

**發明專利說明書** 200528109

(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： 93/3 6/55

※申請日期： 93.11.24

※IPC 分類：

A61K 31/495  
A61K 31/40  
A61P 9/14**一、發明名稱：**(中文/英文)

治療動脈硬化之方法

METHOD OF TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS

**二、申請人：**(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞產品公司

PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

J 崔佛 盧

LUMB, J. TREVOR

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

**三、發明人：**(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

保羅 史帝夫 章葛連

CHANGELIAN, PAUL STEVEN

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年11月25日；60/525,496

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

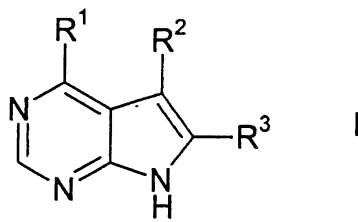
本發明係關於一種使用吡咯并[2,3-d]嘓啶化合物治療或預防動脈硬化之方法，該等化合物在治療哺乳動物(尤其是人類)之以上症狀中為諸如酶Janus Kinase 3(在下文中亦稱為JAK3)之蛋白激酶的抑制劑，及係關於適用於治療或預防該動脈硬化之醫藥組合物。

### 【先前技術】

JAK3為Janus族蛋白激酶之一組員。雖然此族之其它組員基本上由所有組織來表現，但JAK3表現限制於造血細胞。此與其在藉由JAK3與為IL-2、IL-4、IL-7、IL-9及IL-15之受體所共有之 $\gamma$ 鏈的非共價締合透過此等多鏈受體發訊號中的基本作用相一致。已識別XSCID患者群體具有嚴重減小之JAK3蛋白水平或共有 $\gamma$ 鏈之遺傳缺陷，其提示免疫抑制應係由阻塞訊號穿過JAK3路徑所致。動物研究已提示：JAK3不僅在B與T淋巴細胞成熟中扮演關鍵作用，而且原構性需要JAK3來維持T細胞功能。藉由此新穎機制調節免疫活性可證明其可用於治療T細胞增生性病徵(諸如移植排斥及自身免疫性疾病)。

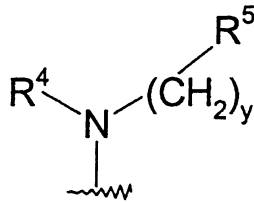
### 【發明內容】

本發明係關於一種治療或預防包括人類之哺乳動物之動脈硬化的方法，其包含對該哺乳動物施以有效治療該症狀之量的式I化合物，



或其之醫藥上可接受之鹽；其中

$R^1$  為下式之基團，

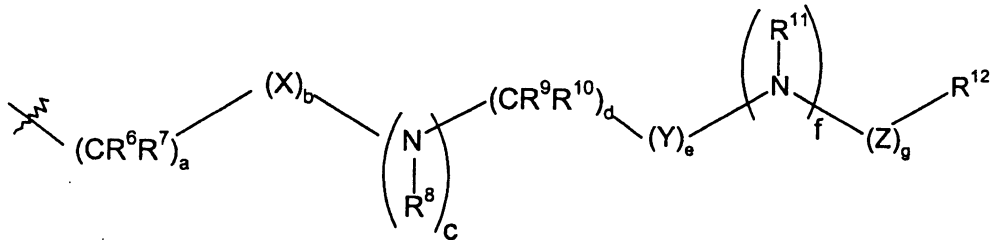


其中  $y$  為 0、1 或 2；

$R^4$  係選自由下列各基團組成之群：氫、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基，其中該等烷基、烯基及炔基視情況經下列基團取代：氫、羥基、胺基、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、氰基、硝基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基或  $(C_1-C_6)$  醯胺基；或  $R^4$  為  $(C_3-C_{10})$  環烷基，其中該環烷基視情況經下列基團取代：氫、羥基、胺基、三氟甲基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基、 $(C_1-C_6)$  醯胺基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、氰基、氰基  $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、硝基、硝基  $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  醯胺基；

$R^5$  為  $(C_2-C_9)$  雜環烷基，其中該等雜環烷基必須經 1 至 5 個下列基團取代：羧基、氰基、胺基、氫、羥基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、鹵基、 $(C_1-C_6)$  醯基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基 -CO-NH、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基 -CO-、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺

基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹼氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基、氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、鹵代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、三氟甲基、三氟甲基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹼胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹼胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹼胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹼基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹼基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹼基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹼基、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S(O)<sub>m</sub>、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N、R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中m為0、1或2且R<sup>15</sup>及R<sup>16</sup>係各自獨立地選自氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；或式II之基團，



II

其中a為0、1、2、3或4；

b、c、e、f及g係各自獨立地為0或1；

d為0、1、2或3；

X為S(O)<sub>n</sub>，其中n為0、1或2；氧、羰基或-C(=N-氰基)-；

Y為S(O)<sub>n</sub>，其中n為0、1或2；或羰基；且

Z為羰基、C(O)O-、C(O)NR-或S(O)<sub>n</sub>，其中n為0、1或

2；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 係各自獨立地選自由氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基組成之群，該烷基視情況經下列基團取代：  
 氫、羥基、胺基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、氰基、氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、三氟甲基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基、硝基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基；

$R^{12}$ 為羧基、氰基、胺基、酮基、氫、羥基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、三氟甲基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基-CO-、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基、氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、鹵代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、三氟甲基、三氟甲基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、 $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ 、 $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$  烷基、 $R^{15}C(O)NH$ 、 $R^{15}OC(O)NH$ 、 $R^{15}NHC(O)NH$ 、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S(O)<sub>m</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ 、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ 、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$  烷基，其中m為0、1或2且 $R^{15}$ 及 $R^{16}$ 係各自獨立地選自由氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

$R^2$ 及 $R^3$ 係各自獨立地選自由下列各基組成之群：氫、  
 氬、胺基、鹵基、羥基、硝基、羧基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>)炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)環烷基，其中該等烷基、烷氧基或環烷  
 基視情況經1至3個選自下列各基團之基團取代：鹵基、羥  
 基、羧基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基、(C<sub>3</sub>-  
 C<sub>9</sub>)環烷基或(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基；或 $R^2$ 及 $R^3$ 係各自獨立地為(C<sub>3</sub>-  
 C<sub>10</sub>)環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)環烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)  
 芳硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基亞磺醯基、  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基-CO-、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜  
 芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基或(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基，其中該等雜芳  
 基、雜環烷基及芳基視情況經1至3個下列基團取代：鹵  
 基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-CO-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-  
 CO-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧  
 基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷  
 氧基、羧基、羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、苄氧  
 基羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羧  
 基胺基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羧基胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷  
 基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷  
 基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧

基、羧基、羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 烷氧基羰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 烷基-CO-NH-、氰基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基、胺基-CO-NH-、  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基-CO-NH-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基-CO-NH-、  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基胺基-CO-NH-、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基胺基-CO-NH-、  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺  
 基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基胺基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基胺基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷  
 基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基胺  
 基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基磺醯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基磺醯基  
 胺基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基磺醯基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基  
 磺醯基胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)  
 雜芳基或(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基。

本發明亦係關於式I化合物之醫藥上可接受之酸加成  
 鹽。用於製備本發明之前述基礎化合物之醫藥上可接受之  
 酸加成鹽的酸為形成無毒酸加成鹽的彼等酸，意即，含藥  
 理學上可接受之陰離子之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫  
 碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸  
 鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸  
 鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸  
 鹽、葡糖酸鹽、蔗糖鹽(saccharate)、苯甲酸鹽、甲磺酸  
 鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽  
 [意即，1,1'-伸甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]。

本發明亦係關於式I之鹼加成鹽。可用作試劑來製備彼

等本質上為酸性之式I化合物之醫藥上可接受之鹼加成鹽的化學鹼為與該等化合物形成無毒鹼式鹽的彼等鹼。該等無毒鹼式鹽包括(但不限於)衍生自該等藥理學上可接受之陽離子(諸如鹼金屬陽離子(例如, 鉀與鈉)及鹼土金屬陽離子(例如, 鈣與鎂))之彼等鹽、銨或水溶性胺加成鹽(諸如N-甲基葡糖胺-(葡甲胺))及烷醇銨及醫藥上可接受之有機胺的其它鹼式鹽。

除非另有指示, 否則本文中所用之術語"烷基"包括具有直鏈或分枝部分或其之組合的飽和單價烴。

本文中所用之術語"烷氧基"包括O-烷基, 其中"烷基"如上所定義。

除非另有指示, 否則本文中所用之術語"鹵基"包括氟、氯、溴或碘。

本發明之化合物可包含雙鍵。當該等鍵存在時, 本發明之化合物作為順式及反式組態及其之混合物來存在。

除非另有指示, 否則本文中所提及之烷基及烯基以及本文中所提及之其它基團之烷基部分(例如, 烷氧基)可為線性或分枝的, 且其亦可為環狀(例如, 環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基)或為線性或分枝的及含有環狀部分。除非另有指示, 否則鹵素包括氟、氯、溴及碘。

當在本文中使用时, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基係指吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫吡喃基、吡喃基、硫代吡喃基、吡丙啶基、氧口元基、亞甲基二氧基、吡烯基、異噁唑啶基、1,3-噁唑啶-3-基、異噻唑啶基、1,3-噻唑啶-3-



