

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96 102123

C07D 413/14 (2006.01)

※申請日期：96.1.19

※IPC 分類：~~C07D, A61K~~

A61K 31/506 (2006.02)

A61P 35/00 (2006.02)

一、發明名稱：(中文/英文)

PI-3 激酶抑制劑及其用途方法

PI-3 KINASE INHIBITORS AND METHODS OF THEIR USE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISAA.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 24 人)

姓名：(中文/英文)

1. 馬修 伯格
BURGER, MATTHEW
2. 志-杰 倪
NI, ZHI-JIE
3. 莎賓娜 珮琪
PECCHI, SABINA
4. 戈塔娜 亞泰拉
ATALLAH, GORDANA
5. 莎拉 巴爾托利斯
BARTULLIS, SARAH
6. 凱莉 法拉希爾
FRAZIER, KELLY
7. 艾倫 史密斯
SMITH, AARON
8. 裘莉 維海根
VERHAGEN, JOELLE
9. 張燕晨
ZHANG, YANCHEN
10. 亞倫 維格曼
WAGMAN, ALLAN
11. 賽門 吳
NG, SIMON
12. 凱西 福斯特
PFISTER, KEITH
13. 丹尼爾 普恩
POON, DANIEL

14. 艾莉莎 盧伊
LOUIE, ALICIA
15. 泰瑞莎 皮克
PICK, TERESA
16. 保羅 巴爾珊蒂
BARSANTI, PAUL
17. 艾德恩 伊婉諾維茲
IWANOWICZ, EDWIN
18. 溫蒂 凡托
FANTL, WENDY
19. 湯姆 漢德瑞克森
HENDRICKSON, TOM
20. 馬克 奈普
KNAPP, MARK
21. 韓 摩瑞特
MERRITT, HANNE
22. 查理 佛利亞
VOLIVA, CHARLES
23. 瑪芮恩 威斯曼
WIESMANN, MARION
24. 辛小華
XIN, XIAOHUA

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|--------|--------|
| 1. 美國 | U.S.A. |
| 2. 美國 | U.S.A. |
| 3. 義大利 | ITALY |
| 4. 加拿大 | CANADA |
| 5. 美國 | U.S.A. |
| 6. 美國 | U.S.A. |

- 7. 美國 U.S.A.
- 8. 美國 U.S.A.
- 9. 美國 U.S.A.
- 10. 美國 U.S.A.
- 11. 美國 U.S.A.
- 12. 美國 U.S.A.
- 13. 美國 U.S.A.
- 14. 美國 U.S.A.
- 15. 美國 U.S.A.
- 16. 英國 U.K.
- 17. 美國 U.S.A.
- 18. 美國 U.S.A.
- 19. 美國 U.S.A.
- 20. 美國 U.S.A.
- 21. 美國 U.S.A.
- 22. 美國 U.S.A.
- 23. 德國 GERMANY
- 24. 中華人民共和國 P.R.C.

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年01月20日；60/760,789

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

磷脂醯肌醇 (PI) 3-激酶抑制劑化合物，其藥學上可接受之鹽及其前體藥物；此新穎化合物之組合物，無論是單獨或併用至少一種其他治療劑，與藥學上可接受之載劑；及該新穎化合物，無論是單獨或併用至少一種其他治療劑，於預防或治療增生疾病上之用途，該疾病之特徵為生長因子、蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶及磷脂激酶之異常活性。

六、英文發明摘要：

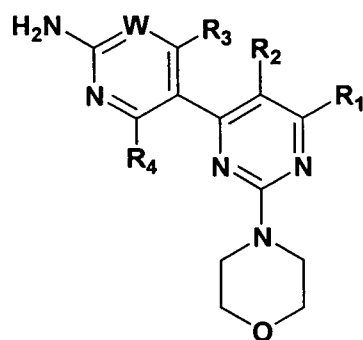
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

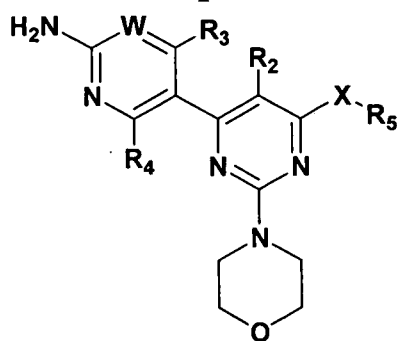
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

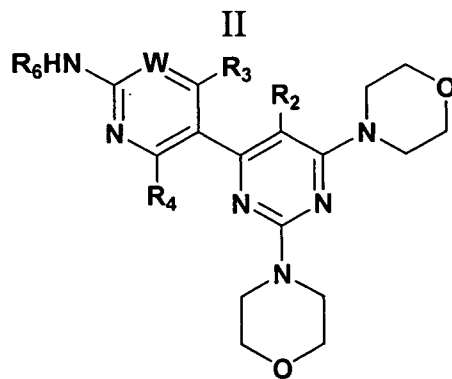
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I



II



III

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎磷脂醯肌醇(PI) 3-激酶抑制劑化合物，其藥學上可接受之鹽及其前體藥物；此新穎化合物之組合物，無論是單獨或併用至少一種其他治療劑，與藥學上可接受之載劑；及該新穎化合物，無論是單獨或併用至少一種其他治療劑，於預防或治療多種疾病上之用途，該疾病特別是特徵為生長因子、受體酪胺酸激酶、蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶、G蛋白質偶合受體及磷脂激酶與磷酸酶之異常活性者。

【先前技術】

磷脂醯肌醇 3-激酶(PI3K)係包括脂質與絲胺酸/蘇胺酸激酶之族群，其會催化磷酸鹽之轉移至肌醇脂質之D-3'位置，以產生磷酸肌醇-3-磷酸鹽(PIP)、磷酸肌醇-3,4-二磷酸鹽(PIP₂)及磷酸肌醇-3,4,5-三磷酸鹽(PIP₃)，其係依次經由使含有多克激素(pleckstrin)-同系性之蛋白質，FYVE，Phox及其他磷脂結合功能部位停泊至多種經常位在漿膜處之發出訊息複合物中，而在發出訊息階式反應中充作第二信使((Vanhaesebroeck 等人, *Annu. Rev. Biochem* 70: 535 (2001); Katso 等人, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17: 615 (2001))。於兩個種類1 PI3K中，種類1A PI3K為異種二聚體，由催化用p110亞單位(α 、 β 、 δ 異構重組物)所組成，於構成上與調節亞單位締合，該調節亞單位可為p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 或p55 γ 。種類1B亞組具有一族群成員，一種由催化用p110 γ 亞單位所

組成之異種二聚體，與兩個調節亞單位 p101 或 p84 之一締合 (Fruman 等人, *Annu Rev. Biochem.* 67: 481 (1998); Suire 等人, *Curr. Biol.* 15: 566 (2005))。p85/55/50 亞單位之模組功能部位係包括 Src 同系性 (SH2) 功能部位，其係在特定順序環境中，於經活化受體與細胞質酪胺酸激酶上，結合磷酸酪胺酸殘基，而造成種類 1A PI3K 之活化與定位。種類 1B PI3K 係直接被 G 蛋白質偶合受體活化，該受體係結合肽與非肽配位體之各種不同存庫 (Stephens 等人, *Cell* 89: 105 (1997)); Katso 等人, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17: 615-675 (2001))。因此，種類 I PI3K 之所形成磷脂產物係連結上游受體與下游細胞活動，包括增生、存活、向化性、細胞通行、能動性、新陳代謝作用、炎性與過敏性回應、轉錄及轉譯 (Cantley 等人, *Cell* 64: 281 (1991); Escobedo 與 Williams, *Nature* 335: 85 (1988); Fantl 等人, *Cell* 69: 413 (1992))。

在許多情況中，PIP2 與 PIP3 會添補 Akt 至漿膜，該 Akt 為病毒致癌基因 v-Akt 之人類同系物之產物，於漿膜中其係充作對生長與存活很重要之許多胞內發出訊息途徑之結節點 (Fantl 等人, *Cell* 69: 413-423 (1992); Bader 等人, *Nat Rev. Cancer* 5: 921 (2005); Vivanco 與 Sawyer, *Nat. Rev. Cancer* 2: 489 (2002))。PI3K 之迷行調節，其經常會經過 Akt 活化作用增加存活，其係為人類癌症中之最盛行事件之一，且已被証實會在多重層次下發生。腫瘤抑制基因 *PTEN*，其會在肌醇環之 3' 位置上使磷酸肌醇脫磷醯基化，且在如此進行時，拮抗 PI3K 活性，該基因係於多種腫瘤中，於功能上被刪除。於其他腫瘤中，

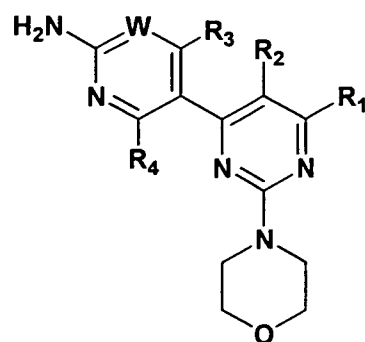
關於 p110 α 異構重組物，*PIK3CA*，及關於 *Akt* 之基因係被放大，且其基因產物之經增加蛋白質表現已被証實於數種人類癌症中。再者，用以向上調節 p85-p110 複合物之 p85 α 之突變與移位作用，已被描述於數種人類癌症中。最後，於 *PIK3CA* 中會活化下游發出訊息途徑之體細胞誤義突變型，已在顯著頻率下被描述於極多不同人類癌症中 (Kang 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 802 (2005); Samuels 等人, *Science* 304: 554 (2004); Samuels 等人, *癌細胞* 7: 561-573 (2005))。此等觀察顯示此發出訊息途徑之磷酸肌醇-3 激酶及上游與下游成份之失調，係為與人類癌症及增生疾病有關聯之最常見失調之一 (Parsons 等人, *Nature* 436: 792 (2005); Hennessey 等人, *Nature Rev. Drug Dis.* 4: 988-1004 (2005))。

【發明內容】

本發明係提供新穎磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑化合物，包含該化合物之醫藥配方，抑制磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K) 之方法，及治療增生疾病之方法。

於本發明之一方面，係提供新穎磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑化合物，其係為嘧啶為基礎之化合物，其藥學上可接受之鹽，及其前體藥物。此等嘧啶化合物、藥學上可接受之鹽及前體藥物係為 PI3K 抑制劑，且可用於治療細胞增生疾病。

本發明之一項具體實施例係提供一種具有式 I 之化合物：



I

或其立體異構物、互變異構物或藥學上可接受之鹽，其中
W 為 CR_w 或 N，其中 R_w 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 鹵素，
- (4) 甲基，
- (5) 三氟甲基，
- (6) 磺醯胺基；

R_1 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 經取代與未經取代之烷基，
- (6) 經取代與未經取代之烯基，
- (7) 經取代與未經取代之炔基，
- (8) 經取代與未經取代之芳基，
- (9) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (10) 經取代與未經取代之雜環基，

- (11) 經取代與未經取代之環烷基，
- (12) $-\text{COR}_{1a}$ ，
- (13) $-\text{CO}_2\text{R}_{1a}$ ，
- (14) $-\text{CONR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ，
- (15) $-\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ，
- (16) $-\text{NR}_{1a}\text{COR}_{1b}$ ，
- (17) $-\text{NR}_{1a}\text{SO}_2\text{R}_{1b}$ ，
- (18) $-\text{OCOR}_{1a}$ ，
- (19) $-\text{OR}_{1a}$ ，
- (20) $-\text{SR}_{1a}$ ，
- (21) $-\text{SOR}_{1a}$ ，
- (22) $-\text{SO}_2\text{R}_{1a}$ ，及
- (23) $-\text{SO}_2\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$ ，

其中 R_{1a} 與 R_{1b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，
- (b) 經取代或未經取代之烷基，
- (c) 經取代與未經取代之芳基，
- (d) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (e) 經取代與未經取代之雜環基，及
- (f) 經取代與未經取代之環烷基；

R_2 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 硝基，

- (4) 鹵素，
- (5) 羥基，
- (6) 胺基，
- (7) 經取代與未經取代之烷基，
- (8) $-\text{COR}_{2a}$ ，及
- (9) $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$ ，

其中 R_{2a} 與 R_{2b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，與
- (b) 經取代或未經取代之烷基；

R_3 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 經取代與未經取代之烷基，
- (6) 經取代與未經取代之烯基，
- (7) 經取代與未經取代之炔基，
- (8) 經取代與未經取代之芳基，
- (9) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (10) 經取代與未經取代之雜環基，
- (11) 經取代與未經取代之環烷基，
- (12) $-\text{COR}_{3a}$ ，
- (13) $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ，
- (14) $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ，

(15) $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$,

(16) $-\text{OR}_{3a}$,

(17) $-\text{SR}_{3a}$,

(18) $-\text{SOR}_{3a}$,

(19) $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$, 及

(20) $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$,

其中 R_{3a} 與 R_{3b} 係獨立選自包括

(a) 氫 ,

(b) 經取代或未經取代之烷基 ,

(c) 經取代與未經取代之芳基 ,

(d) 經取代與未經取代之雜芳基 ,

(e) 經取代與未經取代之雜環基 , 及

(f) 經取代與未經取代之環烷基 ; 且

R_4 係選自包括

(1) 氫 , 與

(2) 鹵素。

於其另一項具體實施例中 , R_1 係包含經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之雜芳烷基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

於一項更特定具體實施例中 , W 為 CH 。

於另一項具體實施例中 , W 為 N 。於其一項更特定具體實施例中 , R_3 為 $=\text{O}$ 。

於另一項具體實施例中 , R_1 係選自包括

(1) 經取代與未經取代之烷基 ,

- (2) 經取代與未經取代之芳基，
- (3) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (4) 經取代與未經取代之雜環基，
- (5) 經取代與未經取代之環烷基，
- (6) $-OR_{1a}$ ，及
- (7) $-NR_{1a}R_{1b}$ ，

其中 R_{1a} 與 R_{1b} 係獨立選自包括

- (a) 經取代與未經取代之雜芳基，與
- (b) 經取代與未經取代之雜環基。

於另一項具體實施例中， R_1 為經取代或未經取代之雜環基，或經取代或未經取代之-O-雜環基。於另一項具體實施例中， R_1 為經取代或未經取代之嗎福啉基；又更特定言之， R_1 為未經取代之N-連結之嗎福啉基。

於其另一項具體實施例中， R_1 係包含經取代或未經取代之雜環基烷基，或經取代或未經取代之雜芳烷基。於另一項具體實施例中， R_1 係包含經取代或未經取代之嗎福啉基；又更特定言之，嗎福啉基包含N-連結之嗎福啉基。

於另一項具體實施例中， R_1 為經取代或未經取代之四氫哌喃，或經取代或未經取代之四氫哌喃基氧基。又更特定言之， R_1 為未經取代之4-四氫哌喃基氧基。

於其另一項具體實施例中， R_1 係包含經取代或未經取代之四氫哌喃。於一項更特定具體實施例中，四氫哌喃係包含4-四氫哌喃基氧基。

於另一項具體實施例中， R_1 為經取代或未經取代之四氫

呋喃，或經取代或未經取代之四氫呋喃基氧基。又更特定言之， R_1 為未經取代之3-四氫呋喃基氧基。

於另一項具體實施例中， R_1 係包含經取代或未經取代之四氫呋喃。於其另一項具體實施例中，四氫呋喃係包含3-四氫呋喃基氧基。

於另一項具體實施例中， R_2 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氟基，
- (3) 羥基，
- (4) 鹵素，
- (5) 胺基，
- (6) 甲基，及
- (7) 三氟甲基。

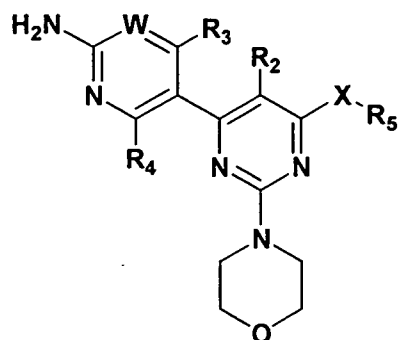
於另一項具體實施例中， R_2 為氫或鹵素。於一項更特定具體實施例中， R_2 為氫。

於另一項具體實施例中， R_3 係選自包括

- (1) 氟基，
- (2) 硝基，
- (3) 鹵素，
- (4) 羥基，
- (5) 胺基，及
- (6) 三氟甲基。

於另一項具體實施例中， R_3 為三氟甲基。於另一項具體實施例中， R_3 為氟基。

本發明之另一項具體實施例係提供一種具有式II之化合物：



II

或其立體異構物、互變異構物或藥學上可接受之鹽，其中 W 為 CR_w 或 N，其中 R_w 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氟基，
- (3) 鹵素，
- (4) 甲基，
- (5) 三氟甲基，及
- (6) 磺醯胺基；

X 為 O、S、NH 或直接鍵結；

R_2 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氟基，
- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 羥基，
- (6) 胺基，
- (7) 經取代與未經取代之烷基，

(8) $-\text{COR}_{2a}$ ，及

(9) $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$ ，

其中 R_{2a} 與 R_{2b} 係獨立選自包括

(a) 氫，與

(b) 經取代或未經取代之烷基；

R_3 係選自包括

(1) 氫，

(2) 氰基，

(3) 硝基，

(4) 鹵素，

(5) 經取代與未經取代之烷基，

(6) 經取代與未經取代之烯基，

(7) 經取代與未經取代之炔基，

(8) 經取代與未經取代之芳基，

(9) 經取代與未經取代之雜芳基，

(10) 經取代與未經取代之雜環基，

(11) 經取代與未經取代之環烷基，

(12) $-\text{COR}_{3a}$ ，

(13) $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ，

(14) $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ，

(15) $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ，

(16) $-\text{OR}_{3a}$ ，

(17) $-\text{SR}_{3a}$ ，

(18) $-\text{SOR}_{3a}$ ，

(19) $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$ ，及

(20) $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ，

其中 R_{3a} 與 R_{3b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，
- (b) 經取代或未經取代之烷基，
- (c) 經取代與未經取代之芳基，
- (d) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (e) 經取代與未經取代之雜環基，及
- (f) 經取代與未經取代之環烷基；

R_4 係選自包括

- (1) 氫，與
- (2) 鹵素；且

R_5 係選自包括

- (1) 經取代與未經取代之環烷基，
- (2) 經取代與未經取代之雜環基，
- (3) 經取代與未經取代之芳基，及
- (4) 經取代與未經取代之雜芳基。

於式 II 之另一項具體實施例中， R_2 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 羥基，
- (4) 胺基，
- (5) 鹵素，及
- (6) 經取代與未經取代之 C_{1-3} 烷基。

於式 II 之另一項具體實施例中， R_3 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 硫基，
- (4) 鹵素，
- (5) 硝基，
- (6) 經取代與未經取代之烷基，
- (7) 經取代與未經取代之烯基，
- (8) 經取代與未經取代之炔基，
- (9) $-OR_{3a}$ ，
- (10) $-NR_{3a}R_{3b}$ ，
- (11) $-COR_{3a}$ ，及
- (12) $-NR_{3a}COR_{3b}$ ，

其中 R_{3a} 與 R_{3b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，與
- (b) 經取代或未經取代之烷基。

於式 II 之另一項具體實施例中， R_3 為三氟甲基。於另一項具體實施例中， W 為 CH 。於另一項具體實施例中， R_2 為 H 。

於式 II 之另一項具體實施例中， R_5 係選自包括

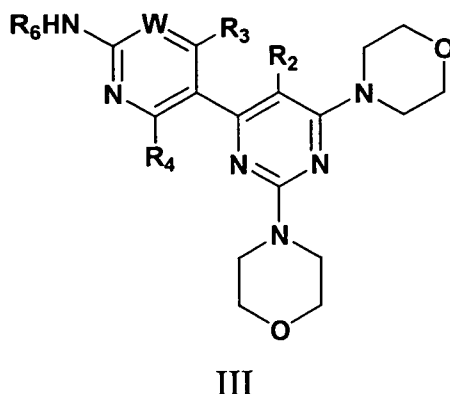
- (1) 經取代或未經取代之嗎福啉基，
- (2) 經取代或未經取代之四氫吡喃基，及
- (3) 經取代或未經取代之四氫呋喃基。

於其一項更特定具體實施例中， R_5 為 N -連結之嗎福啉

基；又更特定言之，X為直接鍵。於另一項更特定具體實施例中，R₅為4-四氫吡喃基；又更特定言之，X為O。於另一項具體實施例中，R₅為3-四氫呋喃基；又更特定言之，X為O。

於另一項具體實施例中，W為N。於其一項更特定具體實施例中，R₃為=O。

本發明之另一項具體實施例係提供一種具有式III之化合物：



或其立體異構物、互變異構物或藥學上可接受之鹽，其中W為CR_w或N，其中R_w係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氟基，
- (3) 鹵素，
- (4) 甲基，
- (5) 三氟甲基，及
- (6) 磺醯胺基；

R₂係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氟基，

- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 羥基，
- (6) 胺基，
- (7) 經取代與未經取代之烷基，
- (8) $-\text{COR}_{2a}$ ，及
- (9) $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$ ，

其中 R_{2a} 與 R_{2b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，與
- (b) 經取代或未經取代之烷基；

R_3 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 經取代與未經取代之烷基，
- (6) 經取代與未經取代之烯基，
- (7) 經取代與未經取代之炔基，
- (8) 經取代與未經取代之芳基，
- (9) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (10) 經取代與未經取代之雜環基，
- (11) 經取代與未經取代之環烷基，
- (12) $-\text{COR}_{3a}$ ，
- (13) $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ，

- (14) $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$,
 (15) $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$,
 (16) $-\text{OR}_{3a}$,
 (17) $-\text{SR}_{3a}$,
 (18) $-\text{SOR}_{3a}$,
 (19) $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$, 及
 (20) $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$,

其中 R_{3a} 與 R_{3b} 係獨立選自包括

- (a) 氫 ,
 (b) 經取代或未經取代之烷基 ,
 (c) 經取代與未經取代之芳基 ,
 (d) 經取代與未經取代之雜芳基 ,
 (e) 經取代與未經取代之雜環基 , 及
 (f) 經取代與未經取代之環烷基 ;

R_4 係選自包括

- (1) 氫 , 與
 (2) 鹵素 ; 且

R_6 係選自包括

- (1) 氫 ,
 (2) 經取代與未經取代之烷基 , 及
 (3) 經取代與未經取代之環烷基 。

於式 III 之另一項具體實施例中 , R_2 係選自包括

- (1) 氫 ,
 (2) 氰基 ,

- (3) 羥基，
- (4) 鹵素，
- (5) 胺基，
- (6) 甲基，及
- (7) 三氟甲基。

於式 III 之另一項具體實施例中， R_3 係選自包括

- (1) 氟基，
- (2) 硝基，
- (3) 鹵素，
- (4) 羥基，
- (5) 胺基，及
- (6) 三氟甲基。

於式 III 之另一項具體實施例中， R_6 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 甲基，及
- (3) 乙基。

另一項具體實施例係提供一種在人類或動物病患中抑制 Akt 之磷醯化作用之方法，其包括對人類或動物病患投予有效量之本文中所提供任一項具體實施例之化合物。

另一項具體實施例係提供一種組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與一數量之本文中所提供任一項具體實施例之化合物，當被投予人類或動物病患中時係有效抑制 PI3-K 活性。於其一項更特定具體實施例中，該組合物當被投予人類或動物病患中時，係有效抑制 PI3-K α 活性。

另一項具體實施例係提供一種組合物，其包含藥學上可接受之載劑，一數量之本文中所提供任一項具體實施例之化合物，當被投予人類或動物病患中時係有效抑制PI3-K活性，及至少一種用於治療癌症之其他藥劑。於其一項更特定具體實施例中，至少一種用於治療癌症之其他藥劑係為維塔拉尼伯(vatalanib) (PTK-787)、愛馬汀尼伯(imatinib)或吉非汀尼伯(gefitinib)。或者，該至少一種用於治療癌症之其他藥劑係選自下文所列示之激酶抑制劑、抗雌激素劑、抗雄性激素劑、其他抑制劑、癌症化學治療藥物、烷基化劑、螯合劑、生物回應改變劑、癌症疫苗或反有意義療法(組群A-J)。再者，該至少一種用於治療癌症之其他藥劑係選自放射、核苷類似物或抗有絲分裂劑。

另一項具體實施例係提供一種藉由調制PI3-K活性以治療症狀之方法，其包括對需要此種治療之人類或動物病患投予有效量之本文中所提供任一項具體實施例之化合物。於一項更特定具體實施例中，化合物具有關於抑制PI3K之 IC_{50} 值低於約 $1\ \mu M$ 。於另一項更特定具體實施例中，該症狀為癌症。

另一項具體實施例係提供一種在人類或動物病患中抑制PI3-K活性之方法，其包括對人類或動物病患投予一種組合物，其包含一數量之有效抑制人類或動物病患之PI3-K活性之本文中所提供任一項具體實施例之化合物。

另一項具體實施例係提供一種在人類或動物病患中治療癌症病症之方法，其包括對該人類或動物病患投予一種組

合物，其包含一數量之有效抑制人類或動物病患之PI3-K活性之本文中所提供任一項具體實施例之化合物。一項更特定具體實施例係進一步包括對該人類或動物病患投予至少一種用於治療癌症之其他藥劑。於另一項具體實施例中，該至少一種用於治療癌症之其他藥劑係為維塔拉尼伯(vatalanib)、愛馬汀尼伯(imatinib)或吉非汀尼伯(gefitinib)。或者，該至少一種用於治療癌症之其他藥劑係選自下文所列示之激酶抑制劑、抗雌激素劑、抗雄性激素劑、其他抑制劑、癌症化學治療藥物、烷基化劑、螯合劑、生物回應改變劑、癌症疫苗或反有意義療法(組群A-J)。

於任何前文所提及者之另一項具體實施例中，癌症係為乳癌、膀胱癌、結腸癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、肺癌、肝細胞癌、胃癌、黑色素瘤、甲狀腺癌、子宮內膜癌、腎癌、子宮頸癌、胰癌、食管癌、前列腺癌、腦癌或卵巢癌。

