



(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 I507408 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 11 日

- (21)申請案號：103105469 (22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 19 日
- (51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01) A61K31/519 (2006.01)  
A61P29/00 (2006.01) A61P37/00 (2006.01)
- (30)優先權：2013/02/22 美國 61/767,947
- (71)申請人：輝瑞股份有限公司(美國) PFIZER INC. (US)  
美國
- (72)發明人：布朗 馬休 BROWN, MATTHEW FRANK (US)；芬威克 艾希利 FENWICK, ASHLEY EDWARD (GB)；佛蘭根 馬克 FLANAGAN, MARK EDWARD (US)；岡澤萊斯 安德利 GONZALES, ANDREA (US)；強森 堤蒙希 JOHNSON, TIMOTHY A. (US)；凱拉 尼路 KAILA, NEELU (US)；米頓弗萊 馬克 MITTON-FRY, MARK J. (US)；史特羅巴克 喬瑟夫 STROHBACH, JOSEPH WALTER (US)；添伯利克 魯斯 TENBRINK, RUTH E. (US)；特魯派克 約翰 TRZUPEK, JOHN DAVID (US)；安瓦拉 瑞歐曼德 UNWALLA, RAYOMAND JAL (US)；凡奎茲 麥可 VAZQUEZ, MICHAEL L. (US)；派瑞克 米海爾 PARIKH MIHIR D. (IN)
- (74)代理人：林志剛
- (56)參考文獻：  
TW 201125866A1 CN 102131812A
- 審查人員：吳祖漢
- 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 150 頁

## (54)名稱

吡咯並 [ 2 , 3 - D ] 嘓啉衍生物

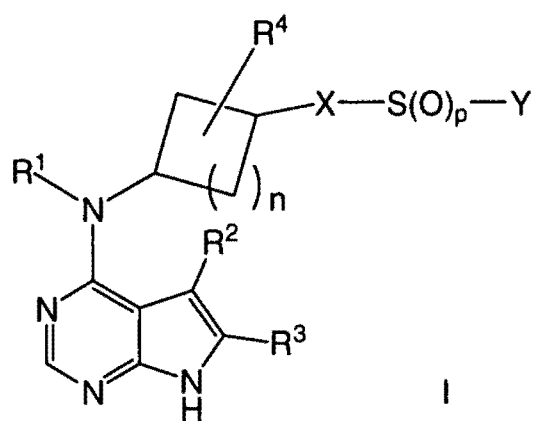
PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE DERIVATIVES

## (57)摘要

本發明揭示吡咯並[2,3-d]嘓啉衍生物，彼作為 Janus 激酶(JAK)抑制劑的用途，及含彼的藥學組成物。

Described herein are pyrrolo{2,3-d}pyrimidine derivatives, their use as Janus Kinase (JAK) inhibitors, and pharmaceutical compositions containing them.

式 I



I

## 發明摘要

※申請案號：103105469

※申請日：103年02月19日

※IPC分類：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

吡咯並[2,3-D]嘧啶衍生物

Pyrrolo [2,3-D] pyrimidine derivatives

【中文】

本發明揭示吡咯並[2,3-d]嘧啶衍生物，彼作為 Janus 激酶(JAK)抑制劑的用途，及含彼的藥學組成物。

【英文】

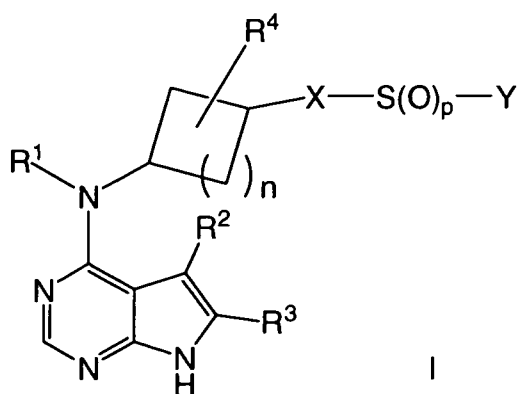
Described herein are pyrrolo{2,3-d}pyrimidine derivatives, their use as Janus Kinase (JAK) inhibitors, and pharmaceutical compositions containing them.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：  
式 I



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

吡咯並[2,3-D]嘧啶衍生物

Pyrrolo [2,3-D] pyrimidine derivatives

## 【技術領域】

[0001] 本發明提供藥學活性的吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物和類似物。此類化合物可用於抑制 Janus 激酶 (JAK)。本發明亦是有關包括此類化合物之組成物和製造此類化合物的方法，及用於治療和預防經 JAK 調節的病症之方法。

## 【先前技術】

[0002] 蛋白質激酶是一族催化蛋白質之特定殘基的磷酸化之酵素，大致分類為酪胺酸和絲胺酸/蘇胺酸激酶。由於突變、過度表現、或不適當調節、異常調節 (dysregulation) 或降調節 (deregulation)，以及生長因子或細胞激素的過度製造或製造不足所導致的不適當的激酶活性已經涉及許多疾病，包括但不限於癌症、心血管疾病、過敏、氣喘和其他呼吸道疾病、自體免疫疾病、炎症疾病、骨病、代謝失調症、及神經失調症和神經變性失調症 (例如阿滋海默症)。不適當的激酶活性觸發許多生物細胞反應，而這些生物細胞反應與涉及上述和相關疾病的細胞

生長、細胞分化、存活、凋亡、有絲分裂、細胞周期控制、和細胞遷移性有關。

[0003] 因此，蛋白質激酶已成為作為治療性介入標的之酵素的一個重要類別。特別地，細胞內蛋白質酪胺酸激酶的 JAK 家族(JAK1、JAK2、JAK3、和 Tyk2)在細胞激素訊息傳導上扮演重要的角色(Kisseleva et al., *Gene*, 2002, 285, 1; Yamaoka et al. *Genome Biology* 2004, 5, 253)。當細胞激素與其受體結合時，細胞激素活化 JAK，接著 JAK 磷酸化細胞激素受體，如此而產生訊息傳導分子的嵌合點(docking sites)，值得注意的是，最終導致基因表現之訊息傳導子和轉錄活化子(STAT)家族成員。許多細胞激素已知可活化 JAK 家族。這些細胞激素包含 IFN 家族(IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\omega$ 、Limitin、IFN- $\gamma$ 、IL-10、IL-19、IL-20、IL-22)、gp130 家族(IL-6、IL-11、OSM、LIF、CNTF、NNT-1/BSF-3、G-CSF、CT-1、瘦素、IL-12、IL-23)、 $\gamma$ C 家族(IL-2、IL-7、TSLP、IL-9、IL-15、IL-21、IL-4、IL-13)、IL-3 家族(IL-3、IL-5、GM-CSF)、單鏈家族(EPO、GH、PRL、TPO)、受體酪胺酸激酶(EGF、PDGF、CSF-1、HGF)、及 G-蛋白質偶合的受體(AT1)。

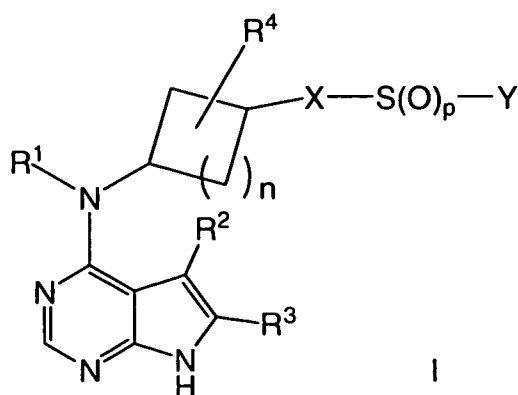
[0004] 仍然需要可有效和選擇性抑制特定的 JAK 酵素(特別是 JAK1 相對於 JAK2)之新穎化合物。JAK1 是 Janus 家族蛋白質激酶之一員，包含 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。JAK1 在所有組織中有不同程度的表現。許多細

胞激素受體經由下列組合之 JAK 激酶對而傳導訊息：  
 JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2、JAK2/TYK2 或  
 JAK2/JAK2。關於此，JAK1 是最廣泛的配對 JAK 激酶，  
 且是由  $\gamma$ -共同(IL-2R $\gamma$ )細胞激素受體、IL-6 受體家族、第  
 I、II 和 III 型受體家族和 IL-10 受體家族進行訊息傳導時  
 所必須的。動物研究已顯示，JAK1 是免疫系統的發展、  
 產生作用和體內平衡時所必須的。經由抑制 JAK1 激酶活  
 性而調節免疫活性證實可有用於治療多種免疫失調症  
 (Murray, P.J., J. Immunol., 178, 2623-2629 (2007) ;  
 Kisseleva, T., et al., Gene, 285, 1-24 (2002) ; O'Shea, J.  
 J., et al., Cell, 109, (suppl.) S121-S131 (2002))且同時避免  
 JAK2 依賴性的促紅血球生成素(EPO)和促血小板生成素  
 (TPO)之訊息傳導(Neubauer H., et al., Cell, 93(3), 397-409  
 (1998) ; Parganas E., et al., Cell, 93(3), 385-95 (1998))。

## 【發明內容】

### 發明總論

[0005] 本發明提供一種具有下列結構之式 I 所示化  
 合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中  $R^1$  是氫或  $C_1-C_4$  烷基，其中該烷基進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、羥基、甲氧基、胺基、 $CF_3$ 、和  $C_3-C_6$  環烷基； $R^2$  和  $R^3$  各自獨立地為氫、氖、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈全氟烷基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷氧基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈全氟烷氧基、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基羰基、芳基、雜芳基、(芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜環基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜環基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷氧基)羰基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)胺基-羰基胺基、或( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)胺基羰基； $R^4$  是選自氫、氖、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈全氟烷基、芳基、和烷基芳基； $X$  是選自  $--NH--$  和  $--CR_aR_b--$ ，其中 (a)  $R_a$  和  $R_b$  各自獨立地為氫、氖、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、(芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、(雜芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜環基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基，或 (b)  $R_a$  和  $R_b$  一起形成包含  $--(CR_cR_d)_j--$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立地為氫、氖、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、 $CN$ 、 $CF_3$ 、羥基、 $CONH_2$ 、或  $SO_2CH_3$ ； $Y$  是  $-A-R^5$ ，其中  $A$  是一鍵、 $--(CH_2)_k--$  或  $--(CD_2)_k--$ ，及  $R^5$  是  $C_1-C_6$  直鏈或

支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或  $--NR_aR_b$ ，或是帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氫、鹵基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $--OR_e$ 、 $--NR_eR_f$ 、 $--S(O)_pR_e$  和  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CONH_2$ 、和  $SO_2CH_3$ ，其中 (a)  $R_a$  和  $R_b$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、 $(C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、或  $(C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個  $R_c$  所取代，或 (b)  $R_a$  和  $R_b$  一起形成包含  $--(CR_cR_d)_j--$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、 $(C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、 $--OR_e$ 、 $--NR_eR_f$ 、或  $--S(O)_pR_e$ ；其中  $R_e$  和  $R_f$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、或  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、和  $CONH_2$ ； $j$  是 2、3、4 或 5； $k$  是 1、2、3 或 4； $p$  是 0、1 或 2；及  $n$  是 1 或 2。

[0006] 於其他方面，本發明亦提供：

包括藥學上可接受的載劑和式 I 所示化合物之藥學組成物；

治療包含下列病症或疾病的方法：肌炎、血管炎、天疱瘡、克隆氏症 (Crohn's disease)、狼瘡、腎炎、牛皮癬、多發性硬化、重鬱症、過敏、氣喘、修格連氏乾燥症候群 (Sjogren's disease)、乾眼症候群、移植排斥、癌症、炎性腸症、敗血性休克、心肺功能障礙、急性呼吸道疾病、或惡病質，該方法包括予需要的患者投服治療有效量之一種式 I 所示化合物或其藥學上可接受的鹽；

治療包含下列病症或疾病的方法：異位性皮膚炎、濕疹、牛皮癬、硬皮症、狼瘡、瘙癢、其他瘙癢症、過敏反應包含哺乳動物的過敏性皮膚炎、馬的過敏性疾病包含叮咬過敏症、夏季濕疹、馬甜癢症 (sweet itch)、馬慢性肺氣腫、氣道炎性疾病、復發性氣道阻塞、氣道過度敏感、和慢性阻塞性肺部疾病，該方法包括予需要的哺乳動物投服治療有效量之式 I 所示化合物、或其藥學上可接受的鹽；及

製造本發明化合物的方法。將由下列說明(僅作為範例)對本發明有進一步的了解。本發明是有關一類吡咯並 [2,3-d] 嘧啶衍生物。特別地，本發明是有關可用作為 JAK (特別是 JAK1) 的抑制劑之吡咯並 [2,3-d] 嘧啶化合物。然而本發明並不因而受限，經由下列討論及實施例將可對本發明的各方面獲得了解。

[0007] “烷基”乙辭，單獨或組合，意指式  $C_nH_{2n+1}$  所

示之非環狀的飽和烴基，其可為直鏈或支鏈。此基團的範例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基和己基。除非特別指明，烷基包含 1 至 6 個碳原子。烷基和各種其他的含烴基團的碳原子含量是由表示該基團中之碳原子的上限值或下限值之字首所指明，換言之，字首  $C_i-C_j$  表示具有整數“i”至“j”(含)個碳原子之基團。因此，例如， $C_1-C_6$  烷基意指具有 1 至 6 個碳原子(含)的烷基。

[0008] 本文中，“羥基”乙辭意指 OH 自由基。“雜環基”乙辭意指飽和或部份飽和(即，非芳族)雜環且其可經由環氮原子而連結(當雜環是連結至碳原子的情況)，或經由環碳原子而連結(所有的情況)。同樣地，當被取代時，取代基可位於一個環氮原子上(如果該取代基是經由碳原子而連結時)或位於一個環碳原子上(所有的情況)。其明確實例包含環氧乙烷基、氮雜環丙烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、四氫吡喃基、哌啉基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、哌嗪基、氮雜環庚烷基(azepanyl)、氧雜環庚烷基(oxepanyl)、氧氮雜環庚烷基(oxazepanyl)和二氮雜環庚三烯基(diazepinyl)。

[0009] “芳基”乙辭意指可經由環碳原子而連結之芳族單環或雙環的烴。同樣地，當被取代時，取代基可位於一個環碳原子上。其明確範例包含苯基、甲苯基、二甲苯基、三甲基苯基、和萘基。芳基取代基的範例包含烷基、羥基、鹵基、腈基(nitrile)、烷氧基、三氟甲基、羧醯胺

基、SO<sub>2</sub>Me、苄基、和經取代的苄基。

[0010] “雜芳基”乙辭意指芳族雜環，且其可經由環碳原子而連結(所有的情況)或經由具有適合的價數的環氮原子而連結(當該雜環是連結至碳原子時)。同樣地，當被取代時，取代基可位於一個環碳原子上(所有的情況)或位於一個具有適合的價數的環氮原子上(如果該取代基是經由碳原子而連結時)而連結。其明確範例包含噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基和吡嗪基。“環烷基”乙辭意指C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub>所示之單環的飽和烴基。其範例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、和環庚基。除非特別指明，環烷基包含3至8個碳原子。

[0011] “鹵基”和“鹵素”乙辭意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0012] “哺乳動物”乙辭意指人類、家畜或伴侶動物。

[0013] “伴侶動物”乙辭意指以寵物或家居動物形式飼養之動物。伴侶動物的範例包含狗、貓、和嚙齒類(包含倉鼠、天竺鼠、沙鼠等)、兔、雪貂和鳥類。

[0014] “家畜”乙辭意指於農業設備中飼養或哺育以形成產品(例如食物或纖維)或用於勞動的動物。於一些體系中，家畜適合於被哺乳動物(例如人類)所消費。家畜動物的範例包含牛、山羊、馬、豬、綿羊(包含羔羊)、和兔，以及禽類(例如雞、鴨和火雞)。

[0015] “治療”乙辭意指減緩與疾病、失調症或病症有關的症狀，或停止這些症狀的進一步發展或惡化。決定於患者的疾病或病症，本文中之“治療”乙辭可包含治癒、緩和及預防性治療之一或多者。治療可亦包含投服本發明的藥學調合物且結合其他種治療。

[0016] “治療有效”乙辭表示藥劑預防或改善疾病的嚴重程度且同時避免通常與交替治療有關的不良副作用之能力。“治療有效”乙辭之定義等同於“有效於治療、預防、或減緩”用語，且二者係用於界定用於組合治療的各個藥劑達到優於以個別藥劑本身治療之改善癌症、心血管疾病、或疼痛和發炎的嚴重程度和發病頻率的目標且同時避免通常與交替治療有關的不良副作用之劑量。

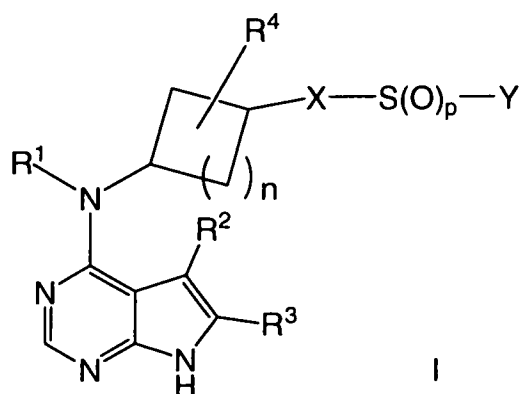
[0017] “藥學上可接受”意指適合用於哺乳動物、伴侶動物或家畜動物。

[0018] 如果取代基描述為“各自獨立地選擇”自一群組時，則各個取代基是彼此獨立地選擇。因而各個取代基可與其他取代基相同或不相同。

#### 發明之詳細說明

[0019] 本發明係有關可作為用於治療與 JAK1 的異常調節(dysregulation)相關的疾病和病症之選擇性 JAK1 調節劑的新穎化合物。本發明另外提供包含所述 JAK1 調節劑的藥學組成物以及治療和/或預防所述疾病和病症之方法。因此，本發明提供一種具有下列結構之式 I 所示化合

物：

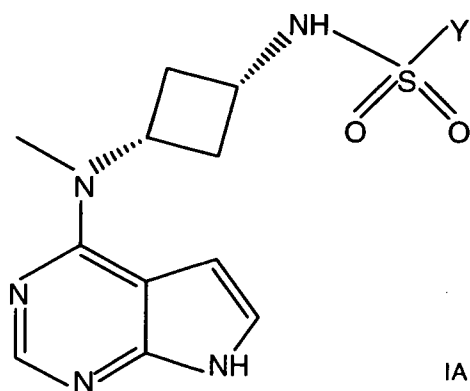


或其藥學上可接受的鹽，其中  $R^1$  是氫或  $C_1-C_4$  烷基，其中該烷基進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、羥基、甲氧基、胺基、 $CF_3$ 、和  $C_3-C_6$  環烷基； $R^2$  和  $R^3$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈全氟烷基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷氧基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈全氟烷氧基、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基羰基、芳基、雜芳基、(芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜環基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜環基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷氧基)羰基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)胺基-羰基胺基、或( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)胺基羰基； $R^4$  是選自氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈全氟烷基、芳基、和烷基芳基；X 是選自 --NH-- 和 -- $CR_aR_b$ --，其中(a)  $R_a$  和  $R_b$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、(芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、(雜芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜環

基)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基，或(b) R<sub>a</sub>和 R<sub>b</sub>一起形成包含 --(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>j</sub>--的鏈，其中 R<sub>c</sub>和 R<sub>d</sub>各自獨立地為氫、氘、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基、芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、CN、CF<sub>3</sub>、羥基、CONH<sub>2</sub>、或 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；Y 是 -A-R<sup>5</sup>，其中 A 是一鍵、--(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>--或--(CD<sub>2</sub>)<sub>k</sub>--，及 R<sup>5</sup>是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、芳基、或--NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，或是帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、芳基、或單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氘、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、CF<sub>3</sub>、--OR<sub>e</sub>、--NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>、--S(O)<sub>p</sub>R<sub>e</sub>和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、CONH<sub>2</sub>、和 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，其中(a) R<sub>a</sub>和 R<sub>b</sub>各自獨立地為氫、氘、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基)雜芳基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個 R<sub>c</sub>所取代，或(b) R<sub>a</sub>和 R<sub>b</sub>一起形成包含 --(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>j</sub>--的鏈，其中 R<sub>c</sub>和 R<sub>d</sub>各自獨立地為氫、氘、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基、芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、CN、羥基、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、--OR<sub>e</sub>、--NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>、或--S(O)<sub>p</sub>R<sub>e</sub>；其中 R<sub>e</sub>和 R<sub>f</sub>各

自獨立地為氫、氘、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、或  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、和  $CONH_2$ ； $j$  是 2、3、4 或 5； $k$  是 1、2、3 或 4； $p$  是 0、1 或 2；及  $n$  是 1 或 2。

[0020] 於一體系中，本發明提供一種具有下列結構之式 IA 所示化合物：



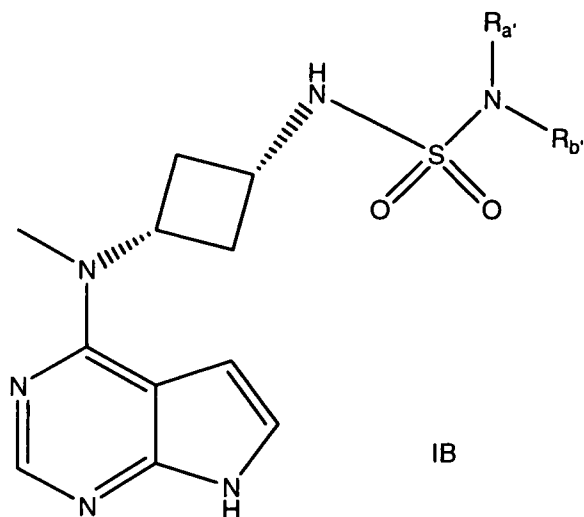
或其藥學上可接受的鹽，其中  $Y$  是  $-A-R^5$ ，其中  $A$  是一鍵、 $-(CH_2)_k-$  或  $-(CD_2)_k-$ ，及  $R^5$  是  $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或  $-NR_aR_b$ ，或是帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氘、鹵基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-S(O)_pR_e$  和  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CONH_2$ 、和  $SO_2CH_3$ ，其中 (a)  $R_a$  和  $R_b$  各自獨立地為氫、

氬、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、或( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個  $R_c$  所取代，或(b)  $R_a$  和  $R_b$  一起形成包含  $--(CR_cR_d)_j--$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立地為氬、氬、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、 $--OR_e$ 、 $--NR_eR_f$ 、或  $--S(O)_pR_e$ ；其中  $R_e$  和  $R_f$  各自獨立地為氬、氬、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、或  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、和  $CONH_2$ ； $j$  是 2、3、4 或 5； $k$  是 1、2、3 或 4；及  $p$  是 0、1 或 2。

[0021] 於一體系中，本發明提供一種式 IA 所示化合物，其中 A 是一鍵，及  $R^5$  是  $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基或芳基。於另一體系中，本發明提供一種式 IA 所示化合物，其中 A 是一鍵或  $--(CH_2)_k--$ ，及  $R^5$  是  $C_3-C_6$  環烷基，其中該  $C_3-C_6$  環烷基進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、和 CN，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CONH_2$ 、和  $SO_2CH_3$ ；其中  $k$  是 1、2 或 3。於又另一體系中，本發明提供一種式 IA 所示化合物，其中 A 是一鍵或  $--(CH_2)_k--$ ，及  $R^5$  是帶有 1 至 3 個各自獨立地

選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氫、鹵基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $--NR_aR_b$ 、 $--OR_c$ 、 $--S(O)_pR_c$  和  $C_3-C_6$  環烷基；其中  $k$  是 1、2 或 3。

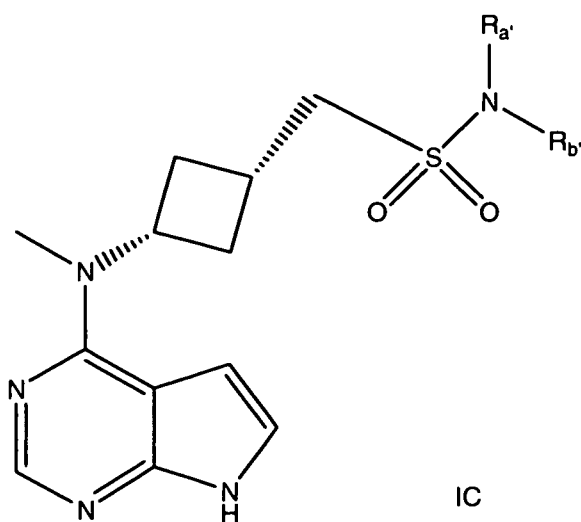
[0022] 於另一體系中，本發明提供一種具有下列結構之式 IB 所示化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中 (a)  $R_a'$  和  $R_b'$  各自獨立地為氫、鹵、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、或( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個  $R_c$  所取代，或 (b)  $R_a'$  和  $R_b'$  一起形成包含  $--(CR_cR_d)_j--$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立地為氫、鹵、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、CN、羥基、

$\text{CF}_3$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $-\text{OR}_e$ 、 $-\text{NR}_e\text{R}_f$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_e$ ；其中  $\text{R}_e$  和  $\text{R}_f$  各自獨立地為氫、氘、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  直鏈或支鏈烷基、或  $\text{C}_3\text{-C}_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、 $\text{CN}$ 、羥基、 $\text{CF}_3$ 、和  $\text{CONH}_2$ ；或 (c)  $\text{R}_a$  和  $\text{R}_b$  一起形成帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氘、鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  直鏈或支鏈烷基、 $\text{CN}$ 、羥基、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OR}_e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_e$  和  $\text{C}_3\text{-C}_6$  環烷基； $j$  是 2、3、4 或 5；及  $p$  是 0、1 或 2。

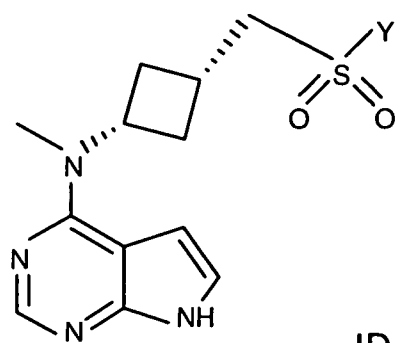
[0023] 於另一體系中，本發明提供一種具有下列結構之式 IC 所示化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中 (a)  $\text{R}_a$  和  $\text{R}_b$  各自獨立地為氫、氘、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  直鏈或支鏈烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  環烷基、芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、或  $(\text{C}_1\text{-C}_6$  直鏈或支

鏈烷基)雜芳基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個  $R_c$  所取代，或(b)  $R_a$  和  $R_b$  一起形成包含  $--(CR_cR_d)_j--$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立地為氫、氖、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、 $(C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、 $--OR_e$ 、 $--NR_eR_f$ 、或  $--S(O)_pR_e$ ；其中  $R_e$  和  $R_f$  各自獨立地為氫、氖、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、或  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、和  $CONH_2$ ；或(c)  $R_a$  和  $R_b$  一起形成帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氖、鹵基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $--NR_aR_b$ 、 $--OR_e$ 、 $--S(O)_pR_e$  和  $C_3-C_6$  環烷基； $j$  是 2、3、4 或 5；及  $p$  是 0、1 或 2。

[0024] 於另一體系中，本發明提供一種具有下列結構之式 ID 所示化合物：



ID

或其藥學上可接受的鹽，其中

Y 是  $-AR^5$ ，其中 A 是一鍵或  $--(CH_2)_k--$ ，及  $R^5$  是  $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基，或是帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氫、鹵基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $--NR_aR_b$ 、 $--OR_e$ 、 $--S(O)_pR_e$  和  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CONH_2$ 、和  $SO_2CH_3$ ，其中 (a)  $R_a$  和  $R_b$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、(芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、(雜芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜環基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個  $R_c$  所取代，或 (b)  $R_a$  和  $R_b$  一起形成包含  $--(CR_cR_d)_j--$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、 $--OR_e$ 、 $--NR_eR_f$ 、或  $--S(O)_pR_e$ ；其中  $R_e$  和  $R_f$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、或  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取