Sandimmune<sup>®</sup>或Neoral<sup>®</sup>)、雷帕黴素(rapamycin)、FK-506(他克莫司(tacrolimus))、來氟米特(leflunomide)、脫氧司加林(deoxyspergualin)、酶酚酸酯(mycophenolate)(例如Cellcept<sup>®</sup>)、硫唑嘌呤(例如Imuran<sup>®</sup>)、達克力莫(daclizumab)(例如Zenapax<sup>®</sup>)、OKT3(例如Orthoclone<sup>®</sup>)、AtGam、阿司匹林(aspirin)、乙醯胺苯酚、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、吡羅昔康(piroxicam)及消炎類固醇(例如潑尼龍(prednisolone)或地塞米松(dexamethasone)。此等藥劑可作為相同或獨立劑型之部分、經由相同或不同的投藥路徑及在根據標準醫藥實踐之相同或不同的投藥時間表來投與。

本發明之化合物包括所有構形異構體(例如，順式與反式異構體)。本發明之化合物具有不對稱中心且因此以不同的對映異構或非對映異構形式存在。本發明係關於本發明之化合物的所有光學異構體與立體異構體及其之混合物的用途，且係關於可採用或含有彼等之治療的所有醫藥組合物或方法。就此而言，本發明包括E及Z組態。式I之化合物亦可作為互變異構體存在。本發明係關於所有該等互變異構體及其之混合物的用途。

本發明亦包涵含有式I化合物之前藥的醫藥組合物。本發明亦包涵治療或預防可藉由抑制蛋白激酶(諸如酶Janus Kinase 3)來治療或預防之病症的方法，其包含投與式I化合物之前藥。具有自由胺基、醯胺基、羥基或羧基之式I化合物可轉換為前藥。前藥包括化合物，其中胺基酸殘基或藉由肽鍵共價接合至式I化合物之自由胺基、羥基或羧酸

基團之兩個或兩個以上(例如，二個、三個或四個)胺基酸殘基的多肽鏈。胺基酸殘基包括通常由三個字母符號指定之20種自然存在的胺基酸且亦包括4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、底莫西(demosine)、異底莫西(isodemosine)、3-甲基組胺酸、諾文林(norvlin)、 $\beta$ -丙胺酸、 $\gamma$ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及蛋胺酸。前藥亦包括化合物，其中藉由羰基碳前藥側鏈共價鍵結至式I之以上取代基的碳酸酯、胺基甲酸酯、醯胺及烷基酯。

本發明之較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為羰基；c為0；d為0；e為0；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為羰基；c為0；d為1；e為0；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為羰基；c為1；d為0；e為0；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為-C(=N=氮基)-；c為1；d為0；e為0；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為0；c為0；d為0；e為0；f為0；g為1；且Z為-C(O)-O-。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為S(O)<sub>n</sub>；n為2；c為0；d為0；e為0；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為S(O)<sub>n</sub>；n為2；c為0；d為2；e為0；f為1；g為

1；且Z為羰基。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為 $S(O)_n$ ；n為2；c為0；d為2；e為0；f為1；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為羰基；c為1；d為0；e為1；Y為 $S(O)_n$ ；n為2；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為 $S(O)_n$ ；n為2；c為1；d為0；e為0；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為1；b為1；X為羰基；c為1；d為0；e為0；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為 $S(O)_n$ ；c為0；d為1；e為1；Y為 $S(O)_n$ ；n為2；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為 $S(O)_n$ ；c為0；d為1；e為1；Y為 $S(O)_n$ ；n為2；f為1；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為氧；c為0；d為1；e為1；Y為 $S(O)_n$ ；n為2；f為1；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為氧；c為0；d為1；e為1；Y為 $S(O)_n$ ；n為2；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為羰基；c為1；d為1；e為1；Y為S(O)<sub>n</sub>；f為0；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中a為0；b為1；X為羰基；c為1；d為1；e為1；Y為S(O)<sub>n</sub>；n為2；f為1；且g為0。

本發明之其它較佳方法包括式I之化合物，其中R<sup>12</sup>為氬基、三氬甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、三氬甲基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、氬基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S(O)<sub>m</sub>，其中m為0、1或2。

本發明之具體較佳方法包括式I之化合物，其中該化合物係選自由下列各物組成之群：

甲基-[4-甲基-1-(丙烷-1-磺醯基)-六氬吡啶-3-基]-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺；

4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氬吡啶-1-羧酸甲酯；

3,3,3-三氬-1-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氬吡啶-1-基}-丙-1-酮；

4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氬吡啶-1-羧酸二甲基醯胺；

{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氬吡啶-1-羰基}-胺基)-乙酸乙酯；

3-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氬吡啶-1-基}-3-酮基-丙腈；

3,3,3-三氟-1-{4-甲基-3-[甲基(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

1-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丁-3-炔-1-酮；

1-{3-[(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基-胺基]-4-甲基-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

1-{3-[(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基-胺基]-4-甲基-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

N-氟基-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-N'-丙基-六氫吡啶-1-羧脒；

N-氟基-4,N',N'-三甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧脒；

甲基-[(3R,4R)-4-甲基-1-(丙烷-1-磺基)-六氫吡啶-3-基]-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺；

(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧酸甲酯；

3,3,3-三氟-1-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基]-丙-1-酮

(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧酸二甲基醯胺；

{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧基}-胺基)-乙酸乙酯；

3-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基]-3-酮基-丙脒；

3,3,3-三氟-1-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

1-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丁-3-炔-1-酮；

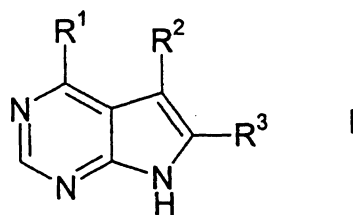
1-{(3R,4R)-3-[(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基-胺基]-4-甲基-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

1-{(3R,4R)-3-[(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基-胺基]-4-甲基-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

(3R,4R)-N-氟基-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-N'-丙基-六氫吡啶-1-羧脒；及

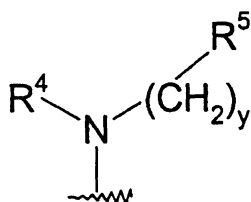
(3R,4R)-N-氟基-4,N',N'-三甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧脒；

本發明亦係關於一種治療或預防哺乳動物，包括人類之動脈硬化的醫藥組合物，其包含有效治療該等病症或症狀之量的式I化合物，



或其之醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑；其中

R<sup>1</sup>為下式之基團，

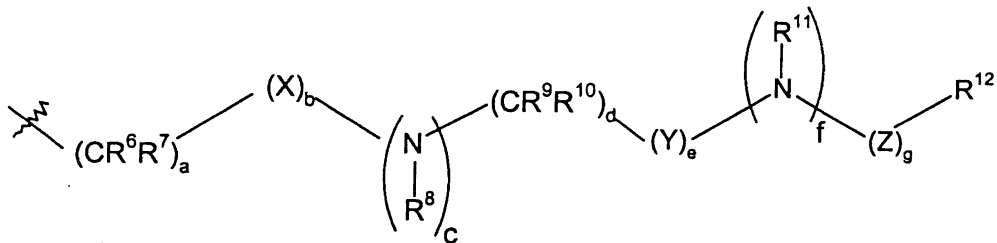


其中  $y$  為 0、1 或 2；

$R^4$  係選自由下列各基團組成之群：氫、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基，其中該等烷基、烯基及炔基視情況經下列基團取代：氫、羥基、胺基、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、氰基、硝基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基或  $(C_1-C_6)$  醯胺基；或  $R^4$  為  $(C_3-C_{10})$  環烷基，其中該環烷基視情況經下列基團取代：氫、羥基、胺基、三氟甲基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基、 $(C_1-C_6)$  醯胺基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、氰基、氟基  $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、硝基、硝基  $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  醯胺基；

$R^5$  為  $(C_2-C_9)$  雜環烷基，其中該等雜環烷基必須經 1 至 5 個下列基團取代：羧基、氰基、胺基、氫、羥基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、鹵基、 $(C_1-C_6)$  醯基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基-CO-NH、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基-CO-、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、羥基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、硝基、氟基  $(C_1-C_6)$  烷基、鹵代  $(C_1-C_6)$  烷基、硝基  $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  醯胺基、 $(C_1-C_6)$  醯胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  醯胺基、胺基  $(C_1-C_6)$  醯基、胺基  $(C_1-C_6)$  醯基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基  $(C_1-C_6)$  醯基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基  $(C_1-C_6)$  醯基、 $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ 、 $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基-S(O)<sub>m</sub>、

$R^{15}R^{16}NS(O)_m$ 、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、  
 $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ 、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$  烷基，其中  $m$  為 0、1  
 或 2 且  $R^{15}$  及  $R^{16}$  係各自獨立地選自氫或  $(C_1-C_6)$  烷基；或式 II  
 之基團，



II

其中  $a$  為 0、1、2、3 或 4；

$b$ 、 $c$ 、 $e$ 、 $f$  及  $g$  係各自獨立地為 0 或 1；

$d$  為 0、1、2 或 3；

$X$  為  $S(O)_n$ ，其中  $n$  為 0、1 或 2；氧、羰基或  $-C(=N-鹵基)-$ ；

$Y$  為  $S(O)_n$ ，其中  $n$  為 0、1 或 2；或羰基；且

$Z$  為羰基、 $C(O)O-$ 、 $C(O)NR-$  或  $S(O)_n$ ，其中  $n$  為 0、1 或 2；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及  $R^{11}$  係各自獨立地選自由氫或  
 $(C_1-C_6)$  烷基組成之群，該烷基視情況經下列基團取代：  
 氫、羥基、胺基、三氟甲基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基、 $(C_1-C_6)$  醯胺  
 基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、鹵基、鹵基  
 $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、硝基、硝基  $(C_1-C_6)$  烷  
 基或  $(C_1-C_6)$  醯胺基；

