



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201307354 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：101142523

(22)申請日：中華民國 95 (2006) 年 12 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2005/12/29

美國

60/754,685

(71)申請人：亞培公司 (美國) ABBOTT LABORATORIES (US)

美國

(72)發明人：喬治 旭帕德 GEORGE, SHEPPARD (US)；王 蓋瑞 WANG, GARY (US)；帕拉佐 法比歐 PALAZZO, FABIO (US)；貝爾 蘭迪 BELL, RANDY (US)；曼泰 羅伯特 MANTEI, ROBERT (US)；王 傑伊 WANG, JIEYI (US)；赫巴德 羅伯特 HUBBARD, ROBERT (US)；惠 川井 KAWAI, MEGUMI (US)；艾瑞克森 史考特 ERICKSON, SCOTT (US)；巴毛恩 恩威 BAMAUNG, NWE (US)；菲丹瑟 史帝夫 FIDANZE, STEVE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 357 頁

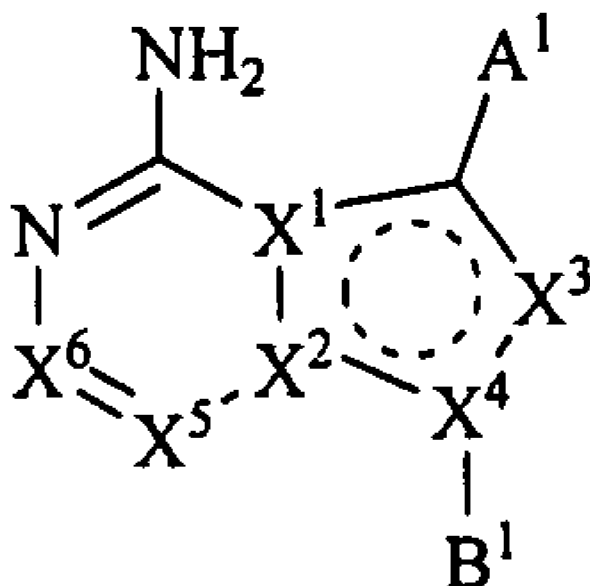
(54)名稱

蛋白質激酶抑制劑

PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示抑制蛋白質激酶之化合物、含有該等化合物之組合物及使用該等化合物治療疾病之方法。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201307354 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：101142523

(22)申請日：中華民國 95 (2006) 年 12 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2005/12/29

美國

60/754,685

(71)申請人：亞培公司 (美國) ABBOTT LABORATORIES (US)

美國

(72)發明人：喬治 旭帕德 GEORGE, SHEPPARD (US)；王 蓋瑞 WANG, GARY (US)；帕拉佐 法比歐 PALAZZO, FABIO (US)；貝爾 蘭迪 BELL, RANDY (US)；曼泰 羅伯特 MANTEI, ROBERT (US)；王 傑伊 WANG, JIEYI (US)；赫巴德 羅伯特 HUBBARD, ROBERT (US)；惠 川井 KAWAI, MEGUMI (US)；艾瑞克森 史考特 ERICKSON, SCOTT (US)；巴毛恩 恩威 BAMAUNG, NWE (US)；菲丹瑟 史帝夫 FIDANZE, STEVE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 357 頁

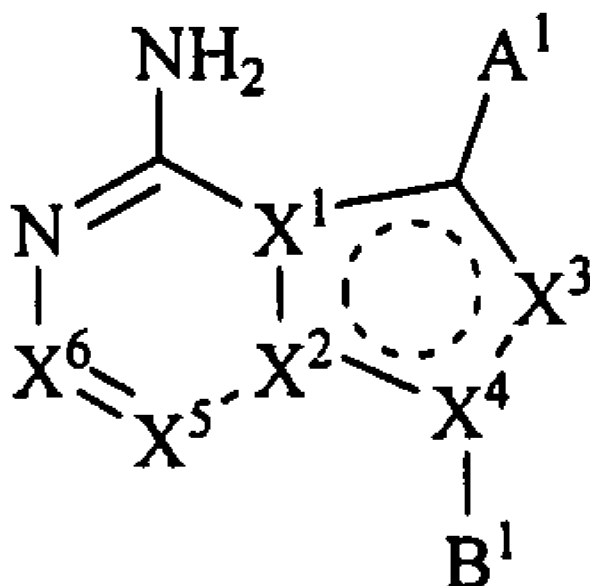
(54)名稱

蛋白質激酶抑制劑

PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示抑制蛋白質激酶之化合物、含有該等化合物之組合物及使用該等化合物治療疾病之方法。



(I)

發明專利說明書

(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：101142523

※申請日：95.12.28 ※IPC 分類：C07D487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

原申請案號：095149591

一、發明名稱：(中文/英文)

蛋白質激酶抑制劑

PROTEIN KINASE INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本發明揭示抑制蛋白質激酶之化合物、含有該等化合物之組合物及使用該等化合物治療疾病之方法。

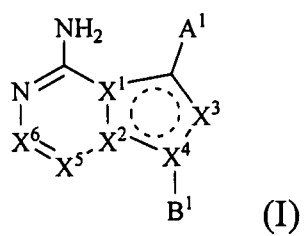
三、英文發明摘要：

Compounds that inhibit protein kinases, compositions containing the compounds and methods of treating diseases using the compounds are disclosed.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

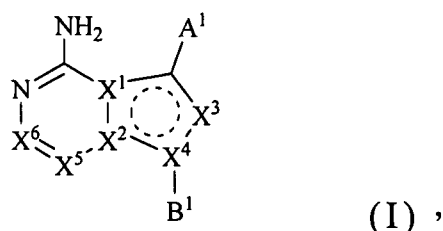
本發明係關於抑制蛋白質激酶之化合物、含有該等化合物之組合物及使用該等化合物治療疾病之方法。

【先前技術】

多種人類疾病之特徵在於增加及不受控之細胞生長。在多種情形下，藉由增加之生長因子信號傳輸來驅動此生物學。另外，此等病理經常需要擴大之血液供應及新血管生長。蛋白質激酶為細胞增殖及內皮細胞擴增之關鍵組份。因此，激酶為特徵在於不受控之細胞生長之病理學中用於介入治療的重要目標。

【發明內容】

因此，本發明之一實施例係關於抑制蛋白質激酶且具有式I之化合物



及其鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物，其中

----為單鍵或雙鍵；

X^1 或 X^2 之一者為C且另一者為C或N；

X^3 為C(H)、C(C₁-C₄-烷基)或N； X^4 為N或C； X^5 為C(H)或N； X^6 為C(H)或N；

A^1 為 R^1 或 R^2 ；

R^1 為與苯、雜芳烴或雜環烷(其未經稠合或與苯稠合)稠合之苯基；

R^2 為與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；

B^1 為 R^3 、 R^4 、 R^5 或 W^1 ；

R^3 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{3A} 稠合之苯基； R^{3A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^4 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{4A} 稠合之雜芳基； R^{4A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^5 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{5A} 稠合； R^{5A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

W^1 為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一或多個選自 W^2 、 W^3 、 W^4 、 OH 、 OW^5 、 SW^5 、 $S(O)W^5$ 、 SO_2W^5 、 NH_2 、 NHW^5 、 $N(W^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHW^5$ 、 $C(O)N(W^5)_2$ 、 $NHC(O)W^5$ 或 $NW^5C(O)W^5$ ；

W^2 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 W^{2A} 稠合之苯基； W^{2A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

W^3 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 W^{3A} 稠合之雜芳基； W^{3A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

W^4 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯、雜芳烴或 W^{5A} 稠合； W^{5A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

W^5 為烷基、烯基或炔基；

其中由 A^1 、 B^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 表示之部分係獨立地未經

取代或經一個或兩個或三個或四個基團取代，該等基團係獨立地選自 R^6 、 OR^6 、 SR^6 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $NHC(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NHSO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NHC(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^6 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^6$ 、 $NHC(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^6$ 、 $C(N)N(R^6)_2$ 、 $NHC(N)NH_2$ 、 $NHC(N)NHR^6$ 、 $NHC(N)N(R^6)_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

R^6 為 R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} ；

R^7 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{7A} 稠合之苯基； R^{7A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^8 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{8A} 稠合之雜芳基； R^{8A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^9 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{9A} 稠合； R^{9A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{10} 為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一或兩個基團取代，該等基團選自 R^{11} 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $S(O)R^{11}$ 、 SO_2R^{11} 、 NH_2 、 NHR^{11} 、 $N(R^{11})_2$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{11}$ 、 $C(O)N(R^{11})_2$ 、 $NHC(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NHSO_2R^{11}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{11}$ 、 $NHC(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、

SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{11})_2$ 、 NHC(O)NH_2 、 NHC(O)NHR^{11} 、 $\text{NHC(O)N(R}^{11})_2$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C(O)N(R}^{11})_2$ 、 OH 、 (O) 、 C(O)OH 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

R^{11} 為烷基、烯基、炔基、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 或 T^1 ；

R^{12} 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 $\text{R}^{12\text{A}}$ 稠合之苯基； $\text{R}^{12\text{A}}$ 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{13} 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 $\text{R}^{13\text{A}}$ 稠合之雜芳基； $\text{R}^{13\text{A}}$ 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；且

R^{14} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯、雜芳基或 $\text{R}^{14\text{A}}$ 稠合； $\text{R}^{14\text{A}}$ 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

T^1 為烷基、烯基或炔基，其各自經一個或兩個基團取代，該等基團獨立地選自 OH 、 OT^2 、 ST^2 、 S(O)T^2 、 NH_2 、 NHT^2 或 $\text{N(T}^2)_2$ ；

T^2 為烷基、烯基或炔基；

其中由 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{11} 表示之部分係獨立地未經取代或經一個或兩個或三個或四個基團取代，該等基團獨立地選自 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 S(O)R^{15} 、 SO^2R^{15} 、 C(O)R^{15} 、 C(O)(O)R^{15} 、 C(O)NH_2 、 C(O)NHR^{15} 、 $\text{C(O)N(R}^{15})_2$ 、 OH 、 (O) 、 C(O)OH 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ，其中

R^{15} 為烷基、烯基、炔基，其各自未經取代或經苯基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 OH 、 OR^{16} 、 C(O)NH_2 、

$C(O)NHR^{16}$ 、 $C(O)N(R^{16})_2$ 取代，其中

R^{16} 為烷基、烯基或炔基，且其中

R^{15} 之苯基、雜芳基、環烷基、雜環烷基係未經取代或經O(烷基)取代。

另一實施例係關於具有式I之化合物，其中

X^1 或 X^2 之一者為C且另一者為C或N；

X^3 為C(H)或N； X^4 為N或C； X^5 為C(H)或N； X^6 為C(H)；

A^1 為 R^1 或 R^2 ；

R^1 為與苯、雜芳烴或雜環烷(其未經稠合或與苯稠合)稠合之苯基；

R^2 為與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；

B^1 為 R^3 、 R^4 、 R^5 或 W^1 ；

R^3 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之苯基；

R^4 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；

R^5 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯或雜芳烴稠合；

W^1 為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一或多個選自 W^2 、 W^3 、 W^4 、OH、 OW^5 、 SW^5 、 $S(O)W^5$ 、 SO_2W^5 、 NH_2 、 NHW^5 、 $N(W^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHW^5$ 、 $C(O)N(W^5)_2$ 、 $NHC(O)W^5$ 或 $NW^5C(O)W^5$ ；

W^2 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之苯基；

W^3 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；

W^4 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯或雜芳烴稠合；

W^5 為烷基、烯基或炔基；

其中由 A^1 、 B^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 表示之部分係獨立地未經取代或經一個或兩個或三個或四個基團取代，該等基團係獨立地選自 R^6 、 OR^6 、 SR^6 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $NHC(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NHSO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NHC(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^6 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

R^6 為 R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} ；

R^7 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之苯基；

R^8 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；

R^9 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯或雜芳烴稠合；

R^{10} 為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一或兩個基團取代，該等基團獨立選自 R^{11} 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $S(O)R^{11}$ 、 SO_2R^{11} 、 NH_2 、 NHR^{11} 、 $N(R^{11})_2$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{11}$ 、 $C(O)N(R^{11})_2$ 、 $NHC(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NHSO_2R^{11}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{11}$ 、 $NHC(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{11} 、 $SO_2N(R^{11})_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

R^{11} 為烷基、烯基、炔基、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 或 T^1 ；

R^{12} 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之苯基；

R^{13} 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；且

R^{14} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯或雜芳基稠合；

T^1 為烷基、烯基或炔基，其各自經一個或兩個基團取代，該等基團獨立地選自 OH 、 OT^2 、 ST^2 、 $S(O)T^2$ 、 NH_2 、 NHT^2 或 $N(T^2)_2$ ；

T^2 為烷基、烯基或炔基；

其中由 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{11} 表示之部分係獨立地未經取代或經一個或兩個或三個或四個基團取代，該等基團獨立地選自 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、 SO^2R^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)(O)R^{15}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ，其中

R^{15} 為烷基、烯基、炔基，其各自未經取代或經苯基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 OH 、 OR^{16} 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{16}$ 、 $C(O)N(R^{16})_2$ 取代，其中

R^{16} 為烷基、烯基或炔基，且其中

R^{15} 之苯基、雜芳基、環烷基、雜環烷基係未經取代或經 O (烷基)取代。

另一實施例係關於包含賦形劑及治療有效量之具有式 I 之化合物的組合物。

另一實施例係關於包含賦形劑及治療有效量之具有式 I 之化合物及一種或一種以上額外治療劑的組合物。

另一實施例係關於用於治療患有涉及蛋白質激酶過度表現或不規則之疾病的哺乳動物之方法，其包含投與其治療有效量之具有式I之化合物。

另一實施例係關於用於治療患有涉及蛋白質激酶過度表現或不規則之疾病的哺乳動物之方法，其包含投與其放射線療法及治療有效量之具有式I之化合物。

另一實施例係關於用於治療患有子宮頸癌、結腸癌、子宮內膜癌、食管癌、肺癌的哺乳動物之方法，其包含投與其治療有效量之具有式I之化合物。

另一實施例係關於用於治療患有子宮頸癌、結腸癌、子宮內膜癌、食管癌、肺癌的哺乳動物之方法，其包含投與其放射線療法及治療有效量之具有式I之化合物。

另一實施例係關於用於治療哺乳動物中涉及蛋白質激酶過度表現或不規則的疾病之方法，其包含投與其治療有效量之具有式I之化合物及一種或一種以上額外治療劑。

另一實施例係關於用於治療哺乳動物中涉及蛋白質激酶過度表現或不規則的疾病之方法，其包含投與其放射線療法及治療有效量之具有式I之化合物及一種或一種以上額外治療劑。

另一實施例係關於用於治療哺乳動物中子宮頸癌、結腸癌、子宮內膜癌、食管癌、肺癌之方法，其包含投與其治療有效量之具有式I之化合物及一種或一種以上額外治療劑。

另一實施例係關於用於治療哺乳動物中子宮頸癌、結腸

癌、子宮內膜癌、食管癌、肺癌之方法，其包含投與其放射線療法及治療有效量之具有式I之化合物及一種或一種以上額外治療劑。

另一實施例係關於以下化合物

順-4-(4-(4-胺基-3-(2-苯基-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮，

順-4-(4-(4-胺基-3-(2-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮，

順-4-(4-(4-胺基-3-(2-環丙基-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮，

順-4-(4-(4-胺基-3-(2-吡啶-2-基-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮

反-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-3-(2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

順-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(4-甲基苯基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(4-甲氧基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(3,4-二氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-(2-苯乙基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-(噻吩-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(3-氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(4-氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-(1-苯乙基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(2-氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(2-甲基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(3-氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(3-甲基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(4-甲基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(3,4-二氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(2,6-二氯苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(2,3-二氯苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-((3-氟苄基)胺基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苄基-4-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苄基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-1-(4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)吡咯啉-3-醇，

順-1-(4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)吡咯啉-3-醇，

反-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

順-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

順-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

順-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-1-(4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

順-1-(4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(3-(三氟甲基)-5,6-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

順-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(3-(三氟甲基)-5,6-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

2-(4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

反-1-(4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-3-羧醯胺，

順-1-(4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-3-羧醯胺，

反-1-(4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-4-羧醯胺，

順-1-(4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-4-羧醯胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(嗎啉-4-基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(甲磺醯基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

順-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(甲磺醯基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-(嗎啉-4-基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

2-(3-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)乙醯胺，

反-2-(4-(4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇，

順-2-(4-(4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇，

4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己醇，

順-7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-5-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基，

順-7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-5-(2-(2-苯乙基)-1H-苯并咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基，

順-3-(2-苯胺基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苯胺基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苯胺基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苯胺基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(2-氯-6-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-4-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(1-(3-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苄基-1,3-苯并噁唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(1-(3-氯苄基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-苄基-1,3-苯并噁唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(2S)-1-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3-嗎啉-4-基丙-2-醇，

反-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(2-(3-三氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(3-((2,4-二甲基苯基)胺基)-1H-吡唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(3-((2-氟苯基)胺基)-1H-吡唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(3-((3-氟苯基)胺基)-1H-吡唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(3-((3-氟苯基)胺基)-1H-吡唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(3-((3-硝基苯基)胺基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(3-((2-甲氧基苯基)胺基)-1H-吡唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(3-(苄基胺基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(3-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(3-((4-第三丁基苯基)胺基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-((5-(4-胺基-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)胺基)酚，

反-3-(3-((2-氟-5-甲基苯基)胺基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(3-((2,5-二甲基苯基)胺基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(3-((2,5-二氟苯基)胺基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

反-3-(3-[(4-氟-2-甲基苯基)胺基]-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺及

反-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-苯氧基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1-嘧啶-2-基哌啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2,3-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(3,4-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(3,5-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-((2-(甲磺酰基)乙基)胺基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-((2-(甲磺酰基)乙基)胺基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(((2-(甲磺酰基)乙基)胺基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(順)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-3-(2-(2-氯-3-氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

N-(4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)甲烷磺醯胺；

乙基 4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基胺基甲酸乙酯；

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-(2-(甲磺醯基)乙基)吡咯啉-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-(2-(甲磺醯基)乙基)吡咯啉-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2-甲基苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(3-甲基苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(1-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(3-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-(2-(甲磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-(2-(甲磺酰基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(環己基甲基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-環戊基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2,5-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2,6-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2,5-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2,6-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-(苯磺酰基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-2-(4-(4-(4-氨基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(2-乙氧基乙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-2-(4-(4-(4-氨基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

4-(4-氨基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己醇；

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(3-吡啶-3-基丙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1-(6-氯噻嗪-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)丁-2-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-5-(2-(2-氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺，

(反)-3-(4-(4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(順)-3-(4-(4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(順)-3-(4-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(反)-3-(4-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

2-(1-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-4-基)乙醇；

(反)-2-(1-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-4-基)乙醇；

(順)-(1-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-4-基)甲醇；

(反)-(1-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-4-基)甲醇；

(順)-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-吡咯啶-1-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(4-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙腈；

3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

1-(4-(4-(2-乙氧基乙基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(順)-3-(4-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(反)-3-(4-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

3-(4-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙腈；

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-((2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-4-基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-((4-苄基嗎啉-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(3-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

1-(4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)丁-2-炔基)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)丁-2-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)丁-2-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

1-(4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)丁-2-炔基)-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)丁-2-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

1-((4-苄基嗎啉-2-基)甲基)-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-(3-甲氧基丙基)吡咯啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(2-(1,3-二氧戊環-2-基)乙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(2-(1,3-二氧戊環-2-基)乙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-第三丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

5-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-7-第三丁基-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺，

5-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2-氯苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-四氫-2H-哌喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡

唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-四氢-2H-哌喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-溴苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-吗啉-4-基环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-吗啉-4-基环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(顺)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)环己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-溴苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(3-甲

氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-(2-溴苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-甲基-1,4'-聯哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-乙基-1,4'-聯哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-丙基-1,4'-聯哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-異丙基-1,4'-聯哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-異丁基-1,4'-聯哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-苄基-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-((4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-氯苄基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(3-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑

并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)苯基)甲醇；

4-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)-3-甲酚；

3-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)酚；

乙基 4-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)苯甲酸乙酯；

(反)-3-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)苯甲酸；

(順)-3-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)苯甲酸；

(反)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)-4-氟苯甲酸；

(反)-3-(2-(4-甲基苯氧基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(3-甲基苯氧基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(4-(4-(4-胺基-3-(3-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(順)-3-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-

吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(反)-3-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-

吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

3-(3-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

2-(4-(4-(4-氨基-3-(3-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(順)-2-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-2-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(順)-3-(4-(4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(反)-3-(4-(4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(順)-2-(4-(4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-2-(4-(4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(順)-4-(4-(4-氨基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡

咯并(2,3-d)嘧啶-7-基)環己基)-1-異丙基哌嗪-2-酮；

(順)-4-(4-(4-胺基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡

咯并(2,3-d)嘧啶-7-基)環己基)-1-異丙基哌嗪-2-酮；

(順)-4-(4-(4-胺基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡

咯并(2,3-d)嘧啶-7-基)環己基)-1-乙基哌嗪-2-酮；

(順)-4-(4-(4-胺基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡

咯并(2,3-d)嘧啶-7-基)環己基)-1-乙基哌嗪-2-酮；

5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺，

5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺，

7-第三丁基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺，

7-第三丁基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(嗎啉-4-基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-4-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)苯甲酸；

(順)-4-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)苯甲酸；

3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(嗎啉-4-基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-(3-甲基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(嗎啉-4-基

甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-(2-溴苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(嗎啉-4-基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(嗎啉-4-基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-4-(4-(4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁-2-醇；

(順)-4-(4-(4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁-2-醇；

(順)-3-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)丙-1-醇；

(反)-3-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)丙-1-醇；

2-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)乙醇；

2-(2-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)乙氧基)乙醇；

(順)-(2S)-3-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)丙-1,2-二醇；

(反)-(2S)-3-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)丙-1,2-二醇；

2,2'-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑

并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基氮烷二基)二乙醇；

(順)-N-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-β-丙胺酸；

(反)-N-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-β-丙胺酸；

(反)-4-(4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己醇；

N-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-L-丙胺酸；

(順)-N-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-D-丙胺酸；

(反)-N-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-D-丙胺酸；

N-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-N-甲基甘胺酸；

(反)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(噻吩-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1'-(3-甲氧基丙基)-1,4'-聯哌啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(1-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇，

(反)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(1-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1H-吡

噪-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(順)-3-(4-(4-(4-氨基-3-(1-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(反)-3-(4-(4-(4-氨基-3-(1-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(嗎啉-4-基甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

2-(4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1,4'-聯哌啶-1'-基)乙醇；

3-(4-(4-氨基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1,4'-聯哌啶-1'-基)丙-1-醇；

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1'-(2-甲氧基乙基)-1,4'-聯哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

2-(4-(4-氨基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1,4'-聯哌啶-1'-基)乙醇；

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡唑-5-基)-1-(1'-(2-甲氧基乙基)-1,4'-聯哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1'-異丁基-1,4'-聯吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-1-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)環丁基)咪唑并(1,5-a)吡嗪-8-胺，

(順)-1-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)環丁基)咪唑并(1,5-a)吡嗪-8-胺，

(順)-1-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)環丁基)咪唑并(1,5-a)吡嗪-8-胺，

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-(噻吩-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(1,3-苯并間二氧雜戊烯-5-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-4-(4-胺基-3-(2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并咪

唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己醇；

(反)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(2-(2-萘基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-2-((6-(4-胺基-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基)甲基)酚；

3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-((4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

1-(4-((4-(2-(1,3-二氧戊環-2-基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-((2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基)-1H-苯并咪唑-6-

基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-((4-(甲磺
醯基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

2-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并
[3,4-d]嘧啶-1-基)-1,4'-聯哌啶-1'-基)乙醇；

3-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并
[3,4-d]嘧啶-1-基)-1,4'-聯哌啶-1'-基)丙-1-醇；

3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-(2-甲氧基乙基)-
1,4'-聯哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-(3-甲氧基丙基)-
1,4'-聯哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-異丁基-1,4'-聯哌
啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

2-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2,5-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-
吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

3-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑
并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(順)-1-(4-((2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)胺基)環己
基)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-
4-胺，

1-(4-((2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)胺基)環己基)-3-
(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-
胺，

(反)-1-(4-((2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)胺基)環己

基)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

2-(2-((4-(4-氨基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)氨基)乙氧基)乙醇；

2-(1-(4-(4-氨基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-4-基)乙醇；

(1-(4-(4-氨基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-4-基)甲醇；

(反)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(反)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2,5-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇，

2-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-1-(4-(4-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

1-(4-(4-氨基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-4-醇；

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-

(4-甲氧苄基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(4-甲氧苄基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(反)-4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-2-酮；

(順)-4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-2-酮，

(反)-5-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-7-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺，

(順)-5-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-7-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(四氫呋喃-2-基甲基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(四氫呋喃-2-基甲基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(四氫呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(四氫呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-2-(2-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)乙氧基)乙醇；

(反)-2-(2-((4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)胺基)乙氧基)乙醇；

(反)-3-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(反)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-1-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌啶-4-醇，

(反)-1-(4-(4-(2-(1,3-二氧戊環-2-基)乙基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-1-(4-(4-(2-(1,3-二氧戊環-2-基)乙基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(2-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并(1,2-a)吡嗪-7(8H)-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

4-(4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己酮；

(順)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(2-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并(1,2-a)吡嗪-7(8H)-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-3-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-吡啶-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-3-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-吡啶-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)丙-1-醇；

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-哌嗪-1-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-甲

基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-(5-(4-胺基-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1-苯并咪唑-2-基)(苯基)甲酮；

(反)-3-(2-苄基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-二苯并(b,d)噻吩-3-基-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-1-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-5-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-7-(4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(3-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-4-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁-2-醇；

(順)-4-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(3-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁-2-醇；

(順)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-哌嗪-2-基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙

醇；

(反)-2-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-4-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-N,N-二甲基哌嗪-1-羧醯胺；

(順)-4-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-N,N-二甲基哌嗪-1-羧醯胺；

(反)-乙基 4-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-羧酸乙酯；

(順)-乙基 4-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-羧酸乙酯；

(順)-3-(7-氯-2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-1-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(7-氯-2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-

(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-(4-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-1-(4-(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-4-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁-2-醇；

(順)-4-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁-2-醇；

(反)-2-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(順)-2-(4-(4-(4-氨基-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(反)-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-乙

基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-1-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(順)-1-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(環己基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(2-(環戊基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，

(反)-3-(1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(反)-3-(1-(2-甲基苄基)-1H-吡唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(反)-3-(1-(3-甲基苄基)-1H-吡唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環

己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-苯基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(順)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-苯基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(反)-3-(2-(2-氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(順)-3-(2-(2-氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(反)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

(順)-2-(4-(4-(4-胺基-3-(2-(2-氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)哌嗪-1-基)乙醇；

及其鹽、酯、鹽胺、前藥及其酯、鹽胺及前藥之鹽。

【實施方式】

本文化合物之可變部分由識別符(帶有數字及/或字母上標之大寫字母)表示且可具體例證。

此意謂吾人瞭解應維持所有部分及其組合之適當原子價，亦應瞭解具有一個以上原子之單價部分經由其左端相連接。

亦意謂吾人應瞭解可變部分之特定實施例可與具有同一識別符之另一特定實施例相同或不同。

如本文所用之術語"環狀部分"意謂苯、環烷、環烷基、環烯、環烯基、雜芳烴、雜芳基、雜環烷、雜環烷基、雜

環烯、雜環烯基、苯基、螺烷基、螺烯基、螺雜烷基及螺雜烯基。

如本文所用之術語"環烷"意謂C₃-環烷、C₄-環烷、C₅-環烷及C₆-環烷。

如本文所用之術語"環烷基"意謂C₃-環烷基、C₄-環烷基、C₅-環烷基及C₆-環烷基。

如本文所用之術語"環烯"意謂C₄-環烯、C₅-環烯及C₆-環烯。

如本文所用之術語"環烯基"意謂C₄-環烯基、C₅-環烯基及C₆-環烯基。

如本文所用之術語"雜芳烴"意謂呋喃、咪唑、異噻唑、異噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑、噁唑、吡嗪、吡唑、噻嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、噻唑、噻吩、三嗪及1,2,3-三唑。

如本文所用之術語"雜芳基"意謂呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三嗪基及1,2,3-三唑基。

如本文所用之術語"雜環烷"意謂具有一個或兩個或三個經獨立地選自O、S、S(O)、SO₂或NH之基團置換的CH₂部分及一個或兩個未經置換或經N置換之CH部分的環烷，且亦意謂具有一個或兩個或三個未經置換或經獨立地選自O、S、S(O)、SO₂或NH之基團置換的CH₂部分及一個或兩個經N置換之CH部分的環烷。

如本文所用之術語"雜環烷基"意謂具有一個或兩個或三個經獨立地選自 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 之基團置換的 CH₂ 部分及一個或兩個未經置換或經 N 置換之 CH 部分的環烷基，且亦意謂具有一個或兩個或三個未經置換或經獨立地選自 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 之基團置換的 CH₂ 部分及一個或兩個經 N 置換之 CH 部分的環烷基。

如本文所用之術語"雜環烯"意謂具有一個或兩個或三個經獨立地選自 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 之基團置換的 CH₂ 部分及一個或兩個未經置換或經 N 置換之 CH 部分的環烯，且亦意謂具有一個或兩個或三個未經置換或經獨立地選自 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 之基團置換的 CH₂ 部分及一個或兩個經 N 置換之 CH 部分的環烯。

如本文所用之術語"雜環烯基"意謂具有一個或兩個或三個經獨立地選自 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 之基團置換的 CH₂ 部分及一個或兩個未經置換或經 N 置換之 CH 部分的環烯基，且亦意謂具有一個或兩個或三個未經置換或經獨立地選自 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 之基團置換的 CH₂ 部分及一個或兩個經 N 置換之 CH 部分的環烯基。

如本文所用之術語"烯基"意謂 C₂-烯基、C₃-烯基、C₄-烯基、C₅-烯基及 C₆-烯基。

如本文所用之術語"烷基"意謂 C₁-烷基、C₂-烷基、C₃-烷基、C₄-烷基、C₅-烷基及 C₆-烷基。

如本文所用之術語"炔基"意謂 C₂-炔基、C₃-炔基、C₄-炔基、C₅-炔基及 C₆-炔基。

如本文所用之術語" C_2 -烯基"意謂乙烯基。

如本文所用之術語" C_3 -烯基"意謂1-丙烯-1-基、1-丙烯-2-基(異丙烯基)及1-丙烯-3-基(烯丙基)。

如本文所用之術語" C_4 -烯基"意謂1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1,3-丁二烯-1-基、1,3-丁二烯-2-基、2-丁烯-1-基、2-丁烯-2-基、3-丁烯-1-基、3-丁烯-2-基、2-甲基-1-丙烯-1-基及2-甲基-2-丙烯-1-基。

如本文所用之術語" C_5 -烯基"意謂2-亞甲基-3-丁烯-1-基、2-亞甲基丁-1-基、2-甲基-1-丁烯-1-基、2-甲基-1,3-丁二烯-1-基、2-甲基-2-丁烯-1-基、2-甲基-3-丁烯-1-基、2-甲基-3-丁烯-2-基、3-甲基-1-丁烯-1-基、3-甲基-1-丁烯-2-基、3-甲基-1,3-丁二烯-1-基、3-甲基-1,3-丁二烯-2-基、3-甲基-2-丁烯-1-基、3-甲基-2-丁烯-2-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、3-甲基-3-丁烯-2-基、1-戊烯-1-基、1-戊烯-2-基、1-戊烯-3-基、1,3-戊二烯-1-基、1,3-戊二烯-2-基、1,3-戊二烯-3-基、1,4-戊二烯-1-基、1,4-戊二烯-2-基、1,4-戊二烯-3-基、2-戊烯-1-基、2-戊烯-2-基、2-戊烯-3-基、2,4-戊二烯-1-基、2,4-戊二烯-2-基、3-戊烯-1-基、3-戊烯-2-基、4-戊烯-1-基及4-戊烯-2-基。

如本文所用之術語" C_6 -烯基"意謂2,2-二甲基-3-丁烯-1-基、2,3-二甲基-1-丁烯-1-基、2,3-二甲基-1,3-丁二烯-1-基、2,3-二甲基-2-丁烯-1-基、2,3-二甲基-3-丁烯-1-基、2,3-二甲基-3-丁烯-2-基、3,3-二甲基-1-丁烯-1-基、3,3-二甲基-1-丁烯-2-基、2-乙基-1,3-丁二烯-1-基、2-乙基-

2-丁烯-1-基、2-乙基-1-丁烯-1-基、2-乙基-1,3-丁二烯-1-基、2-乙基-2-丁烯-1-基、2-乙基-3-丁烯-1-基、1-己烯-1-基、1-己烯-2-基、1-己烯-3-基、1,3-己二烯-1-基、1,3-己二烯-2-基、1,3-己二烯-3-基、1,3,5-己三烯-1-基、1,3,5-己三烯-2-基、1,3,5-己三烯-3-基、1,4-己二烯-1-基、1,4-己二烯-2-基、1,4-己二烯-3-基、1,5-己二烯-1-基、1,5-己二烯-2-基、1,5-己二烯-3-基、2-己烯-1-基、2-己烯-2-基、2-己烯-3-基、2,4-己二烯-1-基、2,4-己二烯-2-基、2,4-己二烯-3-基、2,5-己二烯-1-基、2,5-己二烯-2-基、2,5-己二烯-3-基、3-己烯-1-基、3-己烯-2-基、3-己烯-3-基、3,5-己二烯-1-基、3,5-己二烯-2-基、3,5-己二烯-3-基、4-己烯-1-基、4-己烯-2-基、4-己烯-3-基、5-己烯-1-基、5-己烯-2-基、5-己烯-3-基、2-亞甲基-3-甲基-3-丁烯-1-基、2-亞甲基-3-甲基丁-1-基、2-亞甲基-3-戊烯-1-基、2-亞甲基-4-戊烯-1-基、2-亞甲基戊-1-基、2-亞甲基戊-3-基、3-亞甲基-1-戊烯-1-基、3-亞甲基-1-戊烯-2-基、3-亞甲基戊-1-基、3-亞甲基-1,4-戊二烯-1-基、3-亞甲基-1,4-戊二烯-2-基、3-亞甲基-戊-2-基、2-甲基-1-戊烯-1-基、2-甲基-1-戊烯-3-基、2-甲基-1,3-戊二烯-1-基、2-甲基-1,3-戊二烯-3-基、2-甲基-1,4-戊二烯-1-基、2-甲基-1,4-戊二烯-3-基、2-甲基-2-戊烯-1-基、2-甲基-2-戊烯-3-基、2-甲基-2,4-戊二烯-1-基、2-甲基-2,4-戊二烯-3-基、2-甲基-3-戊烯-1-基、2-甲基-3-戊烯-2-基、2-甲基-3-戊烯-3-基、2-甲基-4-戊烯-1-基、2-甲基-4-戊烯-2-基、2-甲基-4-戊烯-3-

基、3-甲基-1-戊烯-1-基、3-甲基-1-戊烯-2-基、3-甲基-1,3-戊二烯-1-基、3-甲基-1,3-戊二烯-2-基、3-甲基-1,4-戊二烯-1-基、3-甲基-1,4-戊二烯-2-基、3-甲基-2-戊烯-1-基、3-甲基-2-戊烯-2-基、3-甲基-2,4-戊二烯-1-基、3-甲基-3-戊烯-1-基、3-甲基-3-戊烯-2-基、3-甲基-4-戊烯-1-基、3-甲基-4-戊烯-2-基、3-甲基-4-戊烯-3-基、4-甲基-1-戊烯-1-基、4-甲基-1-戊烯-2-基、4-甲基-1-戊烯-3-基、4-甲基-1,3-戊二烯-1-基、4-甲基-1,3-戊二烯-2-基、4-甲基-1,3-戊二烯-3-基、4-甲基-1,4-戊二烯-1-基、4-甲基-1,4-戊二烯-2-基、4-甲基-1,4-戊二烯-3-基、4-亞甲基-2-戊烯-3-基、4-甲基-2-戊烯-1-基、4-甲基-2-戊烯-2-基、4-甲基-2-戊烯-3-基、4-甲基-2,4-戊二烯-1-基、4-甲基-2,4-戊二烯-2-基、4-甲基-3-戊烯-1-基、4-甲基-3-戊烯-2-基、4-甲基-3-戊烯-3-基、4-甲基-4-戊烯-1-基及4-甲基-4-戊烯-2-基。

如本文所用之術語" C_1 -烷基"意謂甲基。

如本文所用之術語" C_2 -烷基"意謂乙基。

如本文所用之術語" C_3 -烷基"意謂丙-1-基及丙-2-基(異丙基)。

如本文所用之術語" C_4 -烷基"意謂丁-1-基、丁-2-基、2-甲基丙-1-基及2-甲基丙-2-基(第三丁基)。

如本文所用之術語" C_5 -烷基"意謂2,2-二甲基丙-1-基(新戊基)、2-甲基丁-1-基、2-甲基丁-2-基、3-甲基丁-1-基、3-甲基丁-2-基、戊-1-基、戊-2-基及戊-3-基。

如本文所用之術語" C_6 -烷基"意謂2,2-二甲基丁-1-基、

2,3-二甲基丁-1-基、2,3-二甲基丁-2-基、3,3-二甲基丁-1-基、3,3-二甲基丁-2-基、2-乙基丁-1-基、己-1-基、己-2-基、己-3-基、2-甲基戊-1-基、2-甲基戊-2-基、2-甲基戊-3-基、3-甲基戊-1-基、3-甲基戊-2-基、3-甲基戊-3-基、4-甲基戊-1-基及4-甲基戊-2-基。

如本文所用之術語" C_2 -炔基"意謂乙炔基。

如本文所用之術語" C_3 -炔基"意謂1-丙炔-1-基及2-丙炔-1-基(炔丙基)。

如本文所用之術語" C_4 -炔基"意謂1-丁炔-1-基、1,3-丁二炔-1-基、2-丁炔-1-基、3-丁炔-1-基及3-丁炔-2-基。

如本文所用之術語" C_5 -炔基"意謂2-甲基-3-丁炔-1-基、2-甲基-3-丁炔-2-基、3-甲基-1-丁炔-1-基、1,3-戊二炔-1-基、1,4-戊二炔-1-基、1,4-戊二炔-3-基、2,4-戊二炔-1-基、1-戊炔-1-基、1-戊炔-3-基、2-戊炔-1-基、3-戊炔-1-基、3-戊炔-2-基、4-戊炔-1-基及4-戊炔-2-基。

如本文所用之術語" C_6 -炔基"意謂2,2-二甲基-3-丁炔-1-基、3,3-二甲基-1-丁炔-1-基、2-乙基-3-丁炔-1-基、2-乙炔基-3-丁炔-1-基、1-己炔-1-基、1-己炔-3-基、1,3-己二炔-1-基、1,3,5-己三炔-1-基、1,4-己二炔-1-基、1,4-己二炔-3-基、1,5-己二炔-1-基、1,5-己二炔-3-基、2-己炔-1-基、2,5-己二炔-1-基、3-己炔-1-基、3-己炔-2-基、3,5-己二炔-2-基、4-己炔-1-基、4-己炔-2-基、4-己炔-3-基、5-己炔-1-基、5-己炔-2-基、5-己炔-3-基、2-甲基-3-戊炔-1-基、2-甲基-3-戊炔-2-基、2-甲基-4-戊炔-1-基、2-甲基-4-

戊炔-2-基、2-甲基-4-戊炔-3-基、3-甲基-1-戊炔-1-基、3-甲基-4-戊炔-1-基、3-甲基-4-戊炔-2-基、3-甲基-1,4-戊二炔-1-基、3-甲基-1,4-戊二炔-3-基、3-甲基-4-戊炔-1-基、3-甲基-4-戊炔-3-基、4-甲基-1-戊炔-1-基及4-甲基-2-戊炔-1-基。

如本文所用之術語" C_4 -環烷"意謂環丁烷。

如本文所用之術語" C_5 -環烷"意謂環戊烷。

如本文所用之術語" C_6 -環烷"意謂環己烷。

如本文所用之術語" C_4 -環烯"意謂環丁烯及1,3-環丁二烯。

如本文所用之術語" C_5 -環烯"意謂環戊烯及1,3-環戊二烯。

如本文所用之術語" C_6 -環烯"意謂環己烯、1,3-環己二烯及1,4-環己二烯。

如本文所用之術語" C_3 -環烯基"意謂環丙-1-烯-1-基及環丙-2-烯-1-基。

如本文所用之術語" C_4 -環烯基"意謂環丁-1-烯-1-基及環丁-2-烯-1-基。

如本文所用之術語" C_5 -環烯基"意謂環戊-1-烯-1-基、環戊-2-烯-1-基、環戊-3-烯-1-基及環戊-1,3-二烯-1-基。

如本文所用之術語" C_6 -環烯基"意謂環己-1-烯-1-基、環己-2-烯-1-基、環己-3-烯-1-基、環己-1,3-二烯-1-基、環己-1,4-二烯-1-基、環己-1,5-二烯-1-基、環己-2,4-二烯-1-基及環己-2,5-二烯-1-基。

如本文所用之術語" C_3 -環烷基"意謂環丙-1-基。

如本文所用之術語" C_4 -環烷基"意謂環丁-1-基。

如本文所用之術語" C_5 -環烷基"意謂環戊-1-基。

如本文所用之術語" C_6 -環烷基"意謂環己-1-基。

本發明之化合物可含有呈R或S組態之經不對稱取代的碳原子，其中術語"R"及"S"如Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10中所定義。呈等量R及S組態之具有不對稱取代之碳原子的化合物在彼等原子處係外消旋的。將一種組態相對另一組態過量之原子指定為過量組態，較佳為約85%-90%過量，更佳為約95%-99%過量且更佳為超過約99%過量。因此，本發明意謂涵蓋外消旋混合物及其化合物之相對及絕對非對映異構體。

本發明之化合物亦可含有呈Z或E組態之碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵，其中術語"Z"表示位於碳-碳或碳-氮雙鍵同側之較大的兩個取代基，且術語"E"表示位於碳-碳或碳-氮雙鍵對側之較大的兩個取代基。本發明之化合物亦可作為"Z"及"E"異構體之混合物存在。

本發明之化合物亦可作為互變異構體或其平衡混合物存在，其中化合物之質子自一原子移動至另一原子。互變異構體之實例包括(但不限於)酮-烯醇、酚-酮、肟-亞硝基、硝基-酸、亞胺-烯胺及其類似物。

含有NH、C(O)OH、OH或SH部分之本發明化合物可能已連接前藥形成部分。前藥形成部分藉由代謝過程得以移除且於活體內釋放具有游離NH、C(O)OH、OH或SH之化

合物。前藥適用於調節諸如溶解性及/或疏水性、胃腸道吸收、生物可用性、組織滲透及清除率之藥物動力學特性。

藉由活體外或活體內代謝過程產生的具有式I之化合物之代謝物亦可具有用於治療與激酶過度表現或不規則相關的疾病之效用。

某些原始化合物亦可具有用於治療與激酶過度表現或不規則相關的疾病之效用，該等前驅體化合物可於活體外或活體內代謝以形成具有式I之化合物。

具有式I之化合物可以酸加成鹽、鹼加成鹽或兩性離子形式存在。在具有式I之化合物分離期間或其純化之後製備其鹽。酸加成鹽為彼等由具有式I之化合物與酸之反應產生的鹽。因此，本發明意謂涵蓋具有式I之化合物的鹽，包括其乙酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、碳酸氫鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、甘油磷酸鹽、麩胺酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、煙鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥苯酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。化合物之鹼加成鹽為彼等由具有式I之化合物與諸如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂之陽離

子的碳酸氫鹽、碳酸鹽、氫氧化物或磷酸鹽之反應產生的鹽。

具有式I之化合物可(例如)經口腔、經眼、經口、經滲透、非經腸(肌肉內、腹膜內、胸骨內、靜脈內、皮下)、經直腸、局部、經皮、經陰道及經動脈內投與，以及藉由關節內注射、輸注及置於體內(諸如維管結構)而投與。

具有式I之化合物之治療有效量取決於治療的接受者、所治療之疾病及其嚴重性、包含該化合物之組合物、投藥時間、投藥途徑、治療持續時間、效能、清除率及是否與另一藥物共投與。具有式I之化合物的用量為約0.001至約200 mg/kg體重，該用量使得每日以單次劑量或分次給藥將組合物投與至哺乳動物。單次劑量組合物含有此等量或其約量之組合。

具有式I之化合物可與賦形劑一起投與，或可不與其一起投與。賦形劑包括(但不限於)膠囊封裝劑及諸如吸收促進劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、塗佈劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增量劑、填充劑、調味劑、保濕劑、潤滑劑、香料、防腐劑、推進劑、釋放劑、殺菌劑、甜味劑、增溶劑、濕潤劑之添加劑、其混合物及其類似物。

用於製備待經口投與之包含具有式I之化合物的組合物之賦形劑包括(但不限於)瓊脂、褐藻酸、氫氧化鋁、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、1,3-丁二醇、卡波姆(carbomer)、蓖麻油、纖維素、乙酸纖維素、可可脂、玉米澱粉、玉米油、

棉籽油、交聯聚乙烯吡咯酮、二酸甘油酯、乙醇、乙基纖維素、月桂酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸酯、明膠、胚芽油、葡萄糖、甘油、花生油、羥丙基甲基纖維素、異丙醇、等張鹽水、乳糖、氫氧化鎂、硬脂酸鎂、麥芽、甘露糖醇、單甘油酸酯、橄欖油、花生油、磷酸鉀鹽、馬鈴薯澱粉、聚乙烯吡咯酮、丙二醇、林格氏溶液(Ringer's solution)、紅花油、芝麻油、羧甲基纖維素鈉、磷酸鈉鹽、月桂基硫酸鈉、山梨糖醇鈉、大豆油、硬脂酸、反丁烯二酸硬脂醯基酯、蔗糖、界面活性劑、滑石、黃耆膠、四氫糠醇、甘油三酯、水、其混合物及其類似物。用於製備待經眼或經口投與之包含具有式I之化合物的組合物之賦形劑包括(但不限於)1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、乙醇、脫水山梨糖醇之脂肪酸酯、胚芽油、花生油、甘油、異丙醇、橄欖油、聚乙二醇、丙二醇、芝麻油、水、其混合物及其類似物。用於製備待經滲透投與之包含具有式I之化合物的組合物之賦形劑包括(但不限於)氯氟烴類、乙醇、水、其混合物及其類似物。用於製備待非經腸投與之包含具有式I之化合物的組合物之賦形劑包括(但不限於)1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、右旋糖、胚芽油、花生油、脂質體、油酸、橄欖油、花生油、林格氏溶液、紅花油、芝麻油、大豆油、U.S.P.或等張氯化鈉溶液、水、其混合物及其類似物。用於製備待經直腸或經陰道投與之包含具有式I之化合物的組合物之賦形劑包括(但不限於)可可脂、聚乙二醇、蠟、其混合物及其類

似物。

具有式I之化合物亦預期適用作與以下各物組合之化學治療劑：放射菌素、烷基化劑、蔥環黴素、抗葉酸物、抗雌激素劑、抗代謝物、抗雄激素劑、抗微管劑、芳香酶抑制劑、博萊黴素(bleomycin)、 Ca^{2+} 三磷酸腺苷(ATP)酶抑制劑、胞嘧啶類似物、類視色素/視黃素(deltoid/retinoid)、二氫葉酸還原酶抑制劑、去氧核酸(DNA)拓撲異構酶抑制劑、多巴胺能神經毒素、糖皮質激素、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑、激素治療劑、免疫治療劑、次黃嘌呤核苷單磷酸(IMP)脫氫酶抑制劑、非共價修飾抑制劑(isoprenylation inhibitor)、黃體生成激素釋放激素激動劑、哺乳動物雷帕黴素靶蛋白質(mtor)抑制劑、多重抗藥(MDR)抑制劑、絲裂黴素(mitomycin)、光動力學治療劑、蛋白酶體抑制劑、含鉑之化合物、放射作用、受體酪氨酸激酶抑制劑、核苷酸還原酶(ribonucleotide reductase)抑制劑、凝血栓蛋白模擬劑、尿嘧啶類似物、長春花屬生物鹼類及維生素D3類似物，諸如(但不限於) γ -放射或額外化學治療劑或諸如 N-Ac-Sar-Gly-Val-D-alloIle-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH₂CH₃或其鹽之額外化學治療劑、放射菌素D、AG13736、17-烯丙基胺基-17-脫甲氧基格爾德黴素(17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin)、9-胺基喜樹鹼、N-(4-(3-胺基-1H-吡啶-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲或其鹽、N-(4-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-N'-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲或其鹽、瑞寧得

(anastozole)、AP-23573、天冬醯胺酸酶、阿紫胞苷(azacitidine)、比伐希路馬(bevacizumab)、比卡魯胺(bicalutamide)、博萊黴素a2、博萊黴素b2、bortezamib、硫酸布他卡因(busulfan)、campathecin、卡波鉑(carboplatin)、卡氮芥(carmustine)(BCNU)、CB1093、西妥昔單抗(cetuximab)、CHOP(C: Cytosan®(環磷醯胺); H: Adriamycin®(羥道諾紅黴素(hydroxydoxorubicin); O: 長春新鹼(Vincristine)(Oncovin®); P: 強的松(prednisone))、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、CHIR258、順鉑(cisplatin)、CNF-101、CNF-1001、CNF-2024、CP547632、crisnatol、阿糖胞苷(cytarabine)、環磷醯胺、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、道諾黴素(daunorubicin)、氮烯唑胺(dacarbazine)、放射菌素D、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、去鐵胺、脫甲氧竹紅菌素A(demethoxyhypocrellin A)、縮肽、地塞米松(dexamethasone)、17-二甲基胺基乙基胺基-17-脫甲氧基格爾德黴素、多烯紫杉醇、去氧氟尿苷(doxifluridine)、阿黴素(doxorubicin)、EB1089、埃博黴素D(doxorubicin D)、表柔吡星(epirubicin)、5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-羧酸醯胺(EICAR)、埃羅替尼(erlotinib)、依訖泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷、氟達拉寶(fludarabine)、氟他胺(flutamide)、吉非替尼(gefitinib)、格爾德黴素、吉西他濱(gemcitabine)、戈舍瑞林(goserelin)、N-(2-(4-羥基苯胺基)-3-吡啶基)-4-甲

氧基苯磺醯胺或其鹽、羥基脲、艾達黴素、異環磷醯胺、
 imatinab、干擾素- α 、干擾素- γ 、IPI-504、伊立替康
 (irinotecan)、KH 1060、lapatanib、亞葉酸鈣、LAQ824、
 乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、來曲唑(letrozole)、洛
 莫司汀(lomustine)(CCNU)、洛伐他汀(lovastatin)、甲地孕
 酮(megestrol)、美法倫(melphalan)、硫醇嘌呤
 (mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、1-甲基-4-苯
 基吡錠、MG132、絲裂黴素、米托蒽醌(mitoxantrone)、
 MLN-518、MS-275、黴酚酸、絲裂黴素C、亞硝基脲、重
 組人白介素-11(oprelvekin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、紫杉
 醇、PD98059、戊糖苷、光敏劑Pc4、酞花青、吡柔比星、
 普卡黴素(plicamycin)、強的松(prednisone)、
 procarbazine、PTK787、PU24FC1、PU3、根赤殼菌素
 (radicicol)、雷諾昔酚(raloxifene)、雷帕黴素、雷替曲塞
 (ratitrexed)、諸如pheuretinide之類視色素、病毒唑、利妥
 昔單抗(Rituxin®)、索拉非尼(sorafenib)、星形孢菌素
 (staurosporine)、諸如地塞米松(dexamethasone)及強的松
 (prednisone)之類固醇類、suberoylanilide羥肪酸、舒尼替
 尼(sunitinib)、他莫西芬(tamoxifen)、紫杉醇鹼、替莫唑
 胺(temozolamide)、特西羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷
 (teniposide)、毒胡蘿蔔內酯(thapsigargin)、硫鳥嘌呤
 (thioguanine)、凝血酶敏感蛋白質-1、噻唑呋啉
 (tiazofurin)、拓撲替康(topotecan)、特拉卜辛(trapoxin)、
 曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲奧舒凡(treosulfan)、曲古菌

素 A(trichostatin A)、三甲曲沙(trimetrexate)、曲磷胺(trofosfamide)、腫瘤壞死因子、丙戊酸、VER49009、維拉帕米(Verapamil)、維替泊芬(vertoporfin)、長春鹼、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞賓維生素 D3(vinorelbine vitamin D3)、VX-680、範得他尼(zactima)、ZK-EPO、佐柔比星(zorubicin)或其組合。

為測定具有式I之化合物與代表性蛋白質激酶、蛋白質酪胺酸激酶之結合，使用以下檢定：

均勻時差式螢光(HTRF)活體外激酶檢定係用於偵測且量測激酶活性之抑制。如 Mathis, G., HTRF(R) Technology. J Biomol. Screen, 1999. 4(6): 第309-314頁中所述進行HTRF檢定。該方案適用於測定與特定蛋白質酪胺酸激酶(PTK)有關之活性。下文中描述用於進行HTRF實驗之較佳方案。熟習此項技術者能夠良好適應此等用於測定化合物對於其他激酶之活性之方案。

在代表性實驗中，將如本文所述而製備之10 μ L KDR與10 μ L抑制劑(不同濃度，2%最終DMSO)及10 μ L ATP(125 μ M最終濃度)在反應緩衝液(50 mM HEPES(pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ 、2 mM $MnCl_2$ 、0.1% BSA及1 mM DTT，最終體積為40 μ L)中混合。藉由在黑色96孔培養盤(Packard)中添加 Bio-fgfr 肽 (Genemed Biotechnologies, Inc., San Francisco, CA)(最終濃度為0.5 μ M)來起始反應。在室溫下培育45分鐘後，添加60 μ L中止/顯現緩衝液以獲得30 mM EDTA、1 μ g/mL抗生蛋白鏈菌素-APC(Prozyme)、50 ng/mL