代：鹵基、CN、羥基、CF<sub>3</sub>、和 CONH<sub>2</sub>；*j* 是 2、3、4 或 5；*k* 是 1、2 或 3；及 *p* 是 0、1 或 2。於一體系中，本發明提供式 I 所示化合物 D，其中 R<sup>5</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直鏈或支鏈烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基。

[0025] 於另一體系中，本發明提供式 ID 所示化合物，其中 A 是一鍵或 --(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>--，及 R<sup>5</sup> 是帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、芳基、或單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氬、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、CF<sub>3</sub>、--NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、--OR<sub>e</sub>、--S(O)<sub>p</sub>R<sub>e</sub> 和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基；其中 R<sub>e</sub> 和 R<sub>f</sub> 各自獨立地為氬、鹵、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直鏈或支鏈烷基、或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、CF<sub>3</sub>、和 CONH<sub>2</sub>；*k* 是 1、2 或 3；及 *p* 是 0、1 或 2。於另一體系中，本發明提供式 I 所示化合物，其中 R<sup>5</sup> 是帶有 1 或 2 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和的環結構。於其他體系中，本發明提供式 I 所示化合物，其中 R<sup>5</sup> 是咪喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、噁唑基、氮雜環丁烷基、哌啶基或噻唑基，且其任意地經 1 或 2 個甲基取代。

[0026] 於另一體系中，本發明提供選自由下列組成的群組之化合物：

4-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}吡啶-2-磺醯胺；

2,2,2-三氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-乙烷磺醯胺；

2-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-丙烷-1-磺醯胺；

N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}丙烷-1-磺醯胺；

1-環丙基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-甲烷磺醯胺；

N-{順式-3-[(丁磺醯基)甲基]環丁基}-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

1-環丙基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-氮雜環丁烷-3-磺醯胺；

3-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

(1R,5S)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-磺醯胺；

(3R)-3-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-吡咯啶-1-磺醯胺；

(3S)-3-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-吡咯啶-1-磺醯胺；

N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1-(氧雜環丁烷-3-基)甲烷-磺醯胺；

1-(3,3-二氟環丁基)-N-{\順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷-磺醯胺；

反式-3-(氰基甲基)-N-{\順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺；

順式-3-(氰基甲基)-N-{\順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷-磺醯胺；

N-[順式-3-({[(3,3-二氟環丁基)甲基]磺醯基}甲基)環丁基]-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

(1S,5S)-1-氰基-N-{\順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

(1R,5R)-1-氰基-N-{\順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

(3R)-1-[({\順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]吡咯啉-3-甲脞；

1-[({\順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇；

N-(順式-3-{{[(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基]甲基}環丁基})-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

(3S)-1-[({\順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]吡咯啉-3-甲脞；

N-(順式-3-{{[(3-氯-4-氟苯基)磺醯基]甲基}環丁基})-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-(順式-3-{{[(2-環丙基乙基)磺醯基]甲基}環丁基})-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-甲基-N-[順式-3-({[1-(丙-2-基)吡咯啉-3-基]磺醯基}甲基)環丁基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3,3-二氟-N-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-環丁烷-磺醯胺}；

1-[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]-N-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-甲烷磺醯胺}；

順式-3-(氰基甲基)-3-甲基-N-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-環丁烷磺醯胺}；

反式-3-(氰基甲基)-3-甲基-N-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺}；

N-(2-氰基乙基)-N-甲基-N'-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}磺醯二胺(sulfuric diamide)}；

N-{{(1S,3R)-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環戊基}丙烷-1-磺醯胺}；

3-(2-羥基丙-2-基)-N-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯-磺醯胺}；

N-(環丙基甲基)-N'-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}磺醯二胺}；

N-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-4-(1H-吡啶-3-基)哌啶-1-磺醯胺}；

2-甲基-N-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-2,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡啶-5(4H)-磺醯胺}；

2-[[{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]

環丁基}甲基)磺醯基]吡啶-4-甲脞；

(1S,3S)-3-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]環戊烷甲脞；

(1R,3R)-3-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]環戊烷甲脞；

1-環丙基-N-{反式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-甲烷磺醯胺；

3-氰基-N-{反式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-吡咯啉-1-磺醯胺；

N-甲基-N-{反式-3-[(丙磺醯基)甲基]環丁基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；及，

2-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1,3-噁唑-5-磺醯胺；或其藥學上可接受的鹽。

[0027] 於另一體系中，本發明提供選自由下列組成的群組之化合物：

1-(3,3-二氟環丁基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷磺醯胺；

反式-3-(氰基甲基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺；

N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}丙烷-1-磺醯胺；

3,3-二氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-環丁烷-磺醯胺；及

N-{(1S,3R)-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環戊基}丙烷-1-磺醯胺；或其藥學上可接受的鹽。

[0028] 於其他體系中，本發明提供選自由下列組成的群組之化合物：

(3R)-3-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}吡咯啶-1-磺醯胺；

(1R,5S)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-磺醯胺；

(1S,5S)-1-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

N-(2-氰基乙基)-N-甲基-N'-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}磺醯二胺；及

2-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-2,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡啶-5(4H)-磺醯胺；或其藥學上可接受的鹽。

[0029] 於另一體系中，本發明提供選自由下列組成的群組之化合物：

(3R)-1-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基)甲基]磺醯基]吡咯啶-3-甲脞；

1-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基)甲基]磺醯基]-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇；

N-(順式-3-[(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基]甲基)環丁基)-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；及

(3S)-1-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)

胺基]環丁基}甲基)磺醯基]吡咯啉-3-甲脞；

或其藥學上可接受的鹽。

[0030] 於又另一體系中，本發明提供選自由下列組成的群組之化合物：

(1R,3R)-3-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]環戊烷甲脞；

(1S,3S)-3-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]環戊烷甲脞；

2-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]吡啶-4-甲脞；

N-[順式-3-[(3,3-二氟環丁基)甲基]磺醯基}甲基]環丁基]-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；及

N-{順式-3-[(丁磺醯基)甲基]環丁基}-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；或其藥學上可接受的鹽。

[0031] 特別佳的體系包含 2-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1,3-噻唑-5-磺醯胺；N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-丙烷-1-磺醯胺；N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1-氧雜環丁烷-3-基甲烷磺醯胺；1-(3,3-二氟環丁基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-甲烷磺醯胺；3,3-二氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺；反式-3-(氟基甲基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-環丁烷磺醯胺；

(1S,5S)-1-氰基-N-{\順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；及(3S)-1-[(\順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基)甲基)磺醯基]吡咯啉-3-甲腈；或其藥學上可接受的鹽。

[0032] 本發明亦提供一種藥學或獸醫組成物，其包括一種式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物，或其藥學上可接受的鹽，及藥學上可接受的載劑。

[0033] 本發明亦提供一種治療患者之與 JAK (特別是 JAK1) 的異常調節(dysregulation)相關的失調症或病症之方法，其包括投服予該患者治療有效量之具有式 I、IA、IB、IC 或 ID 的結構之化合物，或其藥學上可接受的鹽。於一些體系中，以該方法治療的失調症或病症是選自類風濕性關節炎、肌炎、血管炎、天疱瘡、克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、阿滋海默症、狼瘡、腎炎、牛皮癬、異位性皮膚炎、自體免疫甲狀腺病、多發性硬化、重鬱症、過敏、氣喘、修格連氏乾燥症候群(Sjogren's disease)、乾眼症候群、器官移植排斥、異種器官移植、第 I 型糖尿病和糖尿病併發症、癌症、白血病、T 細胞急性淋巴細胞白血病、成人 T 細胞白血病、活化 B-細胞樣瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、炎性腸症、敗血性休克、心肺功能障礙、慢性阻塞性肺病、急性呼吸道疾病、和惡病質，該方法包括將有效量之包含式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物的組成物投服至患者之步驟。於一些體系中，根據

所述之方法的治療有效量係為 0.01 mg/kg 體重/天至 100 mg/kg 體重/天。於一些其他體系中，根據所述之方法的治療有效量係為 0.1 mg/kg 體重/天至 10 mg/kg 體重/天。在實施所述之方法時，式 I 所示化合物較佳是選自 N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-丙烷-1-磺醯胺；N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1-氧雜環丁烷-3-基甲烷磺醯胺；1-(3,3-二氟環丁基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-甲烷磺醯胺；3,3-二氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺；反式-3-(氟基甲基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-環丁烷磺醯胺；(1S,5S)-1-氟基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；及(3S)-1-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基)甲基)磺醯基]吡咯啉-3-甲腈；或其藥學上可接受的鹽。

[0034] 本發明另外提供一種治療或預防選自異位性皮膚炎、濕疹、硬皮症、瘙癢、其他瘙癢症、過敏反應包含哺乳動物的過敏性皮膚炎、馬的過敏性疾病包含叮咬過敏症、夏季濕疹、馬甜癢症(sweet itch)、馬慢性肺氣腫、氣道炎性疾病、復發性氣道阻塞、和氣道過度敏感之失調症或病症的方法，其包括予需要的哺乳動物投服治療有效量之式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物，或其藥學上可接受的鹽。

[0035] 於一些體系中，根據所述之方法的治療有效量係為 0.01 mg/kg 體重/天至 100 mg/kg 體重/天。於一些其他體系中，根據所述之方法的治療有效量係為 0.1 mg/kg 體重/天至 10 mg/kg 體重/天。根據所述之方法，經本發明化合物治療的哺乳動物是選自伴侶動物、狗、和家畜。於一些體系中，根據所述方法之式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物，或其藥學上可接受的鹽，可經由口、胃腸外、或局部途徑投服。在實施所述之方法時，式 I 所示化合物較佳是選自 N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-丙烷-1-磺醯胺；N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1-氧雜環丁烷-3-基甲烷磺醯胺；1-(3,3-二氟環丁基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷磺醯胺；3,3-二氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺；反式-3-(氰基甲基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-環丁烷磺醯胺；(1S,5S)-1-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；及(3S)-1-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基)甲基)磺醯基]吡咯啉-3-甲脞；或其藥學上可接受的鹽。

[0036] 具有相同的分子式但其原子鍵結的性質或順序或原子的空間排列不同之化合物稱為“異構物”。原子的空間排列不同之異構物稱為“立體異構物”。熟悉此項技術

人士均明白式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物可以順式-和反式-非掌性非鏡像異構物的形式存在。

[0037] 本文所述的化合物之所有異構物(例如順式-、反式-、或非鏡像異構物)單獨或其任何混合物均涵蓋在所述化合物的範圍內。所有這些形態，包含鏡像異構物、非鏡像異構物、順式(cis)、反式(trans)、同側(syn)、反側(anti)、溶劑合物(包含水合物)、互變異構物、及其混合物，均涵蓋在所述化合物的範圍內。立體異構混合物，例如非鏡像異構物的混合物，可以習知方式利用適合的分離方法而分離成其對應的異構物。非鏡像異構混合物例如可利用分步結晶、層析法、溶劑分配法、和類似的步驟而分離成個別的非鏡像異構物。此分離可發生於起始化合物之一者的層次或發生於式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物本身。鏡像異構物可經由形成非鏡像異構鹽而分離(例如利用與鏡像異構純質的掌性酸形成鹽)，或使用帶有掌性配位基的層析受質利用層析法(例如 HPLC)而分離。

[0038] 在治療哺乳動物的失調症之治療用途方面，本發明化合物或其藥學組成物可經由口、胃腸外、局部、直腸、黏膜、或小腸投服。胃腸外投服包含間接注射以產生全身效果或直接注射至患病的部位。局部投服包含可輕易地由局部施用而到達的皮膚或器官之治療，例如眼或耳。亦包含經皮輸送以產生全身效果。直腸投服包括栓劑的形式。較佳的投服途徑是經口和胃腸外。

[0039] 式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物之藥學上

可接受的鹽包含其酸加成鹽和鹼鹽。適合的酸加成鹽係由可形成無毒性鹽的酸所形成。其範例包含乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽(camsylate)、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽(cyclamate)、乙二磺酸鹽(edisylate)、乙磺酸鹽(esylate)、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(gluceptate)、葡糖酸鹽(gluconate)、葡糖醛酸鹽(glucuronate)、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽(2-napsylate)、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽(orotate)、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦穀胺酸鹽(pyroglutamate)、蔗糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽和羥萘酸鹽(xinofate)。

[0040] 適合的鹼鹽係由可形成無毒性鹽的鹼所形成。其範例包含鋁、精胺酸、N-雙苄乙二胺(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二醇胺、甘胺酸、賴胺酸、鎂、葡甲胺(meglumine)、乙醇胺(olamine)、鉀、鈉、胺基丁三醇(tromethamine)和鋅的鹽類。

[0041] 可亦形成酸和鹼的半鹽(hemisalts)，例如，半硫酸鹽(hemisulphate)和半鈣鹽。適合的鹽類之評論參見

Stahl 和 Wermuth 之 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Wiley-VCH, 2002)。

[0042] 式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物之藥學上可接受的鹽可以分別經由下列三種方法中之一者而分別製得：(i) 令式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物與所欲的酸或鹼反應；(ii) 自式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物之適合的前驅物除去酸或鹼不安定的保護基，或使用所欲的酸或鹼對適合的環狀前驅物(例如內酯或內醯胺)進行開環反應；或(iii) 藉由與適合的酸或鹼反應或利用適合的離子交換柱將式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物的一種鹽轉換成另一種鹽。所有三種反應通常是於溶液中進行。所得的鹽可沉澱出並利用過濾而收集或可利用蒸發溶劑的方式回收。所得的鹽之離子化程度可由完全離子化變化至幾乎未離子化。

[0043] 本發明的藥學組成物可利用先前技藝習知的方法製備，例如，利用慣用的混合、溶解、粒化、製成糖衣藥丸、研磨(levigating)、乳化、包封、包埋(entrapping)、冷凍乾燥法或噴霧乾燥。

[0044] 根據本發明所用之藥學組成物可依慣用的方法使用一或多種藥學上可接受的載體而製備，而該載體包括賦形劑和助劑且有利於將活性化合物加工成藥學上可使用的製劑。適合的調和物是決定於所擇的投服途徑。藥學上可接受的賦形劑和載體大致上已為熟悉此項技術人士所習知，因而涵蓋在本發明的範圍內。所述的賦形劑和載體

揭示於，例如，“Remington's Pharmaceutical Sciences”，Mack Pub. Co., New Jersey (1991)。本發明的調合物可設計成短效型、快速釋外型、長效型、和控釋型。因此，藥學調合物亦可調配成控釋型或緩釋形式。

[0045] 適合用於本發明的藥學組成物包括其中含有足量之活性成份以達到所欲的目的(即控制或治療失調症或疾病)之組成物。更詳言之，治療有效量意指可有效地預防、減輕或改善疾病的症狀/徵兆或延長被治療患者的存活之化合物的量。

[0046] 活性成份(本發明化合物)於藥學組成物和其單位劑型中的量可依據投服方式、特定化合物的潛力及所欲的濃度而廣泛地變化或調整。治療有效量的決定是在熟悉此項技術人士的能力範圍內。通常，活性成份的量是為組成物之 0.01 重量%至 99 重量%。

[0047] 一般而言，活性成份的治療有效劑量範圍將為約 0.01 至約 100 mg/kg 體重/天，較佳約 0.1 至約 10 mg/kg 體重/天，更佳約 0.3 至 3 mg/kg 體重/天，又更佳約 0.3 至 1.5 mg/kg 體重/天。須明白的是，劑量可根據個別患者的要求及待治療的失調症或疾病的嚴重程度而變化。

[0048] 所欲的劑量可便利地以於適合的間隔投服(例如，以每日二、三、四或多個亞劑量投服)之單一劑量或分劑量的形式呈現。亞劑量本身可進一步分成，例如，許多不連續鬆散分開的投服劑量；例如由吹藥器產生的多重吸入劑量或以施用數滴至眼睛的方式。

[0049] 此外，須明白的是，為了快速達到所欲的血漿濃度，起始投服劑量可能增加至超出上限。反之，起始劑量可能低於最佳劑量，且治療期間內的每日劑量可根據特定狀況而漸漸增加。必要時，每日劑量亦可分割成多重劑量以供，例如，每日投服二至四次。

[0050] 本發明化合物係有關可用作為 Janus 激酶抑制劑 (JAK-i) 之吡咯並 [2,3-d] 嘧啶化合物。這些化合物可用作為有關治療或預防選自下列的失調症或病症之治療劑：類風濕性關節炎、肌炎、血管炎、天疱瘡、克隆氏症 (Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、阿滋海默症、狼瘡、腎炎、牛皮癬、異位性皮膚炎、自體免疫甲狀腺病、多發性硬化、重鬱症、過敏、氣喘、修格連氏乾燥症候群 (Sjogren's disease)、乾眼症候群、器官移植排斥、異種器官移植、第 I 型糖尿病和糖尿病併發症、癌症、白血病、T 細胞急性淋巴細胞白血病、成人 T 細胞白血病、活化 B-細胞樣瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、炎性腸症、敗血性休克、心肺功能障礙、慢性阻塞性肺病、急性呼吸道疾病、惡病質、和希望能免疫抑制/免疫調節的其他適應症，其包括將有效量的本發明化合物投服至患者的步驟。

[0051] 這些實質上需要安全和有效的試劑以控制與 JAK 相關的失調症，例如人類和動物之異位性皮膚炎。治療動物的異位性皮膚炎之市場目前主要是皮質類固醇，其於動物上造成令人苦惱和非所欲的副作用，特別是伴侶動物，例如狗類。亦可使用抗組織胺，但效果較差。環孢菌

素的犬類調合物(ATOPICA™)是目前市場上用於異位性皮膚炎，但其價格昂貴且效力開始較慢。此外，ATOPICA™有胃腸道耐受性的問題。本發明化合物是 JAK 抑制劑，且對 JAK1 具有選擇性效力。這些化合物預期可對類固醇的使用提供替代品，及對殘存於異位性皮膚炎或在除去過敏原或致病物(例如跳蚤過敏性皮膚炎中之跳蚤)之後緩慢退去的慢性瘙癢和發炎提出解決方法。

[0052] 本發明化合物可以藥學上可接受的形式單獨投服或與一或多種可調節哺乳動物免疫系統之額外的藥劑或與消炎劑一起合併投服。這些藥劑可包含但不限於環孢菌素 A (例如 Sandimmune™ 或 Neoral™)、雷帕黴素(rapamycin)、FK-506 (tacrolimus)、來氟米特(leflunomide)、去氧精胍啉(deoxyspergualin)、黴酚酸酯(mycophenolate) (例如 Cellcept™)、硫唑嘌呤(azathioprine) (例如 Imuran™)、達利珠單抗(daclizumab) (例如 Zenapax™)、OKT3 (例如 Orthocolone™)、AtGam、阿斯匹靈、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、布洛芬(ibuprofen)、納普生(naproxen)、匹洛西卡(piroxicam)、和消炎性類固醇(例如潑尼松龍(prednisolone)或地塞米松(dexamethasone))。這些藥劑可根據熟悉此項技術人士習知之標準藥學慣例，以相同或分開的劑型之一部份，經由相同或不同的投服途徑，及按相同或不同的投服時間表投服。

[0053] 因此，本發明提供一種治療或預防患者(例如

人類或非人類哺乳動物)之與 JAK 相關的疾病、病症或失調症之方法，其包括予患者投服有效量之一或多種文中所述的化合物。可被治療之適合的對象包含馴養或野生的動物，伴侶動物，例如狗、貓、馬等；家畜，包含牛和其他反芻動物、豬、家禽、兔類等；靈長類，例如猴類，例如恆河猴 (rhesus monkeys) 和石蟹猴 (Cynomolgus monkeys) (亦稱為食蟹猴或長尾猴)、美洲狨猴 (marmosets)、絹毛猴 (tamarins)、黑猩猩 (chimpanzees)、獼猴等；及齧齒動物，例如大鼠、小鼠、沙鼠、天竺鼠等。於一體系中，該化合物是以藥學上可接受的形式，任意地於藥學上可接受的載劑中加以投服。

[0054] 預期對 JAK 途徑的選擇性靶定或 JAK 激酶的調節 (特別是 JAK1) 具有治療功效之病症包含、關節炎、氣喘、自體免疫疾病、癌症或腫瘤、糖尿病、一些眼睛疾病、失調症或病症、炎症、腸發炎、過敏或病症、神經變性疾病、牛皮癬、和移植排斥。可由選擇性抑制 JAK1 而得到利益的病症將於下文中作更詳細的討論。

[0055] 因此，式 I、IA、IB、IC 或 ID 所示化合物，或其藥學上可接受的鹽，及其藥學組成物可用於治療許多例如下列的病症或疾病：

[0056] 關節炎，包含類風濕性關節炎、幼年型關節炎、和牛皮癬性關節炎；

[0057] 自體免疫疾病或失調症，包含單一種器官或單一種細胞類型自體免疫失調症，例如橋本氏甲狀腺炎

(Hashimoto's thyroiditis)、自體免疫溶血性貧血、惡性貧血的自體免疫性萎縮性胃炎、自體免疫性腦脊髓炎、自體免疫性睪丸炎、Goodpasture 氏病、自體免疫性血小板減少症、交感性眼炎、重症肌無力、Graves 氏病、原發性膽汁肝硬化、慢性侵襲性肝炎、潰瘍性結腸炎和膜性腎小球病、涉及全身性自體免疫失調症者(例如全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、薛格連氏症候群 (Sjogren's syndrome)、雷德氏症候群 (Reiter's syndrome)、多發性肌炎-皮肌炎、全身性硬化、結節性多動脈炎、多發性硬化和大炮性類天皰瘡)、及其他 O-細胞(體液)型或 T-細胞型自體免疫疾病(包含 Cogan 氏症候群)、僵直性脊椎炎、韋格納肉芽腫 (Wegener's granulomatosis)、自體免疫性脫髮、第 I 型糖尿病或幼年發病型糖尿病、或甲狀腺炎；

[0058] 癌症或腫瘤，包含消化道/胃腸道癌、結直腸癌、肝癌、皮膚癌(包含肥大細胞瘤和鱗狀上皮細胞癌)、乳房和乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、淋巴癌、白血病(包含急性骨髓細胞性白血病和慢性骨髓細胞性白血病)、腎癌、肺癌、肌瘤、骨癌、膀胱癌、腦癌、黑色素瘤(包含口腔和轉移性黑色素瘤)、卡波濟氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、骨髓瘤(包含多發性骨髓瘤)、骨髓增生性失調症、增生性糖尿病視網膜病變、或與血管新生相關的失調症(包含實體腫瘤)；

[0059] 糖尿病，包含第 I 型糖尿病或糖尿病併發症；

[0060] 眼睛疾病、失調症或病症，包含眼睛的自體免疫疾病、角膜結膜炎、春季結膜炎、葡萄膜炎(包含白塞氏(Behcet)病葡萄膜炎和晶狀體引發的葡萄膜炎)、角膜炎、皰疹病毒性角膜炎、圓錐形角膜炎、角膜內皮營養不良、角膜白斑、眼天皰瘡、莫倫氏潰瘍(Mooren's ulcer)、鞏膜炎、葛瑞夫茲氏眼病變(Grave's ophthalmopathy)、Vogt-Koyanagi-Harada 綜合症、乾眼症、水疱、虹膜睫狀體炎、類肉瘤病、內分泌性眼病、交感性眼炎、過敏性結膜炎、或眼部新生血管；

[0061] 腸發炎、過敏或病症，包含克隆氏症(Crohn's disease)和/或潰瘍性結腸炎、炎性腸症、乳糜病、直腸炎、嗜酸性胃腸炎、或肥大細胞增生症；

[0062] 神經變性疾病，包含運動神經元疾病、阿滋海默症、巴金森氏症、肌萎縮側索硬化症、亨丁頓舞蹈症、大腦缺血、或創傷性損傷引發的神經變性疾病、中風、穀胺酸神經毒或缺氧；中風之缺血/再灌注傷害、心肌缺血、腎缺血、心臟病發作、心臟肥大、動脈粥樣硬化和動脈硬化、器官缺氧、或血小板凝集；

[0063] 皮膚疾病、病症或失調症，包含異位性皮膚炎、濕疹、牛皮癬、硬皮症、瘙癢或其他瘙癢症；

[0064] 過敏反應，包含哺乳動物的過敏性皮膚炎(包含馬過敏性皮膚炎，例如叮咬過敏症)、夏季濕疹、馬甜癢症(sweet itch)、馬慢性肺氣腫、氣道炎性疾病、復發性氣道阻塞、氣道過度敏感、或慢性阻塞性肺部疾病；

[0065] 氣喘和其他阻塞性氣道疾病，包含慢性或頑固型氣喘、晚期氣喘、支氣管炎、支氣管性氣喘、過敏性氣喘、內因性氣喘、外因性氣喘、或塵蟎氣喘；

[0066] 移植排斥，包含胰島移植排斥、骨髓移植排斥、移植物抗宿主病、器官和細胞移植排斥(例如骨髓、軟骨、角膜、心臟、椎間盤、胰島、腎、四肢、肝、肺、肌肉、肌肉母細胞、神經、胰臟、皮膚、小腸、或氣管)、或異種器官移植；及

[0067] 另一種提供選擇性抑制 JAK1 酶的方法之體系，其包含令該 JAK 酶與非治療量或治療有效量之一或多種本發明化合物接觸。所述之方法可於活體內或活體外發生。活體外接觸可涉及篩選分析以測定該一或多種化合物在各種用量或濃度下對抗所擇的酶之效力。與治療有效量之該一或多種化合物的活體內接觸可涉及接觸發生時之動物體內之疾病、失調症或病症的治療或器官移植排斥的預防。該一或多種化合物於 JAK 酶和/或宿主動物上的效果亦可被測定或測量。測定 JAK 活性的方法包含實施例所述者以及 WO99/65908、WO99/65909、WO01/42246、WO02/00661、WO02/096909、WO2004/046112 和 WO2007/012953 中所揭示者。

### 【實施方式】

#### 化學合成

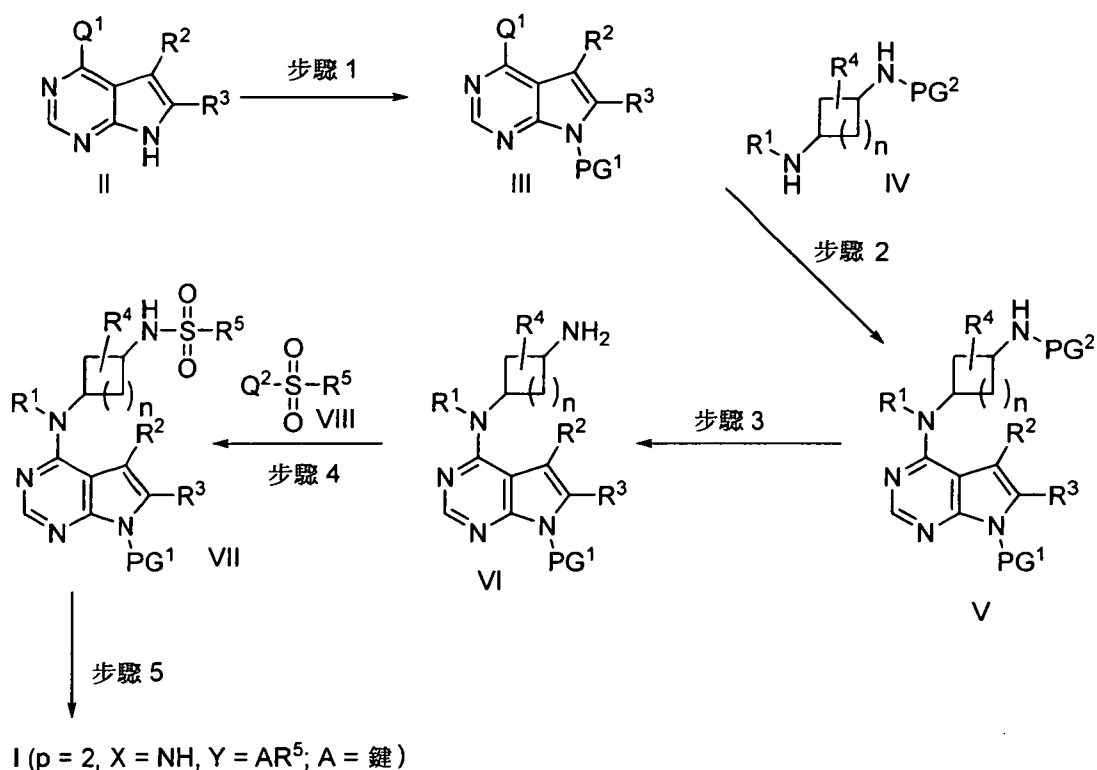
[0068] 下列反應圖及說明提供有關本發明化合物的

製備之一般細節。

### 磺醯胺類

[0069] 式 I 所示化合物(其中  $p$  是 2,  $X$  是  $\text{NH}$ ,  $Y$  是  $\text{AR}^5$ , 及  $A$  是一鍵)可根據反應圖 1 製備。