另一項具體實施例係提供一種調制Akt之磷醯化作用之方法，其包括使本文所述任一項具體實施例之化合物與細胞接觸。另一項具體實施例係提供一種調制Akt之磷醯化作用之方法，其包括使細胞與本文所述任一項具體實施例之化合物接觸。於其一項更特定具體實施例中，該調制係為抑制。於一項更特定具體實施例中，化合物具有關於抑制pAKT之 EC_{50} 值低於約 $1\ \mu\text{M}$ 。於一項又更特定具體實施例中，化合物具有關於抑制pAKT之 EC_{50} 值低於約 $0.5\ \mu\text{M}$ 。於一項甚至更特定具體實施例中，化合物具有關於抑制

pAKT之 EC_{50} 值低於約 $0.1\ \mu\text{M}$ 。

另一項具體實施例係提供本文中所述任一項具體實施例之化合物，用於治療之癌症。

另一項具體實施例係提供本文中所述任一項具體實施例之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療癌症。

另一項具體實施例係提供一種調制Akt之磷醯化作用之方法，其包括使本發明化合物與細胞接觸。於其一項更特定具體實施例中，化合物具有關於抑制pAKT之 EC_{50} 值低於約 $1\ \mu\text{M}$ 。

另一項具體實施例係提供本文中所述任一項具體實施例之化合物，與包裝插圖或其他標籤，包括關於藉由投予PI3-K抑制量之化合物以治療細胞增生疾病之指示。

本發明係進一步提供組合物、套件、使用方法及製造方法，如發明詳細說明中所描述者。

較佳具體實施例之詳細說明

磷脂醯肌醇-3-激酶(PI3K)會媒介來自各種生長因子之訊息，以調節細胞增生與存活。被稱為Akt之絲胺酸/蘇胺酸(Ser/Thr或S/T)蛋白質激酶係經確認為PI3-激酶之下游標的。此蛋白質激酶係藉由其多克激素(pleckstrin)同系性功能部位與PI3K產物，磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸鹽(PIP_3)和磷脂醯肌醇-3,4-雙磷酸鹽(PIP_2)之交互作用，被添補至細胞膜，其係於此處藉由其催化功能部位被3-磷酸肌醇依賴性激酶-1(PDK-1)之磷醯化作用而被活化。Akt係藉由絲胺酸在其C-末端疏水性主體中，被另一種候選激酶(PDK-2)之磷醯化作用

而進一步被活化。Akt之活化作用係於下游發生作用，以調節其他激酶，其中許多係與控制存活、增生、新陳代謝作用及生長轉譯之細胞過程有關聯。PI3K亦可驅動細胞過程，此過程係經過不會涉及Akt之平行途徑而衝擊轉變、細胞增生、細胞骨骼重排及存活(Hennessy等人, *Nat. Rev. Drug Disc.* 4: 988-1004 (2005))。兩種此等途徑係為小GTP-結合蛋白質Cdc42與Rac1之活化作用，及可引致血清與類皮質糖激酶(SGK)之活化作用。Cdc42與Rac1，其會調節細胞骨骼移動與細胞能動性，且當過度表現時可充作致癌基因，其亦被連結至RAS途徑。因此，PI3K活性會產生3'-磷脂醯肌醇脂質，其係充作結節點，以刺激不同下游發出訊息途徑。

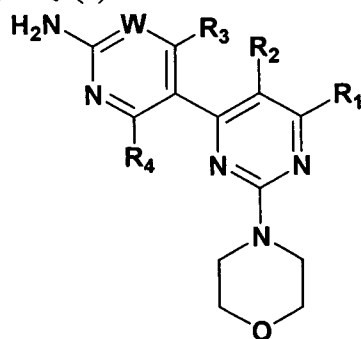
此等途徑會衝擊細胞性質，增生、存活、能動性及形態學，其經常在尤其是癌症、增生疾病、血栓形成疾病及發炎中被瓦解，這指出會抑制PI3K(及其異構重組物)之化合物在此等疾病之治療中，無論是作為單一藥劑或併用，係具有利用性。在癌症中，PI3K/Akt途徑之失調係被廣泛地記載，包括*PIK3CA*基因之過度表現，使*PIK3CA*基因之突變活化，Akt之過度表現，*PDK-1*之突變，及*PTEN*之缺失/失活(Parsons等人, *Nature* 436: 792 (2005); Hennessy等人, *Nat. Rev. Drug Disc.* 4: 988 (2005); Stephens等人, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 1 (2005); Bonneau與Longy, *人類突變* 16: 109 (2000)，及Ali等人, *J. Natl. Can. Inst.* 91: 1922 (1999))。最近之發現顯示*PIK3CA*在人類之各種固態腫瘤中經常突變(>30%) (Samuels與Ericson *Curr. Opin. Oncology* 18: 77 (2005))，且此等突變最常促進細胞生長與侵

入 (Samuels 等人, 癌細胞 7: 561 (2005)), 且正在轉變中 (Kang 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 802 (2005), Zhao 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 18443 (2005))。因此, PI3K 之抑制劑, 特別是被 *PIK3CA* 及其突變所編碼之 p110 α 異構重組物之抑制劑, 將可用於治療藉由此等突變與失調所驅動之癌症。

本發明係提供新穎化合物, 其係充作絲胺酸蘇胺酸激酶、脂質激酶之抑制劑, 而更特定言之, 係充作磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K) 功能之抑制劑。本文中所提供之化合物可被調配成醫藥配方, 其可用於治療需要 PI3K 抑制劑之病患, 尤其是在特定具體實施例中, 係提供組合物與方法, 以在癌症之治療上降低細胞增生及增加細胞死亡。

於本發明之一方面, 係提供新穎磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑化合物, 其藥學上可接受之鹽及其前體藥物。此 PI3K 抑制劑化合物係為嘧啶為基礎之化合物。此等嘧啶化合物、藥學上可接受之鹽及前體藥物係為 PI3K 抑制劑, 且可用於治療細胞增生疾病。

於一項具體實施例中, 本發明之磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑化合物係具有式 (I):



I

或其立體異構物、互變異構物或藥學上可接受之鹽, 其中

W 為 CR_w 或 N，其中 R_w 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氟基，
- (3) 鹵素，
- (4) 甲基，
- (5) 三氟甲基，及
- (6) 磺醯胺基；

R_1 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氟基，
- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 經取代與未經取代之烷基，
- (6) 經取代與未經取代之烯基，
- (7) 經取代與未經取代之炔基，
- (8) 經取代與未經取代之芳基，
- (9) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (10) 經取代與未經取代之雜環基，
- (11) 經取代與未經取代之環烷基，
- (12) $-COR_{1a}$ ，
- (13) $-CO_2R_{1a}$ ，
- (14) $-CONR_{1a}R_{1b}$ ，
- (15) $-NR_{1a}R_{1b}$ ，
- (16) $-NR_{1a}COR_{1b}$ ，

(17) $-\text{NR}_{1a}\text{SO}_2\text{R}_{1b}$,

(18) $-\text{OCOR}_{1a}$,

(19) $-\text{OR}_{1a}$,

(20) $-\text{SR}_{1a}$,

(21) $-\text{SOR}_{1a}$,

(22) $-\text{SO}_2\text{R}_{1a}$, 及

(23) $-\text{SO}_2\text{NR}_{1a}\text{R}_{1b}$,

其中 R_{1a} 與 R_{1b} 係獨立選自包括

(a) 氫 ,

(b) 經取代或未經取代之烷基 ,

(c) 經取代與未經取代之芳基 ,

(d) 經取代與未經取代之雜芳基 ,

(e) 經取代與未經取代之雜環基 , 及

(f) 經取代與未經取代之環烷基 ;

R_2 係選自包括

(1) 氫 ,

(2) 氰基 ,

(3) 硝基 ,

(4) 鹵素 ,

(5) 羥基 ,

(6) 胺基 ,

(7) 經取代與未經取代之烷基 ,

(8) $-\text{COR}_{2a}$, 及

(9) $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$,

其中 R_{2a} 與 R_{2b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，與
- (b) 經取代或未經取代之烷基；

R_3 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 經取代與未經取代之烷基，
- (6) 經取代與未經取代之烯基，
- (7) 經取代與未經取代之炔基，
- (8) 經取代與未經取代之芳基，
- (9) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (10) 經取代與未經取代之雜環基，
- (11) 經取代與未經取代之環烷基，
- (12) $-\text{COR}_{3a}$ ，
- (13) $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ，
- (14) $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ，
- (15) $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ，
- (16) $-\text{OR}_{3a}$ ，
- (17) $-\text{SR}_{3a}$ ，
- (18) $-\text{SOR}_{3a}$ ，
- (19) $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$ ，及
- (20) $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ，

其中 R_{3a} 與 R_{3b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，
- (b) 經取代或未經取代之烷基，
- (c) 經取代與未經取代之芳基，
- (d) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (e) 經取代與未經取代之雜環基，及
- (f) 經取代與未經取代之環烷基；且

R_4 係選自包括

- (1) 氫，與
- (2) 鹵素。

經取代之 R_1 係包含經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之雜芳烷基、經取代或未經取代之環烷基烷基或經取代或未經取代之雜環基烷基。

於一項具體實施例中， W 為 CH 。

於另一項具體實施例中， W 為 N 。於其一項更特定具體實施例中， R_3 為 $=O$ 。

於一項具體實施例中， R_1 係選自包括

- (1) 經取代與未經取代之烷基，
- (2) 經取代與未經取代之芳基，
- (3) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (4) 經取代與未經取代之雜環基，
- (5) 經取代與未經取代之環烷基，
- (6) $-OR_{1a}$ ，及
- (7) $-NR_{1a}R_{1b}$ ，

其中 R_{1a} 與 R_{1b} 係獨立選自包括

(a) 經取代與未經取代之雜芳基，與

(b) 經取代與未經取代之雜環基。

於另一項具體實施例中， R_1 為經取代或未經取代之雜環基，或經取代或未經取代之 -O- 雜環基。於另一項具體實施例中， R_1 為經取代或未經取代之嗎福啉基；又更特定言之， R_1 為未經取代之 N-連結之嗎福啉基。

於另一項具體實施例中， R_1 為經取代或未經取代之四氫哌喃，或經取代或未經取代之四氫哌喃基氧基。又更特定言之， R_1 為未經取代之 4-四氫哌喃基氧基。

於另一項具體實施例中， R_1 為經取代或未經取代之四氫呋喃，或經取代或未經取代之四氫呋喃基氧基。又更特定言之， R_1 為未經取代之 3-四氫呋喃基氧基。

於一項具體實施例中， R_1 係包含經取代或未經取代之雜環基烷基，或經取代或未經取代之雜芳烷基。於一項具體實施例中， R_1 係包含經取代或未經取代之嗎福啉基。於一項具體實施例中，嗎福啉基係包含 N-連結之嗎福啉基。於一項具體實施例中， R_1 係包含經取代或未經取代之四氫哌喃。於一項具體實施例中，四氫哌喃係包含 4-四氫哌喃基氧基。於一項具體實施例中，四氫哌喃係包含 3-四氫哌喃基氧基。於一項具體實施例中， R_1 係包含經取代或未經取代之四氫呋喃。於一項具體實施例中，四氫呋喃係包含 3-四氫呋喃基氧基。於一項具體實施例中， R_1 係包含經取代或未經取代之六氫吡啶。於一項具體實施例中，六氫吡啶

係包含4-六氫吡啶基氧基。於另一項具體實施例中，六氫吡啶係包含3-六氫吡啶基氧基。於一項具體實施例中， R_1 係包含經取代或未經取代之四氫吡咯。於一項具體實施例中，四氫吡咯係包含3-四氫吡咯基氧基。

於一項具體實施例中， R_2 係選自包括

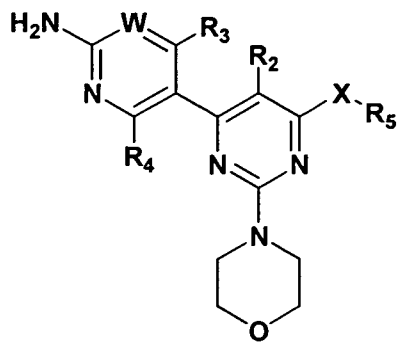
- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 羥基，
- (4) 鹵素，
- (5) 胺基，
- (6) 甲基，及
- (7) 三氟甲基。

於一項具體實施例中， R_3 係選自包括

- (1) 氰基，
- (2) 硝基，
- (3) 鹵素，
- (4) 羥基，
- (5) 胺基，及
- (6) 三氟甲基。

於一項具體實施例中， R_3 為三氟甲基。於一項具體實施例中， R_3 為氰基。

於一項具體實施例中，本發明之磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑化合物係具有式(II)：



II

或其立體異構物、互變異構物或藥學上可接受之鹽，其中
W 為 CR_w 或 N，其中 R_w 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氟基，
- (3) 鹵素，
- (4) 甲基，
- (5) 三氟甲基，及
- (6) 磺醯胺基；

X 為 O、S、NH 或直接鍵結；

R_2 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氟基，
- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 羥基，
- (6) 胺基，
- (7) 經取代與未經取代之烷基，
- (8) $-COR_{2a}$ ，及
- (9) $-NR_{2a}COR_{2b}$ ，

其中 R_{2a} 與 R_{2b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，與
- (b) 經取代或未經取代之烷基；

R_3 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 經取代與未經取代之烷基，
- (6) 經取代與未經取代之烯基，
- (7) 經取代與未經取代之炔基，
- (8) 經取代與未經取代之芳基，
- (9) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (10) 經取代與未經取代之雜環基，
- (11) 經取代與未經取代之環烷基，
- (12) $-\text{COR}_{3a}$ ，
- (13) $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ，
- (14) $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ，
- (15) $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ，
- (16) $-\text{OR}_{3a}$ ，
- (17) $-\text{SR}_{3a}$ ，
- (18) $-\text{SOR}_{3a}$ ，
- (19) $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$ ，及
- (20) $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ，

其中 R_{3a} 與 R_{3b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，
- (b) 經取代或未經取代之烷基，
- (c) 經取代與未經取代之芳基，
- (d) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (e) 經取代與未經取代之雜環基，及
- (f) 經取代與未經取代之環烷基；

R_4 係選自包括

- (1) 氫，與
- (2) 鹵素；且

R_5 係選自包括

- (1) 經取代與未經取代之環烷基，
- (2) 經取代與未經取代之雜環基，
- (3) 經取代與未經取代之芳基，及
- (4) 經取代與未經取代之雜芳基。

於一項具體實施例中，W 為 CH。

於一項具體實施例中，W 為 N。於其一項更特定具體實施例中， R_3 為 =O。

於一項具體實施例中， R_2 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 羥基，
- (4) 胺基，
- (5) 鹵素，及

(6) 經取代與未經取代之 C_{1-3} 烷基。

於一項具體實施例中， R_3 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) $-SR_{3a}$ ，
- (4) 鹵素，
- (5) 硝基，
- (6) 經取代與未經取代之烷基，
- (7) 經取代與未經取代之烯基，
- (8) 經取代與未經取代之炔基，
- (9) $-OR_{3a}$ ，
- (10) $-NR_{3a}R_{3b}$ ，
- (11) $-COR_{3a}$ ，及
- (12) $-NR_{3a}COR_{3b}$ ，

其中 R_{3a} 與 R_{3b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，與
- (b) 經取代或未經取代之烷基。

於一項具體實施例中， R_3 為三氟甲基。

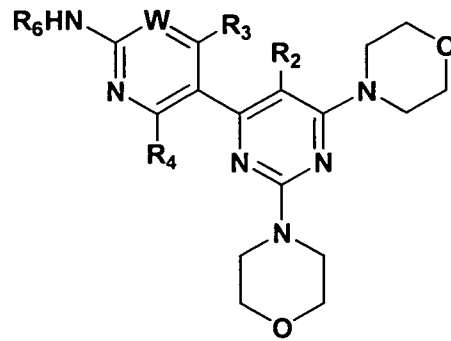
於一項具體實施例中， R_5 係選自包括

- (1) 經取代或未經取代之嗎福啉基，
- (2) 經取代或未經取代之四氫吡喃基，及
- (3) 經取代或未經取代之四氫呋喃基。

於其一項更特定具體實施例中， R_5 為N-連結之嗎福啉基；又更特定言之，X為直接鏈。於另一項更特定具體實

施例中， R_5 為4-四氫吡喃基；又更特定言之， X 為 O 。於另一項具體實施例中， R_5 為3-四氫吡喃基；又更特定言之， X 為 O 。

於一項具體實施例中，本發明之磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑化合物係具有式(III)：



III

或其立體異構物、互變異構物或藥學上可接受之鹽，其中 W 為 CR_w 或 N ，其中 R_w 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 鹵素，
- (4) 甲基，
- (5) 三氟甲基，及
- (6) 磺醯胺基；

R_2 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 羥基，

- (6) 胺基，
- (7) 經取代與未經取代之烷基，
- (8) $-\text{COR}_{2a}$ ，及
- (9) $-\text{NR}_{2a}\text{COR}_{2b}$ ，

其中 R_{2a} 與 R_{2b} 係獨立選自包括

- (a) 氫，與
- (b) 經取代或未經取代之烷基；

R_3 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 氰基，
- (3) 硝基，
- (4) 鹵素，
- (5) 經取代與未經取代之烷基，
- (6) 經取代與未經取代之烯基，
- (7) 經取代與未經取代之炔基，
- (8) 經取代與未經取代之芳基，
- (9) 經取代與未經取代之雜芳基，
- (10) 經取代與未經取代之雜環基，
- (11) 經取代與未經取代之環烷基，
- (12) $-\text{COR}_{3a}$ ，
- (13) $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$ ，
- (14) $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$ ，
- (15) $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$ ，
- (16) $-\text{OR}_{3a}$ ，

- (17) $-\text{SR}_{3a}$,
 (18) $-\text{SOR}_{3a}$,
 (19) $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$, 及
 (20) $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$,

其中 R_{3a} 與 R_{3b} 係獨立選自包括

- (a) 氫 ,
 (b) 經取代或未經取代之烷基 ,
 (c) 經取代與未經取代之芳基 ,
 (d) 經取代與未經取代之雜芳基 ,
 (e) 經取代與未經取代之雜環基 , 及
 (f) 經取代與未經取代之環烷基 ;

R_4 係選自包括

- (1) 氫 , 與
 (2) 鹵素 ; 且

R_6 係選自包括

- (1) 氫 ,
 (2) 經取代與未經取代之烷基 , 及
 (3) 經取代與未經取代之環烷基。

於一項具體實施例中 , R_2 係選自包括

- (1) 氫 ,
 (2) 氰基 ,
 (3) 羥基 ,
 (4) 鹵素 ,
 (5) 胺基 ,

- (6) 甲基，及
- (7) 三氟甲基。

於一項具體實施例中， R_3 係選自包括

- (1) 氫基，
- (2) 硝基，
- (3) 鹵素，
- (4) 羥基，
- (5) 胺基，及
- (6) 三氟甲基。

於一項具體實施例中， R_5 係選自包括

- (1) 氫，
- (2) 甲基，及
- (3) 乙基。

應明瞭的是，根據本發明之抑制劑化合物可顯示互變異構現象。因在本專利說明書內之化學結構可能僅表示可能互變異構形式之一，故應明瞭的是，本發明係涵蓋所畫出結構之任何互變異構形式。

對於式(I)-(III)化合物而言，代表性經取代之烷基係包括芳烷基、雜芳烷基、雜環烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基及磺醯胺基烷基。代表性經取代之芳基係包括磺醯胺基芳基。代表性經取代之雜芳基係包括烷基雜芳基。

本發明之代表性PI3K抑制劑化合物之合成係描述於下文實例段落中所提出之方法內，且代表性化合物之製備係描

述於實例 1-31 中。

本發明之代表性 PI3K 抑制劑化合物係示於表 1 中。

在其他方面，本發明係提供製造 PI3K 抑制劑化合物之方法。進一步意欲涵蓋的是，除了式 (I)-(III) 化合物以外，中間物及其相應之合成方法係被包含在本發明之範圍內。

另一項具體實施例係提供抑制 Akt 之磷醯化作用之方法，其包括對有需要之人類投予式 I、II 或 III 化合物。另一項具體實施例係提供治療對於抑制 Akt 之磷醯化作用具回應性之癌症之方法，其包括投予式 I、II 或 III 化合物。另一項具體實施例係提供抑制 Akt 之磷醯化作用之方法，其包括使細胞與式 I、II 或 III 化合物接觸。

另一項具體實施例係提供抑制 Akt 之磷醯化作用之方法，其包括對有需要之人類以口服方式投予式 I、II 或 III 化合物。於一項更特定具體實施例中，該人類係患有癌症。於一項更特定具體實施例中，該癌症係對於以會抑制 Akt 磷醯化作用之化合物之治療具回應性。於另一項具體實施例中，化合物係為口服生物可利用。

另一項具體實施例係提供治療癌症之方法，其包括以口服方式投予式 I、II 或 III 化合物，其中該化合物係能夠抑制 pAkt 之活性。

於使用本發明之 PI3K 抑制劑化合物以抑制 PI3K 之方法之一些具體實施例中，化合物之 IC_{50} 值關於 PI3K 係低於或等於 1 mM。於其他此種具體實施例中， IC_{50} 值係低於或等於 100 μ M，係低於或等於 25 μ M，係低於或等於 10 μ M，係低於或

等於 $1 \mu\text{M}$ ，係低於或等於 $0.1 \mu\text{M}$ ，係低於或等於 $0.050 \mu\text{M}$ ，或係低於或等於 $0.010 \mu\text{M}$ 。

本發明化合物亦可使用於評估 PI3 激酶抑制之相對活性之檢測中。在此種檢測中，本發明化合物可用以測定化合物在與第二種化合物比較下之相對抑制活性。當被如此採用時，本發明化合物係以足以允許熟練技師偵測 PI3 激酶抑制之量採用。此種量於本文中有時被稱為 "有效抑制量"。於一項較佳具體實施例中，抑制量係為當與化合物不存在下之活性比較時，將降低 PI3 激酶活性達大約 50% 之量。於是其他化合物可被評估為在相同濃度下提供較大或較小抑制，以提供相對活性之等級。此種資訊可用於測定對於待測化合物之結構改變及其他改質，以改良其活性。因此，本發明係提供一種抑制 PI3 激酶活性之方法，此方法包括使該 PI3 激酶與有效抑制量之如本文中所揭示之本發明化合物接觸。亦提供一種在細胞中抑制 PI3 激酶活性之方法，此方法包括使該細胞與有效抑制量之如本文所請求之化合物接觸。

一些具體實施例係提供使用本發明化合物抑制 Akt 之磷酸化作用之方法，該化合物具有關於抑制 pAKT 之 EC_{50} 值低於約 $10 \mu\text{M}$ 。於另一項更特定具體實施例中，化合物具有關於抑制 pAKT 之 EC_{50} 值低於約 $1 \mu\text{M}$ 。於一項又更特定具體實施例中，化合物具有關於抑制 pAKT 之 EC_{50} 值低於約 $0.5 \mu\text{M}$ 。於一項甚至更特定具體實施例中，化合物具有關於抑制 pAKT 之 EC_{50} 值低於約 $0.1 \mu\text{M}$ 。

於某些具體實施例中，本發明之成份係能夠抑制Akt之磷醯化作用。於某些具體實施例中，本發明之成份係能夠在人類或動物病患中(意即活體內)抑制Akt之磷醯化作用。

於一項具體實施例中，係提供一種在人類或動物病患中降低pAkt活性之方法。在該方法中，本發明之化合物係以有效降低pAkt活性之量投予。

於使用本發明PI3K抑制劑化合物以抑制PI3K之方法之一些具體實施例中，化合物之 EC_{50} 值係在1 nM至10 nM之間。於其他此種具體實施例中， EC_{50} 值係在10 nM至50 nM之間，在50 nM至100 nM之間，在100 nM至1 μ M之間，在1 μ M至25 μ M之間，或在25 μ M至100 μ M之間。

本發明化合物亦可使用於評估抑制AKT磷醯化作用之相對活性之檢測中。在此種檢測中，本發明化合物可用以測定化合物在與第二種化合物比較下之相對抑制活性。當被如此採用時，本發明化合物係以足以允許熟練技師偵測抑制AKT磷醯化作用之量採用。此種量於本文中有時被稱為"有效抑制量"。於一項較佳具體實施例中，抑制量係為當與化合物不存在下之活性比較時，將降低AKT活性之磷醯化作用達大約50%之量。於是其他化合物可被評估為在相同濃度下提供較大或較小抑制，以提供相對活性之等級。此種資訊可用於測定對於待測化合物之結構改變及其他改質，以改良其活性。因此，本發明係提供一種抑制AKT磷醯化作用之方法，此方法包括使細胞與有效抑制量之如本文中所述之本發明化合物接觸。亦提供一種在細胞中抑制

PI3 激酶活性之方法，此方法包括使該細胞與有效抑制量之如本文所請求之化合物接觸。

於另一項具體實施例中，本發明係提供治療 PI3K 所媒介病症之方法。在一種方法中，有效量之 PI3K 抑制劑化合物係被投予有需要之病患(例如人類或動物病患)，以媒介(或調制) PI3K 活性。

本發明化合物可用於其中需要 PI3K 抑制之人類或獸醫用途之醫藥組合物中，例如用於治療細胞增生疾病，譬如藉由 PI3K 所媒介之腫瘤及/或癌細胞生長。特定言之，該化合物可用於治療人類或動物(例如老鼠)癌症，包括例如肺臟與枝氣管；前列腺；乳房；胰臟；結腸與直腸；甲狀腺；肝臟與肝內膽管；肝細胞；胃；神經膠質瘤/神經膠質母細胞瘤；子宮內膜；黑色素瘤；腎臟與腎盂；膀胱；子宮體；子宮頸；卵巢；多發性骨髓瘤；食道；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；淋巴球白血病；髓樣白血病；腦部；口腔與咽；喉；小腸；非 Hodgkin 氏淋巴瘤；黑色素瘤；及絨毛結腸腺瘤。

本發明之藥劑，特別是對 PI3 激酶 γ 抑制具有選擇性者，係特別可用於治療炎性或阻塞氣道疾病，造成例如組織傷害、氣道發炎、枝氣管反應過敏性、改造或疾病進展之降低。本發明可應用於其上之炎性或阻塞氣道疾病，係包含無論何種起源類型之氣喘，包括內因性(非過敏性)氣喘與外因性(過敏性)氣喘兩者，溫和氣喘、中等氣喘、嚴重氣喘、枝氣管炎氣喘、運動所引致之氣喘、職業性氣喘及在

