

## 發明專利說明書

100年1月1日修正替換頁

中文說明書替換頁(100年1月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：096118407

A61K 31/519 (2006.01)

※ 申請日期：96.5.23

A61K 31/522 (2006.01)

※ IPC 分類：~~C07D, A61K~~

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

吡咯并嘧啶化合物及其用途

PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AND THEIR USES

## 二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

2. 英商亞士德醫療股份有限公司

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

代表人：(中文/英文)

1. 美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISA A.

2. 哈倫 裘提

JHOTI, HARREN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

2. 英國劍橋市彌爾頓路劍橋科學園區436號

436 CAMBRIDGE SCIENCE PARK, MILTON ROAD, CAMBRIDGE,

CB4 0QA, UK

國籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND

2. 英國 U.K.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克里斯多佛 湯瑪士 布萊恩  
BRAIN, CHRISTOPHER THOMAS
2. 傑哈 梭瑪  
THOMA, GEBHARD
3. 宋暮杰  
SUNG, MOO JE

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 德國 GERMANY
3. 韓國 REPUBLIC OF KOREA

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年05月26日；60/808,605

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本申請案描述適用於治療、預防及/或改善疾病之有機化合物，尤其描述抑制蛋白激酶之吡咯并嘧啶化合物及衍生物。該等有機化合物適用於治療增生性疾病。

## 六、英文發明摘要：

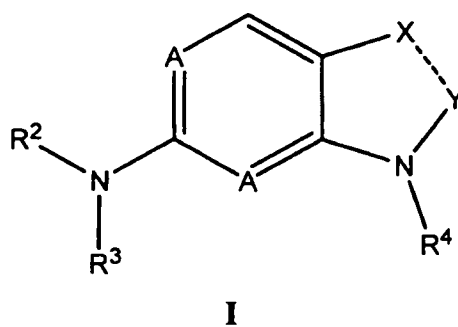
The present application describes organic compounds that are useful for the treatment, prevention and/or amelioration of diseases, particularly pyrrolopyrimidine compounds and derivatives are described which inhibit protein kinases. The organic compounds are useful in treating proliferative disease.

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

近年來更好地瞭解與疾病相關之酶類及其他生物分子之結構在很大程度上幫助尋求新穎治療劑。作為廣泛研究對象之一種重要類別之酶為蛋白激酶。

蛋白激酶構成負責控制細胞內多個信號傳遞過程之結構上相關之酶的巨大家族。(Hardie, G.及Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif: 1995)。由於蛋白激酶之結構及催化功能之守恆，因此認為其自共同祖代基因發展而來。幾乎所有激酶均含有250-300個相似胺基酸催化結構域。可藉由激酶之磷酸化底物將激酶分成各家族(例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)。已鑑別出一般對應於此等激酶家族之每一者的序列基元(例如參見Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton等人, Science 1991, 253, 407-414; Hiles等人, Cell 1992, 70, 419-429; Kunz等人, Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos等人, EMBO J. 1994, 13, 2352-2361)。

一般而言，蛋白激酶藉由影響磷醯基自三磷酸腺苷轉移至涉及信號轉導路徑之蛋白質受體來介導細胞內信號轉導。此等磷酸化事件充當可調控或調節靶蛋白生物功能之分子開/關轉換器。對多種胞外刺激及其他刺激起反應，最終引發此等磷酸化事件。該等刺激之實例包括環境及化學應力信號(例如滲壓衝擊、熱衝擊、紫外輻射、細菌內

毒素及 $H_2O_2$ )、細胞因子(例如介白素-1 (IL-1)及腫瘤壞死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ))及生長因子(例如顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)及纖維母細胞生長因子(FGF))。胞外刺激可影響與細胞生長、遷移、分化、激素分泌、轉錄因子之活化、肌肉收縮、葡萄糖代謝、蛋白質合成之控制及細胞週期之調節相關的一或多個細胞反應。

多種疾病與由如上文所述之蛋白激酶介導之事件引發的異常細胞反應有關。此等疾病包括(但不限於)自體免疫疾病、發炎性疾病、骨骼疾病、代謝疾病、神經及神經退化性疾病、癌症、心血管疾病、過敏症及哮喘、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及激素相關疾病。因此，在藥物化學中已相當努力尋找有效作為治療劑之蛋白激酶抑制劑。

傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)為由JAK1、JAK2、JAK3及TYK2組成之酪胺酸激酶家族。JAK在細胞因子信號轉導中起重要作用。JAK激酶家族之下游底物包括信號轉導子及轉錄活化因子(STAT)蛋白。JAK/STAT信號轉導已涉及多種異常免疫反應之介導，諸如過敏症、哮喘、自體免疫疾病(諸如移植排斥反應)、類風濕性關節炎、肌肉萎縮性側索硬化及多發性硬化以及實體惡性腫瘤及血液惡性腫瘤(諸如白血病及淋巴瘤)。已評論JAK/STAT路徑中之藥物介入[Frank Mol. Med. 5: 432-456 (1999)及Seidel等人, Oncogene 19: 2645-2656 (2000)]。

JAK1、JAK2及TYK2普遍表現，而JAK3主要表現於造血細胞。JAK3專門結合共同細胞因子受體 $\gamma$ 鏈( $\gamma_c$ )且藉由

IL-2、IL-4、IL-7、IL-9及IL-15活化。事實上，已顯示由IL-4及IL-9誘導之鼠科肥大細胞增殖及存活依賴於JAK3及65 $\alpha$ 信號轉導[Suzuki等人，Blood 96: 2172-2180 (2000)]。

致敏肥大細胞之高親和力免疫球蛋白(Ig)E受體交聯導致前發炎介體(包括導致急性過敏或立即性(I型)過敏反應之大量血管活性細胞因子)釋放[Gordon等人，Nature 346: 274-276 (1990)及Galli, N. Engl. J. Med., 328: 257-265 (1993)]。已確定JAK3在活體外及活體內IgE受體介導之肥大細胞反應中的關鍵作用[Malaviya等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 257: 807-813 (1999)]。此外，亦已報導藉由抑制JAK3來預防由肥大細胞活化介導之I型過敏反應(包括過敏性反應)[Malaviya等人，J. Biol. Chem. 274:27028-27038 (1999)]。

亦已顯示酪胺酸激酶之JAK家族在免疫抑制及同種異體移植物接受[Kirken, Transpl. Proc. 33: 3268-3270 (2001)]、類風濕性關節炎[Muller-Ladner等人，J. Immunol. 164: 3894-3901 (2000)]、家族性肌肉萎縮性側索硬化[Trieu等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 267: 22-25 (2000)]及白血病[Sudbeck等人，Clin. Cancer Res. 5: 1569-1582 (1999)]中起作用。

哺乳動物細胞週期之開始、進展及完成由對細胞生長關鍵之各種週期素依賴性激酶(CDK)複合物調節。此等複合物包含至少一種催化子單元(CDK自身)及調節子單元(週期素)。對細胞週期調節而言，某些更重要複合物包括週期



素 A(CDK1-亦稱為 cdc2及 CDK2)、週期素 B1-B3(CDK1)及週期素 D1-D3(CDK2、CDK4、CDK5、CDK6)、週期素 E(CDK2)。此等複合物之每一者涉及細胞週期之特定階段。然而，並非所有 CDK 家族成員專門涉及細胞週期控制。因此，CDK 7、8及9涉及轉錄之調節，而 CDK 5在神經元及分泌細胞功能中起作用。

CDK 活性藉由瞬時締合其他蛋白質及藉由改變其在細胞內定位而在轉譯後調節。腫瘤發展與基因改變及 CDK 及其受體之反常緊密相關，表明 CDK 之抑制劑可為適用抗癌治療劑。實際上，早期結果表明轉化細胞及正常細胞之不同在於其對(例如)週期素 A/CDK2 之需要且在於其可研製缺乏一般宿主毒性(在習知細胞毒素及抑制細胞之藥物下觀測到)之新穎抗贅生性劑為可能。雖然抑制細胞週期相關之 CDK 與(例如)腫瘤應用明顯有關，但此可能並非抑制核糖核酸聚合酶調節之 CDK 之狀況。另一方面，近來 CDK9/週期素 T 功能之抑制連接 HIV 複製之預防且新穎 CDK 生物學之發現因此繼續打開 CDK 抑制劑之新穎治療指示 (Sausville, E. A. Trends Molec. Med. 2002, 8, S32-S37)。

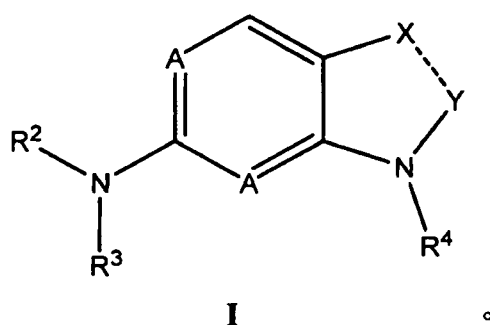
CDK 功能為磷酸化且因此活化或鈍化某些蛋白質，包括(例如)視網膜母細胞瘤蛋白、核纖層蛋白、組蛋白 H1 及有絲分裂紡錘體之組份。由 CDK 介導之催化步驟包括磷醯基自 ATP 轉移至巨分子酶底物之反應。已發現由於 CDK 特異性 ATP 拮抗作用，若干化合物群組(例如 Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634 中評論)

擁有抗增生特性。

因此，繼續需要尋找治療人類疾病之新穎治療劑。因此，極需要研製蛋白激酶(諸如 Jak1、Jak2 及 Jak3 以及 CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8 及 CDK9)之抑制劑。

### 【發明內容】

仍然需要對與蛋白激酶相關之病症之新穎治療及療法。亦需要適用於治療或預防或改善癌症、移植排斥反應及自體免疫疾病之一或多種症狀的化合物。此外，需要一種使用本文提供之化合物調控蛋白激酶(諸如 Jak1、Jak2 及 Jak3 以及 CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8 及 CDK9)活性之方法。在一態樣中，本發明提供式 I 化合物：



在本發明之一態樣中，蛋白激酶為蛋白酪胺酸激酶。在一實施例中，蛋白激酶係選自由下列蛋白激酶組成之群：  
abl、ATK、ber-abl、Blk、Brk、Btk、c-fms、e-kit、c-met、c-src、CDK、cRaf1、CSFIR、CSK、EGFR、

ErbB2、ErbB3、ErbB4、ERK、Fak、fes、FGFR1、25  
FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、FLK-4、flt-1、  
Fps、Frk、Fyn、GSK、Gst-Flk1、Hck、Her-2、Her-4、  
IGF-1R、INS-R、Jak、JNK、KDR、Lck、Lyn、MEK、  
p38、PANHER、PDGFR、PLK、PKC、PYK2、Raf、  
Rho、ros、SRC、t'eII t'e2、TRK、TYK2、UL97、  
VEGFR、Yes及Zap70。在另一實施例中，蛋白激酶係選自  
由下列蛋白激酶組成之群：CDK1、CDK2、CDK4、  
CDK5、CDK6、CDK7、CDK8及CDK9。在另一實施例  
中，蛋白激酶係選自由Jak1、Jak2及Jak3組成之群。在另  
一實施例中，蛋白激酶係選自由Jak3及CDK4組成之群。

在本發明之另一態樣中，蛋白激酶係在細胞培養物中。  
在另一態樣中，蛋白激酶係在哺乳動物體內。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與蛋白激酶相關之  
病症之方法，其中該方法包括將醫藥學上可接受量之式I  
化合物投與有需要之受檢者，從而治療與蛋白激酶相關之  
病症。在一實施例中，蛋白激酶係選自由下列蛋白激酶組  
成之群：CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、  
CDK8、CDK9、Jak1、Jak2及Jak3。在一特定實施例中，  
蛋白激酶係選自由Jak3及CDK4組成之群。

在另一實施例中，與蛋白激酶相關之病症係選自由下列  
病症組成之群：血管增生性病症、纖維變性病症、系膜細  
胞增生性病症、代謝障礙、過敏症、哮喘、血栓症、神經  
系統疾病及癌症。

在另一實施例中，與蛋白激酶相關之病症為癌症。在另一實施例中，癌症係選自由下列癌症組成之群：乳癌、胃癌、卵巢癌、結腸癌、肺癌、腦癌、喉癌、淋巴系統癌、泌尿生殖道癌(包括膀胱癌及前列腺癌)、卵巢癌、胃癌、骨癌及胰腺癌。

在另一實施例中，與蛋白激酶相關之病症係選自由下列病症組成之群：器官移植排斥反應、異種移植、狼瘡、多發性硬化症、類風濕性關節炎、牛皮癬、1型糖尿病及糖尿病併發症、癌症、哮喘、異位性皮膚炎、自體免疫甲狀腺病症、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏症(Crohn's disease)、阿茲海默氏病及白血病。

在另一實施例中，疾病係選自免疫反應、自體免疫疾病、神經退化性疾病或實體惡性腫瘤及血液惡性腫瘤。在另一實施例中，疾病係選自過敏或I型過敏反應、哮喘、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎、肌肉萎縮性側索硬化、多發性硬化症、家族性肌肉萎縮性側索硬化、白血病或淋巴瘤。

在另一態樣中，本發明提供一種治療自體免疫疾病之方法，其中該治療包括將醫藥學上可接受量之式I化合物投與有需要之受檢者，從而治療自體免疫疾病。在一實施例中，自體免疫疾病係選自由下列疾病組成之群：自體免疫性溶血性貧血、新生兒自體免疫性血小板缺乏症、自發性血小板減少性紫斑症、自體免疫性血球減少症、溶血性貧血、抗磷脂症候群、皮炎、過敏腦脊髓炎、心肌炎、復發

性多軟骨炎、風濕性心臟病、絲球體腎炎、多發性硬化症、神經炎、葡萄膜炎眼炎、多內分泌病、紫斑症、萊特氏病 (Reiter's Disease)、僵人症候群 (Stiff-Man Syndrome)、自體免疫性肺部發炎、自閉症、古立安-白瑞症候群 (Guillain-Barre Syndrome)、胰島素依賴型糖尿病、自體免疫性發炎性眼病、自體免疫性甲狀腺炎、甲狀腺功能低下、全身性紅斑性狼瘡症、古德巴斯德症候群 (Goodpasture's syndrome)、天疱瘡、受體自體免疫、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性血小板減少性紫斑症、類風濕性關節炎、混合性結締組織疾病、多發性肌炎/皮膚炎、惡性貧血、自發性艾迪生氏症 (idiopathic Addison's disease)、不孕症、絲球體腎炎、大皰性類天疱瘡、薛格連氏症候群 (Sjogren's syndrome)、糖尿病、腎上腺素藥抵抗症、慢性活動性肝炎、原發性膽汁性肝硬化症、白斑症、血管炎、後MI、心切開術症候群、蕁麻疹、異位性皮膚炎、哮喘、發炎性肌病、慢性活動性肝炎、原發性膽汁性肝硬化症及T細胞介導之過敏疾病。

在另一態樣中，本發明提供一種治療移植排斥反應之方法，其中該治療包括將醫藥學上可接受量之式I化合物投與有需要之受檢者，從而治療移植排斥反應。在一實施例中，移植排斥反應係選自由下列排斥反應組成之群：移植抗宿主疾病、與異種移植相關之排斥反應、與器官移植相關之排斥反應、與急性移植相關之排斥反應、異種移植或同種移植排斥反應及器官移植期間引起之缺血性或再灌

注損傷。

在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其中該方法包括將醫藥學上可接受量之式I化合物投與有需要之受檢者，從而治療癌症疾病或病症。在一實施例中，癌症係選自由下列癌症組成之群：膀胱癌、頭頸癌、乳癌、胃癌、卵巢癌、結腸癌、肺癌、腦癌、喉癌、淋巴系統癌、泌尿生殖道癌、胃腸癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌、骨癌、小細胞肺癌、神經膠質瘤、結腸直腸癌及胰腺癌。

在本發明之另一態樣中，同時或相繼投與式I或其鹽及除式I化合物或其鹽外之消炎劑、抗增生劑、化學治療劑、免疫抑制劑、抗癌劑、細胞毒性劑或激酶抑制劑。在一實施例中，同時或相繼投與式I化合物或其鹽及PTK抑制劑、環孢素A、CTLA4-Ig、選自抗ICAM-3、抗IL-2受體、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3、抗CD4、抗CD80、抗CD86及單株抗體OKT3之抗體、阻斷CD40與gp39之間相關作用之藥劑、自CD40及gp39構築之融合蛋白、NF- $\kappa$ B功能抑制劑、非類固醇消炎藥、甾類、金化合物、抗增生劑、FK506、徽酚酸嗎啉乙酯、細胞毒性藥物、TNF- $\alpha$ 抑制劑、抗TNF抗體或可溶性TNF受體、雷帕徽素(rapamycin)、來氟米特(leflunimide)、環氧化酶-2抑制劑、紫杉醇(paclitaxel)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、多柔比星(doxorubicin)、洋紅徽素(carminomycin)、柔紅徽素(daunorubicin)、胺基蝶呤

(aminopterin)、甲胺喋呤(methotrexate)、美托特林(methopterin)、絲裂黴素C、依特那斯汀743(ecteinascidin 743)、泊非黴素(porfiromycin)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)、吉西他賓(gemcitabine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷、替尼泊苷(teniposide)、美法侖(melphalan)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、異長春鹼(leurosidine)、艾普塞隆(epothilone)、長春地辛(vindesine)、環氧長春鹼(leurosine)或其衍生物之一或多者。

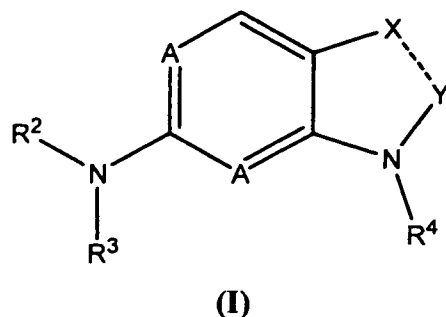
在另一態樣中，本發明提供封裝之與蛋白激酶相關之病症的治療，其中該治療包括一種式I之蛋白激酶調控化合物，其經用於使用有效量之蛋白激酶調控化合物治療與蛋白激酶相關之病症的說明書封裝。

### 【實施方式】

本發明係針對用於治療與蛋白激酶相關之病症之化合物(例如吡咯并嘧啶化合物及其中間物)以及含有該等化合物之醫藥組合物。本發明亦針對作為Jak1、Jak2及Jak3以及CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8及CDK9之調節劑的本發明之化合物或其組合物。本發明亦針對用於抑制細胞內蛋白激酶活性或用於治療、預防或改善患者體內癌症、移植排斥反應及自體免疫疾病之一或多種症狀的組合治療方法，該方法使用本發明之化合物或醫

藥組合物或其套組。

在一態樣中，本發明提供式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

虛線表示單鍵或雙鍵；

A為N或CR<sup>5</sup>，其中R<sup>5</sup>為氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>各獨立選自由下列基團組成之群：氫、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基及經取代之雜芳基；

R<sup>4</sup>係選自由下列基團組成之群：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基。

當X與Y之間的鍵為單鍵時，X為CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、NR<sup>8</sup>或C=O，且Y為CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或C=O；

當X與Y之間的鍵為雙鍵時，X為N或CR<sup>11</sup>，且Y為CR<sup>12</sup>；

其中R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>各獨立選自由下列基團組成之群：芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、氫、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷



基、 $C_3-C_8$ 環烷基、雜環基、經取代之烷基、經取代之環烷基及經取代之雜環基；

$R^8$ 為氫、 $C_1-C_3$ 烷基及 $C_3-C_8$ 環烷基；

$R^9$ 及 $R^{10}$ 各獨立為氫、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_3-C_8$ 環烷基；

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 各獨立選自由下列基團組成之群：鹵基、氫、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_1-C_3$ 烷氧基、CN、 $C=NOH$ 、 $C=NOCH_3$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_8$ 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、經取代之 $C_1-C_3$ 烷基、經取代之 $C_3-C_8$ 環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、 $-BNR^{13}R^{14}$ 、 $-BOR^{13}$ 、 $-BC(O)R^{13}$ 、 $-BC(O)OR^{13}$ 、 $-BC(O)NR^{13}R^{14}$ ；其中B為一鍵、 $C_1-C_3$ 烷基或支鏈 $C_1-C_3$ 烷基；其中 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各獨立選自由下列基團組成之群：氫、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_8$ 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基及經取代之雜芳基。

在一實施例中， $R^4$ 為支鏈或直鏈 $C_1-C_5$ 烷基，其中支鏈 $C_1-C_5$ 烷基可由一或多個雜原子中斷，且/或經一或多個雜原子、鹵素、 $C_3-C_8$ 環烷基、經取代之 $C_3-C_8$ 環烷基、 $C_3-C_8$ 雜環基、芳基、雜芳基、經取代之芳基或經取代之雜芳基取代。

在另一實施例中， $R^{12}$ 不為氫， $R^4$ 係選自由下列基團組成之群：氫、 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_3-C_8$ 環烷基、 $C_3-C_8$ 經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基。

在另一實施例中， $R^{12}$ 不為氫， $R^4$ 為支鏈或直鏈 $C_1-C_5$ 烷基，其中支鏈 $C_1-C_5$ 烷基可由一或多個雜原子中斷，且/或經一或多個雜原子、鹵素、 $C_3-C_8$ 環烷基、經取代之 $C_3-C_8$ 環烷基、 $C_3-C_8$ 雜環基、芳基、雜芳基、經取代之芳基或經取代之雜芳基取代。

在另一實施例中，A為N。

在另一實施例中， $R^4$ 係選自由下列基團組成之群：氫、支鏈 $C_1-C_5$ 烷基、經苯基取代之支鏈 $C_1-C_5$ 烷基及 $C_3-C_6$ 環烷基。

在另一實施例中， $R^4$ 為 $C(H)(CH_2CH_3)_2$ 、 $C(H)(CH_2CH_3)Ph$ 、 $CH_2CH_3$ 、環丙基、環戊基或環己基。

在另一實施例中，虛線為單鍵，X為 $CH_2$ 、 $C(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 或 $N(C_1-C_3$ 烷基)，且Y為 $C=O$ 。在另一實施例中，X為 $CH_2$ 或 $C(CH_3)_2$ 且Y為 $C=O$ 。在另一實施例中，虛線為雙鍵，X為CH、N、 $C-C(O)C_1-C_3$ 烷基或 $C-(C_1-C_3$ 烷基)，且Y為CH、 $C-CHO$ 、 $C-C_1-C_3$ 烷基、 $C-C_1-C_3$ 烷氧基、 $C-C(O)C_1-C_3$ 烷基、 $C-C=NOH$ 或 $C-O=NOCH_3$ 。

在另一實施例中， $R^2$ 為H。

在另一實施例中， $R^3$ 為芳基，其進一步經鹵素、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $R^{15}$ -胺、 $R^{15}$ -雜環或 $R^{15}$ -雜芳基一或多次獨立取代，其中 $R^{15}$ 為一鍵、 $C(O)$ 、 $N(H)C(O)$ 、 $N(H)SO_2$ 、 $OC(O)$ 或 $(CH_2)_{1-4}$ ，其中 $(CH_2)_{1-4}$ 基團可由O、 $N(CH_3)$ 或 $N(H)$ 中斷。

在另一實施例中，芳基為苯基。

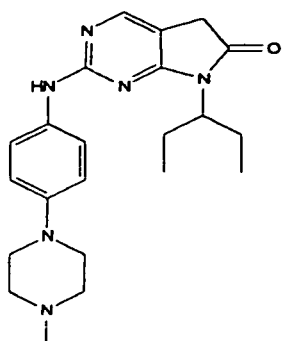
在另一實施例中，苯基經氟、甲氧基、二乙胺、 $R^{15}$ -哌嗪基、 $R^{15}$ -嗎啉基、 $R^{15}$ -哌啶基、 $R^{15}$ -三唑基、 $R^{15}$ -苯基、 $R^{15}$ -吡啶基、 $R^{15}$ -哌嗪基、 $R^{15}$ -吡唑基、 $R^{15}$ -吡咯啶基或 $R^{15}$ -咪唑基一或多次獨立取代，其中哌嗪基、嗎啉基、哌啶基、三唑基、苯基、吡啶基、哌嗪基、吡唑基、吡咯啶基或咪唑基可經 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C(O)C_1$ - $C_4$ 烷基、 $S(O)_2C_1$ - $C_4$ 烷基、OH、 $C(O)(CH_2)_{1-3}CN$ 或 $N(H)C(O)C_1$ - $C_4$ 烷基進一步取代。

在另一實施例中，苯基經 $N(H)C(O)$ 芳基、 $C(O)N(H)C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C(O)N(C_1$ - $C_4$ 烷基) $_2$ 或 $C(O)N(H)C_3$ - $C_6$ 環烷基取代。

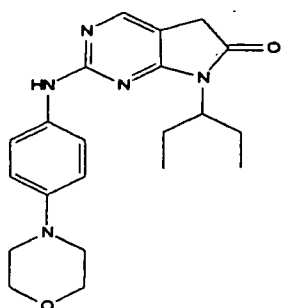
式I之較佳實施例(包括其醫藥學上可接受之鹽以及其對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體、滯轉異構體或外消旋體)顯示於以下表A、表B、表C及表D中，且亦認為其為"本發明之化合物"。本發明之化合物在本文中亦稱為"蛋白激酶抑制劑"。

表 A

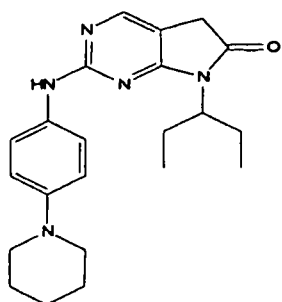
Jak-3/IC<sub>50</sub>(nM)



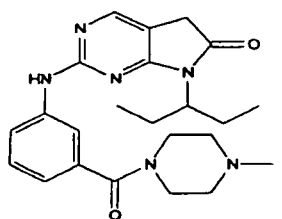
\* ≤ 100 nM



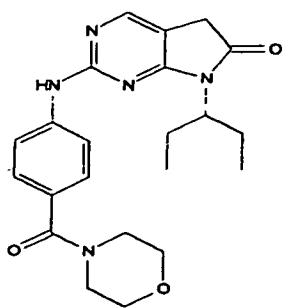
\* ≤ 100 nM



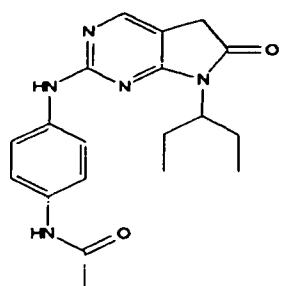
100 nM ≤ \*\*



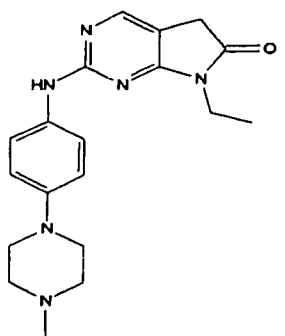
100 nM ≤ \*\*



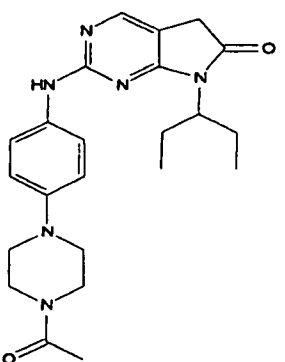
100 nM  $\leq$  \*\*



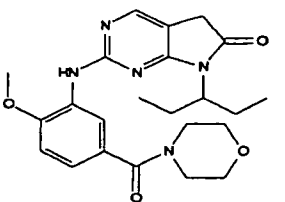
100 nM  $\leq$  \*\*



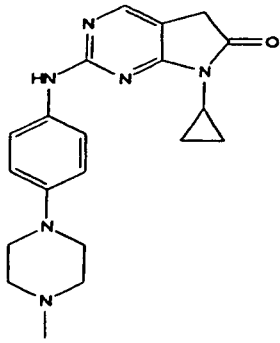
100 nM  $\leq$  \*\*



\*  $\leq$  100 nM

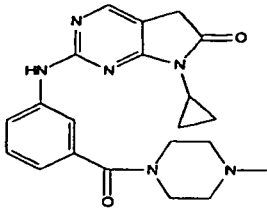


100 nM  $\leq$  \*\*

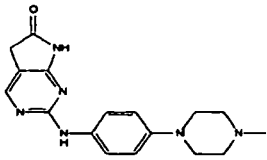


100 nM ≤ \*\*

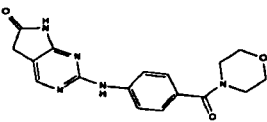
...



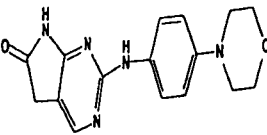
100 nM ≤ \*\*



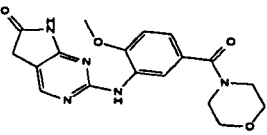
100 nM ≤ \*\*



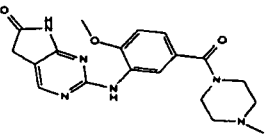
100 nM ≤ \*\*



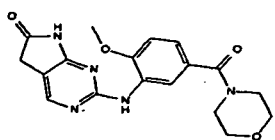
100 nM ≤ \*\*



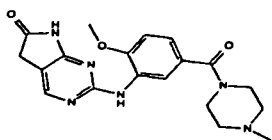
100 nM ≤ \*\*



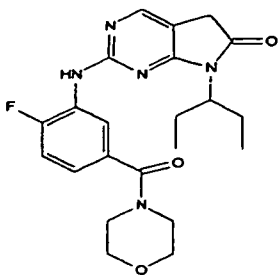
100 nM ≤ \*\*



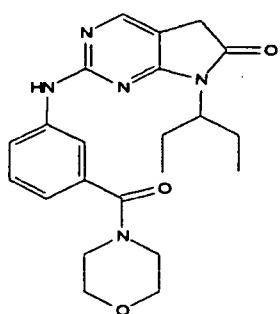
100 nM ≤ \*\*



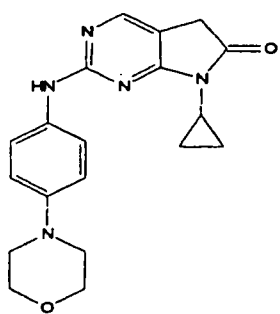
100 nM ≤ \*\*



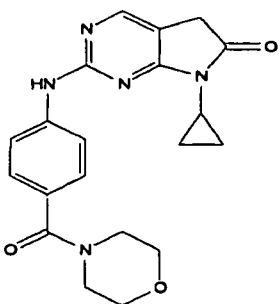
100 nM ≤ \*\*



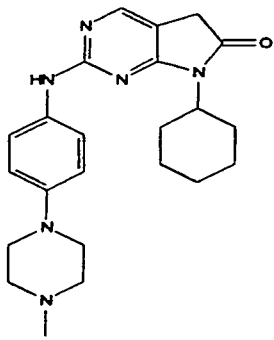
100 nM ≤ \*\*



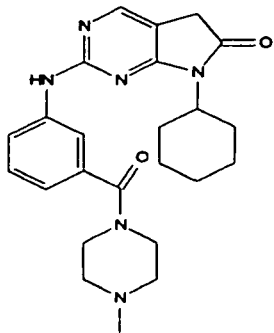
100 nM ≤ \*\*



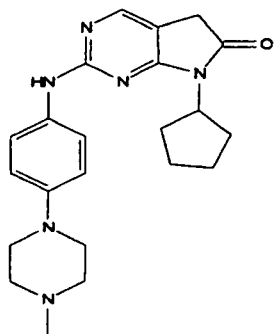
100 nM ≤ \*\*



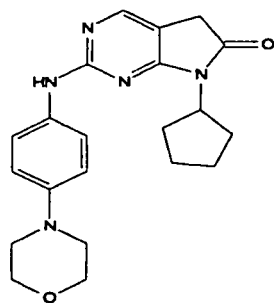
\* $\leq 100$  nM



100 nM  $\leq$  \*\*

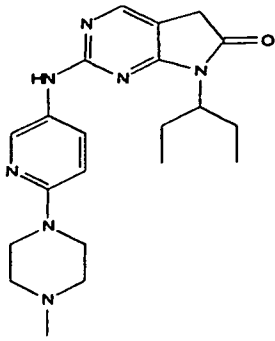


100 nM  $\leq$  \*\*

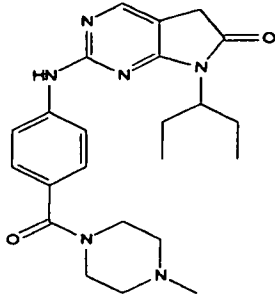


100 nM  $\leq$  \*\*

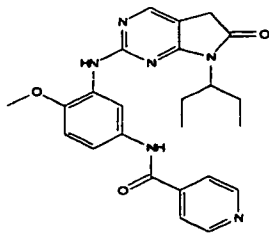




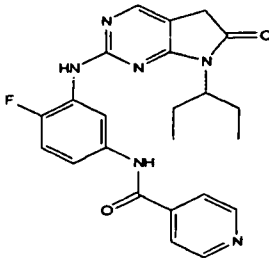
100 nM ≤ \*\*



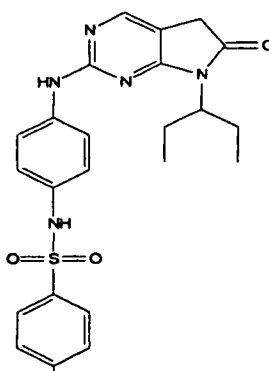
100 nM ≤ \*\*



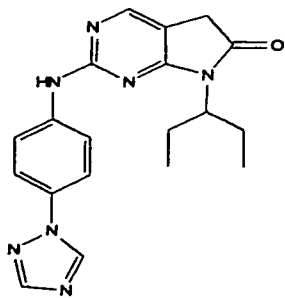
100 nM ≤ \*\*



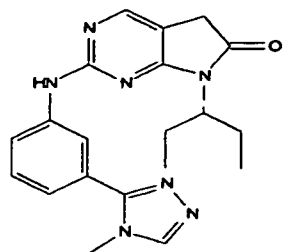
100 nM ≤ \*\*



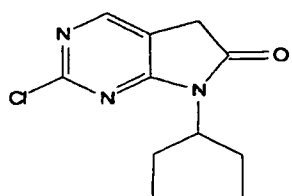
100 nM ≤ \*\*



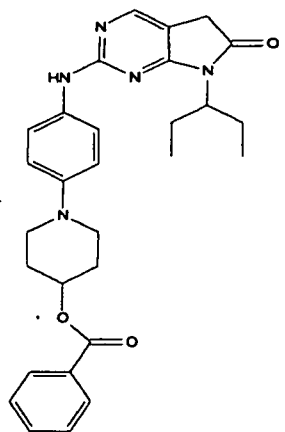
100 nM ≤ \*\*



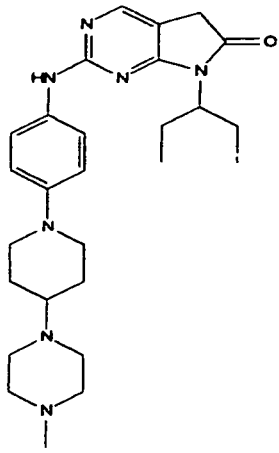
100 nM ≤ \*\*



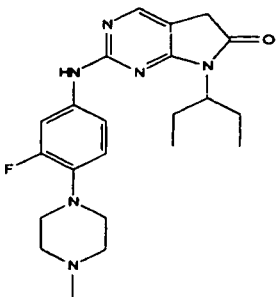
100 nM ≤ \*\*



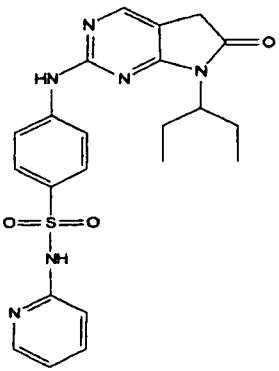
100 nM ≤ \*\*



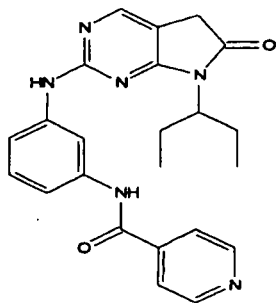
\*  $\leq 100$  nM



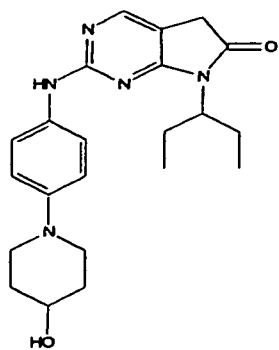
\*  $\leq 100$  nM



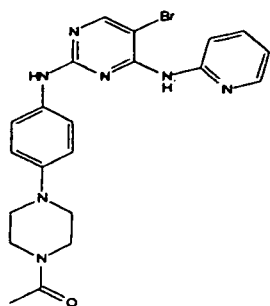
100 nM  $\leq$  \*\*



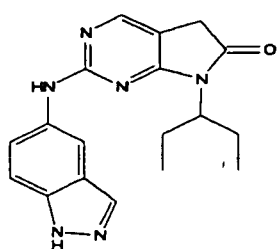
\*  $\leq 100$  nM



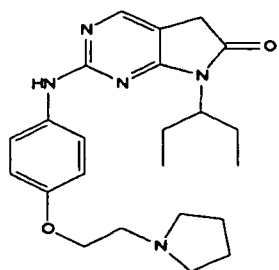
\* $\leq 100$  nM



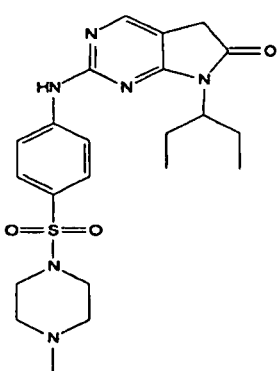
\* $\leq 100$  nM



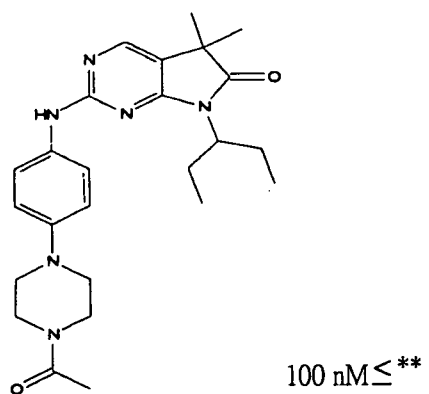
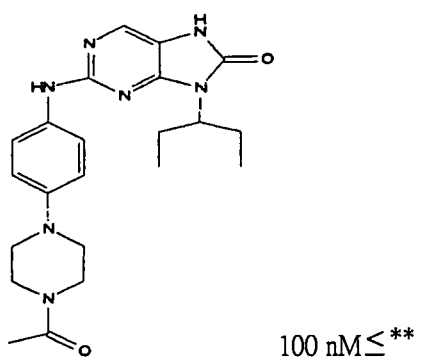
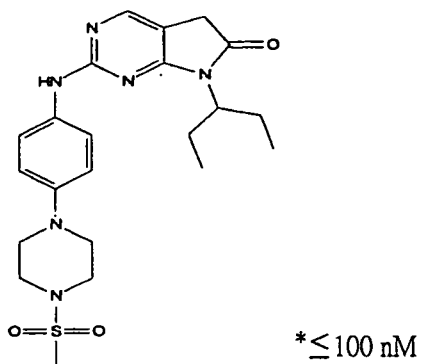
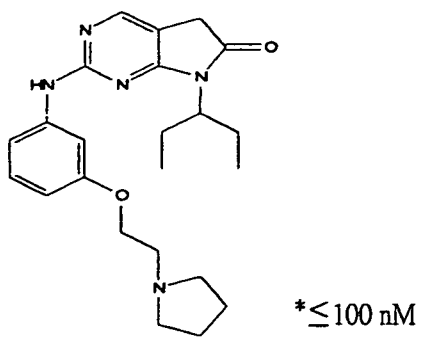
$100$  nM  $\leq$  \*\*