反應圖 1



[0070] 熟悉此項技術人士將明白敏感性官能基(PG)在合成本發明化合物期間可能需要保護和去保護。保護和去保護可利用慣用方法達成，例如“Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999)及其內引用的參考文獻中所揭示者。因此，於反應圖 1 步驟 1 中，式 II 所示化合物(其中  $Q^1$  是鹵素)經保護劑處理而得式 III 化合物，其中  $\text{PG}^1$  是芳基磺醯基保護基，例如苯磺醯基、或較佳的對甲苯磺醯

基(“tosyl”)。保護基可藉由式 II 化合物與芳基磺醯氯(較佳是甲苯磺醯氯)在鹼(例如氫氧化鈉水溶液)和有機溶劑(例如丙酮)的存在下反應而導入。反應通常是在 0°C 至約 50°C，較佳約 23°C (室溫)進行。或者，可使用鹼(例如氫化鈉和三級丁醇鉀)使用適合的溶劑(例如 N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃)。數種式 II 化合物已知於文獻且已由上述方法製備出。例如，式 II 化合物(其中 Q<sup>1</sup> 是 Cl 及 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 是氫)之合成已報導於例如 WO 2007 012953。

[0071] 於反應圖 1 步驟 2 中，式 III 之經保護的化合物與 1-2 當量之式 IV 的胺在 1-3 當量鹼和質子性溶劑的存在下混合而得式 V 化合物。適合的鹼包含三乙胺、二異丙基乙胺、和碳酸鉀，而適合的溶劑包含甲醇、乙醇、二異丙醇和水或其混合物。反應通常是在約 23°C 至約 150°C，較佳約 75°C 進行。須明白的是式 IV 的胺含有第二個胺基且其是經保護基 PG<sup>2</sup> 保護，且 PG<sup>2</sup> 可在不會損失 PG<sup>1</sup> 的條件下移除。適合的保護基 PG<sup>2</sup> 包含三級丁氧羰基(“Boc”)和苄氧羰基(“Cbz”)，較佳是苄氧羰基。

[0072] 於反應圖 1 步驟 3 中，在不會導致移除 PG<sup>1</sup> 之條件下自式 V 化合物移除保護基 PG<sup>2</sup> 而形成式 VI 的一級胺(或其鹽)。當 PG<sup>2</sup> 是苄氧羰基時，該苄氧羰基保護基可藉由氫解作用而移除，其中式 V 化合物是曝露於氫氣或氫轉移劑(例如環己烯)在氫化觸媒(例如氫化鈹)的存在下使用溶劑(例如甲醇、乙酸，或較佳是乙醇)。或者，當 PG<sup>2</sup> 是苄氧羰基，該苄氧羰基保護基可藉由以溴化氫(約 6

當量)於乙酸中的溶液任意地在適合的溶劑(例如乙酸乙酯)的存在下在約 $-20^{\circ}\text{C}$ 至約 $40^{\circ}\text{C}$ (較佳低於 $25^{\circ}\text{C}$ )的溫度下處理式 V 化合物而移除。後者的去保護方法是較佳的，其中  $n$  是 1， $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  是氫， $R^1$  是甲基， $\text{PG}^1$  是甲苯磺醯基及  $\text{PG}^2$  是苄氧羰基，及提供式 VI 所示的胺之二氫溴酸鹽。當  $\text{PG}^2$  是三級丁氧羰基，該三級丁氧羰基保護基可藉由以過量的酸(例如鹽酸或三氟乙酸)於溶劑(例如二氯甲烷或 1,4-二噁烷)中處理而移除。

[0073] 於反應圖 1 步驟 4 中，式 VI 所示的一級胺(或其鹽)是可藉由以式 VIII 所示之活化的磺酸衍生物(其中  $Q^2$  是鹵素、O-烷基或 O-芳基)在鹼的存在下處理而轉換成式 VII 的磺醯胺衍生物。最常見的是，VIII 是磺醯氯衍生物，其中  $Q^2$  是 Cl。許多磺醯氯可得自商業來源。此外，許多種製備磺醯氯的方法已存在，且已為熟悉此項技術人士所習知且已揭示於教科書例如“Advanced Organic Chemistry”，J. March, John Wiley & Sons (1985)。通常，式 VI 的胺是經式 VIII 的磺醯氯衍生物(其中  $Q^2$  是 Cl)在至少一當量鹼(例如三乙胺或二異丙基胺)的存在下於適合的溶劑(例如二氯甲烷、四氫呋喃或乙腈)中處理。當使用胺的鹽形式時，對於每一當量之形成鹽的酸，使用額外一當量的鹼。例如，使用二氫溴酸鹽時，則使用額外二當量的鹼。反應可自約 $-20^{\circ}\text{C}$ 進行至約 $50^{\circ}\text{C}$ ，較佳在約 $0^{\circ}\text{C}$ 下開始反應，及使反應升溫至約 $23^{\circ}\text{C}$ (室溫)。

[0074] 最後，於反應圖 1 步驟 5 中，式 VII 的磺醯

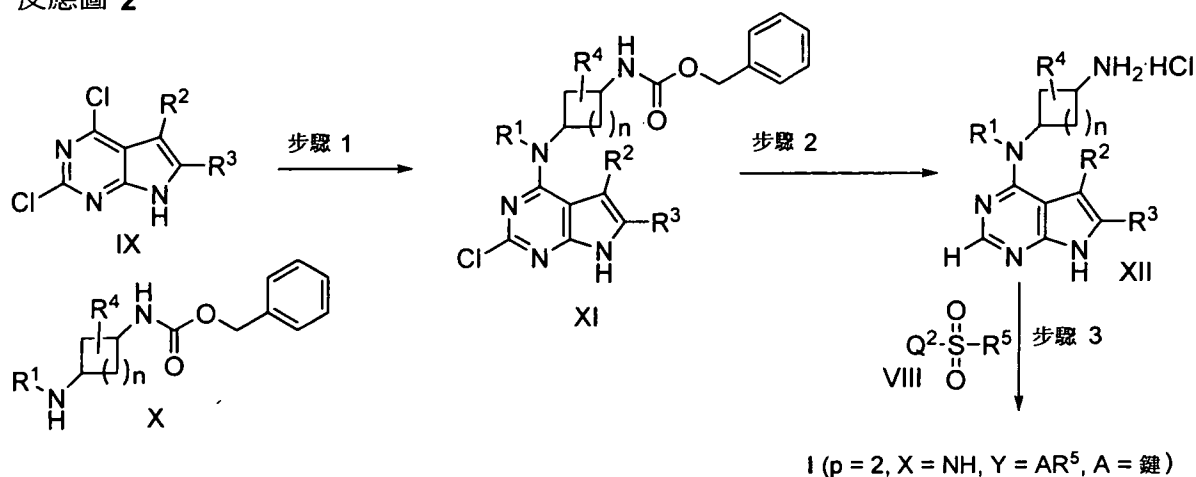
胺衍生物經去保護而得到式 I 化合物(其中  $p$  是 2,  $X$  是  $NH$ ,  $Y$  是  $AR^5$  及  $A$  是一鍵)。通常使用二種方法, 而方法的選擇是決定於該條件與分子內其他官能基的相容性。第一種方法涉及將式 VII 化合物曝露於過量(約 4 當量)的鹼(例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)。反應是於含有水和醇(例如甲醇或乙醇)的溶劑混合物中進行。反應亦可於水和四氫呋喃及任意的醇(例如甲醇或乙醇)之混合物中進行。反應可於約  $23^{\circ}C$  至約  $100^{\circ}C$  (通常約  $60^{\circ}C$ ) 的溫度下進行。第二種方法在分子內存在有羥基敏感性官能基(例如腓)的情況下是較佳的, 此方法涉及式 VII 化合物與過量的氟化四丁銨(4-25 當量)於溶劑(例如 1,2-二甲氧基乙烷、或較佳的四氫呋喃)中反應。去保護是在約  $0^{\circ}C$  至約  $60^{\circ}C$  (較佳約  $23^{\circ}C$ ) 的溫度下進行。

[0075] 式 II 化合物(其中  $Q^1$  是鹵素)可購買得到或已見於化學文獻。例如, 4-氯-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶, 其中  $Q^1$  是  $Cl$  及  $R^2$  和  $R^3$  均是氫, 是可輕易由市面購得的化合物。

[0076] 式 IV 所示化合物已見於化學文獻或可由熟悉此項技術人士習知的標準化學反應製得。

[0077] 另一種製備本發明化合物(其中  $p$  是 2,  $X$  是  $NH$ ,  $Y$  是  $AR^5$ ,  $A$  是一鍵)的方法是示於反應圖 2。

反應圖 2



[0078] 於反應圖 2 步驟 1 中，式 IX 化合物與式 X 的苄氧基胺基甲酸酯衍生物在鹼(1-5 當量)的存在下混合而得式 XI 的苄氧基胺基甲酸酯衍生物。反應是於溶劑(例如水或醇，例如乙醇)且任意地添加可互溶的輔溶劑(例如四氫呋喃)中進行。適合的鹼包含碳酸鉀、碳酸鈉、三乙胺和二異丙基乙胺。反應是在約 23°C 至約 100°C 的溫度下進行。當 n 是 1，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 是氫，及 R<sup>1</sup> 是甲基時，較佳的條件是於水中進行反應，使用碳酸鉀(3 當量)作為鹼，在約 23°C 開始反應，接著升溫至約 95°C。

[0079] 於反應圖 2 步驟 2 中，式 XI 的苄氧基胺基甲酸酯衍生物是經曝露於氫氣或氫轉移劑(例如環己烯)在氫化觸媒(例如氫氧化鈹)的存在下而去保護。同時，在去保護的條件下，7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶環的 2-位置之氯原子經氫取代而形成式 XII 的胺鹽酸鹽。反應是於溶劑(例如甲醇或乙醇)中在約 50°C 至約 80°C 的溫度下進行。當 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 是氫，及 R<sup>1</sup> 是甲基時，較佳的條件是於乙醇中在約 78°C 使用氫氧化鈹作為觸媒，及使用環己烯(約 20 當

量)作為氫轉移劑。

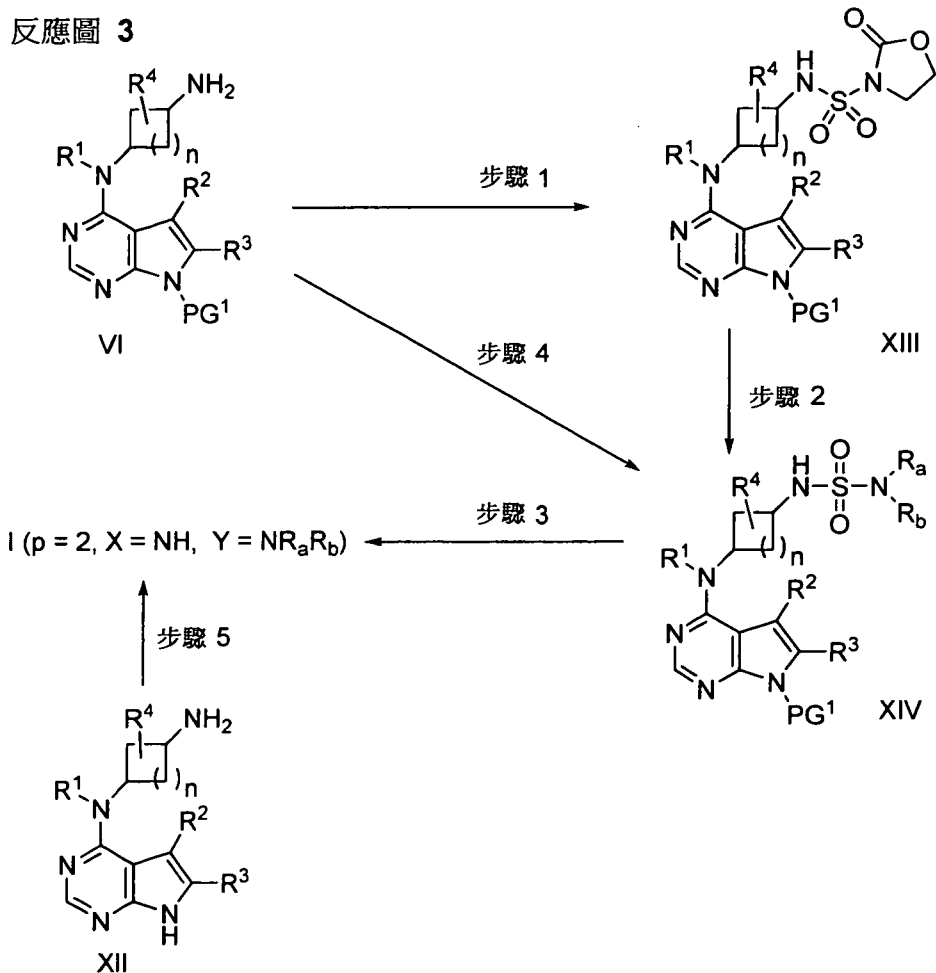
[0080] 最後，於反應圖 2 步驟 3 中，式 XII 的胺鹽酸鹽藉由與式 VIII 所示之經活化的磺酸衍生物(其中  $Q^2$  是鹵素、O-烷基或 O-芳基)在至少二當量鹼的存在下反應而轉換成式 I 的磺醯胺(其中  $p$  是 2， $X$  是 NH， $Y$  是  $AR^5$ ， $A$  是一鍵)。最常見地，VIII 是磺醯氯衍生物，其中  $Q^2$  是 Cl。適合的鹼包含三乙胺、二異丙基乙胺和碳酸鉀。適合的溶劑包含 N,N-二甲基甲醯胺，及四氫呋喃和水的混合物。反應可在約  $-20^\circ\text{C}$  至約  $50^\circ\text{C}$  (較佳約  $23^\circ\text{C}$ ) 的溫度下進行。或者，式 XII 的胺鹽酸鹽首先以約 2 當量的三甲基氯矽烷在約 2-3 當量鹼(例如雙(二甲基矽基)胺化鋰或雙(二甲基矽基)胺化鈉)的存在下於適合的非質子性溶劑(例如四氫呋喃)中處理。接著，在約 1 小時之後，加入約 1.2 當量之式 VIII 的磺醯氯(其中  $Q^2$  是 Cl)，在純化處理之後，得到式 I 的磺醯胺(其中  $p$  是 2， $X$  是 NH， $Y$  是  $AR^5$ ， $A$  是一鍵)。反應可在約  $-20^\circ\text{C}$  至約  $50^\circ\text{C}$  (較佳約  $23^\circ\text{C}$ ) 的溫度下進行。

[0081] 式 IX 所示化合物可由市面購得或已見於化學文獻。例如，2,4-二氯-7H-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶(其中  $R^2$  和  $R^3$  均是氫)可由市面購得。其合成揭示於 PCT 國際公開案 WO2007/012953。

### 磺醯胺類

[0082] 式 I 所示化合物(其中  $p$  是 2， $X$  是 NH，和  $Y$

是  $\text{NR}_a\text{R}_b$ ) 可根據反應圖 3 製備。



[0083] 於反應圖 3 步驟 1 中，式 VI 的胺(或其鹽) (其中  $\text{PG}^1$  是芳基磺醯基保護基例如苯磺醯基、或較佳的甲苯磺醯基)被轉換成式 XIII 的噁唑啉酮衍生物。首先，在約  $-40^\circ\text{C}$  至約  $10^\circ\text{C}$  (較佳約  $0^\circ\text{C}$ ) 的溫度下，N-氯磺醯基異氰酸酯(1 當量)的溶液緩緩地加至 2-溴乙醇(1 當量)的溶液中。接著，0.5 至 2 小時後，緩緩地加入式 VI 的胺(1 當量)和鹼(例如三乙胺或二異丙基乙胺)(約 3 當量，加上針對每莫耳形成鹽的酸之一當量)的溶液，及使反應升溫至約  $23^\circ\text{C}$ ，歷時約 10 至 24 小時。適合反應的溶劑包含氯仿或較佳二氯甲烷。

[0084] 於反應圖 3 步驟 2 中，式 XIII 的噁唑啉酮衍生物與 1-3 當量之式  $\text{HNR}_a\text{R}_b$  的胺在鹼(2-5 當量)的存在下反應而得式 XIV 的磺醯胺衍生物。適合的鹼包含三乙胺和二異丙基乙胺。反應較佳是於加壓容器中使用適合的溶劑(例如 N,N-二甲基甲醯胺或乙腈)加熱至約  $90^\circ\text{C}$  至約  $150^\circ\text{C}$  而進行。

[0085] 於反應圖 3 步驟 3 中，使式 XIV 的化合物去保護，移除芳基磺醯基保護基  $\text{PG}^1$  而得式 I 的磺醯胺衍生物(其中  $p$  是 2， $X$  是  $\text{NH}$ ，及  $Y$  是  $\text{NR}_a\text{R}_b$ )。反應可以反應圖 1 步驟 5 中所提及的二種一般方法中之一者來進行。同樣地，去保護方法的選擇是決定於該條件與分子內其他官能基的相容性。或者，式 XIV 的磺醯胺可直接由式 VI 的胺(或其鹽)得到。因此，於反應圖 3 步驟 4 中，式 VI 的胺(或其鹽)係根據反應圖 1 步驟 4 所述以式  $\text{Cl-SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$  的胺磺醯氯和鹼(例如三乙胺或二異丙基乙胺)處理。式  $\text{Cl-SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$  的胺磺醯氯因而可由式  $\text{HNR}_a\text{R}_b$  的胺根據 W. R. Bowman and R. J. Marmon, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Volume 2", Pergamon (1995)所揭示的步驟而製造。

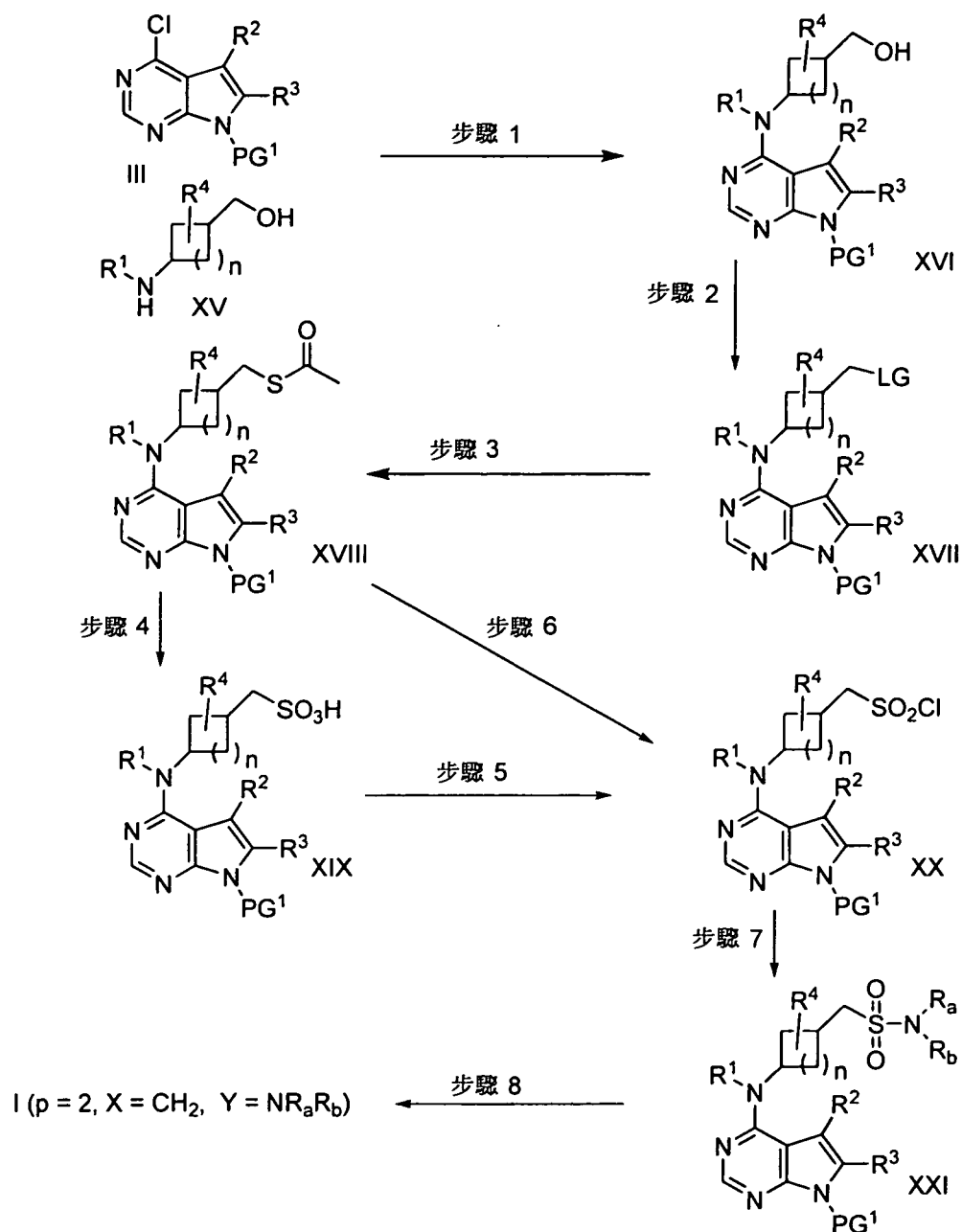
[0086] 式 I 所示化合物(其中  $p$  是 2， $X$  是  $\text{NH}$ ，及  $Y$  是  $\text{NR}_a\text{R}_b$ )亦可直接由式 XII 的胺(或其鹽)得到。因此，於反應圖 3 步驟 5 中，式 XII 的胺(或其鹽)係根據反應圖 1 步驟 4 所述以式  $\text{Cl-SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$  的胺磺醯氯和鹼(例如三乙胺或二異丙基乙胺)處理。式 XII 的胺係根據反應圖 2 中

所述而得到。式 XII 的胺(或其鹽)可藉由除去式 VI 化合物(參考反應圖 1)之芳基磺醯基保護基  $PG^1$  而得到。去保護反應可以反應圖 1 步驟 5 中所提及的二種一般去保護方法中之一者來進行。去保護方法的選擇是決定於該條件與分子內其他官能基的相容性。

### 相反型磺醯胺類

[0087] 式 I 所示化合物(其中  $p$  是 2,  $X$  是  $CH_2$ , 和  $Y$  是  $NR_aR_b$ )可根據反應圖 4 製備。

反應圖 4



[0088] 於反應圖 4 步驟 1 中，式 III 所示化合物(參考反應圖 1)與式 XV 的胺基醇在鹼和極性溶劑的存在下反應而得式 XVI 的化合物。適合的鹼包含三乙胺和二異丙基乙胺，而適合的溶劑包含甲醇、二異丙醇和丙酮。反應通常是在約 23°C 至約 70°C 下進行。較佳的是，將催化劑量(約 1 莫耳%)碘化鉀加至反應中。

[0089] 於反應圖 4 步驟 2 中，式 XVI 的化合物轉換成式 XVII 的化合物(其中 LG 是離去基例如溴基、碘基、甲烷磺酸酯基、或較佳的對甲苯磺酸酯基)。導入此類離去基的方法已為熟悉此項技術人士所習知，且已揭示教科書例如“Advanced Organic Chemistry”, J. March, John Wiley & Sons (1985)。在 LG 是對甲苯磺酸酯基的情況，式 XVI 的化合物係經對甲苯磺醯氯在鹼(例如三乙胺、二異丙基乙胺或 N,N-二甲基胺基吡啶)的存在下於非質子性溶劑(例如二氯甲烷或四氫呋喃)中處理。反應是在約 -10°C 至約 40°C 的溫度下進行，較佳是起始自約 0°C，且使反應升溫至約 23°C。

[0090] 於反應圖 4 步驟 3 中，式 XVII 的化合物與硫乙酸的鹽(較佳是硫乙酸鉀)混合，以得式 XVIII 的硫酯衍生物。反應是於極性溶劑(例如 N,N-二甲基甲醯胺或 N-甲基吡咯啶)中在約 23°C 至約 80°C (較佳約 55°C)的溫度下進行。

[0091] 於反應圖 4 步驟 4 中，式 XVIII 的硫酯衍生物經由與過氧化氫的水溶液(通常是 30 重量%)反應而轉換成式 XIX 的磺酸衍生物。反應是於酸性溶劑(例如甲酸或乙酸)中在約 0°C 至約 40°C (較佳約 23°C)的溫度下進行。

[0092] 於反應圖 4 步驟 5 中，式 XIX 的磺酸衍生物轉換成式 XX 的磺醯氯衍生物。數種進行此官能基轉換的方法已揭示於文獻。較佳的方法是以過量的(3-15 當量)亞硫醯氯在催化劑量的 N,N-二甲基甲醯胺的存在下於非質

子性溶劑(例如二氯甲烷或氯仿)中處理式 XIX 的化合物。反應可於約  $-20^{\circ}\text{C}$  至約  $100^{\circ}\text{C}$  進行，較佳地反應起始於約  $0^{\circ}\text{C}$ ，接著升溫至約  $75^{\circ}\text{C}$ 。

[0093] 或者，於反應圖 4 步驟 6 中，式 XVIII 的硫酯衍生物可藉由以氯化劑處理而直接轉換成式 XX 的磺醯氯衍生物。數種進行此官能基轉換的方法已揭示於文獻。氯化劑包含氯氣和 N-氯琥珀醯亞胺，及反應通常是在酸(例如鹽酸或乙酸)的存在下進行。經常使用混合的含水溶劑系統，例如水和二氯甲烷及水和乙腈。

