $J = 8.88, 4.87 \text{ Hz}$), 3.76-3.81 (2H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 13.75, 8.02 \text{ Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J = 14.03, 7.73 \text{ Hz}$), 4.35 (4H, s), 5.29-5.32 (1H, m), 7.70 (1H, s), 9.28 (2H, s)。

(工程 4) 第三丁基甲基 {5-[6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}胺基甲酸酯

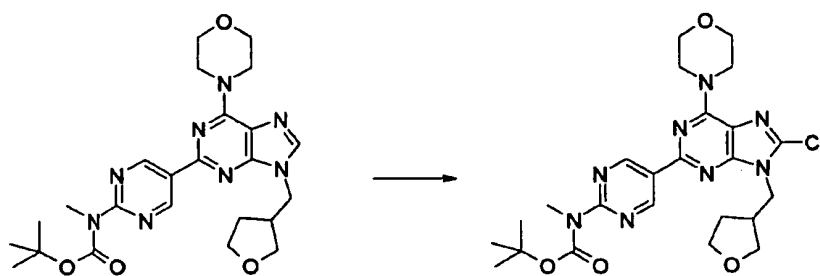


將 N-甲基-5-[6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (0.96 g, 2.96 mmol) 懸浮於 N,N-

二甲基甲醯胺 (10ml)，加入 4-二甲基氨基吡啶 (70mg, 0.59mmol)、二-第三丁基二碳酸酯 (1.29g, 5.93mmol)，於 60℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻後，分配於乙酸乙酯-水，有機層以 5% 檸檬酸水溶液、水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，獲得呈白色固體之標記化合物 (1.25g, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (9H, s), 1.69-1.78 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.64-3.67 (1H, m), 3.77-3.81 (2H, m), 3.86-3.88 (4H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.19 (1H, dd, $J = 14.03, 7.73\text{ Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J = 13.75, 7.45\text{ Hz}$), 4.37 (4H, brs), 7.75 (1H, s), 9.56 (2H, s)。

(工程 5) 第三丁基 { 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9- (四氫呋喃-3-基甲基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 甲基胺基甲酸酯

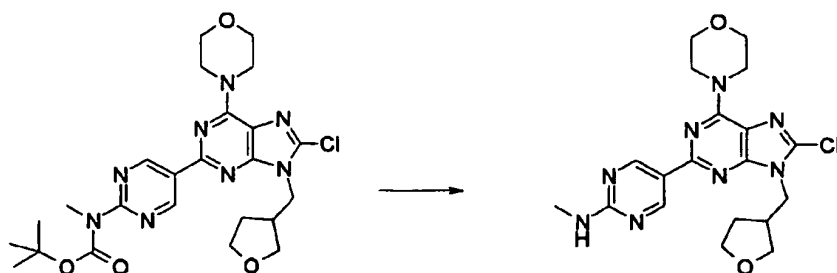


將第三丁基甲基 { 5- [6 嗎福啉-4-基-9- (四氫呋喃-3-基甲基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 胺基甲酸酯 (1.25g, 2.52mmol) 溶解於 N,N -二甲基甲醯胺 (20ml)，加入 N -氯琥珀醯亞胺 (440mg, 3.27mmol)，攪拌 4 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (己烷-乙酸乙酯, 5:

5-0 : 10), 獲得呈白色固體之標記化合物 (1.35 g, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (9H, s), 1.75-1.82 (1H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.71 (1H, dd, $J = 8.88, 4.87\text{Hz}$), 3.78-3.82 (2H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 3.98-4.03 (1H, m), 4.20-4.32 (6H, m), 9.53 (2H, s)。

(工程 6) 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基] -N-甲基嘧啶-2-胺

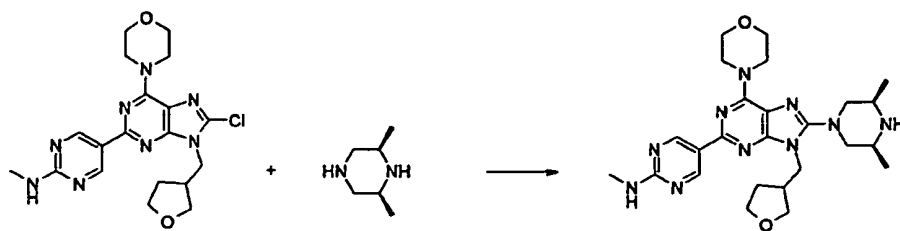


將第三丁基 { 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 甲基胺基甲酸酯 (1.30 g, 2.45 mmol) 溶解於二氯甲烷 (5 ml), 冰冷下加入三氟乙酸 (10 ml) 後, 於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除溶劑, 將殘留物分配於氯仿-飽和碳酸氫鈉水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑, 獲得呈白色固體之標記化合物 (1.1 g, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.82 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.09 (3H, d, $J = 5.15\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J = 8.88, 4.87\text{Hz}$), 3.78-3.81 (2H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.20 (1H, dd, $J = 14.32, 7.45\text{Hz}$), 4.25-4.29 (5H, m), 5.33 (1H, s), 9.25 (2H, s)。

(工程 7) 5- [8-(順式-3,5-二甲基哌啶-1-基)-6-嗎福

啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基
嘧啶-2-胺

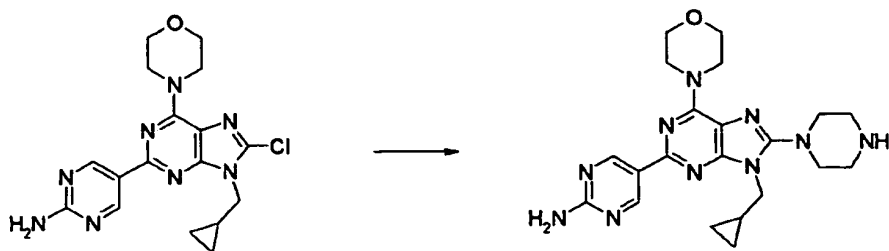


將 5-[8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-
嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.23mmol)、順式-2,6-
二甲基哌啶 (80mg, 0.70mmol)、二甲基亞碲 (1ml) 之混合
物於 150℃ 攪拌 2 小時。混合物以分取 HPLC 純化 (管柱：
NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸)，
獲得呈淡茶色固體之標記化合物 (64mg, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J = 5.73\text{Hz}$), 1.62-1.68
(1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 3.02-3.09 (6H, m), 3.37-3.41
(4H, m), 3.60 (1H, dd, $J = 9.16, 4.58\text{Hz}$), 3.69 (1H, dd, $J =$
8.59, 6.30Hz), 3.76 (1H, dd, $J = 15.18, 8.31\text{Hz}$), 3.85-3.87
(4H, m), 3.94 (1H, dd, $J = 14.03, 8.31\text{Hz}$), 4.02 (1H, dd, $J =$
13.75, 8.02Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$), 4.27
(4H, brs), 5.77-5.80 (1H, m), 8.42 (1H, s), 9.24 (2H, s)。

[實施例 19]

5-[9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9H-
嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

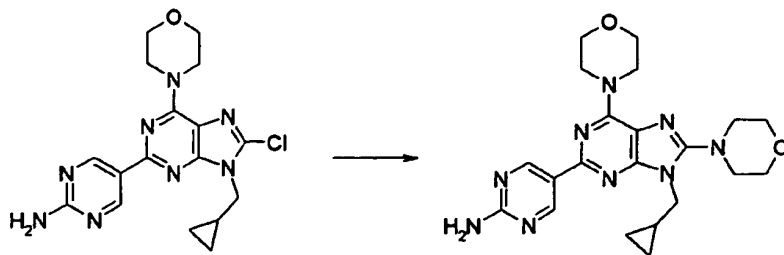


將 5-〔 8-氯-9-（環丙基甲基）-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺（78.3mg, 0.20mmol）與 哌啶（67.6mg, 0.78mmol）之二甲基亞碲溶液（0.8ml）加熱至 140℃ 並攪拌 2.5 小時。放置冷卻後，加入二氯甲烷/甲醇（10/1），以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物使用分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷：甲醇 = 5：1），獲得呈淡黃色固體之標記化合物（76.5mg, 89%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.49-0.56 (4H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 3.02-3.10 (4H, m), 3.21-3.28 (4H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 3.96 (2H, d, $J = 6.88\text{ Hz}$), 4.21-4.37 (4H, br m), 5.28 (2H, s), 9.24 (2H, s).

〔實施例 20〕

5-〔 9-（環丙基甲基）-6,8-二嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺



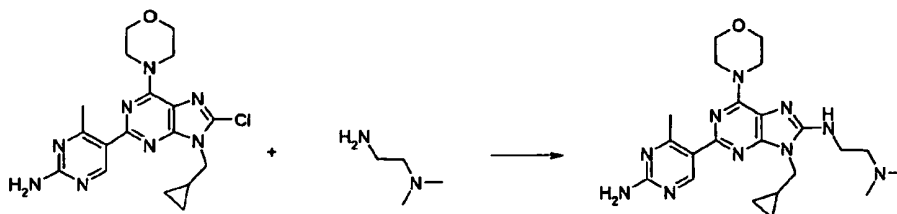
將 5-〔 8-氯-9-（環丙基甲基）-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤

-2-基]嘧啶-2-胺 (75.3mg, 0.19mmol) 與嗎福啉 (65.8 μ l, 0.75mmol) 之二甲基亞碲溶液 (1.0ml) 加熱至 140 $^{\circ}$ C 並攪拌 4 小時。室溫下追加嗎福啉 (32.9 μ l, 0.38mmol)，於 140 $^{\circ}$ C 再攪拌 2 小時。放置冷卻後，加入二氯甲烷/甲醇 (10/1)，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 15/1)，獲得呈白色固體之標記化合物 (85.9mg, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.51-0.58 (4H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 3.25-3.33 (4H, m), 3.83-3.91 (8H, m), 3.97 (2H, d, $J = 6.88\text{Hz}$), 4.20-4.38 (4H, m), 5.35 (2H, s), 9.23 (2H, s)。

[實施例 21]

N'-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺

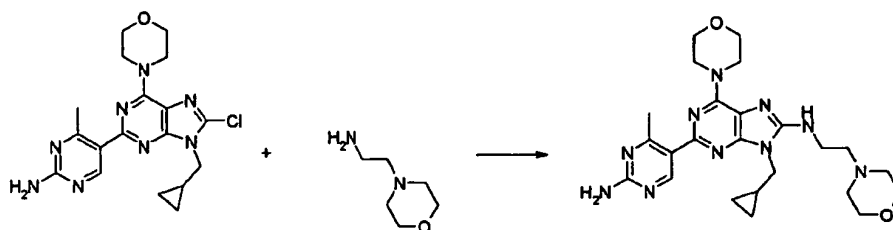


於 5-[8-氯-9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.26mmol) 中加入 N,N-二甲基伸乙基二胺 (110mg, 1.3mmol)、二甲基亞碲 (700 μ l)，於 150 $^{\circ}$ C 攪拌 3 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，濃縮有機層後，殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈/水/甲酸)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (64mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.42-0.45 (4H,m), 1.22-1.27 (1H,m), 2.25 (6H,s), 2.55 (2H,t, $J = 6.59\text{Hz}$), 2.62 (3H,s), 3.46 (2H,q, $J = 6.30\text{Hz}$), 3.70-3.72 (4H,m), 3.89 (2H,d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.08-4.10 (4H,m), 6.69 (2H,s), 6.78 (1H,t, $J = 5.44\text{Hz}$), 8.17 (2H,s), 8.75 (1H,s) .

[實施例 22]

2- (2-胺基 -4-甲基嘧啶 -5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -N- (2-嗎福啉 -4-基乙基) -9H-嘌呤 -8-胺



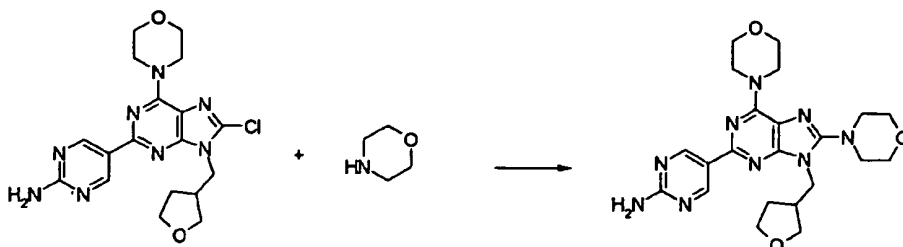
於 5- [8-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基] -4-甲基嘧啶 -2-胺 (100mg, 0.25mmol) 中加入 2-嗎福啉 -4-基 -乙基胺 (162mg, 1.25mmol)、二甲基亞碲 (700 μ l), 於 150 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 3 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯 - 水, 濃縮有機層後, 殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈 / 水 / 甲酸), 獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (101mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.41-0.47 (4H,m), 1.23-1.28 (1H,m), 2.44 (4H,brs), 2.55 (2H,t, $J = 6.59\text{Hz}$), 2.62 (3H,s), 3.47 (2H,q, $J = 6.30\text{Hz}$), 3.56 (4H,t, $J = 4.58\text{Hz}$), 3.71 (4H,t, $J = 4.58\text{Hz}$), 3.89 (2H,d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.09 (4H,t, $J = 4.30\text{Hz}$), 6.69 (2H,s), 6.74 (1H,t, $J = 5.73\text{Hz}$), 8.14

(2H,s) , 8.75 (1H,s) .

[實施例 23]

5- [6,8-二嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-
嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺

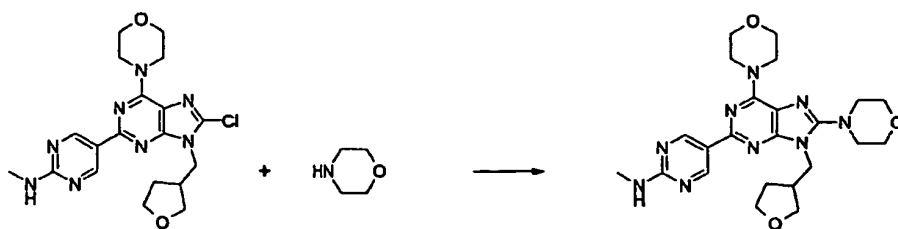


於 5-[8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-
嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (100mg, 0.24mmol)、嗎福啉
(63 μ l, 0.72mmol) 之混合物中加入二甲基亞碲 (1ml)，於
150 $^{\circ}$ C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻後，分配於氯仿-水，
將有機層再度水洗後，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後，
殘留物以矽膠層析純化 (氯仿：甲醇 = 10：0-25：1-20：1)，
獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (75mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.70 (1H,m) , 1.92-1.99
(1H,m) , 3.07-3.12 (1H,m) , 3.23-3.25 (4H,m) , 3.64 (1H,dd, J
= 8.88, 4.87Hz) , 3.71-3.80 (2H,m) , 3.86-3.88 (8H,m) ,
3.93-3.98 (1H,m) , 4.07 (1H,dd, J = 13.75, 7.45Hz) , 4.13
(1H,dd, J = 13.75, 7.45Hz) , 4.29 (4H,brs) , 5.18 (2H,brs) , 9.23
(2H,s) .

[實施例 24]

5- [6,8-二嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-
嘌呤-2-基] -N-甲基嘧啶-2-胺

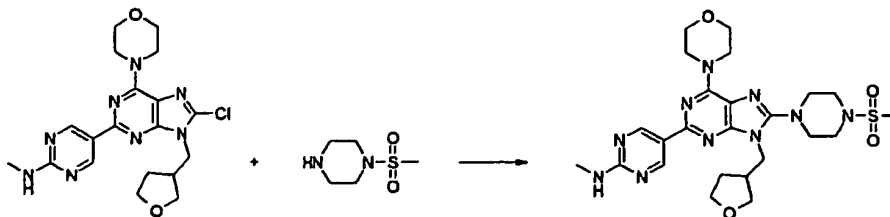


將 5-[8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.23mmol)、嗎福啉 (61 μ l, 0.70mmol)、二甲基亞碲 (1ml) 之混合物於 150℃ 攪拌 3 小時。混合物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈/水/甲酸), 獲得呈淡茶色固體之標記化合物 (56mg, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.70 (1H, m), 1.91-1.98 (1H, m), 3.09-3.10 (4H, m), 3.23-3.24 (4H, m), 3.63 (1H, dd, $J = 8.88, 4.87\text{Hz}$), 3.71-3.79 (2H, m), 3.84-3.88 (8H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 13.75, 8.02\text{Hz}$), 4.12 (1H, dd, $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$), 4.28 (4H, brs), 5.26-5.29 (1H, m), 9.25 (2H, s)。

[實施例 25]

N-甲基-5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



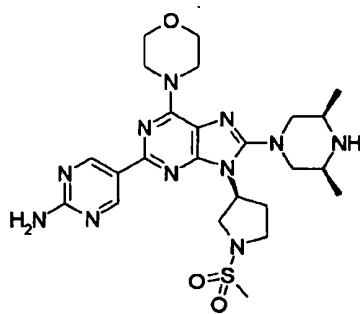
將 5-[8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(四氫呋喃-3-基甲基)-9H-

嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.23mmol), N-甲磺醯基哌啶 (114mg, 0.70mmol)、二甲基亞碲 (1ml) 之混合物於 150℃ 攪拌 4 小時。混合物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈/水/甲酸), 獲得呈淡茶色固體之標記化合物 (32mg, 25%)。

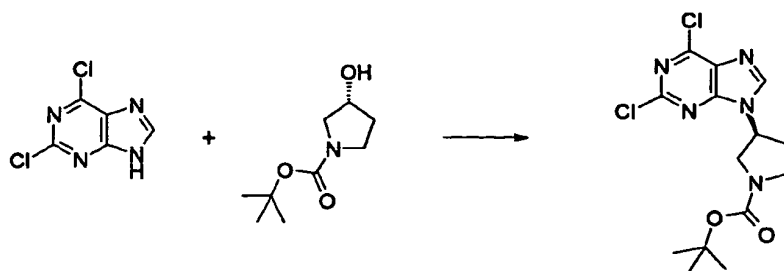
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.69 (1H, m), 1.95-1.98 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.08-3.11 (4H, m), 3.34-3.36 (4H, m), 3.43-3.44 (4H, m), 3.62 (1H, dd, $J = 8.88, 4.87\text{Hz}$), 3.70 (1H, dd, $J = 9.16, 6.30\text{Hz}$), 3.73-3.78 (1H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.03 (1H, dd, $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$), 4.11 (1H, dd, $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$), 4.27 (4H, brs), 5.29-5.31 (1H, m), 9.25 (2H, s)。

[實施例 26]

5- { 8- (順式-3,5-二甲基哌啶-1-基)-9- [(3S)-1- (甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

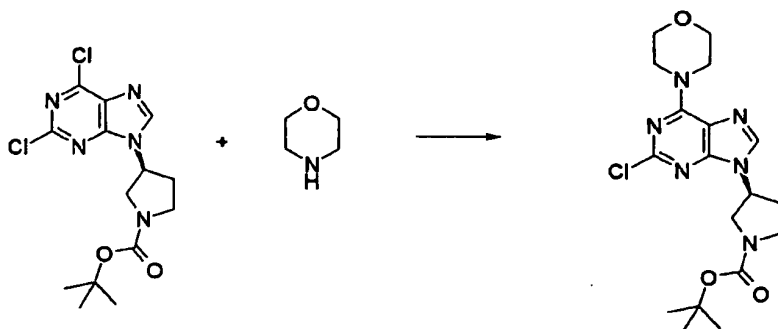


(工程 1) 第三丁基 (3S)-3- (2,6-二氫-9H-嘌呤-9-基) 吡咯啶-1-羧酸酯



於 2,6-二氯嘌呤 (6g, 31.8mmol)、第三丁基 (3R)-3-羥基吡咯啉-1-羧酸酯 (5.94g, 31.8mmol)、三苯基膦 (9.2g, 34.9mmol) 中加入四氫呋喃 (200ml) 作成均一溶液。冰冷下，加入二異丙基偶氮二羧酸酯 (6.9ml, 35mmol) 後，於室溫攪拌 30 分鐘後，加熱回流 1 小時。將反應混合物冷卻後，減壓餾除溶劑，殘留物以矽膠層析純化 (己烷：乙酸乙酯 = 7 : 3-6 : 4-5 : 5-4 : 6)，獲得呈白色固體之標記化合物 (10.5g, 92%)。

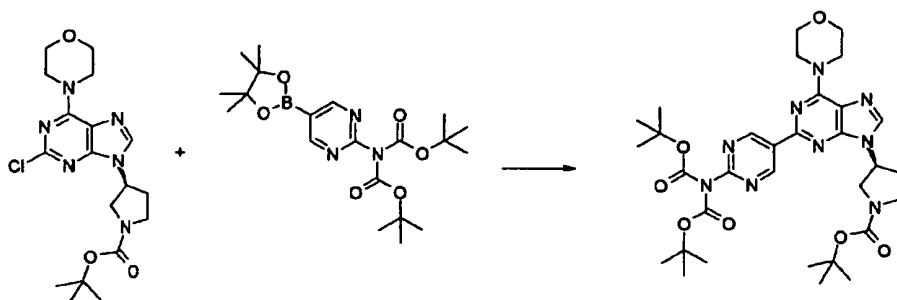
(工程 2) 第三丁基 (3S)-3-(2-氯-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-9-基) 吡咯啉-1-羧酸酯



於第三丁基 (3S)-3-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基) 吡咯啉-1-羧酸酯 (1.55g, 4.3mmol) 中加入嗎福啉 (0.8ml)、乙醇 (10ml)，於 80℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻後，減壓餾除溶劑。將殘留物分配於乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水，有機層以硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑，獲得呈白色固體之標記化合物 (1.76g, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.26-2.31 (1H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 3.52-3.64 (3H, m), 3.82-3.83 (4H, m), 3.89 (1H, dd, $J = 12.03, 6.30\text{ Hz}$), 4.28 (4H, brs), 5.19 (1H, s), 7.69 (1H, s).

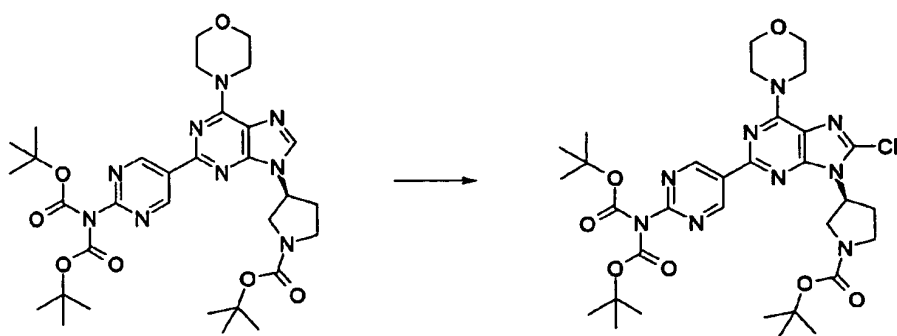
(工程 3) 第三丁基 (3S) -3-(2-{2-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]嘧啶-5-基}-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-9-基)吡咯啉-1-羧酸酯



於第三丁基 (3S) -3-(2-氯-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-9-基)吡咯啉-1-羧酸酯 (806 mg, 1.97 mmol)、二-第三丁基 [5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-基]亞胺二碳酸酯 (947 mg, 2.25 mmol)、碳酸鈉 (630 mg, 6 mmol) 中加入 1,4-二噁烷 (15 ml)、水 (8 ml), 攪拌下反應容器內作氮取代。加入肆三苯基膦鉍 (114 mg, 0.10 mmol), 再度於反應容器內作氮取代後, 加熱回流 3 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。將殘留物溶解於 THF (5 ml), 加入 4-二甲基胺基吡啶 (24 mg)、二-第三丁基二碳酸酯 (495 mg, 2.27 mmol), 於 50°C 攪拌 2 小時。減壓餾除溶劑, 殘留物以矽膠層析純化 (己烷: 乙酸乙酯 = 4: 6-2: 8), 獲得呈無色油狀物之標記化合物 (1.28 g, 97%)。

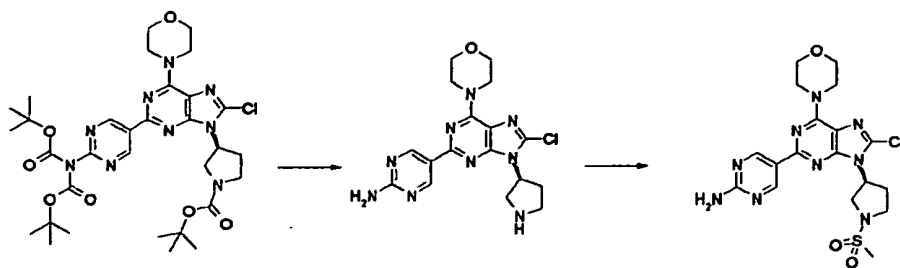
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46-1.49 (27H,m) , 2.44-2.54 (2H,m) , 3.61-3.77 (3H,m) , 3.85-3.90 (5H,m) , 3.96-3.98 (1H,brm) , 4.39 (4H,brs) , 5.27 (1H,brs) , 7.78 (1H,s) , 9.66 (2H,s) .

(工程 4) 第三丁基 (3S) -3-(2-{ 2-[雙 (第三丁氧基羰基) 胺基] 嘧啶-5-基 } -8-氯-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-9-基) 吡咯啉-1-碳酸酯



將第三丁基 (3S) -3-(2-{ 2-[雙 (第三丁氧基羰基) 胺基] 嘧啶-5-基 } -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-9-基) 吡咯啉-1-羧酸酯 (1.28g, 1.92mmol) 溶解於 N,N -二甲基甲醯胺 (10ml) , 加入 N -氯琥珀醯亞胺 (0.38g, 2.88mmol) , 攪拌 3 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 將有機層 2 次水洗後, 以硫酸鎂乾燥, 減壓餾除溶劑, 獲得標記化合物 (1.32g, 98%) 。

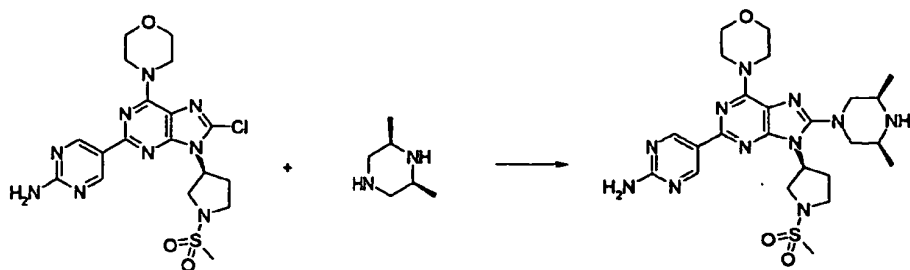
(工程 5) 5-{ 8-氯-9-[(3S) -1-(甲基磺醯基) 吡咯啉-3-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



將第三丁基 (3S) -3- (2- { 2- [雙 (第三丁氧基羰基) 胺基] 嘧啶 -5-基 } -8-氯 -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -9-基) 吡咯啉 -1-羧酸酯 (1.32 g, 1.88 mmol) 溶解於二氯甲烷 (5 ml), 加入三氟乙酸 (5 ml), 攪拌 0.5 小時。以甲苯共沸下減壓餾除溶劑。將殘留物溶解於二氯甲烷, 冰冷下, 加入三乙基胺 (1 ml)、甲烷磺醯基氯 (170 μ l, 2.26 mmol), 於室溫攪拌 4 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 濾取未溶解於兩層的固體後, 以乙酸乙酯、水各自洗淨, 乾燥。將本固體懸浮於二氯甲烷後, 濾取不溶物, 乾燥, 獲得呈淡灰色固體之標記化合物 (0.38 g, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.80-2.84 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.47-3.52 (1H, m), 3.75-3.77 (5H, m), 3.78-3.82 (2H, m), 3.94 (1H, dd, $J = 10.31, 7.45$ Hz), 4.24 (4H, brs), 5.35-5.41 (1H, m), 9.52 (2H, s)。

(工程 6) 5- { 8- (順式 -3,5-二甲基哌啶 -1-基) -9- [(3S) -1- (甲基磺醯基) 吡咯啉 -3-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺

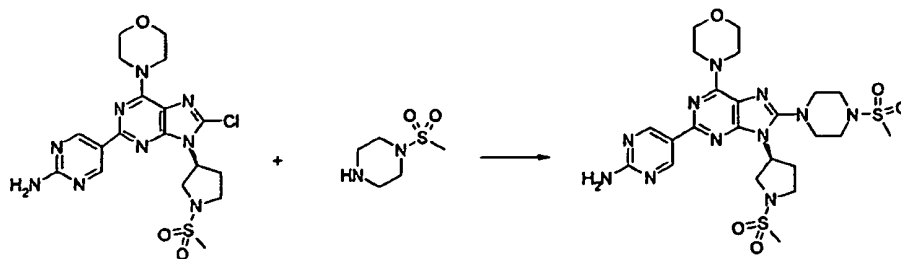


於 5- { 8-氯-9- [(3S) -1- (甲基磺醯基) 吡咯啉-3-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (100mg, 0.21mmol)、順式-2,6-二甲基哌啶 (119mg, 1.04mmol) 中加入二甲基亞碲 (1ml)，於 140℃ 攪拌 1 小時。將反應混合物分配於氯仿-水，有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (氯仿：甲醇, 9：1)，獲得呈淡茶色固體之標記化合物 (95mg, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95-0.97 (1H, m), 1.01 (6H, d, $J = 6.34\text{Hz}$), 2.33-2.35 (1H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 2.99-3.03 (5H, brm), 3.03 (3H, s), 3.17-3.20 (2H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 3.79-3.81 (2H, m), 3.89-3.91 (1H, m), 4.18 (4H, brs), 5.02-5.05 (1H, m), 7.00 (2H, s), 9.05 (2H, s) .

[實施例 27]

5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -9- [(3S) -1- (甲基磺醯基) 吡咯啉-3-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

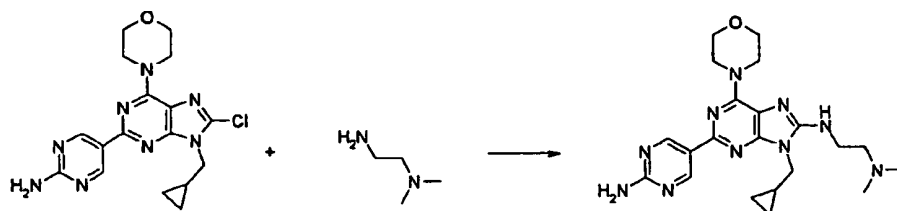


於 5- { 8-氯 -9- [(3S) -1- (甲基磺醯基) 吡咯啉 -3-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺 (100mg, 0.21mmol)、N-甲磺醯基哌啶 (171mg, 1.04mmol) 中加入二甲基亞碲 (1ml)，於 140℃ 攪拌 1 小時。將反應混合物分配於氯仿 - 水，有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (氯仿 - 甲醇, 19 : 1)，獲得呈淡茶色固體之標記化合物 (105mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.30-2.37 (1H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.24-3.28 (4H, m), 3.33-3.35 (4H, m), 3.44-3.48 (1H, m), 3.72-3.83 (6H, m), 3.93 (1H, t, $J = 9.02\text{Hz}$), 4.20 (4H, brs), 5.01-5.09 (1H, m), 7.02 (2H, s), 9.05 (2H, s) .

[實施例 28]

N'- [2- (2-胺基嘧啶 -5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -8-基] -N,N-二甲基乙烷 -1,2-二胺



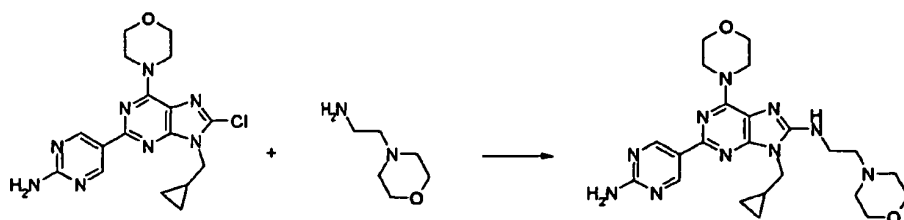
於 5- [8-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤

-2-基]嘧啶-2-胺(100mg,0.26mmol)中加入N,N-二甲基伸乙基二胺(113mg,1.3mmol)、二甲基亞碲(1ml),於150℃攪拌4小時。反應混合物以分取HPLC純化(管柱:NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相:乙腈/水/甲酸),獲得呈淡黃色固體之標記化合物(85mg,68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.44-0.47 (4H,m), 1.21-1.26 (1H,m), 2.30 (7H,s), 2.62 (2H,t, $J = 6.59\text{Hz}$), 3.48 (2H,q, $J = 6.30\text{Hz}$), 3.71-3.73 (4H,m), 3.91 (2H,d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.12-4.14 (4H,m), 6.82 (1H,t, $J = 5.73\text{Hz}$), 6.91 (2H,s), 8.19 (1H,s), 9.03 (2H,s)。

[實施例29]

2-(2-胺基嘧啶-5-基)-9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉-4-基-N-(2-嗎福啉-4-基乙基)-9H-嘌呤-8-胺



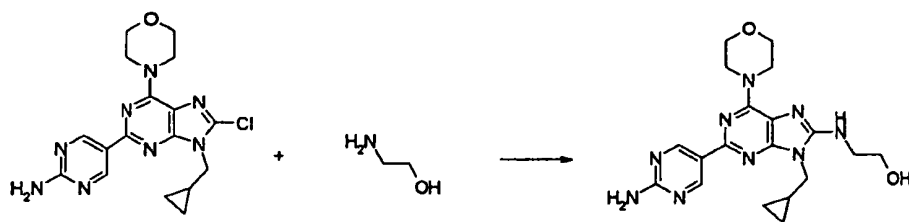
於5-[8-氯-9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺(100mg,0.26mmol)中加入2-嗎福啉-4-基-乙基胺(168mg,1.29mmol)、二甲基亞碲(1ml),於150℃攪拌4小時。反應混合物以分取HPLC純化(管柱:NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相:乙腈/水/甲酸),獲得呈淡黃色固體之標記化合物(85mg,62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.44-0.47 (4H,m), 1.21-1.27

(1H,m), 2.44(4H,brs), 2.56(2H,t,J = 6.87Hz), 3.47(3H,q,J = 6.30Hz), 3.55-3.57(4H,m), 3.71-3.73(4H,m), 3.91(2H,d,J = 6.87Hz), 4.12-4.13(4H,m), 6.73(1H,t,J = 5.73Hz), 6.91(2H,s), 8.14(1H,s), 9.02(2H,s) .

[實施例 30]

2- { [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] 胺基 } 乙醇



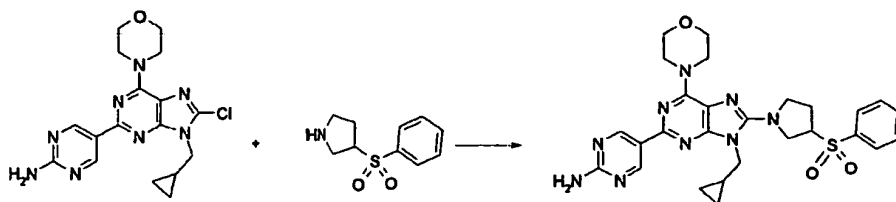
於 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (100mg, 0.26mmol) 中加入 2-胺基乙醇 (79mg, 1.3mmol)、二甲基亞碲 (1ml), 於 150℃ 攪拌 4 小時。反應混合物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈/水/甲酸), 獲得呈白色固體之標記化合物 (70mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.43-0.48 (4H,m), 1.23-1.28 (1H,m), 3.42 (2H,q,J = 5.92Hz), 3.61 (2H,t,J = 6.01Hz), 3.71-3.73 (4H,m), 3.92 (2H,d,J = 6.87Hz), 4.11-4.13 (4H,m), 4.75 (1H,brs), 6.82 (1H,t,J = 5.44Hz), 6.91 (2H,s), 9.03 (2H,d,J = 5.73Hz) .

[實施例 31]

5- { 9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-8- [3- (苯基磺

鹽基) 吡咯啉 -1-基 } -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺

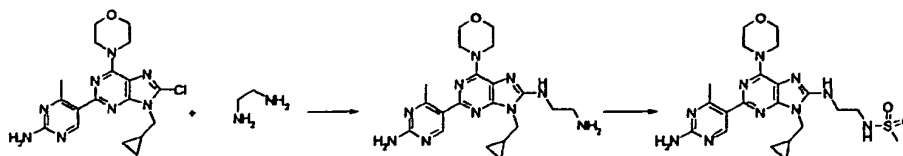


於 5-〔 8-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 〕嘧啶 -2-胺 (80mg, 0.21mmol) 中加入 3-(苯基磺鹽基) 吡咯啉 (110mg, 0.52mmol)、二甲基亞砜 (0.8ml), 於 150℃ 攪拌 4 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯 - 水, 有機層以飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後, 殘留物以矽膠層析純化 (乙酸乙酯 : 己烷 = 2 : 1), 獲得呈白色固體之標記化合物 (20mg, 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50 (4H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 1.18-1.23 (1H, m), 2.31-2.36 (1H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 3.83-3.88 (4H, m), 3.87-3.90 (1H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 4.24 (4H, brs), 5.15 (2H, s), 7.61 (2H, t, $J = 7.73\text{Hz}$), 7.69-7.72 (1H, m), 7.96-7.98 (2H, m), 9.21 (2H, s) .

[實施例 32]

N- (2- { [2- (2-胺基 -4-甲基嘧啶 -5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -8-基] 胺基 } 乙基) 甲磺鹽胺

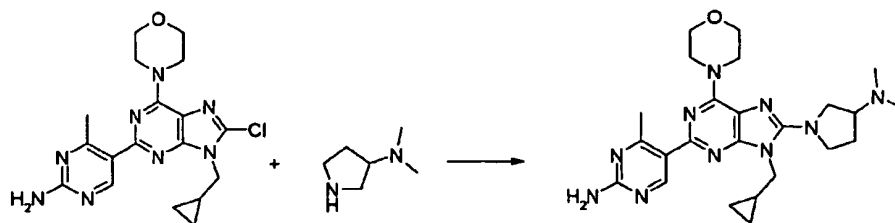


於 5-〔8-氯-9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基〕-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol)、伸乙基二胺 (150mg, 2.49mmol) 中加入 N-甲基吡咯啉酮 (1ml), 於 120℃ 攪拌 3.5 小時。將反應混合物分配於氯仿-飽和食鹽水, 有機層以飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓濃縮後, 於殘留物中加入三乙基胺 (100μl, 0.75mmol)、甲磺醯氯 (25μl, 0.32mmol), 攪拌 1 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後, 殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈/水/甲酸), 獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (57mg, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.45-0.48 (2H, m), 0.59-0.63 (2H, m), 1.17-1.22 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.47-3.49 (2H, m), 3.71-3.74 (2H, m), 3.85 (4H, t, $J = 4.87\text{Hz}$), 3.90 (2H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.17 (4H, t, $J = 4.58\text{Hz}$), 4.89 (1H, t, $J = 5.44\text{Hz}$), 5.43 (2H, s), 8.88 (1H, s) .

