



(21)申請案號：104115770 (22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 18 日

(51)Int. Cl. : **C07D473/30 (2006.01)** **C07D487/04 (2006.01)**  
**A61K31/519 (2006.01)** **A61K31/52 (2006.01)**  
**A61K31/5377(2006.01)** **A61P35/00 (2006.01)**  
**A61P37/00 (2006.01)**

(30)優先權：2014/05/19 美國 62/000,321

(71)申請人：大陸商江蘇恒瑞醫藥股份有限公司(中國大陸)JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)  
 中國大陸

(72)發明人：張民生 ZHANG MINSHENG (US)；燕銀發 YAN YINFA (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

US 20130079324A1

Borrmann T, et al."Structure-activity relationships of adenine and deazaadenine derivatives as ligands for adenine receptors, a new purinergic receptor family.", J Med Chem. 2009 Oct 8;52(19): 5974-5989.

Schindler D, et al."Rigid rod and tetrahedral hybrid compounds featuring nucleobase and nucleoside end-capped structures.", Org Biomol Chem. 2009 Sep 7;7(17):3549-3560.

審查人員：唐韶璞

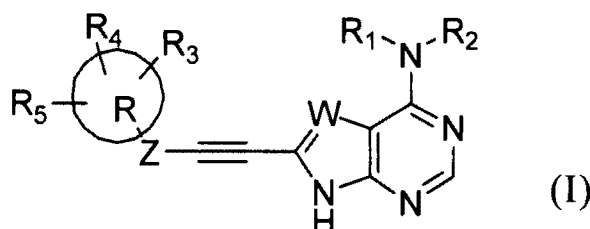
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 128 頁

(54)名稱

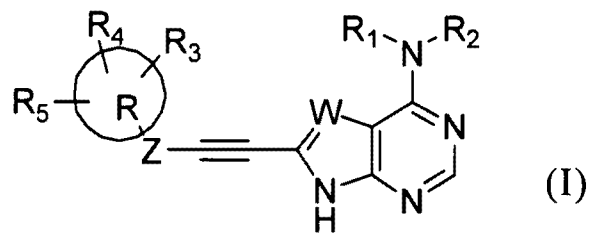
作為酪胺酸激酶抑制劑之經取代的乙炔基雜雙環化合物

(57)摘要

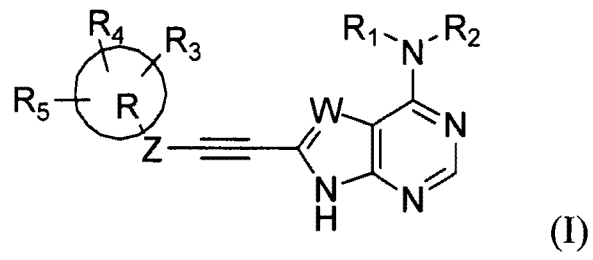
本揭露提供一種具化學式(I)之化合物及其用於治療性處理包含 B-細胞淋巴瘤之人類癌症及諸如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡，及多發性硬化症之自體免疫性疾病之用途。



The present disclosure provides a compound of formula (I) and the use thereof for the therapeutic treatment of human cancers including B-cell lymphoma and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and multiple sclerosis.



特徵化學式：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

作為酪胺酸激酶抑制劑之經取代的乙炔基雜雙環化合物  
SUBSTITUTED ETHYNYL HETEROBICYCLIC  
COMPOUNDS AS TYROSINE KINASE INHIBITORS

## 【技術領域】

技術領域

[0001]本發明描述一系列新穎化合物，此等對布魯頓氏(Bruton)酪胺酸激酶展現有效抑制，因此可提供用於治療包括B-細胞淋巴瘤之人類癌症，及諸如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡，及多發性硬發症之自體免疫性疾病之一有效治療方式。

## 【先前技術】

背景

[0002]布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)係一非受體細胞質酪胺酸激酶，其係屬於Tec家族之激酶，其成員亦包括Tec、Itk、Txk，及Bmx。此等激酶之大部份主要係於造血細胞表現，且於中繼來自細胞表面受體之信息傳遞以指導細胞發展、分化，及其它功能扮演重要角色(Berg JJ等人 Annual Review of Immunology, 2005; 23:549-600)。Btk對於B-細胞之發展、分化、成熟，及信息傳遞係重要(Mohamed AJ等人 Immunological Reviews, 2009; 228:58-73)。Btk之失去功能的突變造成人類之X-性連鎖之無丙球蛋白血症(XLA)及小鼠之X-性連鎖之免疫缺陷症(Thomas JD等人 Science

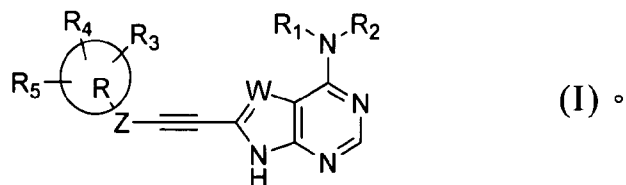
1993; 261:355-358)。具有XLA之患者於其等之骨髓中具有正常的前-B細胞數量，但此等細胞無法成熟及進入循環。因此，此等患者基本上無循環之B細胞，且不能產生抗體。

[0003]BTK 於藉由B-細胞受體(BCR)介導之B-細胞分化及活化扮演關鍵角色。當BCR活化時，Btk移位至胞質膜，於其間磷酸化，且其後開始一連串之信息傳遞事件，包括磷脂酶C $\gamma$ 2(PLC $\gamma$ 2)之活化，且最終導致鈣離子移動及包括核因子 kappa B(NF- $\kappa$ B)之轉錄調控(Mohamed AJ等人 Immunological Reviews 2009; 228:58-73)。因為於BCR信息傳遞路徑之不可需少的角色，相信Btk之激酶活性對於包括慢性淋巴細胞白血病(CLL)及多種非何杰金氏(non-Hodgkin)淋巴瘤(NHL)亞型、被套細胞淋巴瘤(MCL)，及瀰漫性大型B-細胞淋巴瘤 (DLBCL)之廣泛的各種B-細胞惡性腫瘤之發展及維持係重要 (Ponader S. 等人 Blood 2012, 119:1182-1189; Honigberg LA 等人 Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107:13075-13080)。此外，B-細胞於類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、多發性硬發症，及其它免疫異常之致病角色已經臨床證實 (Edwards JC等人 The New England Journal of Medicine, 2004, 350:2572-2581; Favas C 等人 Nature Review Rheumatology, 2009, 5:711-716; Hauset SL等人 The New England Journal of Medicine, 2008, 358:676-688)。因此，以小分子抑制劑標定Btk對於B-細胞惡性腫瘤及自體免疫性疾病之治療可提供治療益處。

## 【發明內容】

## 揭露概要

[0004]於一方面，化合物係具有化學式(I)：



[0005] Z係選自由 $-(CH_2)_m-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-NR^6(CH_2)_m-$ 及一鍵結所組成之族群；且其中，m係從1-3之整數。

[0006] W係 $CR^7$ 或N。

[0007] R係選自由未經取代或經取代的芳基、未經取代或經取代的二環芳基、未經取代或經取代的雜芳基，及未經取代或經取代的二環雜芳基所組成族群之一環狀基團。

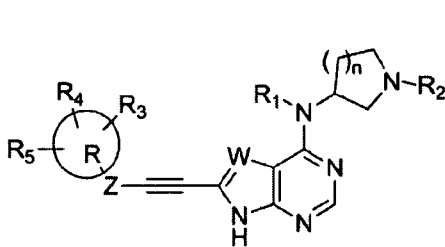
[0008]  $R^1$ 及 $R^2$ 係獨立地選自由H、 $-COR^8$ 、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $C_3$ - $C_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；或 $R^1$ 及 $R^2$ 可與和其等附接之一原子或多個原子組合形成未經取代或經取代的 $C_{3-12}$ 環烷基、未經取代或經取代的3至12成員之雜環狀之未經取代或經取代的 $C_{6-12}$ 芳基，或未經取代或經取代的5至12成員之雜芳基。

[0009]  $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$  每一者獨立地選自H、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^9$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-COR^{12}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{17}COR^{18}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{20}$ 、 $-SO_wR^{21}$ 、 $-SO_2NR^{22}R^{23}$ 、

未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；且其中，w係從0-2之整數。

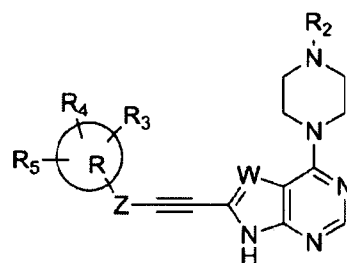
[0010] R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>及R<sup>23</sup>每一者獨立地選自由未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；或R<sup>13</sup>及R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及R<sup>16</sup>，或R<sup>22</sup>及R<sup>23</sup>可與和其等附接之一原子或多個原子組合形成未經取代或經取代的C<sub>3-12</sub>環烷基、未經取代或經取代的3至12成員之雜環狀之未經取代或經取代的C<sub>6-12</sub>芳基，或未經取代或經取代的5至12成員之雜芳基。

[0011]於另一方面，一化合物具有選自由(II)及(III)所組成族群之一化學式：



II

, 及



III

。

[0012] Z係選自由 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m-$ ，及一鍵結所組成之族群；且其中， $m$ 係從1-3之整數。

[0013] W係 $\text{CR}^7$ 或N。

[0014] R係選自由未經取代或經取代的芳基、未經取代或經取代的二環狀芳基、未經取代或經取代的雜芳基，及未經取代或經取代的二環狀雜芳基所組成族群之一環狀基團。

[0015]  $\text{R}^1$ 係選自由H、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群。

[0016]  $\text{R}^2$ 係選自由H、CN、 $-\text{COR}^8$ 、未經取代或經取代的烷基、未經取代的或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基、未經取代或經取代的雜芳基、環氧乙烷，及 $-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$ 所組成之族群。

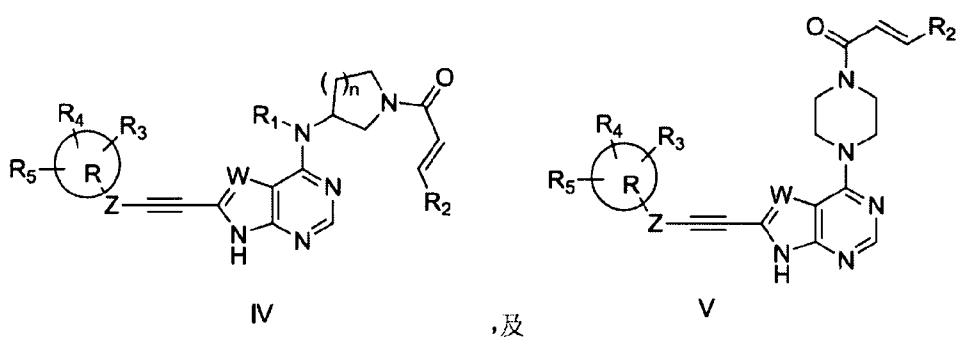
[0017]  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 每一者獨立地係選自由H、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{SO}_w\text{R}^{21}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群。 $w$ 係從

0-2之整數。

[0018]  $R'$ 、 $R''$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 及 $R^{23}$ 每一者獨立地選自由未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；或 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 及 $R^{16}$ ，或 $R^{22}$ 及 $R^{23}$ 可與和其等附接之一原子或多個原子組合形成未經取代或經取代的C<sub>3-12</sub>環烷基、未經取代或經取代的3至12成員之雜環狀之未經取代或經取代的C<sub>6-12</sub>芳基，或未經取代或經取代的5至12成員之雜芳基。

[0019] n係從0-3之整數。

[0020] 於另一方面，一化合物具有選自由化學式(IV)及(V)所組成族群之一化學式：



[0021] Z係選自由-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-及一鍵結所組成之族群；且其中，m係從1-3之整數。

[0022] W係CR<sup>7</sup>或N。

[0023] R係一環狀基團，選自由未經取代或經取代的芳



基、未經取代或經取代的二環狀芳基、未經取代或經取代的雜芳基，及未經取代或經取代的二環狀雜芳基所組成族群。

[0024]  $R^1$  係選自由H、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的  $C_3$ - $C_8$  環烷基、未經取代或經取代的  $C_3$ - $C_8$  環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基組成之族群。

[0025]  $R^2$  係選自由H、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的  $C_3$ - $C_8$  環烷基、未經取代或經取代的  $C_3$ - $C_8$  環雜烷基、未經取代或經取代的芳基、未經取代或經取代的雜芳基、環氧乙烷，及  $-CH_2NR'R''$  所組成之族群。

[0026]  $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  每一者獨立地選自由H、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^9$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-COR^{12}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{17}COR^{18}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{20}$ 、 $-SO_wR^{21}$ 、 $-SO_2NR^{22}R^{23}$ 、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的  $C_3$ - $C_8$  環烷基、未經取代或經取代的  $C_3$ - $C_8$  環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；且其中， $w$  係從 0-2 之整數。

[0027]  $R'$ 、 $R''$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  及  $R^{23}$  每一者獨立地選自由未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；或R<sup>13</sup>及R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及R<sup>16</sup>，或R<sup>22</sup>及R<sup>23</sup>可與和其等附接之一原子或多個原子組合形成未經取代或經取代的C<sub>3-12</sub>環烷基、未經取代或經取代的3至12成員之雜環狀之未經取代或經取代的C<sub>6-12</sub>芳基，或未經取代或經取代的5至12成員之雜芳基。

[0028] n係從0-3之整數。

### 【圖式簡單說明】

(無)

### 【實施方式】

揭露之詳細說明

[0029] 本發明一般係有關於調節蛋白酪胺酸激酶活性之化合物，合成此等化合物之方法，及使用此等化合物於治療方法之方法。

[0030] 說明本揭露之化合物、組成物、方法及程序時，除非其它指示，下列術語具有下列意義。

[0031] 術語“鹵素”或“鹵”意指一氟、溴、碘或氯原子。

[0032] 術語“烷基”意指具有指定碳原子數(即，C<sub>2-12</sub>意指2至12個碳原子)之可為線性、環狀，或分支，或此等之組合的一烴基團。烷基基團之例子包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、環己基、環戊基、(環己基)甲基、環丙基甲基、二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷等。除非其它指示，烷基基團可為經

取代或未經取代。經取代的烷基基團之例子包括鹵烷基、硫烷基、胺烷基等。

[0033] 術語“烯基”意指含有至少一個碳-碳雙鍵之一烴基基團。烯基基團可包括，例如，烯丙基、1-丁烯基、2-己烯基，及3-辛烯基基團。除非其它指示，烯基基團可為經取代或未經取代。

[0034] 術語“炔基”意指含有至少一個碳-碳三鍵之一烴基基團。炔基基團可包括，例如，乙炔基、炔丙基，及3-己炔基。除非其它指示，炔基基團可為經取代或未經取代。

[0035] 術語“芳基”意指具有5-10個原子且形成一單環(單環狀，較佳係具有6個原子，諸如，苯基)或多個環(二環狀(較佳係具有10個原子，諸如，萘基)或多環狀)之一多不飽和之芳香族烴基團，其可稠合在一起或共價連接。芳基基團之例子包括苯基及萘-1-基、萘-2-基、聯苯基等。除非其它指示，芳基基團可為經取代或未經取代。

[0036] 術語“雜芳基”意指含有5-10個原子及至少一雜原子(諸如，S、N、O、Si)之一芳香族基團，其中，雜芳基基團可為單環狀(具有較佳為5或6個原子)或二環狀(具有較佳係9或10個原子)。例子包括吡啶基、噻吡基、吡吡基、噻吡基、三吡基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡啉基、酞吡基、苯并三吡基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噻唑基、異苯并呋喃基、異吡啶基、吡啶基、苯并三吡基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吡基、吡啶并噻吡基、咪唑并吡啶、苯并噻吡基、苯并呋喃基、

苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、異噻唑基、吡唑基、吲唑基、喋啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基，或噻吩基。

[0037]術語“環烷基”係指飽和之單環、二環、三環，或其它多環狀之烴基團。任何原子可，例如，藉由一或多個取代基取代。一環碳作為一環烷基基團與另外部份之附接點。環烷基基團可含有稠合環。經稠合之環係分享一共同碳原子之環。環烷基部份可包括，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基，及降茨基(二環[2.2.1]庚基)。

[0038]於此處使用時係同義字之術語“雜環基”或“雜環狀”意指含有至少5-10個原子(較佳係5或6個)及選自氮、氧或硫之至少一個雜原子(典型上係1至5個雜原子)之一飽和或不飽和之非芳香族環。雜環基環可為單環狀(具有較佳5或6個原子)或二環狀(具有較佳9或10個原子)。此環系統若為單環狀係具有1-4個雜原子，若為二環狀係具有1-8個雜原子，或若為三環狀係具有1-10個雜原子，雜原子係選自O、N，或S(及其等之單氧化物及二氧化物，例如，N→O、S(O)、SO<sub>2</sub>)。雜環狀基團可含有稠合環。稠合環係分享一共同碳原子之環。雜環基團之例子包括吡咯啉、哌啉、咪唑啉、吡唑啉、丁內醯胺、戊內醯胺、咪唑啉酮、乙內醯脲、二氧戊環、酞醯亞胺、哌啉、1,4-二噁烷、嗎啉、硫代嗎啉、硫代嗎啉-S-氧化物、硫代嗎啉-S,S-二氧化物、哌啶、吡喃、

吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氫呋喃、四氫噻吩、奎寧環等。

[0039] 術語“環”意指其原子於一化學式中係以環狀型式配置之一化合物。此環化合物可為碳環狀或雜環狀。

[0040] 術語“烷氧基”係指一-O-烷基基團。術語“巰基”係指一-SH基。術語“烷硫基”係指一-S-烷基基團。術語“芳氧基”及“雜芳氧基”係個別指一O-芳基基團及-O-雜芳基基團。術語s “硫代芳氧基”及“硫代雜芳氧基”個別係指一-S-芳基基團及-S-雜芳基基團。

[0041] 術語“取代基”係指，例如，於一烷基、環烷基、烯基、炔基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基、雜環烯基、環烯基、芳基、雜芳基、芳基環烷基、雜芳基環烷基、芳基環烯基、雜芳基環烯基、芳基雜環基、雜芳基雜環基、芳基雜環烯基，或雜芳基雜環烯基基團上於此基團之任何原子“取代”之一基團。於一方面，一基團上之取代基獨立地係對此取代基描述之容許原子或原子族群之之任何單一者，或二或更多者之任何組合。於另一方面，一取代基本身可以上述取代基之任一者取代。

[0042] 一般，且除非其它指示，取代基(基)字首名係自母氫化物藉由(i)以字尾“基(yl)”、“二基(diyl)”、“三基(triyl)”、“四基(tetrayl)”等替代母氫化物中之“烷(ane)”；或(ii)以字尾“基”、“二基”、“三基”、“四基”等替代母氫化物中之“烷(e)”而衍生(此處，特定時，具自由價之原子係與母氫化物之任何確定編號一致之特定數字)。被接受之暱稱，例如，

金剛烷基、萘基、蔥基、菲基、呋喃基、吡啶基、異喹啉基、喹啉基，及哌啶基，及俗名，例如，乙烯基、烯丙基、苯基，及噻吩基，於此亦於各處使用。傳統之編號/名命系統亦被遵守用於取代基編號及稠合、二環、三環、多環狀環之命名。

[0043]一般，當對於一特別變數之定義包括氫及非氫(鹵基、烷基、芳基等)之可能性時，術語“非氫之取代基”係集體地指該特別變數之非氫可能性。

[0044]所有上述術語(例如，“烷基”、“芳基”、“雜芳基”等)於某些實施例中係包含所指基團之經取代及未經取代的型式。於化學上許可時，此等基團可經多次取代。

[0045]術語“組成物”於此處使用時係意欲包含包含特定量之特殊成份之一產物，與自特定量之特殊成份的組合直接或間接形成之任何產物。“藥學上可接受”係意指載劑、稀釋劑或賦形劑需與調配物之任何成份相同且對其接受者無不利。

[0046]用於投用本發明化合物之藥學組成物可便利地以單位劑量型式呈現，且可藉由製藥技藝熟知之任何方法製備。所有方法包含使活性成份與構成一或多種輔助成份之載劑結合之步驟。一般，藥學組成物係藉由使活性成份與一液體載劑或一細碎固體載劑或二者均勻且緻密地結合，然後若需要，使產物成型為合意調配物而製備。於藥學組成物中，活性標的化合物係以於疾病之處理或狀況時足以產生合意效果之量被包含。

[0047]含有活性成份之藥學組成物可呈適於口服使用之型式，例如，呈錠劑、片劑、菱形劑、水性或油性懸浮液、可分散之粉末或顆粒、乳化液及自行乳化劑、硬性或軟性膠囊，或糖漿或酏劑。意欲用於口服使用之組成物可依據製造藥學組成物之技藝所知之任何方法製備。此等組成物可含有選自甜味劑、調味劑、著色劑，及防腐劑之一或多種試劑，以便提供藥學上精緻及美味之製備物。錠劑含有與適於錠劑製造之其它非毒性藥學上可接受之賦形劑混合的活性成份。此等賦形劑可為，例如，惰性稀釋劑，諸如，纖維素、二氧化矽、氧化鋁、碳酸鈣、碳酸鈉、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸鈣，或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，例如，玉米澱粉，或海藻酸；結合劑，例如，PVP、纖維素、PEG、澱粉、明膠，或阿拉伯膠，潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可為未經塗覆或其等可藉由已知技術以腸溶衣或其它方式塗覆，以於胃腸道中延遲崩解及吸收，且藉此提供於一較長時期之持續作用。例如，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之一時間延遲物料可被使用。

[0048]用於口服使用之調配物亦可以硬明膠之膠囊(其中，活性成份係與例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之一惰性固體稀釋劑混合)，或以軟性明膠之膠囊(其中，活性成份係與水或例如花生油、液態石蠟，或橄欖油之油性介質混合)呈現。

[0049]此外，乳化液可以諸如油之非水可混溶的成份製

備，且以諸如單二甘油酯、PEG酯等之界面活性劑安定化。

[0050] 水性懸浮液含有與適於製造水性懸浮液之賦形劑混合之活性物料。此等賦形劑係懸浮劑，例如，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃蓍膠，及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑可為天然發生之磷脂，例如，卵磷脂，或環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例例如，聚氧乙烯硬脂酸酯，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如，十七烯氧基十六醇，或氧化乙烷與自脂肪酸及己糖醇衍生之部份酯的縮合產物，諸如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯，或環氧乙烷與自脂肪酸及己糖醇衍生成之部份酯的縮合產物，例如，聚乙烯山梨醇酐單油酸酯。水性懸浮液亦可含有一或多種腐蝕劑，例如，對羥基苯甲酸乙酯或正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如，蔗糖或糖精。

[0051] 油性懸浮液可藉由使活性成份懸浮於一蔬菜油，例如，花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油；或礦物油，諸如，液體石蠟而調配。油性懸浮液可含有一增稠劑，例如，蜜蠟、硬石蠟，或鯨醇。諸如上述者之甜味劑，及調味劑可被添加，以提供一美味的口服製備物。此等組成物可藉由添加諸如抗壞血酸之抗氧化劑而防腐。

[0052] 適於藉由添加水製備一水性分散液之可分散粉末或顆粒提供與一分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑混合之活性成份。適合之分散劑或濕潤劑及懸浮劑係以上述者例示。例如甜味劑、調味劑及著色劑之另外賦形



劑亦可存在。

[0053]本發明之藥學組成物亦可呈於水性分散液中之油的型式。油相可為一蔬菜油，例如，橄欖油或花生油，或一礦物油，例如，液體石蠟，或此等之混合物。適合之乳化劑可為天然發生之膠，例如，阿拉伯膠或黃蓍膠，天然發生之磷脂，例如，大豆、卵磷脂，及自脂肪酸及己糖醇酐衍生之脂或部份酯，例如，山梨醇酐單油酸酯，及該等部份酯與環氧乙烷之縮合產物，例如，聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯。乳化液亦可含有甜味劑及調味劑。

[0054]糖漿及醃劑可以甜味劑調配，例如，甘油、丙二醇、山梨糖醇，或蔗糖。此等調配物亦可含有一緩和劑、一防腐劑，及調味劑與著色劑。口服溶液可與，例如，環糊精、PEG及界面活性劑組合而製備。

[0055]藥學組成物可呈一無菌可注射之水性或油性懸浮液之型式。此懸浮液可依據已知技藝使用上述之該等適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製備物亦可為於一無毒性非腸道投藥之可接受稀釋劑或溶劑中之一無菌可注射溶液或懸浮液，例如，於1,3-己二醇中之溶液。可使用之可接受的載劑及溶劑係水、林格氏(Ringer)液，及等張性氯化鈉溶液。此外，無菌無污染油係傳統上作為一溶劑或懸浮介質。為了此目的，任何品牌之定性油可被使用，包括合成之單或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸發現用於可注射物之製備。

[0056]本發明之化合物亦可以用於經直腸投用此藥物

之栓劑型式投藥。此等組成物可藉由使此藥物與於一般溫度係固體但於直腸溫度係液體且因此會溶於直腸而釋放此藥物之一適合非刺激性賦形劑混合而製備。此等物料係可脂及聚乙二醇。此外，此等化合物可藉由溶液或軟膏經由眼睛遞送而投藥。再者，目標化合物之經皮膚遞送可藉由離子電滲貼片等完成。

[0057]對於局部使用，含有本發明化合物之乳霜、軟膏、凝膠、溶液或懸浮液被使用。於此處使用時，局部施用亦意指包含使用漱口水及漱口藥。

[0058]本發明之藥學組成物及方法可進一步包含此處所示之其它藥學活性化合物，諸如，於治療上述病理狀態時施用者。

[0059]"藥學上可接受"之載劑、稀釋劑，或賦形劑係可與調配物之其它成份相容且對其接受者無不利之一載劑、稀釋劑，或賦形劑。

[0060]"藥學上可接受之鹽"係對於患者(諸如，一哺乳動物)之投用係可接受之一鹽(例如，具有對於一特定給藥方案具有可接受之哺乳動物安全性之鹽類)。依於此處所述化合物上發現之特別取代基而定，此等鹽類可自藥學上可接受之無機或有機鹼類及自藥學上可接受之無機或有機酸類衍生。當本發明之化合物含有相對為酸性之官能性時，鹼加成鹽類可藉由使中性型式之此等化合物與一足夠量之合意的鹼以純式或於一適合惰性溶劑中接觸而獲得。自藥學上可接受之無機鹼類衍生之鹽類包括鋁、銨、鈣、銅、鐵、

亞鐵、鋰、鎂、錳、亞錳、鉀、鈉、鋅等。自藥學上可接受之有機鹼類衍生之鹽類包括一級、二級、三級，及四級胺類(包括經取代的胺類、環狀胺類、天然發生之胺類等，諸如，精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海巴明(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡萄糖胺、嗎啉、哌啶、哌啶、聚胺樹脂類、普羅卡因(procaine)、嘔呤類、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺等之鹽類。當本發明之化合物含有相對較具鹼性之官能性時，酸加成鹽類可藉由使中性型式之此等化合物與一足夠量之合意的酸以純式或於一適合惰性溶劑中接觸而獲得。自藥學上可接受之酸類衍生之鹽類包括乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、福馬酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氨酸、2-羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、馬來酸、蘋果酸、杏仁酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、菸鹼酸、硝酸、帕莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸等。