$R^{12}$  為羰基、鹵基、胺基、酮基、氫、羥基、三氟甲  
 基、 $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、

鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基-CO-、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基、氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、鹵代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、三氟甲基、三氟甲基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、R<sup>15</sup>C(O)NH、R<sup>15</sup>OC(O)NH、R<sup>15</sup>NHC(O)NH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S(O)<sub>m</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N、R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中m為0、1或2且R<sup>15</sup>及R<sup>16</sup>係各自獨立地選自氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

R<sup>2</sup>及R<sup>2</sup>係各自獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、氘、胺基、鹵基、羥基、硝基、羧基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)環烷基，其中該等烷基、烷氧基或環烷基視情況經1至3個選自下列各基團之基團取代：鹵基、羥基、羧基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)環烷基或(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基；或R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>係各自獨立地為(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)環烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-

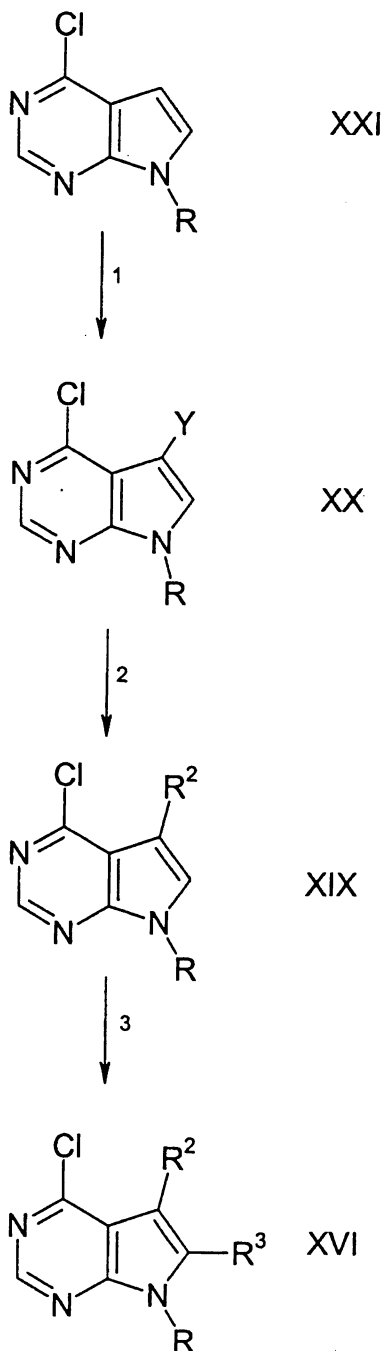
$(C_6)$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、 $(C_6-C_{10})$ 芳胺基、 $(C_1-C_6)$ 烷硫基、 $(C_6-C_{10})$ 芳硫基、 $(C_1-C_6)$ 烷基亞磺醯基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基亞磺醯基、 $(C_1-C_6)$ 烷基磺醯基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基磺醯基、 $(C_1-C_6)$ 醯基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基-CO-NH-、 $(C_1-C_6)$ 烷基胺基-CO-、 $(C_5-C_9)$ 雜芳基、 $(C_2-C_9)$ 雜環烷基或 $(C_6-C_{10})$ 芳基，其中該等雜芳基、雜環烷基及芳基視情況經1至3個下列基團取代：鹵基、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基-CO-NH-、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基-CO-NH-、 $(C_1-C_6)$ 烷基-CO-NH- $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基-CO-NH- $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基羰基、羧基、羧基 $(C_1-C_6)$ 烷基、羧基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、苄氧基羰基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基羰基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、胺基、胺基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基羰基胺基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基 $(C_1-C_6)$ 烷氧基羰基胺基、 $(C_1-C_6)$ 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、 $(C_1-C_6)$ 烷基胺基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $((C_1-C_6)$ 烷基)<sub>2</sub>胺基 $(C_1-C_6)$ 烷基、羥基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、羧基、羧基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基羰基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基-CO-NH-、 $(C_1-C_6)$ 烷基-CO-NH-、氰基、 $(C_5-C_9)$ 雜環烷基、胺基-CO-NH-、 $(C_1-C_6)$ 烷基胺基-CO-NH-、 $((C_1-C_6)$ 烷基)<sub>2</sub>胺基-CO-NH-、 $(C_6-C_{10})$ 芳基胺基-CO-NH-、 $(C_5-C_9)$ 雜芳基胺基-CO-NH-、 $(C_1-C_6)$ 烷基胺基-CO-NH- $(C_1-C_6)$ 烷基、 $((C_1-C_6)$ 烷基)<sub>2</sub>胺基-CO-NH- $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基胺基-CO-NH- $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_5-C_9)$ 雜芳基胺基-CO-NH- $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基磺醯基、 $(C_1-C_6)$ 烷基磺醯基胺基、 $(C_1-C_6)$ 烷基磺醯基胺

基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基磺醯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基磺醯基胺基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基磺醯基胺基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺醯基胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺醯基胺基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基或 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜環烷基。

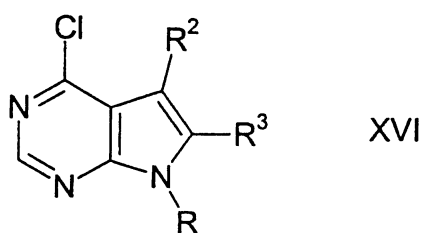
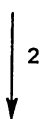
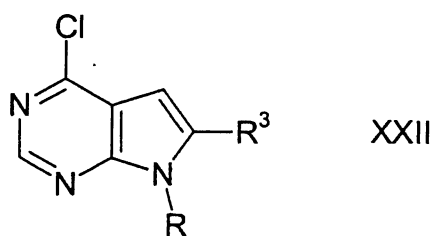
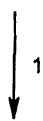
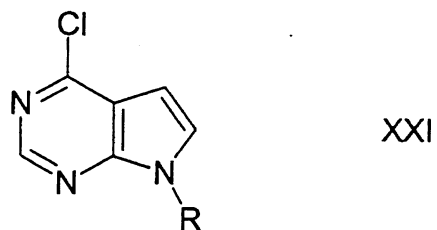
### 【實施方式】

下列反應流程說明本發明之化合物的製備。除非另有指示，否則反應流程及隨後討論中之 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>6</sup> 如上文所定義。