[實施例 33]

5-〔9-(環丙基甲基)-8-〔3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基〕-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基〕-4-甲基嘧啶-2-胺



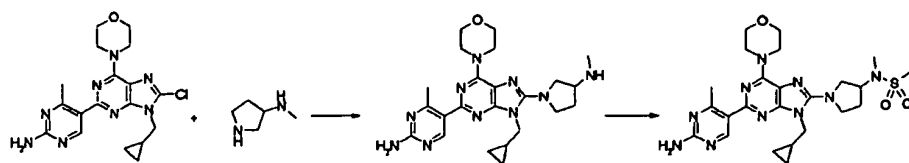
於 5-〔8-氯-9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基〕-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol)、3-(二甲基

胺基)吡咯啉(285mg,2.49mmol)中加入 N-甲基吡咯啉酮(1ml),於 120℃ 攪拌 3.5 小時。將反應混合物分配於氯仿-飽和食鹽水,有機層以飽和食鹽水洗淨,以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓濃縮後,於殘留物中加入二氯甲烷-醚,濾取析出物,以醚洗淨,減壓乾燥,獲得呈淡橘色固體之標記化合物(55mg,46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.40-0.53 (4H,m), 1.24-1.29 (1H,m), 1.92-1.97 (1H,m), 2.18-2.23 (1H,m), 2.34 (6H,s), 2.73 (3H,s), 2.86-2.92 (1H,m), 3.54 (1H,t, $J = 8.59\text{Hz}$), 3.70-3.73 (2H,m), 3.76-3.79 (1H,m), 3.83-3.85 (4H,m), 4.02 (1H,dd, $J = 14.61, 6.59\text{Hz}$), 4.10 (1H,dd, $J = 14.89, 7.45\text{Hz}$), 4.22-4.24 (4H,m), 5.01 (2H,s), 8.90 (1H,s)。

[實施例 34]

N- { 1- [2- (2-胺基-4-甲基嘧啶-5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] 吡咯啉-3-基 } -N-甲基甲磺醯胺



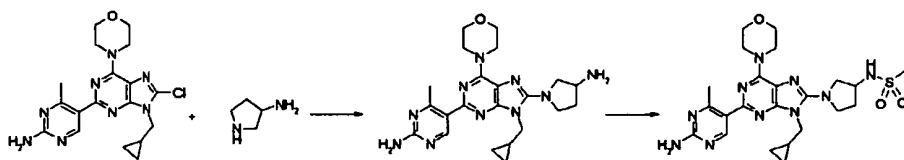
於 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg,0.25mmol)、3-甲基胺基吡咯啉 (130mg,1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯啉酮 (1ml),於 120℃ 攪拌 0.5 小時。將反應混合物分配於氯仿-飽和食鹽水,有機層以飽和食鹽水洗淨,以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓

濃縮後，於殘留物中加入三乙基胺（100 μ l, 0.75mmol）、甲磺醯氯（60 μ l, 0.75mmol），攪拌 1 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯（THF 少量添加）-水，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後，殘留物以矽膠層析純化（氯仿：甲醇 = 9：1），獲得淡黃色固體（75mg, 50%）。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ ：0.38-0.48（4H, m），1.25-1.31（1H, m），2.10-2.16（1H, m），2.18-2.24（1H, m），2.63（3H, s），2.82（3H, s），2.98（3H, s），3.55-3.60（2H, m），3.71-3.78（6H, m），4.09（2H, d, $J = 7.45\text{Hz}$ ），4.13（4H, brs），4.48-4.55（1H, m），6.73（2H, s），8.79（1H, s）。

[實施例 35]

N- { 1- [2- (2-胺基-4-甲基嘧啶-5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] 吡咯啶-3-基 } 甲磺醯胺

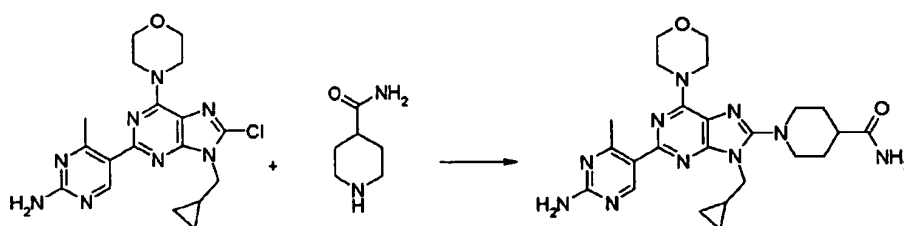


於 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-胺（100mg, 0.25mmol）、3-胺基吡咯啶（130mg, 1.5mmol）中加入 N-甲基吡咯啶酮（1ml），於 120 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 1 小時。將反應混合物分配於氯仿-飽和食鹽水，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓濃縮後，於殘留物中加入三乙基胺（100 μ l, 0.75mmol）、甲磺醯氯（60 μ l, 0.75mmol），攪拌 1 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶

劑減壓餾除後，殘留物以分取 HPLC 純化（管柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸），獲得呈淡黃色固體之標記化合物（70mg, 53%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.42-0.47 (4H, m), 1.27-1.32 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 9.74, 5.15\text{Hz}$), 3.62-3.66 (1H, m), 3.70-3.75 (5H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 10.31, 6.30\text{Hz}$), 4.04-4.07 (7H, m), 6.72 (2H, s), 7.46 (1H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 8.78 (1H, s).
[實施例 36]

1- [2- (2-胺基-4-甲基嘧啶-5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] 哌啶-4-甲醯胺 (carboxamide)



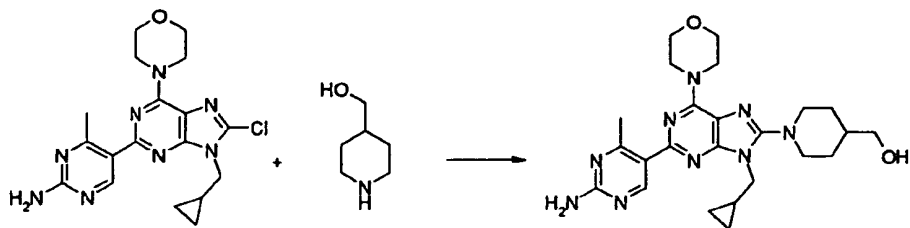
於 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol)、4-哌啶甲醯胺 (191mg, 1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯啶酮 (1ml)，於 120℃ 攪拌 2.5 小時。將反應混合物放置冷卻後，加入水，濾取不溶物，乾燥，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (85mg, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.41-0.49 (4H, m), 1.33-1.36 (1H, m), 1.72-1.84 (4H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.87-2.91 (2H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.72-3.74 (4H, m), 3.93 (2H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.15 (4H, brs), 6.75 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.32

(1H,s) , 8.78 (1H,s) .

[實施例 37]

{ 1- [2- (2-胺基 -4-甲基嘧啶 -5-基) -9- (環丙基甲基)
-6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -8-基] 哌啶 -4-基 } 甲醇



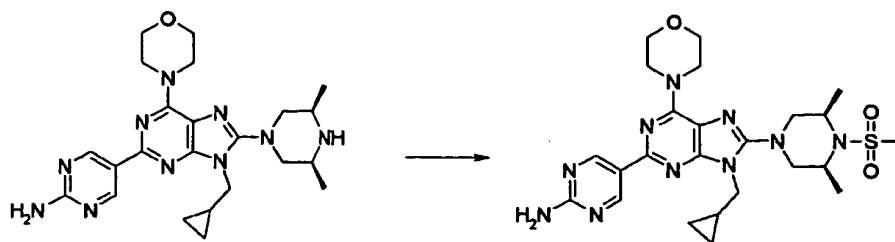
於 5- [8-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤
-2-基] -4-甲基嘧啶 -2-胺 (100mg, 0.25mmol)、4-哌啶甲醇
(172mg, 1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯啉酮 (1ml)，於 120℃
攪拌 0.5 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯 - 水，有機層以
飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓濃縮後，殘留
物以分取 HPLC 純化 (管柱：NOMURA Develosil
Combi-RP-5、移動相：乙腈 / 水 / 甲酸)，獲得呈淡黃色固體
之標記化合物 (69mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.45-0.55 (4H,m) , 1.35-1.41
(1H,m) , 1.47(3H,ddd, $J = 24.49, 12.46, 3.58\text{Hz}$) , 1.88(2H,d, J
 $= 12.60\text{Hz}$) , 2.74 (3H,s) , 2.99 (2H,td, $J = 12.60, 2.29\text{Hz}$) ,
3.56-3.59(2H,m) , 3.60(2H,d, $J = 6.30\text{Hz}$) , 3.84-3.86(4H,m) ,
3.93 (2H,d, $J = 6.87\text{Hz}$) , 4.26 (4H,brs) , 5.17 (2H,brs) , 8.90
(1H,s) .

[實施例 38]

5- { 9- (環丙基甲基) -8- [順式 -3,5-二甲基 -4- (甲基

磺醯基)-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺



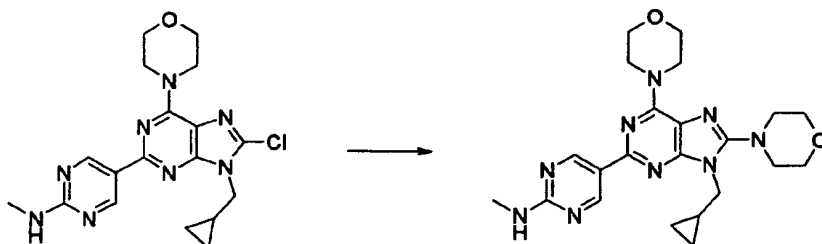
於 5-〔9-(環丙基甲基)-8-(順式-3,5-二甲基哌啶-1-基)-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺 (105.9mg, 0.23mmol) 之二氯甲烷懸浮液 (2.0ml) 中；冰冷下，加入三乙基胺 (127.1 μ l, 0.91mmol) 及甲烷磺醯基氯 (35.3ml, 0.46mmol)，於同溫度下攪拌 2.5 小時，室溫攪拌 4 小時。於室溫追加三乙基胺 (127.1 μ l, 0.91mmol) 及甲烷磺醯基氯 (35.3ml, 0.46mmol)，攪拌 16 小時後，加入二氯甲烷/甲醇 (10/1)，以水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物溶解於 1,2-二氯乙烷 (2.0ml)。於室溫加入三乙基胺 (127.1 μ l, 0.91mmol) 及甲烷磺醯基氯 (35.3ml, 0.46mmol)，攪拌 19 小時後，加入二氯甲烷，以 10% 檸檬酸水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷：甲醇 = 10：1)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (16.3mg, 13%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.52-0.57 (4H, m), 1.33-1.42 (1H, m), 1.62 (6H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.13 (2H, dd, $J = 12.03, 4.58\text{Hz}$), 3.36 (2H, d, $J = 12.03\text{Hz}$), 3.82-3.88 (4H, m),

4.03 (2H, d, $J = 7.45\text{ Hz}$), 4.18-4.33 (6H, m), 5.35 (2H, s), 9.24 (2H, s) .

[實施例 39]

5- [9- (環丙基甲基) -6,8-二嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -N-甲基嘧啶-2-胺



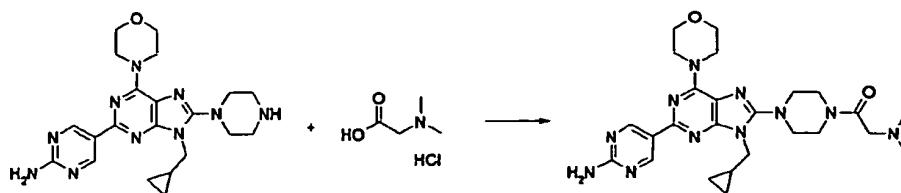
將 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -N-甲基嘧啶-2-胺 (103.3mg, 0.21mmol) 與嗎福啉 (74.3mg, 0.85mmol) 之二甲基亞碲溶液 (1.0ml) 加熱至 140°C 並攪拌 3 小時。追加嗎福啉 (74.3mg, 0.85mmol) 再攪拌 3 小時，放置冷卻後，加入二氯甲烷/甲醇 (10/1)，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (87.1mg, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.52-0.56 (4H, m), 1.29-1.38 (1H, m), 3.08 (3H, d, $J = 5.15\text{ Hz}$), 3.26-3.32 (4H, m), 3.82-3.91 (8H, m), 3.96 (2H, d, $J = 6.87\text{ Hz}$), 4.21-4.34 (4H, brm), 5.31-5.37 (1H, m), 9.25 (2H, s) .

[實施例 40]

5- [9- (環丙基甲基) -8- { 4- [(二甲基胺基) 乙醯基

〕 哌 咁 -1-基 } -6-嗎 福 咁 -4-基 -9H-噁 呤 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺

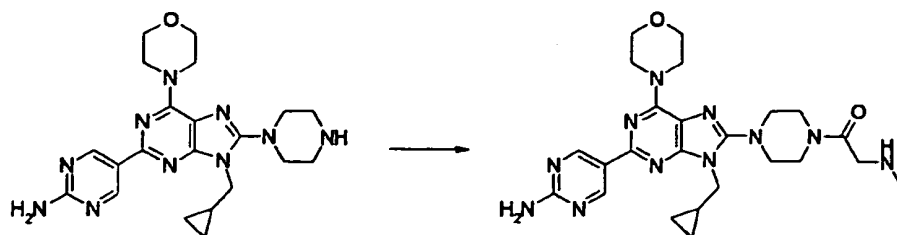


於 5-[9-(環 丙 基 甲 基)-6-嗎 福 咁 -4-基 -8-哌 咁 -1-基 -9H-噁 呤 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺 (99.7mg, 0.23mmol) 與 N,N-二 甲 基 甘 胺 酸 鹽 酸 鹽 (38.3mg, 0.27mmol) 之 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 懸 浮 液 (2.0ml) 中 , 室 溫 加 入 1-羥 基 苯 并 三 唑 一 水 合 物 (35.0mg, 0.23mmol)、鹽 酸 1-(二 甲 基 胺 基 丙 基) -3-乙 基 碳 化 二 亞 胺 (65.7mg, 0.34mmol)、及 三 乙 基 胺 (38.2 μ l, 0.27mmol)。攪 拌 20.5 小 時 後 , 昇 溫 至 50 $^{\circ}$ C , 加 入 三 乙 基 胺 (38.2 μ l, 0.27mmol) 攪 拌 6 小 時 。再 於 室 溫 攪 拌 17 小 時 後 , 將 反 應 液 倒 入 二 氯 甲 烷 /甲 醇 = 10/1 , 以 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 。過 濾 後 , 將 濾 液 減 壓 下 濃 縮 所 獲 得 的 殘 留 物 以 分 取 用 薄 層 矽 膠 層 析 純 化 (二 氯 甲 烷 : 甲 醇 = 5 : 1) , 獲 得 呈 淡 黃 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (84.6mg, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.48-0.61 (4H, m) , 1.29-1.40 (1H, m) , 2.30 (6H, s) , 3.17 (2H, s) , 3.21-3.36 (4H, m) , 3.76-3.89 (8H, m) , 3.98 (2H, d, $J = 7.07\text{Hz}$) , 4.20-4.36 (4H, brm) , 5.39 (2H, s) , 9.23 (2H, s) .

[實 施 例 41]

5-[9-(環 丙 基 甲 基) -8- { 4-[(甲 基 胺 基) 乙 醯 基] 哌 咁 -1-基 } -6-嗎 福 咁 -4-基 -9H-噁 呤 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺

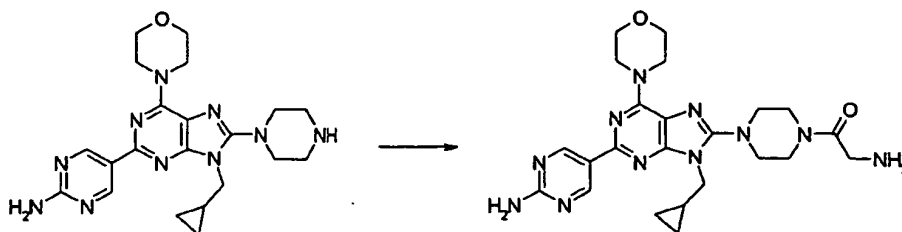


於 5-[9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉 -4-基 -8-嘧啶 -1-基 -9H-
 嘌呤 -2-基] 嘧啶 -2-胺 (100.0mg, 0.23mmol) 與 N-第三丁氧
 基羧基 -N-甲基甘胺酸 (52.0mg, 0.27mmol) 之 N,N-二甲基甲
 醯胺懸浮液 (2.0ml) 中，室溫加入 1-羥基苯并三唑一水合
 物 (35.1mg, 0.23mmol)、鹽酸 1-(二甲基胺基丙基) -3-乙
 基碳化二亞胺 (65.9mg, 0.34mmol)、及三乙基胺
 (86.2 μ l, 0.62mmol)。攪拌 3 日後，將反應液倒入二氯甲烷 /
 甲醇 = 10/1，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾
 燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物溶解於二氯
 甲烷 (4.0ml)，冰冷下，加入三氟乙酸 (2.0ml)。於室溫攪
 拌 2 小時後，濃縮，於殘留物中加入二氯甲烷，以飽和碳酸
 氫鈉水溶液中中和。以二氯甲烷 / 甲醇 (10/1) 提取，以無水硫
 酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分
 取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷：甲醇 = 5：1)，獲得呈
 淡黃色固體之標記化合物 (67.1mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$) δ : 0.49-0.62
 (4H, m), 1.32-1.41 (1H, m), 2.47 (3H, s), 3.26-3.39
 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.61-3.70 (2H, m), 3.79-3.91
 (6H, m), 4.01 (2H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.10-4.46 (4H, m), 9.19
 (2H, s) .

[實施例 42]

5- { 8- [4- (胺基乙醯基) 哌 咁 -1-基] -9- (環 丙 基 甲 基)
-6-嗎 福 啉 -4-基 -9H-噻 吩 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺



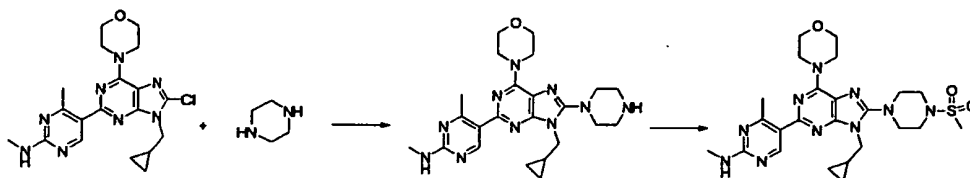
於 5- [9- (環 丙 基 甲 基) -6-嗎 福 啉 -4-基 -8-哌 咁 -1-基 -9H-噻 吩 -2-基] 嘧 啶 -2-胺 (96.2mg, 0.22mmol) 與 N-第 三 丁 氧 基 羰 基 -甘 胺 酸 (46.3mg, 0.26mmol) 之 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 懸 浮 液 (2.0ml) 中 , 室 溫 於 加 入 1-羥 基 苯 并 三 唑 一 水 合 物 (33.8mg, 0.22mmol) 、 鹽 酸 1- (二 甲 基 胺 基 丙 基) -3-乙 基 碳 化 二 亞 胺 (63.4mg, 0.33mmol) 、 及 三 乙 基 胺 (82.9 μ l, 0.60mmol) 。 攪 拌 3 日 後 , 將 反 應 液 倒 入 二 氯 甲 烷 / 甲 醇 = 10/1 , 以 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 。 過 濾 後 , 將 濾 液 減 壓 下 濃 縮 所 獲 得 的 殘 留 物 溶 解 於 二 氯 甲 烷 (4.0ml) , 冰 冷 下 , 加 入 三 氟 乙 酸 (2.0ml) 。 於 室 溫 攪 拌 2 小 時 後 , 濃 縮 , 於 殘 留 物 中 加 入 二 氯 甲 烷 , 以 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 中 和 。 以 二 氯 甲 烷 / 甲 醇 (10/1) 提 取 , 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 後 , 過 濾 , 將 濾 液 減 壓 下 濃 縮 所 獲 得 的 殘 留 物 以 分 取 用 薄 層 矽 膠 層 析 純 化 (二 氯 甲 烷 : 甲 醇 = 5 : 1) , 獲 得 呈 淡 黃 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (19.1mg, 18%) 。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$) δ : 0.50-0.62 (4H, m) , 1.33-1.44 (1H, m) , 3.28-3.38 (4H, m) , 3.55

(2H,s), 3.61-3.69 (2H,m), 3.81-3.90 (6H,m), 4.02 (2H,d,J = 6.87Hz), 4.25-4.33 (4H,m), 9.18 (2H,s) .

[實施例 43]

5- { 9- (環丙基甲基 -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } -N,4-二甲基嘧啶 -2-胺

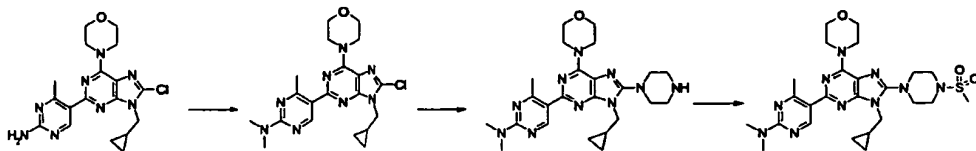


於 5- [8-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基] -N,4-二甲基嘧啶 -2-胺 (190mg, 0.46mmol)、哌啶 (395mg, 4.6mmol) 中加入 N-甲基吡咯啉酮 (2ml), 於 120℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 分取有機層後, 水層以乙酸乙酯提取 3 次。合併有機層並以硫酸鎂乾燥, 將溶劑減壓濃縮。冰冷下於殘留物中加入三乙基胺 (130μl)、及甲磺醯氯 (50μl), 攪拌 1 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 分取有機層後, 以硫酸鎂乾燥, 減壓餾除溶劑。殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈/水/甲酸), 獲得呈白色固體之標記化合物 (140mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.47-0.56 (4H,m), 1.33-1.37 (1H,m), 2.74 (3H,s), 2.87 (3H,s), 3.06 (3H,d,J = 5.1Hz), 3.39-3.45 (8H,m), 3.83-3.86 (4H,m), 3.95 (2H,d,J = 6.8Hz), 4.24-4.27 (4H,m), 5.15-5.21 (1H,m), 8.96 (1H,s)

〔實施例 44〕

5- { 9- (環丙基甲基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌 咁 -1-基] -6-嗎 福 啞 -4-基 -9H-噁 吟 -2-基 } -N,N,4-三 甲 基 嘧 啶 -2-胺



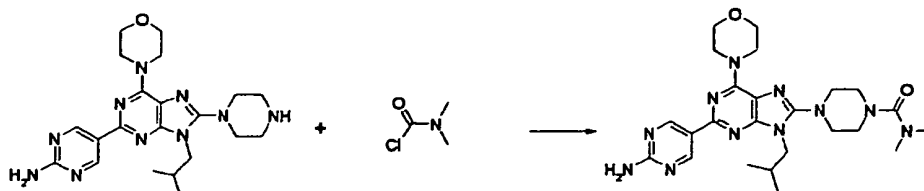
將 5- (8-氯 -9-環丙基甲基 -6-嗎福啞 -4-基 -9H-噁吟 -2-基) -4-甲基 -嘧啶 -2-胺 (100mg, 0.25mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (2ml) , 加入 NaH (60% 油分散劑 , 20mg, 0.5mmol) , 攪拌 5 分鐘。加入碘化甲基 (32 μ l) , 攪拌 5 小時後, 將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。將殘留物溶解於 N-甲基吡咯啶酮 (1ml) , 加入哌咁 (215mg) , 於 120 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時。將反應混合物分配於二氯甲烷-水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。於殘留物中加入三乙基胺 (70 μ l) 、 甲磺醯氯 (40 μ l) , 攪拌 2 小時後, 將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈/水/甲酸) , 獲得呈淡茶色固體之標記化合物 (60mg, 58%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.47-0.55 (4H, m) , 1.32-1.38 (1H, m) , 2.75 (3H, s) , 2.86 (3H, s) , 3.25 (6H, s) , 3.39-3.45 (8H, m) , 3.83-3.85 (4H, m) , 3.95 (2H, d, $J = 6.83\text{ Hz}$) , 4.25

(4H, brs), 9.00 (1H, s) .

[實施例 45]

4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-
嘌呤-8-基] -N,N-二甲基哌啶-1-甲醯胺

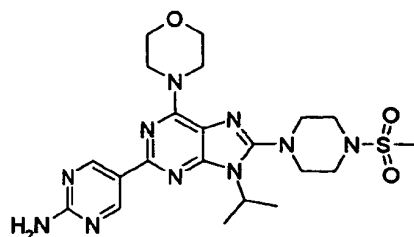


於 5-(9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-
基)-嘧啶-2-胺 (100mg) 之 N-甲基吡咯啶酮溶液 (1ml) 中
加入三乙基胺 (64 μ l)、2-乙醯胺-4-二甲基胺甲醯基氯
(35 μ l)，攪拌 24 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，
濾取不溶固體後，濾液之有機層以硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶
劑後，與另外濾別的固體合併，加入二甲基亞碲 (3ml)、水
(3ml)，攪拌後，濾取不溶物，水洗，乾燥，獲得淡黃色固
體 (50mg, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.82(6H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 2.36-2.44
(1H, m), 2.78(6H, s), 3.18-3.20(4H, m), 3.25-3.26(4H, m),
3.73-3.75(4H, m), 3.95(2H, d, $J = 7.45\text{Hz}$), 4.18(4H, brs), 6.99
(2H, s), 9.06 (2H, s) .

[實施例 46]

5- { 9-異丙基-8- [4-(甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -6-嗎
福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

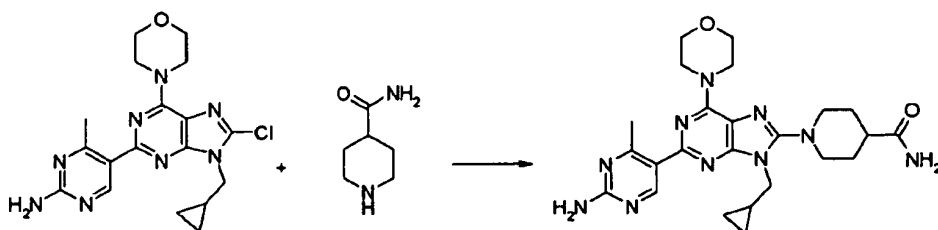


於與實施例 1 之工程 1 同樣之方法，合成使用異丙基溴所得的中間體，之後，該中間體使用實施例 1 之工程 2 以下的方法，導出標記化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-1.72 (6H, m), 2.89 (3H, s), 3.32-3.35 (4H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.84-3.87 (4H, m), 4.27-4.29 (4H, m), 9.21 (2H, s) .

[實施例 47]

1- [2- (2-胺基-4-甲基嘧啶-5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] 哌啶-4-甲醯胺甲烷磺酸鹽

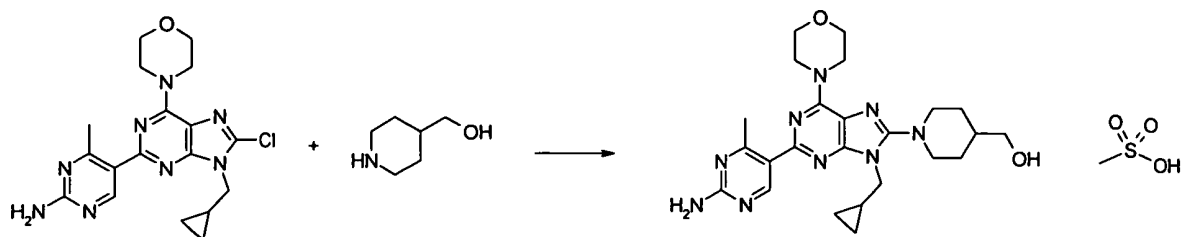


於 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol)、4-哌啶甲醯胺 (191mg, 1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯啶酮 (1ml)，於 120℃ 攪拌 2.5 小時。將反應混合物放置冷卻後，添加水，濾取不溶物、乾燥，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (85mg, 69%)。其中 39.5mg 中加入氯仿 (3ml)、甲烷磺酸 / 甲醇溶液 (50ul/10ml、1ml)，溶解後，餾除溶劑，乾燥，獲得甲磺酸鹽 (47mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.40-0.50 (4H,m), 1.34-1.37 (1H,m), 1.70-1.77 (2H,m), 1.81-1.85 (2H,m), 2.29-2.33 (1H,m), 2.31 (3H,s), 2.76 (3H,s), 2.89-2.93 (2H,m), 3.55-3.58 (2H,m), 3.74-3.75 (4H,m), 3.95 (2H,d, $J = 7.4\text{Hz}$), 4.16 (4H,s), 6.82 (1H,s), 7.32 (1H,s), 8.96 (1H,s).

[實施例 48]

{ 1- [2- (2-胺基-4-甲基嘧啶-5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] 哌啶-4-基 } 甲醇甲烷磺酸鹽



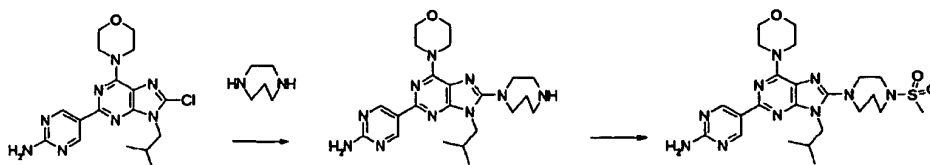
於 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol)、4-哌啶甲醇 (172mg, 1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯啶酮 (1ml), 於 120℃ 攪拌 0.5 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓濃縮後, 殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱 : NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相 : 乙腈/水/甲酸), 獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (69mg, 58%)。於其中 35.2mg 加入氯仿 (3ml)、甲烷磺酸/甲醇溶液 (50ul/10ml、1ml), 溶解後, 餾除溶劑, 乾燥, 獲得甲磺酸鹽 (40mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 0.41-0.44 (2H,m), 0.53-0.57 (2H,m), 1.31-1.38 (1H,m), 1.48 (2H,ddd, $J = 24.77, 12.46, 3.87\text{Hz}$), 1.75-1.79 (2H,m), 1.90 (3H,d, $J = 13.17\text{Hz}$), 2.91

(3H,s) , 2.98 (3H,s) , 3.06 (2H,t, J = 11.74Hz) , 3.61-3.63 (4H,m) , 3.85-3.86 (4H,m) , 3.94 (2H,d, J = 6.87Hz) , 4.22 (4H,s) , 9.14 (1H,brs) .

[實施例 49]

5- { 9-異丁基 -8- [4- (甲基磺醯基) -1,4-二氮呋 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺

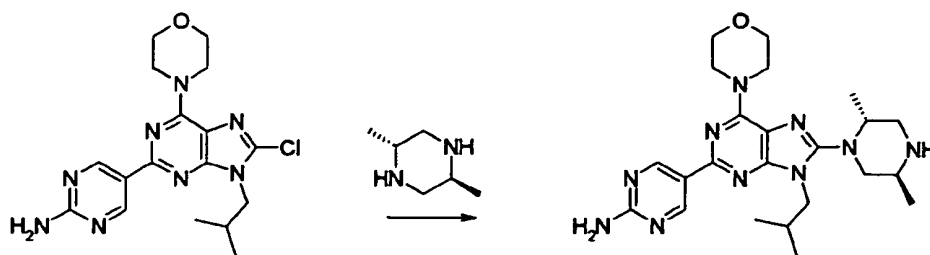


於 5- (8-氯 -9-異丁基 -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基) 嘧啶 -2-胺 (100mg, 0.26mmol) 中加入高哌啶 (130mg, 1.3mmol)、N-甲基吡咯啶酮 (1ml)，於 120℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻後，分配於二氯甲烷-水，有機層以硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓濃縮。將三乙基胺 (110μl)、甲磺醯氯 (45μl, 0.58mmol) 加至其中，攪拌 0.5 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，有機層以硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸)，獲得呈白色固體之標記化合物 (153mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H,d, J = 6.87Hz) , 2.01-2.07 (2H,m) , 2.31-2.39 (1H,m) , 2.87 (3H,s) , 3.48 (2H,t, J = 6.30Hz) , 3.60-3.66 (6H,m) , 3.84-3.86 (5H,m) , 3.96 (2H,d, J = 7.45Hz) , 4.25 (4H,brs) , 5.23 (2H,s) , 9.23 (2H,s) .

〔實施例 50〕

5-〔8-(反式-2,5-二甲基哌啶-1-基)-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺

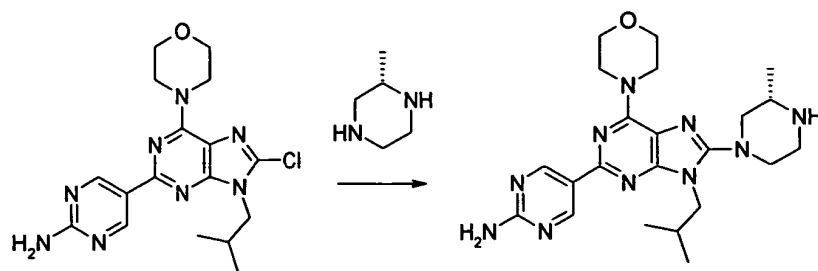


於 5-(8-氯-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (100mg, 0.26mmol) 中加入反式-2,5-二甲基哌啶 (150mg, 1.3mmol)、N-甲基吡咯啶酮 (1ml)，於 150℃ 攪拌 48 小時。將反應混合物冷卻後，分配於二氯甲烷-水，有機層以硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓濃縮。殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (120mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.83-0.86 (6H, m), 0.88 (3H, d, $J = 6.30\text{Hz}$), 0.99 (3H, s), 1.00 (3H, d, $J = 6.30\text{Hz}$), 2.42-2.46 (1H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$), 3.98 (1H, dd, $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$), 4.20 (4H, brs), 7.01 (2H, s), 8.21 (1H, s), 9.07 (2H, s)。

〔實施例 51〕

5-{9-異丁基-8-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺



於 5- (8-氯 -9-異丁基 -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基) 嘧啶 -2- 胺 (200mg, 0.51mmol)、(2S) -2- 甲基哌啶 (412mg, 4.1mmol) 中加入 N-甲基吡咯啉酮 (2ml), 於 120℃ 攪拌 4 小時。反應混合物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈/水/甲酸), 獲得呈白色固體之標記化合物之甲酸鹽 (192mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.80-0.82 (6H, m), 1.06 (3H, d, $J = 6.30\text{Hz}$), 2.36-2.40 (1H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.87-3.03 (3H, m), 3.33-3.36 (2H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 4.18 (4H, brs), 6.98 (2H, s), 8.21 (1H, s), 9.06 (2H, s)。

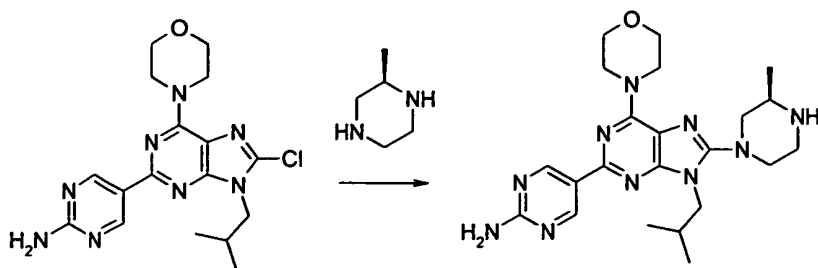
將其溶解於氯仿/甲醇 (9:1), 以飽和碳酸氫鈉水洗淨, 以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑, 獲得呈白色固體之標記化合物 (150mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-0.88 (6H, m), 1.13 (3H, d, $J = 6.30\text{Hz}$), 2.44-2.50 (1H, m), 2.65-2.69 (1H, m), 2.96-3.10 (4H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 3.89-3.95 (2H, m), 4.28 (4H, brs), 5.18 (2H, s), 9.24 (2H, s)。

[實施例 52]

5- { 9-異丁基 -8- [(3R) -3-甲基哌啶 -1-基] -6-嗎福啉

-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺



於 5-(8-氯-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (200mg, 0.51mmol)、(2R)-2-甲基哌啶 (412mg, 4.1mmol) 中加入 N-甲基吡咯啉酮 (2ml)，於 120℃ 攪拌 4 小時。反應混合物以分取 HPLC 純化 (管柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸)，獲得呈白色固體之標記化合物之甲酸鹽 (204mg)。

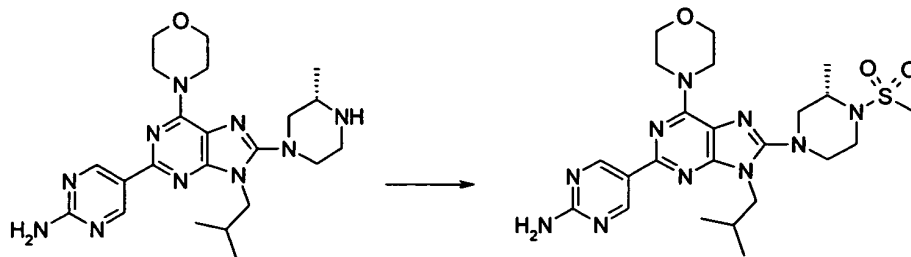
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.80-0.82 (6H, m), 1.06 (3H, d, $J = 6.30\text{Hz}$), 2.36-2.40 (1H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.87-3.03 (3H, m), 3.33-3.36 (2H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 4.18 (4H, brs), 6.98 (2H, s), 8.21 (1H, s), 9.06 (2H, s) .

將其溶解於氯仿/甲醇 (9:1)，以飽和碳酸氫鈉水洗淨，以硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑，獲得呈白色固體之標記化合物 (180mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-0.88 (6H, m), 1.13 (3H, d, $J = 6.30\text{Hz}$), 2.44-2.50 (1H, m), 2.65-2.69 (1H, m), 2.96-3.10 (4H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 3.89-3.95 (2H, m), 4.28 (4H, brs), 5.18 (2H, s), 9.24 (2H, s) .

[實施例 53]

5- { 9-異丁基-8- [(3S) -3-甲基-4- (甲基磺醯基) 哌 咁 -1-基] -6-嗎 福 咁 -4-基-9H-噁 吩 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺

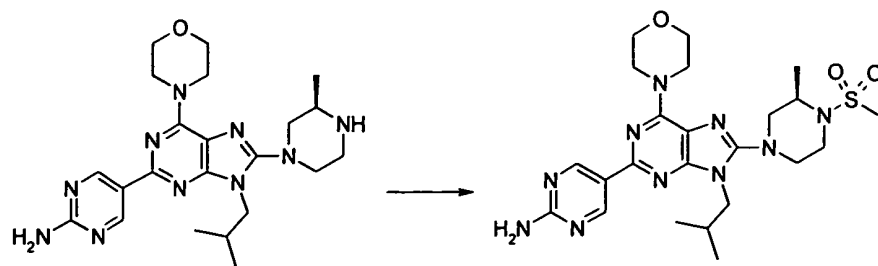


將 5- { 9-異丁基-8- [(3S) -3-甲基哌 咁 -1-基] -6-嗎 福 咁 -4-基-9H-噁 吩 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺 (140mg, 0.32mmol) 溶解於 THF (5ml) , 冰冷下 , 加入三乙基胺 (68 μ l) 、 甲磺醯氯 (28 μ l) , 於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水 , 有機層以硫酸鎂乾燥 , 減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 5-0 : 10) , 獲得白色固體 (115g, 67%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-0.90 (6H, m) , 1.27-1.30 (1H, m) , 1.50 (3H, d, $J = 6.87\text{Hz}$) , 2.41-2.50 (1H, m) , 2.94 (3H, s) , 3.13 (1H, td, $J = 12.03, 3.44\text{Hz}$) , 3.21-3.28 (2H, m) , 3.40 (1H, d, $J = 12.60\text{Hz}$) , 3.47 (1H, td, $J = 12.60, 2.86\text{Hz}$) , 3.73 (1H, d, $J = 13.17\text{Hz}$) , 3.84-3.86 (4H, m) , 3.91 (2H, d, $J = 8.02\text{Hz}$) , 4.27 (4H, brs) , 5.22 (2H, s) , 9.23 (2H, s) .

[實施例 54]

5- { 9-異丁基-8- [(3R) -3-甲基-4- (甲基磺醯基) 哌 咁 -1-基] -6-嗎 福 咁 -4-基-9H-噁 吩 -2-基 } 嘧 啶 -2-胺

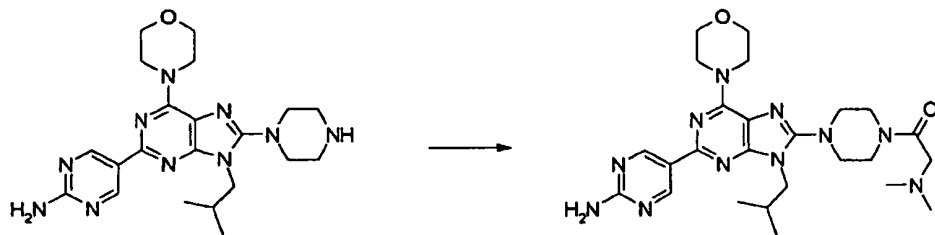


將 5- { 9-異丁基-8- [(3R) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (140mg, 0.32mmol) 溶解於 THF (5ml) , 冰冷下 , 加入三乙基胺 (68 μ l) 、 甲磺醯氯 (28 μ l) , 於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水 , 有機層以硫酸鎂乾燥 , 減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 5-0 : 10) , 獲得白色固體 (135mg, 62%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-0.90 (6H, m) , 1.27-1.30 (1H, m) , 1.50 (3H, d, $J = 6.87\text{Hz}$) , 2.41-2.50 (1H, m) , 2.94 (3H, s) , 3.13 (1H, td, $J = 12.03, 3.44\text{Hz}$) , 3.21-3.28 (2H, m) , 3.40 (1H, d, $J = 12.60\text{Hz}$) , 3.47 (1H, td, $J = 12.60, 2.86\text{Hz}$) , 3.73 (1H, d, $J = 13.17\text{Hz}$) , 3.84-3.86 (4H, m) , 3.91 (2H, d, $J = 8.02\text{Hz}$) , 4.27 (4H, brs) , 5.22 (2H, s) , 9.23 (2H, s) 。

[實施例 55]

5- (8- { 4- [(二甲基胺基) 乙醯基] 哌啶-1-基 } -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-胺

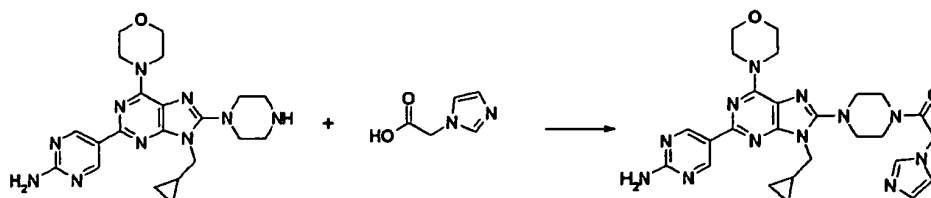


於 5-〔 9- (異丁基) -6-嗎福啉 -4-基 -8-哌 咩 -1-基 -9H- 嘌呤 -2-基 〕 嘧啶 -2-胺 (140.0mg, 0.32mmol) 與 N,N-二 甲基 甘 胺 酸 鹽 酸 鹽 (53.5mg, 0.38mmol) 之 N,N-二 甲基 甲 醯 胺 懸 浮 液 (2.0ml) 中 , 室 溫 加 入 1-羥 基 苯 并 三 唑 一 水 合 物 (48.9mg, 0.32mmol) 、 鹽 酸 1- (二 甲 基 胺 基 丙 基) -3-乙 基 碳 化 二 亞 胺 (91.8mg, 0.48mmol) 、 及 三 乙 基 胺 (164.6 μ l, 1.18mmol) 。 攪 拌 21 小 時 後 , 將 反 應 液 倒 入 二 氯 甲 烷 / 甲 醇 (10/1) , 以 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 。 過 濾 後 , 將 濾 液 減 壓 下 濃 縮 所 獲 得 的 殘 留 物 以 分 取 用 薄 層 矽 膠 層 析 純 化 (二 氯 甲 烷 / 甲 醇 = 5/1) , 獲 得 呈 淡 黃 色 固 體 之 標 題 化 合 物 (103.9mg, 62%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.87\text{Hz}$) , 2.31 (6H, s) , 2.43-2.53 (1H, m) , 3.17 (2H, s) , 3.19-3.30 (4H, m) , 3.76-3.88 (8H, m) , 3.92 (2H, d, $J = 7.45\text{Hz}$) , 4.20-4.34 (4H, brm) , 5.53 (2H, s) , 9.24 (2H, s) .