[0061]亦包含者係胺基酸類之鹽類，諸如，精胺酸鹽等，及有機酸類(諸如，葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸類等)之鹽類(見，例如，Berge, S. M.等人，"Pharmaceutical Salts"，J. Pharmaceutical Science，1977，66:1-19)。本發明之某些特別化合物含有鹼性及酸性官能性，其能使化合物轉化成鹼

或酸加成鹽類。

[0062] 中性型式之化合物可藉由以傳統方式使此鹽與一鹼或酸接觸及隔離母化合物而再生。母型式之化合物於某些物理性質係不同於各種鹽型式，諸如，於極性溶劑中之溶解度，但於其它方面，對於本發明之目的，鹽類與母型式之化合物係相等。

[0063] "其鹽"係指當一酸之氫以一陽離子(諸如，一金屬陽離子或一有機陽離子等)替代時形成之一化合物。較佳地，此鹽係一藥學上可接受之鹽，即使此對於並不打算用於投用至一患者的中間化合物之鹽類並不需要。鹽類特別是具化學式(I)之化合物的藥學上可接受之鹽類。

[0064] 除鹽型式外，本發明提供呈前驅藥型式之化合物。此處所述化合物之前驅藥係於生理條件下立即進行化學變化而提供本發明化合物之化合物。此外，前驅藥可藉由於一生物體外之環境藉由化學或生化方法轉化成本發明之化合物。例如，前驅藥可於置於具有一適合酵素或化學試劑之一透皮貼片貯存器中時緩慢轉化成本發明之化合物。

[0065] "治療有效量"係指當投用至需要治療之一患者時足以產生治療之一含量。

[0066] "治療"於此處使用時係指於一患者(諸如，一哺乳動物(特別是一人或一相伴之動物)之一疾病或醫療狀況(諸如，一癌症)之治療，其包括：

改善此疾病或醫療狀況，即，使一患者之此疾病或醫療狀況消除或造成退化；

抑制此疾病或醫療狀況，即，減緩或阻止一患者之疾病或醫療狀況之發展；或

緩和一患者中之疾病或醫療狀況之症狀。

[0067]本發明之某些化合物可以非溶劑合物型式與溶劑合物型式存在，包括水合物型式。一般，溶劑合物型式及未溶劑合物型式係意欲被包含於本發明之範圍內。

[0068]本發明之某些化合物可以多種結晶性或非結晶性型式存在(即，同素異形體)。一般，所有物理型式對於本發明所考量到之用途係相等，且係想要於本發明之範圍內。

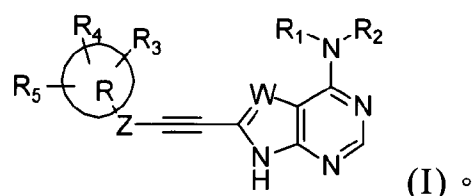
[0069]本發明之某些化合物擁有非對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋物、非鏡像異構物、幾何異構物，及個別異構物(例如，分離之鏡像異構物)係想要皆被包含於本發明之範圍內。

[0070]本發明之化合物亦可於構成此等化合物之原子之一或多者含有非天然比例之原子同位素。例如，此等化合物可以放射性同位素(例如，氚( $^3\text{H}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ ))作放射性標記。本發明化合物之所有同位素變形物無論是放射性與否係打算被包含於本發明之範圍內。

[0071]具化學式(I)之一化合物可單獨地或與一或多種其它治療劑組合地投藥，可能之組合式治療係採用本發明之一化合物及交錯式或彼此獨立地提供之一或多種其它治療劑之固定式組合或投藥，或固定式組合及一或多種其它治療劑之組合式投藥之型式。

[0072] 依據本發明之一化合物不僅用於處理人類，而且亦用於治療其它溫血動物，例如，商業上有用之動物。此一化合物亦可作為上述與其它化合物作比閱之測試系統中之一參考標準物。

[0073] 本揭露提供一種具有化學式(I)之化合物：



[0074] Z係選自由 $-(CH_2)_m-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-NR^6(CH_2)_m-$  及一鍵結；且其中，m係從1-3之整數。

[0075] W係 $CR^7$ 或N。

[0076] R係選自由未經取代或經取代的芳基、未經取代或經取代的二環狀芳基、未經取代或經取代的雜芳基，及未經取代或經取代的二環狀雜芳基所組成族群之一環狀基團。

[0077]  $R^1$ 及 $R^2$ 係獨立地選自由H、 $-COR^8$ 、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的 $C_3-C_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $C_3-C_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；或 $R^1$ 及 $R^2$ 可與和其等附接之一原子或多個原子組合形成未經取代或經取代的 $C_{3-12}$ 環烷基、未經取代或經取代的3至12成員之雜環基、未經取代或經取代的 $C_{6-12}$ 芳基，或未經取代或經取代的5至12成員之雜芳基。

[0078]  $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 每一者係獨立地選自由H、鹵素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>9</sup>、-OCOR<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-COR<sup>12</sup>、-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup>、-NR<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、-SO<sub>w</sub>R<sup>21</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；且其中，w係從0-2之整數。

[0079]  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 及 $R^{23}$ 每一者獨立地係選自由未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；或 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 及 $R^{16}$ ，或 $R^{22}$ 及 $R^{23}$ 可與和其等附接之一原子或數個原子組合形成未經取代或經取代的C<sub>3-12</sub>環烷基、未經取代或經取代的3至12成員之雜環基、未經取代或經取代的C<sub>6-12</sub>芳基，或未經取代或經取代的5至12成員之雜芳基。

[0080] 於某些實施例，Z係選自由-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>-，及一鍵結所組成之族群。

[0081] 於某些實施例，R係選自由苯基、萘基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、噻吩基、喹啉基、環己基、呋喃基、吡啶基、四氫吡喃基，及吲唑基所

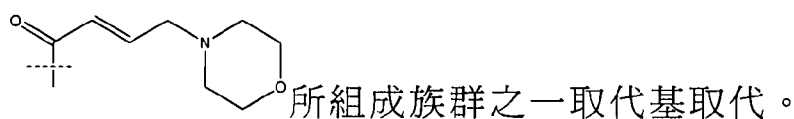
組成之族群。

[0082]於某些實施例， $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 每一者獨立地係選自由H、F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ ，及 $-CN$ 所組成之族群。

[0083]於某些實施例， $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 係H。於某些實施例， $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 之至少一者係鹵素。於某些實施例， $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 之至少二者係鹵素。

[0084]於某些實施例，W係CH或N。

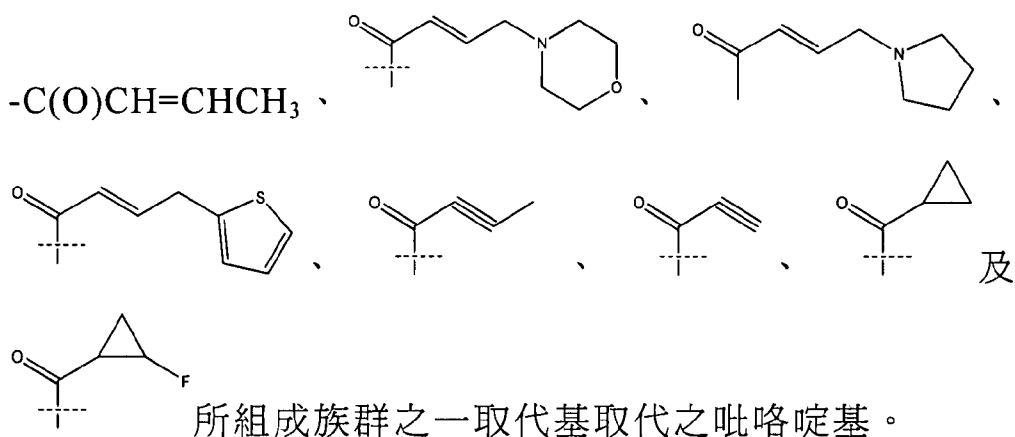
[0085]於某些實施例， $R^1$ 及 $R^2$ 與和其等附接之氮組合形成一未經取代或經取代的哌啶基。於某些實施例，哌啶基係以選自由 $-C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ ，及



[0086]於某些實施例， $R^1$ 係H。

[0087]於某些實施例， $R^2$ 係一未經取代或經取代的吡咯啶基。

[0088]於某些實施例， $R^2$ 係以選自由 $-C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$ 、

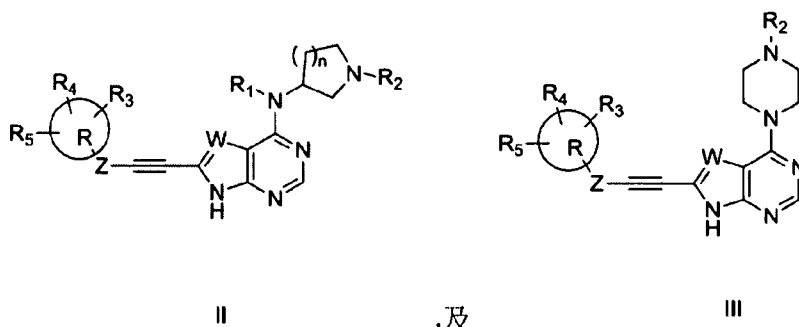




[0089]於某些實施例， $R^2$ 係一未經取代或經取代的哌啶基。

[0090]於某些實施例， $R^2$ 係經 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 取代之哌啶基。於某些實施例， $R^2$ 係一未經取代或經取代的苯基。於某些實施例， $R^2$ 係以 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 取代之苯基。

[0091]於另一方面，一化合物具有選自由化學式(II)及(III)所組成族群之一化學式：



[0092]Z係選自由 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m-$ 及一鍵結所組成之族群；且其中，m係從1-3之整數。

[0093]W係 $\text{CR}^7$ 或N。

[0094]R係選自由未經取代或經取代的芳基、未經取代或經取代的二環狀芳基、未經取代或經取代的雜芳基，及未經取代或經取代的二環狀雜芳基所組成之族群。

[0095] $R^1$ 係選自由H、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群。

[0096] $R^2$ 係選自由H、CN、 $-\text{COR}^8$ 、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代

的炔基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基、未經取代或經取代的芳基、未經取代或經取代的雜芳基、環氧乙烷，及-CH<sub>2</sub>NR'R''所組成之族群。

[0097] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>每一者獨立地係選自由H、鹵素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>9</sup>、-OCOR<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-COR<sup>12</sup>、-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup>、-NR<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、-SO<sub>w</sub>R<sup>21</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群。W係從0-2之整數。

[0098] R'、R''、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>及R<sup>23</sup>每一者獨立地係選自由未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；或R<sup>13</sup>及R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及R<sup>16</sup>，或R<sup>22</sup>及R<sup>23</sup>可與和其等附接之一原子或數個原子組合成未經取代或經取代的C<sub>3-12</sub>環烷基、未經取代或經取代的3至12成員之雜環基、未經取代或經取代的C<sub>6-12</sub>芳基，或未經取代或經取代的5至12成員之雜芳基。

[0099] n係從0-3之整數。

[0100]於某些實施例，Z係選自由-CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>-，及一鍵結所組成之族群。

[0101]於某些實施例，R係選自由苯基、萘基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩、噻吩基、喹啉基、環己基、呋喃基、吡啶基、四氫吡喃基，及吲唑基所組成之族群。

[0102]於某些實施例，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>每一者獨立地係選自由H、F、Cl、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>，及-CN所組成之族群。

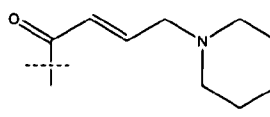
[0103]於某些實施例，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>係H。於某些實施例，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>之至少一者係鹵素。於某些實施例，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>之至少二者係鹵素。

[0104]於某些實施例，W係CH或N。

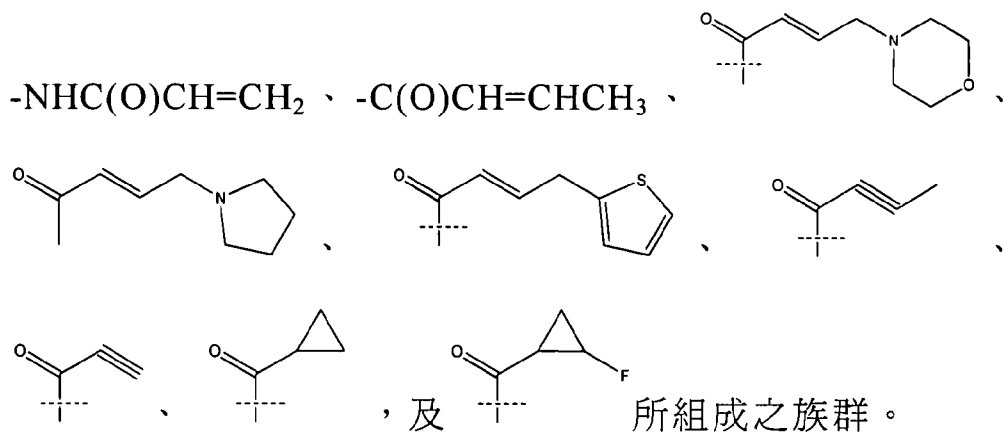
[0105]於某些實施例，R<sup>1</sup>係H。

[0106]於某些實施例，R<sup>2</sup>係選自由H、-COR<sup>8</sup>、未經取代或經取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基，及C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基所組成之族群。於某些實施例，R<sup>2</sup>係H。於某些實施例，R<sup>2</sup>係-CH<sub>2</sub>NR'R''。於某些實施例，R<sup>2</sup>係-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

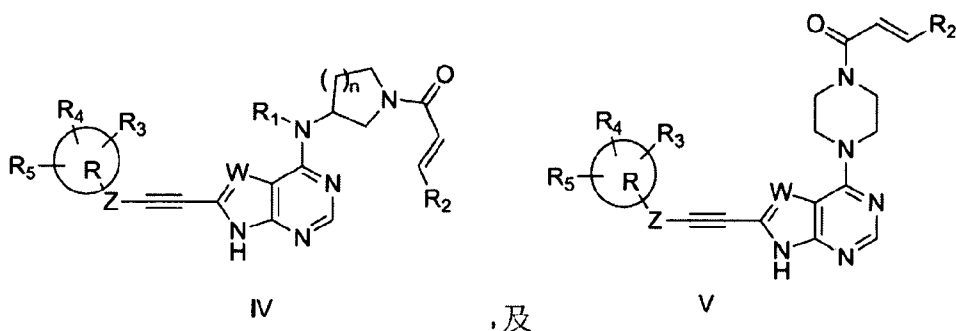
[0107]於某些實施例，R<sup>2</sup>係選自由-C(O)CH=CH<sub>2</sub>、

-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>，及  所組成之族

群。於某些實施例，R<sup>2</sup>係選自由-C(O)CH=CH<sub>2</sub>、  
-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、



[0108]於另一方面，一化合物具有選自由化學式(IV)及(V)所組成族群之一化學式：



[0109] Z係選自由 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m-$ 及一鍵結所組成之族群；且其中，m係從1-3之整數。

[0110] W係 $\text{CR}^7$ 或N。

[0111] R係一環狀基團。選自由未經取代或經取代的芳基、未經取代或經取代的二環狀芳基、未經取代或經取代的雜芳基，及未經取代或經取代的二環狀雜芳基所組成之族群。

[0112]  $\text{R}^1$ 係選自由H、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群。

[0113]  $R^2$  係選自由H、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $C_3$ - $C_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基、未經取代或經取代的雜芳基、環氧乙烷，及 $-CH_2NR'R''$ 所組成之族群。

[0114]  $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 每一者獨立地係選自由H、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^9$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-COR^{12}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{17}COR^{18}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{20}$ 、 $-SO_wR^{21}$ 、 $-SO_2NR^{22}R^{23}$ 、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $C_3$ - $C_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；且其中， $w$ 係從0-2之整數。

[0115]  $R'$ 、 $R''$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 及 $R^{23}$  每一者獨立地選自由未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的烯基、未經取代或經取代的炔基、未經取代或經取代的 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $C_3$ - $C_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群；或 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 及 $R^{16}$ ，或 $R^{22}$ 及 $R^{23}$ 可與和其等附接之一原子或多個原子組合形成未經取代或經取代的 $C_{3-12}$ 環烷基、未經取代或經取代的3至12成員之雜環狀基、未經取代或經取代的 $C_{6-12}$ 芳基，或經取代或經取代的5至12成員之雜芳基。

[0116]  $n$ 係從0-3之整數。

[0117]  $Z$ 係選自由 $-(CH_2)_m-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-NR^6(CH_2)_m-$ 及一鍵結所組成之族群；且其中， $m$ 係從1-3之整數。

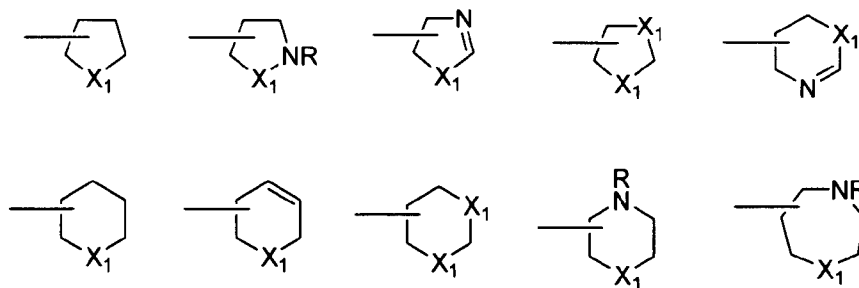
[0118]  $W$ 係 $CR^7$ 或 $N$ 。

[0119]  $R$ 係選自由未經取代或經取代的芳基、未經取代或經取代的二環狀芳基、未經取代或經取代的雜芳基，及未經取代或經取代的二環狀雜芳基所組成族群之一環狀基團。

[0120]  $R^1$ 係選自由 $H$ 、未經取代或經取代的烷基、未經取代或經取代的 $C_3-C_8$ 環烷基、未經取代或經取代的 $C_3-C_8$ 環雜烷基、未經取代或經取代的芳基，及未經取代或經取代的雜芳基所組成之族群。

[0121] 於某些實施例， $R^2$ 係選自由 $H$ 、未經取代或經取代的 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基，及 $C_2-C_6$ 炔基所組成之族群。於某些實施例， $R^2$ 係 $H$ 。於某些實施例， $R^2$ 係 $-CH_2NR'R''$ 。於某些實施例， $R^2$ 係 $-CH_2N(CH_3)_2$ 。

[0122] 於說明書及申請專利範圍中使用時，術語鹵素係指 $Br$ 、 $Cl$ 、 $I$ 或 $F$ ，且術語環雜烷基係指含有1或2個可為相同或不同，選自 $N$ 、 $O$ 或 $S$ 之雜原子且選擇性含有一個雙鍵之一 $C_5-C_7$ 環烷基環系統。包含於此處所指之術語中之環雜烷基環系統之例子係下列環，其中， $X_1$ 係 $NR$ 、 $O$ 或 $S$ 。



[0123] 相似地，於說明書及申請專利範圍中使用時，術語雜芳基係指含有1或2個可為相同或不同，選自N、O或S之雜原子之一5至10成員之芳香族環系統。此等雜芳基環系統(單環狀或二環狀)不受限地包括：吡咯、吡唑、呋喃、噻吩、吡啶、吡啶、嘔啶、噻啶、異嘔啶、異噻啶、咪啶、吡啶、嘧啶、吡啶、1,3,4-嘔二啶、1,2,4-三啶、1H-四啶、苯并嘔啶、苯并噻啶、苯并呋喃、苯并異嘔啶、苯并咪啶、氮雜苯并咪啶、吡啶、喹啶，及喹啶。

[0124] 於說明書及申請專利範圍中，當術語 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、環雜烷基、苯基或雜芳基被指稱為選擇性經取代時，選擇性存在之取代基團可為於發展藥學化合物或改良此等化合物以影響其等之結構/活性、持續性、吸收性、安定性或其它有利性質慣用之一或多者。此等取代基之特別例子包括鹵素原子、硝基、氰基、氰硫基、氰氧基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、甲醯基、烷氧基羰基、羧基、烷醯基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺甲醯基、烷基醯胺基、苯基、苯氧基、苯甲基、苯甲氧基、雜環基，或環烷基基團，較佳係鹵素原子、烷氧基、羥基，或較低烷基基團。典型上，0-3個取代基可存

在。當任何前述取代基表示或含有一烷基取代基團時，此可為線性或分支且可含有最高達12個，較佳係最高達6個，更佳係最高達4個碳原子。

[0125] 藥學上可接受鹽類可為藉由具化學式I之一化合物及一藥學上可接受之酸(諸如，磷酸、硫酸、氫氨酸、氫溴酸、檸檬酸、馬來酸、丙二酸、苦杏仁酸、琥珀酸、福馬酸、乙酸、乳酸、硝酸、磺酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸等)形成之任何酸加成鹽。

[0126] 本發明之化合物可以一或多種立體異構物存在。各種立體異構物包括鏡像異構物、非鏡像異構物、阿托異構物，及幾何異構物。熟習此項技藝者會瞭解當相較於其它立體異構物更豐富時或當與其它立體異構物分離時，一異構可更具活性或可展現有利功效。此外，熟習此項技藝者如何分離、豐富化或選擇性製備該等立體異構物。因此，本發明包含具化學式I之化合物、其等之立體異構物，及其等之藥學上可接受之鹽類。本發明之化合物可以立體異構物之混合物、個別之立體異構物，或以一光學活性型式存在。

[0127] 本揭露包括一藥學組成物，其包含具化學式(I)之化合物及一藥學上可接受之載劑。

[0128] 本揭露包括一種調節蛋白酪胺酸激酶活性之方法，包含使一細胞與一有效量之具化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽接觸。

[0129] 一種治療藉由蛋白酪胺酸激酶媒介之狀況或疾

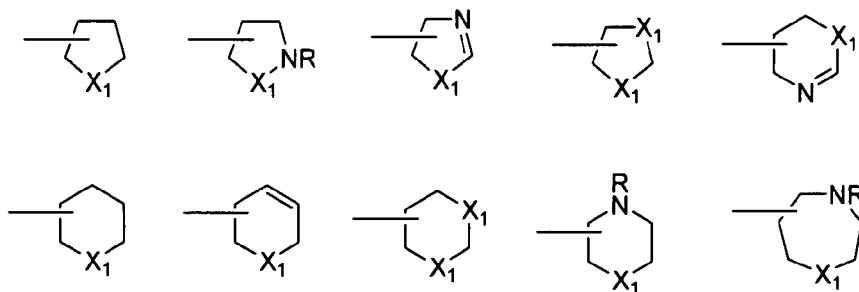


病之方法，包含對一個體投用一治療有效量之具化學式(I)之化合物，或其藥學上可接受之鹽。狀況包括癌症或血液疾病。

[0130]本發明之化合物擁有酪胺酸激酶抑制活性。本發明化合物之抑制活性可，例如，使用一或多種此處所述或此項技藝所知之分析輕易證實。

[0131]本發明亦提供製備本發明化合物之方法及用於此等方法之中間物。

[0132]於說明書及申請專利範圍中使用時，術語鹵素係指Br、Cl、I或F，且術語環雜烷基係指含有1或2個可為相同或不同，選自N、O或S之雜原子且選擇性含有一個雙鍵之一C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>環烷基環系統。包含於此處所指之術語中之環雜烷基環系統之例子係下列環，其中，X<sub>1</sub>係NR、O或S。



[0133]相似地，於說明書及申請專利範圍中使用時，術語雜芳基係指含有1或2個可為相同或不同，選自N、O或S之雜原子之一5至10成員之芳香族環系統。此等雜芳基環系統(單環狀或二環狀)不受限地包括：吡咯、吡啶、呋喃、噻吩、吡啶、吡啶、嘧啶、噻唑、異噻唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡啶、1,3,4-嘧啶二唑、1,2,4-三唑、1H-四唑、苯并嘧啶、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并異噻唑、苯并咪唑、

氮雜苯并咪唑、吡啶、喹啉、喹啉。

[0134]於說明書及申請專利範圍中，當術語C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、環雜烷基、苯基或雜芳基被指稱為選擇性經取代時，選擇性存在之取代基團可為於發展藥學化合物或改良此等化合物以影響其等之結構/活性、持續性、吸收性、安定性或其它有利性質慣用之一或多者。此等取代基之特別例子包括鹵素原子、硝基、氰基、氰硫基、氰氧基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、甲醯基、烷氧基羰基、羧基、烷醯基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺甲醯基、烷基醯胺基、苯基、苯氧基、苯甲基、苯甲氧基、雜環基，或環烷基基團，較佳係鹵素原子、烷氧基、羥基，或較低烷基基團。典型上，0-3個取代基可存在。當任何前述取代基表示或含有一烷基取代基團時，此可為線性或分支且可含有最高達12個，較佳係最高達6個，更佳係最高達4個碳原子。

[0135]藥學上可接受鹽類可為藉由具化學式I之一化合物及一藥學上可接受之酸(諸如，磷酸、硫酸、氫氟酸、氫溴酸、檸檬酸、馬來酸、丙二酸、苦杏仁酸、琥珀酸、福馬酸、乙酸、乳酸、硝酸、磺酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸等)形成之任何酸加成鹽。

[0136]此處揭露之化合物可以一或多種立體異構物存在。各種立體異構物包括鏡像異構物、非鏡像異構物、阿托異構物，及幾何異構物。熟習此項技藝者會瞭解當相較

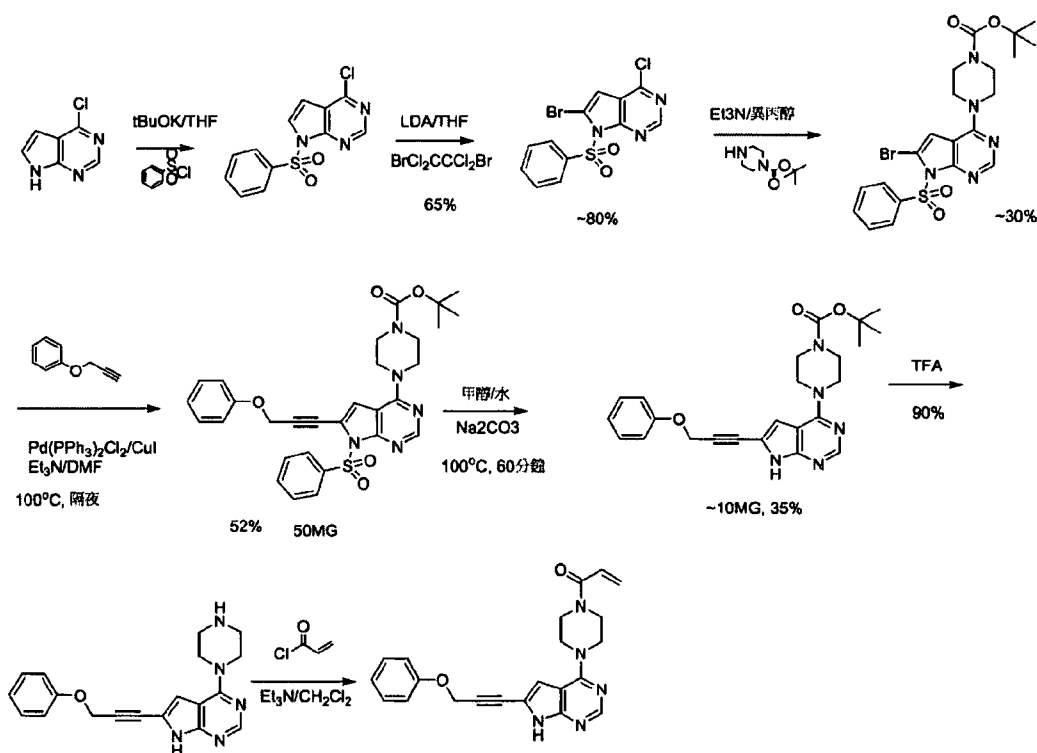
於其它立體異構物更豐富時或當與其它立體異構物分離時，一異構可更具活性或可展現有利功效。此外，熟習此項技藝者如何分離、豐富化或選擇性製備該等立體異構物。因此，本發明包含具化學式I之化合物、其等之立體異構物，及其等之藥學上可接受之鹽類。本發明之化合物可以立體異構物之混合物、個別之立體異構物，或以一光學活性型式存在。