抗磷酸化酪胺酸 mAb PT66-K 鎔穴狀化合物、30 mM HEPES(pH 7.5)、120 mM KF、0.005% Tween-20、0.05% BSA，藉此使反應中止。使中止之反應在室溫下保持1小時，且接著同時在615 nm及665 nm下以時差式螢光偵測器(Envision, Perkin Elmer)讀取。使用615 nm與665 nm之信號的比率來計算 IC_{50} 。如 Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108中所述來計算 K_i 值。

利用自HUVEC細胞分離之cDNA，藉由PCR產生用於人類KDR細胞內域(aa789-1354)之編碼序列。亦在此蛋白質之N-末端引入聚-His6序列。將此片段在Xba 1及Not 1位點處選殖至轉染載體pVL1393內。使用BaculoGold轉染試劑(PharMingen)，經由共轉染產生重組桿狀病毒(BV)。藉由Western分析，使重組BV經空斑純化且經驗證。對於蛋白質產生而言，使SF-9細胞以 2×10^6 個/mL生長於SF-900-II培養基中，且以每個細胞0.5個空斑形成單位(MOI)經感染。在感染後48小時收集細胞。

藉由將50 ml Triton X-100溶解緩衝液(20 mM Tris(pH 8.0)、137 mM NaCl、10%甘油、1% Triton X-100、1 mM PMSF、10 μ g/mL抑肽素、1 μ g/mL亮肽素)添加至來自1 L細胞培養物之細胞小球中而使表現(His)₆KDR(aa789-1354)之SF-9細胞溶解。在4°C下使溶菌液在Sorval SS-34轉子中以19,000 rpm離心。將細胞溶菌液應用於經50 mM HEPES(pH 7.5)、0.3 M NaCl平衡之5 ml NiCl₂螯合瓊脂糖管柱中。使用含有0.25 M咪唑之同一緩衝液溶離KDR。使用

SDS-PAGE及量測激酶活性之ELISA檢定(下文)來分析管柱溶離份。將經純化之KDR交換至25 mM HEPES (pH 7.5)、25 mM NaCl、5 mM DTT緩衝液中且儲存於-80℃下。結果展示於表1及2中。

表 1

KDR抑制 (nM)

5.73 nM	5.73 nM	6.46 nM	25.9 nM	37.6 nM	40.4 nM
42.1 nM	42.3 nM	47.6 nM	51.7 nM	61.3 nM	76 nM
90.3 nM	92.7 nM	104 nM	105 nM	108 nM	116 nM
118 nM	138 nM	141 nM	145 nM	146 nM	155 nM
164 nM	187 nM	191 nM	227 nM	271 nM	287 nM
299 nM	303 nM	323 nM	332 nM	342 nM	354 nM
384 nM	393 nM	438 nM	489 nM	503 nM	506 nM
546 nM	551 nM	569 nM	894 nM	937 nM	938 nM
1060 nM	1130 nM	1210 nM	1540 nM	1570 nM	1870 nM
3540 nM					

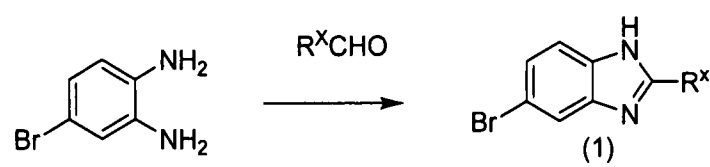
表 2

KDR抑制 (μM)

0.00174	0.00207	0.00274	0.00293	0.00311
0.00319	0.00431	0.00445	0.00452	0.00463
0.00476	0.00625	0.00665	0.00691	0.00695
0.00718	0.00725	0.00737	0.00743	0.00806
0.00815	0.00821	0.00833	0.00905	0.0095
0.0095	0.00986	0.00988	0.0103	0.0103
0.0105	0.0115	0.0122	0.0124	0.0126
0.0127	0.0128	0.013	0.013	0.0146
0.0146	0.0149	0.0149	0.0152	0.0154
0.0155	0.0158	0.0159	0.0163	0.0165
0.0168	0.017	0.0178	0.0179	0.0181
0.0181	0.0182	0.0182	0.0193	0.0193
0.0194	0.0197	0.021	0.021	0.0217
0.0225	0.0229	0.0233	0.0238	0.0241
0.0242	0.0247	0.0255	0.0276	0.0277
0.0288	0.0289	0.0293	0.0311	0.0314
0.0317	0.0318	0.032	0.0322	0.0322
0.0349	0.0354	0.0362	0.0364	0.0365
0.0374	0.0395	0.0399	0.0399	0.04

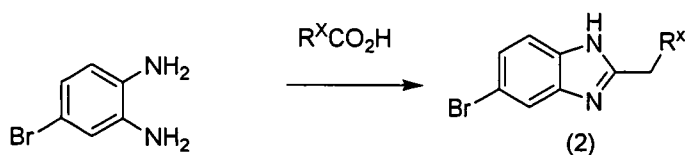
0.0402	0.0411	0.0411	0.0413	0.0415
0.0429	0.0429	0.043	0.0436	0.0467
0.0488	0.051	0.053	0.0536	0.0538
0.0555	0.0607	0.0662	0.0705	0.0711
0.0712	0.0763	0.0821	0.0824	0.0861
0.0863	0.0879	0.0899	0.0917	0.0926
0.0928	0.0932	0.0941	0.0954	0.096
0.096	0.0967	0.0977	0.0997	0.101
0.105	0.108	0.109	0.113	0.117
0.118	0.123	0.127	0.132	0.134
0.134	0.136	0.137	0.141	0.143
0.149	0.149	0.152	0.153	0.156
0.159	0.167	0.171	0.176	0.181
0.183	0.183	0.19	0.191	0.194
0.202	0.206	0.208	0.209	0.213
0.22	0.222	0.225	0.228	0.229
0.232	0.233	0.245	0.246	0.248
0.251	0.254	0.257	0.261	0.268
0.271	0.272	0.278	0.281	0.289
0.293	0.294	0.305	0.31	0.311
0.312	0.316	0.331	0.332	0.336
0.337	0.339	0.341	0.344	0.349
0.359	0.361	0.382	0.394	0.403
0.406	0.409	0.42	0.429	0.451
0.457	0.462	0.469	0.472	0.477
0.48	0.491	0.494	0.496	0.509
0.516	0.517	0.521	0.522	0.537
0.553	0.557	0.558	0.576	0.579
0.585	0.608	0.617	0.619	0.64
0.64	0.662	0.683	0.7	0.71
0.895	0.926	1.03	1.06	1.1
1.13	1.22	1.3	1.36	1.36
1.76	1.77	1.82	1.87	1.87
1.87	1.87	1.87	1.87	1.87
1.87	1.87	1.87	1.87	1.87
1.87	1.87	1.87	1.87	1.87
1.87	1.87	1.87	1.87	1.87
1.87	1.87	1.87	1.87	1.87
1.87	1.87	1.87	1.87	1.87
1.87	1.87	1.87	1.87	0.0111
0.0466	0.0194	0.75	0.192	

流程 1

</

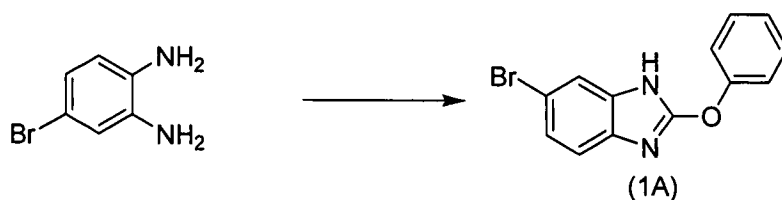
可藉由使 4-溴-苯-1,2-二胺、 R^xCHO 、過硫酸氫鉀與鹼反應而將 4-溴-苯-1,2-二胺轉化為具有式 I 之化合物。鹼包括碳酸鉀及其類似物。反應通常在周圍溫度下於 DMF/水中進行。

流程 2



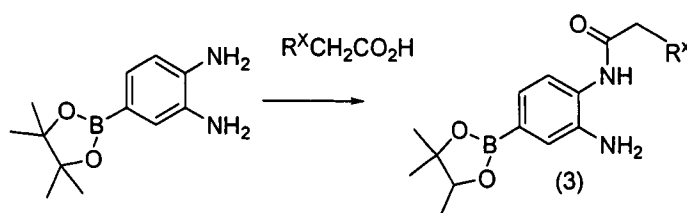
可藉由使 4-溴-苯-1,2-二胺、 R^xCO_2H 與酸的水溶液反應而將 4-溴-苯-1,2-二胺轉化為具有式 2 之化合物。酸包括 HCl 及其類似物。反應通常在回流下進行。

流程 3



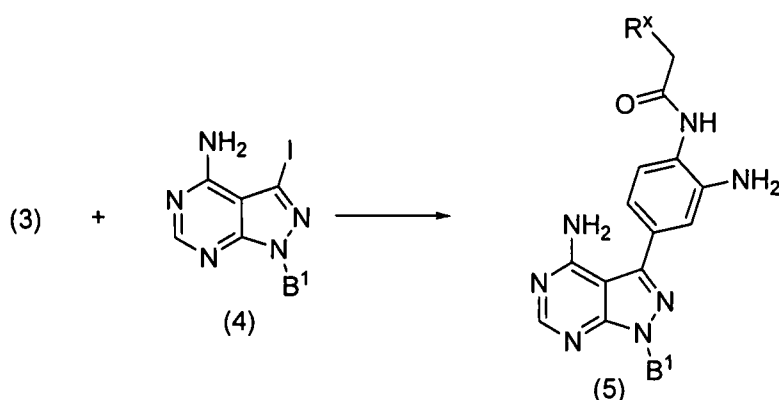
可藉由使 4-溴-苯-1,2-二胺、1,1-二氯-1,1-二苯氧基甲烷與鹼反應而將 4-溴-苯-1,2-二胺轉化為 6-溴-2-苯氧基-1H-苯并咪唑。鹼包括碳酸鈉及其類似物。反應通常在周圍溫度下於諸如乙酸乙酯之溶劑中進行。式 1A 之化合物為可用於製備 A^1 之原始化合物的另一實例。

流程 4



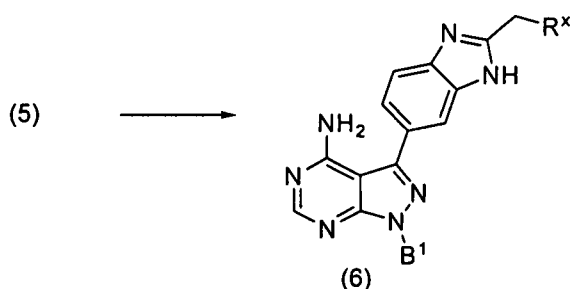
可藉由使4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯-1,2-二胺(實例280A)、 $R^xCH_2CO_2H$ 與偶合劑反應而將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯-1,2-二胺轉化為具有式3之化合物。偶合劑包括1,1'-羰基二咪唑及其類似物。反應通常在 $50^\circ C$ 下於諸如THF及其類似物之溶劑中進行。

流程5



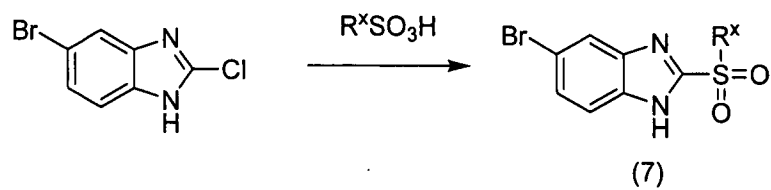
可藉由使式3之化合物與式4之化合物(如PCT專利申請案WO 2005/074603及A. F. Burchat等人, Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690中所述而製備)、鹼及催化劑反應而將式3之化合物轉化為式5之化合物。鹼包括碳酸鈉及其類似物。催化劑包括二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物及其類似物。反應通常在微波反應器中於約 $130^\circ C$ 下在DME與水及其類似物之混合物中進行。

流程6



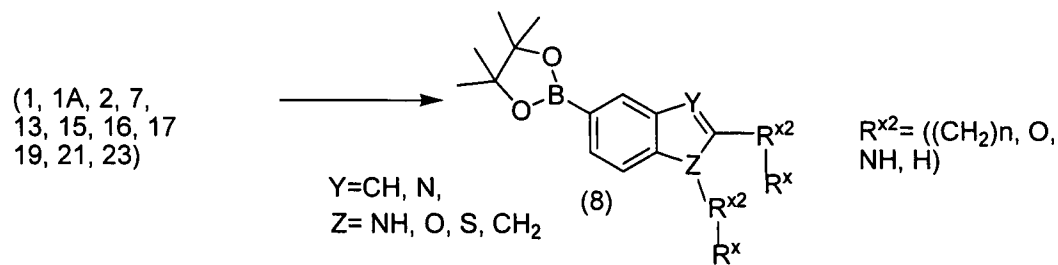
式5之化合物可藉由與乙酸反應而轉化為式6之化合物。
反應通常在約100℃下進行。

流程 7



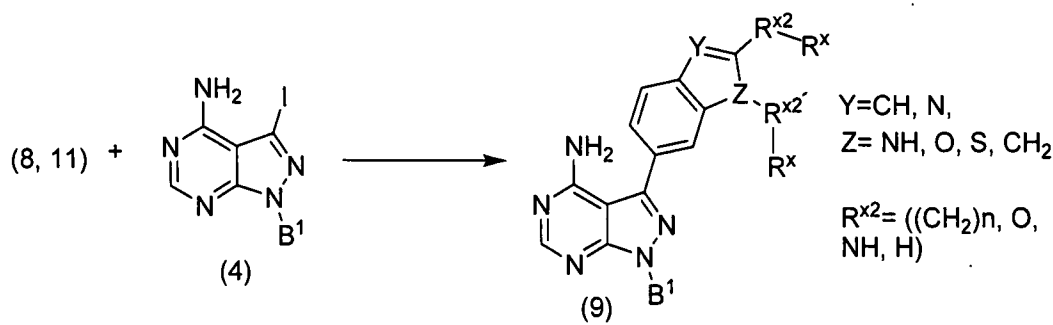
5-溴-2-氯-1*H*-苯并咪唑(實例133A)可藉由與 R^xSO_3H 反應而轉化為式7之化合物。反應通常在微波反應器中於約170℃下在諸如DMF之溶劑中進行。

流程 8



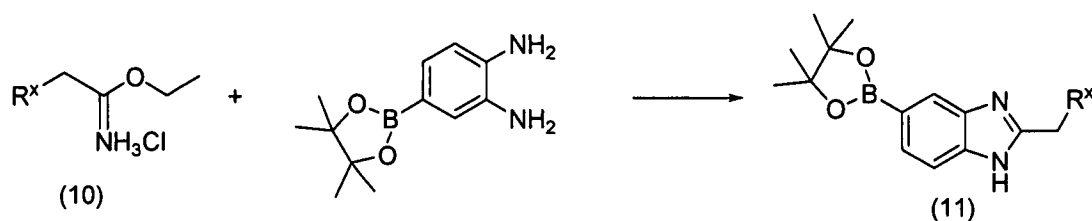
式1、1A、2、7、13、15、17、19、21及23之化合物中之一者可藉由與雙(頻哪醇根基)二硼、乙酸鉀及催化劑反應而轉化為式8之化合物。催化劑包括二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物及其類似物。溶劑包括DMF及其類似物。反應通常在約100℃下進行。

流程 9



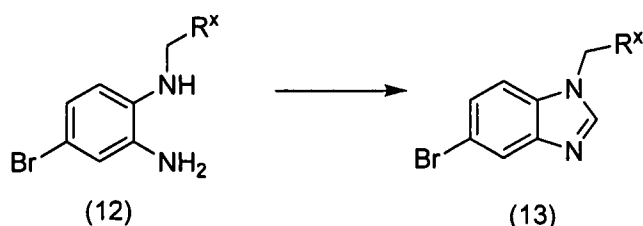
式8及式11之化合物中之一者可藉由與式4之化合物、鹼及催化劑反應而轉化為式9之化合物。鹼包括碳酸鈉及其類似物。催化劑包括二氯雙(三苯膦)鉀(II)及其類似物。反應通常在微波反應器中於約130°C下在諸如DME、DMF、水或其混合物之溶劑中進行。

流程 10



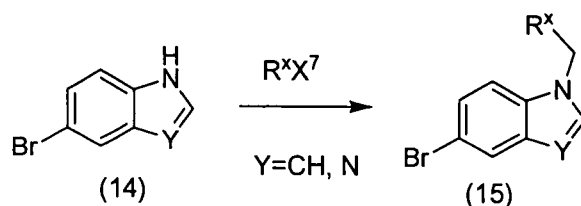
式10之化合物(如實例188B中所述而製備)與4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯-1,2-二胺(實例280A)可轉化為式11之化合物。反應通常在室溫下於諸如甲醇及其類似物之溶劑中進行。

流程 11



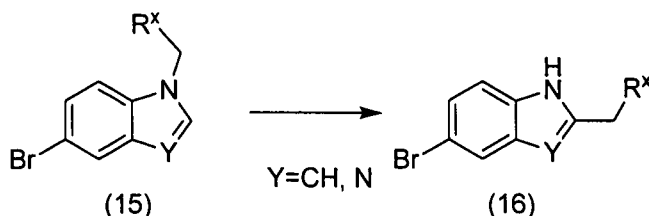
可藉由使式12之化合物(如實例185C中所述而製備)、原甲酸三乙酯及酸反應而將此化合物轉化為式13之化合物。酸包括三氟乙酸及其類似物。反應通常在室溫下於諸如二氯甲烷及其類似物之溶劑中進行。

流程 12



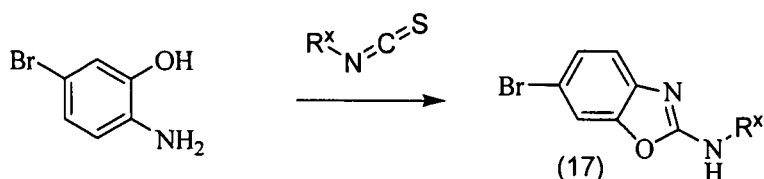
可藉由使式14之化合物、 R^xX^7 (其中 X^7 為鹵化物)及鹼反應而將此化合物轉化為式15之化合物。鹼包括氫化鈉及其類似物。反應通常在 0°C 與周圍溫度之間於諸如DMF及其類似物之溶劑中進行。

流程 13



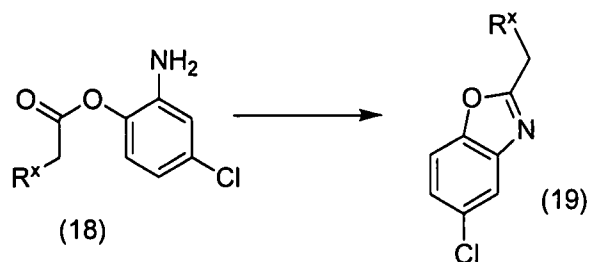
式15之化合物可藉由與酸反應而轉化為式16之化合物。酸包括多磷酸及其類似物。反應通常在約 $90-100^\circ\text{C}$ 下進行。

流程 14



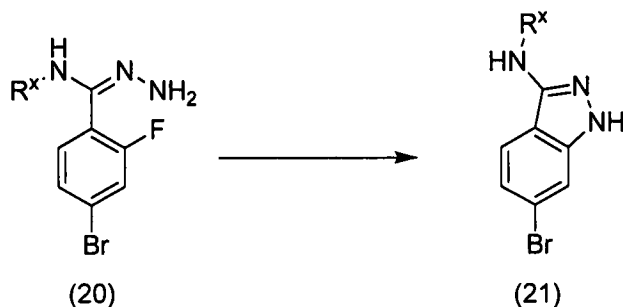
可藉由使2-氨基-5-溴酚(如實例58B中所述而製備)、 $R^x\text{NCS}$ 、硫酸銅及鹼反應而將2-氨基-5-溴酚轉化為式17之化合物。鹼包括三乙胺及其類似物。通常，在周圍溫度下於諸如THF及其類似物之溶劑中與矽膠進行反應。

流程 14



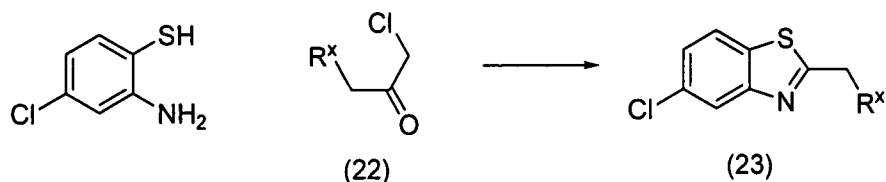
可藉由使式18之化合物(如實例57A中所述而製備)、偶氮二甲酸二乙酯及三苯膦反應而將式18之化合物轉化為式19之化合物。反應通常在周圍溫度下於諸如THF之溶劑中進行。

流程 15



式20之化合物(如實例76B中所述而製備)可藉由與鹼在微波反應器中反應而轉化為式21之化合物。鹼包括三乙胺及其類似物。反應通常在170℃下於諸如乙腈之溶劑中進行。

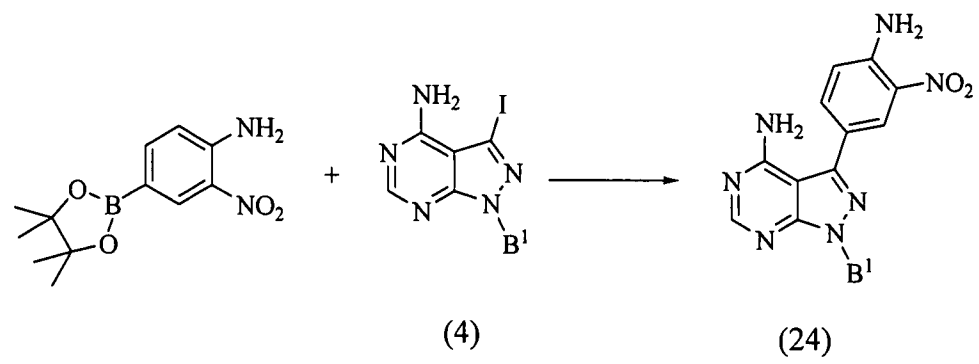
流程 16



式22之化合物可藉由與4-氯-2-氨基苯硫酚反應而轉化為式23之化合物。反應通常在約80℃下於諸如苯之溶劑中進

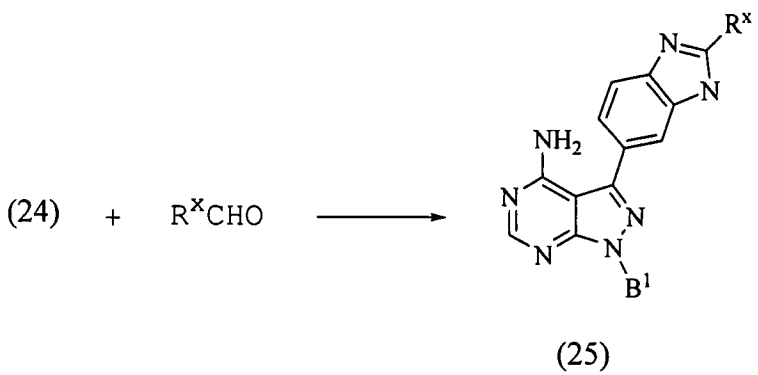
行。

流程 17



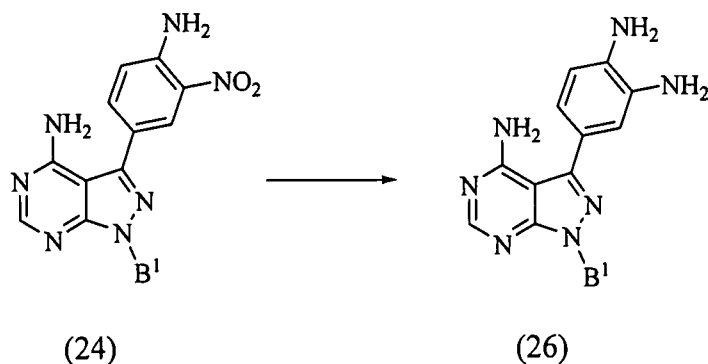
可藉由使 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基) 苯胺、具有式 4 之化合物、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 及鹼反應而將 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基) 苯胺轉化為具有式 24 之化合物。鹼包括碳酸鈉及其類似物。反應通常在約 80℃ 下於 DME/水中進行。

流程 18



可藉由使具有式 24 之化合物、 R^xCHO 及 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 反應而將具有式 24 之化合物轉化為具有式 25 之化合物。反應通常在約 130℃ 下於甲醇、乙醇或其混合物中進行。

流程 19



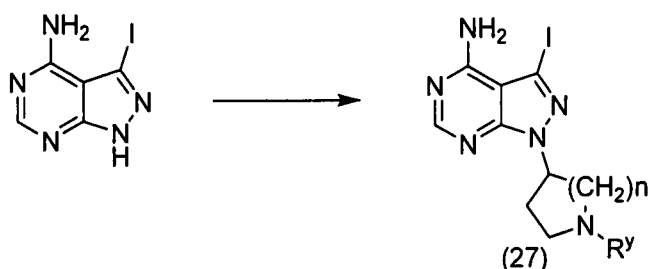
可藉由使具有式24之化合物、氫及催化劑反應而將具有式24之化合物轉化為具有式26之化合物。催化劑包括披鉑木炭、阮尼(Raney)鎳及其類似物。反應通常在約40°C至約100°C下於甲醇、乙醇、第三丁醇、THF、乙酸乙酯或其混合物中進行。

具有式26之化合物可藉由與 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{NH})\text{R}^x \cdot \text{HCl}$ 反應而轉化為具有式25之化合物。反應通常在約25°C下於甲醇、乙醇、第三丁醇或其混合物中進行。

具有式26之化合物可藉由與具有式 $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{CR}^x$ 之化合物反應而轉化為具有式25之化合物。反應通常在約80°C下於甲醇、乙醇、第三丁醇或其混合物中進行。

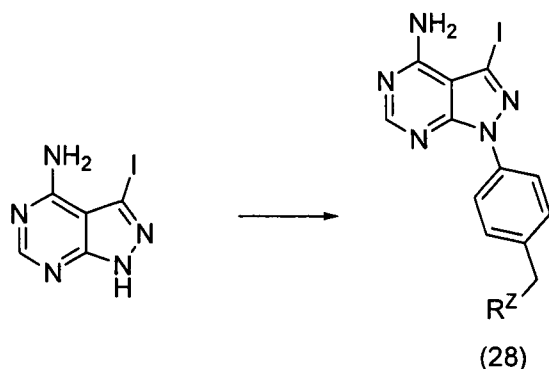
具有式26之化合物可藉由與 R^xNCS 反應且使其反應產物與偶合劑反應而轉化為具有式25之化合物。偶合劑包括DCC、EDCI及其類似物。反應通常持續在THF中於約25°C至約50°C下(第一步驟)及約50°C下(第二步驟)進行。

流程 20



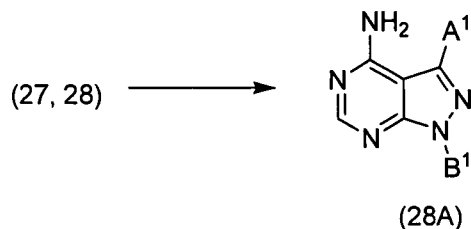
3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 A. F. Burchat 等人, Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所述而製備)可藉由與醇在 Mitsunobu 條件下反應, 隨後經烷基化或還原胺化而轉化為式 27 之化合物。

流程 21



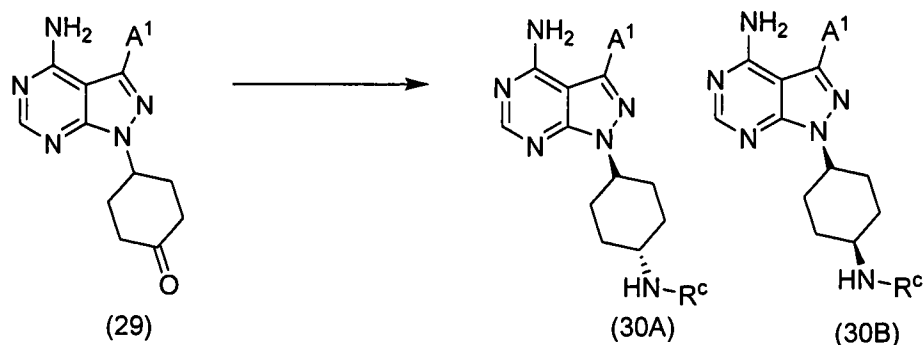
3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 A. F. Burchat 等人, Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所述而製備)可藉由與 4-氟苯甲醛利用標準烷基化條件反應, 隨後利用胺經標準還原胺化條件進行反應而轉化為式 28 之化合物。

流程 22



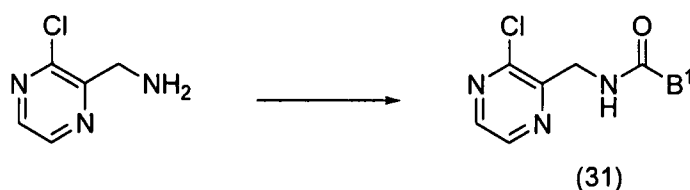
式 27 及 28 之化合物可藉由典型方法轉化為式 28 之化合物, 諸如 Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670 中所述之方法。

流程 23



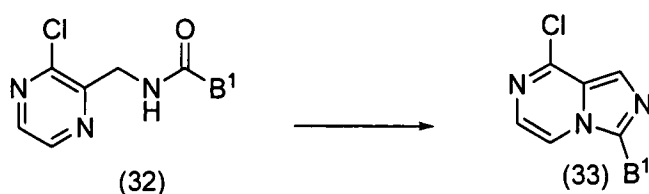
可藉由使式 29 之化合物 (如實例 31B 中所述而製備)、 R^cNH_2 及還原劑反應而將式 29 之化合物轉化為式 30A 及式 30B 之化合物。還原劑包括氰基硼氫化鈉及其類似物。通常，在諸如甲醇及其類似物之溶劑中與幾滴乙酸進行反應。反應通常在約 $70^\circ C$ 下進行。

流程 24



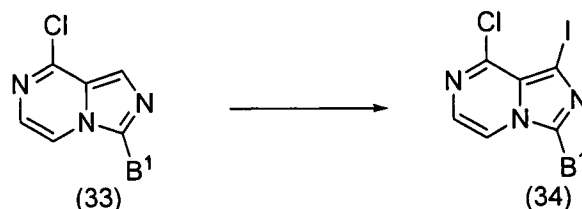
可藉由使 (3-氯吡嗪-2-基) 甲基胺 (實例 283A)、 B^1CO_2H 、催化劑及偶合劑反應而將 (3-氯吡嗪-2-基) 甲基胺轉化為具有式 31 之化合物。催化劑包括 DMAP 及其類似物。偶合劑包括 DCC、EDCI 及其類似物。反應通常在諸如 DMF、二氯甲烷、DME 及其類似物或其混合物之溶劑中於室溫下或在室溫以上進行。

流程 25



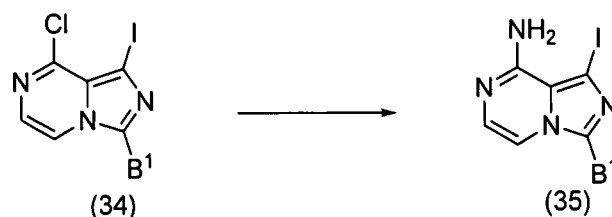
具有式32之化合物可藉由與 POCl_3 反應而轉化為具有式33之化合物。反應通常在約 55°C 下於諸如乙腈之溶劑中進行。

流程 26



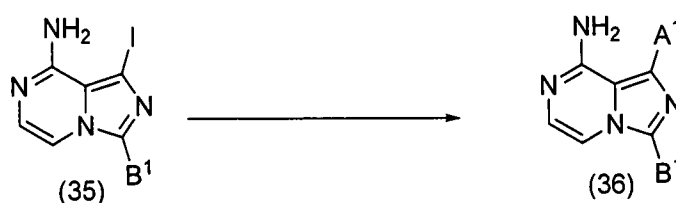
具有式33之化合物可藉由與N-碘代丁二醯亞胺反應而轉化為具有式34之化合物。反應通常在約 25°C 下於諸如DMF之溶劑中進行。

流程 27



具有式34之化合物可藉由與氨反應而轉化為具有式35之化合物。反應通常在約 25°C 下於諸如異丙醇、二噁烷及其類似物或其混合物之溶劑中進行。

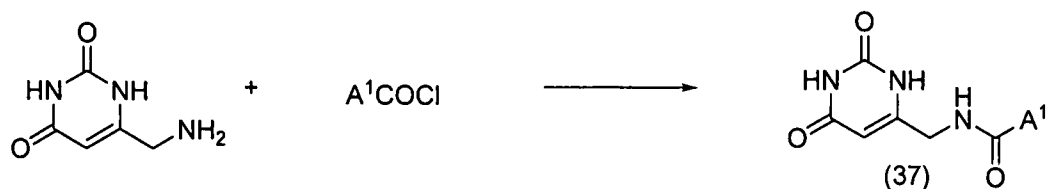
流程 28



具有式35之化合物可藉由典型方法轉化為具有式36之化

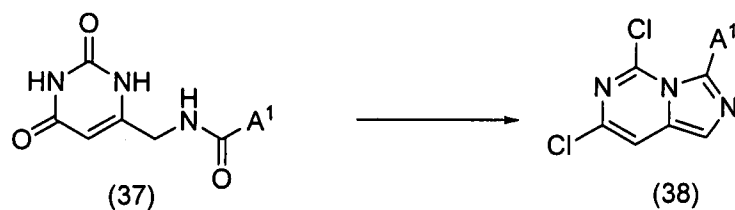
合物，諸如 Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670 中所述之方法。

流程 29



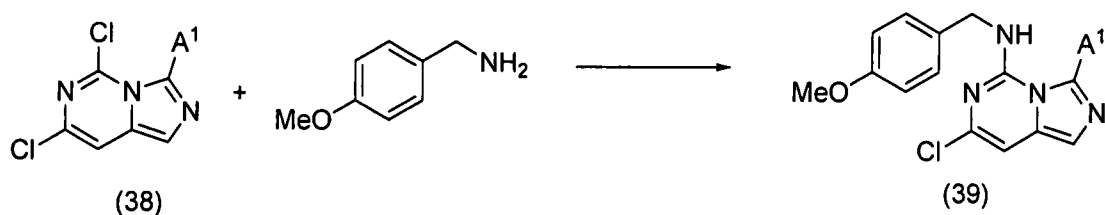
可藉由使化合物 6-(胺基甲基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮、 A^1COCl 及鹼反應而將此化合物轉化為具有式 37 之化合物。鹼包括三乙胺及其類似物。反應通常在約 50°C 下於諸如 DMF 之溶劑中進行。

流程 30



具有式 37 之化合物可藉由與 $POCl_3$ 反應而轉化為具有式 38 之化合物。反應通常在約 100°C 下於諸如甲苯及其類似物或其混合物之溶劑中進行。

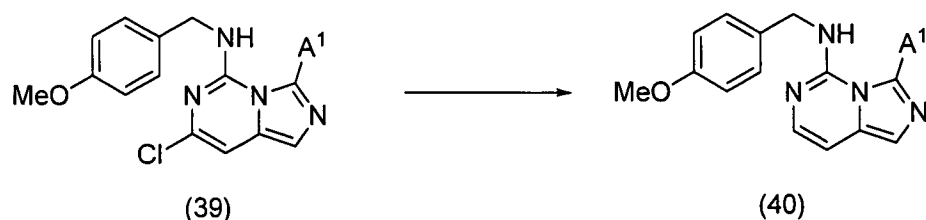
流程 31



具有式 38 之化合物可藉由與 1-(4-甲氧苯基)甲胺反應而

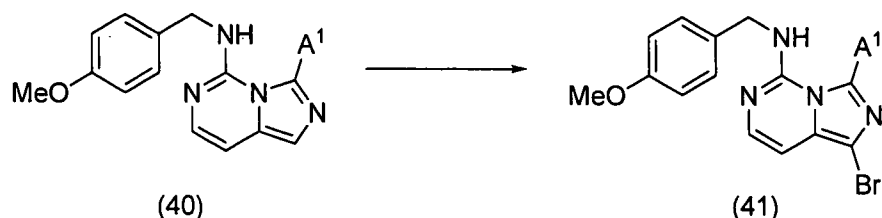
轉化為具有式39之化合物。反應通常在約80℃下於諸如二噁烷及其類似物之溶劑中進行。

流程 32



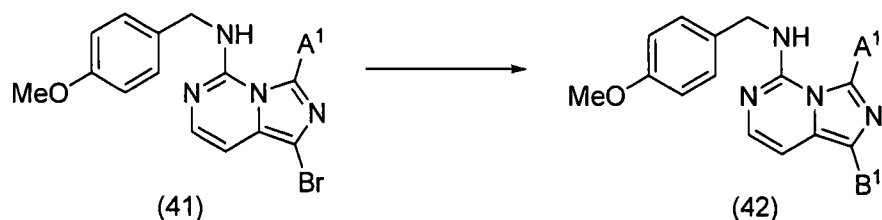
可藉由使具有式39之化合物、氫及催化劑反應而將此化合物轉化為具有式40之化合物。催化劑包括披鉑木炭及其類似物。反應通常在約25℃至約100℃下於諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、THF、乙酸乙酯或其混合物中進行。

流程 33



具有式40之化合物可藉由與N-溴代丁二醯亞胺反應而轉化為具有式41之化合物。反應通常在約25℃下於諸如DMF及其類似物之溶劑中進行。

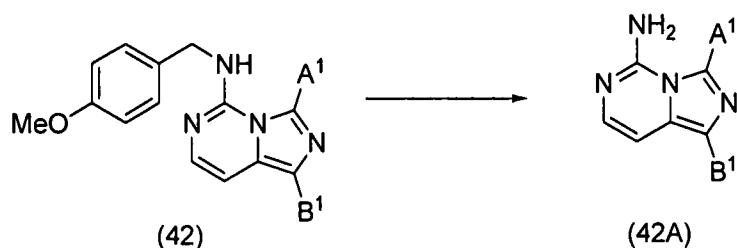
流程 34



具有式41之化合物可藉由典型方法轉化為具有式42之化合物，諸如 Palladium Reagents And Catalysts: New

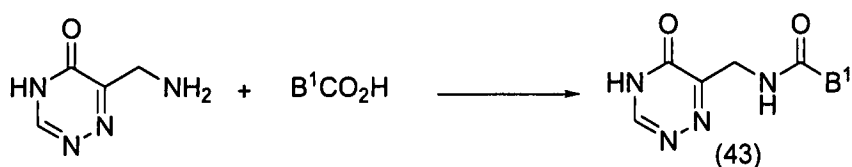
Perspectives For The 21st Century, J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670中所述之方法。

流程 35



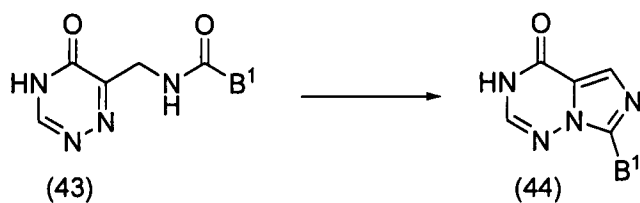
具有式42之化合物可藉由與三氟乙酸反應而轉化為具有式42A之化合物。反應通常在微波反應器中於約100℃下在諸如二氯甲烷及其類似物之溶劑中進行。

流程 36



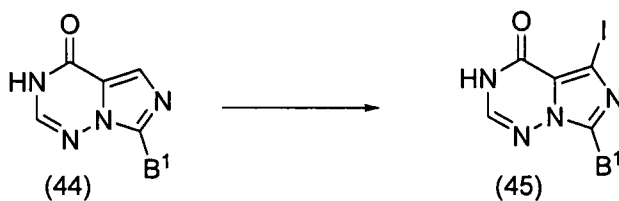
可藉由使化合物 6-(胺基甲基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮、 B^1CO_2H 、催化劑及偶合劑反應而將此化合物轉化為具有式43之化合物。催化劑包括 DMAP 及其類似物。偶合劑包括 DCC、EDCI 及其類似物。反應通常在諸如 DMF、二氯甲烷、DME 及其類似物或其混合物之溶劑中於室溫下或在室溫以上進行。

流程 37



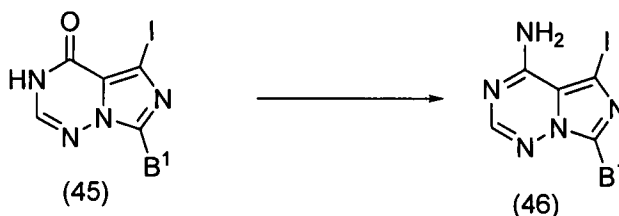
具有式43之化合物可藉由與 POCl_3 反應而轉化為具有式44之化合物。反應通常在約 80°C 下於諸如乙腈之溶劑中進行。

流程 38



具有式44之化合物可藉由與N-碘代丁二醯亞胺反應而轉化為具有式45之化合物。反應通常在約 25°C 下於諸如DMF之溶劑中進行。

流程 39



具有式45之化合物可藉由與 POCl_3 、1,2,4-三唑及吡啶，隨後與氨反應而轉化為式46之化合物。反應通常在諸如異丙醇及其類似物之溶劑中進行。

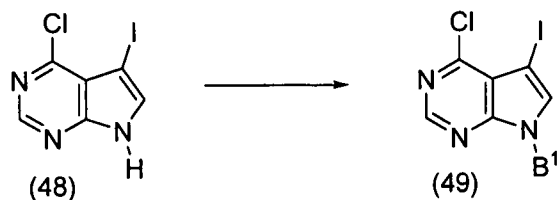
流程 40



式46之化合物可藉由典型方法轉化為式47之化合物，諸如 Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For

The 21st Century, J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd.,
Chichester, 2004, 1-670中所述之方法。

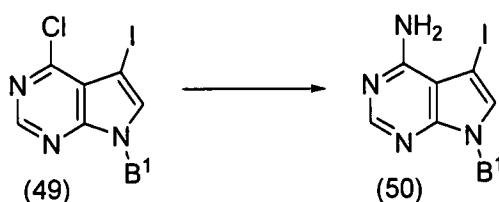
流程 41



式48之化合物(J. Med. Chem. 1990, 33, 1984)可藉由與 B^1X^7 (其中 X^7 為鹵化物)、鹼及相轉移催化劑反應而轉化為式49之化合物。鹼包括碳酸鉀及其類似物。相轉移催化劑包括1,4,7,10,13,16-六氧雜環十八烷(18-冠-6)及其類似物。反應通常在諸如DMF之溶劑中於約25°C或高於25°C下進行。

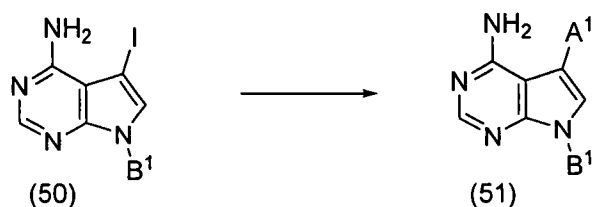
式48之化合物(J. Med. Chem. 1990, 33, 1984)可藉由與 B^1OH 、DIAD及 PPh_3 反應而轉化為式49之化合物。反應通常在諸如THF之溶劑中於約25°C或高於25°C下進行。

流程 42



式49之化合物可藉由與氨反應而轉化為式50之化合物。反應通常在約25°C下於諸如異丙醇、二噁烷及其類似物或其混合物之溶劑中進行。

流程 43



式50之化合物可藉由典型方法轉化為式51之化合物，諸如 Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670中所述之方法。

均勻時差式螢光(HTRF)活體外激酶檢定亦用於量測激酶活性之抑制。根據已知方案(Technology. J. Biomol. Screen, 1999, 4(6):第309-314頁)進行HTRF檢定。

該方案適用於測定與特定PTK有關之活性。舉例而言，以下提供用於進行HTRF實驗之較佳方案。熟習此項技術者能夠良好適應此等用於測定化合物對於其他激酶之活性之方案。

在代表性實驗中，將如本文所述而製備之10 μ L KDR與10 μ L抑制劑(不同濃度，2%最終DMSO)及10 μ L ATP(125 μ M最終濃度)在反應緩衝液(50 mM HEPES(pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、2 mM MnCl_2 、0.1% BSA及1 mM DTT，最終體積為40 μ L)中混合。藉由在黑色96孔培養盤(Packard)中添加 Bio-fgfr 肽 (Genemed Biotechnologies, Inc., San Francisco, CA，最終濃度為0.5 μ M)來起始反應。在室溫下培育45分鐘後，添加60 μ L中止/顯現緩衝液以獲得30 mM EDTA、1 μ g/mL 抗生蛋白鏈菌素-APC(Prozyme)、50 ng/mL抗磷酸化酪胺酸mAb PT66-K鎔穴狀化合物、30 mM

HEPES(pH 7.5)、120 mM KF、0.005% Tween-20、0.05% BSA，藉此使反應中止。使中止之反應在室溫下保持1小時，且在615 nm及665 nm下以時差式螢光偵測器(Envision, Perkin Elmer)讀取以計算 IC_{50} 。如 Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108中所述來計算 K_i 值。

相關程序係用於檢定本發明化合物對c-Kid、IGF-IR、EGFR、Src及ErbB2酪胺酸激酶活性之抑制作用。

利用自HUVEC細胞分離之cDNA，藉由PCR產生用於人類KDR細胞內域(aa789-1354)之編碼序列。亦在此蛋白質之N-末端引入聚-His6次序。將此片段在Xba I及Not I位點處選殖至轉染載體pVL1393內。使用BaculoGold轉染試劑(PharMingen)，經由共轉染產生重組桿狀病毒(BV)。藉由Western分析，使重組BV經空斑純化且經驗證。對於蛋白質產生而言，使SF-9細胞以 2×10^6 個/mL生長於SF-900-II培養基中，且以每個細胞0.5個空斑形成單位(MOI)經感染。在感染後48小時收集細胞。

藉由將50 ml Triton X-100溶解緩衝液(20 mM Tris(pH 8.0)、137 mM NaCl、10%甘油、1% Triton X-100、1 mM PMSF、10 μ g/mL抑肽素、1 μ g/mL亮肽素)添加至來自1 L細胞培養物之細胞小球中而使表現(His)6KDR (aa789-1354)之SF-9細胞溶解。在4°C下使溶菌液在Sorval SS-34轉子中以19,000 rpm離心30分鐘。將細胞溶菌液應用於經50 mM HEPES(pH 7.5)、0.3 M NaCl平衡之5 mL $NiCl_2$ 螯合瓊脂糖管柱中。使用含有0.25 M咪唑之同一緩衝液溶離KDR。使

用 SDS-PAGE 及量測激酶活性之 ELISA 檢定來分析管柱分離份。將經純化之 KDR 交換至 25 mM HEPES (pH 7.5)、25 mM NaCl、5 mM DTT 緩衝液中且儲存於 -80°C 下。

此等檢定之資料證實具有式 I 之化合物作為蛋白質激酶抑制劑的效用，且因此預期其在疾病治療(在此期間任何激酶族成員均可表現)中之效用。

涉及蛋白質激酶族成員之過度表現或不規則之疾病包括(但不限於)聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性髓性白血病(單核、骨髓細胞、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、骨髓單核細胞性及前髓細胞)、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性髓性(粒細胞)白血病、慢性粒細胞白血病、結腸癌、結腸癌、顱咽管瘤、卵巢囊腺瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、不良增生性改變(發育不良及化生)、胚胎上皮癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮細胞癌、紅白血病、食管癌、乳房雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、激素不敏感前列腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮細胞肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞白血病、淋巴瘤(霍奇金及非霍奇金氏)、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮膚及子宮之惡性及過度增生病症、

T細胞或B細胞起源之淋巴惡性腫瘤、白血病、淋巴瘤、髓性癌、髓母細胞瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、非小細胞肺癌、少枝膠質瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、松果腺瘤、真性紅細胞增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、成視網膜細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精母細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實體腫瘤(癌瘤及肉瘤)、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白質血症、睪丸腫瘤、子宮癌及威爾姆氏腫瘤(Wilms' tumor)。

吾人亦預期具有式I之化合物將抑制衍生自癌症或贅瘤之細胞的生長，該癌症或贅瘤諸如乳癌(包括乳房雌激素受體陽性乳癌)、結腸癌、子宮內膜癌、肺癌(包括小細胞肺癌)、淋巴瘤(包括濾泡或彌漫性大B細胞)、淋巴瘤(包括非霍奇金氏淋巴瘤)、神經母細胞瘤、卵巢癌、前列腺癌(包括激素不敏感前列腺癌)及睪丸癌(包括生殖細胞睪丸癌)。

吾人亦預期具有式I之化合物將抑制衍生自小兒癌症或贅瘤之細胞的生長，該癌症或贅瘤諸如胚胎型橫紋肌肉瘤、小兒急性淋巴細胞白血病、小兒急性骨髓性白血病、小兒泡狀橫紋肌肉瘤、小兒間變性室管膜瘤、小兒間變性大細胞淋巴瘤、小兒間變性髓母細胞瘤、中樞神經系統之小兒非典型畸胎瘤樣/橫紋肌樣瘤、小兒雙表型急性白血

病、小兒伯基特淋巴瘤(Burkitts lymphoma)、諸如原始神經外胚層腫瘤之尤文氏族腫瘤之小兒癌症、小兒彌漫退化型威爾姆氏腫瘤、小兒良好組織型威爾姆氏腫瘤、小兒膠狀母細胞瘤、小兒髓母細胞瘤、小兒神經母細胞瘤、衍生自小兒神經母細胞瘤之髓細胞瘤、小兒前B細胞癌(諸如白血病)、小兒骨肉瘤(psteosarcoma)、小兒橫紋肌樣腎腫瘤、小兒橫紋肌肉瘤及諸如淋巴瘤及皮膚癌之小兒T細胞癌。

舉例而言，蛋白質激酶在膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、子宮內膜癌、食管癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌及甲狀腺癌中之關係報導於下列文獻中：Endocrine Rev. 21, 215 (2000), Br. J. Cancer 92, 1467 (2005), Cytokine Growth Factor Rev. 7, 133 (1996)及Biochem. Pharm. 51, 1101 (1996) (IGF1R-1); Biochem. Biophys. Acta 1198, 165 (1994), New Eng. J. Med. 344,783 (2001) (ErbB2); Cancer Metastasis Rev. 22, 337 (2003), J. Clin. Invest. 91, 53 (1993)及BBRC 243,503 (1998) (SRC-1); Science 279, 577 (1998)及NELM 344, 1038 (2001)。

另一實施例係包含一種治療患有特徵為蛋白質激酶不規則之疾病之哺乳動物之方法，其包含投與其治療有效量之具有式I之化合物及一種或一種以上額外治療劑，且投與或不投與放射線。

具有式I之化合物亦預期當與烷基化劑、血管新生抑制

劑、抗體、抗代謝物、抑制細胞分裂劑、抗增生劑、奧羅拉激酶抑制劑(aurora kinase inhibitors)、Bcr-Abl激酶抑制劑、生物回應改質劑、與周期素有關之激酶抑制劑、細胞周期抑制劑、環氧化酶-2抑制劑、白血病毒致癌基因同系物(leukemia viral oncogene homolog, ErbB2)受體抑制劑、成長因子抑制劑、熱休克蛋白(HSP-90)抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑、內分泌素治療劑、免疫治療劑、插入式抗生素、激酶抑制劑、哺乳動物雷帕黴素靶蛋白質(mtor)抑制劑、促細胞分裂細胞外訊號調節蛋白激酶抑制劑、非類固醇類抗發炎藥物(NSAID's)、鉑化學治療劑、polo樣(polo-like)激酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、嘌呤類似物、嘧啶類似物、受體酪氨酸激酶抑制劑、類視色素 /retinoid plant 生物鹼 (retinoids/retinoids plant alkaloids)、拓撲異構酶(topoisomerase)及其類似物一起使用時是有用的。

烷基化劑包含六甲嘧胺、AMD-473、AP-5280、阿普淨醌(apaziquone)、苯達莫司汀(bendamustine)、伯斯坦尼辛(brostallicin)、白消安(busulfan)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine, BCNU)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、CloretazineTM (VNP 40101M)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、decarbazine、雌氮芥(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、格魯福莫司汀(glufosfamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、KW-2170、lomustine (CCNU)、馬磷醯胺(mafosfamide)、美法倫(melphalan)、二溴甘露醇

(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、氮芥N-氧化物、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替(thiotepa)、treosulfan、trofosfamide及其類似物

血管新生抑制劑包含內皮-特定受體酪胺酸激酶(Tie-2)抑制劑、上皮細胞生長因子(EGFR)抑制劑、胰島素生長因子-2受體(IGFR-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-2(MMP-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-9(MMP-9)抑制劑、血小板生長因子受體(PDGFR)抑制劑、thrombospondin類似物血管內表生長因數受體酪胺酸激酶(VEGFR)抑制劑、及其類似物。

奧羅拉激酶抑制劑(aurora kinase inhibitors)包含AZD-1152、MLN-8054、VX-680及其類似物。

Bcr-Abl激酶抑制劑包含DASATINIB[®] (BMS-354825)、GLEEVEC[®] (imatinib)及其類似物。

CDK抑制劑包含AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、flavopyridol、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、seliciclib (CYC-202, R-roscovitine)、ZK-304709及其類似物。

COX-2抑制劑包含ABT-963、ARCOXIA[®] (etoricoxib)、BEXTRA[®] (valdecoxib)、BMS347070、CELEBREX[™] (celecoxib)、COX-189 (lumiracoxib)、CT-3、DERAMAXX[®] (deracoxib)、JTE-522、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-胺磺醯基苯基-1H-吡咯)、MK-663 (etoricoxib)、NS-398、parecoxib、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、

VIOXX[®] (rofecoxib)及其類似物。

EGFR抑制劑包含 ABX-EGF、抗-EGFr免疫脂質體、EGF-疫苗、EMD-15 7200、ERBITUX[®](cetuximab)、HR3、IgA抗體、IRESSA[®](gefitinib)、TARCEVA[®] (erlotinib 或 OSI-774)、TP-38、EGFR融合蛋白、TYKERB[®] (lapatinib)及其類似物。