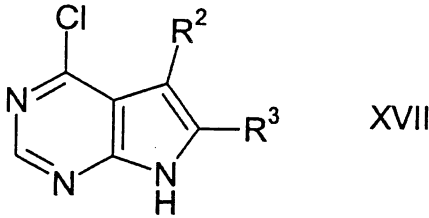
## 製備過程 A



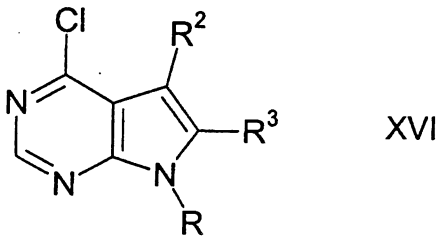
## 製備過程 B



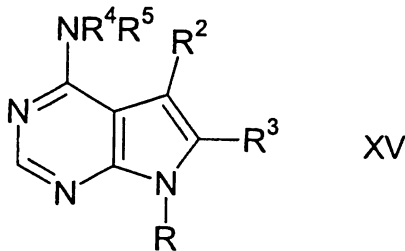
流程 1



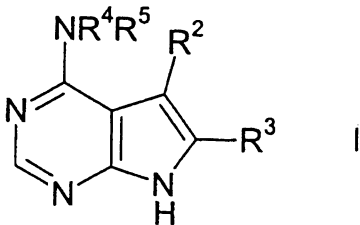
1



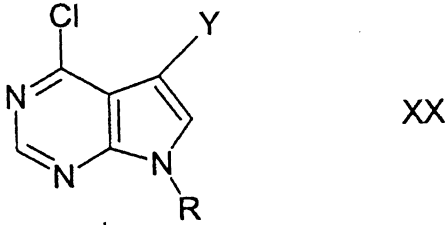
2



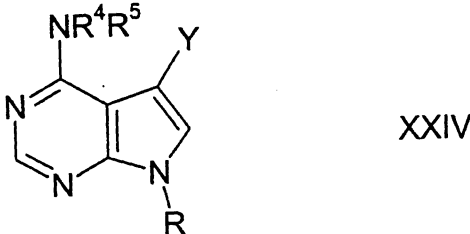
3



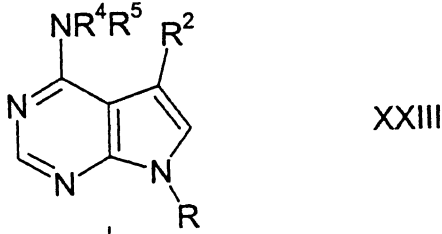
流程 2



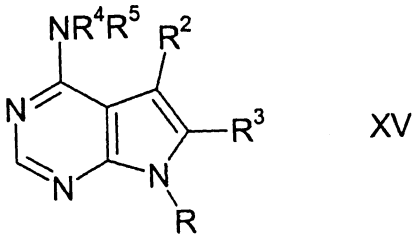
1



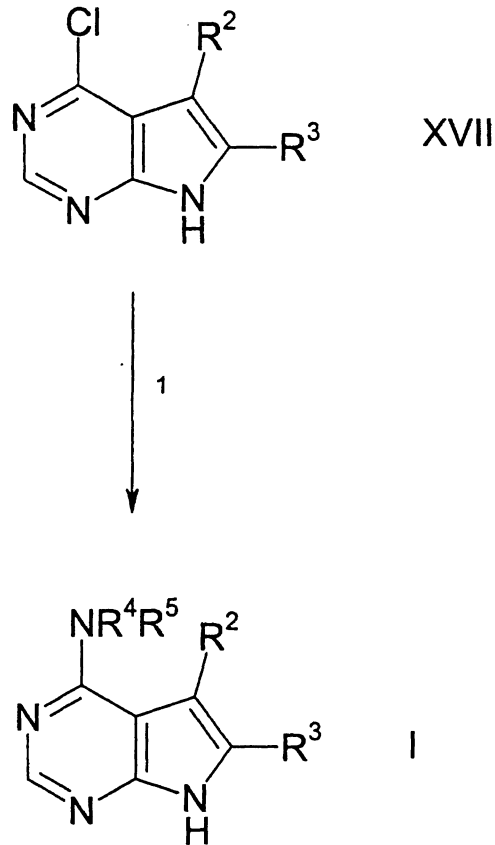
2



3



## 流程 3



在製備過程A之反應1中，藉由使式XXI之4-氯吡咯并[2,3-d]嘓啶化合物(其中R為氫或諸如苯磺醯基或苄基之保護基團)與N-氯代琥珀醯亞胺、N-溴代琥珀醯亞胺或N-碘代琥珀醯亞胺進行反應，將XXI轉換為式XX之4-氯-5-鹵代吡咯并[2,3-d]嘓啶化合物(其中Y為氯、溴或碘)。將反應混合物在氯仿中加熱至回流歷時約1小時至約3小時之間之時間，較佳約1小時。或者，在製備過程A之反應1中，藉由使式XXI之4-氯吡咯并[2,3-d]嘓啶(其中R為氫)與硝酸在硫酸中及在約 $-10^{\circ}\text{C}$ 至約 $10^{\circ}\text{C}$ 之間之溫度下(較佳為約 $0^{\circ}\text{C}$ )

進行反應歷時約5分鐘至約15分鐘(較佳約10分鐘)之間之時間，將XXI轉換為相應的式XX之4-氯-5-硝基吡咯并[2,3-d]嘧啶。藉由使式XXI之化合物(其中Y為硝基)在熟習此項技術者已知之多種條件(諸如鈹氫解作用或氯化錫(IV)及鹽酸)下進行反應，將XXI轉換為相應的式XX之4-氯-5-胺基吡咯并[2,3-d]嘧啶(其中Y為胺基)。

在製備過程A之反應2中，藉由在約 $-78^{\circ}\text{C}$ 之溫度下以N-丁基鋰處理式XX之4-氯-5-鹵代吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物(其中R為氫)及在約 $-78^{\circ}\text{C}$ 至室溫之間之溫度下(較佳為室溫)使如此形成之二價陰離子中間物與烷基鹵或苄基鹵進行反應，將XX轉換為相應的式XIX之化合物(其中 $\text{R}^2$ 為( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )烷基或苄基)。或者，使如此形成之二價陰離子中間物與分子氧進行反應以形成相應的式XIX之4-氯-5-羥基吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物(其中 $\text{R}^2$ 為羥基)。藉由在約 $-78^{\circ}\text{C}$ 之溫度下以N-丁基鋰處理式XX之化合物(其中Y為溴或碘且R為苯磺酸根)、然後在約 $-78^{\circ}\text{C}$ 之溫度下添加氯化鋅，將XX轉換為式XIX之化合物(其中 $\text{R}^2$ 為( $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ )芳基或乙烯基)。如此形成之相應的有機鋅中間物接著在催化劑量之鈹存在下與芳基碘或乙烯基碘進行反應。將反應混合物在約 $50^{\circ}\text{C}$ 至約 $80^{\circ}\text{C}$ 之間之溫度下(較佳在約 $70^{\circ}\text{C}$ 下)攪拌歷時約1小時至約3小時(較佳約1小時)之間之時間。

在製備過程A之反應3中，在約 $-78^{\circ}\text{C}$ 之溫度下及在極性質子惰性溶劑(諸如四氫呋喃)存在下以N-丁基鋰、二異丙基胺鋰或氫化鈉處理式XIX之化合物，將XIX轉換為相應

的式XVI之化合物。將如此形成之陰離子性中間物進一步

(a)當R<sup>3</sup>為烷基或苄基時，在約-78°C至室溫之間之溫度下(較佳為-78°C)與烷基鹵或苄基鹵反應；(b)當R<sup>3</sup>為烷氧基時，在約-78°C至室溫之間之溫度下(較佳為-78°C)與醛或酮反應；及(c)在約-78°C至室溫之間之溫度下(較佳為-78°C)與氯化鋅進行反應，並接著在催化劑量之鈀存在下使如此形成之相應的有機鋅中間物與芳基碘或或乙烯基碘進行反應。將所得的反應混合物在約50°C至約80°C之間之溫度下(較佳在約70°C下)攪拌歷時約1小時至約3小時(較佳為約1小時)之時間。或者，將如此形成之陰離子與分子氧進行反應以形成相應的式XVI之4-氯-5-羥基吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物(其中R<sup>3</sup>為羥基)。

在製備過程B之反應1中，根據上文製備過程A之反應3中所述之程序將式XXI之4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物轉換為相應的式XXII之化合物。在製備B之反應2中，根據上文製備過程A之反應1及2中所述之程序將式XXII之化合物轉換為相應的式XVI之化合物。

在流程1之反應1中，在諸如氫化鈉或碳酸鉀之鹼及諸如二甲基甲醯胺或四氫呋喃之極性質子惰性溶劑存在下，以苯磺醯氯、苄基氯或苄基溴處理式XVII之4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物來將XVII轉換為相應的式XVI之化合物(其中R為苯磺醯基或苄基)。將反應混合物在約0°C至約70°C之間之溫度下(較佳在約70°C下)攪拌歷時約1小時至約3小時(較佳約2小時)之間之時間段。

在流程1之反應2中，藉由使式XVI之4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物與式 $\text{HNR}^4\text{R}^5$ 之胺偶合來將XVI轉換為相應的式XV之4-胺基吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物。該反應在諸如第三丁醇、甲醇或乙醇之醇類溶劑或諸如二甲基甲醯胺、三乙胺、1,4-二噁烷或1,2-二氯乙烷之其它高沸點有機溶劑中及在約 $60^\circ\text{C}$ 至約 $120^\circ\text{C}$ 之間之溫度下(較佳在約 $80^\circ\text{C}$ 下)進行。典型的反應時間在約2小時至約48小時之間，較佳為約16小時。當 $\text{R}^5$ 為含氮之雜環烷基時，各個氮必須由諸如苄基之保護基團保護。在適於使用中之特定保護基團的條件下進行 $\text{R}^5$ 保護基團之移除，該特定保護基團不影響吡咯并[2,3-d]嘧啶環上之R保護基團。當為苄基時， $\text{R}^5$ 保護基團之移除在諸如乙醇之醇類溶劑及在氮及諸如碳上之氫氧化鈣的催化劑存在下進行。可進一步使如此形成之含 $\text{R}^5$ 氮之雜環烷基與多種不同的式II之親電子試劑進行反應。對於尿素形成而言，在諸如乙腈或二甲基甲醯胺之溶劑中、在諸如碳酸鈉或碳酸鉀之鹼存在下、在約 $20^\circ\text{C}$ 至約 $100^\circ\text{C}$ 之間之溫度下，使式II之親電子試劑(諸如異氰酸酯、胺基甲酸酯及胺甲醯氣)與雜烷基之 $\text{R}^5$ 氮進行反應歷時約24小時至約72小時之間之時間段。對於醯胺及磺醯胺形成而言，在諸如二氯甲烷之溶劑中、在諸如吡啶之鹼存在下、在環境溫度下，使式II之親電子試劑(諸如醯氣或磺醯氣)與雜烷基之 $\text{R}^5$ 氮進行反應歷時約12小時至約24小時之間之時間段。醯胺形成亦可藉由使羧酸與雜烷基在諸如1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺之碳化二醯亞胺存在

下、在諸如二氯甲烷之溶劑中、在環境溫度下進行反應歷時12-24小時來進行。對於烷基形成而言，在諸如甲醇之溶劑中、在環境溫度下使式II之親電子試劑(諸如 $\alpha,\beta$ -不飽和醯胺、酸、腈、酯及 $\alpha$ -鹵代醯胺)與雜烷基之 $R^5$ 氮進行反應歷時約12小時至約18小時之間之時間段。烷基形成亦可藉由使醛與雜烷基在諸如氰基硼氫化鈉之還原劑存在下、在諸如甲醇之溶劑中、在環境溫度下進行反應歷時約12小時至約18小時之間之時間段來進行。