[實 施 例 56]

5- { 9- (環 丙 基 甲 基) -8- [4- (1H-咪 唑 -1-基 乙 醯 基) 哌 咩 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺



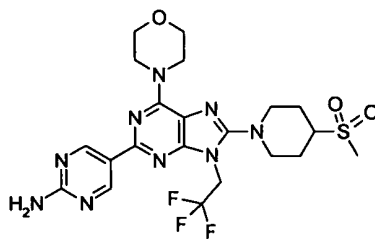
於 5-〔 9- (環 丙 基 甲 基) -6-嗎福啉 -4-基 -8-哌 咩 -1-基 -9H- 嘌呤 -2-基 〕 嘧啶 -2-胺 (109.0mg, 0.25mmol) 與 咪 唑 -1-基 乙 酸 (37.8mg, 0.30mmol) 之 N,N-二 甲基 甲 醯 胺 懸 浮 液 (3.0ml)

中，於室溫加入 1-羥基苯并三唑一水合物 (38.2mg, 0.25mmol)、鹽酸 1-(二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺 (71.8mg, 0.37mmol)、及三乙基胺 (52.2 μ l, 0.37mmol)。攪拌 17.5 小時後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1)，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 6/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (108.0mg, 79%)。

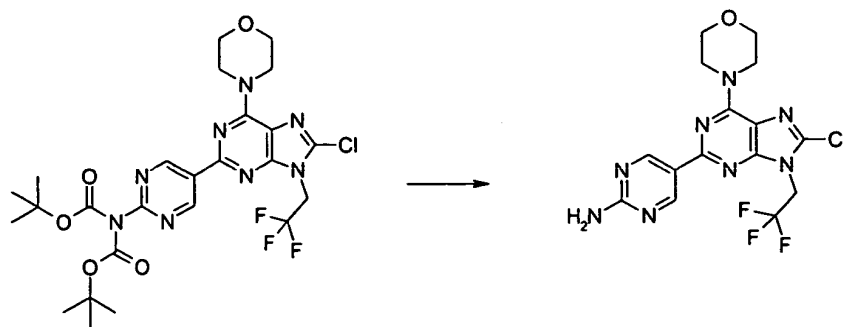
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.50-0.59 (4H, m), 1.28-1.37 (1H, m), 3.26-3.35 (4H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 3.81-3.89 (6H, m), 3.97 (2H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.20-4.35 (4H, m), 4.84 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.97-7.00 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.53 (1H, s), 9.23 (2H, s)。

[實施例 57]

5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺



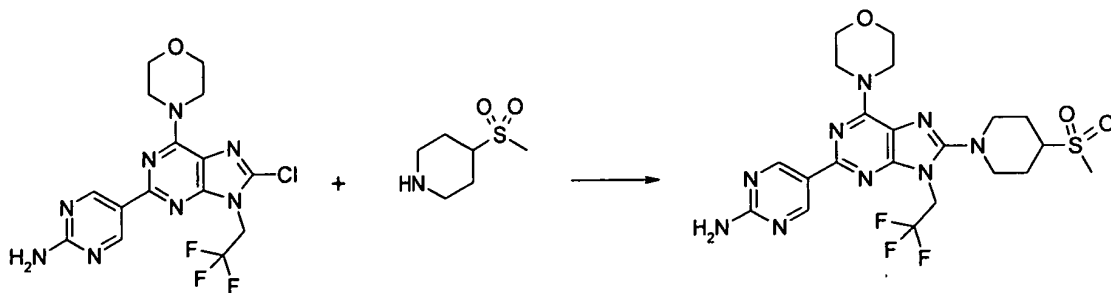
(工程 1) 5- [8-氯 -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基] 嘧啶 -2-胺



將二-第三丁基 { 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 亞胺二碳酸酯 (7g, 11.4mmol) 溶解於二氯甲烷 (20ml) , 冰冷下加入三氟乙酸 (20ml) , 室溫攪拌 1 小時。將溶劑減壓餾除後, 於殘留物中加入甲苯, 減壓餾除, 於殘留物中加入飽和碳酸氫鈉水、及少量之甲醇, 濾取不溶物、水洗、乾燥, 獲得呈無色固體之標記化合物 (4.5g、95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.74-3.76 (4H,m) , 4.19 (4H,brs), 5.19 (2H,q, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18 (2H,brs), 9.12 (2H,s) .

(工程 2) 5- { 8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



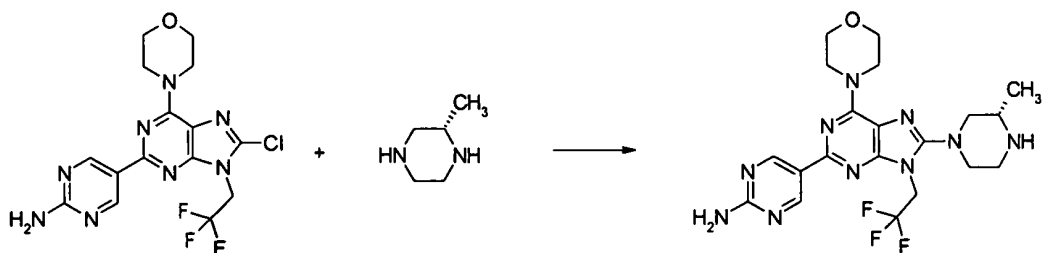
於 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (200mg, 0.48mmol) 中加入 4-甲磺醯基哌啶鹽酸鹽 (385mg, 1.93mmol) 、二異丙基乙基胺 (672 μl , 3.9mmol) 、N-甲基-2-吡咯啉酮 (2ml) , 於 100 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 12 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以硫

酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化（氯仿/甲醇 = 20/1），獲得呈淡黃色固體之標記化合物（81mg, 33%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.79-1.87 (2H, m), 2.09-2.13 (2H, m), 2.95-3.00 (5H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.58-3.60 (2H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.19 (4H, brs), 5.02 (2H, q, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.05 (2H, s), 9.09 (2H, s) .

[實施例 58]

5-{ 8-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

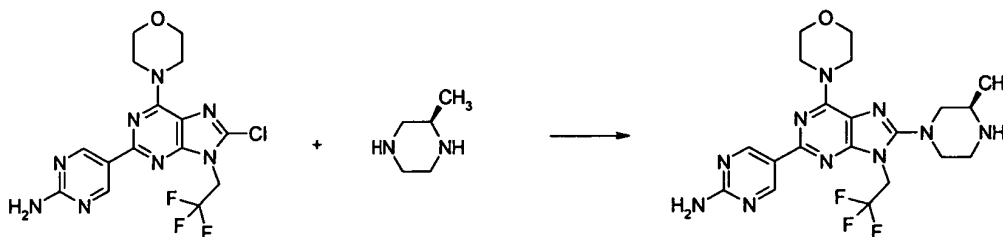


將 5-[8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (1.02g, 2.46mmol) 與 (2S)-2-甲基哌啶 (1.23g, 12.3mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮懸浮溶液 (10ml) 加熱至 120℃ 溶解後，於 100℃ 攪拌 5 小時。放置冷卻後，倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾後，減壓下濃縮濾液所獲得的固體以少量之二氯甲烷洗滌、濾取，獲得標記化合物 (362.9mg)。將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以中壓矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 32/1~7/1)，獲得標記化合物 (623.8mg)。合併兩批，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (986.7mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12(3H,d,J = 6.87Hz), 2.71(1H,dd,J = 12.03,10.31Hz) , 2.99-3.13 (4H,m) , 3.20-3.28 (2H,m) , 3.83-3.89 (4H,m) , 4.22-4.35 (4H,brm) , 4.63-4.76 (2H,m) , 5.19 (2H,s) , 9.23 (2H,s) .

[實施例 59]

5- { 8- [(3R) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



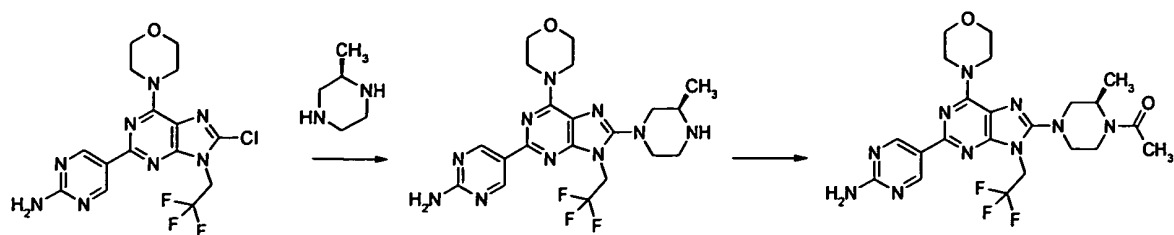
將 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (2.42g, 5.82mmol) 與 (2R) -2-甲基哌啶 (2.92g, 29.1mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮懸浮溶液 (24ml) 加熱至 120℃ 並溶解後，於 100℃ 攪拌 6 小時。放置冷卻後，倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以中壓矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 32/1~9/1)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (2.51g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13(3H,d,J = 6.30Hz), 2.71(1H,dd,J = 11.74,10.02Hz) , 3.00-3.13 (4H,m) , 3.20-3.27 (2H,m) , 3.82-3.88 (4H,m) , 4.21-4.35 (4H,brm) , 4.64-4.75 (2H,m) , 5.18 (2H,s) , 9.23 (2H,s) .

[實施例 60]

5- { 8- [(3R) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉

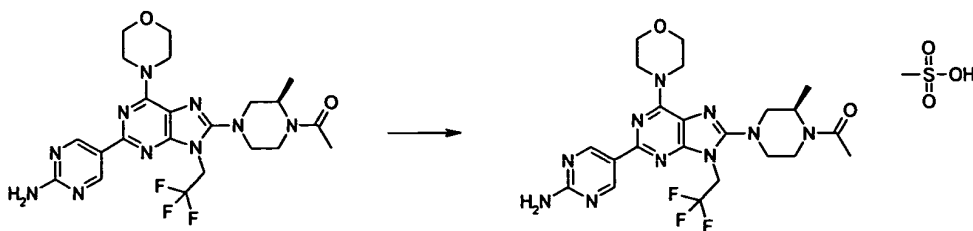
-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺



於 5-[8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (200mg, 0.48mmol) 中加入 (2R)-2-甲基哌啶 (241mg, 2.41mmol)、N-甲基-2-吡咯啉酮 (2ml)，於 100℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物分配於氯仿-水，有機層以硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓濃縮。冰冷下於殘留物中加入無水乙酸 (68μl)，三乙基胺 (200μl)，攪拌 1 小時後，分配於乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水。有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑，殘留物以矽膠層析純化 (氯仿/甲醇 = 20/1)，獲得呈無色固體之標記化合物 (127mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140℃) δ : 1.29 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.03 (3H, s), 2.90-2.97 (1H, m), 3.11-3.20 (1H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.43-3.46 (1H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.17-4.19 (4H, m), 4.43-4.51 (1H, m), 4.90-5.01 (2H, m), 6.44 (2H, brs), 9.06 (2H, s)。

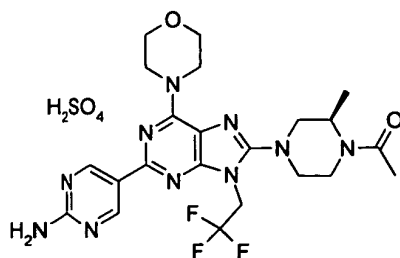
5-{8-[(3R)-4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基]-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺甲磺酸鹽



將 5- { 8- [(3R) -4-乙醯基 -3-甲基哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺 (100.4mg, 0.18mmol) 溶解於甲醇 / 二氯甲烷 (2/3) 混合溶劑 (3.5ml) , 於室溫加入甲烷磺酸 (11.9 μ l, 0.18mmol) 。攪拌 10 分鐘後 , 減壓下濃縮反應液、乾燥 , 獲得呈黃色固體之標記化合物 (107.1mg) 。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 10/1$) δ : 1.35-1.51 (3H, m) , 2.13-2.19 (3H, m) , 2.91 (3H, s) , 2.95-3.40 (4H, m) , 3.59-3.79 (1H, m) , 3.81-3.90 (4H, m) , 4.11-4.60 (5H, m) , 4.68-4.96 (3H, m) , 9.34 (2H, s) .

5- { 8- [(3R) -4-乙醯基 -3-甲基哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺硫酸鹽

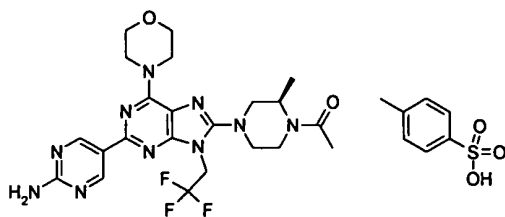


將 5- { 8- [(3R) -4-乙醯基 -3-甲基哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺 (101mg, 0.19mmol) 懸浮於 10% 含水乙醇 (2mL) , 於室溫滴入 98% 硫酸 (0.012mL, 0.21mmol) 。攪拌 30 分鐘後 , 濾取

析出的固體，乾燥，獲得呈淡黃色固體之 5- { 8- [(3R) - 4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺硫酸鹽 (89mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80°C) δ : 1.29 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.85-2.94 (1H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 4.17-4.21 (4H, m), 4.94-5.07 (2H, m), 9.11 (2H, s) .

5- { 8- [(3R) - 4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 p-甲
 苯磺酸鹽

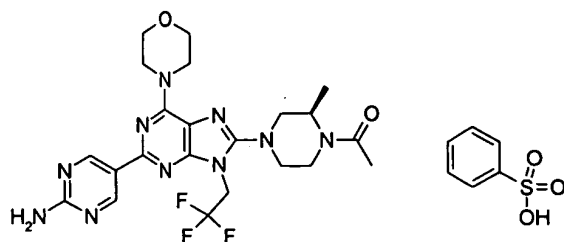


使 5- { 8- [(3R) - 4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (137mg, 0.263mmol) 懸浮於 10% 含水乙醇 (2mL), 於 50°C 加入 p-甲 苯磺酸 · 一水合物 (55.2mg, 0.290mmol)。緩慢回到室溫後，攪拌 3 日而濾取析出的固體，乾燥，獲得呈黃色固體之 5- { 8- [(3R) - 4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 p-甲 苯磺酸鹽 (94.2mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80°C) δ : 1.29 (3H, d, $J = 5.95\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.82-2.97 (1H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.72-3.77

(4H,m), 4.17-4.23 (4H,m), 4.93-5.12 (2H,m), 7.09 (2H,d,J = 7.80Hz), 7.50 (2H,d,J = 7.80Hz), 9.16 (2H,s) .

5- { 8- [(3R) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺苯磺酸鹽



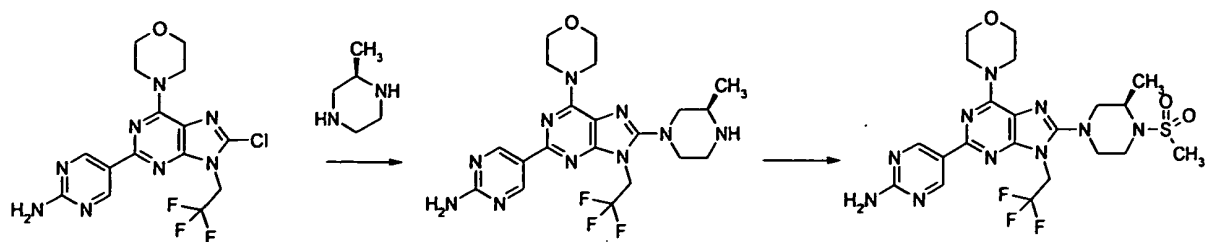
使 5- { 8- [(3R) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (126mg, 0.242mmol) 懸浮於 10% 含水乙醇 (1.5mL), 於 50℃ 加入 苯磺酸 · 一水合物 (46.8mg, 0.266mmol) 。 緩慢回到室溫後, 攪拌 15 小時, 濾取析出的固體、乾燥, 獲得呈黃色固體之 5- { 8- [(3R) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺苯磺酸鹽 (110mg, 67%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80℃) δ : 1.24-1.33 (3H,m), 2.04 (3H,s), 2.84-2.95 (1H,m), 3.04-3.14 (1H,m), 3.30-3.35 (1H,m), 3.44-3.51 (1H,m), 3.72-3.78 (4H,m), 4.17-4.23 (4H,m), 4.97-5.09 (2H,m), 7.26-7.31 (3H,m), 7.60-7.66 (2H,m), 9.17 (2H,s) .

[實施例 61]

5- { 8- [(3R) -3-甲基-4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-

胺

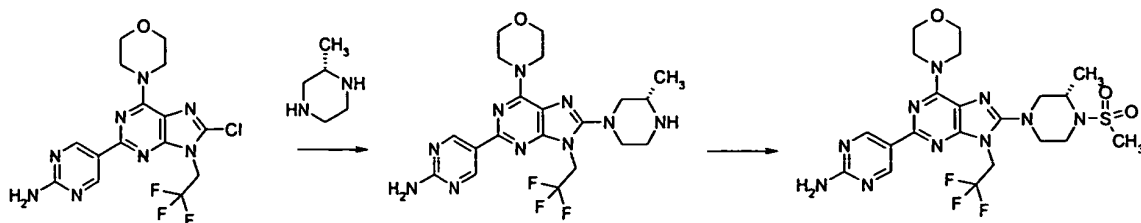


於 5-〔8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺 (200mg, 0.48mmol) 中加入 (2R)-2-甲基哌啶 (241mg, 2.41mmol)、N-甲基-2-吡咯啉酮 (2ml), 於 100℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物分配於氯仿-水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 將溶劑減壓濃縮。冰冷下於殘留物中加入甲磺醯氯 (45μl)、三乙基胺 (135μl), 攪拌 20 分鐘後, 分配於乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水。有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑, 殘留物以矽膠層析純化 (氯仿/甲醇 = 20/1), 獲得呈無色固體之標記化合物 (204mg, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.50 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.14-3.19 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.25-4.30 (5H, m), 4.69-4.74 (2H, m), 5.24-5.26 (2H, m), 9.23 (2H, s).

[實施例 62]

5-〔8-〔(3S)-3-甲基-4-(甲磺醯基)哌啶-1-基〕-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺



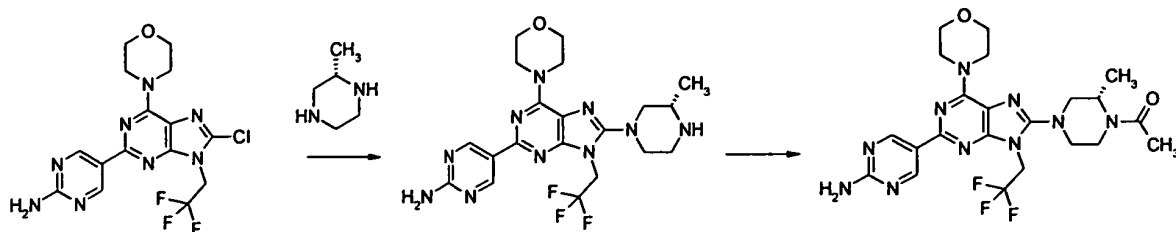
於 5- [8-氯 -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三 氟 乙 基) -9H-
 嘌呤 -2-基] 嘧啶 -2-胺 (400mg, 0.96mmol) 中 加入 (2S) -2-
 甲基哌啶 (480mg)、N-甲基 -2-吡咯啉酮 (4ml)，於 100℃
 攪拌 2 小時。將反應混合物分配於氯仿-水，有機層以硫酸
 鎂乾燥後，將溶劑減壓濃縮。

冰冷下於殘留物之半量中加入三乙基胺 (135 μ l)、甲磺
 醯氯 (45 μ l)，攪拌 20 分鐘。將反應混合物分配於乙酸乙酯
 -飽和碳酸氫鈉水，有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。
 殘留物以矽膠層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 20/1)，獲得呈無色固
 體之標記化合物 (127mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (3H,d,J = 6.9Hz) ,2.94
 (3H,s) ,3.14-3.19 (2H,m) ,3.27-3.32 (2H,m) ,3.44-3.49
 (1H,m) ,3.71-3.76 (1H,m) ,3.84-3.86 (4H,m) ,4.25-4.30
 (5H,m) ,4.69-4.74 (2H,m) ,5.24-5.26 (2H,m) ,9.23 (2H,s) .

[實施例 63]

5- { 8- [(3S) -4-乙醯基 -3-甲基哌啶 -1-基] -6-嗎福啉
 -4-基 -9- (2,2,2-三 氟 乙 基) -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺

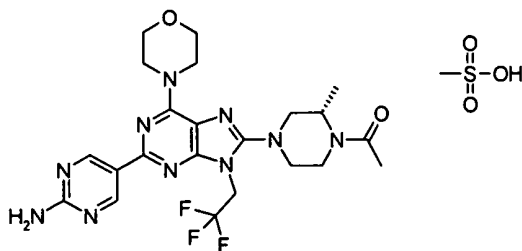


於 5- { 8-氯-6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (400mg, 0.96mmol) 中加入 (2S) -2-甲基哌啶 (480mg)、N-甲基-2-吡咯啉酮 (4ml)，於 100℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物分配於氯仿-水，有機層以硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓濃縮。

冰冷下於殘留物之半量中加入三乙基胺 (135 μ l)、無水乙酸 (45 μ l)，攪拌 20 分鐘。將反應混合物分配於乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水，有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 20/1)，獲得呈無色固體之標記化合物 (125mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140℃) δ : 1.29 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.03 (3H, s), 2.90-2.97 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.27-3.34 (2H, m), 3.43-3.46 (1H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.17-4.19 (4H, m), 4.43-4.51 (1H, m), 4.90-5.01 (2H, m), 6.45 (2H, brs), 9.06 (2H, s) .

5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺甲磺酸鹽

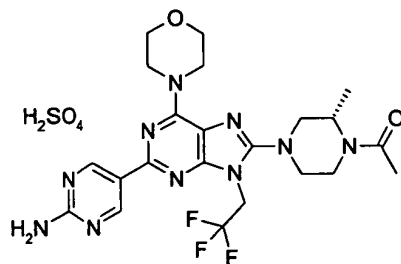


將 5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

(33.2mg, 0.06mmol) 溶解於甲醇/二氯甲烷 (1/1) 混合溶劑 (1ml), 於室溫中加入甲烷磺酸 (3.9 μ l, 0.06mmol)。攪拌 3 小時後, 減壓下濃縮反應液、乾燥, 獲得呈黃色固體之標記化合物 (31.4mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ : 1.25-1.33 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.82-2.97 (1H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 4.17-4.23 (4H, m), 4.94-5.12 (2H, m), 9.19 (2H, s).

5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌咩-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺硫酸鹽

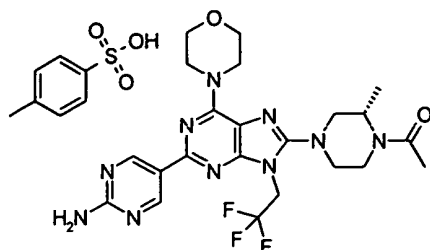


使 5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌咩-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (48.7mg, 0.09mmol) 懸浮於 10% 含水乙醇 (1ml), 於室溫加入濃硫酸 (5.44 μ l, 0.10mmol)。於 50 $^\circ\text{C}$ 使其溶解後, 於室溫攪拌 5 小時, 濾取析出的固體、乾燥, 獲得呈黃色固體之標記化合物 (48.9mg, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ : 1.29 (3H, d, $J = 5.95\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.82-2.97 (1H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.28-3.34 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.16-4.22

(4H,m) , 4.94-5.09 (2H,m) , 9.14 (2H,s) .

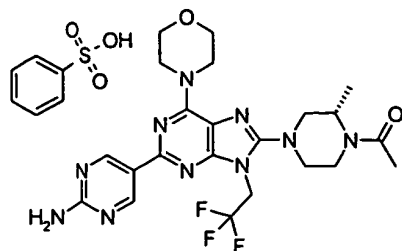
5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 p-甲
苯磺酸鹽



於 5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (56.3mg, 0.11mmol) 中加入 10% 含水乙醇 (0.5ml) , 於 50℃ 溶解 , 加入 p-甲苯磺酸一水合物 (22.6mg, 0.12mmol) 。 於室溫攪拌 1 小時 , 冰冷下攪拌 2 小時後 , 於室溫攪拌 2 小時 。 濾取析出的固體、乾燥 , 獲得呈黃色固體之標記化合物 (55.1mg, 74%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80℃) δ : 1.29 (3H,d, $J = 6.41\text{Hz}$), 2.04 (3H,s) , 2.28 (3H,s) , 2.81-2.96 (1H,m) , 3.03-3.14 (1H,m) , 3.27-3.34 (1H,m) , 3.42-3.50 (1H,m) , 3.71-3.78 (4H,m) , 4.16-4.22 (4H,m) , 4.92-5.10 (2H,m) , 7.09 (2H,d, $J = 7.8\text{Hz}$) , 7.49 (2H,d, $J = 7.8\text{Hz}$) , 9.12 (2H,s) .

5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 苯磺酸鹽

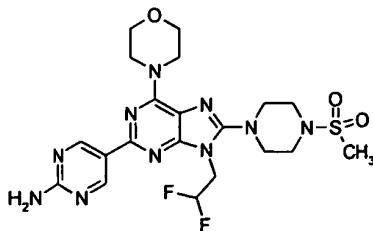


於 5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (53.8mg, 0.1mmol) 中加入 10% 含水乙醇 (0.6ml), 於 50℃ 溶解, 加入苯磺酸一水合物 (20.0mg, 0.11mmol)。室溫攪拌 5 小時後, 濾取析出的固體、乾燥, 獲得呈黃色固體之標記化合物 (52.4mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80℃) δ : 1.29 (3H, d, $J = 6.41\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.82-2.95 (1H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.27-3.34 (1H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.16-4.22 (4H, m), 4.94-5.08 (2H, m), 7.25-7.32 (3H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 9.12 (2H, s)。

[實施例 64]

5- { 9- (2,2-二氟乙基) -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

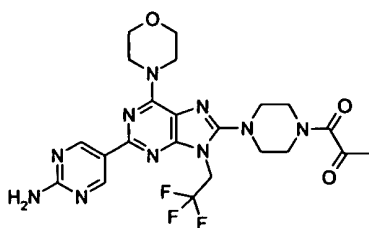


於與實施例 1 之工程 1 同樣之方法, 合成使用 2,2-二氟乙基 p-甲苯磺酸酯所得的中間體, 之後, 該中間體使用實施例 1 之工程 2 以下的方法而導出標記化合物。

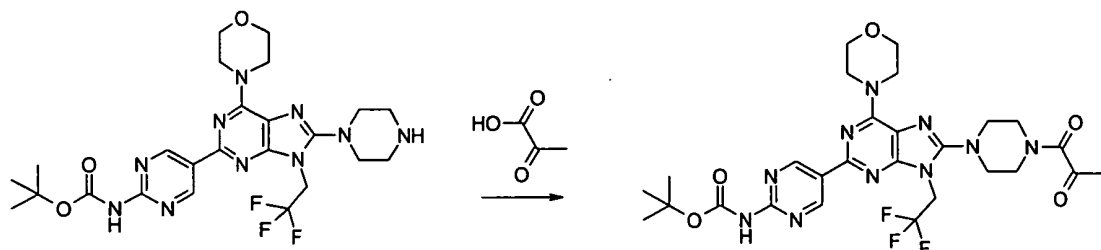
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (3H,s) , 3.36-3.39 (4H,m) , 3.43-3.46 (4H,m) , 3.84-3.86 (4H,m) , 4.28 (4H,s) , 4.37 (2H,td, $J = 12.8, 4.7\text{Hz}$) , 5.35 (2H,s) , 6.55 (1H,tt, $J = 56.2, 4.8\text{Hz}$) , 9.21 (2H,s) .

[實施例 65]

1- { 4- [2- (2-氨基嘧啶-5-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-8-基] 哌啶-1-基 } -1-酮基丙酮



(工程 1) 第三丁基 { 5- [6-嗎福啉-4-基-8- (4-丙酮醯基哌啶-1-基) -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 胺基甲酸酯

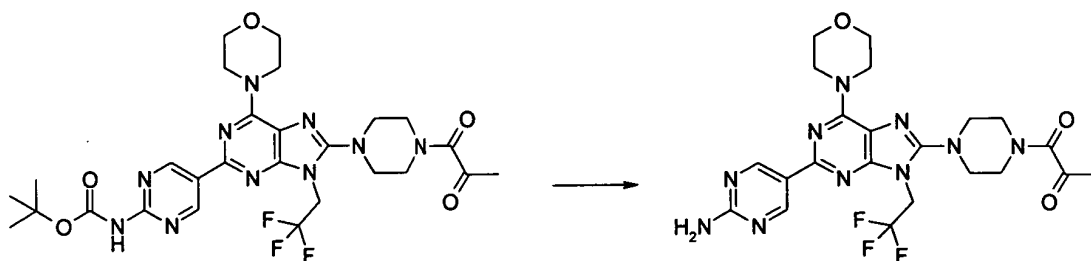


於第三丁基 { 5- [6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 胺基甲酸酯 (150mg, 0.27mmol) 中加入 2-酮基-丙酸 (26mg, 0.29mmol)、羥基苯并三唑水合物 (45mg, 0.29mmol)、四氫呋喃 (5ml)。加入 1-乙基-3- (3-二甲基胺基丙基) -碳化二亞胺鹽酸鹽 (56mg, 0.29mmol)、三乙基胺 (74 μ l, 0.53mmol)，攪拌 18 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，有機層以飽和碳酸氫鈉水

洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後，殘留物以矽膠層析純化(乙酸乙酯)，獲得呈無色固體之標記化合物(91mg, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 2.48 (3H, s), 3.25-3.27 (4H, m), 3.71-3.73 (2H, m), 3.84-3.86 (6H, m), 4.28 (4H, brs), 4.72 (2H, q, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 9.48 (2H, s).

(工程 2) 1- { 4- [2- (2-胺基嘓啶 -5-基) -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -8-基] 哌咻 -1-基 } -1-酮基丙酮

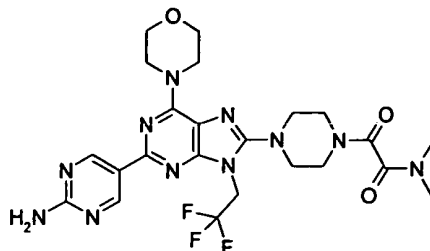


於第三丁基 { 5- [6-嗎福啉 -4-基 -8- (4-丙酮醯基哌咻 -1-基) -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基] 嘓啶 -2-基 } 胺基甲酸酯 (91mg, 0.14mmol) 中加入三氟乙酸 (5ml), 攪拌 30 分。加入甲苯, 減壓餾除溶劑。將殘留物分配於乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 19/1) 後, 加入 4M 鹽酸 / 1,4-二噁烷 (3ml), 減壓餾除溶劑, 乾燥, 獲得呈黃色固體之標記化合物 (70mg, 76%)。

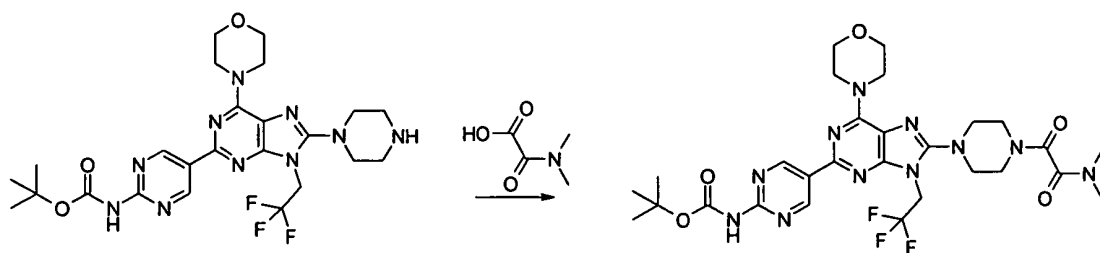
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.43 (3H, s), 3.28-3.30 (4H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 3.80-3.83 (6H, m), 4.30 (4H, brs), 4.99 (2H, q, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 9.37 (2H, s).

〔實施例 66〕

2-〔4-〔2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基〕哌啶-1-基〕-N,N-二甲基-2-酮基乙醯胺



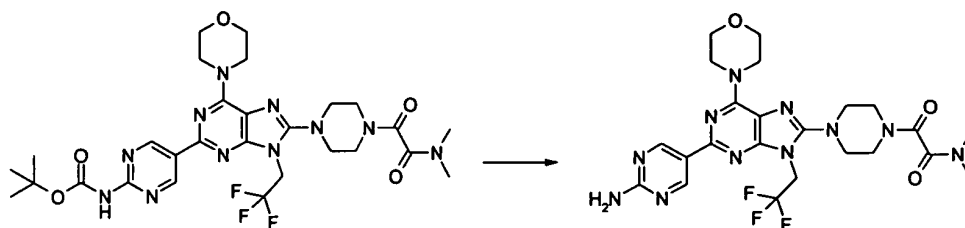
(工程 1) 第三丁基〔5-〔8-〔4-〔(二甲基胺基)(酮基)乙醯基〕哌啶-1-基〕-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-基〕胺基甲酸酯



於第三丁基〔5-〔6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-基〕胺基甲酸酯(150mg, 0.27mmol)中加入 N,N-二甲基-草酸(34mg, 0.29mmol)、羥基苯并三唑水合物(45mg, 0.29mmol)、四氫呋喃(5ml)。加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(56mg, 0.29mmol)、三乙基胺(74μl, 0.53mmol)，攪拌 18 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水，有機層以飽和碳酸氫鈉水洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾除後，殘留物以矽膠層析純化(氯仿/甲醇 = 19/1)，獲得呈白色固體之標記化合物(148mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H,s) , 3.03 (3H,s) , 3.07 (3H,s) , 3.25-3.29 (4H,m) , 3.61-3.62 (2H,m) , 3.84-3.87 (6H,m) , 4.27 (4H,brs) , 4.72 (2H,q, $J = 8.4\text{Hz}$) , 8.07 (1H,s) , 9.49 (2H,s) .

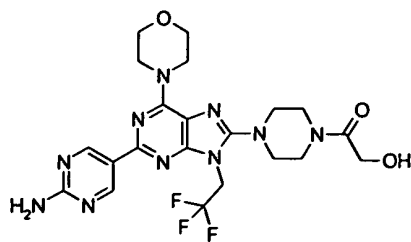
(工程 2) 2- { 4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-8-基] 哌啶-1-基 } -N,N-二甲基-2-酮基乙醯胺



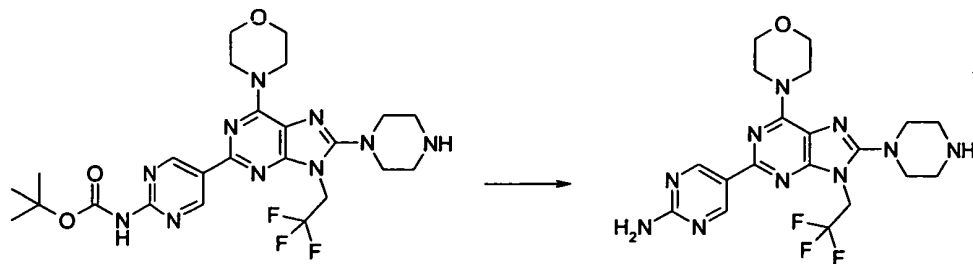
於第三丁基 { 5- [8- { 4- [(二甲基胺基) (酮基) 乙醯基] 哌啶-1-基 } -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 胺基甲酸酯 (148mg, 0.22mmol) 中加入三氟乙酸 (5ml) , 攪拌 30 分鐘。加入甲苯, 減壓餾除溶劑。於殘留物中加入鹽酸/甲醇, 餾除溶劑, 乾燥, 獲得呈黃色固體之標記化合物 (118mg, 88%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.05 (3H,s) , 3.09 (3H,s) , 3.31-3.34 (0H,m) , 3.61-3.64 (1H,m) , 3.87-3.89 (8H,m) , 4.32 (2H,brs) , 4.87 (2H,q, $J = 8.4\text{Hz}$) , 7.56 (2H,s) , 9.38 (2H,s) .
[實施例 67]

2- { 4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-8-基] 哌啶-1-基 } -2-酮基乙醇



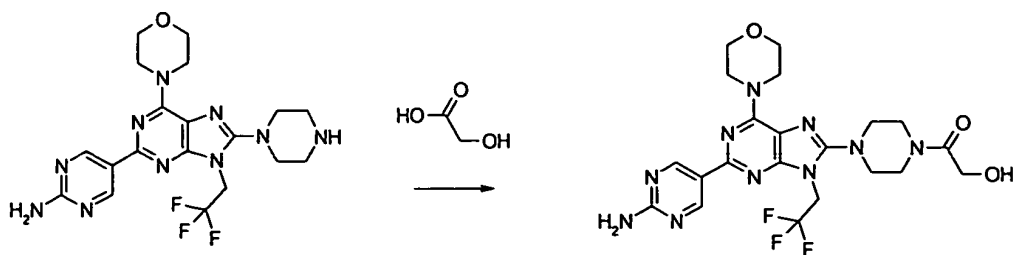
(工程 1) 5-[6-嗎福啉-4-基-8-嘓咩-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘓咩-2-基]嘓咩-2-胺三氟乙酸鹽



將第三丁基 { 5-[6-嗎福啉-4-基-8-嘓咩-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘓咩-2-基]嘓咩-2-基 } 胺基甲酸酯 (1.18g, 2.09mmol) 溶解於二氯甲烷 (10ml), 冰冷下加入三氟乙酸 (10ml), 於室溫攪拌 2 小時。將溶劑減壓餾除後, 加入甲苯, 再度減壓餾除, 獲得呈黃色固體之標記化合物 (1.5g, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.29-3.31 (4H, m), 3.36-3.38 (4H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.20 (4H, brs), 5.09 (2H, q, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.81 (2H, brs), 9.13 (2H, s)。

(工程 2) 2-{4-[2-(2-胺基嘓咩-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘓咩-8-基]嘓咩-1-基}-2-酮基乙醇



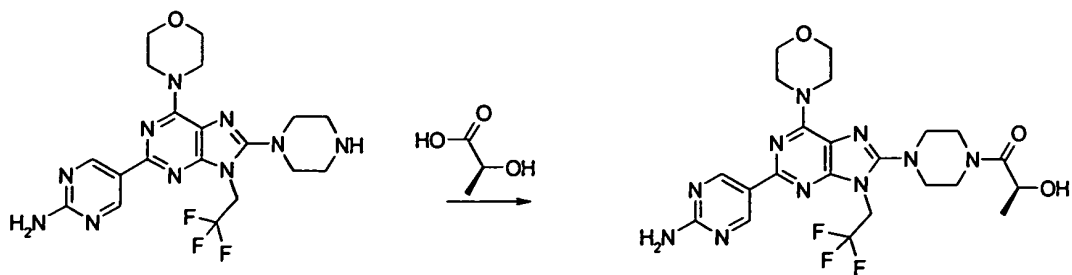
於 5-[6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺三氟乙酸鹽 (120mg, 0.17mmol) 中加入 2-羥基乙酸 (15mg, 0.19mmol)、羥基苯并三唑水合物 (37mg, 0.19mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (37mg, 0.19mmol)、二甲基甲醯胺 (3ml)、三乙基胺 (100μl), 攪拌 4 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以飽和碳酸氫鈉水洗淨, 以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化(氯仿/甲醇 = 19/1), 獲得呈無色固體之標記化合物 (70mg)。

將 4M 鹽酸/1,4-二噁烷加入至其中, 減壓餾除溶劑, 乾燥, 獲得呈黃色固體之標記化合物之鹽酸鹽 (75mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.16-3.21 (4H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 3.63-3.66 (2H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.14 (2H, s), 4.19 (4H, brs), 5.08 (2H, q, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.45 (2H, brs), 9.16 (2H, s)。

[實施例 68]

(2S)-1-{ 4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基] 哌啶-1-基 }-1-酮基丙烷-2-醇



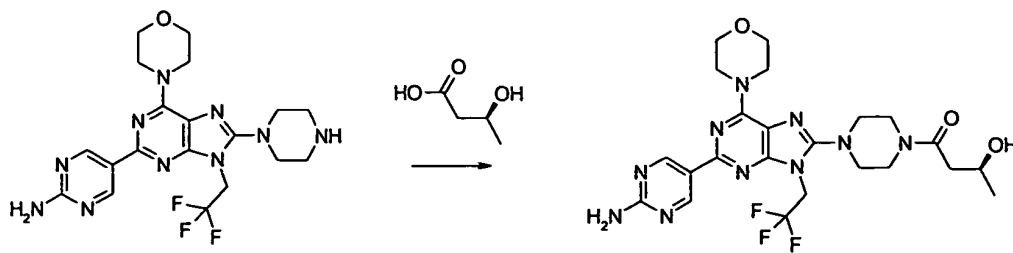
於 5-[6-嗎福啉-4-基-8-哌咩-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺三氟乙酸鹽 (120mg, 0.17mmol) 中加入 L-乳酸 (17mg, 0.19mmol)、羥基苯并三唑水合物 (37mg, 0.19mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (37mg, 0.19mmol)、二甲基甲醯胺 (3ml)、三乙基胺 (100 μ l), 攪拌 5 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-水, 有機層以飽和碳酸氫鈉水洗淨, 以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (氯仿/甲醇 = 19/1), 獲得呈無色固體之標記化合物。

於其中加入 4M 鹽酸/1,4-二噁烷, 減壓餾除溶劑, 乾燥, 獲得呈黃色固體之標記化合物之鹽酸鹽 (77mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.21 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.13-3.24 (4H, m), 3.57-3.76 (8H, m), 4.17-4.23 (4H, m), 4.47 (1H, q, $J = 6.5\text{Hz}$), 5.11 (2H, q, $J = 8.8\text{Hz}$), 9.26 (2H, s)。

[實施例 69]

(2S)-4-{4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌咩-1-基}-4-酮基丁烷-2-醇

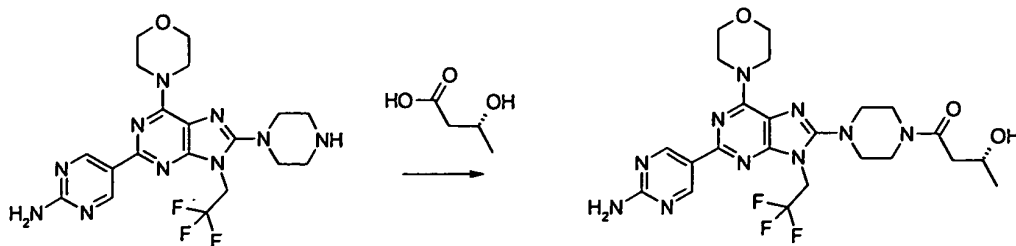


於 5-[6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺三氟乙酸鹽 (200mg, 0.29mmol) 中加入 (S)-3-羥基丁酸 (39mg, 0.38mmol)、羥基苯并三唑水合物 (58mg, 0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (72mg, 0.38mmol)、二甲基甲醯胺 (5ml)、三乙基胺 (161 μ l), 攪拌 15 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (氯仿/甲醇 = 19/1), 獲得呈白色固體之標記化合物 (80mg, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 16.3, 9.5 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 16.6, 2.3 Hz), 3.17-3.24 (4H, m), 3.63-3.80 (4H, m), 3.84-3.89 (5H, m), 4.27 (4H, brs), 4.73 (2H, q, J = 8.4 Hz), 9.23 (2H, s)。

[實施例 70]

(2R)-4-{4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌啶-1-基}-4-酮基丁烷-2-醇

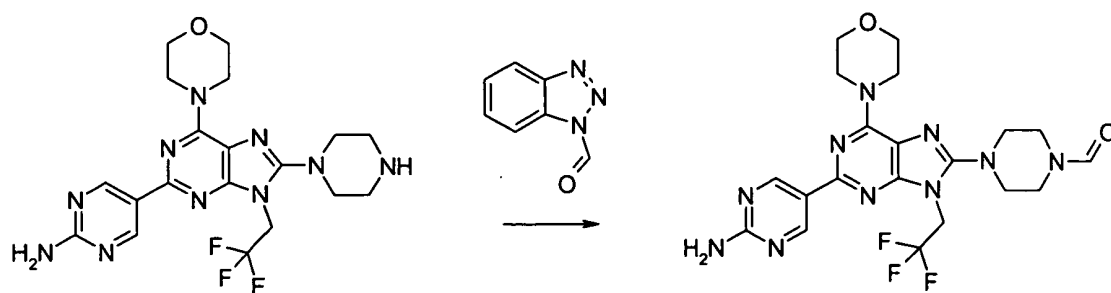


於 5-[6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺雙三氟乙酸鹽 (200mg, 0.29mmol) 中加入 (R)-3-羥基丁酸 (39mg, 0.38mmol)、羥基苯并三唑水合物 (58mg, 0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (72mg, 0.38mmol)、二甲基甲醯胺 (5ml)、三乙基胺 (161 μ l), 攪拌 15 小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉水, 有機層以硫酸鎂乾燥後, 減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (氯仿/甲醇 = 19/1), 獲得呈無色固體之標記化合物 (77mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.38 (1H, dd, $J = 16.3, 9.5\text{Hz}$), 2.53 (1H, dd, $J = 16.6, 2.3\text{Hz}$), 3.17-3.24 (4H, m), 3.63-3.80 (4H, m), 3.84-3.89 (5H, m), 4.27 (4H, brs), 4.73 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.28-5.30 (2H, m), 9.23 (2H, s)。

[實施例 71]

4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌啶-1-甲醛



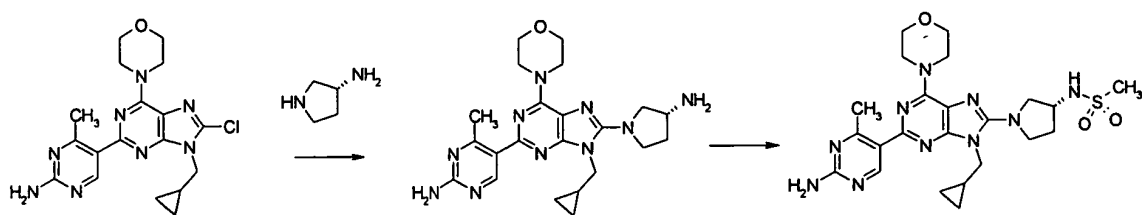
將苯并三唑-1-甲醛 (55mg, 0.38mmol) 溶解於四氫呋喃 (10ml), 加入 5-[6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺三氟乙酸鹽 (200mg, 0.29mmol)。攪拌 20 分鐘, 反應混合物以乙酸乙酯

稀釋，以 1M 氫氧化鈉、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。
減壓餾除溶劑，殘留物以矽膠層析純化（氯仿/甲醇 = 19/1），
獲得白色固體（80mg, 56%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.17-3.19 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.58-3.59 (2H, m), 3.75-3.77 (2H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.28 (4H, s), 4.73 (2H, q, $J = 8.4\text{ Hz}$), 5.20-5.23 (2H, m), 8.13 (1H, s), 9.23 (2H, s)。

[實施例 72]

N- { (3R) -1- [2- (2-胺基-4-甲基嘧啶-5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] 吡咯啶-3-基 } 甲磺醯胺



於 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] -4-甲基嘧啶-2-胺 (300mg, 0.75mmol)、(3R) -胺基吡咯啶 (516mg) 中加入 N-甲基-2-吡咯啶酮 (3ml)，於 140℃ 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻後，以二氯甲烷稀釋，以水洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓濃縮後，加入三乙基胺 (261 μ l)，冰冷下加入甲磺醯氯 (70 μ l)，於室溫攪拌 30 分鐘。再於冰冷下加入甲磺醯氯 (25 μ l) 後，於室溫攪拌 30 分鐘，分配於乙酸乙酯-水。有機層以 3 次水洗淨後，以硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化（氯仿/甲醇 = 20/1），獲得淡茶色固體（355mg, 90%）。

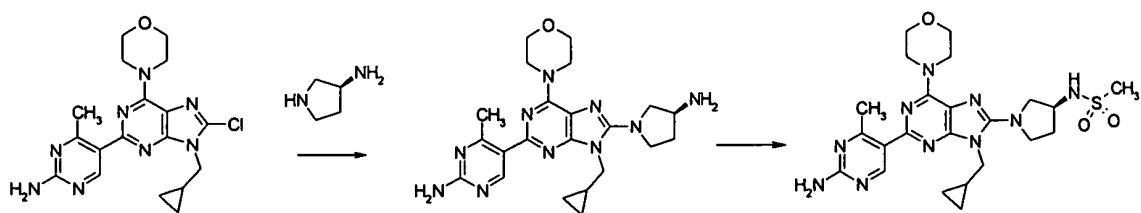
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.45-0.54 (4H,m) , 1.26-1.29 (1H,m) , 2.10-2.16 (1H,m) , 2.33-2.40 (1H,m) , 2.72 (3H,s) , 3.04 (3H,s) , 3.60-3.79 (3H,m) , 3.82-3.84 (4H,m) , 3.93-4.04 (2H,m) , 4.17-4.24 (5H,m) , 5.17-5.20 (2H,m) , 5.88 (1H,d,J = 8.0Hz) , 8.88 (1H,s) .