[0137]本發明之較佳化合物係具有化學式(IV)及(V)之該等化合物，其中，R係芳基、雜芳基及二環狀芳基。芳基、雜芳基及二環狀芳基基團每一者可選擇性以鹵素、多取代的鹵素、CF<sub>3</sub>或OCF<sub>3</sub>取代。於某些實施例，R<sup>1</sup>係H。R<sup>3</sup>係一鹵素或OR<sup>9</sup>，其中，R<sup>9</sup>係H、一未經取代或經取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、一未經取代或經取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、一未經取代或經取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、一未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、一未經取代或經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基、一未經取代或經取代的芳基，或一未經取代或經取代的雜芳基基團。

#### 範例

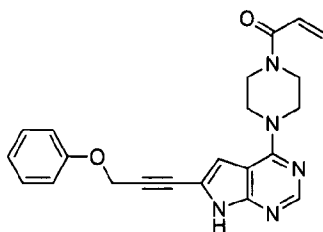
[0138]下列範例係例示如下於反應流程中所述之轉換。下列縮寫被使用：TEA係三乙胺，DIPEA係N,N-二異丙基乙基胺，HBTU係O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯，DMF係N,N-二甲基甲醯胺，NMR係質子核磁共振，且MS係質譜術，且(+)係指正模式，其一般產生M+1(或M+H)吸收，其中，M=分子質量。所有化合物係至少藉由MS及NMR分析。

## 反應流程 1

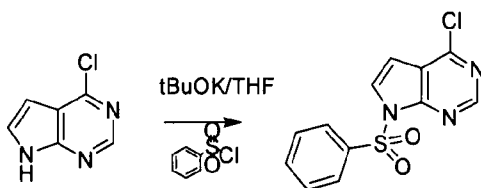


## 範例 1

[0139] 1-(4-(6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



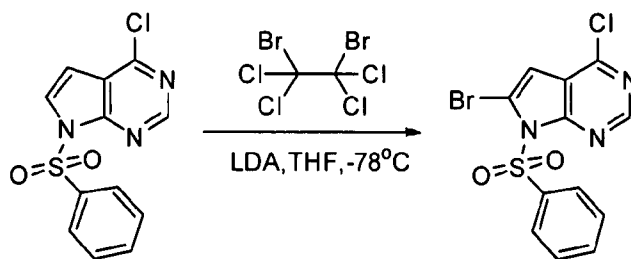
[0140] 步驟 1. 製備 4-氯-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



[0141] 對於 THF(300 毫升)中之 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶(10.00克，0.065莫耳)之溶液，添加第三丁氧化鉀(9.13克，0.081莫耳)。反應混合物於室溫攪拌20分鐘。當反應溫和放熱時，懸浮液藉由冰水浴輔助冷卻。然後，苯磺醯氯(10.4毫升，0.082莫耳)以滴液方式添加，且形成之懸浮液另外攪拌3小時。然後，水(25毫升)以滴液方式添加，然後，溶液攪拌15分鐘。溶劑於減壓下蒸發，且反應混合物以乙酸乙酯(250毫升)萃取，以鹽水(2×100毫升)清洗，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，及濃縮。形成之固體以二乙基醚(150毫升)磨碎，提供4-氯-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，呈灰白色固體(17.09克，89%產率)。

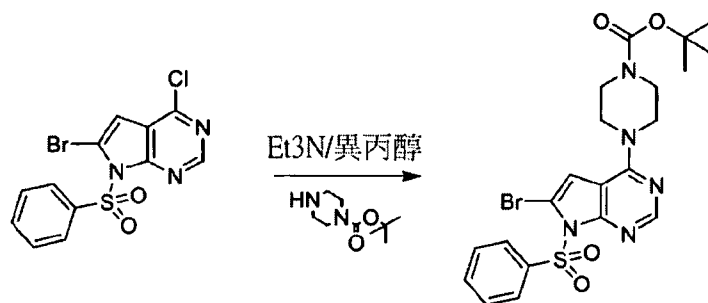
[0142] 步驟2. 製備6-溴-4-氯-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



[0143] 於-78°C於N<sub>2</sub>下，使於己烷中之1.6 M LDA溶液(58毫升，0.106莫耳)以滴液方式添加至於THF(250毫升)中之4-氯-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(15.65克，0.053莫耳)之溶液。30分鐘後，於-78°C，使於THF(80毫升)中之1,2-二溴四氯乙烷(34.74克，0.107莫耳)之溶液以滴液方式添加。於-78°C經3小時後，反應加溫至室溫，經歷1小時。反應再次冷卻至-78°C，然後，以H<sub>2</sub>O(100毫升)抑制。混合物以乙酸乙酯(3×100毫升)萃取，於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥，過

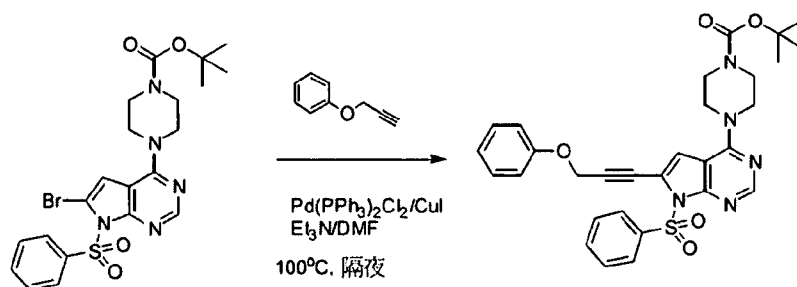
濾，濃縮至乾燥。產物藉由以己烷/乙酸乙酯之二氧化矽凝膠層析術純化，提供產物(12.81克，65%產率)，呈灰白色固體。

[0144] 步驟3. 製備4-(6-溴-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



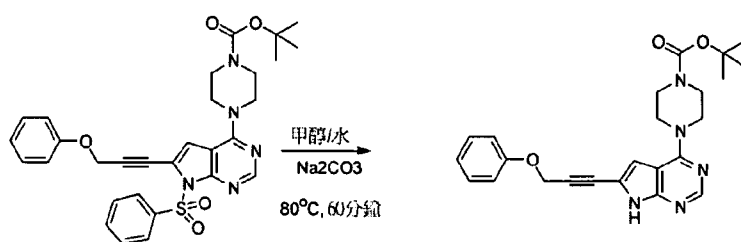
[0145] 於 10 毫升異丙醇中之 6-溴-4-氯-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(372 毫克，0.1 毫莫耳)、哌啶-1-羧酸第三丁酯(186 毫克，0.1 毫莫耳)及三乙基胺(150 毫克，1.5 毫莫耳)之混合物加熱至 100°C 隔夜。反應混合物冷卻至室溫，且揮發性物料藉由於減壓下蒸發而移除。殘餘物於二氧化矽凝膠上以己烷/乙酸乙酯溶劑(0-80% 梯度)進行閃式層析術，提供產物 4-(6-溴-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯，呈固體型式(64%)。MS (+) ES : 522 (M+H)<sup>+</sup>。

[0146] 步驟4. 製備4-(6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



[0147]於DMF(3毫升)中之4-(6-溴-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(104毫克, 0.2毫莫耳)、(丙-2-炔1-基氧)苯(MW: 132.16, 132毫克, 1毫莫耳)及CuI(20毫克)之混合物被除氣, 其後添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10毫克, 10%)及三乙基胺(0.2毫升)。混合物被密封且於氮氣下加熱至100°C隔夜。反應混合物冷卻至室溫, 且於乙酸乙酯(2毫升)及水6毫升之間分配。有機相被分離且於MgSO<sub>4</sub>上乾燥。使溶劑蒸發留下膠狀固體, 其被裝載於一二氧化矽管柱上, 以己烷/乙酸乙酯(0至80%梯度)洗提, 提供產物, 呈灰白色固體(60毫克, 53%產率), MS (+) ES: 574 (M+H)<sup>+</sup>。

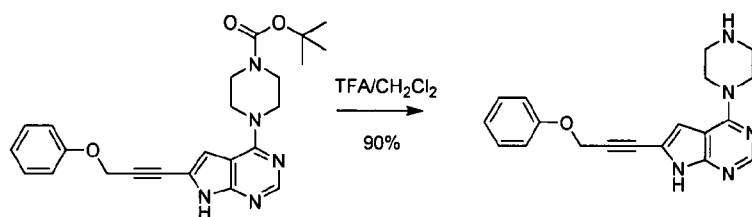
[0148]步驟5. 製備4-(6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



[0149]K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13毫克, 0.1毫莫耳)添加至於甲醇(2毫升)及水(0.5毫升)之混合物中之4-(6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-羧

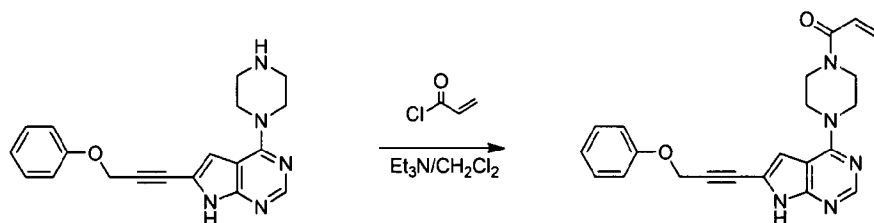
酸第三丁酯(13毫克，0.023毫莫耳)之溶液內。混合物加熱至80-90°C持續60分鐘，其後，冷卻至室溫。揮發性溶劑於減壓下蒸發，且殘餘物藉由以己烷/乙酸乙酯(含有於甲醇中之10% 2N氨)之閃式層析術純化，提供產物，呈白色固體(7毫克，70%產率)，MS (+) ES：434 (M+H)<sup>+</sup>。

[0150] 步驟6. 製備 6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



[0151] TFA(0.2毫升)添加至於二氯甲烷(0.5毫升)中之4-(6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(43毫克，0.1毫莫耳)之溶液內。溶液攪拌30分鐘。揮發性溶劑於真空下蒸發至乾燥，提供淺棕色固體。此產物純到足以用於下步驟(30毫克，90%)，MS(+)-ES：334(M+H)<sup>+</sup>。

[0152] 步驟7. 製備 1-(4-(6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

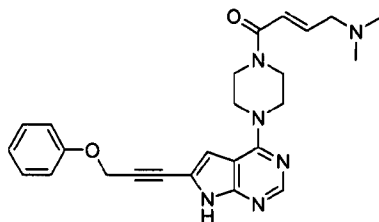


[0153] 甲基丙烯氯(0.9毫克，0.1毫莫耳)添加至於無水二氯甲烷(0.3毫升)中之6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.3毫克，0.1毫莫耳)及三乙



胺(2毫克, 0.2毫莫耳)之溶液內, 並且攪拌, 攪拌30分鐘。溶劑被蒸發, 且產物藉由製備級HPLC純化, 提供白色固體(1.8毫克, 56%產率), MS(+) $ES: 334(M+H)^+$ 。

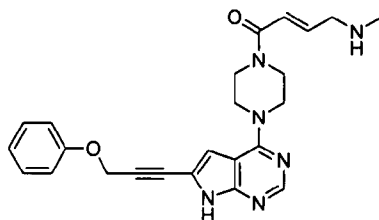
### 範例2



[0154] 製備(E)-4-(二甲基胺基)-1-(4-(6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0155] 此化合物係藉由添加HBTU(4毫克, 0.01毫莫耳), 攪拌2小時處理於DMF(0.2毫升)中之6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(範例1, 步驟6)(3.3毫克, 0.1毫莫耳)、三乙胺(2毫克, 0.02毫莫耳)及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸(1.4毫克, 0.012毫莫耳)而製備。此混合物藉由HPLC直接分離, 提供白色固體2.4毫克(54%), MS(+) $ES: 445(M+H)^+$ 。

### 範例3

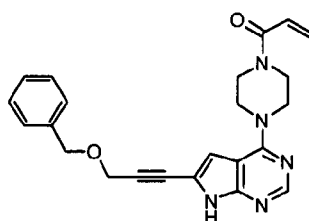


[0156] 製備(E)-4-(甲基胺基)-1-(4-(6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0157] 此化合物係藉由添加HBTU(4毫克, 0.01毫莫耳),

攪拌2小時處理於DMF(0.2毫升)中之6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(範例1, 步驟6)(3.3毫克, 0.1毫莫耳)、三乙胺(2毫克, 0.02毫莫耳)及(E)-4-(甲基胺基)丁-2-烯酸(1.4毫克, 0.012毫莫耳)而製備。此混合物藉由HPLC直接分離, 提供白色固體2.4毫克(54%), MS(+)<sub>ES</sub>: 431(M+H)<sup>+</sup>。

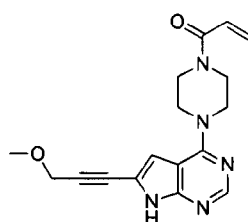
## 範例4



[0158] 製備 1-(4-(6-(3-(苯甲氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0159] 此化合物係使用相似於範例1之程序, 除了於步驟4以((丙-2-炔-1-基氧)甲基)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備。產物依循相同於步驟5至步驟7之程序獲得, 藉由製備級HPLC純化, 提供白色固體, MS(+)<sub>ES</sub>: 402(M+H)<sup>+</sup>。

## 範例5

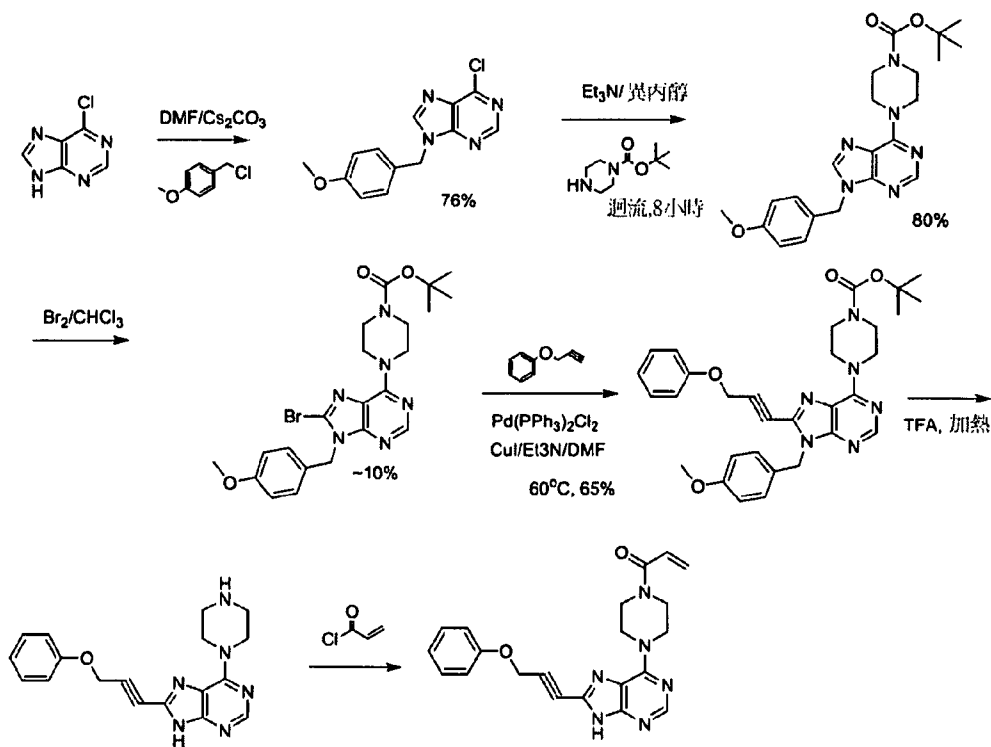


[0160] 製備 1-(4-(6-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

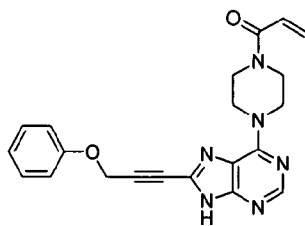
[0161] 此化合物係經由相似於範例1之程序, 除了藉由於步驟4中使用3-甲氧基丙-1-炔替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而

製備。產物依序相同於步驟5至步驟7之程序獲得，藉由製備級HPLC純化，提供白色固體，MS(+) $ES: 326(M+H)^+$ 。

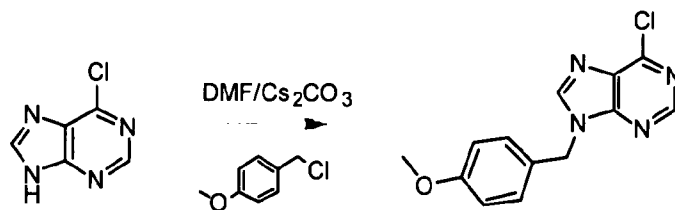
### 反應流程2



### 範例6

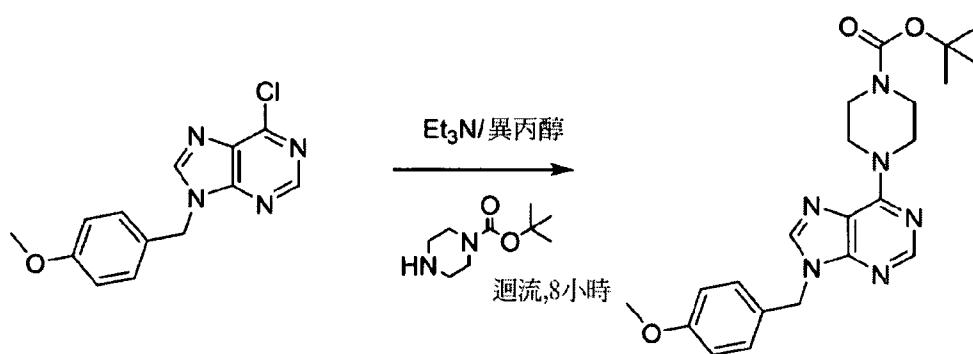


[0162] 製備 1-(4-(8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



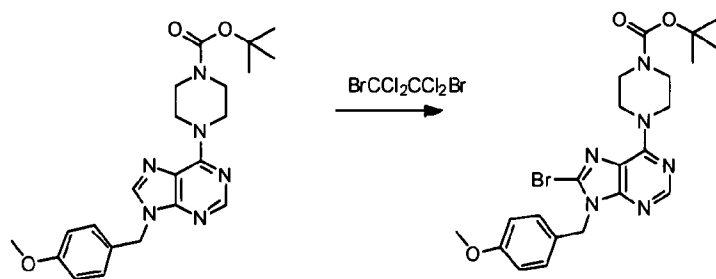
[0163] 步驟1. 製備 6-氯-9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤：

於10 DMF中之6-氯-9H-嘌呤(1.54克, 1毫莫耳)及 $K_2CO_3$ (5.0克, 3毫莫耳)之混合物攪拌30分鐘。對甲氧基苯甲氯(3.1克, 2毫莫耳)於室溫添加, 且反應混合物攪拌隔夜。於乙醚(20毫升)與水(50毫升)間分配, 有機相被分離且於 $MgSO_4$ 上乾燥。產物藉由以己烷/乙酸乙酯之閃式層析術純化, 提供產物, 呈白色固體1.9克(70%產率), MS (+)ES: 275(M+H)<sup>+</sup>。



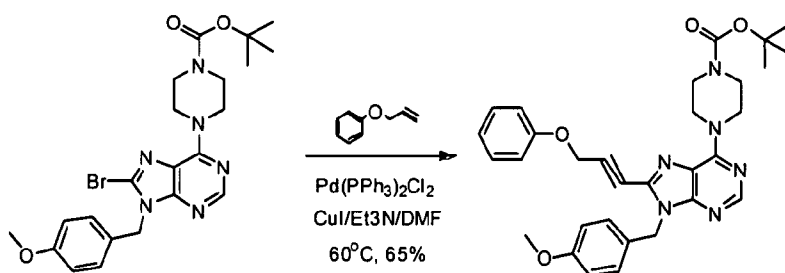
[0164] 步驟2. 製備4-(9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤-6-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

[0165] 於異丙醇(10毫升)中之6-氯-9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤(650毫克, 23.7毫莫耳)、哌啶-1-羧酸第三丁酯(442毫克, 23.7毫莫耳)及三乙胺(500毫克, 50毫莫耳)之混合物加熱迴流4小時。混合物冷卻至室溫, 且揮發性溶劑被蒸發, 且產物藉由以己烷/乙酸乙酯之閃式層析術純化, 提供產物, 呈白色固體900毫克(90%產率), MS(+ )ES: 425(M+H)<sup>+</sup>。



[0166] 步驟3. 4-(8-溴-9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤-6-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

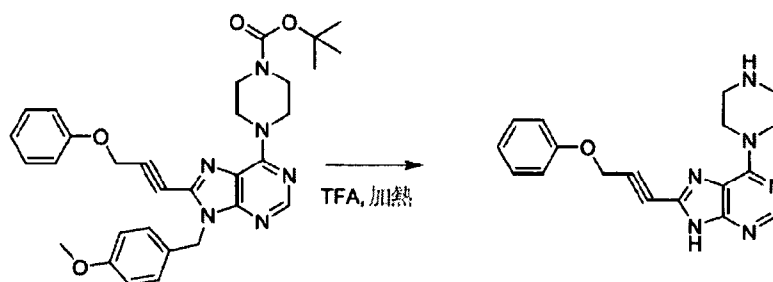
[0167] 於0°C，4-(9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤-6-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(424毫克，1毫莫耳)添加至氯仿(10毫升)中，其後，添加NaOAc(148毫克，1.8毫莫耳)，並且攪拌。溴(240毫克，1.5毫莫耳)於30分鐘期間以滴液方式添加。然後，使混合物加溫至室溫，並且攪拌至起始物料消失為止。混合物再次於冰水浴中冷卻，且以飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和硫酸氫鈉溶液處理，其後，攪拌30分鐘。有機相被分離並且於MgSO<sub>4</sub>上乾燥。產物藉由以己烷/乙酸乙酯之閃式層析術純化，提供產物，呈白色固體50毫克(10%產率)，MS(+)<sup>ES</sup>：504(M+H)<sup>+</sup>。



[0168] 步驟4. 製備4-(9-(4-甲氧基苯甲基)-8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯：

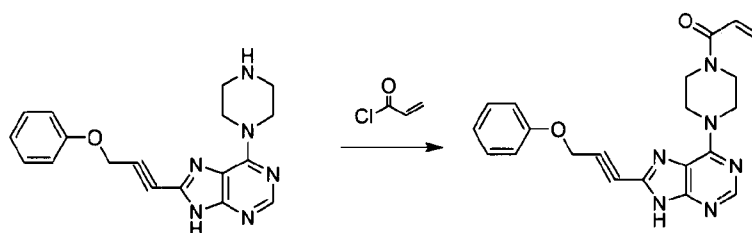
[0169] 於DMF(3毫升)中之4-(6-溴-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(106毫克，0.2毫莫耳)、(丙-2-炔-1-基氧)苯(MW：132.16，132毫克，1毫莫耳)及CuI(20毫克)之混合物於除氣，其後添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10毫克，10%)及三乙胺(0.2毫升)。混合物被密封且於氮氣下加熱至100°C隔夜。反應混合物冷卻至室溫，

且於乙酸乙酯(2毫升)及水6毫升之間分配。有機相被分離且於MgSO<sub>4</sub>上乾燥。蒸發溶劑留下膠狀固體，其被裝載至一二氧化矽管柱上，以己烷/乙酸乙酯(0至80%梯度)洗提，提供產物，呈灰白色固體(100毫克，90%產率)，MS(+)<sup>ES</sup>：554(M+H)<sup>+</sup>。



[0170] 步驟5. 製備 8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-6-(哌啶-1-基)-9H-嘌呤

[0171] 於 TFA(0.2 毫升)中之 4-(8-溴-9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤-6-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(16 毫克，0.29 毫莫耳)加熱至 70°C 持續 2 小時。然後，冷卻至室溫，且 TFA 於減壓下蒸發至乾燥。產物藉由製備級 HPLC 純化，提供產物，呈白色固體 7.6 毫克，產率 79%，MS(+)<sup>ES</sup>：335(M+H)<sup>+</sup>。

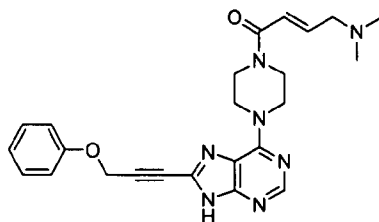


[0172] 步驟6. 製備 1-(4-(8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0173] 甲基丙烯氨(1.8 毫克，0.2 毫莫耳)添加至於無水二氯甲烷(0.3 毫升)中之 8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-6-(哌

吡-1-基)-9H-嘌呤(6.8毫克, 0.2毫莫耳)及三乙胺(6毫克, 0.6毫莫耳)之溶液中, 並且攪拌。添加後, 反應混合物攪拌30分鐘。溶劑被蒸發, 且產物藉由製備級HPLC純化, 提供白色固體(4.0毫克, 58%產率), MS(+)<sub>ES</sub>: 389(M+H)<sup>+</sup>。

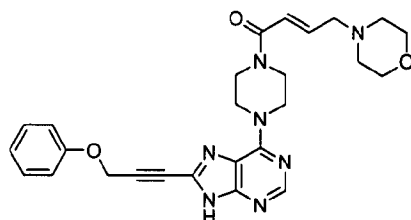
#### 範例7



[0174] 製備(E)-4-(二甲基胺基)-1-(4-(8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)吡啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0175] 此化合物係藉由添加HBTU(8毫克, 0.02毫莫耳), 攪拌2小時而處理於DMF(0.3毫升)中之8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-6-(吡啶-1-基)-9H-嘌呤(範例6, 步驟5)(6.8毫克, 0.2毫莫耳)、三乙胺(6毫克, 0.06毫莫耳)及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸(3.3毫克, 0.04毫莫耳)而製備。此混合物藉由HPLC直接分離, 提供白色固體5毫克(56%), MS(+)<sub>ES</sub>: 446(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例8