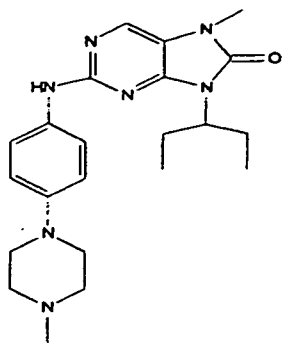
\* $\leq 100$  nM



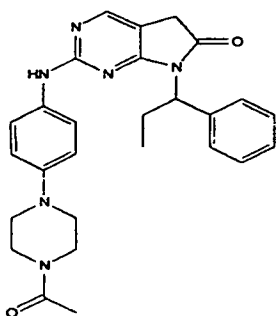
$100$  nM  $\leq$  \*\*



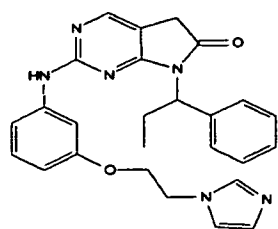




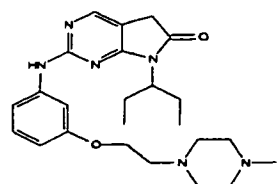
\* $\leq 100$  nM



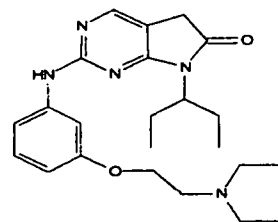
100 nM $\leq$ \*\*



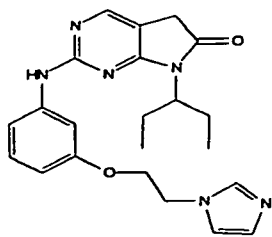
100 nM $\leq$ \*\*



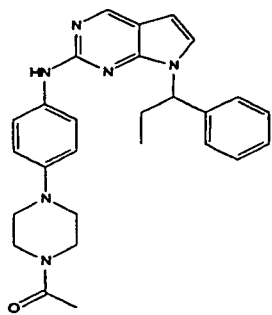
100 nM $\leq$ \*\*



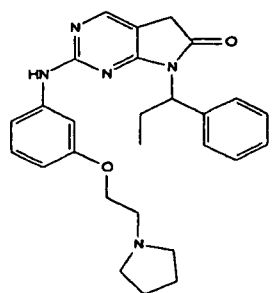
100 nM $\leq$ \*\*



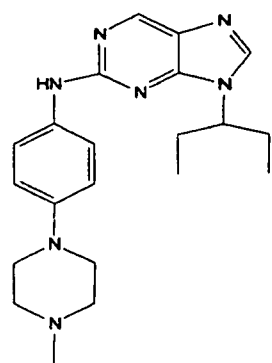
100 nM ≤ \*\*



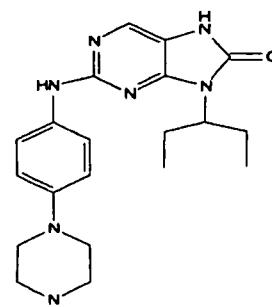
\* ≤ 100 nM



100 nM ≤ \*\*



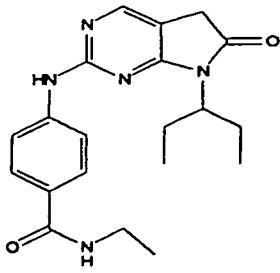
100 nM ≤ \*\*



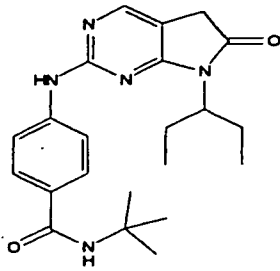
\* ≤ 100 nM



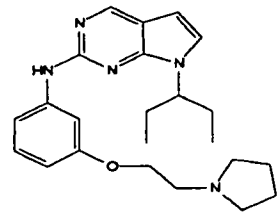




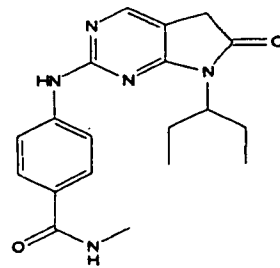
\* $\leq 100$  nM



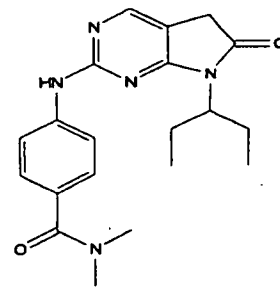
100 nM $\leq$ \*\*



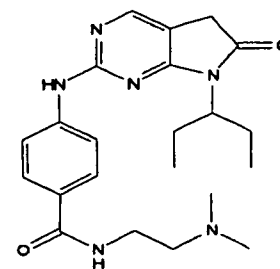
\* $\leq 100$  nM



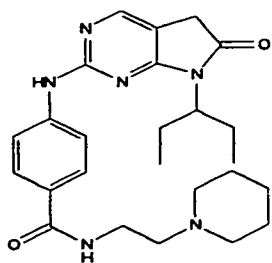
100 nM $\leq$ \*\*



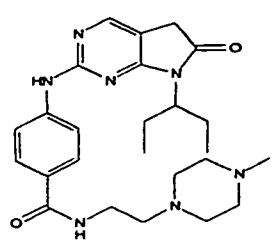
100 nM $\leq$ \*\*



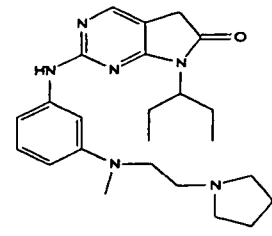
100 nM $\leq$ \*\*



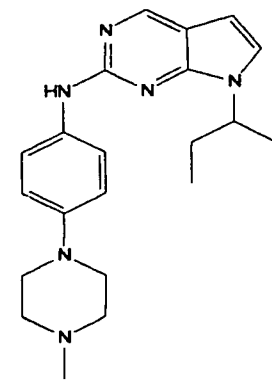
100 nM ≤ \*\*



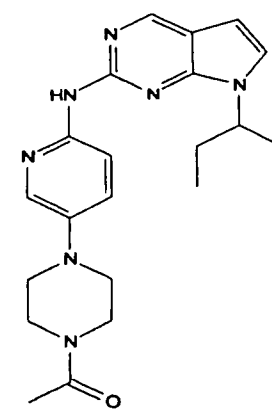
100 nM ≤ \*\*



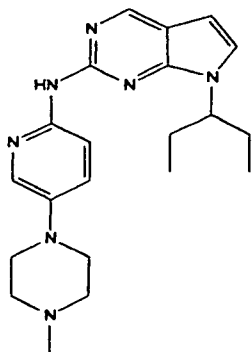
100 nM ≤ \*\*



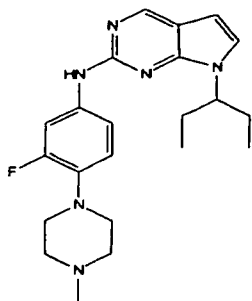
\* ≤ 100 nM



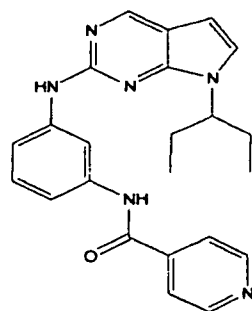
100 nM ≤ \*\*



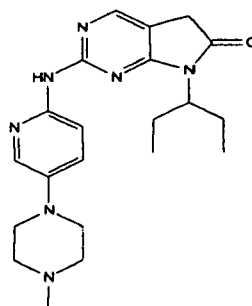
100 nM ≤ \*\*



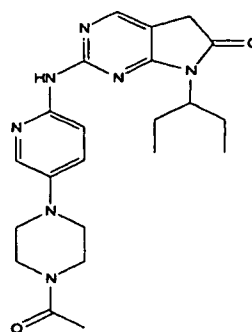
\* ≤ 100 nM



\* ≤ 100 nM



100 nM ≤ \*\*



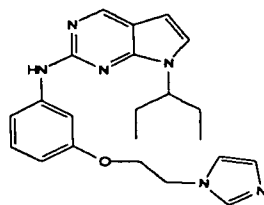
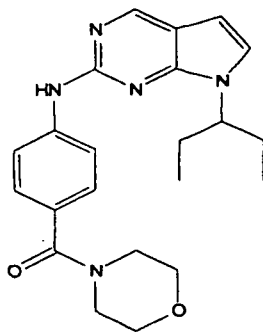
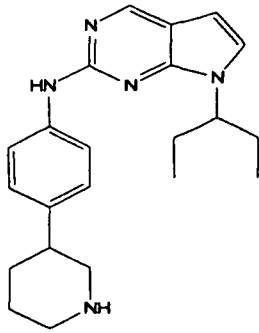
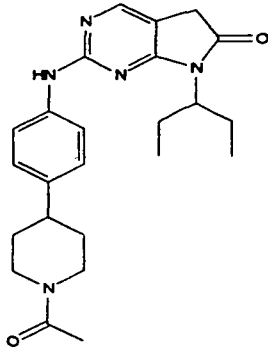
100 nM ≤ \*\*

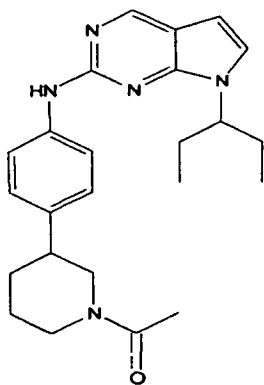
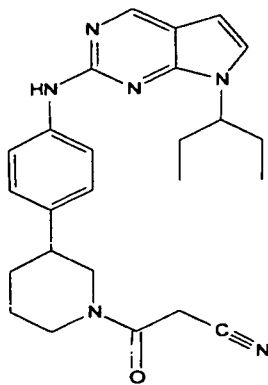
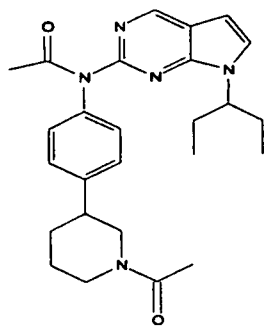
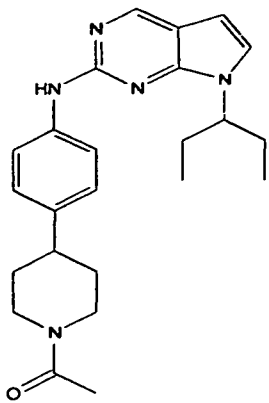
表 A 關鍵

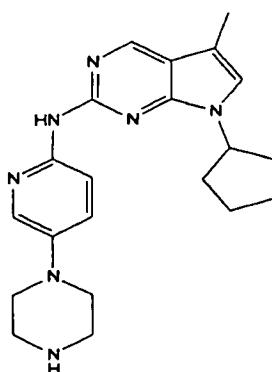
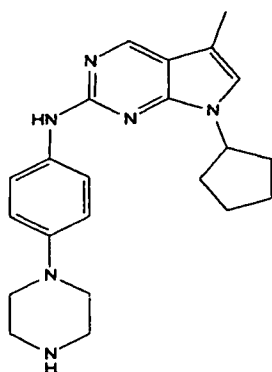
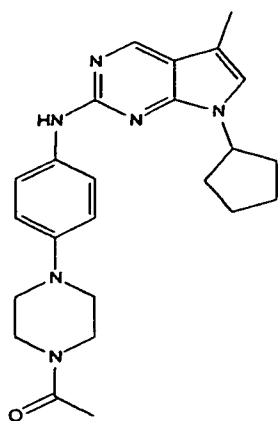
\* $\leq 100$  nM  
100 nM $\leq$ \*\*

表 B

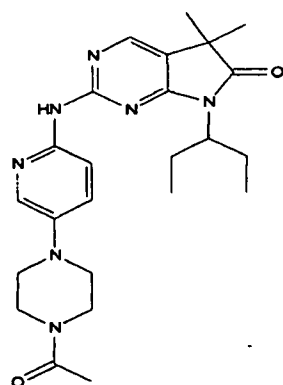
Jak-3 Lance IC<sub>50</sub> [nmol I-1]





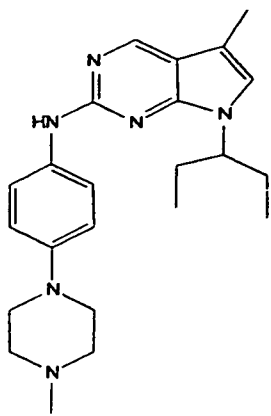


100 nmol<sup>-1</sup> ≤ \*\*

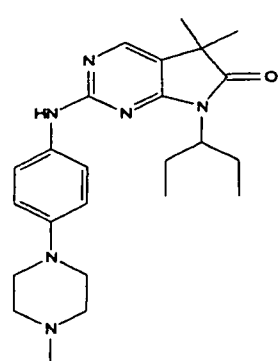
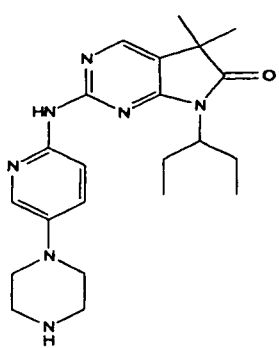




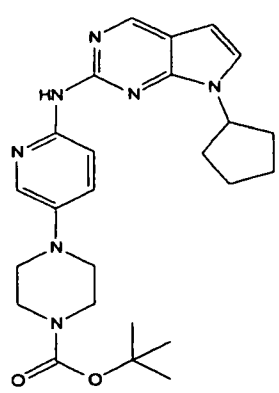


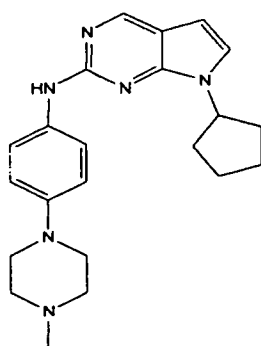
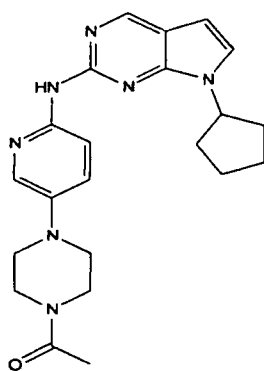
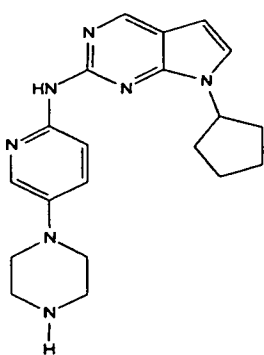
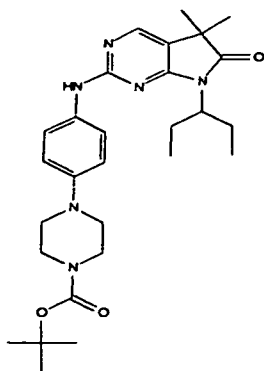


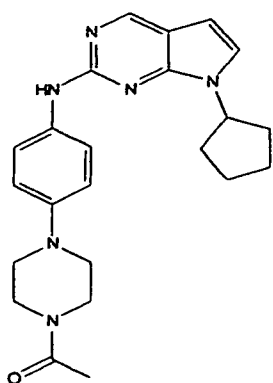
100 nmol<sup>-1</sup> ≤ \*\*



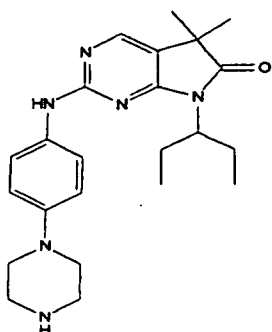
100 nmol<sup>-1</sup> ≤ \*\*



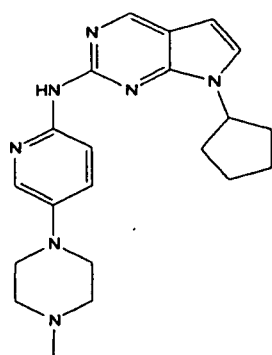
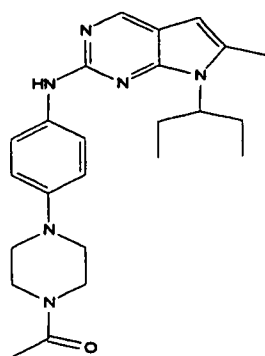


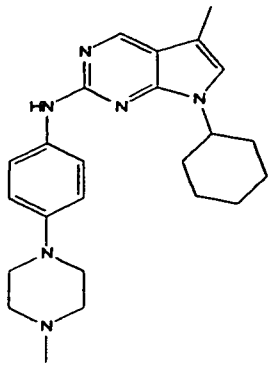


100 nmol<sup>-1</sup> ≤ \*\*

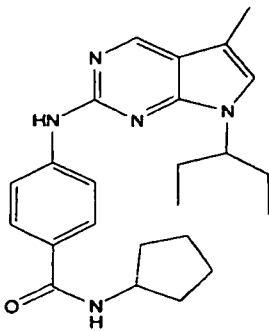


100 nmol<sup>-1</sup> ≤ \*\*

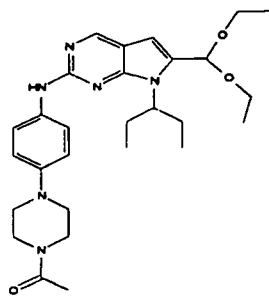




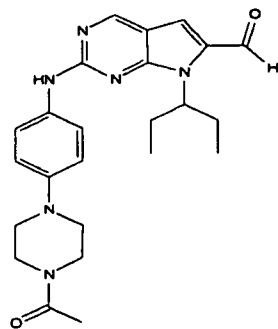
$100 \text{ nmol}^{-1} \leq **$



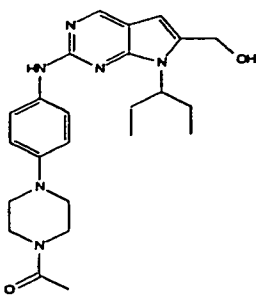
$100 \text{ nmol}^{-1} \leq **$



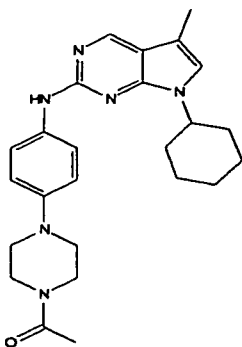
$100 \text{ nmol}^{-1} \leq **$



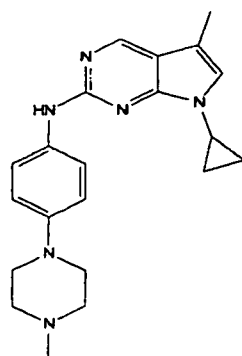
$* \leq 100 \text{ nmol}^{-1}$



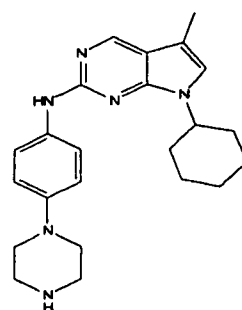
$* \leq 100 \text{ nmol}^{-1}$



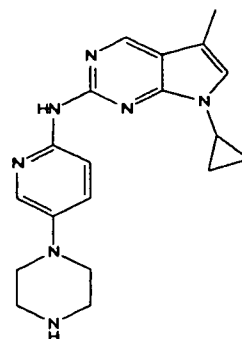
$100 \text{ nmol}^{-1} \leq **$



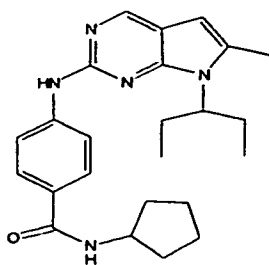
$100 \text{ nmol}^{-1} \leq **$



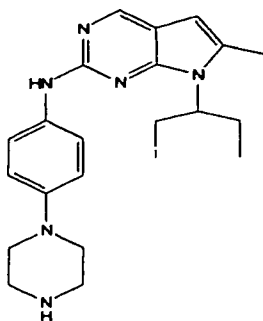
$100 \text{ nmol}^{-1} \leq **$



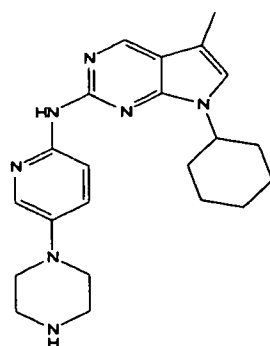
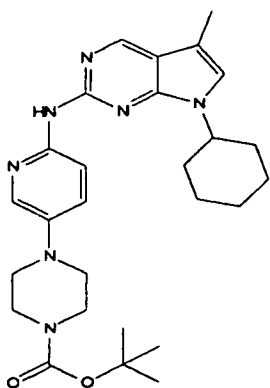
$100 \text{ nmol}^{-1} \leq **$



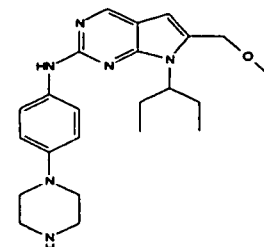
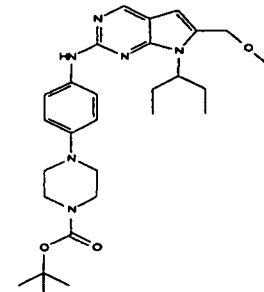
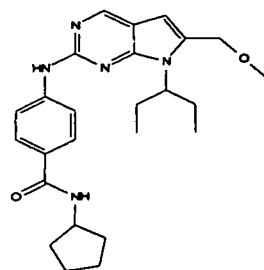
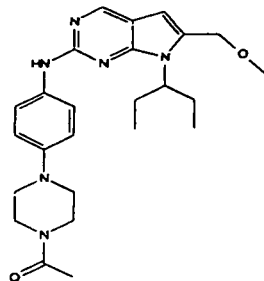
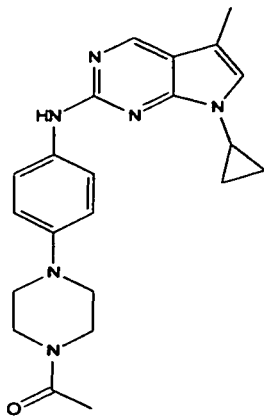
$100 \text{ nmol}^{-1} \leq **$

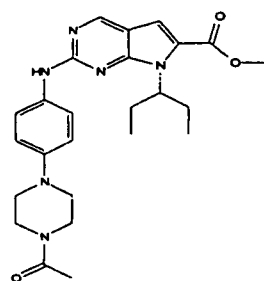
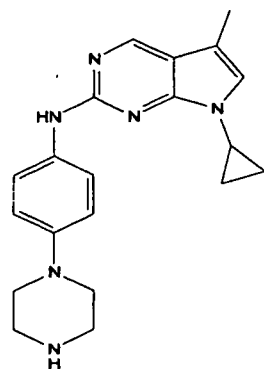
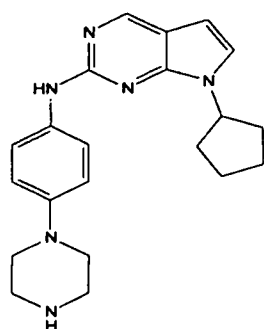
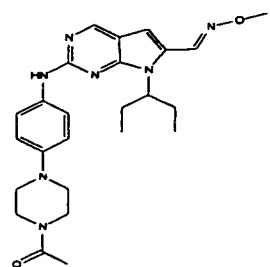
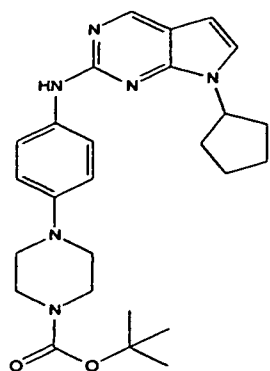


$* \leq 100 \text{ nmol}^{-1}$

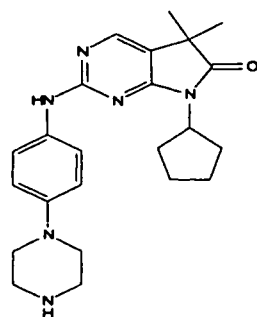
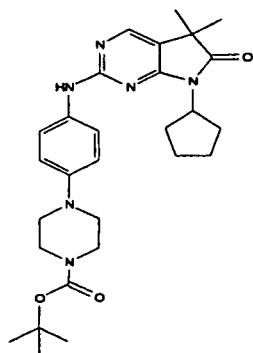
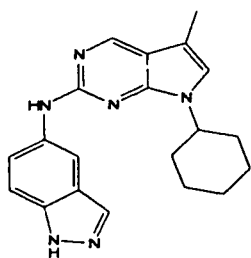
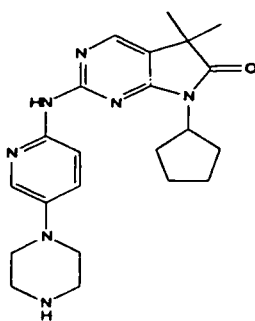
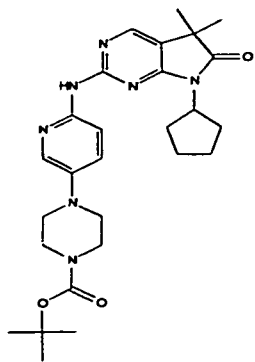


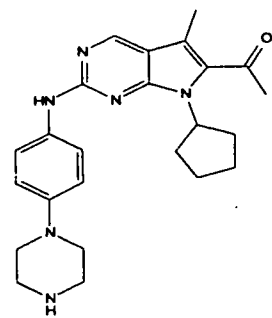
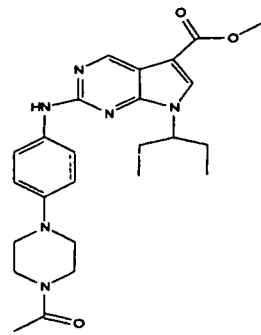
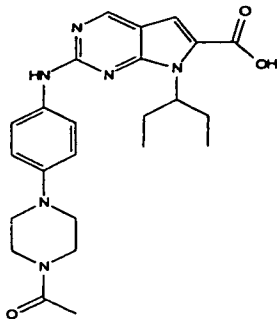
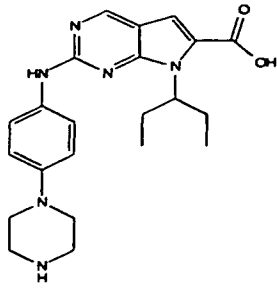
$100 \text{ nmol}^{-1} \leq **$









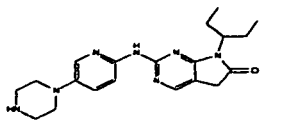
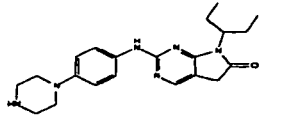
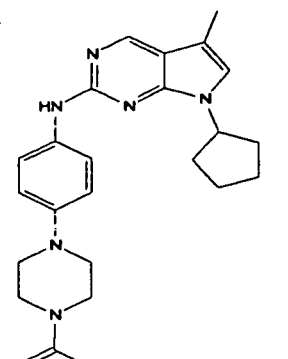
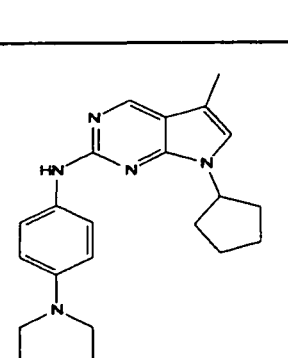
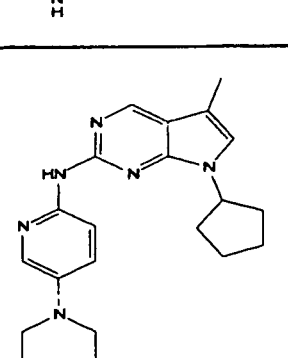


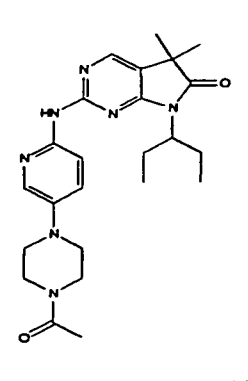
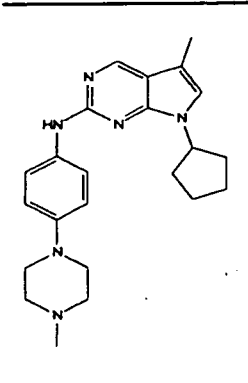
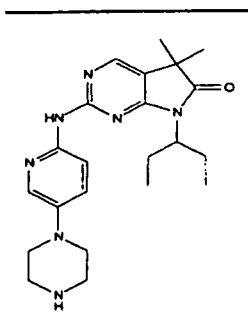
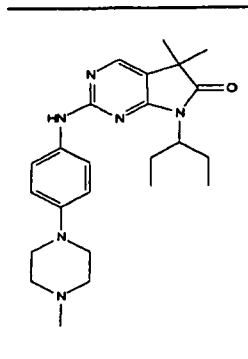
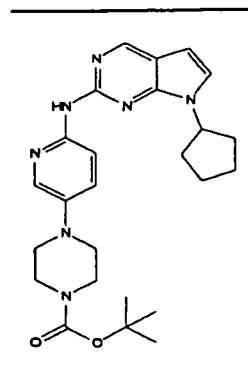
表B關鍵

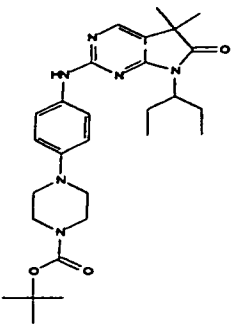
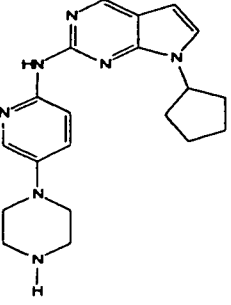
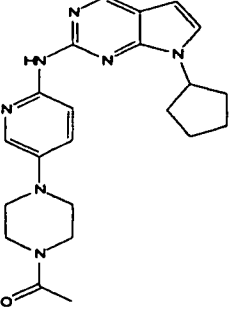
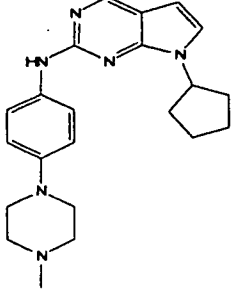
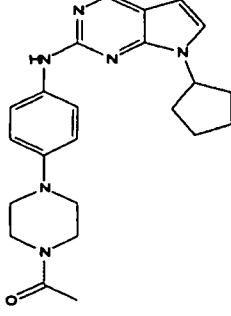
\* $\leq 100 \text{ nmol}^{-1}$   
100  $\text{nmol}^{-1} \leq$  \*\*

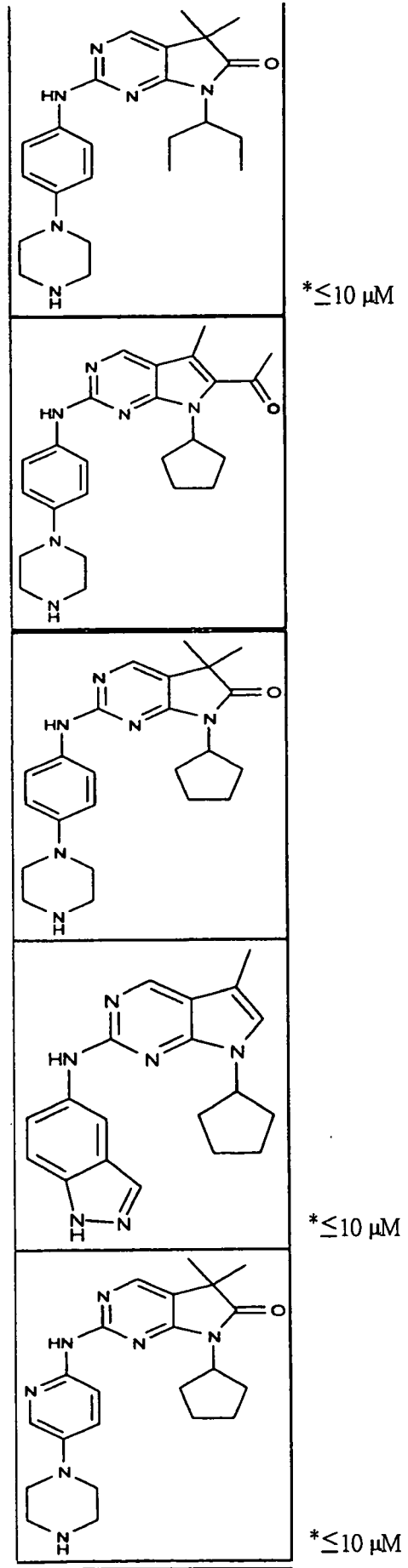
表 C

CDK4 IC<sub>50</sub>, μM    CDK2 IC<sub>50</sub>, μM

	10 μM ≤ **	* ≤ 10 μM
	* ≤ 10 μM	
	* ≤ 10 μM	* ≤ 10 μM
	* ≤ 10 μM	* ≤ 10 μM
	* ≤ 10 μM	10 μM ≤ **

	$10 \mu\text{M} \leq **$	$10 \mu\text{M} \leq **$
	$* \leq 10 \mu\text{M}$	$10 \mu\text{M} \leq **$
	$* \leq 10 \mu\text{M}$	$10 \mu\text{M} \leq **$
	$* \leq 10 \mu\text{M}$	$* \leq 10 \mu\text{M}$
	$10 \mu\text{M} \leq **$	

	$10\ \mu\text{M} \leq **$
	$10\ \mu\text{M} \leq **$
	$10\ \mu\text{M} \leq **$
	$* \leq 10\ \mu\text{M}$
	$10\ \mu\text{M} \leq **$



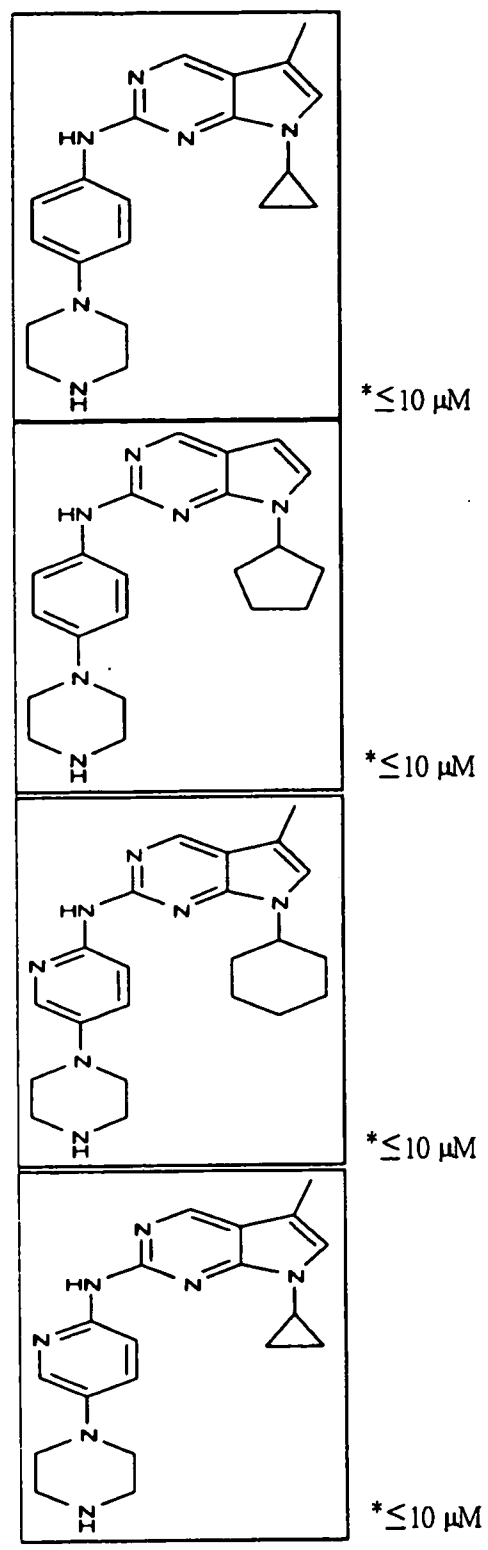
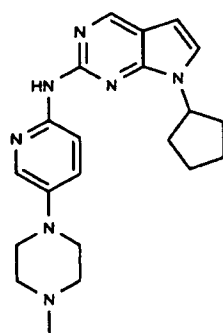
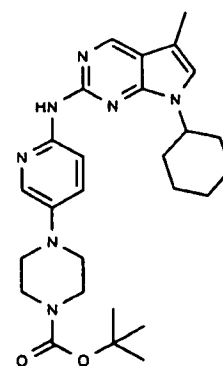
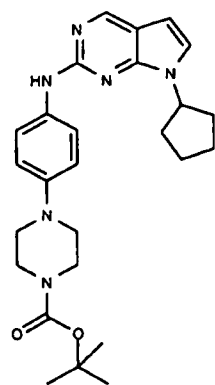
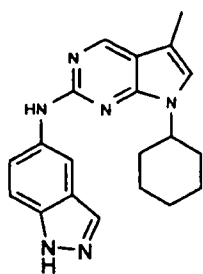
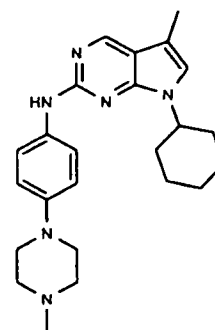
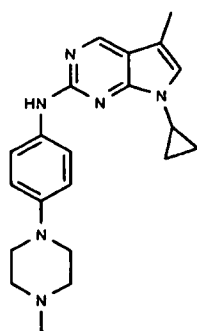
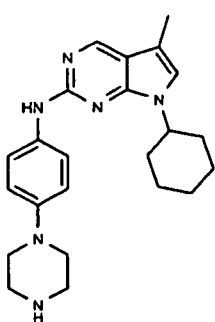
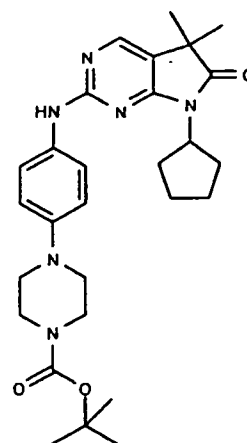
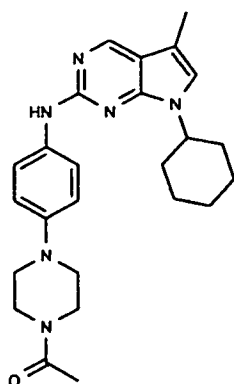
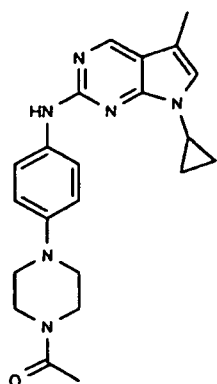


表 C 關鍵  
 $* \leq 10 \mu\text{M}$   
 $10 \mu\text{M} \leq **$

表 D





在某些實施例中，本發明之化合物進一步表徵為蛋白激酶(包括(但不限於)選自由下列蛋白激酶組成之群的蛋白激酶：abl、ATK、ber-abl、Blk、Brk、Btk、c-fms、e-kit、c-met、c-src、CDK、cRaf1、CSFIR、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、ERK、Fak、fes、FGFRI、25 FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、FLK-4、flt-1、Fps、Frk、Fyn、GSK、Gst-Flk1、Hck、Her-2、Her-4、IGF-1R、INS-R、Jak、JNK、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PANHER、PDGFR、PLK、PKC、PYK2、Raf、Rho、ros、SRC、t'eII t'e2、TRK、TYK2、UL97、VEGFR、Yes及Zap70)之調節劑。

在一較佳實施例中，蛋白激酶係選自由下列蛋白激酶組成之群：CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8及CDK9。在另一較佳實施例中，蛋白激酶係選自由Jak1、Jak2及Jak3組成之群。在一特定較佳實施例中，蛋白激酶係選自由Jak3及CDK4組成之群。

在其他實施例中，本發明之化合物用於治療與蛋白激酶相關之病症。如本文所用之術語"與蛋白激酶相關之病症"包括與蛋白激酶(例如CDK4及Jak3)之活性相關的病症及病況(例如疾病病況)。與蛋白激酶相關之病症的非限制性實例包括血管增生性病徵、纖維變性病徵、系膜細胞增生性病徵、代謝障礙、過敏症、哮喘、血栓症、神經系統疾病、器官移植排斥反應、自體免疫疾病及癌症。在另一實施例中，本發明之化合物進一步表徵為蛋白激酶組合(例

如 Jak3及 CDK4)之調節劑。

在某些實施例中，本發明之化合物係用於與蛋白激酶相關之疾病，且本發明之化合物係用作任何一或多種蛋白激酶之抑制劑。展望一種用途可為抑制蛋白激酶之一或多種同功異型物的療法。

本發明之化合物為週期素依賴性激酶(CDK)之抑制劑。不受理論限制，CDK4/週期素D1複合物之抑制阻斷Rb/失活E2F複合物之磷酸化，藉此預防活化E2F之釋放且最終阻斷E2F依賴型DNA轉錄。此具有誘發G<sub>1</sub>細胞週期停滯之作用。詳言之，顯示CDK4路徑具有腫瘤特異性反調節及細胞毒性作用。

此外，本發明之化合物具有阻斷自身或同種異體反應性T細胞表現之潛能且因此對自體免疫疾病以及移植排斥反應具有有益作用。

雖然本發明包括癌症、移植排斥反應及自體免疫疾病以及如上所述之與蛋白激酶相關之病症的一或多種症狀之治療，但本發明不欲限於化合物執行其所需治療疾病功能之方式。本發明包括以任何允許治療發生之方式治療本文所述之疾病(例如癌症、移植排斥反應及自體免疫疾病)。

在某些實施例中，本發明提供本發明之任一種化合物之醫藥組合物。在一相關實施例中，本發明提供本發明之任一種化合物與此等化合物之任一者的醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。在某些實施例中，本發明包括作為新穎化學實體之化合物。

在一個實施例中，本發明包括經封裝之與蛋白激酶相關之病症的治療。經封裝之治療包括經用以使用有效量之本發明之化合物用於所需用途之說明書封裝的本發明化合物。

本發明之化合物適合作為醫藥組合物之活性劑，該等醫藥組合物尤其有效用於治療與蛋白激酶相關之病症(例如癌症、移植排斥反應及自體免疫疾病)。各實施例中之醫藥組合物具有醫藥學上有效量之本發明之活性劑以及醫藥學上可接受之其他賦形劑、載劑、填充劑、稀釋劑及其類似物。如本文所用之短語"醫藥學上有效量"表示投與宿主或宿主之細胞、組織或器官以達成治療結果、尤其調節、調控或抑制蛋白激酶活性(例如抑制蛋白激酶活性或治療癌症、移植排斥反應或自體免疫疾病)所需之量。