將其溶解於氯仿 (10ml) - 甲醇 (10ml) , 冰冷下加入甲烷磺酸 (43 μ l) 後 , 減壓餾除溶劑 , 獲得呈黃色固體之甲烷磺酸鹽 (450mg) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.40-0.49 (4H,m) , 1.26-1.32 (1H,m) , 1.93-2.00 (1H,m) , 2.21-2.27 (1H,m) , 2.34 (3H,s) , 2.81 (3H,s) , 3.00 (3H,s) , 3.52 (1H,dd,J = 10.3,5.2Hz) , 3.64-3.69 (1H,m) , 3.72-3.76 (5H,m) , 3.85 (1H,dd,J = 9.7,6.3Hz) , 4.05-4.14 (7H,m) , 7.47 (1H,d,J = 6.3Hz) , 8.10 (1H,brs) , 9.03 (1H,s) .

[實施例 73]

N- { (3S) -1- [2- (2-胺基 -4-甲基嘧啶 -5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -8-基] 吡咯啉 -3-基 } 甲磺醯胺



於 5- [8-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基] -4-甲基嘧啶 -2-胺 (300mg, 0.75mmol) 、 (3S) -胺基吡咯啉 (516mg) 中加入 N-甲基 -2-吡咯啉酮 (3ml) , 於 140 $^{\circ}\text{C}$

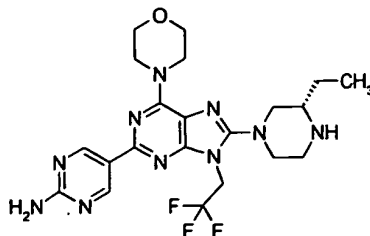
攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻後，以二氯甲烷稀釋，以水洗淨，以硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓濃縮後，加入三乙基胺 (261 μ l)，冰冷下加入甲磺醯氯 (70 μ l)，於室溫攪拌 30 分鐘。再於冰冷下加入甲磺醯氯 (25 μ l) 後，於室溫攪拌 30 分鐘，分配於乙酸乙酯-水。有機層以 3 次水洗淨後，以硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘留物以矽膠層析純化 (氯仿/甲醇 = 20/1)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (328mg)。

將其溶解於氯仿 (10ml) - 甲醇 (10ml)，冰冷下加入甲烷磺酸 (40 μ l) 後，減壓餾除溶劑，獲得呈黃色固體之甲烷磺酸鹽 (370mg, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.40-0.49 (4H, m), 1.26-1.32 (1H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 10.3, 5.2\text{ Hz}$), 3.64-3.69 (1H, m), 3.72-3.76 (5H, m), 3.85 (1H, dd, $J = 9.7, 6.3\text{ Hz}$), 4.05-4.14 (7H, m), 7.47 (1H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 8.06 (1H, brs), 9.03 (1H, s) .

[實施例 74]

5-{ 8-[(3S)-3-乙基哌啶-1-基]-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

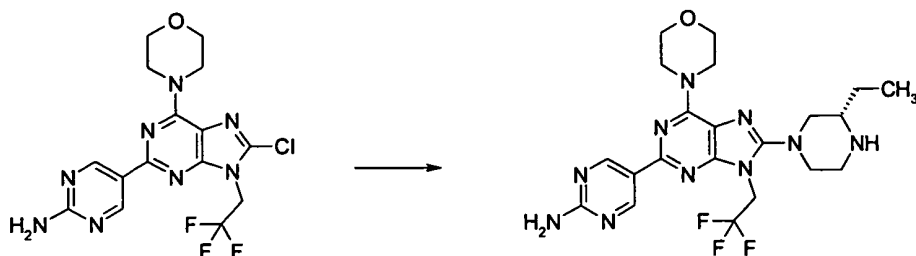


(工程 1) 2-(S)-乙基哌啶 2 鹽酸鹽



於 2- (S) - 乙基 -1- 第三丁氧基羰基哌啶 (986mg, 4.27mmol) 中加入濃鹽酸 (3mL) , 攪拌 20 分鐘後 , 減壓濃縮 , 將乙醇共沸所獲得的固形物以 2-丙醇洗淨 , 獲得呈無色固體之標記化合物 (694mg) 。 本化合物未進行純化 , 用於下一工程。

(工程 2) 5- { 8- [(3S) -3-乙基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



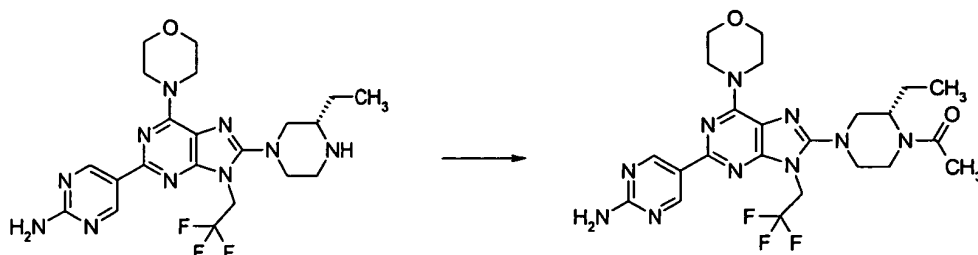
於 2- (S) - 乙基哌啶 2 鹽酸鹽 (529mg, 2.83mmol) 及 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (391mg, 0.94mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮懸浮液 (4mL) 中加入二異丙基乙基胺 (1.48mL, 8.49mmol) , 加熱至 100℃ 攪拌 4 日。於反應液中加入水 , 以乙酸乙酯 2 次提取。合併有機層 , 以水、飽和食鹽水洗淨 , 以無水硫酸鈉乾燥 , 過濾後 , 減壓下濃縮濾液所獲得的殘渣以矽膠層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 97/3~90/10) , 獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (379mg) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.45\text{Hz}$) , 1.42-1.50 (2H, m) , 2.71 (1H, t, $J = 10.86\text{Hz}$) , 2.80-2.84 (1H, m) , 3.05-3.13 (3H, m) , 3.26-3.30 (2H, m) , 3.84-3.88 (4H, m) ,

4.27-4.30(4H,m),4.69(2H,q,J = 8.38Hz),5.21(2H,brs),9.24
(2H,brs) .

[實施例 75]

5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-乙基哌啶-1-基] -6-嗎福啉
-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



於 5- { 8- [(3S) -3-乙基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9-
(2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (123mg,
0.25mmol) 及三乙基胺 (0.069mL,0.50mmol) 之二氯甲烷溶
液 (6mL) 中，冰冷下，滴入無水乙酸 (0.035mL,0.38mmol) ，
於室溫攪拌 1.5 小時。分配於乙酸乙酯、飽和氯化銨水溶液，
有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減
壓下濃縮濾液所獲得的殘渣以分取用薄層矽膠層析純化 (氯
仿/甲醇 = 95/5) ，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (92mg) 。

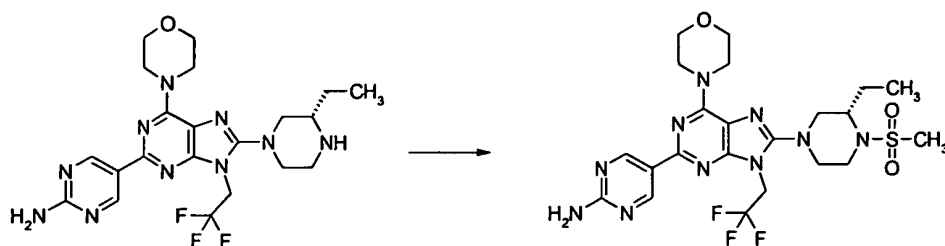
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-1.00 (3H,m) ,1.76-1.91
(2H,m) ,2.16(3H,s) ,2.98-3.12(2H,m) ,3.25-3.30(2H,m) ,
3.51-3.74 (2H,m) ,3.84-3.86 (4H,m) ,4.28-3.32 (4H,m) ,
4.64-4.80 (3H,m) ,5.21 (2H,brs) ,9.23 (2H,s) .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6, 100^\circ\text{C}$) δ : 0.85 (3H,t,J = 7.33Hz) ,
1.71-1.90(2H,m) ,2.05(3H,s) ,2.81-2.99(2H,m) ,3.34-3.48
(2H,m) ,3.73-3.76 (4H,m) ,4.17-4.19 (4H,m) ,4.92-5.01

(2H,m) , 6.66 (2H,brs) , 9.07 (2H,s) .

[實施例 76]

5 - { 8 - [(3S) - 3 - 乙基 - 4 - (甲基磺醯基) 哌啶 - 1 - 基] - 6 - 嗎福啉 - 4 - 基 - 9 - (2,2,2 - 三氟乙基) - 9H - 嘌呤 - 2 - 基 } 嘧啶 - 2 - 胺



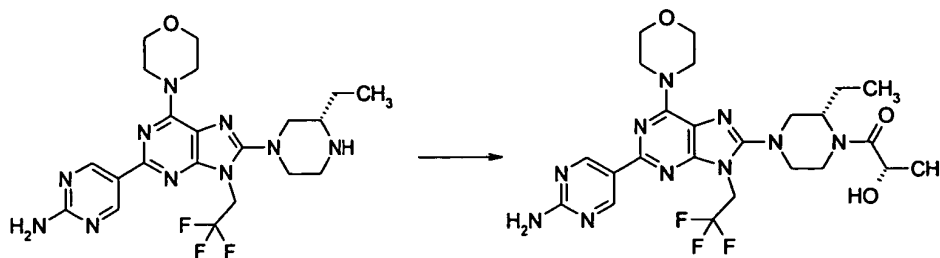
於 5 - { 8 - [(3S) - 3 - 乙基哌啶 - 1 - 基] - 6 - 嗎福啉 - 4 - 基 - 9 - (2,2,2 - 三氟乙基) - 9H - 嘌呤 - 2 - 基 } 嘧啶 - 2 - 胺 (107mg, 0.22mmol) 及三乙基胺 (0.061ml, 0.44mmol) 之二氯甲烷溶液 (6mL) 中，冰冷下，滴入甲烷磺醯基氯 (0.022mL, 0.28mmol) ，維持於同溫攪拌 2 小時。分配於乙酸乙酯、飽和氯化銨水溶液，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下濃縮濾液所獲得的殘渣以分取用薄層矽膠層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 95/5) ，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (86mg) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H,t,J = 7.45Hz) , 1.81-1.89 (1H,m) , 1.98-2.05 (1H,m) , 2.98 (3H,s) , 3.14 (1H,td,J = 12.21, 3.17Hz) , 3.21-3.26 (3H,m) , 3.39-3.46 (1H,m) , 3.83 (5H,m) , 3.96 (1H,t,J = 7.57Hz) , 4.28 (4H,brs) , 4.71 (2H,q,J = 8.30Hz) , 5.21 (2H,brs) , 9.23 (2H,s) .

[實施例 77]

(2S) - 1 - { (2S) - 4 - [2 - (2 - 胺基嘧啶 - 5 - 基) - 6 - 嗎福

啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-乙基哌啶-1-基}-1-酮基丙烷-2-醇



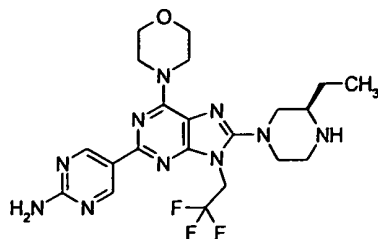
於 5- { 8- [(3S) -3-乙基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (136 mg, 0.28 mmol)、三乙基胺 (0.096 mL, 0.69 mmol)、L-乳酸 (30 mg, 0.33 mmol) 及 1-羥基苯并三唑 (47 mg, 0.30 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (5 mL) 中加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (80 mg, 0.42 mmol)，於室溫攪拌 16 小時。分配於乙酸乙酯、飽和氯化銨水溶液，有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下濃縮濾液所獲得的殘渣以分取用薄層矽膠層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 95/10)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (31 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-1.02 (3H, m), 1.40-1.51 (3H, m), 1.75-2.03 (2H, m), 3.01-3.34 (4H, m), 3.50-3.86 (7H, m), 4.27-4.54 (5H, m), 4.63-4.80 (3H, m), 5.24 (2H, brs), 9.23 (2H, s) .

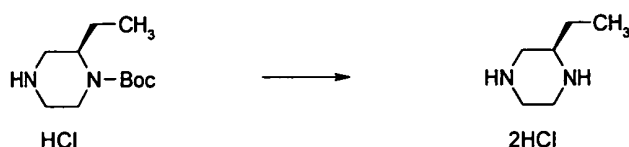
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 60°C) δ : 0.85 (3H, t, $J = 7.57\text{ Hz}$), 1.24 (3H, d, $J = 6.59\text{ Hz}$), 1.69-1.93 (2H, m), 2.72-3.12 (2H, m), 3.28-3.57 (3H, m), 3.68-3.82 (4H, m), 3.96-4.55 (7H, m), 4.79-5.22 (3H, m), 6.84 (2H, s), 9.08 (2H, s) .

〔實施例 78〕

5- { 8- [(3R) -3-乙基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9-
(2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

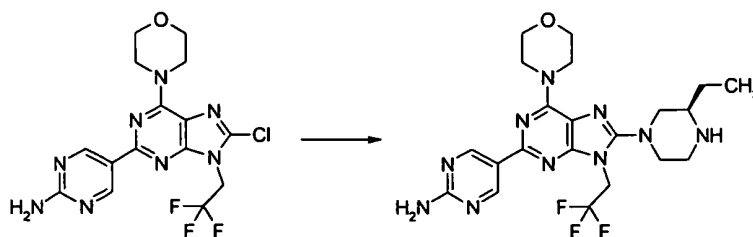


(工程 1) 2- (R) -乙基哌啶 2 鹽酸鹽



於 2- (R) -乙基-1-第三丁氧基羰基哌啶
(918mg, 3.66mmol) 中加入濃鹽酸 (3mL) 並攪拌 20 分鐘
後，減壓濃縮，乙醇共沸所獲得的固形物以 2-丙醇洗淨，獲
得呈無色固體之標記化合物 (751mg)。本化合物未再純化，
使用於下一工程。

(工程 2) 5- { 8- [(3R) -3-乙基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-
基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



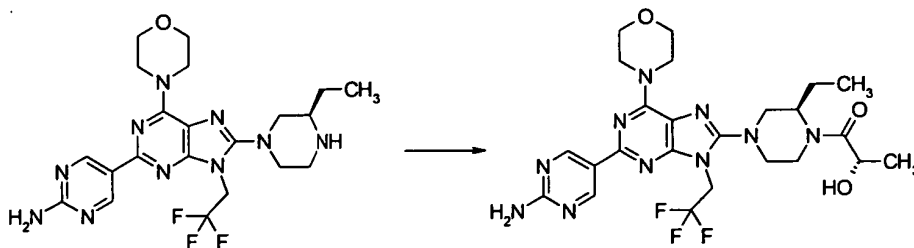
於 2- (R) -乙基哌啶 2 鹽酸鹽 (751mg) 及 5- [8-氯-6-
嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-
胺 (506mg, 1.22mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮懸浮液 (5mL)
中加入二異丙基乙基胺 (1.91mL, 10.98mmol)，加熱至

100℃，攪拌 5 日。於反應液中加入水，以乙酸乙酯 2 次提取。合併有機層，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下濃縮濾液所獲得的殘渣以矽膠層析純化（氯仿/甲醇 = 97/3~90/10），獲得呈淡黃色固體之標記化合物（562mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.45\text{Hz}$), 1.42-1.50 (2H, m), 2.71 (1H, t, $J = 10.86\text{Hz}$), 2.80-2.84 (1H, m), 3.05-3.13 (3H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.86 (4H, m), 4.27-4.30 (4H, m), 4.69 (2H, q, $J = 8.38\text{Hz}$), 5.21 (2H, brs), 9.24 (2H, s).

[實施例 79]

(2S)-1- { (2R)-4- [2- (2-氨基嘧啶-5-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-8-基] -2-乙基哌啶-1-基 } -1-酮基丙烷-2-醇



於 5- { 8- [(3R)-3-乙基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (124mg, 0.25mmol)、三乙基胺 (0.087mL, 0.63mmol)、L-乳酸 (27.2mg, 0.30mmol) 及 1-羥基苯并三唑 (42.6mg, 0.28mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (5mL) 中加入 1-乙基-3- (3-二甲基胺基丙基) -碳化二亞胺鹽酸鹽 (72.4mg, 0.38mmol)，於室溫攪拌 17 小時後，追加 1-乙基-3- (3-二甲基胺基丙基) -碳化二亞胺鹽酸鹽 (72.4mg, 0.38mmol)，於 40℃ 攪拌 8 小時。分配

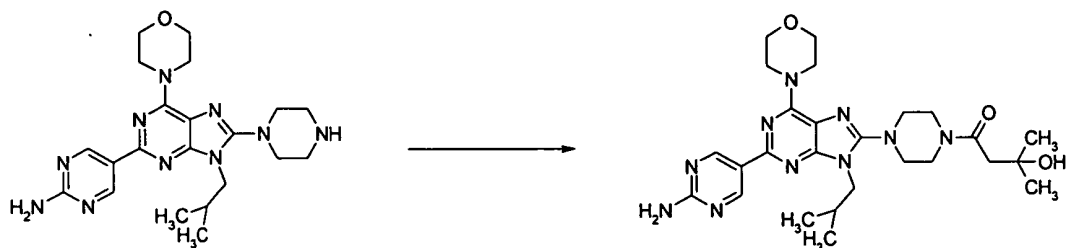
於乙酸乙酯、水，有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下濃縮濾液所獲得的殘渣以分取用薄層矽膠層析純化（氯仿/甲醇 = 90/10），獲得呈淡黃色固體之標記化合物（38.9mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89-1.02 (3H,m) , 1.40-1.51 (3H,m) , 1.49-1.69 (2H,m) , 3.17-3.31 (4H,m) , 3.61-3.89 (7H,m) , 4.25-4.38 (4H,m) , 4.50-4.58 (1H,m) , 4.67-4.79 (3H,m) , 5.19 (2H,s) , 9.23 (2H,s) .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 60°C) δ : 0.81-0.83(3H,m) , 1.18-1.23 (3H,m) , 1.62-1.93 (2H,m) , 2.66-3.17 (3H,m) , 3.36-3.49 (3H,m) , 3.73-3.75 (4H,m) , 3.89-4.31 (4H,m) , 4.48-4.74 (3H,m) , 4.95-5.08 (2H,m) , 6.87 (2H,s) , 9.08 (2H,s)

[實施例 80]

4- { 4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] 哌啶-1-基 } -2-甲基-4-酮基丁烷-2-醇



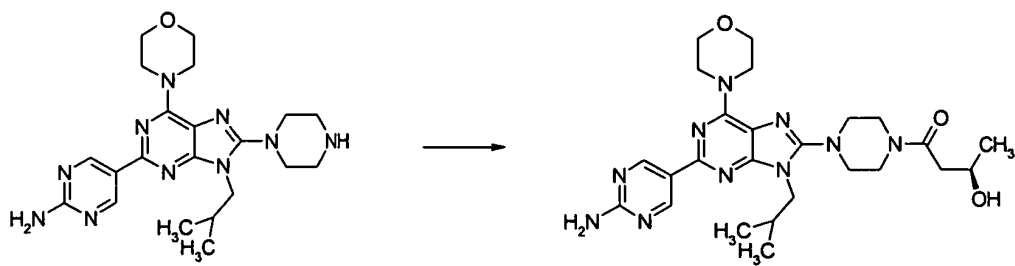
將 5-(9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-胺 (150mg, 0.33mmol) , 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) -碳化二亞胺鹽酸鹽 (128mg, 0.67mmol) 、 1-羥基苯并三唑 (45mg, 0.33mmol) 、 3-羥基-3-甲基丁酸 (79mg, 0.67mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (5ml) , 攪拌 16 小時。將溶劑減壓餾除後，殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱 : NOMURA

Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸)，獲得呈白色固體之標記化合物（120mg,67%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H,s), 0.90 (3H,s), 1.32 (6H,s), 2.46-2.50 (3H,m), 3.22-3.27 (4H,m), 3.66-3.67 (2H,m), 3.82-3.87 (6H,m), 3.92 (2H,d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 4.28 (4H,brs), 4.99 (1H,s), 5.23 (2H,s), 9.24 (2H,s)。

[實施例 81]

(2R)-4-{4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌啶-1-基}-4-酮基丁烷-2-醇



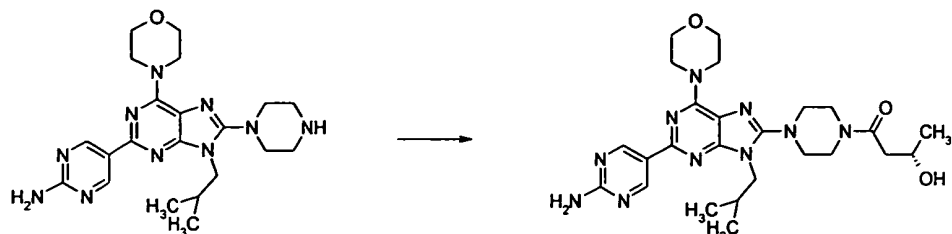
將 5-(9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (150mg, 0.33mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (128mg, 0.67mmol)、1-羥基苯并三唑 (45mg, 0.33mmol)、(R)-3-羥基酪酸 (70mg, 0.67mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (5ml)，攪拌 16 小時。將溶劑減壓餾除後，殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸)，獲得呈白色固體之標記化合物 (62mg, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H,d, $J = 6.59\text{ Hz}$), 1.26 (3H,d, $J = 6.35\text{ Hz}$), 2.34-2.57 (3H,m), 3.18-3.24 (2H,m), 3.24-3.30 (2H,m), 3.61-3.67 (2H,m), 3.74-3.88 (6H,m), 3.92 (2H,d, J

= 7.32 Hz), 4.21-4.33 (5H, m), 5.24 (2H, s), 9.24 (2H, s).

[實施例 82]

(2S) -4- { 4- [2- (2-氨基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] 哌啶-1-基 } -4-酮基丁烷-2-醇

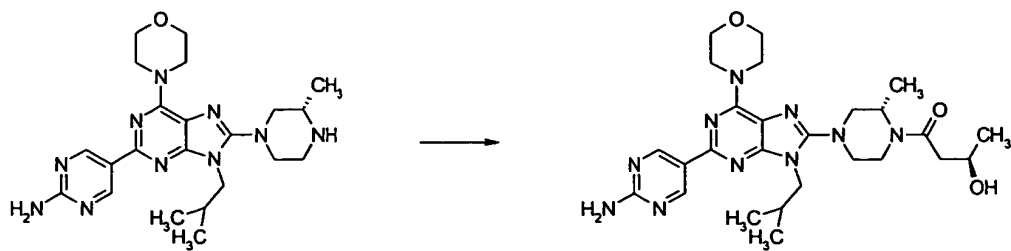


將 5-(9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (150 mg, 0.33 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (128 mg, 0.67 mmol)、1-羥基苯并三唑 (45 mg, 0.33 mmol)、(S)-3-羥基酪酸 (70 mg, 0.67 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (5 ml), 攪拌 16 小時。將溶劑減壓餾除後, 殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱: NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相: 乙腈/水/甲酸), 獲得呈白色固體之標記化合物 (97 mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.26 (3H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2.35-2.56 (3H, m), 3.21 (2H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 3.26 (2H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 3.64 (2H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 3.81-3.85 (6H, m), 3.92 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.25-4.28 (5H, m), 5.22 (2H, s), 9.24 (2H, s).

[實施例 83]

(2R) -4- { (2S) -4- [2- (2-氨基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-基 } -4-酮基丁烷-2-醇

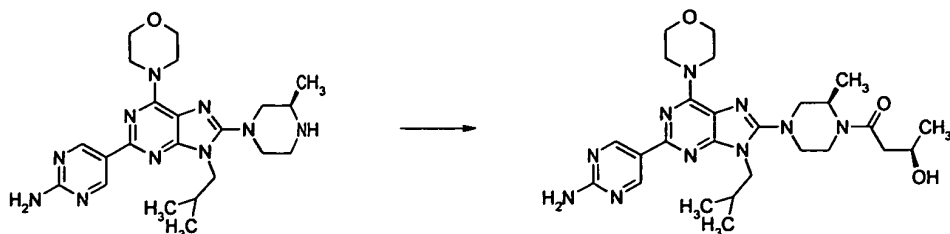


將 5- { 9-異丁基-8- [(3S) -3-甲基哌咩-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (150mg, 0.33mmol)、二環己基碳化二亞胺 (103mg, 0.5mmol)、1-羥基苯并三唑 (45mg, 0.33mmol)、(R) -3-羥基酪酸 (70mg, 0.67mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (5ml)，於 40℃ 攪拌 16 小時。將溶劑減壓餾除後，殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈 / 水 / 甲酸)，獲得呈白色固體之標記化合物 (50mg, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.24-1.27 (3H, m), 1.39 (1.5H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.47 (1.5H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.27-2.57 (4H, m), 3.01-3.15 (3H, m), 3.29 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 3.42 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.69-3.71 (0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.67 (2H, s), 9.22 (2H, s) .

[實施例 84]

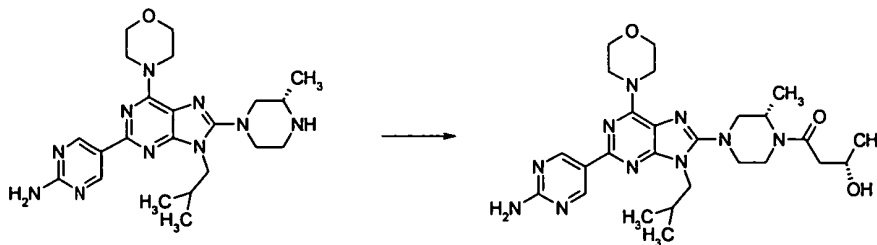
(2R) -4- { (2R) -4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌咩-1-基 } -4-酮基丁烷-2-醇



將 5- { 9-異丁基 -8- [(3R) -3-甲基哌啶 -1-基] -6-嗎福
啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺 (150mg, 0.33mmol)、二
環己基碳化二亞胺 (103mg, 0.5mmol)、1-羥基苯并三唑
(45mg, 0.33mmol)、(R) -3-羥基酪酸 (70mg, 0.67mmol) 溶
解於二甲基甲醯胺 (5ml)，於 40℃ 攪拌 16 小時。將溶劑減
壓餾除後，殘留物以分取 HPLC 純化 (管柱：NOMURA
Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈 / 水 / 甲酸)，獲得呈白
色固體之標記化合物 (90mg, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.24-1.27
(3H, m), 1.40 (1.5H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.48 (1.5H, d, $J = 6.8\text{Hz}$),
2.32-2.64 (4H, m), 2.96-3.20 (3H, m), 3.27 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$),
3.42 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.69-3.71
(0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61
(0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.64 (2H, s), 9.22 (2H, s).
[實施例 85]

(2S) -4- { (2S) -4- [2- (2-胺基嘧啶 -5-基) -9-異丁
基 -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -8-基] -2-甲基哌啶 -1-基 } -4-酮
基丁烷 -2-醇



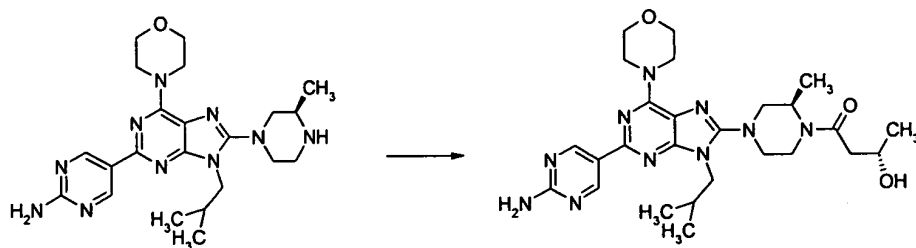
將 5- { 9-異丁基 -8- [(3S) -3-甲基哌啶 -1-基] -6-嗎福
啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺 (230mg, 0.5mmol)、二
環己基碳化二亞胺 (160mg, 0.77mmol)、1-羥基苯并三唑

(70mg, 0.51mmol)、(S)-3-羥基酪酸(107mg, 1.0mmol)溶解於二甲基甲醯胺(5ml)，於40℃攪拌16小時。將溶劑減壓餾除後，殘留物以分取HPLC純化(管柱：NOMURA Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸)，獲得呈白色固體之標記化合物(131mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.24-1.27 (3H, m), 1.40 (1.5H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.48 (1.5H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.28-2.64 (4H, m), 3.01-3.15 (3H, m), 3.27 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 3.42 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.72-3.74 (0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.49 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[實施例 86]

(2S)-4- { (2R)-4- [2- (2-氨基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-基 } -4-酮基丁烷-2-醇



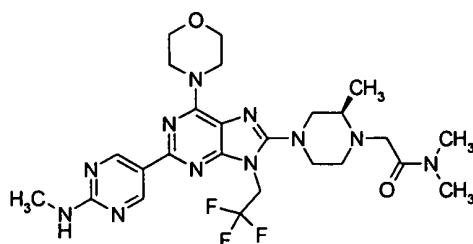
將5- { 9-異丁基-8- [(3R)-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺(230mg, 0.5mmol)、二環己基碳化二亞胺(160mg, 0.77mmol)、1-羥基苯并三唑(70mg, 0.51mmol)、(S)-3-羥基-酪酸(107mg, 1.0mmol)溶解於二甲基甲醯胺(5ml)，於40℃攪拌16小時。將溶劑減壓餾除後，殘留物以分取HPLC純化(管柱：NOMURA

Develosil Combi-RP-5、移動相：乙腈/水/甲酸)，獲得呈白色固體之標記化合物（167mg, 61%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.24-1.27 (3H, m), 1.39 (1.5H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.47 (1.5H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.27-2.57 (4H, m), 2.96-3.20 (3H, m), 3.29 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 3.42 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.71-3.74 (0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.50 (2H, s), 9.22 (2H, s) .

[實施例 87]

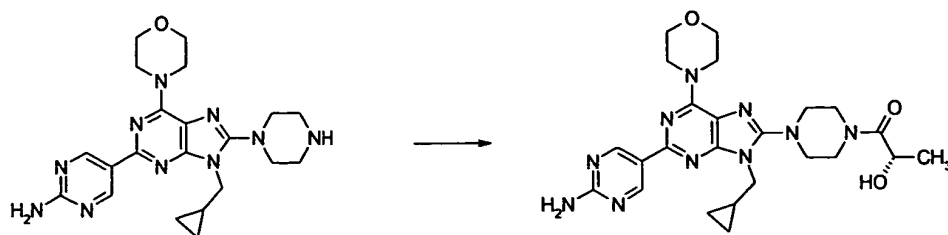
N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基-4-{2-[2-(甲基胺基)嘧啶-5-基]-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基}哌啶-1-基]乙醯胺



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 2.76 (1H, s), 2.92-2.94 (3H, m), 2.97 (3H, s), 3.08 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.13 (3H, s), 3.18-3.25 (4H, m), 3.63 (0.5H, s), 3.67 (0.5H, s), 3.84 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.27 (4H, brs), 4.64-4.71 (2H, m), 5.30-5.31 (1H, m), 9.25 (2H, s) .

[實施例 88]

(2S)-1-{4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌啶-1-基}-1-酮基丙烷-2-醇

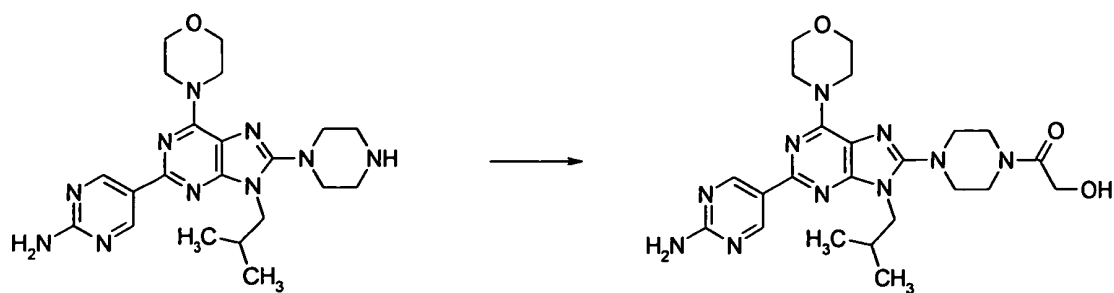


於室溫 5-[9-(環丙基甲基)-6-嗎福啉-4-基-8-嘓啉-1-基-9H-噁唞-2-基]嘧啶-2-胺 (104.5mg, 0.24mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺懸浮液 (2.0ml) 中加入 L-乳酸 (25.2 μ l, 0.29mmol)、1-羥基苯并三唑-1-水合物 (36.7mg, 0.24mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (68.8mg, 0.36mmol)、及三乙基胺 (50.1 μ l, 0.36mmol)。攪拌 17 小時後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1)，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (80.1mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.50-0.59 (4H, m), 1.30-1.37 (1H, m), 1.39 (3H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 1.93-2.11 (1H, m), 3.24-3.37 (4H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.81-3.93 (6H, m), 3.98 (2H, d, $J = 7.45\text{Hz}$), 4.22-4.33 (4H, brm), 4.49-4.57 (1H, m), 5.50 (2H, s), 9.23 (2H, s)。

[實施例 89]

2-{4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-噁唞-8-基]嘓啉-1-基}-2-酮基乙醇

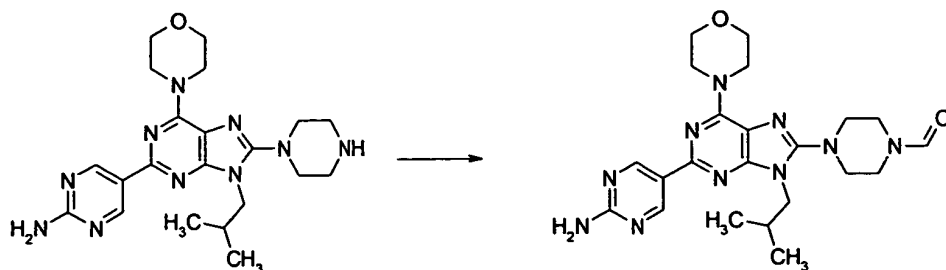


於 5-[9-(異丁基)-6-嗎福啉-4-基-8-嘧啶-1-基-9H-嘧啶-2-基]嘧啶-2-胺 (108.5mg, 0.25mmol) 與羥基乙酸 (22.6mg, 0.30mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺懸浮液 (2.0ml) 中於室溫加入 1-羥基苯并三唑一水合物 (37.9mg, 0.25mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (71.2mg, 0.37mmol)、及三乙基胺 (51.7 μ l, 0.37mmol)。攪拌 21 小時後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1)，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (89.2mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.88\text{Hz}$), 2.41-2.53 (1H, m), 3.21-3.32 (4H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 3.82-3.89 (6H, m), 3.92 (2H, d, $J = 7.34\text{Hz}$), 4.20-4.33 (6H, m), 5.38 (2H, s), 9.23 (2H, s)。

[實施例 90]

4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘧啶-8-基]嘧啶-1-甲醛

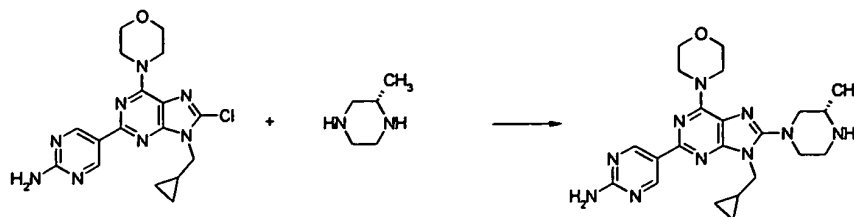


於 1H-苯并三唑-1-羧基醛 (48.4mg, 0.30mmol) 之四氫呋喃溶液 (7.0ml) 中於室溫加入 5-〔9-(異丁基)-6-嗎福啉-4-基-8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺 (129.8mg, 0.30mmol), 攪拌 75 分鐘。於反應液中加入二氯甲烷後, 倒入 2N 氫氧化鈉水溶液中, 以二氯甲烷/甲醇 (10/1) 提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥, 過濾後, 將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以中壓矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 49/1~32/1), 獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (103.4mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.88\text{Hz}$), 2.42-2.54 (1H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.92 (2H, d, $J = 7.34\text{Hz}$), 4.20-4.35 (4H, brm), 5.32 (2H, s), 8.13 (1H, s), 9.24 (2H, s)。

[實施例 91]

5-〔9-(環丙基甲基)-8-〔(3S)-3-甲基哌啶-1-基〕-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺

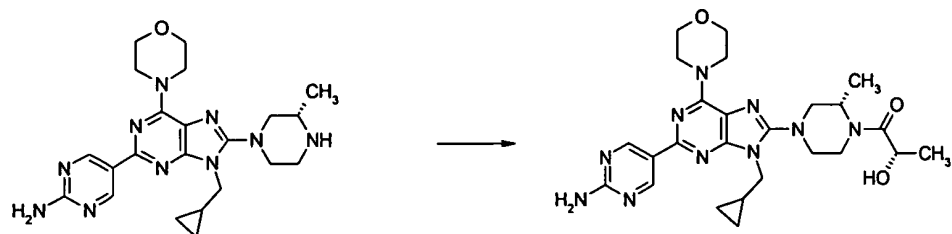


將 5- [8-氯-9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (476.1mg, 1.23mmol) 與 (2S) -2-甲基哌啶 (616.4, 6.15mmol) 之二甲基亞碲懸浮液 (5ml) 加熱至 100℃ 並溶解後，於 85℃ 攪拌 18.5 小時。追加 (2S) -2-甲基哌啶 (123.3, 1.23mmol)，於 85℃ 再攪拌 5.5 小時後，放冷，倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以中壓矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 32/1~9/1)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (516.0mg, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.48-0.57 (4H, m), 1.15 (3H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 1.31-1.41 (1H, m), 2.71 (1H, t, $J = 11.17\text{Hz}$), 2.98-3.15 (4H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 3.90-4.02 (2H, m), 4.18-4.41 (4H, brm), 5.60 (2H, brs), 9.24 (2H, s) .