ErbB2抑制劑包含 CP-724-714、CI-1033 (canertinib)、Herceptin[®] (trastuzumab)、TYKERB[®](lapatinib)、OMNITARG[®] (2C4, petuzumab)、TAK-165、GW-572016 (ionafarnib)、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2 (HER2疫苗)、APC-8024 (HER-2疫苗)、抗-HER/2neu雙特定抗體、B7.her2IgG3、AS HER2三官能雙特定抗體、mAB AR-209、mAB 2B-1及其類似物。

組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑包含縮肽、LAQ-824、MS-275、trapoxin、辛二醯苯胺異羧肟酸(suberoylanilide)、羧肟酸(hydroxamic acid, SAHA)、TSA、丙戊酸(valproic acid)及其類似物。

HSP-90抑制劑包含 17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、膠達納黴素(geldanamycin)、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB[®]、NCS-683664、PU24FC1、PU-3、radicicol、SNX-2112、STA-9090 VER49009及其類似物。

MEK抑制劑包含及 ARRY-142886、ARRY-438162 PD-325901、PD-98059及其類似物。

mTOR 抑制劑包含 AP-23573、CCI-779、依維莫司 (everolimus)、RAD-001、雷帕黴素 (rapamycin)、temsirolimus 及其類似物。

非類固醇類抗發炎藥物包含 AMIGESIC[®] (salsalate)、DOLOBID[®] (diflunisal)、MOTRIN[®] (ibuprofen)、ORUDIS[®] (ketoprofen)、RELAFEN[®] (nabumetone)、FELDENE[®] (piroxicam) ibuprofen cream、ALEVE[®] 及 NAPROSYN[®] (naproxen)、VOLTAREN[®] (diclofenac)、INDOCIN[®] (indomethacin)、CLINORIL[®] (sulindac)、TOLECTIN[®] (tolmetin)、LODINE[®] (etodolac)、TORADOL[®] (ketorolac)、DAYPRO[®] (oxaprozin) 及其類似物。

PDGFR 抑制劑包含 C-451、CP-673、CP-868596 及其類似物。

鉑化學治療劑包含 cisplatin、ELOXATIN[®] (oxaliplatin) eptaplatin、lobaplatin、nedaplatin、PARAPLATIN[®] (carboplatin)、及其類似物。

polo樣 (polo-like) 激酶抑制劑包含 BI-2536 及其類似物。

Thrombospondin 類似物包含 ABT-510、ABT-567、ABT-898、TSP-1 及其類似物。

VEGFR 抑制劑包含 AVASTIN[®] (bevacizumab)、ABT-869、AEE-788、ANGIOZYME[™]、axitinib (AG-13736)、AZD-2171、CP-547,632、IM-862、Macugen (pegaptamib)、NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006)、pazopanib (GW-

786034)、(PTK-787, ZK-222584)、SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248)、VEGF trap、vatalanib、ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474)及其類似物。

抗代謝物包含 ALIMTA[®] (premetrexed disodium, LY231514, MTA)、5-azacitidine、XELODA[®] (capecitabine)、卡莫氟(carmofur)、LEUSTAT[®] (cladribine)、clofarabine、cytarabine、cytarabine ocfosfate、阿糖胞苷 (cytosine arabinoside)、地西他濱 (decitabine)、去鐵敏 (deferroxamine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依氟鳥胺酸 (eflornithine)、EICAR、依諾他濱 (enocitabine)、ethnlycytidine、氟達拉濱(fludarabine)、羥基脲、5-氟尿嘧啶 (5- FU) (單獨或與 leucovorin 組合)、GEMZAR[®] (gemcitabine)、羥基脲、ALKERAN[®] (美法侖 (melphalan))、巯基嘌呤、6-巯基嘌呤核糖核苷、甲胺喋呤、霉酚酸、耐拉濱(nelarabine)、諾拉曲塞(nolatrexed)、ocfosate、培裏克松(pelitrexol)、噴托他丁(pentostatin)、雷替曲塞(raltitrexed)、病毒唑(Ribavirin)、非洛地平(triapine)、曲美沙特(trimetrexate)、S-1、tiazofurin、替加氟(tegafur)、TS-1、阿糖腺苷(vidarabine)、UFT及其類似物。

抗生素包含插入式抗生素、aclarubicin、actinomycin D、amrubicin、annamycin、adriamycin、BLENOXANE[®] (bleomycin)、daunorubicin、CAELYX[®] 或 MYOCET[®] (doxorubicin)、elsamitrucin、epirbucin、glarbuicin、

ZAVEDOS[®] (idarubicin)、mitomycin C、nemorubicin、neocarzinostatin、peplomycin、pirarubicin、rebeccamycin、stimalamer、streptozocin、VALSTAR[®] (valrubicin)、zinostatin及其類似物。

拓撲異構酶 (topoisomerase) 包含 aclarubicin、9-aminocamptothecin、amonafide、amsacrine、becatecarin、belotecan、BN-80915、CAMPTOSAR[®] (irinotecan hydrochloride)、camptothecin、CARDIOXANE[®] (dexrazoxine)、diflomotecan、edotecarin、ELLENCE[®] 或 PHARMORUBICIN[®] (epirubicin)、etoposide、exatecan、10-hydroxycamptothecin、gimatecan、lurtotecan、mitoxantrone、orathecin、pirarbucin、pixantrone、rubitecan、sobuzoxane、SN-38、tafluposide、topotecan及其類似物。

抗體包含 AVASTIN[®] (bevacizumab)、CD40-特定抗體、chTNT-1/B、denosumab、ERBITUX[®] (cetuximab)、HUMAX-CD4[®] (zanolimumab)、IGF1R-特定抗體、lntuzumab、PANOREX[®] (edrecolomab)、RENCAREX[®] (WX G250)、RITUXAN[®] (rituximab)、ticilimumab、trastuzimab及其類似物。

內分泌素治療劑包含 ARIMIDEX[®] (anastrozole)、AROMASIN[®] (exemestane)、arzoxifene、CASODEX[®] (bicalutamide)、CETROTIDE[®] (cetrorelix)、degarelix、deslorelin、DESOPAN[®] (trilostane)、地塞米松 (dexamethasone)、DROGENIL[®]、(flutamide)、EVISTA[®]

(raloxifene)、fadrozole、FARESTON[®] (toremifene)、FASLODEX[®] (fulvestrant)、FEMARA[®]、(letrozole)、formestane、glucocorticoids、HECTOROL[®] 或 RENAGEL[®] (doxercalciferol)、lasofoxifene、leuprolide acetate、MEGACE[®] (megesterol)、MIFEPREX[®] (mifepristone)、NILANDRON[™] (nilutamide)、NOLVADEX[®] (tamoxifen citrate)、PLENAXIS[™] (abarelix)、predisone、PROPECIA[®] (finasteride)、rilostane、SUPREFACT[®] (buserelin)、TRELSTAR[®] (促黃激素釋放激素 (LHRH))、vantas、VETORYL[®]、(trilostane 或 modrastane)、ZOLADEX[®] (fosrelin, goserelin)及其類似物。

Deltoids及類視色素包含seocalcitrol (EB1089, CB1093)、lexacalcitrol (KH1060)、芬維A胺 (fenretinide)、PANRETIN[®] (aliretinoin)、ATRAGEN[®] (liposomal tretinoin)、TARGRETIN[®] (貝沙羅汀 (bexarotene))、LGD-1550及其類似物。

植物生物鹼包含，但不限於，長春新鹼 (vincristine)、長春鹼 (vinblastine)、長春地辛 (vindesine)、長春瑞濱 (vinorelbine)及其類似物。

蛋白酶體抑制劑 VELCADE[®] (bortezomib)、MG132、NPI-0052、PR-171及其類似物。

免疫治療劑之實例包含干擾素及其他免疫加強劑。干擾素包含干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a、ACTIMMUNE[®] (干擾素 γ -1b)、或干擾素 γ -n1、

其組合及其類似物。其他劑包含 ALFAFERONE[®]、BAM-002、BEROMUN[®] (tasonermin)、BEXXAR[®] (tositumomab)、CamPath[®] (alemtuzumab)、CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4)、decarbazine、德尼白介素(denileukin)、依呱佐單抗(epratuzumab)、GRANOCYTE[®](lenograstim)、蘑菇多糖(lentinan)、白血球 α 干擾素、咪喹莫特(imiquimod)、MDX-010、黑色素瘤疫苗、米托莫單抗(mitumomab)、MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicin)、NEUPOGEN[®] (filgrastim)、OncoVAC-CL、OvaRex[®] (oregovomab)、pemtumomab (Y-muHMFG1)、PROVENGE[®]、sargaramostim、西索非蘭(sizofilan)、teceleukin、TheraCys[®]、ubenimex、VIRULIZIN[®]、Z-100、WF-10、PROLEUKIN[®] (aldesleukin)、ZADAXIN[®] (thymalfasin)、ZENAPAX[®] (daclizumab)、ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetan)及其類似物。

生物回應改質劑係將活有機體之防禦機制或是生物回應，例如，組織細胞的存活、生長或分化，改質之物質，且將其導向成具有抗腫瘤活性者，該等改質劑包括香菇精(krestin)、香菇多糖(lentinan)、西佐糖(sizofiran)、picibanil、PF-3512676(CpG-8954)、烏苯美司(ubenimex)及其類似物。

嘧啶類似物包括 cytarabine (ara C)、cytosine arabinoside、去氧氟尿(doxifluidine)、FLUDARA[®] (fludarabine)、5-FU (5-fluorouracil)、floxuridine、

GEMZAR[®] (gemcitabine)、TOMUDEX[®] (ratitrexed)、TROXATYL[™] (triacetyluridine troxacitabine) 及其類似物。

嘌呤類似物係包括 LANVIS[®] (thioguanine) 及 PURINETHOL[®] (mercaptopurine)。

抑制細胞分裂劑係包括 batabulin、epothilone D (KOS-862)、N-(2-((4-羥基苯基)胺基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺醯胺、ixabepilone (BMS 247550)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、TAXOTERE[®] (docetaxel)、PNU100940 (109881)、patupilone、XRP-9881、長春氟寧 (vinflunine)、ZK-EPO 及其類似物。

本發明之化合物亦欲用作輻射敏感劑以增進放射治療之效果。放射治療的例子包括、但不限於體外放射治療 (External Beam Radiotherapy)、遠距放射治療 (teletherapy)、口腔放射治療 (brachtherapy)、及其他密封及非密封源放射治療 (sealed and unsealed source radiotherapy)。

此外，式(I)化合物亦可聯合其他化學治療劑，例如 ABRAXANE[™] (ABI-007)，ABT-100 (脂肪酸轉移酵素抑制劑 farnesyl transferase inhibitor)，ADVEXIN[®]，ALTOCOR[®] or MEVACOR[®] (lovastatin)，AMPLIGEN[®] (poly I:poly C12U, a synthetic RNA)，APTOSYN[™] (exisulind)，AREDIA[®] (pamidronic acid)，arglabin，L-asparaginase (左旋-天門冬醯胺酸酶)，atamestane (1-甲基-3,17-二酮-雄甾

烷 -1,4- 二 烯 ; 1-methyl-3,17-dione-androsta-1,4-diene),
 AVAGE® (tazarotne), AVE-8062, BEC2 (mitumomab),
 cachectin or cachexin (腫瘤壞死因子), canvaxin (疫苗),
 CeaVac™ (癌症疫苗), CELEUK® (celmoleukin),
 CEPLENE® (組織胺二鹽酸鹽), CERVARIX™ (人類乳頭狀
 瘤病毒疫苗), CHOP® (C: CYTOXAN® (cyclophosphamide);
 H: ADRIAMYCIN® (hydroxydoxorubicin); O: Vincristine
 (ONCOVIN®); P: prednisone), CyPat™, combrestatin A4P,
 DAB(389)EGF or TransMID-107R™ (白喉毒素),
 dacarbazine, dactinomycin, 5,6-二甲基咕噸酮-4-乙酸 (5,6-
 dimethylxanthenone-4-acetic acid; DMXAA), eniluracil,
 EVIZON™ (squalamine lactate), DIMERICINE® (T4N5
 liposome lotion), discodermolide, DX-8951 f (exatecan
 mesylate), enzastaurin, EPO906, GARDASIL® (四價人類乳
 頭狀瘤病毒 (Types 6, 11, 16, 18) 重組疫苗), 胃泌素免疫
 原 (gastrimmune), genasense, GMK (神經節苷酯共軛疫苗;
 ganglioside conjugate vaccine), GVAX® (前列腺癌疫苗),
 halofuginone, histerelin, hydroxycarbamide, ibandronic
 acid, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13 -PE3 8QQR (cintredekin
 besudotox), IL-13-pseudomonas exotoxin, interferon- α ,
 interferon- γ , JUNOVAN™ or MEPACT™ (mifamurtide),
 lonafarnib, 5, 10-methylenetetrahydrofolate, miltefosine
 (hexadecylphosphocholine), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN®
 (trimetrexate glucuronate), NIPENT® (pentostatin),

ONCONASE® (一種核糖核酸酶酵素), ONCOPHAGE® (黑色素細胞瘤疫苗治療劑), OncoVAX (IL-2 疫苗), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (以抗體為主之細胞藥物), OvaRex® MAb (鼠類單株抗體), paditaxel, PANDIMEX™ (aglycone saponins from ginseng comprising 20(S)protopanaxadiol (aPPD) 及 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (研究中之癌症疫苗), pegaspargase, PEG 干擾素 A, phenoxodiol, procarbazine, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomide), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotide), SORIATANE® (acitretin), staurosporine (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexarotene), Taxoprexin® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™ (TLK286), temilifene, TEMODAR® (temozolomide), tesmilifene, thalidomide, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-胺基-3,4-二氫-6-甲基-4-酮基-5-(4-吡啶硫基)喹唑啉二鹽酸鹽), TNFerade™ (adenovector: 包含腫瘤壞死因子- α 之基因的DNA載體), TRACLEER® or ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrine, TRISENOX® (三氧化二砷; arsenic trioxide), VIRULIZIN®, ukrain (由白屈菜 (greater celandine) 植物來的生物鹼 (alkaloids) 衍生物), vitaxin (anti- α v β 3 抗體), XCYTRIN® (motexafin gadolinium), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (聚谷氨

酸 紫 杉 醇 ; paclitaxel poliglumex), YONDELIS™ (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxane), zometa (zolendronic acid), zorubicin及其類似物。

式(I)化合物亦預期可抑制由兒科癌症或腫瘤衍生而來的細胞之生長，該等腫瘤係包括胚胎橫紋肌肉瘤(embryonal rhabdomyosarcoma)，小兒急性淋巴細胞白血病(pediatric acute lymphoblastic leukemia)，小兒急性骨髓性白血病(pediatric acute myelogenous leukemia)，小兒肺部橫紋肌肉瘤(pediatric alveolar rhabdomyosarcoma)，小兒間變性室管膜瘤(pediatric anaplastic ependymoma)，小兒科間變性大細胞淋巴瘤(pediatric anaplastic large cell lymphoma)，小兒間變性髓母細胞瘤(pediatric anaplastic medulloblastoma)，小兒中樞神經系統非典型畸胎瘤樣/橫紋肌樣瘤(pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system)，小兒雙表現型急性白血病(pediatric biphenotypic acute leukemia)，小兒柏基特氏淋巴瘤(pediatric Burkitts lymphoma)，屬於依汶氏(Ewing's)腫瘤家族之兒科癌症，例如原始神經外胚層腫瘤(primitive neuroectodermal tumors)，小兒擴散間變性威爾母士氏腫瘤(pediatric diffuse anaplastic Wilm's tumor)，小兒較好病理組織威爾母士氏腫瘤(favorable histology Wilm's tumor)，小兒神經膠母細胞瘤(glioblastoma)，小兒髓母細胞瘤，小兒神經母細胞瘤(pediatric neuroblastoma)，小兒神經母細胞瘤衍生之髓細胞組織增生(pediatric neuroblastoma-

derived myelocytomatosis)，小兒前B細胞癌 (pre-B-cell cancers) (例如白血病)，小兒osteosarcoma，小兒腎類橫紋肌肉瘤 (pediatric rhabdoid kidney tumor)，小兒橫紋肌肉瘤 (pediatric rhabdomyosarcoma)，及兒科T細胞癌 such as lymphoma and 皮膚癌及其類似物。

具式(I)化合物可由合成化學程序製備，其實例亦載明如下。應瞭解的是該程序中步驟之順序係可變動的，其特別提及之試劑、溶劑及反應條件係可取代的，及易受損害之部分如有必要亦可被保護及去保護。

具有式I之化合物可藉由合成化學方法製備，該等合成化學方法之實例在下文中展示。此意謂吾人應瞭解方法中步驟之次序可改變，意謂試劑、溶劑及反應條件可由吾人特定提及者替代，且意謂脆弱部分可經保護且必要時可經去保護。

C(O)OH部分之保護基包括(但不限於)乙醯氧基甲基、烯丙基、苯甲醯基甲基、苄基、苄氧基甲基、第三丁基、第三丁基二苯基矽烷基、二苯甲基、環丁基、環己基、環戊基、環丙基、二苯甲基矽烷基、乙基、對甲氧基苄基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、甲基、甲硫基甲基、萘基、對硝基苄基、苯基、正丙基、2,2,2-三氯乙基、三乙基矽烷基、2-(三甲基矽烷基)乙基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、三苯甲基及其類似基團。

C(O)及C(O)H部分之保護基包括(但不限於)1,3-二氧基縮酮、二乙基縮酮、二甲基縮酮、1,3-二噻烷基縮酮、O-甲

基肼、O-苯基肼及其類似基團。

NH部分之保護基包括(但不限於)乙醯基、丙胺醯基、苯甲醯基、苄基(苯甲基)、亞苄基、苄氧羰基(Cbz)、第三丁氧羰基(Boc)、3,4-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲基、二苯基磷醯基、甲醯基、甲烷磺醯基、對甲氧基苄氧羰基、苯乙醯基、鄰苯二甲醯基、丁二醯基、三氯乙氧羰基、三乙基矽烷基、三氯乙醯基、三甲基矽烷基、三苯甲基、三苯基矽烷基、對甲苯磺醯基及其類似基團。

OH及SH部分之保護基包括(但不限於)乙醯基、烯丙基、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)、苯甲醯基、苄基、第三丁基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、3,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、1,1-二甲基-2-丙烯基、二苯甲基、甲醯基、甲烷磺醯基、甲氧基乙醯基、4-甲氧基苄氧羰基、對甲氧基苄基、甲氧羰基、甲基、對甲苯磺醯基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2,2,2-三氯乙基、三乙基矽烷基、三氯乙醯基、2-(三甲基矽烷基)乙氧羰基、2-三甲基矽烷基乙基、三苯甲基、2-(三苯腓基)乙氧羰基及其類似基團。

以下縮寫具有所指示之含義。

ADDP意謂1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶；

AD-混合- β 意謂(DHQD)₂PHAL、K₃Fe(CN)₆、K₂CO₃及K₂SO₄之混合物；

AIBN意謂2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)；

9-BBN意謂9-硼雙環[3.3.1]壬烷；

Cp 意謂環戊二烯；

(DHQD)₂PHAL 意謂氫奎尼丁 1,4-酞嗪二基乙醚；

DBU 意謂 1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯；

DCC 意謂二環己基碳化二醯亞胺；

DIBAL 意謂二異丁基氫化鋁；

DIEA 意謂二異丙基乙胺；

DMAP 意謂 N,N-二甲基胺基吡啶；

DME 意謂 1,2-二甲氧基乙烷；

DMF 意謂 N,N-二甲基甲醯胺；

dmpe 意謂 1,2-雙(二甲基膦基)乙烷；

DMSO 意謂二甲亞砜；

dppa 意謂二苯基磷醯基疊氮化物；

dppb 意謂 1,4-雙(二苯基膦基)丁烷；

dppe 意謂 1,2-雙(二苯基膦基)乙烷；

dppf 意謂 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵；

dppm 意謂 1,1-雙(二苯基膦基)甲烷；

EDAC 意謂 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺；

Fmoc 意謂芴基甲氧羰基；

HATU 意謂 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N',N',N'-四甲基錄六氟磷酸鹽；

HMPA 意謂六甲基磷醯胺；

IPA 意謂異丙醇；

LDA 意謂二異丙基醯胺鋰；

LHMDS 意謂雙(六甲基二矽烷基醯胺)鋰；

MP-BH₃ 意謂大孔三乙基銨甲基聚苯乙烯氰基硼氫化物；

LAH 意謂氫化鋁鋰；

NCS 意謂 N-氯代丁二醯亞胺；

PyBOP 意謂六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶鎂；

TDA-1 意謂參(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺；

TEA 意謂三乙胺；

TFA 意謂三氟乙酸；

THF 意謂四氫呋喃；

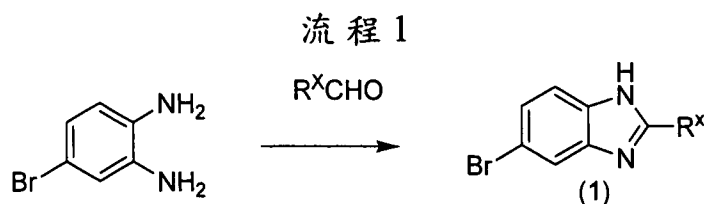
NCS 意謂 N-氯代丁二醯亞胺；

NMM 意謂 N-甲基嗎啉；

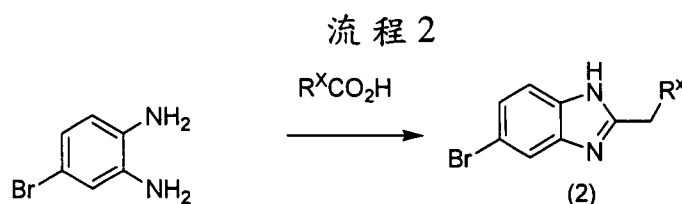
NMP 意謂 N-甲基吡咯啶；

PPh₃ 意謂三苯膦。

R^x 與其所連接之基團組合以形成由 A¹ 所定義之取代基。

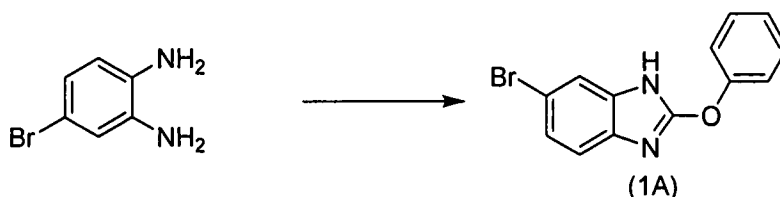


可藉由使 4-溴-苯-1,2-二胺、R^xCHO、過硫酸氫鉀與鹼反應而將 4-溴-苯-1,2-二胺轉化為具有式 I 之化合物。鹼包括碳酸鉀及其類似物。反應通常在周圍溫度下於 DMF/水中進行。



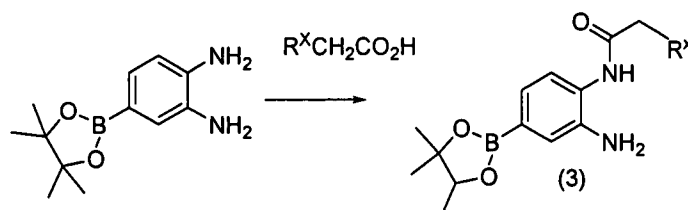
可藉由使4-溴-苯-1,2-二胺、 R^xCO_2H 與酸的水溶液反應而將4-溴-苯-1,2-二胺轉化為具有式2之化合物。酸包括HCl及其類似物。反應通常在回流下進行。

流程3



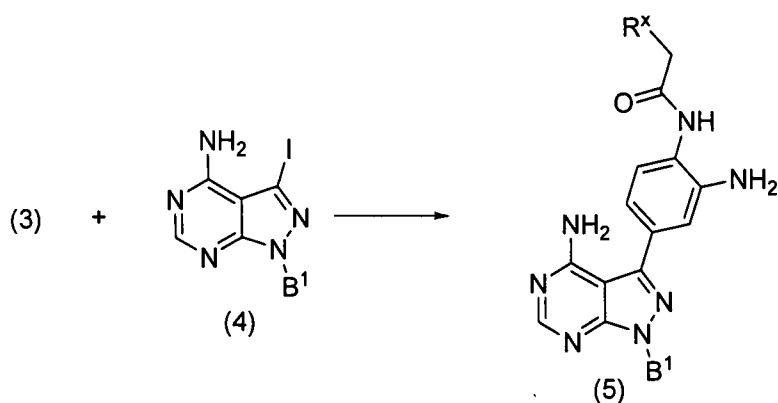
可藉由使4-溴-苯-1,2-二胺、1,1-二氯-1,1-二苯氧基甲烷與鹼反應而將4-溴-苯-1,2-二胺轉化為6-溴-2-苯氧基-1H-苯并咪唑。鹼包括碳酸鈉及其類似物。反應通常在周圍溫度下於諸如乙酸乙酯之溶劑中進行。式1A之化合物為可用於製備A¹之原始化合物的另一實例。

流程4



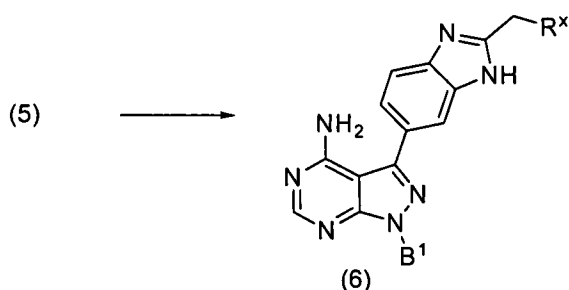
可藉由使4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯-1,2-二胺(實例280A)、 $R^xCH_2CO_2H$ 與偶合劑反應而將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯-1,2-二胺轉化為具有式3之化合物。偶合劑包括1,1'-羰基二咪唑及其類似物。反應通常在50°C下於諸如THF及其類似物之溶劑中進行。

流程 5



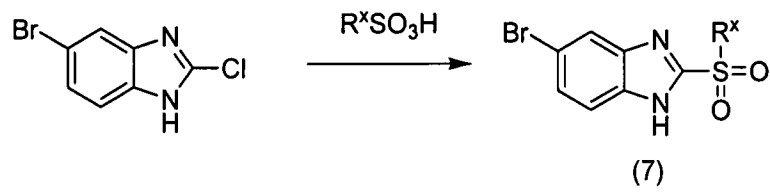
可藉由使式3之化合物與式4之化合物(如PCT專利申請案 WO 2005/074603及A. F. Burchat等人, Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690中所述而製備)、鹼及催化劑反應而將式3之化合物轉化為式5之化合物。鹼包括碳酸鈉及其類似物。催化劑包括二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物及其類似物。反應通常在微波反應器中於約130°C下在DME與水及其類似物之混合物中進行。

流程 6



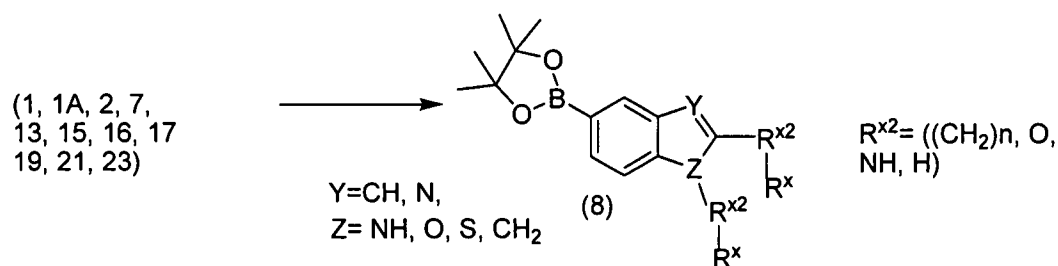
式5之化合物可藉由與乙酸反應而轉化為式6之化合物。反應通常在約100°C下進行。

流程 7



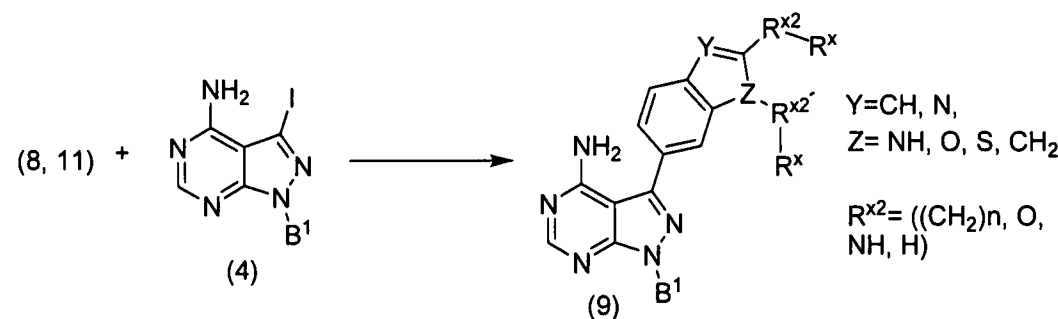
5-溴-2-氯-1*H*-苯并咪唑(實例 133A)可藉由與 R^xSO_3H 反應而轉化為式 7 之化合物。反應通常在微波反應器中於約 170°C 下在諸如 DMF 之溶劑中進行。

流程 8



式 1、1A、2、7、13、15、17、19、21 及 23 之化合物中之一者可藉由與雙(頻哪醇根基)二硼、乙酸鉀及催化劑反應而轉化為式 8 之化合物。催化劑包括二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物及其類似物。溶劑包括 DMF 及其類似物。反應通常在約 100°C 下進行。

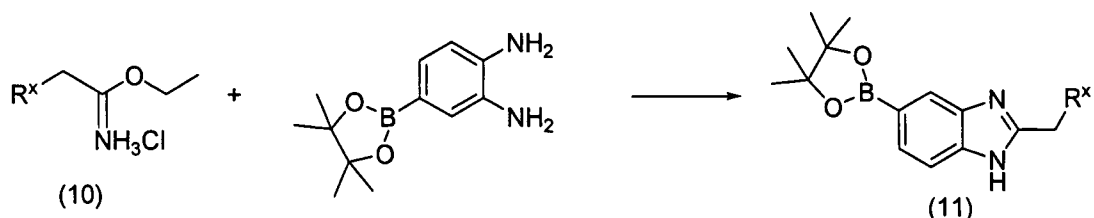
流程 9



式 8 及式 11 之化合物中之一者可藉由與式 4 之化合物、鹼

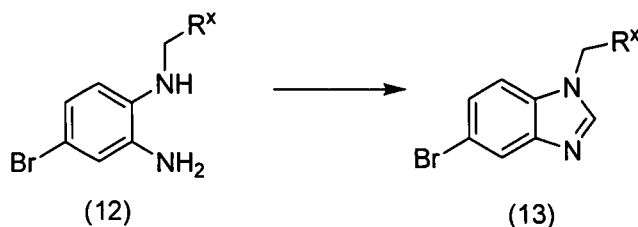
及催化劑反應而轉化為式9之化合物。鹼包括碳酸鈉及其類似物。催化劑包括二氯雙(三苯膦)鉀(II)及其類似物。反應通常在微波反應器中於約130°C下在諸如DME、DMF、水或其混合物之溶劑中進行。

流程 10



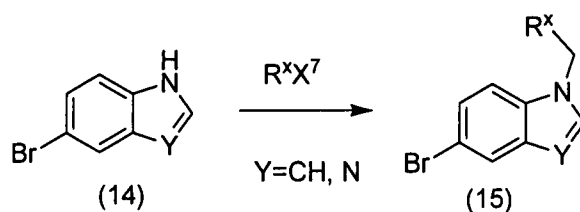
式10之化合物(如實例188B中所述而製備)與4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯-1,2-二胺(實例280A)可轉化為式11之化合物。反應通常在室溫下於諸如甲醇及其類似物之溶劑中進行。

流程 11



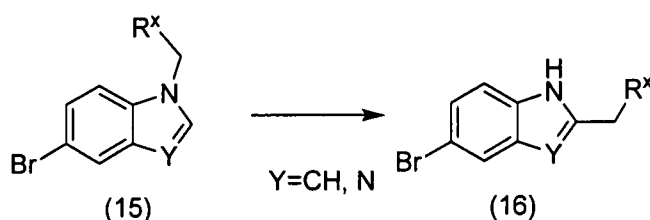
可藉由使式12之化合物(如實例185C中所述而製備)、原甲酸三乙酯及酸反應而將此化合物轉化為式13之化合物。酸包括三氟乙酸及其類似物。反應通常在室溫下於諸如二氯甲烷及其類似物之溶劑中進行。

流程 12



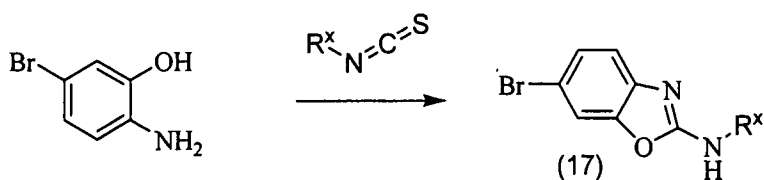
可藉由使式 14 之化合物、 R^xX^7 (其中 X^7 為鹵化物) 及鹼反應而將此化合物轉化為式 15 之化合物。鹼包括氫化鈉及其類似物。反應通常在 0°C 與周圍溫度之間於諸如 DMF 及其類似物之溶劑中進行。

流程 13



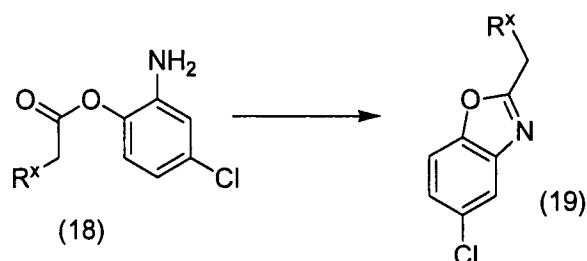
式 15 之化合物可藉由與酸反應而轉化為式 16 之化合物。酸包括多磷酸及其類似物。反應通常在約 $90-100^\circ\text{C}$ 下進行。

流程 14



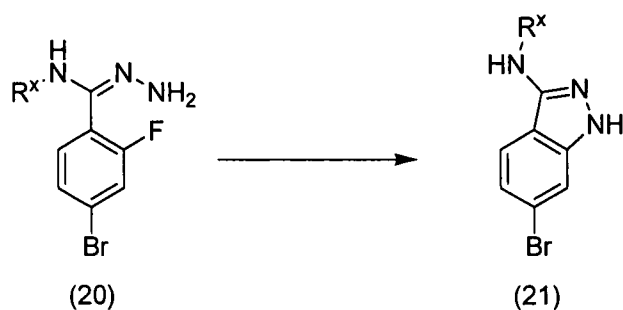
可藉由使 2-氨基-5-溴酚 (如實例 58B 中所述而製備)、 R^xNCS 、硫酸銅及鹼反應而將 2-氨基-5-溴酚轉化為式 17 之化合物。鹼包括三乙胺及其類似物。通常，在周圍溫度下於諸如 THF 及其類似物之溶劑中與矽膠進行反應。

流程 14



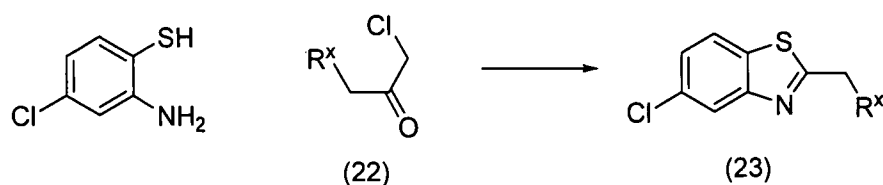
可藉由使式 18 之化合物(如實例 57A 中所述而製備)、偶氮二甲酸二乙酯及三苯膦反應而將式 18 之化合物轉化為式 19 之化合物。反應通常在周圍溫度下於諸如 THF 之溶劑中進行。

流程 15



式 20 之化合物(如實例 76B 中所述而製備)可藉由與鹼在微波反應器中反應而轉化為式 21 之化合物。鹼包括三乙胺及其類似物。反應通常在 170°C 下於諸如乙腈之溶劑中進行。

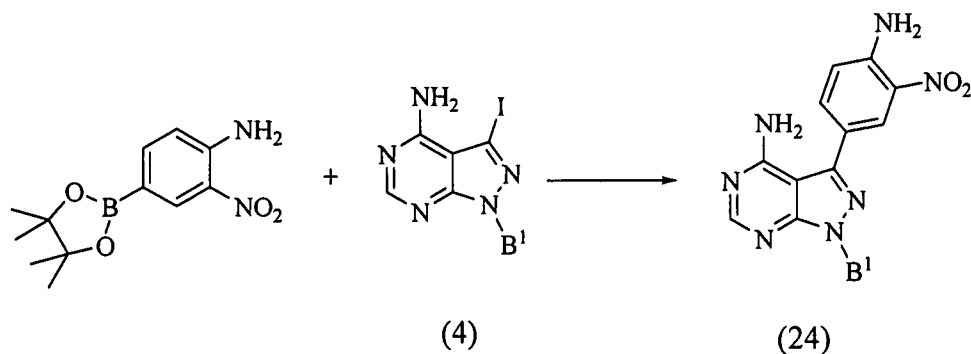
流程 16



式 22 之化合物可藉由與 4-氯-2-氨基苯硫酚反應而轉化為

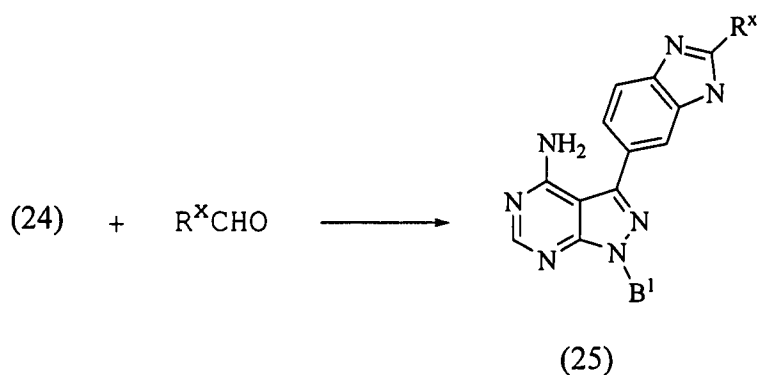
式23之化合物。反應通常在約80℃下於諸如苯之溶劑中進行。

流程 17



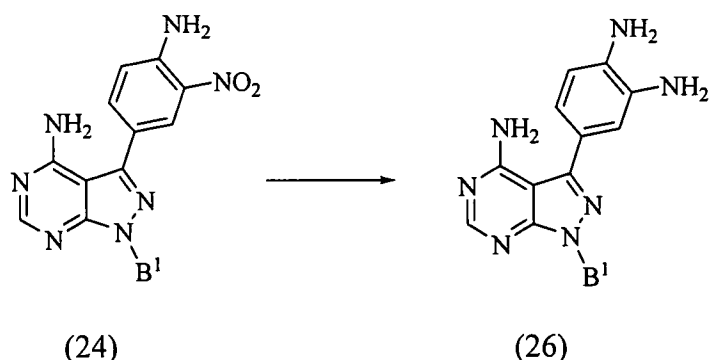
可藉由使2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯胺、具有式4之化合物、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 及鹼反應而將2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯胺轉化為具有式24之化合物。鹼包括碳酸鈉及其類似物。反應通常在約80℃下於DME/水中進行。

流程 18



可藉由使具有式24之化合物、 R^xCHO 及 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 反應而將具有式24之化合物轉化為具有式25之化合物。反應通常在約130℃下於甲醇、乙醇或其混合物中進行。

流程 19



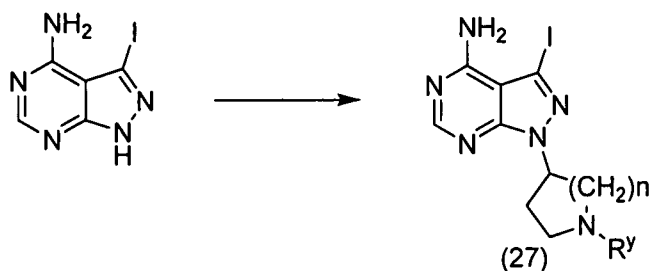
可藉由使具有式24之化合物、氫及催化劑反應而將具有式24之化合物轉化為具有式26之化合物。催化劑包括披鉑木炭、阮尼(Raney)鎳及其類似物。反應通常在約40°C至約100°C下於甲醇、乙醇、第三丁醇、THF、乙酸乙酯或其混合物中進行。

具有式26之化合物可藉由與 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{NH})\text{R}^x \cdot \text{HCl}$ 反應而轉化為具有式25之化合物。反應通常在約25°C下於甲醇、乙醇、第三丁醇或其混合物中進行。

具有式26之化合物可藉由與具有式 $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{CR}^x$ 之化合物反應而轉化為具有式25之化合物。反應通常在約80°C下於甲醇、乙醇、第三丁醇或其混合物中進行。

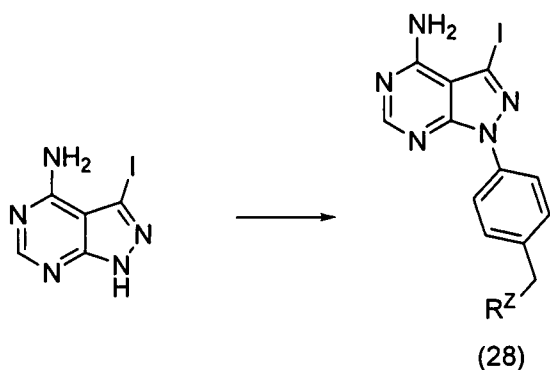
具有式26之化合物可藉由與 R^xNCS 反應且使其反應產物與偶合劑反應而轉化為具有式25之化合物。偶合劑包括DCC、EDCI及其類似物。反應通常持續在THF中於約25°C至約50°C下(第一步驟)及約50°C下(第二步驟)進行。

流程 20



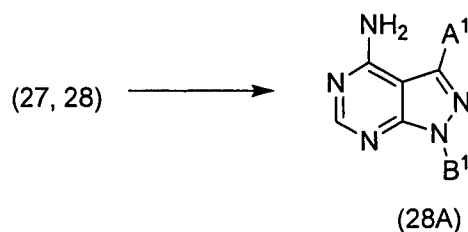
3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 A. F. Burchat 等人, Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所述而製備)可藉由與醇在 Mitsunobu 條件下反應, 隨後經烷基化或還原胺化而轉化為式 27 之化合物。

流程 21



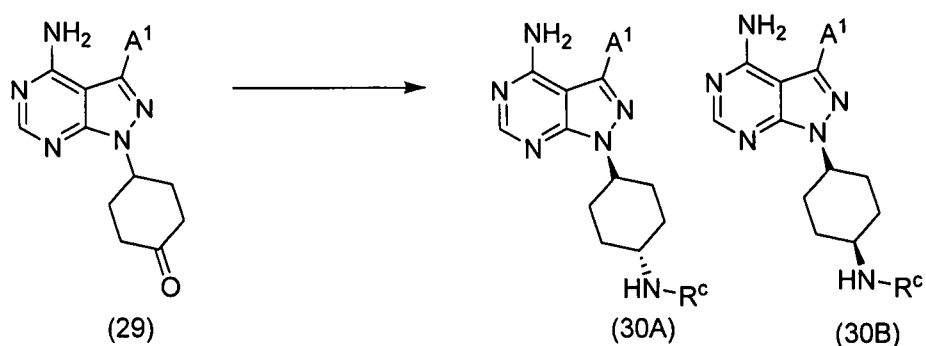
3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 A. F. Burchat 等人, Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所述而製備)可藉由與 4-氟苯甲醛利用標準烷基化條件反應, 隨後利用胺經標準還原胺化條件進行反應而轉化為式 28 之化合物。

流程 22



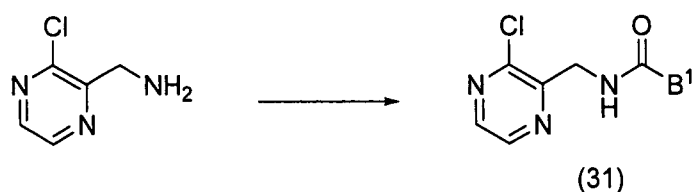
式 27 及 28 之化合物可藉由典型方法轉化為式 28 之化合物，諸如 *Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century*, J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670 中所述之方法。

流程 23



可藉由使式 29 之化合物(如實例 31B 中所述而製備)、 R^cNH_2 及還原劑反應而將式 29 之化合物轉化為式 30A 及式 30B 之化合物。還原劑包括氰基硼氫化鈉及其類似物。通常，在諸如甲醇及其類似物之溶劑中與幾滴乙酸進行反應。反應通常在約 $70^\circ C$ 下進行。

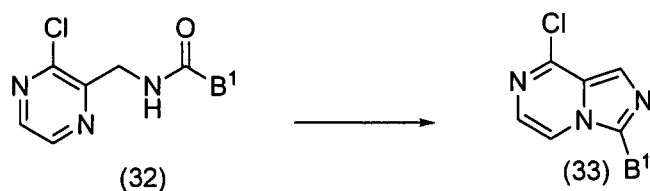
流程 24



可藉由使(3-氯吡嗪-2-基)甲基胺(實例 283A)、 B^1CO_2H 、

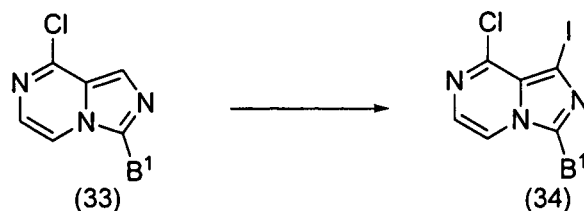
催化劑及偶合劑反應而將(3-氯吡嗪-2-基)甲基胺轉化為具有式31之化合物。催化劑包括DMAP及其類似物。偶合劑包括DCC、EDCI及其類似物。反應通常在諸如DMF、二氯甲烷、DME及其類似物或其混合物之溶劑中於室溫下或在室溫以上進行。

流程 25



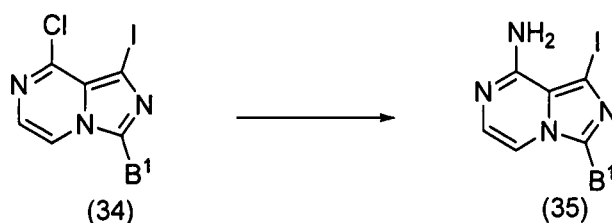
具有式32之化合物可藉由與POCl₃反應而轉化為具有式33之化合物。反應通常在約55°C下於諸如乙腈之溶劑中進行。

流程 26



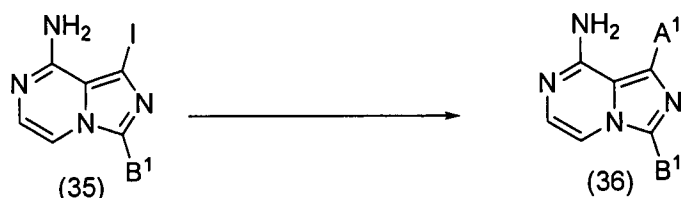
具有式33之化合物可藉由與N-碘代丁二醯亞胺反應而轉化為具有式34之化合物。反應通常在約25°C下於諸如DMF之溶劑中進行。

流程 27



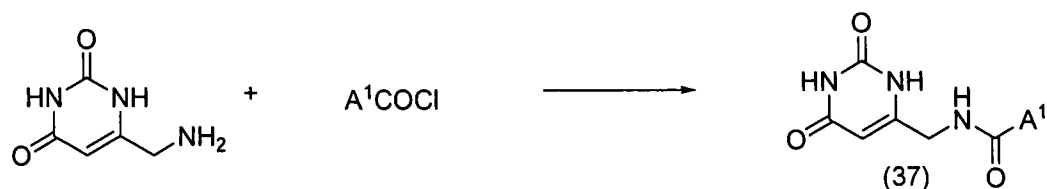
具有式34之化合物可藉由與氨反應而轉化為具有式35之化合物。反應通常在約25℃下於諸如異丙醇、二噁烷及其類似物或其混合物之溶劑中進行。

流程 28



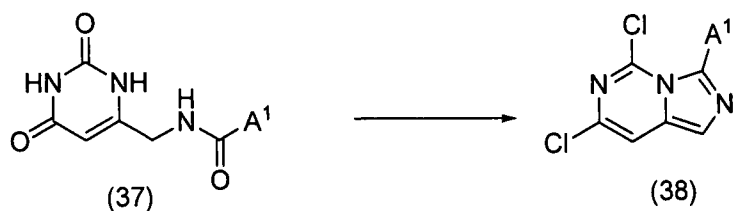
具有式35之化合物可藉由典型方法轉化為具有式36之化合物，諸如 Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670中所述之方法。

流程 29



可藉由使化合物 6-(胺基甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、A¹COCl及鹼反應而將此化合物轉化為具有式37之化合物。鹼包括三乙胺及其類似物。反應通常在約50℃下於諸如DMF之溶劑中進行。

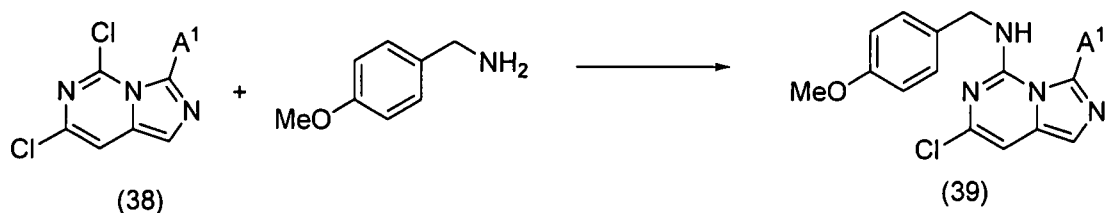
流程 30



具有式37之化合物可藉由與POCl₃反應而轉化為具有式

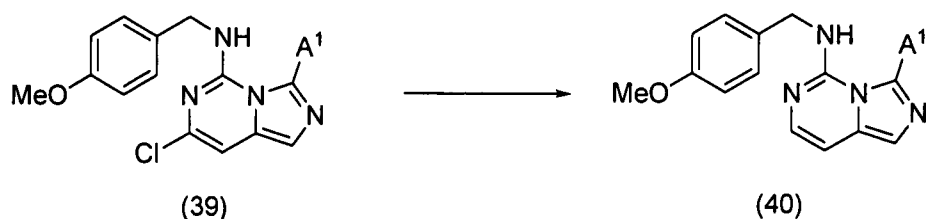
38之化合物。反應通常在約100℃下於諸如甲苯及其類似物或其混合物之溶劑中進行。

流程 31



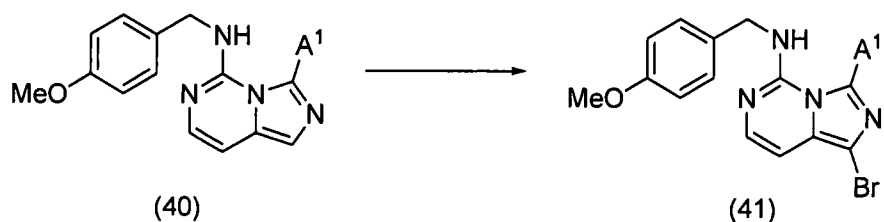
具有式38之化合物可藉由與1-(4-甲氧苯基)甲胺反應而轉化為具有式39之化合物。反應通常在約80℃下於諸如二噁烷及其類似物之溶劑中進行。

流程 32



可藉由使具有式39之化合物、氫及催化劑反應而將此化合物轉化為具有式40之化合物。催化劑包括披鉬木炭及其類似物。反應通常在約25℃至約100℃下於諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、THF、乙酸乙酯或其混合物中進行。

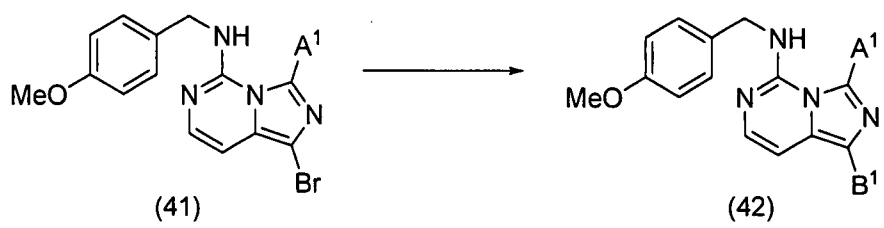
流程 33



具有式40之化合物可藉由與N-溴代丁二醯亞胺反應而轉化為具有式41之化合物。反應通常在約25℃下於諸如DMF

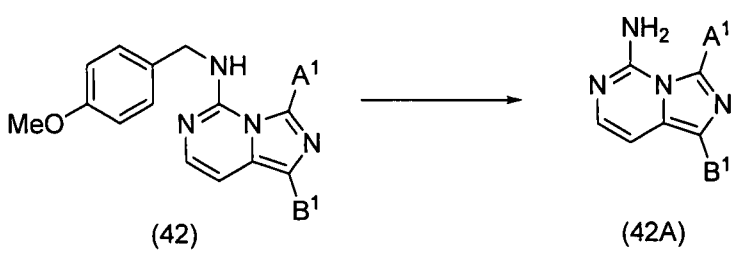
及其類似物之溶劑中進行。

流程 34



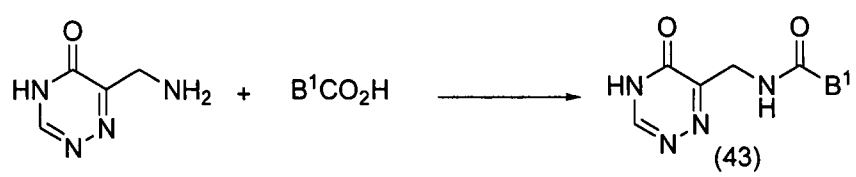
具有式41之化合物可藉由典型方法轉化為具有式42之化合物，諸如 Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670中所述之方法。

流程 35



具有式42之化合物可藉由與三氟乙酸反應而轉化為具有式42A之化合物。反應通常在微波反應器中於約100℃下在諸如二氯甲烷及其類似物之溶劑中進行。

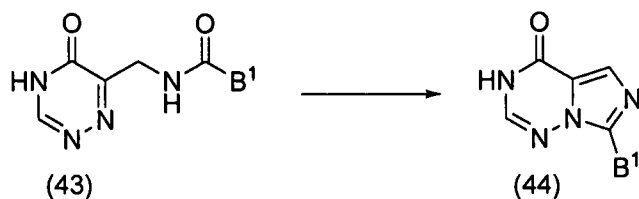
流程 36



可藉由使化合物 6-(胺基甲基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮、 B^1CO_2H 、催化劑及偶合劑反應而將此化合物轉化為具有式43之化合物。催化劑包括 DMAP 及其類似物。偶合劑包