在其他實施例中，本發明提供一種抑制蛋白激酶活性之方法。該方法包括使細胞與本發明之任一種化合物接觸。在一相關實施例中，該方法進一步提供以有效選擇性抑制蛋白激酶活性之量存在的化合物。

在其他實施例中，本發明提供本發明之任一種化合物用於製造供治療受檢者體內癌症、移植排斥反應或自體免疫疾病之藥劑的用途。

在其他實施例中，本發明提供一種製造用於治療受檢者之藥劑的方法，該方法包括調配本發明之任一種化合物。

## 定義

術語"治療"包括與所治療之病況、病症或疾病相關或由

其引起之至少一種症狀的減少或改善。在某些實施例中，治療包含誘發與蛋白激酶相關之病症、接著活化本發明之化合物、繼而本發明之化合物減少或改善與所治療之與蛋白激酶相關之病症相關或由其引起的至少一種症狀。舉例而言，治療可為病症之一或數種症狀之減少或病症完全根除。

術語"受檢者"旨在包括能夠經受或罹患與蛋白激酶活性相關之疾病、病症或病狀之有機體，例如原核生物及真核生物。受檢者之實例包括哺乳動物，例如人類、犬、牛、馬、豬、綿羊、山羊、貓、小鼠、兔、大鼠及轉殖基因非人類動物。在某些實施例中，受檢者為人類，例如經受、處於經受危險中或潛在能經受癌症、移植排斥反應及自體免疫疾病及本文所述之其他疾病或病狀的人類。在另一實施例中，受檢者為細胞。

術語"調控蛋白激酶之化合物"、"蛋白激酶之調節劑"或"蛋白激酶抑制劑"係指調控(例如抑制)或改變蛋白激酶活性之化合物。調控蛋白激酶之化合物之實例包括式I化合物以及表A、表B、表C、表D、表E及如本文所述之其他實例(包括其醫藥學上可接受之鹽以及其對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體、滯轉異構體或外消旋體)。

此外，本發明之方法包括將有效量之本發明調控蛋白激酶的化合物(例如式I之調控蛋白激酶之化合物以及表A、表B、表C、表D、表E及如本文所述之其他實例(包括其醫

藥學上可接受之鹽以及其對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構體、滯轉異構體或外消旋體))投與受檢者。

術語"烷基"包括飽和脂族基團，包括直鏈烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)、支鏈烷基(異丙基、第三丁基、異丁基等)、環烷基(脂環基)(環丙基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基)、經烷基取代之環烷基及經環烷基取代之烷基。術語"烷基"亦包括烯基及炔基。此外，表述" $C_x-C_y$ 烷基"(其中 $x$ 為1-5且 $y$ 為2-10)表示具有特定碳範圍之特定烷基(直鏈或支鏈)。舉例而言，表述 $C_1-C_4$ 烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、第三丁基及異丁基。此外，術語 $C_{3-6}$ 環烷基包括(但不限於)環丙基、環戊基及環己基。如下所討論，此等烷基以及環烷基可進一步經取代。

如本文所用之術語"鹵基"意謂鹵素，且包括氟、氯、溴或碘，尤其氟及氯。

術語烷基進一步包括可進一步包括置換烴主鏈之一或多個碳之氧原子、氮原子、硫原子或磷原子之烷基。在一實施例中，直鏈或支鏈烷基在其主鏈中具有10個或10個以下碳原子(例如對直鏈而言 $C_1-C_{10}$ ，對支鏈而言 $C_3-C_{10}$ )，且更佳具有6個或6個以下碳原子。同樣，環烷基較佳在其環結構中具有4-7個碳原子，且更佳在環結構中具有5或6個碳。

此外，烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己

基等)包括"未經取代之烷基"及"經取代之烷基",後者係指具有置換烴主鏈之一或多個碳上之氫的取代基之烷基部分,此使得分子實施其所欲功能。

術語"經取代"旨在描述具有置換一或多個原子(例如C、O或N)上之氫之取代基的部分。該等取代基可包括(例如)側氧基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基、嗎啉基、酚、苯甲基、苯基、哌嗪、環戊烷、環己烷、吡啶、5H-四唑、三唑、哌啶或芳族或雜芳族部分及其任何組合。

本發明取代基之其他實例(不欲限制)包括選自直鏈或支鏈烷基(較佳C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)、環烷基(較佳C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)、烷氧基(較佳C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)、硫烷基(較佳C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)、烯基(較佳C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)、炔基(較佳C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)、雜環、碳環、芳基(例如苯基)、芳氧基(例如苯氧基)、芳烷基(例如苯甲基)、芳氧基烷基(例如苯氧基烷基)、芳基乙醯胺基、烷基芳基、雜芳烷基、烷基羰基及

芳基羰基或其他此類鹽基、雜芳基羰基或雜芳基、 $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$  (例如  $-NH_2$ )、 $(CR'R'')_{0-3}CN$  (例如  $-CN$ )、 $-NO_2$ 、鹵素 (例如  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  或  $-I$ )、 $(CR'R'')_{0-3}C(\text{鹵素})_3$  (例如  $-CF_3$ )、 $(CR'R'')_{0-3}CH(\text{鹵素})_2$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CH_2(\text{鹵素})$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CHO$ 、 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ 、 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$  (例如  $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ )、 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$  (例如  $-CH_2OCH_3$  及  $-OCH_3$ )、 $(CR'R'')_{0-3}S(CR'R'')_{0-3}H$  (例如  $-SH$  及  $-SCH_3$ )、 $(CR'R'')_{0-3}OH$  (例如  $-OH$ )、 $(CR'R'')_{0-3}COR'$ 、 $(CR'R'')_{0-3}$  (經取代或未經取代之苯基)、 $(CR'R'')_{0-3}(C_3-C_8\text{環烷基})$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CO_2R'$  (例如  $-CO_2H$ ) 或  $(CR'R'')_{0-3}OR'$  基團之部分，或任何天然產生之胺基酸之側鏈；其中  $R'$  及  $R''$  各獨立為氫、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_2-C_5$  烯基、 $C_2-C_5$  炔基或芳基。例如，該等取代基可包括鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、亞膦酸基、氰基、胺基 (包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、鹽基胺基 (包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲鹽基及脲基)、甲脞基、亞胺基、肟、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、磺鹽基、胺磺鹽基、磺鹽胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基或芳族或雜芳族部分及其任何組合。在某些實施例中，羰基部分 ( $C=O$ ) 可進一步衍生為

肟部分，例如醛部分可衍生為其肟(-C=N-OH)類似物。熟習此項技術者將瞭解，(若適當)烴鏈上經取代之部分本身可經取代。環烷基可進一步經例如上述之取代基取代。"芳烷基"部分為經芳基取代之烷基(例如苯甲基(亦即苄基))。

術語"烯基"包括在長度及可能之取代方面與上述烷基類似但含有至少一個雙鍵的不飽和脂族基。

舉例而言，術語"烯基"包括直鏈烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等)、支鏈烯基、環烯基(脂環基)(環丙烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基)、經烷基或烯基取代之環烯基及經環烷基或環烯基取代之烯基。術語烯基進一步包括其中包括置換烴主鏈之一或多個碳之氧原子、氮原子、硫原子或磷原子的烯基。在某些實施例中，直鏈或支鏈烯基在其主鏈上具有6個或6個以下碳原子(例如對於直鏈而言C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>，對於支鏈而言C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)。類似地，環烯基在其環結構中可具有3-8個碳原子，且在環結構中更佳具有5或6個碳。術語C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>包括含有2至6個碳原子之烯基。

此外，術語烯基包括"未經取代之烯基"與"經取代之烯基"，其中後者係指具有置換烴主鏈之一或多個碳上之氫之取代基的烯基部分。該等取代基可包括例如烷基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、



烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、亞膦酸基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰胺基、芳基羰胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

術語"炔基"包括長度及可能取代與上述烷基類似但含有至少一個參鍵之不飽和脂族基。

舉例而言，術語"炔基"包括直鏈炔基(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等)、支鏈炔基及經環烷基或環烯基取代之炔基。術語炔基進一步包括其中包括置換煙主鏈之一或多個碳之氧原子、氮原子、硫原子或磷原子的炔基。在某些實施例中，直鏈或支鏈炔基在其主鏈上具有6個或6個以下碳原子(例如對於直鏈而言 $C_2-C_6$ ，對於支鏈而言 $C_3-C_6$ )。術語 $C_2-C_6$ 包括含有2至6個碳原子之炔基。

此外，術語炔基包括"未經取代之炔基"與"經取代之炔基"，其中後者係指具有置換煙主鏈之一或多個碳上之氫之取代基的炔基部分。該等取代基可包括例如烷基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、亞膦酸基、氰

基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰胺基、芳基羰胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脞基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

如此項技術中一般瞭解，應瞭解術語"胺"或"胺基"廣泛用於分子或部分或官能基且可為第一的、第二的或第三的。術語"胺"或"胺基"包括其中氮原子共價結合至少一個碳、氫或雜原子之化合物。舉例而言，術語包括(但不限於)"烷基胺基"、"芳基胺基"、"二芳基胺基"、"烷基芳基胺基"、"烷基胺基芳基"、"芳基胺基烷基"、"烷基胺基烷基"、"醯胺"、"醯胺基"及"胺基羰基"。術語"烷基胺基"包含其中氮結合至少一個額外烷基之基團及化合物。術語"二烷基胺基"包括其中氮原子結合至少兩個額外烷基之基團。術語"芳基胺基"及"二芳基胺基"包括其中氮分別結合至少一個或兩個芳基之基團。術語"烷基芳基胺基"、"烷基胺基芳基"或"芳基胺基烷基"係指結合至少一個烷基及至少一個芳基之胺基。術語"烷胺基烷基"係指結合亦與烷基結合之氮原子的烷基、烯基或炔基。

術語"醯胺"、"醯胺基"或"胺基羰基"包括含有結合羰基或硫羰基之碳之氮原子的化合物或部分。該術語包括"烷胺基羰基"或"烷基胺基羰基"，其包括結合與羰基結合之胺基的烷基、烯基、芳基或炔基。其包括芳基胺基羰基及

芳基羰基胺基，該芳基胺基羰基及芳基羰基胺基包括結合胺基(其結合羰基或硫羰基之碳)之芳基或雜芳基部分。術語"烷基胺基羰基"、"烯基胺基羰基"、"炔基胺基羰基"、"芳基胺基羰基"、"烷基羰基胺基"、"烯基羰基胺基"、"炔基羰基胺基"及"芳基羰基胺基"包括於術語"醯胺"內。醯胺亦包括脲基(胺基羰基胺基)及胺基甲酸酯基(氧基羰基胺基)。

術語"芳基"包括如下基團，其包括5員及6員單環芳基(可包括0至4個雜原子)之基團，例如苯基、吡咯、咪喃、噻吩、噻唑、異噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、噻嗪及嘧啶及其類似物。此外，術語"芳基"包括多環芳基，例如三環芳基、雙環芳基，例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亞甲基二氧苯基、喹啉、異喹啉、蔥基、菲基、喹啶、吲哚、苯并咪喃、嘌呤、苯并咪喃、去氮嘌呤(deazapurine)或吲哚嗪。在環結構中具有雜原子的彼等芳基亦可稱為"芳基雜環"、"雜環"、"雜芳基"或"雜芳族"。芳環可在一或多個環位置經諸如上述之取代基取代，該等取代基例如烷基、鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷硫基羰基、磷酸酯基、膦酸基、亞膦酸基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基



基、苯并噁唑基、呋唑基、呋啉基、吡啉基、呋喃基、咪唑基、吲哚啉基、吲哚基、吲哚嗪基(indolazinyI)、吲唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、茶吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、異噁唑啉、環氧丙烷基、哌喃基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶并吡啶基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹喏啉基、四氫哌喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、吡丁啶基、1,4-二氧雜環己烷基、六氫氮雜卓基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-酮基、吡咯啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并噁唑基、二氫呋喃基、二氫咪唑基、二氫吲哚基、二氫異噁唑基、二氫異噻唑基、二氫噁二唑基、二氫噁唑基、二氫哌嗪基、二氫吡唑基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氫喹啉基、二氫四唑基、二氫噻二唑基、二氫噻唑基、二氫噻吩基、二氫三唑基、二氫吡丁啶基、亞甲基二氧基苯甲醯基、四氫呋喃基及四氫噻吩及其N-氧化物。雜環基取代基之連接可經由碳原子或經由雜原子發生。

術語"醯基"包括含有醯基( $\text{CH}_3\text{CO}-$ )或羰基之化合物及部分。術語"經取代之醯基"包括一或多個氫原子經以下基團置換之醯基：例如烷基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸

酯基、膦酸基、亞膦酸基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰胺基、芳基羰胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脞基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

術語"醯胺基"包括其中醯基部分與胺基鍵結之部分。舉例而言，該術語包括烷基羰胺基、芳基羰胺基、胺甲醯基及脲基。

術語"烷氧基"包括與氧原子共價連接之經取代及未經取代之烷基、烯基及炔基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基且可包括環基(諸如環戊氧基)。經取代之烷氧基實例包括鹵化烷氧基。烷氧基可經諸如以下基團取代：烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、亞膦酸基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰胺基、芳基羰胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脞基、亞胺基、硫氫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮

基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。經鹵素取代之烷氧基實例包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基等。

術語"羰基"或"羧基"包括含有經雙鍵連接至氧原子之碳的化合物及部分及其互變異構形式。含有羰基之部分的實例包括醛、酮、羧酸、醯胺、酯、酞等。術語"羧酸部分"或"羰基部分"係指諸如"烷基羰基"(其中烷基共價結合羰基)、"烯基羰基"(其中烯基共價結合羰基)、"炔基羰基"(其中炔基共價結合羰基)、"芳基羰基"(其中芳基共價連接羰基)之基團。此外，該術語亦係指其中一或多個雜原子共價鍵結羰基部分之基團。舉例而言，該術語包括諸如胺基羰基部分(其中氮原子結合羰基之碳，例如醯胺)、胺基羰氧基部分(其中氧原子及氮原子均結合羰基之碳，例如亦稱為"胺甲醯基")之部分。此外，亦包括胺基羰基胺基(例如脲)以及結合雜原子(例如氮原子、氧原子、硫原子等以及碳原子)之羰基的其他組合。此外，雜原子可進一步經一或多個烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、醯基等部分取代。

術語"硫羰基"或"硫羧基"包括含有經雙鍵連接至硫原子之碳的化合物及部分。術語"硫羰基部分"包括類似於羰基部分之部分。舉例而言，"硫羰基"部分包括胺基硫羰基，其中胺基結合硫羰基之碳原子，此外其他硫羰基部分包括氧基硫羰基(氧結合碳原子)、胺基硫羰基胺基等。

術語"醚"包括含有鍵結至兩個不同碳原子或雜原子之氧

的化合物或部分。舉例而言，該術語包括"烷氧基烷基"，其係指共價鍵結至氧原子之烷基、烯基或炔基，其中該氧原子共價鍵結至另一烷基。

術語"酯"包括含有結合與羰基之碳鍵結之氧原子之碳或雜原子的化合物及部分。該術語"酯"包括烷氧基羰基，諸如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、戊氧羰基等。烷基、烯基或炔基如上文定義。

術語"硫醚"包括含有鍵結至兩個不同碳或雜原子之硫原子的化合物及部分。硫醚實例包括(但不限於)烷硫烷基、烷硫烯基及烷硫炔基。術語"烷硫烷基"包括具有鍵結至與烷基鍵結之硫原子之烷基、烯基或炔基的化合物。類似地，術語"烷硫烯基"及"烷硫炔基"係指其中烷基、烯基或炔基鍵結至與炔基共價鍵結之硫原子的化合物或部分。

術語"羥基"包括具有-OH或-O<sup>-</sup>之基團。

術語"鹵素"包括氟、溴、氯、碘等。術語"全鹵化"一般係指其中所有氫均由鹵原子置換之部分。

術語"多環基"包括具有兩個或兩個以上環(例如環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基)之部分，其中兩個或兩個以上碳為兩個鄰接環所共用，例如該等環為"稠環"。經由非相鄰原子接合之環稱為"橋式"環。多環之各環可經如上所述之該等取代基取代，該等取代基例如：鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰



基、芳烷基羰基、烯基羰基、胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、亞膦酸基、氰基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

術語"雜原子"包括除碳或氫外之任何元素的原子。較佳雜原子為氮、氧、硫及磷。

此外，短語"其任何組合"表示任何數目之所列官能基及分子可組合以產生較大的分子結構。舉例而言，術語"苯基"、"羰基"(或" $=O$ ")、" $-O-$ "、" $-OH$ "及 $C_{1-6}$ (亦即 $-CH_3$ 及 $-CH_2CH_2CH_2-$ )可組合以形成3-甲氧基-4-丙氧基苯甲酸取代基。應瞭解當組合官能基及分子以產生較大分子結構時可如需要移除或添加氫以滿足各原子之價數。

應瞭解上文所述之所有本發明化合物進一步包括相鄰原子之間的鍵及/或氫(如需要)以滿足各原子之價數。亦即添加鍵及/或氫原子以提供以下類型原子之每一者以下總鍵數：碳：四個鍵；氮：三個鍵；氧：兩個鍵及硫：兩-六個鍵。

應注意，本發明之某些化合物結構包括非對稱碳原子。因此應瞭解產生於該不對稱之異構體(例如所有對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、非對映異構

體或外消旋體)包括在本發明之範疇內。該等異構體可藉由典型分離技術及藉由立體化學控制合成、以實質上純的形式獲得。此外，本申請案中所討論之結構及其他化合物及部分亦包括其所有互變異構體。本文所述之化合物可經由技術公認之合成策略獲得。

亦應注意本發明之某些化合物之取代基包括異構環狀結構。因此應瞭解除非另外說明，否則特定取代基之組成異構體包括於本發明之範疇內。舉例而言，術語"四唑"包括四唑、2H-四唑、3H-四唑、4H-四唑及5H-四唑。

#### **在癌症、移植排斥反應及自體免疫疾病中之用途**

本發明之化合物具有重要藥理學性質且適用於治療疾病。在某些實施例中，本發明之化合物適用於治療增生性疾病或癌症。

增生性疾病主要為腫瘤疾病(或癌症)(及/或任何轉移)。本發明之化合物尤其適用於治療乳癌、泌尿生殖癌、肺癌、腸胃癌、表皮樣癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、神經母細胞瘤、頭及/或頸癌或膀胱癌或在更廣泛意義上腎癌、腦癌或胃癌之腫瘤；尤其(i)乳腺腫瘤、表皮樣腫瘤(諸如頭及/或頸之表皮樣腫瘤或口腔腫瘤)、肺部腫瘤(例如小細胞或非小細胞肺部腫瘤)、胃腸癌(例如結腸直腸腫瘤)或泌尿生殖腫瘤(例如前列腺腫瘤，尤其激素抗性前列腺腫瘤)或(ii)抵抗其他化學治療劑治療之增生性疾病或(iii)由於多藥耐藥性而抵抗其他化學治療劑治療之腫瘤。

此外在本發明之更廣泛意義上，增生性疾病可為過度增

生病狀，諸如白血病、增生、纖維化(尤其肺部，但亦其他類型之纖維化，諸如腎纖維化)、血管生成、牛皮癬、動脈粥樣硬化及血管中平滑肌增生(諸如血管成形術後狹窄或再狹窄)。

在提及腫瘤、腫瘤疾病、癌瘤或癌症之情況下，或者或另外無論腫瘤及/或轉移之位置，亦表示最初器官或組織及/或任何其他位置中的轉移。

尤其人類癌細胞(例如癌瘤)中，與正常細胞相比，本發明化合物選擇性毒殺快速增生細胞或對其更具毒性，該化合物具有顯著抗增生作用且促進分化，例如細胞週期停滯及細胞凋亡。

在其他某些實施例中，本發明之化合物適用於治療移植排斥反應。可經本發明之化合物治療之移植排斥反應的實例包括(但不限於)移植物抗宿主疾病、與異種移植相關之排斥反應、與器官移植相關之排斥反應、與急性移植相關之排斥反應、異種移植或同種移植排斥反應及器官移植期間發生之缺血性或再灌注損傷。

在其他某些實施例中，本發明之化合物適用於治療自體免疫疾病。待經本發明化合物治療之自體免疫疾病的實例包括(但不限於)自體免疫性溶血性貧血、新生兒自體免疫性血小板缺乏症、自發性血小板減少性紫斑症、自體免疫性血球減少症、溶血性貧血、抗磷脂症候群、皮炎、過敏腦脊髓炎、心肌炎、復發性多軟骨炎、風濕性心臟病、絲球體腎炎、多發性硬化症、神經炎、葡萄膜炎眼炎、多內

分泌病、紫斑症、萊特氏症候群、僵人症候群、自體免疫性肺部發炎、自閉症、古立安-白瑞症候群、胰島素依賴型糖尿病、自體免疫性發炎性眼病、自體免疫性甲狀腺炎、甲狀腺功能低下、全身性紅斑性狼瘡症、古德巴斯德症候群、天疱瘡、受體自體免疫、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性血小板減少性紫斑症、類風濕性關節炎、混合性結締組織疾病、多發性肌炎/皮膚炎、惡性貧血、自發性艾迪生氏症、不孕症、絲球體腎炎、大皰性類天疱瘡、薛格連氏症候群、糖尿病、腎上腺素藥抵抗症、慢性活動性肝炎、原發性膽汁性肝硬化症、白斑症、血管炎、後MI、心切開術症候群、蕁麻疹、異位性皮膚炎、哮喘、發炎性肌病、慢性活動性肝炎、原發性膽汁性肝硬化症及T細胞介導之過敏疾病。

如適當及有利，若未另外提及，則術語"用途"分別包括本發明之以下實施例之任何一或多種：治療與蛋白激酶相關之病症之用途；製造用於治療此等疾病之醫藥組合物的用途，例如製造藥劑；使用本發明化合物治療此等疾病之方法；治療此等疾病之具有本發明之化合物的醫藥製劑；及用於治療此等疾病的本發明之化合物。詳言之，待治療且因此對本發明化合物之用途而言較佳的疾病係選自癌症、移植排斥反應或自體免疫疾病以及依賴於蛋白激酶活性之彼等疾病。術語"用途"進一步包括結合蛋白激酶而足以用作示蹤劑或標記的本文組合物之實施例使得當偶合螢光染料或標記或製成放射性時其可用作研究試劑或診斷或

成像劑。

### 檢定

可使用此項技術中可得之多種檢定量測本發明之化合物對蛋白激酶活性的抑制。該等檢定之實例描述於以下例示部分。

### 醫藥組合物

術語化合物之"有效量"為治療或預防與蛋白激酶相關之病症(例如預防與蛋白激酶相關之病症之多種形態及肉體症狀)及/或本文所述之疾病或病症之所需量或足夠量。在一實例中，本發明之化合物之有效量為足以治療受檢者體內與蛋白激酶相關之病症的量。有效量可視諸如受檢者體型及體重、疾病類型或本發明之特定化合物的因素而變。舉例而言，本發明之化合物之選擇可影響組成"有效量"之物。一般技術者應能研究本文所含之因素且無需過度實驗而能夠決定本發明之化合物之有效量。

投藥方案可影響組成有效量之物。本發明之化合物可在與蛋白激酶相關之病症發作之前或之後投與受檢者。此外，分數次給藥以及交錯給藥可每日或相繼投與，或投藥可為連續注入或可為快速注射。此外，本發明化合物之劑量可藉由治療或預防情況之緊急狀態按比例增加或減少。

本發明之化合物可用於如本文所述之情況、病症或疾病之治療或製造用於治療此等疾病之醫藥組合物。使用本發明化合物治療此等疾病之方法或具有用於治療此等疾病之本發明化合物的醫藥製劑。

術語"醫藥組合物"包括適於投與哺乳動物(例如人類)之製劑。當本發明之化合物作為藥物投與哺乳動物(例如人類)時，其可自身給與或以含有(例如) 0.1%至99.5%(更佳0.5%至90%)之活性成份以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物的形式來給與。

短語"醫藥學上可接受之載劑"為技術公認且包括醫藥學上可接受之適於將本發明之化合物投與哺乳動物的物質、組合物或媒劑。該等載劑包括涉及將主題藥劑自身體之一器官或部分載運或運輸至身體之另一器官或部分的液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或封囊物質。就與調配物之其他成份相容而言，各載劑必須"可接受"且對患者無害。可用作醫藥學上可接受之載劑之物質的某些實例包括：糖(諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖)、澱粉(諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)、纖維素及其衍生物(諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素)、粉末狀黃耆膠、麥芽、明膠、滑石、賦形劑(諸如可可油及栓劑蠟)、油類(諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、二醇類(諸如丙二醇)、多元醇(諸如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇)、酯類(諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯)、瓊脂、緩衝劑(諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁)、褐藻酸、無熱原質之水、等張生理食鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇、磷酸鹽緩衝溶液及其他用於醫藥調配物中之無毒相容物質。

濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸

鎂)以及著色劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、香料及香味劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑(諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物)、油溶性抗氧化劑(諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚及其類似物)及金屬螯合劑(諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸及其類似物)。

本發明之調配物包括彼等適於經口、經鼻、局部、頰、舌下、經直腸、經陰道及/或非經腸投藥之調配物。該等調配物可便利地以單位劑型存在且可由藥劑學技術中熟知之任何方法製備。可與載劑物質組合產生單一劑型之活性成份之量通常應為產生治療效應之化合物的量。一般而言，在100%範圍內，此量將自約1%變化至約99%之活性成份，較佳自約5%變化至約70%，最佳自約10%變化至約30%。

製備此等調配物或組合物之方法包括使本發明化合物與載劑及視情況之一或多種配合劑締合之步驟。一般而言，藉由使本發明之化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一旦精細地締合且接著(若需要)使產物成形來製備調配物。

適於口服之本發明之調配物可為膠囊、藥包、丸劑、錠劑、口含劑(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃

者膠)、散劑、顆粒劑之形式，或水性或非水性液體中之溶液或懸浮液之形式，或水包油或油包水之液體乳液之形式，或醃劑或糖漿之形式，或片劑(使用惰性基質，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠)及/或漱口劑之形式及其類似形式，各含有預定量之作為活性成份的本發明化合物。本發明之化合物亦可作為大丸劑、舐劑或糊劑之形式投與。

在用於口服之本發明之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒劑及其類似物)中，活性成份與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下任一者混合：填充劑或補充劑(諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸)、黏合劑(諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠)、保濕劑(諸如甘油)、崩解劑(諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉)、阻溶劑(諸如石蠟)、吸收促進劑(諸如第四銨化合物)、濕潤劑(諸如十六烷醇及單硬脂酸甘油酯)、吸附劑(諸如高嶺土及膨潤土)、潤滑劑(諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物)及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之狀況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量之聚乙二醇及其類似物的賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

可藉由視情況與一或多種配合劑壓縮或模塑來製備錠



劑。可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑製備壓縮錠劑。模製錠劑可藉由在合適機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物的混合物來製備。

本發明之醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑)可視情況用包衣及外殼來獲得或製備，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。亦可對其進行調配以提供其中活性成份之緩慢或控制釋放，例如使用不同比例之羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體以提供所要釋放概況。其可由(例如)經由持留細菌之過濾器過濾或藉由以可在使用之前立即溶解於無菌水中或某些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物的形式併入殺菌劑而得以滅菌。此等組合物視情況亦可含有遮光劑且可為視情況以延遲方式僅僅或較佳將活性成份釋放於胃腸道某一部分中之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合性物質及蠟。活性成份亦可為微囊化形式，若適當，則與一或多種上述賦形劑一起微囊化。

用於口服之本發明化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成份外，液體劑型可含有通用於此項技術中之惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、

1,3-丁二醇、油類(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨醇之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、香味劑及防腐劑。

除活性化合物外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醯基醇、聚氧乙烯山梨醇及山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃耆膠及其混合物。

用於直腸或陰道投藥之本發明醫藥組合物之調配物可以栓劑形式呈現，其可藉由將一或多種本發明之化合物與一或多種包含(例如)可可油、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯之適當無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，且其在室溫下為固體，而在體溫下為液體，且因此熔融於直腸或陰道腔中且釋放活性化合物。

適於陰道投藥之本發明調配物亦包括含有諸如此項技術中已知之適合載劑之子宮托、止血塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物。

用於局部或經皮投藥之本發明之化合物的劑型包括散劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與任何所要防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

軟膏、糊劑、乳膏及凝膠除本發明之活性化合物外亦可

含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油類、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

散劑及噴霧除本發明之化合物外可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

皮膚貼具有提供控制本發明之化合物至身體之傳遞的額外優勢。可藉由將化合物溶於或分散於適當介質中來製造該等劑型。吸收增強劑亦可用以增加化合物穿過皮膚之流量。此流量之速率可藉由提供速率控制薄膜或將活性化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

在本發明之範疇內亦涵蓋眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似物。

適於非經腸投藥之本發明之醫藥組合物包含一或多種本發明之化合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可在即將使用前復水成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末，該等組合物可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與所欲之接受者血液等張的溶質或懸浮劑或增稠劑。

可用於本發明之醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。可例如藉由使用塗層物質

(諸如卵磷脂)、在分散液之情況中藉由維持所要粒徑及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對氧苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)確保微生物作用之預防。亦可需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

在某些狀況下，為延長藥物效應需要減少皮下或肌肉注射之藥物吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液達成。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率可視晶體大小及結晶形狀而定。或者，非經腸投與之藥物形式之延遲吸收藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來達成。

可注射積存形式藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成本發明之化合物的微囊封基質而製成。視藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。積存可注射調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

本發明之製劑可經口、非經腸、局部或經直腸給與。當然其以適於各投藥途徑之形式來給與。舉例而言，其以錠

劑或膠囊形式藉由注射、輸注或吸入注射液、吸入劑、洗眼劑、藥膏、栓劑等，藉由局部投與洗劑或藥膏及藉由經直腸投與栓劑來投藥。經口及/或靜脈內注射投與為較佳。

如本文所用之短語"非經腸投藥"意謂除腸內及局部投藥外之投藥模式，常藉由注射且包括(非限制性)：靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心臟內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內及腦幹內(intrasternal)注射及輸注。

如本文所用之短語"全身投與"及"外周投與"意謂化合物、藥物或其他物質除直接投至中樞神經系統外之投與，使得其進入患者系統且因此經受代謝及其他類似過程，例如皮下投與。

此等化合物可藉由任何適合投藥途徑投與人類及其他動物以供治療，該等投藥途徑包括經口、經鼻(例如以噴霧)、經直腸、陰道內、非經腸、池內及局部(如以散劑、藥膏或滴液，包括經頰及舌下)。

不管選擇何種投藥途徑，藉由熟習此項技術者已知之習知方法將本發明化合物(其可以適合水合形式使用)及/或本發明之醫藥組合物調配成醫藥學上可接受之劑型。

本發明之醫藥組合物中活性成份之實際劑量水平可變化以獲得有效達成特定患者體內所要治療反應、組合物及投藥模式而對患者無毒性的活性成份之量。

所選劑量水平視多種因素而定，包括所用本發明之特定

組合物或其酯、鹽或醃胺的活性、投藥途徑、投藥時間、所用特定化合物之排泄速率、治療持續時間、與所用特定化合物組合之其它藥物、化合物及/或物質、所治療患者之年齡、性別、體重、病狀、一般健康狀況及先前病史及醫藥技術中熟知之類似因素。

一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易地決定及開出所需有效量之醫藥組合物。例如，醫師或獸醫開始可給藥醫藥組合物中所用之本發明化合物，其含量低於所需量以便達成所要治療效果且逐漸增加劑量直至達成所要效果。

一般而言，本發明組合物之適當日劑量應為該化合物有效產生治療效果之最低劑量。該有效劑量一般視上述因素而定。一般而言，當用於所說明之止痛作用時，本發明化合物之靜脈內及皮下劑量自每公斤體重每天約0.0001 mg變化至約100 mg，更佳自每公斤體重每天約0.01 mg變化至約50 mg，且更佳自每公斤體重每天約1.0 mg變化至約100 mg。有效量為治療與蛋白激酶相關之病症之量。

若需要，則活性化合物之有效日劑量可以全天內以適當間隔視情況以單位劑型分次投與之2、3、4、5、6或更多亞劑量來投與。

雖然可單獨投與本發明之化合物，但較佳將化合物作為醫藥組合物形式投與。

### 合成程序

使用熟習此項技術者已知之程序(非限制性包括以下條件之任何一或多種)自市售化合物製備本發明之化合物：

在本文範疇內，除非上下文另外說明，否則僅非本發明化合物之特定所要最終產物之組份的易於移除之基團表示"保護基"。該等保護基對官能基之保護、保護基自身及其裂解反應描述於(例如)標準文獻著作中，諸如 Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005，第41627頁(URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (電子版，第48卷))；J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"，第三版，Wiley, New York 1999, in "The Peptides"；第3卷(編輯：E. Gross 及 J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl，第4版，第15/I卷，Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke 及 H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982，及 Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。保護基之特徵在於其可容易地(例如)藉由溶劑分解、還原、光分解或在生理條件下(例如藉由酶裂解)移除(亦即無非所要副反應出

現)。

可以自身已知之方法製備具有至少一個成鹽基團的本發明化合物之鹽。舉例而言，可(例如)藉由用金屬化合物(諸如適合有機羧酸之鹼金屬鹽，例如2-乙基己酸之鈉鹽)、有機鹼金屬或鹼土金屬化合物(諸如相應氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，諸如鈉或鉀之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、相應鈣化合物或銨或適合有機胺處理化合物來形成具有酸基之本發明化合物之鹽，較佳使用化學計量或僅少量過量之成鹽劑。本發明化合物之酸加成鹽以習用方式獲得，例如藉由用酸或適合陰離子交換劑處理化合物。可(例如)藉由(例如)用弱鹼中和鹽(諸如酸加成鹽)至等電點或藉由用離子交換劑處理來形成含有酸性及鹼性成鹽基團(例如游離羧基及游離胺基)之本發明化合物之內鹽。

鹽可以習用方式轉化成游離化合物；金屬鹽及銨鹽可(例如)藉由用適合酸處理來轉化，且酸加成鹽可(例如)藉由用適合鹼性劑處理來轉化。

根據本發明獲得之異構體混合物可以自身已知之方式分離成個別異構體；可(例如)藉由在多相溶劑混合物之間分溶、再結晶及/或層析分離(例如在矽膠上)或藉由(例如)在逆相管柱上之中壓液相層析法分離非對映異構體；且可(例如)藉由用光學純成鹽劑形成鹽且例如藉助於分步結晶法或藉由光學活性管柱物質上之層析法分離所獲得之非對映異構體之混合物來分離外消旋體。

中間物及最終產物可逐漸產生且/或根據標準方法純



化，例如使用層析法、分布法、(再)結晶及其類似方法。

### 一般製程條件

以下一般應用於本揭示案全文所提及之所有製程。

合成本發明化合物之製程步驟可在自身已知之反應條件(包括特定提及之彼等反應條件)下進行，在溶劑或稀釋劑(例如包括對所用試劑惰性且溶解試劑之溶劑或稀釋劑)不存在或通常存在下、在催化劑、縮合劑或中和劑(例如離子交換劑，諸如陽離子交換劑，例如以H<sup>+</sup>形式，視反應及/或反應物之性質而定)不存在或存在下、在低溫、常溫或高溫下(例如在約-100°C至約190°C之溫度範圍內，包括(例如)約-80°C至約150°C、例如-80°C至-60°C之溫度範圍內，在室溫下，在-20°C至40°C下或在回流溫度下)、在大氣壓力下或封閉容器(其中壓力適當)中及/或在惰性氣氛下(例如在氫或氮氣氛下)進行。

在所有反應階段，(例如)類似於 Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005中所述之方法可將所形成之異構體混合物分離成個別異構體(例如非對映異構體或對映異構體)或分離成任何所要異構體混合物(例如外消旋體或非對映異構體之混合物)。

除非在方法描述中另外說明，否則可自其選擇彼等適於任何特定反應之溶劑的溶劑包括特定提及之彼等溶劑，或例如為水；酯，諸如低碳烷基-低碳烷酸酯，例如乙酸乙酯；醚，諸如脂族醚，例如乙醚，或環醚，例如四氫呋喃

或二噁烷；液態芳族烴，諸如苯或甲苯；醇類，諸如甲醇、乙醇或1-丙醇或2-丙醇；腈，諸如乙腈；鹵代烴，例如二氯甲烷或氯仿；醯胺，諸如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺；鹼，諸如雜環氮鹼，例如吡啶或N-甲基吡咯啶-2-酮；羧酸酐，諸如低碳烷酸酐，例如乙酸酐；環烴、直鏈烴或支鏈烴，諸如環己烷、己烷或異戊烷；或彼等溶劑之混合物，例如水溶液。該等溶劑混合物亦可用於(例如)藉由層析或分溶之處理。

化合物(包括其鹽)亦可以水合物形式獲得或其結晶可(例如)包括用於結晶之溶劑。可存在不同結晶形態。

本發明亦係關於使用可在方法之任何階段以中間體形式獲得之化合物作為起始物質且進行剩餘方法步驟，或其中起始物質在反應條件下形成或以衍生物形式使用，例如以經保護形式或以鹽形式使用，或在方法條件下產生可藉由根據本發明方法獲得之化合物且在原位進一步處理其之彼等形式之方法。

### 前藥

本發明亦涵蓋含有本發明化合物之醫藥學上可接受之前藥的醫藥組合物及經由投與本發明化合物之醫藥學上可接受之前藥來治療與蛋白激酶相關之病症的方法。舉例而言，具有游離胺基、醯胺基、羥基或羧基之本發明化合物可轉變化前藥。前藥包括其中胺基酸殘基或具有兩個或兩個以上(例如兩個、三個或四個)胺基酸殘基之多肽鏈經由醯胺鍵或酯鍵共價接合至本發明化合物之游離胺基、羥基

或羧酸基的化合物。胺基酸殘基包括(但不限於)通常藉由三個字母符號表示之20個天然產生之胺基酸以及包括4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、demosine、isodemosine、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 $\beta$ -丙胺酸、 $\gamma$ -胺基丁酸、瓜胺酸、同型半胱胺酸、同型絲胺酸、烏胺酸及甲硫磺(methionine sulfone)。亦涵蓋其他類型之前藥。例如，游離羧基可衍生為醯胺或烷基酯。可使用包括(但不限於)半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基胺基乙酸酯及磷醯氧基甲氧基羰基(如 Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115中概述)之基團衍生游離羧基。如羧基之碳酸酯前藥、磺酸酯及硫酸酯，亦包括羧基及胺基之胺基甲酸酯前藥。亦涵蓋羧基衍生為(醯氧基)甲基酯及(醯氧基)乙基酯，其中醯基可為烷基酯，視情況經包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團取代，或其中醯基為如上所述之胺基酸酯。此類型之前藥描述於J. Med. Chem. 1996, 39, 10中。游離胺亦可衍生為醯胺、磺醯胺或磷醯胺。所有此等前藥部分可併入包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團中。

因此，應瞭解若適當及有利，任何提及本發明之化合物亦係指本發明之化合物之相應前藥。

### 組合

本發明之化合物亦可與其他藥劑(例如為或不為本發明化合物之另一蛋白激酶抑制劑)組合以治療受檢者體內與蛋白激酶相關之病症。

術語"組合"意謂一劑量單位形式之固定組合或用於組合

投藥之部分的套組或其任何組合，在套組中本發明化合物及組合伴侶可同時獨立投與或在尤其允許組合伴侶顯示合作(例如協同)效應之時間間隔內分別投與。

可同時或相繼投與本發明化合物及除式I化合物或其鹽外之消炎劑、抗增生劑、化學治療劑、免疫抑制劑、抗癌劑、細胞毒性劑或激酶抑制劑。可與本發明化合物組合投與之藥劑的其他實例包括(但不限於)PTK抑制劑、環孢素A、CTLA4-Ig、選自抗ICAM-3、抗IL-2受體、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3、抗CD4、抗CD80、抗CD86及單株抗體OKT3之抗體、阻斷CD40與gp39之間相關作用之藥劑、自CD40及gp39構築之融合蛋白、NF- $\kappa$ B功能抑制劑、非類固醇消炎藥、甾類、金化合物、抗增生劑、FK506、黴酚酸嗎啉乙酯、細胞毒性藥物、TNF- $\alpha$ 抑制劑、抗TNF抗體或可溶性TNF受體、雷帕黴素、來氟米特、環氧化酶-2抑制劑、紫杉醇、順鉑、卡鉑、多柔比星、洋紅黴素、柔紅黴素、胺基喋呤、甲胺喋呤、美托特林、絲裂黴素C、依特那斯汀743、泊非黴素、5-氟尿嘧啶、6-巯嘌呤、吉西他賓、胞嘧啶阿拉伯糖苷、鬼臼毒素、依託泊苷、磷酸依託泊苷、替尼泊苷、美法侖、長春花鹼、長春新鹼、異長春鹼、艾普塞隆、長春地辛、環氧長春鹼或其衍生物。