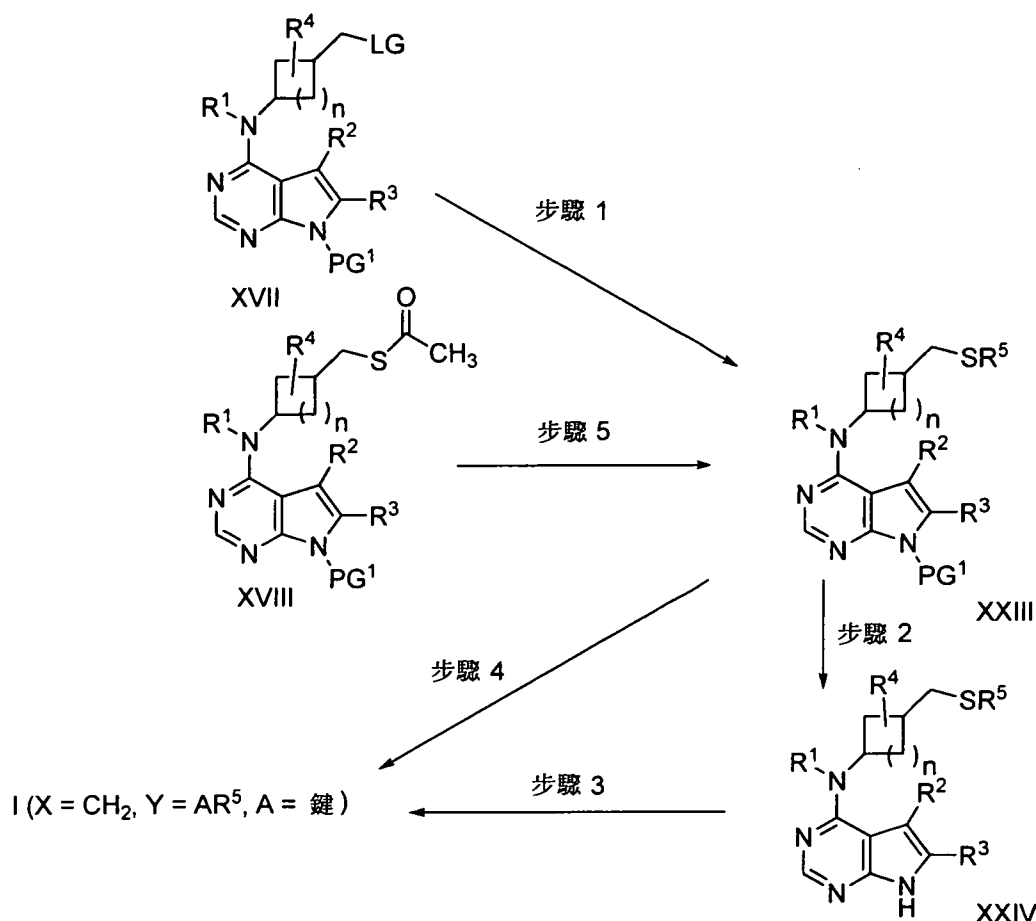
[0094] 於反應圖 4 步驟 7 中，式 XX 的磺醯氯衍生物與 1-3 當量之式  $\text{HNR}_a\text{R}_b$  的胺反應而形成式 XXI 的磺醯胺衍生物。反應是在至少一當量的鹼(例如三乙胺或二異丙基乙胺)的存在下在約  $-20^{\circ}\text{C}$  至約  $50^{\circ}\text{C}$  的溫度下進行(較佳地，反應起始自約  $0^{\circ}\text{C}$ ，及使反應升溫至約  $23^{\circ}\text{C}$ )。反應是於非質子性溶劑(例如四氫呋喃或二氯甲烷)中進行。

[0095] 最後，於反應圖 4 步驟 8 中，移除芳基磺醯基保護基  $\text{PG}^1$  以形成式 I 的化合物(其中 p 是 2，X 是  $\text{CH}_2$ ，及 Y 是  $\text{NR}_a\text{R}_b$ )。反應可以反應圖 1 步驟 5 中所提及的二種一般去保護方法中之一者來進行。去保護方法的選擇是決定於該條件與分子內其他官能基的相容性。式 XV 的胺基醇已見於化學文獻或可由熟悉此項技術人士習知的方法製備。

## 碓類、亞碓類和硫醚類

[0096] 式 I 所示化合物(其中  $p$  是 0、1、或 2， $X$  是  $\text{CH}_2$ ， $Y$  是  $\text{AR}^5$ ，及  $A$  是一鍵)可根據反應圖 5 製備。

反應圖 5



[0097] 於反應圖 5 步驟 1 中，式 XVII 的化合物(參考反應圖 4)經 1-2 當量之式  $\text{R}^5\text{SH}$  的硫醇在 1-2 當量鹼的存在下處理而得式 XXIII 的硫醚。適合的鹼包含氫化鈉、雙(三甲基矽基)胺化鈉、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、及較佳的 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。反應是於溶劑(例如  $N,N$ -二甲基甲醯胺或  $N$ -甲基吡咯啉酮)中在約  $0^\circ\text{C}$  至約  $50^\circ\text{C}$  (較佳約  $23^\circ\text{C}$ ) 的溫度下進行。

[0098] 於反應圖 5 步驟 2 中，式 XXIII 的化合物經

去保護，移除芳基磺醯基保護基  $PG^1$  以形成式 XXIV 的化合物。反應可以反應圖 1 步驟 5 中所提及的二種一般去保護方法中之一者來進行。去保護方法的選擇是決定於該條件與分子內其他官能基的相容性。

[0099] 於反應圖 5 步驟 3 中，式 XXIV 的硫醚經氧化而得式 I 的磺(其中  $p$  是 2， $X$  是  $CH_2$ ， $Y$  是  $AR^5$  及  $A$  是一鍵)。數種方法已見於文獻，且所有方法均涉及使用氧化劑，例如間氯過氧苯甲酸、過氧化氫、或過一硫酸氫鉀複合鹽(Oxone<sup>®</sup>)。較佳的方法是以 2 當量的過一硫酸氫鉀複合鹽(Oxone<sup>®</sup>)於四氫呋喃、乙醇和水的溶劑混合物中在約  $23^\circ C$  的溫度下處理式 XXIV 的化合物。式 XXIV 的硫醚亦可在較溫和的條件下被氧化，例如使用 1 當量的間氯過氧苯甲酸於溶劑(例如二氯甲烷)中在約  $0^\circ C$  的溫度下氧化，而得式 I 的亞磺(其中  $p$  是 1， $X$  是  $CH_2$ ， $Y$  是  $AR^5$ ，及  $A$  是一鍵)。

[0100] 須注意的是，反應圖 5 中之步驟 2 和 3 的順序，可任意地顛倒，使得氧化步驟是在去保護步驟之前進行。

[0101] 式 I 的化合物(其中  $p$  是 0， $X$  是  $CH_2$ ， $Y$  是  $AR^5$ ，及  $A$  是一鍵)係於反應圖 5 步驟 4 中藉由移除式 XXIII 的化合物中之芳基磺醯基保護基  $PG^1$  而得到。反應可以反應圖 1 步驟 5 中所提及的二種一般去保護方法中之一者來進行。同樣地，去保護方法的選擇是決定於該條件與分子內其他官能基的相容性。

[0102] 於反應圖 5 步驟 5 中，式 XXIII 的化合物或者是由式 XVIII 的硫乙酸酯衍生物製得。首先，式 XVIII 的硫乙酸酯溶於溶劑，例如乙醇、甲醇、或水(或其混合物)。加入適合的鹼，例如碳酸鉀或碳酸鈉(約 2 當量)，將氮氣泡通入溶液中以除去氧。接著加入式  $R^5$ -LG 的烷基化劑，其中 LG 是離去基，例如溴基、碘基、甲烷磺酸酯基、或對甲苯磺酸酯基。反應是係在約  $-20^{\circ}\text{C}$  至約  $30^{\circ}\text{C}$  的溫度下進行。較佳地，反應起始於約  $0^{\circ}\text{C}$ ，接著升溫至約  $23^{\circ}\text{C}$ 。

[0103] 許多種式  $R^5\text{SH}$  的硫醇與式  $R^5$ -LG 的烷基化劑可由商業來源購得。此外，目前已存在有許多種製備此類化合物的方法，其已為熟悉此項技術人士所習知且已揭示於教科書，例如“Advanced Organic Chemistry”, J. March, John Wiley & Sons (1985)。

[0104] 須明白的是，一些本發明化合物可以在合成的晚期階段藉由官能基轉換而得到，例如，在進行反應圖 1 的步驟 4 或 5，反應圖 2 的步驟 3，反應圖 3 的步驟 2、3 或 4，反應圖 4 的步驟 7 或 8，和反應圖 5 的步驟 2、3、4 或 5 之後，使基團  $R^4$  或  $R^5$  進行化學改性。此種官能基轉換可包含一個步驟或多個步驟，例如，酯還原成醇，再氧化成醛，加入有機鎂試劑以形成二級醇，再氧化成酮，及最後，加入有機鎂試劑以得到三級醇。

[0105] 在執行本發明化合物的合成時，熟悉此項技術人士將明白，在純化處理之前，需要取樣和分析反應混

合物，以監視反應的進行及決定是否應繼續進行反應或是已可進行純化處理以得到所欲產物。分析反應混合物的常見方法包含薄層層析法(TLC)、液相層析/質譜(LCMS)、和核磁共振(NMR)。

[0106] 熟悉此項技術人士亦將明白，本發明化合物可製成非鏡像異構物或幾何異構物(例如，環己烷環上的順式和反式取代)的混合物。這些異構物可由標準層析技術加以分離，例如矽膠正向層析，逆相製備型高壓液相層析、或超臨界流體層析。熟悉此項技術人士亦將明白，一些本發明化合物是掌性的，因而可製成鏡像異構物的外消旋混合物或非外消旋(scalemic)混合物。鏡像異構物之分離方法已有數種，且已為熟悉此項技術人士所習知。慣用的鏡像異構物分離較佳是使用掌性固定相的超臨界流體層析。

## 實驗部份

[0107] 除非特別提及，否則反應是在氮氣氛下進行。矽膠上層析係使用 250-400 篩目的矽膠使用加壓氮氣(~10-15 psi)以驅動溶劑通過管柱(“快速層析”)。當指明時，溶液和反應混合物係於真空下利用旋轉蒸發而進行濃縮。

**實例 1：** 2,2,2-三氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}乙烷磺醯胺

**步驟 1：** [順式-3-(甲基胺基)環丁基]胺基甲酸苄酯和[反式

-3-(甲基胺基)環丁基]胺基甲酸苄酯

[0108] 在 0°C 下，將 33%之甲基胺的絕對乙醇溶液 (1000 mL, 9.13 mol) 加至攪拌中之由(3-酮基環丁基)胺基甲酸苄酯 (WO2012/75381 A1 和 WO2012/09678 A1) (200 g, 0.913 mol) 和乙酸 (88 mL) 於乙醇 (1000 mL) 的混合物中。反應混合物在 0°C 攪拌 1.5 小時，接著在室溫下攪拌 2 小時。在 -70°C 下將氫硼化鋰 (41 g, 2.05 mol) 分批加入反應混合物中。添加完成後，反應混合物在 -70°C 下攪拌 1 小時，接著使升溫至室溫歷時 12 小時。於反應混合物中加入水 (400 mL) 以使反應驟停，在真空下濃縮以移除乙醇。水層經濃鹽酸酸化至 pH 2，以乙酸乙酯 (2×1000 mL) 沖洗，以 10% 氫氧化鈉鹼化至 pH 9-10，接著以二氯甲烷 (3×1000 mL) 萃取。合併的有機層經鹽水 (1000 mL) 沖洗，以硫酸鈉乾燥，及濃縮，得到粗產物的淡棕色液體。將此粗產物溶於二氯甲烷 (400 mL) 及冷卻至 0°C。在所得的溶液中加入由 4M HCl 於二噁烷 (300 mL) 所形成的溶液。混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，接著在室溫下攪拌 12 小時。過濾反應混合物，殘餘的固體經甲醇和甲基三級丁基醚的混合物再結晶，得順式-異構物的白色固體 (111.09 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 7.33-7.38 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.89-3.41 (m, 1H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.03-2.05 (m, 2H)。LC/MS (精確質量) : C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的理論值 ; 234.137, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>) ; 235.1。

[0109] 利用超臨界流體層析以自母液分離出反式異構物。

步驟 2：{順式-3-[(2-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基]環丁基}胺基甲酸苄酯

[0110] 在碳酸鉀(20.47 g, 148 mmol)於水(180 mL)所形成的溶液中加入[順式-3-(甲基胺基)環丁基]胺基甲酸苄酯(13.57 g, 50.2 mmol)，繼之在室溫下加入 2,4-二氯-7H-吡咯並(2,3-d)嘧啶(9.0 g, 47.9 mmol)。添加完成後，反應混合物在 95°C 下攪拌一夜。過濾混合物以收集固體。濾餅經水沖洗和在真空下乾燥，得標題化合物(16.5 g, 89.7%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.81 (sm, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.25 (m, 2H)。LC/MS (精確質量): C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 的理論值; 385.131, 實驗值(M+H<sup>+</sup>); 386.1。

步驟 3：順式-N-甲基-N-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基環丁烷-1,3-二胺鹽酸鹽

[0111] {順式-3-[(2-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)-胺基]環丁基}胺基甲酸酯(13.0 g, 34.0 mmol)、Pd(OH)<sub>2</sub> (40.3 g, 40.8 mmol)和環己烯(72.5 mL, 0.71 mol)於乙醇(300 mL)中的混合物在回流的情況下攪拌 3 小

時。反應混合物經 Celite<sup>®</sup> 墊過濾，及以甲醇沖洗 Celite<sup>®</sup> 墊。濾液在真空下濃縮，得標題化合物 (4.8 g, 66%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.68 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (br, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.31 (m, 4H)。LC/MS (精確質量): C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub> 的理論值; 217.133, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>); 218.1。

步驟 4: 2,2,2-三氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}乙烷磺醯胺

[0112] 在室溫下，在順式-N-甲基-N-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基環丁烷-1,3-二胺鹽酸鹽 (100 mg, 0.39 mmol) 於四氫呋喃 (0.8 mL) 所形成的溶液中加入雙(三甲基矽基)胺化鋰 (1M 的四氫呋喃溶液) (0.9 mL, 0.9 mmol) 和氯三甲基矽烷 (94 mg, 0.88 mmol)。攪拌反應混合物 45 分鐘，接著緩緩加入 2,2,2-三氟乙烷磺醯氯 (86 mg, 0.47 mmol)。混合物在室溫下攪拌 18 小時，接著在二氯甲烷和水之間分配。水層經二氯甲烷萃取二次，濃縮合併的有機層，得粗產物之褐色固體。粗物質於矽膠上層析純化，以二氯甲烷和甲醇的混合物 (93:7) 洗提，得標題化合物的白色固體 (93 mg, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.61 (br. s., 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.80-4.94 (m, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.58-3.71 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.55-2.67 (m, 2H),

2.17-2.30 (m, 2H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{13}H_{16}F_3N_5O_2S$  的理論值 ; 363.098, 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 363.9。

[0113] 下列化合物, 實例 2-7, 係由順式-N-甲基-N-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基環丁烷-1,3-二胺鹽酸鹽(實例 1, 步驟 3)依與實例 1 步驟 4 所述類似的方法製備, 惟以所示的磺醯氯取代 2,2,2-三氟乙烷磺醯氯。

**實例 2 : N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-丙烷-1-磺醯胺**

[0114] 此化合物係使用 1-丙烷磺醯氯而製備。粗質化合物於矽膠上層析純化, 以二氯甲烷和甲醇的混合物 (93:7) 洗提, 得標題化合物之褐色固體 (78% 產率)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.60 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.81-4.94 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{14}H_{21}N_5O_2S$  的理論值 ; 323.142, 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 324.1。

**實例 3 : 2-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}丙烷-1-磺醯胺**

[0115] 此化合物係使用 2-甲基-1-丙烷磺醯氯而製備。粗質化合物於矽膠上層析純化, 以二氯甲烷和甲醇的

混合物(93:7)洗提，得標題化合物的白色固體(52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.64 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.03-7.26 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.82-5.02 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.87 (d, 2H), 2.55-2.67 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.11 (dt, 1H), 1.04 (d, 6H)。LC/MS (精確質量): C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值; 337.157, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>); 338.0。

**實例 4A 和實例 4B:** *順式-和反式-3-(氰基甲基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺*

[0116] 這些化合物係使用順式-和反式-3-(氰基甲基)環丁烷磺醯氯的混合物(~1:1)而製備。順式和反式異構物的粗質混合物於矽膠上層析純化，以二氯甲烷和甲醇的梯度(100:0 至 10:1)洗提，得標題化合物的混合物(420 mg)，為白色固體(67%)。順式和反式異構物經超臨界流體層析分離。

[0117] 順式-異構物 4A: 160 mg (21%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.12 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 6.69-6.69 (d, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 4H)。LC/MS (精確質量): C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S 的理論

值；374.152，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；375.3。

[0118] 反式-異構物 4B：155 mg (20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，甲醇-d<sub>4</sub>)：δ 8.13 (s，1H)，7.13 (d，1H)，6.70 (d，1H)，4.94-4.89 (m，1H)，3.89-3.85 (m，1H)，3.72-3.69 (m，1H)，3.36 (s，3H)，2.85-2.62 (m，7H)，2.31-2.23 (m，4H)。LC/MS (精確質量)：C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值；374.152，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；374.9。

[0119] 順式-和反式-3-(氰基甲基)環丁烷磺醯氯的混合物係由下列方法製備：

步驟 1：[3-(苄氧基)亞環丁基]乙腈

[0120] 在 0°C 下，在氫化鈉(125 mg，3.12 mmol)於四氫呋喃(12 mL)所形成的冷懸浮液中加入氰基甲基膦酸二乙酯(1.21 g，3.40 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1 小時，接著加入由 3-(苄氧基)環丁酮(500 mg，2.84 mmol)於四氫呋喃(8 mL)所形成的溶液。混合物在室溫下攪拌一夜，接著加入水以使反應驟停。混合物經乙酸乙酯(3×25 mL)萃取，合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。殘餘物於矽膠上層析，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(100:0 至 85:15)洗提，得標題化合物(450 mg，80%)，為黃色油狀物。

步驟 2：[3-(苄氧基)環丁基]乙腈

[0121] [3-(苄氧基)亞環丁基]乙腈(10.2 g，51 mmol)和 10% Pd/C (2.0 g)於乾四氫呋喃中之混合物以氫氣加壓至 50 psi，並在室溫下攪拌 3 天。接著過濾混合物和在真

空下濃縮。殘餘物於矽膠上層析，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(100:0 至 80:20)洗提，得標題化合物(7 g, 70%)，為無色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.28 (m, 5H), 4.44-4.43 (m, 2H), 4.30-4.09 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 2.64-2.45 (m, 4H), 1.81-1.759 (m, 2H)。

### 步驟 3: (3-羥基環丁基)乙腈

[0122] 在 0°C 下，在[3-(苄氧基)環丁基]乙腈(1 g, 5.00 mmol)於乙腈(15 mL)所形成的溶液中逐滴加入碘三甲基矽烷(1.5 g, 7.50 mmol)。混合物在室溫下攪拌一夜。於混合物中加入三乙胺以使反應驟停，濃縮，接著於矽膠上層析純化，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(1:0 至 1:1)洗提，得標題化合物(340 mg, 62%)，為黃色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.55-4.15 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H)。

### 步驟 4: 4-甲基苯磺酸 3-(氰基甲基)環丁酯

[0123] 在(3-羥基環丁基)乙腈(333 mg, 3.0 mmol)於乾燥二氯甲烷(25 mL)所形成的溶液中加入 4-二甲基胺基吡啶(732 mg, 6.0 mmol)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，接著加入對甲苯磺醯氯(859 mg, 4.5 mmol)。所得的混合物在室溫下攪拌一夜。以水(2×15mL)沖洗混合物。有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。殘餘物於矽膠上層析純化，以石油

醚和乙酸乙酯的梯度(10:0 至 7:3)洗提，得標題化合物(520 mg，65%產率)，為無色油狀物。

步驟 5：硫乙酸 S-[3-(氰基甲基)環丁基]酯

[0124] 4-甲基苯磺酸 3-(氰基甲基)環丁酯(1.5 g，5.7 mmol)和硫乙酸鉀(1.29 g，3.00 mmol)的混合物於 N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中在 80°C 下加熱一夜。混合物經乙酸乙酯(15 mL)稀釋，以水(30 mL)和鹽水(2×30 mL)沖洗，以硫酸鈉乾燥和濃縮。殘餘物經製備型薄層層析法純化，以石油醚和乙酸乙酯(3:1)的混合物洗提，得標題化合物(750 mg，78%)，為無色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CDCl<sub>3</sub>): δ 4.12-3.92 (m，1H)，2.86-2.77 (m，2H)，2.71-2.47 (m，2H)，2.42-2.37 (m，2H)，2.30-2.29 (m，3H)，1.97-1.90 (m，1H)。

步驟 6：3-(氰基甲基)環丁烷磺醯氨

[0125] N-氯琥珀醯亞胺(1.6 g，12.0 mmol)於濃 HCl (3 mL)和乙腈(12 mL)中的混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。在 0°C 下，加入硫乙酸 S-[3-(氰基甲基)環丁基]酯(507 mg，3.0 mmol)於乙腈(3 mL)所形成的溶液並攪拌 10 分鐘。混合物經碳酸氫鈉水溶液(50 mL)稀釋，及以甲基三級丁基醚(3×50 mL)萃取。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥及濃縮。粗產物於矽膠上層析純化，以石油醚和乙酸乙酯的混合物(100:0 至 50:50)洗提，得標題化合物(400 mg，

69%)，為黃色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.45-4.40 (m, 1H), 3.06-2.71 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 4H)。

**實例 5**：1-[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷磺醯胺

[0126] 此化合物係由[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]甲烷磺醯氯製備。粗質化合物經製備型薄層層析法純化，以乙酸乙酯洗提，得標題化合物的白色固體(32%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.13 (s, 1H), 7.14-7.13 (m, 1H), 6.71-6.70 (m, 1H), 5.06-5.05 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.52-4.50 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H)。LC/MS (精確質量): C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S 的理論值; 390.147, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>); 391.0。

[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]甲烷磺醯氯

步驟 1：4-甲基苯磺酸[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]甲酯

[0127] 此化合物係根據實例 4 步驟 4 的步驟以[3-(羥基甲基)-3-氧雜環丁烷基]乙腈取代(3-羥基環丁基)乙腈而製備。粗質化合物於矽膠上層析純化，以石油醚和乙酸乙酯的混合物(1:0 至 1:1)洗提，得標題化合物的白色固體(10%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82-7.80 (m,

2H), 7.41-7.39 (m, 2H), 4.54-4.35 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

步驟 2：[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]甲基硫氰酸酯

[0128] 攪拌 4-甲基苯磺酸[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]甲酯(150 mg, 0.53 mmol)和硫氰酸鉀(104 mg, 1.07 mmol)於乙醇(10 mL)所形成的溶液。將反應加熱至 85°C 並攪拌 16 小時。蒸發溶劑，得粗質標題化合物的白色固體。

步驟 3：[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]甲烷磺醯氯

[0129] 在 0°C 下，將氯氣氣泡通入由[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]甲基硫氰酸酯(0.53 mmol, 粗產物)於水(10 mL)所形成的溶液歷時 30 分鐘。反應混合物經甲基三級丁基醚(2×20 mL)萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮，得標題化合物(20 mg, 18%)。

實例 6：N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1-氧雜環丁烷-3-基甲烷磺醯胺

[0130] 此化合物係使用氧雜環丁烷-3-基甲烷磺醯氯而製備。粗質化合物於矽膠上層析純化，以二氯甲烷和甲醇的混合物(85:15)洗提，得標題化合物的白色固體(23%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.13 (m, 1H), 7.13 (d, J = 4Hz, 1H), 6.70-6.69 (m, J = 4Hz, 1H),

4.93-4.91 (m, 1H), 4.84-4.83 (m, 2H), 4.63-4.59 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.32-2.29 (m, 2H)。LC/MS (精確質量):  $C_{15}H_{21}N_5O_3S$  的理論值; 351.136, 實驗值 ( $M+H^+$ ); 352.1。

### 氧雜環丁烷-3-基甲烷磺醯氯

#### 步驟 1: 氧雜環丁烷-3-基甲基硫氰酸酯

[0131] 此化合物係根據實例 5 步驟 2 的步驟以 4-甲基苯磺酸氧雜環丁烷-3-基甲酯 (WO2012/117000A1) 取代 4-甲基苯磺酸 [3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基] 甲酯而製備, 得粗質標題化合物的白色固體 (100%)。

#### 步驟 2: 氧雜環丁烷-3-基甲烷磺醯氯

[0132] 根據實例 5 步驟 3 的步驟以氧雜環丁烷-3-基甲基硫氰酸酯取代 [3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基] 甲基硫氰酸酯製得此化合物的粗質形式 (25% 產率)。

### 實例 7A 和 7B: 順式-和反式-3-(氰基甲基)-3-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺

[0133] 這些化合物係藉由使用順式-和反式-3-(氰基甲基)-3-甲基環丁烷磺醯氯的混合物 (~1:1) 而製備。順式-和反式異構物之粗質混合物於矽膠上層析純化, 以石油

醚:乙酸乙酯的梯度(10:1 至 1:15)洗提，得標題化合物的混合物(70 mg)，為淡棕色固體(28%)。接著利用超臨界流體層析(SFC)分離順式和反式異構物。

[0134] 順式-異構物(7A): 26 mg (10%); SFC 滯留時間 = 7.11 分鐘;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.13 (s, 1H), 7.13-7.13 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 3H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H), 1.34 (m, 3H)。LC/MS (精確質量):  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  的理論值; 388.168, 實驗值( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 389.1。

[0135] 反式-異構物(7B) 24 mg (10%); SFC 滯留時間 = 11.35 分鐘;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.13 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 3H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 6H), 1.33 (m, 3H)。LC/MS (精確質量):  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  的理論值; 388.168, 實驗值( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 389.0。

[0136] 順式-和反式-3-(氰基甲基)-3-甲基環丁烷磺醯氯的混合物係依下列方法製備:

步驟 1: 1-甲基-3-亞甲基環丁烷甲腈

[0137] 在  $-78^\circ\text{C}$  下，在 3-亞甲基環丁烷甲腈(35.0 g, 373.0 mmol)於四氫呋喃(200 mL)所形成的溶液中逐滴加入雙(三甲基矽基)胺化鋰(450 mL, 1M)。溶液在  $-78^\circ\text{C}$  下攪

拌 1 小時，將碘甲烷(30 mL, 448 mmol)加至反應中。1 小時後，混合物升溫至室溫並攪拌一夜。於反應混合物中加入氯化銨水溶液(380 mL)以使反應驟停，及以甲基三級丁基醚(3×400 mL)萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。粗產物在低壓下蒸餾而純化，得標題化合物(20 g, 50%)，為澄清油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.90-4.89 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 1.50 (s, 3H)。

#### 步驟 2：1-甲基-3-亞甲基環丁烷甲酸

[0138] 在 1-甲基-3-亞甲基環丁烷甲腈(10.0 g, 93.3 mmol)於水(50 mL)和乙醇(50 mL)所形成的溶液中加入氫氧化鉀(25.6 g, 466.6 mmol)。反應混合物經加熱回流並攪拌一夜。在低壓下移除乙醇，溶液冷卻至低於 10°C，以濃鹽酸酸化至 pH 1。水層經乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮，得標題化合物(9 g, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.90 (s, 1H), 4.88-4.85 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 2H), 1.45 (s, 3H)。

#### 步驟 3：1-甲基-3-亞甲基環丁烷甲酸乙酯

[0139] 在 0°C 下，在 1-甲基-3-亞甲基環丁烷甲酸(6 g, 47.6 mmol)於二氯甲烷(30 mL)所形成的溶液中逐滴加入亞硫醯氯(11.0 mL, 143 mmol)。溶液在 0°C 下攪拌 1 小

時。在溶液中加入 3 滴 N,N-二甲基甲醯胺。溶液在 0°C 下攪拌 30 分鐘。蒸發溶劑，於殘餘物中加入二氯甲烷(20 mL)和乙醇(125 mL)。所得的溶液在室溫下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，於殘餘物中加入水(20 mL)。水層經二氯甲烷(4×20 mL)萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。粗產物於矽膠上層析純化，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(20:1 至 10:1)洗提，得標題化合物(5 g, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.85-4.83 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.27-1.23 (m, 3H)。