細菌感染後所引致之氣喘。亦應明瞭的是，氣喘之治療係包含例如小於4或5歲病患之治療，其顯示哮鳴徵候，並經診斷或可診斷為"哮鳴嬰兒"，一種主要醫療關切之經確立病患種類，且目前經常被確認為初始或早期氣喘("哮鳴嬰兒徵候簇")。

對於一種PI3激酶異構重組物(α 、 β 、 γ 、 δ)具選擇性而勝過不同異構重組物之本發明化合物，係為會優先地抑制一種異構重組物之化合物。例如，一種化合物可優先地抑制 α 異構重組物勝過 γ 異構重組物。或者，一種化合物可優先地抑制 γ 異構重組物勝過 α 異構重組物。為測定化合物之選擇性，故根據本文中所述之生物學方法測定化合物之活性。例如，化合物之 IC_{50} 值或 EC_{50} 值係個別根據生物學方法1與2，對兩種或多種PI3激酶異構重組物例如 α 與 γ 進行測定。然後比較所獲得之數值，以測定經測試化合物之選擇性。本發明化合物較佳係對一種異構重組物具選擇性，勝過第二種異構重組物，達至少兩倍、五倍或十倍。本發明化合物又更佳係對一種異構重組物具選擇性，勝過第二種異構重組物，達至少五十倍或100倍。本發明化合物又更佳係對一種異構重組物具選擇性，勝過第二種異構重組物，達至少1000倍。

本發明可應用於其上之其他炎性或阻塞氣道疾病與症狀，係包含急性肺臟損傷(ALI)、成人呼吸困難徵候簇(ARDS)、慢性阻塞肺氣道或肺病(COPD、COAD或COLD)，包括肺纖維變性、慢性枝氣管炎或與其有關聯之呼吸困難、

氣腫，以及因其他藥物療法所造成之氣道反應過敏性之惡化，特別是其他吸入藥物療法。本發明亦可應用於治療無論何種類型或起源之枝氣管炎，包括例如急性、花生酸性、卡他性、格魯布性、慢性或結核性枝氣管炎。本發明可應用於其上之其他炎性或阻塞氣道疾病，係包含無論何種類型或起源之肺塵埃沉著病(一種炎性而通常為職業性之肺臟疾病，經常伴隨著氣道阻塞，無論是慢性或急性，且導因於粉塵之重複吸入)，包括例如鋁塵埃入肺病、炭末入肺病、石綿沉著病、石末沉著病、睫毛脫落、鐵質沉著、矽土沉著病、菸末入肺病及棉屑沉著病。

關於其消炎活性，特別是關於嗜伊紅血球活化作用之抑制，本發明之藥劑亦可用於治療嗜伊紅血球相關病症，例如嗜伊紅血球過多，特別是氣道之嗜伊紅血球相關病症(例如涉及肺組織之發病嗜伊紅浸潤)，包括嗜伊紅血球過多，因其會影響氣道及/或肺臟，以及例如因而或伴隨Loffler氏徵候簇所發生之與嗜伊紅血球有關聯之氣道病症，嗜伊紅肺炎、寄生(特別是多細胞動物)感染(包括熱帶嗜伊紅血球過多)、枝氣管與肺麴菌病、節結性多動脈炎(包括Churg-Strauss徵候簇)、嗜伊紅肉芽瘤及會影響氣道而導因於藥物反應之與嗜伊紅血球有關聯之病症。

本發明之藥劑亦可用於治療皮膚之炎性或過敏性症狀，例如牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮炎、簇狀禿髮、多形紅斑、疱疹性皮炎、硬皮病、白斑病、過敏性血管炎、蕁麻疹、大泡型類天疱瘡、紅斑性狼瘡、天疱瘡、後天大

泡性表皮鬆懈及皮膚之其他炎性或過敏性症狀。

本發明之藥劑亦可用於治療其他疾病或症狀，特別是具有炎性成份之疾病或症狀，例如治療眼睛之疾病與症狀，譬如結合膜炎、乾性角膜結膜炎及春季結合膜炎，影響鼻子之疾病，包括過敏性鼻炎，及炎性疾病，其中係牽連自身免疫反應，或具有自身免疫成份或病原學，包括自身免疫血液學病症(例如溶血性貧血、成形不全性貧血、純紅血球貧血及自發性血小板減少症)、系統性紅斑狼瘡、多軟骨炎、硬皮病、Wegener肉芽腫病、皮膚炎、慢性活性肝炎、重症肌無力、Steven-Johnson徵候簇、原發性熱帶口瘡、自身免疫炎性腸疾病(例如潰瘍性結腸炎與克隆氏病)、內分泌眼病、格雷武司氏疾病、肉狀瘤病、肺胞炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化、原發性膽硬化、葡萄膜炎(前面與後面)、組織間隙肺纖維變性、牛皮癬關節炎及絲球體性腎炎(具有與未具有腎炎徵候簇，例如包括原發性腎炎徵候簇或小改變腎病)。

於另一項具體實施例中，本發明為一種抑制白血球特別是嗜中性白血球及B與T淋巴球之方法。可被治療之舉例醫療症狀係包括特徵為不期望嗜中性白血球功能之症狀，選自包括經刺激之超氧化物釋出、經刺激之胞裂外排及向化性潛移，較佳為不會藉由嗜中性白血球抑制吞噬細胞活性或細菌殺死。

於另一項具體實施例中，本發明為一種會瓦解破骨細胞之功能及改善骨質耗損病症譬如骨質疏鬆症之方法。

於另一項具體實施例中，可以本發明藥劑治療之疾病或症狀係包括敗血性休克、移植後之同種移植排斥，骨質病症，譬如但不限於風濕性關節炎、關節黏連脊椎炎骨關節炎、肥胖、再狹窄，糖尿病，例如第I型糖尿病(幼年糖尿病)與第II型糖尿病，腹瀉疾病。

於其他具體實施例中，PI3K所媒介之症狀或病症係選自包括：心血管疾病、動脈粥瘤硬化、高血壓、深靜脈血栓形成、中風、心肌梗塞、不安定絞痛、血栓性插塞、肺插塞、溶解血栓疾病、急性動脈絕血、末梢血栓形成堵塞與冠狀動脈疾病、再灌注傷害，視網膜病，譬如糖尿病患者之視網膜病或高比重氧所引致之視網膜病，及特徵為高眼內壓或分泌眼睛水狀液之症狀，譬如青光眼。

如上文所述，由於PI3K係充作會整合平行發出訊息途徑之第二信使節點，故PI3K抑制劑與其他途徑抑制劑之組合將可在人類中用於治療癌症與增生疾病之證據正浮現中：

大約20-30%之人類乳癌會過度表現Her-2/neu-ErbB2，其係為藥物搓史圖諸馬伯(trastuzumab)之標的。雖然搓史圖諸馬伯(trastuzumab)已在一些表現Her2/neu-ErbB2之病患中証實耐久性回應，但僅此等病患之一個子集會回應。最近之研究工作已顯示此有限之回應率可實質上藉由搓史圖諸馬伯(trastuzumab)與PI3K或PI3K/AKT途徑之抑制劑之組合而被改善(Chan等人, *Breast Can. Res. Treat.* 91: 187 (2005), Woods Ignatoski等人, *Brit. J. Cancer* 82: 666 (2000), Nagata等人, *癌細胞* 6: 117 (2004))。

多種人類惡性病症係表現活化之突變型或增加含量之 Her1/EGFR，且許多抗體與小分子抑制劑已被發展，以抵抗此受體酪胺酸激酶，包括塔西發 (tarceva)、吉非汀尼伯 (gefitinib) 及鄂比圖斯 (erbitux)。但是，雖然 EGFR 抑制劑在某些人類腫瘤 (例如 NSCLC) 中証實抗腫瘤活性，但其未能在患有 EGFR-表現腫瘤之所有病患中增加整體病患存活期。這可藉由以下事實而被合理化，Her1/EGFR 之許多下游標的係在高頻率下，於多種惡性病症中突變或失調，包括 PI3K/Akt 途徑。例如，吉非汀尼伯 (gefitinib) 在活體外檢測中會抑制腺癌細胞系之生長。雖然如此，此等細胞系之亞無性繁殖系可經選擇為對吉非汀尼伯 (gefitinib) 具抗藥性者，其係展現 PI3/Akt 途徑之經增加活化作用。此途徑之向下調節或抑制使得該抗藥性亞無性繁殖系對吉非汀尼伯 (gefitinib) 具敏感性 (Kokubo 等人, *Brit. J. Cancer* 92: 1711 (2005))。再者，在乳癌之活體外模式中，使用一種細胞系，其會隱藏 PTEN 突變型且過度表現 PI3K/Akt 途徑與 EGFR 兩者之 EGFR 抑制，係產生增效作用 (She 等人, *癌細胞* 8: 287-297 (2005))。此等結果係顯示吉非汀尼伯 (gefitinib) 與 PI3K/Akt 途徑抑制劑之組合為在癌症中之一種引人注意之治療策略。

AEE778 (Her-2/neu/ErbB2、VEGFR 及 EGFR 之抑制劑) 與 RAD001 (mTOR (Akt 之下游標的) 之抑制劑) 之組合，係產生比任一種藥劑單獨在神經膠質母細胞瘤異種移植模式中更大之合併功效 (Goudar 等人, *Mol. Cancer. Ther.* 4: 101-112 (2005))。

抗雌激素劑，譬如他摩西吩 (tamoxifen)，係經過細胞循環

遏制之誘發以抑制乳癌生長，該遏制需要細胞循環抑制劑 p27Kip 之作用。最近，已証實 Ras-Raf-MAP 激酶途徑之活化作用會變更 p27Kip 之磷醯化作用狀態，以致其在遏制細胞循環上之抑制活性係被減弱，於是助長抗雌激素劑抗藥性 (Donovan 等人, *J. Biol. Chem.* 276: 40888, 2001)。如由 Donovan 等人所報告者，經過以 MEK 抑制劑之治療以抑制 MAPK 發出訊息，係在激素反拗乳癌細胞系中逆轉 p27 之迷行磷醯化作用狀態，且在如此進行時，會恢復激素敏感性。同樣地，p27Kip 被 Akt 之磷醯化作用亦會消除其遏制細胞循環之角色 (Viglietto 等人, *Nat Med.* 8: 1145 (2002))。因此，於一方面，式 (I) 化合物可用於治療激素依賴性癌症，譬如乳房與前列腺癌症，以逆轉此等癌症中使用習用抗癌劑所常見之激素抗藥性。

在血液學癌症中，譬如慢性骨髓性白血病 (CML)，染色體移位作用係負責構成上經活化之 BCR-Abl 酪胺酸激酶。受折磨之病患係對愛馬汀尼伯 (imatinib)，一種小分子酪胺酸激酶抑制劑，具回應性，此係為抑制 Abl 激酶活性之結果。但是，許多患有已進展階段疾病之病患，係於最初會回應愛馬汀尼伯，但稍後由於 Abl 激酶功能部位中之賦予抗藥性突變型所致，而隨後復發。活體外研究已証實 BCR-Abl 係採用 Ras-Raf 激酶途徑以誘出其作用。此外，在相同途徑中抑制超過一種激酶，係提供額外保護，以抵抗賦予抗藥性之突變。因此，於本發明之另一方面，式 (I) 化合物係併用至少一種其他藥劑，譬如 Gleevec[®]，以治療血液學癌症，譬如慢

性骨髓性白血病(CML)，以逆轉或防止對至少一種其他藥劑之抗藥性。

由於PI3K/Akt途徑之活化作用會驅動細胞存活率，故該途徑之抑制，且併用會在癌細胞中驅動細胞凋零之療法，包括放射療法與化學療法，將造成經改良之回應(Ghobrial等人, *Ca Cancer J. Clin* 55: 178-194 (2005))。以下述作為實例，PI3激酶抑制劑與碳氫胺鉑之組合係証實在活體外增生與細胞凋零檢測兩者中之增效作用，以及在卵巢癌之異種移植模式中之活體內腫瘤功效(Westfall與Skinner, *Mol. Cancer Ther* 4: 1764-1771 (2005))。

除了癌症與增生疾病以外，有正在累積之証據指出種類1A與1B PI3激酶之抑制劑係於治療上可用於其他疾病領域中。抑制p110 β ，其為PIK3CB基因之PI3K異構重組產物，已被証實係涉及切變所引致之血小板活化作用(Jackson等人, *Nature Medicine* 11: 507-514 (2005))。因此，會抑制p110 β 之PI3K抑制劑可作為單一藥劑使用，或併用抗血栓形成療法。異構重組物p110 β ，其為PIK3CD基因之產物，係在B細胞功能與分化(Clayton等人, *J. Exp. Med.* 196: 753-763 (2002))、T細胞依賴性與獨立抗原回應(Jou等人, *Mol. Cell. Biol.* 22: 8580-8590 (2002))及肥大細胞分化(Ali等人, *Nature* 431: 1007-1011 (2004))中為重要的。因此，預期p110 β -抑制劑可用於治療B-細胞所驅動之自身免疫疾病與氣喘。最後，抑制p110 β ，其為PI3KCG基因之異構重組產物，會造成降低之T而非B細胞回應(Reif等人, *J. Immunol.* 173: 2236-2240 (2004))，且其抑制証實在自身

免疫疾病之動物模式中之功效 (Camps 等人, *Nature Medicine* 11 : 936-943 (2005), Barber 等人, *Nature Medicine* 11 : 933-935 (2005))。

本發明係提供醫藥組合物，其包含至少一種 PI3K 抑制劑化合物 (例如式 (I)-(III) 化合物)，伴隨著適用於投予人類或動物病患之藥學上可接受載劑，無論是單獨或與其他抗癌劑一起。

於一項具體實施例中，本發明係提供治療患有細胞增生疾病譬如癌症之人類或動物病患之方法。本發明係提供治療需要此種治療之人類或動物病患之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之 PI3K 抑制劑化合物 (例如式 (I)-(III) 化合物)，無論是單獨或與其他抗癌劑合併。

特定言之，組合物係無論是一起調配成組合治療劑，或個別地投予。與本發明一起使用之抗癌劑係包括但不限於一或多種下文所列示者：

A. 激酶抑制劑

搭配本發明組合物作為抗癌劑使用之激酶抑制劑，係包括表皮生長因子受體 (EGFR) 激酶之抑制劑，譬如小分子喹唑啉類，例如吉非汀尼伯 (gefitinib) (US 5457105, US 5616582 及 US 5770599)、ZD-6474 (WO 01/32651)、婀羅提尼伯 (erlotinib) (Tarceva[®], US 5,747,498 與 WO 96/30347) 及拉巴提尼伯 (lapatinib) (US 6,727,256 與 WO 02/02552)；血管內皮生長因子受體 (VEGFR) 激酶抑制劑，包括 SU-11248 (WO 01/60814)、SU 5416 (US 5,883,113 與 WO 99/61422)、SU 6668 (US 5,883,113 與 WO 99/61422)、CHIR-258

(US 6,605,617 與 US 6,774,237)、維塔拉尼伯 (vatalanib) 或 PTK-787 (US 6,258,812)、VEGF-Trap (WO 02/57423)、B43-金雀異黃素 (WO-09606116)、吩瑞亭奈德 (fenretinide) (視黃酸對-羥苯基胺) (US 4,323,581)、IM-862 (WO 02/62826)、貝發西馬伯 (bevacizumab) 或 Avastin[®] (WO 94/10202)、KRN-951、3-[5-(甲磺醯基六氫吡啶甲基)-吡啶基]-喹啉酮、AG-13736 與 AG-13925、吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三吡啶類、ZK-304709、Veglin[®]、VMDA-3601、EG-004、CEP-701 (US 5,621,100)、Cand5 (WO 04/09769)；Erb2 酪胺酸激酶抑制劑，譬如柏圖祖馬伯 (pertuzumab) (WO 01/00245)、搓史圖諸馬伯 (trastuzumab) 及利圖西馬伯 (rituximab)；Akt 蛋白質激酶抑制劑，譬如 RX-0201；蛋白質激酶 C (PKC) 抑制劑，譬如 LY-317615 (WO 95/17182) 與培利弗辛 (perifosine) (US 2003171303)；Raf/Map/MEK/Ras 激酶抑制劑，包括索拉非尼伯 (sorafenib) (BAY 43-9006)、ARQ-350RP、LErafAON、BMS-354825 AMG-548 及其他揭示於 WO 03/82272 中者；成纖維細胞生長因子受體 (FGFR) 激酶抑制劑；細胞依賴性激酶 (CDK) 抑制劑，包括 CYC-202 或 羅斯可維汀 (roscovitine) (WO 97/20842 與 WO 99/02162)；血小板所衍生之生長因子受體 (PGFR) 激酶抑制劑，譬如 CHIR-258、3G3 mAb、AG-13736、SU-11248 及 SU6668；及 Bcr-Abl 激酶抑制劑與融合蛋白質，譬如 STI-571 或 Gleevec[®] (愛馬汀尼伯 (imatinib))。

B. 抗雌激素劑

搭配本發明組合物，供使用於抗癌療法中之雌激素為標的之藥劑，係包括選擇性雌激素受體調劑 (SERM)，包括

他摩西吩 (tamoxifen)、托里米吩 (toremifene)、瑞洛西吩 (raloxifene)；芳香酶抑制劑，包括 Arimidex[®] 或安那史唑 (anastrozole)；雌激素受體向下調節劑 (ERD)，包括 Faslodex[®] 或弗爾威斯傳 (fulvestrant)。

C. 抗雄性激素劑

搭配本發明組合物，供使用於抗癌療法中之雄激素為標的之藥劑係包括弗如醯胺 (flutamide)、二卡如醯胺 (bicalutamide)、菲那史替來 (finasteride)、胺基導眠能 (aminoglutethamide)、酮康唑 (ketoconazole) 及皮質類固醇。

D. 其他抑制劑

搭配本發明組合物作為抗癌劑使用之其他抑制劑，係包括蛋白質法呢基轉移酶抑制劑，包括替皮法尼伯 (tipifarnib) 或 R-115777 (US 2003134846 與 WO 97/21701)、BMS-214662、AZD-3409 及 FTI-277；拓樸異構酶抑制劑，包括莫巴酮 (merbarone) 與二氟莫提肯 (diflomotecan) (BN-80915)；有絲分裂激動素紡錘體蛋白質 (KSP) 抑制劑，包括 SB-743921 與 MKI-833；蛋白酶調劑，譬如博替左米 (bortezomib) 或 Velcade[®] (US 5,780,454)、XL-784；及環氧化酶 2 (COX-2) 抑制劑，包括非類固醇消炎藥物 I (NSAID)。

E. 癌症化學治療藥物

搭配本發明組合物作為抗癌劑使用之特定癌症化學治療劑係包括安那史唑 (anastrozole) (Arimidex[®])、二卡如醯胺 (bicalutamide) (Casodex[®])、博來霉素硫酸鹽 (Blenoxane[®])、白血福恩 (busulfan) (Myleran[®])、白血福恩注射劑 (Busulfex[®])、卡配

西塔賓 (capecitabine) (Xeloda[®])、N4-戊氧羰基-5-去氧-5-氟基胞嘧啶核苷、碳氮胺鉑 (Paraplatin[®])、亞硝基脲氮芥 (BiCNU[®])、苯丁酸氮芥 (chlorambucil) (Leukeran[®])、順氮胺鉑 (Platinol[®])、克拉利賓 (cladribine) (Leustatin[®])、環磷醯胺 (Cytosan[®] 或 Neosar[®])、阿糖胞苷、阿拉伯糖胞苷 (Cytosar-U[®])、阿糖胞苷微脂粒注射劑 (DepoCyt[®])、氮烯咪胺 (DTIC-Dome[®])、達克汀霉素 (放線菌素 D, Cosmegen)、道諾紅菌素鹽酸鹽 (Cerubidine[®])、道諾紅菌素檸檬酸鹽微脂粒注射劑 (DaunoXome[®])、地塞米松、多謝他索 (docetaxel) (Taxotere[®], US 2004073044)、多克索紅菌素鹽酸鹽 (Adriamycin[®], Rubex[®])、衣托糖苷 (etoposide) (Vepesid[®])、弗達拉賓 (fludarabine) 磷酸鹽 (Fludara[®])、5-氟尿嘧啶 (Acrucil[®], Efudex[®])、弗如醯胺 (flutamide) (Eulexin[®])、帖札西賓 (tezacitibine)、真西塔賓 (Gemcitabine) (二氟去氧西替定 (citidine))、羥基脲 (Hydrea[®])、依達紅菌素 (Idamycin[®])、依發斯醯胺 (ifosfamide) (IFEX[®])、伊利諾提肯 (irinotecan) (Camptosar[®])、L-天冬醯胺酶 (ELSPAR[®])、甲醯四氫葉酸鈣、苯丙胺酸氮芥 (Alkeran[®])、6-巯基嘌呤 (Purinethol[®])、胺甲喋呤 (Folex[®])、絲裂黃酮 (mitoxantrone) (Novantrone[®])、米若塔革 (mylotarg)、培克里他索 (paclitaxel) (Taxol[®])、風尼克斯 (phoenix) (Yttrium90/MX-DTPA)、戊托制菌素 (pentostatin)、具有亞硝基脲氮芥植入物之波利菲普散 (polifeprosan) 20 (Gliadel[®])、他摩西吩 (tamoxifen) 檸檬酸鹽 (Nolvadex[®])、天尼苷 (teniposide) (Vumon[®])、6-硫基鳥嘌呤、噻替哌 (thiotepa)、提拉巴胺 (tirapazamine) (Tirazone[®])、供注射用之拓波提肯 (topotecan) 鹽酸鹽 (Hycamptin[®])、長春花鹼 (Velban[®])、

長春新鹼 (Oncovin[®]) 及威諾賓 (vinorelbine) (Navelbine[®])。

F. 烷基化劑

搭配本發明組合物使用於抗癌治療劑之烷基化劑，係包括 VNP-40101M 或可洛瑞提吡 (cloretizine)、草酸鉑 (US 4,169,846, WO 03/24978 及 WO 03/04505)、葡磷醯胺 (glufosfamide)、馬弗斯醯胺 (mafosfamide)、依托波磷 (etopophos)(US 5,041,424)、潑尼氮芥 (prednimustine)；瑞歐蘇凡 (treosulfan)；白血福恩 (busulfan)；衣洛弗凡 (irofluven)(醯基弗烯)；泛可洛美汀 (penclomedine)；吡唑并吡啶 (PD-115934)；O6-苄基鳥嘌呤；得西塔賓 (decitabine) (5-氮-2-去氧胞苷)；布洛史塔利辛 (brostallicin)；絲裂霉素 C (MitoExtra)；TLK-286 (Telcyta[®])；天莫洛醯胺 (temozolomide)；左貝克提定 (trabectedin) (US 5,478,932)；AP-5280 (順氣胺鉑之鉑酸鹽配方)；甲基絲裂霉素；及可利拉再 (clearazide)(美可瑞沙胺 (meclorethamine))。

G. 螯合劑

搭配本發明組合物使用於抗癌治療劑之螯合劑，係包括四硫基鉬酸鹽 (WO 01/60814)；RP-697；嵌合 T84.66 (cT84.66)；釷磷維謝 (gadofosveset)(Vasovist[®])；去鐵胺；及博來霉素，視情況併用電擊穿孔 (EPT)。

H. 生物回應改變劑

搭配本發明組合物使用於抗癌治療劑之生物回應改變劑，譬如免疫調劑劑，係包括其星形孢素與大環類似物，包括 UCN-01、CEP-701 及米多星孢素 (參閱 WO 02/30941, WO 97/07081, WO 89/07105, US 5,621,100, WO 93/07153, WO 01/04125, WO

02/30941, WO 93/08809, WO 94/06799, WO 00/27422, WO 96/13506 及 WO 88/07045); 角鯊胺 (WO 01/79255); DA-9601 (WO 98/04541 與 US 6,025,387); 阿連圖馬伯 (alemtuzumab); 干擾素 (例如 IFN-a, IFN-b 等); 間白血球活素, 特別是 IL-2 或阿迪斯白血球素 (aldesleukin), 以及 IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12, 及其具有大於天然人類順序 70% 之胺基酸順序之活性生物學變型; 阿催塔胺 (altretamine) (Hexalen[®]); SU 101 或列弗諾醯胺 (leflunomide) (WO 04/06834 與 US 6,331,555); 咪唑并喹啉, 譬如瑞西奎莫得 (resiquimod) 與依米奎莫得 (imiquimod) (US 4,689,338, 5,389,640, 5,268,376, 4,929,624, 5,266,575, 5,352,784, 5,494,916, 5,482,936, 5,346,905, 5,395,937, 5,238,944 及 5,525,612); 及 SMIP, 包括苯并氮唑類、蔥醌類、縮胺基硫脲類及色唎啉類 (WO 04/87153, WO04/64759 及 WO 04/60308)。

I. 癌症疫苗:

搭配本發明組合物使用之抗癌疫苗係包括 Avicine[®] (Tetrahedron Letters 26, 1974 2269-70); 歐瑞加馬伯 (oregovomab) (OvaRex[®]); Theratope[®] (STn-KLH); 黑色素瘤疫苗; GI-4000 系列 (GI-4014, GI-4015 及 GI-4016), 其係針對 Ras 蛋白質中之五種突變型; GlioVax-1; MelaVax; Advexin[®] 或 INGN-201 (WO 95/12660); 使 HPV-16 E7 編碼之 Sig/E7/LAMP-1; MAGE-3 疫苗或 M3TK (WO 94/05304); HER-2VAX; ACTIVE, 其會刺激對腫瘤專一之 T-細胞; GM-CSF 癌症疫苗; 及以單核細胞增生利斯特氏菌為基礎之疫苗。

J. 反有意義療法：

搭配本發明組合物使用之抗癌劑亦包括反有意義組合物，譬如 AEG-35156 (GEM-640)；AP-12009 與 AP-11014 (TGF- β 2-專一反有意義寡核苷酸)；AVI-4126；AVI-4557；AVI-4472；歐利莫森 (oblimersen) (Genasense[®])；JFS2；阿普林卡申 (aprinocarsen) (WO 97/29780)；GTI-2040 (R2 核糖核苷酸還原酶 mRNA 反有意義寡聚物) (WO 98/05769)；GTI-2501 (WO 98/05769)；經微脂粒包覆之 c-Raf 反有意義寡去氧核苷酸 (LErafAON) (WO 98/43095)；及 Sirna-027 (以 VEGFR-1 mRNA 為標的之 RNAi 為基礎之治療劑)。