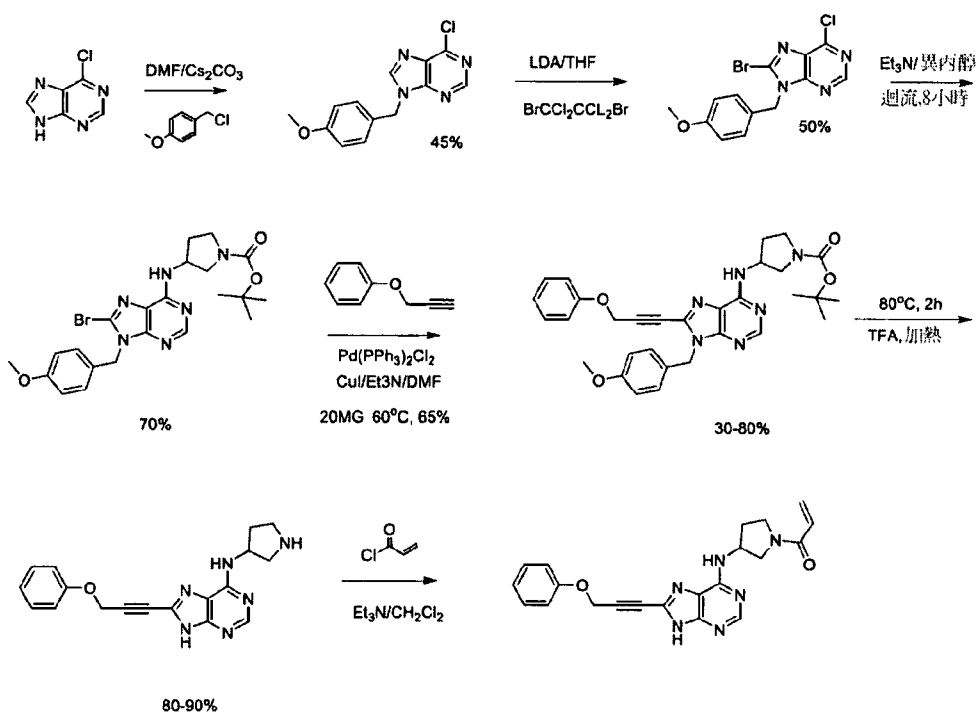


[0176] 製備(E)-4-嗎啉基-1-(4-(8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)吡啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

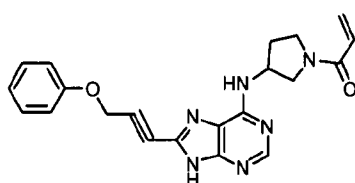
[0177] 此化合物係藉由 添加HBTU(8毫克, 0.02毫莫

耳)，攪拌2小時而處理於DMF(0.3毫升)中之8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-6-(哌啶-1-基)-9H-嘌呤(範例6，步驟5)(6.8毫克，0.2毫莫耳)、三乙胺(6毫克，0.06毫莫耳)及(E)-4-嗎啉基丁-2-烯酸(3.4毫克，0.02毫莫耳)而製備。此混合物藉由HPLC直接分離，提供白色固體，MS(+) $ES: 488(M+H)^+$ 。

### 反應流程3

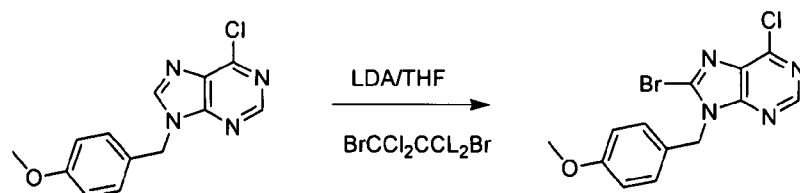


### 範例9



[0178] 製備 1-(3-((8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮





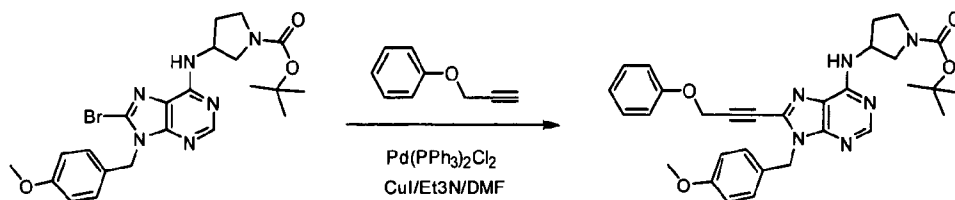
[0179] 步驟1. 製備8-溴-6-氯-9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤

[0180] 於 $-78^{\circ}\text{C}$ ，於 $\text{N}_2$ 下，使於THF(4毫升)中之6-氯-9-(4-甲氧基苯基甲基)-9H-嘌呤(272毫克，0.99毫莫耳)以滴液方式添加至於THF(4毫升)中之LDA[於原位自二異丙胺(0.21毫升，1.50毫莫耳)及 $n\text{-BuLi}$ (0.88毫升，1.40毫莫耳，1.6 M，於己烷中)產生]之攪拌溶液。於 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌1小時後，使於THF(4毫升)中之1,2-二氯-1,1,2,2-四氯乙烷(651毫克，2.00毫莫耳)之溶液以滴液方式添加，且形成之混合物於 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌5小時，於2小時期間逐漸加溫至環境溫度，且於環境溫度攪拌14小時。添加飽和含水 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (15毫升)，且混合物以 $\text{EtOAc}$ (2\*25毫升)萃取。混合之有機萃取液以鹽水(20毫升)清洗，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，及於真空中蒸發。產物藉由於二氧化矽凝膠上以 $\text{EtOAc}$ -己烷洗提之閃式層析術純化，產生280毫克(80%)， $\text{MS}(+)\text{ES} : 354(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0181] 步驟2. 製備3-((8-溴-9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

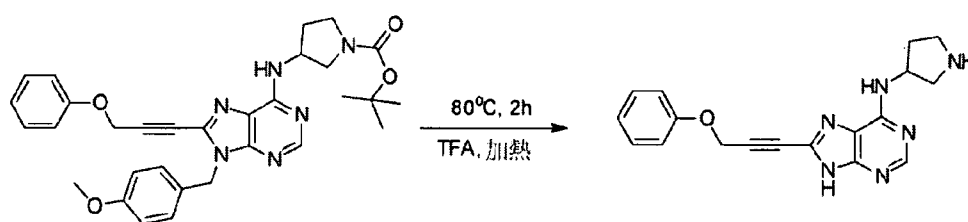
[0182] 於異丙醇(10毫升)中之8-溴-6-氯-9-(4-甲氧基苯基)-9H-嘌呤(353毫克，1毫莫耳)、3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(186毫克，1毫莫耳)及三乙胺(150毫克，1.5毫莫耳)之混合物於一微波反應器中加熱 $120^{\circ}\text{C}$ 持續3小時。混合

物冷卻至室溫，且揮發性溶劑於減壓下蒸發至乾燥。產物藉由以己烷/乙酸乙酯之閃式層析術純化，提供產物，呈白色固體型式318毫克，產率63%，MS(+) $ES: 503(M+H)^+$ 。



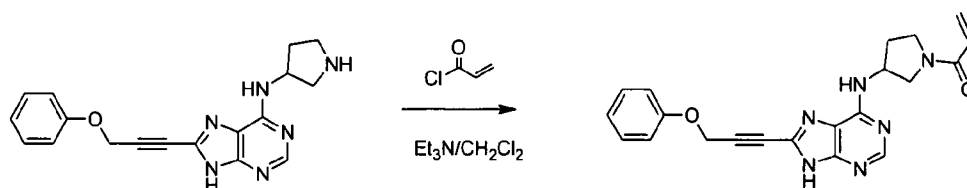
[0183] 步驟3. 製備3-((9-(4-甲氧基苯甲基)-8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

[0184] 標題化合物係藉由使用與範例1，步驟4基本上相同程序製備，提供固體產物(60%)，MS(+) $ES: 555(M+H)^+$ 。



[0185] 步驟4. 製備8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-N-(吡咯啉-3-基)-9H-嘌呤-6-胺

[0186] 標題化合物係藉由使用與範例1，步驟5基本上相同之程序製備，提供固體產物(89%)，MS(+) $ES: 335(M+H)^+$ 。

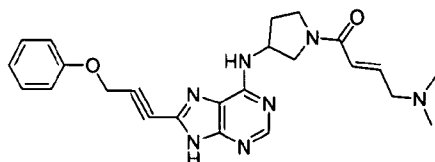


[0187] 步驟5. 製備1-(3-((8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-

基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

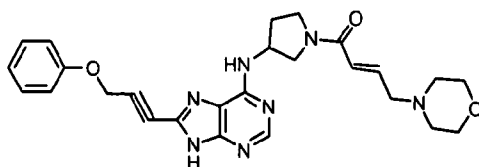
[0188] 標題化合物係藉由使用與範例1，步驟6基本上相同之程序製備，提供固體產物(56%)，MS(+)<sub>ES</sub>：389(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例10



[0189] 標題化合物(E)-4-(二甲基胺基)-1-(3-((8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮係藉由使HBTU(8毫克，0.02毫莫耳)添加至於DMF(0.3毫升)中之8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-N-(吡咯啉-3-基)-9H-嘌呤-6-胺(範例9，步驟4)(6.7毫克，0.2毫莫耳)、三乙胺(6毫克，0.06毫莫耳)及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸(1.7毫克，0.02毫莫耳)之混合物中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供白色固體5毫克(56%)，MS(+)<sub>ES</sub>：446(M+H)<sup>+</sup>。

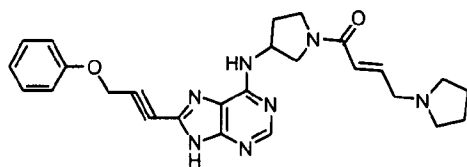
#### 範例11



[0190] 標題化合物(E)-4-嗎啉基-1-(3-((8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮藉由使用與範例10基本上相同之程序，藉由使用(E)-4-嗎啉

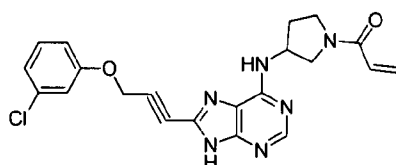
基丁-2-烯酸替代(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸而製備，提供固體產物(50%)，MS(+)<sup>ES</sup>：487(M+H)<sup>+</sup>。

### 範例12



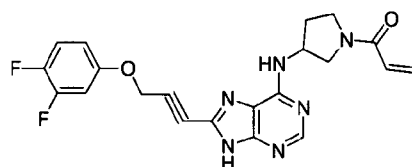
[0191] 標題化合物(E)-1-(3-((8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例10基本上相同之程序，藉由使用(E)-4-(吡咯啉-1-基)丁-2-烯酸替代(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸而製備，提供固體產物，MS(+)<sup>ES</sup>：472(M+H)<sup>+</sup>。

### 範例13



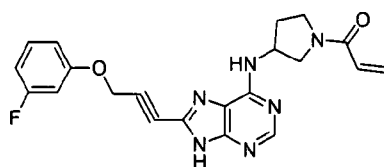
[0192] 標題化合物1-(3-((8-(3-(3-氯苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同之程序，除了於步驟3，藉由使用1-氯-3-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sup>ES</sup>：423(M+H)<sup>+</sup>。

### 範例14



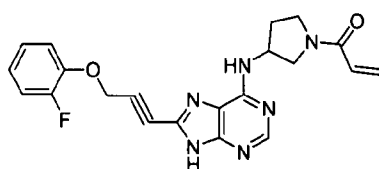
[0193] 標題化合物 1-(3-((8-(3-(3,4-二氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同之程序，除了於步驟3，藉由使用 1,2-二氟-4-(丙-2-炔-1-基氧)苯(其係藉由 3,4-二氟酚及 3-溴丙-1-炔，使用下列參考程序製備，Bomben, Andrea ; Marques, Carlos A. ; Selva, Maurizio ; Tundo, Pietro ; Tetrahedron, 1995, 第51冊, #42 11573 – 11580頁)替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES : 425(M+H)^+$ 。

## 範例15



[0194] 標題化合物 1-(3-((8-(3-(3-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉 使用與範例9基本上相同之程序，除了於步驟3，藉由使用 1-氟-3-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES : 407(M+H)^+$ 。

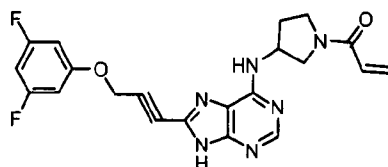
## 範例16



[0195] 標題化合物 1-(3-((8-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使

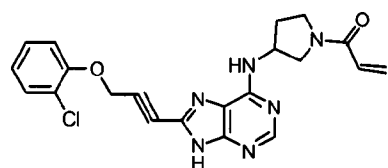
用與範例9基本上相同程序，除了於步驟3，藉由使用1-氟-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 407(M+H)^+$ 。

### 範例17



[0196] 標題化合物1-(3-((8-(3-(3,5-二氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同之程序，除了於步驟3，藉由使用1,3-二氟-5-(丙-2-炔-1-基氧)苯(其係藉由3,5-二氟酚及3-溴丙-1-炔使用下列參考程序製備，Bomben, Andrea ; Marques, Carlos A. ; Selva, Maurizio ; Tundo, Pietro ; Tetrahedron, 1995, 第51冊, #42 11573 – 11580頁)替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 425(M+H)^+$ 。

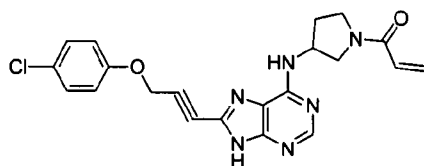
### 範例18



[0197] 標題化合物1-(3-((8-(3-(2-氯苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同程序，除了於步驟3，藉由使用1-氯-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供

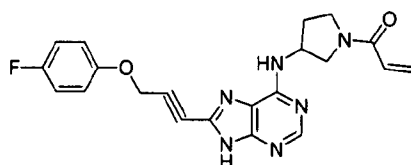
固體產物，MS(+) $ES : 423(M+H)^+$ 。

### 範例19



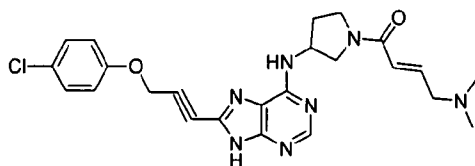
[0198] 標題化合物 1-(3-((8-(3-(4-氯苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同程序，除了於步驟3，使用1-氯-4-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES : 423(M+H)^+$ 。

### 範例20



[0199] 標題化合物 1-(3-((8-(3-(4-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同程序，除了於步驟3，藉由使用1-氟-4-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES : 407(M+H)^+$ 。

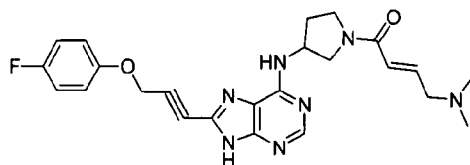
### 範例21



[0200] 標題化合物 (E)-1-(3-((8-(3-(4-氯苯氧基)丙-1-炔

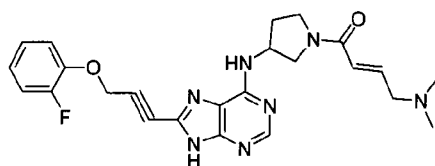
-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例10基本上相同之程序製備，提供固體產物(50%)，MS(+) $ES : 480(M+H)^+$ 。

## 範例22



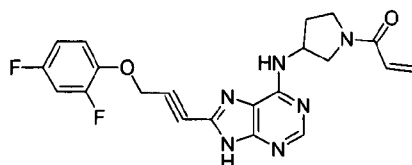
[0201] 標題化合物(E)-1-(3-((8-(3-(4-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例10基本上相同之程序製備，提供固體產物，MS(+) $ES : 464(M+H)^+$ 。

## 範例23



[0202] 標題化合物(E)-1-(3-((8-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例10基本上相同之程序製備，MS(+) $ES : 464(M+H)^+$ 。

## 範例24

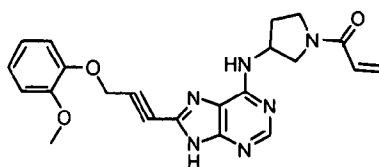


[0203] 標題化合物1-(3-((8-(3-(2,4-二氟苯氧基)丙-1-炔



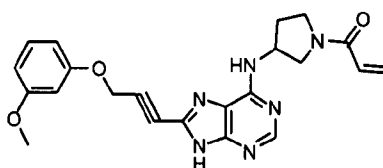
-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同之程序，除了於步驟3，藉由使用1,3-二氟-4-(丙-2-炔-1-基氧)苯(藉由2,4-二氟酚及3-溴丙-1-炔，使用下列參考程序，製備，Bomben, Andrea; Marques, Carlos A.; Selva, Maurizio; Tundo, Pietro; Tetrahedron, 1995, 第51冊，#42 11573 – 11580頁)替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 425(M+H)^+$ 。

## 範例25



[0204] 標題化合物1-(3-((8-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同之程序，除了於步驟3，藉由使用1-甲氧基-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 419(M+H)^+$ 。

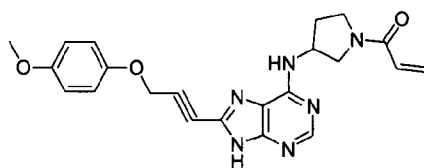
## 範例26



[0205] 標題化合物1-(3-((8-(3-(3-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同之程序，除了於步驟3，藉由使用1-甲氧基-3-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而

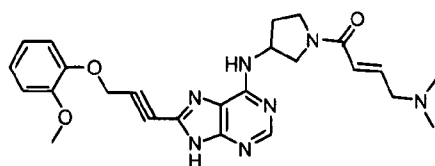
製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 419(M+H)^+$ 。

### 範例27



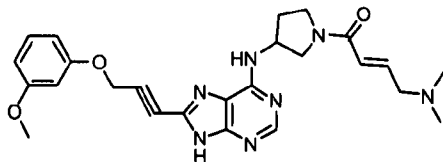
[0206] 標題化合物1-(3-((8-(3-(4-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同之程序，除了於步驟3，藉由使用1-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 419(M+H)^+$ 。

### 範例28



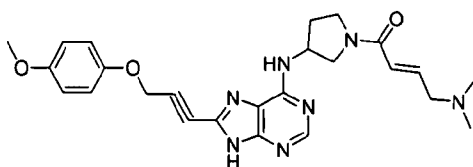
[0207] 標題化合物(E)-1-(3-((8-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例25基本上相同之程序，除了於最後步驟，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺(8-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-N-(吡咯啉-3-基)-9H-嘌呤-6-胺)、三乙胺，及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸之溶液內，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供白色固體產物，MS(+) $ES: 476(M+H)^+$ 。

### 範例29



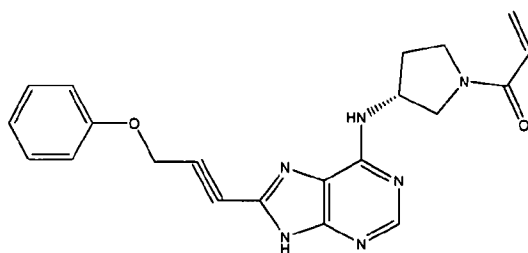
[0208] 標題化合物(E)-1-(3-((8-(3-(3-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例28基本上相同之程序製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 476(M+H)^+$ 。

### 範例30



[0209] 標題化合物(E)-1-(3-((8-(3-(4-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例28基本上相同之程序製備，提供固體產物(50%)，MS(+) $ES: 476(M+H)^+$ 。

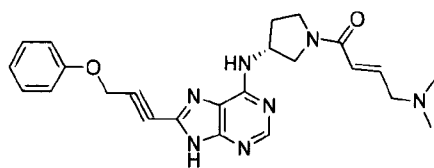
### 範例31



[0210] 標題化合物(R)-1-(3-((8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮係藉由使用與範例9基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用(R)-3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯替代3-胺基吡咯啉-1-羧

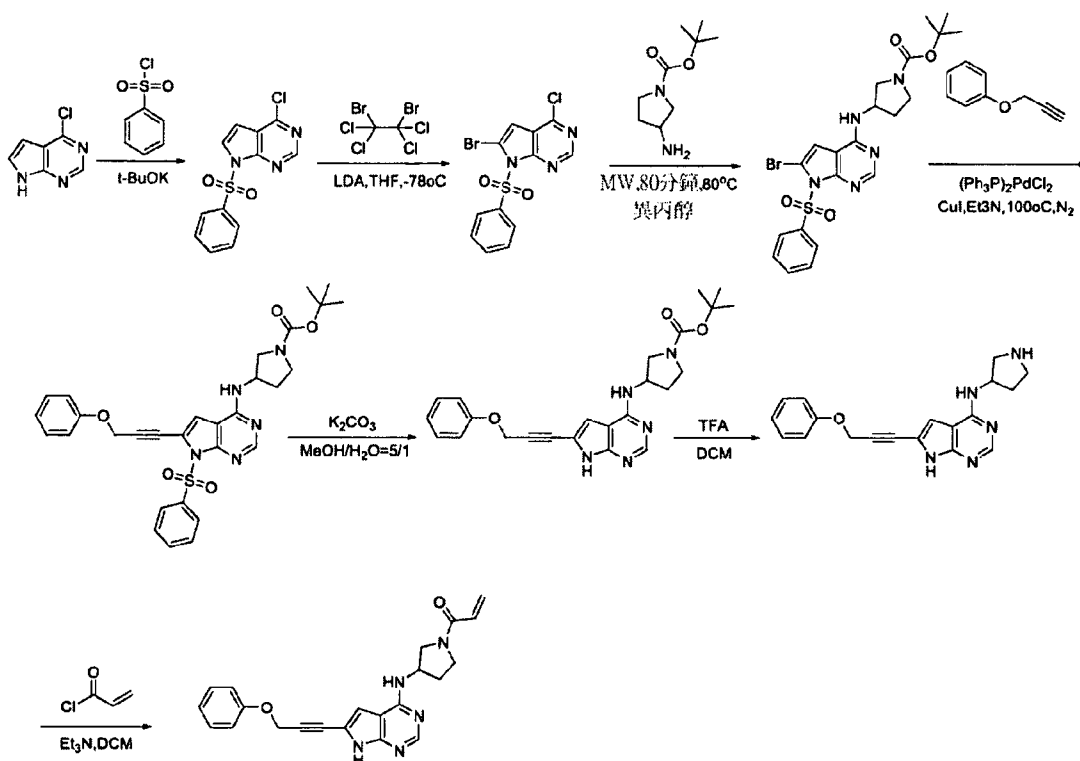
酸第三丁酯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 389(M+H)^+$ 。

### 範例32

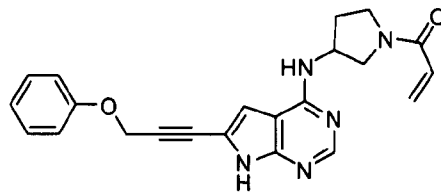


[0211] 標題化合物(R,E)-4-(二甲基氨基)-1-(3-((8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例31基本上相同之程序，除了於最後步驟，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺((R)-8-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-N-(吡咯啉-3-基)-9H-嘌呤-6-胺)、三乙胺及(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物係藉由製備級HPLC直接分離，提供白色固體產物，MS(+) $ES: 446(M+H)^+$ 。

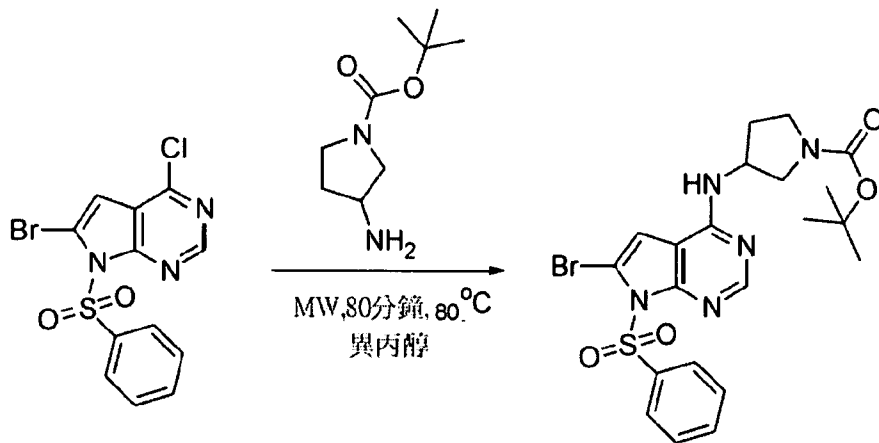
### 反應流程4



## 範例33

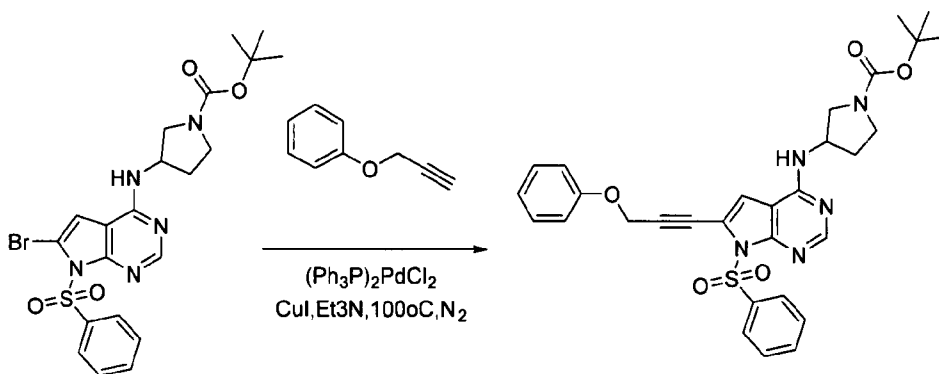


[0212] 製備 1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮



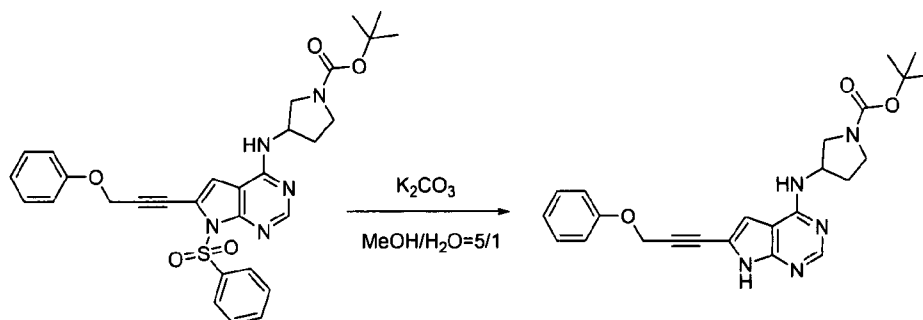
[0213] 步驟 1. 製備 3-((6-溴-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