#### 步驟 4：(1-甲基-3-亞甲基環丁基)甲醇

[0140] 1-甲基-3-亞甲基環丁烷甲酸乙酯(4.55 g, 29.5 mmol)和氫化鋁鋰(2.8 g, 72 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中的混合物在室溫下攪拌一夜。於反應混合物中加入 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (3.7 g, 11.5 mmol)，所得的混合物在室溫下攪拌 1 小時。過濾移除固體，濾液在真空下濃縮。殘餘物經二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併的有機萃取液經硫酸鈉乾燥和濃縮，得標題化合物(2.6 g, 79%)，為無色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.79-4.78 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.16 (s, 3H)。

#### 步驟 5：4-甲基苯磺酸(1-甲基-3-亞甲基環丁基)甲酯

[0141] 此化合物係根據實例 4 步驟 4 的步驟以(1-甲基-3-亞甲基環丁基)甲醇取代(3-羥基環丁基)乙腈而製備。粗質化合物於矽膠上層析純化，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(20:1 至 4:1)洗提，得標題化合物(70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 4.79-4.78 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)。

步驟 6: (1-甲基-3-亞甲基環丁基)乙腈

[0142] 4-甲基苯磺酸(1-甲基-3-亞甲基環丁基)甲酯(2.5 g, 9.4 mmol)、氰化鉀(1.3 g, 19 mmol)和 N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)的混合物在 70°C 下攪拌一夜。於混合物中加入水(10 mL)和甲基三級丁基醚(20 mL)，分離有機層。水層經甲基三級丁基醚(3×30 mL)萃取。合併的有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)沖洗，以硫酸鈉乾燥，及濃縮。粗產物於矽膠上層析純化，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(10:1 至 5:1)洗提，得標題化合物(1.1 g, 97%)，為淡棕色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.88-4.87 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.33 (s, 3H)。

步驟 7: (1-甲基-3-酮基環丁基)乙腈

[0143] 在 -78°C 下，將臭氧氣泡通入(1-甲基-3-亞甲基環丁基)乙腈(1.08 g, 8.91 mmol)於二氯甲烷(30 mL)所形成的溶液中歷時 10 分鐘。以氮氣沖刷溶液後，在 -78°C

下於溶液中逐滴加入二甲硫醚(10 mL)。溶液在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 30 分鐘，及在低壓下移除溶劑。粗產物於矽膠上層析純化，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(20:1 至 8:1)洗提，得標題化合物(920 mg, 84%)，為無色油狀物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.11-3.06 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.53 (s, 3H)。

#### 步驟 8: (3-羥基-1-甲基環丁基)乙腈

[0144] 在(1-甲基-3-酮基環丁基)乙腈(400 mg, 3.25 mmol)於四氫呋喃(15 mL)所形成的溶液中加入氰硼化鈉(246 mg, 6.5 mmol)。混合物在室溫下攪拌 3 小時。加入丙酮(2 mL)，接著蒸發溶劑。於殘餘物中加入水(10 mL)，水層經二氯甲烷(4×15 mL)萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。粗產物於矽膠上層析純化，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(10:1 至 1:1)洗提，得標題化合物(300 mg, 74%)，為無色油狀物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.38-4.34 (m, 2H), 2.46-2.27 (m, 4H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.33-1.12 (m, 3H)。

#### 步驟 9: 4-甲基苯磺酸 3-(氰基甲基)-3-甲基環丁酯

[0145] 此化合物係根據實例 7 步驟 5 的步驟使用(3-羥基-1-甲基環丁基)乙腈取代(1-甲基-3-亞甲基環丁基)甲醇而製備。粗質化合物於矽膠上層析純化，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(20:1 至 4:1)洗提，得標題化合物(36%)。 $^1\text{H}$

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.89-4.81 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。

步驟 10: 硫乙酸 S-[3-(氰基甲基)-3-甲基環丁基]酯

[0146] 此化合物係根據實例 4 步驟 5 的步驟使用 4-甲基苯磺酸 3-(氰基甲基)-3-甲基環丁酯取代 4-甲基苯磺酸 3-(氰基甲基)環丁酯而製備，產率 89% (粗產物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.12 (s, 1H), 2.46-2.30 (m, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.29 (s, 1H), 1.26-1.24 (m, 1H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.13 (s, 3H)。

步驟 11: 3-(氰基甲基)-3-甲基環丁烷磺醯氯

[0147] 此化合物係根據實例 4 步驟 6 的步驟使用硫乙酸 S-[3-(氰基甲基)-3-甲基環丁基]酯取代硫乙酸 S-[3-(氰基甲基)-環丁基]酯而製備。粗質化合物於矽膠層析而純化，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(90:10 至 30:70)洗提，得標題化合物之黃色液體(66%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.45-4.38 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.42-1.40 (m, 3H)。

實例 8: 4-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}吡啶-2-磺醯胺

步驟 1: 2-(苄硫基)異菸鹼甲脞

[0148] 將 60% 氫化鈉的礦油懸浮液 (8.36 g, 210.0 mmol) 懸浮於四氫呋喃 (100 mL) 中。接著逐滴加入苄基硫醇 (21.5 g, 173 mmol) 於四氫呋喃 (50 mL) 所形成的溶液。在添加期間形成濃稠淤漿。加入 4-氰基-2-氯吡啶 (12.5 g, 90.2 mmol)，所得的混合物在室溫下攪拌 3 小時。小心加入水以使反應驟停後，混合物在水和乙醚之間分配。乙醚層經飽和碳酸氫鈉水溶液沖洗，以硫酸鎂乾燥和在低壓下濃縮。於殘餘物中加入庚烷，快速地形成固體。過濾收集固體，以庚烷沖洗，及乾燥，得標題化合物灰白色固體 (33.02 g, 84%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.61 (d, 1H), 7.25-7.46 (m, 6H), 7.16-7.22 (m, 1H), 4.47 (s, 2H)。LC/MS (精確質量): C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S 的理論值; 226.056, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>); 227.1。

#### 步驟 2: 4-氰基吡啶-2-磺醯氯

[0149] 在機械攪拌之 2-(苄硫基)異菸鹼甲腈 (8.92 g, 39.4 mmol) 於二氯甲烷 (139 mL) 和水 (31 mL) 的混合物中逐滴加入磺醯氯 (22.5 mL, 278 mmol)，維持混合物的溫度低於 3°C。添加完成後，攪拌混合物 30 分鐘且持續於冰浴中冷卻。加入水 (50 mL) 和冰 (20 g) 的淤漿。水層經二氯甲烷萃取二次。合併的萃取液經硫酸鎂乾燥和在低壓下濃縮，得粗質標題化合物。

#### 步驟 3: 4-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-

## 4-基)胺基]環丁基}吡啶-2-磺醯胺

[0150] 4-氰基吡啶-2-磺醯氯(9.7 g, 47.9 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)所形成的溶液在室溫下加至由順式-N-甲基-N-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基環丁烷-1,3-二胺鹽酸鹽(8.0 g, 36.8 mmol)和 4-二甲基胺基吡啶(150 mg, 0.03 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(90 mL)所形成的溶液中。加入二異丙基乙胺(13 mL, 77 mmol), 所得的混合物在室溫下攪拌 2 小時。混合物經乙酸乙酯(200 mL)稀釋, 及加入飽和碳酸氫鈉水溶液。加水以溶解沉澱的固體。水層經乙酸乙酯萃取 3 次。合併的有機萃取液經鹽水沖洗 4 次, 以無水硫酸鎂乾燥, 及在低壓下濃縮。於殘餘物中加入乙酸乙酯和己烷的 1:1 混合物。過濾收集固體, 接著溶於二氯甲烷和最小量的甲醇中。使所得的溶液通過矽膠短柱, 以 5%甲醇/二氯甲烷溶液洗提。蒸發溶劑, 得到固體, 在此固體中加入 10%甲醇/二氯甲烷溶液。簡單地攪拌混合物, 接著使靜置一夜。過濾固體, 以二氯甲烷沖洗和乾燥, 得標題化合物(5.58 g, 39%), 為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.62 (br.s., 1H), 9.02 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.59 (dd, 3.41 Hz, 1H), 4.80-4.91 (m, 1H), 3.58-3.71 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.25-2.36 (m, 2H), 2.10 (m, 2H)。LC/MS (精確質量): C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值; 383.116, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>); 384.1。

實例 9：3-(1-羥基-1-甲基乙基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯磺醯胺

步驟 1：3-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基)胺基)磺醯基]苯甲酸甲酯

[0151] 在 0°C 下，在順式-N-甲基-N-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基環丁烷-1,3-二胺鹽酸鹽(1.8 g, 8.29 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)所形成的懸浮液中分批加入三乙胺(6.7 mL, 49 mmol)。在 0°C 下，加入 3-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯(2.3 g, 9.9 mmol)。所得的混合物在室溫下攪拌 3 小時。在真空下除去溶劑。殘餘物於矽膠上層析，以甲醇/二氯甲烷梯度(3%至 10%)洗提，得標題化合物(1.6 g, 47%)，為黃色固體。

步驟 2：3-(羥基甲基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯磺醯胺

[0152] 在 0°C 下，在 3-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基)胺基)磺醯基]苯甲酸甲酯(800 mg, 1.92 mmol)於四氫呋喃(120 mL)所形成的溶液中加入氫化鋁鋰(0.25 g, 6.7 mmol)。反應升溫至 25°C 並攪拌 3 小時。在反應中加入水(2 mL)以使反應驟停和攪拌 15 分鐘。過濾反應混合物。濾餅於四氫呋喃(50 mL)中攪拌並再次過濾。合併的濾液濃縮至乾燥，得標題化合物(430 mg, 58%)，為黃色固體。

步驟 3：3-甲醯基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯磺醯胺

[0153] 在 3-(羥基甲基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯磺醯胺(400 mg, 1.03 mmol)於氯仿(50 mL)和甲醇(5 mL)所形成的溶液中加入二氧化錳(0.89 g, 10.0 mmol)。反應混合物在 25°C 下攪拌一夜。過濾反應混合物，濾餅經氯仿(3×25 mL)沖洗。濃縮合併的濾液。殘餘物於矽膠上層析，以甲醇/二氯甲烷梯度(2%至 8%)洗提，得標題化合物(240 mg, 60%)，為油狀物。

步驟 4：3-(1-羥基乙基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯磺醯胺

[0154] 在 0°C 和氮氣下，在 3-甲醯基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯磺醯胺(260 mg, 0.68 mmol)於四氫呋喃(20 mL)所形成的溶液中加入溴化甲基鎂(1.8 mL, 5.4 mmol)。反應在 25°C 下攪拌一夜，接著加入氯化銨水溶液(10 mL)以使反應驟停。反應混合物經乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。殘餘物經製備型高效能液相層析純化，得標題化合物(60 mg, 22%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.6 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 2H),

7.15 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.32 (d, 3H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{19}H_{23}N_5O_3S$  的理論值 ; 401.152 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 402.2。

步驟 5 : 3-乙醯基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯磺醯胺

[0155] 在 3-(1-羥基乙基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯磺醯胺(60 mg, 0.15 mmol)於氯仿(30 mL)和甲醇(5 mL)所形成的溶液中加入二氧化錳(190 mg, 2.2 mmol)。反應混合物在 45°C 下攪拌一夜。接著過濾反應混合物, 濾餅經氯仿(3×25 mL)沖洗。濃縮合併的濾液。殘餘物經製備型高效能液相層析純化, 得標題化合物(15 mg, 25%), 為白色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.16 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.81 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.98 (m, 2H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{19}H_{21}N_5O_3S$  的理論值 ; 399.136 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 400.1。

步驟 6 : 3-(1-羥基-1-甲基乙基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯磺醯胺

[0156] 在 0°C 和氮氣下，在 3-乙醯基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}苯磺醯胺(240 mg, 0.58 mmol)於四氫呋喃(20 mL)所形成的溶液中加入溴化甲基鎂(2.4 mL, 7.2 mmol)。反應在 25°C 下攪拌 2 小時，加入氯化銨水溶液(10 mL)以使反應驟停。反應混合物經乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。殘餘物經製備型高效能液相層析純化，得標題化合物(101 mg, 42%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.6 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.44 (s, 6H)。LC/MS (精確質量): C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S 的理論值; 415.168, 實驗值(M+H<sup>+</sup>); 416.0。

**實例 10:** 1-環丙基-N-{反式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷磺醯胺

[0157] 此化合物係由[反式-3-(甲基胺基)-環丁基]胺基甲酸苄酯(實例 1 步驟 1)根據與實例 1 步驟 2 和 3 所述類似的步驟而製備，得反式-N-甲基-N-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基環丁烷-1,3-二胺鹽酸鹽。在所得的鹽酸鹽(60 mg, 0.28 mmol)的 THF (10 mL)溶液中加入碳酸鉀(76 mg, 0.55 mmol)、H<sub>2</sub>O (5 mL)和環丙基甲烷磺醯氯(52 mg, 0.33 mmol)。攪拌混合物 2 小時，以二氯甲烷稀釋，

以鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥，過濾，和濃縮。粗產物經製備型高效能液相層析純化，得標題化合物的白色固體(7 mg; 8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.14 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.07-4.06 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 2H), 1.15-1.13 (m, 1H), 0.720-0.69 (m, 2H), 0.42-0.41 (m, 2H)。LC/MS (精確質量): C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值; 335.142, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>); 336.1。

**實例 11:** *N*-{(1*S*,3*R*)-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環戊基}丙烷-1-磺醯胺

[0158] 此化合物係根據實例 10 的步驟使用(1*S*,3*R*)-*N*-苄基-*N'*-甲基環戊烷-1,3-二胺取代[反式-3-(甲基胺基)-環丁基]胺基甲酸苄酯，使用(1*R*,3*S*)-*N*-甲基-*N*-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基環戊烷-1,3-二胺鹽酸鹽取代反式-*N*-甲基-*N*-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基環丁烷-1,3-二胺鹽酸鹽，及使用丙烷-1-磺醯氯取代環丙基甲烷磺醯氯而製備，得標題化合物的灰白色固體(11%)。粗質化合物經製備型高效能液相層析純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.08 (s, 1H), 7.08 (s, 1 H), 6.65 (s, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.06 (t, 3H), 0.42-0.41 (m, 2H)。LC/MS (精

確質量)：C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值；337.157，實驗值 (M+H<sup>+</sup>)；337.8。

[0159] (1*S*,3*R*)-*N*-苄基-*N'*-甲基環戊烷-1,3-二胺係根據下列方法製備：

步驟 1：[(1*R*,3*S*)-3-胺基環戊基]胺基甲酸苄酯

[0160] 在室溫下，將三氟乙酸(15 mL，190 mmol)加至由(1*R*,3*S*)-環戊烷-1,3-二基雙胺基甲酸苄酯三級丁酯(依 WO2011/086053A1 所述製備)(5.02 g，15.0 mmol)於二氯甲烷(75 mL)所形成的溶液中。攪拌反應 2 小時及接著濃縮，得標題化合物的淡棕色油(6.70 g，粗產物)。

步驟 2：[(1*R*,3*S*)-3-(苄基胺基)環戊基]胺基甲酸苄酯

[0161] 在室溫下，將三乙醯氧基氫硼化鈉(4.38 g，20.0 mmol)加至由[(1*R*,3*S*)-3-胺基環戊基]胺基甲酸苄酯(5.23 g，15.0 mmol)和苯甲醛(1.7 mL，16.0 mmol)於二氯甲烷(75 mL)所形成的溶液中。攪拌混合物 21 小時，接著加入 1 M 氫氧化鈉水溶液(75 mL)以使溶液成為鹼性。水層經二氯甲烷(2×25 mL)萃取。合併的有機層經鹽水(50 mL)沖洗，以硫酸鈉乾燥和濃縮。粗物質於矽膠上層析，以二氯甲烷和甲醇的混合物(100:0 至 88:12)洗提，得標題化合物的黃色油狀物(3.47 g，71%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CDCl<sub>3</sub>)：δ 7.35-7.31 (m，5H)，7.30-7.26 (m，5H)，5.07 (s，2H)，4.17-4.07 (m，1H)，3.76-3.68 (m，2H)，3.27-3.20 (m，1H)，2.02-1.51 (m，6H)。

步驟 3：(1*S*,3*R*)-*N*-苄基-*N'*-甲基環戊烷-1,3-二胺

[0162] 在室溫下，將氫化鋁鋰(1.02 g, 26.9 mmol)分批加至由[(1*R*,3*S*)-3-(苄基胺基)環戊基]胺基甲酸苄酯(3.47 g, 10.7 mmol)於四氫呋喃(70 mL)所形成的溶液中。加熱反應混合物至使回流 3.5 小時。混合物接著於冰浴中冷卻，依序加入水(1.0 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(1.0 mL)和水(3.0 mL)以使反應驟停。懸浮液經乙酸乙酯稀釋及以 Celite 過濾。濃縮濾液，殘餘物置於 0.5 M 鹽酸水溶液中。混合物經乙醚(2×20 mL)沖洗，及以氫氧化鈉使水層溶液成為鹼性(pH~11)。所得的混合物經二氯甲烷(3×25 mL)萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。粗物質於矽膠上層析，以二氯甲烷和甲醇的混合物(90:10)洗提，得標題化合物的黃色油狀物(204 mg, 9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-7.20 (m, 5H), 3.74 (s, 2H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 1H)。LC/MS (精確質量): C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> 的理論值; 204.163, 實驗值(M+H<sup>+</sup>); 205.1。

實例 12：1-(3,3-二氟環丁基)-*N*-{順式-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷磺醯胺

步驟 1：[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]胺基甲酸苄酯

[0163] 4-氯-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(15 g, 48.7 mmol)和[順式-3-(甲基胺基)環丁基]胺基甲酸苄酯(17.2 g, 63.5 mmol)與異丙醇(180 mL)和二異丙基乙胺(28 mL, 161 mmol)混合。所得的淤漿在 75°C 下加熱 6 小時。反應冷卻至室溫，過濾，以異丙醇(150 mL)沖洗，於烘箱中在 50°C 下乾燥，得標題化合物(23.5 g, 95%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.96 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (m, 2H)。

步驟 2: 順式-N-甲基-N-{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}環丁烷-1,3-二胺二氫溴酸鹽

[0164] [順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]胺基甲酸苄酯(15.2 g, 30.1 mmol)懸浮乙酸乙酯(45 mL)和乙酸(45 mL)。在淤漿中緩緩加入 4M 之 HBr 的乙酸溶液(45 mL, 180 mmol)，維持溫度低於 25°C。所得的淤漿在室溫下攪拌 2 小時。過濾收集固體，以乙酸乙酯(450 mL)沖洗，及在 40°C 乾燥，得標題化合物(16 g; 100%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.08 (d, 1H)

， 4.93 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)。LC/MS (精確質量)：C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值；371.142，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；372.1。

步驟 3：({[(3,3-二氟環丁基)甲基]硫基}甲基)苯

[0165] 4-甲基苯磺酸(3,3-二氟環丁基)甲酯(參見 WO2010/032200A1) (4 g, 14.5 mmol)、亞胺基硫胺基甲酸苄酯(benzyl imidothiocarbamate) (3.53g, 17.4 mmol)、氫氧化鈉溶液(1.45 g, 36.2 mmol, 溶於 16 mL 水)和 N,N-二甲基甲醯胺(16 mL)的混合物在 60°C 下攪拌 16 小時。加入水(40 mL)和乙酸乙酯(150 mL)。有機層經水(40 mL)沖洗，分層，以硫酸鈉乾燥和濃縮。殘餘物於矽膠上層析，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(100:0 至 95:5)洗提，得標題化合物的無色油狀物(3.2 g, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ 7.34-7.24 (m, 5H), 5.71 (s, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 3H)。

步驟 4：(3,3-二氟環丁基)甲烷磺醯氯

[0166] 此化合物係根據實例 8 步驟 2 的方法使用硫乙酸 S-[3-(氰基甲基)-3-甲基環丁基]酯取代 2-(苄硫基)異菸鹼甲脞而製備，得標題化合物的無色油狀物(93%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ 3.88-3.86 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 2H)。

步驟 5：1-(3,3-二氟環丁基)-N-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲烷磺醯胺

[0167] 在 0°C 下，(3,3-二氟環丁基)甲烷磺醯氯(2.5 g, 12.19 mmol)於 10 mL 二氯甲烷所形成的溶液逐滴加至由順式-N-甲基-N-{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}環丁烷-1,3-二胺二氫溴酸鹽(3.25 g, 6.10 mmol)和三乙胺(3.08 g, 30.49 mmol)於二氯甲烷(150 mL)所形成的溶液中歷時 15 分鐘。反應在室溫下攪拌 4 小時。加入水(50 mL)，和分離有機層。水層經二氯甲烷(2×150 mL)萃取，合併分離出的有機層，以硫酸鈉乾燥。粗質化合物於矽膠上層析純化，以二氯甲烷和甲醇的梯度(100:0 至 90:10)洗提，得標題化合物的白色固體(2.0 g, 61%)。LC/MS (精確質量)：C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；539.147，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；540.1。

步驟 6：1-(3,3-二氟環丁基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷磺醯胺

[0168] 1-(3,3-二氟環丁基)-N-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲烷磺醯胺(2 g, 3.71 mmol)和氫氧化鋰單水合物(780 mg, 18.6 mmol)於乙醇(40 mL)和水(20 mL)所形成的溶液在 60°C 下攪拌 4 小時。蒸發乙醇，殘餘的水層經鹽酸中和至 pH 7，接著以二氯甲烷(2×200 mL)萃取。合併的有機

層經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，及以製備型高效能液相層析純化，得標題化合物(800 mg, 56%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 6.73-6.62 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 4H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H)。LC/MS (精確質量): C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值; 385.138, 實驗值(M+H<sup>+</sup>); 386.1。

[0169] 下列化合物，實例 13-14，係由順式-N-甲基-N-{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}環丁烷-1,3-二胺二氫溴酸鹽(實例 12 步驟 2)根據與實例 12 步驟 5 所述類似的方法使用所指明的磺醯氯取代(3,3-二氟環丁基)甲烷磺醯氯及使用實例 12 步驟 6 所述的去保護方法而製備。

**實例 13:** 3,3-二氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺

[0170] 此化合物係使用 3,3-二氟環丁烷磺醯氯依據 PCT 公開案 WO2011/068881 所述之步驟而製備。粗質化合物於矽膠上層析純化，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(80:20 至 10:90)洗提，得標題化合物的灰白色固體(2 步驟共 22%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.13 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 3.78-

3.72 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.01-2.93 (m, 4H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{15}H_{19}F_2N_5O_2S$  的理論值 ; 371.123 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 372.1。

**實例 14 :** 1-環丙基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷磺醯胺

[0171] 此化合物係使用環丙基甲烷磺醯氯而製備，為白色固體(2 步驟共 73%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.64 (br.s., 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.84-4.97 (m, 1H), 3.54-3.70 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.93 (d, 2H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 0.96-1.09 (m, 1H), 0.53-0.64 (m, 2H), 0.29-0.39 (m, 2H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{15}H_{19}F_2N_5O_2S$  的理論值 ; 335.142 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 336.0。

**實例 15 :** 1-環丙基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}氮雜環丁烷-3-磺醯胺

步驟 1 : 3-({[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]胺基}磺醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

[0172] 順式-N-甲基-N-{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}環丁烷-1,3-二胺二氫溴酸鹽(7.0

g, 18.8 mmol)藉由於過量 1N 氫氧化鈉水溶液中攪拌 3 分鐘及接著萃取至二氯甲烷而成為游離鹼。有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。殘留的游離鹼置於二氯甲烷(200 mL)中，冷卻至 0°C，及以三乙胺(13 mL, 94 mmol)和 3-(氯磺醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯處理。反應在室溫下攪拌 10 分鐘。粗質混合物經水和鹽水沖洗，接著以硫酸鈉乾燥和濃縮，得粗產物的白色固體。使用二氯甲烷和乙醚的混合物使固體結晶，得標題化合物的白色固體(9.61 g, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.19 (s, 1H), 7.92-8.01 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.18 (br.s., 2H), 3.99-4.10 (m, 3H), 3.66-3.78 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。LC/MS (精確質量): C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 的理論值; 590.198, 實驗值(M+H<sup>+</sup>); 591.45。

步驟 2: *N*-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]氮雜環丁烷-3-磺醯胺

[0173] 在 0°C 下，乙醯氯(0.20 mL, 2.8 mmol)加至由 3-({[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]胺基}磺醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(1.64 g, 2.78 mmol)於無水二氯甲烷(18 mL)和甲醇(7 mL)所形成的溶液中。反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。過濾出白色沉澱物並將之置於飽和碳酸氫

鈉水溶液(20 mL)中。所得的溶液經二氯甲烷(3×20 mL)萃取，合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮，得標題化合物(810 mg, 60%)，為白色固體。LC/MS (精確質量)： $C_{21}H_{26}N_6O_4S_2$ 的理論值；490.146，實驗值( $M+H^+$ )；491.0。

步驟 3：1-環丙基-N-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]氮雜環丁烷-3-磺醯胺

[0174] N-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]氮雜環丁烷-3-磺醯胺(810 mg, 1.65 mmol)、甲醇(10 mL)、分子篩、和[(1-乙氧基環丙基)氧基](三甲基)矽烷(0.53 mL, 2.64 mmol)於可密封的反應容器中混合。反應容器經氮氣沖刷及加入乙酸(1.28 mL, 8.26 mmol)。密封反應容器，接著在 80°C 下加熱 2 小時。混合物冷卻至室溫後，加入氰基氫硼化鈉(273 mg, 4.13 mmol)。再次密封反應容器，緩緩加熱至 40°C 歷時 1.5 小時。粗質混合物經 Celite 墊過濾，以甲醇沖洗。濃縮濾液，及將殘餘物置於飽和碳酸氫鈉水溶液中。所得的溶液經二氯甲烷(5×20 mL)萃取，合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮，得標題化合物(576 mg, 74%)，為白色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.23 (s, 1H), 7.95-8.05 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.69-4.83 (m, 1H), 3.94-4.09 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 3H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.67-

2.79 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.15-2.29 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 1H), 0.43-0.51 (m, 2H), 0.29-0.39 (m, 2H)。

LC/MS (精確質量) :  $C_{24}H_{30}N_6O_4S_2$  的理論值 ; 530.177, 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 531.0。

步驟 4 : 1-環丙基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}氮雜環丁烷-3-磺醯胺

[0175] 碳酸鉀(976 mg, 3.0 mmol)於水(5 mL)所形成的溶液加至由 1-環丙基-N-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]氮雜環丁烷-3-磺醯胺(530 mg, 1.0 mmol)於乙醇(10 mL)所形成的溶液中。反應混合物經加熱回流 16 小時。移除溶劑後, 殘餘物置於水中, 及以二氯甲烷和甲醇的混合物(96:4; 3×10 mL)萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。粗質固體以甲醇結晶, 得標題化合物(225 mg, 59%), 為白色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) :  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 3H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 0.46-0.41 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{17}H_{24}N_6O_2S$  的理論值 ; 376.168, 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 377.0。

實例 16 : N-(環丙基甲基)-N'-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並

[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基}環丁基}磺醯胺

步驟 1：*N*-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基}環丁基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-3-磺醯胺