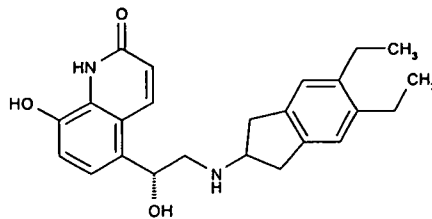
亦可將本發明化合物與枝氣管擴張或抗組織胺藥物合併在醫藥組合物中。此種枝氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗蠅蕈鹼劑，特別是溴化依普拉嗒品 (ipratropium bromide)、溴化奧克西嗒品 (oxitropium bromide) 及溴化提歐多平 (tiotropium bromide)，與 β -腎上腺素受體催動劑，譬如羥甲第三丁腎上腺素 (salbutamol)、間羥第三丁腎上腺素 (terbutaline)、沙美特醇 (salmeterol) 及尤其是弗莫特醇 (formoterol)。共治療抗組織胺藥物包括西替利啉 (cetirizine) 鹽酸鹽、克列馬斯汀 (clemastine) 反丁烯二酸鹽、異丙啉 (promethazine)、羅拉他汀 (loratadin)、迪羅拉塔定 (desloratadine) 苯海拉明 (diphenhydramine) 及非克索吩拿定 (fexofenadine) 鹽酸鹽。

本發明之藥劑於抑制炎症症狀上(例如在炎症氣道疾病上)之有效性，可在氣道發炎或其他炎症症狀之動物模式例如老鼠或大白鼠模式中被証實，例如由 Szarka 等人，*J. Immunol. Methods* (1997) 202：49-57；Renzi 等人，*Am. Rev. Respir. Dis.*

(1993) 148 : 932-939 ; Tsuyuki 等人 , *J. Clin. Invest.* (1995) 96 : 2924-2931 ; 及 Cernadas 等人 (1999) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20 : 1-8 所述者。

本發明之藥劑亦可作為共治療劑，與其他藥物合併使用，譬如消炎、枝氣管擴張或抗組織胺藥物，特別是在治療阻塞或炎性氣道疾病上，譬如前文所提及者，例如作為此種藥物之治療活性之強化劑，或作為降低此種藥物所需要服藥量或潛在副作用之一種方式。本發明之藥劑可與另一種藥物混合在固定醫藥組合物中，或其可於另一種藥物之前、與其同時或於其後個別地投藥。因此，本發明係包括如前述之本發明藥劑與消炎、枝氣管擴張或抗組織胺藥物之組合，該本發明藥劑與該藥物係在相同或不同醫藥組合物中。此種消炎藥物包括類固醇，特別是皮質糖類固醇，譬如布蝶松化物、貝可美塞松 (beclamethasone)、福路替卡松 (fluticasone)、西列松奈得 (ciclesonide) 或莫美塔松 (mometasone)，LTB₄ 拮抗劑，譬如在 US5451700 中所述者，LTD₄ 拮抗劑，譬如蒙帖路卡斯特 (montelukast) 與雜呔路卡斯特 (zafirlukast)，多巴胺受體催動劑，譬如卡伯哥林 (cabergoline)、溴麥角環肽、羅賓尼羅 (ropinirole) 及 4-羥基 -7-[2-[[2-[[3-(2-苯基乙氧基)丙基]-磺醯基]乙基]-胺基]乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮與其藥學上可接受之鹽 (其鹽酸鹽為 Viozan[®]-AstraZeneca)，及 PDE4 抑制劑，譬如 Ariflo[®] (GlaxoSmith Kline)、洛弗拉斯特 (Roflumilast) (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、阿洛非林 (Arofylline) (Almirall Prodesfarma) 及

PD189659 (Parke-Davis)。此種枝氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗蠅蕈鹼劑，特別是溴化依普拉嗒品 (ipratropium bromide)、溴化奧克西嗒品 (oxitropium bromide) 及溴化提歐多平 (tiotropium bromide)，與 β -2 腎上腺素受體催動劑，譬如羥甲第三丁腎上腺素 (salbutamol)、間羥第三丁腎上腺素 (terbutaline)、沙美特醇 (salmeterol) 及尤其是弗莫特醇 (formoterol) 與其藥學上可接受之鹽，以及 PCT 國際專利公報案號 WO 00/75114 之式 I 化合物 (呈自由態或鹽或溶劑合物形式)，該文件係併於本文供參考，較佳為其實例之化合物，尤其是下式化合物



及其藥學上可接受之鹽。共治療抗組織胺藥物包括西替利啉 (cetirizine) 鹽酸鹽、乙醯胺吩 (acetaminophen)、克列馬斯汀 (clemastine) 反丁烯二酸鹽、異丙啉 (promethazine)、若拉提定 (loratidine)、地斯若拉提定 (desloratidine)、苯海拉明 (diphenhydramine) 及非克索吩拿定 (fexofenadine) 鹽酸鹽。本發明之藥劑與類固醇、 β -2 催動劑、PDE4 抑制劑或 LTD4 拮抗劑之組合，可用於例如治療 COPD 或特別是氣喘。本發明之藥劑與抗膽鹼能或抗蠅蕈鹼劑、PDE4 抑制劑、多巴胺受體催動劑或 LTB4 拮抗劑之組合，可用於例如治療氣喘或特別是 COPD。

本發明藥劑與消炎藥物之其他可使用組合，係為具有化學細胞活素受體之拮抗劑者，該受體例如 CCR-1、CCR-2、

CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 及 CCR10，CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，特別是 CCR-5 拮抗劑，譬如 Schering-Plough 拮抗劑 SC-351125、SCH-55700 及 SCH-D，Takeda 拮抗劑，譬如氯化 N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-咪喃-4-胺 (TAK-770)，及描述於 US 6166037 (特別是請求項 18 與 19)、WO 00/66558 (特別是請求項 8) 及 WO 00/66559 (特別是請求項 9) 中之 CCR-5 拮抗劑。

本發明化合物亦可在醫藥組合物中併用可用於治療溶解血栓疾病、心臟疾病、中風等之化合物(例如阿斯匹靈、鏈激酶、組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、尿激酶、抗凝血劑、破壞血小板藥物(例如 PLAVIX；克羅匹多葛瑞(clopidogrel)酸性硫酸鹽)、制菌素(例如 LIPITOR 或阿托瓦制菌素(Atorvastatin)鈣)、ZOCOR (辛伐制菌素(Simvastatin))、CRESTOR (洛蘇伐制菌素(Rosuvastatin))等)、 β 阻斷劑(例如胺鹽心安(Atenolol))、NORVASC (胺若地平(amlodipine)苯磺酸鹽)及 ACE 抑制劑(例如利辛諾普利(lisinopril))。

本發明化合物亦可在醫藥組合物中併用一些化合物，其可用於抗高血壓劑之治療，譬如 ACE 抑制劑，脂質降低劑，譬如制菌素、LIPITOR (阿托瓦制菌素(Atorvastatin)鈣)，鈣通道阻斷劑，譬如 NORVASC (胺若地平(amlodipine)苯磺酸鹽)。本發明化合物亦可與纖維酸酯、 β -阻斷劑、NEPI 抑制劑、血管收縮素-2 受體拮抗劑及血小板聚集抑制劑合併使用。

關於治療炎性疾病，包括風濕性關節炎，本發明化合物

可併用一些藥劑，譬如 TNF- α 抑制劑，譬如抗-TNF- α 單株抗體（譬如瑞米卡得 (REMICADE), CDP-870) 與 D2E7 (HUMIRA) 及 TNF 受體免疫球蛋白融合分子（譬如恩布瑞爾 (ENBREL)），IL-1 抑制劑，受體拮抗劑或可溶性 IL-1R α （例如 KINERET 或 ICE 抑制劑），非類固醇消炎劑 (NSAID)，吡氧胺 (piroxicam)、二可吩拿克 (diclofenac)、那丙新 (naproxen)、氟雙丙吩、菲諾丙吩 (fenoprofen)、酮基丙吩 (ketoprofen)、異丁苯丙酸 (ibuprofen)，滅酸酯類，甲滅酸、吲哚美薩辛 (indomethacin)、沙林達克 (sulindac)、炎爽痛 (apazone)，吡唑啉類，苯基保泰松 (phenylbutazone)，阿斯匹靈，COX-2 抑制劑（譬如些利卜瑞斯 (CELEBREX) (塞拉庫西比 (celecoxib))、PREXIGE (魯米庫西比 (lumiracoxib)))，金屬蛋白酶抑制劑（較佳為 MMP-13 選擇性抑制劑）、p2x7 抑制劑、 $\alpha 2 \delta$ 抑制劑、NEUROTIN、普瑞加巴林 (pregabalin)、低劑量胺甲喋呤、列弗諾醯胺 (leflunomide)、羥基氯喹 (chloroquine)、d-青霉胺、歐蘭諾吩 (auranofin) 或非經腸或口服金。

本發明化合物亦可與現有治療劑合併用於治療骨關節炎。欲被使用於組合中之適當藥劑包括標準非類固醇消炎劑（後文 NSAID），譬如吡氧胺 (piroxicam)、二可吩拿克 (diclofenac)，丙酸類，譬如那丙新 (naproxen)、氟雙丙吩、菲諾丙吩 (fenoprofen)、酮基丙吩 (ketoprofen) 及異丁苯丙酸 (ibuprofen)，滅酸酯類，譬如甲滅酸、吲哚美薩辛 (indomethacin)、沙林達克 (sulindac)、炎爽痛 (apazone)，吡唑啉類，譬如苯基保泰松 (phenylbutazone)，柳酸鹽類，譬如阿斯

匹靈，COX-2 抑制劑，譬如塞拉庫西比 (celecoxib)、維德庫西比 (valdecoxib)、魯米庫西比 (lumiracoxib) 及依托庫西比 (etoricoxib)，止痛劑與關節內治療劑，譬如皮質類固醇，及玻尿酸，譬如玻尿酸干 (hyalgan) 與新維斯克 (synvisc)。

本發明化合物亦可與抗病毒劑合併使用，譬如維拉西普特 (Viracept)、AZT、阿環維爾 (acyclovir) 與發西環維爾 (famciclovir)，及防腐化合物，譬如威仁特 (Valant)。

本發明化合物亦可與 CNS 藥劑合併使用，譬如抗抑鬱劑 (色他林 (sertraline))、抗巴金森氏病藥物 (譬如地普瑞尼 (deprenyl)、L-dopa、瑞奎伯 (Requip)、米拉佩斯 (Mirapex)，MAOB 抑制劑，譬如些列精 (selegine) 與瑞沙吉林 (rasagiline)，comP 抑制劑，譬如塔斯馬 (Tasmar)，A-2 抑制劑、多巴胺再攝取抑制劑、NMDA 拮抗劑、菸鹼催動劑、多巴胺催動劑及神經元氧化氮合成酶之抑制劑)，及抗阿耳滋海默氏病藥物，譬如多泉佩吉 (donepezil)、塔克林 (tacrine)、 $\alpha 2 \delta$ 抑制劑、NEUROTIN、普瑞加巴林 (pregabalin)、COX-2 抑制劑、丙戊非林 (propentofylline) 或美脆風泉特 (metryfonate)。

本發明化合物亦可與骨質疏鬆症劑合併使用，譬如約維斯塔 (EVISTA) (瑞洛西吩 (raloxifene) 鹽酸鹽)、卓洛西吩 (droloxifene)、拉索西吩 (lasofoxifene) 或發索美斯 (fosomax)，及免疫壓抑劑，譬如 FK-506 與雷帕霉素。

於本發明之另一方面，係提供包含一或多種本發明化合物之套件。代表性套件包含本發明之 PI3K 抑制劑化合物 (例如式 (I)-(III) 化合物) 與包裝插圖或其他標籤，包括關於藉由

投予PI3K抑制量之化合物以治療細胞增生疾病之指示。

提供下述定義，以更良好地瞭解本發明。

"烷基"係指未含有雜原子之烷基。因此，該措辭包括直鏈烷基，譬如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一基、十二基等。該措辭亦包括直鏈烷基之分枝鏈異構物，包括但不限於下述，其係以實例方式提供： $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 及其他。因此，措辭"烷基"包括一級烷基、二級烷基及三級烷基。較佳烷基包括直鏈與分枝鏈烷基，具有1至12個碳原子或1至6個碳原子。

"次烷基"係指如上述關於"烷基"之相同殘基，但具有兩個連接點。舉例之次烷基包括次乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、次丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、二甲基次丙基($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$)及環己基次丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$)。

"烯基"係指直鏈、分枝狀或環狀基團，從2至約20個碳原子，譬如關於如上文定義之烷基所描述者，惟具有一或多個碳-碳雙鍵。實例包括但不限於特別是乙烯基、

-CH=C(H)(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=C(H)₂、
-C(CH₃)=C(H)(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、環己烯基、環戊烯基、
環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基及己二烯基。較佳烯基
包括直鏈與分枝狀烯基，及環狀烯基，具有2至12個碳原子
或2至6個碳原子。

"炔基"係指直鏈、分枝狀或環狀基團，從2至約20個碳
原子，譬如關於如上文定義之烷基所描述者，惟具有一或
多個碳-碳參鍵。實例包括但不限於特別是-C≡C(H)、
-C≡C(CH₃)、-C≡C(CH₂CH₃)、-C(H)₂C≡C(H)、-C(H)₂C≡C(CH₃)
及-C(H)₂C≡C(CH₂CH₃)。較佳炔基包括直鏈與分枝狀炔基，
具有2至12個碳原子或2至6個碳原子。

烷基、烯基及炔基可經取代。"經取代之烷基"係指如上
文定義之烷基，其中一或多個對碳或氫之鍵結係被對非氫
與非碳原子之鍵結置換，譬如但不限於鹵原子，譬如F、
Cl、Br及I；在一些基團中之氧原子，譬如羥基、烷氧基、
芳氧基及酯基；在一些基團中之硫原子，譬如硫醇基、烷
基與芳基硫化物基團、砒基、磺醯基及亞砒基；在一些基
團中之氮原子，譬如胺類、醯胺類、烷基胺類、二烷基胺
類、芳基胺類、烷基芳基胺類、二芳基胺類、N-氧化物、
醯亞胺類及烯胺類；在一些基團中之矽原子，譬如在三烷
基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基及三芳
基矽烷基中；及在各種其他基團中之其他雜原子。經取代
之烷基亦包括其中一或多個對碳或氫原子之鍵結係被對雜
原子之較高階鍵結(例如雙-或參-鍵)置換之基團，譬如在

酮基、羰基、羧基及酯基中之氧；在一些基團中之氮，譬如亞胺類、肱類、脞類及脞類。經取代之烷基進一步包括其中一或多個對碳或氫原子之鍵結係被對芳基、雜芳基、雜環基或環烷基之鍵結置換之烷基。較佳經取代之烷基包括特別是其中一或多個對碳或氫原子之鍵結係被一或多個對氟基、氯基或溴基之鍵結置換之烷基。另一種較佳經取代之烷基為三氟甲基，及其他含有三氟甲基之烷基。其他較佳經取代之烷基包括其中一或多個對碳或氫原子之鍵結係被對氧原子之鍵結所置換者，以致該經取代之烷基含有羥基、烷氧基或芳氧基。其他較佳經取代之烷基包括以下烷基，其具有胺或經取代或未經取代之烷基胺、二烷基胺、芳基胺、(烷基)(芳基)胺、二芳基胺、雜環基胺、二雜環基胺、(烷基)(雜環基)胺或(芳基)(雜環基)胺基。又其他較佳經取代之烷基包括其中一或多個對碳或氫原子之鍵結係被對芳基、雜芳基、雜環基或環烷基之鍵結所置換者。經取代烷基之實例為： $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。經取代烷基之取代基實例為： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、鹵基。

"經取代之烯基"具有關於烯基之相同意義，就像經取代

之烷基所具有關於未經取代烷基之情況。經取代之烯基包括以下烯基，其中非碳或非氫原子係結合至經雙重結合至另一個碳之碳，與其中非碳或非氫原子之一係結合至未涉及對另一個碳之雙鍵之碳者。

"經取代之炔基"具有關於炔基之相同意義，就像經取代之烷基所具有關於未經取代烷基之情況。經取代之炔基包括以下炔基，其中非碳或非氫原子係結合至經三重結合至另一個碳之碳，與其中非碳或非氫原子係結合至未涉及對另一個碳之參鍵之碳者。

"烷氧基"係指 $RO-$ ，其中 R 為烷基。烷氧基之代表性實例包括甲氧基、乙氧基、第三-丁氧基、三氟甲氧基等。

"鹵素"或"鹵基"係指氯基、溴基、氟基及碘基。"鹵烷基"一詞係指被一或多個鹵原子取代之烷基。"鹵烷氧基"一詞係指被一或多個鹵原子取代之烷氧基。

"胺基"於本文中係指基團 $-NH_2$ 。"烷胺基"一詞於本文中係指基團 $-NRR'$ ，其中 R 為烷基，且 R' 為氫或烷基。"芳胺基"一詞於本文中係指基團 $-NRR'$ ，其中 R 為芳基，且 R' 為氫、烷基或芳基。"芳烷胺基"一詞於本文中係指基團 $-NRR'$ ，其中 R 為芳烷基，且 R' 為氫、烷基、芳基或芳烷基。

"烷氧烷基"係指基團 $-alk_1-O-alk_2$ ，其中 alk_1 為烷基或烯基，且 alk_2 為烷基或烯基。"芳氧基烷基"一詞係指基團-烷基 O -芳基。"芳烷氧基烷基"一詞係指基團-次烷基 O -芳烷基。

"烷氧烷基胺基"於本文中係指基團 $-NR-(\text{烷氧烷基})$ ，其中

R 典型上為氫、芳烷基或烷基。

"胺基羰基"於本文中係指基團 $-C(O)-NH_2$ 。"經取代之胺基羰基"於本文中係指基團 $-C(O)-NRR'$ ，其中 R 為烷基，且 R' 為氫或烷基。"芳胺基羰基"一詞於本文中係指基團 $-C(O)-NRR'$ ，其中 R 為芳基，且 R' 為氫、烷基或芳基。"芳烷胺基羰基"於本文中係指基團 $-C(O)-NRR'$ ，其中 R 為芳烷基，且 R' 為氫、烷基、芳基或芳烷基。

"胺基磺醯基"於本文中係指基團 $-S(O)_2-NH_2$ 。"經取代之胺基磺醯基"於本文中係指基團 $-S(O)_2-NRR'$ ，其中 R 為烷基，且 R' 為氫或烷基。"芳烷胺基磺醯基芳基"一詞於本文中係指基團-芳基- $-S(O)_2-NH$ -芳烷基。

"羰基"係指二價基團 $-C(O)-$ 。

"羰基氧基"係一般性地指基團 $-C(O)-O$ 。此種基團包括酯類， $-C(O)-O-R$ ，其中 R 為烷基環烷基、芳基或芳烷基。"羰基氧基環烷基"一詞於本文中係一般性地指"羰基氧基碳環烷基"與"羰基氧基雜環烷基"兩者，意即其中 R 個別為碳環烷基或雜環烷基。"芳基羰基氧基"一詞於本文中係指基團 $-C(O)-O$ -芳基，其中芳基為單-或多環狀碳環芳基或雜環芳基。"芳烷基羰基氧基"一詞於本文中係指基團 $-C(O)-O$ -芳烷基。

"磺醯基"於本文中係指基團 $-SO_2-$ 。"烷基磺醯基"係指結構 $-SO_2R-$ 之經取代磺醯基，其中 R 為烷基。於本發明化合物中所採用之烷基磺醯基典型上為烷基磺醯基，在其主鏈結構中具有 1 至 6 個碳原子。因此，於本發明化合物中所採用

之典型烷基磺醯基係包括例如甲磺醯基(意即其中R為甲基)、乙基磺醯基(意即其中R為乙基)、丙基磺醯基(意即其中R為丙基)等。"芳基磺醯基"一詞於本文中係指基團 $-\text{SO}_2-$ 芳基。"芳烷基磺醯基"一詞於本文中係指基團 $-\text{SO}_2-$ 芳烷基。"磺醯胺基"一詞於本文中係指 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。

"羧基胺基"係指二價基團 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ，其中羧基胺基之醯胺氮之氮原子可被烷基、芳基或芳烷基置換。此種基團包括部份基團，譬如胺基甲酸酯類 $(-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R})$ 與醯胺類 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ ，其中R為直鏈或分枝鏈烷基、環烷基或芳基或芳烷基。"烷基羧基胺基"一詞係指烷基羧基胺基，其中R為烷基，在其主鏈結構中具有1至約6個碳原子。"芳基羧基胺基"一詞係指 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ ，其中R為芳基。同樣地，"芳烷基羧基胺基"一詞係指羧基胺基，其中R為芳烷基。

"胍并"或"胍基"係指衍生自胍 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 之部份基團。此種部份基團包括在帶有形式雙鍵之氮原子上(胍之"2"-位置，例如二胺亞甲胺基， $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}=\text{NH}-$)結合者，與在帶有形式單鍵之任一個氮原子上(胍之"1-"及/或"3"-位置，例如 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$)結合者。在任何氮上之氮原子可被適當取代基譬如烷基、芳基或芳烷基置換。

"甲脒基"係指部份基團 $\text{R}-\text{C}(=\text{N})-\text{NR}'-$ (此基團係在" N^1 "氮上)與 $\text{R}(\text{NR}')\text{C}=\text{N}-$ (此基團係在" N^2 "氮上)，其中R與R'可為氫、烷基、芳基或芳烷基。

"環烷基"係指單-或多環狀、雜環族或碳環族烷基取代基。代表性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、

環庚基及環辛基，與此種環係被如上文定義之直鏈與分枝鏈烷基取代。典型環烷基取代基具有3至8個主鏈(意即環)原子，其中各主鏈原子係為無論是碳或雜原子。"雜環烷基"一詞於本文中係指環烷基取代基，其在環結構中具有1至5個，而更典型上為1至4個雜原子。於本發明化合物中所採用之適當雜原子為氮、氧及硫。代表性雜環烷基部份基團包括例如嗎福啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基等。碳環烷基為環烷基，其中所有環原子均為碳。當伴隨著環烷基取代基使用時，"多環狀"一詞於本文中係指稠合與非稠合烷基環狀結構。

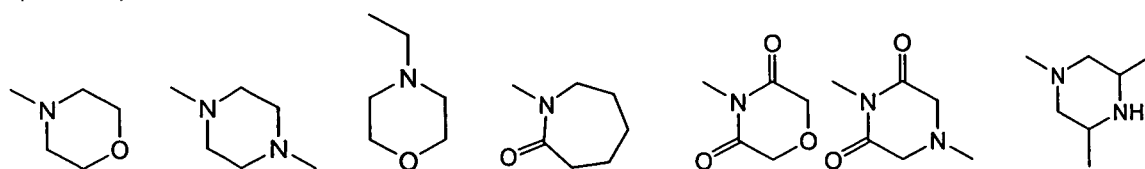
於本文中使用之"經取代雜環"、"雜環族基團"、"雜環"或"雜環基"係指任何3-或4-員環，含有選自氮、氧及硫之雜原子，或5-或6-員環，含有一至三個選自包括氮、氧或硫之雜原子；其中5-員環具有0-2個雙鍵，而6-員環具有0-3個雙鍵；其中氮與硫原子可視情況被氧化；其中氮與硫雜原子可視情況被四級化；並包括任何雙環狀基團，其中任何上述雜環係經稠合至苯環或另一個上文所獨立定義之5-或6-員雜環。雜環基之實例包括但不限於：不飽和3-至8-員環，含有1至4個氮原子，譬如但不限於吡咯基、二氫吡啶基、嘧啶基、吡啶基、四唑基(例如1H-四唑基、2H-四唑基)；縮合不飽和雜環族基團，含有1至4個氮原子，譬如但不限於異吲哚基、二氫吲哚基、吲哚基、喹啉基吲哚基；不飽和3-至8-員環，含有1至2個氧原子與1至3個氮原子，譬如但不限於嘔二唑基(例如1,2,4-嘔二唑基、1,3,4-嘔二唑基、1,2,5-

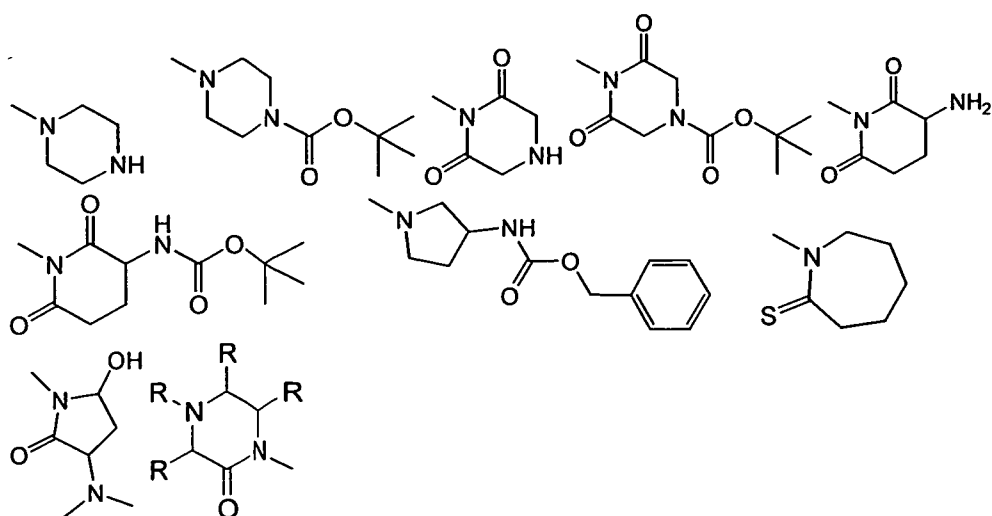
嘔二唑基); 飽和 3- 至 8-員環, 含有 1 至 2 個氧原子與 1 至 3 個氮原子, 譬如但不限於嗎福啉基; 不飽和縮合雜環族基團, 含有 1 至 2 個氧原子與 1 至 3 個氮原子, 例如苯并嘔二唑、苯并嘔吡基(例如 2H-1,4-苯并嘔吡基); 不飽和 3- 至 8-員環, 含有 1 至 3 個硫原子與 1 至 3 個氮原子, 譬如但不限於噻二唑基(例如 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基); 飽和 3- 至 8-員環, 含有 1 至 2 個硫原子與 1 至 3 個氮原子, 譬如但不限於噻唑啉基; 飽和與不飽和 3- 至 8-員環, 含有 1 至 2 個硫原子, 譬如但不限於二氫二噻吩基、二氫二硫酮基、四氫噻吩、四-氫硫代哌喃; 不飽和縮合雜環, 含有 1 至 2 個硫原子與 1 至 3 個氮原子, 譬如但不限於苯并噻二唑基、苯并噻吡基(例如 2H-1,4-苯并噻吡基)、二氫苯并噻吡基(例如 2H-3,4-二氫苯并噻吡基), 不飽和 3- 至 8-員環, 含有氧原子, 譬如但不限於呋喃基; 不飽和縮合雜環, 含有 1 至 2 個氧原子, 譬如苯并二氧伍圓烯基(例如 1,3-苯并二氧伍圓烯基); 不飽和 3- 至 8-員環, 含有一個氧原子與 1 至 2 個硫原子, 譬如但不限於二氫氧噻吩基; 飽和 3- 至 8-員環, 含有 1 至 2 個氧原子與 1 至 2 個硫原子, 譬如 1,4-氧硫陸圓; 不飽和縮合環, 含有 1 至 2 個硫原子, 譬如苯并二噻吩基; 及不飽和縮合雜環, 含有一個氧原子與 1 至 2 個氧原子, 譬如苯并氧噻吩基。較佳雜環包括例如: 二氫七圓烯基、吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、吡唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、咪唑基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、吡啉基、六氫吡啉基、吡吡基、六氫吡吡基、N-甲基六氫吡吡基、一氫