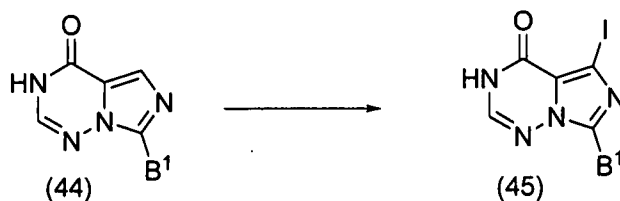
括 DCC、EDCI 及其類似物。反應通常在諸如 DMF、二氯甲烷、DME 及其類似物或其混合物之溶劑中於室溫下或在室溫以上進行。

流程 37



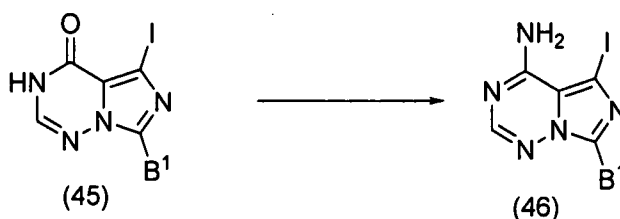
具有式 43 之化合物可藉由與 POCl₃ 反應而轉化為具有式 44 之化合物。反應通常在約 80°C 下於諸如乙腈之溶劑中進行。

流程 38



具有式 44 之化合物可藉由與 N-碘代丁二醯亞胺反應而轉化為具有式 45 之化合物。反應通常在約 25°C 下於諸如 DMF 之溶劑中進行。

流程 39



具有式 45 之化合物可藉由與 POCl₃、1,2,4-三唑及吡啶，隨後與氨反應而轉化為式 46 之化合物。反應通常在諸如異

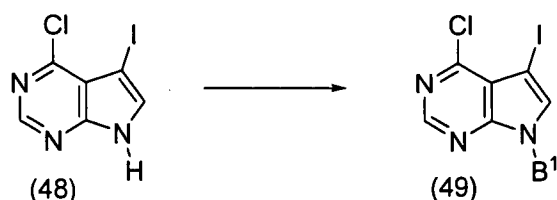
丙醇及其類似物之溶劑中進行。

流程 40



式 46 之化合物可藉由典型方法轉化為式 47 之化合物，諸如 Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670 中所述之方法。

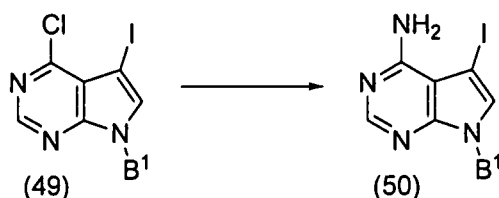
流程 41



式 48 之化合物 (J. Med. Chem. 1990, 33, 1984) 可藉由與 B^1X^7 (其中 X^7 為鹵化物)、鹼及相轉移催化劑反應而轉化為式 49 之化合物。鹼包括碳酸鉀及其類似物。相轉移催化劑包括 1,4,7,10,13,16-六氧雜環十八烷 (18-冠-6) 及其類似物。反應通常在諸如 DMF 之溶劑中於約 25°C 或高於 25°C 下進行。

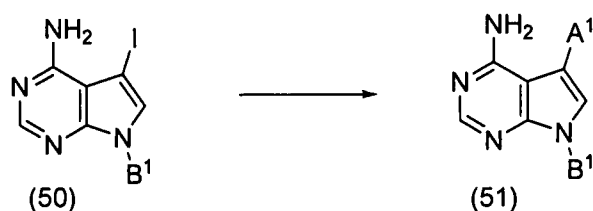
式 48 之化合物 (J. Med. Chem. 1990, 33, 1984) 可藉由與 B^1OH 、DIAD 及 PPh_3 反應而轉化為式 49 之化合物。反應通常在諸如 THF 之溶劑中於約 25°C 或高於 25°C 下進行。

流程 42



式49之化合物可藉由與氨反應而轉化為式50之化合物。
反應通常在約25℃下於諸如異丙醇、二噁烷及其類似物或其混合物之溶劑中進行。

流程43



式50之化合物可藉由典型方法轉化為式51之化合物，諸如 Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670中所述之方法。

呈現以下實例以提供咸信為本發明之程序及概念性態樣的最有效及易於理解之描述的內容。

實例1A

向4-溴苯-1,2-二胺(0.2 g)於DMF/水(2 mL/50 µL)中之混合物中添加DMF(2 mL)中之過硫酸氫鉀(0.4 g)及苯甲醛(0.12 g)。1小時後，將混合物用水稀釋，經K₂CO₃處理且過濾。使濾液溶解於二氯甲烷中，且將此混合物乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。在矽石上以乙酸乙酯/己烷經Intelliflash-280純化系統層析濃縮物。

實例1B

在 160°C 下，將實例 1A(0.095 g)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.17 g)、乙酸鉀(0.10 g)及二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-鈹(II)二氯甲烷(0.007 g)於 DMF(2.5 mL)中之混合物在微波反應器中攪拌 15 分鐘。添加新鮮雙(頻哪醇根基)二硼(2 當量)、乙酸鉀(3 當量)及二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-鈹(II)二氯甲烷(0.03 當量)，且在 180°C 下將混合物另外攪拌 20 分鐘，冷卻，經矽藻土(Celite®)過濾且濃縮。在矽膠上以乙酸乙酯/己烷經 Intelliflash-280 純化系統純化濃縮物。向產物中添加乙醇/水(2 mL/1 mL)中之順 4-(4-(4-氨基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮(如 WO 05/074603 所述而製備)(0.11 g)、2 M Na₂CO₃(0.23 mL)及二氯雙(三苯膦)鈹(II)(8 mg)。在 120°C 下，將混合物在微波反應器中攪拌 20 分鐘，冷卻，經矽藻土(Celite®)過濾且乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。藉由逆相 HPLC 以 CH₃CN/水/0.1% TFA 純化濃縮物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.09 (d, 1H), 8.25-8.20 (m, 3H), 7.89-7.68 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 4H), 4.88-4.78 (m, 1H), 3.07 (bs, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 4H)。

實例 2A

在 100°C 下，將 4-溴-2-硝基苯胺(1 g)、雙(頻哪醇根基)二硼(2.35 g)、乙酸鉀(2.3 g)及二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-鈹(II)二氯甲烷(0.10 g)於 DMF(9.2 mL)中之混合物攪拌 45 分鐘。經矽藻土(Celite®)過濾反應。以水及鹽水洗滌

濾液且乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。在矽石上以乙酸乙酯/己烷經Intelliflash-280純化系統純化濃縮物。

實例 2B

在 130°C 下，將實例 2A(0.21 g)、順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮(如 WO 05/074603 所述而製備)(0.18 g)、2 M Na_2CO_3 (0.38 mL)及二氯雙(三苯膦)鈀(II)(0.014 g)於 DME/水(3 mL/1 mL)中之混合物在微波反應器中攪拌 15 分鐘。使混合物經矽藻土(Celite®)過濾且乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。在矽膠上以二氯甲烷/甲醇經Intelliflash-280純化系統純化濃縮物。

實例 2C

在 130°C 下，將實例 2B(0.11 g)、4-氟苯甲醛(0.029 g)及 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0.71 mL)於乙醇(1 mL)中之混合物在微波反應器中攪拌 20 分鐘，冷卻，以 5 M NH_4OH (2 mL)處理且過濾。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.10 (d, 1H), 8.28-8.24 (m, 3H), 7.88-7.68 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 4.89-4.78 (m, 1H), 3.07 (bs, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 4H)。

實例 3

藉由以環丙烷羧醛替代實例 2C 中之 4-氟苯甲醛來製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.39 (s, 1H), 8.27-8.18 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 3.07 (bs, 2H), 2.85-2.83 (m, 3H), 2.76-2.76 (m,

2H), 2.32-2.07 (m, 6H), 1.73-1.61 (m, 4H)。

實例 4

藉由以吡啶-2-甲醛替代實例 2C 中之 4-氟苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.24 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.92-7.80 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 4.89-4.78 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.83 (s, 4H), 2.74-2.71 (m, 3H), 2.33-2.25 (m, 4H), 2.12-2.08 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 5H)。

實例 5A

藉由以反 3-碘-1-(4-(2-甲氧基-乙氧基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 WO 05/074603 中所述而製備)替代實例 2B 中之順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 5B

在 130°C 下，將實例 5A(0.10 g)、苯甲醛(0.029 g)及 1 M Na₂S₂O₄(0.70 mL)於乙醇(1.1 mL)中之混合物在微波反應器中攪拌 20 分鐘。以 5 M NH₄OH(2 mL)處理反應，且將沉澱物溶解於二氯甲烷/IPA 中。使混合物經乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。在矽膠上以乙酸乙酯/甲醇經 Intelliflash-280 純化系統純化濃縮物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 3H), 6.99-6.82 (m, 2H), 6.72-6.64 (m, 4H), 3.90-3.81 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.30-1.11 (m, 5H)。

實例 6A

藉由以順3-碘-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690中所述而製備)替代實例2B中之順4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 6B

在130℃下，將實例6A(0.12 g)、苯甲醛(0.028 g)及1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0.68 mL)於乙醇(1 mL)中之混合物在微波反應器中攪拌20分鐘。以5 M NH_4OH (2 mL)處理反應，且將沉澱物溶解於二氯甲烷/IPA中。使混合物經乾燥(MgSO_4)，過濾且濃縮。在矽膠上以乙酸乙酯/甲醇/ NH_4OH 經Intelliflash-280純化系統純化濃縮物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.10 (bs, 1H), 8.24-8.20 (m, 3H), 7.89-7.69 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 4H), 4.86-4.79 (m, 1H), 2.48-2.20 (m, 7H), 2.14 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 4H)。

實例 7A

藉由以反3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 WO 05/074603中所述而製備)替代實例2B中之順4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 7B

在130℃下，將實例7A(0.14 g)、苯甲醛(35 g)及1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0.95 mL)於乙醇(1.5 mL)中之混合物在微波反應器

中攪拌20分鐘。以5 M NH_4OH (2 mL)處理反應，且將沉澱物溶解於二氯甲烷/IPA中。使混合物經乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。在矽膠上以乙酸乙酯/甲醇/ NH_4OH 經Intelliflash-280純化系統純化濃縮物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.09 (bs, 1H), 8.25-8.20 (m, 3H), 7.83 (bs, 2H), 7.61-7.50 (m, 4H), 4.72-4.64 (m, 1H), 3.58 (bs, 4H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 2H)。

實例 8

藉由以4-甲基苯甲醛替代實例7B中之苯甲醛來製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.87-7.65 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.58 (bs, 4H), 2.40 (bs, 4H), 2.08-1.97 (m, 6H), 1.48-1.46 (m, 2H)。

實例 9

藉由以4-氯苯甲醛替代實例7B中之苯甲醛來製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (bs, 1H), 8.24-8.21 (m, 3H), 7.89-7.71 (m, 2H), 7.68-7.65 (d, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 4.68 (bs, 1H), 3.60-3.57 (m, 4H), 2.44-2.27 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 1H)。

實例 10

藉由以4-甲氧基苯甲醛替代實例7B中之苯甲醛來製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.84-7.64 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 4.67 (bs, 1H), 3.86 (s, 3 H), 3.58 (bs, 5H), 2.10-

1.97 (m, 7H), 1.50-1.45 (2 H)。

實例 11

藉由以 3,4-二氯苯甲醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.89-7.74 (m, 3H), 7.55 (d, 1), 4.66 (bs, 1H), 3.58 (bs, 4H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 6H), 1.50-1.44 (m, 2H)。

實例 12

藉由以苯乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76-7.56 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.13 (m, 4H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 2H)。

實例 13

藉由以 3-苯基-丙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.43 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76-7.56 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.29 (d, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.65 (bs, 1H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.22-3.11 (m, 7H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 6H), 1.54-1.40 (m, 2H)。

實例 14

藉由以噻吩-2-基-乙醛 (E. Winterfeldt 等人, Chem. Berichte 1963, 96, 3349-3358) 替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (d, 1H),

8.22 (s, 1H), 7.78-7.57 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.58 (bs, 5H), 2.44-2.30 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 6H), 1.54-1.40 (m, 2H)。

實例 15

藉由以(3-氯苯基)乙醛(如 Chem. Res. Toxicol. 1996, 9, 268-276中所述而製備)替代實例 7B中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77-7.57 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 5H), 4.65 (bs, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.59-3.57 (m, 4H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.54-1.39 (m, 2H)。

實例 16

藉由以4-(氯苯基)乙醛(如 Chem. Res. Toxicol. 1996, 9, 268-276中所述而製備)替代實例 7B中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76-7.56 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 5H), 4.66 (bs, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.61-3.57 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 6H), 1.51-1.44 (m, 2H)。

實例 17

藉由以2-苯基丙醛替代實例 7B中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80-7.53 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 5H), 7.23 (d, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.42 (q, 1H), 3.58 (bs, 4H), 2.35 (d, 1H), 2.07-1.96 (m, 7H), 1.74-1.71 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H)。

實例 18

藉由以(2-氟苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 2H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 6H), 1.50-1.42 (m, 2H)。

實例 19

藉由以(2-氟苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75-7.56 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 6H), 1.54-1.39 (m, 2H)。

實例 20

藉由以(2-甲基苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75-7.55 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 3H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.36-2.32 (bs, 4H), 2.08-1.93 (m, 6H), 1.52-1.40 (m, 2H)。

實例 21

藉由以(3-氟苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (bs, 1H), 8.22

(s, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 6H), 1.54-1.40 (m, 2H)。

實例 22

藉由以(3-甲基苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.43 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76-7.41 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 7H), 1.54-1.40 (m, 2H)。

實例 23

藉由以(4-氟苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (bs, 1H)、8.22 (s, 1H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 2H)。

實例 24

藉由以(4-甲基苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75-7.54 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07-1.95 (m, 6H), 1.53-1.42

(m, 2H)。

實例 25

藉由以(3,4-二氯苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 7H), 1.51-1.41 (m, 2H)。

實例 26

藉由以(2,6-二氯苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 2H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 2H)。

實例 27A

將 2-(2,3-二氯苯基)乙醇(0.50 g)、NaHCO₃(0.438 g)及 Dess-Martin 高碘烷(1.22 g)於二氯甲烷(10 mL)及水(46 mL)中之混合物攪拌 1 小時。以 NaHCO₃ 水溶液及飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液使混合物驟冷，且以二氯甲烷萃取。使萃取物經乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。在矽膠上以己烷/乙酸乙酯經 Intelliflash-280 純化系統純化濃縮物。

實例 27B

藉由以實例 27A 替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (bs, 1H), 8.22 (s,

1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.47-7.36 (m, 3H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 6H), 1.54-1.39 (m, 2H)。

實例 28

在 50°C 下，將實例 7A(0.2 g)及 10% Pd/C(0.04 g)於甲醇 (20 mL)中之混合物在帕爾(Parr)氫化裝置中於氫氣(60 psi)下振盪 1.5 小時。經矽藻土(Celite®)過濾反應，且濃縮。在矽膠上以乙酸乙酯/甲醇/NH₄OH經Intelliflash-280純化系統純化濃縮物。將 THF(4 mL)中之產物(0.13 g)及 1-氟-3-異硫氰酸根苯(0.051 g)在周圍溫度下攪拌 3 小時，且在 50°C 下攪拌 2 小時，以 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二醯亞胺(0.091 g)處理，攪拌 2 小時，冷卻且以水及乙酸乙酯稀釋。使萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。在矽膠上以乙酸乙酯/甲醇/NH₄OH經Intelliflash-280純化系統純化濃縮物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (d, 1H), 9.84 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.46-7.29 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H), 3.58 (bs, 5H), 2.44-2.27 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 7H), 1.53-1.39 (m, 2H)。

實例 29A

藉由以 4-溴-2-甲基-6-硝基苯胺替代實例 2A 中之 4-溴-2-硝基苯胺來製備此實例。

實例 29B

藉由以反 3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]

嘧啶-4-基胺(如 Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所述而製備)及實例 29A 分別替代實例 2B 中之順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪啶-2-酮及實例 2A 來製備此實例。

實例 29C

藉由以實例 29B 及苯乙醛分別替代實例 7B 中之實例 7A 及苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 2H)。

實例 30A

藉由以(4-溴-2-硝基苯基)甲胺(如 J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1974, 903-908 中所述而製備)替代實例 2A 中之 4-溴-2-硝基苯胺來製備此實例。

實例 30B

藉由以反 3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所述而製備)及實例 30A 分別替代實例 2B 中之順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪啶-2-酮及實例 2A 來製備此實例。

實例 30C

藉由以實例 30B 及苯乙醛分別替代實例 7B 中之實例 7A 及苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

8.23 (s, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (bs, 4H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 2H)。

實例 31A

藉由以 3-碘-1-(4-側氧基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所述而製備)替代實例 2B 中之順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 31B

藉由以實例 31A 及苯乙醛分別替代實例 7B 中之實例 7A 及苯甲醛來製備此實例。

實例 31C

在 70°C 下將實例 31B(0.0437 g)、3-羥基吡咯啶(0.087 g)及 NaCNBH₃(0.031 g)於 10:1 甲醇/乙酸(3 mL)中之混合物攪拌 2.5 小時且濃縮。在 20 mL/min 之流動速率下，經 25 分鐘以含有水中之 5-45% 乙腈以及 0.15% TFA 的 Shimadzu LC10 HPLC 系統(Phenominex Luna, 10 微米，C18(2) 100, 150×30 mm 管柱)藉由逆相 HPLC 純化濃縮物。分離先前溶離之非對映異構體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 & 9.71 (brs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 4.73 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.31 (m, 5H), 2.24 (m, 4H), 2.08 (m,

4H), 1.91 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

實例 32

此實例為實例 31 中之較慢溶離之非對映異構體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 及 9.53 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 及 7.89 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 5H), 4.94 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 8H)。

實例 33

此實例為較快溶離之非對映異構體，其藉由以 4-乙烷磺醯基哌嗪替代實例 31C 中之 3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 4.79 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.22 (m, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.24 (d, 3H)。

實例 34

此實例為較慢溶離之非對映異構體，其藉由以 4-乙烷磺醯基哌嗪替代實例 31C 中之 3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 4.98 (m, 1H)、4.44 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.19 (m, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 6H), 1.22 (d, 3H)。

實例 35

此實例為較快溶離之非對映異構體，其藉由以4-(2-甲氧基乙基)哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.59 (m, 6H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.06 (m, 6H), 2.11 (m, 6H), 1.70 (m, 2H)。

實例 36

此實例為較慢溶離之非對映異構體，其藉由以4-(2-甲氧基乙基)哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 4.94 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.61 (m, 3H), 3.48 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.91 (m, 3H)。

實例 37

此實例為較快溶離之非對映異構體，其藉由以(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.44-7.25 (m, 5H), 4.76 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.11 (m, 6H), 1.73 (m, 2H), 1.26 (d, 6H)。

實例 38

此實例為較慢溶離之非對映異構體，其藉由以(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 4.92 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.41 (m, 5H), 2.33 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.87 (m, 2H)。

實例 39

此實例為較快溶離之非對映異構體，其藉由以4-乙醯基哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 4.68 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.20 (m, 3H), 2.97 (m, 4H), 2.13 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.80 (m, 2H)。

實例 40

此實例為較慢溶離之非對映異構體，其藉由以4-乙醯基哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 4.97 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.06 (m, 6H), 2.04 (s, 3H)。

實例 41

此實例為較快溶離之非對映異構體，其藉由以3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(如 J. Med.

Chem., 2005, 48, 141-151中所述而製備)替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 4.76 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.92 (m, 1H)、2.06 (m, 6H), 1.68 (m, 2H)。

實例42

此實例為較慢溶離之非對映異構體，其藉由以3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(如 J. Med. Chem., 2005, 48, 141-151中所述而製備)替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 4.90 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.79 (m, 4H)。

實例43A

向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690中所述而製備)(1.044 g)、4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.42 g)及三苯膦(2.1 g)於THF(40 mL)中之溶液中添加DIAD(1.6 mL)。將混合物攪拌18小時，接著在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。使萃取物經乾燥，過濾且濃縮。經由含有30-50%乙酸乙酯/己烷、接著含有5%甲醇/乙酸乙酯之矽膠塞溶離濃縮物。將溶析液濃縮且使濃縮物自二氯甲烷/乙醚再結晶。

實例 43B

在室溫下將 10 mL 二噁烷中之 4 M HCl 中之實例 43A (0.56 g) 攪拌 1.5 小時且過濾。

實例 43C

將 DMF (5 mL) 中之實例 43B (0.17 g)、碘代乙醯胺 (0.1 g)、 K_2CO_3 (0.35 g) 及四丁基碘化銨 (0.01 g) 攪拌 18 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋且以水及鹽水洗滌。使濃縮物經乾燥，過濾且濃縮。

實例 43D

藉由以實例 43C 替代實例 2B 中之順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基) 環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 43E

在 120°C 下，將實例 43D (0.11 g)、苯乙醛 (0.02 mL) 及 $Na_2S_2O_4$ (0.09 g) 於乙醇 (2 mL) 及水 (2 mL) 中之混合物在微波反應器中攪拌 20 分鐘且濃縮。在 20 mL/min 之流動速率下，經 25 分鐘以含有水中之 5-45% 乙腈以及 0.15% TFA 的 Shimadzu LC10 HPLC 系統 (Phenominex Luna, 10 微米，C18(2) 100, 150×30 mm 管柱) 藉由逆相 HPLC 純化濃縮物。
 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 5.03 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 2.18 (m, 2H)。

實例 44

此實例為較快溶離之非對映異構體，其藉由以哌啶-3-羧醯胺替代實例31C中之3-羥基吡咯啶來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.13 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 3H), 1.51 (m, 1H)。

實例 45

此實例為較慢溶離之非對映異構體，其藉由以哌啶-3-羧醯胺替代實例31C中之3-羥基吡咯啶來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.97 (m, 5H), 1.76 (m, 2H), 1.48 (m, 1H)。

實例 46

此實例為較快溶離之非對映異構體，其藉由以哌啶-4-羧醯胺替代實例31C中之3-羥基吡咯啶來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.42-7.29 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.12 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。

實例 47

此實例為較慢溶離之非對映異構體，其藉由以哌啶-4-羧

鹽胺替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45-7.29 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.50(s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.99 (m, 6H), 1.82 (m, 2H)。

實例 48A

將 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所述而製備)(1 g)及 NaH(0.17 g)於 DMF(17 mL)中之混合物攪拌1小時，以 4-氟苯甲醛(0.45 mL)處理，在 100℃ 下攪拌18小時，冷卻，以水稀釋且過濾。

實例 48B

在 70℃ 下，將實例 48A(0.18 g)、嗎啉(0.44 mL)及 NaCNBH₃(0.16 g)於甲醇/乙酸(5/0.5 mL)中之混合物攪拌2.5小時，且在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。使萃取物經乾燥，過濾且濃縮。以乙醚濕磨濃縮物。

實例 48C

藉由以實例 48B 替代實例 2B 中之順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 48D

在 120℃ 下，將實例 48C(0.074 g)、苯乙醛(0.02 mL)及 Na₂S₂O₄(0.09 g)於乙醇(2 mL)及水(2 mL)中之混合物在微

波反應器中攪拌20分鐘且濃縮。在20 mL/min之流動速率下，經25分鐘以含有水中之5-45%乙腈以及0.15% TFA的Shimadzu LC10 HPLC系統(Phenominex Luna, 10微米，C18(2) 100, 150×30 mm管柱)藉由逆相HPLC純化濃縮物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.43-7.34 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.18 (m, 1H)。

實例 49

此實例為較快溶離之非對映異構體，其藉由以4-甲烷磺醯基哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 4.79 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.17 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.78 (m, 2H)。

實例 50

此實例為較慢溶離之非對映異構體，其藉由以4-甲烷磺醯基哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 4.98 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.15 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.03 (m, 6H)。

實例 51A

將CH₃CN(10 mL)中之實例43B(0.12 g)、4-嗎啉碳醯氯

(0.06 mL)及DIPEA(0.26 mL)攪拌18小時且在乙酸乙酯與NaHCO₃之間分溶。以鹽水洗滌萃取物，乾燥，過濾且濃縮。使濃縮物自乙醚再結晶。

實例 51B

藉由以實例 51A 替代實例 2B 中之順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 51C

在 120°C 下，將實例 51B(0.075 g)、苯乙醛(0.02 mL)及 Na₂S₂O₄(0.09 g)於乙醇(2 mL)及水(2 mL)中之混合物在微波反應器中攪拌 20 分鐘且濃縮。在 20 mL/min 之流動速率下，經 25 分鐘以含有水中之 5-45% 乙腈以及 0.15% TFA 的 Shimadzu LC10 HPLC 系統(Phenominex Luna, 10 微米，C18(2) 100, 150×30 mm 管柱)藉由逆相 HPLC 純化濃縮物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 4.94 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.95 (m, 2H)。

實例 52A

向 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所述而製備)(0.82 g)、3-羥基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(1.17 g)及三苯膦(1.65 g)於 THF(40 mL)中之溶液中添加 DIAD(1.2 mL)。將混合物攪拌 18 小時，且在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。使萃取物經乾

燥，過濾且濃縮。經由含有30-50%乙酸乙酯/anesnd、接著含有5%甲醇/乙酸乙酯之矽膠塞溶離濃縮物。將溶析液濃縮且使濃縮物自二氯甲烷/乙醚再結晶。

實例 52B

在室溫下將二噁烷(10 mL)中之4 M HCl中之實例 52A (0.54 g)攪拌1.5小時且過濾。

實例 52C

在室溫下，將實例 52B(0.18 g)、碘代乙醯胺(0.1 g)、 K_2CO_3 (0.35 g)及四丁基碘化銨(0.01 g)於DMF(5 mL)中之混合物攪拌18小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水及鹽水洗滌且乾燥，過濾且濃縮。使濃縮物自乙醚再結晶。

實例 52D

藉由以實例 52C替代實例 2B中之順4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 52E

在120°C下，將實例 52D(0.11 g)、苯乙醛(0.02 mL)及 $Na_2S_2O_4$ (0.09 g)於乙醇(2 mL)及水(2 mL)中之混合物在微波反應器中攪拌20分鐘且濃縮。在20 mL/min之流動速率下，經25分鐘以含有水中之5-45%乙腈以及0.15% TFA的Shimadzu LC10 HPLC系統(Phenominex Luna, 10微米，C18(2) 100, 150×30 mm管柱)藉由逆相HPLC純化濃縮物。
 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71 (d, 1H),

7.66 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.13 (m, 6H), 2.53 (m, 2H)。

實例 53

此實例為較快溶離之非對映異構體，其藉由以4-(2-羥乙基)哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.70 (m, 8H), 3.08 (m, 6H), 2.10 (m, 6H), 1.68 (m, 2H)。

實例 54

此實例為較慢溶離之非對映異構體，其藉由以4-(2-羥乙基)哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 4.92 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 3.12 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.87 (m, 4H)。

實例 55

將實例31B(43.7 mg)及NaBH₄(0.019 g)於甲醇(3 mL)中之混合物攪拌2.5小時且濃縮。在20 mL/min之流動速率下，經25分鐘以含有水中之5-45%乙腈以及0.15% TFA的Shimadzu LC10 HPLC系統(Phenomenex Luna, 10微米，C18(2) 100, 150×30 mm管柱)藉由逆相HPLC純化濃縮物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 4.68 (m, 1H),

4.48 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.95 (m, 6H), 1.42 (m, 2H)。

實例 56A

藉由以順 4-氯-5-碘-7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(如 WO 05/074603 中所述而製備)替代實例 1B 中之順 4-(4-(4-胺基-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 56B

在 120°C 下，將實例 56A(0.048 g)及 30% NH_4OH (5 mL)於二噁烷(5 mL)中之混合物在密封管中攪拌 24 小時，冷卻且濃縮。藉由逆相 HPLC 純化濃縮物。

實例 57A

在回流下，將 4-溴-苯-1,2-二胺(3 g)及 3-苯基丙酸(3.61 g)於 4 N HCl (15 mL)中之混合物攪拌 3 小時，冷卻且過濾。在分離漏斗中震盪濾液以及二氯甲烷與水。以 30% NH_4OH 將水調節至 pH 7 且以乙酸乙酯萃取。使萃取物經乾燥，過濾且濃縮。在矽膠上以 2:1 己烷/乙酸乙酯對濃縮物進行急驟層析。

實例 57B

在 85°C 下，將實例 57A(1.128 g)、雙(頻哪醇根基)二硼(2.86 g)、乙酸鉀(2.2 g)及二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-鈹(II)二氯甲烷(0.367 g)於 DMF(24 mL)中之混合物攪拌 20 小時，冷卻，經矽藻土(Celite®)過濾且濃縮。在矽膠上以 1:1 己烷/乙酸乙酯對濃縮物進行急驟層析。濃縮溶析

液且以庚烷濕磨濃縮物。

實例 57C

將實例 57B(0.435 g)、順 4-氯-5-碘-7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(如 WO 05/074603 中所述而製備)(0.383 g)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.258 g)及肆(三苯膦)鉀(0)(0.116 g)於 DME(8 mL)及水(4 mL)中之混合物加熱至 80°C 歷時 18 小時，冷卻且濃縮。以水處理濃縮物且以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌萃取物且乾燥，過濾且濃縮。在矽膠上以 10% 甲醇/二氯甲烷對濃縮物進行急驟層析。

實例 57D

藉由以實例 57C 替代實例 56B 中之順 4-氯-7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-5-(2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶來製備此實例。

實例 58A

在維持內部溫度低於 25°C 下，在 0°C 下向 H_2SO_4 (28.9 mL)中添加亞硝酸鈉(22.4 g)於水(57 mL)中之溶液。在維持內部溫度低於 25°C 下，接著將乙醇中之 3-溴酚(25 g)添加至混合物中。將該混合物溫至室溫且攪拌 2 小時，以水處理且以二氯甲烷萃取。使萃取物經乾燥(MgSO_4)，過濾且濃縮。在矽膠上以 5% 乙酸乙酯/己烷對濃縮物進行急驟層析。

實例 58B

以水(0.1 mL)中之阮尼鎳懸浮液處理實例 58A(1 g)於乙醇(23 mL)中之混合物，於氫氣(1 atm)下攪拌 3 小時，經矽

藻土(Celite®)過濾且濃縮。在矽膠上以20%乙酸乙酯/己烷對濃縮物進行急驟層析。

實例 58C

以異硫氰酸苯酯(0.4 mL)處理 THF(25 mL)中之實例 58B(0.42 g)且攪拌18小時。以CuSO₄(3.2 g)、矽膠(3 g)及 TEA(0.31 mL)處理混合物，攪拌18小時且濃縮。在矽膠上以15%乙酸乙酯/己烷對濃縮物進行急驟層析。

實例 58D

藉由以實例 58C 替代實例 2A 中之4-溴-2-硝基苯胺來製備此實例。

實例 58E

藉由以實例 58D 及順3-碘-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690中所述而製備)分別替代實例 2B 中之實例 2A 及順4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 2.45 (bs, 3H), 2.37-2.32 (m, 4H), 2.28 (bs, 1H), 2.25 (bs, 1H), 2.21 (bs, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 3H)。

實例 59

藉由以實例 58D 及反3-碘-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 Bioorg Med. Chem.

Lett. 2002, 12, 1687-1690中所述而製備)分別替代實例2B中之實例2A及順4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.05 (d, 1H) 4.73-4.59 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 6H), 2.14 (s, 3H)、2.09-1.90 (m, 7H), 1.74 (s, 1H), 1.55-1.39 (m, 3H)。

實例 60

藉由以實例58D及反3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如WO 05/074603中所述而製備)分別替代實例2B中之實例2A及順4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H)、7.44-7.36 (m, 2H), 7.06 (d, 1H) 4.73-4.59 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 5H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 7H), 1.55-1.39 (m, 3H)。

實例 61

藉由以實例58D及反3-碘-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如WO 05/074603中所述而製備)分別替代實例2B中之實例2A及順4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

10.76 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.06 (d, 1H) 4.76-4.63 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.20-1.91 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 3H)。

實例 62

藉由以 2-氯-6-氟苯乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 1H), 4.72-4.58 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 5H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 6H), 1.57-1.37 (m, 3H)。

實例 63A

在 0°C 下向 DMF (5 mL) 中之 4-溴吡啶 (400 mg) 中添加 60% 油性氫化鈉 (88 mg)。將混合物攪拌 5 分鐘，溫至周圍溫度，攪拌 10 分鐘，在冰浴中冷卻，以 2-氯苄基溴處理，在周圍溫度下攪拌 16 小時且在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。以鹽水洗滌萃取物且乾燥 (Na₂SO₄)，過濾且濃縮。

實例 63B

在 100°C 下，將實例 63A (640 mg)、二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵)鈹(II)二氯甲烷 (44 mg)、雙(頻哪醇根基)二硼 (1.52 g) 及乙酸鉀 (980 mg) 於 DMF (8 mL) 中之混合物攪拌 16 小時且在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。以鹽水洗滌萃取物且乾燥 (MgSO₄)，過濾且濃縮。在矽膠上以 5% 乙酸乙酯/己

烷對濃縮物進行急驟層析。

實例 63C

在 130°C 下，將實例 63B(138 mg)、順 3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 WO 05/ 074603 中所述而製備)(0.11 g)、碳酸鈉(53 mg)及肆(Ph₃P)鉀(0)(17 mg)於 1:1 的 1,2-二甲氧基乙烷:水(2 mL)中之混合物在微波反應器中攪拌 20 分鐘且在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。以鹽水洗滌萃取物且乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。藉由 HPLC 純化濃縮物(管柱：phenomenex，00F-4253-U0，10 微米，C-18，150×30 mm；溶劑 A：含 0.1% TFA 之 100% 水，溶劑 B：含 0.1% TFA 之 100% 乙腈；梯度：20-60% B，經 25 分鐘)。將含有產物之溶離份冷凍乾燥。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (bs 1H), 8.33 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.22-7.36 (m, 4H), 6.76 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.77-4.88 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 3H), 3.41-3.52 (m, 4H), 3.10-3.24 (m, 3H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.09-2.21 (m, 3H), 1.70-1.84 (m, 2H)。

實例 64

藉由以 6-溴吲哚替代實例 63A 中之 4-溴吲哚來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.22-7.38 (m, 3H), 6.73 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.73-4.82 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 3H), 3.66-3.75 (m, 2H), 3.37-3.50 (m, 3H), 3.17 (br.m, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H),

2.07-2.16 (m, 3H), 1.70-1.81 (m, 2H)。

實例 65

藉由以 5-溴吲哚替代實例 63A 中之 4-溴吲哚來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.74-4.83 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 3H), 3.66-3.76 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.11-3.22 (br.m, 2H), 3.01-3.07 (d, 1H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H)。

實例 66

藉由以 5-溴吲哚及 3-氯苄基溴分別替代實例 53A 中之 4-溴吲哚及 2-氯苄基溴來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.31-7.44 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.72-4.83 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 3H), 3.70 (d, 2H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.10-3.22 (br.m, 2H), 3.01-3.07 (d, 1H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 3H), 1.69-1.82 (m, 2H)。

實例 67A

將 2-胺基-4-氯酚 (1.44 g)、三乙胺 (1.74 mL) 及 苯乙醯氯 (1.32 mL) 於二氯甲烷 (30 mL) 中之混合物攪拌 16 小時且以乙酸乙酯及鹽水處理。以水、鹽水、10% 碳酸氫鈉、鹽水、10% 硫酸氫鉀及鹽水洗滌萃取物且乾燥 (Na₂SO₄)，過

濾且濃縮。使濃縮物自乙醚再結晶。

實例 67B

將 THF(15 mL)中之實例 67A(0.65 g)、三苯膦(980 mg)及偶氮二羧酸二乙酯(0.59 mL)攪拌 16 小時且濃縮。在矽膠上以己烷中之 20%乙酸乙酯對濃縮物進行急驟層析。

實例 67C

在 130°C 下，將實例 67B(244 mg)、雙(二亞苄基丙酮)鈹(0)(16.3 mg)、三環己基膦(20 mg)、雙(頻哪醇根基)二硼(383 mg)及乙酸鉀(150 mg)於二噁烷(4 mL)中之混合物加熱兩次歷時 50 分鐘且在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。以鹽水洗滌萃取物且乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。在矽膠上以己烷中之 5%乙酸乙酯對濃縮物進行急驟層析。

實例 67D

藉由以實例 67C 替代實例 53C 中之 N-(2-氯苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)吡啶來製備此實例。

實例 68A

在 100°C 下，將 6-溴-1H-吡啶(1 g)、雙(頻哪醇根基)二硼(3.87 g)、乙酸鉀(2.49 g)、二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈹(II)(112 mg)於 DMF(20 mL)中之混合物攪拌 18 小時，冷卻且以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。在矽膠上以 15%乙酸乙酯/己烷對濃縮物進行急驟層析兩次。

實例 68B

在回流下將實例 68A(122 mg)、碳酸鉀(415 mg)及 2-氯苄

基溴(0.136 mL)於丙酮(10 mL)中之混合物攪拌2天且以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌萃取物且乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。在矽膠上以5%乙酸乙酯/己烷對濃縮物進行急驟層析。

實例 68C

藉由以實例 68B 替代實例 63C 中之 N-(2-氯苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)吡啶來製備此實例。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.23-7.36 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 3H), 3.70 (d, 2H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.10-3.22 (br.m, 2H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 3H), 1.792-1.82 (m, 2H)。

實例 69A

藉由以 3-氯苄基溴替代實例 68B 中之 2-氯苄基溴來製備此實例。

實例 69B

藉由以實例 69A 替代實例 63C 中之 N-(2-氯苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)吡啶來製備此實例。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 3H), 3.66-3.76 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.11-3.22 (br.m, 2H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.08-2.18

(m, 3H), 1.69-1.82 (m, 2H)。

實例 70

藉由以 2-胺基-5-氯酚替代實例 67A 中之 2-胺基-4-氯酚來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.70-4.81 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 3H), 3.66-3.76 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.08-3.24 (br.m, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 3H), 1.67-1.82 (m, 2H)。

實例 71A

在 130°C 下，將實例 68A (73 mg)、順 3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-基胺 (如 WO 05/074603 中所述而製備) (0.11 g)、碳酸鈉 (53 mg) 及 肆(三苯膦基)鈦(0) (17 mg) 於 1:1 的 1,2-二甲氧基乙烷:水 (2 mL) 中之混合物在微波反應器中攪拌 20 分鐘且在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。以鹽水洗滌萃取物且乾燥 (Na₂SO₄)，過濾且濃縮。藉由 HPLC 純化濃縮物 (管柱: phenomenex, 00F-4253-U0, 10 微米, C-18, 150×30 mm; 溶劑 A: 含 0.1% TFA 之 100% 水, 溶劑 B: 含 0.1% TFA 之 100% 乙腈; 梯度: 0-50% B, 經 25 分鐘)。將含有產物之溶離份冷凍乾燥。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.24 (br. 1H), 9.66 (bs 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.73-4.84 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 3H), 3.70 (d, 2H), 3.40-3.52 (m, 3H), 3.07-3.23 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H),

2.09-2.19 (m, 3H), 1.70-1.84 (m, 2H)。

實例 71B

在回流下，將實例 71A(20 mg)、3-氟苄基溴(0.0072 mL)及碳酸鉀(27 mg)於丙酮(5 mL)中之混合物攪拌2天且在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。以鹽水洗滌萃取物且乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由HPLC純化濃縮物(管柱：phenomenex，00F-4253-U0，10微米，C-18，150×30 mm；溶劑A：含0.1% TFA之100%水，溶劑B：含0.1% TFA之100%乙腈；梯度：15-70% B，經25分鐘)。將含有產物之溶離份冷凍乾燥。

實例 72A

將二氯甲烷(3 mL)中之實例 43B(0.057 g)、甲磺醯氯(0.015 mL)及二異丙基乙胺(0.13 mL)攪拌16小時，以乙酸乙酯稀釋，且以水及鹽水洗滌。使萃取物經乾燥，過濾且濃縮。使濃縮物自乙醚再結晶。

實例 72B

藉由以實例 72A替代實例 2B中之順4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 72C

藉由以實例 72B替代實例 43E中2-(4-(4-胺基-3-(4-胺基-3-硝基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)乙醯胺來製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H),

4.89 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.08 (m, 2H)。

實例 73A

在室溫下，將3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(0.12 g)(如 Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690中所述而製備)及NaH(0.02 g)於DMF(5 mL)中之混合物攪拌30分鐘，以4-硝基-苯磺酸環氧乙烷甲酯(0.11 g)處理，攪拌16小時，在乙酸乙酯與鹽水之間分溶且以二氯甲烷萃取。使萃取物經乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。在20 mL/min之流動速率下，經25分鐘以含有水中之5-45%乙腈以及0.15% TFA的 Shimadzu LC10 HPLC系統(Phenominex Luna, 10微米，C18(2) 100, 150×30 mm管柱)藉由逆相HPLC純化濃縮物。

實例 73B

在90℃下，將實例73A(0.04 g)及嗎啉(0.06 mL)於乙醇(3 mL)中之混合物攪拌18小時，冷卻且在乙酸乙酯與鹽水之間分溶。使萃取物經乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。

實例 73C

藉由以實例73B替代實例2B中之順4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 73D

藉由以實例73C替代實例43E中2-(4-(4-胺基-3-(4-胺基-3-硝基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)乙醯胺來

製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 6.02 (brs, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.16 (m, 1H)。

實例 74

藉由以(2,6-二氟苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72-7.56 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.61-3.55 (brs, 4H), 2.44-2.46 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 6H), 1.54-1.37 (m, 2H)。

實例 75

藉由以(3-三氟甲基苯基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 21H), 7.71-7.55 (m, 5H), 7.46-7.41 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.59-3.56 (brs, 4H), 2.43-2.27 (m, 1H), 2.08-1.943 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 2H)。

實例 76A

將 2,4-二甲基苯胺(0.51 g)、吡啶(1 g)及 4-溴-2-氟苯甲醯氯(1 g)於二氯甲烷(9 mL)中之混合物震盪 18 小時，以 1 N HCl 驟冷且濃縮。使濃縮物自乙酸乙酯/己烷再結晶。

實例 76B

向 Milestone Microsynth 微波容器中添加 PCl_5 (0.92 g)、

實例 76A(1.25 g)及甲苯(21 mL)。將容器密封且在 150°C 下以 10 分鐘減速時間及 10 分鐘保持時間加熱，冷卻且濃縮。立即將濃縮物溶解於 THF(20 mL)中且添加至肼(1.35 g)於 THF(20 mL)中之溶液中。將此混合物攪拌 3 天，以乙酸乙酯處理，以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。在矽膠上以二氯甲烷/甲醇對濃縮物進行急驟層析。

實例 76C

在 170°C 下，將微波容器中實例 76B(1.3 g)及 TEA(1.3 g, 12.6 mL)於乙腈(42 mL)中之混合物在 Milestone Microsynth 微波中以 10 分鐘減速時間及 30 分鐘保持時間攪拌，冷卻且濃縮。藉由急驟層析法以二氯甲烷/甲醇純化濃縮物。將溶析液濃縮，且藉由逆相 HPLC 以 CH₃CN/水/0.15% TFA 純化濃縮物。

實例 76D

在 100°C 下，將雙(頻哪醇根基)二硼(0.87 g)、乙酸鉀(0.84 g)、PdCl₂(dppf)二氯甲烷(0.038 g)及實例 76C(0.54 g)於 DMF(3.5 mL)中之混合物攪拌 1-3 天。經由含有乙酸乙酯之矽膠塞過濾混合物。在矽膠上以二氯甲烷/甲醇對濃縮物進行急驟層析。

實例 76E

反 3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 WO 05/074603 中所述而製備)(0.05 g)、實例 76D(0.055 g)、Na₂CO₃(0.025 g)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.005 g)及

DME/水 (0.34 mL/0.17 mL) 之混合物。將混合物密封且在 150°C 下於 Personal Chemistry Smith Synthesizer 中攪拌 20 分鐘，冷卻且濃縮。經由含有乙酸乙酯之矽膠塞過濾濃縮物。將溶析液濃縮，且藉由逆相 HPLC 以 CH₃CN/水/0.15% TFA 純化濃縮物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.72-4.87 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.46 (d, 1H), 3.09-3.24 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (d, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (d, 4H), 1.66-1.85 (m, 2H)。

實例 77

藉由以 2-氯苯胺及 5-溴-2-氟苯甲醯氯分別替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺及 4-溴-2-氟苯甲醯氯來製備此實例。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.16-7.28 (m, 1H), 6.86 (td, 1H), 4.78 (dd, 2H), 4.04 (d, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.43 (d, 3H), 3.06-3.26 (m, 2H), 2.24 (d, 2H), 2.13 (d, 3H), 1.66-1.86 (m, 2H)。

實例 78

藉由以 3-氯苯胺及 5-溴-2-氟苯甲醯氯分別替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺及 4-溴-2-氟苯甲醯氯來製備此實例。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (d, 1H),

7.58-7.64 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.85 (dd, 1.70 Hz, 1H), 4.79 (dd, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.47 (d, 3H), 3.09-3.26 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 4H), 1.64-1.89 (m, 2H)。

實例 79

藉由以 2-氟苯胺及 5-溴-2-氟苯甲醯氯分別替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺及 4-溴-2-氟苯甲醯氯來製備此實例。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.52-7.63 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.22-7.34 (m, 1H), 6.53-6.68 (m, 1H), 4.71-4.87 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.35-3.54 (m, 3H), 3.07-3.28 (m, 2H), 2.26 (d, 2H), 2.08-2.20 (m, 4H), 1.69-1.86 (m, 2H)。

實例 80

藉由以 3-硝基苯胺及 5-溴-2-氟苯甲醯氯分別替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺及 4-溴-2-氟苯甲醯氯來製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.67 (s, 2H), 8.81 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (ddd, 1H), 7.51-7.72 (m, 4H), 4.71-4.86 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 2.25 (ddd, 2H), 2.15 (d, 4H), 1.69-1.86 (m, 2H)。

實例 81

藉由以鄰胺基苯甲醚及 5-溴-2-氟苯甲醯氯分別替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺及 4-溴-2-氟苯甲醯氯來製備此實

例。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.90 (td, 1H), 6.82 (td, 1H), 4.70-4.87 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63-3.75 (m, 2H), 3.44 (d, 3H), 3.16 (q, 2H), 2.19-2.31 (m, 2H), 2.15 (d, 4H), 1.66-1.86 (m, 2H)。

實例 82

藉由以 3-胺基-6-(三氟甲基)吡啶及 5-溴-2-氟苯甲醯氯分別替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺及 4-溴-2-氟苯甲醯氯來製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.55 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.42-8.49 (m, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.59 (ddd, 1H), 4.79 (ddd, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.46 (d, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 4H), 1.69-1.85 (m, 2H)。

實例 83

藉由以 苄胺 替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺來製備此實例。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 9.62 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 4.70-4.85 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.02 (d, 2H), 3.63-3.76 (m, 2H), 3.45 (d, 3H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 4H), 1.65-1.85 (m, 2H)。

實例 84

藉由以4-(三氟甲基)苯胺及5-溴-2-氟苯甲醯氯分別替代實例76A中之2,4-二甲基苯胺及4-溴-2-氟苯甲醯氯來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.43 (s, 1H), 9.72 (s, 2H), 9.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.57-7.65 (m, 4H), 4.72-4.86 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.64-3.78 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 3H), 3.08-3.26 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.09-2.21 (m, 4H), 1.66-1.87 (m, 2H)。

實例 85

藉由以4-第三丁基苯胺及5-溴-2-氟苯甲醯氯分別替代實例76A中之2,4-二甲基苯胺及4-溴-2-氟苯甲醯氯來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 4.79 (dd, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.36-3.50 (m, 3H), 3.09-3.24 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 4H), 1.68-1.86 (m, 2H), 1.27 (s, 9H)。

實例 86

藉由以3-胺基酚及5-溴-2-氟苯甲醯氯分別替代實例76A中之2,4-二甲基苯胺及4-溴-2-氟苯甲醯氯來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.70-4.85 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.40-3.45 (m, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.19-2.30

(m, 2H), 2.09-2.20 (m, 4H), 1.64-1.86 (m, 2H)。

實例 87

藉由以 2-氟-5-甲基苯胺替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 4.80 (dd, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.63-3.80 (m, 2H), 3.46 (d, 3H), 3.08-3.26 (m, 2H), 2.26 (2, 2H), 2.10-2.25 (m, 4H), 1.67-1.86 (m, 2H)。

實例 88

藉由以 2,5-二甲基苯胺替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.80 (ddd, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.04 (dd, 2H), 3.64-3.77 (m, 2H), 3.46 (d, 3H), 3.09-3.27 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22-2.39 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07-2.19 (m, 4H), 1.66-1.85 (m, 2H)。

實例 89

藉由以 2,5-二氟苯胺替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.06 (ddd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 6.59-6.69 (m, 1H), 4.72-4.88 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.65-

3.76 (m, 2H), 3.46 (d, 3H), 3.08-3.25 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.15 (t, 4H), 1.67-1.89 (m, 2H)。

實例 90

藉由以 4-氟-2-甲基苯胺替代實例 76A 中之 2,4-二甲基苯胺來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.94 (td, 1H), 4.71-4.89 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.69-3.84 (m, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.08-3.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 4H), 1.67-1.89 (m, 2H)。

實例 91A

以乙酸乙酯 (2.7 mL) 中之 1,1-二氯-1,1-二苯氧基甲烷 (1.44 g) 處理乙酸乙酯 (5.5 mL) 中之 4-溴-鄰苯二胺 (1 g) 及碳酸鈉 (0.28 g)。將混合物攪拌 5 小時且過濾。濃縮濾液且使濃縮物自乙酸乙酯/己烷再結晶。

實例 91B

藉由以實例 91A 替代實例 76D 中之 6-溴-1H-吡啶-3-基-(2,4-二甲基苯基)胺來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.31 (tt, 1H), 4.77 (ddd, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.44 (t, 3H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 4H), 1.65-1.84 (m, 2H)。

實例 92

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 92A

藉由以甲磺醯氯替代實例 43B 中之碘代乙醯胺來製備此實例。

實例 92B

藉由以實例 92A 替代實例 2B 中之順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例 92C

藉由以實例 92B 替代實例 43E 中之實例 43D 來製備此實例。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 4.89 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.08 (m, 2H)。

實例 93

反 3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 93A

以實例 63A 及 63B 所描述之方法藉由以 5-溴-吡啶替代實例 63 A 中之 4-溴吡啶來製備所需產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.99 (s, 1H), 7.17-7.52 (m, 6H), 6.59 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 1.30 (s, 12H)。

實例 93B

將反 3-碘 -1-(4-嗎 啉 -4-基 -環 己 基)-1H-吡 啶 并 [3,4-d] 嘧 啶 -4-基 胺 (如 PCT 專 利 申 請 案 WO 2005/074603 中 所 述 而 製 備 , 224 mg, 0.5 mmol) , 實 例 93A (220 mg, 0.5 mmol) , 碳 酸 鈉 (106 mg, 1 mmol) , 及 Pd((PPh₃)₄)(34 mg) 置 入 微 波 管 中 並 加 入 4 ml 之 DEM: 水 (1:1) 混 合 液 。 將 反 應 物 於 130°C 微 波 20 分 鐘 。 待 乙 酸 乙 酯 與 鹽 水 分 離 後 , 以 鹽 水 (3X) 洗 滌 乙 酸 乙 酯 層 , 乾 燥 並 以 HPLC 純 化 , 得 到 360 克 標 題 化 合 物 。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.67 (br.s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (br.s, 1H), 7.25-7.43 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.78 (br. m, 1H), 4.04 (br.d., 2H), 3.70 (br.t, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.17 (br.m., 2H), 2.24 (m, 2H), 2.08-2.17 (br.m., 4H), 1.66-1.84 (br,m, 2H) 。

實 例 94

反 3-(1-(2-氯 苄 基)-1H-吲 哚 -6-基)-1-(4-嗎 啉 -4-基 環 己 基)-1H-吡 啶 并 [3,4-d] 嘧 啶 -4-胺

實 例 94A

藉 由 以 3-氯 苄 基 溴 替 代 實 例 121B 中 之 2-氯 苄 基 來 製 備 所 需 產 物 。

實 例 94B

藉 由 以 實 例 94A 替 代 實 例 121C 中 之 實 例 121B 來 製 備 所 需 產 物 。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.76 (br.s, 1H), 8.38 (s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (d., 1H), 7.93 (d., 1H), 7.69 (dd., 1H), 7.35-7.42 (m., 1H), 7.08-7.14 (m., 3H), 5.76

(s, 2H), 4.80 (m., 1H), 3.98-4.09 (m., 2H), 3.64-3.76 (br. t., 2H), 3.35-3.50 (m., 3H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.06-2.17 (br.m., 4H), 1.68-1.83 (br,m, 2H)。

實例 95

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 95A

藉由以N-(2-羥基乙基)嗎啉替代實例52A中之3-羥基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.20 (s, 1H); 4.38 (t, 2H); 3.47 (m, 4H); 2.72 (t, 2H); 2.40 (m, 4H)。

實例 95B

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

將實例 95A (93 mg, 0.25 mmole)，實例 188C (85 mg, 0.15 mmole)及 CsF(113 mg, 0.75 mmole)與 DME(3 ml)及 MeOH(2 ml)混合。以氫清洗該混合液並加入 Pd(PPh₃)₄(15 mg)。利用私人化學微波儀器將該密封容器加熱至 150°C 5 分鐘。將水(10 ml)加入該反應混合物中並以 EtOAc 萃取該混合物，接著乾燥、過濾並濃縮該 EtOAc 溶液。將該殘餘物溶於 1N HCl (20 ml)中，並以 EtOAc 清洗該殘餘物。接著，以標準 aq. NaOH 中和該水溶液至 pH 約 13，再以 EtOAc 萃取之。乾燥、過濾並蒸發該 EtOAc 溶液以獲得白色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.45 (s,