[0176] 在 0°C 下，在氯磺醯基異氰酸酯 (1.76 mL，20.6 mmol) 於二氯甲烷 (150 mL) 所形成的溶液中逐滴加入由 2-溴乙醇 (1.43 mL，20.6 mmol) 於二氯甲烷 (80 mL) 所形成的溶液。在 0°C 下 30 分鐘後，逐滴加入順式-*N*-甲基-*N*-{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}環丁烷-1,3-二胺二氫溴酸鹽 (11.0 g，20.6 mmol) 和三乙胺 (10.42 g，103.2 mmol) 於乾燥二氯甲烷 (80 mL) 所形成的溶液，及使反應混合物升溫至室溫一夜。反應溶液溶於二氯甲烷 (1 L)，以 1M 鹽酸水溶液 (2×800 mL) 和鹽水 (500 mL) 沖洗。溶液經硫酸鈉乾燥和濃縮，得標題化合物的白色固體 (8.5 g，79%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CD<sub>3</sub>OD)：δ 8.22 (s，1H)，8.00 (d，2H)，7.58 (d，1H)，7.38 (d，2H)，6.91 (d，1H)，4.88 (m，1H)，4.45-4.41 (m，2H)，4.06-4.02 (m，2H)，3.75 (m，1H)，3.29 (s，3H)，2.72-2.69 (m，2H)，2.40 (s，3H)，2.30-3.27 (m，2H)。LC/MS (精確質量)：C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；520.120，實驗值 (M+H<sup>+</sup>)；521.4。

步驟 2：*N*-(環丙基甲基)-*N'*-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基}環丁基]磺醯胺

[0177] N-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-3-磺醯胺(150 mg, 0.29 mmol)、環丙烷甲胺(51 mg, 0.72 mmol)和三乙胺(116 mg, 1.15 mmol)於乙腈(3 mL)所形成的溶液利用微波加熱在 100°C 下攪拌 15 分鐘。濃縮反應混合物，得粗質標題化合物(146 mg, 100%粗產率)，為黃色油狀物。LC/MS (精確質量)：C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；504.161，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；505.2。

步驟 3：N-(環丙基甲基)-N'-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}磺醯胺

[0178] N-(環丙基甲基)-N'-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]磺醯胺(146 mg, 0.29 mmol)和氫氧化鋰單水合物(48 mg, 1.15 mmol)於乙醇(5 mL)和水(2.5 mL)所形成的溶液在 100 °C 下攪拌 1 小時。反應混合物在真空下濃縮和粗產物經製備型高效能液相層析純化，得標題化合物(14 mg, 14%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)：δ 8.12 (s, 1H)，7.13 (d, 1H)，6.90 (d, 1H)，4.90-4.86 (m, 1H)，3.63-3.59 (m, 1H)，3.37 (s, 3H)，2.85-2.83 (m, 2H)，2.78-2.71 (m, 2H)，2.33-2.26 (m, 2H)，1.05-1.03 (m, 1H)，0.57-0.52 (m, 2H)，0.30-0.25 (m, 2H)。LC/MS (精確質量)：C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值；350.152，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；351.2。

[0179] 下列化合物，實例 17-18，係由 N-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-3-磺醯胺(實例 16 步驟 1)依據與實例 16 步驟 2 所述類似的方法使用所指示的胺取代環丙烷甲胺及使用實例 16 步驟 3 所述的去保護方法而製備。

**實例 17A 和 17B：** *(R)*-和*(S)*-3-氟基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}吡咯啉-1-磺醯胺

[0180] 這些化合物係使用外消旋吡咯啉-3-甲脞鹽酸鹽而製備。粗質外消旋混合物係利用高效能液相層析純化，得白色固體(60 mg，2 步驟共 52%)。利用超臨界流體層析分離鏡像異構物。

[0181] 鏡像異構物 A (17A)：24 mg (21%)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CD<sub>3</sub>OD)：δ 8.13 (s，1H)，7.13 (d，J = 3.2 Hz，1H)，6.69 (d，1 H，J = 3.6 Hz，1H)，4.87-4.84 (m，1H)，3.73-3.67 (m，1H)，3.65-3.57 (m，1H)，3.53-3.50 (m，2H)，3.48-3.44 (m，2H)，3.405 (s，3H)，2.77-2.75 (m，2H)，2.42-2.20 (m，4H)。LC/MS (精確質量)：C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值；375.148，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；376.1。掌性 HPLC 滯留時間 = 5.97 分鐘。

[0182] 鏡像異構物 B (17B)：25 mg (21%)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CD<sub>3</sub>OD)：δ 8.13 (s，1H)，7.13 (d，J = 3.2 Hz，1H)，6.69 (d，1 H，J = 3.6 Hz，1H)，4.87-4.84

(m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.405 (s, 3H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.42-2.20 (m, 4H)。LC/MS (精確質量):  $C_{16}H_{21}N_7O_2S$  的理論值; 375.148, 實驗值 ( $M+H^+$ ); 376.1。掌性 HPLC 滯留時間 = 5.16 分鐘。

**實例 18:** 2-甲基-*N*-{順式-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}2,6-二氫吡咯並[3,4-*c*]吡啶-5(4*H*)-磺醯胺

[0183] 此化合物係使用 2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-*c*]吡啶鹽酸鹽而製備。粗質化合物經高效能液相層析純化, 得標題化合物的灰白色固體(2 步驟共 24%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.42-4.41 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 3H)。LC/MS (精確質量):  $C_{17}H_{22}N_8O_2S$  的理論值; 402.159, 實驗值 ( $M+H^+$ ); 403.2 和 ( $M+Na$ ); 425.1。

**實例 19:** *N*-{順式-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-磺醯胺

步驟 1: *N*-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-磺醯胺

[0184] *N*-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-

吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-3-磺醯胺(208 mg, 0.40 mmol)、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷(50 mg, 0.50 mmol)、三乙胺(220  $\mu$ L, 1.58 mmol)於乙腈(15 mL)的混合物於 20 mL 微波瓶內於微波反應器內在 120°C 下加熱 1 小時。蒸發過量的溶劑，及所得的油狀物置於二氯甲烷中。溶液經氯化銨水溶液和鹽水沖洗。粗物質經硫酸鈉乾燥和濃縮，得油狀物。此油狀物於矽膠上層析，以甲醇/二氯甲烷梯度(0:100 至 5:100)洗提，得標題化合物的泡沫(82 mg, 30%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.38 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.58 (d, 3H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.83-.275 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.04 (d, 1H), 1.18 (t, 1H)。LC/MS (精確質量): C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 的理論值; 532.156, 實驗值(M+H<sup>+</sup>); 533。

步驟 2: *N*-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-磺醯胺

[0185] *N*-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-磺醯胺(229 mg, 0.43 mmol)加至 1M 氟化四丁銨的四氫呋喃溶液(6.5 mL, 6.4 mmol)中。反應在室溫下攪拌 10 小時。濃縮混合物，殘餘物於矽膠上層析，以

甲醇和乙酸乙酯的混合物(1:9)洗提。單離出黃色油狀物，將此油狀物與乙酸乙酯和庚烷的混合物一起碾製至得黃色固體。固體在乙酸乙酯和水之間分配。水層經乙酸乙酯萃取，合併的有機層經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥和濃縮，得灰白色固體。將此固體先以乙醚接著以異丙醇碾製，得標題化合物的白色固體(14 mg, 9%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.62 (d, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.66 (t, 1H), 3.56-3.49 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.05-2.03 (d, 1H)。LC/MS (精確質量): C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S 的理論值; 378.147, 實驗值(M+H<sup>+</sup>); 379.5。

[0186] 下列化合物，實例 20-24，係由 N-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-3-磺醯胺(實例 16 步驟 1)依據與實例 16 步驟 2 所述類似的方法使用所指示的胺取代環丙烷甲胺及使用實例 19 步驟 2 所述的去保護方法而製備。

**實例 20**：3-氟基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}氮雜環丁烷-1-磺醯胺

[0187] 此化合物係使用氮雜環丁烷-3-甲腈而製備。粗質化合物經高效能液相層析純化，得標題化合物的白色固體(2 步驟共 23%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ

8.10 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.25 (m, 2H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{15}H_{19}N_7O_2S$  的理論值 ; 361.132, 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 362.1。

**實例 21 :** *N*-{順式-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-4-(1*H*-吡啶-3-基)哌啶-1-磺醯胺

[0188] 此化合物係使用而製備 4-(1*H*-吡啶-3-基)哌啶。粗質化合物於矽膠上層析純化，以二氯甲烷和甲醇的混合物(9:1)洗提。單離出的物質先經乙醚接著以乙酸乙酯碾製，得標題化合物的白色固體(2 步驟共 10%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.09 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.71-6.60 (m, 1H), 6.22-6.08 (m, 1H), 4.92-4.73 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.90-2.65 (m, 5H), 2.38-2.19 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 2 H)和 1.83-1.65 (m, 2H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{19}H_{26}N_8O_2S$  的理論值 ; 430.190, 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 431.1。

**實例 22 :** *N*-(2-氟基乙基)-*N*-甲基-*N'*-{順式-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}磺醯胺

[0189] 此化合物係使用 3-甲基胺基丙腈而製備。粗質化合物經高效能液相層析純化，得標題化合物(2 步驟共 7%)。LC/MS (精確質量) :  $C_{15}H_{21}N_7O_2S$  的理論值 ;

363.148，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；364.0。

實例 23 和 27：(1*S*,5*S*)-1-氟基-*N*-{順式-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺和(1*R*,5*R*)-1-氟基-*N*-{順式-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺

[0190] 這些化合物係使用外消旋 3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-甲腈而製備。粗質外消旋化合物於矽膠上層析純化，以二氯甲烷和甲醇的梯度(30:1 至 5:1)洗提，為白色固體(92 mg，2 步驟共 21%)。利用超臨界流體層析分離出標題的鏡像異構物。

[0191] 鏡像異構物 23：41 mg (9%)；SFC 滯留時間 = 4.28 分鐘；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，甲醇-*d*<sub>4</sub>)：δ 8.13 (s，1H)，7.13 (d，1H)，6.70 (d，1H)，4.61 (s，1H)，3.57-3.72 (m，2H)，3.43-3.51 (m，3H)，3.36 (s，3H)，2.70-2.77 (m，2H)，2.24-2.38 (m，3H)，1.41-1.48 (m，1H)，1.32 (t，1H)。LC/MS (精確質量)：C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值；387.148，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；388.1。

[0192] 鏡像異構物 27：40 mg (9%)；SFC 滯留時間 = 4.84 分鐘 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz，甲醇-*d*<sub>4</sub>)：δ 8.13 (s，1H)，7.13 (d，1H)，6.70 (d，1H)，4.61 (s，1H)，3.57-3.72 (m，2H)，3.43-3.51 (m，3H)，3.36 (s，3H)，2.70-2.77 (m，2H)，2.24-2.38 (m，3H)，1.41-1.48 (m，1H)，

1.32 (t, 1H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{17}H_{21}N_7O_2S$  的理論值 ; 387.148 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 388.1。

[0193] 外消旋 3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-甲腈係依下列方法製備。

步驟 1 : 外消旋 *rac*-1-甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯

[0194] 1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯並二噁茂 (benziodoxol)-3(1H)-酮 (6.5 g, 15.2 mmol) 加至由外消旋 1-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯 (*Synlett* 2009, 921) (2.5 g, 11.7 mmol) 於無水二氯甲烷 (60 mL) 所形成的溶液中。反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。混合物經二氯甲烷 (60 mL) 稀釋，以飽和亞硫酸鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉 (30 mL) 和鹽水 (50 mL) 沖洗。有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮，得標題化合物的無色油狀物 (1.7 g, 68%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  9.01 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.68 (t, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 1H), 1.63 (t, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.19-1.06 (m, 1H)。

步驟 2 : 外消旋 1-[(羥基亞胺基)甲基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯

[0195] 在室溫下，碳酸鉀 (3.89 g, 28.2 mmol) 和羥基胺鹽酸鹽 (671 mg, 9.7 mmol) 加至由外消旋 1-甲醯基-3-氮

雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(1.7 g, 8.05 mmol)於無水二氯甲烷(40 mL)所形成的溶液中，接著攪拌 16 小時。混合物經乙酸乙酯(80 mL)稀釋，及以水(30 mL)和鹽水(30 mL)沖洗。有機層經硫酸鈉乾燥和濃縮。殘餘物於矽膠上層析，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(0:100 至 83:17)洗提，得標題化合物的黃色油狀物(1.6 g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.18 (s, 1H), 3.74-3.55 (m, 3H), 3.44-3.40 (m, 1H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.10 (t, 1H), 0.86-0.83 (m, 1H)。

### 步驟 3：外消旋 1-氰基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯

[0196] 在外消旋 1-[(羥基亞胺基)甲基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(925 mg, 4.09 mmol)於無水四氫呋喃(100 mL)所形成的溶液中加入 *N*-(三乙銨基磺醯基)胺基甲酸甲酯(2.92 g, 12.3 mmol)。反應混合物經加熱回流 3 小時。蒸發溶劑後，殘餘物於矽膠上層析，以石油醚和乙酸乙酯的混合物(5:1)洗提，得標題化合物的無色油狀物(570 mg, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.84 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.46 (dd, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (t, 1H)。

### 步驟 4：外消旋 3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-甲腈

[0197] 外消旋 1-氰基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸

三級丁酯於三氟乙酸(1 mL)和二氯甲烷(10 mL)所形成的溶液在室溫下攪拌 1 小時。移除溶劑，得標題化合物(205 mg, 100%)，為棕色油狀物。

**實例 24：**外消旋 3-氰基-N-{反式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}吡咯啉-1-磺醯胺

[0198] 此化合物係依據實例 10 的步驟使用 3-氰基吡咯啉-1-磺醯氯取代環丙基甲烷磺醯氯而製備。粗產物經製備型高效能液相層析純化，得標題化合物的灰白色固體(5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.13 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.00-3.64 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.369 (s, 3H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H)。LC/MS (精確質量) : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值 ; 375.148, 實驗值(M+H<sup>+</sup>) ; 375.9。

外消旋 3-氰基吡咯啉-1-磺醯氯

[0199] 在 -78°C 下，將外消旋吡咯啉-3-甲腈(53 mg, 0.4 mmol)和三乙胺(101 g, 1 mmol)於乾燥二氯甲烷(1.0 mL)所形成的溶液逐滴加至攪拌中之由硫醯氯(64.8 mg, 0.48 mmol)於二氯甲烷(3.0 mL)所形成的溶液中。反應在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，接著使升溫至室溫歷時 1 小時。反應溶液經 1M 鹽酸水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)沖洗，以硫

酸鈉乾燥和濃縮，得標題化合物的無色油狀物(68 mg，粗產物)。

**實例 25：** *N*-(*順式*-3-{[(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基]甲基}環丁基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

步驟 1：*順式*/*反式*-3-[(三級丁氧羰基)胺基]環丁烷甲酸乙酯

[0200] 在 0°C 下，在*順式*-和*反式*-3-胺基環丁烷甲酸乙酯鹽酸鹽混合物(*順式*/*反式* = 10:1) (WO2009/60278) (10 g, 55.7 mmol)和三乙胺(19.4 mL, 139.1 mmol)於二氯甲烷(370 mL)所形成的溶液中逐滴加入二碳酸二(三級丁酯)(15.8 g, 72.3 mmol)。添加完成後，混合物在室溫下攪拌一夜。在低壓下蒸發溶劑，所得的殘餘物於矽膠上層析，以石油醚和乙酸乙酯的梯度(10:1 至 3:1)洗提，得標題混合物的白色固體(19 g, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.77 (s, 1H), 4.13 (q, 3H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.60 (d, 2H), 1.99-2.17 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, 3H)。

步驟 2：*順式*/*反式*-[3-(甲基胺基)環丁基]甲醇

[0201] 氫化鋁鋰(9.14 g, 240.4 mmol)懸浮於乾燥四氫呋喃(350 mL)中。混合物冷卻至 0°C，於其中逐滴加入由*順式*/*反式*-3-[(三級丁氧羰基)胺基]環丁烷甲酸乙酯(*順式*/*反式* = 10:1) (11.7 g, 48.1 mmol)於乾燥四氫呋喃(170 mL)所形成的溶液。添加完成後，所得的混合物經回流加

熱一夜。冷卻至室溫後，反應經四氫呋喃(1.5 L)稀釋，接著冷卻至 0~5°C。加入小份量  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  直到不再產生氣體。過濾混合物以移除固體，以更多的四氫呋喃(500 mL)沖洗固體。濃縮濾液至乾燥，得標題混合物(順式/反式 = 10:1)的油狀物(10 g, >100%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.58 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 3.06-3.17 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.48- 1.57 (m, 2H)。

步驟 3: 順式/反式-[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲醇

[0202] 碘化鉀(173 mg)和三乙胺(13 mL, 93.8 mmol)加至由順式/反式-[3-(甲基胺基)環丁基]甲醇(6.0 g, 52.1 mmol)於丙酮(250 mL)所形成的溶液中。接著加入 4-氯-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(14.4 g, 46.9 mmol)，所得的混合物經回流加熱一夜。在低壓下蒸發溶劑後，殘餘物經二氯甲烷(500 mL)稀釋。溶液依序經水(300 mL)、2%檸檬酸(300 mL)和鹽水(300 mL)沖洗，接著以硫酸鈉乾燥。過濾後，溶液經過濾和濃縮，得標題混合物的淡色固體(15.3 g, 85%)。順式/反式-[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)-環丁基]甲醇混合物的一部份(5.0 g)使用 Chiralpak-AD 管柱利用超臨界流體層析而分離：

[0203] 順式異構物，4.6 g:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲

醇 -d<sub>4</sub>) :  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.99-4.95 (m, 1H), 3.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H)。  
 LC/MS (精確質量) : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 的理論值 : 386.14, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>) : 387.3。

[0204] 反式異構物, 0.4 g : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇 -d<sub>4</sub>) :  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.26-5.22 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.46-2.41 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 2H)。  
 LC/MS (精確質量) : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 的理論值 : 386.14, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>) : 387.3。

步驟 4 : 順式-4-甲基苯磺酸[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲酯

[0205] 在 0°C 下, 在順式-[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲醇(20 g, 51.8 mmol)和 N,N-二甲基胺基吡啶(12.6 g, 103.6 mmol)於二氯甲烷(500 mL)所形成的溶液中加入對甲苯磺醯氯(14.8 g, 77.7 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 16 小時, 接著以水(500 mL)沖洗。合併的水性洗液經二氯甲烷(2×800 mL)萃取。合併的有機層經乾燥、過濾和在真空下濃縮。殘餘物於矽膠上層析, 以二氯甲烷和甲醇的梯度(100:0 至 95:5)洗提, 得標題化合物(23 g, 82%), 為白色

固體。LC/MS (精確質量) :  $C_{26}H_{28}N_4O_5S_2$  的理論值 : 540.150 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) : 541.3。

步驟 5 : 硫乙酸 *S*-{[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲基}酯

[0206] 在室溫下，在硫乙酸鉀(678 mg, 5.93 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)所形成的溶液中逐滴加入由 4-甲基苯磺酸[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲酯(2.0 g, 3.70 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)所形成的溶液歷時 5 分鐘。接著混合物在 50-55°C 下加熱一夜。混合物冷卻至室溫，將混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)中以使反應驟停。混合物經乙酸乙酯(3×30 mL)萃取，合併的有機層經水(3×30 mL)和鹽水(30 mL)沖洗。以  $Na_2SO_4$  乾燥後，濃縮溶液。殘餘物於矽膠上層析，以二氯甲烷和甲醇的梯度(100:0 至 80:20)洗提，得標題化合物(1.2 g, 73%)，為黃色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  8.39 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.45-2.44 (m, 2H), 2.47 (m, 3H), 2.22 (m, 3H), 2.21-2.24 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$  的理論值 : 444.129 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) : 445.1。

步驟 6：[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲烷磺酸

[0207] 在室溫下，在硫乙酸 S-[[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲基}酯(580 mg, 1.31 mmol)於甲酸(10 mL)所形成的溶液中加入 30%過氧化氫水溶液(0.7 mL, 6.92 mmol)。所得的混合物在室溫下攪拌一夜。將反應混合物倒入 33%硫酸氫鈉水溶液(1.12 mL)中，接著攪拌 10 分鐘。接著加入 33%氫氧化鈉水溶液(1.8 mL)以調整至 pH 5。所得的混合物在室溫下攪拌 1 小時。過濾收集固體，以水(10 mL)沖洗，及在約 60°C 下真空乾燥，得標題化合物(634 mg, 粗產物)，為白色固體。LC/MS (精確質量)：C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；450.103，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；451.3。

步驟 7：順式-[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲烷磺醯氯

[0208] 在 0°C 下，將亞硫醯氯(0.3 ml, 3.33 mmol)逐滴加至由順式-[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲烷磺酸(150 mg, 0.33 mmol)於二氯甲烷(20 mL)所形成的溶液中歷時 5 分鐘。於溶液中加入 2 滴 N,N-二甲基甲醯胺，接著溶液在 75°C 下加熱 2 小時。冷卻混合物及蒸發溶劑。殘餘物經無水二氯甲烷(3×10 mL)沖洗，得粗質標題化合物(170 mg)，為黃色固體。LC/MS (精確質量)：C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；

468.069，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；469.2。

步驟 8：N-(順式-3-{[(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基]甲基}環丁基)-N-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0209] 在 0℃ 下，將 4,4-二氟哌啶 (77 mg，0.64 mmol) 和三乙胺 (97 mg，0.96 mmol) 於四氫呋喃 (20 mL) 的混合物逐滴加至由順式-[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲烷磺醯氯 (150 mg，0.320 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 所形成的溶液中。使混合物升溫至室溫歷時一夜。蒸發溶劑，殘餘物置於乙酸乙酯 (80 mL)。溶液經鹽水 (30 mL) 沖洗，以硫酸鈉乾燥和濃縮，得粗質標題化合物 (134 mg)，為白色固體。LC/MS (精確質量)：C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；553.651，實驗值 (M+H<sup>+</sup>)；554.3。

步驟 9：N-(順式-3-{[(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基]甲基}環丁基)-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0210] N-(順式-3-{[(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基]甲基}環丁基)-N-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (134 mg，0.24 mmol) 和氫氧化鋰單水合物 (51 mg，1.21 mmol) 於乙醇 (14 mL) 和水 (7 mL) 的混合物中混合，接著在 50℃ 下加熱一夜。反應混合物在真空下濃縮及以乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋。所得的溶液經鹽水 (30 mL) 沖

洗，以硫酸鈉乾燥和濃縮。殘餘物使用製備型薄層層析法進行層析，以乙酸乙酯和甲醇混合物(20:1)洗提，得標題化合物(31 mg, 32.3%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.13 (s, 1H), 7.13 (d, J = 3.6, 1H), 6.70 (d, J = 3.6, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 4H), 3.46 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H)。LC/MS (精確質量): C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值; 399.154, 實驗值(M+H<sup>+</sup>); 400.3。

[0211] 實例 26 至 29. 下列化合物係由順式-[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基}胺基)環丁基]甲烷磺醯氯(實例 25 步驟 7)根據實例 25 步驟 8 (磺醯化)和步驟 9 (去保護)的步驟使用適合的胺取代步驟 8 中的 4,4-二氟哌啶而製備。

實例 26: 1-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環丁基)甲基)磺醯基]-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇

[0212] 標題化合物(31 mg)係使用 4-(三氟甲基)哌啶-4-醇於磺醯化步驟而製備，並使用實例 25 步驟 9 的方法而去保護。此化合物使用製備型薄層層析法純化，以乙酸乙酯和甲醇的混合物(20:1)洗提。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.13 (s, 1H), 7.13 (d, J = 3.6, 1H), 6.70 (d, J = 3.6, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.19-3.13 (m,

2H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 4H)。LC/MS (精確質量):  $C_{18}H_{24}F_3N_5O_3S$  的理論值; 447.155, 實驗值 ( $M+H^+$ ); 448.3。

**實例 28 和 29:** (3*R*) 和 (3*S*)-1-[(*順式*-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]吡咯啉-3-甲脞

[0213] 標題化合物(全部 330 mg)係使用以(3*R*)-吡咯啉-3-甲脞和(3*S*)-吡咯啉-3-甲脞鏡像異構物的 80:20 之非外消旋(*scalemic*)混合物形式之經提濃的吡咯啉-3-甲脞於磺醯化步驟而製備, 並使用實例 19 步驟 2 的方法而去保護。化合物於矽膠上層析純化, 以石油醚和乙酸乙酯的梯度(10:1 至 1:10)洗提。LC/MS  $m/z=375.2$  ( $M+1$ )。利用製備型超臨界流體層析分離鏡像異構物:

[0214] 3*R*-鏡像異構物(28): 178 mg。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.19-5.10 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 3H), 2.69-2.66 (m, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H)。LC/MS (精確質量):  $C_{17}H_{22}N_6O_2S$  的理論值; 374.15, 實驗值 ( $M+H^+$ ); 375.2。掌性 HPLC 滯留時間 = 2.65 分鐘。

[0215] 3*S*-鏡像異構物(29): 31 mg。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.19-5.10 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 3H), 2.69-2.66

(m, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H)。  
 LC/MS (精確質量):  $C_{17}H_{22}N_6O_2S$  的理論值; 374.15, 實驗值 ( $M+H^+$ ); 375.2。掌性 HPLC 滯留時間 = 2.53 分鐘。

**實例 30:** *N*-{順式-3-[(丁磺醯基)甲基]環丁基}-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

步驟 1: *N*-{順式-3-[(丁硫基)甲基]環丁基}-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

[0216] 來自實例 25 步驟 4 的順式-4-甲基苯磺酸[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲酯(23 g, 42.6 mmol)的溶液於 *N*-甲基吡咯啶(100 mL)中攪拌。接著於反應混合物中加入 1,8-二氮雜雙環十一碳-7-烯(12.8 g, 85.2 mmol)和 1-丁硫醇(7.8 g, 85.2 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。加入水(200 mL)和乙酸乙酯(500 mL)。水層經乙酸乙酯(2×500 mL)萃取, 合併的有機層經乾燥和濃縮。殘餘物於矽膠上層析, 以二氯甲烷和甲醇的梯度(100:0 至 90:10)洗提, 得標題化合物(11.8 g, 91%)。LC/MS (精確質量):  $C_{16}H_{24}N_4S$  的理論值; 304.172, 實驗值 ( $M+H^+$ ); 305.3。

步驟 2: *N*-{順式-3-[(丁磺醯基)甲基]環丁基}-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

[0217] *N*-{順式-3-[(丁硫基)甲基]環丁基}-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(12 g, 39.5 mmol)溶於四氫呋喃

(200 mL)、乙醇(200 mL)和水(200 mL)的混合物中。加入過一硫酸氫鉀複合鹽(48.6 g, 79.0 mmol)，反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。接著過濾混合物；以四氫呋喃(40 mL)、乙醇(40 mL)和水(20 mL)的混合物沖洗固體。濾液經 10%硫酸氫鈉水溶液(200 mL)處理及在室溫下攪拌 20 分鐘。加入飽和碳酸氫鈉水溶液以調整 pH 至~7。混合物經二氯甲烷(3×800 mL)萃取，合併的有機層經乾燥和在真空下濃縮。粗質殘餘物於矽膠上層析，以二氯甲烷和甲醇的梯度(100:0 至 95:5)洗提，得標題化合物(11.4g, 86%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.13 (s, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 6.70-6.69 (m, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 3H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 3H)。LC/MS (精確質量): C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值; 336.162, 實驗值(M+H<sup>+</sup>); 337.3。

**實例 31:** *N*-甲基-*N*-(反式-3-((丙磺醯基)甲基)環丁基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

[0218] 由順式和反式-4-甲基苯磺酸[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲酯(順式/反式= 10:1)(實例 25 步驟 4)起始，根據與實例 30 步驟 1 和 2 類似的步驟，於步驟 2 中使用丙烷-1-硫醇取代丁烷-1-硫醇而製得標題化合物之順式和反式異構物

的混合物 (50 mg)。順式和反式異構物的混合物經逆相高效能液相層析純化，以水和乙腈的梯度 (95:5 至 5:95) 洗提。LC/MS (精確質量)：C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值；322.15，實驗值 (M+H<sup>+</sup>)；323.2。