[實施例 92]

(2S) -1- { (2S) -4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-基 } -1-酮基丙烷-2-醇



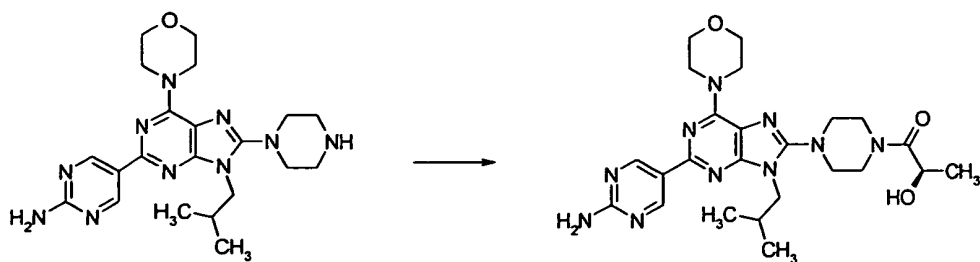
於 5- { 9- (環丙基甲基) -8- [(3S) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

(115.6mg, 0.26mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (2.0ml) 中室溫加入 L-乳酸 (27.1 μ l, 0.31mmol)、1-羥基苯并三唑一水合物 (39.3mg, 0.26mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (73.8mg, 0.38mmol)、及三乙基胺 (53.6 μ l, 0.38mmol)。攪拌 20 小時後，追加 L-乳酸 (27.1 μ l, 0.31mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (73.8mg, 0.38mmol)、及三乙基胺 (53.6 μ l, 0.38mmol)，攪拌 3 日。再追加 L-乳酸 (27.1 μ l, 0.31mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (73.8mg, 0.38mmol)、及三乙基胺 (53.6 μ l, 0.38mmol)，攪拌 2 日後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後、將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 15/1 之二重展開)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (89.7mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ : 0.45-0.53 (4H, m), 1.24 (3H, d, $J = 6.41\text{Hz}$), 1.30-1.44 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.02-3.13 (1H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 4.02 (2H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.06-4.26 (5H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 4.56-4.67 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 6.70 (2H, s), 9.06 (2H, s)。

[實施例 93]

(2R) -1- { 4- { 2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基 } 哌啶-1-基 } -1-酮基丙烷-2-醇

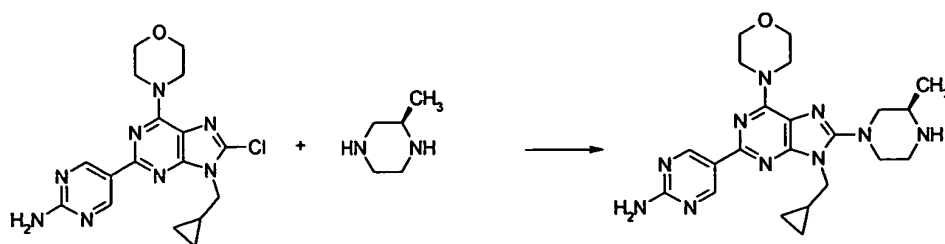


於 5-〔 9-（ 異丁基 ） -6-嗎福啉 -4-基 -8-吡啶 -1-基 -9H-
 嘌呤 -2-基 〕 嘧啶 -2-胺（ 106.5 mg, 0.24 mmol ）之 N,N-二甲基
 甲醯胺懸浮液（ 2.0 ml ）中，於室溫加入 D-乳酸（ 26.3 mg,
 0.29 mmol ）、 1-羥基苯并三唑一水合物（ 37.2 mg, 0.24 mmol ）、
 1-乙基-3-（ 3-二甲基胺基丙基 ）-碳化二亞胺鹽酸鹽（ 69.8 mg,
 0.36 mmol ）、及三乙基胺（ 50.8 μ l, 0.36 mmol ）。攪拌 4 日後，
 將反應液倒入二氯甲烷/甲醇（ 10/1 ）中，以飽和碳酸氫鈉水
 溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮
 所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷/甲
 醇 = 10/1 ），獲得呈淡黃色固體之標題化合物（ 89.9 mg, 73
 % ）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.87\text{ Hz}$), 1.39 (3H, d, $J = 6.87\text{ Hz}$), 2.42-2.53 (1H, m), 3.19-3.34 (4H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.79-3.98 (9H, m), 4.21-4.34 (4H, br m), 4.47-4.57 (1H, m), 5.46 (2H, s), 9.24 (2H, s) .

[實施例 94]

5-〔 9-（ 環丙基甲基 ） -8-〔 (3R) -3-甲基吡啶 -1-基 〕 -6-
 嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 〕 嘧啶 -2-胺

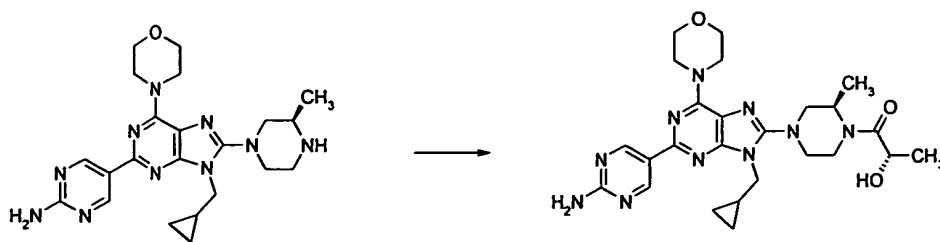


將 5- [8-氯 -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基] 嘧啶 -2-胺 (502.6mg, 1.30mmol) 與 (2R) -2-甲基哌啶 (650.7, 6.50mmol) 之二甲基亞碲懸浮液 (5ml) 加熱至 100℃ 並溶解後，於 85℃ 攪拌 18.5 小時。追加 (2R) -2-甲基哌啶 (130.1mg, 1.30mmol)，再於 85℃ 攪拌 5.5 小時，放置冷卻，倒入二氯甲烷 / 甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以中壓矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 32/1~9/1)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (556.6mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.48-0.57 (4H, m), 1.11-1.17 (3H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 2.70 (1H, t, $J = 11.17\text{Hz}$), 2.97-3.14 (4H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 3.89-4.02 (2H, m), 4.17-4.40 (4H, m), 5.37-5.59 (2H, brm), 9.23 (2H, s).

[實施例 95]

(2S) -1- { (2R) -4- [2- (2-胺基嘧啶 -5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -8-基] -2-甲基哌啶 -1-基 } -1-酮基丙烷 -2-醇

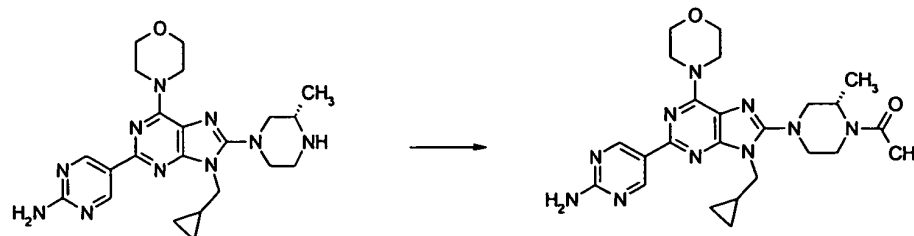


於 5- { 9- (環丙基甲基) -8- [(3R) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (114.3mg, 0.25mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (2.0ml) 中，於室溫加入 L-乳酸 (26.8 μ l, 0.30mmol)、1-羥基苯并三唑一水合物 (38.9mg, 0.25mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (73.0mg, 0.38mmol)、及三乙基胺 (53.0 μ l, 0.38mmol)。攪拌 20 小時後，追加 L-乳酸 (26.8 μ l, 0.30mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (73.0mg, 0.38mmol)、及三乙基胺 (53.0 μ l, 0.38mmol)，攪拌 3 日。再追加 L-乳酸 (26.8 μ l, 0.30mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (73.0mg, 0.38mmol)、及三乙基胺 (53.0 μ l, 0.38mmol)，攪拌 2 日後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (54.3mg, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ : 0.45-0.53 (4H, m), 1.19-1.50 (7H, m), 2.83-2.99 (1H, m), 3.01-3.13 (1H, m), 3.26-3.47 (2H, m), 3.47-3.56 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 4.02 (2H, d, J = 6.87Hz), 4.11-4.26 (5H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 4.52-4.73 (2H, brm), 6.70 (2H, s), 9.06 (2H, s) .

[實施例 96]

5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

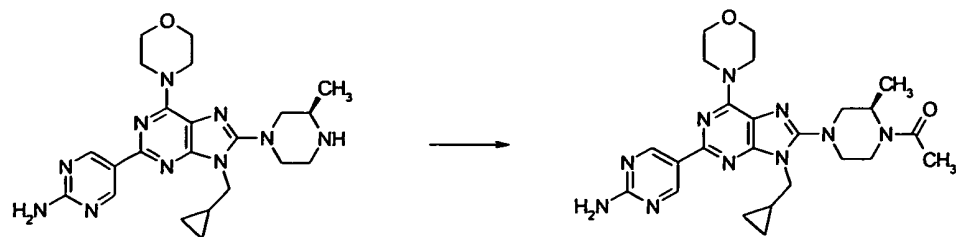


於 5- { 9- (環丙基甲基) -8- [(3S) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (108.1 mg, 0.24 mmol) 之二氯甲烷溶液 (3.0 ml) 中，於室溫加入三乙基胺 (80.3 μ l, 0.58 mmol)，冰冷下，加入無水乙酸 (27.2 μ l, 0.29 mmol)。於室溫攪拌 2 小時後，將反應液倒入二氯甲烷 / 甲醇 (10/1) 中，以水洗淨並以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以中壓矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 49/1 ~ 19/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (115.8 mg, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.47-0.62 (4H, m) , 1.31-1.53 (4H, m) , 2.12-2.20 (3H, m) , 2.91-3.28 (2.5H, m) , 3.29-3.40 (1H, m) , 3.44-3.53 (1H, m) , 3.57-3.77 (1H, m) , 3.81-3.89 (4H, m) , 3.89-4.10 (2H, m) , 4.11-4.21 (0.5H, m) , 4.21-4.35 (4H, m) , 4.52-4.64 (0.5H, m) , 4.87-5.00 (0.5H, m) , 5.48 (2H, s) , 9.23 (2H, s) .

[實施例 97]

5- { 8- [(3R) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

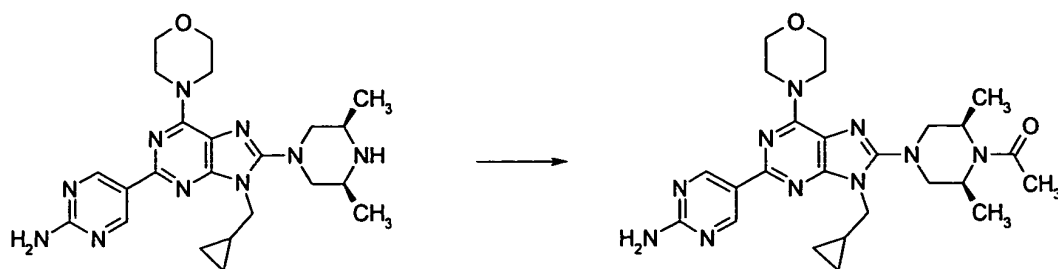


於 5- { 9- (環丙基甲基) -8- [(3R) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (104.1mg, 0.23mmol) 之二氯甲烷溶液 (3.0ml) 中，於室溫加入三乙基胺 (77.3 μ l, 0.55mmol)，冰冷下，加入無水乙酸 (26.2 μ l, 0.28mmol)。於室溫攪拌 95 分鐘後，將反應液倒入二氯甲烷 / 甲醇 (10/1) 中，以水洗淨並以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以中壓矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 32/1~16/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (114.3mg, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.49-0.60 (4H, m) , 1.31-1.51 (4H, m) , 2.11-2.20 (3H, m) , 2.91-3.28 (2.5H, m) , 3.29-3.39 (1H, m) , 3.45-3.52 (1H, m) , 3.58-3.77 (1H, m) , 3.81-3.89 (4H, m) , 3.89-4.10 (2H, m) , 4.10-4.20 (0.5H, m) , 4.21-4.36 (4H, m) , 4.53-4.63 (0.5H, m) , 4.89-4.99 (0.5H, m) , 5.42 (2H, s) , 9.23 (2H, s) .

[實施例 98]

5- { 8- [4-乙醯基-順式-3,5-二甲基哌啶-1-基] -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺

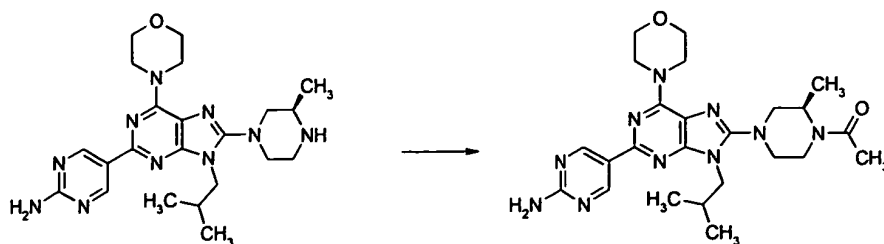


於 5- { 9- (環丙基甲基) -8- [順式 -3,5-二甲基哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺 (102.3 mg, 0.22 mmol) 之二氯甲烷 (10 ml)、二甲基甲醯胺 (1.5 ml) 混合溶液中，於室溫加入三乙基胺 (73.7 μ l, 0.53 mmol)，冰冷下，添加無水乙酸 (24.9 μ l, 0.26 mmol)。於室溫攪拌 3 日後，追加無水乙酸 (6.2 μ l, 0.07 mmol)，再攪拌 3 日。將反應液倒入二氯甲烷 / 甲醇 (10 / 1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10 / 1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (107.7 mg, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50-0.60 (4H, m) , 1.33-1.60 (7H, m) , 2.18 (3H, s) , 2.93-3.26 (2H, brm) , 3.33-3.43 (2H, m) , 3.77-3.93 (4H, m) , 3.97-4.18 (3H, brm) , 4.19-4.37 (4H, brm) , 4.59-4.97 (1H, brm) , 5.31 (2H, s) , 9.24 (2H, s) .

[實施例 99]

5- { 8- [(3R) -4-乙醯基 -3-甲基哌啶 -1-基] -9-異丁基 -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺

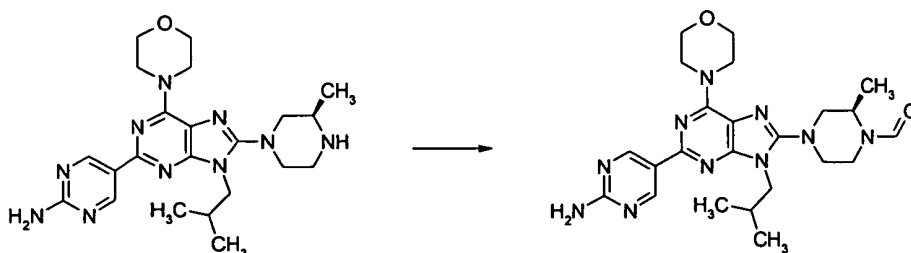


於 5- { 9-異丁基 -8- [(3R) -3-甲基哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-胺 (108.1 mg, 0.24 mmol) 之二氯甲烷溶液 (3.0 ml) , 於室溫添加三乙基胺 (79.9 μ l, 0.57 mmol) , 冰冷下 , 添加無水乙酸 (27.1 μ l, 0.29 mmol) 。 於室溫攪拌 1 小時後 , 將反應液倒入二氯甲烷 / 甲醇 (10/1) 中 , 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 , 以無水硫酸鈉乾燥。過濾後 , 將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1) , 獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (110.9 mg, 94 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84-0.95 (6H, m) , 1.33-1.52 (3H, m) , 2.10-2.20 (3H, m) , 2.42-2.52 (1H, m) , 2.89-3.34 (3.5H, m) , 3.37-3.45 (1H, m) , 3.56-3.76 (1H, m) , 3.80-4.01 (6H, m) , 4.10-4.20 (0.5H, m) , 4.20-4.35 (4H, m) , 4.52-4.62 (0.5H, m) , 4.88-4.98 (0.5H, m) , 5.40 (2H, s) , 9.24 (2H, s) .

[實施例 100]

(2R) -4- [2- (2-胺基嘧啶 -5-基) -9-異丁基 -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -8-基] -2-甲基哌啶 -1-甲醛



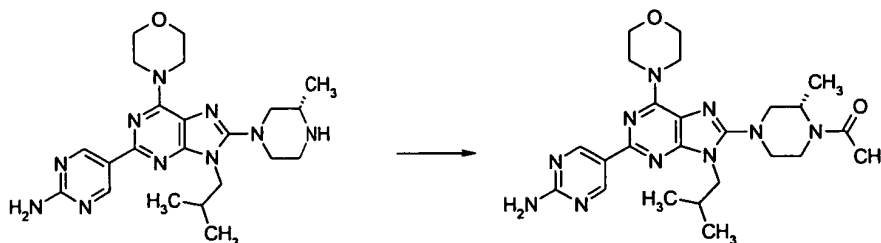
於 1H-苯并三唑 -1-羧基醛 (39.6 mg, 0.24 mmol) 之四氫呋喃溶液 (7.0 ml) 中 , 於室溫添加 5- { 9-異丁基 -8- [(3R) -3-甲基哌啶 -1-基] -6-嗎福啉 -4-基 -9H-嘌呤 -2-基 } 嘧啶 -2-

胺 (109.5mg, 0.24mmol), 攪拌 70 分鐘。於反應液中加入二氯甲烷後, 倒入 2N 氫氧化鈉水溶液中, 以二氯甲烷提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥, 過濾後, 將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1), 獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (107.9mg, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86-0.95 (6H, m), 1.44 (1.5H, d, $J = 6.88\text{Hz}$), 1.51 (1.5H, d, $J = 6.88\text{Hz}$), 2.40-2.55 (1H, m), 2.97-3.12 (1.5H, m), 3.18-3.55 (4H, m), 3.59-3.69 (0.5H, m), 3.82-4.00 (6H, m), 4.16-4.37 (4.5H, m), 4.66-4.83 (0.5H, m), 5.39 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.24 (2H, s)。

[實施例 101]

5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



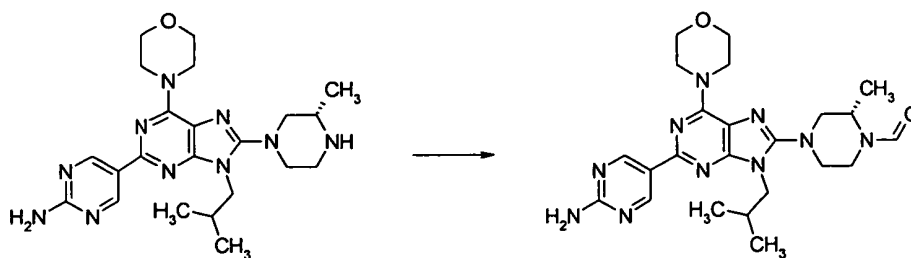
於 5- { 9-異丁基-8- [(3S) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (116.8mg, 0.26mmol) 之二氯甲烷溶液 (3.0ml) 中, 於室溫加入三乙基胺 (86.3 μ l, 0.62mmol), 冰冷下, 加入無水乙酸 (29.2 μ l, 0.31mmol)。於室溫攪拌 70 分鐘後, 將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥。過濾後, 將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1), 獲得呈淡黃色固體之標題

化合物 (107.1 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140°C) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 2.03 (3H, s), 2.36-2.47 (1H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.24-3.36 (2H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 3.94-4.07 (3H, m), 4.15-4.20 (4H, m), 4.42-4.53 (1H, m), 6.38 (2H, s), 9.05 (2H, s).

[實施例 102]

(2S) -4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-甲醛



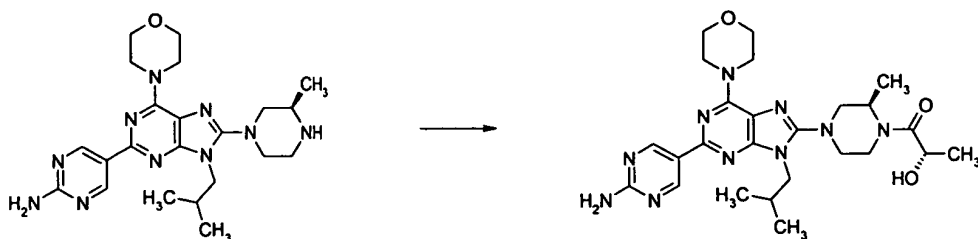
於 1H-苯并三唑-1-羧基醛 (44.6 mg, 0.27 mmol) 之四氫呋喃溶液 (7.0 ml) 中，於室溫加入 5- { 9-異丁基-8- [(3S) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (123.4 mg, 0.27 mmol)，攪拌 35 分鐘。於反應液中加入二氯甲烷後，倒入 2N 氫氧化鈉水溶液中，以二氯甲烷提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (98.3 mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-0.93 (6H, m), 1.44 (1.5H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 1.51 (1.5H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 2.42-2.52 (1H, m), 2.98-3.11 (1.5H, m), 3.19-3.55 (4H, m), 3.60-3.68 (0.5H, m),

3.82-4.00 (6H, m), 4.17-4.33 (4.5H, m), 4.69-4.81 (0.5H, m),
5.42 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.24 (2H, s) .

[實施例 103]

(2S) -1- { (2R) -4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-基 } -1-酮基丙烷-2-醇



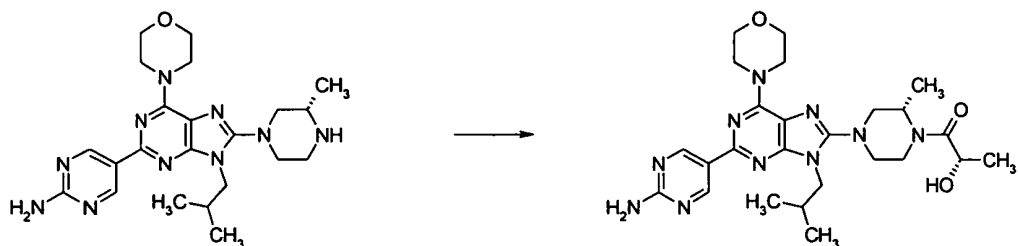
於 5- { 9-異丁基-8- [(3R) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (111.0mg, 0.25mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (2.0ml) 中，於室溫加入 L-乳酸 (25.9 μ l, 0.29mmol)、1-羥基苯并三唑一水合物 (37.6mg, 0.25mmol)、1-乙基-3- (3-二甲基胺基丙基) -碳化二亞胺鹽酸鹽 (70.5mg, 0.37mmol)、及三乙基胺 (51.3 μ l, 0.37mmol)。攪拌 2 日後，追加 L-乳酸 (25.9 μ l, 0.29mmol)、1-乙基-3- (3-二甲基胺基丙基) -碳化二亞胺鹽酸鹽 (70.5mg, 0.37mmol)、及三乙基胺 (51.3 μ l, 0.37mmol)。攪拌 25 小時後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物溶解於二氯甲烷 (3.0ml)，於室溫加入 L-乳酸 (25.9 μ l, 0.29mmol)、1-羥基苯并三唑一水合物 (37.6mg, 0.25mmol)、1-乙基-3- (3-二甲基胺基丙基) -碳化二亞胺鹽酸鹽 (70.5mg, 0.37mmol)、及三乙基胺 (51.3 μ l, 0.37mmol)。

攪拌 18 小時後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇（10/1）中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），獲得呈淡黃色固體之標題化合物（64.8 mg, 50%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140°C) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.87\text{ Hz}$), 1.24 (3H, d, $J = 5.95\text{ Hz}$), 1.33 (3H, d, $J = 6.41\text{ Hz}$), 2.36-2.47 (1H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J = 7.33\text{ Hz}$), 4.06-4.15 (1H, m), 4.15-4.20 (4H, m), 4.39-4.50 (2H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 6.38 (2H, s), 9.05 (2H, s) .

[實施例 104]

(2S) -1- { (2S) -4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-基 } -1-酮基丙烷-2-醇



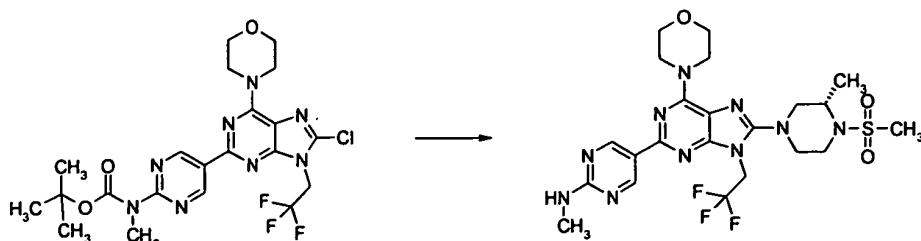
於 5- { 9-異丁基-8- [(3S) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (127.2 mg, 0.28 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (3.0 ml) 中，於室溫加入 L-乳酸 (29.6 μl , 0.34 mmol)、1-羥基苯并三唑一水合物 (43.0 mg, 0.28 mmol)、1-乙基-3- (3-二甲基胺基丙基) -碳化二亞胺鹽酸鹽 (80.8 mg, 0.42 mmol)、及三乙基胺 (58.8 μl , 0.42 mmol)。

攪拌 1 日後，追加 L-乳酸 (29.6 μ l, 0.34mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (80.8mg, 0.42mmol)、三乙基胺 (58.8 μ l, 0.42mmol) 及二氯甲烷 (3.0ml)。攪拌 1 日後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (77.9mg, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140 $^{\circ}\text{C}$) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 1.26 (3H, d, $J = 6.41\text{Hz}$), 1.34 (3H, d, $J = 6.41\text{Hz}$), 2.35-2.47 (1H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 3.29-3.41 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J = 7.33\text{Hz}$), 4.08-4.20 (5H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 4.48-4.55 (1H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 6.38 (2H, s), 9.05 (2H, s) .

[實施例 105]

N-甲基-5-{ 8-[(3S)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺



將第三丁基 { 5-[8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基胺甲酸酯 (153mg, 0.29mmol)、(S)-2-甲基哌啶 (145mg, 1.45mmol)

之 N-甲基-2-吡咯啉酮 (2ml) 溶液於 90℃ 攪拌 3 小時。將反應混合物回到室溫。反應混合物以矽膠管柱層析純化 (氯仿/甲醇 = 19/1)。

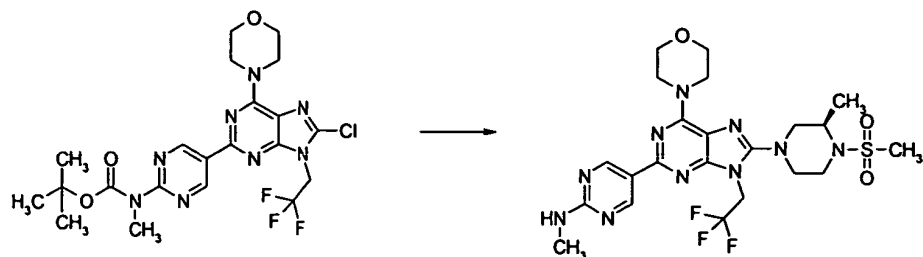
所得殘留物、甲磺醯基氨 (45 μ l, 0.58mmol)、三乙基胺 (88 μ l, 0.64mmol) 之二氯甲烷 (5ml) 溶液於室溫攪拌 1 小時，減壓濃縮。殘留物以分取用薄層層析純化 (己烷/乙酸乙酯 = 1/2)。

所獲得的殘留物、三氟乙酸 (1ml) 之二氯甲烷 (3ml) 溶液於室溫攪拌 2 小時，減壓濃縮。於殘留物中加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 19/1)，獲得固體。所得的固體中加入醚，濾取，乾燥後，獲得呈粉末之標記化合物 (94mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.49 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.07-3.10 (3H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 3.82-3.87 (4H, m), 4.21-4.32 (5H, m), 4.71 (2H, q, $J = 8.3\text{Hz}$), 5.26-5.33 (1H, m), 9.25 (2H, s)。

[實施例 106]

N-甲基-5- { 8- [(3R)-3-甲基-4-(甲磺醯基) 哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



將第三丁基 { 5- [8-氯 -6-嗎福啉 -4-基 -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤 -2-基] 嘧啶 -2-基 } 甲基胺甲酸酯 (154 mg, 0.29 mmol)、(R) -2-甲基-哌啶 (145 mg, 1.46 mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮 (2 ml) 溶液於 90℃ 攪拌 3 小時。將反應混合物回到室溫。反應混合物以矽膠管柱層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 9/1)。

所獲得的殘留物、甲磺基氯 (45 μ l, 0.58 mmol)、三乙基胺 (89 μ l, 0.64 mmol) 之二氯甲烷 (5 ml) 溶液於室溫攪拌 2 小時，減壓濃縮。殘留物以矽膠管柱層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 97/3)。

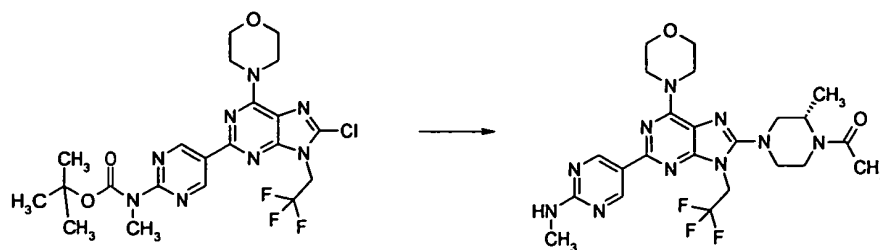
將所獲得的殘留物、三氟乙酸 (1 ml) 之二氯甲烷 (3 ml) 溶液於室溫攪拌 3 小時，減壓濃縮。於殘留物中加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，於氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化 (5% 甲醇 / 二氯甲烷)，獲得固體。於所獲得的固體中加入醚，濾取，乾燥後，獲得呈粉末之標記化合物 (94 mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (3H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.07-3.10 (3H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 3.82-3.87 (4H, m), 4.21-4.32 (5H, m), 4.71 (2H, q, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 5.26-5.33

(1H,m) , 9.25 (2H,s) .

[實施例 107]

5- { 8- [(3S) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } -N-甲基嘧啶-2-胺



將第三丁基 { 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 甲基胺甲酸酯 (152mg, 0.29mmol)、(S) -2-甲基-哌啶 (144mg, 1.44mmol) 之 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2ml) 溶液於 90℃ 攪拌 3 小時。將反應混合物回到室溫。反應混合物以矽膠管柱層析純化 (10% 甲醇 / 氯仿)。

所獲得的殘留物、無水乙酸 (54μl, 0.57mmol)、三乙基胺 (80μl, 0.57mmol) 之二氯甲烷 (5ml) 溶液於室溫攪拌 1 小時，減壓濃縮。殘留物以矽膠管柱層析純化 (3% 甲醇 / 氯仿)。

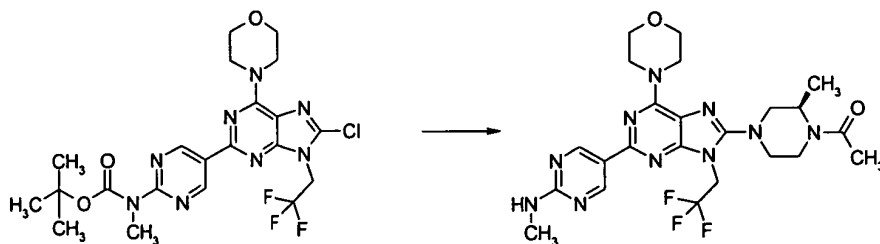
所獲得的殘留物、三氟乙酸 (1ml) 之二氯甲烷 (3ml) 溶液於室溫攪拌 3 小時，減壓濃縮。於殘留物中加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，於氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 95/5)，獲得固體。於所獲得的固體中加入醚，濾取，乾燥後，獲得呈粉末之標記化合物 (77mg, 50

%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6, 140^\circ\text{C}$) δ : 1.30(3H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.03(3H, s), 2.89-2.98(4H, m), 3.09-3.16(1H, m), 3.26-3.37(2H, m), 3.40-3.48(1H, m), 3.72-3.77(4H, m), 3.95-4.06(1H, m), 4.15-4.20(4H, m), 4.47(1H, brs), 4.88-5.02(2H, m), 6.88(1H, brs), 9.09(2H, s)。

[實施例 108]

5- { 8- [(3R) -4-乙醯基-3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } -N-甲基嘧啶-2-胺



將第三丁基 { 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 甲基胺甲酸酯 (154 mg, 0.29 mmol)、(R) -2-甲基-哌啶 (145 mg, 1.46 mmol) 之 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2 ml) 溶液於 90°C 攪拌 3 小時。將反應混合物回到室溫。反應混合物以矽膠管柱層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 95/5)。

所獲得的殘留物、無水乙酸 (55 μl , 0.58 mmol)、三乙胺 (89 μl , 0.64 mmol) 之二氯甲烷 (5 ml) 溶液於室溫攪拌 1 小時，減壓濃縮。殘留物以矽膠管柱層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 95/5)。

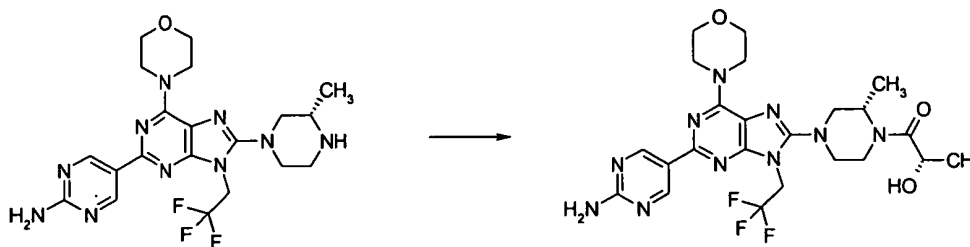
所獲得的殘留物、三氟乙酸 (1 ml) 之二氯甲烷 (3 ml)

溶液於室溫攪拌 22 小時，減壓濃縮。於殘留物中加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 95/5），獲得固體。於所獲得的固體中加入醚，濾取，乾燥後，獲得呈粉末之標記化合物（90mg, 58%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140°C) δ : 1.30 (3H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$), 2.03 (3H, s), 2.89-2.98 (4H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 3.96-4.07 (1H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.47 (1H, brs), 4.89-5.02 (2H, m), 6.88 (1H, brs), 9.09 (2H, s).

[實施例 109]

(2S) -1- { (2S) -4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-基 } -1-酮基丙烷-2-醇



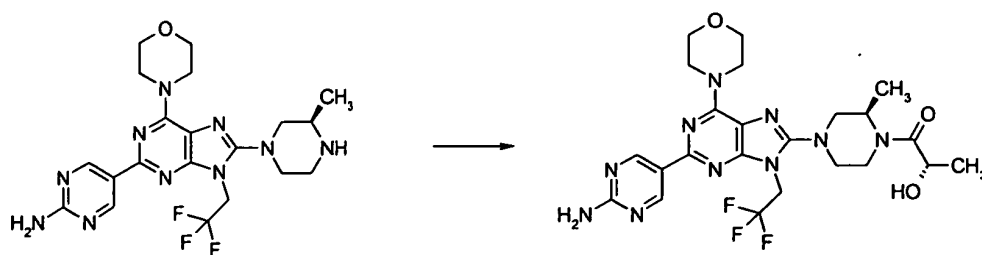
於 5- { 8- [(3S) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (132.7mg, 0.28mmol) 之二氯甲烷 (3.0ml)、N,N-二甲基甲醯胺 (3.0ml) 混合溶液中，於室溫加入 L-乳酸 (48.7 μ l, 0.55mmol)、1-羥基苯并三唑一水合物 (42.5mg, 0.28mmol)、鹽酸 1- (二甲基胺基丙基) -3-乙基碳化二亞胺 (106.3mg, 0.55mmol)、及三

乙基胺 (77.3 μ l, 0.55 mmol)。攪拌 5 日後，追加 L-乳酸 (48.7 μ l, 0.55 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (106.3 mg, 0.55 mmol)、及三乙基胺 (77.3 μ l, 0.55 mmol)。攪拌 1 日後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇(10/1)中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (72.4 mg, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140 $^\circ\text{C}$) δ : 1.26 (3H, d, J = 5.95 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.41 Hz), 2.89-2.99 (1H, m), 3.09-3.17 (1H, m), 3.26-3.49 (3H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.09-4.21 (5H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 4.89-5.04 (2H, m), 6.44 (2H, s), 9.06 (2H, s) .

[實施例 110]

(2S) -1- { (2R) -4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-基 } -1-酮基丙烷-2-醇



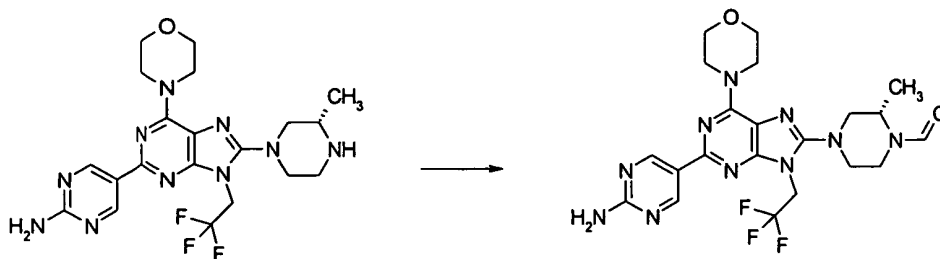
於室溫，5- { 8- [(3R) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (131.1 mg, 0.27 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 ml)、N,N-二甲基甲醯胺 (3.0 ml) 混合溶液中，加入 L-乳酸 (48.2 μ l, 0.55 mmol)、1-羥基苯并

三唑一水合物 (42.0 mg, 0.27 mmol)、鹽酸 1-(二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺 (105.1 mg, 0.55 mmol)、及三乙基胺 (76.4 μ l, 0.55 mmol)。攪拌 5 日後，追加 L-乳酸 (48.2 μ l, 0.55 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (105.1 mg, 0.55 mmol)、及三乙基胺 (76.4 μ l, 0.55 mmol)。攪拌 1 日後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (53.9 mg, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140°C) δ : 1.24 (3H, d, J = 5.95 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.87 Hz), 2.90-3.01 (1H, m), 3.09-3.18 (1H, m), 3.27-3.50 (3H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.39-4.50 (2H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 4.89-5.04 (2H, m), 6.44 (2H, s), 9.06 (2H, s) .

[實施例 111]

(2S)-4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌啶-1-甲醛



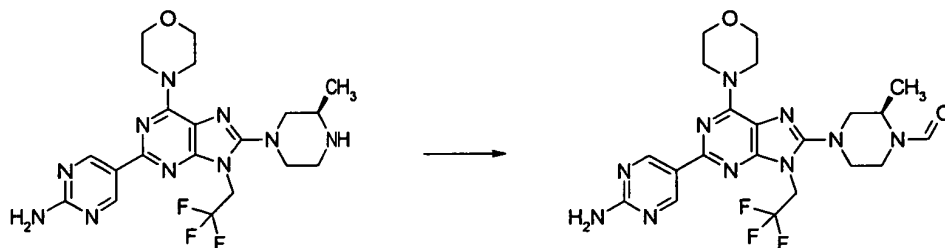
於室溫，1H-苯并三唑-1-羧基醛 (36.6 mg, 0.22 mmol) 之四氫呋喃溶液 (5.0 ml) 中，加入 5-{8-[(3S)-3-甲基哌啶

-1-基 } -6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (107.1mg, 0.22mmol), 攪拌 45 分鐘。將反應液倒入 2N 氫氧化鈉水溶液中, 以二氯甲烷提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥, 過濾後, 將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1), 獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (100.2mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (1.5H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 1.51 (1.5H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 3.01-3.31 (3.5H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 3.47-3.55 (0.5H, m), 3.61-3.69 (0.5H, m), 3.82-3.87 (4H, m), 3.91-3.98 (0.5H, m), 4.17-4.36 (4.5H, m), 4.66-4.83 (2.5H, m), 5.30 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.23 (2H, s)。

[實施例 112]

(2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌啶-1-甲醛



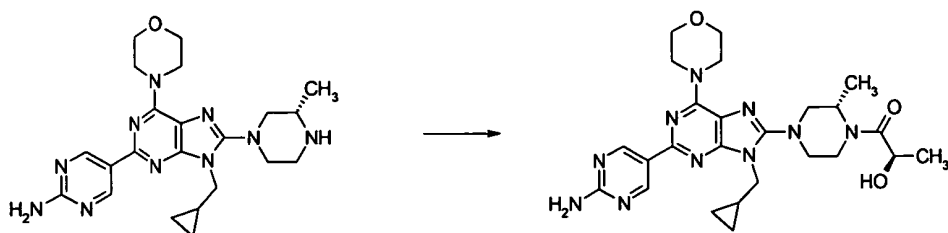
於室溫, 1H-苯并三唑-1-羧基醛 (34.8mg, 0.21mmol) 之四氫呋喃溶液 (5.0ml) 中加入 5-{8-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (101.9mg, 0.21mmol), 攪拌 105 分鐘。將反應液倒入 2N 氫氧化鈉水溶液, 以二氯甲烷提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥, 過濾後, 將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以

分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），獲得呈淡黃色固體之標題化合物（96.8mg, 90%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (1.5H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 1.51 (1.5H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 3.01-3.31 (3.5H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 3.48-3.55 (0.5H, m), 3.61-3.69 (0.5H, m), 3.83-3.87 (4H, m), 3.91-3.98 (0.5H, m), 4.17-4.35 (4.5H, m), 4.66-4.82 (2.5H, m), 5.30 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.23 (2H, s) .