1H); 8.23 (s, 1h); 7.66 (d, 1h); 7.44 (d, 1H); 7.29-7.36 (m, 6h); 4.45 (t, 2H); 4.20 (s, 2H), 3.49 (m, 4H); 2.80 (t, 2H); 2.44 (m, 4H)。

實例 96

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1-嘧啶-2-基六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 96A

藉由以 N-(2-嘧啶基)-4-羥基-六氫吡啶替換實例 52A 中之 3-羥基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯來製備本實例。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.38 (d, 2H); 8.20 (s, 1H); 6.65 (t, 1H); 4.96 (m, 1H); 4.77 (m, 2H), 3.14 (m, 2H); 1.94-1.99 (m, 4H)。

實例 96B

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1-嘧啶-2-基六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

將實例 96A (105 mg, 0.25 mmole)，實例 188C (85 mg, 0.15 mmole)，及 CsF (113 mg, 0.75 mmole) 與 DME (3 ml) 及 MeOH (2 ml) 混合。以氫清洗該混合液 Pd(PPh₃)₄ (15 mg)。利用私人化學微波儀器將該密封容器加熱至 150°C 5 分鐘。該反應混合物受到液態激發，並以逆向 HPLC (以 TFA 緩衝之移動相) 純化該粗產物，獲得白色固體之標題化合物之 TFA 鹽。111 mg, 85% 產率。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.42 (s, 1H); 8.40 (d, 2H); 7.94 (s, 1h); 7.87 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H); 7.40-7.45 (m, 5H); 5.09-5.15 (m, 1H); 4.82 (m,

2H); 3.16-3.23 (m, 2H); 2.05-2.11 (m, 4H)。

實例 97

反 3-(2-(2,3-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 7 所描述之方法藉由以 2,3-二氟苯乙醛取代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。¹H NMR (400 MHz, DMSO) (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.67 – 7.19 (m, 8 H), 4.65 (m, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 3.60 (bs, 4 H), 2.51 (bs, 4 H), 2.00 (m, 7 H), 1.50 (m, 2 H)。

實例 98

反 3-(2-(3,4-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 7 所描述之方法藉由以 3,4-二氟苯乙醛取代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。MS ((+)-ESI) 545.3 m/z (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.49 – 7.21 (m, 8 H), 4.65 (m, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 3.58 (bs, 4 H), 1.99 (m, 7 H), 1.47 (m, 2 H)。

實例 99

反 3-(2-(3,5-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 7 所描述之方法藉由以 3,5-二氟苯乙醛取代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。MS ((+)-ESI) 545.4 m/z (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) (bs, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.72 – 7.10 (m, 8 H), 4.65 (m, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.58 (bs,

4 H), 2.00 (m, 7 H), 1.47 (m, 2 H)。

實例 100

反 3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-{(2-(甲基磺醯基)乙基)胺基}環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

藉由以 2-(甲磺醯基)乙胺替代實例 31C 中之 3-羥基脯胺酸來製備此實例。分離較早沖提出之異構物。MS (ESI) m/e 545 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 4.76 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.64 (m, 2H)。

實例 101

順 3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-{(2-(甲基磺醯基)乙基)胺基}環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例係實例 100 中較慢沖提出之非對應異構物。MS (ESI) m/e 545 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 4.90 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.33 (m, 3H), 1.98 (m, 5H)。

實例 102

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(1,1-二氧硫嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例係為非對應異構物之混合物，並藉由以二氧硫嗎

啉替代實例31C中之3-羥基脯胺酸來製備。MS (ESI) m/e 557 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 4.95 & 4.73 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.37 (m, 9H), 2.32 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.85-1.71 (m, 3H)。

實例103

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-{(2-(甲基磺醯基)乙基)胺基}甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例103A

藉由以2-(甲磺醯基)乙胺取代實例48B中之嗎啉來製備此實例。

實例103B

藉由以實例103A取代實例2B中之順4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備此實例。

實例103C

藉由以實例103B取代實例48D中之實例48C。MS (ESI) m/e 553 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ9.06 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.15 (s, 3H)。

實例104

反2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-基)乙醇

實例 104A

藉由分別以實例 31A 及 2-氟苯基替代實例 7A 及實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。

實例 104B

藉由分別以實例 104A 及 1-(2-羥基乙基)哌嗪替代實例 31B 及實例 31C 中之 3-羥基吡咯啉來製備此實例。分離較早沖提出之異構物。MS (ESI) m/e 570 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.71-3.61 (m, 8H), 3.11 (m, 5H), 2.11 (m, 6H), 1.70 (m, 2H)。

實例 105

順 2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-基)乙醇

此實例為實例 104 中較慢沖提出之異構物。MS (ESI) m/e 570 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.71-3.56 (m, 8H), 3.10 (m, 5H), 2.35 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.85 (m, 3H)。

實例 106

反 3-(2-(2-氟-3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 7 描述之方法藉由以 2-氟-3-氟苯甲醛替代實例 7B

中之苯甲醛來製備此實例。(ESI(+)) m/e 547 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.98 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.88-7.85 (bm, 1H); 7.83-7.78 (m, 2H); 7.63-7.54 (m, 3H); 4.67 (m, 1H); 3.60-3.57 (bm, 5H); 2.45-2.34 (m, 2H); 2.09-1.96 (m, 8H); 1.53-1.44 (m, 2H)。

實例 107

反 1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-{2-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-苯并咪唑-6-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 7 描述之方法藉由以 2-(3-(三氟甲基)苄基)乙醛替代實例 7B 中之苯甲醛來製備此實例。(ESI(+)) m/e 577 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.52 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.70-7.56 (m, 5H); 7.43 (d, 1H); 4.65 (m, 1H); 4.35 (s, 2H); 3.57 (m, 4H); 2.43-2.31 (m, 2H); 2.08-1.95 (m, 7H); 1.50-1.41 (m, 2H)。

實例 108

N-{4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基}甲烷磺醯胺

實例 108A

藉由以實例 31A 替代實例 31B 以及乙酸胺替代實例 31 中之 3-羥基吡咯啶來製備此實例。MS (ESI) m/e 359 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.21 (s, 1H), 7.84 (m, 4H), 4.74 & 4.60 (m, 1H), 3.36 & 3.17 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.54 (m, 1H)。

實例 108B

藉由以實例108A替代實例72A中之實例43B來製備此實例。MS (ESI) m/e 437 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.19 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 1H), 3.35 & 3.25 (m, 1H), 2.93 & 2.94 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.16 (m, 1H)。

實例108C

藉由分別以實例188C替代實例63B及以實例108B替代實例63C中之順3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺來製備此實例。MS (ESI) m/e 517 (M+H) $^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 7.11 (d, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.15-1.95 (m, 6H), 1.51 (m, 2H)。

實例109

4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基胺基甲酸乙酯

實例109A

藉由以實例108A替代實例43B及以氯甲酸乙酯替代實例72A中之甲磺醯氯來製備此實例。

實例109B

藉由分別以實例188C替代實例63B及以實例109A替代實例63C中之順3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺來製備此實例。MS (ESI) m/e 511 (M+H) $^-$;

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 5H), 4.71 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.0 (m, 5H), 1.78 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.15 (m, 3H)。

實例 110

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{1-(2-(甲基磺醯基)乙基)吡咯啉-3-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 110A

藉由以甲基乙烯基磺替代實例 52C 中之碘乙醯胺。MS (ESI) m/e 437 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.68 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 2H)。

實例 110B

藉由以實例 110A 替代實例 2B 中之順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮。

實例 110C

藉由以實例 110B 替代實例 52E 中之實例 52D。MS (ESI) m/e 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84(d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.40-7.31 (m, 5H), 5.71 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.71-3.43 (m, 8H), 3.12 (s, 3H), 2.57 (m, 2H)。

實例 111

3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{1-(2-(甲基磺醯基)乙基)吡咯啉-3-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

藉由以實例110B替代實例52D及以2-氟苯乙醛替代實例52E中之苯乙醛來製備本實例。MS (ESI) m/e 535 (M+H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.70-3.51 (m, 8H), 3.12 (s, 3H), 2.57 (m, 2H)。

實例112

反3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例為實例31中較快沖提出之非對應異構物，其藉由以4-(3-甲氧基丙基)哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉。MS (ESI) m/e 580 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 6H), 3.25 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 6H), 2.09 (m, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.66 (m, 2H)。

實例113

順3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例為實例112中較慢沖提出之非對應異構物。MS (ESI) m/e 580 (M+H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 4.90 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 6H), 3.23 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 6H), 2.34 (m, 2H), 2.07 (m,

3H), 1.84 (m, 5H)。

實例 114

反 3-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 114A

藉由以苄基溴取代實例 210A 中之 2-氟苄基溴來製備所需之產物。

實例 114B

將反 3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 PCT 專利申請案 WO 2005/074603 中所述而製備, 224 mg, 0.5mmol), 實例 114A (126 mg, 0.3mmol), 碳酸鈉 (53 mg, 0.5mmol), 及 Pd((PPh₃)₄) (17 mg, 0.0007 mmole) 置入微波管中並加入 2 ml 之 DEM: 水 (1:1) 混合液。將反應物於 130°C 微波 20 分鐘。待乙酸乙酯與鹽水分離後, 以鹽水 (3X) 洗滌乙酸乙酯層, 乾燥並以 HPLC 純化, 得到 60 克標題化合物。MS: ESI(+) m/e 508.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.60 (br.s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (br.s, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.25-7.41 (m, 6H), 6.62 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.76 (br. m, 1H), 4.03 (br.d., 2H), 3.46 (br.m, 2H), 3.07-3.24 (m, 3H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.06-2.17 (br.m., 4H), 1.66-1.83 (br,m, 2H)。

實例 115

反 3-(1-(2-甲基苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 115A

藉由以 2-甲基苄基溴替代實例 210A 中之 2-氟苄基溴來製備所需產物。

實例 115B

藉由以實例 115A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 522.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.68 (br.s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.54-7.67 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.10(t, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.78 (br. m, 1H), 4.04 (br.d., 2H), 3.70 (br.m, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.16 (br. 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19-2.30 (m,), 2.08-2.19 (br.m., 4H), 1.69-1.84 (br,m, 2H)。

實例 116

反 3-(1-(3-甲基苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 116A

藉由以 3-甲基苄基溴替代實例 210A 中之 2-氟苄基溴來製備所需產物。

實例 116B

藉由以實例 116A 替代實例 114B 中之實例 114A。MS: ESI(+) m/e 522.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.69 (br.s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84 (br.s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.21(t, 1H), 7.03-7.12 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.76 (br. m, 1H), 4.04 (br.d., 2H), 3.70

(br.m, 2H), 3.09-3.24 (m, 3H), 2.19-2.30 (m, 5H includes =2.26, s, 3H), 2.08-2.18 (br.m., 4H), 1.69-1.85 (br,m, 2H)。

實例 117

反 3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

藉由以實例 210A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 526.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 9.61 (br.s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.13-7.16(m, 2H), 6.62 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.76 (br. m, 1H), 4.04 (br.d., 2H), 3.69 (br.m, 2H), 3.09-3.25 (br. 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19-2.29 (m,), 2.07-2.17 (br.m., 4H), 1.67-1.83 (br,m, 2H)。

實例 118

反 3-(1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 118A

藉由以 3-氟苄基溴替代實例 210A 中之 2-氟苄基溴來製備所需產物。

實例 118B

藉由以實例 118A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 526.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 9.66 (br.s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.21(t, 1H),

7.06-7.13 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.76 (br. m, 1H), 4.04 (br.d., 2H), 3.69 (br.m, 2H), 3.08-3.24 (m, 3H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.07-2.18 (br.m., 4H), 1.67-1.84 (br,m, 2H)。

實例 119

反 1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-{1-(三氟甲基)苄基}-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 119A

藉由以 3-氟苄基溴替代實例 210A 中之 2-氟苄基溴來製備所需產物。

實例 119B

藉由以實例 119A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 576.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 9.66 (br.s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.77 (br. m, 1H), 4.04 (br.d., 2H), 3.69 (br.m, 2H), 3.36- 3.51 (m, 3H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.07-2.17 (br.m., 4H), 1.69-1.83 (br,m, 2H)。

實例 120

反 3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 120A

藉由以 2-氟苄基溴替代實例 121B 中之 2-氟苄基溴來製

備所需產物。

實例 120B

藉由以實例 120A 替代實例 121C 中之實例 121B 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 527.4 (M+H)⁺; ESI(+) m/e 525.6 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.69 (br.s, 1H), 8.33 (s., 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d., 1H), 7.89 (d., 1H), 7.70 (dd., 1H), 7.55-7.66 (m., 1H), 7.34-7.41 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.79 (m., 1H), 3.35-3.50 (m., 4H), 3.07-3.24 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.06-2.17 (br.m., 4H), 1.68-1.83 (br,m, 2H)。

實例 121

反 3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 121A

5-溴-1H-吡啶(1.00g, 5.08 mmol)，雙戊醯二硼(3.87g, 15.24 mmol)，乙酸鉀(KOAc, 2.48g, 25.40 mmol)，及 PdCl₂(dppf)(112 mg, 0.152 mmol)溶於 20 ml DMF 之溶液於 100℃ 攪拌 16 小時。加入 EtOAc 並以鹽水(X4)清洗有機層，之後以 mgSO₄ 乾燥。經由蒸散至乾燥後，以矽膠管柱純化殘餘物，並以溶於己烷之 10%EtOAc 沖提得 1.2g 產物。MS: DCI(+) m/e 245.0 (M+H)⁺; m/e 262.1 (M+NH₄)⁺。

實例 121B

將實例 121A(122 mg, 0.5mmol)及碳酸鉀(415 mg,

3mmol)加入10 ml之丙酮中。接著加入2-氯苄基溴(130L, 1mmol)並於60℃攪拌混合物三天。過濾後，將該過濾物以真空濃縮並乾燥其殘餘物。

實例 121C

藉由以實例 121B 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 543.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 9.69 (br.s, 1H), 8.34 (s., 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (d., 1H), 7.87 (d., 1H), 7.70 (dd., 1H), 7.52 (dd., 1H), 7.25-7.38 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.79 (m., 1H), 3.64-3.77 (br.t, 4H), 3.35- 3.50 (m., 4H), 3.07-3.24 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.06-2.17 (br.m., 4H), 1.67-1.83 (br,m, 2H)。

實例 122

反 3-(1-(3-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 122A

藉由以 3-氯苄基溴替代實例 121B 中之 2-氯苄基溴來製備所需產物。

實例 122B

藉由以實例 122A 替代實例 121C 中之實例 121B 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 543.3 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 541.5 (M-H); ¹H NMR(300MHz, DMSO-d6) 9.70 (br.s, 1H), 8.35 (s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d., 1H), 7.94 (d., 1H), 7.69 (dd., 1H), 7.36-7.37 (m., 3H), 7.22-7.27 (m., 1H), 5.75 (s,

2H), 4.79 (m., 1H), 4.00-4.09 (m., 2H), 3.64-3.76 (br. t., 2H), 3.35-3.50 (m., 3H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.06- 2.17 (br.m., 4H), 1.68-1.83 (br,m, 2H)。

實例 123

反 3-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 123A

藉由以苄基溴替代實例 121B 中之 2-氯苄基溴來製備所需產物。

實例 123B

藉由以實例 123A 替代實例 121C 中之實例 121B 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 509.3 (M+H)⁺; ESI(+) m/e 507.5 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.64 (br.s, 1H), 8.32 (s., 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d., 1H), 7.90 (d., 1H), 7.68 (dd., 1H), 7.55-7.64 (m., 1H), 7.21-7.36 (m., 4H), 5.72 (s, 2H), 4.79 (m., 1H), 4.00-4.08 (m., 2H), 3.37-3.50 (m., 3H), 3.10-3.24 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.06-2.17 (br.m., 4H), 1.68- 1.83 (br,m, 2H)。

實例 124

3-(2-苄基-1H-苯并吡啶-5-基)-1-{1-(2-(甲磺醯基乙基)哌嗪-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 124A

藉由以甲基乙烯基砒替代實例 43C 中之碘代乙醯胺來製備所需產物。MS (ESI) m/e 451 (M+H); ¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.21-2.02 (m, 4H), 1.86 (m, 2H)。

實例 124B

藉由以實例 124A 替代實例 2B 中之順 4-(4-(4-胺基-3-碘吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基哌嗪-2-酮來製備所需產物。

實例 124C

藉由以實例 92B 替代實例 43E 中之實例 43D 來製備所需產物。MS (ESI) m/e 531 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40-7.31 (m, 5H), 5.04 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.25 (m, 4H)。

實例 125

3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{1-(2-(甲磺醯基)乙基)哌嗪-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

藉由以實例 92B 替代實例 43D 及以 2-氟苯乙醛替代實例 43 中之苯乙醛來製備本實例。MS (ESI) m/e 549 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.25 (m, 4H)。

實例 126

反3-(1-(環己基甲基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 126A

藉由以溴甲基環己烷替代實例210A中之2-氟苄基溴來製備本實例。

實例 126B

藉由以實例 126A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 514.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 512.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.66 (br.s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35-7.52 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.77 (br. m, 1H), 4.02-4.08 (m., 4H), 3.05-3.26 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.07-2.18 (br.m., 4H), 1.51-1.89 (m, 7H), 0.97-1.22 (m, 4H)。

實例 127A

藉由以溴環戊烷替代實例210A中之2-氟苄基溴來製備所需產物。

實例 127B

藉由以實例 127A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 486.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.66 (br.s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.96 (m., 1H), 4.78 (m, 1H), 4.04 (m., 2H), 3.07-3.25 (m, 2H), 2.08-2.31 (m, 8H), 1.67-1.95 (m, 8H)。

實例 128

反 3-(1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 128A

藉由以 2,3-二氟苄基溴替代實例 210A 中之 2-氟苄基溴來製備所需產物。

實例 128B

藉由以實例 128A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 544.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 542.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 9.69 (br.s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.04 (m., 2H), 3.46 (m, 3H), 3.09-3.24 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.07-2.18 (m., 4H), 1.67-1.84 (m, 2H)。

實例 129

反 3-(1-(2,5-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 129A

藉由以 2,5-二氟苄基溴替代實例 210A 中之 2-氟苄基溴來製備所需產物。

實例 129B

藉由以實例 129A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 544.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 542.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 9.74 (br.s, 1H), 8.34

(s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.04 (m.), 3.70 (m., 2H), 3.46 (m, 3H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.07-2.18 (m., 4H), 1.67-1.84 (m, 2H)。

實例 130

反 3-(1-(2,6-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 130A

藉由以 2,6-二氟苄基溴替代實例 210A 中之 2-氟苄基溴來製備所需產物。

實例 130B

藉由以實例 130A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 544.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 542.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.69 (br.s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.13-7.22 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.04 (m.), 3.70 (m., 2H), 3.46 (m, 3H), 3.08-3.26(m, 2H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.07-2.18 (m., 4H), 1.70-1.84 (m, 2H)。

實例 131

反 3-(1-(2,5-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 131A

藉由以 2,5-二氟苄基溴替代實例 210A 中之 2-氟苄基溴

來製備所需產物。

實例 131B

藉由以實例 131A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 576.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 574.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.70 (br.s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.34-7.53 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.04 (m.), 3.70 (m., 2H), 3.46 (m, 3H), 3.08-3.76(m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.06-2.18 (m., 4H), 1.69-1.84 (m, 2H)。

實例 132

反 3-(1-(2,6-二氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 132A

藉由以 2,6-二氯苄基溴替代實例 210A 中之 2-氯苄基溴來製備所需產物。

實例 132B

藉由以實例 132A 替代實例 114B 中之實例 114A 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 576.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.67 (br. s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.04 (m.), 3.70 (m.), 3.46 (m, 3H), 3.09- 3.26(m, 2H), 2.19-2.31 (m, 2H), 2.07-2.18 (m., 4H), 1.66-1.84 (m, 2H)。

實例 133

反 1-(4-嗎啉-4基環己基)-3-(2-(苯磺醯基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 133A

5-溴-2-氯-1H-苯并(d)咪唑

將 2-氯苯并咪唑 (25.7g, 0.169mol) 及 DMF (0.8L) 加入 1 公升瓶中。攪拌溶液並將 N-溴代丁二醯亞胺 (33.0g, 0.185mol) 緩慢加入該溶液中整夜攪拌。將 1L 之乙酸乙酯加入該反應混合物中並以 0.5 公升的水清洗有機相兩次。以 0.5 公升之鹽水清洗該有機部分，並以硫酸鎂乾燥，接著過濾並於真空中還原，使所需產物為白色固體。(DCI(+)) m/e 231, 233 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.47 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H)。

實例 133B

5-溴-2-(苯磺醯基)-1H-苯并(d)咪唑

將實例 133A (0.5g, 2.16mmol)，苯亞磺酸鈉鹽 (0.71g, 4.32mmol)，及 DMF (2.2 ml) 於微波反應器中加熱至 170°C 20 分鐘。將乙酸乙酯加入該反應混合物中並以水及鹽水清洗有機相兩次。以硫酸鎂乾燥該有機部分，接著過濾並於真空中還原。以逆向 HPLC 純化該殘餘物，並利用冷凍乾燥得到呈白色固體之所需產物。(ESI(+)) m/e 337, 339 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 335, 337 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 14.36 (bs, 1H), 8.11-8.00 (m, 2H), 7.85-7.65 (m, 4H), 7.63 (bs, 1H), 7.51 (d, 1H)。

實例 133C

2-(苯磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-苯并(d)咪唑

將實例 133B(0.328g, 0.97 mmol)，雙戊醯二硼(0.493g, 1.94 mmol)，乙酸鉀(0.476g, 4.85 mmol)，二氯(1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈹(II)二氯甲烷加合物(0.042g, 0.058 mmol)及DMF(2 ml)置入20 ml小管中。將反應物加熱至100°C反應整夜，直到以LCMS完成反應。反應混合物以乙酸乙酯稀釋得到有機相，並依序以水及鹽水清洗該有機相。以硫酸鎂乾燥該有機部分，接著過濾並於真空中還原。以逆向HPLC純化該殘餘物，並利用冷凍乾燥得到呈白色固體之所需產物。(ESI(+)) m/e 385 (M+H)⁺。

實例 133D

1-((1r,4r)-4-嗎啉環己基)-3-(2-(苯磺醯基)-1H-苯并(d)咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

將3-碘-1-((1r,4r)-4-嗎啉環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.075g, 0.175 mmol)，實例 133C(0.037g, 0.35 mmol)，二氯雙(三苯基膦基)鈹(II)(0.0060, 0.009 mmol)，DME(11.4 ml)及水(0.7 ml)置入微波小管中。將混合物於微波爐中以130°C輻照20分鐘然後冷卻。在真空中減少溶劑含量並以逆相HPLC及冷凍乾燥純化該殘餘物得到呈白色固體之所需產物。(ESI(+)) m/e 559 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 557 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.62 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.89-7.77 (m, 3H),

7.76-7.69 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.03 (dd, 2H), 3.76- 3.67 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.24-3.08 (m, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.75 (s, 2H)。

實例 134

反 2-(4-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氯苯基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)-哌嗪-1-基)乙醇

實例 134A

將中所述方法製備 3-碘-1-(4-氧基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如 A. F. Burchat et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690中所述而製備, 178.5 mg, 0.5 mmol)、實例 93A (220 mg, 0.6 mmol)、碳酸鈉(106 mg, 1 mmol)及 Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0.0015 mmol)在 4 ml 之 DEM: 水 (1:1) 中混合後, 於 130°C 微波加熱 20 分鐘。在 EtOAc 及鹽水間分溶後, 以鹽水(X3)洗滌乙酸乙酯層並在 mgSO₄上乾燥。在過濾後, 將濾液蒸乾以生成 140 mg 標題化合物。

實例 134B

於室溫下在 2 ml 甲醇及 0.2 ml 醋酸中將實例 134A (47 mg, 0.1 mmol)及 1-(2-羥基乙基)哌嗪(123 L, 1 mmol)攪拌 30 分鐘。隨後加入氰基硼氫化鈉(31 mg, 0.5 mmol)並於 70°C 下攪拌 1 小時。在 EtOAc 及飽和碳酸氫鈉間分溶後, 以鹽水(X3)洗滌乙酸乙酯層並在 mgSO₄上乾燥。在過濾後, 將濾液蒸乾並以 HPLC 純化以生成 140 mg 之標題化合物。分離較早沖提出之異構物, 得到 4 mg 標題化合物。

MS: ESI(+) m/e 585.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.27 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.31-7.38 (dt, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.04 (m.), 2.73 (m., 2H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 8H)。

實例 135

反-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 135A

藉由以 6-溴-1H-吡啶替代實例 121A 中之 5-溴-1H-吡啶合成所欲化合物。

實例 135B

藉由以實例 135A 替代實例 121A 及以 2-氟苄基溴替代實例 121B 中之 2-氯苄基溴合成所欲化合物。

實例 135C

藉由以實例 135A 在實例 114B 中替代實例 114A 合成所欲化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.53 (br.s, 1H), 8.57 (s., 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (m., 1H), 7.59 (m., 1H), 7.40-7.35 (m., 3H), 7.24 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.79 (m., 1H), 3.35-3.50 (m., 4H), 3.07-3.24 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.06-2.17 (br.m., 4H), 1.68-1.83 (br,m, 2H)。

實例 136

3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-{4-(4-(2-乙氧基乙基)}

哌嗪-1-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

藉由以1-(2-氧基乙基)哌嗪替代實例134B之1-(2-羥基乙基)哌嗪合成為非對映異構體混合物形式之所欲化合物。

MS: ESI(+) m/e 613.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 611.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.29 (s, 0.6H), 8.28(s, 0.4H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.30-7.36 (dt, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.91 (m, 0.6H), 4.73 (m, 0.4H), 3.76 (t, 3H), 3.07-3.17 (m), 2.73 (m., 2H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 2.02- 2.15 (m, 6H), 1.62-1.95 (m, 2H), 1.09-1.17 (m, 3H)。

實例137

順-2-(4-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡唑5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基環己基}哌嗪-1-基)乙醇

本實例係實例134B中較慢沖提出之非對應異構物。MS: ESI(+) m/e 585.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.31-7.38 (dt, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.91 (m, 1H), 3.68 (m.), 2.73 (m., 2H), 2.25-2.40 (m, 4H), 2.02-2.15 (m, 2H), 1.71-1.95 (m, 6H)。

實例138

4-{4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡唑5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己醇

於 70°C 下在 2 ml 甲醇及 0.2 ml 醋酸中將實例 134A (47 mg, 0.1 mmol) 及 氯基硼氫化鈉 (31 mg, 0.5 mmol) 攪拌 1 小時。在 EtOAc 及 飽和碳酸氫鈉間分溶後，以鹽水 (X3) 洗滌乙酸乙酯層並在 MgSO_4 上乾燥。在過濾後，隨後將濾液蒸乾並以 HPLC 純化。MS: ESI (+) m/e 473.2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 8.31 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.31-7.38 (dt, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 6H)。

實例 139

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(3-吡啶-3-基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 139A

3-碘-1-(3-(吡啶-3-基)丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

在惰氣下將 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺 (如 A. F. Burchat et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所述而製備，(0.392 g, 1.5 mmol)) 及在 THF (10 ml) 中之三苯基膦 (0.983 g, 3.75 mmol) 在冰浴中冷卻，並滴入偶氮二羧酸二異丙酯 (0.581 ml, 3 mmol)，隨後將反應物在環境溫度下攪拌 72 小時。將反應物濃縮，且以 1M HCl 將殘餘物酸化並以 EtOAc 水洗。以固態 Na_2CO_3 將水性層鹼化，並以 EtOAc 進行萃取。EtOAc 在 Na_2SO_4 上乾燥、過濾及濃縮。使用 ISCO Companion 層析系統，以 0-20% MeOH/ CH_2Cl_2 沖提，在矽膠上純化殘餘物，製得標題化合物 (310

mg, 54%)。MS (ESI(+)) m/e 381 (M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 379 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.39 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.17 (m, 2H)。

實例 139B

3-(2-苄基-1 H-苯并咪唑-6-基)-1-(3-吡啶-3-基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

將實例 139A(57 mg, 0.15 mmol)、實例 188C(55 mg, 0.165 mmol)、氟化鉍(68 mg, 0.45 mmol)及四(三苯基膦)鉀(0) (9 mg, 0.0075 mmol)在DME (3 ml)及MeOH (1.5 ml)混合物中之懸浮液密封在微波瓶，在氫氣下於150°C微波加熱6分鐘。反應混合物在鹽水及EtOAc。EtOAc在Na₂SO₄上乾燥、過濾及濃縮。藉由反相製備HPLC純化殘餘物以製備為白色固體之標題化合物。MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 459 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.65 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.95 (vbr s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.27 (dt, 2H)。

實例 140

3-(2-苄基-1 H-苯并咪唑-6-基)-1-(1-苄基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

如實例 139所述，以1-苄基吡啶-4-醇替代在實例 139中之3-(吡啶-3-基)丙-1-醇製備為白色固體之標題化合物。

(ESI(+)) m/e 515 (M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 513 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.78 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (m, 5H), 7.41 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.02 (v br s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H).

實例 141

3-(2-苄基-1 H-苯并咪唑-6-基)-1-(2-(4-甲基-1,3-噻唑-5基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

如實例 139 所述，以 2-(4-甲基噻唑-5基)乙醇替代在實例 139 中之 3-(吡啶-3-基)丙-1-醇製備為白色固體之標題化合物。MS (ESI(+)) m/e 467 (M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 465 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.75 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.22 (v br s, 3H), 3.41 (t, 2H), 2.15 (s, 3H)。

實例 142

3-(2-苄基-1 H-苯并咪唑-6-基)-1-(6-氯嗒吡-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

如實例 139 所述，以 1-(6-氯嗒吡-3-基)哌啶-4-醇替代在實例 139 中之 3-(吡啶-3-基)丙-1-醇製備為黃色固體之標題化合物。MS (ESI(+)) m/e 537 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.85 (v br s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.07 (m, 2H)。

實例 143

3-(2-苄基-1 H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 143A

1-(4-氯丁-2-炔基)-3-碘-1 H-吡唑并吡啶-4-胺

如實例 52 所述，以 4-氯丁-2-炔-1-醇替代 3-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。獲得與三苯基膦氧化物為混合物純度為~70%之標題化合物 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.24 (s, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.47 (s, 2H)。

實例 143B

3-碘-1-(4-嗎啉丁-2-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 134A (0.4 g) 及嗎啉 (0.4 ml, 過量) 在無水 DMF (5 ml) 中之溶液在 70°C 攪拌 5 小時。將混合物蒸乾，在 1 N HCl (25 ml) 中取出殘餘物並以 EtOAc 清洗。隨後水性溶液鹼化並以 EtOAc 萃取。EtOAc 經乾燥、過濾及蒸發以製備為白色固體之標題化合物 (140 mg)。MS (DCI) m/e 399 ($M+H$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.30 (s, 1H); 5.23 (s, 2H); 3.61 (m, 4H); 3.31 (s, 2H); 2.44 (m, 4H)。

實例 143C

3-(2-苄基-1 H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

如實例 139B 所述，以實例 143B 替代實例 139A 製備為棕褐色固體之標題化合物。MS (ESI(+)) m/e 479 ($M+H$)⁺; (ESI(-)) m/e 477 ($M-H$)⁻; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.41

(m, 4H), 7.33 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.99 (br s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.19 (m, 4H)。

實例 144

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-{4-(4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)丁-2-炔基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

如實例 143 所述，以 4-乙基磺醯-哌嗪替代實例 143B 中之嗎啉製備為棕褐色固體之標題化合物。MS (ESI+) m/e 570 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 568 (M-H)-; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.09 (br s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.10 (q, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.19 (t, 3H)。

實例 145

順 5-(2-(2-氯苯基)-1H-苯并咪唑-6-基)-7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-7H-吡咯(2,3-d)嘧啶-4-胺

以實例 6 描述之方法，以 2-氯苯基乙醛替代實例 6B 之苯甲醛製備此實例。MS ((+)-ESI) 555.4 m/z (M + 15 H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.13 (s, 1 H), 7.55 – 6.53 (m, 9 H), 6.05 (bs, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 2.37 – 1.99 (m, 16 H), 1.74 – 1.48 (m, 4 H)。

實例 146

反 3-(4-{4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡咯[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基}哌嗪-1-基)丙-1-醇

此實例係以實例 31 描述製得之較早沖提出之異構物，藉

由以1-(3-羥基丙基)哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備此實例。MS (ESI) m/e 566 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 4.74 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 6H), 3.05-2.85 (m, 6H), 2.09 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 4H)。

實例 147

順3-(4-{4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡咯[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基}哌嗪-1-基)丙-1-醇

此實例係以實例31描述製得之較慢沖提出之異構物，藉由以1-(3-羥基丙基)哌嗪替代實例31C中之3-羥基吡咯啉來製備此實例。MS (ESI) m/e 566 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 4.86 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.84 (m, 6H), 3.47 (t, 2H), 3.10-2.90 (m, 5H), 2.35 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

實例 148

順3-(4-{4-(4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡咯[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基}哌嗪-1-基)丙-1-醇

藉由以羥基丙基哌嗪替代實例134B中1-(2-羥基乙基)合成所欲化合物。分離較早沖提出之異構物MS: ESI(+) m/e 599.4 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.34 (dt., 1H), 7.25 (dt., 1H), 6.77 (dd., 1H), 6.67 (d., 1H), 5.59 (s.,

1H), 4.90 (m., 1H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes =3.46, t, 2H), 2.90-3.16 (m, 4H), 2.24-2.43 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H), 1.67-1.94 (m, 4H)。

實例 149

(反式)-3-(4-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)丙-1-醇

本實例就是實例 148 之較慢被溶離出來的非對映異構物。MS: ESI(+) m/e 599.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.34 (dt., 1H), 7.25 (dt., 1H), 6.78 (dd., 1H), 6.67 (d., 1H), 5.59 (s., 1H), 4.73 (m., 1H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes =3.48, t, 2H), 2.90-3.16 (m, 4H), 2.02-2.17 (m, 6H), 1.61-1.84 (m, 4H)。

實例 150

(順式)-2-(1-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-4-基)乙醇

本實例即為實例 148 所製備之非對映異構物未溶解混合物實例 148。

實例 151

(反式)-2-(1-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-4-基)乙醇

該欲求產物係經由以 4-哌啶基乙醇取代實例 134B 之 1-(2-羥乙基)哌啶而合成。其中較快溶離之非對映異構物係被分離。MS: ESI(+) m/e 584.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz,

DMSO-d6) 8.27 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.39 (dt, 1H), 7.32 (dt., 1H), 7.25 (dt., 1H), 6.75 (dd., 1H), 6.65 (dd., 1H), 5.58 (s., 1H), 4.75 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 4H), 2.06-2.20 (m, 4H), 1.63-2.00 (m), 1.32-1.43 (m, 2H).

實例 152

(順式)-(1-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-4-基)甲醇

該欲求產物係經由以4-哌啶基甲醇取代實例134B之1-(2-羥乙基)哌啶而合成。其中較快溶離之非對映異構物係被分離。MS: ESI(+) m/e 584.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 8.75 (br. 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.43 (dt, 1H), 7.33 (dt., 1H), 7.25 (dt., 1H), 6.80 (dd., 1H), 6.66 (dd., 1H), 5.58 (s., 1H), 4.96 (m, 1H).

實例 153

(反式)-(1-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-4-基)甲醇

本實例就是實例148之較慢被溶離出來的非對映異構物。MS: ESI(+) m/e 570.4 (M+H)⁺。

實例 154

(順式)-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基)環己基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

該欲求產物係經由以4-哌啶基乙醇取代實例134B之1-(3-甲氧基丙基)哌啶而合成。其中較快溶離之非對映異構物係被分離。MS: ESI (+) m/e 613.5 (M+H)⁺; ¹H NMR

(300MHz, DMSO-d6) 8.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.34 (dt., 1H), 7.25 (dt., 1H), 6.76 (dd., 1H), 6.66 (d., 1H), 5.59 (s., 1H), 4.90 (m., 1H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes =3.36, t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.90-3.16 (m, 4H), 2.25-2.45 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 2H), 1.67-1.92 (m, 4H).

實例 155

(反式)-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基)環己基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例就是實例 154 之較慢被溶離出來的非對映異構物。MS: ESI(+) m/e 613.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 8.30 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.33 (dt., 1H), 7.25 (dt., 1H), 6.78 (dd., 1H), 6.66 (d., 1H), 5.59 (s., 1H), 4.74 (m., 1H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes =3.39, t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.90-3.16 (m, 4H), 2.04-2.17 (m, 6H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.60-1.74 (m, 2H).

實例 156

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-吡咯烷-1-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

該欲求產物係經由以吡咯啶取代實例 134B 之 1-(2-羥乙基)哌啶而合成一個非對映異構物之混合物。MS: ESI(+) m/e 526.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 9.59 (br., 0.4H), 9.33 (br. 0.6H), 8.32 (s, 0.6H), 8.31 (s., 0.4H), 7.88 (dd, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.43 (dt, 1H), 7.34 (dt., 1H),

7.25 (dt., 1H), 6.77 (dd., 1H), 6.66-6.67 (m., 1H), 5.59 (s., 1H), 4.94 (m., 0.6H), 4.77 (m, 0.4H), 3.50-3.67 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.01-3.20 (m, 2H), 2.31-2.46 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.93-2.16 (m, 6H), 1.80-1.93 (m, 3H), 1.61-1.76 (m, 1H).

實例 157

3-(4-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)丙腈

該欲求產物係經由以3-哌啶丙腈取代實例134B之1-(2-羥乙基)哌啶而合成。其中較快溶離之非對映異構物係被分離。該標題化合物係由一非對映異構物之混合物而獲得。

MS: ESI(+) m/e 594.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.28 (br., 0.4H), 9.06 (br. 0.6H), 8.33 (s, 0.6H), 8.33 (s., 0.4H), 7.88 (dd, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.43 (dt, 1H), 7.34 (dt., 1H), 7.26 (dt., 1H), 6.78 (dd., 1H), 6.66-6.67 (m., 1H), 5.59 (s., 1H), 4.98 (m., 0.6H), 4.74 (m, 0.4H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 1H), 2.98-3.18 (m, 4H), 2.63-2.77 (m, 4H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.90-2.16 (m, 4H), 1.69-1.84 (m, 1H).

實例 158

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基)環己基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

該欲求產物係經由以1-(3-甲氧基丙基)哌啶取代實例210C之3-胺基苄基醇而合成。¹H NMR (300MHz, DMSO-

d6) 8.31 (s., 0.6H), 8.30 (s., 0.4H), 7.84 (br., 1H), 7.66 (d., 1H), 7.57-7.59 (m., 1H), 7.33-7.44 (m., 2H), 7.26 (d., 1H), 7.14-7.17 (m., 2H), 6.63 (s., 1H), 5.55 (s., 2H), 4.90 (br.m., 0.5H), 4.74 (br.m., 0.5H), 4.14 (s., 2H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes =3.38, t, 2H), 3.25 (s., 1.5H), 3.23 (s., 1.5H), 2.80-3.16 (m, 4H), 2.02-2.18 (m, 4H), 1.60-1.94 (m, 4H).

實例 159

1-{4-(4-(2-乙氧基乙基)哌啶-1-基)環己基}-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

該欲求產物係經由以 1-(2-乙氧基乙基)哌啶取代實例 210C 之 3-胺基苄基醇而合成。MS: ESI(+) m/e 597.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 8.32 (s., 0.6H), 8.31 (s., 0.4H), 7.84-7.85 (br., 1H), 7.66 (d., 1H), 7.54-7.67 (m., 3H), 7.40-7.45 (m., 1H), 7.32-7.37 (m., 1H), 7.26 (d., 1H), 7.12-7.16 (m., 2H), 6.63 (s., 0.4H), 6.62 (s., 0.6H), 5.55 (s., 2H), 4.92 (br.m., 0.6H), 4.75 (br.m., 0.4H), 3.42-3.53 (m, 4H), 3.00-3.20 (m., 3H), 2.28-2.40 (m., 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.60-1.76 (m., 2H), 1.10-1.17 (m., 3H).

實例 160

(順)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)乙醇

該欲求產物係經由以 1-(2-羥基乙基)哌啶取代實例 210CB 之 3-胺基苄基醇而合成。其中較早溶離之非對映異

構物係被分離。MS: ESI(+) m/e 569.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.32 (s., 1H), 7.85 (d., 1H), 7.66 (d., 1H), 7.60 (d., 1H), 7.43 (dd., 1H), 7.32-7.38 (m., 1H), 7.26 (d., 1H), 7.13-7.16 (m., 2H), 6.63 (d., 1H), 5.55 (s., 2H), 4.91 (br.m., 1H), 3.68-3.71 (m., 2H), 3.42-3.6 (m, 2H), 2.95-3.20 (m., 4H), 2.26-2.40 (m., 2H), 2.02-2.18 (m, 2H), 1.77-1.96 (m, 4H)。

實例 161

(反式)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)乙醇

本實例就是實例 160 之較慢被溶離出來的非對映異構物。MS: ESI(+) m/e 569.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.30 (s., 1H), 7.84 (d., 1H), 7.66 (d., 1H), 7.58 (d., 1H), 7.43 (dd., 1H), 7.32-7.38 (m., 1H), 7.24 (m., 1H), 7.13-7.16 (m., 2H), 6.63 (d., 1H), 5.55 (s., 2H), 4.74 (br.m., 1H), 3.68-3.73 (m., 2H), 3.42-3.6 (m, 2H), 2.95-3.20 (m., 4H), 2.26-2.40 (m., 2H), 2.04-2.20 (m, 4H), 1.60-1.78 (m, 2H)。

實例 162

(順式)-3-(4-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)丙-1-醇

該欲求產物係經由以 1-(3-羥基丙基)哌啶取代實例 210C 之 3-胺基苄基醇而合成。其中較早溶離之非對映異構物係被分離。MS: ESI(+) m/e 583.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz,

DMSO-d6) 8.32 (s., 1H), 7.85 (d., 1H), 7.66 (d., 1H), 7.60 (d., 1H), 7.43 (dd., 1H), 7.32-7.38 (m., 1H), 7.26 (d., 1H), 7.13-7.16 (m., 2H), 6.63 (d., 1H), 5.55 (s., 2H), 4.91 (br.m., 1H), 3.36-3.58 (m, 4H), 2.84-3.12 (m., 4H), 2.26-2.40 (m., 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 1.68-1.95 (m, 4H)。

實例 163

(反式)-3-(4-(4- {4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基} 環己基)哌啶-1-基)丙-1-醇

本實例就是實例 162 之較慢被溶離出來的非對映異構物。MS: ESI(+) m/e 583.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 8.30 (s., 1H), 7.84 (d., 1H), 7.66 (d., 1H), 7.58 (d., 1H), 7.43 (dd., 1H), 7.32-7.38 (m., 1H), 7.24 (m., 1H), 7.13-7.16 (m., 2H), 6.63 (d., 1H), 5.54 (s., 2H), 4.74 (br.m., 1H), 3.68-3.73 (m., 2H), 3.42-3.6 (m, 2H), 2.85-3.15 (m., 4H), 2.02-2.18 (m, 6H), 1.60-1.78 (m, 4H)。

實例 164

3-(4-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)丙腈

該欲求產物係經由以 1-(2-氟乙基)哌啶取代實例 210C 之 3-胺基苄基醇而合成。MS: ESI(+) m/e 578.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 8.33 (s., 0.6H), 8.33 (s., 0.4H), 7.86 (dd., 1H), 7.67 (d., 1H), 7.57-7.60 (m., 1H), 7.41-7.48 (m., 1H), 7.32-7.38 (m., 1H), 7.22-7.28 (m., 1H), 7.14-7.17 (m., 2H), 6.62-6.64 (d., 1H), 5.55 (s., 2H), 4.96 (br.m.,

0.6H), 4.76 (m., 0.4H), 3.326-3.60 (m, 4H,), 2.95-3.17 (m., 2H), 2.62-2.78 (m., 2H), 2.33-2.48 (m., 2H), 2.19-2.29 (m., 2H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.88-2.16 (m., 3H), 1.68-1.55 (m, 1H).

實例 165

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-((2-吡啶-3-基-1,3-噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

該標題化合物，係一略帶灰黃的白色固體，經由如實例 139 所述以 (2-(吡啶-3-基) 噻唑-4-基) 甲醇取代實例 139A 之 3-(吡啶-3-基) 丙-1-醇而合成。MS (ESI+) m/e 516 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 514 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.08 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.88 (br s, 3H).

實例 166

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-((4-氟苄基嗎福啉-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

該標題化合物，係一略帶灰黃的白色固體，經由如實例 139 所述以 (4-苄基嗎福啉-2-基) 甲醇取代實例 139A 之 3-(吡啶-3-基) 丙-1-醇而合成。MS (ESI(+)) m/e 531 (M+H)⁺;)⁺; (ESI(-)) m/e 529 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.36 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.42 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s,

2H), 4.36 (s, 2H), 4.25 (v br s, 3H), 3.99 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.06 (m, 2H).

實例 167

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(3-(1,1-二氧橋硫嗎啉-4-基)丙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 139 中所敘述之方法製備呈紅白色固體之標題化合物，惟以 3-(1,1-二氧硫 N-嗎啉基)-1-丙醇取代實例 139A 中之 3-(吡啶-3-基)丙-1-醇，且以實例 63B 取代實例 139B 中之實例 188C。MS (ESI+) m/e 550 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 548 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.86 (vbr s, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.28 (br s, 8H), 2.97 (m, 2H), 2.18 (m, 2H)。

實例 168

1-(4-(4-乙醯基哌啶-1-基)丁-2-炔基)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 143 中所敘述之方法製備呈白色固體之標題化合物，惟以 1-(哌啶-1-基)乙酮取代實例 143B 中之嗎啉。MS (ESI+) m/e 520 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 518 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.97 (br s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 2.01 (s, 3H)。

實例 169

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-{4-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)丁-2-炔基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 143 中所敘述之方法製備呈黃褐色固體之標題化合物，惟以 1-(2-甲氧基乙基)哌啶取代實例 143B 中之嗎啉。MS (ESI+) m/e 536 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 534 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.66 (br s, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.57 (m, 2H)。

實例 170

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(1,1-二氧橋硫嗎啉-4-基)丁-2-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 170A

3-碘-1-(4-(1,1-二氧橋硫嗎啉-4-基)丁-2-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 143 中所敘述之方法製備呈白色固體之標題化合物，惟以硫嗎啉 1,1-二氧化物取代實例 143B 中之嗎啉。MS (ESI(+)) m/e 447 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 6.85 (vbr s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.89 (m, 4H)。

實例 170B

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(1,1-二氧橋硫嗎啉-

4-基)丁-2-炔基)-1H-吡唑并 [3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例139B中所敘述之方法製備呈白色固體之標題化合物，惟以實例170A取代實例139A及以實例63B取代實例188C。MS (ESI+) m/e 560 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 558 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.59 (br s, 2H), 2.50 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.91 (m, 4H)。

實例171

1-(4-(4-乙醯基哌啶-1-基)丁-2-炔基)-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例171A

1-(4-(4-(4-胺基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丁-2-炔基)哌啶-1-基)乙酮

以實例143中所敘述之方法製備呈白色固體之標題化合物，惟以1-(哌啶-1-基)乙酮取代實例143B中之嗎啉。MS (ESI(+)) m/e 440 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.23 (s, 1H), 6.95 (vbr s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.97 (s, 3H)。

實例171B

1-(4-(4-乙醯基哌啶-1-基)丁-2-炔基)-3-(1-(2-氯苄基)-

- 130 -

1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 139B 中所敘述之方法製備呈黃褐色固體之標題化合物，惟以實例 171A 取代實例 139A 以及以實例 63B 取代實例 188C。MS (ESI+) m/e 553 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 551 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (br s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.00 (s, 3H)。

實例 172

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-{4-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)丁-2-炔基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 172A

3-碘-1-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)丁-2-炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 143 中所敘述之方法製備呈褐色固體之標題化合物，惟以 1-(2-甲氧基乙基)哌啶取代實例 143B 中之嗎啉。MS (ESI(+)) m/e 456 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.23 (s, 1H), 6.56 (vbr s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.48-2.24 (m, 10H)。

實例 172B

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-{4-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)丁-2-炔基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例 139B 中所敘述之方法製備呈灰白色固體之標題化合物，惟以實例 172A 取代實例 139A，及以實例 63B 取

代實例188C。5 MS (ESI+) m/e 569 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 567 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.00 (vbr s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.41 (m, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.24 (m, 2H) 3.02 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.57 (m, 2H)。

實例173

1-((4-苄基嗎啉-2-基)甲基)-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

以實例139中所敘述之方法製備呈紅白色固體之標題化合物，惟以(4-苄基嗎啉-2-基)甲醇取代實例139A中之3-(吡啶-3-基)丙-1-醇，及以實例63B取代實例139B中之實例188C。MS (ESI+) m/e 564 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 562 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (vbr s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.07 (m, 2H)。

實例174

(反)-3-(2-(2-氯苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基)環己基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例174A

3-碘-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

藉由以1-(3-甲氧基丙基)哌啶取代實例318A中之1-(第三-丁氧基羰基)哌啶合成所欲化合物，所得化合物係呈非鏡向異構物之混合物。

實例 174B

3-(4-胺基-3-nitrophenyl)-1-(4-(4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

提供實例174A (0.3 g, 0.6 mmol)、實例2A (0.32 g, 1.24 mmol)、(Ph₃P)₂PdCl₂ (0.021 g, 0.03 mmol)及2 M Na₂CO₃ (0.62 mL, 1.24 mmol)水溶液之混合物。將此漿液於一微波反應器中加熱至130°C達20分鐘。使反應經由Celite®墊過濾，且以CH₂Cl₂清洗。在真空中直接在矽石上還原有機物。透過Intelliflash-280 purification system (CH₂Cl₂/ MeOH/NH₄OH)純化反應以提供所欲反-非鏡向異構物產物。

實例 174C

將實例174B (0.12 g, 0.23 mmol)、2-(2-氯苯基)乙醛 (0.036 g, 0.23 mmol)、1M Na₂S₂O₄ (0.7 mL, 0.70 mmol)及EtOH (1 mL)之漿液置入微波反應器中，並加熱至130°C達20分鐘。藉由添加5 M NH₄OH並以CH₂Cl₂/IPA (4/1 v/v)稀釋而淬冷反應。以CH₂Cl₂ (3 x 10 mL)萃取有機物。倒出有機萃取物，經由MgSO₄乾燥、過濾並於真空中還原。使用下列管柱條件、透過反

相 HPLC 純化物料：0.15% TFA 於 CH₃CN/ 0.15% 於 H₂O，從而獲得所欲產物。(ESI(+)) m/e 614 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.30 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.42-7.39 (m, 2H); 4.75 (m, 1H); 4.54 (s, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 2.14-2.06 (m, 5H); 1.88-1.80 (m, 2H); 1.175-1.62 (m, 2H)。

實例 175

3-(2-苄基-1 H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-(3-甲氧基丙基)吡咯啉-3-基)-1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 175A

將實例 52B (0.3 g, 0.82 mmol)、1-溴-3-甲氧基丙烷 (0.25 g, 1.64 mmol) 及 K₂CO₃ (0.56 g, 4.1 mmol) 於 CH₃CN 10 mL 中之混合物於室溫下攪拌過夜。以 EtOAc 稀釋反應混合物，並以鹵水清洗。由乙醚再結晶粗產物，從而獲得 0.22 g 之物料，產率為 68%。MS (ESI) m/e 403 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.19 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.30 - 2.16 (m, 3H), 1.67 (m, 2H)。

實例 175B

藉由以實例 175A 取代實例 2B 中之(順)-4-(4-(-4-胺基-3-碘-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-環己基)-1-甲基-哌啶-2-酮製備此化合物。

實例 175C

藉由以實例 175B 取代實例 52E 中之實例 52D 製備此化合物。MS (ESI) m/e 483 ($M+H$)⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (br, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41-7.33 (m, 5H), 5.71 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 6H), 3.23 (d, 3H), 2.45 (m, 2H), 1.92 (m, 2H)。

實例 176

(反)-3-(2-苄基-1 H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-{4-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)哌啶-1-基}環己基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例為以實例 31 中所述方法製得之較快速洗提非鏡向異構物，惟以 1-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)哌啶取代實例 31C 中之 3-羥基吡咯啉。MS (ESI) m/e 608 ($M+H$)⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 4.88 (t, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.39 (m, 5H), 2.89 (m, 6H), 2.10 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)。

實例 177

(順)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-{4-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)哌啶-1-基}環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例為以實例 31 中所述方法製得之較慢速洗提非鏡向異構物，惟以 1-(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)哌啶

取代實例 31C 中之 3-羥基吡咯啉。MS (ESI) m/e 608 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 4.92 (m, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.41 (m, 5H), 2.98 (m, 6H), 2.35 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.91 (m, 6H)。

實例 178

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基甲基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 178A

藉由以 2-(溴甲基)四氫-2H-哌喃取代實例 210A 中之溴化 2-氟苄來合成所欲產物。

實例 178B

藉由以實例 178A 取代實例 93B 中之實例 93A 來合成所欲產物。MS: ESI(+) m/e 516.4 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.64 (br.s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.78 (br. m, 1H), 4.23 (t., 2H), 4.04 (br.d., 2H), 3.46 (br.m, 2H), 3.10-3.32 (m, 4H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.06-2.18 (br.m., 4H), 1.70-1.84 (br,m, 3H), 1.57-1.64 (m., 1H), 1.38-1.50 (m., 3H), 1.15-1.30 (m., 1H)。