四圓基、N-甲基一氮四圓基、嘓啞基、嗒吡基、嘓啞基、四氫嘓啞基、異嘓啞基、異四氫嘓啞基、嗎福啞基、嘓啞基、嘓啞啞基、異嘓啞基、異嘓啞啞基、吡啞基、嗒啞基、異嗒啞基、苯并咪啞基、苯并嘓啞基、苯并嘓啞基、苯并嘓啞基、咪啞基、嘓吩基、三啞基及苯并嘓吩基。雜環基亦包括上文所描述者，其中在環內之一或多個S原子係雙結合至一或兩個氧原子(亞砜類與砜類)。例如，雜環基包括四氫嘓吩、四氫嘓吩氧化物及四氫嘓吩1,1-二氧化物。較佳雜環基含有5或6個環員。更佳雜環基包括六氫吡啞、1,2,3-三啞、1,2,4-三啞、四啞、硫代嗎福啞、高六氫吡啞、四氫嘓啞-2-酮、四氫吡咯-2-酮、吡啞及四氫咪啞。

雜環族部份基團可為未經取代，或被各種取代基單取代或二取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、酮基(C=O)、烷基亞胺基(RN=，其中R為烷基或烷氧基)、胺基、烷胺基、二烷胺基、醯基胺基烷基、烷氧基、硫代烷氧基、多烷氧基、烷基、環烷基或鹵烷基。"未經取代之雜環基"包括縮合雜環，譬如苯并咪啞基，其不包括具有其他基團譬如烷基或鹵基經結合至環員之一作為化合物之雜環基，譬如2-甲基苯并咪啞基係為經取代之雜環基。

雜環族基團可在不同位置處連接，其將為熟諳有機與醫藥化學技藝者搭配本文之揭示內容所明瞭。





其中R為H或雜環族取代基，如本文中所述。

代表性雜環族包括例如咪唑基、吡啶基、六氫吡啶基、一氮四圓基、噻唑基、呋喃基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基。

"芳基"係指視情況經取代之單環狀與多環狀芳族基團，具有3至14個主鏈碳或雜原子，且包括碳環族芳基與雜環族芳基兩者。此術語係指但不限於以下基團，舉例言之，譬如苯基、聯苯基、蔥基、環烷基。碳環族芳基係為芳基，其中在芳族環中之所有環原子均為碳。"雜芳基"一詞於本文中係指芳基，在芳族環中具有1至4個雜原子作為環原子，而環原子之其餘部份為碳原子。

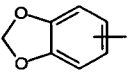
"未經取代之芳基"包括含有縮合環之基團，譬如萘。其不包括具有其他基團譬如烷基或鹵基經結合至環員之一之芳基，因芳基譬如甲苯基係於此處被認為是如下文所述之經取代芳基。較佳未經取代之芳基為苯基。但是，未經取代之芳基可結合至母體化合物中之一或多個碳原子、氧原

子、氮原子及/或硫原子。

"經取代之芳基"具有關於未經取代芳基之相同意義，就像經取代烷基所具有關於未經取代烷基之情況。但是，經取代之芳基亦包括以下芳基，其中芳族碳之一係結合至上述非碳或非氮原子之一，且亦包括以下芳基，其中芳基之一或多個芳族碳係結合至如本文定義之經取代及/或未經取代之烷基、烯基或炔基。這包括結合排列，其中芳基之兩個碳原子係結合至烷基、烯基或炔基之兩個原子，以定義稠合環系統(例如二氫萘基或四氫萘基)。因此，"經取代之芳基"措辭包括但不限於其中特別是甲苯基與羥苯基。

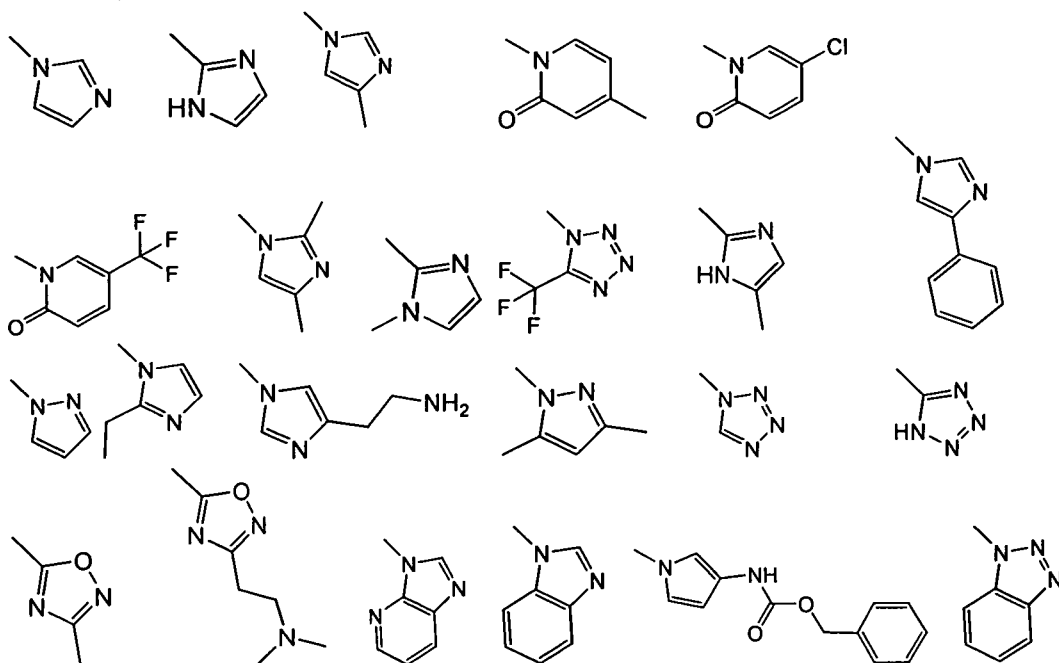
於本文中使用之"經取代雜芳基"係指如本文定義之雜芳基，藉由其上之一、二或三個氮原子之獨立置換，被Cl、Br、F、I、-OH、-CN、C₁-C₃-烷基、C₁-C₆-烷氧基、被芳基取代之C₁-C₆-烷氧基、鹵烷基、硫代烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、巰基、硝基、羧醛、羧基、烷氧羰基及羧鹽胺取代。此外，任一個取代基可為芳基、雜芳基或雜環烷基。

當伴隨著芳基取代基使用時，"多環狀芳基"一詞於本文中係指經稠合與未經稠合之環狀結構，其中至少一個環狀結構為芳族，例如苯并二氧伍圓烯(其具有經稠合至苯基之

雜環結構，意即 )、萘基等。在本發明化合物中被採用作為取代基之舉例芳基或雜芳基部份基團包括苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、咪唑基、嘮二唑基、四唑基、吡嗪基、三唑基、硫苯基、呋喃基、噻吩基、噁吩基、萘基、苯并噻唑基、苯并吡啶基及苯并咪唑基等。

"芳烷基"或"芳基烷基"係指被芳基取代之烷基。典型上，於本發明化合物中所採用之芳烷基係具有1至6個碳原子，被併入芳烷基之烷基部份內。於本發明化合物中所採用之適當芳烷基係包括例如苄基、甲基吡啶等。

代表性雜芳基包括例如下文所示者。此等雜芳基可進一步經取代，且可在不同位置處連接，其將為熟諳有機與醫藥化學技藝者搭配本文之揭示內容所明瞭。



代表性雜芳基包括例如咪唑基、吡啶基、噻唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基及苯并呋唑基。

"聯芳基"係指未互相縮合之兩個芳基所結合之基團或取代基。舉例之聯芳基化合物包括例如苯基苯、二苯基重氮烯、4-甲硫基-1-苯基苯、苯氧基苯、(2-苯基乙炔基)苯、二苯基酮、(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯、苯基苄胺、(苯基甲氧基)苯等。較佳視情況經取代之聯芳基包括：2-(苯基胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)-苯基]乙醯胺、1,4-二苯基苯、N-[4-(2-

苯基乙炔基)苯基]-2-[苄基-胺基]-乙醯胺、2-胺基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙醯胺、2-胺基-N-[4-(2-苯基-乙炔基)苯基]乙醯胺、2-(環丙胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)-苯基]-乙醯胺、2-(乙胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、2-[(2-甲基-丙基)胺基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、5-苯基-2H-苯并-[d]1,3-二氧伍圓烯、2-氯基-1-甲氧基-4-苯基苯、2-[(咪唑基甲基)-胺基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、4-苯基-1-苯氧基苯、N-(2-胺基-乙基)-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]羧醯胺、2-[(4-氟苯基)甲基]-胺基}-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、2-[(4-甲基苯基)甲基]胺基}-N-[4-(2-苯基-乙炔基)苯基]乙醯胺、4-苯基-1-(三氟甲基)苯、1-丁基-4-苯基-苯、2-(環己胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、2-(乙基-甲基-胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、2-(丁基胺基)-N-[4-(2-苯基-乙炔基)-苯基]乙醯胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(4-吡啶基胺基)-乙醯胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(吡啶-3-基胺基)乙醯胺、N-[4-(2-苯基-乙炔基)苯基]四氫吡咯-2-基羧醯胺、2-胺基-3-甲基-N-[4-(2-苯基-乙炔基)-苯基]丁醯胺、4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯胺、2-(二甲基-胺基)-N-[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]乙醯胺、2-(乙胺基)-N-[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)-苯基]乙醯胺、4-乙基-1-苯基苯、1-[4-(2-苯基-乙炔基)-苯基]乙-1-酮、N-(1-胺甲醯基-2-羥丙基)[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)-苯基]-羧醯胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙醯胺、4-甲氧基-苯基苯基酮、苯基-N-苯甲醯胺、(第三-丁氧基)-N-[(4-苯基苯基)-甲基]-羧醯胺、2-(3-苯基-苯氧基)乙烷異羥膦酸、丙酸3-苯基苯酯、1-(4-乙氧苯基)-4-甲氧

基苯及[4-(2-苯基乙炔基)苯基]吡咯。

"雜芳基芳基"係指聯芳基，其中芳基之一為雜芳基。舉例之雜芳基芳基包括例如2-苯基吡啶、苯基吡咯、3-(2-苯基乙炔基)吡啶、苯基吡唑、5-(2-苯基-乙炔基)-1,3-二氫嘧啶-2,4-二酮、4-苯基-1,2,3-噁二唑、2-(2-苯基乙炔基)吡啶、2-苯基噁吩、苯基咪唑、3-(2-六氫吡啶基-苯基)-呋喃、3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基吡咯等。較佳視情況經取代之雜芳基芳基包括：5-(2-苯基乙炔基)嘧啶-2-基胺、1-甲氧基-4-(2-噁吩基)苯、1-甲氧基-3-(2-噁吩基)苯、5-甲基-2-苯基-吡啶、5-甲基-3-苯基異噁唑、2-[3-(三氯甲基)苯基]呋喃、3-氟基-5-(2-呋喃基)-2-甲氧基-1-丙-2-烯基苯、(羥亞胺基)(5-苯基(2-噁吩基))-甲烷、5-[(4-甲基六氫吡啶基)甲基]-2-苯基噁吩、2-(4-乙基苯基)-硫基苯、4-甲基-硫基-1-(2-噁吩基)苯、2-(3-硝基苯基)噁吩、(第三-丁氧基)-N-[(5-苯基-(3-吡啶基))甲基]羧醯胺、羥基-N-[(5-苯基(3-吡啶基))甲基]醯胺、2-(苯基-甲基硫基)吡啶及苄基咪唑。

"雜芳基雜芳基"係指聯芳基，其中兩個芳基均為雜芳基。舉例之雜芳基雜芳基包括例如3-吡啶基咪唑、2-咪唑基吡啶等。較佳視情況經取代之雜芳基雜芳基包括：2-(4-六氫吡啶基-3-吡啶基)呋喃、二乙基-(3-吡啶-2-基(4-吡啶基))胺與二甲基{2-[2-(5-甲基吡啶-2-基)乙炔基](4-吡啶基)}胺。

"視情況經取代"或"經取代"係指氫被一或多個單價或二價基團之置換。適當取代基包括例如羥基、硝基、胺基、亞胺基、氰基、鹵基、硫基、磺醯基、硫醯胺基、甲脞基、亞脞基、酮基、氧甲脞基、甲氧甲脞基、胍基、磺醯胺基、

羧基、甲醯基、烷基、經取代之烷基、鹵烷基、烷胺基、鹵烷基胺基、烷氧基、鹵烷氧基、烷氧基-烷基、烷羰基、胺基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、雜芳基羰基、雜芳烷基-羰基、烷硫基、胺基烷基、氰基烷基、芳基、苄基、吡啶基、吡啶基、吡咯、噻吩、咪唑基等。

取代基本身可被取代。於取代基上經取代之基團可為羧基、鹵基、硝基、胺基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、胺基羰基、-SR、硫醯胺基、-SO₃H、-SO₂R或環烷基，其中R典型上為氫、羥基或烷基。

當經取代之取代基包括直鏈基團時，取代可發生在無論是鏈內(例如2-羥丙基、2-胺基丁基等)或在鏈末端處(例如2-羥乙基、3-氰基丙基等)。經取代之取代基可為共價結合碳或雜原子之直鏈、分枝狀或環狀排列。

代表性經取代之胺基羰基包括例如下文所示者。此等可被雜環基與雜芳基進一步取代，其將為熟諳有機與醫藥化學技藝者搭配本文之揭示內容所明瞭。較佳胺基羰基包括：N-(2-氰基乙基)羧醯胺、N-(3-甲氧基丙基)羧醯胺、N-環丙基羧醯胺、N-(2-羥基-異丙基)羧醯胺、2-羰基胺基-3-羥基丙酸甲酯、N-(2-羥丙基)羧醯胺、N-(2-羥基-異丙基)羧醯胺、N-[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]羧醯胺、N-(2-羰基胺基乙基)乙醯胺、N-(2-(2-吡啶基)乙基)羧醯胺、N-(2-吡啶基甲基)羧醯胺、N-(氧伍園-2-基甲基)羧醯胺、N-(4-羥基四氫吡咯-2-基)羧醯胺、N-[2-(2-羥乙氧基)乙基]羧醯胺、N-(4-羥基環己基)羧醯胺、N-[2-(2-酮基-4-二氫咪唑基)乙基]羧醯胺、N-(羰基胺基甲

P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY (第3版, 1999)中所提出者, 其可使用其中所提出之程序添加或移除。經保護羥基之實例包括但不限於矽烷基醚類, 譬如經由羥基與試劑之反應所獲得者, 該試劑譬如但不限於第三-丁基二甲基-氯基矽烷、三甲基氯基矽烷、三異丙基氯基矽烷、三乙基氯基矽烷; 經取代之甲基與乙基醚類, 譬如但不限於甲氧基甲基醚、甲基硫基甲基醚、苄氧基甲基醚、第三-丁氧基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、四氫吡喃基醚類、1-乙氧基乙基醚、烯丙基醚、苄基醚; 酯類, 譬如但不限於苯甲醯基甲酸酯、甲酸酯、醋酸酯、三氯醋酸酯及三氟醋酸酯。經保護胺基之實例包括但不限於醯胺類, 譬如甲醯胺、乙醯胺、三氯乙醯胺及苯甲醯胺; 醯亞胺類, 譬如鄰苯二甲醯亞胺與二硫基琥珀醯亞胺; 及其他。經保護氫硫基之實例包括但不限於硫醚類, 譬如S-苄基硫醚與S-4-甲基吡啶硫醚; 經取代之S-甲基衍生物, 譬如半硫基、二硫基及胺基硫基縮醛; 及其他。

"羧基保護基"係指羧基, 其已被常用羧酸保護酯基之一所酯化, 該羧酸保護酯基係被採用以在進行涉及化合物之其他官能性位置之反應時阻斷或保護羧酸官能基。此外, 羧基保護基可被連接至固態載體, 而其中化合物係以羧酸酯保持連接至固態載體, 直到藉由水解方法分裂以釋出其相應自由態酸為止。代表性羧基保護基包括例如烷基酯類、二級醯胺類等。

本發明之某些化合物包含經不對稱取代之碳原子。此種

經不對稱取代之碳原子可造成本發明化合物在特定不對稱取代之碳原子上包含立體異構物之混合物，或單一立體異構物。因此，本發明化合物之外消旋混合物、非對映異構物之混合物以及單一非對映異構物，係被包含在本發明中。於本文中使用了之"S"與"R"組態之術語，均如IUPAC 1974 "關於段落E基本立體化學之建議", *Pure Appl. Chem.* 45: 13-30, 1976所定義。 α 與 β 術語係被採用於環狀化合物之環位置。參考平面之 α -側係為在較低編號位置下，較佳取代基所位在之側面。位於參考平面之相反側上之取代基係被指定為 β 描述符號。應注意的是，此使用法係與環狀立體母核不同，其中" α "係意謂"平面下方"，且表示絕對組態。於本文中使用了之 α 與 β 組態之術語，均如"化學文摘索引指南"，附錄IV，段落203, 1987所定義。

於本文中使用了之"藥學上可接受之鹽"一詞，係指本發明嘧啶化合物之無毒性酸或鹼土金屬鹽。此等鹽可在嘧啶化合物之最後單離與純化期間當場製成，或分開地經由使鹼或酸官能基個別與適當有機或無機酸或鹼反應。代表性鹽類包括但不限於下述：醋酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、

草酸鹽、雙羥茶酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。而且，鹼性含氮基團可以作用劑四級化，該作用劑譬如烷基鹵化物，譬如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；二烷基硫酸鹽，例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽，長鏈鹵化物，譬如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物，芳烷基鹵化物，例如苄基與苯乙基溴化物，及其他。於是獲得水或油可溶性或可分散性產物。

可被採用以形成藥學上可接受之酸加成鹽類之酸類，其實例包括無機酸類，譬如鹽酸、氫硼酸、硝酸、硫酸及磷酸，與有機酸類，譬如甲酸、醋酸、三氟醋酸、反丁烯二酸、酒石酸、草酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸、琥珀酸、蘋果酸、甲烷磺酸、苯磺酸與對-甲苯磺酸、檸檬酸，及酸性胺基酸類，譬如天門冬胺酸與麩胺酸。

鹼性加成鹽可在嘍啶化合物之最後單離與純化期間當場製成，或分開地經由使羧酸部份基團與適當鹼，譬如藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或重碳酸鹽，或與氨或有機一級、二級或三級胺反應。藥學上可接受之鹽包括但不限於以鹼金屬與鹼土金屬為基礎之陽離子，譬如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、鋁鹽等，以及無毒性銨、四級銨及胺陽離子，包括但不限於銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。其他可用於形成

鹼加成鹽之代表性有機胺類，包括二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡啶、吡啶、甲基吡啶、三乙醇胺等，與鹼性胺基酸類，譬如精胺酸、離胺酸及鳥胺酸。

於本文中使用的"藥學上可接受之酯"一詞係指酯類，其係於活體內水解，且包括易在人類體中分解，而留下母體化合物或其鹽者。適當酯基包括例如衍生自藥學上可接受之脂族羧酸類者，特別是烷酸、烯酸、環烷酸及烷二酸，其中各烷基或烯基部份基團係有利地具有不超過6個碳原子。特定酯類之代表性實例包括但不限於甲酸酯、醋酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及乙基琥珀酸酯。

於本文中使用的"藥學上可接受之前體藥物"一詞，係指本發明化合物之前體藥物，其係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸，而無不當毒性、刺激性、過敏性回應等，伴隨著合理利益/風險比，且對於其所意欲之用途有效，以及在可能之情況下，為本發明化合物之兩性離子形式。"前體藥物"一詞係指會在活體內迅速地轉變，以產生上式母體化合物之化合物，例如經由在血液中水解。充分討論係被提供於Higuchi, T.與V. Stella, "前體藥物作為新穎傳輸系統" *A.C.S. 論集系列14*，與在Edward B. Roche (編著), 美國醫藥協會, Pergamon出版社, 1987中之"在藥物設計中之生物可逆載劑"內，此兩者均併於本文供參考。

在本發明內文中之"治療"，係意謂減輕與病症或疾病有關聯之徵候，或停止此等徵候之進一步進展或惡化，或防

止或預防該疾病或病症。例如，在治療需要PI3K抑制劑之病患之內文中，成功治療可包括降低餵食腫瘤或患部組織之微血管之增生，減輕有關於癌性生長或腫瘤、微血管增生或患部組織之徵候，停止微血管增生，或停止疾病譬如癌症之進展或癌細胞之生長。治療亦可包括投予本發明之醫藥配方，且併用其他療法。例如，本發明之化合物與醫藥配方可於手術程序及/或放射療法之前、期間或之後被投予。本發明化合物亦可搭配其他抗癌藥物投予，包括在反有意義與基因療法中所使用者。

於本文中使用之"限制"、"治療"及"處理"係為可交換術語，"進行限制"與"進行治療"亦然，且當於本文中使用时，係包括防止(例如預防)與姑息治療，或提供防止或姑息治療之行為。

"PI3K所媒介之病症"一詞係指可有利地藉由PI3K之抑制而被治療之病症。

"細胞增生疾病"一詞係指一些疾病，包括例如癌症、腫瘤、增生、再狹窄、心臟肥大、免疫病症及發炎。

"癌症"一詞係指可有利地藉由PI3K之抑制而被治療之癌症疾病，包括例如肺臟與枝氣管；前列腺；乳房；胰臟；結腸與直腸；甲狀腺；肝臟與肝內膽管；肝細胞；胃；神經膠質瘤/神經膠質母細胞瘤；子宮內膜；黑色素瘤；腎臟與腎盂；膀胱；子宮體；子宮頸；卵巢；多發性骨髓瘤；食道；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；淋巴球白血病；髓樣白血病；腦部；口腔與咽；喉；小腸；非Hodgkin

氏淋巴瘤；黑色素瘤；及絨毛結腸腺瘤。

如本文中所述本發明之PI3K抑制劑，可以酸加成鹽形式投藥。該鹽可合宜地經由使化合物(若為鹼性)與適當酸反應而形成，譬如已於上文所描述者。該鹽係在中等溫度下，以高產率迅速地形成，且經常僅藉由將化合物自適當酸性洗液單離作為合成之最後步驟而製成。可形成鹽之酸係被溶於適當有機溶劑或含水有機溶劑中，譬如烷醇、酮或酯。另一方面，若需要本發明化合物呈自由態鹼形式，則根據一般實務，將其自鹼性最後洗滌步驟單離。用於製備鹽酸鹽之較佳技術係使自由態鹼溶於適當溶劑中，並使溶液徹底地脫水乾燥，譬如在分子篩上，然後使氯化氫氣體起泡經過其上。亦應明瞭的是，可投予PI3K抑制劑之非晶質形式。

本發明亦提供以同位素方式標識之PI3K抑制劑，其係於結構上與上文所揭示者相同，惟以下事實除外，一或多個原子係被一個具有原子質量或質量數不同於通常在天然上所發現之原子質量或質量數之原子所置換。可被併入本發明化合物中之同位素之實例，包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，譬如個別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素之本發明化合物、其前體藥物及該化合物與該前體藥物之藥學上可接受鹽，係在本發明之範圍內。某些以同位素標識之本發明化合物，例如於其中併入放射性同位素譬如 ^3H 與 ^{14}C 者，係可用於藥物及/或

受質組織分佈檢測中。經氚化，意即 ^3H ，與碳-14，意即 ^{14}C 同位素，係為特佳，因其易於製備與可偵測性。再者，以較重質同位素譬如氘(意即 ^2H)之取代，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，且因此在一些情況中可能較佳。以同位素方式標識之本發明化合物與其前體藥物通常可以下述方式製成，進行已知或參考之程序，及以容易取得之以同位素方式標識之試劑取代未以同位素方式標識之試劑。

本發明化合物可用於活體外或活體內，以抑制癌細胞之生長。該化合物可單獨或在伴隨著藥學上可接受之載劑或賦形劑之組合物中使用。本發明之醫藥組合物係包含治療上有效量之本文中所述磷脂醯肌醇3-激酶抑制劑化合物，與一或多種藥學上可接受之載劑一起調配。於本文中使用之"藥學上可接受之載劑"一詞，係意謂無毒性、惰性固體、半固體或液體填料、稀釋劑、包膠物質或任何型式之調配助劑。可充作藥學上可接受載劑之物質之一些實例係為糖類，譬如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，譬如玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，譬如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素醋酸酯；粉末狀西黃蓍樹膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，譬如可可豆脂與栓劑蠟類；油類，譬如花生油、棉籽油；紅花油；芝麻油；橄欖油；玉米油與大豆油；二醇類，譬如丙二醇；酯類，譬如油酸乙酯與月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，譬如氫氧化鎂與氫氧化鋁；海