本發明化合物及任一額外藥劑可以單獨劑型調配。或者，為減少投與患者之劑型數目，可使本發明之化合物及任一額外藥劑以任何組合一起調配。舉例而言，本發明抑

制劑之化合物可以一種劑型調配而另一藥劑可以另一種劑型一起調配。任何單獨劑型可同時或在不同時間投與。

或者，本發明之組合物包含如本文所述之額外藥劑。各組份可以個別組成、組合組成或單個組成存在。

### 本發明之例證

本發明藉由以下非限制性實例進一步說明。除非另外說明，否則本發明之實施使用均在此項技術之技能內的細胞生物學、細胞培養、分子生物學、轉殖基因生物學、微生物學及免疫學之習知技術。

### 通用合成方法

所有用以合成本發明之化合物的起始物質、架構基塊、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均為市售或可藉由一般技術者已知之有機合成方法(Houben-Weyl第4版,1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)製得。此外，本發明之化合物可藉由一般技術者已知之如以下實例中所示之有機合成方法產生。

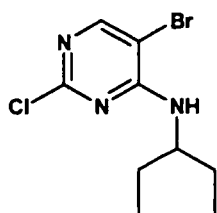
### 縮寫名單

BINAP	(±)-(1,1'-聯二萘-2-2'二基)雙(二苯基膦)
DIEA	二乙胺
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
HPLC	高壓液相層析法
HRMS	高解析度質譜法
HBTU	O-苄并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲錄六氟磷酸鹽

HOBt	1-羥基-1H-苯并三唑
LC/MS	液相層析法/質譜法
NMM	N-甲基嗎啉
NMP	N-甲基吡咯啉
RT	室溫
THF	四氫呋喃
Et	乙基
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
Ts	甲苯磺醯基
TBAF	四-正丁基氟化銨

### 實例 1

(5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺

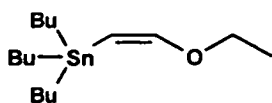


周圍溫度下將 1-乙基丙基胺 (2.6 mL, 22 mmol) 及 DIEA (7 mL, 40 mmol) 添加至 5-溴-2,4-二氯嘓啶 (4.56 g, 20 mmol) 於乙醇 (9 mL) 中之溶液中。在周圍溫度下攪拌反應混合物 16 h，接著在真空中濃縮且藉由急驟層析法 (矽膠，乙酸乙酯：己烷=3:97 至 30:70) 純化殘餘物以產生 (5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺。MS (ESI)  $m/z$  280 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.1 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 1.58 (m, 4H), 0.93 (t, 6H)。

### 實例 2

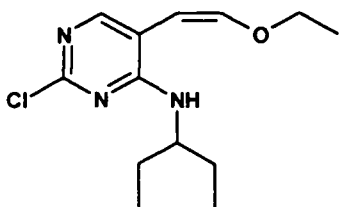
三丁基-((Z)-2-乙氧基-乙烯基)-錫烷



在周圍溫度下將三正丁基氫化物 (2.7 mL, 10 mmol) 及 AIBN (81 mg, 0.5 mmol) 添加至乙基乙炔基醚 (2.26 mL, 己烷中 50%, 15 mmol) 於甲苯 (40 mL) 中之溶液中。在 100°C 下加熱反應混合物 16 h。冷卻後，在真空中濃縮混合物以產生三丁基-((Z)-2-乙氧基-乙烯基)-錫烷。粗產物按現狀使用。

### 實例 3

[2-氯-5-((Z)-2-乙氧基-乙烯基)-嘓啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺

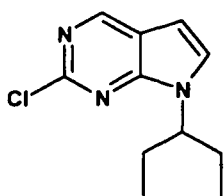


在周圍溫度下將 (5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺 (2.25 g, 8 mmol)、Et<sub>4</sub>NCl (1.33 g, 8 mmol) 及 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (280 mg, 0.4 mmol) 添加至來自實例 2 之粗化合物 (4.25 g, ~75%, 8.8 mmol) 於 CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中之溶液中。將反應混合物用 N<sub>2</sub> 淨化，密封於微波反應器中且於 100°C 下加熱 17

min。冷卻後，在真空中濃縮混合物且藉由急驟層析法(矽膠，乙酸乙酯：己烷=5:95至40:60)純化殘餘物以產生[2-氯-5-((Z)-2-乙氧基-乙烯基)-嘓啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺。MS (ESI)  $m/z$  270 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.99 (q, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 0.92 (t, 6H)。

### 實例 7

2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶



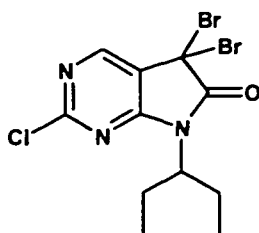
在周圍溫度下將濃鹽酸(0.1 mL)添加至[2-氯-5-((Z)-2-乙氧基-乙烯基)-嘓啶-4-基]-(1-乙基丙基)-胺(1.1 g, 4.07 mmol)於EtOH (8 mL)中之溶液中。將反應混合物密封於微波反應器中且於100°C下加熱10 min。冷卻後，在真空中濃縮混合物以提供2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶。粗產物按現狀使用。該物質可藉由急驟層析法(SiO<sub>2</sub>, EtOAc：己烷=1:5)純化。MS (ESI)  $m/z$  224 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).  $\delta$  8.87 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 1.77-1.99 (m, 4H), 0.77 (t, 6H)。

### 實例 8

5,5-二溴-2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘓啶



## 啉-6-酮

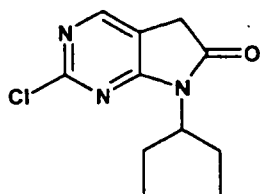


在周圍溫度下將 2 mL H<sub>2</sub>O 添加至 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉(粗, ~4.07 mmol)於 t-BuOH (7 mL) 中之混合物中, 接著將 NBS (2.28 g, 12.8 mmol) 添加至橘黃色溶液中。在 28-30°C 下攪拌混合物 2.5 h, 接著濃縮且將其溶於乙酸乙酯中, 用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及鹽水洗滌。將有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾且濃縮以提供 5,5-二溴-2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啉-6-酮。粗產物按現狀使用。

MS (ESI) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 9

2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啉-6-酮



在 0°C 下將鋅粉 (1.37 g, 21 mmol) 添加至 5,5-二溴-2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啉-6-酮 (粗, ~5.3 mmol) 於乙酸 (6 mL) 及 THF (4 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌混合物 2 min, 接著加熱至室溫, 攪拌 30 min。經由矽藻

土過濾混合物，用乙酸乙酯沖洗。將濾液在真空中濃縮且藉由急驟層析法(乙酸乙酯：己烷=5:95至40:60)純化殘餘物以產生2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮。

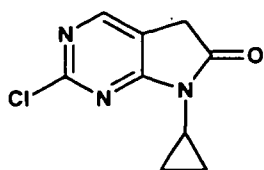
MS (ESI)  $m/z$  240 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).  $\delta$  8.17 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.84 (t, 6H)。

### 實例 10-13

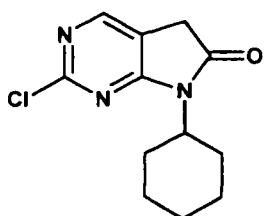
藉由重複實例 6-9 中所述之程序，使用適當起始物質，獲得以下化合物。

結構

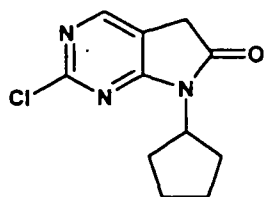
MS( $m/z$ )( $M+1$ )



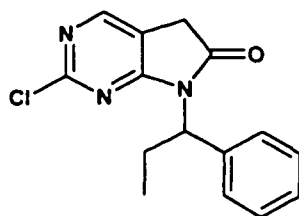
210



252



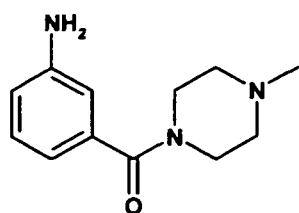
238



288

## 實例 14

(3-胺基-苯基)-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



將 3-胺基苯甲酸 (1.51 g, 11 mmol)、1-甲基哌嗪 (1.1 mL, 10 mmol)、EDCI HCl (2.87 g, 15 mmol) 及 Et<sub>3</sub>N (2.8 mL, 20 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 20 小時。接著添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水層，且使有機萃取物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=0.7:99.3 至 6:93) 純化粗產物以產生 1.75 g 呈黃色固體之標題化合物。

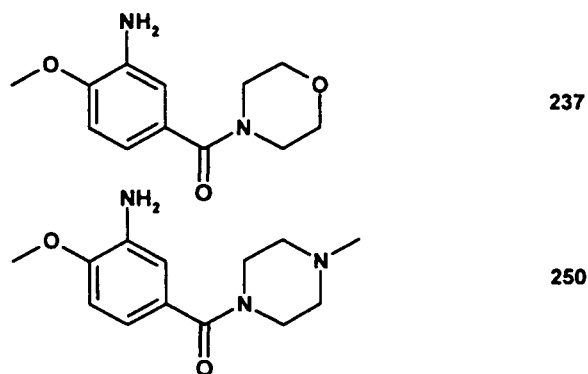
MS (ESI) m/z 220 (M+H)<sup>+</sup>

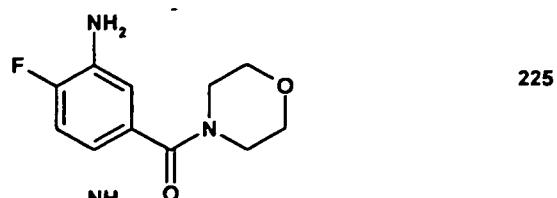
## 實例 15-20

藉由重複實例 14 中所述之程序，使用適當起始物質，獲得以下化合物。

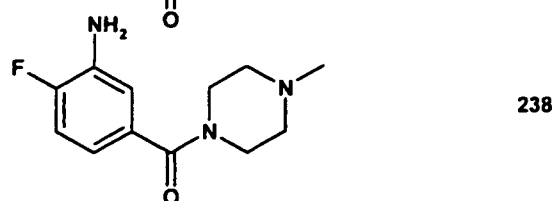
結構

MS(m/z) (M+1)

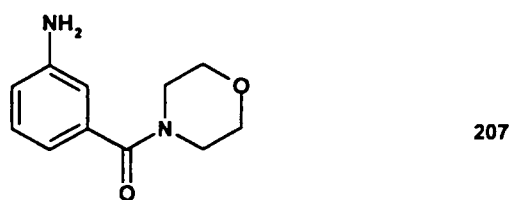




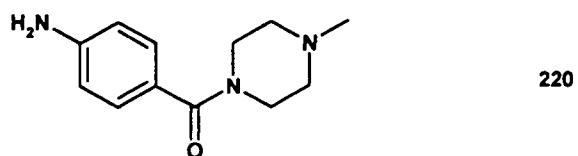
225



238



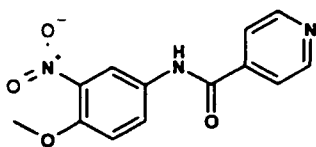
207



220

### 實例 21

N-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-異煙鹼醯胺

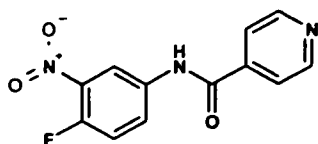


將 4-甲氧基-3-硝基苯胺(168 mg, 1 mmol)及異煙鹼醯基氯鹽酸鹽(Isonicotinoyl chloride hydrogen chloride)(267 mg, 0.2 M於 1.5 mmol中)於吡啶(1 mL)中之混合物密封於微波反應器中且在微波輻射下於 100°C 下加熱 5 min。接著將 1 N NaOH水溶液添加至反應混合物中。室溫下攪拌數分鐘後過濾混合物。將固體用 H<sub>2</sub>O洗滌且經空氣乾燥以產生 263 mg呈黃色固體之標題化合物。

MS (ESI) m/z 274 (M+H)<sup>+</sup>

## 實例 22

N-(4-氟-3-硝基-苯基)-異煙鹼醯胺

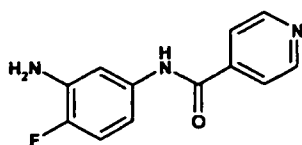


重複與實例 21 中所述之程序相同的程序以產生呈粉紅色固體狀之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  262 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 23

N-(3-胺基-4-氟-苯基)-異煙鹼醯胺

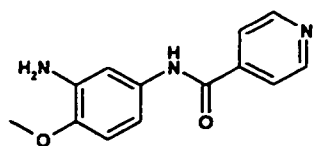


將 4-氟-3-硝基苯胺 (100 mg, 0.38 mmol) 及氯化錫 (180 mg, 0.95 mmol) 於 EtOH (1 mL) 中之混合物以及 4 滴濃鹽酸於 80°C 下加熱 4 小時。接著添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液。用 EtOAc 萃取水層，且用鹽水洗滌有機萃取物，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:99 至 10:90) 純化粗產物以產生 55.5 mg 呈黃色固體狀之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  232 (M+H)<sup>+</sup>

## 實例 24

N-(3-胺基-4-甲氧基-苯基)-異煙鹼醯胺

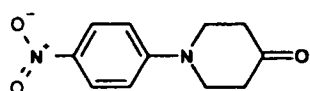


重複與實例23中所述之程序相同的程序以產生呈粉紅色固體之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  244 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 25

1-(4-硝基-苯基)-哌啶-4-酮

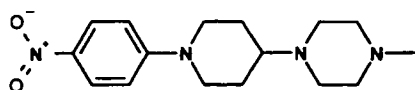


將戴絲-馬丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) (286 mg, 0.675 mmol) 添加至 1-(4-硝基-苯基)-哌啶-4-醇 (100 mg, 0.45 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中之溶液中，歷時 2.5 小時。用 1 N NaOH 水溶液中止反應。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水層，且有機萃取物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc : 己烷 = 12:88 至 100:0) 純化粗產物以產生 84 mg 呈白色固體之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  221 (M+H)<sup>+</sup>

### 實例 26

1-甲基-4-[1-(4-硝基-苯基)-哌啶-4-基]哌嗪



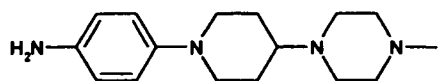
將 1-(4-硝基-苯基)-哌啶-4-酮 (84 mg, 0.38 mmol) 及 1-甲

基哌嗪 (0.085 mL, 0.76 mmol) 於 MeOH (2 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 5 小時。接著將 0.2 mL HOAc 添加至反應混合物，接著添加 NaCNBH<sub>3</sub> (72 mg, 1.14 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 0.5 小時隨後濃縮。使殘餘物溶於 EtOAc 中，用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, 2 N NH<sub>3</sub> 於 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:99 至 10:90) 純化粗產物以產生 46 mg 呈黃色固體之標題化合物。

MS (ESI) m/z 305 (M+H)<sup>+</sup>

#### 實例 27

4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-苯胺

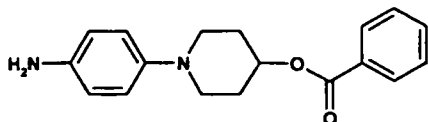


將 1-甲基-4-[1-(4-硝基-苯基)-哌啶-4-基]-哌嗪 (46 mg, 0.15 mmol) 及 Pd/C (10%, 8 mg) 於 MeOH (2 mL) 中之懸浮液在 H<sub>2</sub> (球壓) 下於室溫下攪拌 16 小時，接著經由矽藻土過濾，用 EtOAc 洗滌，在減壓下濃縮以產生 42 mg 呈淺灰色固體之標題化合物。

MS (ESI) m/z 275 (M+H)<sup>+</sup>

#### 實例 28

苯甲酸 1-(4-胺基-苯基)-哌啶-4-基酯

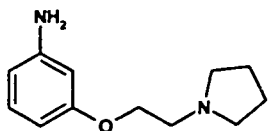


重複與實例 23 中所述之程序相同的程序以產生呈粉紅色固體之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  297 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 29

3-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯胺



在 0°C 下將 DIAD (0.65 mL, 3.3 mmol) 添加至 PPh<sub>3</sub> (866 mg, 3.3 mmol) 於 THF (6 mL) 中之混合物中。攪拌懸浮液 10 分鐘，接著加熱至室溫。將 4-硝基苯酚 (460 mg, 3.3 mmol) 及 1-(2-羥乙基)-吡咯啉 (0.26 mL, 2.2 mmol) 添加至混合物中，且在室溫下攪拌混合物 16 小時，接著濃縮。使殘餘物溶於 EtOAc 中，用 1 N NaOH 水溶液及鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:99 至 10:90 中) 純化粗產物以產生 277 mg 呈白色固體之 1-[2-(4-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉。

MS (ESI)  $m/z$  237 (M+H)<sup>+</sup>

藉由使用 1-[2-(4-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉作為起始物質重複與實例 27 中所述之程序相同的程序以產生呈黃色油狀之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  207 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 30-33

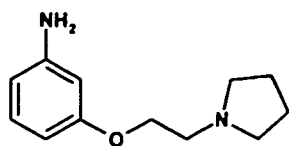
藉由重複實例 29 中所述之程序，使用適當起始物質，獲



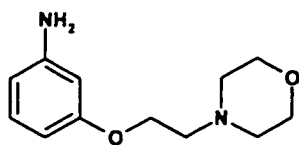
得以下化合物。

結構

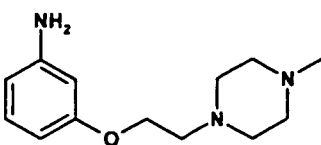
MS(m/z) (M+1)



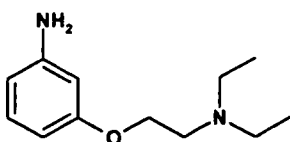
207



223



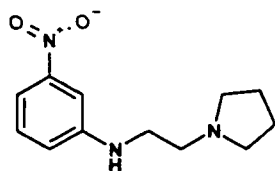
236



209

### 實例 34

(3-硝基-苯基)-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺



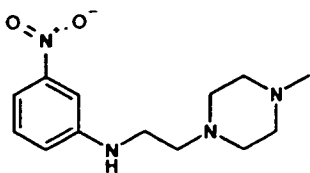
將 1-氟基-3-硝基苯 (420 mg, 3 mmol) 於 DMF (1.5 mL)、N-(2-胺基乙基)-吡咯啉 (514 mg, 4.5 mmol) 及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (977 mg, 3 mmol) 中之混合物在微波輻射下於 100°C 下加熱 2.5 小時，接著濃縮。用 EtOAc 稀釋混合物，用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:99 至 10:90) 純化粗產

物以產生 130 mg 呈淺棕色油狀之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  236 (M+H)<sup>+</sup>

### 實例 35

[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-(3-硝基-苯基)-胺

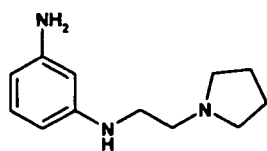


● 重複與實例 34 中所述之程序相同的程序以產生呈黃色油狀之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  265 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 36

N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-苯-1,3-二胺

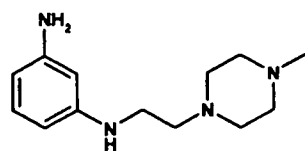


● 重複與實例 27 中所述之程序相同的程序以產生呈淺棕色油狀之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  206 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 37

N-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-苯-1,3-二胺

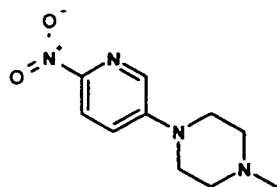


重複與實例 27 中所述之程序相同的程序以產生呈淺棕色油狀之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  235 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 38

1-甲基-4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪

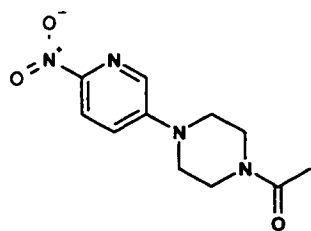


將 5-溴-2-硝基吡啶 (500 mg, 2.46 mmol) 與 1-甲基哌嗪 (1 mL) 之混合物於 80°C 下加熱 2 小時。接著添加水。用 EtOAc 萃取水層，且將有機萃取物用鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=0.7:99.3 至 6:93) 純化粗產物以產生 520 mg 呈黃色固體之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  223 (M+H)<sup>+</sup>

### 實例 39

1-[4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙酮



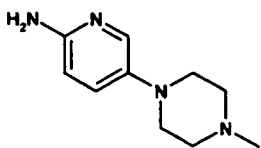
將 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 添加至 5-溴-2-硝基吡啶 (406 mg, 2 mmol) 及 1-乙醯基哌嗪 (256 mg, 2 mmol) 於甲苯 (5 mL) 中之混合物

中，接著添加  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (74 mg, 0.08 mmol) 及 BINAP (100 mg, 0.16 mmol)。將反應混合物脫氣，且在  $100^\circ\text{C}$  下加熱 16 小時。接著使混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，且經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由管柱層析法 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=0.7:99.3$  至  $6:93$ ) 純化粗產物以產生 270 mg 呈黃色固體之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  251 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

#### 實例 40

5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺

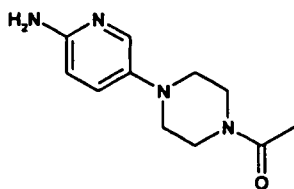


重複與實例 27 中所述之程序相同的程序以產生呈淺棕色固體之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  193 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

#### 實例 41

1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙酮

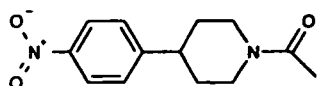


重複與實例 27 中所述之程序相同的程序以產生呈棕色固體之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  221 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

## 實例 42

1-[4-(4-硝基-苯基)-哌啶-1-基]-乙酮

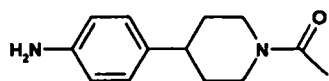


在 0°C 下將 AcCl (0.106 mL, 1.5 mmol) 添加至 4-(4-硝基-苯基)-哌啶 (206 mg, 1 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) 中之溶液中。接著緩慢添加 Et<sub>3</sub>N (0.253 mL, 1.8 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物 10 分鐘。接著添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水層，且有機萃取物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=0.7:99.3 至 6:93) 純化粗產物以產生 273 mg 呈黃色固體之標題化合物。

MS (ESI) m/z 249 (M+H)<sup>+</sup>

## 實例 43

1-[4-(4-胺基-苯基)-哌啶-1-基]-乙酮

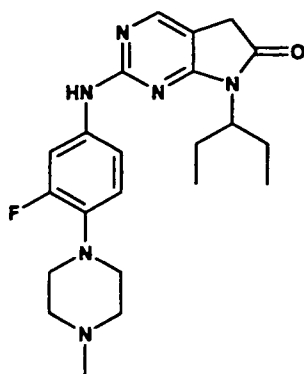


重複與實例 27 中所述之程序相同的程序以產生呈黃色固體之標題化合物。

MS (ESI) m/z 219 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 44

7-(1-乙基-丙基)-2-[3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



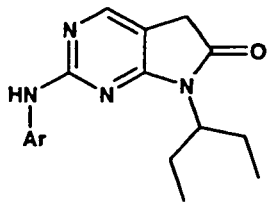
在周圍溫度下將3-氟-4-(4-甲基哌嗪)苯胺(23.5 mg, 0.1125 mmol)及DMF (0.25 mL)添加至2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(18 mg, 0.075 mmol)與TsOH (1.12 ml, 0.2 M於1,4-二噁烷中)之混合物中。將反應混合物密封於微波反應器中且於140°C下加熱30 min。用EtOAc稀釋混合物，用NaHCO<sub>3</sub>水溶液及鹽水洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以產生27 mg呈棕色固體之標題化合物。

MS (ESI) m/z 413 (M+H)<sup>+</sup>。

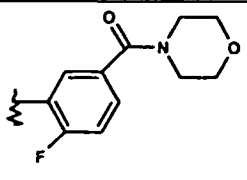
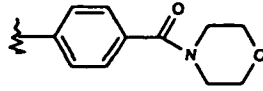
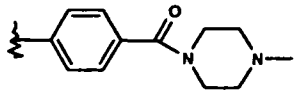
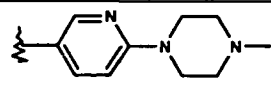
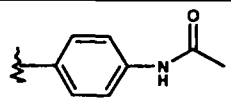
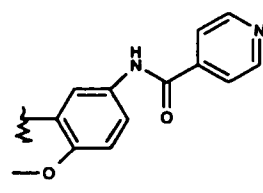
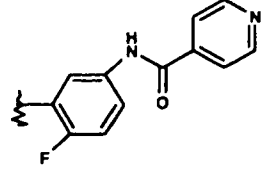
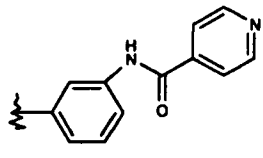
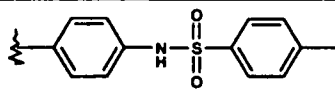
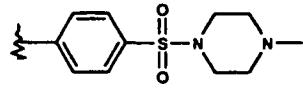
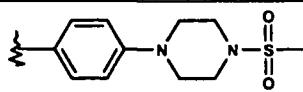
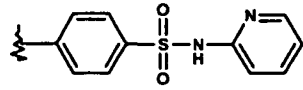
<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz). δ 9.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.96 (s, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.79 (t, 6H)。

#### 實例45-90

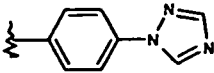
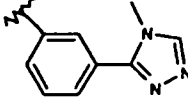
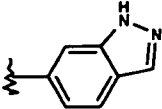
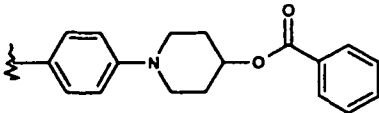
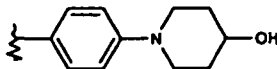
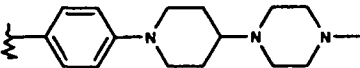
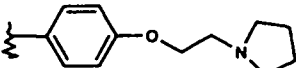
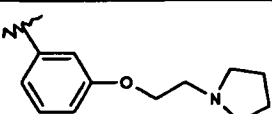
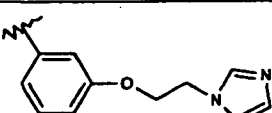
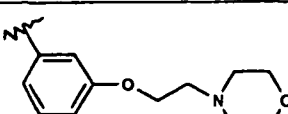
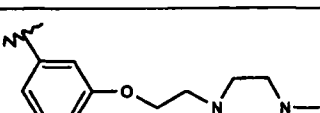
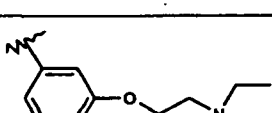
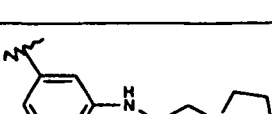
藉由重複實例44中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。

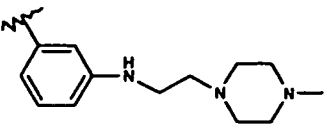
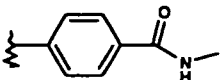
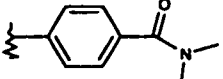
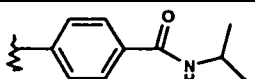
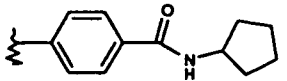
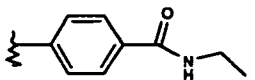
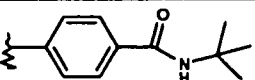
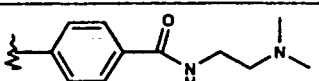
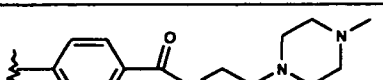
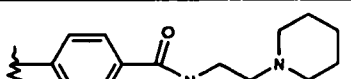
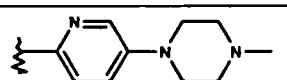
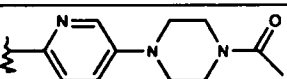


Ar	MS 實驗值 (M+H)
	395
	423
	382
	380
	423
	453
	441
	440
	410

	428
	410
	423
	396
	354
	447
	435
	417
	466
	459
	459
	382

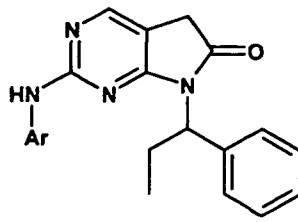


	364
	378
	337
	500
	396
	478
	410
	410
	407
	426
	439
	412
	409

	438
	354
	368
	382
	408
	368
	396
	436
	466
	451
	396
	424

## 實例 91-93

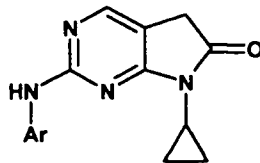
藉由重複實例 44 中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。



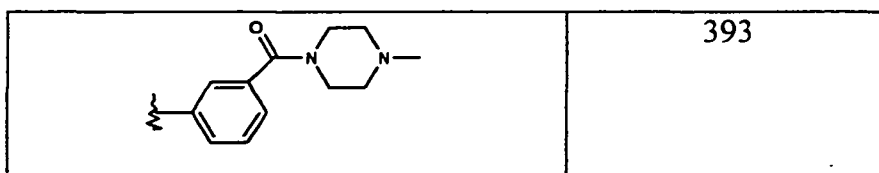
Ar	MS 實驗值 (M+H)
	455
	458
	407

## 實例 94-97

藉由重複實例 44 中所述之程序，使用適當起始物質，獲得以下化合物。

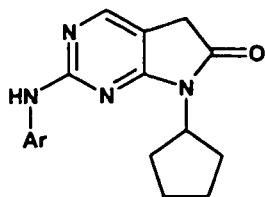


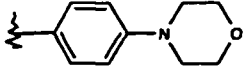
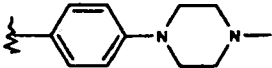
Ar	MS 實驗值 (M+H)
	380
	352
	365



## 實例 98-99

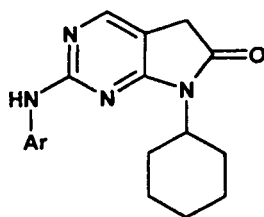
藉由重複實例 44 中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。

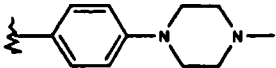
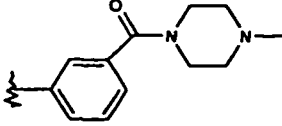


Ar	MS 實驗值 (M+H)
	380
	393

## 實例 100-101

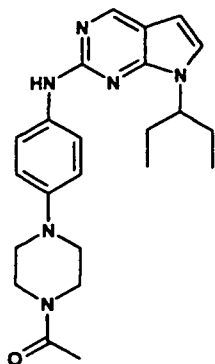
藉由重複實例 44 中所述之程序，使用適當起始物質，獲得以下化合物。



Ar	MS 實驗值 (M+H)
	407
	435

## 實例 102

1-(1-{4-[7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-哌啶-4-基)-乙酮

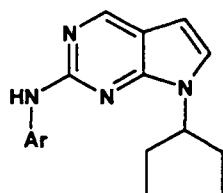


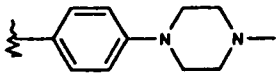
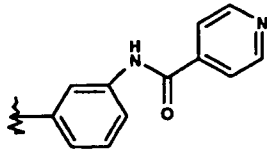
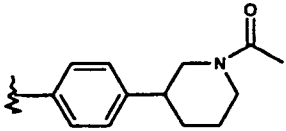
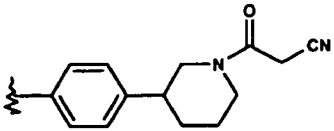
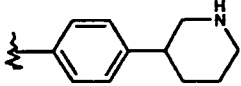
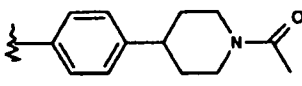
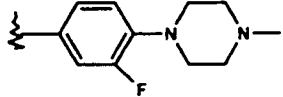
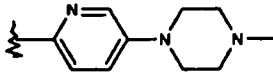
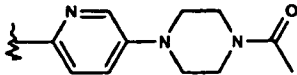
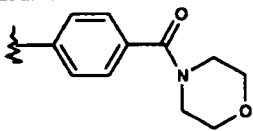
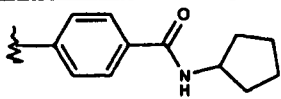
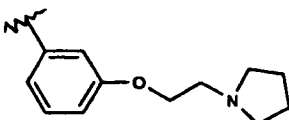
將 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 (60 mg, 0.26 mmol) 於 1,4-二噁烷 (0.6 mL) 中之溶液及  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (12.2 mg, 0.013 mmol) 及 BINAP (16.6 mg, 0.026 mmol) 之懸浮液添加至 1-[4-(4-胺基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮 (70.5 mg, 0.32 mmol) 及 NaOtBu (38.4 mg, 0.4 mmol) 於 1,4-二噁烷 (0.3 mL) 中之混合物中。將反應混合物脫氣，且在  $100^\circ\text{C}$  下加熱 3 小時。接著使混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，且經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 HPLC 純化粗產物以產生 84.9 mg 呈淺白色固體之標題化合物。

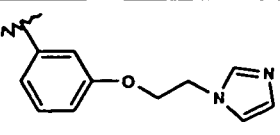
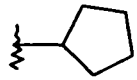
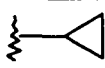
MS (ESI)  $m/z$  407 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## 實例 103-117

藉由重複實例 102 中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。

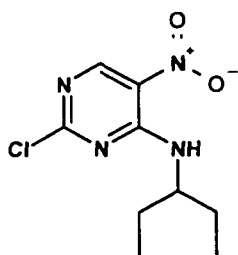


Ar	MS 實驗值 (M+H)
	395
	417
	406
	431
	364
	406
	397
	380
	408
	394
	392
	394

	391
	273
	245

**實例 118**

(2-氯-5-硝基-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺

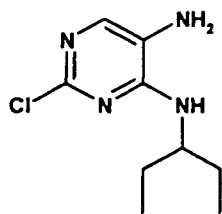


在惰氣氮下於0°C下(冰浴)將1-乙基丙基胺(1.322 ml, 11.341 mmol)添加至2,4-二氯-5-硝基-嘓啶(2 g, 10.31 mmol)於無水EtOH (20 ml)中之溶液中。將純DIPEA (2.694 ml, 15.465 mmol)添加至其中。在室溫下攪拌反應8 h。在真空中濃縮反應混合物且用EtOAc溶解殘餘物。有機層用飽和NaHCO<sub>3</sub>及鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 1:3 EtOAc/己烷)純化產生所要產物。

MS (ESI) m/z 245.1

**實例 119**

(2-氯-5-胺基-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺

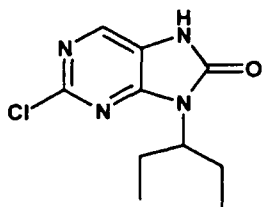


在周圍溫度下將氯化錫(II)(2.324 g, 12.2607 mmol)及濃鹽酸(1 ml)添加至(2-氯-5-硝基-咪啉-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(1 g, 4.087 mmol)於無水EtOH (50 ml)中之溶液中。將反應加熱至80°C歷時1 h且在0°C下用1 N NaOH中止。將混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮以產生粗產物。粗產物按現狀使用。

MS (ESI) m/z 215.2

#### 實例 120

2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-嘌呤-8-酮



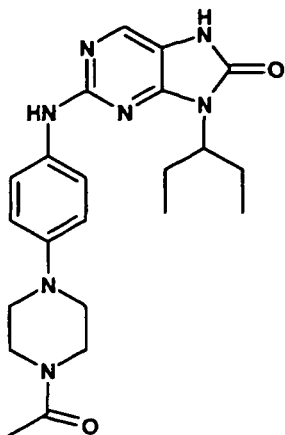
將粗(2-氯-5-胺基-咪啉-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(0.5 g, 2.329 mmol)及無水DMF (15 ml)接著1,1'-羰基二咪唑(1.133 g, 6.987 mmol)添加至微波小瓶中。密封小瓶且在100°C下微波加熱10 min。將反應混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。用管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 1:1 EtOAc/己烷)純化產生所要產物。

MS (ESI) m/z 241.1



## 實例 121

2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-噻吩-8-酮

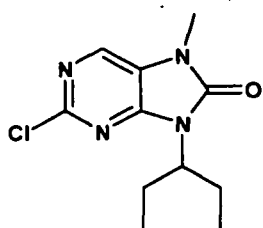


藉由重複實例 44 中所述之程序，使用 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-噻吩-8-酮作為起始物質獲得所要產物。

MS (ESI) 424.2

## 實例 122

2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7-甲基-7,9-二氫-噻吩-8-酮



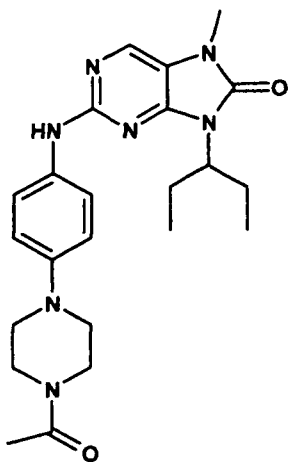
將碘代甲烷 (21  $\mu$ l, 0.41 mmol) 接著 NaH (50%, 22 mg, 0.4571 mmol) 添加至 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-噻吩-8-酮 (100 mg, 0.41 mmol) 於無水 DMF (2 ml) 中之溶液中。在氮下攪拌反應 1.5 h。將反應混合物用冰水驟冷且用 EtOAc 萃取。將萃取物經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空中濃縮以產

生粗 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7-甲基-7,9-二氫-喋呤-8-酮。粗產物按現狀使用。

MS (ESI)  $m/z$  255.1

### 實例 123

2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-9-(1-乙基-丙基)-7-甲基-7,9-二氫-喋呤-8-酮

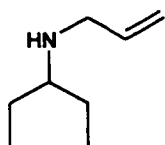


藉由重複實例 44 中所述之程序，使用 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7-甲基-7,9-二氫-喋呤-8-酮作為起始物質獲得所需產物。

MS (ESI)  $m/z$  438.2

### 實例 124

烯丙基-(1-乙基-丙基)-胺

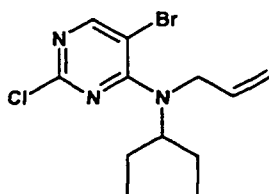


在周圍溫度下及氮下將烯丙胺(0.872 ml, 11.61 mmol)接著  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3.44 g, 16.254 mmol) 添加至 3-戊酮(1 g,

11.61 mmol)於無水1,2-二氯乙烷(45 ml)中之溶液中。在室溫下隔夜攪拌反應。用1 N NaOH驟冷反應混合物且用二氯甲烷萃取。萃取物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮成烯丙基-(1-乙基-丙基)-胺。

### 實例 125

烯丙基-(5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺

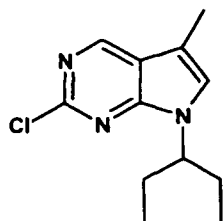


在周圍溫度下將無水異丙醇(50 ml)及5-溴-2,4-二氯嘓啶(2.979 g, 5 mmol)接著二異丙基乙胺(2.61 ml, 15 mmol)添加至烯丙基-(1-乙基-丙基)-胺(10 mmol)溶液中。將反應隔夜攪拌且在真空中濃縮。用管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 1:5 EtOAc/己烷)純化殘餘物以產生所要產物。

MS (ESI) m/z 320.0

### 實例 126

2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶



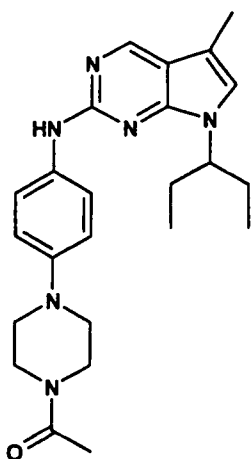
將8莫耳% Pd(OAc)<sub>2</sub> (156 mg, 0.69 mmol)及8 mol% PPh<sub>3</sub> (182 mg, 0.69 mmol)及三乙胺(2.4 ml, 17.3 mmol)添加至烯

丙基-(5-溴-2-氯基-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(2.76 g, 8.7 mmol)於無水DMF (15 ml)中之溶液中。在100°C下隔夜攪拌反應。將反應混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。以管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 1:2 EtOAc/己烷)純化產生所要產物。

MS (ESI) m/z 238.2

### 實例 127

1-(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮

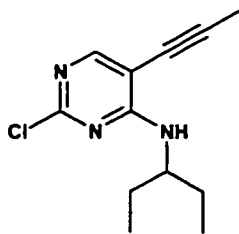


藉由重複實例 102 中所述之程序，使用 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶作為起始物質獲得所要產物。

MS (ESI) m/z 421.2

### 實例 128

(2-氯-5-丙-1-炔基-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺

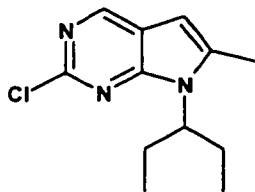


將(5-溴-2-氯-咪啉-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(0.5 g, 1.80 mmol)於無水甲苯(10 ml)、三丁基(1-丙炔基)-錫(1.1 ml, 3.6 mmol)及2 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (41.5 mg, 0.036 mmol)中之溶液添加至微波小瓶中。藉由使用微波於120°C下加熱反應1 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 1:5 EtOAc/己烷)純化產生0.32 g所要產物。

MS (ESI) m/z 238.2

### 實例 129

2-氯-7-(1-乙基-丙基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉

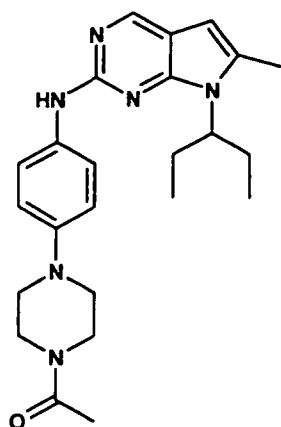


將(2-氯-5-丙-1-炔基-咪啉-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(0.22 g, 0.92 mmol)、無水DMF (3 ml)及CuI (53 mg, 0.27 mmol)添加至微波小瓶中。藉由使用微波於160°C下加熱反應1 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 1:4 EtOAc/己烷)純化產生43 mg所要產物。