實例 179

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 179A

藉由以 3-(溴甲基)吡啶取代實例 210A 中之溴化 2-氟苄來合成所欲產物。

實例 179B

藉由以實例 179A 取代實例 93B 中之實例 93A 來合成所欲產物。MS: ESI(+) m/e 509.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.74 (br.s, 1H), 8.65 (d., 1H), 8.54-8.58 (m., 2H), 8.37 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76-7.82 (d, 1H), 7.69-7.71 (m., 1H), 7.47-7.51 (m., 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.59 (s., 2H), 4.78 (br. m, 1H), 3.99-4.09 (m., 2H), 3.65-3.77 (m., 2H), 3.37-3.51 (m., 3H), 3.11-3.24 (m., 2H), 2.19-2.30 (m., 2H), 2.06-2.18 (m., 4H), 1.68-1.84 (m., 2H)。

實例 180

(反)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-3-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 180A

藉由以 2-(溴甲基)吡啶取代實例 210A 中之溴化 2-氟苄基來合成所欲產物。

實例 180B

藉由以實例 180A 取代實例 93B 中之實例 93A 來合成所欲產物。MS: ESI(+) m/e 509.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.72 (br.s, 1H), 8.56 (m., 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.62-7.65 (m., 2H), 7.40 (dd.,

1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.11 (d., 1H), 6.64 (d, 1H), 5.58 (s., 2H), 4.78 (br. m, 1H), 4.00-4.09 (m., 2H), 3.645-3.76 (m., 2H), 3.37-3.51 (m., 3H), 3.11-3.24 (m., 2H), 2.19-2.30 (m., 2H), 2.06- 2.18 (m., 4H), 1.70-1.84 (m., 2H)。

實例 181

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-第三-丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

將 3-溴-1-第三-丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺（以 US20060025383 中所述方法製備；0.047 g, 0.18 mmol）、實例 188C（0.063 g, 0.19 mmol）、K₂CO₃（0.069 g, 0.50 mmol）、Pd(PPh₃)₄（0.005 g, 0.004 mmol）及 2：1 之 DME：H₂O（3.3 ml：1.7 ml）加入微波反應器中。將反應器密封並在 Personal Chemistry Smith Synthesizer 之溫度控制下於 150 °C 之總目標溫度加熱 20 分鐘。以 CH₂Cl₂ 稀釋反應混合物，並以 NaHCO₃ 水溶液及鹵水依序清洗有機物，接著經由 MgSO₄ 乾燥。於減壓下移除溶劑，且使用 CH₃CN/water/0.15% TFA 以反性 HPLC 析法純化殘餘物，從而提供呈白色固體之標題化合物之 TFA 鹽（0.030 g）。MS (ESI(+)) m/e 398 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 396 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.42 (m, 3H); 7.36 (m, 2H); 4.49 (s, 2H); 1.77 (s, 9H)。

實例 182

5-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-7-第三-丁基-7H-吡咯并

(2, 3-d)嘧啶-4-胺

藉由以 7-第三-丁基-5-碘-7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基胺 (以 US20060025383 所敘述之方法製備) 取代實例 181 中之 3-溴-1-第三-丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺來製備所欲產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.41 (m, 3H); 7.34 (m, 2H); 4.44 (s, 2H); 1.77 (s, 9H)。

實例 183

5-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-7-(4-(4-甲基哌啶-1-基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺

藉由以 3-碘-1-(4-(4-甲基-哌啶-1-基)-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺 (以 A. F. Burchat et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所敘述之方法製備) 取代實例 181 中之 3-溴-1-第三-丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺來製備所欲產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.71 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.41 (m, 3H); 7.35 (m, 1H); 4.86-4.79 (m, 1H); 4.44 (s, 2H); 2.48-2.20 (m, 8H); 2.14 (s, 3H); 2.09-2.04 (m, 1H); 1.76-1.56 (m, 4H)。

實例 184

(反)-3-(1-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 184A

在室溫下將 4-溴-1-氟-2-硝基苯 (2.46 mL, 20 mmol)

溶解於 20 mL 乙腈中。將苄基胺 (2.28 mL, 21 mmol) 及三乙胺 (4.18 mL, 30 mmol) 加入混合物中，且在 50°C 下攪拌 16 小時。先加入 EtOAc，接著加入水，再以鹵水 (X4) 洗滌有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，並使其蒸發至乾燥。得到 6.16 g 之標題化合物。

實例 184B

藉由以實例 184A 取代實例 185B 中之實例 185A 來合成所欲化合物。

實例 184C

藉由以實例 184B 取代實例 185C 中之實例 185B 來合成所欲化合物。

實例 184D

藉由以實例 184C 取代實例 185D 中之實例 185C 來合成所欲化合物。MS : DCI(+) m/e 335.4 (M+H)⁺。

實例 184E

藉由以實例 184D 取代實例 185E 中之實例 185D 合成所欲化合物。MS: ESI(+) m/e 509.3 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 507.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.62 (br. 1H), 8.88 (s. 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82 (d., 1H), 7.61 (dd., 1H), 7.32-7.44 (m., 5H), 5.63 (s., 2H), 4.77 (m., 1H), 4.04(m.), 3.36-3.49 (m., 3H), 3.09- 3.23 (m., 2H), 2.19-2.29 (m., 2H), 2.07-2.18 (m., 4H), 1.67-1.83 (m., 2H)。

實例 185

(反)-3-(1-(2-氯苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-

基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 185A

於室溫下，將4-溴-2-硝基苯胺（2.17 g, 10 mmol）溶解於DMF中。加入氫化鈉（0.44 g, 11 mmol）。於室溫下攪拌30分鐘後，加入溴化2-氯苄基（1.43 mL, 11 mmol）並於50°C下攪拌16小時。先加入EtOAc，接著加入水，再以鹵水（X4）洗滌EtOAc層，經MgSO₄乾燥，並使其蒸發至乾燥。以矽膠塔純化粗產物，並以5% EtOAc於己烷中洗提，得到1.54 g。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.70 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 4.69 (d, 2H)。

實例 185B

將實例185A（680 mg, 2 mmol）懸浮於15 mL之EtOH：水（4:1）中且加入Iron（680mg）。在90°C下和緩地回流2.5小時。先加入EtOAc，接著加入鹵水，再以鹵水（X4）洗滌EtOAc層，經MgSO₄乾燥，並使其蒸發至乾燥。得到620 mg標題化合物。MS: DCI (+) m/e 312.6 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 7.43-7.46 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.51 (dd., 1H), 6.11 (d, 1H), 5.32 (t., 1H), 4.93 (s., 2H), 4.34 (d, 2H)。

實例 185C

將實例185B（620 mg, 2 mmol）溶解於2 mL二氯甲烷（1.66 mL, 10 mmol）中，接著加入三氟乙酸（77 L, 1 mmol）。於室溫下攪拌2小時。先加入EtOAc，接著加入

10%碳酸氫鈉，再以鹵水（X4）洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，並使其蒸發至乾燥。得到620 mg標題化合物。MS: DCI(+) m/e 288.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.47 (s., 1H), 7.86 (d., 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 6.72 (d, 1H), 5.51 (s, 2H)。

實例185D

將實例185C（610 mg, 1.9 mmol）、乙酸鉀（0.56 g, 5.7 mmol）、雙戊醯二硼（0.58 g, 2.28 mmol）、dppf（31 mg, 0.057 mmol）及PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂錯合物（47 mg, 0.057 mmol）加入10 mL之二氧雜環戊烷中。將混合物於95°C下攪拌4小時。移除溶劑並將殘餘物直接藉由矽膠管柱層析法純化，使用2%甲醇於二氯甲烷中洗提。獲得610 mg標題化合物。MS: DCI(+) m/e 369.4 (M+H)⁺。

實例185E

反-3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺（以WO 2005/074603中所述方法製備；86 mg, 0.2 mmol）、實例185D（88.5 mg, 0.24 mmol）、碳酸鈉（42 mg, 0.4 mmol）及Pd(PPh₃)₄（14 mg, 0.0006 mmol）溶解於2 mL之DME：水（1:1）中，並於130°C下微波20分鐘。分隔乙酸乙酯及鹵水後，使用鹵水（3X）清洗乙酸乙酯層，乾燥，並藉由HPLC純化粗產物以生成60 mg標題化合物。MS: ESI(+) m/e 543.3 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 541.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.66 (br. 1H), 8.74 (s. 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d., 1H),

7.55-7.61 (m., 2H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.21 (dd., 1H), 5.72 (s., 2H), 4.78 (m., 1H), 4.04 (m.), 3.70 (m., 3H), 3.36-3.49 (m., 3H), 3.09-3.23 (m., 2H), 2.19-2.29 (m., 2H), 2.05-2.17 (m., 4H), 1.68-1.82 (m., 2H)。

實例 186

(反)-3-(1-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 186A

在室溫下，將 4-溴-1-氟-2-硝基苯 (2.46 mL, 20 mmol) 溶解於 20 mL 乙腈中。將 2-氟苄基胺 (2.40 mL, 21 mmol) 及三乙胺 (4.18 mL, 30 mmol) 加入混合物中，並於 50°C 下攪拌 16 小時。先加入 EtOAc，接著加入水，再以鹵水 (X4) 洗滌 EtOAc 層，經 Na₂SO₄ 乾燥，並使其蒸發至乾燥。得到 6.48 g 標題化合物。

實例 186B

藉由以實例 186A 取代實例 185B 中之實例 185A 來合成所欲化合物。

實例 186C

藉由以實例 186B 取代實例 185C 中之實例 185B 來合成所欲化合物。

實例 186D

以實例 186C 取代實例 185D 中之實例 185C 來合成所欲化合物。MS: DCI(+) m/e 353.2 (M+H)+;

實例 186E

將反-3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺（以WO 2005/074603中所述方法製備；86 mg, 0.2 mmol）、實例186D（100 mg, 0.24 mmol）、碳酸鈉（42 mg, 0.4 mmol）及Pd(PPh₃)₄（14 mg, 0.0006 mmol）溶解於2mL之DME：水（1:1）中，並於130°C下微波20分鐘。分隔乙酸乙酯及鹵水後，使用鹵水（3X）清洗乙酸乙酯層，乾燥，並藉由HPLC純化粗產物以生成55 mg標題化合物。MS: ESI(+) m/e 527.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 525.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.65 (br. 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78 (d., 1H), 7.60 (dd., 1H), 7.38-7.46 (m., 2H), 7.20- 7.38 (m, 2H), 5.68 (s., 2H), 4.78 (m., 1H), 4.03(m.), 3.70 (m., 3H), 3.36-3.48 (m., 3H), 3.09-3.23 (m., 2H), 2.19-2.29 (m., 2H), 2.07-2.17 (m., 4H), 1.68-1.83 (m., 2H)。

實例187

3-(1-(2-氯苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1-四氫-2H-哌喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

藉由以實例190A取代實例63C中之(順)-3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺來製備所欲產物。(ESI(+)) m/e 459 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.39 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.01 (dd, 2H), 3.56 (td, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.92 (dd, 2H)。

實例 188

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 188A

將 DIAD (0.75 mL, 3.8 mmol) 緩慢加入 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺 (以 A. F. Burchat et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 中所敘述之方法製備; 0.500 g, 1.9 mmol)、3-甲氧基丙醇 (0.55 mL, 5.7 mmol) 及三苯基膦 (1.01 g, 3.8 mmol) 於 24 mL 之 THF 之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。加入額外之三苯基膦 (0.500 g) 及 DIAD (0.37 mL)，並將反應混合物攪拌過夜。於減壓下移除溶劑，且透過矽石經由 Flashmaster Solo 純化系統 (CH₂Cl₂/MeOH) 純化殘餘物以獲得 492.3 mg 標題化合物。

實例 188B

將 2-苯基乙腈 (40 g, 341 mmol) 於 EtOH (22 mL) 中之溶液冷卻至 0°C，接著使 HCl 氣體冒泡經過反應混合物 10 分鐘。使反應暖化至室溫，並維持此狀態過夜。接著加入乙醚，並於減壓下移除溶劑。以乙醚處理所得固體並過濾。以乙醚清洗濾塊，並經由 NaOH/P₂O₅ 於真空下乾燥過夜，以獲得 58 g 呈白色固體之所欲化合物。

實例 188C

將實例 188B (6.40 g, 32.5 mmol) 加入實例 280A (6.9 g, 29.6 mmol) 於 MeOH 中 (150 mL) 之溶液中。將所導致

之反應攪拌1.5小時減壓下濃縮反應，並加入CH₂Cl₂。

實例188D

此所欲產物係藉由分別以實例188C取代實例63C中之實例63B以及以實例188A取代實例63C中之順3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺而製備。
(ESI(+)) m/e 414 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.36(t, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.08 (m, 2H)。

實例189

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係藉由分別以實例93C取代實例63C中之實例63B以及以實例188A取代實例63C中之順3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺而製備。
(ESI(+)) m/e 414 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.38 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.66(m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.37(t,2H),3.22 (s, 3H), 2.09 (m, 2H)。

實例190

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-四氫-2H-嘧喃-4-基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例190A

此實例係藉由以四氫-2H-哌喃-4-醇取代實例188A之3-甲氧基丙醇而製備。

實例190B

此實例係藉由分別以實例188C取代實例63C中之實例63B以及以實例190A取代實例63C中之順3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺而製備。
(ESI(+)) m/e 426 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)。

實例191

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例191A

此實例係藉由以1-甲基六氫吡啶-4-醇取代實例188A之3-甲氧基丙醇而製備。

實例191B

此實例係藉由分別以實例188C取代實例63C中之實例63B以及以實例191A取代實例63C中之順3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺而製備。
(ESI(+)) m/e 439 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.30 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.762 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.84 (d, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.21

(m, 2H)。

實例 192

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例係藉由以實例 192A 取代實例 63C 中之順 3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺而製備。

(ESI(+)) m/e 472 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.45 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.25 (td 1H), 6.78 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.59 (s, 2H) 5.02 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.84 (d, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.20 (m, 2H)。

實例 193

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 193A

此實例係藉由以 3-(二甲基胺基)丙-1-醇取代實例 188A 之 3-甲氧基丙醇而製備。

實例 193B

此實例係藉由分別以實例 188C 取代實例 63C 中之實例 63B 以及以實例 193A 取代實例 63C 中之順 3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺而製備。

(ESI(+)) m/e 427 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 425 (M-H)⁺; ¹H

NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.37 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 4.45 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.24 (m, 2H)。

實例 194

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(3-(二甲基胺基)丙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例係藉以實例 193A 取代實例 63C 中之順 3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺而製備。

(ESI(+)) m/e 460 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.32 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.24 (m, 2H)。

實例 195

(反)-3-(2-(2-溴苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例係如實例 7 所述，以 (2-溴苄基)-乙醛取代實例 7B 中之苯甲醛而製備。MS (ESI) m/e 587 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.48 (mm, 2H), 7.32 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.76 (m, 2H)。

實例 196

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例係如實例 7 所述，以 (2-甲氧基苄基)-乙醛取代實例 7B 中之苯甲醛而製備。MS (ESI) m/e 539 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (bs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.76 (m, 2H)。

實例 197

(順)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此化合物係為實例 198 中之慢沖提異構物。MS (ESI) m/e 610 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.47 (m, 5H), 3.37 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.00 (m, 5H), 2.34 (m, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.86 (m, 4H)。

實例 198

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係以1-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶取代實例338中之2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡啶而製備，較快的沖提異物經單離：MS (ESI) m/e 610 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (m, 5H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.95 (m, 5H), 2.09 (m, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)。

實例199

(反)-3-(2-(2-溴苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例199A

此所欲產物係分別以實例7A及2-溴苄基乙醛取代實例7B中之實例7A及苯甲醛而製備。

實例199B

此所欲產物係分別以實例199A及1-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶取代實例31C中之實例31B及3-羥基吡咯啶而製備。較快的沖提非對映異構物經單離。MS (ESI) m/e 660 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.45 (m, 5H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.98 (m, 5H), 2.10 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)。

實例 200

(順)-3-(2-(2-溴苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係為實例 199B 中之較慢沖提異構物。MS (ESI) m/e 660 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.62 (m, 5H), 3.37 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.98 (m, 5H), 2.33 (m, 2H), 2.06 (m, 3H), 1.84 (m, 5H)。

實例 201

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-甲基-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 201A

4-(4-胺基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶羧酸第三丁酯

此標題化合物為灰白色固體，係如實例 139A 所述，以 4-羥基六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯取代 3-(吡啶-3-基)丙-1-醇而製備。MS (ESI+) m/e 445 ($M+H$)⁺; (ESI(-)) m/e 443 ($M-H$)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.77 (vbr s, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

實例 201B

4-(4-胺基-3-(1-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-

吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶羧酸第三丁酯

此標題化合物為黃色固體發泡體，係如實例139B所述，以實例201A取代實例139A，以及以實例63B取代實例188C，除了純化係在標準相矽膠上進行。MS (ESI+) m/e 558 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 556 (M-H)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.28 (vbr s, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

實例201C

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例201B(1.28g, 2.3 mmol)於無水CH₂Cl₂(30ml)中之溶液在冰中冷卻，於惰性大氣中滴加TFA(7.5ml)。攪拌15分鐘後移走冰浴，使反應回溫至室溫並同時攪拌1小時。濃縮反應物，殘留物溶於1M鹽酸。以EtOAc洗滌溶液，以1M碳酸鈉(pH為9-10)鹼化，以MeOH/ CH₂Cl₂(3x100ml)萃取。混合萃取物經碳酸鈉乾燥，過濾，濃縮及乾燥，而得到棕黃色發泡體之標題化合物(70%)。MS (ESI+) m/e 458 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.24 (vbr s, 3H), 5.59 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.04 (m,

2H), 1.82 (m, 2H)。

實例 201D

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-甲基-1,4'-二六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

將實例 201C(79mg,0.17mmol)、DMF(5ml)、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (5ml)、醋酸(40l,0.7mmol)及1-甲基六氫吡啶-4-酮(80l,0.7mmol)加入20ml小瓶，以氫氣淨化該小瓶，以5分鐘滴加三乙醯氧氫硼化物(100mg,0.5mmol)。該小瓶經密封，攪拌混合物18小時。濃縮反應物，殘留物經逆相製備 HPLC 純化，製得棕色固體之標題化合物(89%)。MS (ESI+) m/e 555 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; (ESI(-)) m/e 553 ($\text{M}-\text{H}$)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 9.80 (br s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 1.90 (m, 2H)。

實例 202

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-乙基-1,4'-二六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

標題化合物為灰白色固體，其係如實例 201 所述，以1-乙基六氫吡啶-4-酮取代實例 201D 中之1-甲基六氫吡啶-4-酮。MS (ESI+) m/e 569 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; (ESI(-)) m/e 567 ($\text{M}-\text{H}$)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 9.82 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.43 (d, 1H),

7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.29 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.23 (t, 3H)。

實例 203

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-丙基-1,4'-二六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

標題化合物為灰白色固體，其係如實例 201 所述，以 1-丙基六氫吡啶-4-酮取代實例 201D 中之 1-甲基六氫吡啶-4-酮。MS (ESI+) m/e 583 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 581 (M-H)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.78 (br s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.12 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.49 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.88 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 0.91 (t, 3H)。

實例 204

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-異丙基-1,4'-二六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

標題化合物為棕黃色固體，其係如實例 201 所述，以 1-異丙基六氫吡啶-4-酮取代實例 201D 中之 1-甲基六氫吡啶-4-酮。MS (ESI+) m/e 583 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 581 (M-H)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.83 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.43 (d,

1H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 3.56 (m, 6H), 3.36 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.29 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.25 (d, 6H)。

實例 205

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-異丁基-1,4'-二六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

標題化合物為棕黃色固體，其係如實例 201 所述，以 1-異丁基六氫吡啶-4-酮取代實例 201D 中之 1-甲基六氫吡啶-4-酮。MS (ESI+) m/e 597 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 595 (M-H)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.82 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.12 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 2.92 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 0.96 (d, 6H)。

實例 206

(反)-3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 206A

將 5-溴吡啶 (1.96g, 10mmol) 溶於 20ml DMF，及加入 160% 氫化鈉 (440mg, 11mmol)。在室溫下攪拌 30 分鐘。加入溴化苄基 (1.31ml, 11mmol) 後，在 50℃ 下攪拌隔夜。先後加入 EtOAc 及鹽水。EtOAc 層經水洗滌 (2x)，鹽水 (3x)，以硫酸

鈉乾燥，然後蒸乾，得到2.82g標題化合物。MS:DCI (+) m/e 287.9(M+H)⁺；ESI(-) m/e 285.9 (M-H)⁻；¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 7.74 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.15-7.32 (m, 6H), 6.48 (dd, 1H), 5.43 (s, 2H)。

實例 206B

將實例 206A(140mg, 0.5mmol)加入 10ml 聚磷酸(PPA)，在 90℃攪拌 16 小時。將混合物倒入冰水中。以三級丁基甲醚萃取產物(3x)，以 10%碳酸氫鈉(3x)、鹽水(3x)洗滌有機層，以硫酸鈉乾燥。蒸乾得到 120mg 標題化合物。MS:DCI (+) m/e 287.9(M+H)⁺；ESI(-) m/e 285.9 (M-H)⁻；¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.14 (br, 1H), 7.596 (d, 1H), 7.22-7.34 (m, 7H), 7.09 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.06 (s, 2H)。

實例 206C

所欲產物係以實例 206B 取代實例 2A 之 4-溴-2-硝基-苯基胺而合成。MS:DCI (+) m/e 333.7(M+H)⁺。

實例 206D

所欲產物係分別以 PTC 專利申請案 WO 2005/074603 所述製備的反-3-碘-1-(嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺取代實例 318B 中之實例 318A 及以實例 206C 取代實例 318B 中之實例 217C。MS (ESI+) m/e 508.3 (M+H)⁺；(ESI(-)) m/e 506.3 (M-H)⁻；¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.24 (s, 1H), 9.64 (br., 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.21-7.33 (m, 6H), 6.28 (d, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.64-3.75(m, 2H), 3.32-3.49 (m,

3H), 3.10-3.23 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 2H)。

實例 207

(反)-3-(2-苄基-1H-吡啶-6基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 207A

所欲產物係以 6-溴吡啶取代實例 206A 之 5-溴吡啶而合成。

實例 207B

所欲產物係以實例 207A 取代實例 206B 之實例 206A 而合成。MS:DCI(+) m/e 287.8 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 285.8 (M-H)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.13 (br, 1H), 7.44 (d., 1H), 7.36 (d, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H), 7.04 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.06 (s, 2H)。

實例 207C

所欲產物係以實例 207B 取代實例 206C 之實例 206B 而合成。MS:DCI (+) m/e 334.3(M+H)⁺。

實例 207D

所欲產物係分別以 PTC 專利申請案 WO 2005/074603 所述製備的反-3-碘-1-(嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺取代實例 318B 中之實例 318A 及以實例 207C 取代實例 318B 中之實例 217C。MS (ESI+) m/e 508.3 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 506.2 (M-H)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.24 (s, 1H), 9.63 (br., 1H), 8.30 (s, 1H), 7.54-7.60 (m,

2H), 7.32-7.33 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 2H), 6.25 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 3H), 3.10-3.23 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 2H)。

實例 208

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-((4-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 208A

4-(4-胺基-3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)苯甲醛

在室溫下及 45 分鐘內，經由固體添加漏斗對 NaH(1.68g, 42.1 mmol) 在 300ml DMF 中之漿液加入 3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(10g, 38.3 mmol)。添加該胺完成後，將 4-氟苯甲醛(5.0g, 40.2 mmol)滴加入該反應混合物。將反應冷卻至 100℃ 達 24 小時，添加 NaH(0.25 當量)，在 100℃ 另外攪拌 24 小時。將反應冷卻至室溫下 2 小時，冷卻後成沈澱物。過濾反應混合物，以水及 Et₂O 連續洗滌，得到棕黃色固體(6.5g)，產率 47%。

實例 208B

3-碘-1-(4-((4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

1-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶(1.30g, 8.22 mmol)及實例 208A(1.0g, 2.74 mmol)之溶液被倒入 14ml 之 CH₃OH/AcOH(9/1 v/v)，加熱至 70℃ 達 3 小時。冷卻反應至室溫，以 CH₂Cl₂/IPA (4/1 v/v) 混合物稀釋，以飽和碳酸氫

鈉水溶液洗滌。分離該層，以硫酸鎂乾燥有機層，過濾，直接在矽膠上真空還原。經由Intelliflash-280純化系統(CH₂Cl₂/MeOH)純化反應，得到白色固體，0.45g,產率33%。

實例 208C

實例 208B(0.2 g, 0.39 mmol)及實例 93A(0.22 g, 0.59 mmol)經混入0.3M之DME/H₂O (2/1 v/v)溶液，加入2M碳酸鈉水溶液(0.39 ml, 0.39 mmol)，在微波反應器中加熱反應混合物至130℃達20分鐘。以Celite過濾粗反應混合物，以CH₂Cl₂和MeOH洗滌墊，濾液經硫酸鎂乾燥，過濾,在真空還原。該材料經由Intelliflash-280純化系統(CH₂Cl₂/MeOH)純化，得到所欲產物。(ESI(+)) m/e 621 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 8.18 (d., 2H), 7.98 (s, 1H), 7.62-7.45 (m, 6H), 7.34-7.24 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.39 (bs, 6H), 2.29 (t, 3H), 1.63 (m, 2H)。

實例 209

(反)-3-(2-(2-氯苄基-1H-吡啶-6基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 209A

所欲產物係以6-溴吡啶取代實例 206A之5-溴吡啶，以2-氯苄基溴化物取代實例 206A之苄基溴化物而合成。

實例 209B

所欲產物係以實例 209A取代實例 206B之實例 206A而合

成。MS:DCI(+) m/e 319.9 (M+H)⁺ ; ESI(-) m/e 317.9 (M-H)。

實例 209C

所欲產物係以實例 209B 取代實例 2A 之 4-溴-2-硝基-苯基胺而合成。MS:DCI (+) m/e 368.3(M+H)⁺。

實例 209D

所欲產物係分別以 PTC 專利申請案 WO 2005/074603 所述製備的反-3-碘-1-(嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺取代實例 318B 中之實例 318A 及以實例 209C 取代實例 318B 中之實例 217C。MS (ESI+) m/e 542.3 (M+H)⁺ ; (ESI(-)) m/e 540.3 (M-H)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.29 (s, 1H), 9.72 (br., 1H), 8.33 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.47-7.75 (m, 2H), 7.25-7.41 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 3H), 3.10-3.23 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 2H)。

實例 210

{3-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)苯基}甲醇

實例 210A

5-溴吡啶 (1.96g, 10mmol) 溶於 20ml DMF, 60% NaH (0.44g, 11mmol), 攪拌 30 分鐘, 然後加入 2-氟苄基溴化物 (1.33ml, 11mmol)。在 50℃ 持續攪拌 5 小時。以 EtOAc 稀釋後, 以鹽水洗滌有機層 (5x), 以硫酸鎂乾燥。蒸乾後, 在高度真空

下乾燥，得到大量之N-2-氟苄基-5-溴吡啶。以N-2-氟苄基-5-溴吡啶(3.04g, 10mmol)取代實例2A之4-溴-2-硝基苯基胺而製備此標題化合物。粗材料經矽膠柱層析純化，以2.5%EtOAc(己烷中)沖提。得到2.18g標題化合物。MS ESI(+) m/e 352.1 (M+H)⁺。

實例 210B

A. F. Burchat et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 所述3-碘-1-(4-氧基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.192g, 3.34mmol), 實例 210A (1.29g, 3.67mmol), Na₂CO₃ (708 mg, 6.68mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (227mg, 0.1 mmol)經置入微波反應器管及30mlDME :水(1 : 1)。混合物在130°C 微波20分鐘。加入50ml EtOAc及20ml 水。過濾收集沈澱固體，以水洗滌，乾燥,得到600mg標題化合物。MS: DCI(+) m/e 455.07 (M+H)⁺。

實例 210C

將實例 210B(45 mg, 0.1mmol)及3-胺基苄基醇(123mg, 1mmol) 溶於2ml 甲醇及0.2ml醋酸。在室溫下攪拌30分鐘，加入氰基氫硼化鈉 (31mg, 0.5mmol)，混合物在70°C 攪拌16小時。混合物於 EtOAc及鹽水間分層，以鹽水洗滌EtOAc層(3x),以硫酸鎂乾燥。粗製產經高壓液體層析(HPLC) 純化，得到46 mg為非對映異構物之標題化合物。MS: ESI(+) m/e 562.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 560.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.4025 (s, 0.6H), 8.38 (s, 0.4H), 7.87 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.45 (m,

1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 6.64 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.44 (s, 0.4H), 4.41 (s, 0.6H), 3.62 (br. 0.6H), 3.40-3.51 (m, 0.4H), 2.26-2.43 (m, 1H), 1.95-2.18 (m, 3H), 1.77-1.91 (m, 2H)。

實例 211

4-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)-3-甲基酚

所欲產物係以4-胺基-甲酚取代實例210C之3-胺基苄基醇而以非對映異構物混合物製備。MS: ESI(+) m/e 562.3 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 560.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.32 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.22-7.71 (m, 5H), 7.07-7.18 (m, 3H), 6.61-6.76 (m, 3H), 5.57 (s, 2H), 4.92 (br. 1H), 3.52 (br. 1H), 2.31 (s, 3H), 1.92-2.13 (m, 6H)。

實例 212

3-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)酚

所欲產物係以3-胺基酚取代實例210C之3-胺基苄基醇而以非對映異構物混合物製備。MS: ESI(+) m/e 548.3 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 546.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.39 (s, 0.6H), 8.37 (s, 0.4H), 7.88 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 6.86-7.06 (br. m., 1H),

6.63-6.65 (m, 1H), 6.07-6.42 (br. 2H), 5.55 s, 2H), 4.70-4.90 (br. 1H), 2.25-2.41 (m, 1H), 1.92-2.19 (m, 4H), 1.75-1.92 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 1H)。

實例 213

4-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)苯甲酸乙酯

所欲產物係以4-胺基苯基醋酸乙酯取代實例210C之3-胺基苄基醇而以非對映異構物混合物製備。MS: ESI(+) m/e 618.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 616.6 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.40 (s, 0.6H), 8.39 (s, 0.4H), 7.88 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.02-7.04 (br., 1H), 6.74 (br., 1H), 6.64 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.78-4.89 (br. 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 3.42-3.61 (m, 3H), 2.26-2.43 (m, 1H), 1.92-2.21 (m, 4H), 1.76-1.91 (m, 3H), 1.15-1.20 (m, 3H)。

實例 214

(反)-3-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)苯甲酸

所欲產物係以4-胺基苯甲酸取代實例210C之3-胺基苄基醇而以非對映異構物混合物製備。MS: ESI(+) m/e 618.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 616.6 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.40 (s, 0.6H), 8.39 (s, 0.4H), 7.88 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d,

1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.02-7.04 (br., 1H), 6.74 (br., 1H), 6.64 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.78-4.89 (br. 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 3.42-3.61 (m, 3H), 2.26-2.43 (m, 1H), 1.92-2.21 (m, 4H), 1.76- 1.91 (m, 3H), 1.15-1.20 (m, 3H)。

實例 215

(順)-3-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)苯甲酸

所欲產物為實例 214 中慢洗提之非對映異構物。MS : ESI(+) m/e 576.3 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 574.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.42 (s, 1H) 7.88 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.09-7.28 (m, 6H), 6.89 (dd., 1H), 6.64 (dd. 1H), 5.55 (s, 2H), 4.84 (br. 1H), 3.62 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 4H)。

實例 216

(反)-3-(2-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 216A

所欲產物係以 2-氯苄基溴化物取代實例 206A 之苄基溴化物而合成。

實例 216B

所欲產物係以實例 216B 取代實例 206B 之實例 206A 而合成。

實例 216C

所欲產物係以實例216B取代實例2A之4-溴-2-硝基-苯基胺而合成。

實例216D

所欲產物係分別以PTC專利申請案WO 2005/074603所述製備的反-3-碘-1-(嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺取代實例318B中之實例318A及以實例216C取代實例318B中之實例217C。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.30 (s., 1H), 9.64 (br., 1H), 8.30 (s., 1H), 7.68 (d., 1H), 7.46 (d., 1H), 7.32 (m., 3H), 7.29 (m., 2H), 6.19 (s., 1H), 4.76 (m., 1H), 4.23 (s., 2H), 4.02 (m., 2H), 3.44 (m., 3H), 3.17 (m., 2H), 2.26 (m., 2H), 2.13 (m., 4H), 1.75 (m., 2H)。

實例217

(反)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例217A

所欲產物係以2-氟苄基溴化物取代實例206A之苄基溴化物而合成。

實例217B

所欲產物係以實例217A取代實例206B之實例206A而合成。

實例217C

所欲產物係以實例217B取代實例2A之4-溴-2-硝基-苯基胺而合成。MS : DCI(+) m/e 352.4 (M+H)⁺。

實例 217D

所欲產物係分別以 PTC 專利申請案 WO 2005/074603 所述製備的反-3-碘-1-(嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺取代實例 318B 中之實例 318A 及以實例 217C 取代實例 318B 中之實例 217C。MS:ESI(+) m/e 526.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 524.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.28 (s., 1H), 9.61 (br., 1H), 8.29 (s., 1H), 7.68 (d., 1H), 7.46 (d., 1H), 7.28-7.38 (m., 3H), 7.15-7.24 (m., 2H), 6.22 (s., 1H), 4.76 (m., 1H), 4.14 (s., 2H), 4.03 (m., 2H), 3.40-3.50 (m., 3H), 3.10-3.24 (m., 2H), 2.20-2.29 (m., 2H), 2.07-2.18 (m., 4H), 1.68-1.83 (m., 2H)。

實例 218

3-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基}胺基-4-氯苯甲酸

所欲產物係以 3-胺基-4-氯苯甲酸代實例 210C 之 3-胺基苄基醇而合成。MS: ESI(+) m/e 610.5 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 608.5 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.38 (s, 0.4H), 8.37 (s, 0.6H), 7.88 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.13-7.48 (m, 10H), 6.64 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.78-4.89 (br. 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.01-2.19 (m, 4H), 1.84-1.97 (m, 2H)。

實例 219

(反)-3-(2-(4-甲基苯基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 219A

5-溴-2-(對-苯甲基氧基)-1H-苯并咪唑

對微波瓶加入對甲酚(0.326 g, 3.02 mmol), 氫化鈉60%分散液(0.12 g, 3.02 mmol)及DMF (2.2 ml), 該溶液在室溫下攪拌30分鐘。對反應混合物加入實例133A (0.5 g, 2.16 mmol), 在微波反應器中加熱至170 °C達20分鐘。對反應混合物加入醋酸乙酯, 有機物經水及鹽水洗滌2次。有機餾分經過硫酸鎂, 過濾, 真空還原。殘留物經LC以己烷/醋酸乙酯梯度溶劑純化, 於真空還原, 得到所欲白色固體產物。(ESI(+)) m/e 303, 305 (M+H)+。

實例 219B

5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)-2-(對-苯基氧基)-1H-苯并咪唑

所欲產物係以實例219A取代實例133C之實例133B而合成。

實例 219C

1-((1r,4r)-4-嗎啉環己基)-3-(2-(對-苯基氧基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

所欲產物係以實例219B取代實例133D之實例133C而合成。(ESI(+)) m/e 525 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 523 (M-H)⁻; ¹H NMR (500 MHz, ACETONE-d₆) 10.96 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.34-7.23 (m,

4H), 5.34 (bs, 2H), 4.93 (ddd, 1H), 4.03 (bs, 4H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.49 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 4H), 2.07 (m 2H)。

實例 220

(反)-3-(2-(3-甲基苯甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎啉-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 220A

5-溴-2-(間-苯甲基氧基)-1H-苯并咪唑

所欲產物係以5-溴-2-(間-苯甲基氧基)-1H-苯并咪唑取代實例 219A之5-溴-2-(苯基磺醯基)-1H-苯并咪唑而合成。

實例 220B

5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)-2-(間-苯基氧基)-1H-苯并咪唑

所欲產物係以實例 220A取代實例 133C之實例 220A而合成。

實例 220C

1-((1r,4r)-4-嗎啉環己基)-3-(2-(間-苯基氧基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

所欲產物係以實例 220B取代實例 133D之實例 133C而合成。(ESI(+)) m/e 525 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 523 (M-H)⁻; ¹H NMR (500 MHz, ACETONE-d₆) 10.93 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.35(t, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.03 (bs, 4H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H),

3.28 (s, 2H), 2.49 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 4H), 2.07 (m, 2H)。

實例 221

3-((4-{4-胺基-3-(3-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-1-基)丙-1-醇

此標題化合物經單離為實例 223 之副產物。MS: ESI(+) m/e 583.4(M+H)⁺; ESI(-) m/e 581.5 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 11.33-11.36 (m., 1H), 8.31 (s, 1H includes 8.30), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.26-7.34 (m., 2H), 7.11-7.23 (m., 3H), 6.20 (d., 1H), 4.92 (m., 0.6H), 4.75 (m., 0.4H), 4.12 (s., 2H), 3.42-3.53 (m, 4H), 2.82-3.16 (m, 4H), 2.24-2.41 (m., 2H), 2.02-2.15 (m, 4H), 1.60-1.95 (m, 4H)。

實例 222

(反)-3-((4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-1-基)丙-1-醇

所欲產物為實例 223 之較慢沖提非對映異構物。MS: ESI(+) m/e 583.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 581.5 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) 11.30 (s., 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d., 1H), 7.28-7.38 (m., 3H), 7.15-7.24 (m., 2H), 6.22 (d., 1H), 4.94 (m., 1H), 4.15 (s., 2H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes =3.46, t, 2H), 2.89-3.16 (m, 4H), 2.24- 2.41 (m., 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.68-1.94 (m, 4H)。

實例 223

(反)-3-((4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡

唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-1-基)丙-1-醇

實例 223A

所欲產物為以 A. F. Burchat et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 所述 3-碘-1-(4-氧基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺取代實例 318B 之實例 3187A 而合成。MS: ESI(+) m/e 455.5 (M+H)⁺。

實例 223B

所欲產物係以 1-(3-羥基丙基)六氫吡啶取代實例 134B 之 1-(2-羥基乙基)六氫吡啶而合成。較早的沖提非對映異構物經單離。MS: ESI(+) m/e 583.5 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 581.6 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.25 (s., 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.47 (d., 1H), 7.28-7.38 (m., 3H), 7.16-7.25 (m., 2H), 6.22 (d., 1H), 4.72 (m., 1H), 4.14 (s., 2H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes =3.48, t, 2H), 2.90- 3.16 (m, 4H), 2.02-2.17 (m, 6H), 1.61-1.84 (m, 4H)。

實例 224

3-(3-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此標題化合物於實例 225 中單離為副產物。MS: ESI(+) m/e 597.5 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 595.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.31-11.36 (m., 1H), 8.30(s, 0.6H), 8.29 (s., 0.4H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.25-7.34 (m., 2H), 7.13-7.22 (m., 3H), 6.20 (d., 1H), 4.92 (m., 0.6H), 4.78(m., 0.4H), 4.12 (s., 2H), 3.33-3.41 (m, 4H), 3.25 (s., 1.3H),

3.22 (s., 1.7H), 2.82-3.16 (m, 4H), 2.24-2.41 (m., 2H), 2.02-2.15 (m, 4H), 1.60-1.95 (m, 4H)。

實例 225

3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

所欲產物係以1-(3-甲氧基丙基)-六氫吡啶取代實例134B之1-(2-羥乙基)-六氫吡啶而以非對映異構物混合物合成。

MS: ESI(+) m/e 597.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 595.5 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.29 (s., 1H), 8.29 (s, 1H includes 8.30,s), 7.69 (br.d, 1H), 7.47 (dd., 1H), 7.28-7.38 (m., 3H), 7.15-7.24 (m.,2H), 6.22 (s., 1H), 4.94 (br.m., 0.5H), 4.73 (br.m., 0.5H), 4.14 (s., 2H), 3.42-3.53 (m, 4H, 包括=3.37, t, 2H), 3.25 (s., 1.5H), 3.23 (s., 1.5H), 2.90-3.16 (m, 4H), 2.02-2.18 (m, 4H), 1.60-1.94 (m, 4H)。

實例 226

2-(4-(4-{4-胺基-3-(3-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-1-基)乙醇

此標題化合物於實例227中單離為副產物。MS: ESI(+) m/e 569.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 567.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.33-11.38 (m., 1H), 8.31 (s, 0.6H), 8.30 (s., 0.4H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.25-7.33 (m., 2H), 7.12-7.23 (m., 3H), 6.19 (d., 1H), 4.94 (m., 0.6H), 4.77(m., 0.4H), 4.13 (s., 2H), 3.38-3.54 (m, 4H), 2.92-3.20 (m, 4H), 2.24-2.40 (m., 2H), 1.98-2.17 (m, 4H), 1.65-1.95 (m, 2H)。

實例 227

(順)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-1-基)乙醇

所欲產物係實例 223A 取代實例 134B 之實例 134A。較早的沖提非對映異構物經單離。MS: ESI(+) m/e 569.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 567.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.29 (s., 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (br.d, 1H), 7.47 (dd., 1H), 7.29-7.37 (m., 3H), 7.15-7.24 (m., 2H), 6.22 (s., 1H), 4.89 (br.m., 1H), 4.15 (s., 2H), 3.42-3.53 (m, 4H, 包括=3.69, t, 2H), 3.334-3.59 (m., 3H), 2.98-3.18 (m, 4H), 2.26-2.40 (m., 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 1.74-1.94 (m, 4H)。

實例 228

(反)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-1-基)乙醇

所欲產物係實例 227 之較慢沖提非對映異構物。MS: ESI(+) m/e 569.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 567.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.30 (s., 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.47 (d., 1H), 7.28-7.39 (m., 3H), 7.15-7.24 (m., 2H), 6.22 (d., 1H), 4.75 (m., 1H), 4.15 (s., 2H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes =3.72, t, 2H), 3.01-3.19 (m, 4H), 2.04- 2.20 (m, 4H), 1.52-1.64 (m, 2H)。

實例 229

(順)-3-(4-{4-{4-胺基-3-(2-苄基)-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-1-基)丙-1-醇

實例 229A

所欲產物為以 A. F. Burchat et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 所述 3-碘-1-(4-氧基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺取代實例 318A，以及以實例 207C 取代實例 318B 之實例 217C 而合成。MS: ESI(+) m/e 437.2。

實例 229B

所欲產物係實例 229A 取代實例 134B 之實例 223A。較早的沖提非對映異構物經單離。MS: ESI(+) m/e 565.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 563.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.26 (s., 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d., 1H), 7.22-7.33 (m., 6H), 6.23 (d., 1H), 4.90 (m., 1H), 4.11 (s., 2H), 3.40-3.58 (m, 4H, includes =3.47, t, 2H), 2.26-2.40 (m., 1H), 2.09-3.13 (m, 3H), 2.24-2.41 (m., 1H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.68-1.94 (m, 4H)。

實例 230

(反)-3-(4-{4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基}六氫吡啶-1-基)丙-1-醇

此實例係實例 229 中較慢沖提出之非對映異構體。MS: ESI(+) m/e 565.5 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 563.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.26 (s., 1H), 8.34 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.46 (d., 1H), 7.21-7.33 (m., 6H), 6.28 (d., 1H), 4.76 (m., 1H), 4.11 (s., 2H), 3.41-3.65 (m, 4H, includes =3.49, t, 2H), 3.01-3.18 (m, 4H), 2.04-2.18 (m, 4H), 1.64-1.83 (m,

2H)。

實例 231

3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲化合物係藉由以 1-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶取代實例 134B 中之 1-(3-羥丙基)六氫吡啶及以實例 229A 取代實例 134B 中之實例 223A 而合成之非對映異構體混合物。MS: ESI(+) m/e 579.5 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 577.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.26 (s., 1H), 8.31 (s, 0.6H), 8.30 (s., 0.4), 7.43-7.47 (m., 1H), 7.21-7.33 (m., 7H), 6.28 (s., 1H), 4.90 (br.m., 0.6H), 4.74 (br.m., 0.4H), 4.11 (s., 2H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes=3.38, q, 2H), 3.25 (s., 1.5H), 3.23 (s., 1.5H), 2.82-3.12 (m, 4H), 2.26-2.40(m., 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 1.60-1.94 (m, 4H)。

實例 232

(順)-2-(4-{4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基}六氫吡啶-1-基)乙醇

此所欲化合物係藉由以實例 229A 取代實例 134B 中之實例 134A 而合成，較早沖提出之非對映異構體係經單離。MS: ESI(+) m/e 551.5 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 549.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.27 (s., 1H), 8.33 (s, 1H), 7.71 (br.d, 1H), 7.46 (dd., 1H), 7.22-7.33 (m., 6H), 6.28 (s., 1H), 4.92 (br.m., 1H), 4.11 (s., 2H), 3.70 (t, 2H), 3.42-3.61 (m., 2H), 3.05-3.20 (m, 4H), 2.30-2.41(m., 1H), 2.02-2.18 (m,

2H), 1.80- 1.94 (m, 2H)。

實例 233

(反)-2-(4-{4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基}六氫吡啶-1-基)乙醇

此實例係實例 232 中較慢沖提出之非對映異構體。MS: ESI(+) m/e 551.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 549.5 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.25 (s., 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.54-7.65 (m., 2H), 7.45 (d., 1H), 7.21-7.33 (m., 4H), 6.28 (d., 1H), 4.74 (m., 1H), 4.11 (s., 2H), 3.71 (t, 2H), 3.42-3.61 (m., 2H), 3.00-3.20 (m, 4H), 2.02-2.18 (m, 4H), 1.60- 1.77 (m, 2H)。

實例 234

(順)-4-(4-{4-胺基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-7-基}環己基)-1-異丙基六氫吡啶-2-酮

此所欲化合物係藉由以 WO 2005/074603 中所描述方式製備之(順)-4-(4-(4-胺基-3-吡啶-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-異丙基-六氫吡啶-2-酮取代實例 210B 中之 3-吡啶-1-(4-氧基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺而合成。MS (ESI) m/e 580 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.44 (m, 6H), 2.18 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.10 (d, 6H)。

實例 235

(順)-4-(4-{4-胺基-5-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-7-基}環己基)-1-異丙基六氫吡啶-2-酮

此所欲化合物係藉由以 WO 2005/074603 中所描述方式製備之(順)-4-(4-(4-胺基-3-吡啶-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-異丙基-六氫吡啶-2-酮取代實例 93B 中之反-3-吡啶-1-(4-嗎福林-4-基-環己基)-1-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺而合成。MS (ESI) m/e 596 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.33 (t, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.45 (m, 6H), 2.18 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.10 (d, 6H)。

實例 236

(順)-4-(4-{4-胺基-5-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-7-基}環己基)-1-乙基六氫吡啶-2-酮

此所欲化合物係藉由以 WO 2005/074603 中所描述方式製備之(順)-4-(4-(4-胺基-3-吡啶-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-乙基-六氫吡啶-2-酮取代實例 210B 中之 3-吡啶-1-(4-氧基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺而合成。MS (ESI) m/e 566 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 3.66 (m, 6H), 3.39 (q, 2H), 2.17 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.07 (t, 3H)。

實例 237

(順)-4-(4-{4-胺基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-7-基}環己基)-1-乙基六氫吡啶-2-酮

此所欲化合物係藉由以 WO 2005/074603 中所描述方式製備之(順)-4-(4-(4-胺基-3-吡啶-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-乙基-六氫吡啶-2-酮取代實例 93B 中之反-3-吡啶-1-(4-嗎福林-4-基-環己基)-1-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺而合成。

MS (ESI) m/e 582 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.34 (t, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.66 (m, 6H), 3.39 (q, 2H), 2.17 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.07 (t, 3H)。

實例 238

5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺

此所欲化合物係藉由以 A. F. Burchat 等人於「Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690」中所描述方式製備之3-吡啶-1-(4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-胺取代實例 210B 中之3-吡啶-1-(4-氧基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺而合成。MS (ESI) m/e 538 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42, 8.41 (s, 1H), 7.67, 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.80, 4.67 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.25, 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.91-1.59 (m, 4H)。

實例 239

5-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-7-(4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺

此所欲化合物係藉由以 A. F. Burchat 等人於「Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690」中所描述方式製備之 3-吡啶-1-(4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-胺取代實例 93B 中之反-3-吡啶-1-(4-嗎福林-4-基-環己基)-1-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺而合成。MS (ESI) m/e 554 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41, 8.40 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.80, 4.67 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.24, 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.91-1.59 (m, 4H)。

實例 240

7-第三丁基-5-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺

此所欲化合物係藉由以美國專利申請案「US20060025383」中所描述方式製備之 7-第三丁基-5-吡啶-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺取代實例 210B 中之 3-吡啶-1-(4-氧基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺而合成。MS (ESI) m/e 414 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 1.76 (s, 9H)。

實例 241

7-第三丁基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺

此所欲化合物係藉由以美國專利申請案「US20060025383」中所描述方式製備之7-第三丁基-5-吡啶-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺取代實例 93B 中之反-3-吡啶-1-(4-嗎福林-4-基-環己基)-1-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺而合成。MS (ESI) m/e 430 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 1.77 (s, 9H)。

實例 242

3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-嗎福林-4-基-甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲化合物係藉由以實例 48B 取代實例 210B 中之3-吡啶-1-(4-氧基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺而合成。MS (ESI) m/e 534 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (bs, 1H), 8.41 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

實例 243

(反)-4-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)苯甲酸

此所欲化合物係藉由以4-胺基苯甲酸取代實例210C中之3-胺基苯甲醇而合成，較早沖提出之非對映異構體係經分離。MS: ESI(+) m/e 576.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 574.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.39 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65-7.71(m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.62-6.65 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 4.78 (br. 1H), 3.46 (m, 1H), 2.10- 2.28 (m, 4H), 1.97-2.08 (m, 2H), 1.39-1.55 (m, 2H)。

實例 244

(順)-4-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)苯甲酸

此所欲化合物係實例243中較慢沖提出之非對映異構體。MS: ESI(+) m/e 576.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 574.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.40 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65-7.70(m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.62-6.69 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 4.85 (br. 1H), 3.67 (m, 1H), 2.24-2.41 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 4H)。

實例 245

3-(2-(2-氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎福林-4-基-甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲化合物係依照實例48所描述之方式、以2-氯苯基乙醛取代實例48D中之苯乙醛而製備。MS (ESI) m/e 551(M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (bs, 1H),

8.41 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.18 (m, 2H)。

實例 246

3-(2-(2-甲基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎福林-4-基-甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲化合物係依照實例48所描述之方式、以3-甲基苯基乙醛取代實例48D中之苯乙醛而製備。MS (ESI) m/e 531 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.24(m, 3H), 7.14 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

實例 247

3-(2-(2-溴苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎福林-4-基-甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲化合物係依照實例48所描述之方式、以2-溴苯乙醛取代實例48D中之苯乙醛而製備。MS (ESI) m/e 597 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.32(m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

實例 248

3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎福林-4-基-甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲化合物係依照實例48所描述之方式、以2-甲氧基苯乙醛取代實例48D中之苯乙醛而製備。MS (ESI) m/e 547 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

實例249

(反)-4-(4-{4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基}六氫吡啶-1-基)-2-甲基丁-2-醇

此所欲化合物係依照實例31所描述之方式、以1-(3-羥基-3-甲基丁基)六氫吡啶取代實例31C中之3-羥基吡咯啶而製備之較快沖提出之非對映異構體。MS (ESI) m/e 594 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.42-7.34 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.56-3.36 (m, 4H), 3.11-2.97 (m, 6H), 2.10 (m, 6H), 1.69 (m, 4H), 1.15 (s, 6H)。

實例250

(順)-4-(4-{4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基}六氫吡啶-1-基)-2-甲基丁-2-醇

此所欲化合物係依照實例31所描述之方式、以1-(3-羥基-3-甲基丁基)六氫吡咩取代實例31C中之3-羥基吡咯啉而製備之較慢沖提出之非對映異構體。MS (ESI) m/e 594 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 4.92 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.56 (m, 5H), 3.14 (m, 5H), 2.35 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.87 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.13 (s, 6H)。

實例 251

(順)-3-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)丙-1-醇

此所欲化合物係實例252中較慢沖提出之非對映異構體。MS: ESI(+) m/e 514.3 ($M+H$)⁺; ESI(-) m/e 512.4 ($M-H$); ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 8.32 (s, 1H), 8.30 (br. 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.91 (br. 1H), 3.49 (t, 1H), 3.29 (br. 1H), 3.03 (br. 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 2H)。

實例 252

(反)-3-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)丙-1-醇

此所欲化合物係藉由以3-胺基-1-丙醇取代實例210C中之3-胺基苯甲醇而製備，較早沖提出之非對映異構體係經單

離。MS: ESI(+) m/e 514.3 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 512.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.38 (br. 1H), 8.30 (s, 1H) 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.73 (br. 1H), 3.51 (t, 1H), 3.24 (br. 1H), 3.03 (br. 2H), 2.18-2.20 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 3H), 1.90-2.01 (br. 1H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.53-1.67 (br. m., 2H)。

實例 253

2-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)乙醇

此所欲化合物係藉由以2-胺基-1-乙醇取代實例210C中之3-胺基苯甲醇而製備。MS: ESI(+) m/e 500.3 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 498.3 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.50 (br. 1H), 8.40 (br. 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.32-7.49 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.91 (br. 0.5H), 4.71 (br. 0.5H), 3.28 (br. 1H), 3.05 (br. 2H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.89-2.12 (m, 6H), 1.56-1.70 (br. m., 2H)。

實例 254

2-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)乙氧基}乙醇

此所欲化合物係藉由以2-(2-胺基乙氧基)乙醇取代實例

210C 中之 3-胺基苯甲醇而製備。MS: ESI(+) m/e 544.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 542.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.50 (br. 0.7H), 8.40 (br. 0.3H), 8.32 (s, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.91 (br. 0.3H), 4.71 (br. 0.7H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 4H), 3.14-3.34 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 1H), 1.88-2.15 (m, 6H), 1.41-1.72 (br. m., 2H)。

實例 255

(順)-(2R)-3-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)丙-1,2-二醇

此所欲化合物係藉由以 S-(-)-3-胺基-1,2-丙二醇取代實例 210C 中之 3-胺基苯甲醇而製備。MS: ESI(+) m/e 530.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 528.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.40 (br. 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.90 (br. 1H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.07-3.19 (br. 1H), 2.77-2.90 (br. 1H), 2.30-2.46 (br. 2H), 1.87-2.14 (m, 6H)。