在流程1之反應3中，自式XV之化合物(其中R為苯磺醯基)移除保護基團以產生相應的式I之化合物係藉由在諸如甲醇或乙醇之醇類溶劑或諸如醇類/四氫呋喃或醇類/水之混合溶劑中以諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀之鹼處理XV來進行。使反應在室溫下進行約15分鐘至約1小時之間之時間段，較佳進行30分鐘。自式XV之化合物(其中R為苄基)移除保護基團係藉由在約 $-78^\circ\text{C}$ 之溫度下以氫中之鈉處理XV約15分鐘至約1小時之間之時間段來進行。

在流程2之反應1中，根據上文流程1之反應2中所述之程序將式XX之4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物轉換為相應的式XXIV之4-胺基吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物。

在流程2之反應2中，藉由使式XXIV之4-胺基-5-鹵代吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物(其中R為苯磺酸酯且Z為溴或碘)與(a)芳基硼酸(當 $R^2$ 為芳基時)在諸如四氫呋喃或二噁烷之質子惰性溶劑中、在催化劑量之鈹(0)存在下、在約 $50^\circ\text{C}$ 至 $100^\circ\text{C}$ 之間之溫度下進行反應歷時約2小時至約48小時之間

之時間段(較佳進行約12小時); (b)炔烴(當 $R^2$ 為炔基時)在催化劑量之碘化銅(I)與鈾及諸如二甲基甲醯胺之極性溶劑存在下、在室溫下進行反應歷時約1小時至約5小時之間之時間段(較佳進行3小時); 及(c)烯烴或苯乙烯(當 $R^2$ 為乙烯基或苯乙烯基)在催化劑量之鈾存在下、在二甲基甲醯胺、二噁烷或四氫呋喃中、在約 $80^{\circ}\text{C}$ 至約 $100^{\circ}\text{C}$ 之間之溫度下(較佳為 $100^{\circ}\text{C}$ )進行反應歷時約2小時至約48小時之間之時間段(較佳為48小時)來將XXIV轉換為相應的式XXIII之化合物。在流程2之反應3中, 根據上文製備過程A之反應3中所述之程序將式XXIII之化合物轉換為相應的式XV之化合物。

在流程3之反應1中, 根據上文流程1之反應2中所述之程序將式XVII之化合物轉換為相應的式I之化合物。

本質上為鹼性之本發明的化合物可與各種無機酸或有機酸形成多種不同鹽。雖然該等鹽對於動物投藥而言必須為醫藥上可接受, 但在實務上經常需要最初自反應混合物中單離作為醫藥上不可接受之鹽的本發明化合物及接著以鹼性試劑處理使後者簡單地轉換回游離鹼化合物及隨後將後者之游離鹼轉換為醫藥上可接受之酸加成鹽。在含水溶劑介質或合適之有機溶劑(諸如甲醇或乙醇)中以大體當量之選定無機酸或有機酸處理鹼性化合物來容易地製備本發明之鹼性化合物的酸加成鹽。在小心蒸發溶劑後, 可容易地獲得所要的固體鹽。藉由向游離鹼在有機溶劑中之溶液添加適當的無機酸或有機酸, 亦可自該溶液沉澱所要的酸式

鹽。

本質上為酸性之本發明的彼等化合物可與各種藥理學上可接受之陽離子形成鹼式鹽。該等鹽之實例包括鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽且特定言之，鈉鹽及鉀鹽。此等鹽皆藉由習知技術來製備。用作製備本發明之醫藥上可接受之鹼式鹽的試劑的化學鹼為與本發明之酸性化合物形成無毒鹼式鹽之彼等鹼。該等無毒鹼式鹽包括衍生自藥理學上可接受之陽離子(諸如鈉、鉀、鈣及鎂等等)之鹽。藉由以含有所要之藥理學上可接受之陽離子的水溶液處理相應的酸性化合物、及接著較佳在減壓下將所得溶液蒸發至乾燥可容易地製備此等鹽。或者，其亦可藉由將酸性化合物之低碳烷醇溶液與所要的鹼金屬烷氧化混合在一起、及接著將所得溶液以與先前相同之方式蒸發至乾燥來製備。在任一情況中，較佳採用化學計量的試劑以確保反應完全及所要最終產物的最大產量。

可使用一或多種醫藥上可接受之載劑以習知方式來調配本發明之組合物。因此，本發明之活性化合物可調配成用於經口、經臉頰、經鼻、非經腸(例如，靜脈內、肌肉內或皮下)或直腸投藥或適於吸入或吹入投藥之形式。亦可調配本發明之活性化合物用於持續傳遞。

對於經口投藥而言，醫藥組合物可採用(例如)藉由習知方法以下列物製備之錠劑或膠囊的形式：醫藥上可接受之賦形劑，諸如結合劑(例如，預膠凝化之玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥基丙基甲基纖維素)；填充劑(例如，乳

糖、微晶纖維素或磷酸鈣)；滑潤劑(例如，硬脂酸鎂、滑石粉或砂土)；崩解劑(例如，馬鈴薯澱粉或乙醇酸澱粉鈉)；或濕潤劑(例如，月桂基硫酸鈉)。錠劑可由此項技術中熟知之方法來塗覆。用以經口投藥之液體製劑可採取(例如)溶液、糖漿或懸浮液形式，或其可作為在使用前與水或其它合適的媒劑相組合之乾燥產物存在。該等液體製劑可藉由習知方法以下列物來製備：醫藥上可接受之添加劑，諸如懸浮劑(例如，山梨糖醇糖漿、甲基纖維素或經氫化之食用脂肪)；乳化劑(例如，卵磷酯或刺槐)；非水媒劑(例如，杏仁油、油酯或乙醇)；及防腐劑(例如，對羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。

對於經臉頰投藥而言，組合物可採用以習知方式調配之錠劑或含劑形式。

可調配本發明之活性化合物用於藉由包括使用習知之導管插入技術或灌輸之注射的非經腸投藥。用於注射之調配物可以單位劑型與添加之防腐劑存在於(例如)安瓿或多劑量容器中。組合物在油狀或含水媒劑中可採用諸如懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成份在可為粉末形式，從而在使用前可以合適的媒劑(例如，無菌、無熱原之水)來復水。

本發明之活性化合物亦可以直腸組合物調配，諸如(例如)含有諸如可可油或其它甘油酯之習知之栓劑鹼的栓劑或保留灌腸劑。

對於經鼻投藥或藉由吸入之投藥而言，藉由使用合適之推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合適氣體)，本發明之活性化合物可以溶液或懸浮液形式自患者擠壓或抽吸之泵噴霧容器或作為氣溶膠噴霧表現自加壓容器或霧化器便利地傳遞。在加壓氣溶膠情況下，劑量單位可藉由提供一閥以傳遞計量量來測定。加壓容器或霧化器可含有活性化合物之溶液或懸浮液。可調配用於吸入器或吹入器中之膠囊與濾筒(例如，由明膠製成)，其含有本發明之化合物與諸如乳糖或澱粉之合適基礎粉末的粉末混合物。

為治療一般成人之上述症狀(例如，風濕性關節炎)而經口、非經腸或經臉頰投與本發明之活性化合物的建議劑量為0.1至1000 mg活性成份/單位劑量，其(例如)每日可投與1至4次。

治療一般成人之上述症狀(例如，哮喘)的氣溶膠調配物較佳以使得氣溶膠之各計量劑量或"噴出"含有20  $\mu\text{g}$ 至100  $\mu\text{g}$ 之本發明化合物的方式來安排。氣溶膠之總日劑量在0.1 mg至1000 mg範圍內。投藥可每日數次(例如2、3、4或8次)，每次(例如)1、2或3劑量。

式(I)之化合物可以醫藥上可接受之形式單獨投與或與一或多種調節哺乳動物免疫系統之額外藥劑組合或與消炎劑組合來投與，該等藥劑可包括(但不限於)環孢黴素A(例如Sandimmune<sup>®</sup>或Neoral<sup>®</sup>、雷帕黴素(rapamycin)、FK-506(他克莫司(tacrolimus)))、來氟米特(leflunomide)、脫氧司

加林 (deoxyspergualin)、酶酚酸酯 (mycophenolate)(例如 Cellcept<sup>®</sup>)、硫唑嘌呤(例如 Imuran<sup>®</sup>)、達克力莫 (daclizumab)(例如 Zenapax<sup>®</sup>)、OKT3(例如 Orthoclone<sup>®</sup>)、AtGam、阿司匹林 (aspirin)、乙醯胺苯酚、布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、吡羅昔康 (piroxicam)及消炎類固醇(例如潑尼龍 (prednisolone)或地塞米松 (dexamethasone)；且該等藥劑可作為相同或獨立劑型之部分、經由相同或不同的投藥途徑及在根據標準醫藥實踐之相同或不同的投藥時間表來投與。

FK506(他克莫司)以 0.10-0.15 mg/kg 體重、每 12 小時、手術後的第一個 48 小時內經口給予。劑量藉由血清的他克莫司最低含量 (trough level) 來監控。

環孢黴素 A (Sandimmune 經口或靜脈內調配物、或 Neoral<sup>®</sup>、經口溶液或膠囊) 以 5 mg/kg 體重、每 12 小時、手術後的第一個 48 小時內經口給予。劑量藉由血液的環孢黴素 A 最低含量來監控。

活性劑可根據熟習此項技術者所熟知之方法來調配用於持續傳遞。該等調配物之實例可在美國專利 3,538,214、4,060,598、4,173,626、3,119,742 及 3,492,397 中找到。

式 I 之化合物或其之醫藥上可接受之鹽抑制 Janus Kinase 3 的能力及因此證明其治療特徵為 Janus Kinase 3 之病症或症狀的有效性藉由下列活體外檢定測試來顯示。