[0214] 於異丙醇(20毫升)中之 6-溴-4-氨基-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.50克, 4.03毫莫耳)及 3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(0.90克, 4.83毫莫耳), 添加三乙胺(0.61克, 6.04毫莫耳)。混合物密封於一微波反應器內, 且於 150°C 加熱 100 分鐘。然後, 冷卻至室溫, 且濃縮至乾燥。混合物以二氯甲烷(10毫升)萃取, 且未溶之固體被過濾掉。溶劑被蒸發, 且產物藉由以己烷/乙酸乙酯(0至80%)溶液之二氧化矽凝膠層析術純化, 提供產物(0.63克, 30%產率), MS(+)-ES: 522(M+H)<sup>+</sup>。



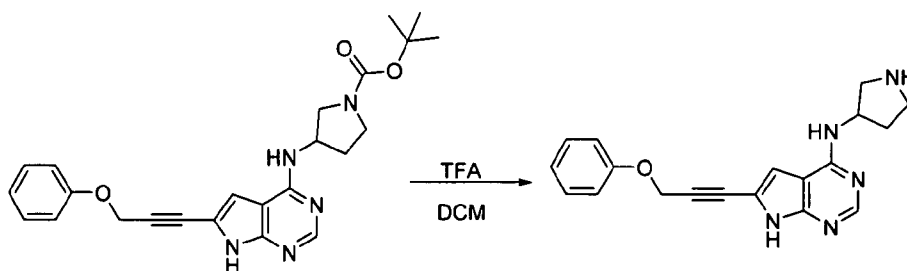
[0215] 步驟2. 製備3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

[0216] 於 $N_2$ 下，對於DMF(5毫升)中之3-((6-溴-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸酯(0.300克，0.58毫莫耳)之溶液，添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(0.036克，0.05毫莫耳)、碘化亞銅(I)(0.020克，0.11毫莫耳)、三乙胺(0.088克，0.87毫莫耳)及(丙-2-炔-1-基氧)苯(0.114克，0.87毫莫耳)。添加完全後，反應混合物被密封，且於氮氣下加熱至 $100^\circ C$ ，於 $100^\circ C$ 攪拌4小時(LCMS檢查完全)。冷卻後，添加 $H_2O$ (15毫升)，且混合物以乙酸乙酯(3 x 5毫升)萃取，混合之有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥，經由塞里塑料(Celite)過濾，濃縮。產物藉由以己烷/乙酸乙酯溶劑(0至100%)之二氧化矽凝膠層析術純化，提供產物，呈白色固體(0.198克，59%產率)，MS(+) $ES: 574(M+H)^+$ 。



[0217] 步驟 3. 製備 3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

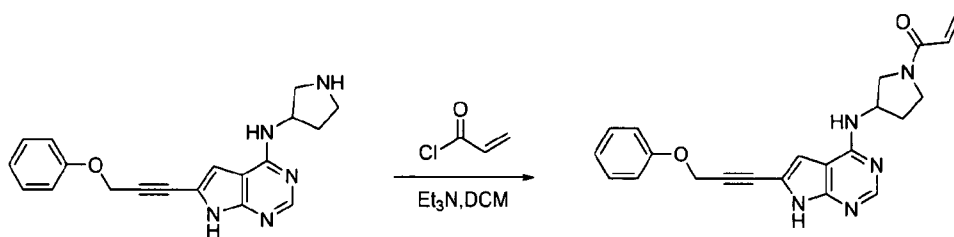
[0218] 於 MeOH/H<sub>2</sub>O=5/1(20 毫升)之混合物中之 3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(0.178克, 0.30毫莫耳)及碳酸鉀(0.166克, 1.20毫莫耳)之混合物於 70-80°C 攪拌及加熱3小時。冷卻至室溫後, 混合物於減壓下濃縮至乾燥。添加飽和氯化銨水溶液(5毫升)。混合物以二氯甲烷(3 x 5毫升)萃取。混合之有機層以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾, 及濃縮至乾燥。產物藉由以己烷/乙酸乙酯(10% 2N 氨甲醇溶液)(0至80%)之閃式層析術純化, 提供產物, 呈白色固體(0.80克, ~60%產率), MS(+)<sub>ES</sub>: 434(M+H)<sup>+</sup>。



[0219] 步驟 4. 製備 6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-N-(吡咯啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0220] 3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(0.100毫克, 0.22毫莫耳)添加至二氯甲烷(2毫升)與 TFA(1.5毫升)之混合物, 於室溫攪拌30分鐘。反應混合物於減壓下濃縮至乾燥。此產物係純到足以用於下步驟(產物可藉由製備級 HPLC 純化), 提供 6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-N-(吡咯啉-3-基)-7H-吡咯并

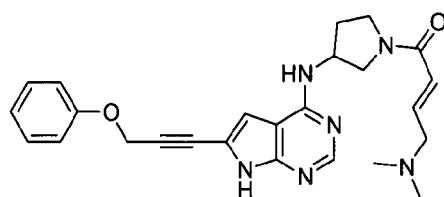
[2,3-d]嘧啶-4-胺，呈白色固體(0.069克，90%產率)，MS(+)<sub>ES</sub>：  
334(M+H)<sup>+</sup>。



[0221]步驟5. 製備 1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0222]對於無水二氯甲烷(0.5毫升)中之三乙胺(0.159克，1.57毫莫耳)及 6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-N-(吡咯啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(步驟4)(0.069克，0.20毫莫耳)之溶液，於室溫，以滴液方式添加於0.1毫升無水二氯甲烷中之丙烯醯氯(0.018克，0.20毫莫耳)，攪拌30分鐘。反應完全後，添加甲醇(0.5毫升)，並且另外攪拌5分鐘。混合物於減壓下濃縮至乾燥。產物藉由以己烷/乙酸乙酯(含有10% 2N氨甲醇溶液)(0至80%)之閃式層析術純化，提供產物，呈白色固體(0.059克，74%產率)。此產物亦可藉由製備級HPLC純化，MS(+)<sub>ES</sub>：388(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例34



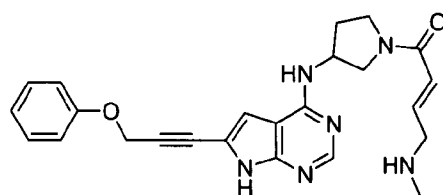
[0223]製備(E)-4-(二甲基胺基)-1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-



炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0224] 標題化合物(E)-4-(二甲基胺基)-1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例33基本上相同之程序，除了於最後步驟，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺(步驟4)、三乙胺及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸之溶液內，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供白色固體產物，MS(+) $ES: 445(M+H)^+$ 。

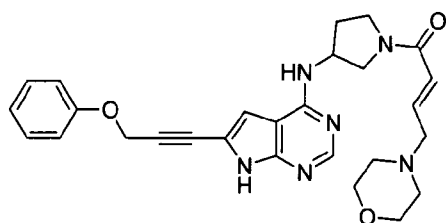
#### 範例35



[0225] 製備(E)-4-(二甲基胺基)-1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0226] 標題化合物(E)-4-(二甲基胺基)-1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例34基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用(E)-4-(甲基胺基)丁-2-烯酸替代(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 431(M+H)^+$ 。

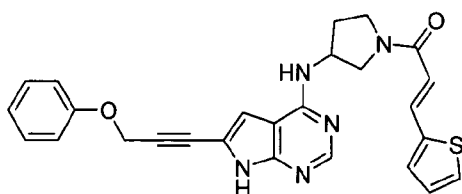
#### 範例36



[0227] 製備(E)-4-嗎啉基-1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0228] 標題化合物係藉由使用與範例34基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用(E)-4-嗎啉基丁-2-烯酸替代(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：487(M+H)<sup>+</sup>。

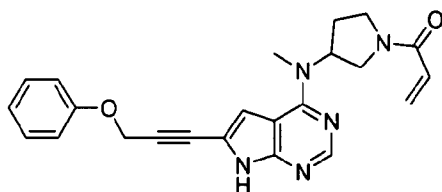
#### 範例37



[0229] 製備(E)-1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(噻吩-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0230] 標題化合物係藉由使用與範例34基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用於DMF中之(E)-3-(噻吩-2-基)丙烯酸替代(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：470(M+H)<sup>+</sup>。

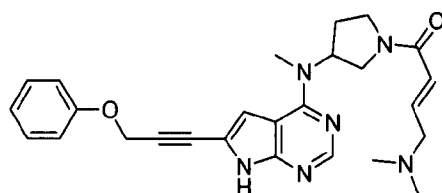
#### 範例 38



[0231] 製備 1-(3-(3-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0232] 標題化合物係藉由使用與範例33基本上相同之程序，除了於第一步驟中，使用3-(甲基胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯替代3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES : 402(M+H)^+$ 。

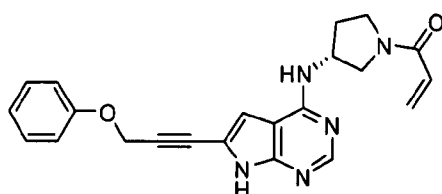
#### 範例39



[0233] 製備(E)-4-(二甲基胺基)-1-(3-(3-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0234] 標題化合物係藉由使用與範例34基本上相同之程序，除了於第一步驟中，使用3-(甲基胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯替代3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES : 459(M+H)^+$ 。

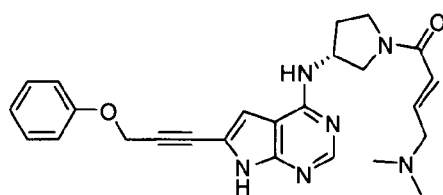
#### 範例40



[0235] 製備(R)-1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0236] 標題化合物係藉由使用與範例33基本上相同之程序，除了於第一步驟中，使用(R)-3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯替代3-胺基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：388(M+H)<sup>+</sup>。

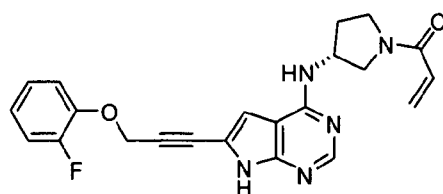
#### 範例41



[0237] 製備(R,E)-4-(二甲基胺基)-1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0238] 標題化合物(E)-4-(二甲基胺基)-1-(3-((6-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於最後步驟，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺、三乙胺及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸之溶液內，攪拌2小時而製備。止混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供白色固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：445(M+H)<sup>+</sup>。

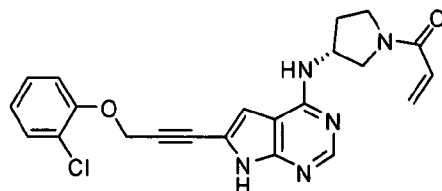
#### 範例42



[0239] 製備 (R)-1-(3-((6-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0240] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，使用1-氟-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：406(M+H)<sup>+</sup>。

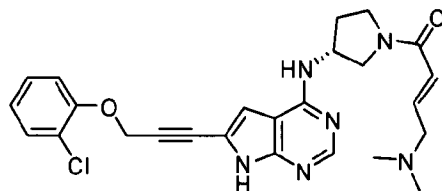
#### 範例43



[0241] 製備 (R)-1-(3-((6-(3-(2-氯苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0242] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，使用1-氯-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：422(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例44

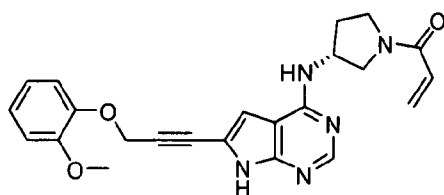


[0243] 製備 (R,E)-1-(3-((6-(3-(2-氯苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲

基胺基)丁-2-烯-1-酮

[0244] 標題化合物係藉由使用與範例43基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用酸及HBTU替代醯氯，藉由使HBTU添加至於DMF中胺、三乙胺及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供固體產物，MS(+) $ES: 479(M+H)^+$ 。

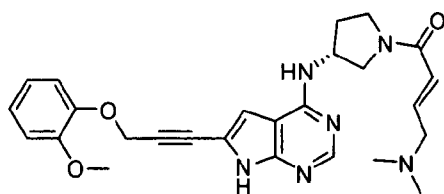
#### 範例45



[0245] 製備(R)-1-(3-((6-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0246] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，使用1-甲氧基-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 418(M+H)^+$ 。

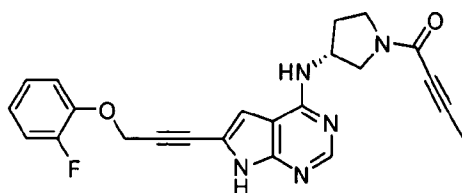
#### 範例46



[0247] 製備(R,E)-1-(3-(((6-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮

[0248] 標題化合物係藉由使用與範例45基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用酸及HBTU替代醯氯，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺、三乙胺及(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub> : 475(M+H)<sup>+</sup>。

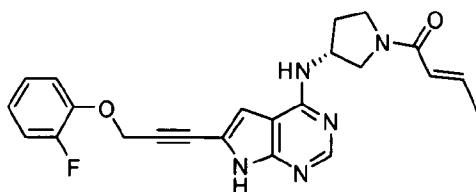
#### 範例47



[0249] 製備 (R)-1-(3-((6-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-炔-1-酮

[0250] 標題化合物係藉由使用與範例42基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用於DMF中之丁-2-炔酸及HBTU替代醯氯，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺、三乙胺及丁-2-炔酸之溶液中，攪拌2小時。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub> : 418(M+H)<sup>+</sup>。

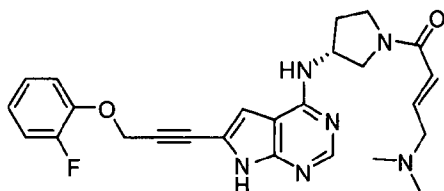
#### 範例48



[0251] 製備 (R,E)-1-(3-((6-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0252] 標題化合物係藉由使用與範例43基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用(E)-丁-2-烯醯氯替代丙烯醯氯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 420(M+H)^+$ 。

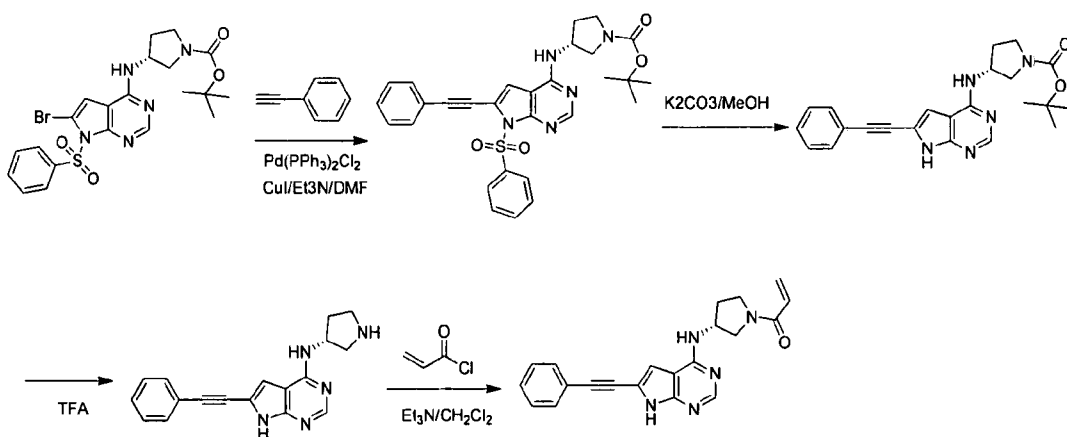
#### 範例49



[0253] 製備(R,E)-1-(3-((6-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮

[0254] 標題化合物係藉由使用與範例42基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用於DMF中之(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸及HBTU替代丙烯醯氯，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺、三乙胺及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供固體產物，MS(+) $ES: 463(M+H)^+$ 。

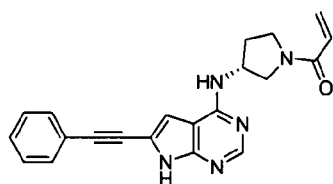
#### 反應流程5



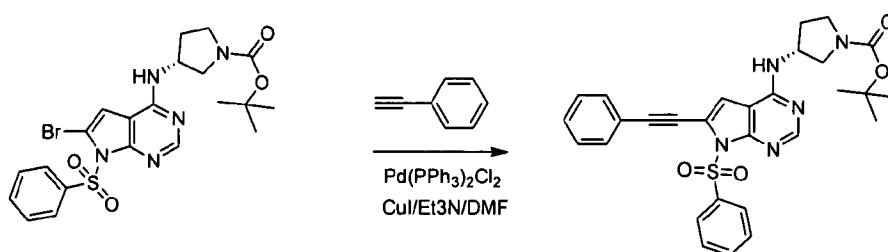
#### 範例50



[0255] 製備(R)-1-(3-((6-(苯基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

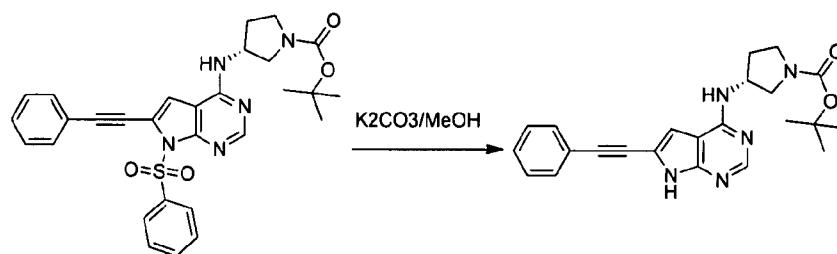


[0256] 步驟1. 製備(R)-3-((6-(苯基乙炔基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



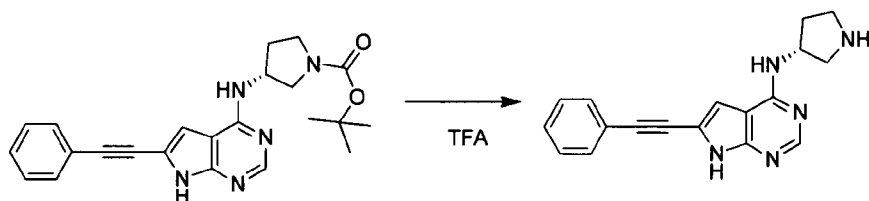
[0257] 此化合物係藉由使用與範例33(步驟2)基本上相同之程序，除了於最後步驟，藉由使用乙炔苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 544(M+H)^+$ 。

[0258] 步驟2. 製備(R)-3-((6-(苯基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



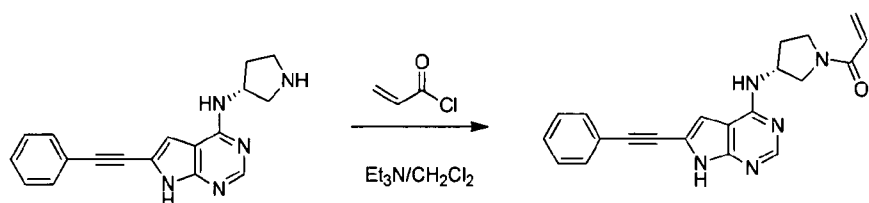
[0259] 此化合物係藉由使用與範例33(步驟3)基本上相同之程序而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 404(M+H)^+$ 。

[0260] 步驟3. 製備(R)-6-(苯基乙炔基)-N-(吡咯啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



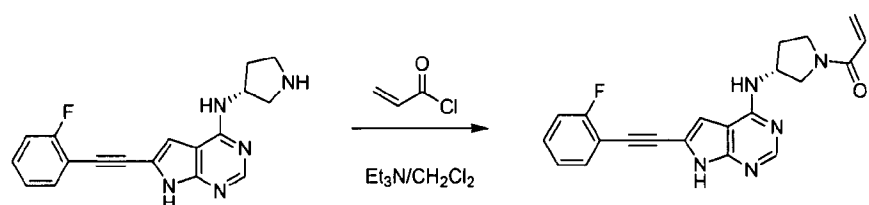
[0261] 此化合物係藉由使用與範例33(步驟4)基本上相同之程序而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 304(M+H)^+$ 。

[0262] 步驟4. 製備(R)-1-(3-((6-(苯基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(範例50)



[0263] 此化合物係藉由使用與範例33(步驟5)基本上相同之程序製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 358(M+H)^+$ 。

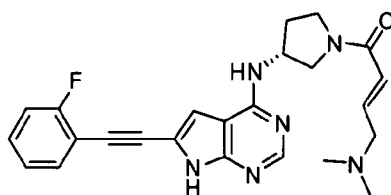
#### 範例51



[0264] 製備(R)-1-(3-((6-((2-氟苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0265] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1中使用1-乙炔基-2-氟苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 376(M+H)^+$ 。

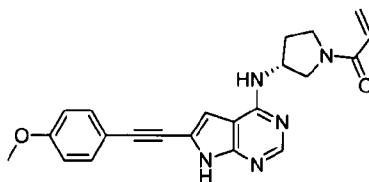
## 範例52



[0266] 製備(R,E)-4-(二甲基胺基)-1-(3-((6-((2-氟苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0267] 標題化合物係藉由使用與範例51基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用於DMF中之(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸及HBTU替代丙烯醯氨，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺、三乙胺及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備HPLC直接分離，提供固體產物，MS(+) $ES: 433(M+H)^+$ 。

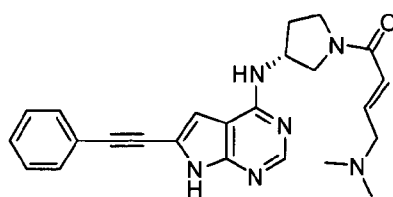
## 範例53



[0268] 製備(R)-1-(3-((6-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0269] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1中使用1-乙炔基-4-甲氧基苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 388(M+H)^+$ 。

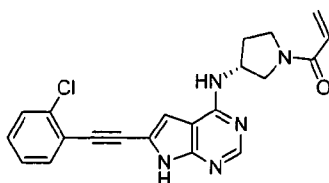
## 範例54



[0270] 製備(R,E)-4-(二甲基胺基)-1-(3-((6-(苯基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0271] 標題化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用於DMF中之(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸及HBTU替代丙烯醯氨，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺、三乙胺及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：415(M+H)<sup>+</sup>。

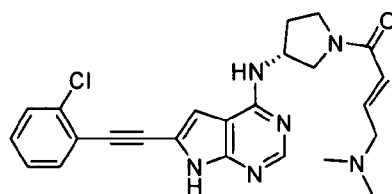
## 範例55



[0272] 製備(R)-1-(3-((6-((2-氯苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0273] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1中使用1-乙炔基-2-氯苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：392(M+H)<sup>+</sup>。

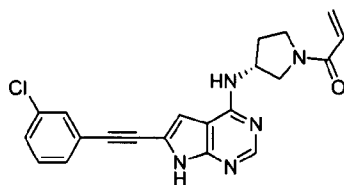
## 範例56



[0274] 製備(R,E)-1-(3-((6-((2-氯苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮

[0275] 標題化合物係藉由使用與範例55基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用於DMF中之(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸及HBTU替代丙烯醯氯，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺、三乙胺及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：449(M+H)<sup>+</sup>。

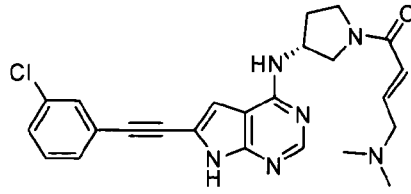
## 範例57



[0276] 製備(R)-1-(3-((6-((3-氯苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0277] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1中使用1-乙炔基-3-氯苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：392(M+H)<sup>+</sup>。

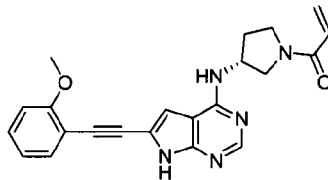
## 範例58



[0278] 製備(R,E)-1-(3-((6-((3-氯苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮

[0279] 標題化合物係藉由使用與範例57基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用於 DMF中之(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸及HBTU替代丙烯酸醯氯，藉由使HBTU添加至於DMF中之胺、三乙胺及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供固體產物，MS(+) $ES: 449(M+H)^+$ 。

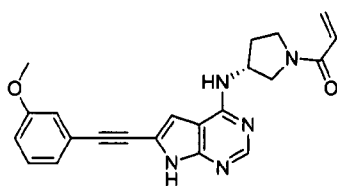
## 範例59



[0280] 製備(R)-1-(3-((6-((2-甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0281] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1中使用1-乙炔基-2-甲氧基苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 388(M+H)^+$ 。

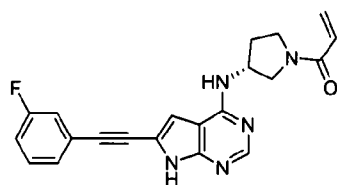
## 範例60



[0282] 製備(R)-1-(3-((6-((3-甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0283] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-乙炔基-3-甲氧基苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 388(M+H)^+$ 。

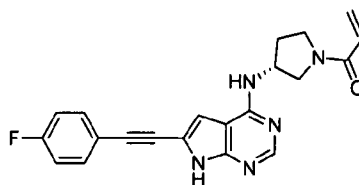
## 範例61



[0284] 製備(R)-1-(3-((6-((3-氟苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0285] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-乙炔基-3-氟苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 376(M+H)^+$ 。

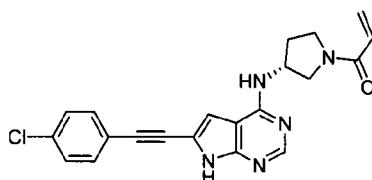
## 範例62



[0286] 製備(R)-1-(3-((6-((4-氟苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0287] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-乙炔基-4-氟苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：376(M+H)<sup>+</sup>。

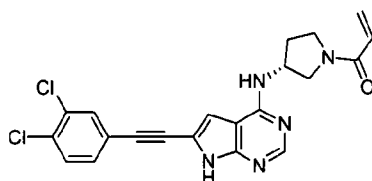
#### 範例63



[0288] 製備(R)-1-(3-((6-((4-氯苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0289] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-乙炔基-4-氯苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：392(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例64

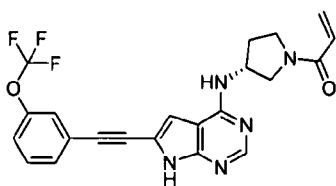


[0290] 製備(R)-1-(3-((6-((3,4-二氯苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0291] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-乙炔基-3,4-二氯苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：427(M+H)<sup>+</sup>。



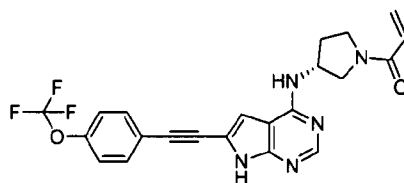
## 範例65



[0292] 製備 (R)-1-(3-((6-((3- 三氟甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0293] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-乙炔基-3-三氟甲氧基苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：442 (M+H)<sup>+</sup>。

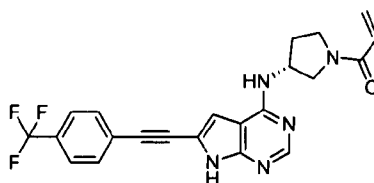
## 範例66



[0294] 製備 (R)-1-(3-((6-((4- 三氟甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0295] 此化合物係藉由與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-乙炔基-4-三氟甲氧基苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：442(M+H)<sup>+</sup>。

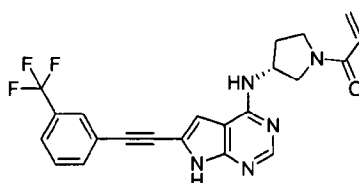
## 範例67



[0296] 製備(R)-1-(3-((6-((4-三氟甲基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0297] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-乙炔基-4-三氟甲基苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：426(M+H)<sup>+</sup>。