實例 256

(反)-(2R)-3-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)丙-1,2-二醇

此所欲化合物係實例255C中較慢沖提出之非對映異構體。MS：ESI(+) m/e 530.4 (M+H)⁺；ESI(-) m/e 528.4 (M-H)；¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.47 (br. 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.70 (br. 1H), 3.80 (br. 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.19-3.29 (br. 1H), 3.06-3.17 (br. 1H), 2.81-2.94 (br. 1H), 2.14-2.30 (br. 2H), 1.89-2.13 (m, 5H), 1.54-1.77 (br.m., 2H)。

實例257

2,2'-(4-(4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜吡二基(azandiyl))二乙醇

此所欲化合物係藉由以二乙胺取代實例210C中之3-胺基苯甲醇而製備。MS: ESI(+) m/e 544.4 (M+H)⁺；ESI(-) m/e 542.4 (M-H)；¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.68-8.83 (br. 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (br., 0.6H), 4.91 (br. 0.4H), 3.76-3.80 (m, 4H), 3.28-3.36 (m, 4H), 1.81-2.35 (m, 8H)。

實例258

(順)-N-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)-β-苯胺

此所欲化合物係藉由以β-苯胺取代實例210C中之3-胺基

苯甲醇而製備。MS: ESI(+) m/e 528.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 526.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.34 (br. 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.90 (br. 1H), 3.15-3.24 (br. 3H), 2.64 (t, 2H), 2.24-2.39 (m, 2H), 1.88-2.08 (m, 6H)。

實例 259

(反)-N-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)-β-苯胺

此所欲化合物係實例 258 中較慢沖提出之非對映異構體。MS: ESI(+) m/e 528.3 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 526.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.45 (br. 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.66-4.71 (br. 1H), 3.14-3.29 (br. 3H), 2.67 (t, 2H), 1.91-2.33 (m, 6H), 1.54-1.69 (m, 2H)。

實例 260

(反)-4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己醇

於實例 339C 中，於(0.13 克，0.28 毫莫耳)於 MeOH/AcOH (9/1 v/v)之 0.2 M 溶液中添加 NaCNBH₃(0.035 克，0.558 毫莫耳)。將此溶液於室溫下攪拌 1.5 小時，以 CH₂Cl₂ 稀釋，並

且以飽和 NaHCO_3 水溶液清洗。將有機層於 MgSO_4 上乾燥，過濾，於真空中還原及藉由逆相 HPLC 純化。MS (ESI) m/e 470 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.06-1.91(m, 6H), 1.42 (m, 2H)。

實例 261

N-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)-L-苯胺

此所欲化合物係藉由以 L-苯胺取代實例 210C 中之 3-胺基苯甲醇而製備。MS: ESI(+) m/e 528.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ESI(-) m/e 526.4 ($\text{M}-\text{H}$); ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.93 (br. 1H), 8.81 (br. 1H), 8.34 (br. 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.89 (br. 0.4H), 4.69 (m, 0.6H), 4.17 (m, 1H), 3.30 (br. 2H), 2.35- 2.46 (br.m., 1H), 1.90-2.28 (m, 6H), 1.67-1.77 (br.m., 1H), 1.47 (m, 3H)。

實例 262

(順)-N-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)-D-苯胺

此所欲化合物係藉由以 D-苯胺取代實例 210C 中之 3-胺基苯甲醇而製備。較早沖提出之非對映異構體係經單離。MS: ESI(+) m/e 528.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ESI(-) m/e 526.4 ($\text{M}-\text{H}$); ^1H

NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.82 (br. 2H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.89 (br. 1H), 4.16 (m, 1H), 3.31 (br. 2H), 2.33- 2.47 (br.m., 2H), 1.90-2.09 (m, 6H), 1.46 (d, 3H)。

實例 263

(反)-N-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)-D-苯胺

此所欲化合物係實例 258 中較慢沖提出之非對映異構體。MS: ESI(+) m/e 528.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 526.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.92 (br. 2H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.69 (br. 1H), 4.18 (m, 1H), 1.89-2.27(m, 8H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.48 (d, 3H)。

實例 264

N-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)-N-甲基甘胺酸

此所欲化合物係藉由以肌胺酸取代實例 210C 中之 3-胺基苯甲醇而製備。MS: ESI(+) m/e 528.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 526.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.63 (br. 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.21-7.28 (m,

1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.00 (br. 0.4H), 4.78 (m, 0.6H), 4.15 (m, 1H), 3.49 (br. 2H), 2.85 (s, includes 2.82, s., 3H), 2.30- 2.38 (br.m., 1H), 2.06-2.22 (m, 4H), 1.91-2.04 (m, 2H), 1.76-1.90 (br.m., 1H)。

實例 265

(反)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基環己基)-3-(2-噻吩-2-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 265A

4-(4-胺基-3-(2-噻吩-2-基甲基)-1H-苯并(d)咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己酮

將實例 31A(0.88克，2.4毫莫耳)、2-(噻吩-2-基)乙醯醛(0.32克，2.5毫莫耳)及 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (7.2毫升，7.2毫莫耳)於 EtOH (8毫升)中之漿液置於微波反應器中，並加熱至 130°C 20分鐘，藉由添加 5 M NH_4OH 使反應驟冷，以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{IPA}$ (4/1 v/v)稀釋。將所得各層分離，及將有機物於 MgSO_4 上乾燥，過濾，於真空中還原，以獲得呈褐色固體之所欲產物(0.2克，20%產率)。

實例 265B

在實例 265A(0.22克，0.5毫莫耳)及 1-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶(0.39克，2.48毫莫耳)於 MeOH/AcOH (9/1 v/v)之 0.3 M 溶液之混合物中，添加 NaCNBH_3 (0.094克，1.5毫莫耳)。將此反應加熱至 80°C，加熱 2小時之後，使反應冷卻至室溫，藉由逆相 HPLC 直接純化，使用下列之管柱條件：0.15%TFA 於 CH_3CN 中 / 0.15% 於水中，以提供 55毫克之所欲

物質。(ESI(+)) m/e 586 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.32 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.05 (dd, 1H); 4.76 (m, 2H); 4.66 (s, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.01 (bm, 3H); 2.11 (bm, 5H); 1.89-1.82 (m, 2H); 1.75-1.65 (m, 2H)。

實例 266

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1'-(3-甲氧基丙基)-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 266A

呈褐色固體之標題化合物係根據如實例 139B 所描述之方式，以實例 210A 取代實例 139A、然於正常相矽膠上進行純化而製備。MS (ESI+) m/e 525 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 523 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.45 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.33 (m, 6H), 4.90 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (m, 2H)。

實例 266B

3-(2-苄基-1H-苯并(d)咪唑-6-基)-1-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

呈褐色固體之標題化合物係根據如實例 201C 所描述之方式，以實例 266A 取代實例 201A 而製備。MS (ESI+) m/e 425 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 423 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.78 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.33 (m, 1H),

5.09 (m, 1H), 4.87 (vbr s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.15 (m, 2H)。

實例 266C

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1'-(3-甲氧基丙基)-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

呈褐色固體之標題化合物係根據如實例 201D 所描述之方式，以實例 266B 取代實例 201C 而製備。MS (ESI+) m/e 580 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 578 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.40 (vbr s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 2.28 (m, 6H), 1.90 (m, 6H)。

實例 267

(順)-2-{4-(4-(4-胺基-3-{1-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1H-吡啶-5-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)六氫吡啶-1-基}乙醇

實例 267A

此所欲化合物係藉由以 2-(二氟甲氧基)苄基溴取代實例 210A 中之 2-氟苄基溴而合成。

實例 267B

此所欲化合物係藉由以實例 267A 取代實例 210B 中之實例 210A 而合成。

實例 267C

於室溫下，將實例267B (75毫克，0.15毫莫耳)溶解於3毫升之甲醇及0.3毫升之乙酸中，添加1-(2-羥乙基)六氫吡啶(184升，1.5毫莫耳)，並且攪拌額外的30分鐘。添加(聚苯乙烯基甲基)三甲基銨氰硼水合物(cyanoborohydride)(4.2毫莫耳/克，180毫克，0.75毫莫耳)，將混合物攪拌16小時。待不溶性物質移除之後，將過濾液於真空中濃縮，殘餘物藉由HPLC純化。較早沖提出之非對映異構體係經單離，獲得19毫克之標題化合物。MS: ESI(+) m/e 617.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.32 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.57-7.61 (m., 2H), 7.35-7.43 (m., 2H), 7.25 (dd., 1H), 7.16 (dt., 1H), 6.93 (dd., 1H), 6.64 (d., 1H), 5.52 (s., 1H), 4.91 (m., 1H), 3.69 (t, 2H), 3.42-3.59 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 4H), 2.26-2.40 (m., 2H), 2.00-2.14 (m, 2H), 1.75-1.93 (m, 2H)。

實例268

(反)-2-{4-(4-(4-胺基-3-{1-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)六氫吡啶-1-基}乙醇

此所欲產物係實例267中較慢沖提出之非對映異構體。MS: ESI(+) m/e 617.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 615.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.55-7.62 (m., 2H), 7.34-7.43 (m., 2H), 7.26 (d., 1H), 7.16 (dt., 1H), 6.96 (dd., 1H), 6.64 (d., 1H), 5.51 (s., 1H), 4.75 (m., 1H), 3.72 (t, 2H), 3.42-3.59 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 4H),

2.04-2.20 (m, 6H), 1.60-1.78 (m, 2H)。

實例 269

(順)-3-{4-(4-(4-胺基-3-{1-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)六氫吡啶-1-基}丙-1-醇

此所欲化合物係藉由以1-(3-羥丙基)六氫吡啶取代實例268C中之羥乙基六氫吡啶而合成，較早沖提出之非對映異構體係經單離。MS: ESI(+) m/e 631.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.32 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.57-7.61 (m., 2H), 7.35-7.43 (m., 2H), 7.26 (dd., 1H), 7.16 (dt., 1H), 6.95 (dd., 1H), 6.64 (d., 1H), 5.52 (s., 1H), 4.91 (m., 1H), 3.42-3.57 (m., 4H, includes 3.47, t, 2H), 3.00-3.20 (m, 4H), 2.26-2.40 (m., 2H), 2.00-2.14 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 4H)。

實例 270

(反)-3-{4-(4-(4-胺基-3-{1-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)六氫吡啶-1-基}丙-1-醇

此所欲產物係實例269中較慢沖提出之非對映異構體。MS: ESI(+) m/e 631.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 629.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.55-7.62 (m., 2H), 7.34-7.42 (m., 2H), 7.26 (d., 1H), 7.16 (dt., 1H), 6.96 (dd., 1H), 6.64 (d., 1H), 5.51 (s., 1H), 4.75 (m., 1H), 3.49 (t, 2H), 3.42-3.59 (m, 4H), 2.93-3.20 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 6H), 1.60-1.82 (m, 4H)。

實例 271

3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-嗎福林-4-基甲基))苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲化合物係依照實例 48 所描述之方式、以 2,6-二氟苯乙醛取代實例 48D 中之苯乙醛而製備。MS (ESI) m/e 553 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (bs, 1H), 8.41 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.16 (m, 2H)。

實例 272

2-{4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1,4'-雙六氫吡啶-1'-基}乙醇

呈黃橙色固體之標題化合物係根據如實例 266 所描述之方式，以 1-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-酮取代實例 266C 中之 1-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-4-酮而製備。MS (ESI+) m/e 552 ($M+H$)⁺; (ESI(-)) m/e 550 ($M-H$)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.79 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.73 (m, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.45 (vbr s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.26 (m, 4H), 2.00 (m, 2H)。

實例 273

3-{4-(4-胺基-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-1,4'-雙六氫吡啶-1'-基}丙-1-醇

呈黃色固體之標題化合物係根據如實例266所描述之方式，以1-(3-羥丙基)六氫吡啶-4-酮取代實例266C中之1-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-4-酮而製備。MS (ESI+) m/e 566 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 564 (M-H)⁻; NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.80 (vbr s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.65 (m, 6H), 3.49 (m, 3H), 3.39 (vbr s, 1H), 3.13 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。

實例 274

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1'-(2-甲氧基乙基)-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

呈泛白色固體之標題化合物係根據如實例266所描述之方式，以1-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-酮取代實例266C中之1-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-4-酮而製備。MS (ESI+) m/e 566 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 564 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.82 (br s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.66 (m, 6H), 3.46 (vbr s, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 1.98 (m, 2H)。

實例 275

2-(4-{4-胺基-3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}-1,4'-雙六氫吡啶-1'-基)乙醇

呈褐色固體之標題化合物係根據如實例201所描述之方式，以1-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-酮取代實例201D中之1-甲基六氫吡啶-4-酮而製備。MS (ESI+) m/e 585 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 583 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.74 (br s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 3.16 (m 2H), 3.03 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.00 (m, 2H)。

實例276

3-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-(2-甲氧基乙基)-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

呈褐色固體之標題化合物係根據如實例201所描述之方式，以1-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-酮取代實例201D中之1-甲基六氫吡啶-4-酮而製備。MS (ESI+) m/e 599 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 597 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.80 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.49 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (m 2H), 3.02 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 1.98 (m, 2H)。

實例277

3-(1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(4-吡啶-2-基六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係藉由以1-(2-吡啶)六氫吡啶取代實例210C中之3-胺基苯甲醇而製備。MS ((+)-ESI) 602.4 m/z (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.23 (s, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.66-7.09 (m, 8 H), 6.80 (m, 1 H), 6.62 (m, 2 H), 4.84-4.65 (m, 1 H), 3.48 (bs, 4 H), 2.70 - 2.60 (m, 3 H), 2.32-1.52 (m, 10 H)。

實例278

(反)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-吡啶-2-基六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲化合物係藉由以1-(2-吡啶基)六氫吡啶取代實例31C中之3-羥基吡咯啶而製備，較快沖提出之非對映異構體係經單離。MS ((+)-ESI) 585.4 m/z (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.23 (s, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 7.71-7.23 (m, 11 H), 6.81 (m, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.46 (m, 4 H), 2.63 (m, 4 H), 2.09-1.99 (m, 6 H), 1.53 (m, 2 H)。

實例279

(順)-3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-吡啶-2-基六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此係實例278中較慢沖提出之非對映異構體。MS ((+)-ESI) 585.4 m/z (M + 25 H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.24 (s, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 7.82 - 7.55 (m, 11 H), 6.79 (m,

1 H), 6.61 (m, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.21 (s, 2H), 3.51 (m, 4 H), 2.58 (m, 4 H), 2.31 (m, 3 H), 2.09 (m, 2 H), 1.82 - 1.58 (m, 4 H)。

實例 280

(反)-1-(4-嗎福林-4-基環己基)-3-(2-吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 280A

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基(dioxaborolan-2-yl)苯-1,2-二胺

將實例 2A (5 克, 18.5 毫莫耳)溶解於 100 毫升之 EtOAc 中, 並以 10% Pd/C (2 克, 1.89 毫莫耳)處理。將混合物置入 Parr 氫化裝置中, 於 60 psi 之 H_2 中於室溫下 18 小時。將反應物過濾, 並於真空中還原, 產物以 Et_2O /己烷滴定, 繼續以下反應而毋需進一步純化。

實例 280B

於室溫下, 將 2-(吡啶-2-基)乙酸氫氯酸鹽(0.81 克, 4.7 毫莫耳)混漿於 THF(7 毫升)中, 並添加 Et_3N (0.47 毫升, 4.7 毫莫耳)。10 分鐘之後, 添加 CDI(0.7 克, 4.48 毫莫耳), 然後將混合物加熱至 $50^\circ C$ 。30 分鐘之後, 添加實例 280A (1 克, 4.2 毫莫耳), 並使反應於 $50^\circ C$ 下攪拌 1 小時。使反應冷卻, 以水使反應驟冷, 並以 EtOAc 稀釋。將有機物分離, 並以 EtOAc 萃取有機物(2x30 毫升)。將有機物倒出(pooled), 於 $MgSO_4$ 上乾燥, 過濾, 並於真空中於矽石上還原。反應物以 Intelliflash-280 純化系統(己烷/EtOAc)純化, 以提供所

欲醃胺產物之混合物。

實例 280C

於 3-吡啶-1-(4-嗎福林-4-基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.27克，0.63毫莫耳，以如 WO 2005/074603 中所描述方式製備)、實例 280B (0.45克，1.27毫莫耳)、二氯(1,1'-雙(二苯基膦)二(環戊二烯)亞鐵)鈹(II)二氯甲烷加成物(0.22克，0.03毫莫耳)於 0.3 M DME/水(2/1, v/v)中之漿液中，添加 2 M Na₂CO₃水溶液(0.63毫升，1.27毫莫耳)。使反應於微波反應器中於 130°C 下加熱 20 分鐘。使反應於矽藻土上過濾，並以 CH₂Cl₂清洗濾墊(pad)。將濾液於 MgSO₄上乾燥，過濾，於真空中於矽石上還原。反應物以 Intelliflash-280 純化系統(CH₂Cl₂/MeOH)純化，以提供所欲醃胺產物之混合物。

實例 280D

將實例 280C (0.25克，0.47毫莫耳)混漿於 AcOH(2毫升)中，並加熱至 100°C 1.5 小時。將內含物冷卻至室溫，以 CH₂Cl₂/IPA (4/1)稀釋，並且以飽和 NaHCO₃水溶液清洗。將有機物分離，於 MgSO₄上乾燥，過濾，於真空中還原。此物質係藉由逆相 HPLC 純化，使用下列之管柱條件：0.15%TFA 於 CH₃CN 中 / 0.15% 於水中，以提供所欲產物。
(ESI(+)) m/e 510 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.49 (s, 1H); 8.53-8.51 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.80-7.75 (m, 2H); 7.68-7.75 (m, 1H); 7.45-7.40 (m, 3H); 7.30-7.26 (m, 1H); 4.70-4.60 (m, 1H); 4.39 (s, 2H); 5.39-3.56 (m,

5H); 2.41-2.31 (m, 2H); 2.08-1.96 (m, 8H); 1.53-1.40 (m, 3H)。

實例 281

3-(2-苄基-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(1'-異丁基-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

呈白色固體之標題化合物係根據如實例 266 所描述之方式，以 1-異丁基-六氫吡啶-4-酮取代實例 266C 中之 1-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-4-酮而製備。MS (ESI+) m/e 564 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 562 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.85 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.83 (vbr s, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 0.97 (d, 6H)。

實例 282

(反)-1-(4-嗎福林-4-基環己基)-3-(2-吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 282A

此所欲產物係藉由以 2-(吡啶-3-基)乙酸氫氯酸鹽取代實例 280B 中之 2-(吡啶-2-基)乙酸氫氯酸鹽而製備。

實例 282B

此所欲產物係藉由以實例 282A 取代實例 280C 中之實例 280B 而製備。

實例 282D

此所欲產物係藉由以實例 282B 取代實例 280C 中之實例 280D 而製備。ESI(+) m/e 510 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.84 (bs, 1H); 8.77 (m, 1H); 8.66-8.64 (m, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.07-8.04 (m, 1H); 7.87-7.81 (m, 2H); 7.66-7.60 (m, 2H); 4.85-4.74 (m, 1H); 4.57 (s, 2H); 4.06-4.02 (m, 2H); 3.75-3.67 (t, 2H); 3.48-3.38 (m, 3H); 3.22-3.11 (m, 2H); 2.30-2.20 (m, 2H); 2.16-2.07 (m, 2H); 1.83-1.70 (m, 2H)。

實例 283

(順)-1-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-3-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)環丁基)咪唑并(1,5-a)吡啶-8-胺

實例 283A

(3-氯吡啶-2-基)甲烷胺二氫氯酸鹽

於(3-氯吡啶-2-基)甲醇 (B. Klein et al. J. Org. Chem. 1963, 28, 1682)、酞醯亞胺(13.1克, 89.7毫莫耳)及三苯基膦(23.78克, 90.8毫莫耳)於THF(350毫升)中之溶液中, 添加DIAD(17.8毫升, 90.8毫莫耳), 並將反應於環境溫度下攪拌 16 小時。將混合物藉由旋轉蒸發法濃縮。於CH₂Cl₂(300毫升)及甲醇(450毫升)中, 將中間物 2-((3-氯吡啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮萃取出來, 並且於環境溫度下以無水肼(6.0毫升, 190毫莫耳)處理 18 小時。將混合物過濾, 並且丟棄沉澱物。濾液藉由旋轉蒸發法濃縮, 於EtOAc中萃取, 並且再過濾。濾液濃縮至乾燥, 溶解於 600 毫升之EtOAc中, 然後以 40 毫升於二噁烷中之 4 N HCl

處理。收集經沉澱之固體，以乙醚清洗，並且於真空中乾燥，以提供12.53克之褐色固體。

實例 283B

N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-3-伸甲基環丁烷羧醯胺

將於CH₂Cl₂(300毫升)中之EDCI(13.47克，70毫莫耳)、DMAP(1.19克，9.8毫莫耳)及實例 283A (12.5克，58毫莫耳)以乙基二異丙胺(20毫升，170毫莫耳)及3-伸甲基環丁烷羧酸(Caserio et al. J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 5507)(6.59毫升，59毫莫耳)處理。8小時之後，添加額外的2.88克之EDCI，將混合物於環境溫度下攪拌16小時。使混合物藉由旋轉蒸發法濃縮，以EtOAc(600毫升)稀釋，然後依序以水(2X)、NaHCO₃水溶液(2X)及硼烷(borane)(2X)清洗，及乾燥(Na₂SO₄)。溶劑移除後獲得一紅棕色之油，其藉由在矽膠上以EtOAc/己烷沖提而進行管柱層析而予純化，提供6.55克之產物。

實例 283C

8-氯-3-(3-伸甲基環丁基)咪唑并(1,5-a)吡啶

將於乙腈(130毫升)中之實例 283B (6.55克，27.6毫莫耳)以DMF(0.3毫升)及POCl₃(13毫升，138毫莫耳)處理，將混合物於55°C之油浴中攪拌30分鐘。使混合物冷卻，並藉由旋轉蒸發法濃縮。殘餘物以Na₂CO₃水溶液處理，然後以CH₂Cl₂萃取2次。將合併的有機物清洗及乾燥(Na₂SO₄)。使粗製產物吸附於矽藻土上，並在矽膠上以0-50% EtOAc/己烷沖提而進行層析，提供呈泛白色固體之產物(4.36

克)。

實例 283D

3-(8-氯咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)-1-(羥甲基)環丁醇

將於 THF(25 毫升)中之實例 283C (4.36 克, 19.8 毫莫耳)以 NMMO(4.8 毫升, 20 毫莫耳)及鐵酸鉀二水合物(0.290 克, 0.87 毫莫耳)處理, 並將混合物於環境溫度下劇烈攪拌 24 小時。添加亞硫酸鈉(11.5 克), 並將混合物劇烈攪拌 30 分鐘, 然後藉由旋轉蒸發法濃縮。將殘餘物分配於 EtOAc(400 毫升)及水(250 毫升)中。將有機物以礬烷清洗。將合併的水性清洗物再以 4 x 100 毫升之 EtOAc 萃取, 然後將合併的 EtOAc 層於 Na₂SO₄ 上乾燥。移除溶劑後提供呈白色發泡體之產物(2.55 克)。

實例 283E

3-(8-氯-1-吡啶咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)-1-(羥甲基)環丁醇

將於 DMF(25 毫升)中之實例 283D (2.55 克, 10.1 毫莫耳)及 N-吡啶琥珀鹽亞胺(2.87 克, 12.8 毫莫耳)於 60°C 下攪拌 4.5 小時。將混合物真空乾燥, 並且使殘餘物吸附於矽藻土上, 並以 0-5% CH₃OH/CH₂Cl₂ 沖提, 在矽膠上進行層析, 以提供呈淡棕色膠之產物(3.60 克)。

實例 283F

3-(8-氯-1-吡啶咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)-1-(羥甲基)環丁酮

將於 THF(100 毫升)及水(25 毫升)中之實例 283E (3.60

克，9.5毫莫耳)之溶液於冰浴中冷卻至0℃，並以過碘酸鈉(sodium periodate)(2.42克，11.3毫莫耳)處理。移除冰浴，將混合物攪拌3.5小時。將混合物以EtOAc(200毫升)稀釋，以硼烷(3x)清洗，然後乾燥(MgSO₄)。移除溶劑並於真空中乾燥後提供呈褐色固體之產物(2.68克)。

實例 283G

8-氯-1-吡啶-3-((1s,3s)-3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)環丁基)咪唑并(1,5-a)吡啶

將於1,2-二氯甲烷(0.90毫升，8.1毫莫耳)及NaBH(OAc)₃(3.34克，15.8毫莫耳)中之實例283F(2.68克，7.7毫莫耳)於環境溫度下攪拌4小時，將混合物藉由旋轉蒸發法濃縮。然後將殘餘物分配於CH₂Cl₂及NaHCO₃水溶液中。將有機物以硼烷清洗，並於Na₂SO₄上乾燥。移除溶劑後提供呈淡黃色固體之產物(2.94克)。

實例 283H

1-吡啶-3-((1s,3s)-3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)環丁基)咪唑并(1,5-a)吡啶-8-胺

於壓力彈(pressure bomb)中饋入實例283G(2.94克，6.8毫莫耳)、於異丙醇中之2 N氨水(50毫升)及無水氨水(20毫升)，並且於110℃下加熱48小時。移除溶劑後，殘餘物藉由以7%之經氨水飽和之甲醇/CH₂Cl₂之混合物沖提、在矽膠上進行層析而純化，提供呈黃色固體之產物(1.85克)。

實例 283I

(順)-1-(1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-5-基)-3-(3-(4-甲基六氫

吡啶-1-基)環丁基)咪唑并(1,5-a)吡啶-8-胺

於微波反應容器中，添加實例 283H(0.049 克，0.12 毫莫耳)、實例 93(0.096 克，0.26 毫莫耳)、 K_2CO_3 (0.078 克，0.56 毫莫耳)、 $Pb(PPh_3)_4$ (0.015 克，0.012 毫莫耳)及 2:1 之 DME:H₂O(2 毫升:1 毫升)。將反應容器封閉，於由 Personal Chemistry Smith 合成器所控制之溫度下加熱且須於 150°C 之目標溫度下加熱 20 分鐘。將反應混合物以 EtOH 稀釋，及將有機物依序以 Na₂CO₃ 水溶液(2x)及硼烷清洗，然後於 MgSO₄ 上乾燥。於減壓下將溶劑移除，殘餘物藉由使用 CH₃CN/水/0.15%TFA 進行之逆相 HPLC 而純化，提供呈白色固體之標題化合物之 TFA 鹽(0.040 克)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.54 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.34 (td, 1H); 7.26 (td, 1H); 7.07 (d, 1H), 6.81 (d, 1H); 6.66 (d, 1H); 5.60 (s, 2H); 3.80-3.60 (m, 8H); 3.46 (m, 1H); 3.00 (m, 1H); 2.76 (s, 3H); 2.65-2.58 (m, 2H); 2.29-2.25 (m, 2H)。

實例 284

(順)-1-(2-苄基-1H-吡啶-5-基)-3-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)環丁基)咪唑并(1,5-a)吡啶-8-胺

此所欲化合物係藉由以實例 206C 取代實例 283I 中之實例 93A 而製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.34 (s, 2H); 7.32 (m, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.23 (m, 1H), 7.06 (d, 1H); 6.28 (s, 1H); 4.11 (s, 2H); 3.80-3.60 (m, 8H); 3.46 (m, 1H);

3.00 (m, 1H); 2.76 (s, 3H); 2.65-2.58 (m, 2H); 2.29-2.25 (m, 2H)。

實例 285

(順)-1-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)環丁基)咪唑并(1,5-a)吡啶-8-胺

此所欲化合物係藉由以實例 188C 取代實例 283I 中之實例 93A 而製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.45-7.36 (m, 4H); 7.32 (m, 1H); 7.13 (d, 1H); 4.11 (s, 2H); 3.80-3.60 (m, 8H); 3.46 (m, 1H); 3.00 (m, 1H); 2.77 (s, 3H); 2.65-2.58 (m, 2H); 2.29-2.25 (m, 2H)。

實例 286

(反)-1-(4-嗎福林-4-基環己基)-3-(2-噻吩-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 286A

於實例 7A (2.9 克, 6.62 毫莫耳)於 THF/MeOH(30 毫升/30 毫升)之漿液中, 添加 Pd/C (0.6 克, 0.05 重量%之 Pd)。將樣本以 H₂ 清洗(purged), 然後淨空(evacuated)(3 次)。將反應物置入 Parr 氫化器中, 於 60 psi 之 H₂ 中持續 18 小時。將反應物於 Teflon 過濾器中過濾, 並以 THF 清洗。將有機清洗物合併, 於真空中於矽石上還原。以 Intelliflash-280 純化系統(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)純化後, 提供呈褐色固體之所欲中間物(2 克, 產率 75%)。

實例 286B

將 2-(噻吩-3-基甲基)乙酸 (0.057 克, 0.4 毫莫耳) 及 CDI (0.062 克, 0.38 毫莫耳) 溶解於 1 毫升之 NMP 中, 然後使反應立刻溫熱至 50°C 30 分鐘。添加實例 286A (0.15 克, 0.36 毫莫耳), 並將反應於 50°C 下攪拌 1.5 小時。於粗製反應混合物中添加 AcOH (1 毫升), 然後使加熱至 90°C 12 小時。將反應冷卻至室溫, 以 CH₂Cl₂/IPA (4/1 v/v) 稀釋, 藉由添加 1 M NaOH 使反應驟冷。將所得各層分離, 及將水層以 CH₂Cl₂/IPA (2 x 25 毫升) 萃取。將有機物倒出, 於 MgSO₄ 上乾燥, 過濾, 並於真空中還原。該粗製反應混合物藉由逆相 HPLC 純化, 使用下列之管柱條件: 0.15% TFA 於 CH₃CN 中 / 0.15% 於水中, 以提供所欲產物。ESI(+) m/e 515 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.42 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.73-7.68 (m, 1H); 7.67-7.60 (m, 1H); 7.51-7.49 (m, 1H); 7.44-7.41 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.11 (dd, 1H); 4.65 (m, 1H); 4.22 (s, 2H); 3.59-3.56 (m, 5H); 2.40-2.32 (bm, 1H); 2.08-1.96 (m, 8H); 1.53-1.41 (m, 3H)。

實例 287

(反)-3-(2-(1,3-苯并二噁唑-5-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-嗎福林-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係藉由以 2-(苯并(d)(1,3)二噁唑-5-基)乙酸取代實例 286B 中之 2-(噻吩-3-基甲基)乙酸而製備。(ESI(+)) m/e 553 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.38 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.68-7.64 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 6.93 (m, 1H); 6.88-6.83 (m, 3H); 5.98 (s, 2H); 4.65 (m, 1H);

2.48 (s, 2H); 3.58 (m, 5H); 2.41-2.29 (m, 2H); 2.08-1.93 (m, 8H); 1.53-1.40 (m, 3H)。

實例 288

(反)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係藉由以1-溴-3-甲氧基丙烷取代實例318D中之2-(2-乙氧基乙氧基)乙基溴而製備。MS: ESI(+) m/e 613.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.29 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (br.s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.74 (br. m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.39 (br.m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (br.m., 4H), 2.05-2.16 (m, 6H), 1.77-1.90 (br.m., 2H), 1.60-1.78 (br,m, 2H)。

實例 289

(順)-3-(2-(2-(氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 289A

將實例318A中生成之順式異構物(1.25克，2.38毫莫耳)、實例217C(1.0克，2.84毫莫耳)、碳酸鈉(0.5克，4.71毫莫耳)及肆(三苯基膦)鉀(82毫克，0.07毫莫耳)懸浮於30毫升之DME:水(1:1)中，將其於130℃微波20分鐘。待分配於乙酸乙酯及硼烷中之後，將乙酸乙酯層以硼烷清洗(3x)，乾燥，並藉由以7%於乙酸乙酯中之甲醇沖提以進行矽膠管柱層析而純化。

實例 289B

此所欲產物係藉由以實例 289A 取代實例 382C 中之實例 382B 而合成。MS: ESI(+) m/e 597.5 ($M+H$)⁺; ESI(-) m/e 595.5 ($M-H$); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.31 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (br.s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.91 (br. m, 1H), 4.15(s, 2H), 3.40-3.60 (br.m., 4H), 3.24 (s., 3H), 2.90-3.10 (m., 4H), 2.28-2.41 (m., 2H), 2.00-2.15 (m., 2H), 1.79-1.95 (m., 4H). 2.19- 2.07 (m, 6H), 1.79-1.64 (br, m, 2H)。

實例 290

(反)-4-(4-胺基-3-{2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并咪唑-5-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己酮

實例 290A

此所欲產物係藉由以 2-三氟甲氧基苄基乙腈取代實例 118B 中之苄基甲基乙腈而製備。

實例 290B

此所欲產物係藉由以實例 290A 取代實例 339B 中之實例 339A 而製備。

實例 290C

此所欲產物係藉由以實例 290C 取代實例 339C 中之實例 339B 而製備。

實例 290D

此所欲產物係藉由以實例 290C 取代實例 260 中之實例 339B 而製備。MS (ESI) m/e 524 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, 1H),

7.64 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 4.68 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.08-1.91(m, 6H), 1.42 (m, 2H)。

實例 291

(反)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-3-{2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并咪唑-5-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係藉由以實例 290C 取代實例 265B 中之實例 265A 而製備。MS (ESI) m/e 664 (M+H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.66 (m, 5H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.98 (m, 5H), 2.09 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)。

實例 292

(順)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-3-{2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-苯并咪唑-5-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此化合物係實例 291 中較慢沖提出之非對映異構體。MS (ESI) m/e 664 (M+H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 4.91 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.47 (m, 5H), 3.39 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.00 (m, 5H), 2.35 (m, 3H), 2.05 (m, 3H), 1.85 (m, 4H)。

實例 293

(反)-1-(嗎福林-4-基環己基)-3-(2-(2-萘基甲基)-1H-苯并

咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係藉由以2-萘-2-基)乙酸取代實例286B中之2-(噻吩-3-基甲基)乙酸而製備。ESI(+)) m/e 559 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.48 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.90-7.87 (m, 4H); 7.67-7.65 (m, 1H); 7.55-7.41 (m, 5H); 4.65 (m, 1H); 4.40 (s, 2H); 3.59-3.56 (m, 5H); 2.40-2.20 (m, 2H); 1.99-1.96 (m, 8H); 1.56-1.48 (m 2H)。

實例294

(反)-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例294A

此所欲產物係藉由以2,6-二氟苄基乙腈取代實例118B中之苄基甲基乙腈而製備。

實例294B

此所欲產物係藉由以實例294A取代實例339B中之實例339A而製備。

實例294C

此所欲產物係藉由以實例294B取代實例339C中之實例339B而製備。

實例294D

此所欲產物係藉由以實例294C取代實例265B中之實例265A而製備。MS (ESI) m/e 616 (M+H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, 1H),

7.54 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.42 (m, 5H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.98 (m, 5H), 2.10 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)。

實例 295

(順)-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)環己基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此化合物係實例 294 中較慢沖提出之非對映異構體。MS (ESI) m/e 616 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.70 (m, 5H), 3.37 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.00 (m, 5H), 2.34 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.86 (m, 5H)。

實例 296

(反)-2-({6-(4-胺基-1-(4-嗎福林-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)酚

此所欲產物係藉由以 2-(羥苄基)乙酸取代實例 286B 中之 2-(噻吩-3-基甲基)乙酸而製備。(ESI(+)) m/e 525 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.28 (s, 1H); 7.85-7.79 (m, 2H); 7.70-7.63 (m, 1H); 7.31-7.28 (m, 1H); 7.22-7.17 (m, 1H); 6.90-6.84 (m, 2H); 4.77 (m, 1H); 4.38 (s, 2H); 4.08-3.99 (m, 2H); 3.74-3.64 (m, 1H); 2.28-2.20 (m, 3H); 2.16-2.08 (m, 7H); 1.81-1.68 (m, 3H)。

實例 297

3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-((4-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 297A

此所欲產物係藉由以 1-(3-甲氧基丙基)六氫吡啶取代實例 48B 中之嗎福林而製備。

實例 297B

此所欲產物係藉由以實例 297A 取代實例 2B 中之(順)-4-(4-(4-胺基-3-(吡啶-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮而製備。

實例 297C

此所欲產物係藉由以實例 297B 取代實例 48C 及以 2-甲氧基苯乙醛取代實例 48D 中之苯乙醛而製備。MS (ESI) m/e 618 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.21(d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.39(m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (m, 8H), 1.85 (m, 2H)。

實例 298

1-(4-((4-(2-(1,3-苯并二噁唑-2-基)乙基)六氫吡啶-1-基)苄基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 298A

此所欲產物係藉由以 1-(2-(1,3-苯并二噁啉-2-基)乙基)

六氫吡啶取代實例48B中之嗎福林而製備。

實例298B

此所欲產物係藉由以實例298A取代實例2B中之順4-(4-(4-胺基-3-吡啶-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮而製備。

實例298C

此所欲產物係藉由以實例298B取代實例48C及以2-甲氧基苯乙醛取代實例48D中之苯乙醛而製備。MS (ESI) m/e 646 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (m, 10H), 1.99 (m, 2H)。

實例299

(反)-3-{2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基}-1H-苯并咪唑-6-基}-1-(4-嗎福林-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係藉由以2-(2-甲基-噻唑-4-基)乙酸取代實例286B中之2-(噻吩-3-基甲基)乙酸而製備。(ESI(+)) m/e 530 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12.44 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.73-7.61 (m, 2H); 7.45-7.41 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 4.70-4.61 (m, 1H); 4.30 (s, 2H); 3.59-3.56 (m, 5H); 2.40-2.31 (m, 1H); 2.07-1.96 (m, 6H); 1.53-1.42 (m, 2H)。

實例300

3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-{(4-(甲基

磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基}苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 300A

此所欲產物係藉由以1-(甲基磺醯基)六氫吡啶代實例 48B 中之嗎福林而製備。

實例 300B

此所欲產物係藉由以實例 300A 取代實例 2B 中之(順)-4-(4-(4-胺基-3-(吡啶-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)-1-甲基-六氫吡啶-2-酮而製備。

實例 300C

此所欲產物係藉由以實例 300B 取代實例 48C 及以 2-甲氧基苯乙醛取代實例 48D 中之苯乙醛而製備。MS (ESI) m/e 624 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.37(d, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.24 (m, 8H), 3.02 (s, 3H)。

實例 301

2-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)乙醇

實例 301A

4-(4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)六氫吡啶-1-基)羧酸第三丁酯

呈褐色固體發泡物之標題化合物係根據如實例 139B 所描述之方式，以實例 201A 取代實例 139A 及以實例 217C 取代

實例 188C 而製備。MS (ESI+) m/e 542 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 540 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

實例 301B

3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

呈染紫色白色固體之標題化合物係根據如實例 201C 所描述之方式，以實例 301A 取代實例 201B 而製備。MS (ESI+) m/e 442 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 440 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.32 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.24 (vbr s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.14 (m, 2H)。

實例 301C

2-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)乙醇

呈棕色固體之標題化合物係根據如實例 201D 所描述之方式，以實例 301B 取代實例 201C 而製備。MS (ESI+) m/e 569 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 567 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.32 (s, 1H), 9.75 (m, 1H), 9.46 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.19 (m,

2H), 6.22 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.56 (vbrs, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.28 (m, 4H), 2.00 (m, 2H)。

實例 302

3-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)丙-2-醇

呈棕色固體之標題化合物係根據如實例 301 所描述之方式，以 1-(3-羥丙基)六氫吡啶-4-酮取代實例 301C 中之 1-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-酮而製備。MS (ESI+) m/e 583 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 581 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.32 (s, 1H), 9.74 (m, 1H), 9.43 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.60 (vbrs, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.29 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。

實例 303

3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-(2-甲氧基乙基)-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

呈棕色固體之標題化合物係根據如實例 301 所描述之方式，以 1-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-酮取代實例 301C 中之 1-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-酮而製備。MS (ESI+) m/e 583 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 581 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.32 (s, 1H), 9.78 (m, 1H), 9.62 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (m,

2H), 6.21 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (vbr s, 5H), 3.65 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.00 (m, 2H)。

實例 304

3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-(3-甲氧基乙基)-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

呈棕色固體之標題化合物係根據如實例 301 所描述之方式，以 1-(3-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-酮取代實例 301C 中之 1-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-酮而製備。MS (ESI+) m/e 597 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 595 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.30 (s, 1H), 9.74 (m, 1H), 9.53 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.86 (vbr s, 3H), 3.66 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 1.89 (m, 4H)。

實例 305

3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-(1'-異丁基-1,4'-雙六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

呈棕色固體之標題化合物係根據如實例 301 所描述之方式，以 1-異丁基六氫吡啶-4-酮取代實例 301C 中之 1-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-酮而製備。MS (ESI+) m/e 581 (M+H)⁺; (ESI(-)) m/e 579 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.30 (s, 1H), 9.76 (m, 1H), 9.15 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 6.22

(s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.80 (vbr s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.06 (m, 4H), 0.96 (d, 6H)。

實例 306

2-(4-{4-胺基-3-(2-(2,5-二氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-4-基)乙醇

實例 306A

此所欲化合物係藉由以 2,5-二氟苄基溴取代實例 206A 中之苄基溴而合成。

實例 306B

此所欲產物係藉由以實例 306A 取代實例 206B 中之實例 206A 而合成。

實例 306C

此所欲產物係藉由以實例 306B 取代實例 2A 中之 4-溴-2-硝基-苯胺而合成。

實例 306D

此所欲產物係藉由以如 A. F. Burchat 等人於「Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690」中所描述之方式，以 3-吡啶-1-(4-氧基-環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺取代實例 318A 及以實例 306C 取代實例 318B 中之實例 217C 而合成。

實例 306E

此所欲產物係藉由以實例 306D 取代實例 267C 中之實例 267B 而合成。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.37 (s., 1H),

8.35 (s, 1H), 7.47 (m., 1H), 7.28-7.10 (m., 5H), 6.23 (d., 1H), 4.95 (m., 1H), 4.13 (s., 2H), 3.42-3.58 (m, 4H), 2.89-3.19 (m, 4H), 2.24-2.41 (m., 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.68-1.94 (m, 4H)。

實例 307

3-(4-(4-{4-胺基-3-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己基)六氫吡啶-4-基)丙-1-醇

此所欲產物係實例 223 中產生之非對映異構體之混合物。MS: ESI(+) m/e 583.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 581.5 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.29 (s., 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d., 1H), 7.28-7.38 (m., 3H), 7.15-7.24 (m., 2H), 6.22 (d., 1H), 4.90 (m., 1H), 4.15 (s., 2H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes =3.46, t, 2H), 2.89-3.16 (m, 4H), 2.24-2.41 (m., 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.68-1.94 (m, 4H)。

實例 308

(順)-1-(4-({2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基}胺基)環己基)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係藉由以 2,2'-(伸乙基二氧基)雙(乙胺基)取代實例 223B 中之 1-(3-羥丙基)六氫吡啶而合成。MS: ESI(+) m/e 587.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 585.5 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.30 (s, 1H), 8.51 (br., 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (br., 2H), 7.73 (br.s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28-7.38

(m, 3H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.90 (br. m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.68 (t., 2H), 3.58 ((t., 2H), 3.26-3.36 (br.m., 1H), 3.12-3.21 (m., 2H), 2.93-3.02 (m., 2H), 2.32-2.44 (m., 2H), 1.87-2.13 (m., 6H)。

實例 309

1-(4-({2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基}胺基)環己基)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係實例308中所產生之非對映異構體之未解析混合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.29 (s, 1H), 8.57-8.48 (br., 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78-7.70 (br., 2H), 7.67 (br.s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.14-7.23 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.89-4.70 (br. m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.24-3.36 (br.m., 3H), 2.94-3.04 (m., 2H), 2.17-2.28 (m., 2H), 2.03-2.16 (m., 6H), 1.57-1.73 (m, 2H)。

實例 310

(反)-1-(4-({2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基}胺基)環己基)-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此所欲產物係實例308中較慢沖提出之非對映異構體。
MS: ESI(+) m/e 587.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.28 (s, 1H), 8.57 (br., 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (br., 2H), 7.67 (br.s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.14-7.23 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.70 (br. m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.24-3.36 (br.m., 3H), 2.94-3.04 (m., 2H), 2.17-2.28 (m.,

2H), 2.03- 2.16 (m., 6H), 1.57-1.73 (m, 2H)。

實例 311

2-{2-((4- {4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1 H-吡啶
并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)乙氧基}乙醇

藉由2-(2-羥乙氧基)乙胺替代實例223B中之1-(3-羥基丙基)哌啶來合成所需產物。MS: ESI(+) m/e 544.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.31 (s, 1H), 8.53 (br., 1H), 8.44 (br., 1H), 8.34 (s, 1H), 7.74 (d., 0.5H), 7.69 (s., 0.5H), 7.54-7.65 (m., 1H), 7.45-7.49 (m., 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.90 (br. m, 0.5H), 4.71 (m., 0.5H), 4.14 (s, 2H), 3.66-3.71 (m., 2H), 3.48-3.59 (m., 4H), 3.12-3.36 (m., 3H), 2.31-2.41 (m., 1H), 2.16-2.28 (m., 2H), 1.87-2.14 (m., 6H), 1.55-1.70 (m., 1H)。

實例 312

2-1-(4- {4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1 H-吡啶
并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-4-基)乙醇

藉由4-(2-羥乙基)六氫吡啶替代實例267C中之1-(2-羥乙基)哌啶來合成所需產物。MS: ESI(+) m/e 568.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.31 (s, 1H), 8.99 (br., 0.5H), 8.84 (br., 0.5H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d., 0.5H), 7.68 (s., 0.5H), 7.45-7.50 (m., 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.98 (br. m, 0.5H), 4.76 (m., 0.5H), 4.14 (s, 2H), 3.37-3.52 (m., 3H), 3.15-3.36 (m., 3H), 2.89- 3.05

(m., 2H), 2.31-2.43 (m., 1H), 2.15-2.22 (m., 3H), 1.58-2.44 (m., 6H), 130-1.45(m., 3H)。

實例 313

(1-(4- {4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1 H-吡啶并
[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-4-基)甲醇

藉由 4-羥甲基六氫吡啶替代實例 267C 中之 1-(2-羥乙基)哌
啉來合成所需產物。MS: ESI(+) m/e 554.4 (M+H)⁺; ¹H
NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.33 (s, 1H), 8.95 (br., 0.5H),
8.82(br., 0.5H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d., 0.5H), 7.69 (s.,
0.5H), 7.45-7.50 (m., 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.15-7.24 (m,
2H), 6.22 (s, 1H), 4.98 (br. m, 0.5H), 4.76 (m., 0.5H), 4.15
(s, 2H), 3.22-3.54 (m., 8H), 2.90-3.07 (m., 2H), 2.07- 2.23
(m., 2H), 1.78-2.05 (m., 6H), 1.56-1.71 (m., 1H), 1.33-1.52
(m., 1H)。

實例 314

(反式)-3-(2-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1-(4-{4-(2-(2-甲氧
乙氧基)乙基)哌啶-1-基}環己基)-1 H-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4-
胺

藉由 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基)乙烷替代實例 318D 中之 2-(2-乙
氧乙氧基)溴乙烷來合成所需產物。MS: ESI(+) m/e 627.5
(M+H)⁺; ESI(-) m/e 625.6 (M-H); ¹H NMR (300MHz,
DMSO-d₆) 11.30 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (br.s, 1H), 7.46
(d, 1H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.22 (s, 1H),
4.79-4.67 (br. m, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.69 (br. t,

2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.15 (br. m., 1H), 2.19-2.07 (m, 6H), 1.79-1.64 (br, m, 2H)。

實例 315

(反式)-3-(2-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1-(4-{4-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)哌啶-1-基}環己基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺藉由2-溴乙基甲氧基甲基醚替代實例318D中之2-(2-乙氧乙氧基)溴乙烷來合成所需產物。MS: ESI(+) m/e 613.5

(M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.28 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.79-4.67 (br. m, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.75 (br. m), 3.15-3.00 (br. m., 1H), 2.19-2.05 (m, 6H), 1.79-1.62 (br, m, 2H)。

實例 316

3-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2,5-二氟苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)丙-1-醇

藉由實例306D替代實例267B及1-(3-羥丙基)哌啶替代實例267C中之1-(2-羥乙基)哌啶來合成所需產物。¹H NMR

(300MHz, DMSO-d₆) 11.37 (s., 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47 (m., 1H), 7.28-7.10 (m., 5H), 6.24 (d., 1H), 4.95 (m., 1H), 4.13 (s., 2H), 3.42-3.53 (m, 4H, includes =3.46, t, 2H), 3.0-3.17 (m, 4H), 2.24-2.41 (m., 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.68-1.94 (m, 4H)。

實例 317

2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1 H-吡啶

并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)乙醇

所需產物為由實例227所生成之非鏡像異構物的混合物。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 11.29 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (d., 1H), 7.28-7.38 (m., 3H), 7.15-7.24 (m., 2H), 6.22 (d., 1H), 4.91 (m., 1H), 4.14 (s., 2H), 3.42-3.58 (m, 4H), 2.89-3.19 (m, 4H), 2.24-2.41 (m., 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.68-1.94 (m, 4H)。

實例318

(反式)-1-(4-{4-(2-(2-乙氧乙氧基)乙基)哌啶-1-基}環己基)-3-(2-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例318A

將如 A. F. Burchat et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690所述而製備之3-碘-1-(4-酮基-環己基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(1.785 g, 5 mmol)及第三-丁基 1-羧酸哌啶(4.65 g, 25 mmol)懸浮於70 mL之甲醇及7 mL之乙酸，並於室溫下攪拌20分鐘。

加入氰基硼氫化(聚苯乙烯)三甲胺樹酯(4.2mmol/g, 4.5 g)，將此混合物於70 °C下攪拌16小時。藉由過濾將此樹酯移除，於真空中濃縮濾液，並利用矽膠管柱純化殘餘物，以乙酸乙酯中之7%甲醇沖提而產生非鏡像異構物(1.08 g)。

實例318B

將實例318A (1.25g, 2.37 mmol)、實例217C (1.0g, 2.84

mmol)、碳酸鈉(0.5g, 4.71 mmol)、(四)三苯膦鈀 (82 mg, 0.07mmol)懸浮於30mL之DME：水 (1：1)，並將其於130 °C下微波20分鐘。於乙酸乙酯及鹽水之間分溶後，該乙酸乙酯層係以鹽水 (3x) 洗滌、乾燥，並利用矽膠管柱層析純化，以乙酸乙酯中之7%甲醇沖提而產生720 mg標題所述之化合物。

實例 318C

將實例318B (312 mg, 0.5 mmol)以1.25 mL之三氟乙酸 (TFA)及5 mL之二氯甲烷處理1小時。將溶劑移除，並將殘餘物與乙醚一起研磨，並於高真空下乾燥而產生定量之標題所述化合物。

實例 318D

將實例318C (94 mg, 0.15 mmol)、2-(2-乙氧乙氧基)溴乙烷 (44 mg, 0.225 mmol)、碘化鈉(56 mg, 0.375 mmol)及碳酸鉀(104 mg, 0.75 mmol)混合於5 mL之乙腈，該溶液於65 °C下攪拌16小時。濾除不溶之物質並利用HPLC純化而獲得54 mg。MS: ESI(+) m/e 641.5 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 639.6 (M-H)⁻; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.28 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.68 (br.s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.80-4.67 (br. m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.58-3.49 (m, 8H), 3.45 (q, 2H), 3.15-3.00 (br.m., 1H), 2.18-2.05 (m, 6H), 1.76- 1.61 (br,m, 2H), 1.11 (t, 3H)。

實例 319

1-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-1

H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-4-醇

藉由4-羥基六氫吡啶替代實例338中之2-(三氟甲基)-

5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡啶來製備所需產物。MS:

ESI(+) m/e 553 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ

9.0 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77

(d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.00 (m,

1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.30 (m, 1H),

3.18 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.11-1.96 (m,

7H), 1.79 (m, 2H), 1.58 (m, 1H)。

實例320

(反式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-

(4-甲氧基苄基)哌啶-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-

4-胺

藉由1-(4-甲氧基苄基)哌啶替代實例338中之2-(三氟甲基)-

5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡啶來製備所需產物，並分離出

較快之沖提異構物：MS (ESI) m/e 644 (M+H)⁺; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s,

1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H),

7.00 (m, 3H), 6.87 (d, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78

(s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 2.27 (m,

2H), 2.14 (m, 4H), 1.82 (m, 2H)。

實例321

(順式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-

(4-甲氧基苄基)哌啶-1-基)環己基}-1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-

4-胺

此化合物為實例 320中較慢沖提之非鏡像異構物。MS (ESI) m/e 644 (M+H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 2.08 (m, 8H)。

實例 322

(反式)-4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-2-酮

藉由2-酮基哌啶替代實例 338中之2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡啶來製備所需產物，並分離出較快之沖提異構物：MS (ESI) m/e 552 (M+H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (bs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 2.12 (m, 6H), 1.83 (m, 2H)。

實例 323

(順式)-4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-2-酮

此化合物為實例 322中較慢沖提之非鏡像異構物。MS (ESI) m/e 552 (M+H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (bs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.97 (m,

1H), 4.43 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.12 (m, 3H), 1.97 (m, 3H)。

實例 324

(反式)-5-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-7-{4-(4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基)環己基}-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺

實例 324A

藉由 WO 2005/074603 所述而製備之 4-(4-胺-5-碘-吡咯并(2,3-d)嘧啶-7-基)-環己酮替代實例 339C 中之 4-(4-胺-3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己酮來製備所需產物。MS (ESI) m/e 467 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.17 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.34 (m, 4H), 2.22 (m, 2H)。

實例 324B

藉由 1-(3-甲氧基丙基)哌啶替代實例 324A 中之 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡啶來製備所需產物，並分離出較快之沖提異構物：MS (ESI) m/e 609 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (m, 5H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.99 (m, 5H), 2.07 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)。

實例 325

(順式)-5-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-7-{4-(4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基)環己基}-7H-吡咯并(2,3 -d)嘧啶-4-胺

所需產物為實例324B中較慢沖提之異構物：MS (ESI) m/e 609 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (m, 5H), 3.38 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (m, 5H), 2.18-2.07 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 6H)。