藻酸；不含熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇與磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒性可相容潤滑劑，譬如月桂基硫酸鈉與硬脂酸鎂，以及著色劑、離型劑、塗覆劑，增甜、矯味及芳香劑，防腐劑與抗氧化劑亦可存在於組合物中，根據配方設計師之判斷而定。其他適當藥學上可接受之賦形劑係被描述於"Remington氏醫藥科學"，Mack出版公司，New Jersey, 1991中，併於本文供參考。

本發明化合物可以口服方式、非經腸方式、舌下方式、藉氣溶膠化或吸入噴霧、直腸方式、腦池內方式、陰道內方式、腹膜腔內方式、面頰方式或局部方式，以含有習用無毒性藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位配方，按需要而定，投予人類及其他動物。局部投藥亦可涉及利用經皮投藥，譬如經皮貼藥或離子電泳裝置。於本文中使用的非經腸一詞，係包括皮下注射，靜脈內、肌內、胸骨內注射，或灌注技術。

調配之方法係為此項技藝中所習知，且係揭示於例如Remington：製藥科學與實務，Mack出版公司，Easton, Pa., 第19版(1995)中。供使用於本發明中之醫藥組合物可呈無菌、非熱原液體溶液或懸浮液、經塗覆膠囊、栓劑、凍乾粉末、經皮貼藥形式，或其他此項技藝中已知之形式。

可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液，可根據已知技藝，使用適當分散或潤濕劑與懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液、懸浮液或乳化液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丙二

醇或1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、U.S.P.林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單-或二-酸甘油酯。此外，脂肪酸類，譬如油酸，已發現可用於可注射劑之製備上。可注射配方可經滅菌，例如藉由過濾經過留住細菌之濾器，或藉由摻入滅菌劑於無菌固體組合物之形式中，其可在使用之前，被溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射媒質中。

為延長藥物之作用，一般經常期望減緩藥物自皮下或肌內注射之吸收。這可利用具有不良水溶解度之結晶性或非晶質物質之液體懸浮液達成。於是，藥物之吸收速率係依其溶解速率而定，其依次可依晶體大小與結晶形式而定。或者，以非經腸方式投予之藥物形式之延遲吸收，可經由使該藥物溶解或懸浮於油媒劑中而達成。可注射積貯形式係經由形成藥物在生物可降解聚合體譬如聚內交酯-聚乙交酯中之微膠囊基質而製成。依藥物對聚合體之比例與所採用特定聚合體之性質而定，藥物釋出之速率可加以控制。其他生物可降解聚合體之實例包括聚(原酸酯類)與聚(酞類)。積貯可注射配方亦可經由使藥物捕獲在可與身體組織相容之微脂粒或微乳化液中而製成。

供直腸或陰道投藥之組合物較佳為栓劑，其可經由將本發明化合物與適當無刺激性賦形劑或載劑混合而製成，譬如可可豆脂、聚乙二醇或栓劑蠟，其在環境溫度下為固體，

但於體溫下為液體，因此會在直腸或陰道腔穴中溶解，並釋出活性化合物。

供口服投藥之固體劑型，包括膠囊、片劑、丸劑、粉末及顆粒。在此種固體劑型中，係將活性化合物混合至少一種惰性、藥學上可接受之賦形劑或載劑，譬如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或 a) 填料或增量劑，譬如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b) 黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯基四氫吡咯酮、蔗糖及阿拉伯膠，c) 保濕劑，譬如甘油，d) 崩解劑，譬如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e) 溶解阻滯劑，譬如石蠟，f) 吸收加速劑，譬如四級銨化合物，g) 潤濕劑，例如乙醯基醇與單硬脂酸甘油酯，h) 吸收劑，譬如高嶺土與膨土，及 i) 潤滑劑，譬如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，此劑型亦可包含緩衝劑。

類似型式之固體組合物亦可在軟與硬充填明膠膠囊中被採用作為填料，使用賦形劑，譬如乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇等。

片劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層及醫藥調配技藝上所習知之其他塗層。其可視情況含有遮光劑，且亦可為一種組合物，其僅會或優先地在腸道之某一部份中釋出活性成份，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例包括聚合體物質與蠟類。

活性化合物亦可呈微包覆形式，具有一或多種如上述之賦形劑。片劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層、釋出控制塗層及醫藥調配技藝上所習知之其他塗層。在此種固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑混合，譬如蔗糖、乳糖或澱粉。此種劑型亦可如同正常實施一般，包含惰性稀釋劑以外之其他物質，例如製藥片用潤滑劑及其他製藥片用助劑，譬如硬脂酸鎂與微晶性纖維素。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑，且亦可為一種組合物，其僅會或優先地在腸道之某一部份中釋出活性成份，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例包括聚合體物質與蠟類。

供口服投藥之液體劑型，包括藥學上可接受之乳化液、微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及醃劑。除了活性化合物以外，液體劑型可含有常用於此項技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、促溶劑及乳化劑，譬如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、EtOAc、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醃胺、油類(特別是棉籽、落花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油類)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及花楸聚糖之脂肪酸酯類，以及其混合物。除了惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕劑、乳化與懸浮劑，增甜、矯味及芳香劑。

供本發明化合物之局部或經皮投藥之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧劑、吸藥或貼

藥。活性成份係於無菌條件下，與藥學上可接受之載劑，及任何需要之防腐劑或可能需要之緩衝劑混合。眼用配方、滴耳液等亦意欲被涵蓋在本發明之範圍內。

軟膏、糊劑、乳膏及凝膠，除了本發明之活性化合物以外，可含有賦形劑，譬如動物與植物脂肪類、油類、蠟類、石蠟、澱粉、西黃蓍樹膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨土、矽酸、滑石及氧化鋅，或其混合物。

本發明之組合物亦可經調配成液體氣溶膠或可吸入乾粉，以供傳輸。液體氣溶膠配方可主要被霧化成可被傳輸至末端與呼吸道細枝氣管之粒子大小。

本發明之氣溶膠化配方可使用氣溶膠形成裝置傳輸，譬如噴射頭、振動多孔板或超音波噴霧器，較佳係經選擇以允許形成具有質量中間平均直徑主要在1至5微米間之氣溶膠粒子。再者，此配方較佳係具有平衡體積滲莫濃度離子強度與氯化物濃度，及能夠將有效劑量之本發明化合物傳輸至感染位置之最小可氣溶膠化體積。此外，經氣溶膠化之配方較佳係不會負面地損害氣道之功能性，且不會造成不期望之副作用。

適用於本發明氣溶膠配方投藥之氣溶膠化裝置，包括例如噴射頭、振動多孔板、超音波霧化罐及供給能量之乾粉吸入器，其能夠使本發明之配方霧化成主要在1-5微米大小範圍內之氣溶膠粒子大小。在本申請案中，主要係意謂至少70%，但較佳為大於90%之所有經產生之氣溶膠粒子係在1-5微米範圍內。噴射霧化罐係藉由空氣壓力發生作用，以

使液體溶液破碎成氣溶膠液滴。振動多孔板霧化罐係利用經由快速地振動多孔板所產生之音波真空而發生作用，以擠壓溶劑液滴經過多孔板。超音波噴霧器係藉由會剪切液體成為小氣溶膠液滴之壓電晶體發生作用。多種適當裝置係可取得，包括例如 AERONEB 與 AERODOSE 振動多孔板霧化罐 (AeroGen 公司, Sunnyvale, California)、SIDESTREAM 霧化罐 (Medic-Aid 公司, West Sussex, England)、PARI LC 與 PARI LC STAR 噴射霧化罐 (PARI 呼吸設備公司, Richmond, Virginia) 及 AEROSONIC (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) 與 ULTRAAIRE (Omron 保健公司, Vernon Hills, Illinois) 超音波霧化罐。

本發明化合物亦可被調配成局部粉末與噴霧劑以供使用，其除了本發明化合物以外，可含有賦形劑，譬如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，譬如氯氟烴類。

經皮貼藥具有提供化合物之受控傳輸至身體之附加優點。此種劑型可經由使化合物溶解或分配於適當媒質中而製成。吸收增強劑亦可用以增加化合物越過皮膚之通量。此速率可藉由無論是提供速率控制薄膜，或經由使化合物分散於聚合體基質或凝膠中而加以控制。本發明化合物亦可以微脂粒形式投藥。正如此項技藝中所已知，微脂粒通常係衍生自磷脂或其他脂質物質。微脂粒係藉由被分散在水性媒質中之單-或多層狀水合液晶所形成。可使用能夠形

成微脂粒之任何無毒性、生理學上可接受且可生物代謝之脂質。呈微脂粒形式之本發明組合物，除了本發明化合物以外，可含有安定劑、防腐劑、賦形劑等。較佳脂質係為磷脂與磷脂醯膽鹼(卵磷脂)，天然與合成兩者。形成微脂粒之方法係為此項技藝中已知。參閱，例如 Prescott (編著)，"細胞生物學之方法"，第 XIV 卷，大學出版社，New York, 1976, 第 33 頁及其後文。

本發明化合物之有效量通常包括藉由本文中所述之任何檢測，藉由具有此項技藝中一般技術者所已知之其他 PI3K 活性檢測，或藉由偵測癌症徵候之抑制或減輕，而足以可偵測地抑制 PI3K 活性之任何量。可與載劑物質合併以產生單一劑型之活性成份量，係依經治療之宿主及特定投藥模式而改變。但是，應明瞭的是，對任何特定病患之特定劑量程度係依多種因素而定，包括所採用特定化合物之活性，年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄速率、藥物組合，及接受治療之特定疾病之嚴重性。對特定狀況之治療上有效量可容易地藉由例行實驗術測定，且係在一般臨床家之技術與判斷範圍內。

根據本發明之治療方法，腫瘤生長係在病患譬如人類或低等哺乳動物中被降低或防止，其方式是對該病患投予治療上有效量之本發明化合物，以此種量且歷經譬如為達成所要結果所必須之時間。所謂本發明化合物之"治療上有效量"係意指足量之化合物，以在可應用於任何醫療處理之合理利益/風險比之下治療腫瘤生長。但是，應明瞭的是，本

發明化合物與組合物之總每日用量，將由負責醫師在安全可靠醫學判斷之範圍內決定。對任何特定病患之特定治療上有效劑量程度係依多種因素而定，包括被治療之病症與病症之嚴重性；所採用特定化合物之活性；所採用之特定組合物；病患之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食；所採用特定化合物之投藥時間、投藥途徑及排泄速率；治療之延續時間；與所採用之特定化合物合併或同時使用之藥物；及在醫學技藝上習知之類似因素。

對本發明之目的而言，治療上有效劑量通常係為以單一或分離劑量投予宿主之總日服劑量，可以例如每日0.001至1000毫克/公斤體重，而更佳為每日1.0至30毫克/公斤體重之量。劑量單位組合物可含有其約數之量，以構成該日服劑量。一般而言，根據本發明之治療服用法，係包括對需要此種治療之病患，每天以單一或多劑量投予約10毫克至約2000毫克之本發明化合物。

於本發明之另一方面，係提供包含一或多種本發明化合物之套件。代表性套件包括本發明之PI3K抑制劑化合物(例如式(I)-(III)化合物)，與包裝插圖或其他標籤，包括關於藉由投予PI3K抑制劑之化合物以治療細胞增生疾病之指示。

於本文中使用的"套件"一詞係包括一種用於容納醫藥組合物之容器，且亦可包括分隔容器，譬如分隔瓶或分隔箔袋。此容器可呈任何習用形狀或形式，如此項技藝中所已知者，其係由藥學上可接受之材料所製成，例如紙或硬紙板箱、玻璃或塑膠瓶或廣口瓶、可再密封袋(例如，為容納

"再充填"之片劑，以安置至不同容器中)，或具有個別劑量之氣泡包裝，根據治療時間表，壓出該包裝。所採用之容器可依所涉及之正確劑型而定，例如習用硬紙板箱通常不會用以容納液體懸浮液。可行的是超過一個容器可一起使用於單一包裝中，以銷售單一劑型。例如，片劑可被包含在瓶子中，其係依次被包含在箱子中。

此種套件之一種實例係為所謂之氣泡包裝。氣泡包裝係為包裝工業上所習知，且正被廣泛地使用於包裝醫藥單位劑型(片劑、膠囊等)。氣泡包裝一般包含一片相對較硬挺材料，以較佳透明之塑膠材料箔覆蓋。於包裝過程期間，凹陷係於塑膠箔中形成。此凹陷具有欲被包裝之個別片劑或膠囊之大小與形狀，或可具有順應欲被包裝之多個片劑及/或膠囊之大小與形狀。接著，據此將片劑或膠囊放置在凹陷中，並將相對較硬挺材料之薄片對著塑膠箔，在與其中形成凹陷之方向相反之箔表面處密封。因此，片劑或膠囊係按需要而定，個別地密封或共同地密封於塑膠箔與薄片間之凹陷中。薄片之強度較佳係致使片劑或膠囊可自氣泡包裝移除，其方式是以手動方式施加壓力於凹陷上，而其中開口係於薄片中，在凹陷之位置處形成。然後，片劑或膠囊可經由該開口移除。

一般可能期望提供書寫之記憶輔助，其中書寫之記憶輔助係為含有供醫師、藥師或其他保健提供者或病患用之資訊及/或說明書之類型，例如，呈數目形式緊接於片劑或膠囊之後，而其中數目係與如此指定之片劑或膠囊應被攝食

之服用法之天數相應，或含有相同類型資訊之卡片。此種記憶輔助之另一實例係為被印刷於卡片上之日曆，例如按下述"第一週，週一、週二"，"第二週，週一、週二..."。記憶輔助之其他變型將可容易地明瞭。"日服劑量"可為在一既定日欲被服用之單一片劑或膠囊或數個片劑或膠囊。當套件含有個別組合物時，套件之一或多種組合物之日服劑量可包含一個片劑或膠囊，然而套件之另外一或多種組合物之日服劑量可包含數個片劑或膠囊。

套件之另一項特殊具體實施例係為分配器，其係經設計以分配日服劑量，一次一份，依其所意欲用途之順序。分配器較佳係裝有記憶輔助，以致能夠進一步幫助順應服用法。此種記憶輔助之一項實例為機械計數器，其會顯示已被分配之日服劑量之數目。此種記憶輔助之另一項實例為以電池組為動力之微晶片記憶，與液晶示值讀數或可聽見提醒信號結合，其例如會讀出已被服用之上一日服劑量之日期及/或提醒吾人何時要服用下一劑量。

本發明之套件，除了PI3K抑制劑以外，亦可包含一或多種其他醫藥活性化合物。其他化合物較佳為另一種PI3K抑制劑，或可用以治療癌症、血管生成或腫瘤生長之另一種化合物。該其他化合物可以如PI3K抑制劑之相同劑型或以不同劑型投予。同樣地，該其他化合物可在與PI3K抑制劑相同時間下，或在不同時間下投藥。

本發明將參考下述實例而更容易地明瞭，其係以說明方式提供，並非意欲成為本發明之限制。

【實施方式】

實例

關於下文實例，本發明化合物係使用本文中所述之方法，或其他此項技藝中已知之方法合成而得。

化合物及/或中間物係藉由高性能液相層析法(HPLC)，使用具有2695分離模組(Milford, MA)之Waters Millenium層析系統作特徵鑒定。分析管柱為Alltima C-18逆相，4.6 x 50毫米，流量2.5毫升/分鐘，得自Alltech (Deerfield, IL)。使用梯度溶離，典型上以5%乙腈/95%水開始，並進展至100%乙腈，歷經40分鐘期間。所有溶劑均含有0.1%三氟醋酸(TFA)。化合物係在無論是220或254毫微米下，藉由紫外光(UV)吸收偵測。HPLC溶劑係得自Burdick與Jackson (Muskegan, MI)或Fisher科學(Pittsburgh, PA)。於一些情況中，純度係藉由薄層層析法(TLC)，使用玻璃或塑膠背襯之矽膠板評估，譬如Baker-FLex矽膠1B2-F可撓性薄片。TLC結果係容易地於紫外光下，或藉由採用習知碘蒸氣及其他各種染色技術，以目視方式偵測。

質譜分析係於兩種LCMS儀器之一上進行：Waters系統(Alliance HT HPLC與Micromass ZQ質譜儀；管柱：Eclipse XDB-C18，2.1 x 50毫米；溶劑系統：在具有0.05% TFA之水中之5-95% (或35-95%或65-95%或95-95%)乙腈；流率0.8毫升/分鐘；分子量範圍200-1500；圓錐體電壓20V；柱溫40°C)，或Hewlett Packard系統(系列1100 HPLC；管柱：Eclipse XDB-C18，2.1 x 50毫米；溶劑系統：在具有0.05% TFA之水中之1-95%乙

睛；流率 0.8 毫升/分鐘；分子量範圍 150-850；圓錐體電壓 50V；柱溫 30°C)。所有質量均以質子化母離子作報告。

GCMS 分析係於 Hewlett Packard 儀器(具有質量選擇性偵測器 5973 之 HP6890 系列氣相層析儀；注射器體積：1 微升；最初柱溫：50°C；最後柱溫：250°C；爬升時間：20 分鐘；氣體流率：1 毫升/分鐘；管柱：5% 苯基甲基矽氧烷，型號 HP 190915-443，尺寸：30.0m x 25mx 0.25m)上進行。

核磁共振(NMR)分析係於一些化合物上，以 Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, CA) 進行。光譜參考物為無論是 TMS，或溶劑之已知化學位移。一些化合物試樣係在高溫(例如，75°C)下操作，以促進增加之試樣溶解度。

一些本發明化合物之純度係藉由元素分析(Desert Analytics, Tucson, AZ)評估。

熔點係於實驗室裝置 Mel-Temp 設置(Holliston, MA)上測定。

製備分離係使用急驟式 40 層析系統與 KP-Sil，60A (Biotage, Charlottesville, VA) 或藉急驟式管柱層析，使用矽膠(230-400 網目)填充材料，或藉 HPLC，使用 Waters 2767 試樣處理器，C-18 逆相管柱，30X50 毫米，流量 75 毫升/分鐘進行。急驟式 40 Biotage 系統與急驟式管柱層析所採用之典型溶劑為二氯甲烷、甲醇、醋酸乙酯、己烷、丙酮、氨(或氫氧化銨)水溶液及三乙胺。逆相 HPLC 所採用之典型溶劑為不同濃度之具有 0.1% 三氟醋酸之乙腈與水。

應明瞭的是，根據本發明之有機化合物可顯示互變異構現象。因在本專利說明書內之化學結構可能僅表示可能互

變異構形式之一，故應明瞭的是，本發明係涵蓋所畫出結構之任何互變異構形式。

應明瞭的是，本發明並不限於本文所提出用於說明之具體實施例，而是當來自上文揭示內容之範圍內時，係包含其所有此種形式。

縮寫

ACN	乙腈
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
DIEA	二異丙基乙胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DPPF	1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵
EtOAc	醋酸乙酯
EtOH	乙醇
MCPBA	間-氯過氧苯甲酸
NBS	N-溴基琥珀醯亞胺
NMP	N-甲基-2-四氫吡咯酮
RT	室溫
THF	四氫呋喃

合成 PI3K 抑制劑化合物之一般方法

提供關於製備式 I 及 / 或 II 化合物之方法。此等方法包括：使 4-鹵基-2-嗎福啉基嘧啶與含有反應性二羥基硼烷酯取代基之經取代吡啶基或嘧啶基，於鈀觸媒存在下反應。於一項具體實施例中，含有反應性二羥基硼烷酯取代基之經

取代吡啶基或嘧啶基，具有 $-NH_2$ 基團，位於對二羥基硼烷酯之對位。於另一項具體實施例中，含有反應性二羥基硼烷酯取代基之經取代吡啶基或嘧啶基，具有 $-NH_2$ 基團，位於對二羥基硼烷酯之對位，與另一個非氫取代基，位於二羥基硼烷酯之鄰位。於某些具體實施例中，非氫取代基為 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、鹵基或經取代或未經取代之 C_{1-3} 烷基。

於另一項具體實施例中，4-鹵基-2-嗎福啉基嘧啶基團為4-鹵基-6-雜環基-2-嗎福啉基嘧啶基團。於另一項具體實施例中，4-鹵基-2-嗎福啉基嘧啶基團為4-鹵基-6-雜環基氧基-2-嗎福啉基嘧啶基團。於另一項具體實施例中，4-鹵基-2-嗎福啉基嘧啶基團為4-鹵基-6-雜芳基胺基-2-嗎福啉基嘧啶基團。於另一項具體實施例中，4-鹵基-2-嗎福啉基嘧啶基團為4-氯基-2,6-二嗎福啉基嘧啶。

於另一項具體實施例中，吡啶基二羥基硼烷酯為4-(三氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-胺。於另一項具體實施例中，鈀觸媒為 $Pd(dppf)Cl_2$ 二氯甲烷加成物。

於另一項具體實施例中，4-鹵基-6-雜環基-2-嗎福啉基嘧啶基團係經由使雜環基與4,6-二鹵基-2-嗎福啉基嘧啶基團反應而製成。於另一項具體實施例中，4-氯基-2,6-二嗎福啉基嘧啶基團係經由使4,6-二氯-2-嗎福啉基嘧啶與嗎福啉反應而製成。於另一項具體實施例中，4,6-二氯-2-嗎福啉基嘧啶基團係經由使2-嗎福啉基嘧啶-4,6-二醇與 $POCl_3$ 反應而製成。於另一項具體實施例中，2-嗎福啉基嘧啶-4,6-二醇係經由使嗎福啉-4-羧甲脒與丙二酸二乙酯，於鹼譬如乙醇鈉存

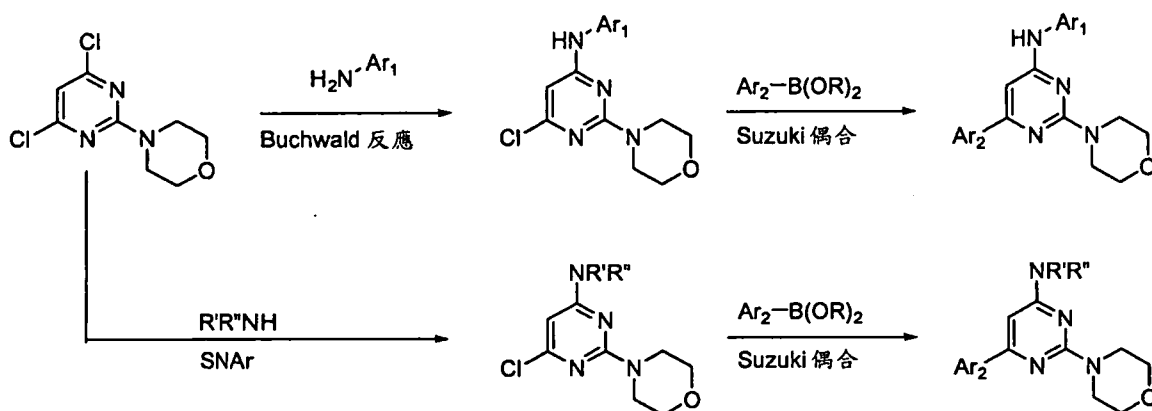
在下反應而製成。

於另一項具體實施例中，含有反應性二羥基硼烷酯取代基之經取代吡啶基或嘧啶基，係經由使含有溴基取代基之經取代吡啶基或嘧啶基，與二(二羥基硼烷)酯，譬如4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1,3,2-二氧硼伍園反應而製成。於另一項具體實施例中，含有溴基取代基之經取代吡啶基或嘧啶基，係經由使經取代之吡啶基或嘧啶基與N-溴基琥珀醯亞胺(NBS)反應而製成。

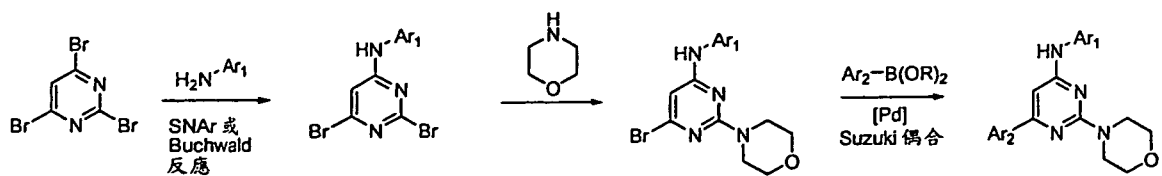
本發明之另一項具體實施例係提供一種製備4-氯基-2,6-二嗎福啉基嘧啶之方法，其包括使嗎福啉與2,4,6-三氯嘧啶，在適當溶劑中反應。於更特定之具體實施例中，溶劑為一種極性非質子性溶劑。又更特定言之，溶劑為THF。於另一項更特定具體實施例中，係將4-氯基-2,6-二嗎福啉基嘧啶添加至包含嗎福啉之溶液中，歷經至少10分鐘，或至少20分鐘，或30分鐘期間。或者，將嗎福啉添加至包含4-氯基-2,6-二嗎福啉基嘧啶之溶液中。又更特定言之，係使溶液冷卻至低於20°C，或低於10°C，或低於5°C，或低於0°C。更特定言之，於添加4-氯基-2,6-二嗎福啉基嘧啶期間或之後，係使此溶液溫熱至大於20°C，或大於25°C，或大於30°C。於另一項具體實施例中，係在將嗎福啉與4-氯基-2,6-二嗎福啉基嘧啶合併後，藉由添加水溶液使溶液淬滅。更特定言之，係在將嗎福啉與4-氯基-2,6-二嗎福啉基嘧啶合併後至少10小時，或至少20小時，或至少30小時，或至少40小時，或至少50小時，或約64小時，藉由添加水溶液使溶液

淬滅。更特定言之，在使反應淬滅後，溶液係藉管柱層析純化。又更特定言之，管柱為矽膠。於另一項具體實施例中，係使4-氯基-2,6-二嗎福啉基嘓啶與2-胺基吡啶基或2-胺基嘓啶基部份基團反應，以形成式III化合物。