MS (ESI) m/z 238.2。

## 實例 130

1-(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮

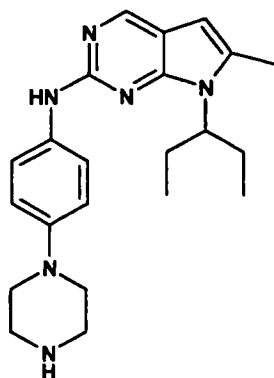


藉由重複實例 102 中所述之程序，使用 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶作為起始物質獲得所要產物。

MS (ESI)  $m/z$  421.4

## 實例 131

[7-(1-乙基-丙基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-哌嗪-1-基-苯基)-胺

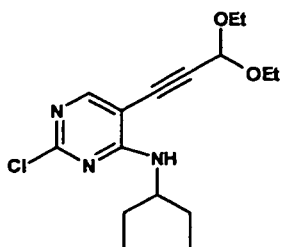


藉由重複實例 102 中所述之程序，使用 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶作為起始物質獲得所要產物。

MS (ESI) m/z 379.1

**實例 132**

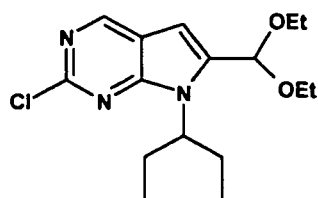
[2-氯-5-(3,3-二乙氧基-丙-1-炔基)-嘓啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺



將 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (105 mg, 0.15 mmol) 及 CuI (28 mg, 0.15 mmol) 接著 Et<sub>3</sub>N (0.42 mL, 3 mmol) 添加至 (5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺 (420 mg, 1.5 mmol) 及 丙炔醛二乙醇縮乙醛 (0.32 mL, 2.25 mmol) 於 DMF (6 mL) 中之混合物中。將混合物脫氣且在 55°C 下加熱 16 h。接著使混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，用水及鹽水洗滌。將有機層乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc : 庚烷 = 5:95 至 40:60) 純化粗產物以產生 182 mg 呈淺棕色油狀之標題化合物。

MS (ESI) m/z 326 (M+H)<sup>+</sup>**實例 133**

2-氯-6-二乙氧基甲基-7-(1-乙基-丙基)-7-H-吡咯并[2,3-d]嘓啶

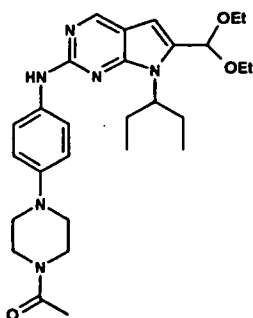


在周圍溫度下將 1 M TBAF 於 THF (5 mL, 5 mmol) 中之溶液添加至 [2-氯-5-(3,3-二乙氧基-丙-1-炔基)-嘓啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺 (326 mg, 1 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中。將反應混合物在 68°C 下加熱 2 小時。冷卻後，在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc : 庚烷 = 5:95 至 40:60) 純化粗產物以產生 307 mg 呈無色油狀之標題化合物。

MS (ESI) m/z 326 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 134

1-(4-{4-[6-二乙氧基甲基-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮



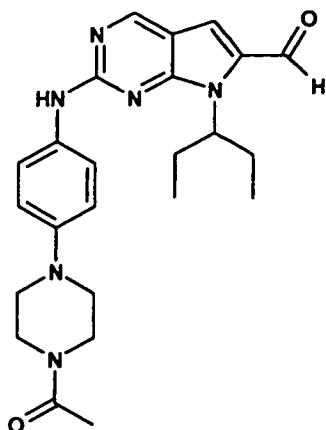
藉由重複實例 102 中所述之程序，使用 -氯-6-二乙氧基甲基-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶作為起始物質獲得所要產物。

MS (ESI) m/z 509 (M+H)<sup>+</sup>

#### 實例 135

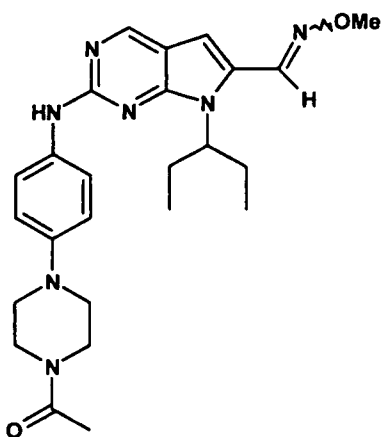
2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-甲醛





在周圍溫度下將 0.8 mL 濃鹽酸添加至 1-(4-{4-[6-二乙氧基甲基-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮 (178 mg, 0.35 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2.8 mL) 中之溶液中。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 30 min。用 1 N NaOH 水溶液及飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中中和混合物，用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經 NaSO<sub>4</sub> 乾燥，且在減壓下濃縮以產生 160 mg 呈黃色固體之標題化合物。MS (ESI) m/z 435 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 136



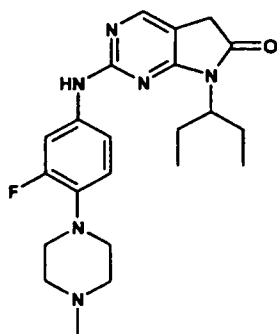
將 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛 (25 mg, 0.057 mmol)、甲氧胺鹽酸鹽 (20 mg, 0.22 mmol) 及 6 N HCl (0.03 mL) 於

EtOH (1 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌6 h。將混合物用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液驟冷，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在減壓下濃縮以產生粗產物。藉由製備型HPLC純化粗產物以產生12 mg呈亮黃色固體之標題化合物。

MS (ESI)  $m/z$  464 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 137

7-(1-乙基-丙基)-2-[3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-酮



在周圍溫度下將1-乙基丙基胺(2.6 mL, 22 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(7 mL, 40 mmol)添加至5-溴-2,4-二氯嘓啶(4.56 g, 20 mmol)於乙醇(9 mL)中之溶液中。將該反應混合物在周圍溫度下攪拌16 h且在真空下濃縮。藉由急驟層析法(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷3:97至30:70)純化殘餘物以產生(5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺。LCMS: 280 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.1 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 1.58 (m, 4H), 0.93 (t, 6H)。

在周圍溫度下將(5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(2.25 g, 8 mmol)、Et<sub>4</sub>NCl (1.33 g, 8 mmol)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(280 mg, 0.4 mmol)添加至三丁基-((Z)-2-乙氧基-乙烯基)-錫烷(4.25 g, 8.8 mmol)於CH<sub>3</sub>CN (10 mL)中之溶液中。將反應混合物用N<sub>2</sub>淨化，密封於微波反應器中且於100°C下加熱20 min。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物且藉由急驟層析法(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷5:95至40:60)純化殘餘物以產生[2-氯-5-((Z)-2-乙氧基-乙烯基)-嘓啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺。

LCMS: 270 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz). δ 8.02 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.99 (q, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 0.92 (t, 6H)

在周圍溫度下將濃鹽酸(0.1 mL)添加至[2-氯-5-((Z)-2-乙氧基-乙烯基)-嘓啶-4-基]-(1-乙基丙基)-胺(1.1 g, 4.07 mmol)於EtOH (8 mL)中之溶液中。將反應混合物密封於微波反應器中且於100°C下加熱10 min。冷卻至室溫後，在真空中濃縮混合物以提供2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶。粗產物按現狀使用。可藉由急驟層析法(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷1:5)純化粗產物。

LCMS: 224 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz). δ 8.87 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 1.77-1.99 (m, 4H), 0.77 (t, 6H)

在周圍溫度下將2 mL H<sub>2</sub>O添加至2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶(粗，~4.07 mmol)於t-BuOH (7 mL)中之混合物中，接著將NBS (2.28 g, 12.8 mmol)添加至橘

黃色溶液中。在30°C下攪拌混合物2.5 h，接著濃縮且溶於乙酸乙酯中，用NaHCO<sub>3</sub>水溶液及鹽水洗滌。有機部分經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮以提供5,5-二溴-2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮。粗產物按現狀使用。LCMS: 398 (M+H)<sup>+</sup>。

在0°C下將鋅粉(1.37 g, 21 mmol)添加至5,5-二溴-2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(粗，~5.3 mmol)於乙酸(6 mL)及THF (4 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌混合物2 min，接著溫至室溫，攪拌30 min。經由矽藻土墊過濾混合物，用乙酸乙酯沖洗。在真空中濃縮濾液且藉由急驟層析法(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷5:95至40:60)純化殘餘物以產生2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮。LCMS: 240 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz). δ 8.17 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.84 (t, 6H)。

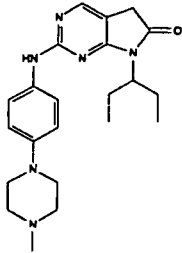
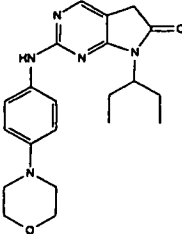
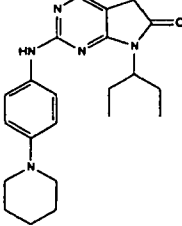
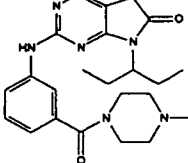
在周圍溫度下將3-氟-4-(4-甲基哌嗪)苯胺(23.5 mg, 0.1125 mmol)及DMF (0.25 mL)添加至2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(18 mg, 0.075 mmol)與TsOH (1.12 ml, 0.2 M於1,4-二噁烷中)之混合物中。將反應混合物密封於微波反應器中且於140°C下加熱30 min。將混合物用EtOAc稀釋，用NaHCO<sub>3</sub>水溶液及鹽水洗滌。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以產生27 mg呈棕色固體之7-(1-乙基-丙基)-2-[3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮。

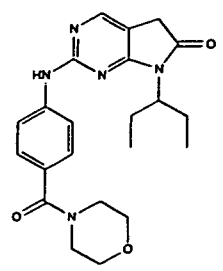
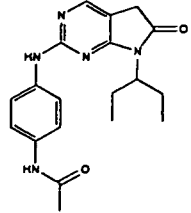
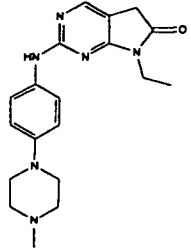
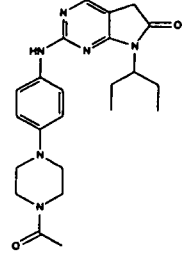
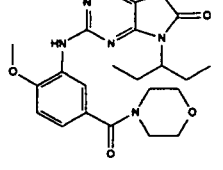
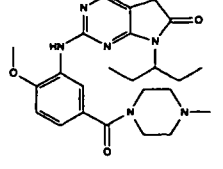
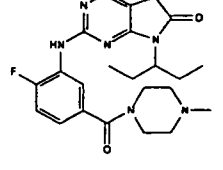
LCMS: 413 (M+H)<sup>+</sup>。

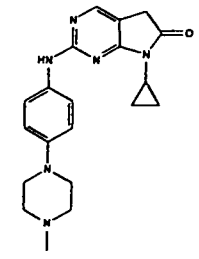
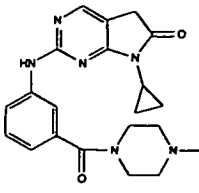
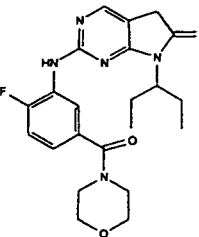
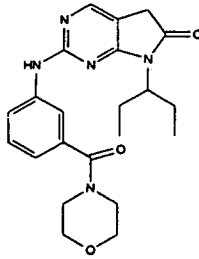
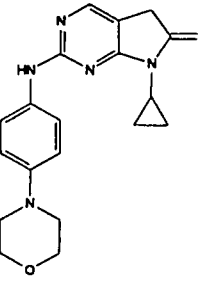
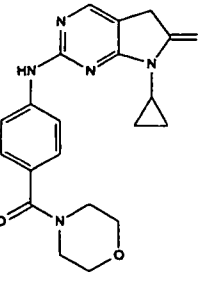
<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz).  $\delta$  9.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.79 (t, 6H)。

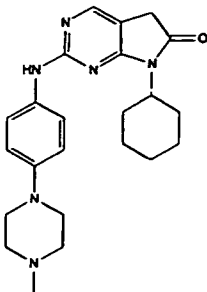
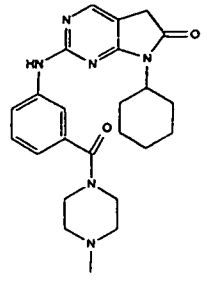
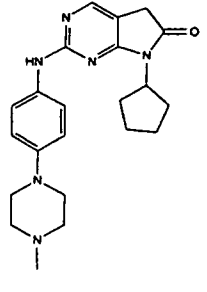
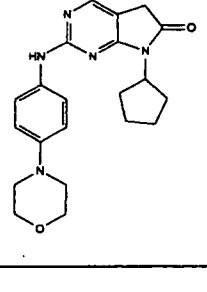
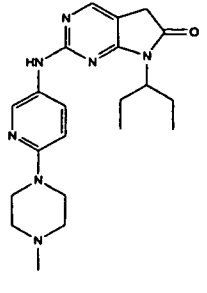
### 實例 138-199

藉由重複實例 137 中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。

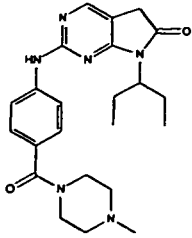
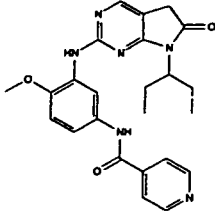
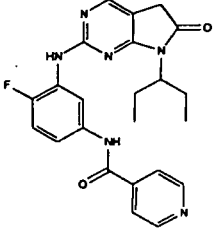
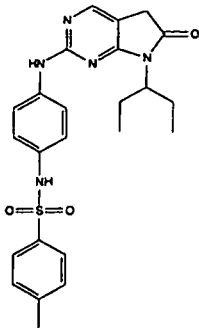
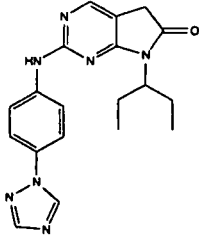
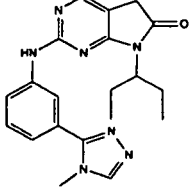
實例	結構	MS 實驗值 (M+1)
138		395
139		382
140		380
141		423

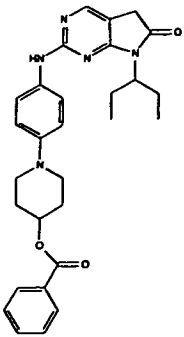
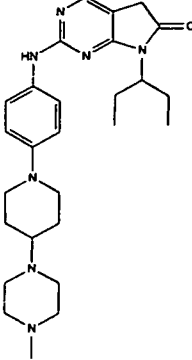
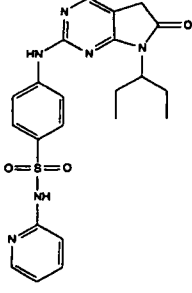
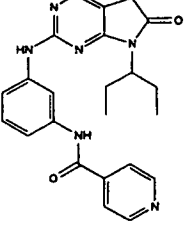
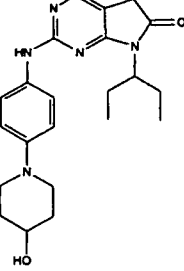
142		410
143		354
144		353
145		423
146		440
147		453
148		441

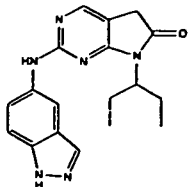
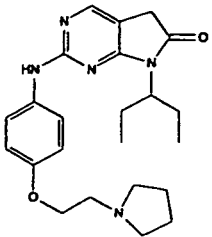
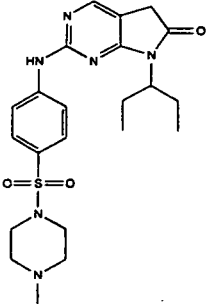
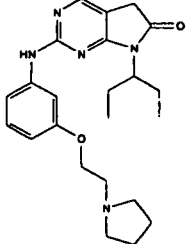
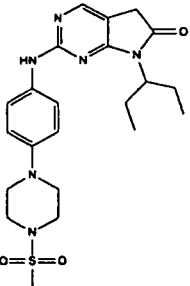
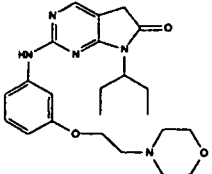
149		365
150		393
151		428
152		410
153		352
154		380

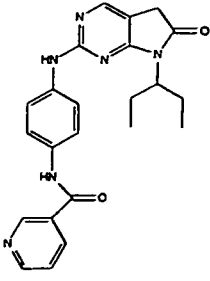
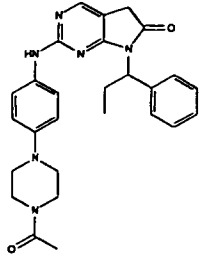
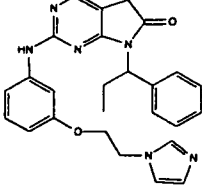
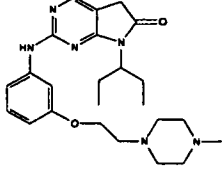
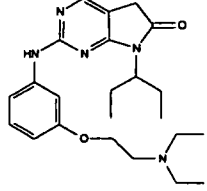
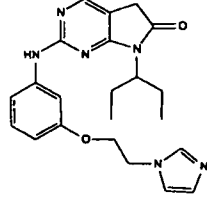
<p>155</p>		<p>407</p>
<p>156</p>		<p>435</p>
<p>157</p>		<p>393</p>
<p>158</p>		<p>380</p>
<p>159</p>		<p>396</p>

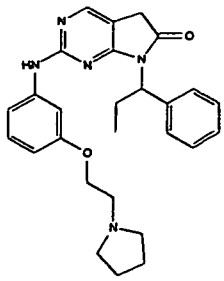
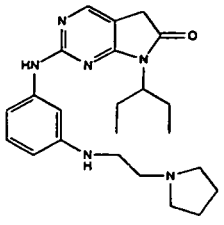
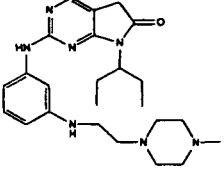
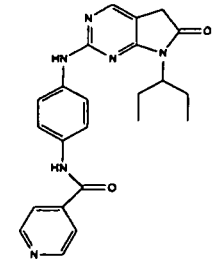
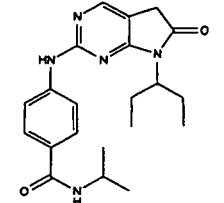
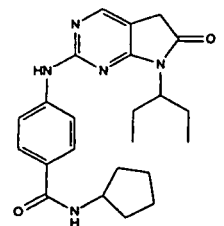


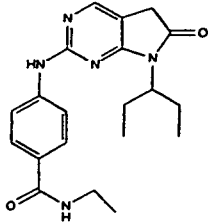
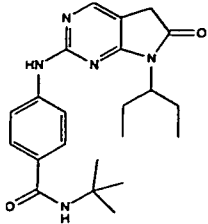
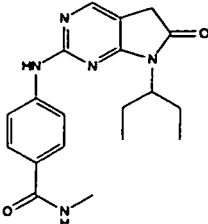
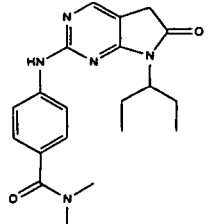
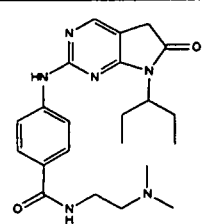
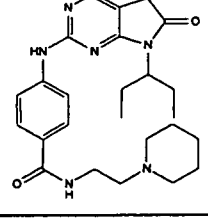
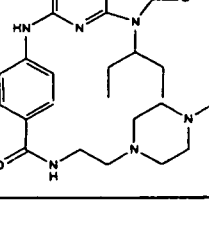
<p>160</p>		<p>423</p>
<p>161</p>		<p>447</p>
<p>162</p>		<p>435</p>
<p>163</p>		<p>466</p>
<p>164</p>		<p>364</p>
<p>165</p>		<p>378</p>

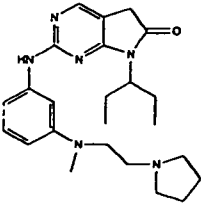
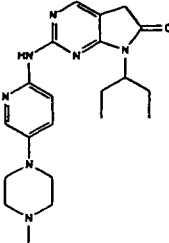
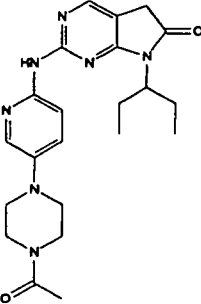
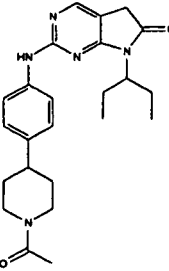
<p>166</p>		<p>500</p>
<p>167</p>		<p>478</p>
<p>168</p>		<p>382</p>
<p>169</p>		<p>417</p>
<p>170</p>		<p>396</p>

171		337
172		410
173		459
174		410
175		459
176		426

177		417
178		455
179		407
180		439
181		412
182		407

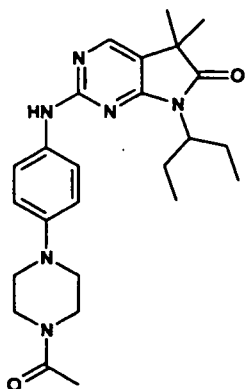
<p>183</p>		<p>458</p>
<p>184</p>		<p>409</p>
<p>185</p>		<p>438</p>
<p>186</p>		<p>417</p>
<p>187</p>		<p>382</p>
<p>188</p>		<p>408</p>

189		368
190		396
191		354
192		368
193		436
194		451
195		466

196		423
197		396
198		424
199		422

## 實例 200

2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-5,5-  
二甲基-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



在 0°C 下將 NaH (60% 分散於礦物油中, 20 mg, 0.42 mmol) 添加至 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-酮(40 mg, 0.17 mmol) 於 THF (1.5 mL) 中之溶液中。將反應混合物攪拌 30 min 且接著冷卻至 0°C。在 0°C 下添加碘代甲烷(0.023 mL, 0.37 mmol) 後, 攪拌混合物 3 h。將反應混合物用氯化銨水溶液驟冷且用乙酸乙酯萃取。將有機層用碳酸鈉水溶液及鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 在真空中蒸發。藉由急驟層析法(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷 1:10) 純化殘餘物以產生 20 mg 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,5-二甲基-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-酮。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz). δ 8.11 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.82 (t, 6H)。

將 1-[4-(4-胺基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮(24.5 mg, 0.11 mmol) 及對甲苯磺酸(17 mg, 0.089 mmol) 添加至 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5,5-二甲基-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-酮(20 mg, 0.075 mmol) 於 1,4-二噁烷(1 mL) 及 DMF (0.2 mL) 中之溶液中。將反應混合物密封於微波反應器中且於 140°C 下加熱 30 min。將混合物用 EtOAc 稀釋, 且用 1 N NaOH 溶液洗滌。有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生 30 mg 呈淺黃色固體之 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-5,5-二甲基-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-酮。

LCMS: 451 (M+H)<sup>+</sup>

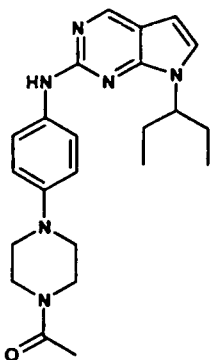
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz). δ 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, 2H),



6.93 (d, 2H), 6.91 (br s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.83 (t, 3H)。

### 實例 201

1-(1-{4-[7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌啶-4-基)-乙酮



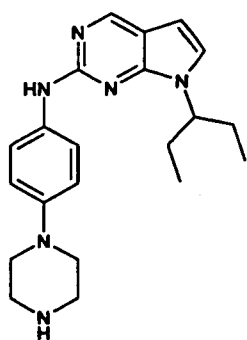
將 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (60 mg, 0.26 mmol) 於 1,4-二噁烷 (0.6 mL)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (12.2 mg, 0.013 mmol) 及 BINAP (16.6 mg, 0.026 mmol) 中之溶液添加至 1-[4-(4-胺基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮 (70.5 mg, 0.32 mmol) 及第三丁氧化鈉 (38.4 mg, 0.4 mmol) 於 1,4-二噁烷 (0.3 mL) 中之混合物中。將混合物脫氣，且在 100°C 下加熱 3 h。接著使混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，且經由矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 HPLC 純化粗產物以產生 84.9 mg 呈淡白色固體之 1-(1-{4-[7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌啶-4-基)-乙酮。

LCMS: 407.3 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).  $\delta$  8.59 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.25 (br s, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 0.82 (t, 6H)。

### 實例 202

[7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-哌嗪-1-基-苯基)-胺



將 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (90 mg, 0.4 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1.0 mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (18.3 mg, 0.02 mmol) 及 BINAP (25 mg, 0.04 mmol) 中之溶液添加至 4-(4-胺基-苯基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (133 mg, 0.48 mmol) 及第三丁氧化鈉 (57.6 mg, 0.6 mmol) 於 1,4-二噁烷 (0.5 mL) 中之混合物中。將混合物脫氣，且在  $100^\circ\text{C}$  下加熱 3 h。使混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，且經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由急驟層析法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : 己烷 = 1:1) 純化殘餘物以產生 167 mg 呈淺黃色固體之 4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-甲酸第三丁酯。

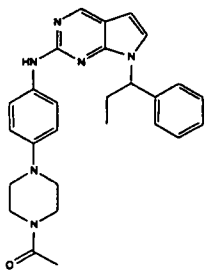
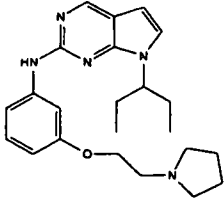
LCMS: 465.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

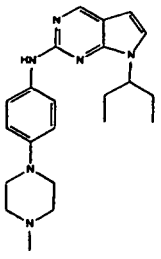
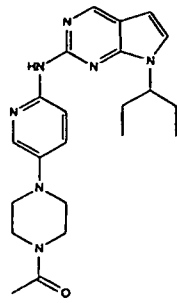
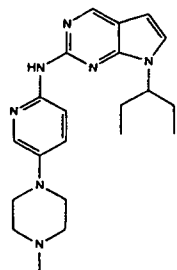
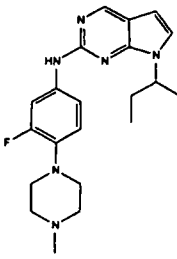
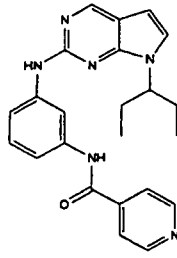
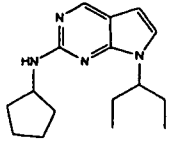
將三氟乙酸(1 mL)添加至4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(167 mg, 0.36 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中。攪拌反應混合物1 h且在真空中濃縮。將殘餘物用二氯甲烷稀釋，用NaHCO<sub>3</sub>溶液洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化產生130 mg呈微黃色固體之[7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]-(4-哌嗪-1-基-苯基)-胺。

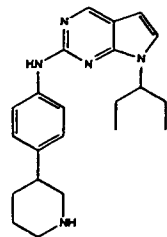
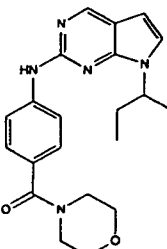
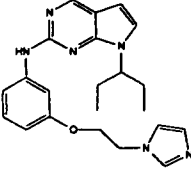
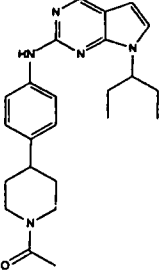
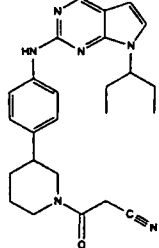
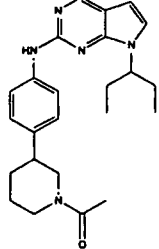
LCMS: 365.2 (M+H)<sup>+</sup>

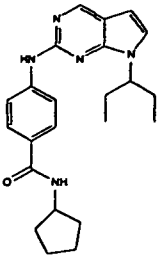
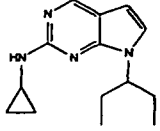
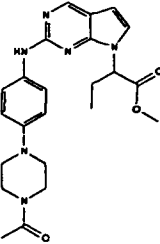
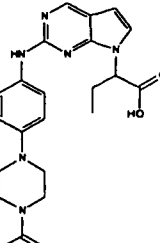
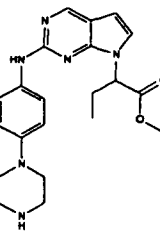
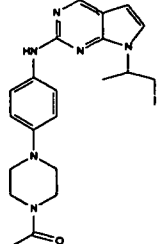
#### 實例 203-262

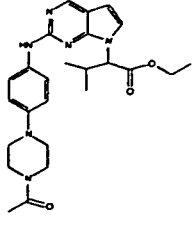
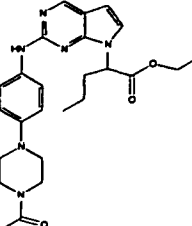
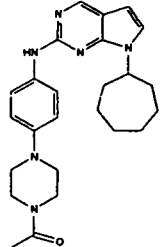
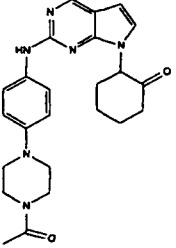
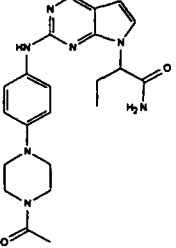
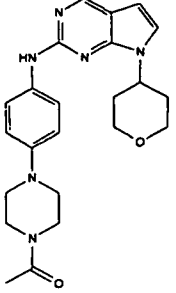
藉由重複實例201及202中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。

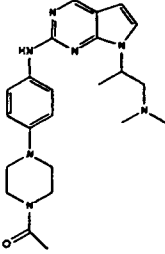
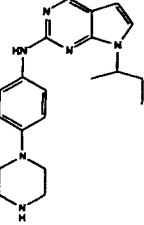
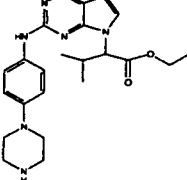
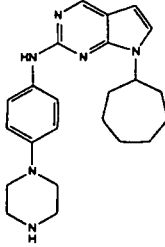
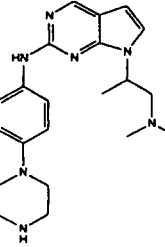
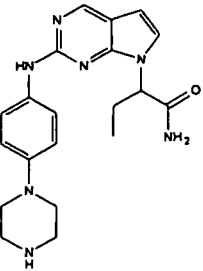
實例	結構	MS 實驗值 (M+1)
203		455.2
204		394

205		395
206		408
207		380
208		397
209		417
210		273

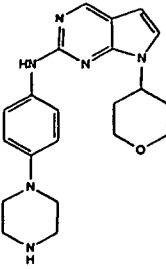
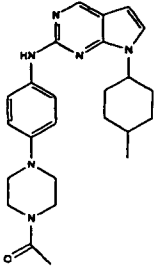
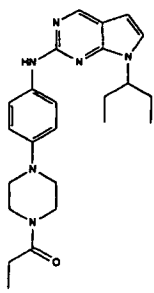
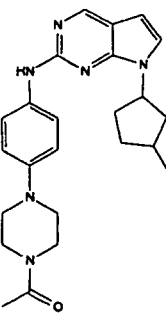
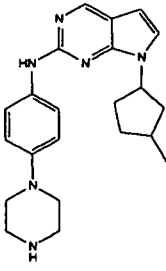
211		364
212		394
213		391
214		406
215		431
216		406

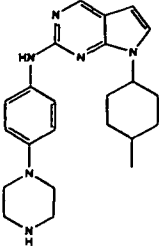
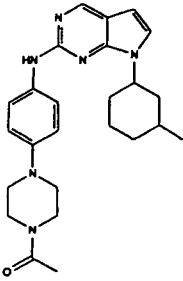
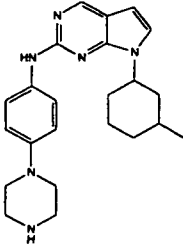
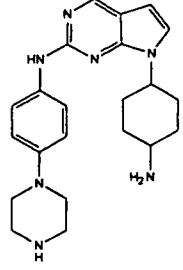
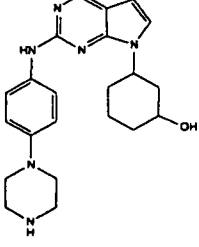
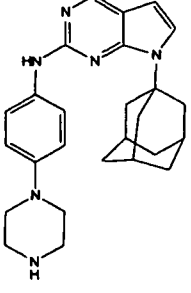
217		392
218		245
219		437.4
220		423.4
221		395.3
222		393.2

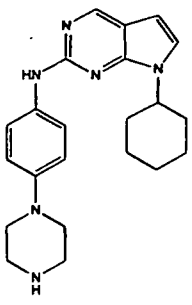
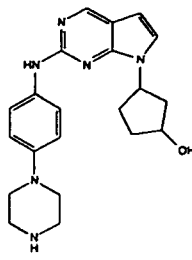
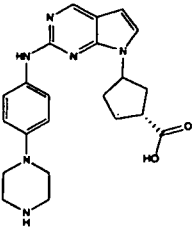
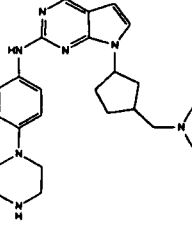
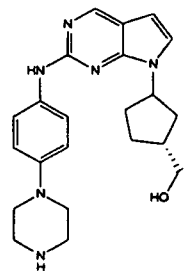
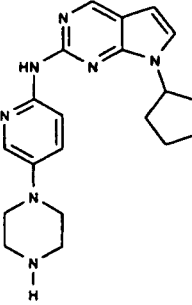
223		465.3
224		465.4
225		433.3
226		433.2
227		422.4
228		421.4

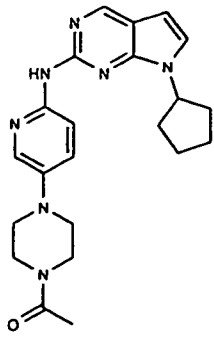
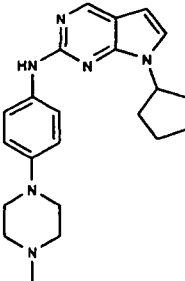
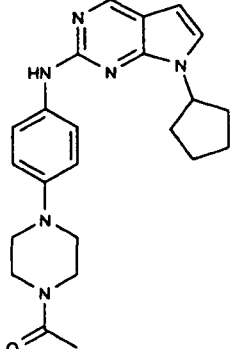
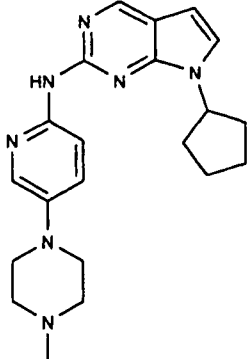
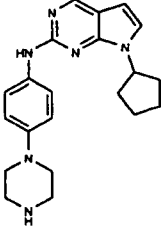
229		422.4
230		351.2
231		423.2
232		391.2
233		380.3
234		380.3

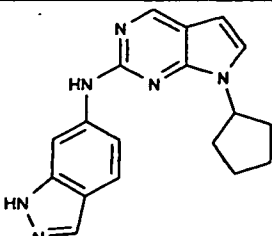
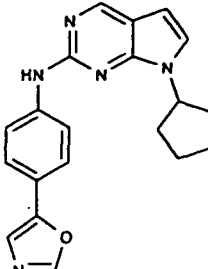
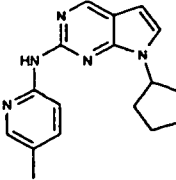
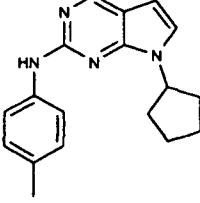
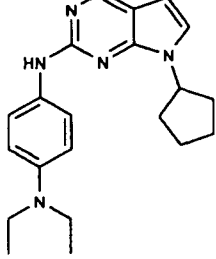
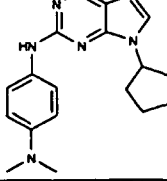


235		379.2
236		433.3
237		421.3
238		419.4
239		377.4

<p>240</p>		<p>391.3</p>
<p>241</p>		<p>433.4</p>
<p>242</p>		<p>391.3</p>
<p>243</p>		<p>392.3</p>
<p>244</p>		<p>393.3</p>
<p>245</p>		<p>429.2</p>

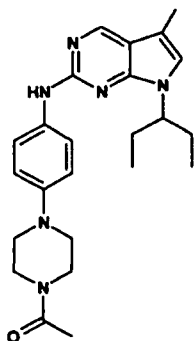
246		377.2
247		379.3
248		407.3
249		420.5
250		393.2
251		364

252		406
253		377
254		405
255		378
256		363.23

257		319.16
258		346.17
259		294.17
260		203.17
261		350.23
262		322.20

## 實例 263

1-(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮



在周圍溫度下將烯丙胺 (0.872 mL, 11.6 mmol) 接著  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3.44 g, 16.3 mmol) 添加至 3-戊酮 (1 g, 11.6 mmol) 於無水 1,2-二氯乙烷 (45 mL) 中之溶液中。將反應混合物在室溫下隔夜攪拌。用 1 N  $\text{NaOH}$  驟冷反應混合物且用二氯甲烷萃取。萃取物經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空中濃縮以產生 1.27 g 烯丙基-(1-乙基-丙基)-胺。粗產物按現狀使用。

在周圍溫度下將無水異丙醇 (50 mL) 及 5-溴-2,4-二氯嘓啶 (3.0 g, 5 mmol) 及二異丙基乙胺 (2.61 ml, 15 mmol) 添加至烯丙基-(1-乙基-丙基)-胺 (1.27 g, 10 mmol) 溶液中。將反應混合物隔夜攪拌且在真空中濃縮。用管柱層析法 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /己烷 1:5) 純化殘餘物以產生 2.76 g 烯丙基-(5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺。

LCMS: 320.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

將  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (156 mg, 0.69 mmol) 及  $\text{PPh}_3$  (182 mg, 0.69 mmol) 及三乙胺 (2.4 mL, 17.3 mmol) 添加至烯丙基-(5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺 (2.76 g, 8.7 mmol) 於無水 DMF (15 mL) 中之溶液中。將反應混合物在 100°C 下隔夜攪拌。將反應混合物用  $\text{EtOAc}$  稀釋，用水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，且在真空中濃縮。管柱層析法 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /己烷 1:2) 純化產生 0.95 g 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶。

LCMS: 238.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

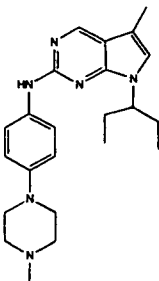
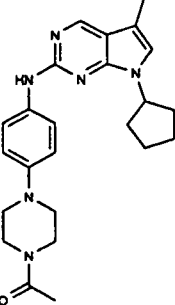
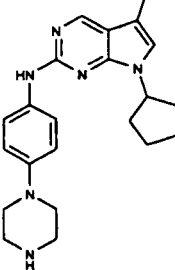
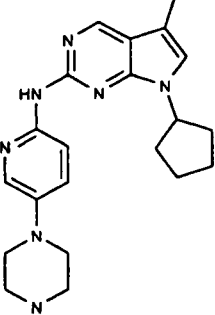
藉由重複實例 65 中所述之程序，使用 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶作為起始物質，獲得 1-

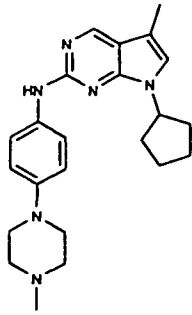
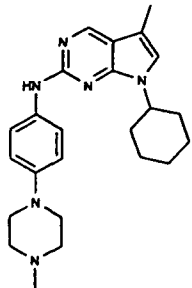
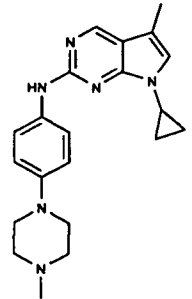
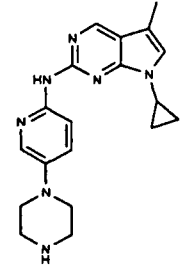
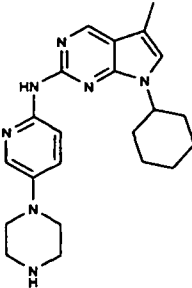
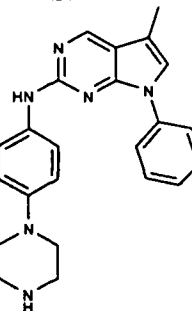
(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮。