### 生物檢定

#### JAK3(JH1:GST)酶檢定法

JAK3 激酶檢定法利用藉由麩胱甘肽-Sepharose 之親合性層析法來純化之由桿狀病毒感染之 SF9 細胞 (GST 之融合蛋白質及人類 JAK3 之催化區域) 中所表達的蛋白質。反應之基質為聚-麩胺酸-酪胺酸 (PGT(4:1), Sigma 目錄 # P0275), 其在 37°C 下以 100 µg/ml 經隔夜塗覆於 Nunc Maxi Sorp 板上。塗覆後的早晨, 將該等板洗滌板 3 次並將 JAK3 添加至含有 100 µl 激酶緩衝液 (50 mM HEPES、pH 7.3、125 mM NaCl、24 mM MgCl<sub>2</sub>) + 0.2 µM ATP + 1 mM 原鈳酸鈉) 之孔中。使反應在室溫下進行 30 分鐘並將該等板再洗滌 3 次。給定孔中之經磷酸化之酪胺酸含量藉由利用抗磷酸酪胺酸抗體 (ICN PY20, 目錄 # 69-151-1) 之標準 ELISA 檢定法來定量。

#### 人類 IL-2 依賴性 T-細胞爆炸增殖的抑制

此篩量測化合物在活體外對 IL-2 依賴性 T-細胞爆炸增殖的抑制作用。因為穿過 IL-2 受體發訊號需要 JAK-3, 所以 JAK-3 之細胞活性抑制劑應抑制 IL-2 依賴性 T-細胞爆炸增殖。

使用於此檢定之細胞自新鮮的人類血液中單離。在使用 Accuspin System-Histopaque-1077 (Sigma # A7054) 分離單核細胞之後, 藉由使用 Lympho-Kwik T (One Lambda, Inc., 目錄 # LK-50T) 之負性選擇來單離原始人類 T-細胞。使 T-細胞以  $1-2 \times 10^6$  細胞/毫升在介質 (RPMI + 經熱失活之 10% 的胎牛血清 (Hyclone 目錄 # A-1111-L) + 1% 盤尼西林/鏈黴素 (Gibco)) 中培養且藉由添加 10 µg/ml PHA (Murex

Diagnostics，目錄# HA 16)來引起增殖。在37°C下、5% CO<sub>2</sub>中3日後，將細胞在介質中洗滌3次、重新懸浮至在介質中為1-2×10<sup>6</sup>細胞/毫升加上100單位/毫升之人類重組細胞IL-2(R&D系統，目錄#202-IL)的密度。1週後，細胞為IL-2依賴性且藉由每週餵料2次等體積的介質+100單位/毫升之IL-2可維持多達3週。

為檢定測試化合物抑制IL-2依賴性T-細胞增殖的能力，將IL-2依賴性細胞洗滌3次，重新懸浮於介質中且接著將其塗於(50,000細胞/孔/0.1毫升)平底的96-孔微量滴定盤(Falcon # 353075)中。將來自DMSO中之10 mM測試化合物儲備液之化合物的2倍連續稀釋添加於以10 μM起始之三倍孔中。1小時後，將10單位/毫升之IL-2添加至各測試孔。接著將盤在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培育72小時。接著以<sup>3</sup>H-胸苷(0.5 uCi/孔)(NEN目錄# NET-027A)使盤脈動，且培育額外的18小時。接著以96-孔盤收割器收割培養盤及藉由Packard Top Count閃爍計數器計數來確定併入增殖細胞中之<sup>3</sup>H-胸苷的量。藉由繪圖增殖抑制%對測試化合物之濃度來分析資料。自此曲線確定IC<sub>50</sub>值(uM)。

下列實例說明本發明之化合物的製備，但其並非限制於其之細節。熔點未經校正。NMR資料以份/百萬(δ)為單位來報導且為來自樣品溶劑(除非另有指定，否則為氘氣仿)之氘鎖訊號所引用。無需進一步純化便可利用商業試劑。THF係指四氫呋喃。DMF係指N,N-二甲基甲醯胺。低解析度質譜(LRMS)記錄於利用化學電離(氬)之Hewlett Packard

5989<sup>®</sup>上或將乙腈/水與0.1%甲酸之50/50混合物用作電離劑之Fisons(或微量)氣壓化學電離(APCI)平臺上。室溫或環境溫度係指20-25°C。

### 實例1

1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六  
氫吡啶-1-基}-乙酮

### 方法A

(1-苄基-4-甲基-六氫吡啶-3-基)-甲胺

將1.4 mL(23 mmol)乙酸添加至藉由lorio, M.A.與Damia, G., Tetrahedron, 26, 5519(1970)及Grieco等人, Journal of the American Chemical Society, 107, 1768(1985)之方法製備(將5%甲醇用作共溶劑來改質)(兩文獻之全文皆以引用的方式併入本文中)、溶解於23 mL之四氫呋喃中之2 M甲胺中的1-苄基-4-甲基-六氫吡啶-3-酮(2.3公克, 11.5 毫莫耳)攪拌溶液中並將所得的混合物在室溫下於密封管中攪拌16小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(4.9公克, 23毫莫耳)並將新的混合物在室溫下於密封管中攪拌24小時, 此時, 藉由添加1 N硼氫化鈉(50 mL)來中止反應。接著以3×80 mL醚萃取反應混合物, 使組合之醚層經硫酸鈉(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥並在真空中濃縮至乾燥, 產生1.7公克(69%)白色固體狀之標題化合物。LRMS: 219.1 (M+1)。

### 方法B

(1-苄基-4-甲基-六氫吡啶-3-基)-甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧  
啶-4-基)-胺

將藉由 Davoll, J. Am. Chem. Soc, **82**, 131(1960)(其之全文以引用的方式併入本文中)之方法製備之4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.4公克, 15.9毫莫耳)與溶解於2當量三乙胺中之來自方法A的產物(1.7公克, 7.95毫莫耳)的溶液在100°C下於密封管內加熱3日。在冷卻至室溫且在減壓下濃縮之後, 藉由急驟層析法(矽土; 二氯甲烷中之3%甲醇)來純化殘餘物, 產生1.3公克(50%)無色油狀之標題化合物。LRMS: 336.1 (M+1)。

#### 方法 C

甲基-(4-甲基-六氫吡啶-3-基)-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

將1.5 mL之2 N鹽酸添加至溶解於15 mL乙醇中之來自方法B之產物(0.7公克, 2.19毫莫耳)並藉由氮氣淨化使反應混合物脫氣。接著將0.5公克碳上之20%氫氧化鈣(50%水)(Aldrich)添加至反應混合物且將所得的混合物在50 psi 氫氣壓下、在室溫下震盪(Parr-震盪器)2日。將經矽藻土過濾之反應混合物在真空中濃縮至乾燥且藉由急驟層析法(矽土; 二氯甲烷中之5%甲醇)來純化殘餘物, 產生0.48公克(90%)標題化合物。LRMS: 246.1 (M+1)。

#### 方法 D

1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮

將乙醯氯(0.018公克, 0.228毫莫耳)添加至溶解於5 mL 10:1之二氯甲烷/吡啶中之來自方法C的產物(0.03公克,

0.114毫莫耳)的攪拌溶液中並將所得的混合物在室溫下攪拌18小時。接著使反應混合物分溶於二氯甲烷與飽和的碳酸氫鈉(NaHCO<sub>3</sub>)之間。使有機層經飽和的NaHCO<sub>3</sub>再次洗滌、經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮至乾燥。藉由製備性薄層層析法(PTLC)(矽土；二氯甲烷中之4%甲醇)來純化殘餘物，產生0.005 mg(15%)無色油狀之標題化合物。LRMS: 288.1 (M+1)。

藉由類似於實例1中所述之方法來製備實例2-26之標題化合物。

#### 實例2

[1-(2-胺基-乙磺醯基)-4-甲基-六氫吡啶-3-基]-甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺

[1-(2-胺基-乙磺醯基)-4-甲基-六氫吡啶-3-基]-甲胺。  
LRMS: 353。

#### 實例3

(1-乙磺醯基-4-甲基-六氫吡啶-3-基)-甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺

(1-乙磺醯基-4-甲基-六氫吡啶-3-基)-甲胺。LRMS: 338。

#### 實例4

[1-(丁烷-1-磺醯基)-4-甲基-六氫吡啶-3-基]-甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺

[1-(丁烷-1-磺醯基)-4-甲基-六氫吡啶-3-基]-甲胺。  
LRMS: 366。

#### 實例5

4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡  
啶-1-羧酸異丁酯

4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-羧酸異丁酯。LRMS:  
346。

#### 實例 6

N-(2-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-  
六氫吡啶-1-磺醯基}-乙基)-丙醯胺

N-[2-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-磺醯基)-乙基]-丙  
醯胺。LRMS: 409。

#### 實例 7

(2-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六  
氫吡啶-1-磺醯基}-乙基)-胺基甲酸甲酯

[2-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-磺醯基)-乙基]-胺基  
甲酸甲酯。LRMS: 411。

#### 實例 8

N-(2-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-  
六氫吡啶-1-磺醯基}-乙基)-異丁醯胺

N-[2-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-磺醯基)-乙基]-異  
丁醯胺。LRMS: 423。

#### 實例 9

(1-甲磺醯基-六氫吡啶-3-基)-甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-  
4-基)-胺