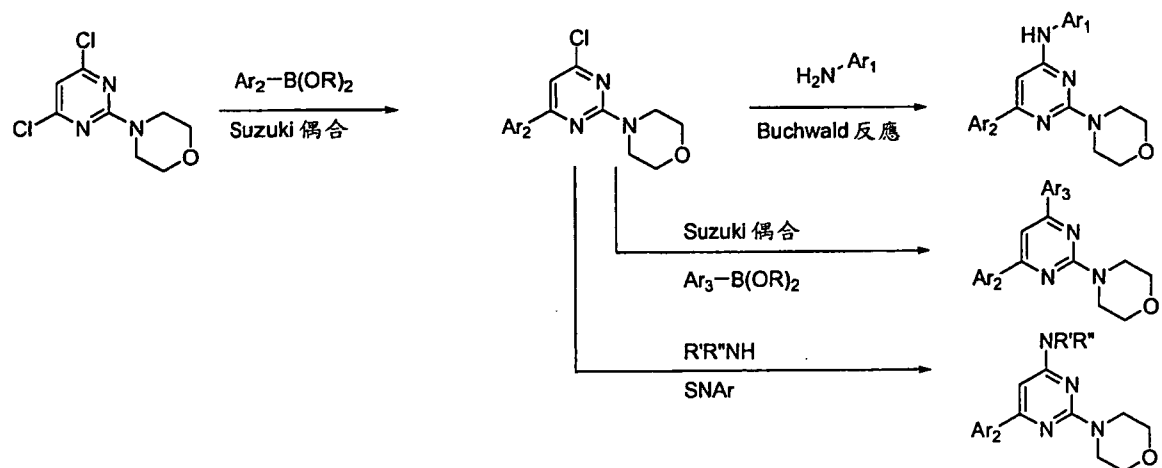
含有嘓啶核心之本發明化合物，譬如式I化合物，可使用熟諳此藝者所熟悉之許多方法製成。在一種方法中，經適當官能基化之胺類可藉由親核性芳香族取代反應，或藉由Buchwald-Hartwig交叉偶合反應(Hartwig等人, *Tetrahedron Letters* 36, (1995) 3609)，與4,6-二氯-2-嗎福啉基嘓啶偶合，其中Ar表示芳基或雜芳基部份基團。接著，形成最後產物之Suzuki偶合(Suzuki等人, *Chem. Commun.* (1979) 866)，可於已知條件下，譬如按下文圖式，經由以官能基化之二羥基硼烷酯類處理而達成：



得自2,4,6-三溴基嘓啶：經官能基化之芳基胺類與2,4,6-三溴基嘓啶之 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (或Buchwald)反應，係優先地獲得4-經取代之產物。在2-位置上之嗎福啉取代，接著為Suzuki反應，係提供最後嘓啶類似物：



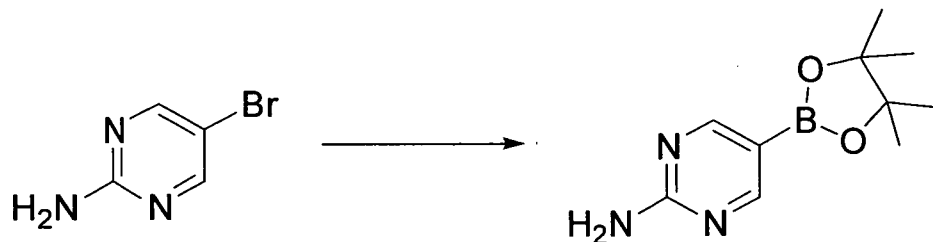
或者，可使用多重 Suzuki 偶合以獲得經直接附加至嘧啶核心，在 4 與 6 位置上之芳基或雜芳基；或可進行最初 Suzuki 偶合，接著為親核性芳香族取代反應或 Buchwald-Hartwig 交叉偶合反應，如下列圖式中所示：



本發明化合物，特別是式 I、II 及 III 化合物，其更特定合成係提供於下述方法與實例中：

方法 1

5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)嘧啶-2-基胺之合成

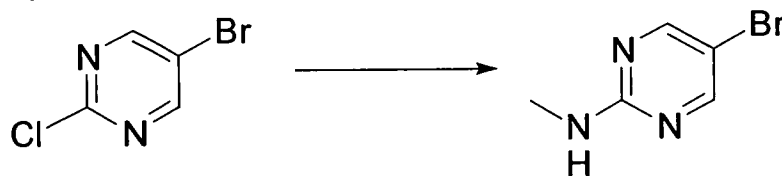


於乾燥 500 毫升燒瓶中，添加 2-胺基-5-溴基嘧啶 (10 克，57.5 毫莫耳)、醋酸鉀 (16.9 克，172 毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圓 (16.1 克，63.0 毫莫耳) 及二氧陸圓 (300 毫升)。使氫起泡經過此溶液 15 分

鐘，此時添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) (2.34克，2.87毫莫耳)。使反應混合物於氫氣下，在 115°C 油浴中回流4小時。於冷卻至室溫後，添加EtOAc (500毫升)，並使所形成之漿液音振，且過濾。使用另外之EtOAc (500毫升)以洗滌固體。將合併之有機萃液以 H_2O (2 x 300毫升)、 $\text{NaCl}_{(\text{飽和})}$ (300毫升)洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並經過5公分矽膠墊過濾。使用另外之EtOAc以沖洗產物。使溶劑濃縮後，將粗製物以1:3二氯甲烷與己烷之混合物(40毫升)處理，過濾，並以己烷洗滌，產生淡黃色固體(8.5克，75%)。LCMS (m/z): 140 (二羥基硼烷之 MH^+ ，衍生自LC上之產物水解作用)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.58 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 1.32 (s, 12H)。

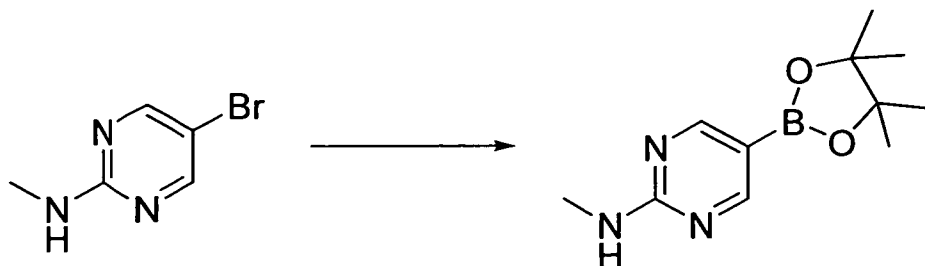
方法 2

2-氨基甲基-5-溴基嘓啶之合成



將甲胺(2.0M，在甲醇中，40毫升，80毫莫耳)添加至可密封反應容器中之5-溴基-2-氯基嘓啶(5.6克，29.0毫莫耳)內。於通氣數分鐘後，將容器密封，放置在防護罩後，並在 115°C 油浴中加熱48小時。於冷卻時，在真空中移除揮發性物質。使物質溶於 CH_2Cl_2 (200毫升)中，並以1M NaOH (40毫升)洗滌。以 CH_2Cl_2 (2 x 50毫升)進一步萃取水層。使合併之有機物質以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，並濃縮，產生灰白色固體(5.1克，93%)。LCMS (m/z): 188.0/190.0 (MH^+)。

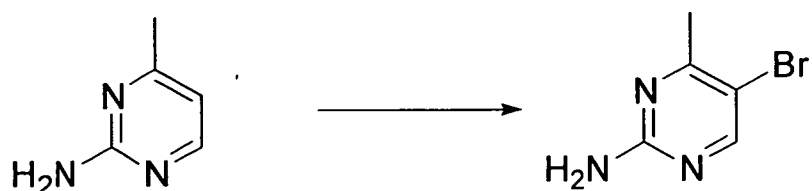
甲基 [5-(4,4,5,5-四甲基 (1,3,2-二氧硼伍園 -2-基)) 嘧啶 -2-基] 胺之合成



於乾燥 500 毫升燒瓶中，添加 2-甲胺基 -5-溴基嘧啶 (9.5 克，50.5 毫莫耳)、醋酸鉀 (15.1 克，154.4 毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基 -2-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧硼伍園 -2-基) -1,3,2-二氧硼伍園 (14.1 克，55.5 毫莫耳) 及二氧陸園 (280 毫升)。使氫起泡經過此溶液 15 分鐘，此時添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈹 (II) 二氯甲烷加成物 (2.05 克，2.51 毫莫耳)。使反應物於氫氣下，在 115°C 油浴中回流 4 小時。於冷卻至室溫後，添加 EtOAc (500 毫升)，並使所形成之漿液音振，且過濾。使用另外之 EtOAc (500 毫升) 以洗滌固體。將合併之有機物質以 H₂O (2 x 300 毫升)、NaCl_(飽和) (300 毫升) 洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，並在真空中移除溶劑。藉 SiO₂ 層析純化 (50% EtOAc/ 己烷)，產生灰白色固體 (7.66 克，64%)。LCMS (m/z)：154 (二羥基硼烷之 MH⁺，衍生自 LC 上之當場產物水解作用)。¹H NMR (CDCl₃)：δ 8.58 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.02 (d, 3H), 1.32 (s, 12H)。

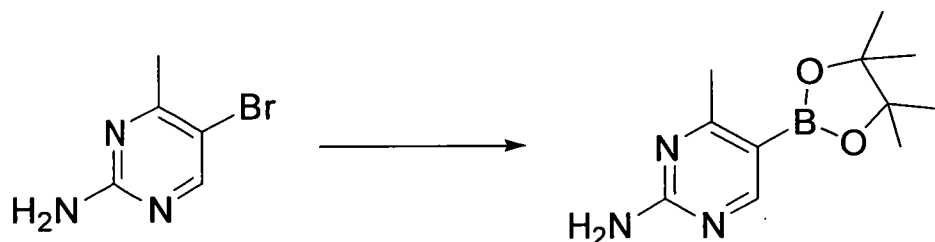
方法 3

5-溴基 -4-甲基嘧啶 -2-基胺之合成



於4-甲基嘧啶-2-基胺(10.9克, 100毫莫耳)在氯仿(400毫升)中之溶液內, 添加N-溴基琥珀醯亞胺(17.8克, 100毫莫耳)。將溶液在黑暗中攪拌15小時, 此時將其添加至CH₂Cl₂(1400毫升)中, 以1N NaOH (3 x 200毫升)與NaCl_(飽和)(100毫升)洗滌, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 並濃縮, 產生5-溴基-4-甲基嘧啶-2-基胺(18.8克, 99%)。LCMS (m/z): 188.0/190.0 (MH⁺). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 5.02 (bs, 2H), 2.44 (s, 3H)。

4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼伍園-2-基))嘧啶-2-基胺之合成

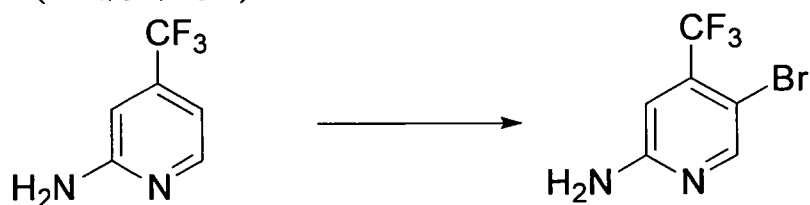


於乾燥1升燒瓶中, 添加5-溴基-4-甲基嘧啶-2-基胺(18.8克, 100毫莫耳)、醋酸鉀(29.45克, 300毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1,3,2-二氧硼伍園(26.7克, 105毫莫耳)及二氧陸園(500毫升)。使氫起泡經過此溶液15分鐘, 此時添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈹(II)二氯甲烷加成物(4.07克, 5毫莫耳)。使反應物於氫氣下, 在115°C油浴中回流18小時。於冷卻至室溫後, 添加EtOAc (500毫升), 並使所形成之漿液音振, 且過濾。使用另外之EtOAc (500毫升)以洗滌固體。將合併之有機萃液

以 H_2O (2 x 300 毫升)、 $\text{NaCl}_{(\text{飽和})}$ (300 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，濃縮，並藉 SiO_2 層析純化 (EtOAc 溶離劑)，產生 18.1 克灰白色固體。藉由 $^1\text{H NMR}$ ，此物質為二羥基硼烷酯與作為副產物之 4-甲基嘓啶-2-基胺之 5:1 混合物。將此物質以本身使用於後續 Suzuki 反應中。LCMS (m/z): 154 (二羥基硼烷之 MH^+ ，衍生自 LC 上之當場產物水解作用)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.52 (s, 1H), 5.14 (bs, 2H), 2.56 (d, 3H), 1.32 (s, 12H).

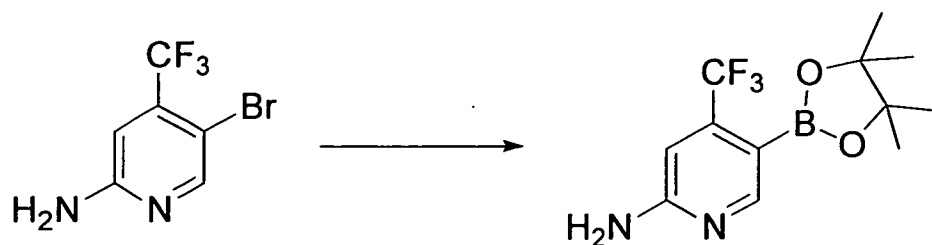
方法 4

5-溴基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基胺之合成



於 2-胺基-4-三氟甲基吡啶 (10.0 克，62.1 毫莫耳) 在氯仿 (200 毫升) 中之溶液內，添加 N-溴基琥珀醯亞胺 (12.0 克，67.4 毫莫耳)。將溶液在黑暗中攪拌 2 小時，此時將其添加至 CH_2Cl_2 (200 毫升) 與 1N NaOH (200 毫升) 中。於混合時，分離液層，並將有機層以 $\text{NaCl}_{(\text{飽和})}$ (100 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，且濃縮。使粗製物質藉 SiO_2 層析純化 (0-5% EtOAc/ CH_2Cl_2)，產生 12.0 克 (80%) 5-溴基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基胺。LCMS (m/z): 241/243 (MH^+)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.28 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.78 (bs, 2H).

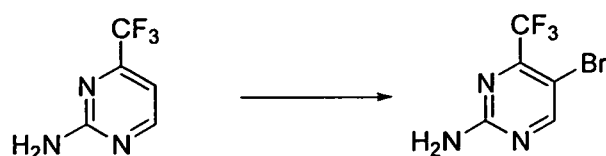
5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼伍圓-2-基))-4-(三氟甲基)-2-吡啶基胺之合成



於乾燥 500 毫升燒瓶中，添加 5-溴基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基胺 (11.8 克，49.0 毫莫耳)、醋酸鉀 (14.4 克，146.9 毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圓 (13.6 克，53.9 毫莫耳) 及二氧陸圓 (300 毫升)。使氫起泡經過此溶液 15 分鐘，此時添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈣(II) 二氯甲烷加成物 (2.0 克，2.45 毫莫耳)。使反應物於氫氣下，在 115°C 油浴中回流 8 小時。於冷卻至室溫後，在真空中移除二氧陸圓。添加 EtOAc (500 毫升)，並使所形成之漿液音振，且過濾。使用另外之 EtOAc (500 毫升) 以洗滌固體。使合併之有機萃液濃縮，並使粗製物質藉 SiO₂ 層析部份純化 (30-40% EtOAc/己烷)。於移除溶劑時，添加己烷 (75 毫升)；於音振後，將所形成之固體過濾，並於高真空下乾燥 3 天，產生 2.4 克灰白色固體。藉由 ¹H NMR，此物質為二羥基硼烷酯與 2-氨基-4-三氟甲基吡啶副產物之 5:1 混合物。將此物質以本身使用於後續 Suzuki 反應中。LCMS (m/z)：207 (二羥基硼烷之 MH⁺，衍生自 LC 上之當場產物水解作用)。¹H NMR (CDCl₃)：δ 8.50 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.80 (bs, 2H), 1.34 (s, 12H).

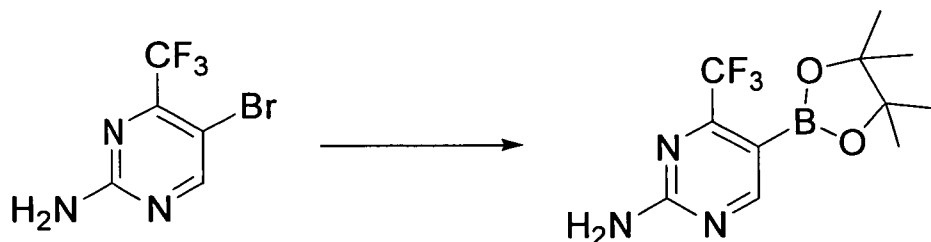
方法 5

5-溴基-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺之合成



於 2-氨基-4-三氟甲基嘓啶(8.0 克, 49.1 毫莫耳)在氯仿(300 毫升)中之溶液內, 添加 N-溴基琥珀醯亞胺(8.9 克, 50 毫莫耳)。將溶液在黑暗中攪拌 16 小時, 此時添加另外之 N-溴基琥珀醯亞胺(4.0 克, 22.5 毫莫耳)。再攪拌 4 小時後, 將溶液添加至 CH_2Cl_2 (200 毫升)與 1N NaOH(200 毫升)中。於混合時, 分離液層, 並將有機層以 $\text{NaCl}_{(\text{飽和})}$ (100 毫升)洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 且濃縮, 產生 10.9 克(82%) 5-溴基-4-(三氟甲基)-2-嘓啶基胺。LCMS (m/z): 242/244 (MH^+). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.52 (s, 1H), 5.38 (bs, 2H).

5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼伍園-2-基))-4-(三氟甲基)嘓啶-2-基胺之合成

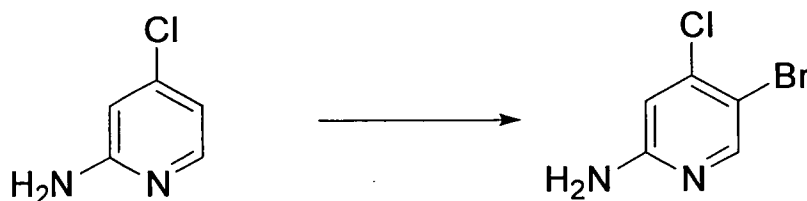


於乾燥 500 毫升燒瓶中, 添加 5-溴基-4-(三氟甲基)-2-嘓啶基胺(10.1 克, 41.7 毫莫耳)、醋酸鉀(12.3 克, 125.2 毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1,3,2-二氧硼伍園(11.6 克, 45.9 毫莫耳)及二氧陸園(150 毫升)。使氫起泡經過此溶液 15 分鐘, 此時添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈣(II)(1.7 克, 2.1 毫莫耳)。使反應物於氫氣下, 在 115°C 油浴中回流 6 小時。於冷卻至室溫後, 在真空中移除二氧陸園。添加 EtOAc(500 毫升), 並使所形成之漿液音振,

且過濾。使用另外之 EtOAc (500 毫升) 以洗滌固體。濃縮合併之有機萃液，並使粗製物質藉 SiO₂ 層析純化 (30-40% EtOAc/ 己烷)，產生 4.40 克灰白色固體。藉由 ¹H NMR，此物質為二羥基硼烷酯與 2-胺基-4-三氟甲基嘧啶副產物之 1:1 混合物。將此物質以本身使用於後續 Suzuki 反應中。LCMS (m/z): 208 (二羥基硼烷之 MH⁺，衍生自 LC 上之當場產物水解作用)。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 5.50 (bs, 2H), 1.34 (s, 12H).

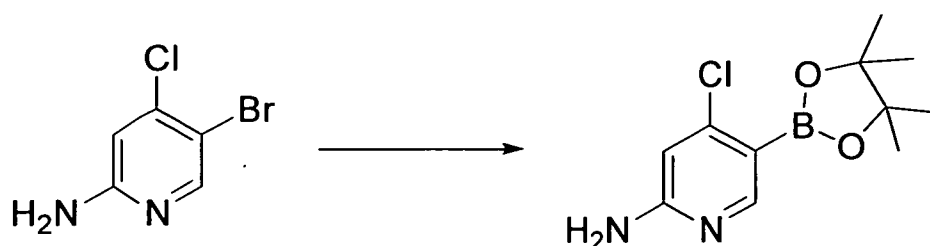
方法 6

5-溴基-4-氯基-2-吡啶基胺之合成



於 4-氯基-2-吡啶基胺 (6.0 克，46.7 毫莫耳) 在氯仿 (180 毫升) 中之溶液內，添加 N-溴基琥珀醯亞胺 (8.3 克，46.7 毫莫耳)。將溶液在黑暗中攪拌 2 小時，此時將其添加至 CH₂Cl₂ (800 毫升) 與 1N NaOH (100 毫升) 中。於混合時，分離液層，並將有機層以 NaCl_(飽和) (100 毫升) 洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，且濃縮。使粗製物質藉 SiO₂ 層析純化 (25-35% EtOAc/ 己烷)，產生 3.63 克 (38%) 5-溴基-4-氯基-2-吡啶基胺。LCMS (m/z): 206.9/208.9 (MH⁺)。 ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.52 (bs, 2H).

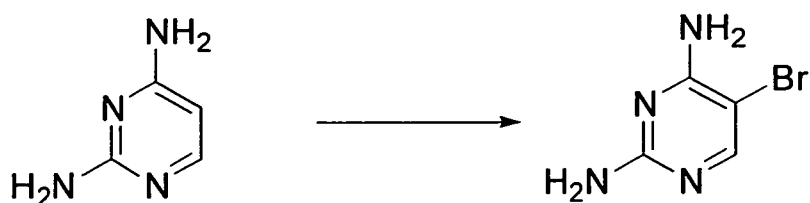
4-氯基-5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼伍圓-2-基))-2-吡啶基胺之合成



於乾燥 500 毫升燒瓶中，添加 5-溴基-4-氯基-2-吡啶基胺 (7.3 克，35.8 毫莫耳)、醋酸鉀 (10.3 克，105 毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1,3,2-二氧硼伍園 (10.1 克，39.8 毫莫耳) 及二氧陸園 (150 毫升)。使氫起泡經過此溶液 15 分鐘，此時添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈹 (II) 二氯甲烷加成物 (0.85 克，1.04 毫莫耳)。使反應物於氫氣下，在 115°C 油浴中回流 6 小時。於冷卻至室溫後，在真空中移除二氧陸園。然後添加 EtOAc (500 毫升)，並使所形成之漿液音振，且過濾。使用另外之 EtOAc (500 毫升) 以洗滌固體。使合併之有機萃液濃縮，並使粗製物質藉 SiO₂ 層析純化 (EtOAc 作為溶離劑)。於移除溶劑時，添加 3:1 己烷/CH₂Cl₂ (100 毫升)。在音振後，將所形成之固體過濾，並於真空中濃縮，產生 2.8 克白色固體。藉由 ¹H NMR，此物質為二羥基硼烷酯與 2-胺基-4-氯吡啶副產物之 10:1 混合物。將此物質以本身使用於後續 Suzuki 反應中。LCMS (m/z): 173 (二羥基硼烷之 MH⁺，衍生自 LC 上之當場產物水解作用)。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.36 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.70 (bs, 2H), 1.38 (s, 12H).

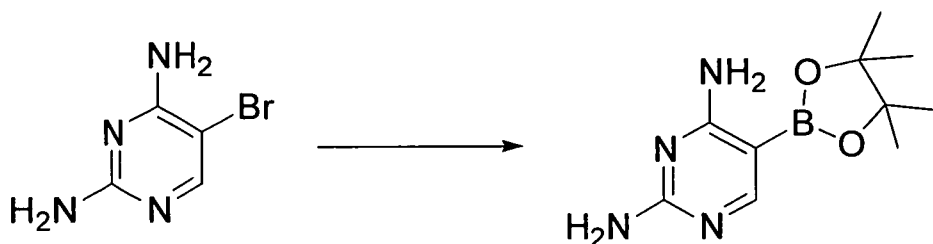
方法 7

5-溴基嘧啶-2,4-二胺之合成



於2,4-胺基嘧啶(1.0克，9.1毫莫耳)在氯仿(30毫升)中之溶液內，添加N-溴基琥珀醯亞胺(1.62克，9.08毫莫耳)。將溶液在黑暗中攪拌12小時，此時將其添加至CH₂Cl₂(150毫升)與1N NaOH(50毫升)中。將所形成之固體過濾，以水沖洗，並於真空中濃縮，產生1.4克(74%)5-溴基嘧啶-2,4-二胺。LCMS (m/z): 189/191 (MH⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.78 (s, 1H), 6.58 (bs, 2H), 6.08 (bs, 2H).

5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)嘧啶-2,4-二胺之合成



於乾燥1升燒瓶中，添加5-溴基嘧啶-2,4-二胺(30.0克，158.7毫莫耳)、醋酸鉀(45.8克，466.7毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1,3,2-二氧硼伍園(51.2克，202.2毫莫耳)及二氧陸園(500毫升)。使氫起泡經過此溶液15分鐘，此時添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈣(II)(2.5克，3.11毫莫耳)。使反應物於氫氣下，在115°C油浴中回流16小時。於冷卻至室溫後，將固體無機物質過濾，以EtOAc(1升)沖洗。使有機濾液在真空中濃縮，並於所形成之固體中添加二氯甲烷(1升)。在音振後，過濾固體。此固體為脫溴化之2,4-胺基嘧啶。使含有所要二羥基硼烷酯之

濾液在真空中濃縮。於此殘留物中添加乙醚(100毫升)。在音振後，過濾溶液，以另外之乙醚(50毫升)沖洗，並使所獲得之固體在高真空下乾燥，產生所要之2,4-二氨基嘓啶基-5-二羥基硼烷酯(10.13克，27%)。藉由¹H NMR，此物質為2,4-二氨基嘓啶基-5-二羥基硼烷酯與2,4-氨基嘓啶副產物之4:1混合物。將此物質以本身使用於後續Suzuki反應中。LCMS (m/z): 155 (二羥基硼烷之MH⁺，衍生自LC上之當場產物水解作用)。¹H NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 8.16 (s, 1H), 1.34 (s, 12H).