LCMS: 421.2 (M+H)<sup>+</sup>

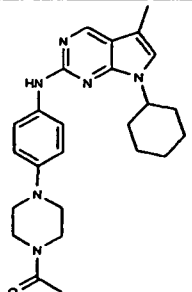
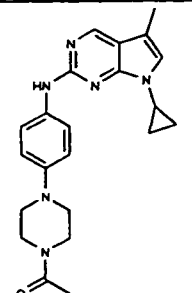
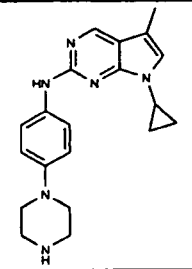
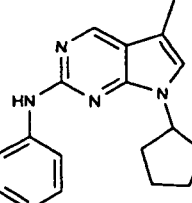
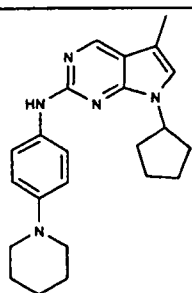
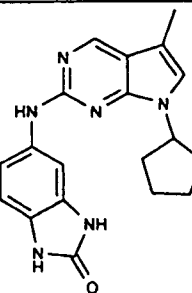
### 實例 264-319

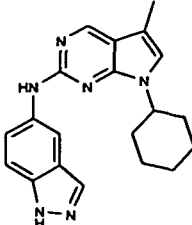
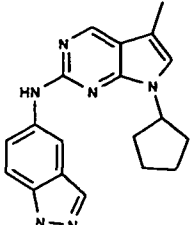
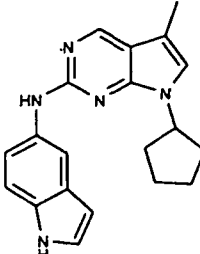
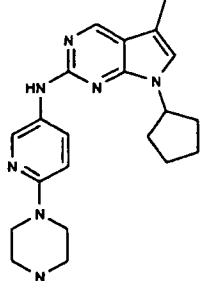
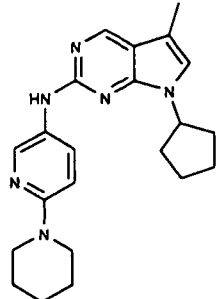
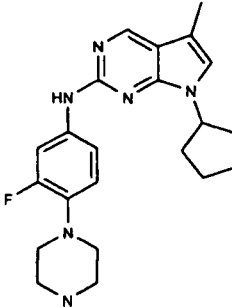
藉由重複實例 115 中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。

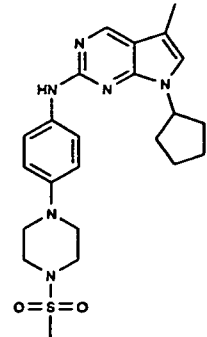
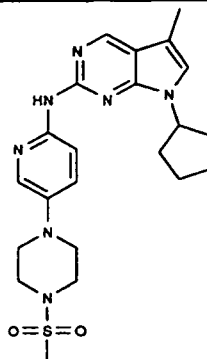
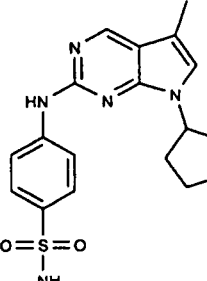
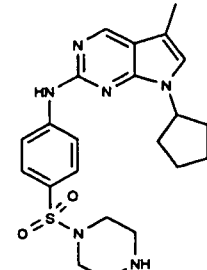
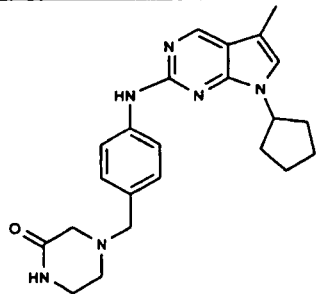
實例	結構	MS 實驗值 (M+1)
264		393.3
265		419.26
266		377.24
267		377.24

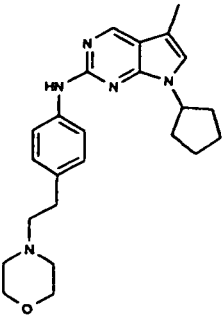
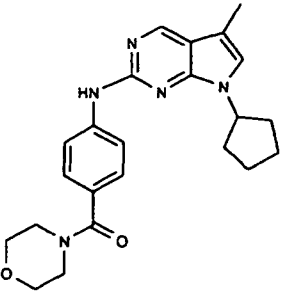
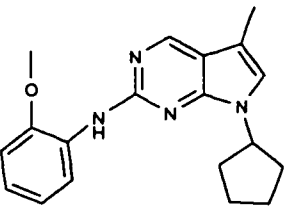
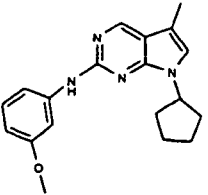
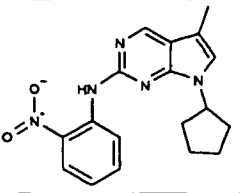
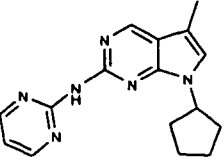
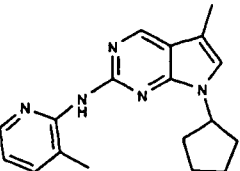
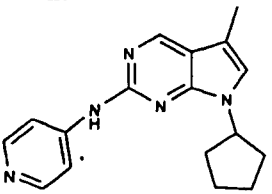
268		391.26
269		405.28
270		363.23
271		350.21
272		392.26
273		385

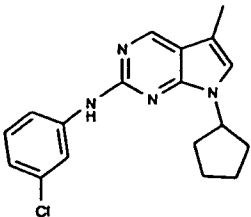
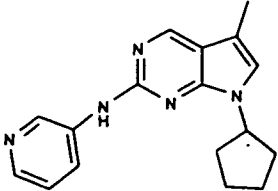
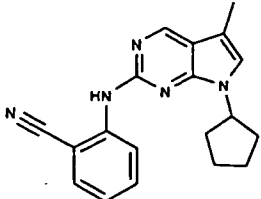
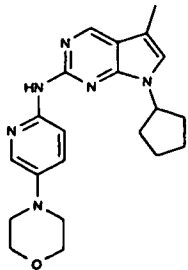
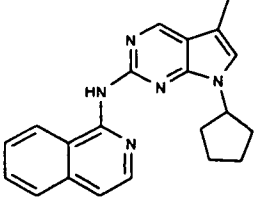
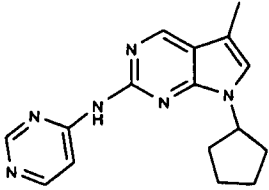
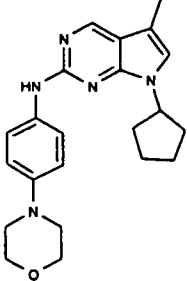
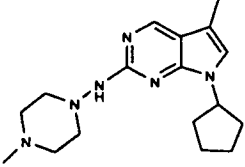


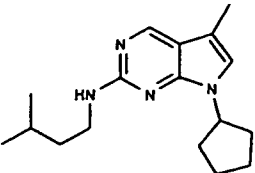
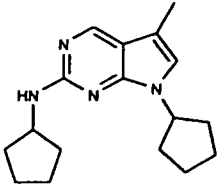
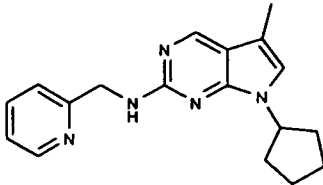
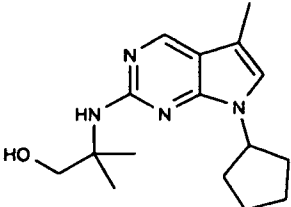
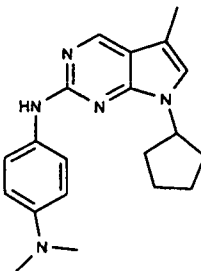
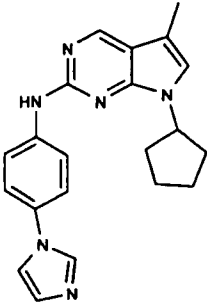
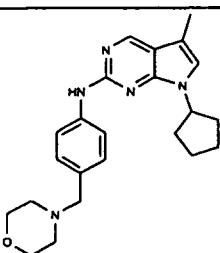
274		433.28
275		391.22
276		349.21
277		293.2
278		376.6
279		349.2

280		347.20
281		333.2
282		332.2
283		378.24
284		377.24
285		395

<p>286</p>		<p>455.17</p>
<p>287</p>		<p>456.1</p>
<p>288</p>		<p>372.07</p>
<p>289</p>		<p>441.21</p>
<p>290</p>		<p>405.24</p>

291		406.26
292		406.22
293		323.2
294		323.2
295		338.1
296		295.2
297		308.2
298		294.2

299		327.1
300		294.2
301		318.2
302		379.22
303		344.2
304		295.2
305		378.2
306		315.2

307		288.28
308		286.31
309		308.03
310		364.2
311		336.2
312		359.2
313		392.25

314		391.26
315		408.24
316		407.26
317		408.25
318		409.23
319		406.3

## 實例 320

(5-甲基-7-吡啶-2-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-(5-哌嗪-



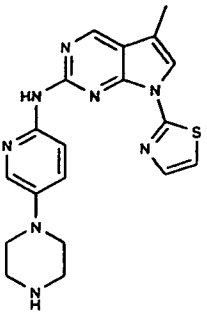
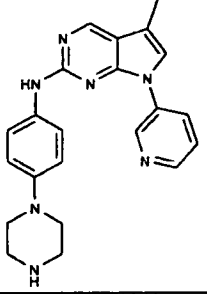
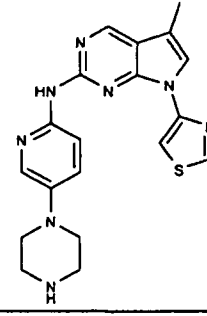
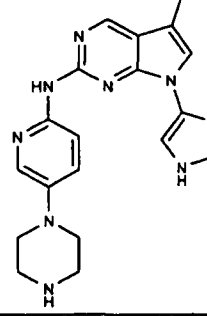
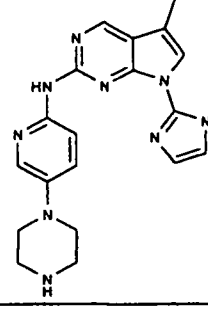


胺基環己烷(5.44 mg, 0.48 mmol)於1,4-二噁烷(7 mL)中之混合物於90°C下攪拌1.5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。乾燥有機層(無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且蒸發溶劑。藉由矽膠急驟層析法(梯度溶離乙酸乙酯：己烷0:1至1:4)純化粗產物以產生呈白色固體之2-氯-5-甲基-7-吡啶-2-基-7H-吡啶并[2,3-d]嘧啶(55%)。

在密封管裝置中在氮下於100°C下將2-氯-5-甲基-7-吡啶-2-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(15 mg, 0.06 mmol)、4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(20.5 mg, 0.075 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(2.8 mg, 0.0031 mmol)、BINAP(3.82 mg, 0.0061 mmol)、第三丁氧化鈉(8.84 mg, 0.092 mmol)與1,4-二噁烷(4 mL)之混合物加熱2.5 h。冷卻至室溫，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。乾燥有機層(無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且蒸發溶劑。將粗產物溶於DCM(2 mL)及TFA(添加0.5 ml)中。在室溫下攪拌溶液。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。乾燥有機層(無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且蒸發溶劑。藉由HPLC純化殘餘物以產生呈淺黃色固體之(5-甲基-7-吡啶-2-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基)-胺(27%，兩步驟)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.80-8.81(m, 2H), 8.51(s, 1H), 8.12(d, J=5.0 Hz, 1H), 8.0-8.11(m, 1H), 8.0(d, J=2.9 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.49(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.32(d, J=2.4 Hz, 1H), 3.04-3.06(m, 4H), 2.86-2.89(m, 4H), 2.32(s, 3H)。MS(ESI) m/z 387.09 [M+H]<sup>+</sup>。

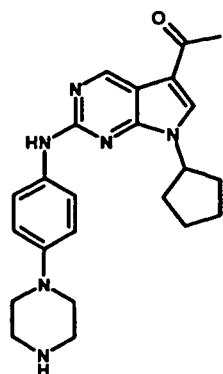
實例 321-325

藉由重複實例 320 中所述之程序，使用 2-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶及適當起始物質製備以下化合物。

實例	結構	MS 實驗值 (M+1)
321		393.16
322		386.11
323		393.03
324		376.04
325		366

## 實例 326

1-[7-環戊基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-乙酮



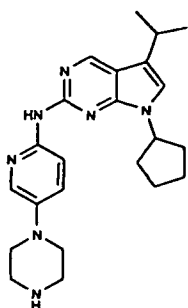
使用類似於製備實例 1 中產生之 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之方法自環戊胺及 5-溴-2,4-二氯嘧啶製備 2-氯-7-(環戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

將二氯甲烷(5 mL)中之 2-氯-7-(環戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(221 mg, 1.0 mmol)逐滴添加至氯化鋁(400 mg, 2.99 mmol)及乙醯氯(711  $\mu$ L, 10 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中。20 分鐘後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH 9-10 且用二氯甲烷萃取溶液。有機相經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮以獲得呈奶白色非晶形固體之 1-(2-氯-7-環戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙酮(255 mg, 97%)(97%)。 $^1\text{H-NMR}$  及 LCMS。

使用類似於製備實例 202 之方法自 1-(2-氯-7-環戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙酮及 4-(4-胺基苯基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備 1-[7-環戊基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-乙酮。 $[\text{M}+\text{H}^+]$  405.2。

## 實例 327

(7-環戊基-5-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基)-胺



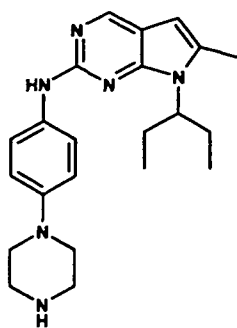
使用類似於製備實例325中產生之1-(2-氯-7-環戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙酮的方法自2-氯-7-(環戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶及2-氯丙烷製備2-氯-7-環戊基-5-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

使用類似於製備實例202之方法自2-氯-7-環戊基-5-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶及4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備(7-環戊基-5-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基)-胺。[MH<sup>+</sup>] 406.21

實例	結構	MS實驗值 (M+1)
328		391.26

## 實例 329

[7-(1-乙基-丙基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-哌嗪-1-基-苯基)-胺



將 (5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺 (0.5 g, 1.80 mmol) 於無水甲苯 (10 mL)、三丁基(1-丙炔基)-錫 (1.1 mL, 3.6 mmol) 及 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (41.5 mg, 0.036 mmol) 中之溶液添加至微波小瓶中。藉由使用微波於 120°C 下加熱反應 1 h。將反應混合物用 EtOAc 稀釋，用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在真空中濃縮。管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷 1:5) 純化產生 0.32 g (2-氯-5-丙-1-炔基-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺。

LCMS: 238.2 (M+H)<sup>+</sup>

將 (2-氯-5-丙-1-炔基-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺 (0.22 g, 0.92 mmol)、無水 DMF (3 mL) 及 CuI (53 mg, 0.27 mmol) 添加至微波小瓶中。藉由使用微波於 160°C 下加熱反應 1 h。將反應混合物用 EtOAc 稀釋，用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在真空中濃縮。管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷 1:4) 純化產生 43 mg 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-6-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶。

LCMS: 238.2 (M+H)<sup>+</sup>

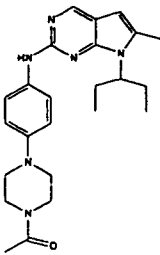
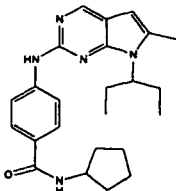
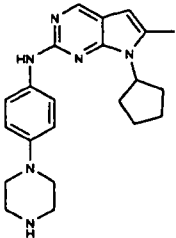
藉由重複實例 202 中所述之程序，使用 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-6-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶作為起始物質，獲得 [7-(1-乙基-丙基)-6-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶-2-基]-(4-哌

嗪-1-基-苯基)-胺。

LCMS: 379.1 (M+H)<sup>+</sup>

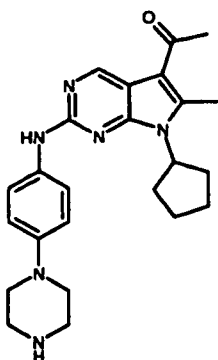
### 實例 330-332

藉由重複實例 329 中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。

實例	結構	MS 實驗值 (M+1)
330		421.4
331		406.3
332		377.1

### 實例 333

1-[7-環戊基-6-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-7H-吡咯并  
[2,3-d]嘓啶-5-基]-乙酮



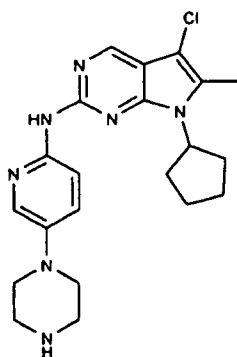
使用類似於製備實例328中產生之2-氯-7-(1-乙基-丙基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之方法自環戊胺及5-溴-2,4-二氯嘧啶製備2-氯-7-(環戊基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

使用類似於製備實例325中產生之1-(2-氯-7-環戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙酮的方法自2-氯-7-環戊基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶及乙醯氯製備1-(2-氯-7-環戊基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙酮。

使用類似於製備實例202之方法自1-(2-氯-7-環戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙酮及4-(4-胺基苯基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備1-[7-環戊基-6-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-乙酮。(MH+) 419.2

#### 實例 334

(5-氯-7-環戊基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-(4-哌嗪-1-基-苯基)-胺



將N-氯代丁二醯亞胺(0.4 M於DCM中，1.1當量)經1 h添加至2-氯-7-環戊基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(164 mg, 0.70 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物3天。將反應混合物用二氯甲烷稀釋且用飽和碳酸氫鈉水溶液接著用鹽水洗滌。濃縮有機相且藉由正相

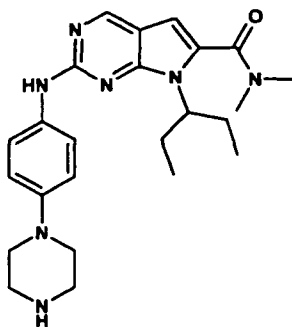
層析法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/庚烷) 純化粗產物以獲得 2,5-二氯-7-環戊基-6-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (158 mg, 84%)。

使用類似於製備實例 202 之方法自 2,5-二氯-7-環戊基-6-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶及 4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備 (5-氯-7-環戊基-6-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基)-(4-哌嗪-1-基-苯基)-胺。

(MH+) 412.2

### 實例 335

7-(1-乙基-丙基)-2-(4-哌嗪-1-基-苯基胺基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸二甲基醯胺



將  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (105 mg, 0.15 mmol) 及  $\text{CuI}$  (28 mg, 0.15 mmol) 接著  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.42 mL, 3 mmol) 添加至 (5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺 (420 mg, 1.5 mmol) 及 丙炔醛二乙醇縮乙醛 (0.32 mL, 2.25 mmol) 於 DMF (6 mL) 中之混合物中。將混合物脫氣，且在  $55^\circ\text{C}$  下加熱 16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/庚烷 5:95 至 40:60) 純化粗產物以產生 182 mg 呈淺棕色油狀之 [2-氯-5-(3,3-二乙氧基-丙-1-炔基)-嘧啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺。



LCMS: 326 (M+H)<sup>+</sup>

在周圍溫度下將THF (5 mL, 5 mmol)中1 N TBAF添加至[2-氯-5-(3,3-二乙氧基-丙-1-炔基)-嘓啶-4-基]-(1-乙基-丙基)胺(326 mg, 1 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中。將反應混合物於70°C下加熱2 h。冷卻後，在真空中濃縮混合物且藉由BIOTAGE管柱(EtOAc/庚烷5:5至40:60)純化以產生307 mg呈淺黃色油狀之2-氯-6-二乙氧基甲基-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶。

LCMS: 326 (M+H)<sup>+</sup>。

在周圍溫度下將濃鹽酸(0.2 mL)添加至[2-氯-6-二乙氧基甲基-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶(67 mg, 0.2 mmol)於1,4-二噁烷(0.7 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌30 min，接著用2 N NaOH水溶液及飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和。以EtOAc萃取混合物。將萃取物用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮以產生54 mg呈黃色固體之2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-甲醛。粗產物按現狀使用。

LCMS: 252 (M+H)<sup>+</sup>。

在室溫下將過硫酸氫鉀(820 mg, 1.33 mmol)添加至2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-甲醛(283 mg, 1.11 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌混合物5 h且用20% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液驟冷。攪拌10 min後，用1 N HCl水溶液酸化反應混合物(pH=5)。將混合物用二氯甲烷萃取，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空濃縮。過濾固體，用乙腈

洗滌，且在真空下乾燥以產生 130 mg 呈淺棕色固體之 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-甲酸。

LCMS: 268 (M+H)<sup>+</sup>。

在室溫下將二甲胺於 THF 中之 2 N 0.164 mL 溶液添加至 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-甲酸 (80 mg, 0.30 mmol)、BOP (159 mg, 0.36 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (0.078 mL, 0.45 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 3 h，用 1 N NaOH 水溶液驟冷，且用 EtOAc 萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中) 純化粗產物以產生 64 mg 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-甲酸二甲醯胺。

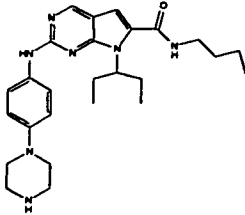
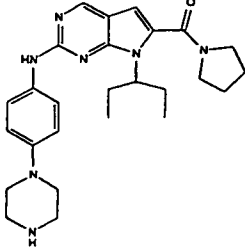
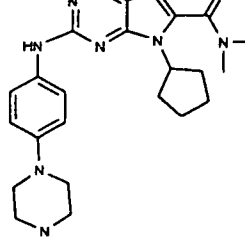
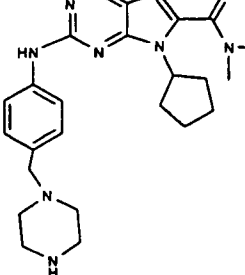
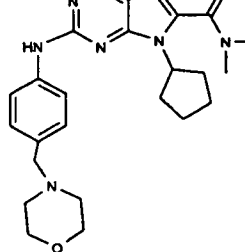
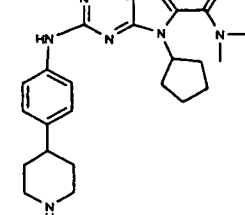
LCMS: 295.1 (M+H)<sup>+</sup>。

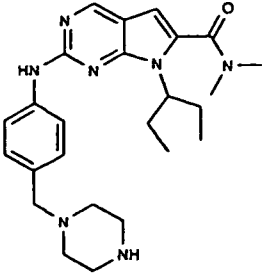
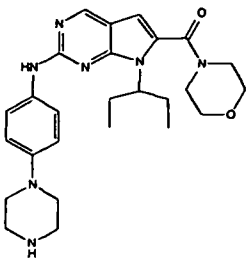
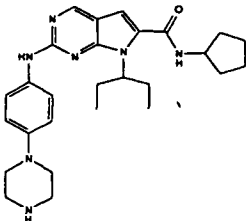
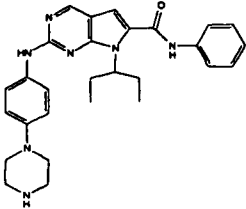
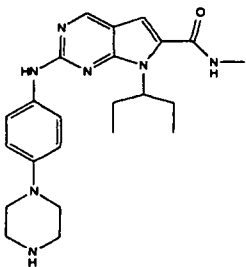
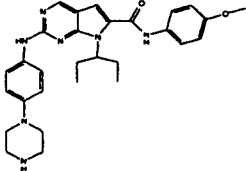
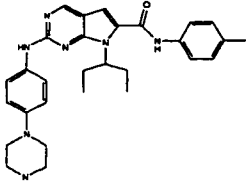
藉由重複實例 202 中所述之程序，使用 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-甲酸二甲基醯胺作為起始物質，獲得 7-(1-乙基-丙基)-2-(4-哌嗪-1-基-苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-甲酸二甲基醯胺。

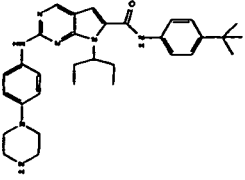
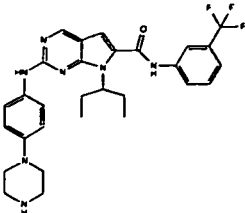
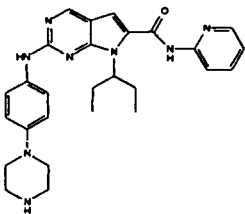
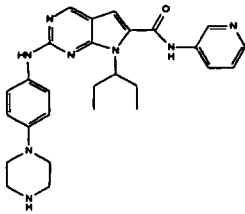
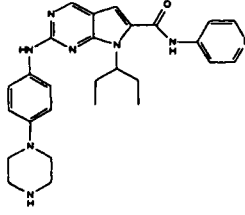
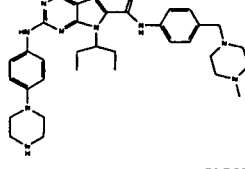
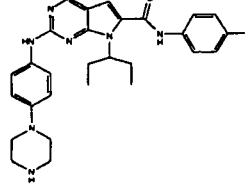
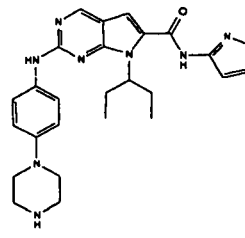
LCMS: 436.3 (M+H)<sup>+</sup>。

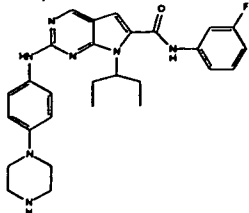
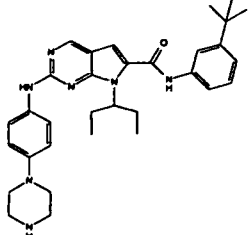
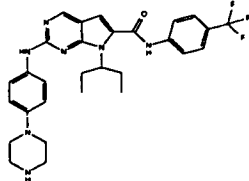
### 實例 336-359

藉由重複實例 335 中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。

實例	結構	MS實驗值 (M+1)
336		464.3
337		462.3
338		434.27
339		448.28
340		449.26
341		433.27

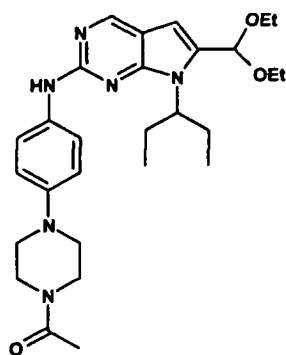
<p>342</p>		<p>450.30</p>
<p>343</p>		<p>478.3</p>
<p>344</p>		<p>476.3</p>
<p>345</p>		<p>484.3</p>
<p>346</p>		<p>422.2</p>
<p>347</p>		<p>514.3</p>
<p>348</p>		<p>498.3</p>

349		540.3
350		552.3
351		485.3
352		485.3
353		485.3
354		596.4
355		502.4
356		474.2

357		502.3
358		540.3
359		552.3

### 實例 360

1-(4-{4-[6-二乙氧基甲基-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮

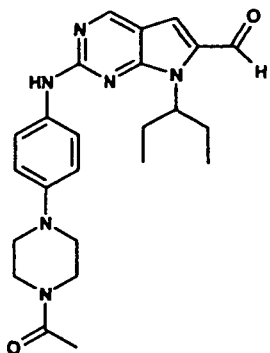


藉由重複實例 201 中所述之程序，使用 2-氯-6-二乙氧基甲基-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶作為起始物質，獲得 1-(4-{4-[6-二乙氧基甲基-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮。

LCMS: 509 (M+H)<sup>+</sup>

### 實例 361

2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛

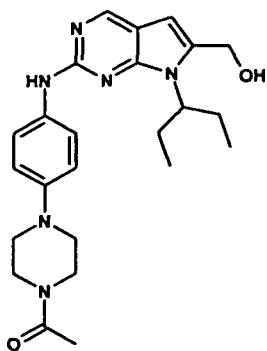


在周圍溫度下將 0.8 mL 濃鹽酸添加至 1-(4-{4-[6-二乙氧基甲基-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮 (0.178 g, 0.35 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2.8 mL) 中之溶液中。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 30 min。用 1 N NaOH 水溶液及飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中中和混合物，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。萃取物用鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在減壓下濃縮以產生 160 mg 呈黃色固體之 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛。

LCMS: 435 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 362

1-(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-6-羥甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮

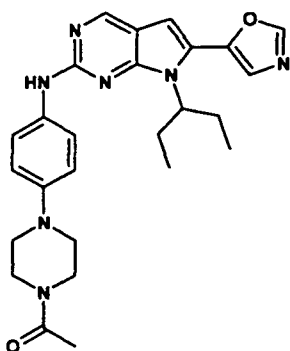


將  $\text{NaBH}_4$  (3.5 mg, 0.092 mmol) 添加至 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛 (20 mg, 0.046 mmol) 於 MeOH (1 mL) 中之溶液中。攪拌反應混合物 1 h 且在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生 15 mg 1-(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-6-羥甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮。

LCMS: 437.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 363

1-(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-6-噁唑-5-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮



將對甲苯磺醯基脲 (16 mg, 0.08 mmol) 及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (29 mg, 0.21 mmol) 添加至 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-

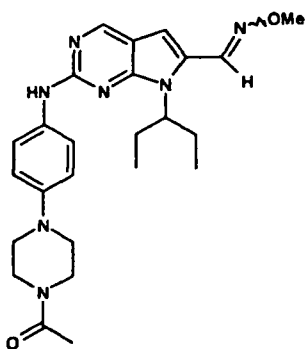


(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛 (30 mg, 0.07 mmol) 於 MeOH (1 mL) 中之溶液中。將反應混合物在回流下加熱 1.5 h 且在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗產物以產生 21 mg 呈淺棕色固體之 1-(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-6-噁唑-5-基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮。

LCMS: 474.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 364

1-{4-(4-[7-(1-乙基-丙基)-6-{1-甲氧基亞胺基-乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基)-哌嗪-1-基}-乙酮



將 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛 (25 mg, 0.057 mmol)、甲氧胺鹽酸鹽 (20 mg, 0.22 mmol) 及 6 N HCl (0.03 mL) 於 EtOH (1 mL) 中之混合物在周圍溫度下攪拌 6 h。

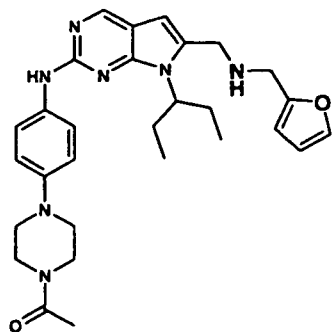
將混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液驟冷，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。萃取物用鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，且在減壓下濃縮以產生粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物以產生 12 mg 呈亮黃色固體之 1-{4-(4-[7-(1-乙基-丙基)-6-{1-甲氧基亞胺基-乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基)-哌嗪-1-基}-

乙酮。

LCMS: 464 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 365

1-{4-[4-(7-(1-乙基-丙基)-6-[[呋喃-2-基甲基]-胺基]-甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酮

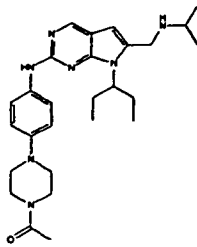
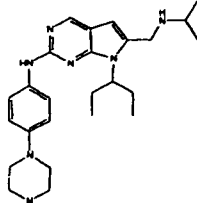
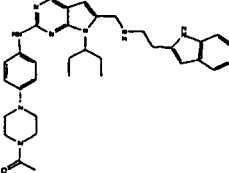
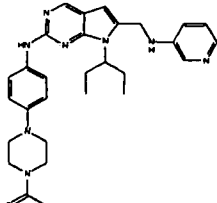
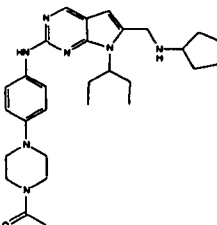
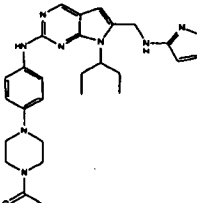
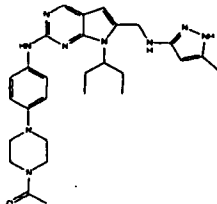


將呋喃胺(0.03 mL, 0.35 mmol)、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (45 mg, 0.21 mmol)及乙酸(1 mL)添加至2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(30 mg, 0.07 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中。攪拌反應混合物16 h且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生20 mg呈淺黃色固體之1-{4-[4-(7-(1-乙基-丙基)-6-[[呋喃-2-基甲基]-胺基]-甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酮。

LCMS: 516.3 (M+H)<sup>+</sup>。

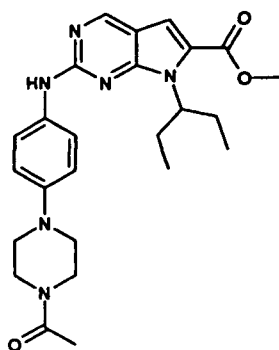
### 實例 366-372

藉由重複實例 365 中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。

實例	結構	MS實驗值 (M+1)
366		478.6
367		436.4
368		579.4
369		513.3
370		504.3
371		503.3
372		516.6

## 實例 373

2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯



將(三甲基矽烷基)重氮甲烷(0.07 mL之2.0 M於己烷中)添加至2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(13 mg, 0.049 mmol)於MeOH (0.5 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌2 h且在真空中濃縮以產生13 mg 2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯。粗產物按現狀使用。

LCMS: 282.2 (M+H)<sup>+</sup>。

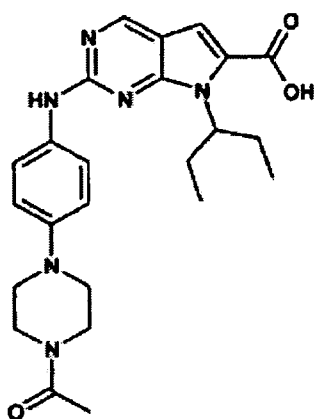
將2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(13 mg, 0.046 mmol)於1,4-二噁烷(0.6 mL)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(2.2 mg, 0.0023 mmol)、Xantphos (2.7 mg, 0.046 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22.5 mg, 0.069 mmol)中之溶液添加至1-[4-(4-胺基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮(12.1 mg, 0.055 mmol)於1,4-二噁烷(0.5 mL)中之溶液中。將混合物脫氣，且在100°C下加熱3 h。使混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，且經由矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化粗產物以產生8.6 mg呈淺白色固體之2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-

基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯。

LCMS: 465.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 374

2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

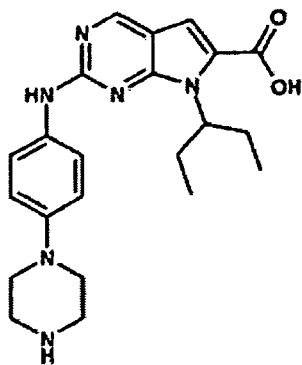


將 2 N LiOH 水溶液 (0.5 mL) 添加至 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯 (19 mg, 0.041 mmol) 於 MeOH (1.5 mL) 中之溶液中。將反應混合物隔夜攪拌且在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生 13.6 mg 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸。

LCMS: 451.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 375

7-(1-乙基-丙基)-2-(4-哌嗪-1-基-苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

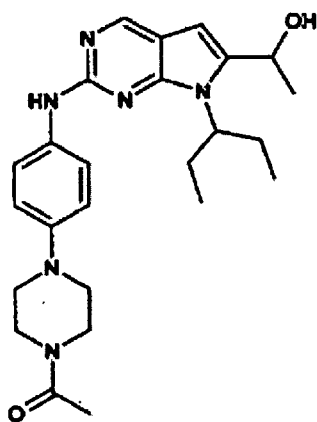


將 2 N LiOH 水溶液 (1 mL) 添加至 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸甲酯 (16 mg, 0.034 mmol) 於 THF (1.5 mL) 中之溶液中。攪拌反應混合物 36 h 且在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生 9.4 mg 7-(1-乙基-丙基)-2-(4-哌嗪-1-基-苯基胺基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸。

LCMS: 409.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 376

1-(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-6-(1-羥基-乙基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮



將 3-丁炔-2-醇 (0.19 mL, 2.37 mmol) 及 三乙胺 (0.44 mL,

3.16 mmol)添加至(5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(0.44 g, 1.58 mmol)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.11 g, 0.16 mmol)及CuI (0.03 g, 0.16 mmol)於DMF (14 mL)中之混合物中。將反應混合物在55°C下攪拌16 h, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋, 經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析法(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷1:3)純化產生0.23 g呈微黃色油狀之4-[2-氯-4-(1-乙基-丙胺基)-嘓啶-5-基]-丁-3-炔-2-醇。

LCMS: 268 (M+H)<sup>+</sup>。

將1 M TBAF (4.3 mL)添加至4-[2-氯-4-(1-乙基-丙胺基)-嘓啶-5-基]-丁-3-炔-2-醇(0.23 g, 0.85 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中。將反應混合物在回流下攪拌16 h, 用水稀釋, 用EtOAc萃取。萃取物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析法(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷1:3)純化殘餘物以提供0.12 g 1-[2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基]-乙醇。

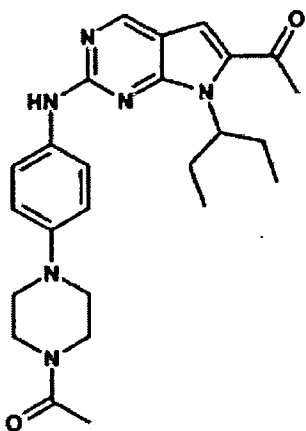
LCMS: 268 (M+H)<sup>+</sup>。

藉由重複實例65中所述之程序, 使用1-[2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基]-乙醇作為起始物質, 獲得1-(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-6-(1-羥基-乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮。

LCMS: 451.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 377

1-[2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基]-乙酮



將戴絲-馬丁高碘烷 (242 mg, 0.5 mmol) 添加至 1-[2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-基]-乙醇 (61 mg, 0.2 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 中之溶液中。將反應混合物攪拌 1 h，用 10%  $\text{NaS}_2\text{O}_3$  : 飽和  $\text{NaHCO}_3$  (1:1) 之水溶液驟冷，且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。萃取物用水及鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷 1:3) 純化殘餘物以產生 58 mg 1-[2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-基]-乙酮。

LCMS: 266 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

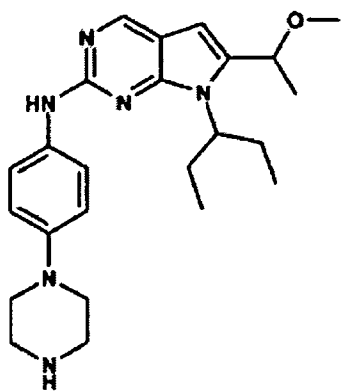
藉由重複實例 201 中所述之程序，使用 1-[2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-基]-乙酮作為起始物質，獲得 1-[2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-基]-乙酮。

LCMS: 449.4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

### 實例 378

[7-(1-乙基-丙基)-6-(1-甲氧基-乙基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-(4-哌嗪-1-基-苯基)-胺



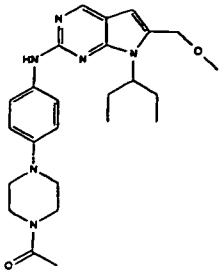
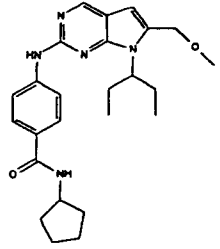
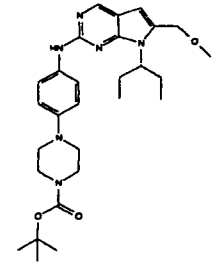
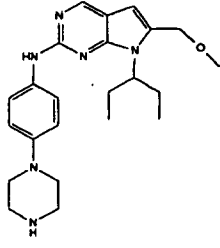


將二噁烷(1 mL)中4 N HCl添加至1-(4-{4-[7-(1-乙基-丙基)-6-(1-羥基-乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮(19 mg, 0.042 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中。將反應混合物於60°C下攪拌2 h。將混合物負載於固相萃取管柱(吸附劑: 苯磺酸)上, 用MeOH洗滌, 用EtOAc:MeOH:Et<sub>3</sub>N (1:1:0.05)溶離, 在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生10 mg [7-(1-乙基-丙基)-6-(1-甲氧基-乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(4-哌嗪-1-基-苯基)-胺。

LCMS: 423.4 (M+H)<sup>+</sup>。

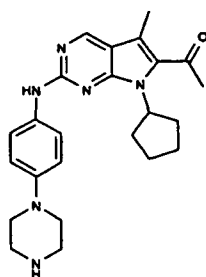
#### 實例 379-382

藉由重複實例378中所述之程序, 使用適當起始物質獲得以下化合物。

實例	結構	MS實驗值 (M+1)
379		451.3
380		436.3
381		509.4
382		409.3

## 實例 383

(7-環戊基-6-異丙烯基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-(4-哌嗪-1-基-苯基)-胺



使用類似於製備實例 137 中產生之(5-溴-2-氯-嘧啶-4-

基)-(1-乙基丙基)胺的方法自環戊胺及5-溴-2,4-二氯嘧啶製備(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)環戊胺。

將DMF (50 mL)中之氯化鋰(153.7 mg, 3.616 mmol)及乙酸鉀(887.12 mg, 9.03 mmol)添加至(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)環戊胺(1 g, 3.616 mmol)溶液中。將溶液脫氣且用N<sub>2</sub>回充。添加乙酸鈹(II)(40.6 mg, 0.18 mmol)，且將溶液脫氣且用氮回充三次。添加3-戊炔-2-醇(1.0 mL, 10.8 mmol)且將反應溶液於120°C下加熱5小時。LC-MS分析表明起始物質不存在及形成一對幾何異構體。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物，用水稀釋且用乙酸乙酯EtOAc萃取三次。合併有機層，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑且使用矽膠層析法(30%乙酸乙酯/70%己烷)純化粗物質以產生呈灰白色粉末之1-(2-氯-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-乙酮(150 mg, 14.8%)。[M+H]<sup>+</sup>=280.07。