實例 326

(反式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(四氫呋喃-2-基甲基)哌啶-1-基)環己基}-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

藉由1-(環戊-2-基甲基)哌啶替代實例328中之2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡啶來製備所需產物，並分離出較快之沖提異構物：MS (ESI) m/e 622 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (m, 6H), 3.02 (m, 5H), 2.11 (m, 6H),

- 185 -

2.01 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.70 (m, 2H) 1.50 (m, 1H)。

實例 327

(順式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(四氫呋喃-2-基甲基)哌啶-1-基)環己基}-1 H-吡啶并[3,4-d]

嘧啶-4-胺

此化合物為實例 326 中較慢沖提之非鏡像異構物。MS (ESI) m/e 622 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.86 (m, 5H), 1.49 (m, 1H)。

實例 328

(反式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(四氫呋喃-2-基羰基)哌啶-1-基)環己基}-1 H-吡啶并[3,4-d]

嘧啶-4-胺

藉由 1-(環戊-2-醯基)哌啶替代實例 338 中之 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡啶來製備所需產物，並分離出較快之沖提異構物：MS (ESI) m/e 636 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (bs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (1H), 4.79 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.79 (m, 2H)。

實例 329

(順式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(四氫呋喃-2-基羰基)哌啶-1-基)環己基}-1 H-吡啶并[3,4-d]

嘧啶-4-胺

此化合物為實例 328 中較慢沖提之非鏡像異構物。MS (ESI) m/e 636 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.03 (m, 8H), 1.83 (m, 2H)。

實例 330

(順式)-2-{2-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺)乙氧基}乙醇

藉由 2-(2-羥乙氧基)乙胺替代實例 210C 中之 3-胺苄醇來合成所需產物，並分離出較早沖提之非鏡像異構物：MS: ESI(+) m/e 544.3 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.41(br., 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (d., 1H), 7.67 (d., 1H), 7.58 (d., 1H), 7.47 (dd., 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.13-7.16 (m., 2H), 6.63 (s, 1H), 5.55 (s., 2H), 4.91 (br. m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.48-3.56 (m., 6H), 3.24-3.36 (m., 2H), 3.13-3.23 (m., 2H), 2.28-2.43 (m., 3H), 1.86-2.09 (m., 6H)。

實例 331

(反式)-2-{2-((4-{4-胺基-3-(1-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1

H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)胺基)乙氧基}乙醇
 所需產物為實例330中較慢沖提之非鏡像異構物。MS:
 ESI(+) m/e 544.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)
 8.52 (br., 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (d., 1H), 7.67 (d., 1H),
 7.58 (d., 1H), 7.42 (dd., 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.22-7.28
 (m, 1H), 7.13-7.16 (m., 2H), 6.63 (s, 1H), 5.55 (s., 2H),
 4.71 (br. m, 1H), 3.69 (t., 2H), 3.51-3.58 (m., 4H), 3.13-
 3.23 (m., 4H), 2.13-2.28 (m., 2H), 2.03-2.14 (m., 4H), 1.56-
 1.71 (m., 2H)。

實例332

(反式)-3-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-6-基)-1
 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)丙-1-醇
 藉由3-溴-1-丙醇替代實例318D中之2-(2-乙氧乙氧基)溴乙
 烷來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 583.4 (M+H)⁺; ¹H
 NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.28 (s, 1H), 8.30 (s, 1H),
 7.58 (d., 1H), 7.56 (s., 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.15-7.27
 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 4.75 (br. m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.90-
 3.17 (m, 3H), 2.02-2.20 (br.m, 6H), 1.58-1.83 (br.m., 4H)。

實例333

(反式)-3-(2-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-6-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基
 丙基)哌啶-1-基)環己基}-1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺
 藉由1-溴-3-甲氧丙烷替代實例318D中之2-(2-乙氧乙氧基)
 溴乙烷來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 597.5 (M+H)⁺;
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.27 (s, 1H), 8.30 (s, 1H),

7.58 (d., 1H), 7.56 (s., 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 4.74 (br. m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.25 (s., 3H), 2.90-3.17 (m, 3H), 2.02-2.20 (br.m, 6H), 1.78-1.90 (m., 2H), 1.58-1.75(br.m., 2H)。

實例 334

(反式)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1 H-吡啶-6-基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)乙醇

實例 334A

藉由 6-溴吡啶及 2-氟苄基溴替代實例 341A 中之 5-溴吡啶及 2-甲氧基苄基溴來製備所需產物。

實例 334B

藉由實例 334A 替代實例 341B 中之實例 341A 來製備標題產物。

實例 334C

藉由實例 334B 替代實例 382B 中之實例 382A 來製備所需產物。

實例 334D

藉由實例 334C 替代實例 341D 中之實例 341C 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 569.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 567.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.29 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.58 (d., 1H), 7.56 (s., 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 4.76 (br. m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.72 (br. t. 2H), 3.10-3.20 (m, 3H), 2.07-2.22 (br., 4H), 1.64-1.82 (br.m., 2H)。

實例 335

(反式)-1-(4-{4-胺基-3-(2-(2-氟苄基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)六氫吡啶-4-醇

藉由4-羥基六氫吡啶替代實例267C中之1-(2-羥乙基)哌啶來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 540.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.28 (s, 1H), 9.00 (br., 0.4H), 8.84 (br., 0.6H), 8.29 (s, 0.4H), 8.28 (s., 25 0.6H), 7.72 (d, 0.6H), 7.68 (s, 0.4H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.14-7.24 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.97 (br. m, 0.6H), 4.76 (m., 0.4H), 4.14 (s, 2H), 3.00-3.14 (m., 2H), 2.34-2.45 (m., 1H), 2.06-2.23 (m., 3H), 1.92-2.04 (m., 3H), 1.72-1.89 (m., 3H), 1.72-1.88 (m., 2H), 1.50-1.48 (m., 1H)。

實例 336

(反式)-1-(4-{4-(2-(1,3-二噁烷-2-基)乙基)哌啶-1-基}環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-yl)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

藉由1-(2-(1,3-二噁烷-2-基)乙基)哌啶替代實例338中之2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡啶來製備所需產物，並分離出較早沖提之異構物：MS (ESI) m/e 638 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (m, 10H),

2.10 (m, 6H), 1.91 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

實例 337

(順式)-1-(4-{4-(2-(1,3-二噁烷-2-基)乙基)哌啶-1-基}環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-1 H-吡唑并
[3,4-d]嘧啶-4-胺

此化合物為實例 336 中較慢沖提之非鏡像異構物。MS (ESI) m/e 638 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.98 (m, 10H), 2.36 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.93 (m, 6H)。

實例 338

(反式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-6-基)-1-{4-(2-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并(1,2-a)吡啶-7(8H)-基)環己基}-
1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

將實例 339C (0.13 g, 0.28 mmol)及 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡啶 (0.16 g, 0.83 mmol)之混合物加入 0.2 M之 MeOH/AcOH (9/1 v/v) 溶液，該混合物攪拌 15 分鐘並添加 NaCNBH₃ (0.035, 0.558 mmol)。此反應係於室溫下攪拌 1.5 小時，此反應以 CH₂Cl₂ 稀釋，並以飽和 NaHCO₃ 水溶液清洗。有機層以 MgSO₄ 乾燥、過濾、於真空中還原，並經由逆相 HPLC 純化，並分離出較快沖提之異構物。
(ESI(+)) m/e 643 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

12.26 (bs, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.70 (s, 2H); 7.64-7.61 (m, 1H); 7.41 (m, 1H); 7.29-7.24 (m, 1H); 7.20-7.18 (1 H, m); 7.02 (d, 1H); 6.91 (t, 1H); 4.71 (bm, 1H); 4.17 (s, 2H); 4.01 (bm, 2H); 3.81 (bs, 5H); 3.00 (m, 2H); 2.73 (m, 1H); 2.05 (m, 6H); 1.67-1.55 (m, 2H)。

實例 339

4-{4-胺-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-6-基)-1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己酮

實例 339A

藉由2-甲氧基苄基乙腈替代實例118B中之苄基乙腈來合成所需產物。

實例 339B

將實例280A (3.0 g, 12.76 mmol)及實例 339A (3.21 g, 30 14.04 mmol)之混合物加入MeOH (63 mL)，所得溶液於室溫下攪拌2小時。此反應於真空中還原、再溶於EtOAc，並以飽合NaHCO₃水溶液清洗。所得有機物以MgSO₄乾燥、過濾、於真空中還原於氧化矽上。此反應經由Intelliflash-280純化系統(hexanes/ EtOAc)純化以提供白色固體之所需產物2.7 g。

實例 339C

將實例339B (2 g, 5.49 mmol) 及如 A. F. Burchat et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690所述而製備之4-(4-胺基-3-碘-1H吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己酮 (1.63 g, 4.57 mmol)，以及在0.3 M之DME/H₂O (2/1, v/v) 溶液中

之 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (0.16 g, 0.228 mmol) 的漿液加入 2M Na_2CO_3 (4.5 mL, 9.14 mmol)。此反應以 130°C 微波反應器加熱 20 分鐘。此反應以矽藻土過濾及以 CH_2Cl_2 清洗。濾液以 MgSO_4 乾燥、過濾、於真空中還原於氧化矽上。此反應經由 Intelliflash-280 純化系統 (EtOAc/MeOH) 純化以提供白色固體之所需產物 1.7 g, 80% 產量。(ESI(+)) m/e 468 ($\text{M}+\text{H}$)+; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.35 (bs, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.76- 7.55 (bm, 2H); 7.44-7.41 (m, 1H); 7.29-7.17 (m, 2H); 7.04-7.00 (m, 1H); 6.94-6.88 (m, 1H); 5.25 (m, 1H); 4.17 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 2.72-2.70 (m, 2H); 2.45-2.36 (m, 4H); 2.29-2.24 (m, 2H)。

實例 340

(順式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-6-基)-1-{4-(2-(三氟甲基)-5,6-二氫咪唑并(1,2-a)吡啉-7(8H)-基)環己基}-1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

所需產物為實例 338 中較慢沖提之異構物：(ESI(+)) m/e 643 ($\text{M}+\text{H}$)+; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.19 (bs, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.70 (s, 2H); 7.67-7.63 (m, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.01 (m, 1H); 6.90 (t, 1H); 4.85 (m, 1H); 4.16 (s, 2H); 4.04 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.75 (m, 2H); 2.98-2.96 (m, 2H); 2.74-2.72 (m, 2H); 2.28- 2.26 (m,

- 189 -

2H); 2.22-2.13 (m, 2H); 1.81-1.66 (m, 3H)。

實例 341

(反式)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)乙醇

實例 341A

將 5-溴吡啶 (1.96 g, 10 mmol) 及 2-甲氧基苄氯 (1.53 mL, 11 mmol) 溶解於 20 mL 之 DMF，加 60% 氫化鈉 (0.44g, 11 mmol) 於此混合物中，並於 60°C 下攪拌 16 小時。再加入 150 mL 之 EtOAc 及 50 mL 之鹽水，且該 EtOAc 層以鹽水 (3x) 清洗、以 MgSO_4 乾燥，並蒸發至乾燥而產生定量之 N-(2-甲氧基)苄基吡啶，其於 93°C、50 mL 之多磷酸懸浮 16 小時。待冷卻至室溫後，將此混合物倒於冰水中。此產物以第三丁基甲基醚萃取 (TBME)，有機層係以 10%- NaHCO_3 (3x) 清洗、以 MgSO_4 乾燥，並蒸發至乾燥而產生 3.12 g 之標題化合物。

實例 341B

藉由實例 341A (3.16g, 10.0 mmol) 取代實例 2A 中之 4-溴-2-硝基-苯胺來製備所需產物。MS: DCI(+) m/e 364.44 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.19-7.34 (m, 3H), 7.09 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.87 (dt, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。

實例 341C

藉由實例 341B 取代實例 382B 中之實例 382A 來製備所需產物。MS: DCI(+) m/e 637.50 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

實例 341D

以 2 mL 之 CH_2Cl_2 and 0.6 mL 之 TFA 於室溫下處理實例 341C (90 mg, 0.15 mmol) 1 小時，並蒸發至乾燥。將所得溶解於 5 mL 之 MeCN，再將碘化鈉 (56 mg, 0.375 mmol)、 K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol) 及溴乙醇 (32 L, 0.45 mmol) 加入，並於 50°C 下攪拌該混合物 16 小時，此反應混合物於 EtOAc 及鹽水之間分溶，該 EtOAc 層以鹽水 (3x) 清洗及以 MgSO_4 乾燥。此粗製品以高壓液相層析法 (HPLC) 純化並產生 48.3 mg 之標題化合物。MS: ESI(+) m/e 581.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ESI(-) m/e 579.4 ($\text{M}-\text{H}$); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.16 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.89 (dt, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.75 (br. m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.14 (br.m., 2H), 2.11 (br., 6H), 1.71 (m, 2H)。

實例 342

(反式)-3-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-吡啶-5-基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)丙-1-醇藉由 3-溴-1-丙醇取代實例 341D 中之溴乙醇 (3.16g, 10.0 mmol) 來製備所需產物。MS: ESI(+) m/e 581.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ESI(-) m/e 579.4 ($\text{M}-\text{H}$); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.16 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.89 (dt, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.75 (br. m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.7 (br.m., 2H), 2.11

(br., 6H), 1.69-1.82 (m, 4H)。

實例 343

(反式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-吡啶-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基)環己基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺藉由1-溴-3-甲氧丙烷取代實例341D中之溴乙醇來製備所需產物。MS: ESI (+) m/e 609.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.02 (d, 30 1H), 6.89 (dt, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.74 (br. m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.10 (br., 6H), 1.84 (br.m, 2H), 1.69 (br. 2H)。

實例 344

(反式)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)乙醇

實例 344A

藉由6-溴吡啶取代實例341A中之5-溴吡啶來製備所需產物。MS: DCI(+) m/e 317.43 (M+H)⁺;

實例 344B

藉由實例344A取代實例341B中之實例341A來製備標題產物。MS : DCI(+) m/e 364.44 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 10.97 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.87 (dt, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)。

實例 344C

藉由實例 344B 取代實例 382B 中之實例 382A 來製備標題產物。MS: DCI(+) m/e 637.13 (M+H)⁺。

實例 344D

藉由實例 344C 取代實例 341D 中之實例 341C 來製備標題產物。MS: ESI(+) m/e 581.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 579.4 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.14 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.89 (dt, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.75 (br. m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (br. t, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.07-2.19 (br., 4H), 1.66-1.78 (br.m., 2H)。

實例 345

(反式)-3-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-吡啶-6-基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌啶-1-基)丙-1-醇

分別藉由 3-溴-1-丙醇及實例 344C 取代實例 341D 中之溴乙醇及實例 341C 來製備標題產物。MS: ESI(+) m/e 595.4 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 593.5 (M-H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 11.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.90 (dt, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.75 (br. m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.05-2.16 (br., 6H), 1.61-1.81 (br. 2.5 m., 4H)。

實例 346

(反式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-吡啶-6-基)-1-{4-(4-(3-甲

氧基丙基)哌啶-1-基)環己基}-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺
分別藉由1-溴-3-甲氧丙烷及實例344C取代實例341D中之
溴乙醇及實例341C來製備標題產物。MS: ESI(+) m/e
609.5 (M+H)⁺; ESI(-) m/e 607.5 (M-H); ¹H NMR (300MHz,
DMSO-d₆) 11.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H),
7.22-7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.90 (dt,
1H), 6.15 (s, 1H), 4.75 (br. m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.82 (s,
3H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.05-2.16 (br., 6H), 1.84
(br.m, 2H), 1.69 (br. 2H)。

實例 347

(反式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1 H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-哌啶-
1-基環己基)-1 H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 347A

將實例318A (2.91 g, 5.52 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (60 mL)，並冷
卻至 0°C 15 分鐘。於 0°C 下滴狀添加 TFA (23 g, 201
mmol)，完成添加後將此反應迅速加溫至室溫，並於室溫
下攪拌3小時。當此反應消耗起始物質，此反應於CH₂Cl₂/
IPA (4/1 v/v)及3 M NaOH之間分溶，有機物則分離、以
CH₂Cl₂/IPA (3 x 50 mL)萃取水相層。有機物混合、以
MgSO₄乾燥、過濾，並於真空中還原而得白色固體之所需
產物1.97 g，其使用不需額外純化。

實例 347B

將實例347A (0.1 g, 0.23 mmol)、實例339B (0.10 g, 0.28
mmol)、於 0.3 M 之 DME/H₂O (2/1 v/v) 溶液中之

(Ph₃P)₂PdCl₂ (0.008 g, 0.011 mmol)加入2M Na₂CO₃水溶液 (0.23 mL, 0.46 mmol)。將其以微波反應器在130°C加熱20分鐘。此反應以矽藻土過濾、以CH₂Cl₂及MeOH清洗，濾液在真空中還原，並直接經由逆相HPLC (CH₃CN/0.05% NH₄OH於水中)純化而得所需產物。(ESI(+)) m/e 538 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.25 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.74 (m, 0.5H); 7.65-7.63 (m, 1H); 7.57 (d, 0.5H); 7.43- 7.3 9 (m, 1H); 7.29-7.24 (m, 1H); 7.21-7.17 (m, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.91 (t, 1H); 4.64 (m, 1H); 4.17 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 2.73 (bm, 5H); 2.06-1.90 (m, 7H); 1.54-1.45 (m, 2H)。

實例 348

(反式)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-甲基哌啶-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

將如 A. F. Burchat et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690所述而製得之(反式)-3-碘-1-(4-(4-甲基-哌啶-1-基)-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺 (0.1 g, 0.23 mmol)、實例 339B (0.098 g, 0.27 mmol)、於 0.3 M DME/H₂O (2/1 v/v)溶液中之(Ph₃P)₂PdCl₂ (0.008 g, 0.011 mmol)加入2M Na₂CO₃水溶液 (0.23 mL, 0.46 mmol)。將其以微波反應器在130°C加熱20分鐘。此反應以矽藻土過濾、以CH₂Cl₂及MeOH清洗，濾液在真空中還原，並直接經由逆相HPLC (CH₃CN/0.05% NH₄OH於水中)純化而得所需產物。(ESI(+)) m/e 551 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) 12.15 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.60-7.58 (m, 1H); 7.51-7.46 (m, 1H); 7.28-7.16 (m, 5H); 7.04-7.01 (m, 1H); 6.93-6.88 (m, 1H); 6.05-5.97 (m, 2H); 4.69 (m, 1H); 4.15 (s, 2H); 3.81 (s, 4H); 2.45-2.32 (m, 7H); 2.18 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.11-2.03 (m, 4H); 1.75-1.67 (m, 2H); 1.63- 1.51 (m, 2H)。

實例 349

(反式)-{5-(4-胺基-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1-苯并呋喃-2-基}(苯基)甲酮

實例 349A

苯基(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯并呋喃-2-基)甲酮

購自 Indofine Chemicals 之 5-溴-2-苯甲醯基-苯并呋喃 (0.251 g, 0.83 mmol)、雙戊醯二硼(0.33 g, 1.3 mmol)、醋酸鉀 (0.26 g, 2.7 mmol)、1,3-bis(二異丙基苯基)咪唑鎢氯 (0.032g, 0.075mmol) 及醋酸鈹(II) (0.011 g, 0.05 mmol)在 THF (4 mL)中之混合物在微波反應器中加熱至 125°C 20分鐘。

以 EtOAc 稀釋反應混合物且接著以鹽水清洗有機物、隨後在 MgSO₄ 上乾燥。減壓下移除溶劑，以矽膠層析，10-50% EtOAc/己烷沖提純化殘餘物製得標題化合物。

實例 349B

反{5-(4-胺基-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1-苯并呋喃-2-基}(苯基)甲酮

藉由以反3-碘-1-(4-嗎啉-4-基-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺(如WO 2005/074603中所述而製備)替代3-溴-1-第三丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺及以實例349A替代實例181中之實例188C來製備所需產物。¹H NMR (300 MHz, methanol-d₄) 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.88 (s, 2H); 7.80 (s, 1H); 7.72 (m, 1 H); 7.61 (m, 2H); 4.95 (m, 1H); 4.12 (m, 2H), 3.80 (m, 2H); 3.58-3.38 (m, 4H); 2.44-2.38 (m, 2H); 2.38-2.25 (m, 4H); 1.94-1.82 (m, 2H)。

實例 350

反3-(2-苄基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-(4-嗎啉-4-基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 350A

2-苄基-5-氯苯并(d)噻唑

將4-氯-2-胺基苯硫醇(3.47g, 21.7mmol)及溶於苯(40ml)之苯甲酰甲基氯(3.0ml, 22.7mmol)置入具Dean-Stark trap之圓底容器中，並將該混合物於80°C油浴加熱18小時。以CHCl₂稀釋該反應混合物，接著順序以Na₂CO₃溶液、鹽水清洗有機相，然後以MgSO₄乾燥之。在降低壓力下移除溶劑，然後利用矽膠層析(以35-100% CH₂Cl₂/己烷沖提)純化該殘餘物以獲得白色固體之標題化合物(1.94g)。

實例 350B

2-苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯并(d)噻唑

藉由以實例350A替代實例349B之5-溴-2-苯甲酰基-苯并呋喃來製備所需產物。

實例350C

(反式)-3-(2-苄基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-(4-嗎福啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

該欲求產物係經由以 WO 2005/074603 中所描述製備的 (反式)-3-碘代-1-(4-嗎福啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺取代 3-溴代-1-第三丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺以及以實例350B取代實例181中之實例188C製備而成。¹H NMR (300 MHz, methanol-d₄) 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H); 7.43-7.30 (m, 5H); 4.95 (m, 1H); 4.51 (s, 2H); 4.12 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 3.58-3.38 (m, 4H); 2.44-2.38 (m, 2H); 2.38-2.25 (m, 4H); 1.94-1.82 (m, 2H).

實例351

(反式)-3-二苯并(b,d) 噻吩-3-基-1-(4-嗎福啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

該欲求產物係經由以 WO 2005/074603 中所描述製備的 (反式)-3-碘代-1-(4-嗎福啉-4-基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺取代 3-溴代-1-第三丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺以及以二苯并(b,d) 噻吩-3-基溴酸(購自梅橋化學品(Maybridge Chemicals))取代實例181中之實例188C製備而成。¹H NMR (300 MHz, methanol-d₄) 8.56 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.12 (d, 1H); 7.96 (m, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.54 (m, 2H); 4.95 (m, 1H); 4.12 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 3.58-3.38 (m, 4H); 2.44-2.38 (m, 2H); 2.38-2.25 (m, 4H);

1.94-1.82 (m, 2H).

實例 352

(反式)-1-(4-(4-乙基哌啶-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄

基)-1 H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

該欲求產物係經由以1-乙基哌啶取代實例338之2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑(1,2-a)吡唑而合成。其中較快溶離之異構物係被分離。(ESI(+)) m/e 566 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H); 7.88-7.83 (m, 2H); 7.73-7.70 (m, 1H); 7.40-7.36 (m, 2H); 7.10-7.07 (m, 1H); 7.02 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.14-3.05 (m, 5H); 2.14-2.05 (m, 7H); 1.74-1.63 (m, 3H); 1.21 (t, 3H).

實例 353

(順式)-1-(4-(4-乙基哌啶-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄

基)-1 H-苯并咪唑-6-基)-1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例就是實例352之較慢被溶離出來的異構物。(ESI(+)) m/e 566 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H); 7.88-7.81 (m, 2H); 7.73-7.70 (m, 1H); 7.40-7.35 (m, 2H); 7.10-7.07 (m, 1H); 7.04-6.99 (m, 1H); 4.91 (m, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.14-3.04 (m, 3H); 2.40-2.25 (m, 2H); 2.14-1.99 (m, 2H); 1.94-1.76 (m, 3H); 1.19 (t, 3H).

實例 354

(反)-5-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-7-(4-(2-甲

氧基乙氧基)環己基)-7H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-4-胺

此實例可藉由以 WO 2005/074603 實例 339C 製備之 4-(4-

胺基-3-碘基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)環己酮取代(反)-3-碘基-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)-環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺製備。MS (ESI) m/e 527 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。

實例 355

(反)-1-(4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(3-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例可藉由以1-乙醯基哌嗪取代實例338中2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪製備，分離出較快溶離之異構體：MS: (ESI(+)) m/e 580 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.67 (bs, 1H); 8.30 (s, 1H); 7.87-7.82 (m, 2H); 7.72-7.69 (m, 1H); 7.40-7.36 (m, 2H); 7.10-6.99 (m, 2H); 4.79 (m, 1H); 4.53-4.48 (m, 1H); 4.44 (m, 2H); 4.10-4.01 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.20-3.14 (m, 3H); 3.05-2.87 (m, 3H); 2.26-2.09 (m, 7H); 2.06 (m, 3H); 1.87-1.73 (m, 2H)。

實例 356

(反)-4-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-2-醇

此實例可藉由以2-甲基-4-(哌嗪-1-基)丁烷-2-醇取代實例338中之2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪製備。分離出較快溶離之異構體：MS (ESI(+)) m/e 624 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.29 (s, 1H); 7.86-7.81 (m, 2H); 7.72-7.69 (m, 1H); 7.40-7.35 (m, 2H); 7.10-7.07 (m, 1H); 7.01 (t, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.13-3.08 (m, 3H); 2.97-2.88 (m, 2H); 2.12-2.04 (m, 5H); 1.74-1.68 (m, 4H); 1.15 (s, 6H)。

實例357

(順)-4-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(3-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-2-醇

此實例為實例356中較慢溶離之異構物：(ESI(+)) m/e 624 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H); 7.88-7.81 (m, 2H); 7.73-7.70 (m, 1H); 7.40-7.35 (m, 2H); 7.10-7.07 (m, 1H); 7.01 (t, 1H); 4.91 (m, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.15-3.09 (m, 3H); 3.02-2.91 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.11-2.02 (m, 2H); 1.90-1.81 (m, 3H); 1.73-1.67 (m, 2H); 1.13 (s, 6H)。

實例358

(順)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-(4-(4-吡嗪-2-基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例可藉由以1-(2-吡嗪基)哌嗪取代實例338中2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪製備。分離出較慢溶

離之異構體：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.90 (d, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 2.08 (m, 8H)。

實例 359

(順)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-基)乙醇

此實例為實例 360 中較慢溶離之異構體：MS (ESI(+)) m/e 10 582 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.40-7.35 (m, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.01 (t, 1H); 4.92 (bm, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.70 (m, 5H); 3.06 (m, 3H); 2.41-2.29 (m, 2H); 2.14-2.00 (m, 2H); 1.95-1.81 (m, 3H)。

實例 360

(反)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-基)乙醇

本實例可藉由以 1-羥乙基哌嗪取代實例 338 中 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪製備。分離較快溶離之異構體：MS (ESI(+)) m/e 582 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.23 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.73-7.54 (m, 2H); 7.43-7.40 (m, 1H); 7.30-7.24 (m, 1H); 7.21-7.18 (m, 1H); 7.04-7.01 (m, 1H); 6.91 (t, 1H); 4.64 (bm, 1H); 4.33 (t, 1H); 4.14 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.51-3.45 (m, 2H); 2.41-

2.33 (m, 8H); 2.07-1.93 (m, 6H); 1.53-1.39 (m, 2H).

實例 361

(反)-4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)-N,N-二甲基哌嗪-1-碳醯胺

本實例可藉由以N,N-二甲基哌嗪-1-碳醯胺取代實例338中之2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪製備。分離較快溶離之異構體：MS (ESI(+)) m/e 609 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.53 (bs, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.86-7.81 (m, 2H); 7.72-7.69 (m, 1H); 7.41-7.36 (m, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.02 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.13-3.03 (m, 5H); 2.80 (m, 7H); 2.27 (m, 2H); 2.16-2.07 (m, 4H); 1.85-1.71 (m, 2H)。

實例 362

(順)-4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)-N,N-二甲基哌嗪-1-碳醯胺

此實例為實例361中較慢溶離之異構體：MS (ESI(+)) m/e 609 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.38 (m, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.82-7.85 (m, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.41-7.35 (m, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.02 (t, 1H); 4.98 (m, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.11-3.00 (m, 5H); 2.77 (m, 7H); 2.14-1.96 (m, 6H)。

實例 363

(反)-乙基 4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-甲酸酯

此實例可藉由以哌嗪-1-甲酸乙酯取代實例338中2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪製備。分離較快溶離之異構體：MS (ESI(+)) m/e 610 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.24 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.70-7.56 (m, 2H); 7.42-7.39 (m, 1H); 7.29-7.24 (m, 1H); 7.20-7.17 (m, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.91 (t, 1H); 4.64 (m, 1H); 4.17 (s, 2H); 4.03 (q, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.36-3.34 (m, 5H); 2.09-1.90 (m, 6H); 1.55-1.41 (m, 2H); 1.18 (t, 3H)。

實例364

(順)-乙基 4-(4-{4-胺基-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-甲酸酯

此實例為實例363中較慢溶離之異構體。MS (ESI(+)) m/e 610 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.24 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.70-7.59 (m, 2H); 7.41-7.39 (m, 1H); 7.29-7.24 (m, 1H); 7.20-7.17 (m, 1H); 7.04-7.01 (m, 1H); 6.90 (t, 1H); 4.82 (m, 1H); 4.17 (s, 2H); 4.02 (q, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.40-3.35 (m, 4H); 2.46-2.40 (m, 6H); 2.31-2.21 (m, 4H); 2.13-2.02 (m, 2H); 1.78-1.68 (m, 2H); 1.67-1.55 (m, 2H); 1.17 (t, 3H).

實例365

(順)-3-(7-氯-2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 365A

實例 31A (0.3 g, 0.8 mmol)及 NCS (0.11 g 0.8 mmol)之混合物於室溫下之 DMF (3 mL)中攪拌。該反應混合物以 EtOAc 稀釋，以水及鹽水洗滌。粗產物以矽膠層析純化，以 EtOAc 溶離得到上述之產物 (0.15 g)。MS (ESI) m/e 402 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.90 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 5.19 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.24 (m, 2H)。

實例 365B

本實例藉由實例 7 所述方法製備，以實例 365A 及 2-甲氧基苄基乙醛分別取代實例 7B 中之實例 7A 及苯甲醛。

實例 365C

本實例藉由以 1-(3-甲氧基丙基)哌嗪取代 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪及以實例 365B 取代實例 338 中之實例 339C。分離較慢溶離之異構體：MS (ESI) m/e 644 (M+H) $^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (m, 5H), 3.38 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (m, 5H), 2.35 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.86 (m, 5H)。

實例 366

(反)-1-{4-(4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)環己基}-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例藉由以1-乙磺醯基哌嗪取代實例338中之2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪實例338製備。分離較快溶離之異構體：MS (ESI(+)) m/e 630 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.25 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.74-7.55 (m, 2H); 7.43-7.40 (m, 1H); 7.30-7.24 (m, 1H); 7.21-7.18 (m, 1H); 7.04-7.02 (m, 1H); 6.91 (m, 1H); 4.66 (bm, 1H); 4.17 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.19-3.15 (m, 6H); 2.64-2.56 (m, 4H); 2.10-1.89 (m, 7H); 1.57-1.44 (m, 2H); 1.22 (t, 3H)。

實例367

(順)-1-{4-(4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)環己基}-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例為實例366中較慢溶離之異構體。MS (ESI(+)) m/e 610 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.27 (m, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.73-7.57 (m, 2H); 7.43-7.39 (m, 1H); 7.29-7.25 (m, 1H); 7.20-7.18 (m, 1H); 7.04-7.02 (m, 1H); 6.94-6.89 (m, 1H); 4.82 (m, 1H); 4.17 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.22-3.17 (m, 6H); 3.03 (q, 2H); 2.73-2.71 (m, 1H); 2.34-2.24 (m, 4H); 2.15-2.04 (m, 2H); 1.79-1.59 (m, 4H); 1.20 (t, 3H)。

實例368

(反)-3-(7-氯-2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-{4-

(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例藉由以1-(3-甲氧基丙基)哌嗪取代2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪及以實例365B取代實例338中之實例339C製備。分離較快溶離之異構體：MS (ESI) m/e 644 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (m, 5H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.98 (m, 5H), 2.11 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)。

實例369

(反)-1-(4-(4-{2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基}哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例藉由以1-(2-(2-(2-胺基乙基)乙氧基)乙氧基)哌嗪取代實例338中之2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪製備。分離較快溶離之異構體：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (m, 6H), 3.59 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.98 (m, 3H), 2.12 (m, 6H), 1.74 (m, 4H)。

實例370

(反)-1-{4-(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基)環己基}-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例藉由以1-環丙基甲基哌嗪取代實例338中之2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪製備。分離較快溶離之異構體：MS (ESI(+)) m/e 592 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.32 (s, 1H); 7.89-7.84 (m, 2H); 7.74-7.72 (m, 1H); 7.41-7.36 (m, 2H); 7.10-7.07 (m, 1H); 7.05-7.00 (m, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.47 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.69-3.45 (m, 6H); 3.05-2.97 (m, 4H); 2.17-2.07 (m, 7H); 1.79-1.62 (m, 2H); 1.09-1.02 (m, 1H); 0.68-0.62 (m, 2H); 0.38-0.34 (m, 2H)。

實例371

(順)-1-{4-(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基)環己基}-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例為實例370中較慢溶離之異構體。MS (ESI(+)) m/e 592 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H); 7.90-7.83 (m, 2H); 7.76-7.73 (m, 1H); 7.41-7.36 (m, 2H); 7.10-7.04 (m, 1H); 7.02-7.00 (m, 1H); 4.93 (m, 1H); 4.46 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.67-3.43 (m, 3H); 3.01-2.99 (m, 2H); 2.41-2.30 (m, 2H); 2.14-2.03 (m, 2H); 1.96-1.82 (m, 3H); 1.03 (m, 1H); 0.66-0.60 (m, 2H); 0.36-0.32 (m, 2H)。

實例372

(反)-4-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-2-醇

本實例藉由以實例 294C 取代實例 265A 及以 1-(3-羥基-3-甲基丁基)哌嗪取代實例 265B 中之 1-(3-甲氧基丙基)哌嗪。分離較快溶離之非對映異構體。MS (ESI) m/e 630 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.63 (m, 6H), 3.17 (m, 4H), 2.11 (m, 6H), 1.72 (m, 4H), 1.15 (s, 6H)。

實例 373

(順)-4-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-2-醇

本實例為實例 372 中較慢溶離之非對映異構體。MS (ESI) m/e 630 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.56 (m, 6H), 3.15 (m, 4H), 2.36 (m, sH), 2.07 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.13 (s, 6H)。

實例 374

(反)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-基)乙醇

本實例藉由以實例 294C 取代實例 265A 及以 1-(2-羥基乙基)哌嗪取代實例 265B 中之 1-(3-甲氧基丙基)哌嗪。分離較快溶離之非對映異構體。MS (ESI) m/e 588 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.80 (s, 1H),

7.74 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.5-3.3 (m, 6H), 3.19 (m, 4H), 2.12 (m, 6H), 1.74 (m, 2H)。

實例 375

(順)-2-(4-(4-{4-胺基-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}環己基)哌嗪-1-基)乙醇

本實例為實例 374 中較慢溶離之非對映異構體。MS (ESI) m/e 588 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.56 (m, 6H), 3.17 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.91 (m, 4H)。

實例 376

(反)-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例藉由以實例 294C 取代實例 265A 及以 1-乙基哌嗪取代實例 265B 中之 1-(3 甲氧基丙基)哌嗪製備。分離較快溶離之非對映異構體。MS (ESI) m/e 572 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.61 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.11 (m, 6H), 1.71 (m, 2H), 1.22 (t, 3H)。

實例 377

(順)-3-(2-(2,6-二氟苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(4-(4-乙

基哌嗪-1-基)環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例為實例 376 中較慢溶離非對映之異構體。MS (ESI) m/e 572 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.55 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.20 (t, 3H)。

實例 378

(反)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-{4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例可藉由以 1-(2-甲氧基乙基)哌嗪取代實例 338 中之 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪。分離較快溶離之異構體。MS (ESI(+)) m/e 596 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H); 7.88-7.83 (m, 1H); 7.74-7.71 (m, 1H); 7.41-7.35 (m, 1H); 7.10-7.07 (m, 1H); 7.05-6.99 (m, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.63-3.60 (m, 2H); 3.30 (s, 3H); 3.18-3.11 (m, 2H); 2.19-2.06 (m, 4H); 1.78-1.66 (m, 1H)。

實例 379

(順)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1-{4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)環己基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例為實例 378 中較慢溶離之異構體。¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H); 7.90-7.83 (m, 2H); 7.77-7.74 (m, 1H); 7.40-7.35 (m, 2H); 7.10-7.07 (m, 1H); 7.02-6.99 (m, 1H); 4.93 (m, 1H); 4.45 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.62-3.59 (m, 2H); 3.52-3.37 (m, 3H); 3.21-3.13 (m, 2H); 2.40-2.31 (m, 2H); 2.13-1.98 (m, 2H); 1.95-1.85 (m, 3H)。

實例 380

(反)-1-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例可藉由以 1-(異丙基)哌嗪取代實例 338 中之 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪製備。分離較快溶離之異構體：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H); 7.88-7.83 (m, 2H); 7.73-7.70 (m, 1H); 7.41-7.36 (m, 2H); 7.10-7.04 (m, 1H); 7.04-7.00 (m, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.45 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.59-3.42 (m, 5H); 3.28-2.98 (m, 5H); 2.19-2.06 (m, 6H); 1.78-1.64 (m, 2H); 1.25 (d, 6H)。

實例 381

(順)-1-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

本實例為實例 380 中較慢溶離之異構體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.32 (s, 1H); 7.89-7.82 (m, 2H); 7.75-7.72 (m, 1H); 7.40-7.36 (m, 2H); 7.10-7.07 (m, 1H); 7.04-6.99 (m, 1H); 4.93 (m, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.54-3.40 (m, 5H); 3.16-3.00 (m, 3H); 2.39-2.28 (m, 2H); 2.12-2.03 (m, 2H); 1.95-1.82 (m, 4H); 1.23 (d, 6H)。

實例 382

實例 382A

環己基醋酸(313mg, 2.2mmol)溶解於THF (3mL)中且加入N,N'-羰基二咪唑(340mg, 2.1mmol)。於50℃下攪拌30分中。接著加入實例280A (470mg, 2mmol)並於50℃下持續攪伴混合物。兩小時後，加入3mL冰醋酸於反應混合物中，加熱至90℃並攪拌過夜。混合物以EtOAc稀釋，以飽合重碳酸鈉(3x)及鹽水(2x)清洗有機層並以無水硫酸錳(MgSO₄)乾燥。製得之粗產物以矽膠管柱純化，以40% EtOAc於己烷溶離以產生270 mg之標題化合物。

實例 382B

實例382A (100 mg, 0.3 mmol)，實例318A(132 mg, 0.25 mmol)，碳酸鈉(53 mg, 0.5 mmol)及 palladium tetrakis(triphenylphosphine) (15 mg, 0.0125 mmol)於4 mL之二甲氧基乙烷:水(1:1)混合並於130℃微波二十分鐘。以乙酸乙酯與鹽水分層，以鹼水洗滌乙酸乙酯層(3x)，乾燥並以矽膠管柱層析純化，以7%乙醇於乙酸乙酯中溶離而產生150 mg之標題化合物。

實例 382C

實例382B (150 mg, 0.244 mmol)以5 mL 25%三氟乙酸(TFA)於二氯甲烷(CH₂Cl₂)中處理一小時並蒸乾。於5 mL之acetonitrile (MeCN)中溶解殘餘物。於上述溶液中加入碘化鈉(NaI, 93mg, 0.625 mmol)，碳酸鉀(K₂CO₃, 173 mg, 1.25 mmol)及溴化(甲氧基)丙基(57 L, 0.375 mmol)。於

50℃攪拌混合物16小時。以EtOAc及鹽水分層，以鹽水洗滌EtOAc層，以MgSO₄乾燥。粗產物以HPLC純化。製得81 mg標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 4.76 (br. m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (br, 4H), 2.11 (br., 6H), 1.81-1.95 (m, 3H), 1.60-1.76 (br.m., 6H), 1.01-1.30 (m, 4H)。

實例 383

實例 383A

此實例可藉由以環戊基醋酸取代實例382A中之環己基醋酸製備。

實例 383B

此實例可藉由以實例383A取代實例382B中之實例382A製備。

實例 383C

此實例可藉由以實例383B取代實例382C中之實例382B製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 4.77 (br. m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (d, 2H), 3.00 (br, 2H), 2.39-2.44 (m, 2H), 2.11 (br., 6H), 1.54-1.88 (m, 6H), 1.26-1.34 (m, 2H)。

實例 384

實例 384A

此實例可藉由以3-氟基苄基溴化物取代實例121B 2-氯基苄基溴化物合成。

實例 384B

此實例可藉由以實例 384A 取代實例 121C 中之實例 121B 合成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.76 (br.s, 1H), 8.38 (s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (d., 1H), 7.93 (d., 1H), 7.69 (dd., 1H), 7.35-7.42 (m., 1H), 7.08-7.14 (m., 3H), 5.76 (s, 2H), 4.80 (m., 1H), 3.98-4.09 (m., 2H), 3.64-3.76 (br. t., 2H), 3.35-3.50 (m., 3H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.06-2.17 (br.m., 4H), 1.68-1.83 (br,m, 2H)。

實例 385

實例 385A

此實例可藉由以 2-甲基苄基溴化物取代實例 121B 中之 2-氯基苄基溴化物合成。

實例 385B

此實例可藉由以實例 385A 取代實例 121C 中之實例 121B 合成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.67 (br.s, 1H), 8.34 (s., 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d., 1H), 7.83 (d., 1H), 7.67 (dd., 1H), 7.55-7.64 (m., 3H), 7.22-7.27 (m., 1H), 5.72 (s, 2H), 4.79 (m., 1H), 3.64-3.76 (br. t., 2H), 3.35-3.50 (m., 3H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.39 (s., 3H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.06-2.17 (br.m., 4H), 1.68-1.84 (br,m, 2H)。

實例 386

實例 386A

此實例可藉由以 3-甲基苄基溴化物取代實例 121B 中之 2-氯基苄基溴化物合成。

實例 386B

此實例可藉由以實例 386A 取代實例 121C 中之實例 121B 合成。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.66 (br.s, 1H), 8.33 (s., 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d., 1H), 7.89 (d., 1H), 7.67 (dd., 1H), 7.07-7.21 (m., 4H), 5.67 (s, 2H), 4.78 (m., 1H), 3.64-3.75 (br. t., 2H), 3.35-3.50 (m., 3H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 5H includes 2.26, S., 3H), 2.06-2.17 (br.m., 4H), 1.68-1.84 (br,m, 2H)。

實例 387

(反)-1-(4-(4-苯基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例可藉由以 1-苯基哌嗪取代實例 338 中 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并(1,2-a)吡嗪製備.分離較快溶離之異構體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.25 (bm, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.73-7.56 (m, 2H); 7.43-7.41 (m, 1H); 7.30-7.18 (m, 5H); 7.04-7.01 (m, 1H); 6.95-6.89 (m, 4H); 6.79-6.74 (m, 1H); 4.67 (m, 1H); 4.17 (s, 2H); 3.81 (m, 3H); 3.14-3.11 (m, 4H); 2.70-2.67 (m, 4H); 2.07-1.97 (m, 5H); 1.60-1.47 (m, 2H)。

實例 388

(順)-1-(4-(4-苯基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例為實例 387 中較慢溶離之異構體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.23 (m, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.73-7.54 (m,

2H); 7.42-7.39 (m, 1H); 7.26-7.16 (m, 5H); 7.03-7.00 (m, 1H); 6.93-6.88 (m, 4H); 6.75 (t, 1H); 4.83 (m, 1H); 4.16 (s, 2H); 3.79 s, 3H); 3.17-3.14 (m, 4H); 2.63-2.59 (m, 3H); 2.33-2.26 (m, 3H); 2.17-2.07 (m, 2H); 1.76-1.60 (m, 3H)。

實例 389

(反)-1-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實例 389A

此實例可藉由以2-氯基苄基乙氰取代實例118B中之苄基甲基乙氰製備。

實例 389B

此實例可藉由以實例389A取代實例339B中之實例339B製備。

實例 389C

此實例可藉由以實例389B取代實例339C中之實例339B製備。

實例 389D

實例389C (0.10 g, 0.21 mmol)及N-乙基哌嗪(0.12 g, 1.06 mmol)之混合物加入0.2 M MeOH/AcOH溶液(9/1 v/v)。攪拌溶液15分鐘，接著加入NaCNBH₃ (0.040, 0.639 mmol)並將反應物於RT中攪拌1.5小時。以CH₂Cl₂稀釋反應物並以飽合水性NaHCO₃洗滌。以MgSO₄乾燥有機層，過濾，降至真空，並以逆向HPLC純化。分離較快溶離之異構體。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H); 7.83-7.77 (m,

2H); 7.64-7.61 (m, 1H); 7.56-7.52 (m, 2H); 7.43-7.40 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 4.56 (s, 2H); 3.64-3.50 (m, 4H); 3.14-3.05 (m, 3H); 3.03-2.90 (m, 3H); 2.15-2.05 (m, 6H); 1.74-1.61(m, 2H); 1.21 (t, 3H)。

實例 390

(順)-1-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例為實例389中較慢溶離之異構體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.32 (s, 1H); 7.84 (bm, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.42-7.39 (m, 2H); 4.92 (m, 1H); 4.54 (bs, 2H); 3.59-3.40 (bm, 5H); 3.14-3.05 (m, 3H); 2.40-2.26 (m, 2H); 2.12-2.01 (m, 2H); 1.91-1.78 (m, 3H); 1.19 (t, 3H)。

實例 391

(反)-1-(4-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例可藉由以1-(2-羥乙基)哌嗪取代實例389D中之1-乙基哌嗪製備。分離較快溶離之異構體：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.30 (s, 1H); 7.82 (bm, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.42-7.39 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 4.55 (bs, 2H); 3.75 (m, 7H); 3.16-3.07 (m, 6H); 2.17-2.04 (m, 7H); 1.29-1.62 (m, 2H)。

實例 392

(順)-1-(4-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)環己基)-3-(2-(2-甲氧基

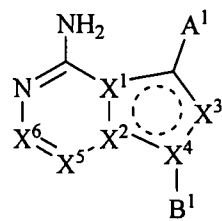
基苜基)-1H苯并咪唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此實例為實例 391 中較慢溶離之異構體。¹NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H); 7.85 (bs, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.66-7.63 (dd, 1H); 7.56-7.52 (m, 2H); 7.43-7.40 (m, 2H); 4.93 (m, 1H); 4.56 (bs, 2H); 3.71 (m, 3H); 3.61-3.46 (m, 4H); 3.19-3.13 (m, 3H); 2.42-2.31 (m, 2H); 2.13-2.02 (m, 2H); 1.97-1.85 (m, 3H)。

前述內容意欲說明本發明，但不欲限制本發明。熟習此項技術者顯然應瞭解之改變及變化旨在屬於如申請專利範圍所定義之本發明範疇內。

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式I之化合物，



(I)，

或其鹽，其中

----為單鍵或雙鍵；

X¹或X²之一者為C且另一者為C或N；

X³為C(H)、C(C₁-C₄烷基)或N；X⁴為N或C；X⁵為C(H)或N；X⁶為C(H)或N；

A¹為R¹或R²；

R¹為與苯、雜芳烴或雜環烷(其未經稠合或與苯稠合)稠合之苯基；

R²為與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；

B¹為R³、R⁴、R⁵或W¹；

R³為未經稠合或與苯、雜芳烴或R^{3A}稠合之苯基；R^{3A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R⁴為未經稠合或與苯、雜芳烴或R^{4A}稠合之雜芳基；

R^{4A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R⁵為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯、雜芳烴或R^{5A}稠合；R^{5A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

W¹為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一或多

個選自 W^2 、 W^3 、 W^4 、 OH 、 OW^5 、 SW^5 、 $S(O)W^5$ 、 SO_2W^5 、 NH_2 、 NHW^5 、 $N(W^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHW^5$ 、 $C(O)N(W^5)_2$ 、 $NHC(O)W^5$ 或 $NW^5C(O)W^5$;

W^2 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 W^{2A} 稠合之苯基；
 W^{2A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

W^3 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 W^{3A} 稠合之雜芳基；
 W^{3A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

W^4 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯、雜芳烴或 W^{5A} 稠合； W^{5A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

W^5 為烷基、烯基或炔基；

其中由 A^1 、 B^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 表示之部分係獨立地未經取代或經一個或兩個或三個或四個基團取代，該等基團係獨立地選自 R^6 、 OR^6 、 SR^6 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $NHC(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NHSO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NHC(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^6 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^6$ 、 $NHC(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^6$ 、 $C(N)N(R^6)_2$ 、 $NHC(N)NH_2$ 、 $NHC(N)NHR^6$ 、 $NHC(N)N(R^6)_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

R^6 為 R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} ；

R^7 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{7A} 稠合之苯基； R^{7A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^8 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{8A} 稠合之雜芳基； R^{8A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^9 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{9A} 稠合； R^{9A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{10} 為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一或兩個基團取代，該等基團選自 R^{11} 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $S(O)R^{11}$ 、 SO_2R^{11} 、 NH_2 、 NHR^{11} 、 $N(R^{11})_2$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{11}$ 、 $C(O)N(R^{11})_2$ 、 $NHC(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NHSO_2R^{11}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{11}$ 、 $NHC(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{11} 、 $SO_2N(R^{11})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{11}$ 、 $NHC(O)N(R^{11})_2$ 、 $NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

R^{11} 為烷基、烯基、炔基、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 或 T^1 ；

R^{12} 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{12A} 稠合之苯基；

R^{12A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{13} 為未經稠合或與苯、雜芳烴或 R^{13A} 稠合之雜芳基；

R^{13A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；且

R^{14} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯、雜芳基或 R^{14A} 稠合； R^{14A} 為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

T^1 為烷基、烯基或炔基，其各自經一個或兩個基團取代，該等基團獨立地選自 OH 、 OT^2 、 ST^2 、 $S(O)T^2$ 、 NH_2 、 NHT^2 或 $N(T^2)_2$ ；

T^2 為烷基、烯基或炔基；

其中由 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{11} 表示之部分係獨立地未經取代或經一個或兩個或三個或四個基團取代，該等基團獨立地選自 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、 SO^2R^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)(O)R^{15}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ，其中

R^{15} 為烷基、烯基、炔基，其各自未經取代或經苯基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 OH 、 OR^{16} 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{16}$ 、 $C(O)N(R^{16})_2$ 取代，其中

R^{16} 為烷基、烯基或炔基，且其中

R^{15} 之苯基、雜芳基、環烷基、雜環烷基係未經取代或經 O (烷基)取代。

2. 如請求項 1 之化合物，其中

X^1 或 X^2 之一者為 C 且另一者為 C 或 N ；

X^3 為 $C(H)$ 或 N ； X^4 為 N 或 C ； X^5 為 $C(H)$ 或 N ； X^6 為 $C(H)$ ；

A^1 為 R^1 或 R^2 ；

R^1 為與苯、雜芳烴或雜環烷(其未經稠合或與苯稠合)稠合之苯基；

R^2 為與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；

B^1 為 R^3 、 R^4 、 R^5 或 W^1 ；

R^3 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之苯基；

R^4 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；

R^5 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯或雜芳烴稠合；

W^1 為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一或多個選自 W^2 、 W^3 、 W^4 、 OH 、 OW^5 、 SW^5 、 $S(O)W^5$ 、 SO_2W^5 、 NH_2 、 NHW^5 、 $N(W^5)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHW^5$ 、 $C(O)N(W^5)_2$ 、 $NHC(O)W^5$ 或 $NW^5C(O)W^5$ ；

W^2 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之苯基；

W^3 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；

W^4 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯或雜芳烴稠合；

W^5 為烷基、烯基或炔基；

其中由 A^1 、 B^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 表示之部分係獨立地未經取代或經一個或兩個或三個或四個基團取代，該等基團係獨立地選自 R^6 、 OR^6 、 SR^6 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $NHC(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NHSO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NHC(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^6 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

R^6 為 R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} ；

R^7 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之苯基；

R^8 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；

R^9 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯或雜芳烴稠合；

R^{10} 為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一或兩個基團取代，該等基團獨立選自 R^{11} 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $S(O)R^{11}$ 、 SO_2R^{11} 、 NH_2 、 NHR^{11} 、 $N(R^{11})_2$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{11}$ 、 $C(O)N(R^{11})_2$ 、 $NHC(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NHSO_2R^{11}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{11}$ 、 $NHC(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{11} 、 $SO_2N(R^{11})_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

R^{11} 為烷基、烯基、炔基、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 或 T^1 ；

R^{12} 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之苯基；

R^{13} 為未經稠合或與苯或雜芳烴稠合之雜芳基；且

R^{14} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未經稠合或與苯或雜芳基稠合；

T^1 為烷基、烯基或炔基，其各自經一個或兩個基團取代，該等基團獨立地選自 OH 、 OT^2 、 ST^2 、 $S(O)T^2$ 、 NH_2 、 NHT^2 或 $N(T^2)_2$ ；

T^2 為烷基、烯基或炔基；

其中由 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{11} 表示之部分係獨立地未經取代或經一個或兩個或三個或四個基團取代，該等基團獨立地選自 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、 SO^2R^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、

$C(O)(O)R^{15}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、
 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、
 Cl 、 Br 或 I ，其中

R^{15} 為烷基、烯基、炔基，其各自未經取代或經苯基、
 雜芳基、環烷基、雜環烷基、 OH 、 OR^{16} 、 $C(O)NH_2$ 、
 $C(O)NHR^{16}$ 、 $C(O)N(R^{16})_2$ 取代，其中

R^{16} 為烷基、烯基或炔基，且其中

R^{15} 之苯基、雜芳基、環烷基、雜環烷基係未經取代或
 經 O (烷基)取代。

3. 一種包含賦形劑及治療有效量的如請求項I之化合物之組合物。
4. 一種用於治療患有膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、子宮內膜癌、食管癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌或甲狀腺癌之哺乳動物之方法，其包含對其投與治療有效量的如請求項1之化合物。