[實施例 113]

(2R) -1- { (2S) -4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-基 } -1-酮基丙烷-2-醇



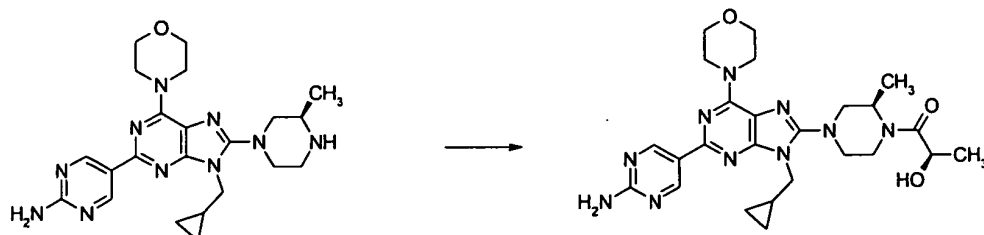
於室溫，5- { 9- (環丙基甲基) -8- [(3S) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (115.6mg, 0.26mmol) 與 D-乳酸 (25.3mg, 0.28mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (3.0ml) 中，加入 1-羥基苯并三唑 (31.3mg, 0.23mmol)、N,N'-二環己基碳化二亞胺 (71.6mg, 0.35mmol)、及三乙基胺 (64.5 μ l, 0.46mmol)。攪拌 18.5 小時後，追加 N,N'-二環己基碳化二亞胺 (71.6mg, 0.35mmol)，於 40 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 22 小時。將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留

物以分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），獲得呈淡黃色固體之標題化合物（68.7mg, 57%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140°C) δ : 0.44-0.55 (4H, m), 1.24 (3H, d, $J = 6.41\text{Hz}$), 1.31-1.43 (4H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.32-3.43 (2H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 4.03 (2H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 4.06-4.15 (1H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.39-4.50 (2H, m), 4.54-4.64 (1H, m), 6.39 (2H, s), 9.05 (2H, s) .

[實施例 114]

(2R) -1- { (2R) -4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9- (環丙基甲基) -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-基 } -1-酮基丙烷-2-醇



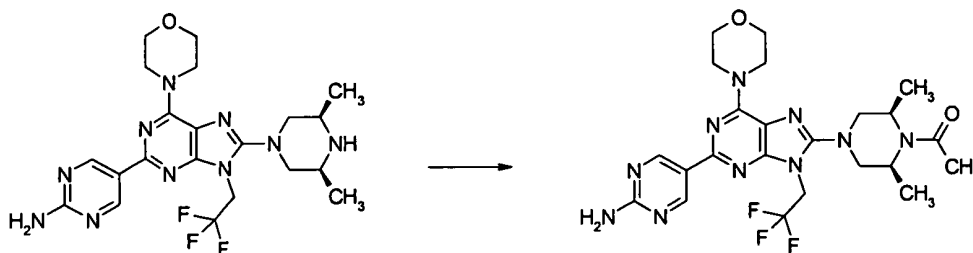
於室溫，5- { 9- (環丙基甲基) -8- [(3R) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (110.8mg, 0.25mmol) 與 D-乳酸 (26.9mg, 0.30mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (3.0ml)、二氯甲烷 (3.0ml) 混合液中，加入 1-羥基苯并三唑 (33.2mg, 0.25mmol)、N,N'-二環己基碳化二亞胺 (76.1mg, 0.37mmol)、及三乙基胺 (102.8 μ l, 0.75mmol)。攪拌 18.5 小時後，追加 N,N'-二環己基碳化二亞胺 (76.1mg, 0.37mmol)，於 40°C 攪拌 22 小時。將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以

無水硫酸鈉乾燥。過濾後、將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），獲得呈淡黃色固體之標題化合物（98.1 mg, 76%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140°C) δ : 0.43-0.55 (4H, m), 1.26 (3H, d, $J = 6.41\text{ Hz}$), 1.31-1.44 (4H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.07-3.15 (1H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.47-3.56 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 4.00-4.06 (2H, m), 4.08-4.21 (5H, m), 4.39-4.65 (3H, m), 6.39 (2H, s), 9.05 (2H, s) .

〔實施例 115〕

5-〔8-（4-乙醯基-順式-3,5-二甲基哌啶-1-基）-6-嗎福啉-4-基-9-（2,2,2-三氟乙基）-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺



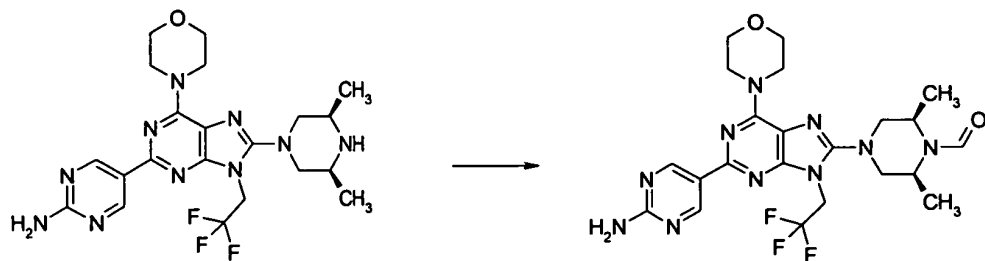
於室溫，5-〔8-（順式-3,5-二甲基哌啶-1-基）-6-嗎福啉-4-基-9-（2,2,2-三氟乙基）-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺（108.7 mg, 0.22 mmol）之二氯甲烷溶液（9.0 ml）中，加入三乙基胺（73.8 μl , 0.53 mmol），冰冷下，加入無水乙酸（25.0 μl , 0.26 mmol）。於室溫攪拌 3 日後，追加無水乙酸（8.3 μl , 0.09 mmol）並攪拌 1 日。再追加無水乙酸（4.2 μl , 0.04 mmol），攪拌 1 日後，將反應液倒入二氯甲烷，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析

純化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），獲得呈淡黃色固體之標題化合物（109.8mg, 93%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.49 (6H, brs), 2.18 (3H, s), 3.05-3.31 (4H, m), 3.81-3.89 (4H, m), 4.14-4.41 (5H, m), 4.68-4.89 (3H, m), 5.30 (2H, s), 9.23 (2H, s) .

[實施例 116]

4- [2- (2-氨基嘧啶-5-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-8-基] -順式-2,6-二甲基哌啶-1-甲醛



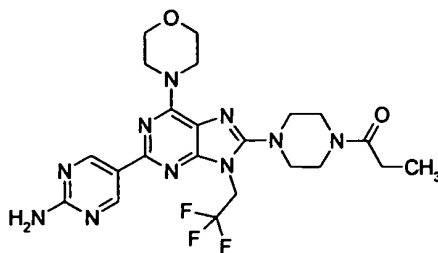
於室溫，1H-苯并三唑-1-羧基醛（33.8mg, 0.21mmol）之四氫呋喃溶液（5.0ml）中，加入 5- [8- (順式-3,5-二甲基哌啶-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺（101.7mg, 0.21mmol），攪拌 1 日。追加 1H-苯并三唑-1-羧基醛（5.1mg, 0.03mmol），再攪拌 1 日後，將反應液倒入二氯甲烷，以 2N 氫氧化鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），獲得呈淡黃色固體之標題化合物（98.0mg, 91%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.50 (3H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 1.56 (3H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 3.10 (1H, dd, $J = 12.31, 4.30\text{Hz}$), 3.19-3.32 (3H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.20-4.36

(4H,brm) , 4.62-4.70 (1H,m) , 4.70-4.86 (2H,m) , 5.25 (2H,s) , 8.15 (1H,s) , 9.23 (2H,s) .

[實施例 117]

5- [6-嗎福啉-4-基-8-(4-丙醯基哌啶-1-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺

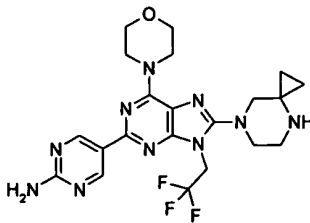


經由與實施例 9 同樣之方法，將丙醯氯作為醯化劑使用，實施合成。

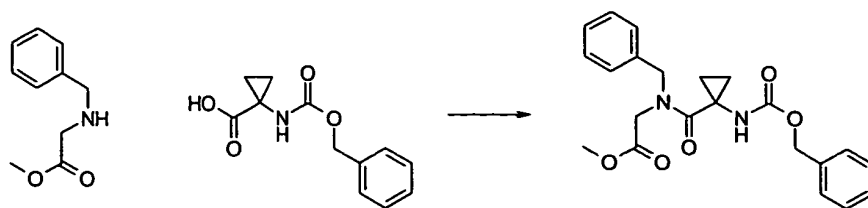
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H,t,J = 7.4Hz) , 2.41 (2H,q,J = 7.4Hz) , 3.16-3.23 (4H,m) , 3.65-3.67 (2H,m) , 3.81-3.86 (6H,m) , 4.28 (4H,brs) , 4.73 (2H,q,J = 8.3Hz) , 5.34 (2H,s) , 9.23 (2H,s) .

[實施例 118]

5- [8-(4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺



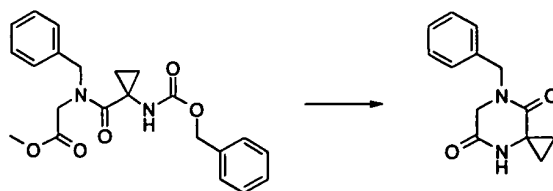
(工程 1) 乙基 N-苄基-N- [(1- { [(苄基氧基) 羰基] 胺基 } 環丙基) 羰基] 甘胺酸



於 1- { [(苄基氧基) 羰基] 胺基 } 環丙烷羧酸 (23.5g, 100mmol)、乙基 N-苄基甘胺酸 (19.3g, 100mmol) 之二氯甲烷 (235ml) 溶液，冰冷下，加入 1- (3-二甲基胺基丙基) -3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (21.0g, 110mmol) 及 1-羥基苯并三唑 (2.70g, 20mmol)，並於室溫攪拌 24 小時。將溶劑減壓濃縮後，以乙酸乙酯稀釋，依次以 1N 鹽酸水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶劑，所獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化 (n-己烷 / 乙酸乙酯 = 2/1)，獲得呈無色固體之標記化合物 (35.7g, 87 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (2H, br), 1.22 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.25 (2H, br), 1.66 (2H, s), 3.91 (1H, br), 4.12 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.91 (2H, brs), 5.36 (2H, brs), 7.19-7.31 (10 H, m)。

(工程 2) 7-苄基-4,7-二氮雜螺 [2.5] 辛烷-5,8-二酮



於上述工程 1 所得的化合物 (35.5g, 86.5mmol) 之乙醇 (700ml) 溶液中，加入 5% 鈀碳 (3.6g)，並於氫氣氛圍下，進行 2 小時接觸還原。觸媒以賽利特過濾後，減壓濃縮濾液，

所得的殘渣以矽膠管柱層析純化 (n-己烷/乙酸乙酯 = 1/1)，獲得呈無色固體之標記化合物 (20g, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93-1.00 (2H, m), 1.55-1.59 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.25-7.37 (5H, m), 7.86 (1H, brs) .

(工程 3) 7-苄基-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷

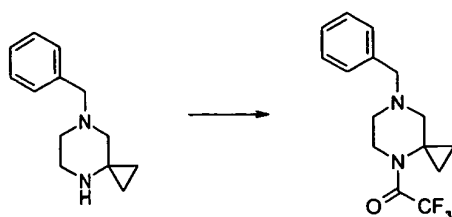


於上述工程 2 所獲得的化合物 (20g, 86.8mmol) 之四氫呋喃 (200ml) 溶液中，冰冷下加入硼烷-四氫呋喃錯合物 (0.93M 四氫呋喃溶液) (375ml, 0.35mol)，接著加熱回流 19 小時。冰冷下，於反應混合液中加入甲醇 (130ml) 並攪拌 60 分鐘後，將溶劑減壓濃縮。所得的殘渣中加入乙醇 (450ml)、水 (150ml) 及三乙基胺 (150ml)，加熱回流 2 小時後，將溶劑減壓濃縮。所獲得的殘渣以乙酸乙酯稀釋，依序以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶劑，所獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化 (氯仿/甲醇 = 10/1)，獲得呈無色油狀物之標記化合物 (10.4g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.41-0.44 (2H, m), 0.57-0.60 (2H, m), 1.49 (1H, br), 2.22 (2H, s), 2.45 (2H, brs), 2.97 (2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.50 (2H, s), 7.22-7.32 (5H, m) .

(工程 4) 7-苄基-4-(三氟乙醯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]

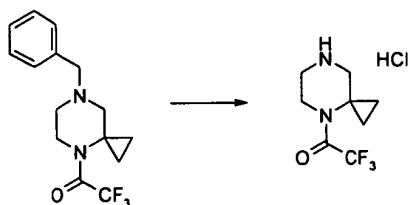
] 辛烷



於上述工程 3 所獲得的化合物 (10.3 g, 50.9 mmol) 及三乙基胺 (17 ml, 122 mmol) 之二氯甲烷 (200 ml) 溶液中，冰冷下滴入無水三氟乙酸 (8.50 ml, 61.1 mmol)，於同溫度攪拌 1 小時。於反應液中加入飽和碳酸氫鈉水，以氯仿稀釋後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶劑，獲得呈無色油狀物之標記化合物 (15.5 g, 100%)。

MS (ESI) m/z : 299 [(M + H) ⁺] .

(工程 5) 4- (三氟乙醯基) -4,7-二氮雜螺 [2.5] 辛烷鹽酸鹽



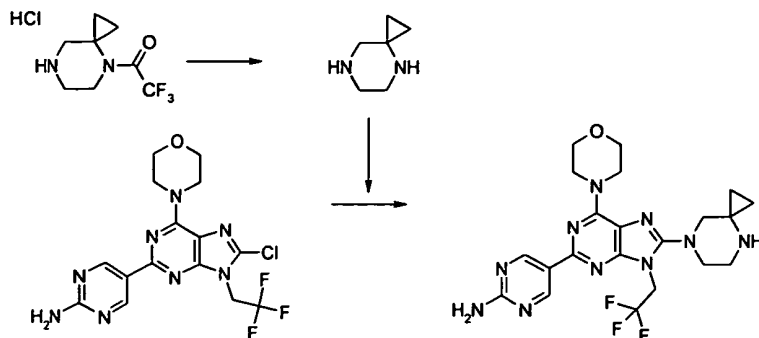
於上述工程 4 所獲得的化合物 (15.5 g, 51 mmol) 之乙醇 (250 ml) 溶液中，加入 1N 鹽酸 / 乙醇 (105 ml, 105 mmol) 及 5% 鈀碳 (3 g)，氫氣氛圍下，進行接觸還原 15 小時。觸媒以賽利特過濾後，減壓濃縮濾液，於所得的殘渣中加入乙醇 / 二乙基醚而成的混合溶劑，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之標記化合物 (10.3 g, 83%)。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 80 °C) δ : 1.18 (4H, s), 3.16 (2H, s), 3.25

(2H,t,J = 5.1Hz) , 3.89 (2H,brs) , 9.71 (2H,br) .

MS (ESI) m/z : 209 [(M + H) ⁺] .

(工程 6) 5- [8- (4,7-二氮雜螺 [2.5] 辛-7-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺



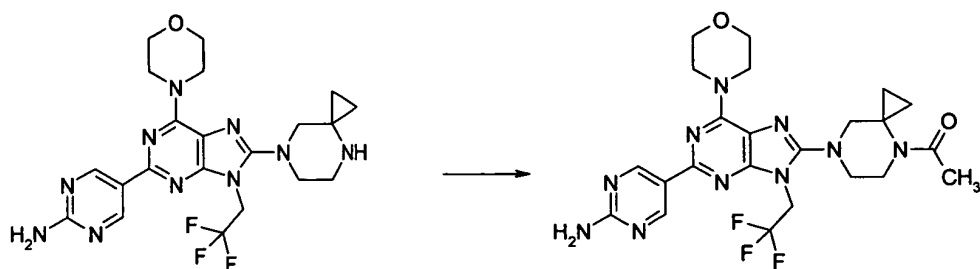
於室溫，4- (三氟乙醯基) -4,7-二氮雜螺 [2.5] 辛烷鹽酸鹽 (1.0g, 4.09mmol) 之甲醇溶液 (10ml) 中加入碳酸鉀 (1.19g, 8.58mmol)，於 50℃ 攪拌 16 小時。放置冷卻後，經過過濾去除碳酸鉀，濃縮濾液而獲得粗製之 4,7-二氮雜螺 [2.5] 辛烷。將其加到 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (277.4mg, 0.67mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮懸浮液中，於 120℃ 溶解後，加入二異丙基乙基胺 (1.16ml, 6.69mmol)，於 100℃ 攪拌 4 日。放置冷卻後，倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以中壓矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 24/1~12/1)，獲得呈茶色非晶形固體之標記化合物 (83.3mg, 26%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.56-0.60 (2H,m) , 0.71-0.75 (2

H,m), 3.04 (2H,s), 3.11-3.19 (4H,m), 3.82-3.89 (4H,m), 4.21-4.35 (4H,m), 4.70 (2H,q, J = 8.40 Hz), 5.31 (2H,s), 9.23 (2H,s).

[實施例 119]

5- [8- (4-乙醯基-4,7-二氮雜螺 [2.5] 辛-7-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺

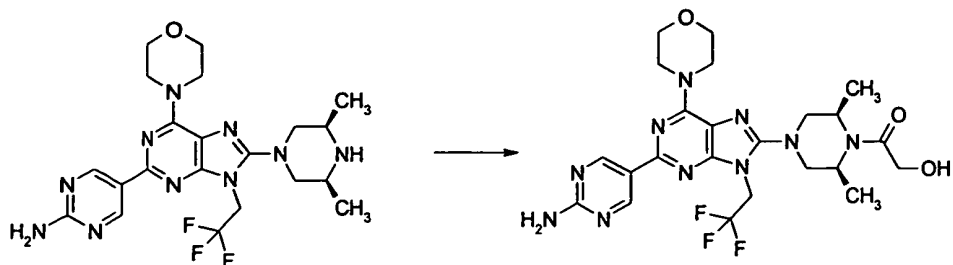


於室溫，5- [8- (4,7-二氮雜螺 [2.5] 辛-7-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (83.3 mg, 0.17 mmol) 之二氯甲烷溶液 (3.0 ml) 中加入三乙基胺 (56.8 μ l, 0.41 mmol)、及無水乙酸 (19.2 μ l, 0.20 mmol)。於室溫攪拌 2 小時後，將反應液倒入二氯甲烷 / 甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1)，獲得呈淡茶色固體之標題化合物 (44.0 mg, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 140 $^{\circ}\text{C}$) δ : 0.92-1.00 (2H,m), 1.03-1.10 (2H,m), 2.09 (3H,s), 3.09-3.14 (2H,m), 3.20-3.27 (2H,m), 3.71-3.82 (6H,m), 4.14-4.22 (4H,m), 4.87-4.99 (2H,m), 6.43 (2H,s), 9.05 (2H,s)。

[實施例 120]

2-{ 4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-順式-2,6-二甲基哌啶-1-基 }-2-酮基乙醇



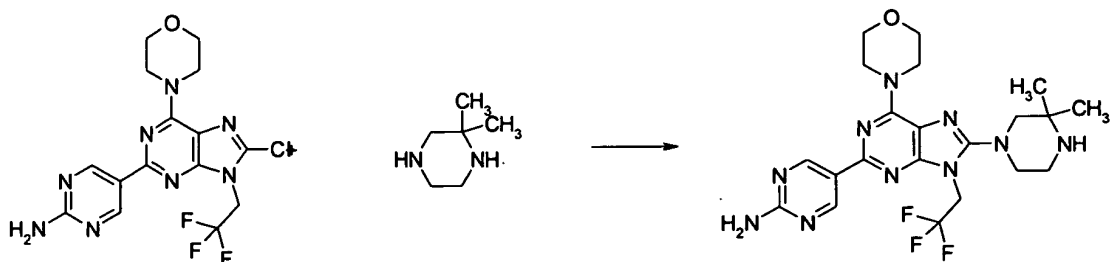
於 5-[8-(順式-3,5-二甲基哌啶-1-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (92.9mg, 0.19mmol) 之二氯甲烷溶液 (3.0ml) 中，冰冷下，加入三乙基胺 (57.8 μ l, 0.41mmol)、及乙醯氧基乙醯氯 (23.0 μ l, 0.21mmol)。於室溫攪拌 25 小時後，追加三乙基胺 (15.8 μ l, 0.11mmol)、及乙醯氧基乙醯氯 (6.3 μ l, 0.06mmol)，攪拌 17 小時。將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，於將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物之甲醇 (9.0ml) 懸浮液中加入 25wt% 甲氧化鈉甲醇溶液 (86.3 μ l, 0.38mmol)，於室溫攪拌 5.5 小時。加入四氫呋喃 (3.0ml)，於 40 $^{\circ}$ C 攪拌 16.5 小時後，減壓下濃縮甲醇至半量，倒入二氯甲烷中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (82.6mg, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48-1.59 (6H, m), 3.08-3.31

(4H,m), 3.71-3.90 (6H,m), 4.10-4.42 (6H,brm), 4.64-4.92 (3H,brm), 5.40 (2H,s), 9.23 (2H,s) .

[實施例 121]

5-[8-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺



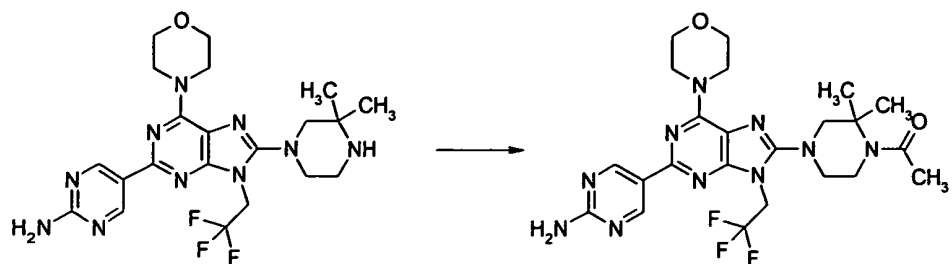
將 5-[8-氯-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (492.8mg, 1.19mmol) 與 2,2-二甲基哌啶 (JMC, 1995, Vol. 38, No. 22, 4389) (571.3mg, 4.75mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮懸浮溶液 (5.0ml) 加熱至 120℃ 並溶解後，於 100℃ 攪拌 12 小時。放置冷卻後，倒入二氯甲烷 / 甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以中壓矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 49/1~13/1)，獲得呈淡黃色固體之標記化合物 (554.4mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$) δ : 1.29 (6H,s), 2.97 (2H,s), 3.06-3.11 (2H,m), 3.12-3.18 (2H,m), 3.84-3.91 (4H,m), 4.25-4.34 (4H,m), 4.82 (2H,q, $J = 8.40\text{Hz}$), 9.17 (2H,s) .

[實施例 122]

5-[8-(4-乙醯基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-6-嗎福啉-4-

基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

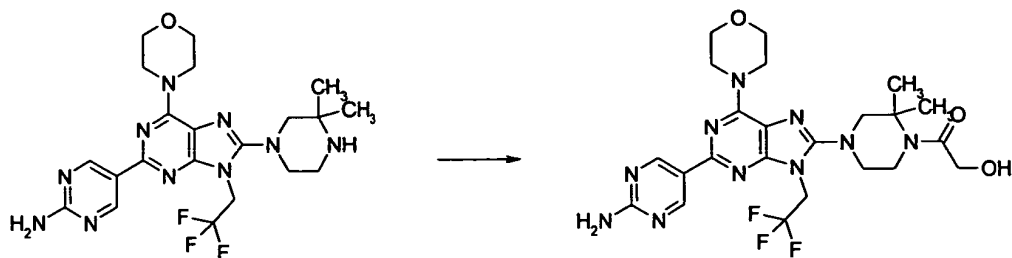


於 5-[8-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (107.2mg, 0.22mmol) 之二氯甲烷溶液 (3.0ml), 冰冷下, 加入三乙基胺 (72.8 μ l, 0.52mmol)、及無水乙酸 (24.6 μ l, 0.26mmol)。於室溫攪拌 2 小時後, 冰冷下, 追加無水乙酸 (4.1 μ l, 0.04mmol), 於室溫攪拌 4.5 小時。將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥。過濾後, 將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1), 獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (102.6mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (6H, s), 2.13 (3H, s), 3.18 (2H, s), 3.46 (2H, t, $J = 5.44\text{Hz}$), 3.68 (2H, t, $J = 5.44\text{Hz}$), 3.84-3.88 (4H, m), 4.22-4.33 (4H, brm), 4.76 (2H, q, $J = 8.21\text{Hz}$), 5.27 (2H, s), 9.23 (2H, s)。

[實施例 123]

2-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2,2-二甲基哌啶-1-基}-2-酮基乙醇

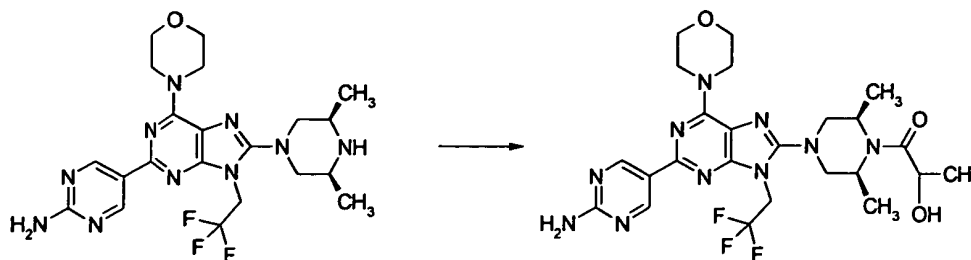


於室溫，5-[8-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (101.3mg, 0.21mmol) 之二氯甲烷溶液 (3.0ml) 中加入三乙基胺 (63.1 μ l, 0.45mmol)，冰冷下，加入乙醯氧基乙醯氯 (27.4 μ l, 0.25mmol)。於室溫攪拌 1 小時後，冰冷下，追加三乙基胺 (17.2 μ l, 0.13mmol)，及乙醯氧基乙醯氯 (6.8 μ l, 0.06mmol)，於室溫再攪拌 16 小時。將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，於將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物之甲醇/四氫呋喃 (3/1) 混合溶液 (8.0ml) 中加入 25wt % 甲氧化鈉甲醇溶液 (94.1 μ l, 0.41mmol)，於室溫攪拌 17 小時。將反應液倒入二氯甲烷，以水洗淨，有機層以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (94.2mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 10/1$) δ : 1.62 (6H, s), 3.24 (2H, s), 3.36-3.54 (4H, m), 3.83-3.91 (4H, m), 4.11-4.15 (2H, m), 4.21-4.33 (4H, brm), 4.74-4.85 (2H, m), 9.19 (2H, s).
[實施例 124]

1-{4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-

三 氟 乙 基) - 9H- 嘔 吟 - 8- 基 } - 順 式 - 2,6- 二 甲 基 哌 啞 - 1- 基 } - 1- 酮 基 丙 烷 - 2- 醇



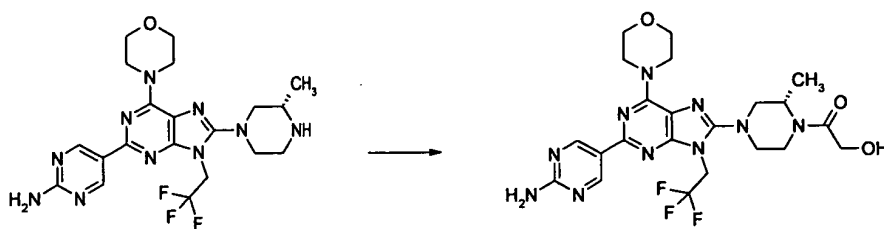
於 5- [8- (順 式 - 3,5- 二 甲 基 哌 啞 - 1- 基) - 6- 嗎 福 啞 - 4- 基 - 9- (2,2,2- 三 氟 乙 基) - 9H- 嘔 吟 - 2- 基] 嘧 啶 - 2- 胺 (112.7 mg, 0.23 mmol) 之 二 氯 甲 烷 懸 浮 液 (7.0 ml) 中 , 冰 冷 下 加 入 三 乙 基 胺 (70.2 μ l, 0.50 mmol) 、 及 (S) - (-) - 2- 乙 醯 氧 基 丙 醯 基 氯 (32.9 μ l, 0.25 mmol) 。 於 室 溫 攪 拌 3 小 時 後 , 冰 冷 下 , 追 加 (S) - (-) - 2- 乙 醯 氧 基 丙 醯 基 氯 (9.0 μ l, 0.07 mmol) , 於 室 溫 攪 拌 1 日 。 將 反 應 液 倒 入 二 氯 甲 烷 / 甲 醇 (10/1) 中 , 以 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 。 過 濾 後 , 將 濾 液 減 壓 下 濃 縮 所 獲 得 的 殘 留 物 溶 解 於 二 氯 甲 烷 (7.0 ml) , 冰 冷 下 , 加 入 三 乙 基 胺 (140.3 μ l, 1.01 mmol) 、 及 (S) - (-) - 2- 乙 醯 氧 基 丙 醯 基 氯 (65.7 μ l, 0.50 mmol) , 於 室 溫 攪 拌 1 日 。 將 反 應 液 倒 入 二 氯 甲 烷 / 甲 醇 (10/1) 中 , 以 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 。 過 濾 後 , 於 將 濾 液 減 壓 下 濃 縮 所 獲 得 的 殘 留 物 之 甲 醇 (6.0 ml) 溶 液 中 加 入 25 wt % 甲 氧 化 鈉 甲 醇 溶 液 (157.0 μ l, 0.69 mmol) , 於 50 $^{\circ}$ C 攪 拌 22 小 時 。 放 置 冷 卻 後 , 將 反 應 液 倒 入 二 氯 甲 烷 , 以 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 。 有 機 層 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 , 過 濾 後 , 將 濾 液 減 壓 下 濃 縮 所 獲 得 的 殘 留 物 以

分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），獲得呈淡黃色固體之標題化合物（132.6mg, 96%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.44 (3H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.88Hz), 1.55-1.61 (3H, m), 3.10-3.31 (4H, m), 3.79 (1H, d, J = 8.25Hz), 3.82-3.89 (4H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.09-4.37 (4H, brm), 4.38-4.49 (1H, m), 4.66-4.90 (3H, m), 5.26 (2H, s), 9.24 (2H, s) .

[實施例 125]

2- { (2S) -4- [2- (2-胺基嘧啶-5-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-8-基] -2-甲基哌啶-1-基 } -2-酮基乙醇



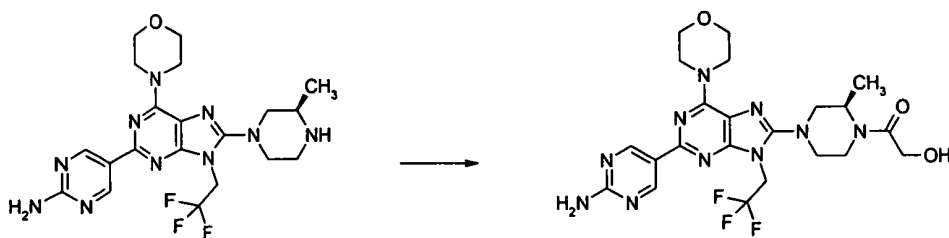
於室溫，5- { 8- [(3S) -3-甲基哌啶-1-基] -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (87.1mg, 0.18mmol) 之二氯甲烷懸浮液 (3.0ml) 中，加入三乙基胺 (55.8 μ l, 0.40mmol)，冰冷下，加入乙醯氧基乙醯氨 (24.2 μ l, 0.22mmol)。於室溫攪拌 90 分鐘後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇 (10/1) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下濃縮濾液所獲得的白色固體之甲醇/四氫呋喃 (1/1) 混合溶液 (12.0ml) 中加入 25wt % 甲氧化鈉甲醇溶液 (83.3 μ l, 0.36mmol)，於室溫攪拌 25.5 小時。將反應液倒入二氯甲烷中，以飽和食鹽水洗淨。有機

層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），獲得呈淡黃色固體之標題化合物（85.0mg, 87%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80°C) δ : 1.31 (3H, d, $J = 6.87\text{Hz}$), 2.84-2.97 (1H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.24-3.41 (2H, brm), 3.41-3.50 (1H, m), 3.70-3.78 (4H, m), 3.84-4.04 (1H, m), 4.13 (2H, d, $J = 5.04\text{Hz}$), 4.15-4.22 (4H, m), 4.31-4.55 (2H, m), 4.90-5.10 (2H, m), 6.76 (2H, s), 9.07 (2H, s).

〔實施例 126〕

2-{(2R)-4-[2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌啶-1-基}-2-酮基乙醇



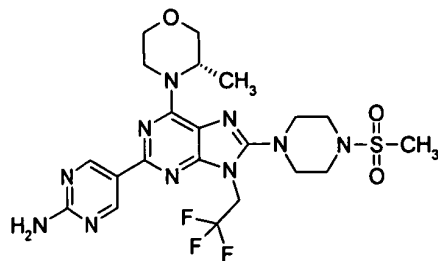
於室溫，5-{8-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]-6-嗎福啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺（87.2mg, 0.18mmol）之二氯甲烷懸浮液（3.0ml）中，加入三乙基胺（55.9 μ l, 0.40mmol），冰冷下，加入乙醯氧基乙醯氯（24.2 μ l, 0.22mmol）。於室溫攪拌 1 小時後，將反應液倒入二氯甲烷/甲醇（10/1）中，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓下濃縮濾液所獲得的白色固體之甲醇/四氫呋喃（1/1）混合溶液（12.0ml）中加入 25wt % 甲氧化鈉甲醇溶液（83.3 μ l, 0.36mmol），於室溫攪拌 24 小

時。將反應液倒入二氯甲烷，以飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓下濃縮所獲得的殘留物以分取用薄層矽膠層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），獲得呈淡黃色固體之標題化合物（85.2mg, 87%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 、 80°C) δ : 1.31 (3H, d, $J = 6.41\text{Hz}$), 2.84-2.96 (1H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.25-3.40 (2H, brm), 3.41-3.50 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 3.82-4.06 (1H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.32-4.55 (2H, m), 4.90-5.10 (2H, m), 6.76 (2H, s), 9.07 (2H, s) .

[實施例 127]

5- { 6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



(工程 1) 2-氯-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤

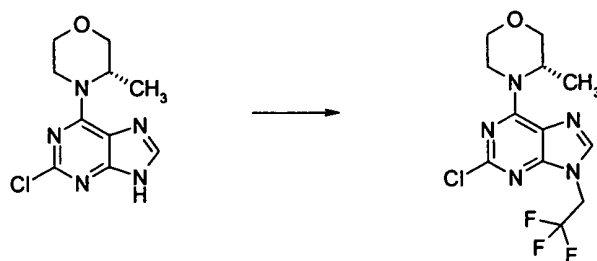


將 2,6-二氯-9H-嘌呤 (187mg, 0.99mmol)、(S)-3-甲基-嗎福啉 (100mg, 0.99mmol)、N,N-二異丙基乙基胺

(252 μ l, 1.48 mmol) 之乙醇 (5 ml) 溶液加熱回流 15 小時。將反應混合物回到室溫，減壓濃縮。殘留物以矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 98/2~97/3)，獲得呈固體之標記化合物 (132 mg, 53%)。

ESI-MS (m/z): 254 ($M+1$)⁺.

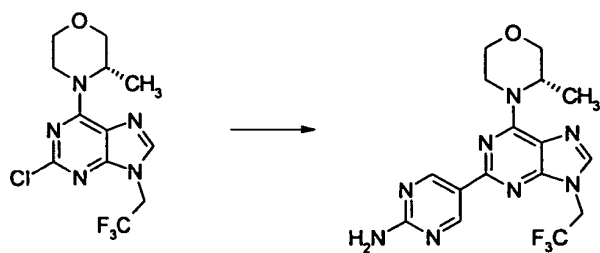
(工程 2) 2-氯-6-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤



於 2-氯-6-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]-9H-嘌呤 (132 mg, 0.52 mmol)、碳酸鉀 (86 mg, 0.62 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 ml) 懸浮液中，冰冷下加入 2,2,2-三氟乙基三氟甲基磺酸酯 (83 μ l, 0.57 mmol)。反應混合物於 50℃ 攪拌 2 小時，回到室溫。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化 (30% 乙酸乙酯/己烷)，獲得呈固體之標記化合物 (133 mg, 76%)。

ESI-MS (m/z): 336 ($M+1$)⁺.

(工程 3) 5-{6-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘓啶-2-胺

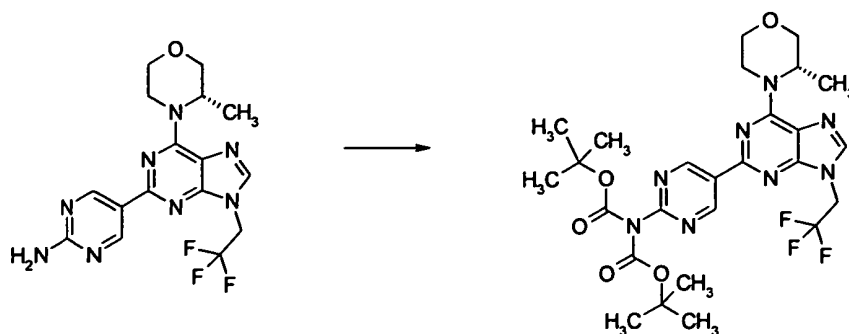


於 2-氯-6-〔(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基〕-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤 (361mg, 1.08mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺 (261mg, 1.18mmol)、碳酸鈉 (342mg, 3.23mmol) 之 1,4-二噁烷 (5ml) / 水 (1ml) 懸浮液中加入肆三苯基磷 (62mg, 0.05mmol)。加熱回流反應混合物 2.5 小時，回到室溫。於反應混合物中加入水，以 10% 甲醇/氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化 (氯仿~氯仿/甲醇 = 15/1)，獲得固體。所得固體以 50% 乙酸乙酯/己烷洗淨，乾燥後，獲得呈粉末之標記化合物 (423mg)。

ESI-MS (m/z): 395 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.47-3.89 (4H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 4.84 (2H, q, $J = 8.5$ Hz), 5.00-5.61 (4H, m), 7.80 (1H, s), 9.26 (2H, s).

(工程 4) 二-第三丁基 (5-〔6-〔(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基〕-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-基) 亞胺二碳酸酯

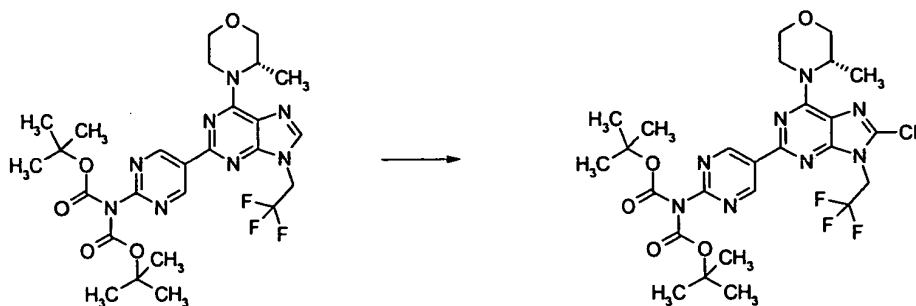


於 5- { 6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (423mg, 1.07mmol)、4-二甲基胺基吡啶 (26mg, 0.21mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (4ml) 溶液中加入二-第三丁基二碳酸酯 (1.17g, 5.36mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (4ml) 溶液。反應混合物於室溫攪拌 17 小時。於反應混合物中加入乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽砂膠管柱層析純化 (乙酸乙酯/己烷=1/1)，獲得呈非晶形狀物質之標記化合物 (606mg, 95%)。

ESI-MS (m/z) : 595 (M + 1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45-1.50 (21H, m), 3.51-3.90 (4H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.87 (2H, q, J = 8.6 Hz), 5.01-5.65 (2H, m), 7.87 (1H, s), 9.65 (2H, s).