使用類似於實例376之合成中針對1-[2-氯-7-(1-乙基-丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-乙酮所述之程序，藉由戴斯-馬丁高碘烷氧化1-(2-氯-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-乙醇來製備1-(2-氯-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-乙酮。[M+H]<sup>+</sup>=278.03。

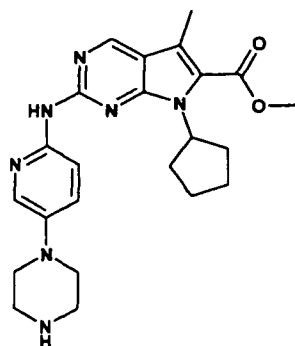
將1-(2-氯-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-乙酮(40 mg, 0.144 mmol)、1-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮(37.9 mg, 0.172 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6.7 mg, 0.007 mmol)、BINAP (9.15 mg, 0.014 mmol)及NaOtBu (20.7 mg, 0.216 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液脫氣且用氮回充三次。將反應混合物加熱至80°C，歷時2小時。冷卻至室

溫後，添加水且用乙酸乙酯萃取反應混合物三次。合併有機層，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑且藉由製備型HPLC純化粗物質以提供1-{2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基}-乙酮(16 mg, 24%)。[M+H]<sup>+</sup>=461.13。

將HCl (2 mL, 2 M於二噁烷中)逐滴添加至1-{2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基}-乙酮(12 mg, 0.026 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中。將溶液加熱至回流，歷時2 h。蒸發溶劑且在HPLC上純化粗產物以產生呈黃色固體之(7-環戊基-6-異丙烯基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基)-(4-哌嗪-1-基-苯基)-胺的TFA鹽(7 mg, 42%)。[M+H]<sup>+</sup>=419.17。

#### 實例 384

7-環戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-甲酸甲酯



將(5-溴-2-氯-嘓啶-4-基)環戊胺(8 g, 28.93 mmol)、氯化鋰(1.23 g, 28.9 mmol)、碳酸鉀(10 g, 72 mmol)及乙酸鈮(324.68 mg, 1.45 mmol)於DMF(300 mL)中之溶液脫氣且用氮回充三次。添加甲基-2-丁炔酸酯(8.5 mL, 87 mmol)且將反應溶液於120°C下加熱5 h。LC-MS表明兩種幾何異構體

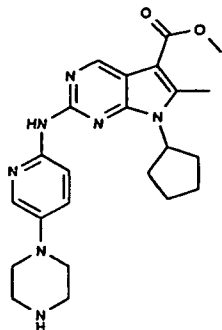
形成且無起始物質殘留。冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾溶液，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。合併有機層，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑且使用矽膠層析法 (~20% 乙酸乙酯 / 80% 己烷) 純化粗產物以產生呈黃色固體之 2-氯-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸甲酯 (2.11 g, 25%)。[M+H]<sup>+</sup>=294.04。

將 2-氯-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸甲酯 (110 mg, 0.374 mmol)、4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (114.66 mg, 0.412 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17.144 mg, 0.02 mmol)、Xantphos (21.67 mg, 0.037 mmol) 及碳酸鉍 (183 mg, 0.562 mmol) 於二噁烷中 (5 mL) 之混合物脫氣且用氮回充三次。將反應混合物加熱至 100°C，歷時 4 h。添加水且用乙酸乙酯萃取溶液三次。合併有機層，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑且將粗產物溶於少量乙酸乙酯中。白色固體沉澱且過濾以產生呈白色固體之 2-[5-(4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸甲酯 (35 mg, 17%)，其無需進一步純化用於下一步驟。[M+H]<sup>+</sup>=536.35。

將 TFA (2 mL) 逐滴添加至 2-[5-(4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸甲酯 (35 mg, 0.065 mmol) 於 DCM (8 mL) 之溶液中。在室溫下攪拌溶液 2 小時。蒸發溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗物質以產生呈黃色固體之 7-環戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸甲酯 (32 mg, 74%)。[M+H]<sup>+</sup>=436.2458。

**實例 385 :**

7-環戊基-6-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸甲酯



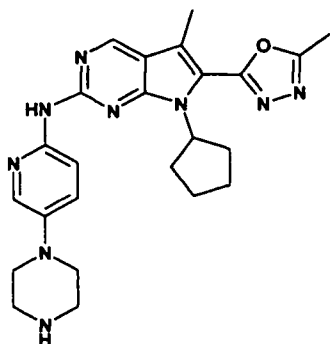
使用製備合成實例384之程序中產生之其幾何異構體2-氯-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯所示的程序製備2-氯-7-環戊基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸甲酯。

使用類似於製備實例384 7-環戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯所給出之程序自2-氯-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯製備7-環戊基-6-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸甲酯。

$[M+H]^+ = 436.25$ 。

**實例 386**

[7-環戊基-5-甲基-6-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基)-胺



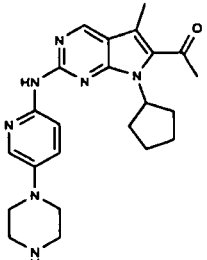
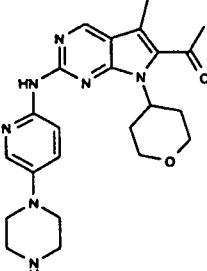
將氫氧化鋰(39.2 mg, 0.93 mmol)於水(15 mL)中之溶液添加至2-[5-(4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(250 mg, 0.467 mmol)(如合成實例384之程序中所述來製備)於MeOH/H<sub>2</sub>O/DCM (70 mL)中之懸浮液中。將反應混合物加熱至回流，歷時4小時。使反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。使用飽和檸檬酸水溶液將所得溶液酸化至pH~3。蒸發溶液且藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈黃色固體之2-[5-(4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(105 mg, 53%)。[M+H]<sup>+</sup>=522.3

將乙醯肼(34.09 mg, 0.46 mmol)及二異丙基乙胺(121 μl, 0.693 mmol)於無水DMF (5 mL)中之溶液添加至12 2-[5-(4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(120 mg, 0.23 mmol)、HBTU (130.9 mg, 0.345 mmol)及HOAt (46.97 mg, 0.345 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下隔夜攪拌。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑且藉由製備型HPLC純化粗產物以產生呈黃色固體之4-{6-[6-(N'-乙醯基-胍基羰基)-7-環戊基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(120 mg, 75.4%)。[M+H]<sup>+</sup>=578.32。

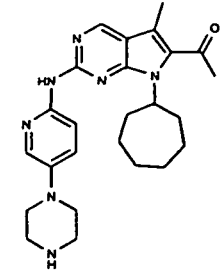
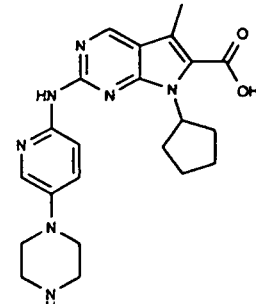
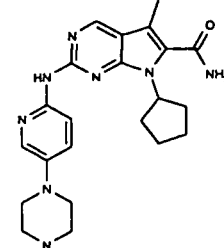
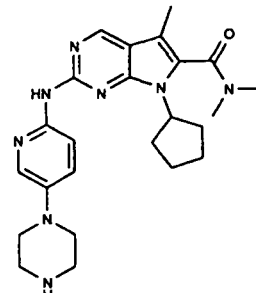
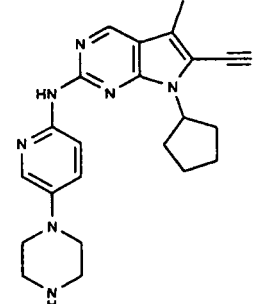
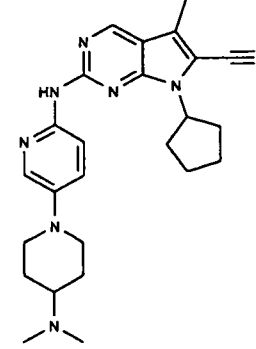
將4-{6-[6-(N'-乙醯基-胍基羰基)-7-環戊基-5-甲基-7H-吡

咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-基}-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.139 mmol)與多聚磷酸(20 mL)之混合物加熱至120°C, 歷時1 h。用冰水浴中之冷水稀釋反應混合物且用6 N氫氧化鈉溶液中中和至pH~8。用乙酸乙酯萃取水溶液三次。合併有機層, 用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑且用MeOH洗滌粗產物以產生呈黃色固體之[7-環戊基-5-甲基-6-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基)-胺(28 mg)。藉由製備型HPLC純化甲醇溶液以產生呈黃色固體之[7-環戊基-5-甲基-6-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基)-胺之TFA鹽(20 mg)。 $[M+H]^+=460.2572$ 。

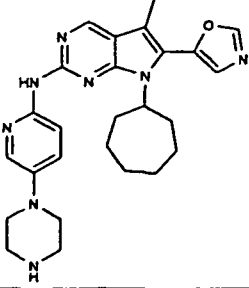
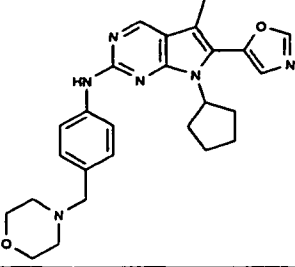
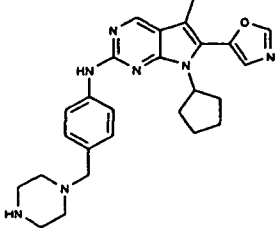
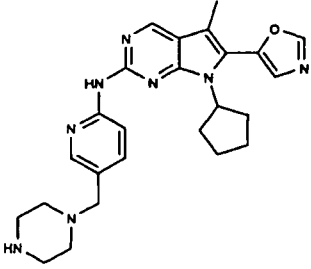
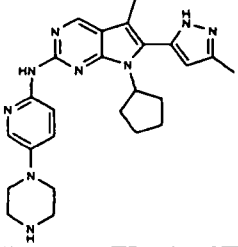
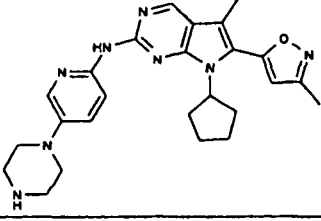
使用類似於合成實例383-386中所述之方法及合成唑雜環中所用之標準合成方法, 適當選擇起始物質製備實例387-408。

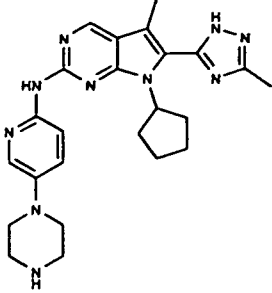
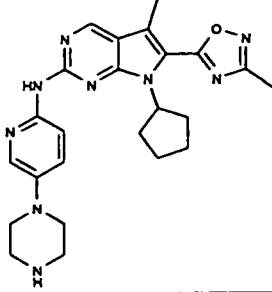
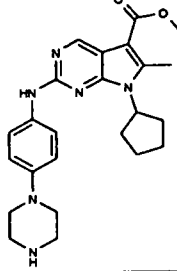
實例	結構	MS 實驗值 (M+1)
387		420.25
388		436



389		448.3
390		422.23
391		421.25
392		449.28
393		403.24
394		待測

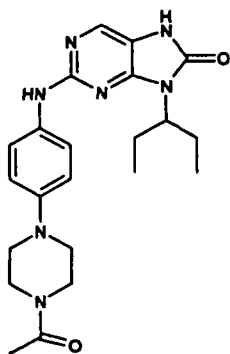
<p>395</p>		<p>待測</p>
<p>396</p>		<p>待測</p>
<p>397</p>		<p>333.2</p>
<p>398</p>		<p>444.25</p>
<p>399</p>		<p>445.25</p>

400		473.3
401		459.25
402		458.26
403		459.26
404		458.23
405		459.26

406		459.27
407		460.26
408		435.25

## 實例 409

2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-嘌呤-8-酮



在 0°C 下將 1-乙基丙基胺 (1.3 mL, 11.3 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (2.7 mL, 15.5 mmol) 添加至 2,4-二氯-5-硝基-嘓啶 (2 g, 10.3 mmol) 於無水 EtOH (20 mL) 中之溶液中。將反應混合物攪拌 8 h 且在真空中濃縮。用 EtOAc 溶解殘餘物，用

飽和  $\text{NaHCO}_3$  及鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，且在真空中濃縮。以管柱層析法 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /己烷 1:3) 純化產生 1.5 g (2-氯-5-硝基-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺。

LCMS: 245.1 (M+H)<sup>+</sup>

在周圍溫度下將氯化錫(II)(2.3 g, 12.3 mmol)及濃鹽酸(1 mL)添加至(2-氯-5-硝基-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(1 g, 4.1 mmol)於無水  $\text{EtOH}$  (50 mL)中之溶液中。將反應加熱至  $80^\circ\text{C}$ ，歷時 1 h 且用 1 N  $\text{NaOH}$  於  $0^\circ\text{C}$  下中止。用  $\text{EtOAc}$  萃取混合物，用鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，且在真空中濃縮以產生 0.5 g (2-氯-5-胺基-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺。粗產物按現狀使用。

LCMS: 215.2 (M+H)<sup>+</sup>

將粗(2-氯-5-胺基-嘓啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(0.5 g, 2.3 mmol)及無水  $\text{DMF}$  (15 mL)接著 1,1'-羰基二咪唑(1.1 g, 7.0 mmol)添加至微波小瓶中。密封小瓶且在  $100^\circ\text{C}$  下微波加熱 10 min。用  $\text{EtOAc}$  稀釋反應混合物，用水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，且在真空中濃縮。以管柱層析法 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /己烷 1:1) 純化產生 0.3 g 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-噻吩-8-酮。LCMS: 241.1 (M+H)<sup>+</sup>

將 1-[4-(4-胺基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮(105 mg, 0.5 mmol)添加至 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-噻吩-8-酮(95 mg, 0.4 mmol)及  $\text{TsOH}$  (1.6 mL, 0.2 M 於 1,4-二噁烷中)於  $\text{DMF}$  (0.25 mL)中之混合物中。將反應混合物密封於微波反應器中且於  $140^\circ\text{C}$  下加熱 30 min。將混合物用  $\text{EtOAc}$  稀

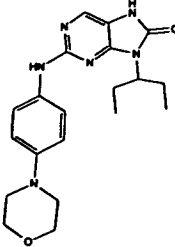
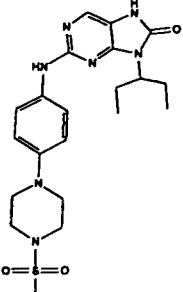
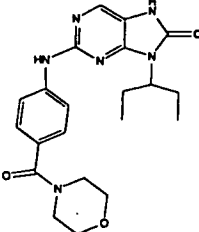
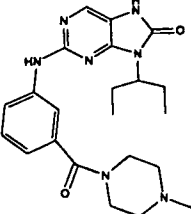
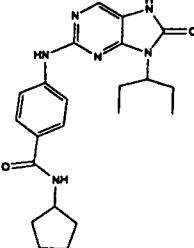
釋，且用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及鹽水洗滌。有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗產物以產生 52 mg 呈棕色固體之 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-嘌呤-8-酮。

LCMS: 424.2 (M+H)<sup>+</sup>

### 實例 410-418

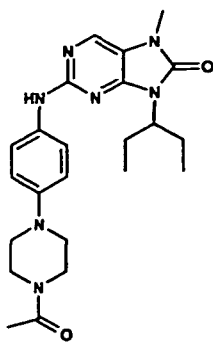
藉由重複實例 x1 中所述之程序，使用適當起始物質獲得以下化合物。

實例	結構	MS實驗值 (M+1)
410		395.5
411		382.2
412		438.2
413		383.2

414		383.2
415		460.2
416		411.2
417		424.2
418		409.2

### 實例 419

2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-9-(1-乙基-丙基)-7-  
 甲基-7,9-二氫-嘌呤-8-酮



將碘化甲烷 (21  $\mu$ L, 0.41 mmol) 及 NaH (50% 分散於礦物油中, 22 mg, 0.46 mmol) 添加至 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-嘍呤-8-酮 (100 mg, 0.41 mmol) 於無水 DMF (2 mL) 中之溶液。攪拌反應 1.5 h。用冰水驟冷反應混合物且用 EtOAc 萃取。萃取物經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空中濃縮以產生粗 104 mg 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7-甲基-7,9-二氫-嘍呤-8-酮。粗產物按現狀使用。

LCMS: 255.1 (M+H)<sup>+</sup>

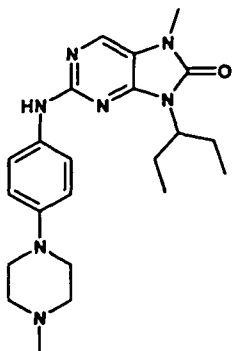
將 1-[4-(4-胺基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮 (105 mg, 0.5 mmol) 添加至 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7-甲基-7,9-二氫-嘍呤-8-酮 (102 mg, 0.4 mmol) 及 TsOH (1.6 mL, 0.2 M 於 1,4-二噁烷中) 於 DMF (0.25 mL) 中之混合物中。將反應混合物密封於微波反應器中且於 140°C 下加熱 30 min。將混合物用 EtOAc 稀釋, 且用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及鹽水洗滌。有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗產物以產生 50 mg 2-[4-(4-乙醯基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-嘍呤-8-酮。

LCMS: 437.6 (M+H)<sup>+</sup>

#### 實例 420



9-(1-乙基-丙基)-7-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7,9-二氫-嘌呤-8-酮

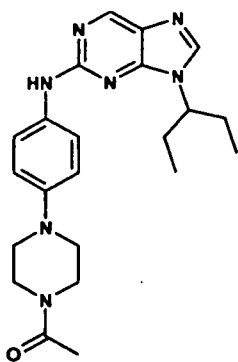


藉由重複實例x11中所述之程序，使用適當起始物質獲得9-(1-乙基-丙基)-7-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基胺基]-7,9-二氫-嘌呤-8-酮。

LCMS: 409.5 (M+H)<sup>+</sup>

#### 實例 421

1-(4-{4-[9-(1-乙基-丙基)-9H-嘌呤-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮



將原甲酸三乙酯 (3.8 mL, 23 mmol) 及 TsOH (0.88 g, 2 mmol) 添加至 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-7,9-二氫-嘌呤-8-酮 (0.5 g, 2.3 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中。將反應隔夜攪拌。用冰水驟冷反應混合物且用 EtOAc 萃取之。萃取物經

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。急驟層析法(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷 1:3)純化產生 0.39 g 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-9H-嘌呤。

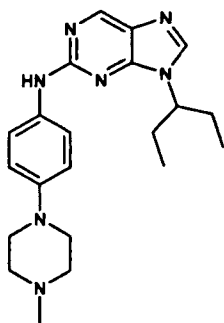
LCMS: 225.1 (M+H)<sup>+</sup>

將 1-[4-(4-胺基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮 (105 mg, 0.5 mmol) 添加至 2-氯-9-(1-乙基-丙基)-9H-嘌呤 (90 mg, 0.4 mmol) 及 TsOH (1.6 mL, 0.2 M 於 1,4-二噁烷中) 於 DMF (0.25 mL) 中之混合物中。將反應混合物密封於微波反應器中且於 140°C 下加熱 30 min。將混合物用 EtOAc 稀釋，且用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及鹽水洗滌。有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗產物以產生 40 mg 1-(4-{4-[9-(1-乙基-丙基)-9H-嘌呤-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酮。

LCMS: 407.5 (M+H)<sup>+</sup>

#### 實例 422

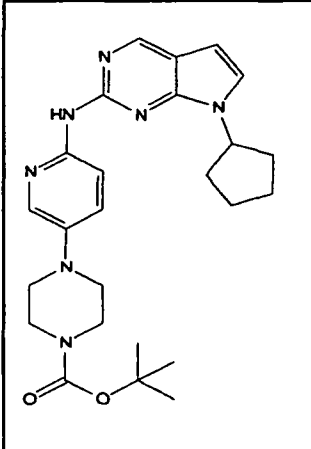
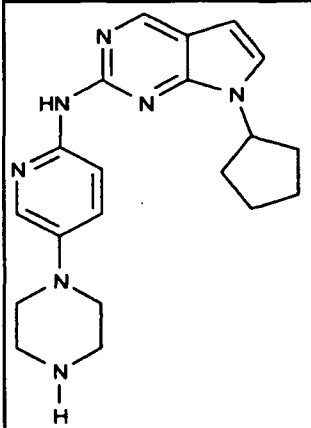
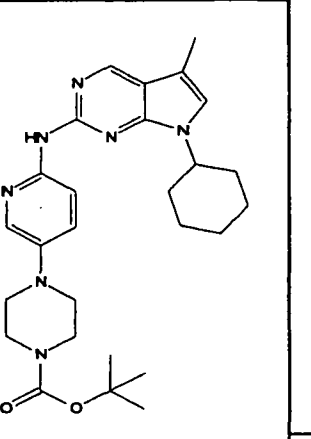
[9-(1-乙基-丙基)-9H-嘌呤-2-基]-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺

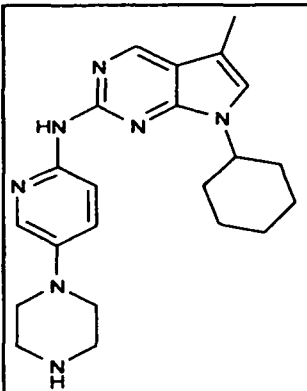
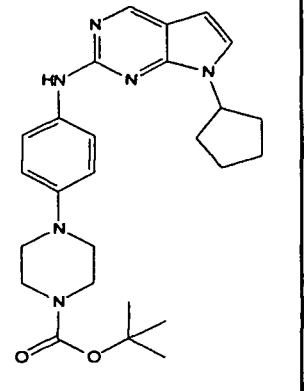
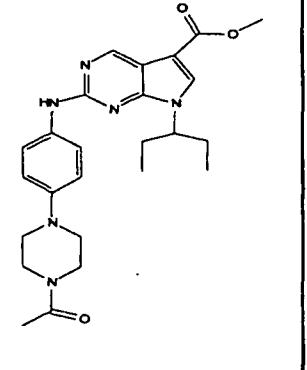


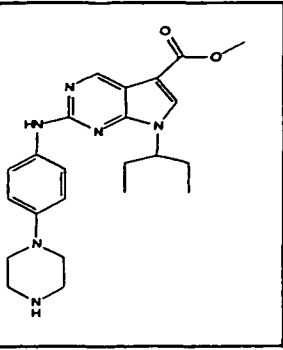
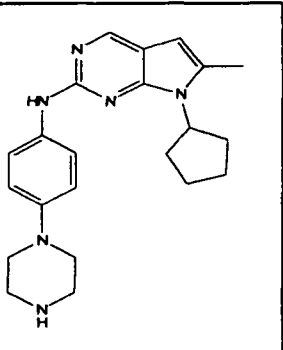
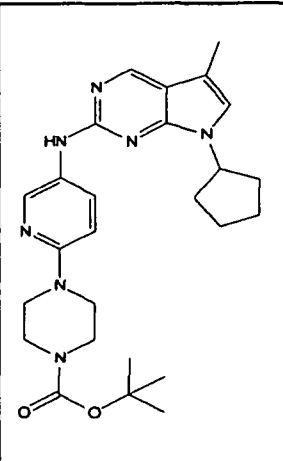
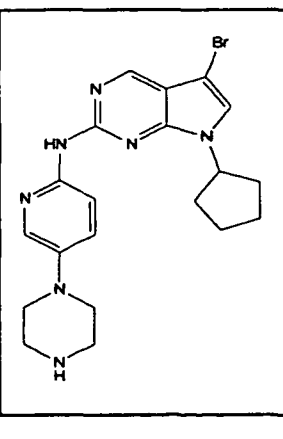
藉由重複實例 x13 中所述之程序，使用適當起始物質獲得 [9-(1-乙基-丙基)-9H-嘌呤-2-基]-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺。

LCMS: 379.5 (M+H)<sup>+</sup>。

使用如上所述之物質及方法亦可產生以下化合物實例。

結構	實例編號	MS
	423	464
	424	364
	425	492.3075

	<p>426</p>	<p>392.2561</p>
	<p>427</p>	<p>463.2818</p>
	<p>428</p>	

	<p>429</p>	
	<p>430</p>	<p>377.1</p>
	<p>431</p>	<p>478.2925</p>
	<p>432</p>	<p>442.1345</p>

	<p>433</p>	<p>398.1864</p>
	<p>436</p>	<p>486.22</p>
	<p>437</p>	<p>385.2</p>
	<p>438</p>	<p>391.2605</p>

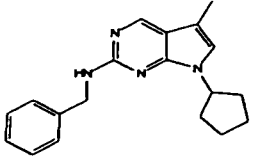
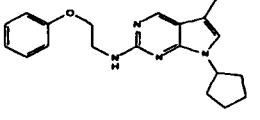
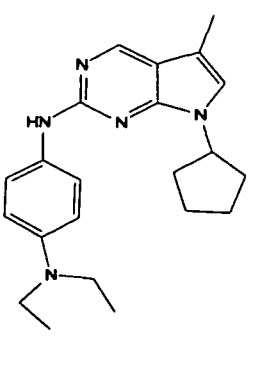
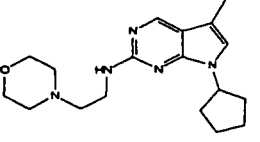
	<p>439</p>	<p>491.3114</p>
	<p>440</p>	<p>406.21</p>
	<p>442</p>	
	<p>443</p>	

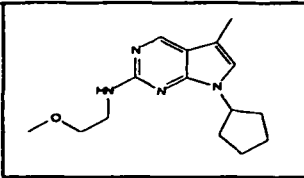
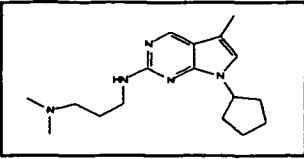
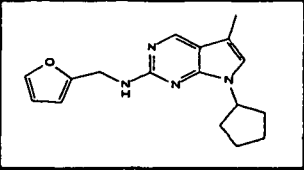
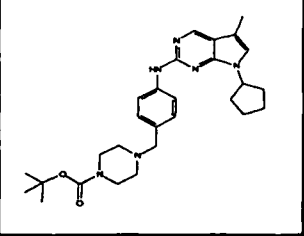
	<p>444</p>	<p>422.2306</p>
	<p>445</p>	<p>522.283</p>
	<p>446</p>	<p>471</p>



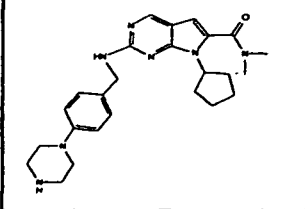
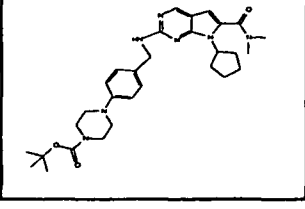
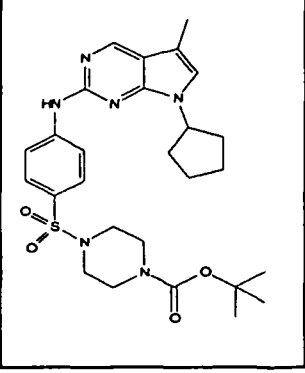
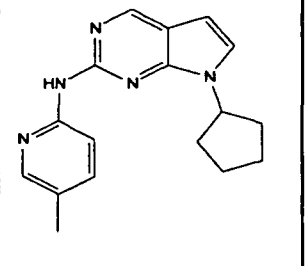
	<p>447</p>	<p>387.04</p>
	<p>448</p>	<p>521.298</p>
	<p>449</p>	
	<p>450</p>	<p>578.3204</p>

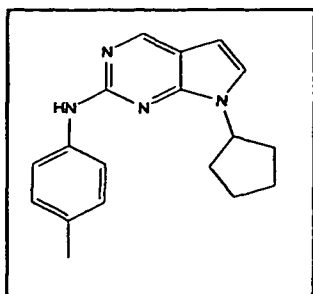
	<p>451</p>	<p>549.3301</p>
	<p>452</p>	
	<p>453</p>	
	<p>454</p>	

	455	
	456	
	457	
	458	

	<p>459</p>	
	<p>460</p>	
	<p>461</p>	
	<p>462</p>	<p>491.3124</p>

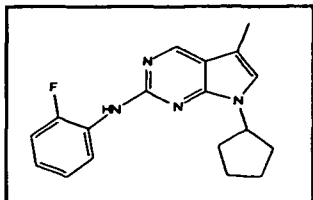
	<p>463</p>	<p>534.32</p>
	<p>464</p>	<p>548.34</p>
	<p>465</p>	<p>550.3506</p>
	<p>466</p>	<p>323.19</p>

	<p>467</p>	<p>448.28</p>
	<p>468</p>	<p>548.34</p>
	<p>469</p>	<p>541.2626</p>
	<p>434</p>	<p>294.1718</p>



435

293.1757



441

### 生物活性

細胞因子及某些生長因子結合至其各自受體激發使STAT家族成員磷酸化之傑納斯激酶的活化。經磷酸化之STAT分子二聚合且移動至核子，在核子中其結合DNA且引發反應基因之轉錄。細胞因子/生長因子受體之路徑下游之抑制劑對若干適應症具有治療潛能。已發展針對JAK-3及JAK-2之酶檢定以鑑別T細胞選擇性抑制劑。使用兩種酶之激酶域的GST融合構築體且經生物素標記之含酪胺酸之肽用作底物。以鎳標記之抗磷酸化酪胺酸抗體(Eu-PT66)為能量供體及抗生蛋白鏈菌素-別藻藍蛋白結合物(SA-APC)作為能量受體來定量此肽藉由各自激酶進行之磷酸化。該檢定已以384孔格式建立。

在JAK LANCE™檢定中，在緩衝液中與化合物及ATP一起培育經生物素標記之肽。磷酸化反應在添加JAK激酶後開始。在室溫下培育後，用EDTA停止反應且藉由添加抗

生蛋白鏈菌素-別藻藍蛋白及鎊標記之抗磷酸化酪胺酸抗體來偵測產物。使用 EnVision Reader. Exc: 320 nm, Em, 供體: 615 nm及Em, 受體: 665 nm以時差式 60 s之延遲及 100 s之窗口來量測信號。

使用此等檢定所獲得之本發明化合物的資料展示於表 A 及 B 中。

為測試本發明化合物之 CDK4 活性，可利用基於 ELISA 之檢定，其中酶為經純化之活性 CDK4/週期素-D1 激酶複合物且底物為經純化之視網膜胚細胞瘤 (Rb) 蛋白。活性 CDK4/週期素-D1 激酶複合物在絲胺酸 780 殘基上磷酸化 Rb 底物，且接著經由對磷酸化位點特異之抗體偵測經磷酸化之 Rb/S780。抑制 CDK4 激酶活性之化合物抑制檢定之信號輸出。使用此檢定所獲得之本發明化合物之資料展示於表 C 中。

為測試本發明化合物之 CDK2 活性，CDK2 檢定為螢光偏振檢定，其中酶為經純化之活性 CDK2/週期素-A 激酶複合物且底物為源自組蛋白 H1 之經合成之肽。此檢定利用來自 Molecular Devices 之 IMAP 技術。活性 CDK2/週期素-A 複合物磷酸化與 TAMRA 標記結合之肽底物。接著藉由與 TAMRA 標記相互作用以誘發高螢光偏振之含金屬分子辨認磷酸化位點。抑制 CDK2 激酶活性之化合物抑制檢定之螢光輸出。使用此檢定獲得之本發明化合物之資料展示於表 C 中。

#### **p-pRb/S780 ELISA 細胞檢定**



在4°C下用稀釋於DPBS(磷酸鹽緩衝生理食鹽水)中之50 µl 1 µg/mL的全部磷酸化之視網膜胚細胞蛋白(pRb)抗體(4H1 Cell Signaling 9309L)隔夜塗佈Maxisorp培養盤(Nunc 442404)。次日，用TBST (Pierce 37535)中之Superblock阻斷培養盤1小時至隔夜-在該段時間內更換阻斷一次。將細胞以50-60%融合塗於100 µl完全培養基(培養基含有胎牛血清(Gibco 1600-044)、2 mM L-麩醯胺酸(Gibco 25030)及1%盤尼西林(Penicillin)/鏈黴素(Gibco 15140-122))中之96孔盤(Corning 3585)內且在37°C下及5% CO<sub>2</sub>下之潮濕腔室中隔夜生長。將化合物(DMSO中)稀釋於培養基中以產生濃度自110 µM變化至0.027 µM的7點稀釋系列化合物。將10 µl經稀釋之化合物添加至細胞中，其中細胞上之最終濃度係自10 µM變化至0.002 µM。在37°C下及5% CO<sub>2</sub>下之潮濕腔室中處理細胞達24 h。化合物培育後，用每孔40 µL溶胞緩衝液(50 mM Tris-HCL pH 7.5 (Invitrogen 15567-027)、120 mM NaCl (Promega V4221)、1 mM EDTA (Gibco 15575-038)、6 mM EGTA (Fisher 02783-100)、1% Nonidet P40 (Fluka R02771))溶解細胞。在4°C下將培養盤置於Titerplate震盪機(Labline 4625型)上5分鐘以溶解細胞。溶解後，將10 µl細胞溶胞物及50 µl 1×PBS/10% Superblock (Gibco 10010及Pierce 37535)添加至經預塗及經阻斷之Maxisorp培育盤的各孔中且使其在Oribtron Rotator II (Boekel Industries Model 260250)上於室溫下結合2小時。接著使用裝備有Biostack之Biotek盤洗滌機使用1×TBST

(Teknova T9201)洗滌3次。不抽出最終洗滌物。藉由在紙巾上拂去及輕敲來移除最終洗滌物。將ppRbS780抗體(Cell Signaling 9307L)以1:1000倍稀釋於1×PBS/10% Superblock (Gibco 10010及Pierce 37535)中且添加50 µl至各孔。接著將培養盤在Oribtron Rotator II (Boekel Industries Model 260250)上培育1小時。接著如前所述洗滌培養盤。將山羊抗家兔HRP (Promega W401B)以1:2500倍稀釋於1×PBS/10% Superblock (Gibco 10010及Pierce 37535)中且添加50 µl至各孔。接著將培養盤在Oribtron Rotator II上培育30分鐘。隨後如前所述洗滌培養盤。接著將50 µl Ultra TMB ELISA (Pierce 34028)添加至各孔中。將培養盤培育5-20分鐘直至形成藍色。接著將50 µl 2 M硫酸(Mallinckrodt 2468-46)添加至各孔中以停止反應。在Spectramax Plus (Molecular Devices)上讀取450 nm下各培養盤之吸光率。此檢定結果概述於表E中。

### **BrdU檢定**

來自Roche Diagnostic之細胞增殖ELISA BrdU(比色)套組(Cat.#: 11647229001, 9115 Hague Road, Indianapolis, IN 50414)用於此檢定中。簡言之，細胞以RMPI 1640培養基中50-60%融合塗於96孔盤中。次日，將細胞用所要濃度範圍內之化合物處理且接著在37°C下及5% CO<sub>2</sub>下之潮濕腔室中培育24 h。藉由套組提供方案後，用BrdU標記劑標記細胞2 h，且接著在室溫下用200 µL FixDenat固定30 min。將100 µL抗BrdU抗體添加至細胞中且在室溫下培育2 h。接

著用每孔 200  $\mu$ L PBS 洗滌此等細胞 3 次，且接著每孔添加 100  $\mu$ L 顯色溶液。培育 5-10 min 後，使用 Spectramax Plus (Molecular Devices) 在 370 nm 下讀取吸光率。此檢定之結果概述於表 E 中。

表 E

實例編號	CDK4 ELISA 檢定 IC <sub>50</sub> [ $\mu$ mol I-1]	CDK4 HTRF / IC <sub>50</sub> [ $\mu$ mol I-1]	CDK2cyA IMAP/ IC <sub>50</sub> [ $\mu$ mol I-1]	hCDK1/B/IC <sub>50</sub> [ $\mu$ mol I-1]
201			<10	
201A	<10		<1	
205	<10		<10	
206	>10		>10	
207	<10		>10	
208	<10		<10	
209	<10		<10	
210	>10			
211	<10		<10	
212	<10		<1	
213	<10		<1	
214	<10		>10	
215	>10			
216	<10		<10	
265	<10		<10	
266		<1	<10	<10
266A	<1	<1	<10	<10
267	<10	<10	>10	>10
217	>10			
218	>10			
263	>10		>10	
269	<10		>10	
264	>10		>10	
423	>10			
424	>10	<1	>10	
252	>10		>10	
253	<10		<10	
254	>10		<1	

330	>10			<1
255	>10		<10 >10	
269			>10	
319	>10			
360	>10		>10	
361		<1	<1	<1
362	>10			<1
274			>10	
270			>10	
271		<10	>10	
331	>10			<1
329	>10			<1
426		<10	<1 >10	
275		8 >10	>10	
379	>10		<10 >10	
380	>10		<10	
381	>10	>10		
382	>10		<1	<10
427	>10	>10		
364	>10		<1	<10
256		<10	<1	<10
276		<10 >10	>10	
373		<10	<10	<10
280		<10 >10	>10	
375		<1	<1	<1
374		<1	<1	<1
428	>10			
383		<1	<1	<1
429	>10			
257		<10		<10
387		<1	<1	10
430		<1	<1	<1
326	>10		10	
333	<10		10	10
219		<10	<10	<10
220	>10	>10		
221		<10	<10	<10
222		<10	<10	<10
223		<10	<10 >10	
224	>10	>10		
225		<1	<1	<10
226		<10	<10 >10	

227		<10	<10	
228		<10	<10	
229		<10		
230		<1	<10	
231		<1	>10	
232		<1	<1	
376		<1	<10	
377		<1	<1	
398		<1	<1	<1
234		<10	>10	
235		<10	>10	
399		<1	<10	
399A		<1	<10	<10
399C		<1	>15	<10
432	>10		>10	
433		<1	>10	
283		<10	>10	
285		<10	<10	
258	>10		<10	
202		<1	<10	
434	>10		>10	
435	>10		<10	
261	>10		<10	
262	>10		<10	
385	>10		>10	
408	>10		>10	
273	>10		>10	
437		<10	>10	
236		<10	<1	
237		<10	<10	
438		<10	<10	
238		<1	<10	<10
384		<1	>10	
239		<1	<10	<1
440		<10	>10	
320		<10	>10	
240		<1	<10	
241		<10	<10	
242		<1	<10	
388		<10	>10	
246		<1	<1	
321		<10	>10	

287		10	>10	
404		<1	>10	
405		<10	>10	
243		<1	<1	
244		<1	<1	
245		<1	<1	
378		<1	<10	
441		10	>10	
336		<10	>10	
337		<10	>10	
442		10	<10	
443		10	>10	
363		<1	<1	
247		<1	<1	<1
335		<1	<10	
343		<10	>10	
344		<10	>10	
444		<1	>10	
446		10	<10	
286		<10	<10	
447		10	>10	
345		<1	<10	
345A	<1		<10	<1
288		<10	<1	
322		<10	>10	
293		10	>10	
334		<1	>10	
248		<1	<10	
249		<10	<10	
366		<10	<10	
367		<10	<10	
294		10	<10	
295		10	>10	
296		10	>10	
297		10	>10	
299		10	<10	
300		<10	<1	
301		10	>10	
298		<10	<1	
346		<1	<10	<10
250		<1	<1	<1
303	>10		>10	>10

304		>10	>10	>10
391		<1	>10	>10
305		>10	<10	<10
406		<1	>10	>10
368		<1	<1	<10
449		<10	<10	<10
369		<10	<10	<10
370		<10	<10	<10
371		<10	<10	<1
372		<10	<1	<10
232		>10	>10	>10
306		>10	>10	>10
324		<1	>10	>10
325		<10	>10	>10
389		<1	<10	>10
400		<1	<1	<1
386		<1	<10	<10
386A		<1	>10	<10
277		>10	>10	>10
278		<10	>10	>10
312		<10	<10	<10
392		<10	<10	>10
279		<1	<10	<10
393		<1	<10	<10
407		<1	<10	<10
302		<10	>10	>10
457		>10	>10	>10
311		<10	>10	>10
313		<1	<10	<10
347		<1	>10	>10
348		<1	>15	>15
349		<10	>15	>15
350		<1	>15	>10
782		<1	>15	<10
351		<1	<10	<10
352		<1	>10	<10
353		<1	>15	>15
282		>10	>15	>15
284		>10	>15	>15
462		<10	>15	>15
354		<10	>15	>15
314		<1	<10	<10

356		<1	<10	<10
357		<1	<10	<10
358		<1	>15	>15
359		<1	<10	<10
397		<1	>15	>15
281		<10	<10	<10
401		<1	<1	<1
402	<1		<1	<1
315		<1	<1	<10
315A		<1	<10	<10
316		<1	<1	<10
463		<1	<10	<10
338	<1		<10	<10
339		<1	>10	>10
340		<1	<10	<10
290		<1	<10	<10
465		<1	<10	<10
291		<1	>10	<10
341		<1	>10	<10
342		<1	<10	<10
292		<10	<10	<10
403		<1	<10	<10
466		<10	<10	<10
467		<10	>15	>15
468	>10		>15	>15
394		<1	>10	>15
395	<1		<1	<1
396	<1		<1	<1