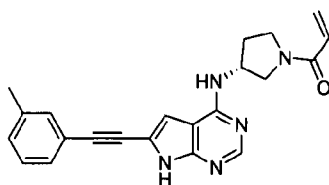
#### 範例68



[0298] 製備(R)-1-(3-((6-((3-三氟甲基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0299] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-乙炔基-3-三氟甲基苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：426(M+H)<sup>+</sup>。

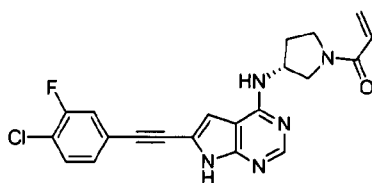
#### 範例69



[0300] 製備(R)-1-(3-((6-((3-甲基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0301] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-乙炔基-3-甲基苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：372(M+H)<sup>+</sup>。

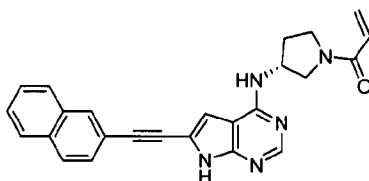
## 範例70



[0302] 製備 (R)-1-(3-((6-((3-氟-4-氯苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0303] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用1-氯-4-乙炔基-2-氟苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：410(M+H)<sup>+</sup>。

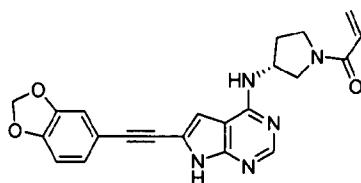
## 範例71



[0304] 製備 (R)-1-(3-((6-(萘-2-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0305] 此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用2-乙炔基萘替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：408(M+H)<sup>+</sup>。

## 範例72

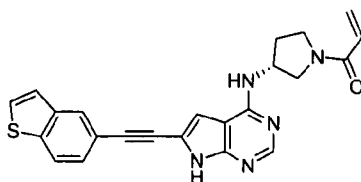


[0306] 製備 (R)-1-(3-((6-(苯并[d][1,3]二噁茂-5-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯

## -1-酮

[0307]此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用5-乙炔基苯并[d][1,3]二噁茂(經由5-溴苯并[d][1,3]二噁茂，以“Pearson, William H.; Postich, Michael J. *Journal of Organic Chemistry*, 1994, 第59冊, #19 5662 – 5671頁之參考資料為基礎而製備)替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub> : 402(M+H)<sup>+</sup>。

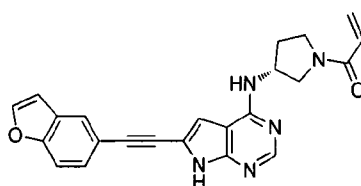
## 範例73



[0308]製備(R)-1-(3-((6-(苯并[b]噻吩-5-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0309]此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用5-乙炔基苯并[b]噻吩(經由5-溴苯并[b]噻吩以“Pearson, William H.; Postich, Michael J. *Journal of Organic Chemistry*, 1994, 第59冊, #19 5662 – 5671頁之參考資料為基礎而製備)替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub> : 414(M+H)<sup>+</sup>。

## 範例74

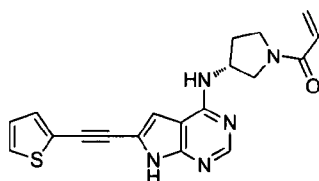


[0310]製備(R)-1-(3-((6-(苯并呋喃-5-基)乙炔基)-7H-吡

咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0311]此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用5-乙炔基苯并呋喃(經由5-溴苯并呋喃以“Pearson, William H.; Postich, Michael J. *Journal of Organic Chemistry*, 1994, 第59冊, #19 5662 – 5671之參考資料為基礎製備)替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：398(M+H)<sup>+</sup>。

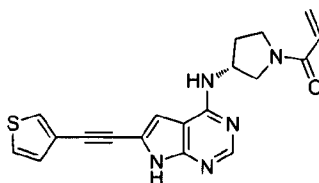
#### 範例75



[0312]製備(R)-1-(3-((6-(噻吩-2-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0313]此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用2-乙炔基噻吩(經由2-溴噻吩以“Pearson, William H.; Postich, Michael J. *Journal of Organic Chemistry*, 1994, 第59冊, #19 5662 – 5671頁之參考資料為基礎製備)替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：364(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例76

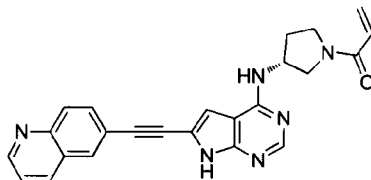


[0314]製備(R)-1-(3-((6-(噻吩-3-基乙炔基)-7H-吡咯并

[2,3-d]噻啉-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0315]此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用3-乙炔基噻吩(經由3-溴噻吩以“Pearson, William H. ; Postich, Michael J. Journal of Organic Chemistry, 1994, 第59冊, #19 5662 – 5671頁之參考資料為基礎製備)替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub> : 364(M+H)<sup>+</sup>。

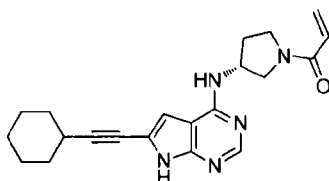
#### 範例 77



[0316]製備(R)-1-(3-((6-(噻啉-6-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]噻啉-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0317]此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用6-乙炔基噻啉(經由6-溴噻啉以“Pearson, William H. ; Postich, Michael J. Journal of Organic Chemistry, 1994, 第59冊, #19 5662 – 5671頁之參考資料為基礎製備)替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub> : 409(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例78

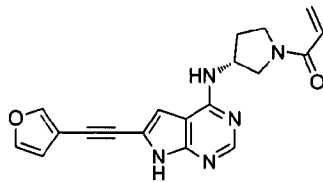


[0318]製備(R)-1-(3-((6-(環己基乙炔基)-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0319]此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用乙炔基環己烷替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：364(M+H)<sup>+</sup>。

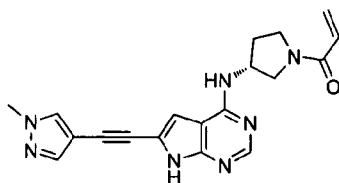
#### 範例79



[0320]製備(R)-1-(3-((6-(呋喃-3-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0321]此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，藉由於步驟1使用3-乙炔基呋喃(經由呋喃-3-甲醛以“Brueckner, Reinhard ; Von Der Ohe, Frank, Tetrahedron Letters, 1998, 第39冊, #14 1909 – 1910頁之參考資料為基礎製備)替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：347(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例80

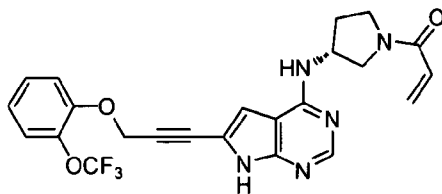


[0322]製備(R)-1-(3-((6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0323]此化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程

序，藉由於步驟1使用4-乙炔基-1-甲基-1H-吡啶替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：362 (M+H)<sup>+</sup>。

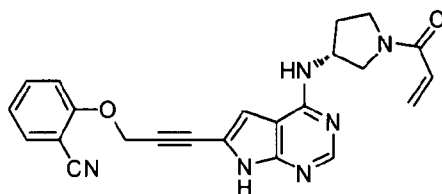
#### 範例81



[0324] 製備(R)-1-(3-((6-(3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0325] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，使用1-(丙-2-炔-1-基氧)-2-(三氟甲氧基)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：472(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例82

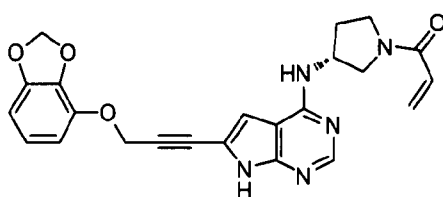


[0326] 製備(R)-1-(3-((6-(3-(2-氰基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0327] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用1-(丙-2-炔-1-基氧)-2-氰基苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：413(M+H)<sup>+</sup>。



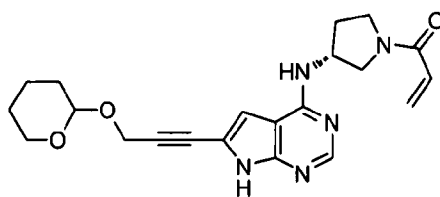
## 範例 83



[0328] 製備(R)-1-(3-((6-(3-(苯并[d][1,3]二噁茂-4-基氧)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0329] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用4-(丙-2-炔-1-基氧)苯并[d][1,3]二噁茂(其係藉由與Maharroof, Umar S. M.; Mateo, Mary E.; Rigby, James H. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 第122冊, #28 6624 – 6628頁相同之方法獲得酚，其後於DMF中以3-溴丙-1-炔及碳酸鉀烷基化產生此產物而製備)替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)*ES* : 432 (M+H)<sup>+</sup>。

## 範例 84

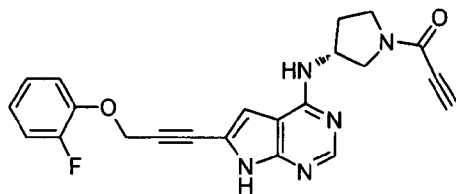


[0330] 製備1-((3R)-3-((6-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0331] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用2-(丙-2-炔-1-基氧)四氫-2H-

吡喃替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，  
MS(+) $ES: 396(M+H)^+$ 。

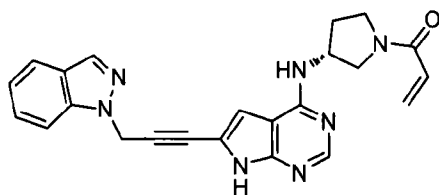
### 範例85



[0332]製備(R)-1-(3-((6-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-炔-1-酮

[0333]標題化合物係藉由使用與範例42基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用於DMF中之丙炔酸及HATU、三乙胺，藉由使HATU添加至於DMF中之胺、三乙胺及丙炔酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，提供固體產物，MS(+) $ES: 404(M+H)^+$ 。

### 範例86

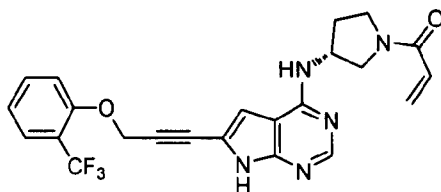


[0334]製備(R)-1-(3-((6-(3-(1H-吲唑-1-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0335]標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲唑(Crowley; Flynn; Maresca; Mason; O'Donnell; Walser;

Yaremko Journal of Medicinal Chemistry, 1991, 第34冊, #3 1209-1221頁)替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備, 提供固體產物, MS(+)<sub>ES</sub>: 412(M+H)<sup>+</sup>。

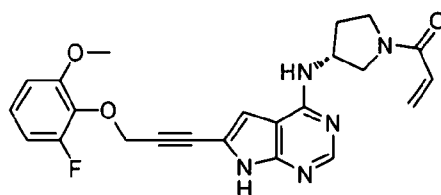
### 範例87



[0336] 製備(R)-1-(3-((6-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0337] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序, 除了於步驟2, 藉由使用1-(丙-2-炔-1-基氧)-2-(三氟甲基)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備, 提供固體產物, MS(+)<sub>ES</sub>: 456(M+H)<sup>+</sup>。

### 範例88

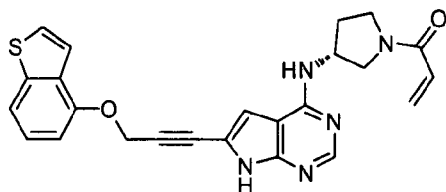


[0338] 製備(R)-1-(3-((6-(3-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0339] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序, 除了於步驟2, 藉由使用1-氟-3-甲氧基-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備, 提供固體產物,

MS(+)<sub>ES</sub> : 436(M+H)<sup>+</sup>。

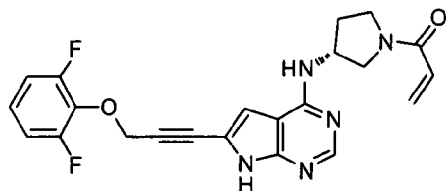
### 範例89



[0340] 製備(R)-1-(3-((6-(3-(苯并[b]噻吩-4-基氧)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)胺基)吡啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0341] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用4-(丙-2-炔-1-基氧)苯并[b]噻吩替代步驟1中之(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub> : 444(M+H)<sup>+</sup>。

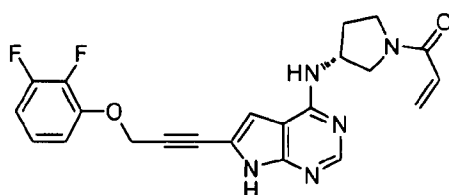
### 範例90



[0342] 製備(R)-1-(3-((6-(3-(2,6-二氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)胺基)吡啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0343] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用1,3-二氟-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub> : 424(M+H)<sup>+</sup>。

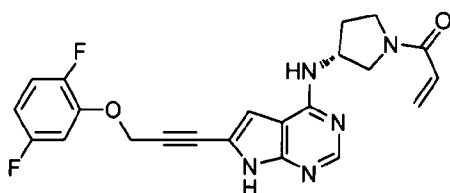
## 範例91



[0344] 製備(R)-1-(3-((6-(3-(2,3-二氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)胺基)吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0345] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用2,3-二氟(丙-2-炔-1-基氧)苯替代步驟1之(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：424(M+H)<sup>+</sup>。

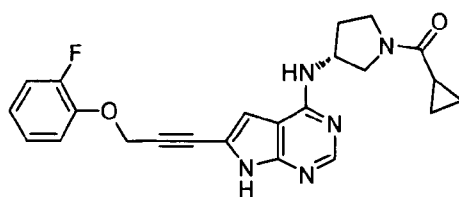
## 範例92



[0346] 製備(R)-1-(3-((6-(3-(2,5-二氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)胺基)吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0347] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用2,5-二氟(丙-2-炔-1-基氧)苯替代步驟1之(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：424(M+H)<sup>+</sup>。

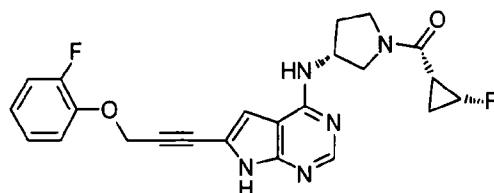
## 範例93



[0348] 製備(R)-環丙基(3-((6-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲酮

[0349] 標題化合物係藉由使用與範例42基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用於DMF中之環丙烷羧酸及HATU、三乙胺替代醯氯，藉由使HATU添加至於DMF中之胺、三乙胺及環丙烷羧酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：420(M+H)<sup>+</sup>。

## 範例94

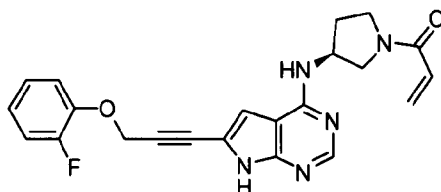


[0350] 製備((1R,2R)-2-氟環丙基)((R)-3-((6-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)甲酮

[0351] 標題化合物係藉由使用與範例42基本上相同之程序，除了於最後步驟，使用於DMF中之(1R,2R)-2-氟環丙烷羧酸及HATU、三乙胺替代醯氯，藉由使HATU添加至於DMF中之胺、三乙胺及(1R,2R)-2-氟環丙烷羧酸之溶液中，攪拌2小時而製備。此混合物藉由製備級HPLC直接分離，

提供固體產物，MS(+) $ES : 438(M+H)^+$ 。

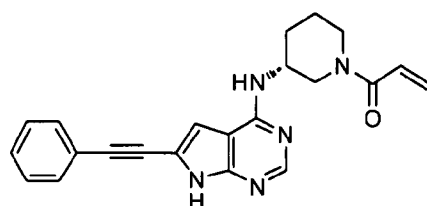
### 範例95



[0352] 製備 (S)-1-(3-((6-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0353] 標題化合物係藉由使用與範例40基本上相同之程序，除了於步驟1，使用3-胺基吡咯啉-1-羧酸酯之S異構物而製備，提供固體產物，MS(+) $ES : 406(M+H)^+$ 。

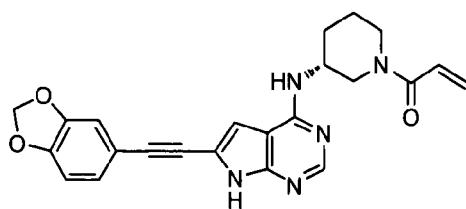
### 範例96



[0354] 製備 (R)-1-(3-((6-(苯基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0355] 標題化合物係藉由使用與範例50基本上相同之程序，除了於步驟1中，使用 (R)-3-((6-溴-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡啉-1-羧酸第三丁基酯替代 (R)-3-((6-溴-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡啉-1-羧酸第三丁酯而製備，提供固體產物，MS(+) $ES : 372(M+H)^+$ 。

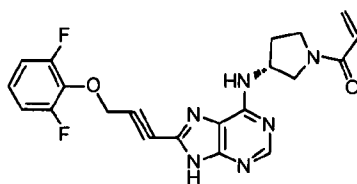
## 範例97



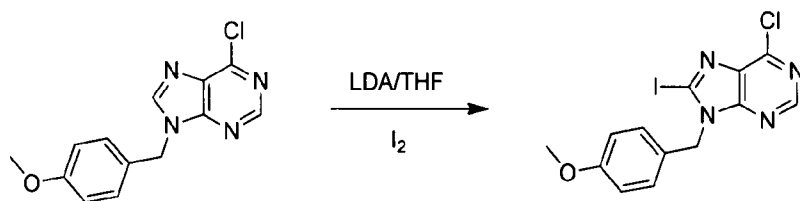
[0356] 製備(R)-1-(3-((6-(苯并[d][1,3]二噁茂-5-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)胺基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0357] 標題化合物係藉由使用與範例96基本上相同之程序，除了藉由於步驟2使用5-乙炔基苯并[d][1,3]二噁茂替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：416(M+H)<sup>+</sup>。

## 範例98



[0358] 製備(R)-1-(3-((8-(3-(2,6-二氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嚶呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

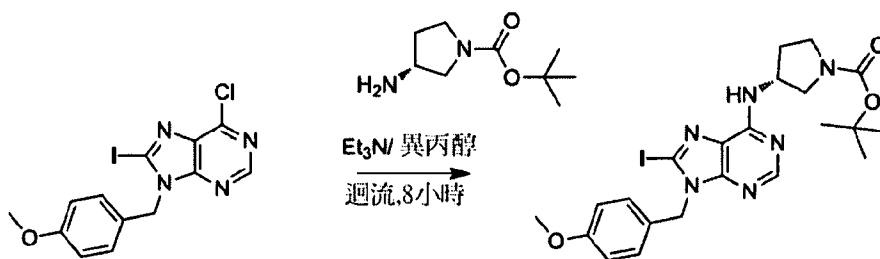


[0359] 步驟1. 製備8-溴-6-氯-9-(4-甲氧基苯基)-9H-嚶呤

[0360] 於-78°C於N<sub>2</sub>下，使於THF(4毫升)中之6-氯-9-(4-甲氧基苯基)-9H-嚶呤(272毫克，0.99毫莫耳)以滴液方式添加至於THF(4毫升)中之LDA[於原位自二異丙胺(0.21

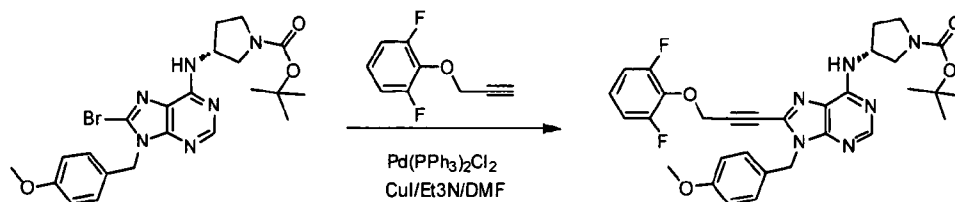


毫升，1.50毫莫耳)及n-BuLi(0.88毫升，1.40毫莫耳，1.6 M，於己烷中)]之攪拌溶液。於-78°C攪拌1小時後，於THF(4毫升)中之碘(303毫克，1.20毫莫耳)之溶液以滴液方式添加，且形成之溶液於-78°C攪拌5小時，於2小時期間逐漸加溫至環境溫度，且於環境溫度攪拌14小時。添加飽和含水NH<sub>4</sub>Cl(15毫升)，且混合物以EtOAc(2\*25毫升)萃取。混合之有機萃取物以鹽水(20毫升)清洗，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及於真空中蒸發。產物藉由於二氧化矽凝膠上以EtOAc-己烷洗提之閃式層析術純化，產生220毫克(55%)，MS(+)*ES*：401(M+H)<sup>+</sup>。



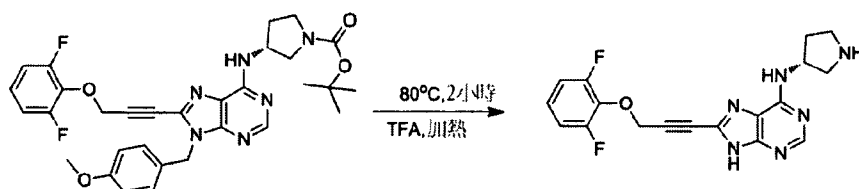
[0361] 步驟 2. 製備 (R)-3-((8-碘-9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

[0362] 於異丙醇(10毫升)中之8-溴-6-氯-9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤(400毫克，1毫莫耳)、(R)-3-胺基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(186毫克，1毫莫耳)及三乙胺(150毫克，1.5毫莫耳)之混合物於一微波反應器中加熱至120°C持續3小時。混合物冷卻至室溫，且揮發性溶劑於減壓下蒸發至乾燥。產物藉由以己烷/乙酸乙酯之閃式層析術純化，提供產物，呈白色固體型式380毫克，產率70%，MS(+)*ES*：551(M+H)<sup>+</sup>。



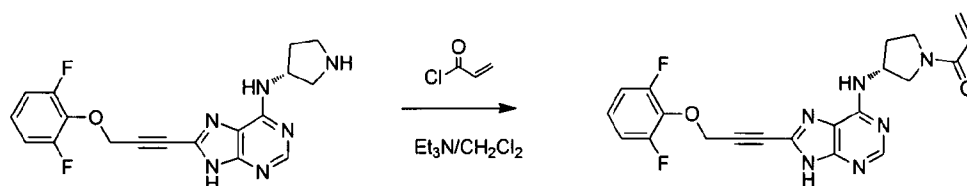
[0363] 步驟3. 製備(R)-3-((8-(3-(2,6-二氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9-(4-甲氧基苯甲基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-羧酸酯

[0364] 標題化合物係藉由使用與範例6, 步驟4基本上相似之程序製備, 提供固體產物 (60%), MS(+)<sub>ES</sub> : 591(M+H)<sup>+</sup>。



[0365] 步驟4. 製備(R)-8-(3-(2,6-二氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-N-(吡咯啉-3-基)-9H-嘌呤-6-胺

[0366] 標題化合物係藉由使用與範例6, 步驟5基本上相同之程序製備, 提供固體產物 (89%), MS(+)<sub>ES</sub> : 371(M+H)<sup>+</sup>。

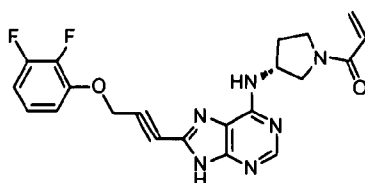


[0367] 步驟5. 製備(R)-1-(3-((8-(3-(2,6-二氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0368] 標題化合物係藉由使用與範例6, 步驟6基本上相同之程序製備, 提供固體產物 (56%), MS(+)<sub>ES</sub> :

425(M+H)<sup>+</sup>。

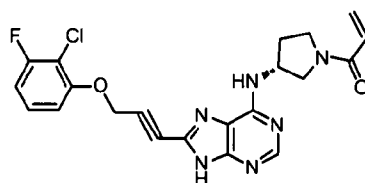
### 範例99



[0369] 製備(R)-1-(3-((8-(3-(2,3-二氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0370] 標題化合物係藉由使用與範例98基本上相同之程序，除了藉由於步驟3使用1,2-二氟-3-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代1,3-二氟-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物(56%)，MS(+)<sub>ES</sub>：425(M+H)<sup>+</sup>。

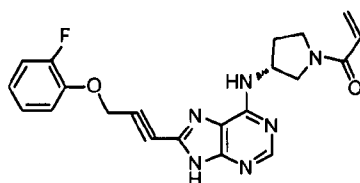
### 範例100



[0371] 製備(R)-1-(3-((8-(3-(2-氯-3-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0372] 標題化合物係藉由使用與範例98基本上相同之程序，除了藉由於步驟3使用1-氯-2-氟-3-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代1,3-二氟-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物(56%)，MS(+)<sub>ES</sub>：441(M+H)<sup>+</sup>。

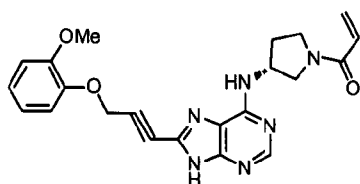
## 範例101



[0373] 製備 (R)-1-(3-((8-(3-(2-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0374] 標題化合物係藉由使用與範例98基本上相同之程序，除了藉由於步驟3使用1-氟-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代1,3-二氟-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：407(M+H)<sup>+</sup>。

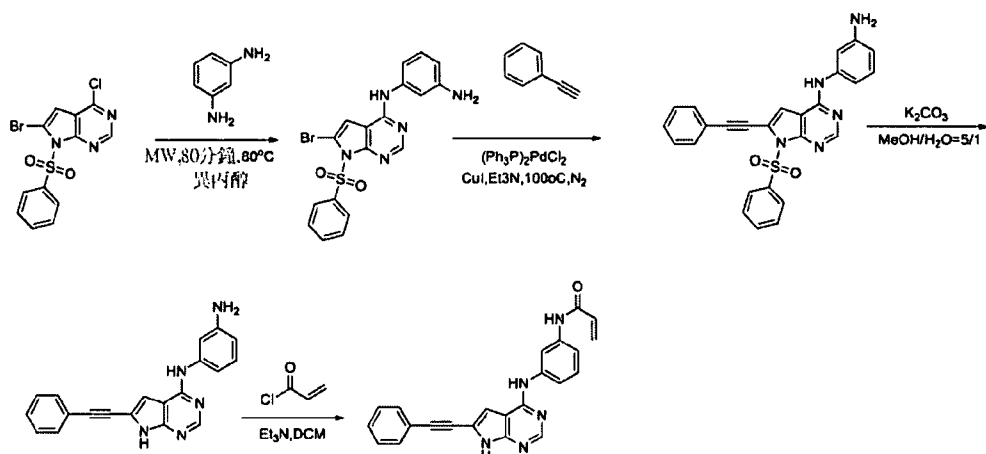
## 範例102



[0375] 製備 (R)-1-(3-((8-(3-(2-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-9H-嘌呤-6-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