[0219] 接著利用製備型超臨界流體層析分離順式和反式異構物。

[0220] 反式異構物 (31)，12 mg：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，甲醇-d<sub>4</sub>)：δ 8.12 (s, 1H)，7.13-7.12 (m, 1H)，6.69-6.66 (m, 1H)，5.45-5.41 (m, 1H)，3.46-3.44 (m, 2H)，3.36 (s, 3H)，3.11-3.09 (m, 2H)，2.88-2.86 (m, 1H)，2.75-2.67 (m, 2H)，2.40-2.38 (m, 2H)，1.91-1.86 (m, 2H)，1.12-1.10 (m, 3H)。LC/MS (精確質量)：C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值；322.15，實驗值 (M+H<sup>+</sup>)；323.2。

[0221] 順式異構物，36 mg：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，甲醇-d<sub>4</sub>)：δ 8.12 (s, 1H)，7.13-7.12 (m, 1H)，6.70-6.69 (m, 1H)，5.10-5.20 (m, 1H)，3.36 (s, 3H)，3.33-3.32 (m, 2H)，3.08-3.04 (m, 2H)，2.64-2.61 (m, 3H)，2.24-2.22 (m, 2H)，1.90-1.84 (m, 2H)，1.13-1.09 (m, 3H)。LC/MS (精確質量)：C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值；322.15，實驗值 (M+H<sup>+</sup>)；323.2。

**實例 32：** *N*-(順式-3-{[(2-環丙基乙基)磺醯基]甲基}環丁基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

步驟 1：*N*-(順式-3-{[(2-環丙基乙基)硫基]甲基}環丁基)-*N*-

甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0222] 在 0°C 下，將氮氣氣泡通入硫乙酸 S-{[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲基}酯(實例 25 步驟 5) (190 mg, 0.43 mmol)和碳酸鉀(129 mg, 0.94 mmol)於甲醇(10 mL)的混合物中歷時 2 分鐘。接著加入 4-甲基苯磺酸 2-環丙基乙酯(159 mg, 1.53 mmol)，溶液在室溫下攪拌 6 小時。加入二氯甲烷(30 mL)和水(20 mL)，水層經二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併的有機層經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥和濃縮。粗產物經製備型薄層層析法純化，使用乙酸乙酯-石油醚(1:2)洗提，得標題化合物的白色固體(62 mg, 31%)。LC/MS (精確質量)：C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；470.18，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；471.1。

步驟 2：N-(順式-3-{[(2-環丙基乙基)磺醯基]甲基}環丁基)-N-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0223] N-(順式-3-{[(2-環丙基乙基)硫基]-甲基}環丁基)-N-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(24 mg, 0.051 mmol)和過一硫酸氫鉀複合鹽(49 mg, 0.079 mmol)於四氫呋喃(1.2 mL)、水(0.6 mL)和乙醇(1.2 mL)的混合物在室溫下攪拌 20 分鐘。加入硫酸氫鈉水溶液，繼之加入二氯甲烷(20 mL)。水層經二氯甲烷(2×20 mL)萃取，合併的有機層經鹽水萃取，以硫酸鈉乾燥和濃

縮。粗物質直接用於下一步驟。LC/MS (精確質量) :  $C_{24}H_{30}N_4O_4S_2$  的理論值 ; 502.17 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 503.3。

步驟 3 : *N*-(順式-3-{{(2-環丙基乙基)磺醯基}甲基}環丁基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

[0224] *N*-(順式-3-{{(2-環丙基乙基)磺醯基}甲基}環丁基)-*N*-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 (49 mg , 0.097 mmol) 和氫氧化鋰 (30 mg , 1.3 mmol) 於水 (5 mL) 和乙醇 (10 mL) 的混合物在 50°C 下攪拌 2 小時。接著，加入二氯甲烷 (20 mL)，水層經二氯甲烷萃取。合併的有機層經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥和濃縮。粗產物經逆相高效能液相層析純化，使用水和乙腈的梯度 (95:5 至 5:95) 洗提，得標題化合物 (14 mg , 40%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz , 甲醇-*d*<sub>4</sub>) : δ 8.12 (s , 1H) , 7.13 (d , 2H) , 6.70 (d , 2H) , 5.12-5.09 (m , 1H) , 3.34 (s , 3H) , 3.34-3.33 (m , 2H) , 3.20-3.17 (m , 2H) , 2.64-2.61 (m , 3H) , 2.26-2.22 (m , 2H) , 1.75-1.69 (m , 2H) , 0.89-0.86 (m , 2H) , 0.56-0.52 (m , 2H) , 0.18-0.17 (m , 2H) 。 LC/MS (精確質量) :  $C_{17}H_{24}N_4O_2S$  的理論值 ; 348.16 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 349.1。

實例 33 : *N*-[順式-3-{{(3,3-二氟環丁基)甲基}磺醯基}甲基]環丁基]-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

步驟 1 : *N*-[順式-3-{{(3,3-二氟環丁基)甲基}磺基}甲基]

*環丁基]-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺*

[0225] 在 0°C 下，將氮氣氣泡通入硫乙酸 S-{{順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基}甲基}酯(實例 25 步驟 5) (250 mg, 0.56 mmol)和碳酸鉀(194 mg, 1.41 mmol)於甲醇(100 mL)的混合物中歷時 2 分鐘，繼之加入 4-甲基苯磺酸(3,3-二氟環丁基)甲酯(依 WO2004/032834 所述而製備) (310 mg, 1.12 mmol)。混合物在室溫下攪拌 6 小時，過濾，及濃縮，得標題化合物的白色固體(270 mg, 粗產物)。LC/MS (精確質量)：C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S 的理論值；352.15，實驗值(M+H<sup>+</sup>)；353.2。

步驟 2：*N-[順式-3-({[(3,3-二氟環丁基)甲基]磺醯基}甲基)環丁基]-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺*

[0226] N-[順式-3-({[(3,3-二氟環丁基)甲基]硫基}甲基)環丁基]-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(45 mg, 0.13 mmol)和過一硫酸氫鉀複合鹽(157 mg, 0.26 mmol)的混合物於四氫呋喃(20 mL)、水(10 mL)和乙醇(20 mL)的混合物中在室溫下攪拌 20 分鐘。接著加入亞硫酸氫鈉水溶液，繼之加入二氯甲烷(20 mL)。水層經二氯甲烷(2×20 mL)萃取，合併的有機層經鹽水萃取，以硫酸鈉乾燥，及濃縮。粗產物經逆相高效能液相層析純化，使用水-乙腈梯度(95:5 至 5:95)洗提，得標題化合物的白色固體(34 mg, 39%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)：δ 8.29 (s,

1H), 7.42 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 2H)。LC/MS (精確質量) :  $C_{17}H_{22}F_2N_4O_2S$  的理論值 ; 384.14 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 385.1 。

**實例 34A 和 34B :** (1*R*,3*R*)和(1*S*,3*S*)-[({順式-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]環戊烷甲腈

[0227] (1*R*,3*R*)和(1*S*,3*S*)-3-[({順式-3-[甲基(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]環戊烷甲腈之標題化合物混合物係由硫乙酸 *S*-{[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲基}酯(實例 25 步驟 5)根據實例 30 步驟 1 和 2 的步驟而製備。

[0228] 標題化合物(180 mg)係利用製備型超臨界流體層析使用 Chiralpak AS 管柱而分離 :

[0229] (1*R*,3*R*)鏡像異構物 34A : 60 mg ,  $^1H$  NMR (400 MHz , 甲醇- $d_4$ ) :  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 6.70-6.69 (d, 1H), 5.17-5.11 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 5H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 4H), 2.37-2.13 (m, 6H), 2.03-1.91 (m, 1H) 。LC/MS (精確質量) :  $C_{17}H_{22}F_2N_4O_2S$  的理論值 ; 373.16 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 374.1 。

[0230] (1*S*,3*S*)鏡像異構物 34B : 27 mg , LC/MS (精確質量) :  $C_{17}H_{22}F_2N_4O_2S$  的理論值 ; 373.16 , 實驗值 ( $M+H^+$ ) ; 374.1 。

[0231] 步驟-1 中所用的中間物 4-甲基苯磺酸 3-氰基環戊酯係依據下列方法製備 :

#### 4-甲基苯磺酸 3-氰基環戊酯

[0232] 4-甲基苯-1-磺醯氯(6.9 g , 36 mmol)和 *N,N*-二甲基吡啶-4-胺(100 mg)加至由化合物 3-羥基環戊烷甲腈 (*J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7423) (2 g , 18 mmol)和三乙胺(5.5 g , 54 mmol)於二氯甲烷(100 mL)所形成的溶液中。反應混合物在室溫下攪拌 15 小時, 接著於混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)以使反應驟停。混合物經二氯甲烷(4×50 mL)萃取。合併的有機層經硫酸鎂乾燥和濃縮。殘餘物於矽膠上層析, 以石油醚和乙酸乙酯的混合物(1:1)洗提, 得標題化合物的黃色油狀物(0.5 g , 11%產率)。LC/MS (精確質量) :  $C_{13}H_{15}NO_3S$  的理論值 ; 265.08 , 實驗值 ( $M+23$ ) ; 287.9 。

**實例 35 :** 外消旋 *N*-甲基-*N*-[順式-3-({[1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]磺醯基}甲基)環丁基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

步驟 1 : 3-({[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲基}硫基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

[0233] 攪拌得自實例 25 步驟 4 之順式-4-甲基苯磺酸

[3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲酯(2 g, 3.7 mmol)於 N-甲基吡咯啉(40 mL)中的溶液。接著於反應混合物中加入 1,8-二氮雜雙環十一碳-7-烯(1.13 g, 7.4 mmol)和 3-巰基-吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(1.13 g, 5.6 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。加入水(200 mL)和乙酸乙酯(500 mL)。水層經乙酸乙酯(2×500 mL)萃取。合併的有機層經乾燥和在真空下濃縮，得標題化合物的白色固體(2.6 g, 118%)。LC/MS (精確質量)：C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；571.23，實驗值(M+H<sup>+</sup>)：572.1。

步驟 2：N-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-N-{順式-3-[(吡咯啉-3-基硫基)甲基]環丁基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0234] 在 3-({[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲基}硫基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(2.6 g, 4.5 mmol)於甲醇(15 mL)所形成的溶液中加入 3M 鹽酸的甲醇溶液(40 mL)。所得的溶液在室溫下攪拌 1 小時。溶液經濃縮至得粗產物，此粗產物於矽膠上層析純化，以二氯甲烷和甲醇的梯度(100:0 至 85:15)洗提，得標題化合物的無色油狀物(1.7 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)：δ 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 4.95-4.87 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.04-3.96 (m, 1H), 2.92-2.9 (m,

1H), 2.72-2.01 (m, 3H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.98-1.65 (m, 1H)。LC/MS (精確質量):  $C_{23}H_{29}N_5O_2S_2$  的理論值; 471.18, 實驗值(M+23): 494。

步驟 3: *N*-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-*N*-[順式-3-({[1-(丙-2-基)吡咯啉-3-基]硫基}甲基)環丁基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

[0235] 在 *N*-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-*N*-{順式-3-[(吡咯啉-3-基硫基)甲基]環丁基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(472 mg, 1 mmol)於二氯甲烷(50 mL)所形成的溶液中加入丙酮(174 mg, 3 mmol)、4Å 分子篩(40 mg)和氰基氫硼化鈉(189 mg, 3 mmol)。所得的溶液在室溫下攪拌 1 小時, 接著以二氯甲烷(70 mL)和水(70 mL)稀釋。水層經二氯甲烷(2×50 mL)萃取, 合併的有機層經鹽水(100 mL)沖洗。有機層經無水硫酸鈉乾燥和濃縮, 得標題化合物(500 mg, 97% 產率), 為無色油狀物。LC/MS (精確質量):  $C_{26}H_{35}N_5O_2S_2$  的理論值; 513.22, 實驗值(M+H<sup>+</sup>); 514.1。

步驟 4: *N*-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-*N*-[順式-3-({[1-(丙-2-基)吡咯啉-3-基]磺醯基}甲基)環丁基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

[0236] *N*-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-*N*-[順式-3-({[1-(丙-2-基)吡咯啉-3-基]硫基}甲基)環丁基]-7*H*-吡咯並

[2,3-d]嘧啶-4-胺 (500 mg, 1.0 mmol) 和過一硫酸氫鉀複合鹽 (1.23 g, 2.0 mmol) 於四氫呋喃 (20 mL)、水 (10 mL)、和乙醇 (20 mL) 之混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。反應溶液經乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (50 mL) 稀釋。水層經乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取，合併的有機層經鹽水 (100 mL) 沖洗，以硫酸鈉乾燥和濃縮，得標題化合物的無色油狀物 (420 mg, 90%)。LC/MS (精確質量)：C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；545.21，實驗值 (M+H<sup>+</sup>)：546.3。

步驟 5：N-甲基-N-[順式-3-({[1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]磺醯基}甲基)環丁基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0237] N-甲基-7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-N-[順式-3-({[1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]磺醯基}甲基)環丁基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (330 mg, 0.6 mmol) 和氫氧化鋰 (126 mg, 3 mmol) 混合物於水 (5 mL) 和乙醇 (10 mL) 的混合物中在 50°C 下攪拌 2 小時。接著濃縮混合物，殘餘物置於乙酸乙酯中。有機層經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥和濃縮。粗產物經逆相高效能液相層析純化，以水和乙腈的梯度 (95:5 至 5:95) 洗提，得標題化合物的白色固體 (89 mg, 38%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ 8.32 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.05-3.22 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.19-2.34 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 1.12 (d, 6H)。LC/MS

(精確質量)：C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值；391.20，實驗值 (M+H<sup>+</sup>)；392.3。

**實例 36**：*N*-(順式-3-{[(3-氯-4-氟苯基)磺醯基]甲基}環丁基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

步驟 1：*N*-(順式-3-{[(3-氯-4-氟苯基)磺基]甲基}環丁基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

[0238] 在 3-氯-4-氟硫酚 (93 mg, 0.55 mmol) 於四氫呋喃 (1.5 mL) 所形成的溶液中加入 50% 氫氧化鈉水溶液 (44 mg, 0.55 mmol) 和乙醇 (1.5 mL)。混合物在室溫下攪拌 1 小時。將來自實例 25 步驟 4 的順式-4-甲基苯磺酸 [3-(甲基 {7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲酯 (200 mg, 0.37 mmol) 於四氫呋喃 (1.5 mL) 所形成的溶液加至反應混合物中。合併的混合物在 40 °C 下加熱一夜。濃縮反應混合物，並以矽膠柱純化，以庚烷和乙酸乙酯的梯度 (90:10 至 0:100) 洗提，得標題化合物 (69 mg, 49.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.97-5.07 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.43-2.52 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H)。

步驟 2：*N*-(順式-3-{[(3-氯-4-氟苯基)磺醯基]甲基}環丁基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

[0239] 在 N-(順式-3-[(3-氯-4-氟苯基)硫基]甲基)環丁基)-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (75 mg, 0.2 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 所形成的溶液中加入 3-氯過苯甲酸 (107 mg)。反應在室溫下攪拌一夜，接著濃縮。粗質殘餘物於矽膠上層析，以二氯甲烷和 2M 氨的甲醇溶液之梯度 (80:20) 洗提，得標題化合物 (48 mg, 59.2%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.31 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.32 (m, 5H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H)。LC/MS (精確質量): C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 的理論值; 408.08, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>); 409。

**實例 37:** 2-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基)甲基)磺醯基]吡啶-4-甲腈

**步驟 1:** 2-[(順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基)甲基)硫基]吡啶-4-甲腈

[0240] 1,8-二氮雜雙環十一碳-7-烯 (24.6 g, 161 mmol) 和 2-巰基-異菸鹼甲腈 (16.1 g, 118 mmol) 加至由甲烷磺酸 [順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]-甲酯 (50 g, 110 mmol) 於 N-甲基吡咯啶 (250 mL) 所形成的溶液中。反應混合物在 50 °C 下加熱一夜。加入額外的 2-巰基異菸鹼甲腈 (8.1 g, 59 mmol) 以使反應完全。混合物冷卻至約 0 °C，接著於反應

混合物中逐滴添加水以使反應驟停。過濾收集固體，以水沖洗，在真空和 50°C 下乾燥，得標題化合物的亮黃色固體 (45.8 g, 82.8%)。LC/MS (精確質量)：C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；504.14，實驗值 (M+H<sup>+</sup>)；505.1。

步驟 2：2-[(*順式*-3-[*甲基*(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)環丁基}甲基)硫基]吡啶-4-甲腈

[0241] 在 2-([*順式*-3-(*甲基*{7-[(4-*甲基*苯基)磺醯基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]甲基}硫基)吡啶-4-甲腈 (45.3 g, 89.8 mmol) 於四氫呋喃 (180 mL) 所形成的溶液中加入 1M 氟化四丁銨的四氫呋喃溶液 (269 mL)。反應混合物經加熱回流 6 小時，接著冷卻至室溫。逐滴加入水歷時 45 分鐘。過濾收集固體，以 20% 四氫呋喃 (33 mL) 和水 (97 mL) 的混合物沖洗。濕濾餅在真空和 50 °C 下乾燥，得標題化合物的褐色固體 (25 g, 79%)。LC/MS (精確質量)：C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 的理論值；350.13，實驗值 (M+H<sup>+</sup>)；351.1。

步驟 3：2-[(*順式*-3-[*甲基*(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)環丁基}甲基)磺醯基]吡啶-4-甲腈

[0242] 在 0°C 下，將過一硫酸氫鉀複合鹽 (236.8 g, 385.2 mmol) 緩緩加至 2-[(*順式*-3-[*甲基*(7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)環丁基}甲基)硫基]吡啶-4-甲腈 (22.5 g, 64.2 mmol) 於甲醇 (337 mL) 和水 (56 mL) 的混合物中。反應

在 3°C 下攪拌 20 小時。於反應混合物中加入 10% 硫酸氫鈉水溶液 (40 mL) 以使反應驟停。所得的淤漿在室溫下攪拌 2 小時。加入 10% 碳酸鉀水溶液直到 pH 為 4 至 5。過濾此物質，並以水沖洗。濕濾餅在真空和 40°C 下乾燥，得灰白色固體。此物質置於四氫呋喃 (50 mL) 中並加熱回流 3 小時。混合物冷卻至室溫和過濾以收集固體，使此固體在真空和 40°C 下乾燥，得標題化合物的淡褐色粉末 (17.3 g, 70.46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.97 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.33-8.28 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.54-2.48 (m, 3H), 2.09-2.07 (m, 2H)。LC/MS (精確質量): C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的理論值; 382.12, 實驗值 (M+H<sup>+</sup>); 383.1。

**實例 38:** 2-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1,3-噻唑-5-磺醯胺

步驟 1: 2-甲基-N-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]-1,3-噻唑-5-磺醯胺

[0243] 三乙胺 (62.0g, 0.613 mol) 加至由順式-N-甲基-N-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基環丁烷-1,3-二胺鹽酸鹽 (22.2.g, 0.102 mol) 於二氯甲烷 (250 mL) 所形成的溶液中。在室溫下將 2-甲基噻唑-5-磺醯氯 (28.0g, 0.142 mol) 於二氯甲烷 (250 mL) 所形成的溶液加至反應混合物歷時 30

分鐘。1.5 小時後，在低壓下移除溶劑，將所得固體溶於 4:1 乙酸乙酯：二氯甲烷(400 mL)。溶液經 40 g 矽膠墊過濾，以乙酸乙酯(800 mL)和二氯甲烷(100 mL)沖洗。在低壓下移除濾液中的溶劑，得固體(59g)。固體經矽膠管柱層析純化，以 1:1 二氯甲烷：乙酸乙酯至純乙酸乙酯洗提，得標題化合物(44.4g, 81%)； $m/z$  (CI) 533  $[M+H]^+$ 。

步驟 2：2-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1,3-噻唑-5-磺醯胺

[0244] 將氫氧化鋰(12.1g, 0.505 mol)於水(290 mL)所形成的溶液加至 2-甲基-N-[順式-3-(甲基{7-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基}胺基)環丁基]-1,3-噻唑-5-磺醯胺(43.8g, 82.2 mmol)於異丙醇(435 mL)所形成的溶液中，混合物經加熱 60°C 一夜。冷卻至室溫後，過濾反應混合物，以水(145 mL)沖洗。使用 6M 鹽酸水溶液將濾液的 pH 調整至 6-7。反應淤漿在低壓下濃縮。加入水(370 mL)，混合物冷卻至 0°C。過濾收集所得物質，以冰水(150 mL)沖洗，接著在 60°C 下真空乾燥一夜，得標題化合物(25.0 g, 80%)； $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )： $\delta$  11.66-11.71 (1H)，8.44-8.47 (1H)，8.11-8.08 (2H)，7.16-7.17 (1H)，6.63-6.65 (1H)，4.86-4.94 (1H)，3.58-3.68 (1H)，3.22 (3H)，2.74 (3H)，2.40-2.46 (2H)，2.10-2.18 (2H)。 $m/z$  (CI) 379  $[M+H]^+$ 。

## 生物評估

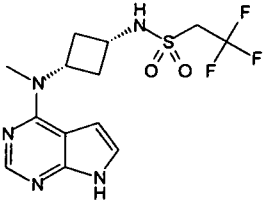
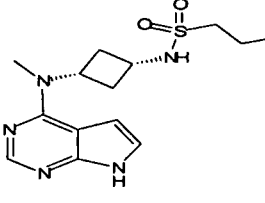
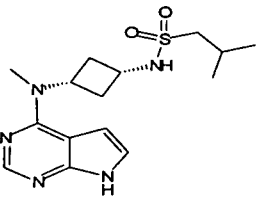
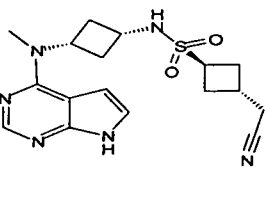
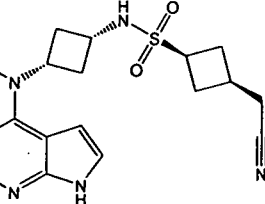
### 1 mM ATP 下之 JAK Caliper 酶分析

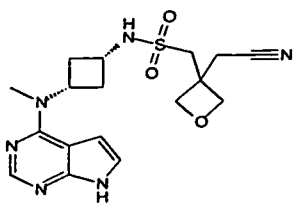
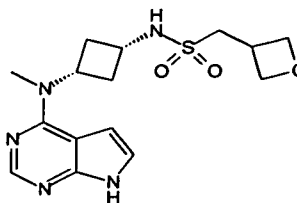
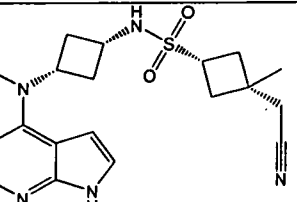
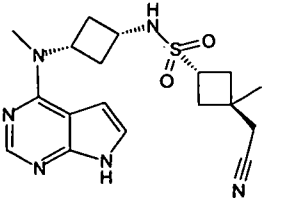
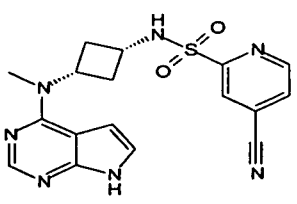
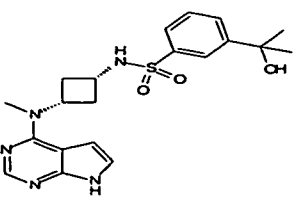
[0245] 將測試物品溶於二甲亞砜(DMSO)至得濃度 30 mM 的母液。利用 DMSO 產生 11 個半對數連續稀釋液，最高濃度為 600  $\mu$ M。測試化合物培養盤亦包括含有已知的抑制劑以定義 100%抑制作用之陽性對照組孔，以及含有 DMSO 以定義無抑制作用之陰性對照組孔。化合物培養盤經 1 比 60 稀釋以使最終分析化合物的最高濃度為 10  $\mu$ M 及 DMSO 濃度為 2%。

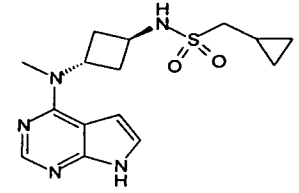
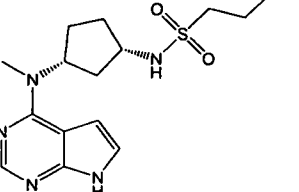
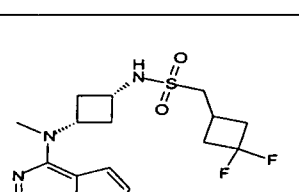
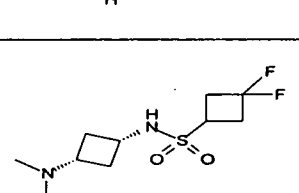
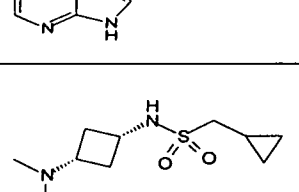
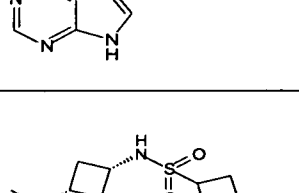
[0246] 將測試物品和分析對照組加至 384-孔培養盤中。反應混合物含有 20 mM HEPES (pH=7.4)、10 mM 氯化鎂、0.01%牛血清白蛋白(BSA)、0.0005% Tween 20、1 mM ATP 及 1  $\mu$ M 胜肽受質。JAK1 和 TYK2 分析液含有 1  $\mu$ M IRStide 胜肽(5FAM-KKSRGDYMTMQID)，而 JAK2 和 JAK3 分析液含有 1  $\mu$ M JAKtide 胜肽(FITC-KGGEEEEYFELVKK)。這些分析液經由添加 20 nM JAK1、1 nM JAK2、1 nM JAK3 或 1 nM TYK2 及在室溫下培育下列時間而引發反應：JAK1 培育 3 小時，JAK2 培育 60 分鐘，JAK3 培育 75 分鐘或 TYK2 培育 135 分鐘。對各個新的酶製劑之酶濃度和培育時間均作最佳化，並且在長時間中略作修正以確保有 20%-30%的磷酸化作用。於分析液中加入最終濃度 10 mM EDTA、0.1%塗覆劑和 100 mM HEPES (pH=7.4) 以使停止反應。將分析培養盤置於 Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000)儀器上，且

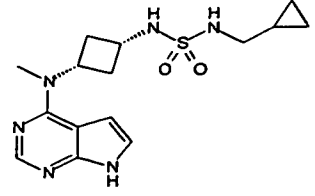
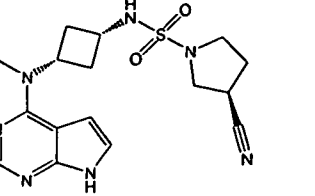
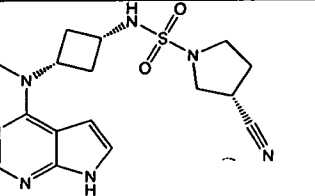
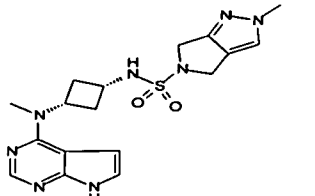
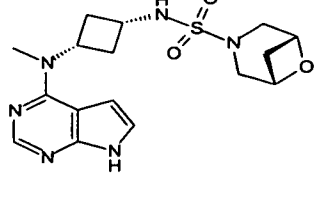
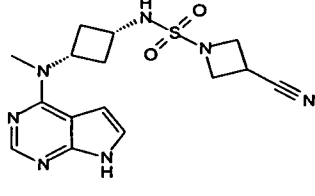
使用適當的分離條件對各孔進行取樣以測量未磷酸化和磷酸化的胜肽。