### 等效物

熟習此項技術者應認可或能僅使用常規實驗確定本文所述之特定實施例及方法的眾多等效物。該等等效物意欲涵蓋於以下申請專利範圍中。

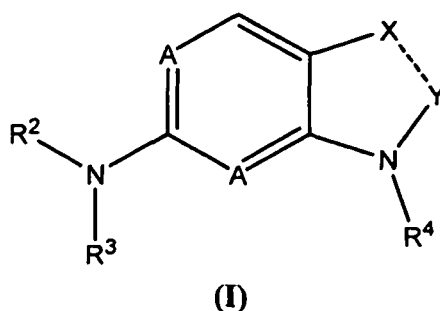
### 以引用的方式併入

因此，本文所引用之所有專利、公開之專利申請案及其他文獻的全部內容以全文引用之方法明確併入本文中。



## 十、申請專利範圍：

## 1. 一種式I化合物：

102年02月06日 修正  
對照頁(本)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

虛線表示雙鍵；

A為N；

$R^2$ 為氫且 $R^3$ 選自由下列基團組成之群：氫、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、經取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基、經取代之 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基及經取代之雜芳基；

$R^4$ 係選自由下列基團組成之群：氫、支鏈 $C_1$ - $C_5$ 烷基、經苯基取代之支鏈 $C_1$ - $C_5$ 烷基及 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

X為 $CR^{11}$ ，且Y為 $CR^{12}$ ；

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$ - $C_3$ 烷基；且

$R^{12}$ 為 $-BC(O)NR^{13}R^{14}$ ；其中B為一鍵、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或支鏈 $C_1$ - $C_3$ 烷基；其中 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各獨立選自由下列基團組成之群：氫、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、經取代之烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基及經取代之雜芳基；其中

術語芳基包括可包含0至4個雜原子之5員及6員單環芳基，術語芳基亦包括多環芳基且亦可與非芳族之脂環或雜環稠合或橋接；

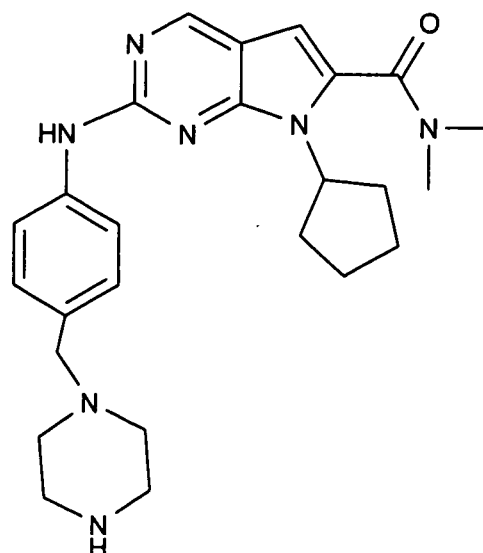
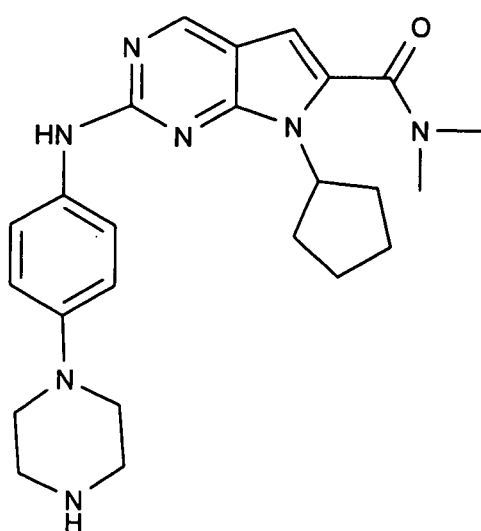
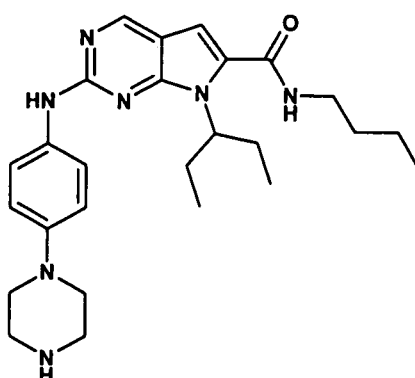
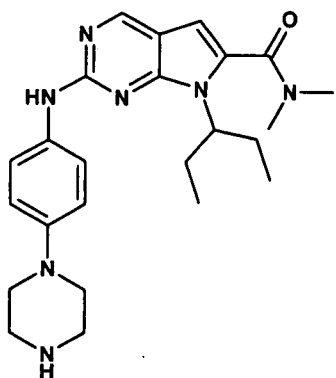
術語雜芳基表示各環中具有最多為7個原子之穩定單環或雙環，其中至少一環為芳族環且含有1至4個選自由O、N及S組成之群之雜原子；

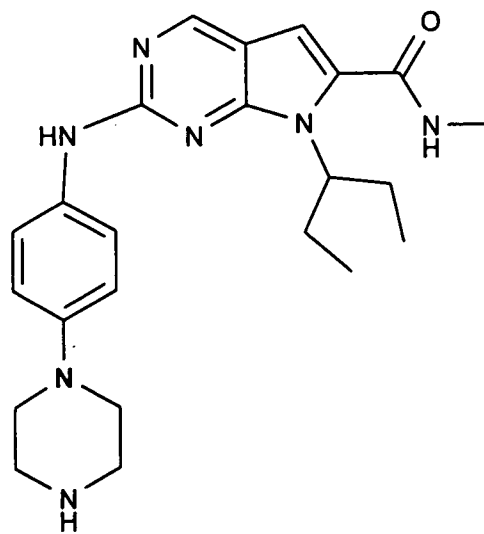
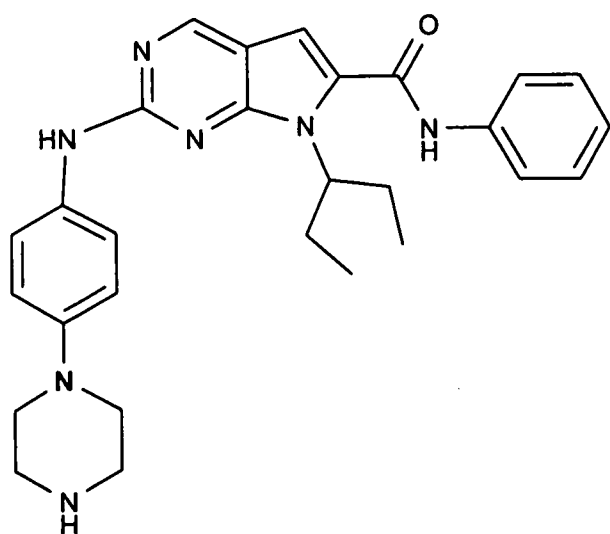
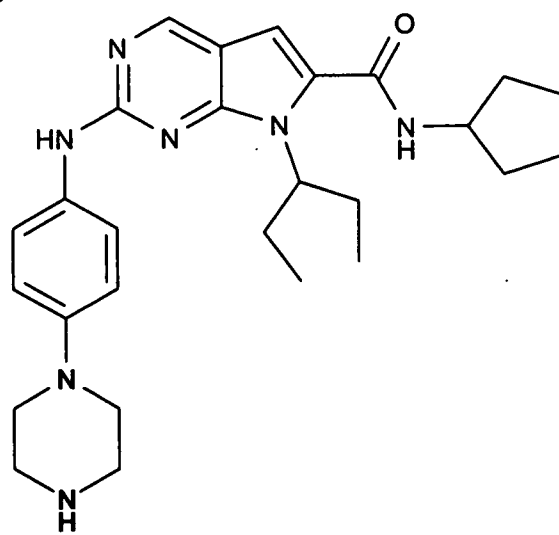
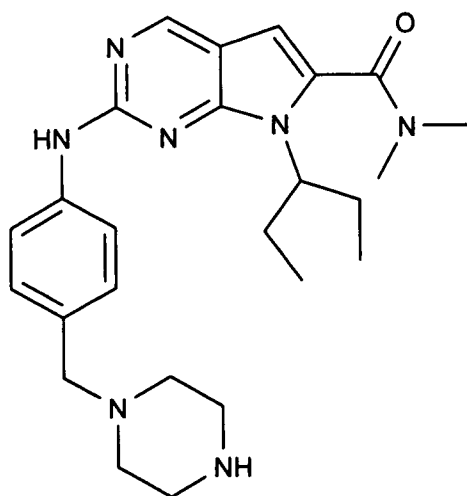
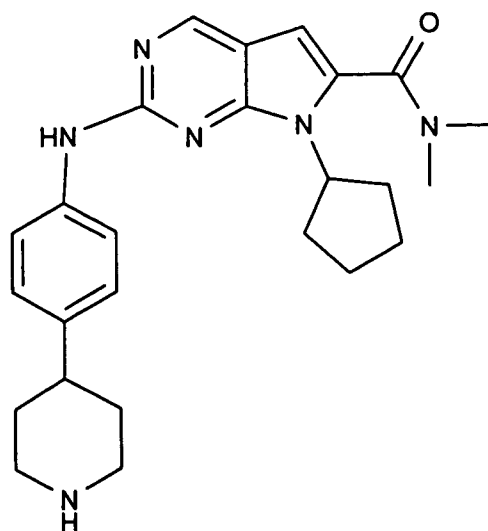
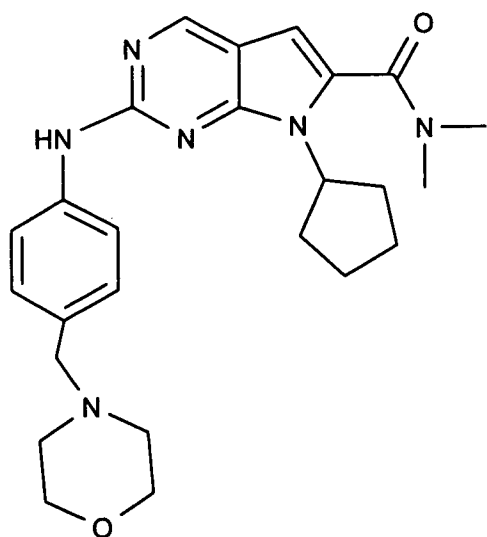
術語雜環基意謂含有1至4個選自由O、N及S組成之群之雜原子的5至10員芳族或非芳族雜環，且包括雙環基團、二氫及四氫基團。

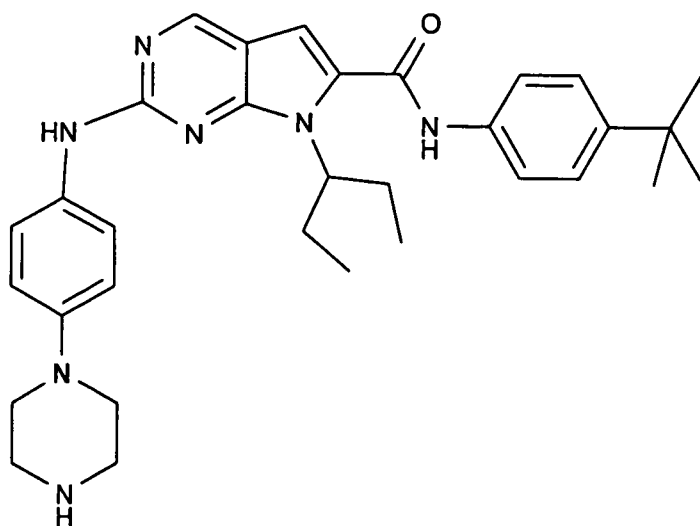
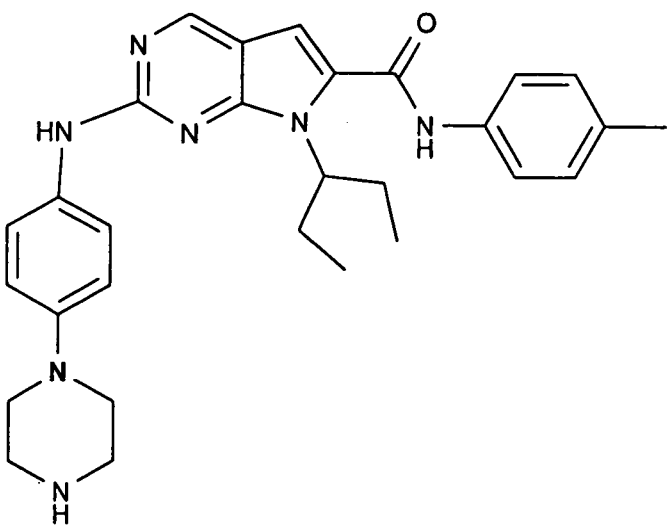
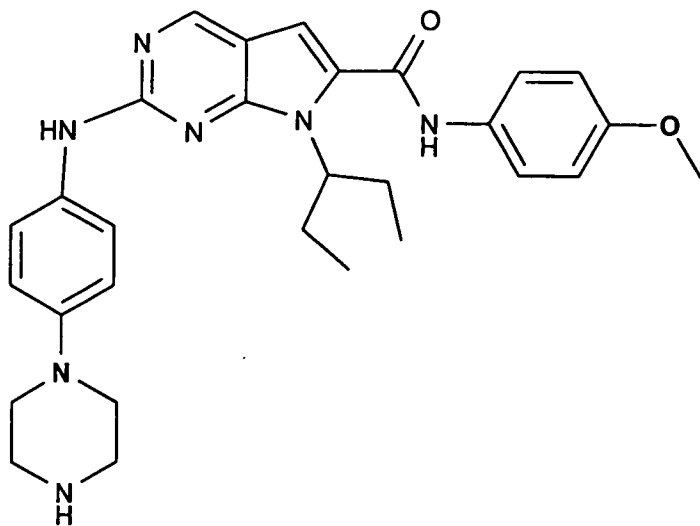
2. 如請求項1之化合物，其中 $R^4$ 為 $C(H)(CH_2CH_3)_2$ 、 $C(H)(CH_2CH_3)Ph$ 、 $CH_2CH_3$ 、環丙基、環戊基或環己基。
3. 如請求項1之化合物，其中 $R^3$ 為芳基，其進一步經鹵素、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $R^{15}$ -胺、 $R^{15}$ -雜環或 $R^{15}$ -雜芳基一或多次獨立取代，其中 $R^{15}$ 為一鍵、 $C(O)$ 、 $N(H)C(O)$ 、 $N(H)SO_2$ 、 $OC(O)$ 或 $(CH_2)_{1-4}$ ，其中 $(CH_2)_{1-4}$ 基團可由O、 $N(CH_3)$ 或 $N(H)$ 中斷。
4. 如請求項3之化合物，其中該芳基為苯基。
5. 如請求項1之化合物，其中 $R^3$ 為苯基，該苯基進一步經氟、甲氧基、二乙胺、 $R^{15}$ -哌嗪基、 $R^{15}$ -嗎啉基、 $R^{15}$ -哌啶基、 $R^{15}$ -三唑基、 $R^{15}$ -苯基、 $R^{15}$ -吡啶基、 $R^{15}$ -哌嗪基、 $R^{15}$ -吡唑基、 $R^{15}$ -吡咯啶基或 $R^{15}$ -咪唑基一或多次獨立取代，其中該哌嗪基、嗎啉基、哌啶基、三唑基、苯基、吡啶基、哌嗪基、吡唑基、吡咯啶基或咪唑基可經

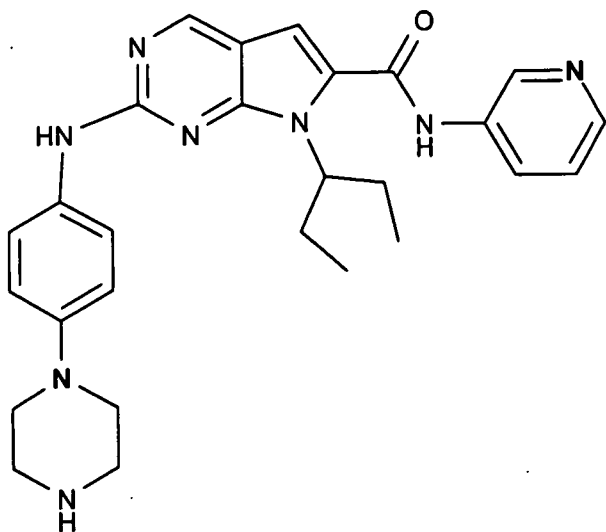
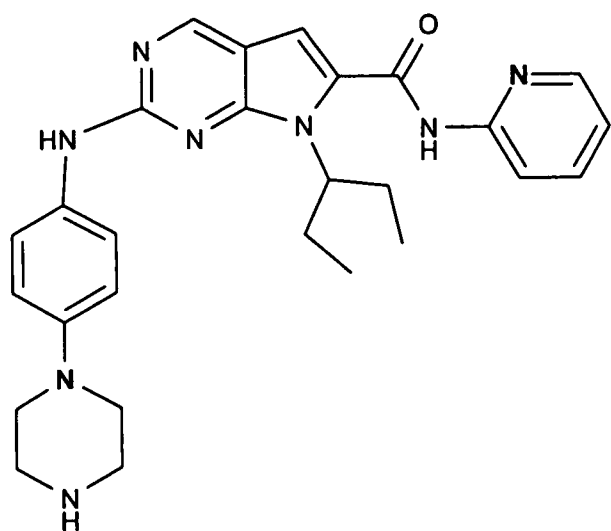
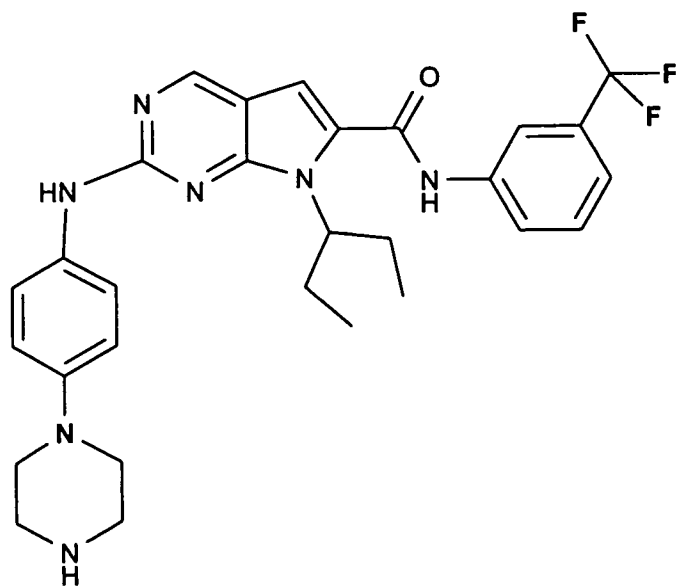
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CN 或 N(H)C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基進一步取代，且其中 R<sup>15</sup> 為一鍵、C(O)、N(H)C(O)、N(H)SO<sub>2</sub>、OC(O) 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>，其中 (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> 基團可由 O、N(CH<sub>3</sub>) 或 N(H) 中斷。

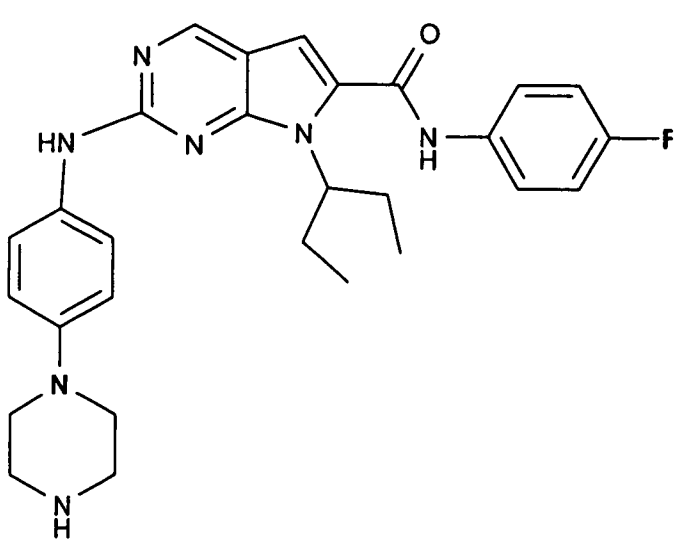
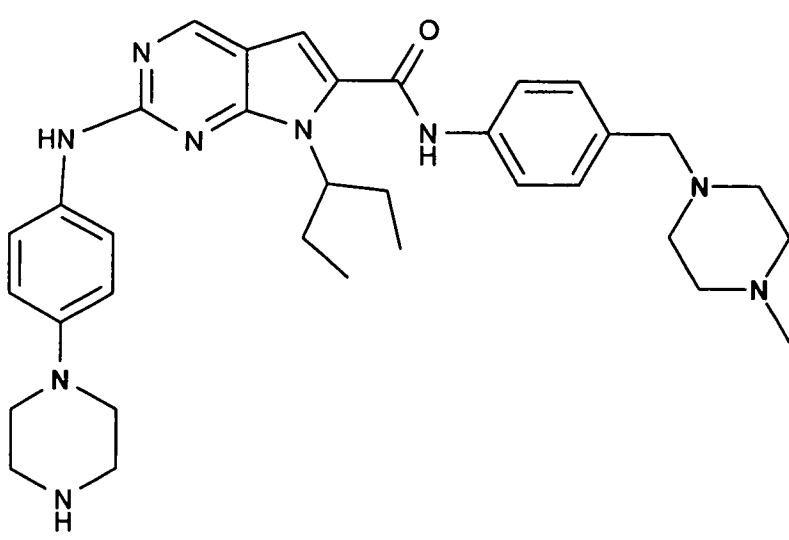
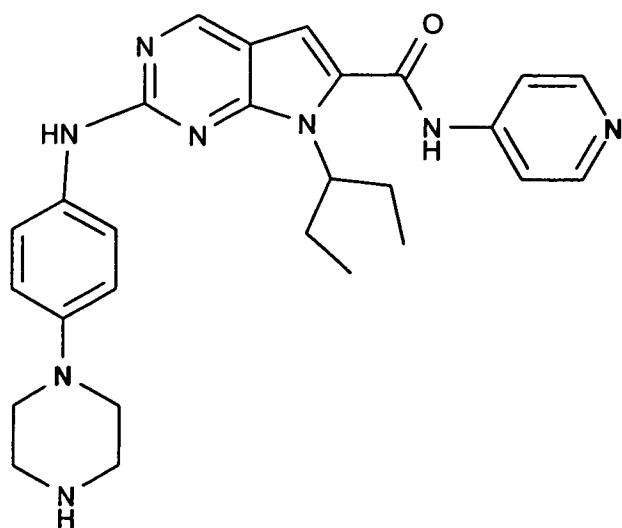
6. 如請求項 1 之化合物，其中 R<sup>3</sup> 為苯基，該苯基進一步經 N(H)C(O) 芳基、C(O)N(H)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)<sub>2</sub> 或 C(O)N(H)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基取代。
7. 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中該化合物係選自由下列化合物組成之群：

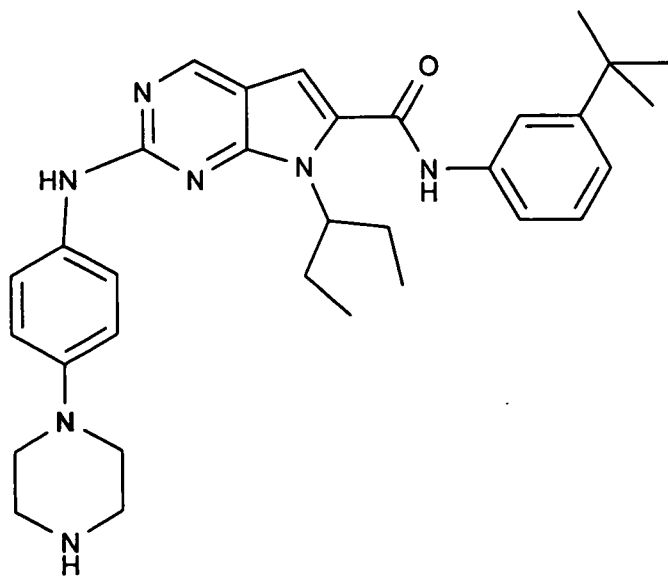
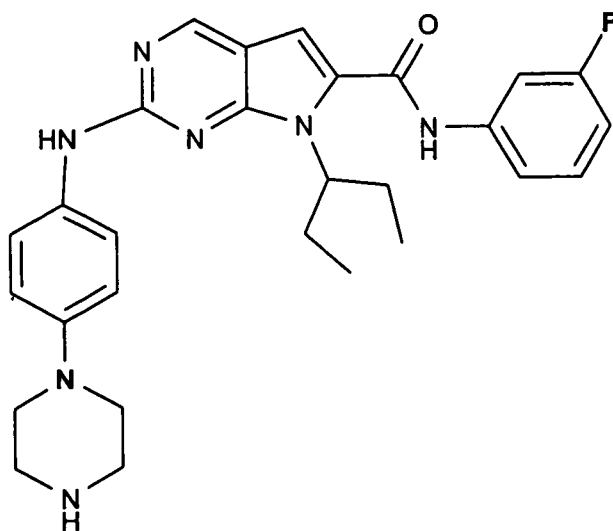
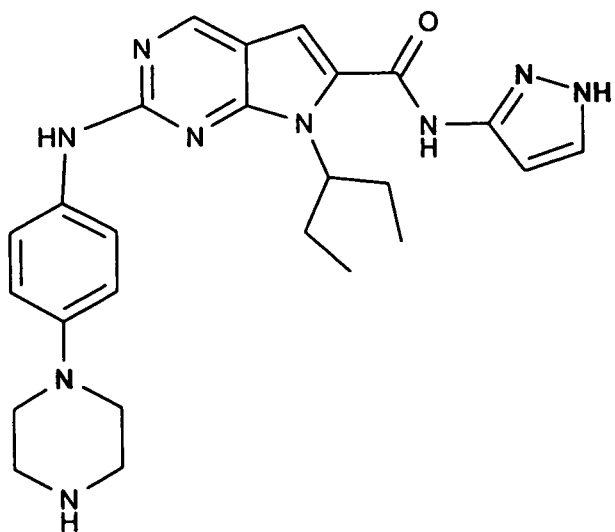




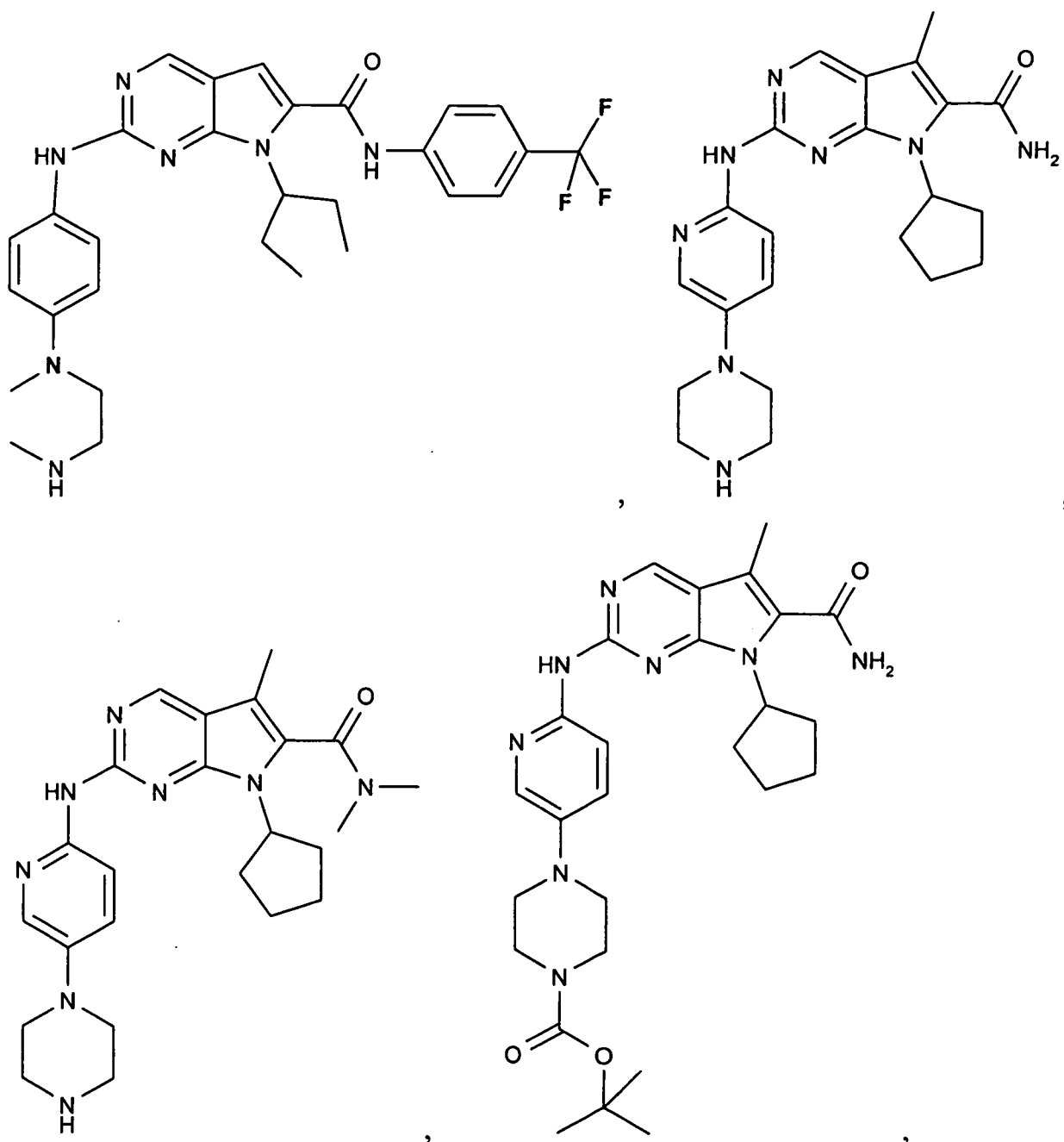


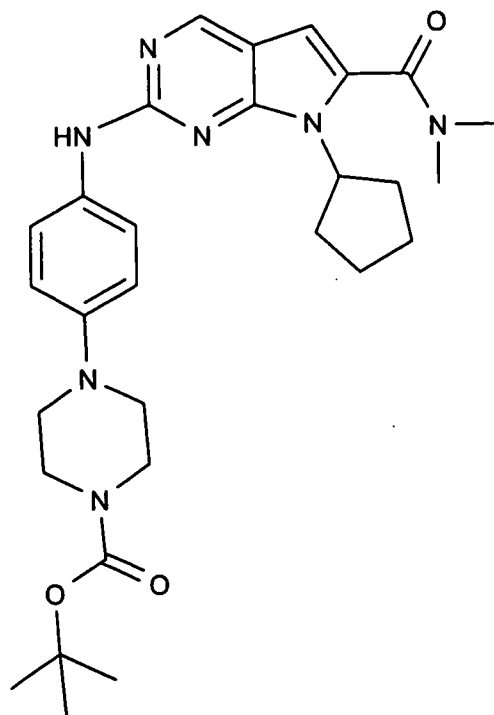
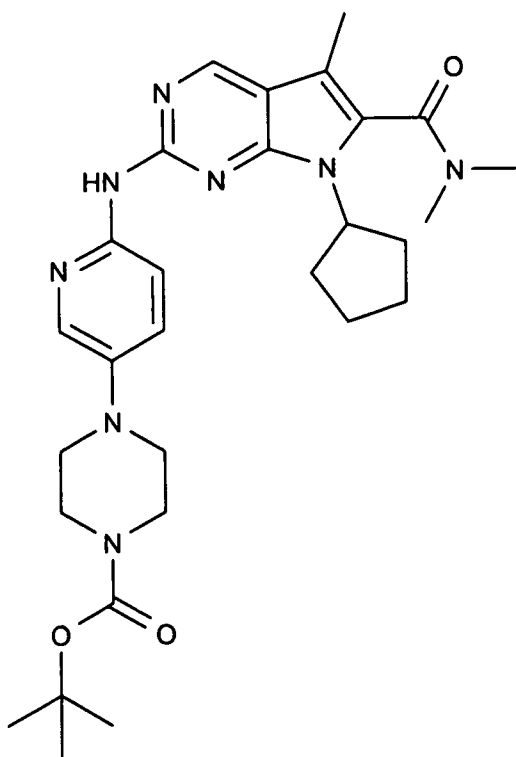
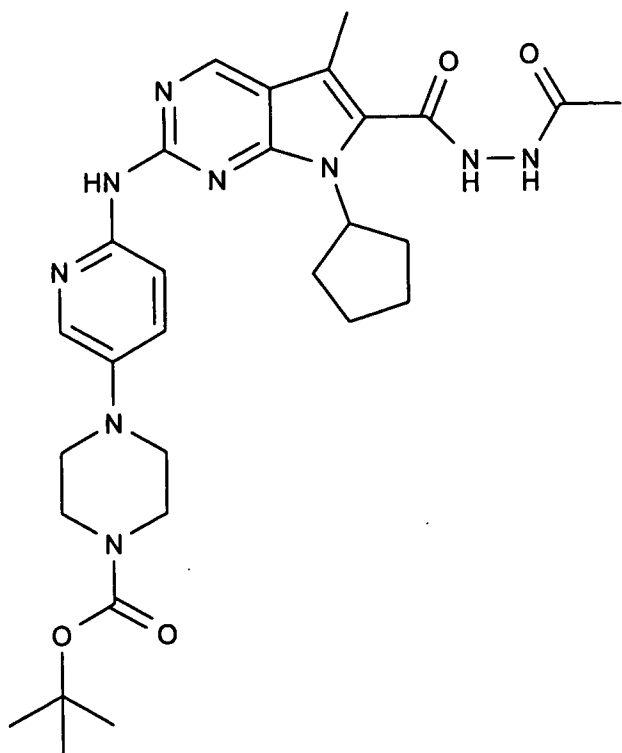


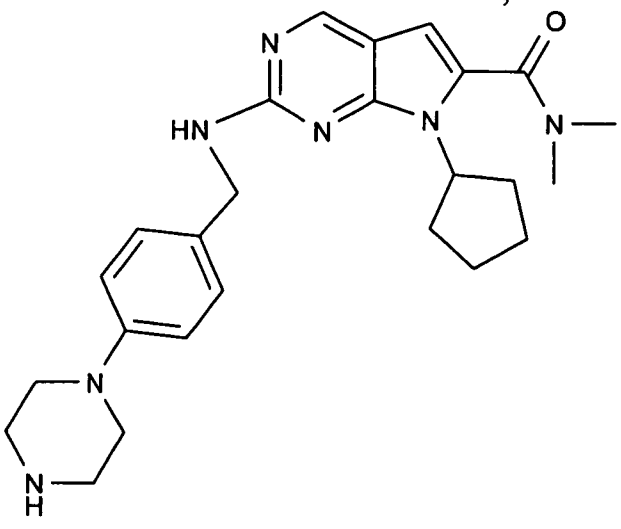
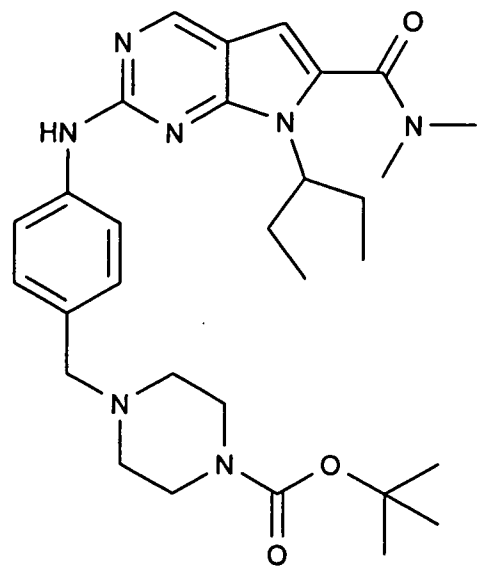
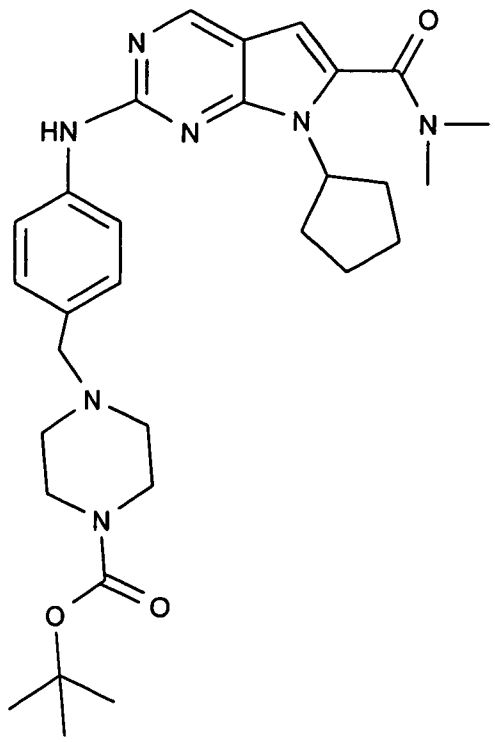


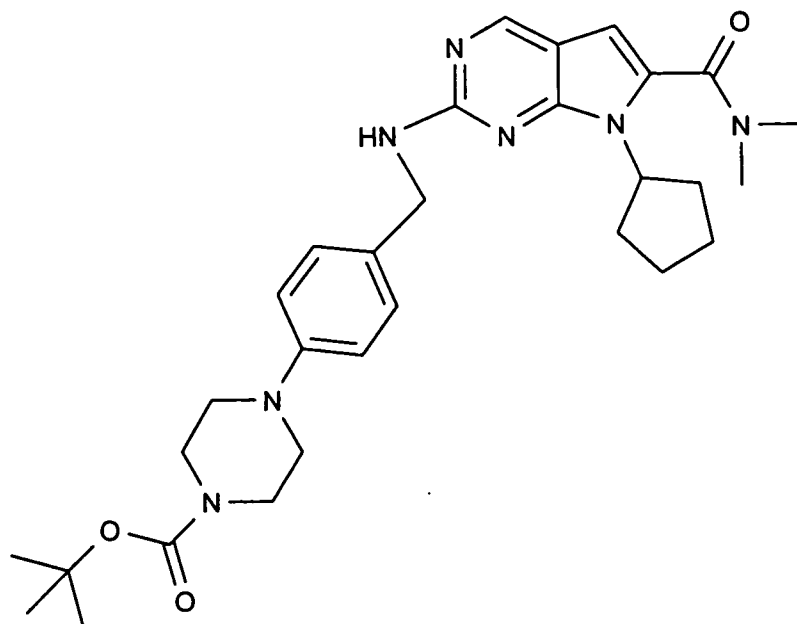












8. 一種如請求項1至7中任一項之化合物之用途，其係用於製造治療癌症之藥劑。
9. 如請求項8之用途，其中該癌症係選自由下列癌症組成之群：膀胱癌、頭頸癌、乳癌、胃癌、卵巢癌、結腸癌、肺癌、腦癌、喉癌、淋巴系統癌、泌尿生殖道癌、胃腸癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌、骨癌、小細胞肺癌、神經膠質瘤、結腸直腸癌及胰腺癌。
10. 一種醫藥組合物，包含如請求項1至7中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑及視情況之其他治療劑。
11. 一種醫藥組合物，包含如請求項1至7中任一項之化合物，其適合與除請求項1至7中任一項之化合物或其鹽外之消炎劑、抗增生劑、化學治療劑、免疫抑制劑、抗癌劑、細胞毒性劑或除式I化合物或其鹽之外的激酶抑制劑同時或相繼投與。
12. 如請求項11之醫藥組合物，其中該如請求項1至7中任一

項之化合物或其鹽係與PTK抑制劑、環孢素A、CTLA4-Ig、選自抗ICAM-3、抗IL-2受體、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3、抗CD4、抗CD80、抗CD86及單株抗體OKT3之抗體、阻斷CD40與gp39之間相關作用之藥劑、自CD40及gp39構築之融合蛋白、NF- $\kappa$ B功能抑制劑、非類固醇消炎藥、甾類、金化合物、抗增生劑、FK506、黴酚酸嗎啉乙酯、細胞毒性藥物、TNF- $\alpha$ 抑制劑、抗TNF抗體或可溶性TNF受體、雷帕黴素(rapamycin)、來氟米特(leflunimide)、環氧化酶-2抑制劑、紫杉醇(paclitaxel)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、多柔比星(doxorubicin)、洋紅黴素(carminomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、胺基喋呤(aminopterin)、甲胺喋呤(methotrexate)、美托特林(methopterin)、絲裂黴素C、依特那斯汀743 (ecteinascidin 743)、泊非黴素(porfiromycin)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、6-巰嘌呤(6-mercaptopurine)、吉西他賓(gemcitabine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷、替尼泊苷(teniposide)、美法侖(melphalan)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、異長春鹼(leurosine)、艾普塞隆(epothilone)、長春地辛(vindesine)、環氧長春鹼(leurosine)或其衍生物中之一或多者同時或相繼投與。

13. 一種套組，其包含與用於使用有效量之調控蛋白激酶之

化合物治療癌症的說明書一起封裝的如請求項1至7中任  
一項之調控蛋白激酶之化合物。