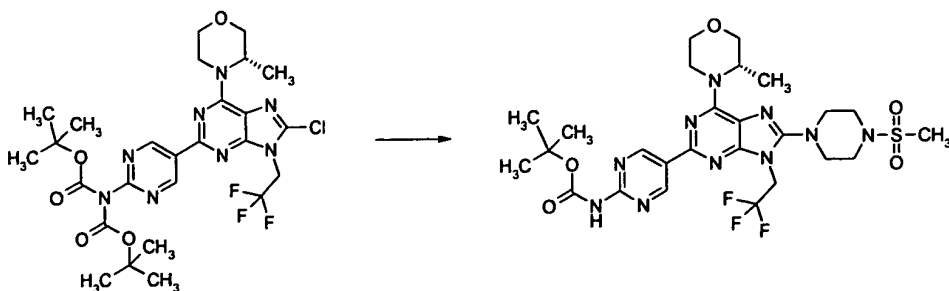
(工程 5) 二-第三丁基 (5- { 8-氯-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-基) 亞胺二碳酸酯



將二-第三丁基 (5- { 6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-基) 亞胺二碳酸酯 (606mg, 1.02mmol)、N-氯琥珀醯亞胺 (177mg, 1.32mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 溶液於 50℃ 攪拌 1 小時。於反應溶液中加入 N-氯琥珀醯亞胺 (136mg, 1.02mmol)，於 50℃ 攪拌 1 小時，回到室溫。於反應溶液中加入乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽砂膠管柱層析純化 (己烷/乙酸乙酯 = 8/2)，獲得呈固體之標記化合物 (306mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$) , 1.49 (18H, s) , 3.50-3.89 (4H, m) , 4.04-4.11 (1H, m) , 4.86 (2H, q, $J = 8.0\text{Hz}$) , 4.93-5.48 (2H, m) , 9.62 (2H, s) .

(工程 6) 第三丁基 (5- { 6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-基) 胺基甲酸酯



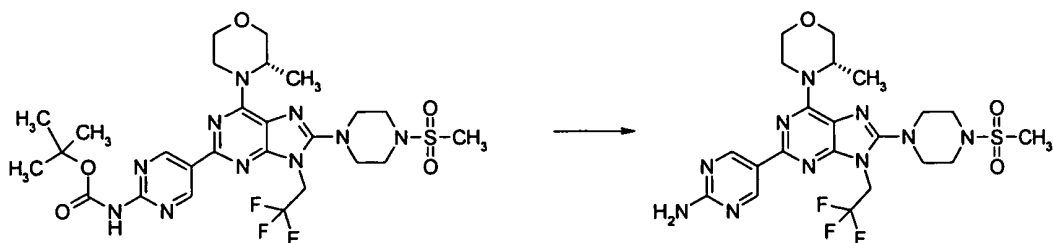
將二-第三丁基 (5- { 8-氯-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-

基 } -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-基) 亞胺二碳酸酯 (306mg, 0.49mmol)、哌啶 (210mg, 2.43mmol) 之二甲基亞碲 (2ml) 溶液於 80℃ 攪拌 3 小時。將反應混合物回到室溫，加入乙酸乙酯，以飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱層析純化 (7N 氨水甲醇溶液 / 二氯甲烷 = 97/3)。

於所獲得的殘留物、三乙基胺 (122 μ l, 0.88mmol)、觸媒量之 4-二甲基胺基吡啶之二氯甲烷 (5ml) 溶液，冰冷下加入甲烷磺醯基氯 (57 μ l, 0.74mmol)。反應溶液於室溫攪拌 16 小時，減壓濃縮。殘留物以矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷 / 乙酸乙酯 = 6/4)，獲得標記化合物 (199mg, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$) , 1.56 (9H, s) , 2.87 (3H, s) , 3.30-3.36 (4H, m) , 3.41-3.53 (5H, m) , 3.62-3.72 (1H, m) , 3.78-3.87 (2H, m) , 4.02-4.09 (1H, m) , 4.71 (2H, q, $J = 8.3\text{Hz}$) , 5.00-5.40 (2H, m) , 7.79 (1H, s) , 9.48 (2H, s) .

(工程 7) 5- { 6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



將第三丁基 (5- { 6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -8- [4- (甲基磺醯基) 哌啶-1-基] -9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-

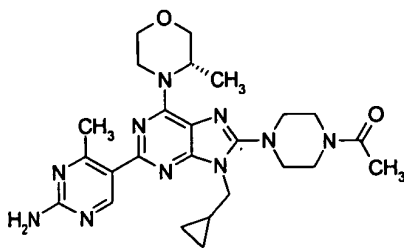
嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-基) 胺基甲酸酯 (199mg, 0.30mmol)、三氟乙酸 (1ml) 之二氯甲烷 (5ml) 溶液於室溫攪拌 1.5 小時，減壓濃縮。於殘渣中加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 96/4)，獲得固體。所得固體以醚 / 己烷洗淨後，乾燥，獲得呈粉末之標記化合物 (140mg, 83%)。

ESI-MS (m/z) : 557 (M + 1)⁺ .

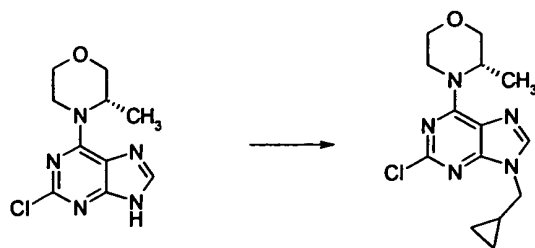
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, d, J = 6.8Hz) , 2.87 (3H, s) , 3.29-3.35 (4H, m) , 3.41-3.55 (5H, m) , 3.63-3.72 (1H, m) , 3.79-3.87 (2H, m) , 4.02-4.09 (1H, m) , 4.71 (2H, q, J = 8.4Hz) , 4.98-5.16 (1H, m) , 5.22 (2H, s) , 5.29-5.43 (1H, m) , 9.23 (2H, s) .

[實施例 128]

5 - { 8 - (4 - 乙醯基哌啶 - 1 - 基) - 9 - (環丙基甲基) - 6 - [(3S) - 3 - 甲基嗎福啉 - 4 - 基] - 9H - 嘌呤 - 2 - 基 } - 4 - 甲基哌啶 - 2 - 胺



(工程 1) 2 - 氯 - 9 - (環丙基甲基) - 6 - [(3S) - 3 - 甲基嗎福啉 - 4 - 基] - 9H - 嘌呤

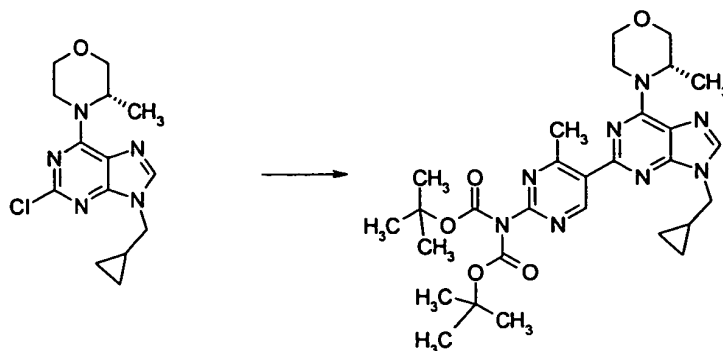


於 2-氯-9-(環丙基甲基)-6-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]-9H-嘌呤 (522mg, 2.06mmol)、環丙基甲醇 (163mg, 2.26mmol)、三苯基磷 (648mg, 2.47mmol) 之四氫呋喃 (20ml) 溶液中，冰冷下加入二異丙基偶氮二羧酸酯 (1.9M 甲苯溶液：1.3ml)。反應混合物於室溫攪拌 16 小時。於反應混合物中加入乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽砂膠管柱層析純化 (己烷/乙酸乙酯 = 7/3)。所獲得的殘留物以矽砂膠管柱層析純化 (己烷/丙酮 = 4/1)，獲得標記化合物 (516mg, 82%)。

ESI-MS (m/z): 307 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.40-0.46 (2H, m), 0.63-0.70 (2H, m), 1.23-1.37 (1H, m), 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.42-3.68 (2H, m), 3.75-3.84 (2H, m), 3.97-4.05 (3H, m), 4.93-5.64 (2H, m), 7.82 (1H, s).

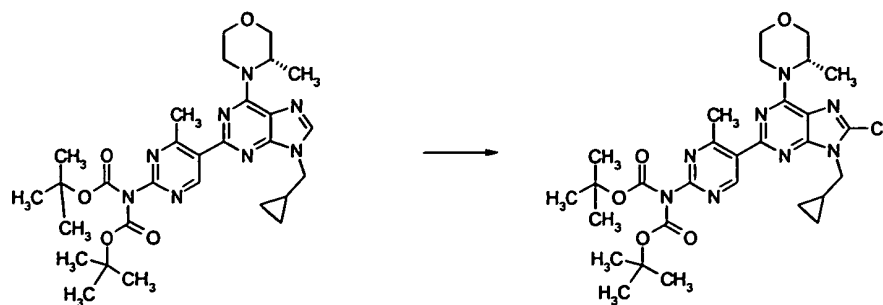
(工程 2) 二-第三丁基 (5-{9-(環丙基甲基)-6-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-基) 亞胺二碳酸酯



將 2-氯-9-(環丙基甲基)-6-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]-9H-嘌呤 (248mg, 0.81mmol)、二-第三丁基[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-基]亞胺二碳酸酯 (178mg, 0.81mmol)、肆三苯基膦鉀 (93mg, 0.08mmol)、碳酸鈉 (256mg, 2.42mmol) 之 1,4-二噁烷 (5ml) / 水 (1ml) 懸浮液加熱回流 3 小時，回到室溫。於反應混合物中加入水，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯/己烷 = 1/1)，獲得呈非晶形狀物質之標記化合物 (426mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.44-0.50 (2H, m), 0.65-0.71 (2H, m), 1.30-1.39 (1H, m), 1.45 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.49 (18H, s), 2.92 (3H, s), 3.46-3.73 (2H, m), 3.79-3.88 (2H, m), 4.03-4.10 (3H, m), 5.06-5.69 (2H, s), 7.90 (1H, s), 9.33 (1H, s)。

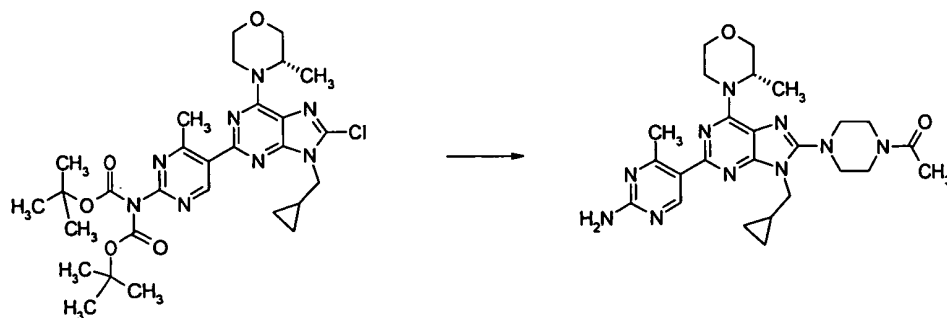
(工程 3) 二-第三丁基(5-{8-氯-9-(環丙基甲基)-6-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-基)亞胺二碳酸酯



將二-第三丁基 (5- { 9- (環丙基甲基) -6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-2-基 } -4-甲基嘧啶-2-基) 亞胺二碳酸酯 (426mg, 0.73mmol)、N-氯琥珀醯亞胺 (118mg, 0.88mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 溶液於室溫攪拌 4 小時。於反應液中加入乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽砂膠管柱層析純化 (己烷/乙酸乙酯 = 7/3)，獲得呈非晶形狀物質之標記化合物 (344mg, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.49-0.62 (4H, m), 1.32-1.41 (1H, m), 1.44 (3H, d, = 6.8Hz), 1.50 (18H, s), 2.90 (3H, s), 3.43-3.71 (2H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 4.02-4.13 (3H, m), 4.99-5.47 (2H, s), 9.31 (1H, s) .

(工程 4) 5- { 8- (4-乙醯基哌啶-1-基) -9- (環丙基甲基) -6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-2-基 } -4-甲基哌啶-2-胺



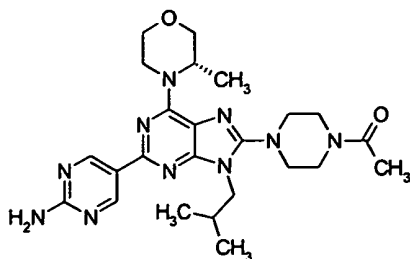
將二-第三丁基 (5- { 8-氯-9- (環丙基甲基) -6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-2-基 } -4-甲基嘧啶-2-基) 亞胺二碳酸酯 (344mg, 0.56mmol)、三氟乙酸 (1ml) 之二氯甲烷 (3ml) 溶液於室溫攪拌 2 小時，減壓濃縮。於殘留物中加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。

將所獲得的殘留物、1-乙醯基哌啶 (717mg, 5.59mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啶酮 (2ml) 溶液於 120℃ 攪拌 16 小時。將反應混合物回到室溫，加入二氯甲烷、飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘渣以驟矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 95/5)。所得的殘渣以驟 NH 矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯)，獲得固體。所得固體以己烷洗淨，乾燥後，獲得呈粉末之標記化合物 (79mg, 28%)。

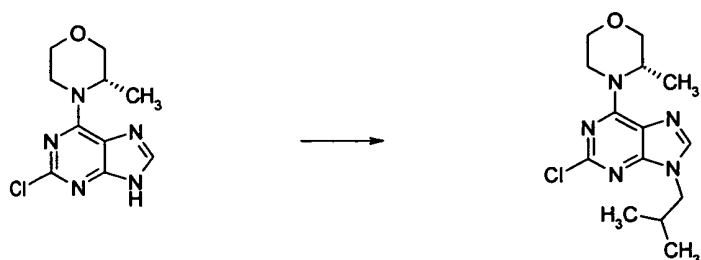
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.46-0.59 (4H, m), 1.32-1.42 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.21-3.33 (4H, m), 3.43-3.55 (1H, m), 3.62-3.71 (3H, m), 3.78-3.84 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.00-4.06 (1H, m), 5.02-5.12 (3H, m), 5.27-5.43 (1H, m), 8.92 (1H, s) .

[實施例 129]

5- { 8- (4-乙醯基哌啶-1-基) -9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



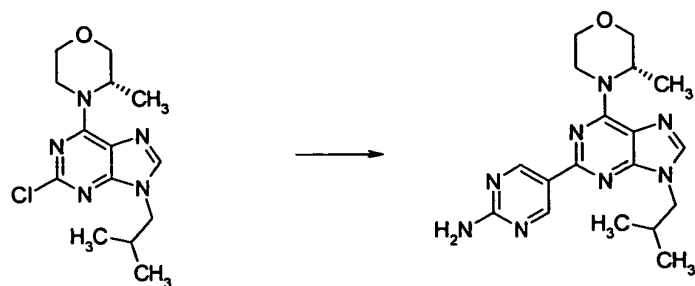
(工程 1) 2-氯-9-異丁基-6-〔(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基〕-9H-嘌呤



將 2-氯-6-((S)-3-甲基嗎福啉-4-基)-9H-嘌呤 (839mg, 3.31mmol)、1-碘-2-甲基丙烷 (730mg, 3.97mmol)、碳酸鉀 (594mg, 4.30mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 懸浮液於 50℃ 攪拌 4 小時。將反應混合物回到室溫。於反應混合物中加入乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽砂膠管柱層析純化 (己烷/乙酸乙酯 = 7/3)，獲得呈非晶形狀物質之標記化合物 (868mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.94 (6H, d, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.43 (3H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 2.18-2.31 (1H, m), 3.40-3.68 (2H, m), 3.75-3.84 (2H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 4.91-5.65 (2H, m), 7.66 (1H, s).

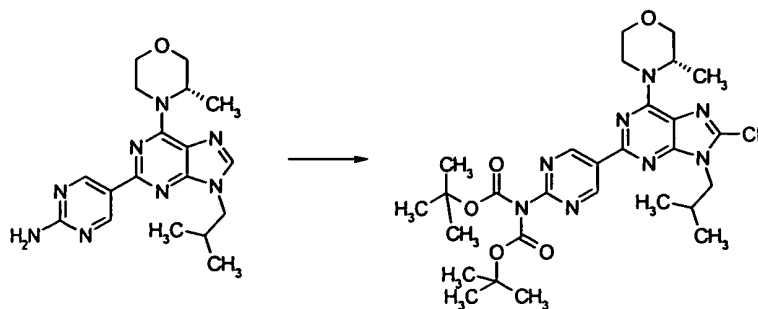
(工程 2) 5-{9-異丁基-6-〔(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基〕-9H-嘌呤-2-基} 嘧啶-2-胺



將 2-氯-9-異丁基-6-〔(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基〕-9H-嘌呤 (317mg, 1.02mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺 (226mg, 1.02mmol)、碳酸鈉 (325mg, 3.07mmol)、肆三苯基磷鈰 (118mg, 0.10mmol) 之 1,4-二噁烷 (5ml) / 水 (1ml) 懸浮液加熱回流 2.5 小時。將反應混合物回到室溫。於反應混合物中加入水，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 96/4)。殘留物以矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯)，獲得呈固體之標記化合物 (287mg, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.97 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.45 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.24-2.35 (1H, m), 3.47-3.74 (2H, m), 3.83-3.86 (2H, m), 4.00-4.10 (3H, m), 5.14-5.26 (3H, m), 5.39-5.62 (1H, m), 7.69 (1H, s), 9.27 (2H, s)。

(工程 3) 二-第三丁基 (5-〔8-氯-9-異丁基-6-〔(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基〕-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-基) 亞胺二碳酸酯



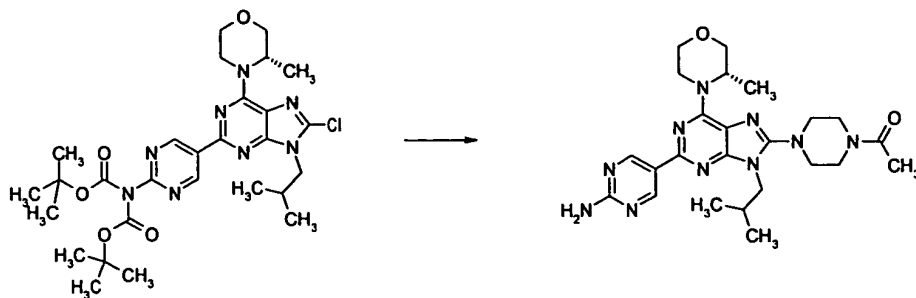
將 5- { 9-異丁基-6- [(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (287mg, 0.78mmol)、二碳酸 tert-二碳酸酯 (850mg, 3.89mmol)、4-二甲基胺基吡啶 (19mg, 0.16mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 溶液於室溫攪拌 15 小時 1。於反應混合物中加入乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯/己烷 = 1/1)。

所獲得的殘留物、N-氯琥珀醯亞胺 (109mg, 0.81mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 溶液於室溫攪拌 5 小時。於反應混合物中加入 N-氯琥珀醯亞胺 (50mg)，室溫攪拌 21 小時。於反應混合物中加入乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱層析純化 (己烷/乙酸乙酯 = 7/3)，獲得呈非晶形狀物質之標記化合物 (290mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.99 (6H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 1.45 (3H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 1.49 (18H, s), 2.32-2.41 (1H, m), 3.47-3.72 (2H, m), 3.79-3.89 (2H, m), 4.02-4.11 (3H, m), 4.99-5.48 (2H, m), 9.64 (2H, s)。

(工程 4) 5- { 8- (4-乙醯基吡啶-1-基) -9-異丁基-6-

〔(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基〕-9H-嘌呤-2-基〕嘧啶-2-胺



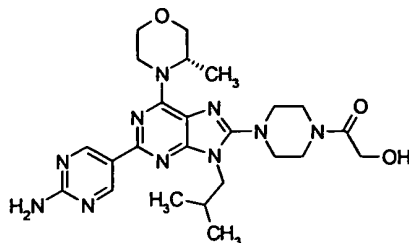
將二-第三丁基 (5- { 8-氯-9-異丁基-6- [(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-基) 亞胺二碳酸酯 (290mg, 0.48mmol)、三氟乙酸 (1ml) 之二氯甲烷 (3ml) 溶液於室溫攪拌 2 小時，減壓濃縮。於殘渣中加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥、過濾後，減壓濃縮濾液。

將所獲得的殘留物、1-乙醯基哌啶 (616mg, 0.48mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啶酮 (2ml) 溶液於 150℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物回到室溫。反應混合物以驟矽膠管柱層析純化 (5% 甲醇/氯仿)。殘留物以驟 NH 矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯)，獲得固體。使固體溶解於乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液，獲得固體。於所獲得的固體中加入醚，濾取，乾燥後，獲得呈粉末之標記化合物 (160mg)。

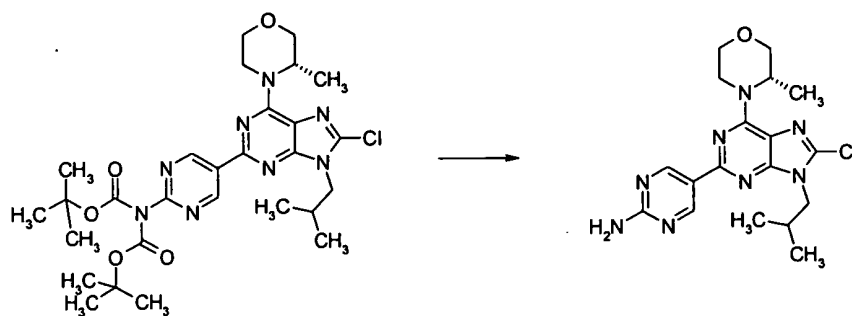
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.40 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.16 (3H, s), 2.42-2.54 (1H, m), 3.16-3.29 (4H, m), 3.44-3.54 (1H, m), 3.61-3.72 (3H, m), 3.76-3.85 (4H, m), 3.92 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 4.04 (1H, dd, $J = 11.4, 3.1\text{Hz}$), 5.03-5.20 (3H, m), 5.31-5.44 (1H, m), 9.24 (2H, s) .

〔實施例 130〕

2- (4- { 2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-8-基 } 哌啶-1-基) -2-酮基乙醇



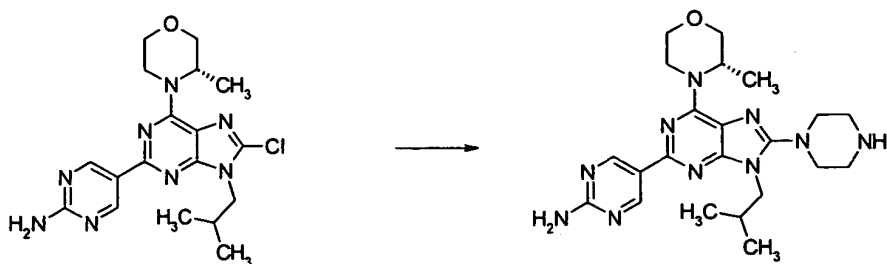
(工程 1) 5- { 8-氯-9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



將二-第三丁基 (5- { 8-氯-9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-基) 亞胺二碳酸酯 (1.22 g, 2.02 mmol)、三氟乙酸 (2 ml) 之二氯甲烷 (10 ml) 溶液於室溫攪拌 16 小時，減壓濃縮。於殘留物加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液，獲得呈固體之標記化合物 (934 mg)。

ESI-MS m/z : 403 ($M + 1$)⁺.

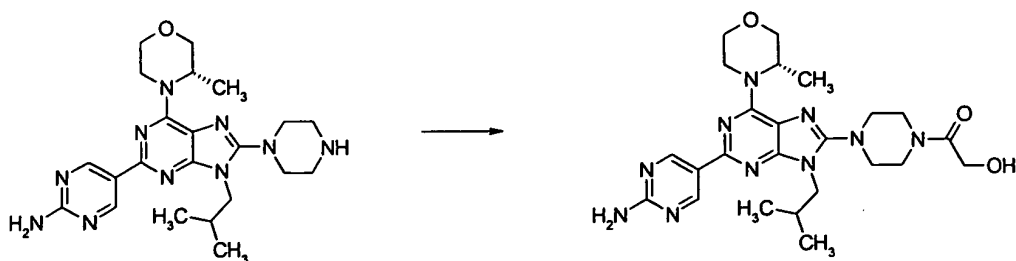
(工程 2) 5- { 9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺



5- { 8-氯-9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (307mg, 0.76mmol)、哌啶 (328mg, 3.81mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮 (2ml) 溶液於 150℃ 攪拌 90 分鐘，回到室溫。反應混合物以矽砂膠管柱層析純化 (氯仿 / 甲醇 = 95/5 ~ 85/15)，獲得呈固體之標記化合物 (245mg, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 1.40 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.42-2.53 (1H, m), 3.02-3.08 (4H, m), 3.18-3.24 (4H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 3.80-3.88 (4H, m), 3.91 (2H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 4.00-4.08 (1H, m), 5.07-5.18 (3H, m), 5.32-5.47 (1H, m), 9.24 (2H, s) .

(工程 3) 2- (4- { 2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-8-基 } 哌啶-1-基) -2-酮基乙醇



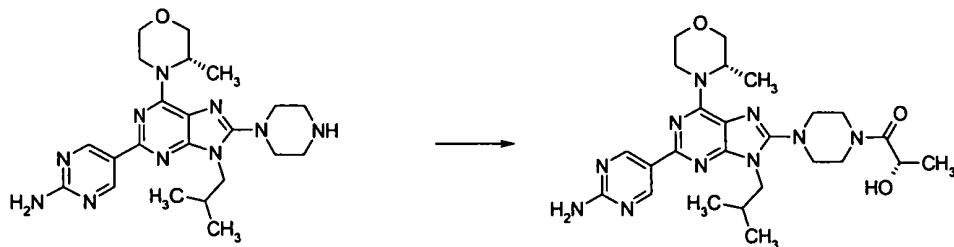
將 5- { 9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (126mg, 0.28mmol)、羥

基乙酸 (25mg, 0.33mmol)、1-羥基苯并三唑 (37mg, 0.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (64mg, 0.33mmol)、三乙基胺 (58 μ l, 0.42mmol) 之二氯甲烷 (5ml) 溶液於室溫攪拌 2 日。於反應混合物中加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 96/4)，獲得固體。於所獲得的固體中加入醚，濾取，乾燥後，獲得呈粉末之標記化合物 (110mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.40 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.41-2.53 (1H, m), 3.21-3.30 (4H, m), 3.43-3.54 (3H, m), 3.58-3.72 (2H, m), 3.80-3.88 (4H, m), 3.91 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.99-4.07 (1H, m), 4.23 (2H, d, $J = 4.6\text{Hz}$), 5.04-5.22 (3H, m), 5.29-5.43 (1H, m), 9.24 (2H, s)。

[實施例 131]

(2S)-1-(4-{2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-異丁基-6-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]-9H-嘌呤-8-基}哌啶-1-基)-1-酮基丙烷-2-醇



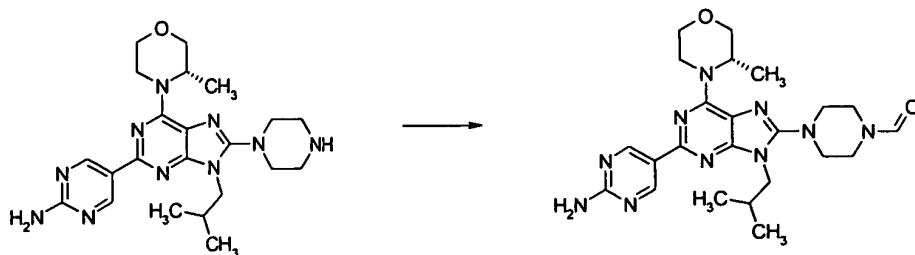
將 5-{9-異丁基-6-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]-8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (119mg, 0.26mmol)、(S)-2-羥基-丙酸 (28mg, 0.32mmol)、1-羥基苯并三唑

(35 mg, 0.26 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (60 mg, 0.32 mmol)、三乙基胺 (55 μ l, 0.39 mmol) 之二氯甲烷 (5 ml) 溶液於室溫攪拌 2 日。於反應混合物中加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以驟矽膠管柱層析純化 (氯仿/甲醇 = 96/4)，獲得固體。所得固體以驟 NH 矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 99/1)，獲得呈固體之標記化合物 (63 mg, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 1.36-1.42 (6H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 3.20-3.31 (3H, m), 3.43-3.94 (11H, m), 4.00-4.07 (1H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 5.04-5.42 (4H, m), 9.24 (2H, s)。

[實施例 132]

4- { 2- (2-氨基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-8-基 } 哌啶-1-甲醛



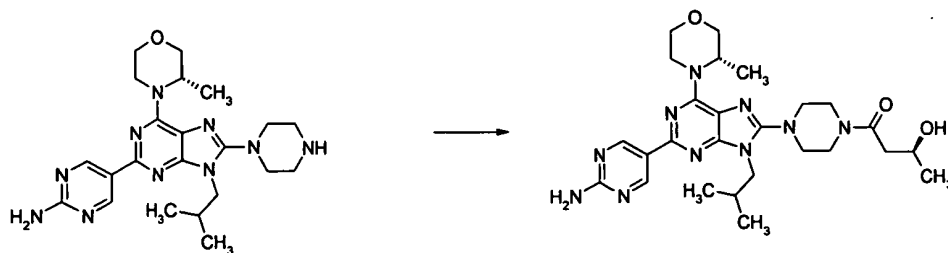
將 5- { 9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (103 mg, 0.23 mmol)、1H-苯并三唑-1-甲醛 (37 mg, 0.25 mmol) 之四氫呋喃 (3 ml) 溶液於室溫攪拌 16 小時。於反應混合物中加入氯仿、2N 氫氧化鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾

後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 95/5），獲得固體。於所獲得的固體中加入醚，濾取，乾燥後，獲得呈粉末之標記化合物（86mg, 79%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 1.40 (3H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 2.41-2.54 (1H, m), 3.18-3.30 (4H, m), 3.43-3.78 (6H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 3.92 (2H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 4.00-4.08 (1H, m), 5.03-5.20 (3H, m), 5.29-5.45 (1H, m), 8.12 (1H, s), 9.24 (2H, s) .

[實施例 133]

(2S) -4- (4- { 2- (2-胺基嘧啶-5-基) -9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -9H-嘌呤-8-基 } 哌啶-1-基) -4-酮基丁烷-2-醇



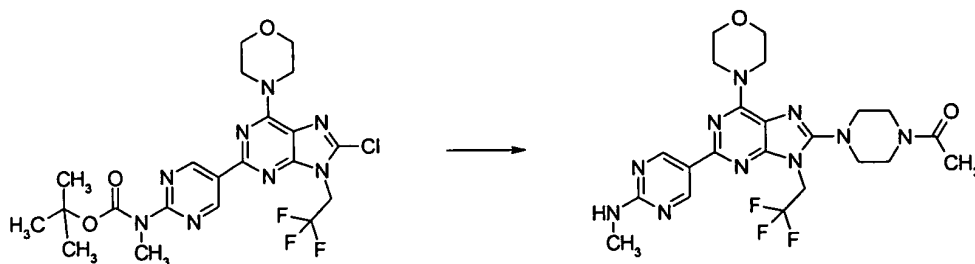
將 5- { 9-異丁基-6- [(3S) -3-甲基嗎福啉-4-基] -8-哌啶-1-基-9H-嘌呤-2-基 } 嘧啶-2-胺 (94mg, 0.21mmol)、(3S) -3-羥基丁酸 (24mg, 0.23mmol)、1-羥基苯并三唑 (28mg, 0.21mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亞胺鹽酸鹽 (60mg, 0.31mmol)、三乙基胺 (44 μ l, 0.31mmol) 之二氯甲烷 (3ml) 溶液於室溫攪拌 21 小時。於反應混合物中加入氯仿、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 95/5），獲得非晶形狀物質。

於所得的非晶形狀物質中加入乙酸乙酯-己烷，固體化，濾取後，乾燥，獲得呈粉末之標記化合物（91mg, 81%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 1.26 (3H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 1.40 (3H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 2.33-2.58 (3H, m), 3.16-3.29 (4H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 3.59-3.72 (3H, m), 3.75-3.87 (4H, m), 3.99-4.13 (2H, m), 4.21-4.31 (2H, m), 5.03-5.21 (3H, m), 5.29-5.45 (1H, m), 9.24 (2H, s) .

[實施例 134]

5- [8- (4-乙醯基哌咻-1-基) -6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] -N-甲基嘧啶-2-胺



將第三丁基 { 5- [8-氯-6-嗎福啉-4-基-9- (2,2,2-三氟乙基) -9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-基 } 甲基胺基甲酸酯 (157mg, 0.30mmol)、哌咻 (128mg, 1.48mmol) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮 (2ml) 溶液於 90℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物回到室溫。反應混合物以矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯 / 甲醇 = 98/2 ~ 氯仿 / 甲醇 = 90/10)。

將殘留物、無水乙酸 (56 μ l, 0.59mmol)、三乙基胺 (91 μ l, 0.65mmol) 之二氯甲烷 (5ml) 溶液於室溫攪拌 16 小時，減壓濃縮。於殘渣中加入乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，

減壓濃縮濾液。殘渣以驟矽膠管柱層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 96/4）。

將殘留物、三氟乙酸（1ml）之二氯甲烷（3ml）溶液於室溫攪拌 3 小時。於殘渣中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓濃縮濾液。殘留物以驟矽膠管柱層析純化（二氯甲烷/甲醇 = 97/3~95/5），獲得固體。於所獲得的固體中加入醚，濾取，乾燥後，獲得呈粉末之標記化合物（87mg, 56%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s) , 3.08 (3H, d, $J = 4.9\text{Hz}$) , 3.13-3.26 (4H, m) , 3.62-3.69 (2H, m) , 3.77-3.87 (6H, m) , 4.21-4.32 (4H, m) , 4.71 (2H, q, $J = 8.3\text{Hz}$) , 5.25-5.33 (1H, m) , 9.25 (2H, s) .

[製劑例]

(製劑例 1) 散劑

經由將 5g 實施例之化合物、895g 乳糖及 100g 玉米澱粉以攪拌器混合，可獲得散劑。

(製劑例 2) 顆粒劑

將 5g 實施例之化合物、895g 乳糖及 100g 低取代度羥基丙基纖維素混合後，添加 300g 之 10% 羥基丙基纖維素水溶液並混練。將其押出使用造粒機造粒，乾燥，可獲得顆粒劑。

(製劑例 3) 錠劑

將 5g 實施例之化合物、90g 乳糖、34g 玉米澱粉、20g 結晶纖維素及 1g 硬脂酸鎂以攪拌器混合後，經由以錠劑機打錠，獲得錠劑。

[試驗例 1] PI3K 之激酶活性抑制試驗

於被驗化合物存在下及非存在下，測定 PI3K α 之激酶活性。將被驗化合物溶解於 DMSO 後，以 ATP 溶液 (30 μ M ATP, 50mM HEPES, pH7.4, 50mM NaCl, 0.05 % CHAPS, 10mM MgCl₂, 5mM 二硫蘇糖醇 (DTT)) 作系列稀釋。首先，將經系列稀釋的被驗化合物溶液分注於黑色之 384 孔平盤之各孔中每孔 7 μ l。接著，將磷脂酰肌醇 4,5-雙磷酸酯 (PIP₂) 溶液 (45 μ M PIP₂, 50mM HEPES, pH7.4, 50mM NaCl, 0.05 % CHAPS, 10mM MgCl₂, 5mM DTT) 分注於 384 孔平盤之各孔中每孔 7 μ l。最後，將含 PI3K α 的溶液 (50nM PI3K α , 50mM HEPES, pH7.4, 50mM NaCl, 0.05 % CHAPS, 10mM MgCl₂, 5mM DTT) 分注於 384 孔平盤之各孔中每孔 7 μ l，開始反應。於室溫使反應 2 小時後，將 Kinase-GloPlus 試藥 (Promega 公司) 分注於 384 孔平盤之各孔中每孔 21 μ l，停止反應。反應停止後之溶液放置 15 分鐘後，經以 ARVO (Perkin Elmer 公司) 測定螢光，檢測出反應溶液中殘留的 ATP。

於各孔算出反應中消耗的 ATP 量，將其作為 PI3K α 激酶活性之指標。未添加被驗化合物的孔之 PI3K α 激酶活性以下述式 (1) 計算。又，添加被驗化合物的孔之 PI3K α 激酶活性以下述式 (2) 計算。被驗化合物之 PI3K α 抑制活性 (%) 以下述式 (3) 算出。

未添加被驗化合物的孔之 PI3K α 激酶活性 = B - C (1)

添加被驗化合物的孔之 PI3K α 激酶活性 = B - P (2)

被驗化合物之 PI3K α 抑制活性 (%) = $100 - 100 \times [(B - P) / (B - C)]$

$$/ (B - C)] (3)$$

B：未含 PI3K α 及被驗化合物的孔之測定值

C：含 PI3K α ，不含被驗化合物的孔之測定值

P：含 PI3K α 及被驗化合物的孔之測定值

再者，使用經系列稀釋的被驗化合物之各濃度與其濃度中 PI3K α 抑制活性（%），以 Graph Pad Prism 4 計算最適曲線，算出顯示 50% 抑制的濃度之 PI3K α 抑制活性之 IC₅₀ 值。

實施例 3、6~8、10、13~14、31、36、39、41~42、49、52、55~63、65~67、69、71~73、75~77、79~81、84~89、91、93~94、96、98、100、102、105~107、109~112、114~117、119~120、122、125~127、132、133~134 之化合物顯示 IC₅₀ = 低於 10nM；實施例 1~2、4~5、9、11~12、19~22、28~30、34~35、37~38、40、43、47~48、50~51、53~54、64、68、70、82~83、90、92、95、97、99、101、103~104、108、113、123~124、128~131 之化合物顯示 IC₅₀ = 10nM 以上且低於 20nM；實施例 5、12、15~17、23、25~27、32、33、45、46 之化合物顯示 IC₅₀ = 20nM 以上且低於 50nM；實施例 18、24 之化合物顯示 IC₅₀ = 50nM 以上且低於 100nM 之 PI3K 抑制活性。

[試驗例 2] mTOR 之激酶活性抑制試驗

於被驗化合物存在下或非存在下測定 mTOR 之激酶活性。基質胜肽經 mTOR 之激酶活性而被磷酸化。此磷酸化胜肽會與鏈黴抗生物素蛋白（streptavidin）-XL665 與抗磷酸化 S6K（Thr389）抗體・抗小鼠 IgG-穴狀化合物（cryptate）

複合體結合。此時，進行激發光之照射時，由成為激發狀態的穴狀化合物產生向 XL665 之螢光共振能量轉移，而發出 665nm 之螢光。使用此原理，檢測出 mTOR 激酶活性。mTOR 抑制劑存在的場合，基質胜肽之磷酸化被抑制，而對複合體之基質胜肽之結合被抑制。此結果，抑制螢光共振能量轉移，而 665nm 之螢光會減弱。

(1) 試料之調製與酵素反應

於對應人類之 mTOR 之 C 末端側 1362-2549aa 的部分 N 末端側導入 His 標籤，以於 HEK293 細胞恆常表現的方式製作細胞株。由此 HEK293 His-tagged mTOR (1362C) 恆常表現細胞，調製細胞溶解液，利用 His 標籤依據規定方法粗純化 His-tagged mTOR (1362C)。

接著，調製含上述之 His-tagged mTOR (1362C) 酵素與 8 μ g/mL 之生物素化胜肽 (Biotin-Ahx-KKANQ VFLGFTYV APSVLESVKE-amide (Sigma))、其他成分之 50mM HEPES (pH7.5)、20mM MnCl₂、1mg/ml BSA、適量之蛋白酶抑制劑雞尾酒 (Complete EDTA free, Roche)、100ng/ml Calyculin A、4 μ g/ml Cantharidin 之 mTOR 酵素溶液

將被驗化合物溶解於二甲基亞砷 (DMSO)，以成為分析所必要的濃度的方式以 20 μ M ATP 溶液 (50mM HEPES (pH7.5)、20 μ M ATP) 調製稀釋系列。準備此化合物溶液於 Greiner 公司之 384 孔小量白盤中每孔 5 μ l。

含上述之被驗化合物的孔中添加 mTOR 酵素溶液 5 μ l，混合後，放置室溫 3 小時，進行酵素反應。

作為陽性對照組，使用將 DMSO 溶於 20 μ M ATP 溶液者，作為陰性對照組，使用 DMSO 溶於 50mM HEPES 緩衝液（pH7.5）者進行同樣的操作。

（2）酵素反應之檢測

酵素反應後，鉤溶液（於 50mM HEPES（pH7.5）、100mM EDTA、1.5mg/ml BSA 溶解抗小鼠 IgG-穴狀化合物（SCETI Medical Labo K.K 股份有限公司）與抗磷酸化 S6K（Thr389）抗體（Cell Signaling Technology 公司）的溶液）及 XL665 溶液（於 50mMHEPES（pH7.5）、100mM EDTA、0.8M KF、1.5mg/ml BSA 溶解鏈黴抗生物素蛋白-XL665（SCETI Medical Labo K.K 股份有限公司）的溶液）以每孔 5 μ l 依序添加後，混合，於 4 $^{\circ}$ C 放置一晚。翌日，回到室溫後，照射 337nm 之激發光，以 RUBY star（BMG 公司）測定 620nm 之螢光及 665nm 之螢光。

由測定值計算的 Ratio 作為酵素活性之指標，算出 mTOR 抑制活性（%）。其中 Ratio 以下述式（1）計算。

$$\text{Ratio} = 10000 \times 665\text{nm 螢光值} / 620\text{nm 螢光值} \quad (1)$$

mTOR 酵素抑制活性（%）以下述式（2）算出。

$$\text{mTOR 酵素抑制活性（\%）} = 100 \times [(P-S) / (P-N)] \quad (2)$$

P：陽性對照組孔之比率

N：陰性對照組孔之比率

S：含被驗化合物孔之比率

再者，使用以稀釋系列調製的被驗化合物之各濃度與其濃度之 mTOR 酵素抑制活性（%）計算最適曲線，算出 mTOR

酵素抑制活性之 IC_{50} 值作為顯示 50% 抑制的濃度。

實施例 8~9、11、57、60、62~71、75~76、79、83、85、96、98、101~102、105~113、115~117、120、122~127、130、134 之化合物顯示 IC_{50} = 低於 10nM；實施例 1~3、5、10、13~14、38、49、51、53、56、58~59、61、77、80~82、84、86~87、89~95、97、99~100、103~104、114、119、129、131~132 之化合物顯示 IC_{50} = 10nM 以上且低於 30nM；實施例 4、16、19~20、23、25、27、30~31、39、41~42、45~46、50、52、54~55、88 之化合物顯示 IC_{50} = 30nM 以上且低於 100nM；實施例 6、7、15、17、18、24、26、28、29、34、36、37、40、43、47、48、128 之化合物顯示 IC_{50} = 100nM 以上且低於 500nM；實施例 21、22、32、33、35、44、72、73 之化合物顯示 IC_{50} = 500nM 以上之 mTOR 抑制活性。