(1-甲磺醯基-六氫吡啶-3-基)-甲胺。LRMS: 310。

#### 實例 10

(1-乙磺醯基-六氫吡啶-3-基)-甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

(1-乙磺醯基-六氫吡啶-3-基)-甲胺。LRMS: 324。

#### 實例 11

甲基-[1-(丙烷-1-磺醯基)-六氫吡啶-3-基]-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

(1-丙基磺醯基-六氫吡啶-3-基)-甲胺。LRMS: 338。

#### 實例 12

[1-(丁烷-1-磺醯基)-六氫吡啶-3-基]-甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

(1-丁基磺醯基-六氫吡啶-3-基)-甲胺。LRMS: 352。

#### 實例 13

2,2-二甲基-N-(2-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-磺醯基}-乙基)-丙醯胺

2,2-二甲基-N-[2-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-磺醯基)-乙基]-丙醯胺。LRMS: 437。

#### 實例 14

3-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-3-酮基-丙腈

3-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-基)-3-酮基-丙腈。  
LRMS: 313。

#### 實例 15

(3-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-3-酮基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯

[3-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-基)-3-酮基-丙基]-胺基甲酸第三丁酯。LRMS: 417。

## 實例 16

甲基-[4-甲基-1-(丙烷-1-磺醯基)-六氫吡啶-3-基]-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺

甲基-[4-甲基-1-(丙烷-1-磺醯基)-六氫吡啶-3-基]-胺。  
LRMS: 352。

## 實例 17

3-胺基-1-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮

3-胺基-1-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-酮。  
LRMS: 317。

## 實例 18

2-甲氧基-1-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮

2-甲氧基-1-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-基)-乙酮。  
LRMS: 318。

## 實例 19

2-二甲基胺基-1-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-乙酮

2-二甲基胺基-1-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-基)-乙酮。  
LRMS: 331。

## 實例 20

(3-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六

氫吡啶-1-基}-3-酮基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯

[3-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-基)-3-酮基-丙基]-胺基甲酸第三丁酯。LRMS: 417。

#### 實例 21

3,3,3-三氟-1-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮

3,3,3-三氟-1-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-酮。

#### 實例 22

N-(2-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-3-酮基-乙基)乙醯胺

N-[2-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-基)-3-酮基-乙基]-乙醯胺。LRMS: 345。

#### 實例 23

3-乙氧基-1-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮

3-乙氧基-1-(4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-酮。LRMS: 346。

#### 實例 24

4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧酸甲醯胺

4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-羧酸甲醯胺。LRMS: 303。

#### 實例 25

4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡  
啶-1-羧酸二乙醯胺

4-甲基-3-甲基胺基-六氫吡啶-1-羧酸二乙醯胺。LRMS:  
345。

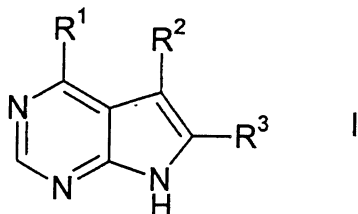
實例 26

甲基-[4-甲基-1-(2-甲基胺基-乙磺醯基)六氫吡啶-3-基]-  
(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

甲基-[4-甲基-1-(2-甲基胺基-乙磺醯基)六氫吡啶-3-基]-  
胺。LRMS: 367。

### 五、中文發明摘要：

本發明提供一種治療或預防動脈硬化之方法，其包含投與式I之化合物，

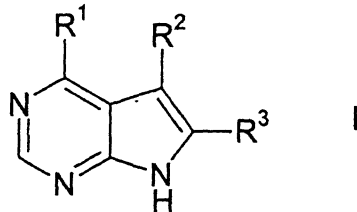


其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>為如下文定義。

### 六、英文發明摘要：

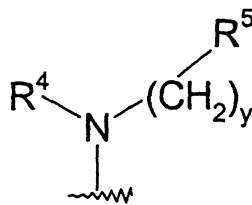
## 十、申請專利範圍：

1. 一種治療或預防包括人類之哺乳動物之動脈硬化的方法，其包含對該哺乳動物施以有效治療該症狀之量的式I化合物，



或其醫藥上可接受之鹽；其中

$R^1$  為下式之基團，



其中  $y$  為 0、1 或 2；

$R^4$  係選自由下列各基團組成之群：氫、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基，其中該等烷基、烯基及炔基視情況經下列基團取代：氘、羥基、胺基、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基) $_2$  胺基、氰基、硝基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基或  $(C_1-C_6)$  醯胺基；或  $R^4$  為  $(C_3-C_{10})$  環烷基，其中該環烷基視情況經下列基團取代：氘、羥基、胺基、三氟甲基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基、 $(C_1-C_6)$  醯胺基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基) $_2$  胺基、氰基、氰基  $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、硝基、硝基  $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  醯胺基；



d 為 0、1、2 或 3；

X 為  $S(O)_n$ ，其中 n 為 0、1 或 2；氧、羰基或  $-C(=N- \text{氟基})-$ ；

Y 為  $S(O)_n$ ，其中 n 為 0、1 或 2；或羰基；且

Z 為羰基、 $C(O)O-$ 、 $C(O)NR-$  或  $S(O)_n$ ，其中 n 為 0、1 或 2；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及  $R^{11}$  係各自獨立地選自由氫或  $(C_1-C_6)$  烷基組成之群，該烷基視情況經下列基團取代：  
 氫、羥基、胺基、三氟甲基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基、 $(C_1-C_6)$  醯胺基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、氟基、氟基  $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、硝基、硝基  $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  醯胺基；

$R^{12}$  為羰基、氟基、胺基、酮基、氫、羥基、三氟甲基、 $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、鹵基、 $(C_1-C_6)$  醯基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $-CO-NH$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基  $-CO-$ 、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、羥基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、硝基、氟基  $(C_1-C_6)$  烷基、鹵代  $(C_1-C_6)$  烷基、硝基  $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  醯胺基、 $(C_1-C_6)$  醯胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  醯胺基、胺基  $(C_1-C_6)$  醯基、胺基  $(C_1-C_6)$  醯基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基  $(C_1-C_6)$  醯基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基  $(C_1-C_6)$  醯基、 $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ 、 $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$  烷基、 $R^{15}C(O)NH$ 、 $R^{15}OC(O)NH$ 、 $R^{15}NHC(O)NH$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基  $-S(O)_m$ 、 $(C_1-$

$C_6$ ) 烷基  $-S(O)_m-(C_1-C_6)$  烷基、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ 、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$  烷基、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ 、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$  烷基，其中  $m$  為 0、1 或 2 且  $R^{15}$  及  $R^{16}$  係各自獨立地選自氫或  $(C_1-C_6)$  烷基；

$R^2$  及  $R^3$  係各自獨立地選自由下列各基團組成之群：  
 氫、氖、胺基、鹵基、羥基、硝基、羧基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_3-C_{10})$  環烷基，其中該等烷基、烷氧基或環烷基視情況經 1 至 3 個選自下列各基團之基團取代：鹵基、羥基、羧基、胺基  $(C_1-C_6)$  烷硫基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基) $_2$  胺基、 $(C_5-C_9)$  雜芳基、 $(C_2-C_9)$  雜環烷基、 $(C_3-C_9)$  環烷基或  $(C_6-C_{10})$  芳基；或  $R^2$  及  $R^3$  係各自獨立地為  $(C_3-C_{10})$  環烷基、 $(C_3-C_{10})$  環烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基) $_2$  胺基、 $(C_6-C_{10})$  芳胺基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、 $(C_6-C_{10})$  芳硫基、 $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、 $(C_6-C_{10})$  芳基亞磺醯基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、 $(C_6-C_{10})$  芳基磺醯基、 $(C_1-C_6)$  醯基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $-CO-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基  $-CO-$ 、 $(C_5-C_9)$  雜芳基、 $(C_2-C_9)$  雜環烷基或  $(C_6-C_{10})$  芳基，其中該等雜芳基、雜環烷基及芳基視情況經 1 至 3 個下列基團取代：鹵基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基  $-CO-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $-CO-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基  $-CO-NH-(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $-CO-NH-(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $-CO-NH-(C_1-C_6)$  烷氧基、羧基、羧基  $(C_1-C_6)$  烷基、羧基  $(C_1-C_6)$  烷氧基、苄氧基羰基  $(C_1-$

$C_6$ ) 烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_6-C_{10})$  芳基、胺基、胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基胺基、 $(C_6-C_{10})$  芳基  $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基胺基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、羥基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、羰基、羰基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基 -CO-NH-、 $(C_1-C_6)$  烷基 -CO-NH-、氰基、 $(C_5-C_9)$  雜環烷基、胺基 -CO-NH-、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基 -CO-NH-、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基 -CO-NH-、 $(C_6-C_{10})$  芳基胺基 -CO-NH-、 $(C_5-C_9)$  雜芳基胺基 -CO-NH-、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基 -CO-NH- $(C_1-C_6)$  烷基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基 -CO-NH- $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_6-C_{10})$  芳基胺基 -CO-NH- $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_5-C_9)$ -雜芳基胺基 -CO-NH- $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基胺基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_6-C_{10})$  芳基磺醯基、 $(C_6-C_{10})$  芳基磺醯基胺基、 $(C_6-C_{10})$  芳基磺醯基胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基胺基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基胺基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_5-C_9)$  雜芳基或  $(C_2-C_9)$  雜環烷基。