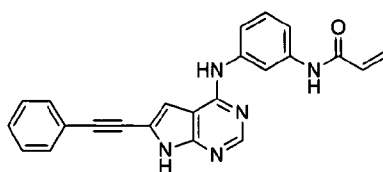
[0376] 標題化合物係藉由使用與範例98基本上相同之程序，除了藉由於步驟3使用1-甲氧基-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯替代1,3-二氟-2-(丙-2-炔-1-基氧)苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：418(M+H)<sup>+</sup>。

## 反應流程6

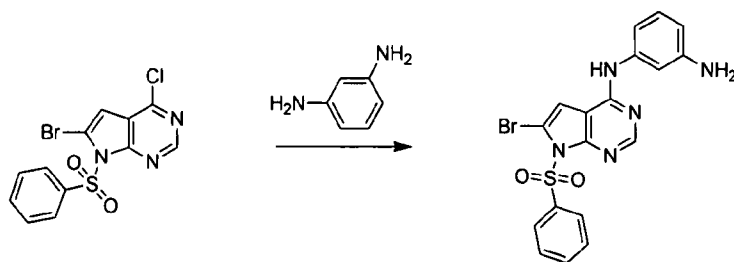


## 範例103

[0377] 製備N-(3-((6-(苯基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺



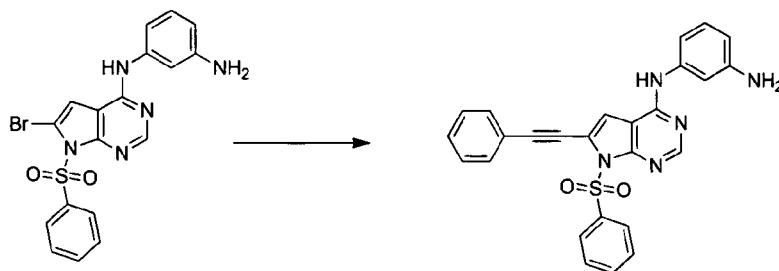
[0378] 步驟1. 製備N1-(6-溴-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺



[0379] 於15毫升異丙醇中之6-溴-4-氯-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(372毫克, 1毫莫耳)、1,3-二胺苯(216毫克, 2毫莫耳)及三乙胺(202毫克, 2毫莫耳)之混合物於一微波爐中加熱至80°C持續60分鐘。冷卻後, 溶劑被蒸

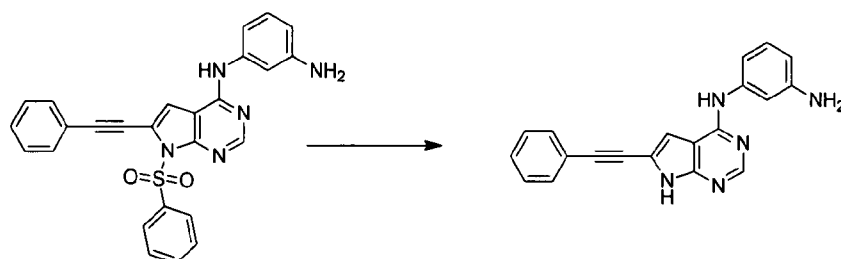
發，且殘餘物於二氧矽凝膠上以乙酸乙酯及己烷作為溶劑直接進行層析術，提供固體產物(260毫克，60%產率)，  
MS(+) $ES: 445(M+H)^+$ 。

[0380] 步驟2. 製備 N1-(6-(苯基乙炔基)-7-(苯基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺



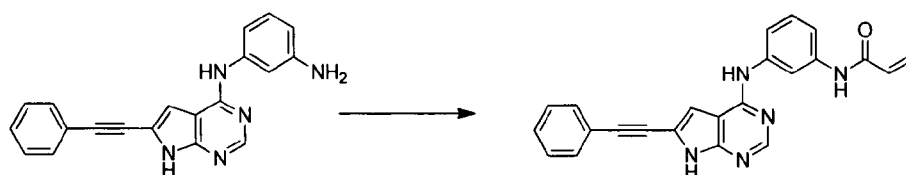
[0381] 此化合物係藉由使用與範例1(步驟4)基本上相同之程序製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 466(M+H)^+$ 。

[0382] 步驟3. 製備 N1-(6-(苯基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺



[0383] 此化合物係藉由使用與範例1(步驟5)基本上相同之程序製備，提供固體產物，MS(+) $ES: 326(M+H)^+$ 。

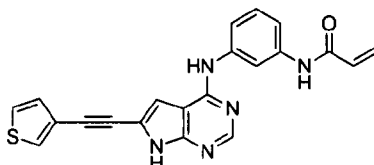
[0384] 步驟4. 製備 N-(3-((6-(苯基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺



[0385] 此化合物係藉由使用與範例1(步驟7)基本上相同之程序製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：380(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例104

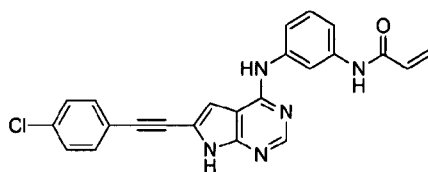
[0386] 製備 N-(3-((6-(噻吩-3-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺



[0387] 此化合物係藉由使用與範例103基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用3-乙炔基噻吩替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：385(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例105

[0388] 製備 N-(3-((6-((4-氯苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺



[0389] 此化合物係藉由使用與範例103基本上相同之程序，除了於步驟2，藉由使用1-氯-4-乙炔苯替代乙炔苯而製備，提供固體產物，MS(+)<sub>ES</sub>：414(M+H)<sup>+</sup>。

#### 範例106：BTK結合及細胞抑制數據之評估

用於生化及以細胞為主之分析的方法-

[0390] Btk 激酶分析 - Btk 激酶分析係使用購自 Promega(Madison, WI)之一ADP-Glo Btk激酶分析套組實施。

此分析係依據此分析套組提供之方案進行。簡言之，酶反應係於含有Btk(2 ng/ $\mu$ l)、ATP(1.2  $\mu$ M)、多GT肽(0.3  $\mu$ M)、DTT(40 nM)、MnCl<sub>2</sub>(1.4 mM)，及1×激酶緩衝液之激酶反應緩衝液(包含於套組中)，於測試物件存在或缺乏中，於384孔板中，以各種濃度，於室溫(22±1°C)進行60分鐘。每一反應之最終反應體積係10  $\mu$ l。然後，4  $\mu$ l之ADP-Glo試劑(包含於套組中)添加至此反應，且此板進一步培養另外之40分鐘，以終結此反應且耗盡剩餘ATP。最後，10  $\mu$ l之激酶檢測試劑添加至每一反應，使ADP同時覆蓋至ATP，且使新合成之ATP藉由一讀平板之螢光發光儀(Victor X5 2030多重標定讀取器，PerkinElmer)測量。IC<sub>50</sub>值係使用GraphPad Prism中之適當程序，藉由繪製相對於與載劑(DMSO)對照組相比之抑制百分率的濃度對數之圖而計算。範例化合物之IC<sub>50</sub>值係顯示於表1。

[0391]細胞增殖分析：TMD-8及SU-DHL-1細胞係維持於37°C之濕化氛圍中，其於推薦介質中具5% CO<sub>2</sub>及血清濃度。對於細胞增殖分析，細胞係於96孔之板中，以每孔為5,000至10,000個細胞播種，且於37°C，於以5-10% FBS補充之推薦介質中培養隔夜。於次日，於各種濃度之測試物件或載劑對照組(0.5% DMSO)添加至細胞培養基內。於5日處理後，細胞生長藉由CellTiter-Glo®發光細胞存活性分析(Promega)分析。IC<sub>50</sub>值係使用GraphPad Prism，藉由繪製相對於與載劑對照組比較之細胞生長抑制百分率的濃度對數之圖而計算。範例化合物之IC<sub>50</sub>值係顯示於表1中。



[0392]表1

測試化合物 (範例編號)	BTK ADP- Glo (IC <sub>50</sub> μM)	TMD8細胞生長 (GI <sub>50</sub> μM)
1	0.109	0.054
2	0.0033	0.034
3	0.0023	2.9
4	0.06	0.157
5	0.257	1.66
6	0.0164	0.019
7	0.003	0.141
8	0.332	0.357
9	0.0026	0.012
10	0.0001	0.171
11	0.06	1.17
12	0.0003	1.3
13	0.0019	0.019
14	0.015	0.134
15	0.0148	0.019
16	0.0006	0.003
17	0.212	0.25
18	0.00002	0.002
19	0.022	0.148

測試化合物 (範例編號)	BTK ADP- Glo (IC <sub>50</sub> μM)	TMD8細胞生長 (GI <sub>50</sub> μM)
20	0.0005	0.051
21	0.004	1.8
22	0.00002	1.002
23	0.0015	0.107
24	0.001	0.01
25	0.001	0.006
26	0.0065	0.247
27	0.016	0.094
28	0.0004	0.082
29	0.0007	1.21
30	0.019	1.2
31	0.0016	0.02
32	0.0075	0.004
34	0.0003	0.107
35	0.0004	0.950
36	0.127	0.552
37	1.180	N/T
38	0.384	0.209
39	0.192	0.299
40	0.0003	0.004

測試化合物 (範例編號)	BTK ADP- Glo (IC <sub>50</sub> μM)	TMD8細胞生長 (GI <sub>50</sub> μM)
41	0.00008	0.069
42	0.0014	0.001
43	0.00014	0.001
44	0.00011	0.012
45	0.0011	0.0014
46	0.00004	0.017
47	0.136	0.008
48	0.432	0.088
49	<0.00003	0.017
50	0.011	0.009
51	0.018	0.016
52	0.006	0.187
53	0.023	0.006
54	0.0035	0.121
55	0.174	0.195
56	0.323	1
57	0.024	0.01
58	0.0004	0.171
59	0.742	1.97
60	0.011	0.005

測試化合物 (範例編號)	BTK ADP- Glo (IC <sub>50</sub> μM)	TMD8細胞生長 (GI <sub>50</sub> μM)
61	0.121	0.022
62	0.052	0.024
63	0.0048	0.0027
64	0.0002	0.005
65	0.173	0.0027
66	0.215	0.0012
67	0.272	0.004
68	0.187	0.003
69	0.182	0.007
70	0.0072	0.0013
71	0.01	0.001
72	0.0035	0.0007
73	0.0001	0.001
74	0.00003	0.0012
75	0.03	0.0049
76	0.001	0.0032
77	0.145	0.526
78	0.702	2.68
79	0.002	0.031
80	0.255	0.51

測試化合物 (範例編號)	BTK ADP- Glo (IC <sub>50</sub> μM)	TMD8細胞生長 (GI <sub>50</sub> μM)
81	0.033	0.003
82	0.038	0.0045
83	0.008	0.0017
84	0.136	1.09
85	0.007	0.091
86	0.018	0.018
87	0.043	0.002
88	0.018	0.02
89	0.148	0.006
90	0.014	0.014
91	0.008	0.0015
92	0.043	0.0038
93	0.578	4.2
94	0.346	3.58
95	0.404	0.066
96	0.014	0.066
97	0.027	0.004
98	0.006	0.005
99	0.0003	0.001
100	0.032	0.006

測試化合物 (範例編號)	BTK ADP- Glo (IC <sub>50</sub> μM)	TMD8細胞生長 (GI <sub>50</sub> μM)
101	0.001	0.003
102	0.0002	0.004
103	0.0003	0.079
104	0.006	0.017
105	0.155	0.048

**【符號說明】**

(無)

## 發明摘要

I672304

※ 申請案號：104115770

※ 申請日：104年5月18日

※ IPC 分類：A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/52 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

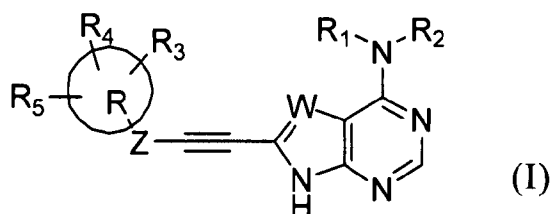
## 【發明名稱】(中文/英文)

作為酪胺酸激酶抑制劑之經取代的乙炔基雜雙環化合物

SUBSTITUTED ETHYNYL HETEROBICYCLIC COMPOUNDS AS  
TYROSINE KINASE INHIBITORS

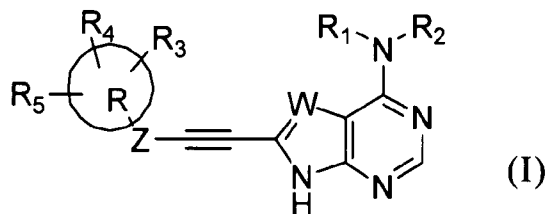
## 【中文】

本揭露提供一種具化學式(I)之化合物及其用於治療性處理包含B-細胞淋巴瘤之人類癌症及諸如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡，及多發性硬化症之自體免疫性疾病之用途。



## 【英文】

The present disclosure provides a compound of formula (I) and the use thereof for the therapeutic treatment of human cancers including B-cell lymphoma and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and multiple sclerosis.

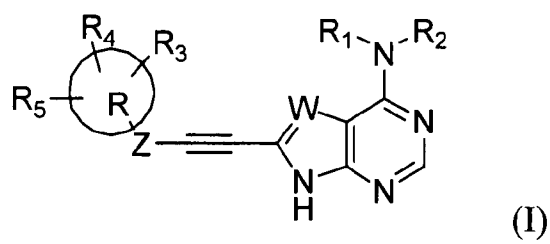


**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（     ）圖。（無）

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

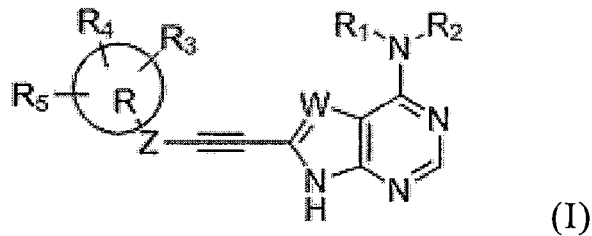
**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：





## 申請專利範圍

1. 一種具化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽，



其中Z係選自由 $-(CH_2)_m-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、及 $-(CH_2)_mO(CH_2)_m-$ 所組成之族群；且其中m係從1-3之整數；

W係CH或N；

R係一環狀基團，其選自由苯基、萘基、苯并二氧雜環戊烯基(benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、噻吩基、喹啉基、環己基、呋喃基、吡啶基、四氫吡喃基、及吲唑基所組成之族群，其中R係未經取代的或經 $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 中之一或多者取代；

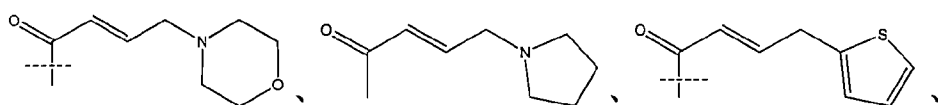
$R^1$ 及 $R^2$ 係獨立地選自由H、烷基、烯基、炔基、 $C_3$ - $C_8$ 環烷基、 $C_3$ - $C_8$ 環雜烷基、芳基、及雜芳基所組成之族群；

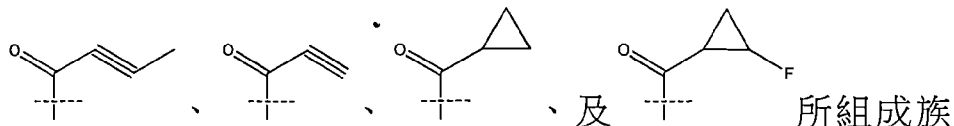
或 $R^1$ 及 $R^2$ 可與和其等附接之一原子或多個原子組合形成3至12成員之雜環、 $C_{6-12}$ 芳基、或5至12成員之雜芳基，

其中 $R^1$ 及 $R^2$ 獨立地係未經取代的或以選自由

$-C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ 、

$-C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)CH=CHCH_3$ 、





群之一取代基取代，但前提是 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者非氫；

且

$R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 係各自獨立地選自由H、鹵素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>9</sup>、烷基所組成之族群；

其中 $R^9$ 係烷基；

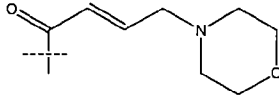
其中雜芳基意指一5至10成員之芳香族環，其含有至少一選自N、S及O之雜原子作為構成該環之一原子；

其中C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基意指一3至8成員之飽和烴基環，其含有至少一選自N、S及O之雜原子作為構成該環之一原子；

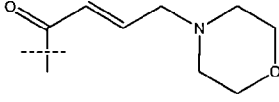
及

其中3至12成員之雜環意指一3至12成員之飽和或不飽和非芳香族環，其含有至少一選自N、S及O之雜原子作為構成該環之一原子。

2. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中Z係-OCH<sub>2</sub>-。
3. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 係各自獨立地選自由H、F、Cl、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、及-CN所組成之族群。
4. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 與和其等附接之氮組合形成哌啶基，其中該哌啶基係未經取代的或以選自由-C(O)CH=CH<sub>2</sub>、

-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及  所組成族群之一取代基取代。

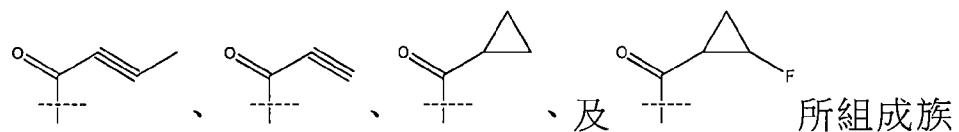
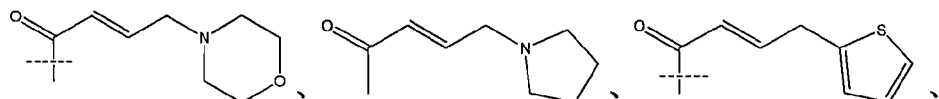
5. 如請求項4之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中該哌啶基係以選自由 -C(O)CH=CH<sub>2</sub>、

-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及  所組成族群之一取代基取代。

6. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係H。

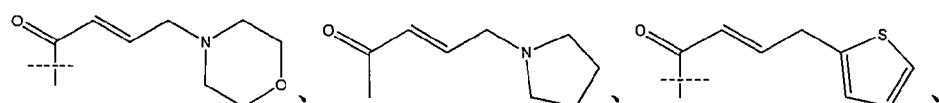
7. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>係吡咯啶基，其中該吡咯啶基係未經取代的或以選自由

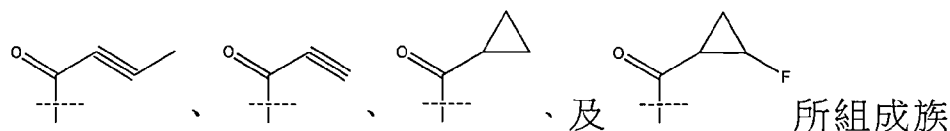
-C(O)CH=CH<sub>2</sub>、 -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、 -C(O)CH=CHCH<sub>3</sub>、



群之一取代基取代。

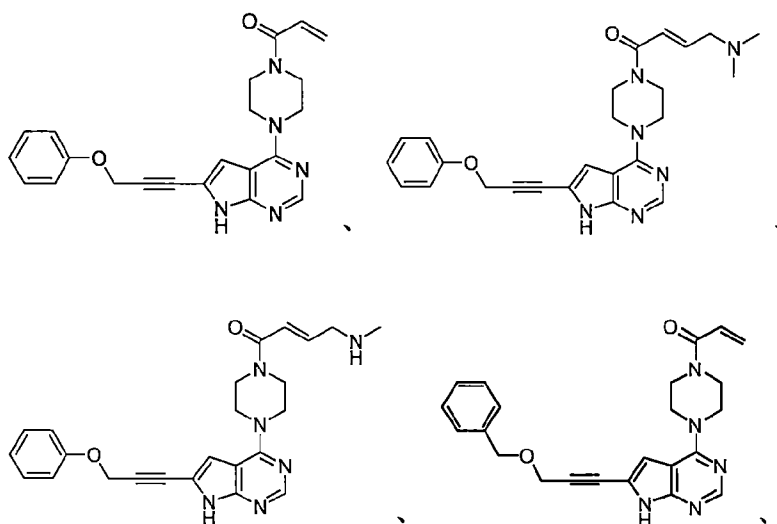
8. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>係以選自由 -C(O)CH=CH<sub>2</sub>、 -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
-C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、 -C(O)CH=CHCH<sub>3</sub>、

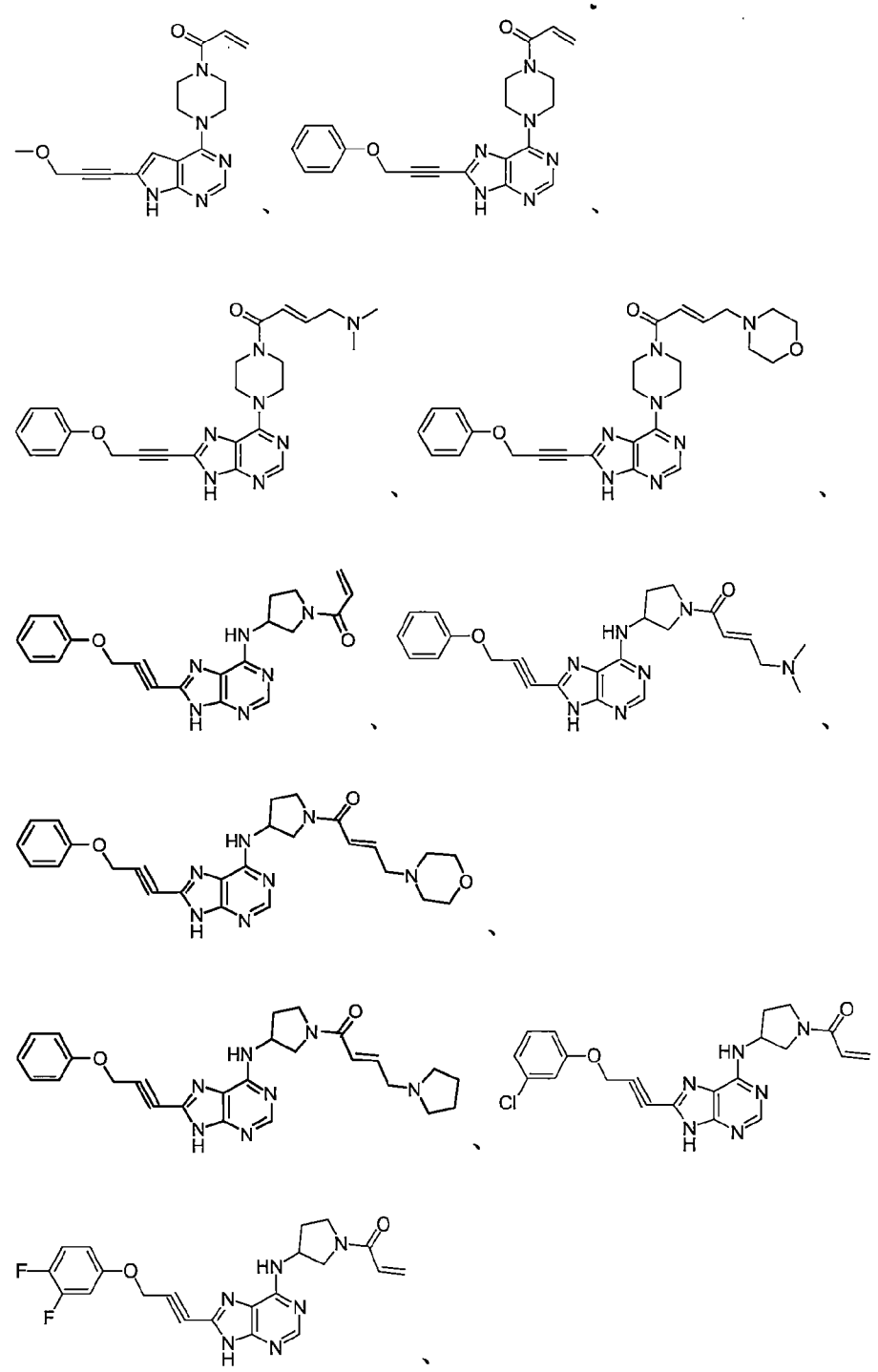


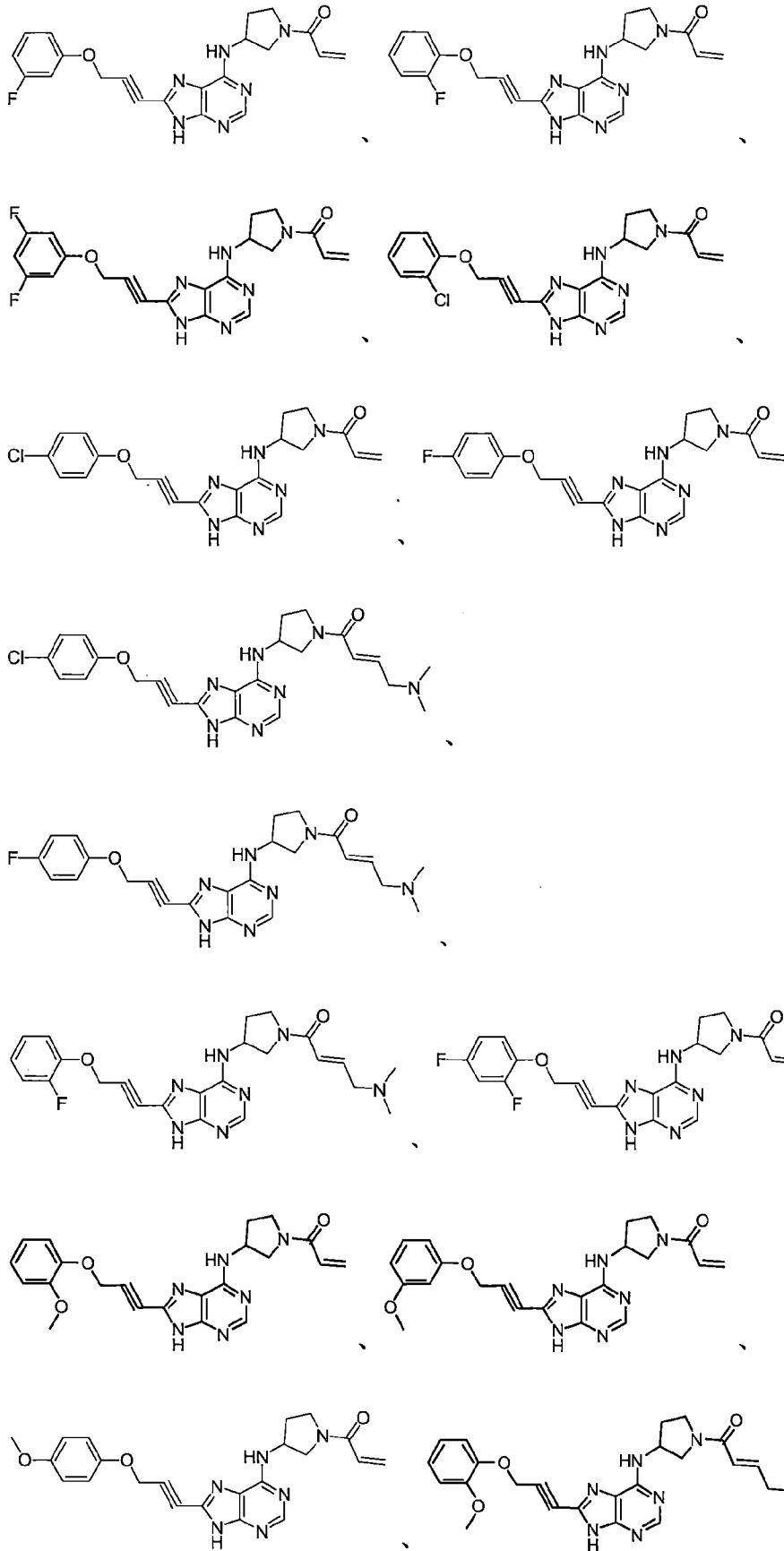


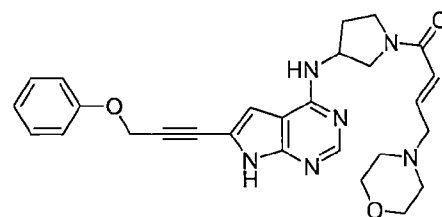
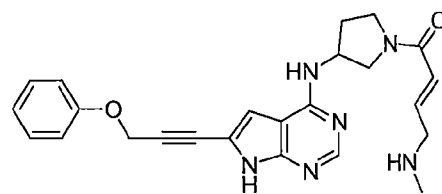
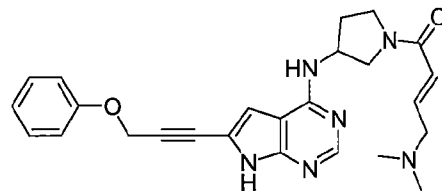
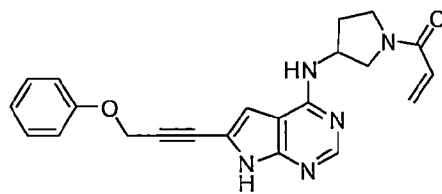
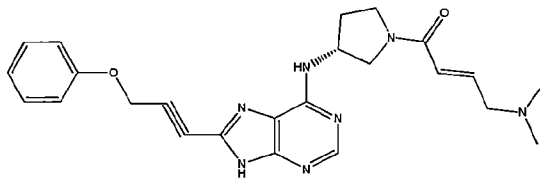
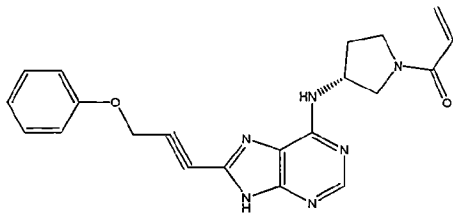
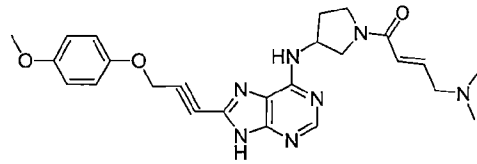
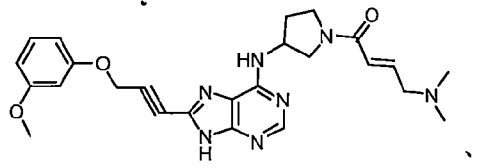
群之一取代基取代之吡咯啶基。