[試驗例 3] 被驗化合物之活體外試驗：細胞增殖抑制試驗

細胞增殖抑制試驗是將培養癌細胞株以被驗化合物處理一定期間後，經由 MTT(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎢溴)法測定活細胞數來實施。

將人類子宮內膜癌細胞株 AN3CA、人類卵巢癌細胞株 IGROV1 及人類大腸癌細胞株 HT29 以 96 孔平盤之每 1 孔各成為 5000、1000、5000 個的方式接種。接種翌日，添加規定濃度之被驗化合物，於 37℃，5% CO_2 下繼續培養 3 日。於培養最終日，添加 MTT 反應溶液使反應 4 小時而保有活細胞的脫氫酶進行福馬贊 (Formazan) 形成反應。接著，去

除培養液，添加 DMSO 而可溶化福馬贊後，以微量盤讀數機測定 540nm 之吸光度而定量所生成的福馬質量。

為確認生成的福馬質量與活細胞數相關，以下式算出細胞增殖率。

$$\text{被驗化合物添加時之細胞增殖率 (T/C\%)} = 100 \times [(B - C) / (A - C)]$$

A：不含被驗化合物的孔之吸光度（培養最終日）

B：含被驗化合物的孔之吸光度（培養最終日）

C：剛添加被驗化合物之前的孔之吸光度（細胞接種翌日）

再者，求出經系列稀釋的被驗化合物之各濃度之細胞增殖率，選擇包夾 50% 的 2 點濃度與增殖率，由此等值算出賦予 50% 增殖率的被驗化合物之濃度作為 GI50 值。

本案中，實施例 1~43、45~73、75~77、79~117、119~120、122~134 之化合物對於人類子宮內膜癌細胞株 AN3CA、人類卵巢癌細胞株 IGROV1 及人類大腸癌細胞株 HT29，顯示 5 μ M 以下之濃度之抗細胞效果。

[試驗例 4] 被驗化合物之活體內試驗：異種移植（Xenograft）之 Akt 及 S6 之磷酸化抑制試驗

作為於雌性裸鼠皮下移植腫瘤，自所形成的人類子宮內膜癌細胞株 AN3CA 腫瘤塊調製腫瘤片後，於雌性裸鼠皮下移植作成異種移植模式。將規定濃度之被驗化合物經口投與一定時間後，於麻醉下放血屠殺小鼠，摘出腫瘤塊。於含蛋白質分解酵素及對去磷酸化酵素的抑制劑的分解緩衝液（L

ysis buffer (Cell Signaling Technology 公司)) 中使腫瘤塊破碎後，經由離心操作分離上清液作為腫瘤提取液。腫瘤提取液之蛋白質含量經 DC Protein Assay(BIO-RAD 公司) 測定，使用成為同一蛋白質量的腫瘤提取液，依規定法以西方墨漬法解析 Akt (酰胺酸 308) 及 S6 (絲胺酸 235 及 236) 之磷酸化狀態。各分子之檢測所使用的一次抗體 / 二次抗體為兔抗 -phospho-Akt (T308) 抗體 / HRP 標識山羊抗 -兔 IgG 抗體及小鼠抗 -phospho-S6 (S235/236) 抗體 / HRP 標識綿羊抗 -小鼠 IgG 抗體

使用影像解析裝置 Typhoon 9400(GE Health care 公司) 定量檢測出的訊號強度，依下式算出磷酸化抑制率 (%)。

$$\text{經被驗化合物投與之 Akt 及 S6 之磷酸化抑制活性 (\%)} \\ = 100 - 100 \times (B / A)$$

A：由未投與被驗化合物小鼠之摘出的腫瘤塊中之磷酸化蛋白質的訊號強度

B：由投與被驗化合物小鼠之摘出的腫瘤塊中之磷酸化蛋白質的訊號強度

實施例 3、6、8、60~61、63、68~71、75~77、79、81~90、92~93、95~96、100~104、106~116、131~133 之化合物，於用量 10mg/kg，6 小時後之 Akt 之磷酸化為 60% 以上抑制。

實施例 53~54、57、62、64~67、80、97~99、105、117、119、128、130、134 之化合物，於用量 10mg/kg，6 小時後之 Akt 之磷酸化以 30% 以上且低於 60% 之範圍下抑制。

實施例 3、8、57、60~65、68~71、75~77、79~86、90、

92~93、96、98、100~116、119、130~134 之化合物，於用量 10mg/kg，6 小時後之 S-6 之磷酸化爲 90% 以上抑制。

實施例 66~67、88~89、95、97、117、129 之化合物，於用量 10mg/kg，6 小時後之 S-6 之磷酸化於 70% 以上且低於 90% 之範圍下抑制。

[試驗例 5] 被驗化合物之活體內試驗：使用小鼠皮下移植模式的腫瘤試驗

作爲於雌性裸鼠作爲皮下移植腫瘤，自所形成的人類子宮內膜癌細胞株 AN3CA 腫瘤塊調製腫瘤片後，於雌性裸小鼠移植作成異種移植模式。使用推定腫瘤體積（長徑×短徑×短徑/2）成爲 80-200mm³ 的担癌小鼠，推定腫瘤體積及體重之平均值中與陰性對照群並無有意義的差別的方式分配担癌小鼠來進行試驗。以所規定之投與量連續 8 日經口投與被驗化合物，於最終投與日之翌日，將担癌小鼠於麻醉下放血屠殺，摘出腫瘤塊測定腫瘤重量（實施例 1、3、6、8、11、12、14 之化合物）。又，作爲同樣之試驗，5 日連續經口投與後，亦實施於最終投與日屠殺並測定腫瘤重量的試驗（實施例 2、10、53、54、55、60、63、75、77、79、81、88、89、90、92、93、95、100、101、102、107、108、109、110、127 之化合物）。

於任一試驗，抗腫瘤效果經由下式算出。

$$\{ 1 - (\text{化合物投與群之腫瘤重量} / \text{陰性對照群之腫瘤重量}) \} \times 100$$

結果示於表 19。

表 19

	投與量(mg/kg/日)	抗腫瘤效果 腫瘤增殖抑制率(%)
實施例1之化合物	10	92
	5	79
實施例2之化合物	10	70
	5	44
實施例3之化合物	10	86
	5	75
實施例6之化合物	10	69
	5	66
實施例8之化合物	5	93
	2.5	72
實施例10之化合物	20	73
	10	39
實施例11之化合物	5	85
	2.5	68
實施例12之化合物	20	71
	10	61
實施例14之化合物	10	82
	5	64
實施例53之化合物	10	68
	5	45
實施例54之化合物	20	82
	10	74
實施例55之化合物	20	59
	10	32
實施例60之化合物	6	89
	1.5	64
實施例63之化合物	3.5	88
	0.875	52
實施例75之化合物	7.5	77
	1.875	44
實施例77之化合物	15	84
	3.75	47
實施例79之化合物	10	59
	2.5	27
實施例81之化合物	10	74
	5	37
實施例88之化合物	10	54
	5	30
實施例89之化合物	10	69
	5	56
實施例90之化合物	10	80
	5	40
實施例92之化合物	10	61
	5	52
實施例93之化合物	5	54
	2.5	42
實施例95之化合物	10	62
	5	44
實施例100之化合物	5	62
	2.5	53
實施例101之化合物	5	69
	2.5	42
實施例102之化合物	5	64
	2.5	54
實施例107之化合物	5	76
	1.25	46
實施例108之化合物	10	82
	2.5	53
實施例109之化合物	7.5	80
	1.875	42
實施例110之化合物	7.5	73
	1.875	43
實施例127之化合物	10	79
	5	63

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： 98134442

※申請日： 98.10.12 ※IPC 分類：

C07D473/34 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

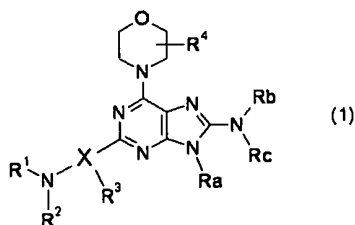
一、發明名稱：(中文/英文)

嗎福啉基嘌呤衍生物

MORPHOLINOPURINE DERIVATIVES

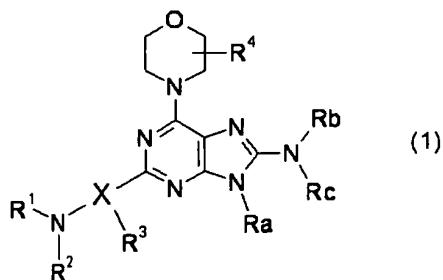
二、中文發明摘要：

提供抑制磷脂醯肌醇 3-激酶 (Phosphatidyl inositol 3-kinase : PI3K) 及 / 或雷帕黴素之哺乳類動物標的 (Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)) 並顯示抗腫瘤活性的新穎化合物。本發明提供抑制 PI3K 及 / 或 mTOR，並顯示抗腫瘤活性之具有各種取代基的下述式 (1) 所代表的化合物 (其中，式 (1) 中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及 X 各自與說明書中之定義同意義)



三、英文發明摘要：

The present invention provides a novel compound having inhibition activity on phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K) and/or mammalian target of rapamycin (mTOR) and showing anti-tumor activity. The provided compound having inhibition activity on PI3K and/or mTOR and showing anti-tumor activity is a compound of formula (1), wherein the substituents R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^b , R^c and X have the same definition in the specification.



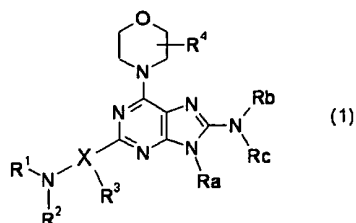
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(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：

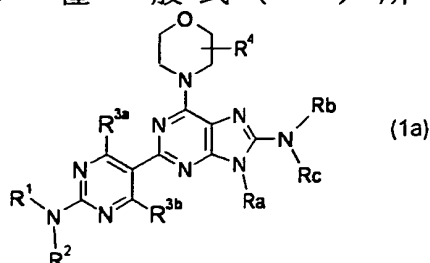


第 098134442 號「嗎福啉基嘧啶衍生物」專利案

(2012 年 8 月 24 日修正)

七、申請專利範圍：

1. 一種一般式 (1a) 所代表之化合物或其鹽，



〔式 (1a) 中，

R^1 及 R^2 各自獨立為可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自下述 B 群之取代基之芳基或氫原子；

R^4 為可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基或氫原子；

R_a 為 $-Y-R^5$ 所代表的基，

其中 Y 表示單鍵或 $C_1 \sim C_6$ 伸烷基，

R^5 表示可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自下述 B 群之取代基之四氫呋喃基、可具有 1 或複數個選自下述 B 群之取代基之四氫吡喃基、可具有 1 或複數個選自下述 D 群之取代基之吡咯啉基、可具有 1 或複數個選自下述 B 群之取代基之吡啶基或可具有 1 或複數個選自下述 D 群之取代基之吡啶基；

R_b 及 R_c 各自獨立為可具有 1 或複數個選自下述 E 群之取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或氫原子，或， R_b 與 R_c 一起成為 R_b

及 R^c 與結合的氮原子一起可形成可具有 1 或複數個選自下述 E 群之取代基之 4~7 員之脂環式含氮雜環基；

R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立表示可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷氧基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之二 C₁~C₆ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自下述 A 群之取代基之 C₃~C₈ 環烷基、胺基、鹵素原子、羥基或氫原子]，

A 群：鹵素原子、羥基、C₁~C₆ 烷基、C₃~C₈ 環烷基、C₁~C₆ 烷氧基、胺基、C₁~C₆ 烷基胺基、二 C₁~C₆ 烷基胺基、氰基、C₁~C₆ 烷基胺基 C₁~C₆ 烷基、酮基；

B 群：鹵素原子、羥基、C₁~C₆ 烷基、C₁~C₆ 烷氧基、胺基、C₁~C₆ 烷基胺基、二 C₁~C₆ 烷基胺基、氰基、C₁~C₆ 烷基胺基 C₁~C₆ 烷基、C₁~C₆ 烷基羰基胺基；

D 群：鹵素原子、羥基、C₁~C₆ 烷基、C₃~C₈ 環烷基、C₁~C₆ 烷基羰基、C₃~C₈ 環烷基羰基、C₃~C₈ 環烷基 C₁~C₆ 烷基羰基、C₁~C₆ 烷基胺基 C₁~C₆ 烷基、C₁~C₆ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基羰基；

E 群：鹵素原子、羥基、甲醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 C₃~C₈ 環烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷氧基、胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 C₁~C₆ 烷基胺基、可具有

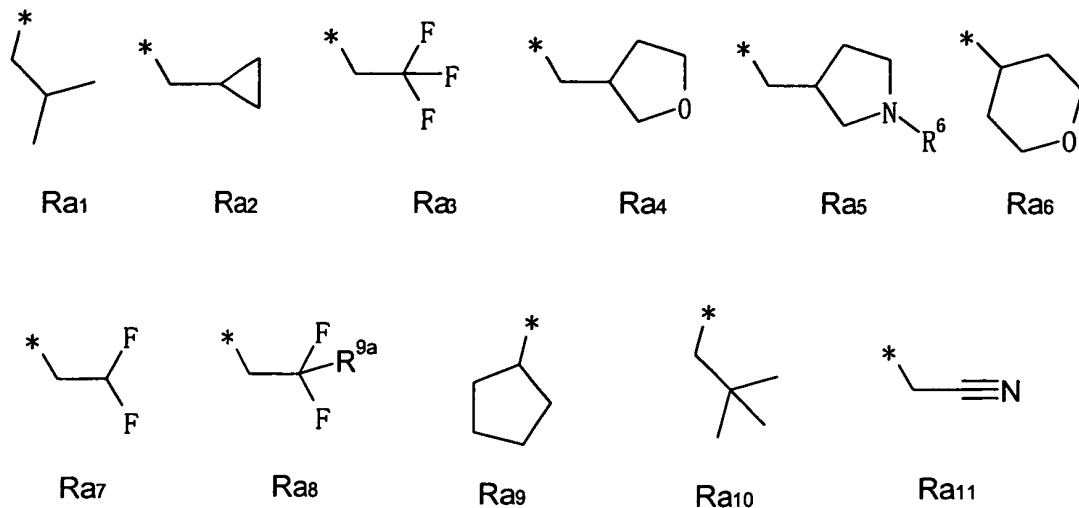
1 或複數個選自上述 A 群之取代基之二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基磺醯基 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、氰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、酮基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_3\sim C_8$ 環烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_3\sim C_8$ 環烷基 $C_1\sim C_6$ 烷基羰基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基磺醯基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之

$$\text{*} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{A} \quad (2)$$

- 2.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立為 $C_1\sim C_6$ 烷基、鹵 $C_1\sim C_6$ 烷基或氫原子。
- 3.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 R^1 及 R^2 為 $C_1\sim C_6$ 烷基及氫原子之組合或同時為氫原子。
- 4.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 R^4 為 $C_1\sim C_6$

烷基或氫原子。

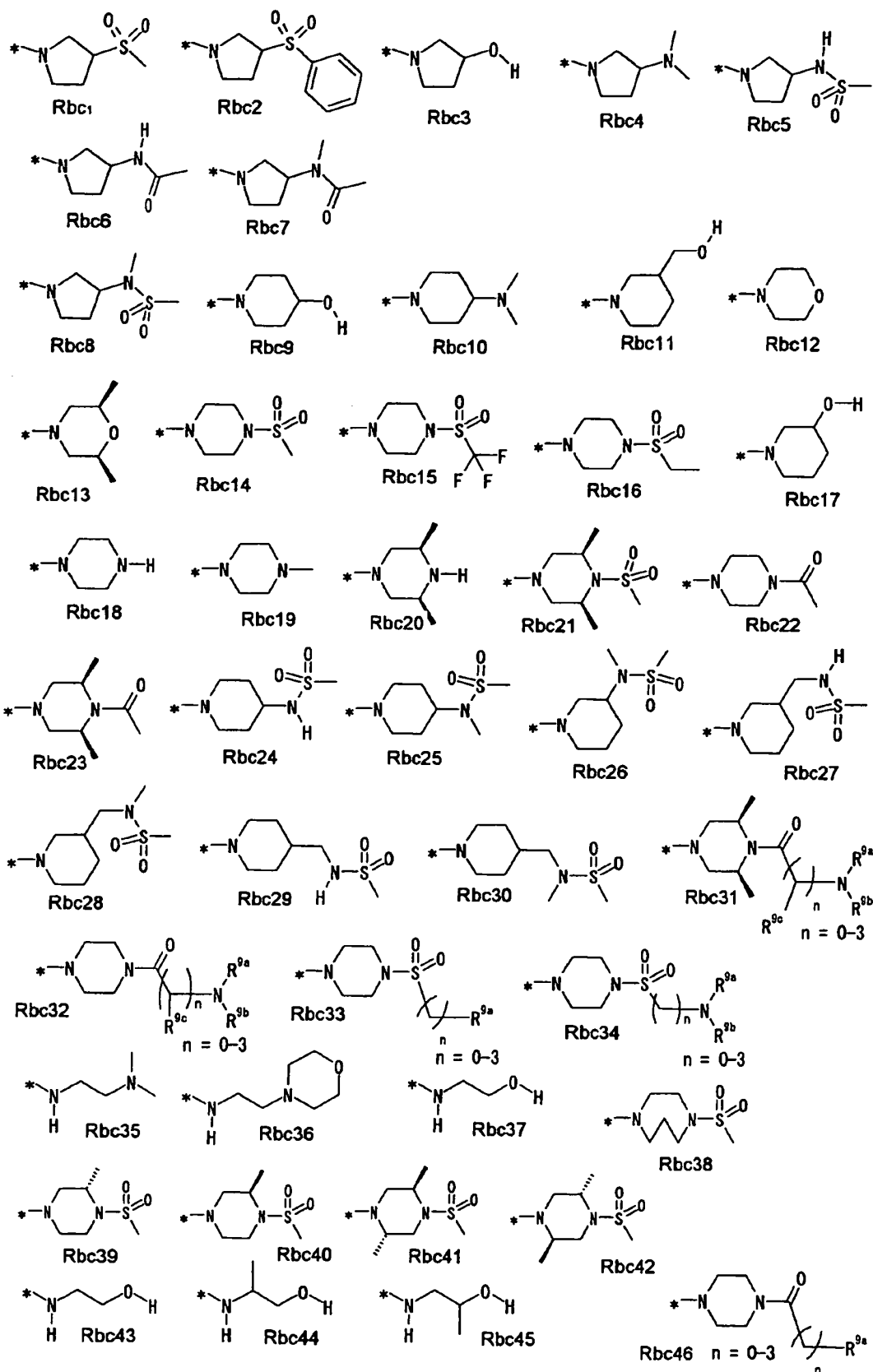
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 R_a 為選自下述之式 $R_{a1} \sim R_{a11}$ 之 1

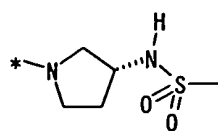


(式 R_{a5} 中， R^6 表示 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 或 $-\text{COR}^8$ ，其中 R^8 表示可具有 1 或複數個取代基之 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基或可具有 1 或複數個取代基之芳基，式 R_{a8} 中， R^{9a} 表示 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 環烷基、胺基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基胺基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、二 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基胺基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、羥基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、羧基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基、或可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基)。

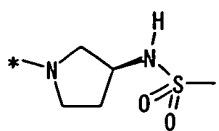
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 Rb 及 Rc 一起成為 Rb 及 Rc 與結合的氮原子一起成為可具有 1 或複數個取代基之 4~7 員之脂環式含氮雜環基的場合，該 4~7 員之脂環式含氮雜環部分為吡啶環、吡咯啉環、嗎福啉環、哌啶環或哌啉環。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物或其鹽，其中 Rb 、 Rc 、及 Rb 和 Rc 與結合的氮原子所形成的基為選

自下述之式 Rbc1~Rbc80 之 1 者：

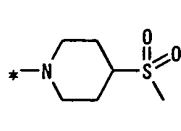




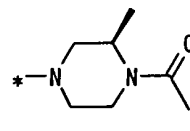
Rbc47



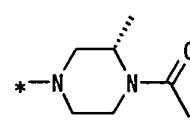
Rbc48



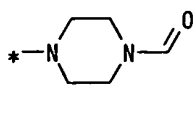
Rbc49



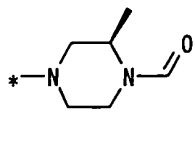
Rbc50



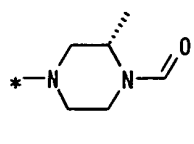
Rbc51



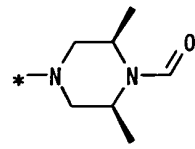
Rbc52



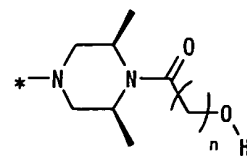
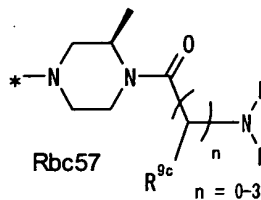
Rbc53



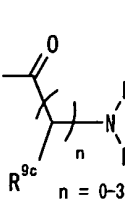
Rbc54



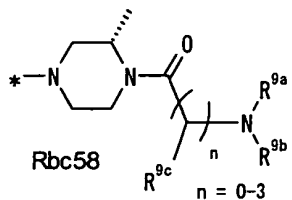
Rbc55

Rbc56 $n = 0-3$ 

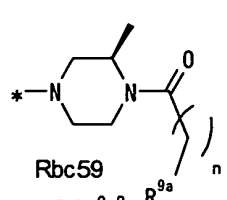
Rbc57



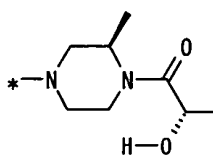
Rbc58



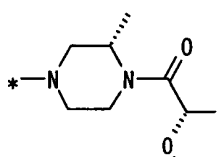
Rbc59



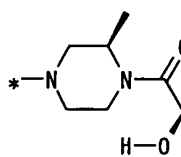
Rbc60

 $n = 0-3$ 

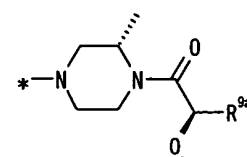
Rbc61



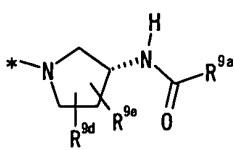
Rbc62



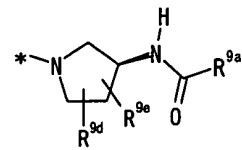
Rbc63



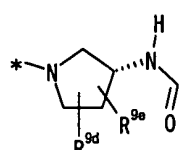
Rbc64



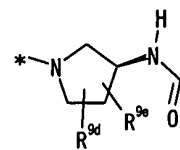
Rbc65



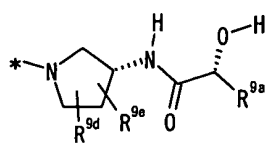
Rbc66



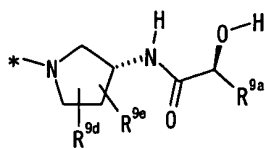
Rbc67



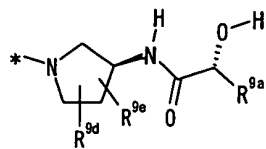
Rbc68



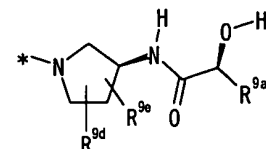
Rbc69



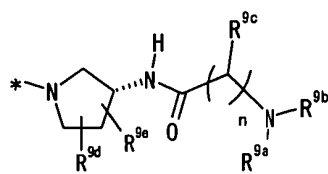
Rbc70



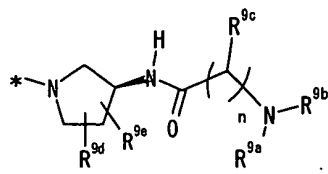
Rbc71



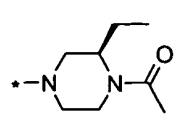
Rbc72



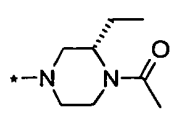
Rbc73



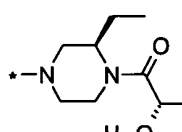
Rbc74

 $n = 0-3$ 

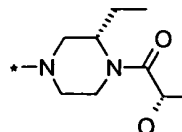
Rbc75



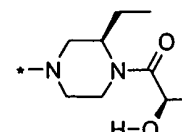
Rbc76



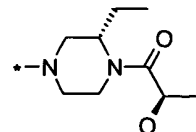
Rbc77



Rbc78



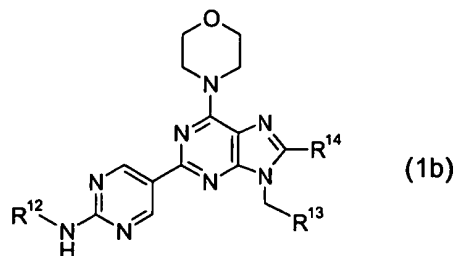
Rbc79



Rbc80

(式 Rbc1~Rbc80 中, R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立表示 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羧基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基、或可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基; R^{9d} 及 R^{9e} 各自獨立表示 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷基、胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、二 $C_1\sim C_6$ 烷基胺基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1\sim C_6$ 烷基、羧基 $C_1\sim C_6$ 烷基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之芳基、可具有 1 或複數個選自上述 A 群之取代基之雜芳基、氫原子、羥基、胺基、 $NH-R^{10}$ 所代表的基或 $NR^{10}R^{11}$ 所代表的基)。

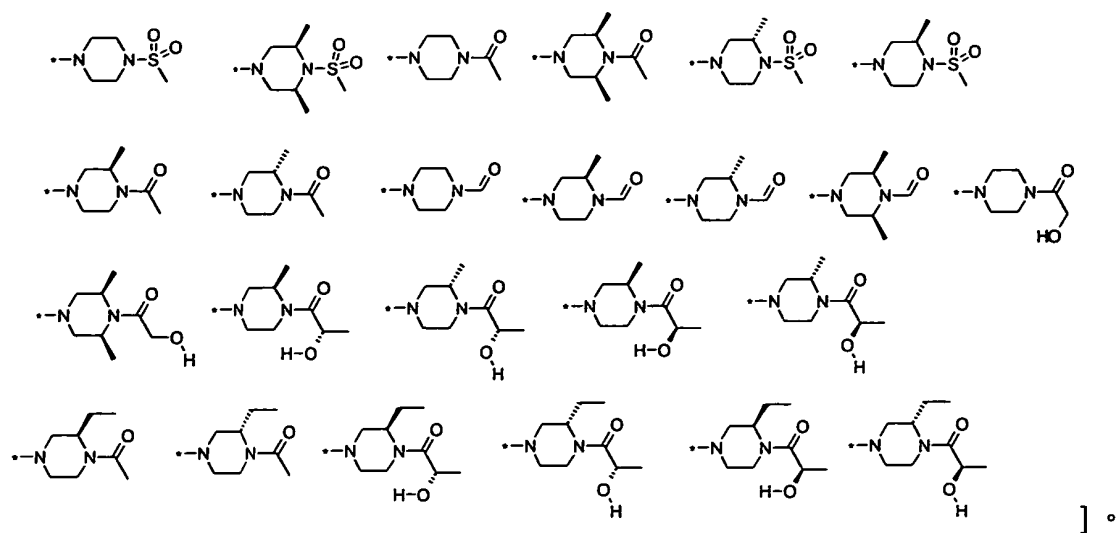
8. 一種下述一般式 (1b) 所代表之化合物或其鹽,



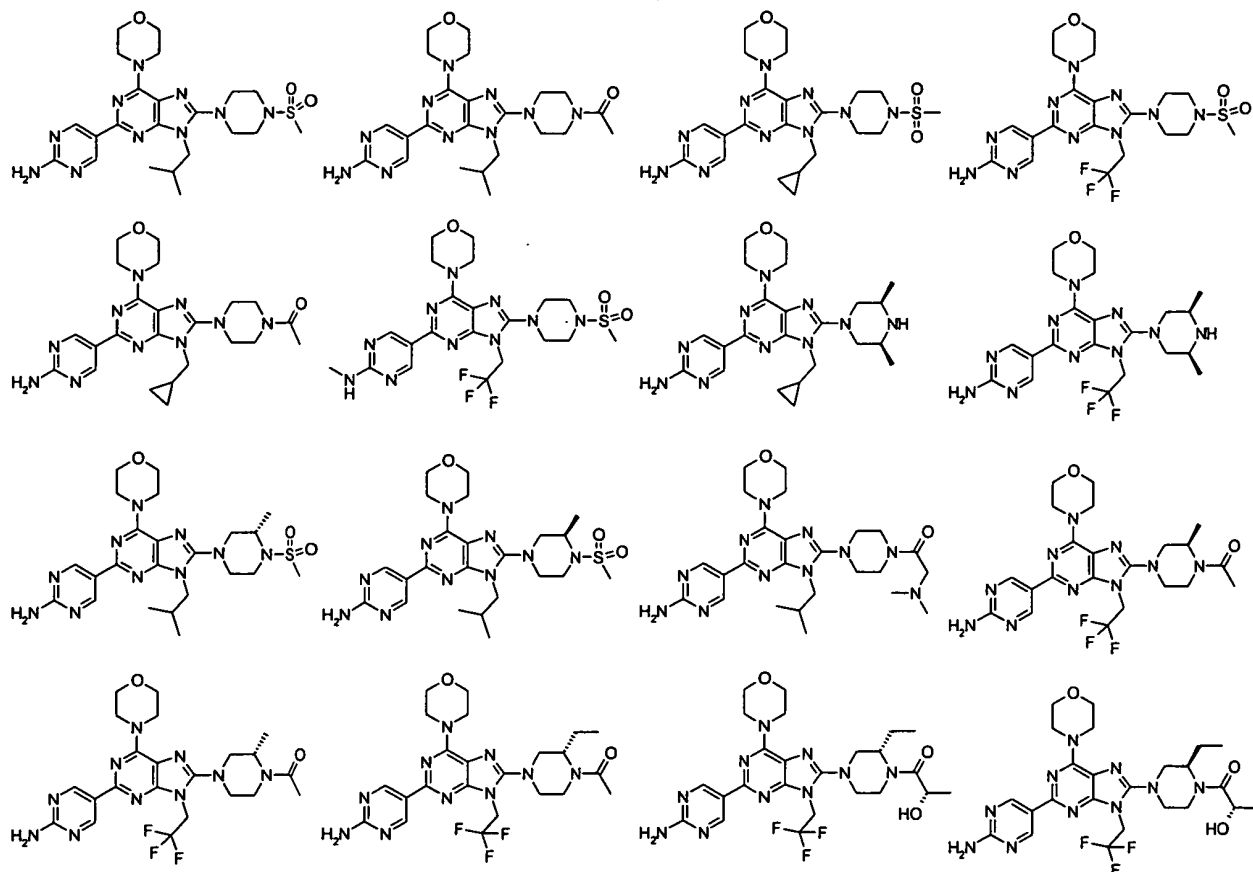
[式中, R^{12} 表示甲基或氫原子;

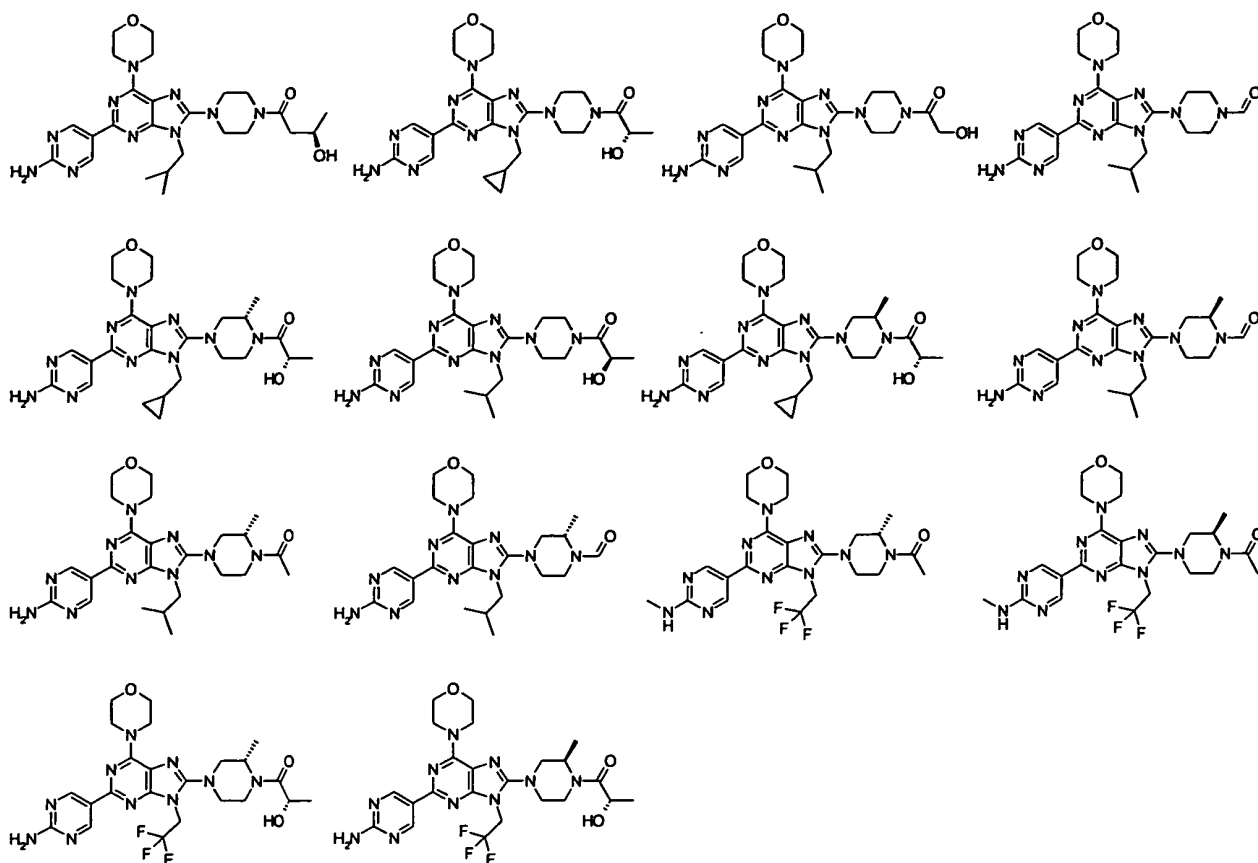
R^{13} 表示可具有 1~3 個鹵素原子作為取代基之 $C_1\sim C_6$ 烷基、或 $C_3\sim C_8$ 環烷基;

R^{14} 表示選自下述群之 1 個基:

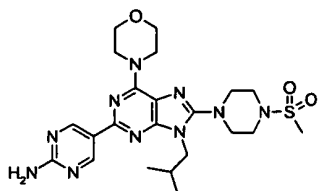


9. 一種選自下述群之 1 之化合物或其鹽，

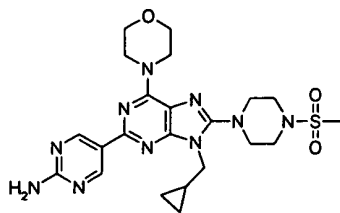




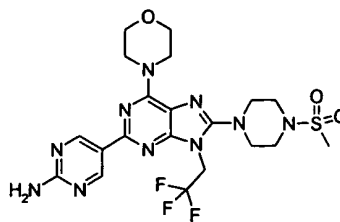
10. 一種下述式所代表之化合物，



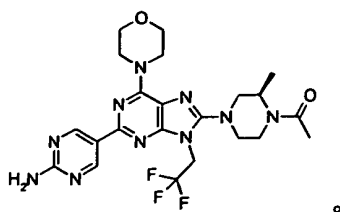
11. 一種下述式所代表之化合物，



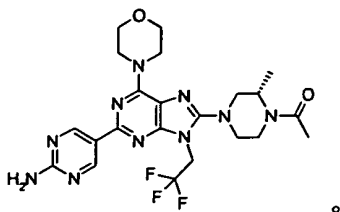
12. 一種下述式所代表之化合物，



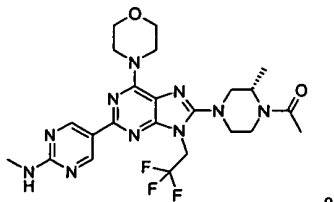
13. 一種下述式所代表之化合物，



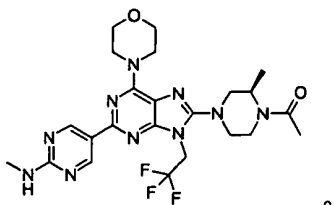
14. 一種下述式所代表之化合物，



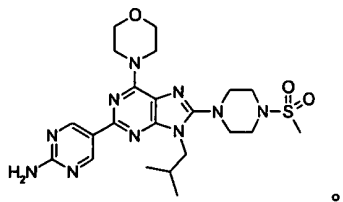
15. 一種下述式所代表之化合物，



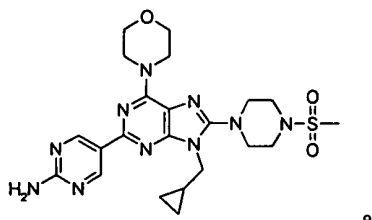
16. 一種下述式所代表之化合物，



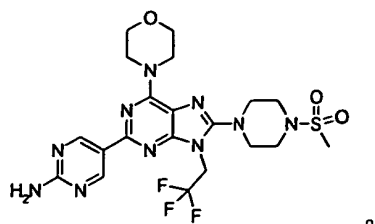
17. 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



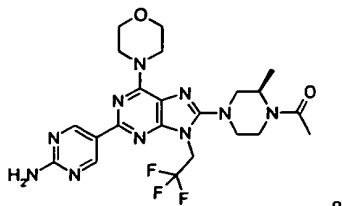
18. 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



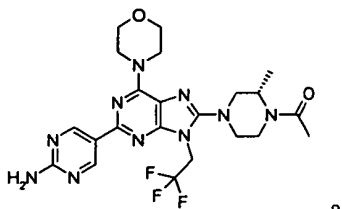
19. 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



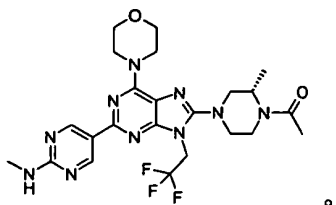
20. 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



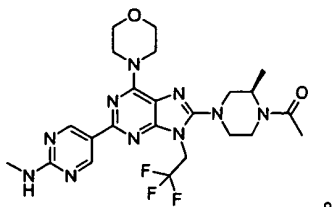
21. 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



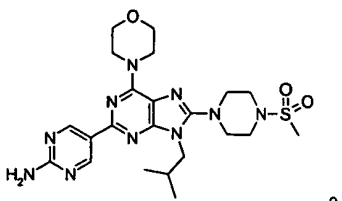
22. 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



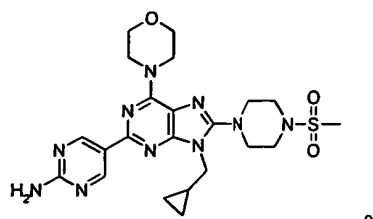
23. 一種下述式所代表之化合物之甲磺酸鹽，



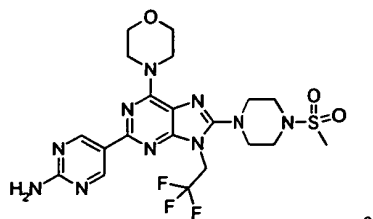
24. 一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



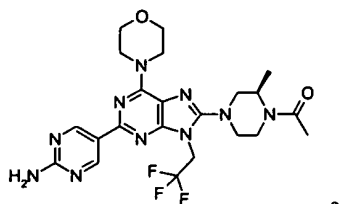
25. 一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



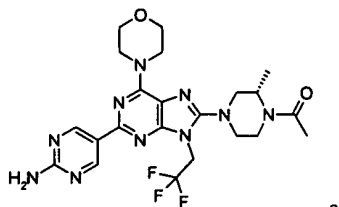
26. 一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



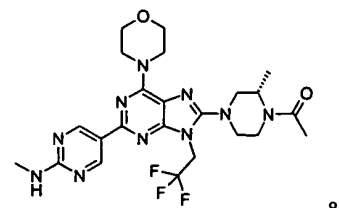
27. 一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



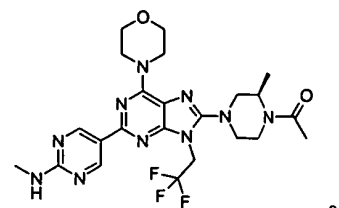
28. 一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



29. 一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



30. 一種下述式所代表之化合物之硫酸鹽，



31. 一種磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidyl inositol 3-kinase : PI3K) 抑制劑，其含有如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽。
32. 一種雷帕黴素之哺乳類動物標的 (mTOR) 之抑制劑，其含有如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽。
33. 一種磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidyl inositol 3-kinase : PI3K) 及雷帕黴素之哺乳類動物標的 (mTOR) 之抑制劑，其含有如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽。
34. 一種醫藥，其含有如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽為有效成分。
35. 一種抗腫瘤劑，其含有如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽為有效成分。
36. 如申請專利範圍第 35 項之抗腫瘤劑，其中腫瘤為選自腦腫瘤、子宮癌、肺癌、乳癌、大腸癌、胃癌、前列腺癌及惡性黑色素瘤任一者。
37. 一種醫藥組成物，其含有如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽及藥學上可許容的載體。
38. 一種可觀察到 PTEN (同源性磷酸酶-張力蛋白) 之變異的腫瘤之治療劑，其以如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽為有效成分。
39. 一種可觀察到磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidyl inositol 3-kinase : PI3K) 之過度表現的腫瘤之治療劑，其以如申

請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽為有效成分。

40. 一種可觀察到磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidyl inositol 3-kinase : PI3K) 之變異的腫瘤之治療劑，其以如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽為有效成分。

41. 一種可觀察到 Akt 之磷酸化亢進的腫瘤之治療劑，其以如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽為有效成分。

42. 一種如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽之醫藥製造用之用途。

43. 一種如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物或其鹽之抗腫瘤劑製造用之用途。