2. 如請求項 1 之方法，其中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 0；d 為 0；e 為 0；f 為 0；且 g 為 0。
3. 如請求項 1 之方法，其中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 0；d 為 1；e 為 0；f 為 0；且 g 為 0。
4. 如請求項 1 之方法，其中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 1；

d為0；e為0；f為0；且g為0。

5. 如請求項1之方法，其中a為0；b為1；X為-C(=N=氮基)-；c為1；d為0；e為0；f為0；且g為0。
6. 如請求項1之方法，其中a為0；b為0；c為0；d為0；e為0；f為0；g為1；且Z為-C(O)-O-。
7. 如請求項1之方法，其中a為0；b為1；X為S(O)<sub>n</sub>；n為2；c為0；d為0；e為0；f為0；且g為0。
8. 如請求項1之方法，其中a為0；b為1；X為S(O)<sub>n</sub>；n為2；c為0；d為2；e為0；f為1；g為1；且Z為羰基。
9. 如請求項1之方法，其中a為0；b為1；X為S(O)<sub>n</sub>；n為2；c為0；d為2；e為0；f為1；且g為0。
10. 如請求項1之方法，其中a為0；b為1；X為羰基；c為1；d為0；e為1；Y為S(O)<sub>n</sub>；n為2；f為0；且g為0。
11. 如請求項1之方法，其中a為0；b為1；X為S(O)<sub>n</sub>；n為2；c為1；d為0；e為0；f為0；且g為0。
12. 如請求項1之方法，其中a為1；b為1；X為羰基；c為1；d為0；e為0；f為0；且g為0。
13. 如請求項1之方法，其中a為0；b為1；X為S(O)<sub>n</sub>；c為0；d為1；e為1；Y為S(O)<sub>n</sub>；n為2；f為0；且g為0。
14. 如請求項1之方法，其中a為0；b為1；X為S(O)<sub>n</sub>；c為0；d為2、3或4；e為1；Y為S(O)<sub>n</sub>；n為2；f為1；且g為0。
15. 如請求項1之方法，其中a為0；b為1；X為氧；c為0；d為2、3或4；e為1；Y為S(O)<sub>n</sub>；n為2；f為1；且g為0。
16. 如請求項1之方法，其中a為0；b為1；X為氧；c為0；d

為 2、3 或 4；e 為 1；Y 為  $S(O)_n$ ；n 為 2；f 為 0；且 g 為 0。

17. 如請求項 1 之方法，其中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 1；d 為 2、3 或 4；e 為 1；Y 為  $S(O)_n$ ；f 為 0；且 g 為 0。
18. 如請求項 1 之方法，其中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 1；d 為 2、3 或 4；e 為 1；Y 為  $S(O)_n$ ；n 為 2；f 為 1；且 g 為 0。
19. 如請求項 1 之方法，其中  $R^{12}$  為氰基、三氟甲基、 $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、 $(C_2-C_6)$  炔基、氰基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $S(O)_m$ ，其中 m 為 0、1 或 2。
20. 如請求項 1 之方法，其中該化合物係選自由下列各物組成之群：

甲基-[4-甲基-1-(丙烷-1-磺醯基)-六氫吡啶-3-基]-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺；

4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧酸甲酯；

3,3,3-三氟-1-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧酸二甲基醯胺；

{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羰基}-胺基)-乙酸乙酯；

3-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-3-酮基-丙腈；

3,3,3-三氟-1-{4-甲基-3-[甲基(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

1-{4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丁-3-炔-1-酮；

1-{3-[(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基-胺基]-4-甲基-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

1-{3-[(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基-胺基]-4-甲基-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

N-氟基-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-N'-丙基-六氫吡啶-1-羧脒；

N-氟基-4,N',N'-三甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧脒；

甲基-[(3R,4R)-4-甲基-1-(丙烷-1-磺醯基)-六氫吡啶-3-基]-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺；

(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧酸甲酯；

3,3,3-三氟-1-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮

(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧酸二甲基醯胺；

{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧基}-胺基)-乙酸乙酯；

3-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基]-3-酮基-丙腈；

3,3,3-三氟-1-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(5-甲基-7H-吡

咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-丙-1-酮；

1-((3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基)-丁-3-炔-1-酮；

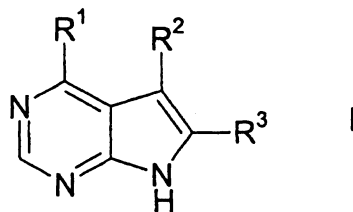
1-((3R,4R)-3-[(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基-胺基]-4-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-酮；

1-((3R,4R)-3-[(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基-胺基]-4-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-酮；

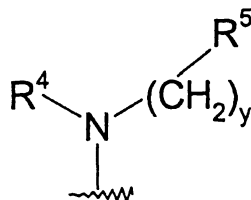
(3R,4R)-N-氟基-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-N'-丙基-六氫吡啶-1-羧脒；及

(3R,4R)-N-氟基-4,N',N'-三甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-羧脒。

21. 一種治療或預防包括人類之哺乳動物之動脈硬化的醫藥組合物，其包含有效治療該等病症或症狀之量的式I化合物，



或其之醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑；其中  
R<sup>1</sup>為下式之基團，



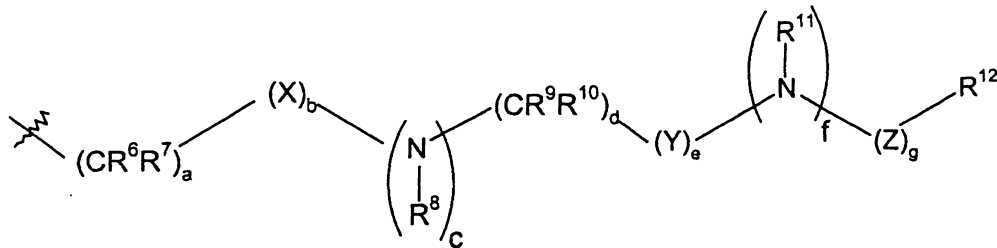
其中 y 為 0、1 或 2；

R<sup>4</sup>係選自由下列各基團組成之群：氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基，其中該等烷基、烯基及炔基視情況經下列基團取代：氬、羥基、胺基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、氰基、硝基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基；或R<sup>4</sup>為(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)環烷基，其中該環烷基視情況經下列基團取代：氬、羥基、胺基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、氰基、氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、三氟甲基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基、硝基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基；

R<sup>5</sup>為(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基，其中該等雜環烷基必須經1至5個下列基團取代：羧基、氰基、胺基、氬、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基-CO-、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基、氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、鹵代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、三氟甲基、三氟甲基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S(O)<sub>m</sub>、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷

基、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ 、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$  烷基，其中  $m$  為 0、1 或 2 且  $R^{15}$  及  $R^{16}$  係各自獨立地選自氫或  $(C_1-C_6)$  烷基；或式 II 之基團



II

其中  $a$  為 0、1、2、3 或 4；

$b$ 、 $c$ 、 $e$ 、 $f$  及  $g$  係各自獨立地為 0 或 1；

$d$  為 0、1、2 或 3；

$X$  為  $S(O)_n$ ，其中  $n$  為 0、1 或 2；氧、羰基或  $-C(=N- \text{氟基})-$ ；

$Y$  為  $S(O)_n$ ，其中  $n$  為 0、1 或 2；或羰基；且

$Z$  為羰基、 $C(O)O-$ 、 $C(O)NR-$  或  $S(O)_n$ ，其中  $n$  為 0、1 或 2；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及  $R^{11}$  係各自獨立地選自由氫或  $(C_1-C_6)$  烷基組成之群，該烷基視情況經下列基團取代：氫、羥基、胺基、三氟甲基、 $(C_1-C_6)$  醯氧基、 $(C_1-C_6)$  醯胺基、 $(C_1-C_6)$  烷基胺基、 $((C_1-C_6)$  烷基)<sub>2</sub> 胺基、氟基、氯基、 $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、硝基、硝基  $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  醯胺基；

$R^{12}$  為羰基、氟基、胺基、酮基、氫、羥基、三氟甲基、 $(C_1-C_6)$  烷基、三氟甲基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧

基、鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基-CO-、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基、氰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、鹵代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、硝基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、三氟甲基、三氟甲基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、R<sup>15</sup>C(O)NH、R<sup>15</sup>OC(O)NH、R<sup>15</sup>NHC(O)NH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S(O)<sub>m</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S(O)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>、R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N、R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中 m 為 0、1 或 2 且 R<sup>15</sup> 及 R<sup>16</sup> 係各自獨立地選自氫或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 係各自獨立地選自由下列各基團組成之群：  
 氫、氘、胺基、鹵基、羥基、硝基、羧基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)環烷基，其中該等烷基、烷氧基或環烷基視情況經 1 至 3 個選自下列各基團之基團取代：鹵基、羥基、羧基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)環烷基或 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基；或 R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 係

各自獨立地為(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)環烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基-CO-、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基或(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基，其中該等雜芳基、雜環烷基及芳基基團視情況經1至3個下列基團取代：鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-CO-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、羧基、羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、苄氧基羰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基胺基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、羧基、羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基-CO-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-CO-NH-、氰基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基、胺基-CO-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基-CO-NH-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基-CO-NH-、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基胺基-CO-NH-、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基胺基-CO-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>胺基-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基

胺基 -CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基胺基 -CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基磺醯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基磺醯基胺基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基磺醯基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基或(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜環烷基。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