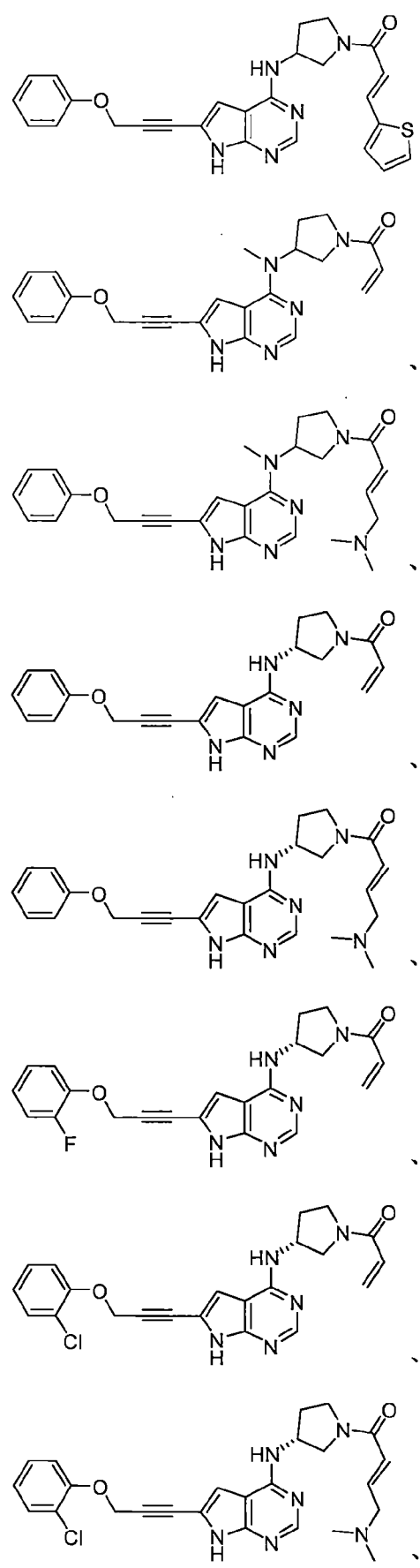
9. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>係哌啶基，其中該哌啶基係未經取代的或以-C(O)CH=CH<sub>2</sub>取代。
10. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>係以-C(O)CH=CH<sub>2</sub>取代之哌啶基。
11. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>係苯基，其中該苯基係未經取代的或以-NHC(O)CH=CH<sub>2</sub>取代。
12. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>係以-NHC(O)CH=CH<sub>2</sub>取代之苯基。
13. 一種化合物或其藥學上可接受之鹽，具有選自由下列所組成族群之一化學式：



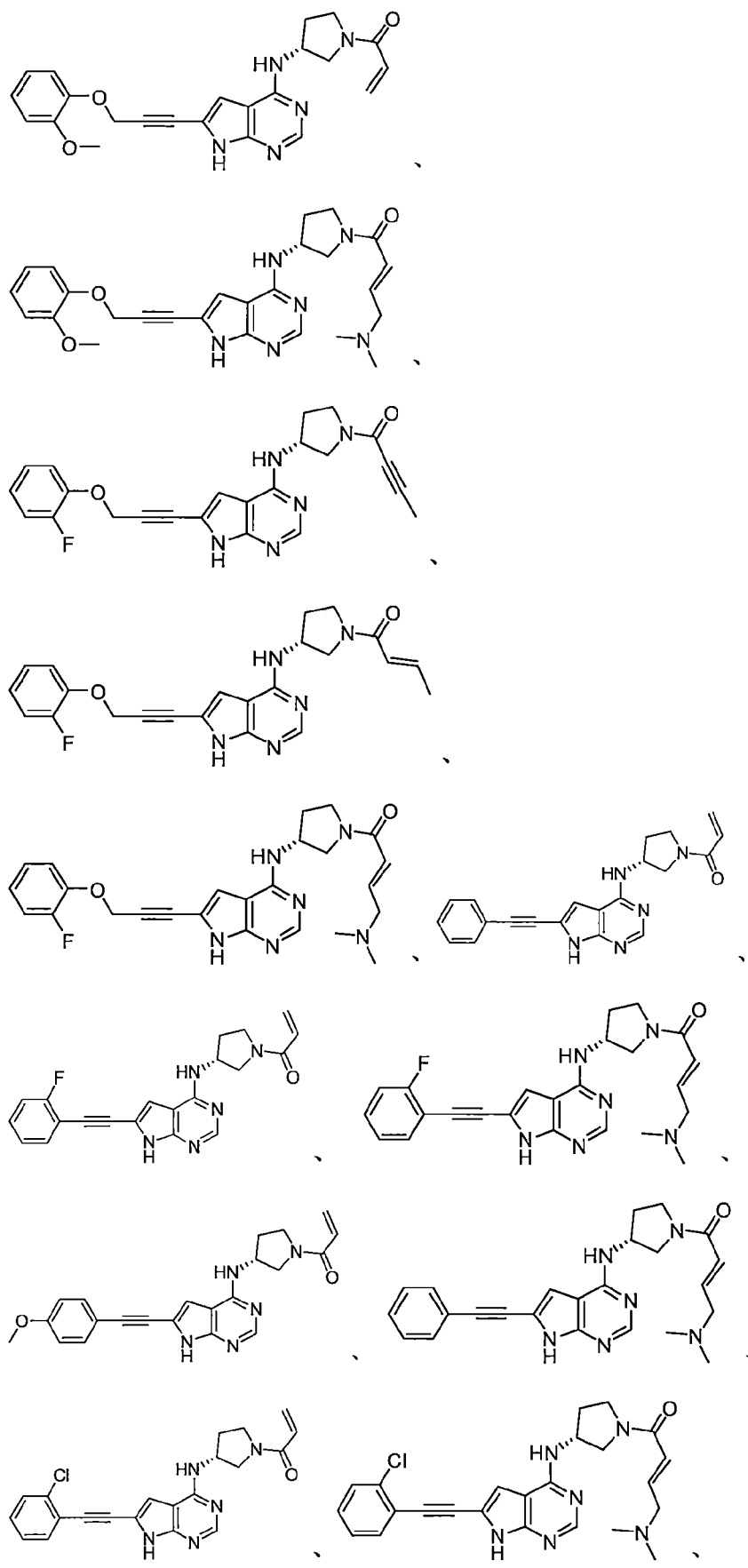


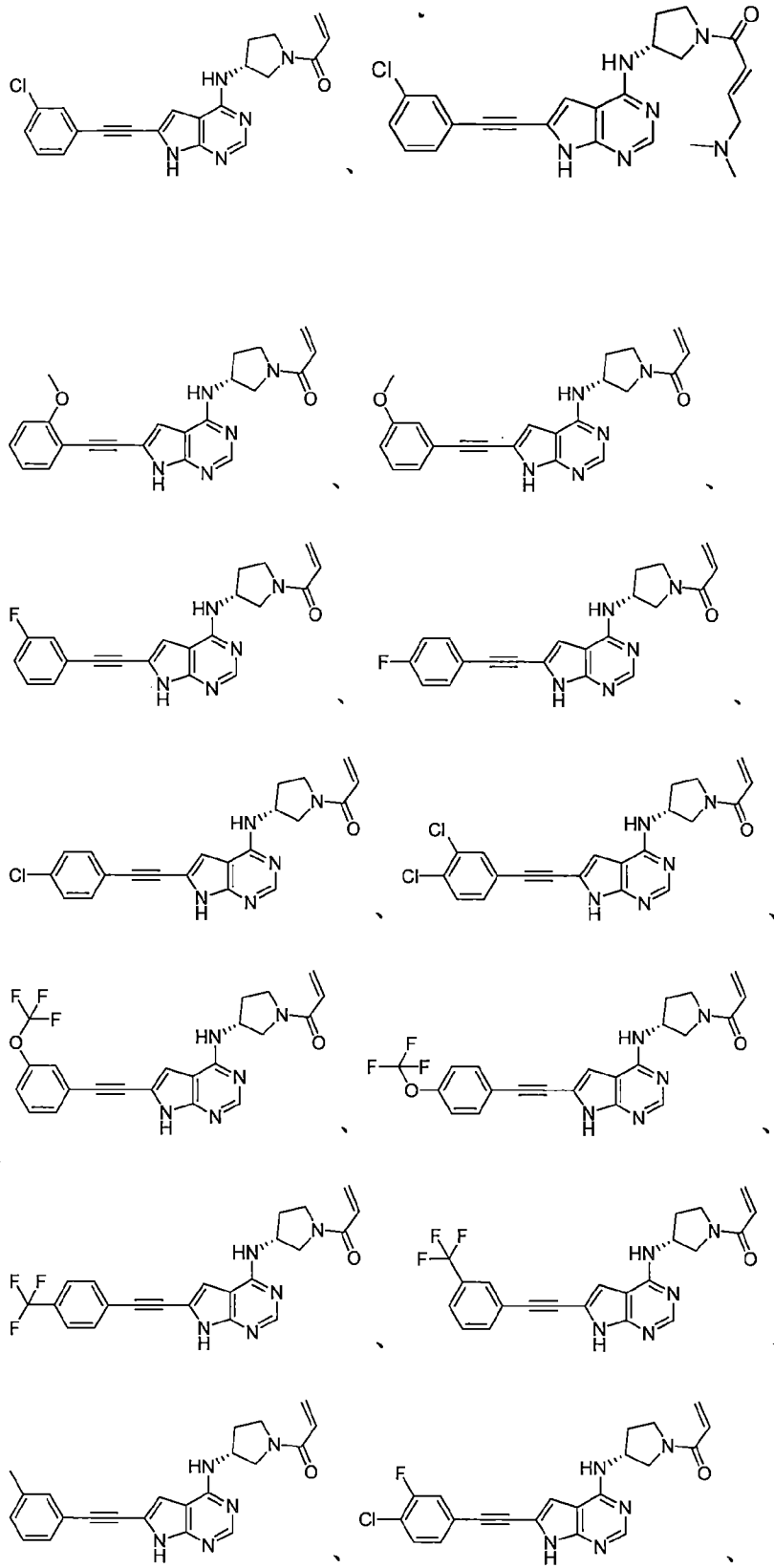


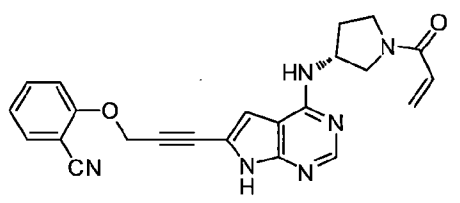
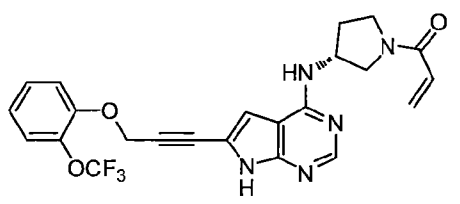
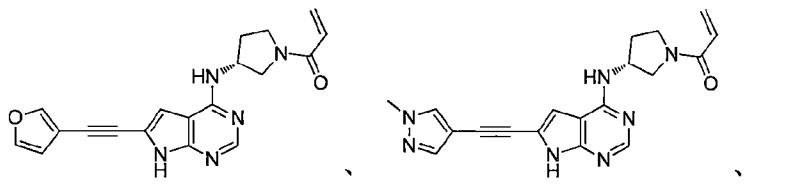
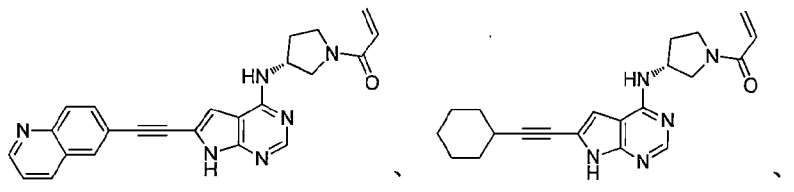
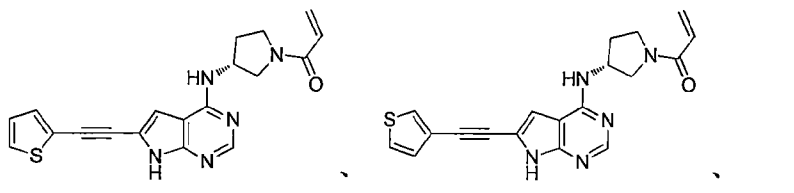
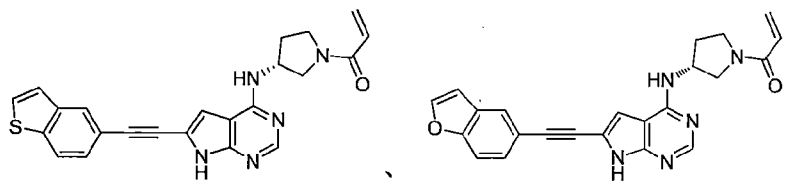
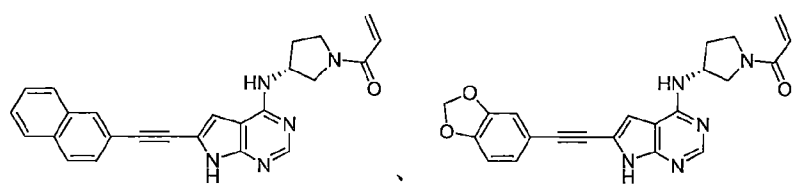


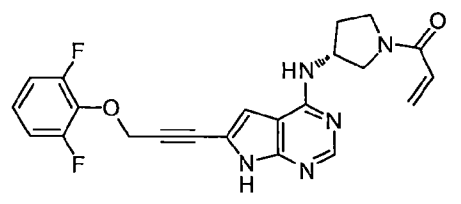
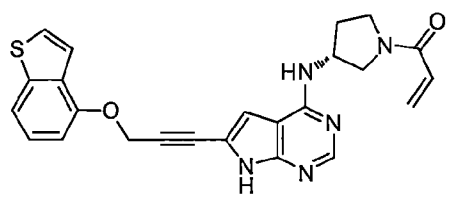
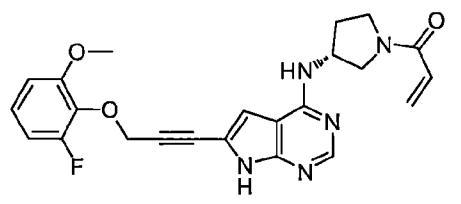
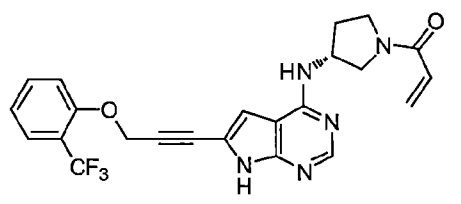
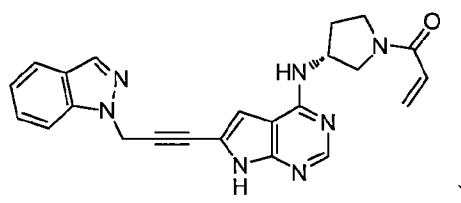
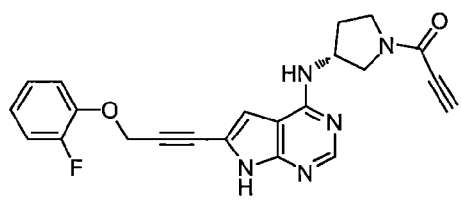
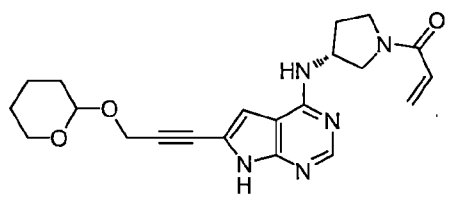
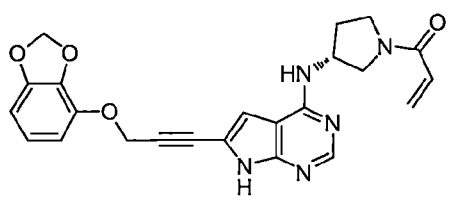


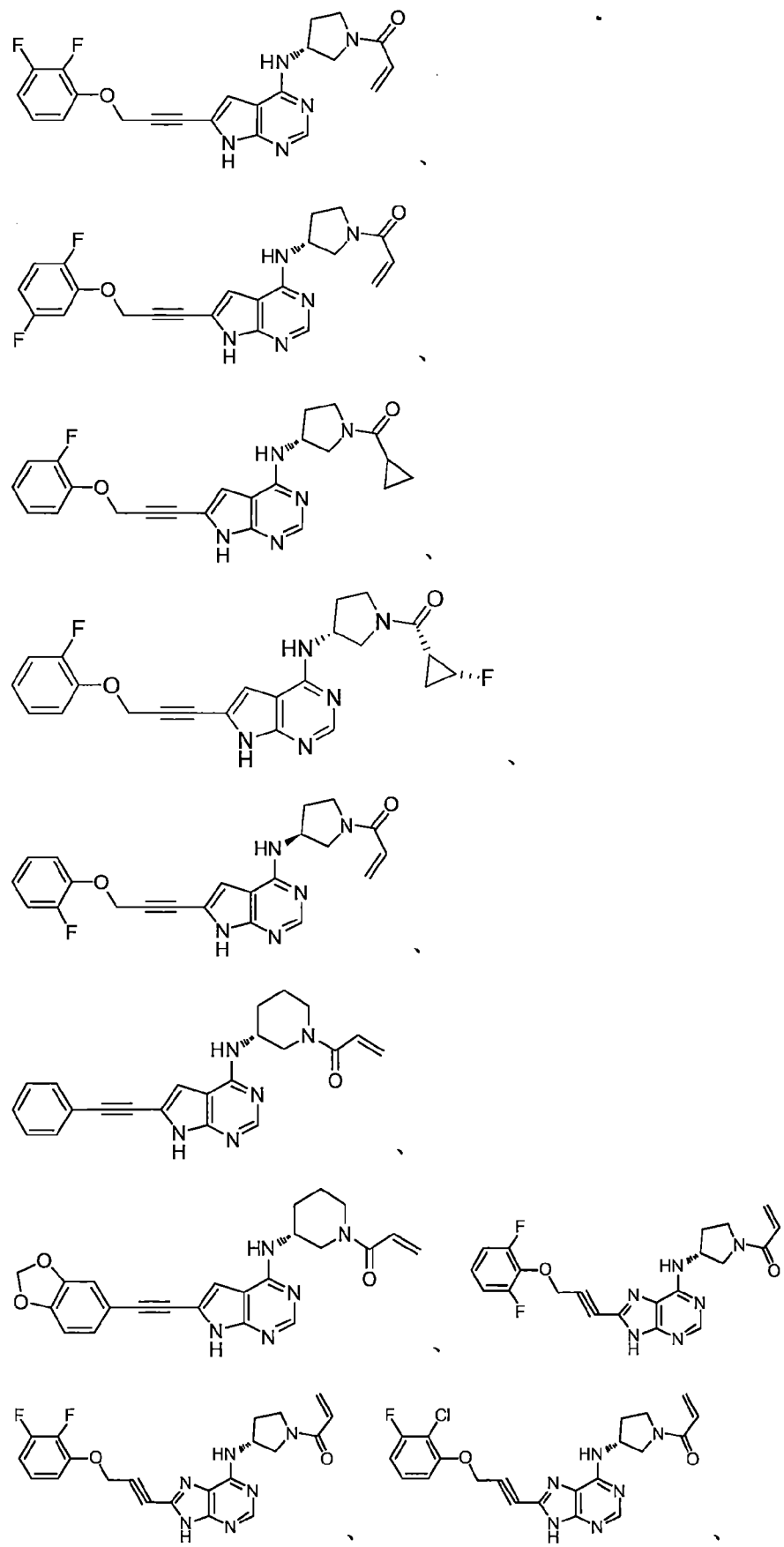














$R^1$ 係選自由H或烷基所組成之族群；

$R^2$ 係選自由烯基羰基、環烷基羰基、鹵環烷基羰基、胺烯基羰基、烷基胺烯基羰基、二烷基胺烯基羰基、雜環烯基羰基(heterocyclalkenylcarbonyl)、雜芳基烯基羰基、及炔基羰基所組成之族群；

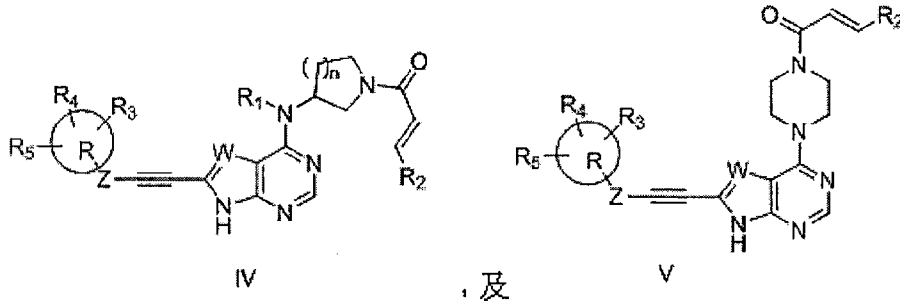
$R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 係各自獨立地選自由H、鹵素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>9</sup>、烷基所組成之族群；

其中 $R^9$ 係烷基；且

n係從0-3之整數；

其中雜環意指一5至10成員之非芳香族環，其含有至少一選自N、S及O之雜原子作為構成該環之一原子；及其中雜芳基意指一5至10成員之芳香族環，其含有至少一選自N、S及O之雜原子作為構成該環之一原子。

15. 如請求項14之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 係H。
16. 如請求項14之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中Z係-OCH<sub>2</sub>-。
17. 如請求項14之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 係各自獨立地選自由H、F、Cl、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、及-CN所組成之族群。
18. 一種化合物或其藥學上可接受之鹽，其具有選自由化學式IV及V所組成族群之一化學式：



其中Z係選自由 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、及 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 所組成之族群；且其中m係從1-3之整數；

W係CH或N；

R係一環狀基團，其選自由苯基、萘基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、噻吩基、喹啉基、環己基、呋喃基、吡啶基、四氫吡喃基、及吡啶基所組成之族群，其中R係未經取代的或經 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、及 $\text{R}^5$ 中之一或多者取代；

$\text{R}^1$ 係選自由H或烷基所組成之族群；

$\text{R}^2$ 係選自由H、烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、及 $-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$ 所組成之族群；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 係各自獨立地選自由H、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^9$ 所組成之族群；

其中 $\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ 各自獨立地係H或烷基， $\text{R}^9$ 係烷基， $\text{R}'$ 及 $\text{R}''$ 可與和其等附接之一原子或多個原子組合形成3至12成員之雜環；且

n係從0-3之整數；

其中雜芳基意指一5至10成員之芳香族環，其含有至少一選自N、S及O之雜原子作為構成該環之一原子；



其中C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環雜烷基意指一3至8成員之飽和烴基環，其含有至少一選自N、S及O之雜原子作為構成該環之一原子；及

其中3至12成員之雜環意指一3至12成員之飽和或不飽和非芳香族環，其含有至少一選自N、S及O之雜原子作為構成該環之一原子。

19. 如請求項18之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係H。
20. 如請求項18之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中Z係-OCH<sub>2</sub>-。
21. 如請求項18之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>係各自獨立地選自由H、F、Cl、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、及-CN所組成之族群。
22. 一種藥學組成物，包含如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽及一藥學上可接受之載劑。
23. 一種如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽於製造一藥劑之用途，該藥劑係用於調節蛋白酪胺酸激酶活性。
24. 一種如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽於製造一藥劑之用途，該藥劑係用於治療一由蛋白酪胺酸激酶所媒介之病況或疾病，其中該病況或疾病係癌症或自體免疫疾病。
25. 如請求項24之用途，其中該病況或疾病係B細胞惡性腫瘤(B cell malignancies)、慢性淋巴細胞白血病(chronic

lymphocytic leukemia , CLL)、非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma , NHL)、被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma , MCL)、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma , DLBCL)、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、或多發性硬發症。

26. 如請求項13之化合物或其藥學上可接受之鹽，其具有以下化學式：