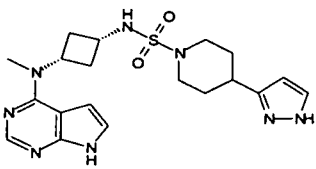
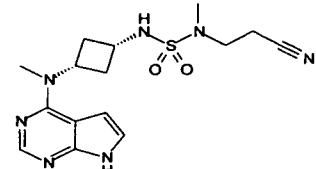
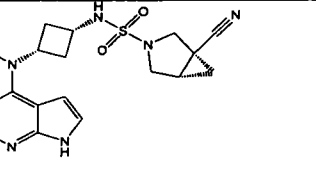
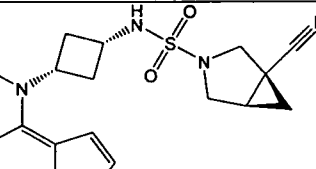
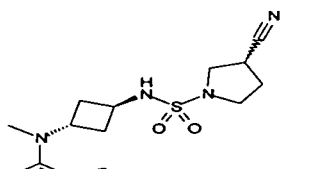
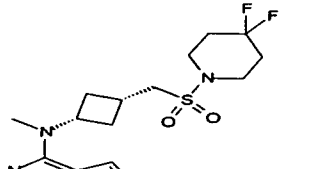
表 1. 1 mM ATP 下之 JAK Caliper™ 酶分析數據

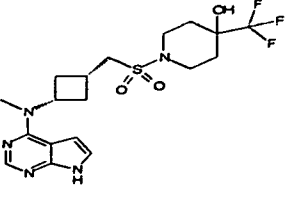
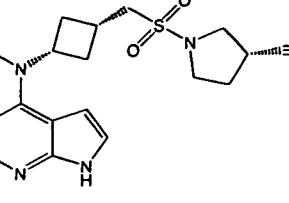
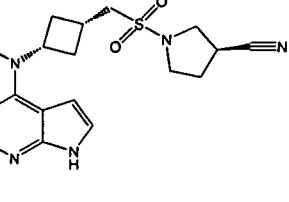
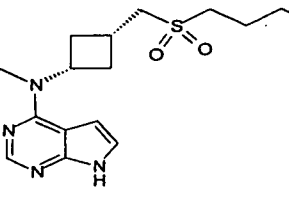
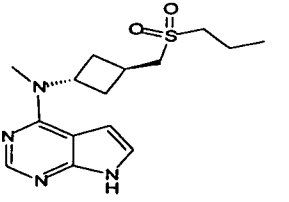
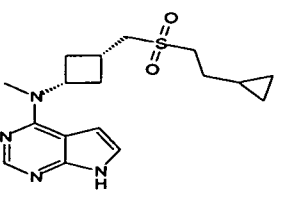
結構式	實例	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK3 IC <sub>50</sub> (nM)	Tyk2 IC <sub>50</sub> (nM)
	1	22	381	>9220	1020
	2	29	803	>10000	1250
	3	14	542	>10000	479
	4B	6	607	>10000	965
	4A	18	1400	>10000	2710

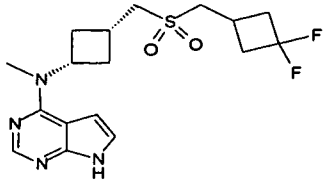
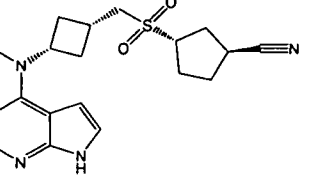
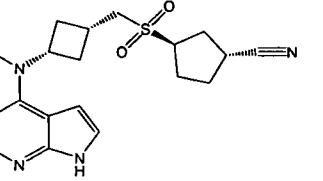
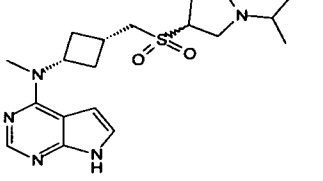
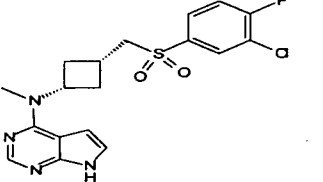
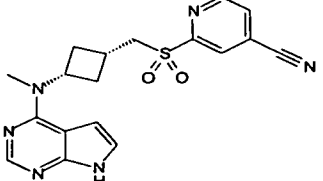
	5	6	313	8090	878
	6	28	933	>10000	2380
	7A	31	2020	>10000	5240
	7B	16	750	>10000	2440
	8	3	700	>10000	260
	9	231	5630	>10000	6670

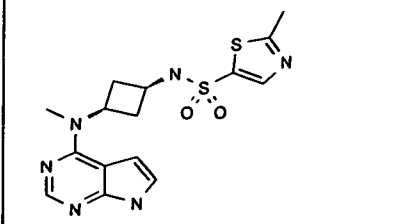
	10	1030	7180	>10000	>10000
	11	29	574	5950	2040
	12	6	413	>9670	770
	13	5	177	8840	323
	14	42	1200	>10000	1870
	15	6	597	>10000	4910

	<b>16</b>	51	1100	>10000	1780
	<b>17A</b>	5	308	>10000	337
	<b>17B</b>	13	434	>9770	1120
	<b>18</b>	46	1080	>10000	7380
	<b>19</b>	34	1150	>10000	2030
	<b>20</b>	4	171	5500	332

	21	1	52	3120	365
	22	22	412	>10,000	1190
	23	8	551	>10000	565
	27	17	987	>10000	1970
	24	241	3370	>10000	7870
	25	9	373	>10000	713

	26	6	88	1880	358
	28	5	179	5270	444
	29	17	372	>9930	1100
	30	9	220	>6710	553
	31	67	946	>10000	3610
	32	14	426	>10000	1460

	<b>33</b>	5	161	6570	582
	<b>34B</b>	9	309	>10000	840
	<b>34A</b>	37	801	>10000	3280
	<b>35</b>	106	3760	>10000	>10000
	<b>36</b>	4	85	3190	242
	<b>37</b>	6	569	>8880	418

	38	4.6	512	>10000	546
---	----	-----	-----	--------	-----

### HWB INF $\alpha$ 引發的 STAT3 磷酸化作用之分析

[0247] 將測試物品於 100% DMSO 中製成 30 mM 母液，接著稀釋成 5 mM。於 DMSO 中形成 10 個 2.5 倍連續稀釋液，最高濃度為 5 mM。將 4  $\mu$ L 上述測試物品溶液分別加至 96  $\mu$ L PBS 中以作進一步稀釋，最高濃度為 200  $\mu$ M。

[0248] 在 96-孔聚丙烯培養盤(VWR 82007-292)的每一孔中加入 90  $\mu$ L HWB，繼之加入 5  $\mu$ L 上述製備的測試物品溶液，得最高濃度為 10  $\mu$ M。將此培養盤在 37°C 下混合和培育 45 分鐘。在每一孔中加入 5  $\mu$ L 人類 IFN  $\alpha$  (Universal Type I IFN, R&D Systems #11200-2; 最終濃度 5000U/ml)或 D-PBS (未刺激的對照組)，在 37°C 下混合和培育 15 分鐘。於所有的孔中加入 1000  $\mu$ L/孔量之裂解/固定緩衝液[BD Phosflow 5x Lyse/Fix Buffer (BD #558049)]以使反應驟停，並在 37°C 下混合和培育 20 分鐘；在以 FACS 緩衝液[D-PBS (Invitrogen cat# 14190)，含 0.1% BSA 和 0.1%疊氮化鈉]沖洗後，於各孔中加入 400  $\mu$ L 冰冷的 90%甲醇/水，並在冰上培育 30 分鐘。再以冰冷的 FACS 緩衝液進行一次沖洗，全部樣品最後懸浮於 250  $\mu$ L/孔量之所欲的 Alexa Fluor 647 結合的 anti-phospho-STAT3

(pY705)抗體(BD #557815) (1:125 倍稀釋於 FACS 緩衝液)。全部樣品在 4°C 培育一夜後，轉移至 96-孔聚丙稀 U-型底培養盤(Falcon #353077)並以流式細胞儀檢查。所得之實例 1 至 9、11-23、25-38 的 IC<sub>50</sub> 值是在 22 至 2610 nM 範圍內。

### 犬活體外 T-細胞增殖分析

[0249] T-細胞活化作用在多種發炎和自體免疫疾病(例如氣喘、過敏和瘙癢症)上扮演重要的角色。由於 T-細胞活化可部份由藉 JAK-STAT 途徑傳導訊號的細胞激素所觸發，因此 JAK 抑制劑可有效對抗此類涉及異常 T-細胞活化的疾病。

[0250] 方法：自 29 隻小獵犬和 23 隻混種犬收集犬全血於肝素鈉管中。將全血(20 μL)置於 96-孔培養盤(Costar 3598)中，且該培養盤含有 180 μL 培養基(RPMI 1640, Gibco #21870-076, 含有 1%加熱失活的胎牛血清, Gibco #10082-39 ; 292 μg/ml L- 麩 醯 胺 酸 , Gibco #250030-081 ; 100 μ/ml 青黴素和 100 μg/ml 鏈黴素 , Gibco #15140-122) , 且含有載體對照組或測試化合物(0.001 至 10 μM)、刀豆素 A (concanavalin A) (ConA ; 1 μg/ml , Sigma C5275)、及犬介白素-2 (IL-2 ; 50 ng/ml , R&D Systems 1815-CL/CF)。含有全血、含載體對照組的培養基及無 ConA 或 IL-2 的孔係用作為背景對照組。將培養盤在 37°C 下培育 48 小時。加入 0.4 μCi/孔之氚化胸

腺嘧啶核苷 (Perkin Elmer, Net027A-005MC) 並繼續培育 20 小時。冷凍培養盤，接著解凍，沖洗，及使用 Brandel MLR-96 細胞收集器和預濕濾墊 (Wallac 1205-401, Perkin Elmer) 過濾。濾器在 60°C 下乾燥 1 小時 (Precision 16EG 烘箱)，及與 10 mL 閃爍計數液 (Wallac 1205-440, Perkin Elmer) 一起置於過濾樣品袋 (Wallac 1205-411, Perkin Elmer)。密封的濾器於 LKB Wallac 1205 Betaplate 液體閃爍計數器上進行計數。利用 Gterm Betaplate program v1.1 收集數據，並使用下列方程式計算而將數據轉換成抑制百分比：

$$100 - \frac{[(\text{藥物處理組平均 cpm}) - (\text{平均 BCK cpm})]}{[\text{非藥物處理組平均 cpm}) - (\text{平均 BCK cpm})]} \times 100 = \text{抑制}\%$$

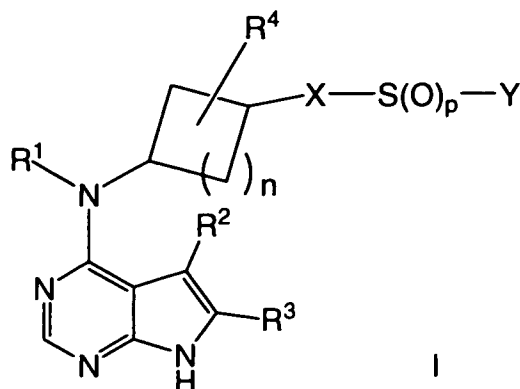
[0251] 使用 GraphPad Prism 4.0 將抑制百分比以圖形方式表示，使用點對點分析擬合 IC<sub>50</sub> 曲線。

[0252] 此分析中之實例 38 的 IC<sub>50</sub> 為 48.5 nM。此數據顯示本發明化合物有效於抑制 T-細胞增殖，而 T-細胞增殖係為由 JAK 的異常調節所導致的疾病之一重要特徵。

## 申請專利範圍

104年3月13日修正本

1. 一種具有下列結構之式 I 所示化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中

$R^1$  是氫或  $C_1-C_4$  烷基，其中該烷基進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、羥基、甲氧基、胺基、 $CF_3$ 、和  $C_3-C_6$  環烷基；

$R^2$  和  $R^3$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈全氟烷基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷氧基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈全氟烷氧基、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、胺基羰基、芳基、雜芳基、(芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜環基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜環基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷氧基)羰基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)胺基-羰基胺基、或( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)胺基羰基；

$R^4$  是選自氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈全氟烷基、芳基、和烷基芳基；

X 是選自 --NH-- 和 -- $CR_aR_b$ --，其中 (a)  $R_a$  和  $R_b$  各自獨

立地為氫、氖、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、(芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、(雜芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜環基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基，或 (b)  $R_a$  和  $R_b$  一起形成包含  $--(CR_cR_d)_j--$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立地為氫、氖、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、 $CN$ 、 $CF_3$ 、羥基、 $CONH_2$ 、或  $SO_2CH_3$ ；

$Y$  是  $-A-R^5$ ，其中  $A$  是一鍵、 $--(CH_2)_k--$  或  $--(CD_2)_k--$ ，及  $R^5$  是  $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或  $--NR_aR_b$ ，或是帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氖、鹵基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $CN$ 、羥基、 $CF_3$ 、 $--OR_e$ 、 $--NR_eR_f$ 、 $--S(O)_pR_e$  和  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、 $CN$ 、羥基、 $CONH_2$ 、和  $SO_2CH_3$ ，其中 (a)  $R_a$  和  $R_b$  各自獨立地為氫、氖、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、或 ( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個  $R_c$  所取代，或 (b)  $R_a$  和  $R_b$  一起形成包含  $--(CR_cR_d)_j--$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立地為

氫、氬、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、 $--OR_e$ 、 $--NR_eR_f$ 、或  $--S(O)_pR_e$ ；其中  $R_e$  和  $R_f$  各自獨立地為氫、氬、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、或  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、和  $CONH_2$ ；

$j$  是 2、3、4 或 5； $k$  是 1、2、3 或 4； $p$  是 0、1 或 2；及

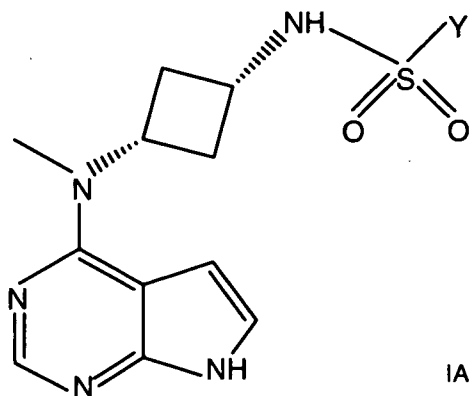
$n$  是 1 或 2，

其中上述之芳基係各自獨立地選自苯基、甲苯基、二甲苯基、三甲基苯基、和萘基；

上述之雜芳基係各自獨立地選自噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、噁嗪基、嘧啶基和吡嗪基；及

上述之雜環基係各自獨立地選自環氧乙烷基、氮雜環丙烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、四氫吡喃基、哌啶基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、哌嗪基、氮雜環庚烷基 (azepanyl)、氧雜環庚烷基 (oxepanyl)、氧氮雜環庚烷基 (oxazepanyl) 和二氮雜環庚三烯基 (diazepinyl)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是一種具有下列結構之式 IA 所示化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中

Y 是  $-A-R^5$ ，其中 A 是一鍵、 $-(CH_2)_k-$  或  $-(CD_2)_k-$ ，及  $R^5$  是  $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或  $-NR_aR_b$ ，或是帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氬、鹵基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-S(O)_pR_e$  和  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CONH_2$ 、和  $SO_2CH_3$ ，其中 (a)  $R_a$  和  $R_b$  各自獨立地為氬、氬、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、 $(C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、或  $(C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個  $R_c$  所取代，或 (b)  $R_a$  和  $R_b$  一起形成包含  $-(CR_cR_d)_j-$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立地為氬、氬、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、 $(C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、 $(C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、

鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、 $--OR_e$ 、 $--NR_eR_f$ 、或  
 $--S(O)_pR_e$ ；其中  $R_e$  和  $R_f$  各自獨立地為氫、氬、 $C_1-C_6$  直  
 鏈或支鏈烷基、或  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可  
 任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取  
 代：鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、和  $CONH_2$ ； $j$  是 2、3、4 或  
 5； $k$  是 1、2、3 或 4；及

$p$  是 0、1 或 2。

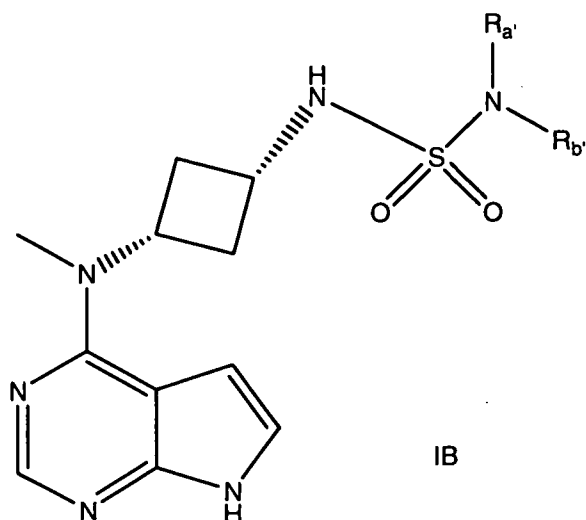
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 A 是一  
 鍵，及  $R^5$  是  $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基或芳  
 基。

4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 A 是一鍵  
 或  $--(CH_2)_k--$ ，及  $R^5$  是  $C_3-C_6$  環烷基，其中該  $C_3-C_6$  環烷  
 基進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代  
 基所取代：鹵基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、和 CN，其中該  
 烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組  
 之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CONH_2$ 、和  
 $SO_2CH_3$ ；其中  $k$  是 1、2 或 3。

5. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 A 是一鍵  
 或  $--(CH_2)_k--$ ，及  $R^5$  是帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、  
 氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽  
 和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該烷基、 $C_3-$   
 $C_6$  環烷基、芳基、或單環或雙環的環結構進一步任意地經  
 一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氬、鹵  
 基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $--NR_aR_b$ ，

、 $--OR_e$ 、 $--S(O)_pR_e$  和  $C_3-C_6$  環烷基；其中  $k$  是 1、2 或 3。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是具有下列結構之式 IB 所示化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中

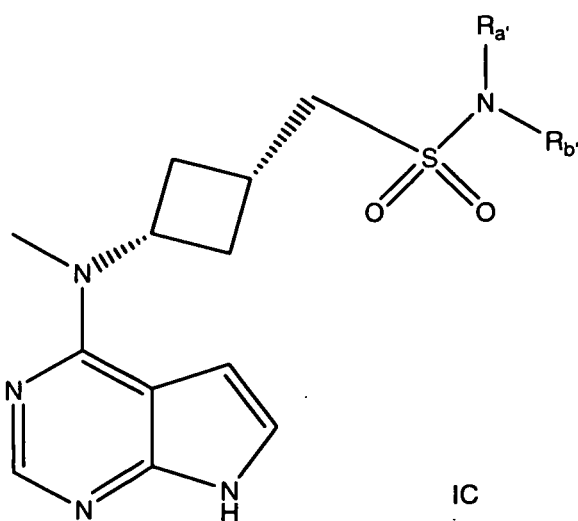
(a)  $R_{a'}$  和  $R_{b'}$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、或( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個  $R_c$  所取代；

(b)  $R_{a'}$  和  $R_{b'}$  一起形成包含  $--(CR_cR_{d'})_j--$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_{d'}$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、( $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、 $--OR_e$ 、 $--NR_eR_f$ 、或  $--S(O)_pR_e$ ；其中  $R_e$  和  $R_f$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、或  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、和

CONH<sub>2</sub>；或

(c) R<sub>a</sub>和 R<sub>b</sub>一起形成帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氫、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、CF<sub>3</sub>、--NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、--OR<sub>e</sub>、--S(O)<sub>p</sub>R<sub>e</sub>和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；j 是 2、3、4 或 5；及 p 是 0、1 或 2。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是具有下列結構之式 IC 所示化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中

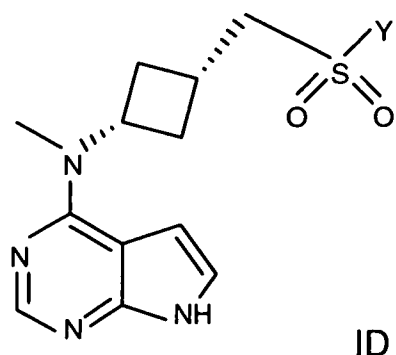
(a) R<sub>a</sub>和 R<sub>b</sub>各自獨立地為氫、氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基)雜芳基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個 R<sub>c</sub>所取代；

(b) R<sub>a</sub>和 R<sub>b</sub>一起形成包含 --(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>j</sub>--的鏈，其中 R<sub>c</sub>和 R<sub>d</sub>各自獨立地為氫、氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或支鏈烷基、

芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直鏈或支鏈烷基)芳基、雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直鏈或支鏈烷基)雜芳基、鹵基、CN、羥基、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、--OR<sub>e</sub>、--NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>、或--S(O)<sub>p</sub>R<sub>e</sub>；其中 R<sub>e</sub> 和 R<sub>f</sub> 各自獨立地為氫、氬、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直鏈或支鏈烷基、或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、CF<sub>3</sub>、和 CONH<sub>2</sub>；或

(c) R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 一起形成帶有 1 至 3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氬、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、CF<sub>3</sub>、--NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、--OR<sub>e</sub>、--S(O)<sub>p</sub>R<sub>e</sub> 和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基；j 是 2、3、4 或 5；及 p 是 0、1 或 2。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是具有下列結構之式 ID 所示化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中

Y 是 -AR<sup>5</sup>，其中 A 是一鍵或 --(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>--，及 R<sup>5</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直鏈或支鏈烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、芳基，或是帶有 1 至

3 個各自獨立地選自氧、氮和硫的雜原子之總共含有 5 至 11 個原子之未飽和、飽和或部份飽和的單環或雙環的環結構，其中該烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、或單環或雙環的環結構進一步任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：氫、鹵基、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $--NR_aR_b$ 、 $--OR_e$ 、 $--S(O)_pR_e$  和  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CONH_2$ 、和  $SO_2CH_3$ ，其中 (a)  $R_a$  和  $R_b$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、芳基、(芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、雜芳基、(雜芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、(雜環基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個  $R_c$  所取代，或 (b)  $R_a$  和  $R_b$  一起形成包含  $--(CR_cR_d)_j--$  的鏈，其中  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、芳基、(芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、雜芳基、(雜芳基) $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、 $--OR_e$ 、 $--NR_eR_f$ 、或  $--S(O)_pR_e$ ；其中  $R_e$  和  $R_f$  各自獨立地為氫、氫、 $C_1-C_6$  直鏈或支鏈烷基、或  $C_3-C_6$  環烷基，其中該烷基和環烷基可任意地經一或多個選自由下列組成的群組之取代基所取代：鹵基、CN、羥基、 $CF_3$ 、和  $CONH_2$ ； $j$  是 2、3、4 或 5； $k$  是 1、2 或 3；及  $p$  是 0、1 或 2。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自由下

5

列組成的群組：

4-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}吡啶-2-磺醯胺；

2,2,2-三氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-乙烷磺醯胺；

2-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-丙烷-1-磺醯胺；

N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}丙烷-1-磺醯胺；

1-環丙基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-甲烷磺醯胺；

N-{順式-3-[(丁磺醯基)甲基]環丁基}-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

1-環丙基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-氮雜環丁烷-3-磺醯胺；

3-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-氮雜環丁烷-1-磺醯胺；

(1R,5S)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-磺醯胺；

(3R)-3-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-吡咯啶-1-磺醯胺；

(3S)-3-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-吡咯啶-1-磺醯胺；

N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環

丁基}-1-(氧雜環丁烷-3-基)甲烷磺醯胺；

1-(3,3-二氟環丁基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷磺醯胺；

反式-3-(氰基甲基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺；

順式-3-(氰基甲基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷-磺醯胺；

N-[順式-3-({[(3,3-二氟環丁基)甲基]磺醯基}甲基)環丁基]-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

(1S,5S)-1-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

(1R,5R)-1-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺；

(3R)-1-[({順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]吡咯啉-3-甲脞；

1-[({順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇；

N-(順式-3-{{[(4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基]甲基}環丁基)-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

(3S)-1-[({順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]吡咯啉-3-甲脞；

N-(順式-3-{{[(3-氯-4-氟苯基)磺醯基]甲基}環丁基)-N-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-(順式-3-{{[(2-環丙基乙基)磺醯基]甲基}環丁基)-N-

甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-胺；

N-甲基-N-[順式-3-({[1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]磺醯基}甲基)環丁基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-胺；

3,3-二氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷-磺醯胺；

1-[3-(氟基甲基)氧雜環丁烷-3-基]-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環丁基}-甲烷磺醯胺；

順式-3-(氟基甲基)-3-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環丁基}-環丁烷磺醯胺；

反式-3-(氟基甲基)-3-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺；

N-(2-氟基乙基)-N-甲基-N'-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環丁基}磺醯二胺(sulfuric diamide)；

N-((1S,3R)-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環戊基)丙烷-1-磺醯胺；

3-(2-羥基丙-2-基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環丁基}苯-磺醯胺；

N-(環丙基甲基)-N'-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環丁基}磺醯二胺；

N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環丁基}-4-(1H-吡啶-3-基)哌啶-1-磺醯胺；

2-甲基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-4-基)胺基]環丁基}-2,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡啶-5(4H)-磺醯胺；

N-環丙基-1-{{反式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷-磺醯胺}；

2-[[{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]吡啶-4-甲脞}；

(1S,3S)-3-[[{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]環戊烷甲脞}；

(1R,3R)-3-[[{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]環戊烷甲脞}；

1-環丙基-N-{{反式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷磺醯胺}；

3-氰基-N-{{反式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}吡咯啶-1-磺醯胺}；

N-甲基-N-{{反式-3-[[丙磺醯基]甲基]環丁基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺}；及

2-甲基-N-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1,3-噁唑-5-磺醯胺}；或其藥學上可接受的鹽。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是 2-甲基-N-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1,3-噁唑-5-磺醯胺}，或其藥學上可接受的鹽。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是 N-{{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-丙烷-1-磺醯胺}，或其藥學上可接受的鹽。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物

是反式-3-(氰基甲基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺，或其藥學上可接受的鹽。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是 1-(3,3-二氟環丁基)-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲烷磺醯胺，或其藥學上可接受的鹽。

14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是 N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-1-(氧雜環丁烷-3-基)甲烷磺醯胺，或其藥學上可接受的鹽。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是 (3R)-1-[(順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}甲基)磺醯基]吡咯啉-3-甲脞，或其藥學上可接受的鹽。

16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是 3,3-二氟-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}環丁烷磺醯胺，或其藥學上可接受的鹽。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是 (1S,5S)-1-氰基-N-{順式-3-[甲基(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]環丁基}-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-磺醯胺，或其藥學上可接受的鹽。

18. 一種藥學或獸醫組成物，其包括如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其藥學上可接受的鹽、和藥學上可接

受的載劑。

19. 一種使用如申請專利範圍第 1 項之化合物於製備藥物之用途，而該藥物係用於治療或預防選自下列的疾病或病症：類風濕性關節炎、肌炎、血管炎、天疱瘡、克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、阿滋海默症、狼瘡、腎炎、牛皮癬、異位性皮膚炎、自體免疫甲狀腺病、多發性硬化、重鬱症、過敏、氣喘、修格連氏乾燥症候群(Sjogren's disease)、乾眼症候群、器官移植排斥、異種器官移植、第 I 型糖尿病和糖尿病併發症、癌症包括白血病、T 細胞急性淋巴細胞白血病、成人 T 細胞白血病、活化 B-細胞樣瀰漫性大 B 細胞淋巴癌、炎性腸症、敗血性休克、心肺功能障礙、慢性阻塞性肺病、急性呼吸道疾病、和惡病質。