方法 8

4-甲氧基嘓啶-2-基胺之合成

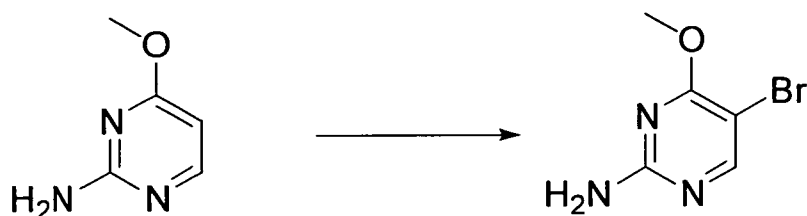


於4,6-二氯-2-氨基嘓啶(5.0克，30.5毫莫耳)在甲醇(100毫升)中之溶液內，添加25%甲醇鈉(6.59克，30.5毫莫耳)。使溶液回流20小時，此時在真空中移除甲醇。使殘留物溶於EtOAc (350毫升)中，以H₂O (100毫升)與NaCl_(飽和)(100毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，並濃縮，產生4.4克(90%)4-氯基-6-甲氧基嘓啶-2-基胺。

於4-氯基-6-甲氧基嘓啶-2-基胺(4.4克，27.7毫莫耳)在EtOAc (200毫升)與乙醇(150毫升)中之溶液內，添加二異丙基乙胺(9.6毫升，55.3毫莫耳)與10%鈦/碳(2.9克，2.77毫莫耳)。將不均勻溶液於H₂氣瓶大氣下攪拌14小時，此時使溶液經過Celite墊片過濾，並在真空中移除揮發性物質。使殘留物溶

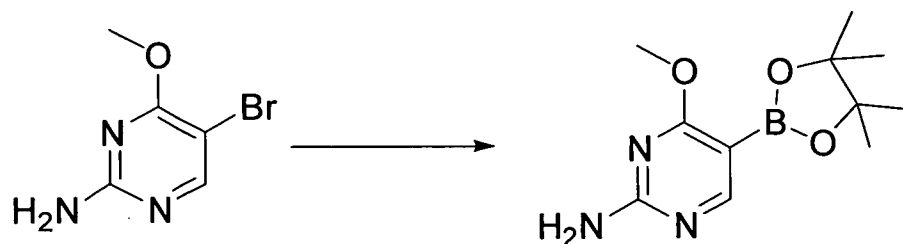
於 EtOAc (200 毫升) 中，以 Na_2CO_3 (飽和) (100 毫升) 與 NaCl (飽和) (100 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，並濃縮，產生 3.1 克 (90%) 4-甲氧基嘓啶-2-基胺。LCMS (m/z): 126 (MH^+). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.00 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 4.98 (bs, 2H), 3.84 (s, 3H).

5-溴基-4-甲氧基嘓啶-2-基胺之合成



於 4-甲氧基嘓啶-2-基胺 (1.84 克，14.7 毫莫耳) 在氯仿 (600 毫升) 中之溶液內，添加 N-溴基琥珀醯亞胺 (2.62 克，14.7 毫莫耳)。在黑暗中攪拌 5 小時後，將溶液添加至 CH_2Cl_2 (200 毫升) 與 1N NaOH (100 毫升) 中。於混合時，分離液層，並將有機層以 NaCl (飽和) (100 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，且濃縮，產生 2.88 克 (96%) 5-溴基-4-甲氧基嘓啶-2-基胺。LCMS (m/z): 204/206 (MH^+). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 4.93 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H).

4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼伍園-2-基))嘓啶-2-基胺之合成

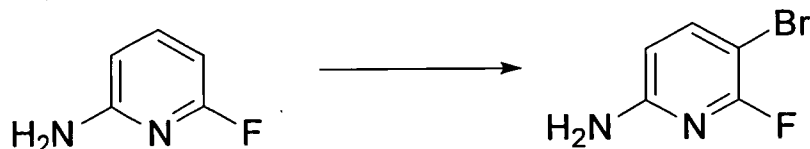


於乾燥 200 毫升燒瓶中，添加 5-溴基-4-甲氧基嘓啶-2-基胺 (2.88 克，14.1 毫莫耳)、醋酸鉀 (4.16 克，42.4 毫莫耳)、4,4,5,5-

四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1,3,2-二氧硼伍園 (3.76 克, 14.8 毫莫耳) 及二氧陸園 (75 毫升)。使氫起泡經過此溶液 15 分鐘, 此時添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈹(II)二氯甲烷加成物 (0.58 克, 0.71 毫莫耳)。使反應物於氫氣下, 在 115°C 油浴中回流 21 小時。於冷卻至室溫後, 在真空中移除二氧陸園。添加 EtOAc (500 毫升), 並使所形成之漿液音振, 且過濾。使用另外之 EtOAc (500 毫升) 以洗滌固體。濃縮合併之有機物質, 並使粗製物質藉 SiO₂ 層析純化 (EtOAc 作為溶離劑), 產生 2.4 克灰白色固體。藉由 ¹H NMR, 此物質為二羥基硼烷酯與 4-甲氧基嘓啶-2-基胺之 1:1 混合物。將此物質以本身使用於後續 Suzuki 反應中。LCMS (m/z): 170 (二羥基硼烷之 MH⁺, 衍生自 LC 上之當場產物水解作用)。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.42 (s, 1H), 5.22 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

方法 9

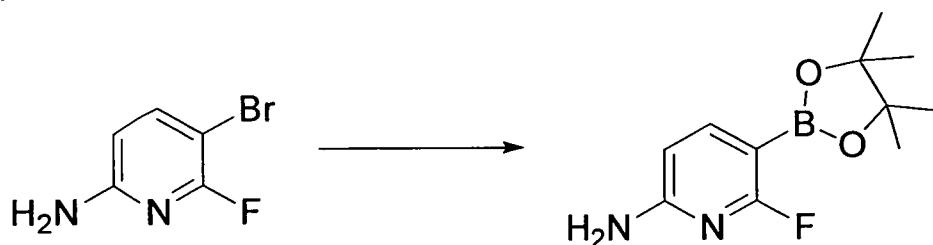
5-溴基-6-氟基-2-吡啶基胺之合成



於 6-氟基-2-吡啶基胺 (1.0 克, 8.93 毫莫耳) 在氯仿 (55 毫升) 中之溶液內, 添加 N-溴基琥珀醯亞胺 (1.59 克, 8.93 毫莫耳)。將溶液在黑暗中攪拌 15 小時, 此時將其添加至 CH₂Cl₂ (200 毫升) 與 1N NaOH (50 毫升) 中。於混合時, 分離液層, 並將有機層以 NaCl_(飽和) (50 毫升) 洗滌, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 且濃縮。使粗製物質藉 SiO₂ 層析純化 (25% EtOAc/己烷), 產

生 5-溴基 -6-氟基 -2-吡啶基胺 (386 毫克, 22%)。LCMS (m/z): 190.9/192.9 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.59 (t, J= 8.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, J= 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (bs, 1H).

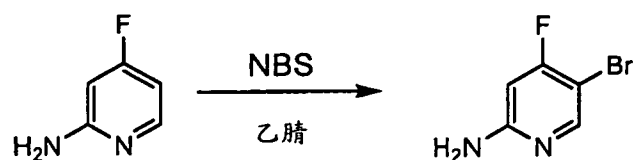
6-氟基 -5-(4,4,5,5-四甲基 (1,3,2-二氧硼伍圓 -2-基))-2-吡啶基胺之合成



於乾燥 50 毫升燒瓶中，添加 5-溴基 -6-氟基 -2-吡啶基胺 (370 毫克, 1.93 毫莫耳)、醋酸鉀 (569 毫克, 5.8 毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基 -2-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧硼伍圓 -2-基)-1,3,2-二氧硼伍圓 (538 毫克, 2.12 毫莫耳) 及二氧陸圓 (15 毫升)。使氫起泡經過此溶液 15 分鐘，此時添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈹(II) 二氯甲烷加成物 (79 毫克, 0.09 毫莫耳)。使反應物於氫氣下，在 115°C 油浴中回流 4 小時。於真空中移除揮發性物質後，添加 EtOAc (150 毫升)，並將溶液以 H₂O (3 x 40 毫升)，以 NaCl_(飽和) (300 毫升) 洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，且濃縮。藉 SiO₂ 層析純化 (30% EtOAc/ 己烷)，產生二羥基硼烷酯 (161 毫克, 35%)。LCMS (m/z): 157 (二羥基硼烷之 MH⁺，衍生自 LC 上之當場產物水解作用) ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.86 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J= 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.70 (bs, 1H), 1.32 (s, 12H).

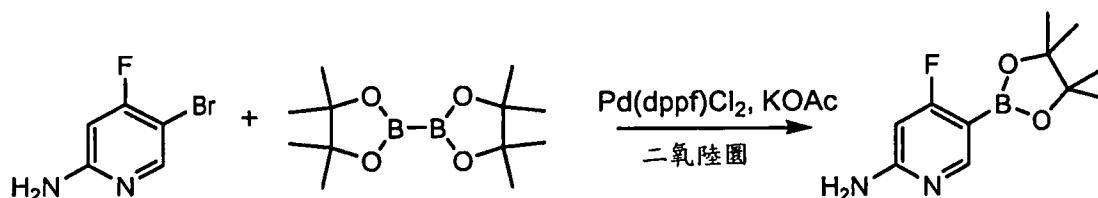
方法 10

5-溴基 -4-氟基吡啶 -2-胺之合成



於鋁箔包覆之燒瓶中，在暗通風櫥內，將N-溴基琥珀醯亞胺(126毫克，0.71毫莫耳)添加至4-氟基吡啶-2-胺TFA鹽(162毫克，0.72毫莫耳)在乙腈(4毫升)中之溶液內。將反應溶液在黑暗中，於室溫下攪拌2小時。於蒸發溶劑後，使粗產物於矽膠管柱上純化，以EtOAc溶離，而得5-溴基-4-氟基吡啶-2-胺，為象牙色固體(92毫克，67%)。LC/MS (m/z)：190.9/192.9 (MH⁺)，R_t 1.02分鐘。

4-氟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-胺之合成

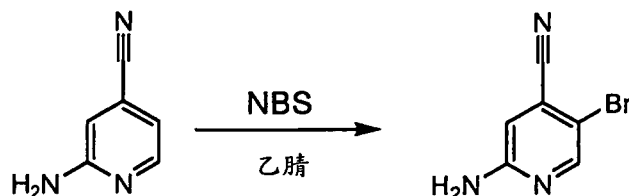


於可密封派瑞克斯耐火玻璃壓力容器中，在氫氣下，使5-溴基-4-氟基吡啶-2-胺(25毫克，0.13毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1,3,2-二氧硼伍園(40毫克，0.16毫莫耳)、醋酸鉀(51毫克，0.52毫莫耳)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈦(II)-二氯甲烷加成物(16毫克，0.019毫莫耳)之混合物懸浮於二氧陸園(1.7毫升)中。密封壓力容器，並將反應混合物在110°C下攪拌2小時。當藉由LCMS判斷完成反應後，使反應混合物冷卻至室溫，並將4-氟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-胺使用於後續反應中，無需進一步純化，假設為定量產率(0.13毫

莫耳)。LC/MS (m/z): 157.0 (經由 LC 上之產物水解作用所形成二羥基硼烷之 MH^+), R_t 0.34 分鐘。

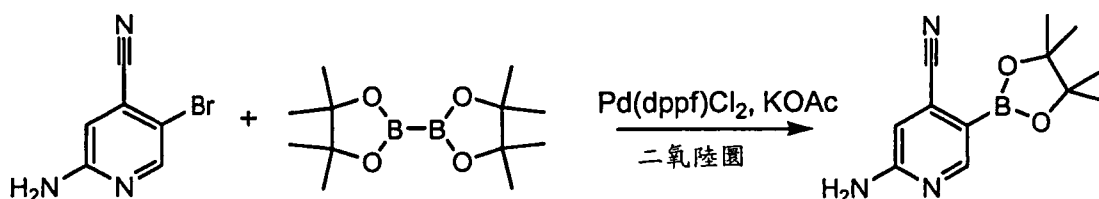
方法 11

2-胺基-5-溴-異菸鹼腈之合成



於鋁箔包覆之燒瓶中，在暗通風櫥內，使 2-胺基-異菸鹼腈 TFA 鹽 (125 毫克，0.54 毫莫耳) 溶於乙腈 (3.5 毫升) 中。於室溫下，將固體 N-溴基琥珀醯亞胺 (89.2 毫克，0.501 毫莫耳) 以一份添加至經攪拌溶液中。將反應溶液在黑暗中，於室溫下攪拌 90 分鐘。於蒸發溶劑後，使粗製物質藉矽膠層析進一步純化，而得 2-胺基-5-溴-異菸鹼腈 (53 毫克，49%)。LC/MS (m/z): 197.9 (MH^+), R_t 2.92 分鐘。

2-胺基-5-二羥基硼烷酯-異菸鹼腈之合成



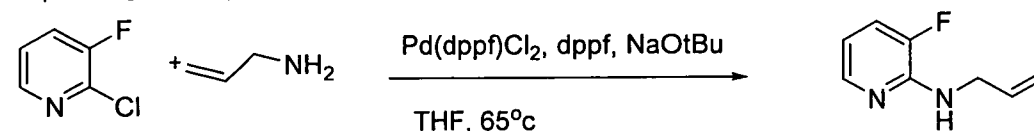
於玻璃壓力容器中，使 2-胺基-5-溴-異菸鹼腈 (25 毫克，0.126 毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圓 (38 毫克，0.151 毫莫耳) 及醋酸鉀 (49 毫克，0.504 毫莫耳) 之混合物懸浮於二氯陸圓 (1.8 毫升) 中。將混合物以氬滌氣 1-2 分鐘後，以一份添加二氯 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 鈀 (II) 二氯甲烷加成物 (16 毫克，0.019

毫莫耳)。將反應容器密封，並在 120°C 下加熱，且攪拌 2 小時。使粗製反應溶液冷卻至室溫，且使用之而無需進一步純化，假設為定量產率之二羥基硼烷酯 (0.126 毫莫耳)。LC/MS (m/z): 164.0 (經由 LC 上之產物水解作用所形成二羥基硼烷之 MH^+), R_t 0.37 分鐘。

方法 12

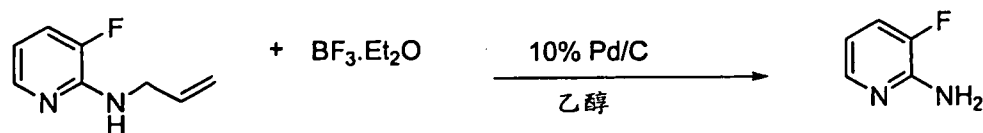
3-氟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-胺之合成

N-烯丙基-3-氟基吡啶-2-胺之合成



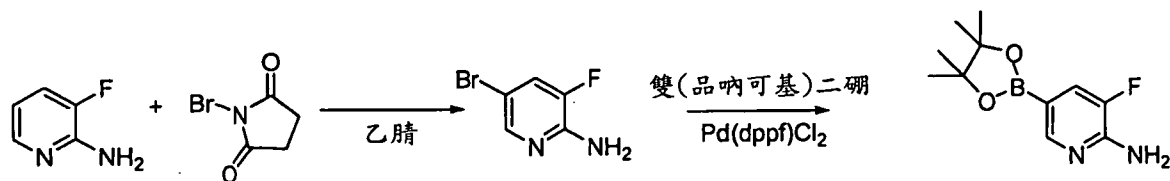
於 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (41 毫克，0.05 毫莫耳)、dppf (83 毫克，0.15 毫莫耳) 及 NaOt-Bu (1.4 克，15 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之預先形成之鮮明黃色複合物內，添加 2-氯基-3-氟基吡啶 (1.32 克，10 毫莫耳) 與烯丙基胺 (1.2 毫升，15 毫莫耳)。將混合物以氮噴射，並將壓力容器加蓋，且密封。將反應物在 65-70°C 下加熱 16 小時。使已冷卻之反應物經過矽藻土填充柱過濾，並以 EtOAc (30 毫升) 洗滌墊片。於減壓下移除溶劑，而得褐色濃稠油。使粗產物藉矽膠層析純化，以 EtOAc 中之 5% MeOH 溶離。將含產物之溶離份以 EtOAc (100 毫升) 稀釋，並以 1M HCl (2 x 50 毫升) 萃取。使含水酸性產物凍乾成淡褐色固體，獲得 N-烯丙基-3-氟基吡啶-2-胺，為 HCl 鹽 (1.6 克，85%)。LC/MS (m/z): 153.1 (MH^+), R_t 0.5 分鐘。

3-氟基吡啶-2-胺之合成



於室溫及氮氣下，將 10% Pd/C (1.23 克) 以一份添加至 N-烯丙基-3-氟基吡啶-2-胺 (1.62 克，7.18 毫莫耳) 與 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (900 微升，7.18 毫莫耳) 在 EtOH (20 毫升) 中之溶液內。於 80°C 下攪拌 2 天後，使反應混合物經過矽藻土填充柱過濾，並以 EtOH (20 毫升) 洗滌墊片。將 6N HCl 添加至淡黃色濾液中，直到溶液為酸性。3-氟基吡啶-2-胺之 HCl 鹽係比自由態鹼遠較不具揮發性。於減壓下濃縮濾液。使鹽殘留物在真空中乾燥，而得 3-氟基吡啶-2-胺，為淡黃色玻璃態固體 (1.66 克，定量產率)。LC/MS (m/z): 113.0 (MH^+), R_t 0.41 分鐘。

5-溴基-3-氟基吡啶-2-胺與 3-氟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-胺之合成



於室溫下，將固體 NBS (750 毫克，4.2 毫莫耳) 添加至 3-氟基吡啶-2-胺 HCl 鹽 (1.66 克，7.18 毫莫耳) 在 ACN (30 毫升) 中之溶液內，並攪拌。使反應物隔離光線，並於氮氣下攪拌。1 小時後，將另一數量之 NBS (250 毫克，1.4 毫莫耳) 添加至反應物中。1 小時後，於減壓下移除溶劑，並使殘留物藉矽膠急驟式層析純化，以 70% EtOAc/己烷，接著以 100% EtOAc 溶離，而得 5-溴基-3-氟基吡啶-2-胺，為黃褐色固體 (1.26 克，92% 產率)。LC/MS (m/z): 191.0/193.0 (MH^+), R_t 1.18 分鐘。

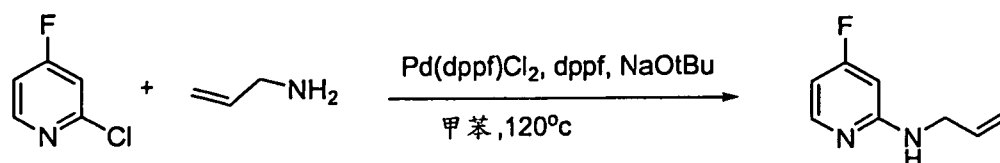
使溴化物於方法 1 中所述之條件下轉化成二甲基丁二醇

硼烷酯。LCMS (m/z): 157.0 (MH⁺), R_t 0.36 分鐘。

方法 13

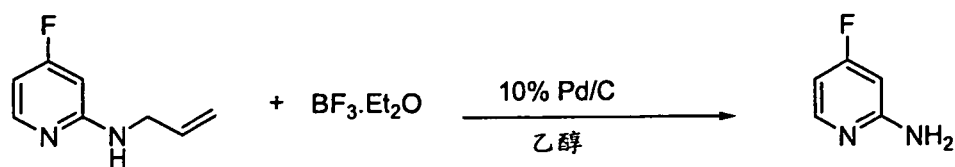
4-氟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-胺之合成

N-烯丙基-4-氟基吡啶-2-胺之合成



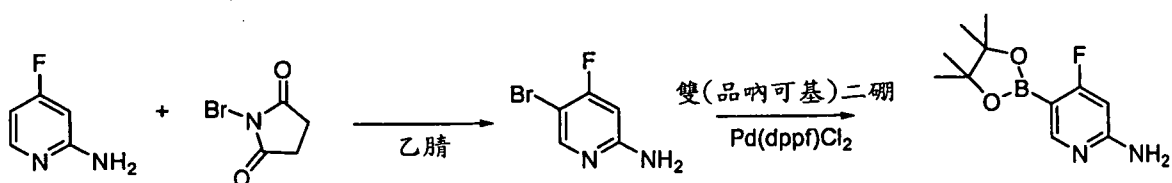
於 Pd(dppf)Cl₂ (817 毫克, 1.0 毫莫耳)、dppf (1.66 克, 3.0 毫莫耳) 及 NaOtBu (2.9 克, 30 毫莫耳) 在甲苯 (30 毫升) 中之預先形成之紅褐色複合物內, 添加 2-氯基-4-氟基吡啶 (2.16 克, 20 毫莫耳) 與烯丙基胺 (1.2 毫升, 15 毫莫耳)。將混合物以氮噴射, 並將壓力容器加蓋, 且密封。將反應物在 120-125°C 下加熱 18 小時。使已冷卻之深褐色反應物經過矽藻土填充柱過濾, 並以 EtOAc (60 毫升) 洗滌墊片。在減壓下溫和地移除溶劑, 而得褐色濃稠油, 其可在真空下昇華。使粗製混合物以 6N HCl (10 毫升) 酸化, 並凍乾至乾涸, 而得褐色粉末, 為 HCl 鹽。使粗產物於 EtOAc (100 毫升) 與飽和 NaHCO₃ (80 毫升) 之間作分液處理。分離液層, 並以 EtOAc (100 毫升) 再一次萃取水層。將合併之有機層以鹽水 (100 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮, 而得褐色固體 N-烯丙基-4-氟基吡啶-2-胺 (690 毫克, 25%)。LC/MS (m/z): 153.0 (MH⁺), R_t 1.13 分鐘。

N-烯丙基-4-氟基吡啶-2-胺之合成



於室溫及氮氣下，將 10% Pd/C (552 毫克) 以一份添加至 N-烯丙基-4-氟基吡啶-2-胺 (690 毫克，3.07 毫莫耳) 與 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.386 毫升，3.07 毫莫耳) 在無水 EtOH (12 毫升) 中之溶液內。於 80°C 下攪拌 24 小時後，使反應混合物經過矽藻土填充柱過濾，並以 MeOH (100 毫升) 洗滌墊片。將 6N HCl (2 毫升) 添加至暗色濾液中，直到溶液為酸性。4-氟基吡啶-2-胺之 HCl 鹽係比自由態鹼遠較不具揮發性。使濾液在減壓下濃縮，並於真空中乾燥。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，而得 4-氟基吡啶-2-胺，為褐色粉末 TFA 鹽 (162 毫克，23%)。LC/MS (m/z): 113.0 (MH^+), R_t 0.40 分鐘。

5-溴基-4-氟基吡啶-2-胺與 4-氟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-胺之合成



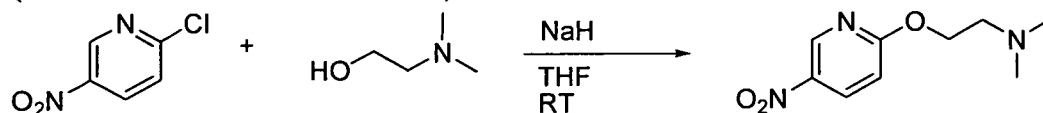
於室溫下，將固體 NBS (78 毫克，0.43 毫莫耳) 添加至 3-氟基吡啶-2-胺 HCl 鹽 (162 毫克，0.72 毫莫耳) 在 ACN (4 毫升) 中之溶液內，並攪拌。使反應物隔離光線，並在氮氣下攪拌。1.5 小時後，將另一數量之 NBS (15 毫克，0.084 毫莫耳) 添加至反應物中。1.5 小時後，再一次確認反應物，將另一數量之 NBS (15 毫克，0.084 毫莫耳) 添加至反應物中，直到藉由 LCMS 得知起始物質已被消耗為止。1 小時後，在減壓下移

除溶劑，並使殘留物藉矽膠急驟式層析純化，以50%醋酸乙酯/己烷溶離，而得5-溴基-4-氟基吡啶-2-胺，為象牙色固體(92毫克，68%)。LC/MS (m/z): 190.9/192.9 (MH⁺), R_t 1.02 分鐘。

使溴化物於方法1中所述之條件下轉化成二甲基丁二醇硼烷。LC/MS (m/z): 157.0 (MH⁺), R_t 0.34 分鐘。

方法 14

2-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-N,N-二甲基乙胺之合成

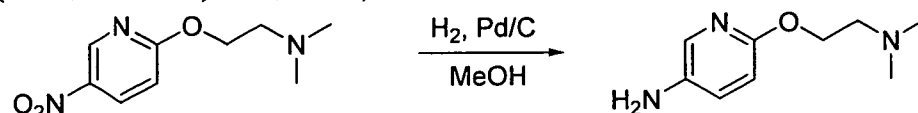


微波加熱 於2-(二甲胺基)乙醇(339毫克，3.80毫莫耳)在DMF (5毫升)中之溶液內，添加鈉雙(三甲基矽烷基)胺(4.75毫升；在THF中之1M溶液，4.75毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌15分鐘。然後，添加2-氯基-5-硝基吡啶(500毫克，3.16毫莫耳)。將小玻璃瓶加蓋，並使其接受微波照射(150°C，歷經10分鐘)。以水(250毫升)與EtOAc(250毫升)稀釋混合物。分離兩個液層，並將水層以EtOAc再萃取兩次。合併有機萃液，以水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，而得粗製物質，為褐色油。於矽膠上藉管柱層析，使用5%甲醇/二氯甲烷純化，產生2-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-N,N-二甲基乙胺，為淡黃色固體(295毫克，44%)。

氫化鈉與油浴加熱 在0°C下，於氫化鈉(189毫克，4.73毫莫耳)在無水四氫呋喃(2毫升)中之混合物內，逐滴添加2-氯基-5-硝基吡啶(500毫克，3.16毫莫耳)與2-(二甲胺基)乙醇(353毫克，3.96毫莫耳)在無水四氫呋喃(4毫升)中之溶液。

使反應物溫熱至室溫，並攪拌16小時。使THF蒸發，並添加水(100毫升)與EtOAc(200毫升)。將水層以EtOAc(200毫升)萃取，並合併有機層，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，且濃縮，而得褐色油。於矽膠上藉管柱層析純化，使用5%甲醇/二氯甲烷，產生2-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-N,N-二甲基乙胺，為淡黃色固體(233 = 毫克，35%)。LC/MS (m/z): 212.2 (MH⁺), R_t 1.28 分鐘。

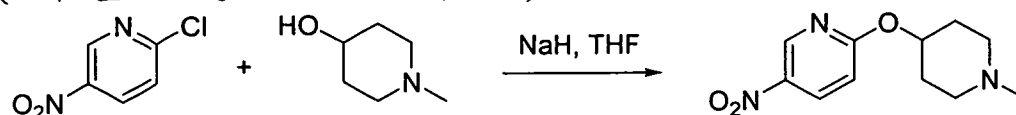
6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-胺之合成



使2-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-N,N-二甲基乙胺(295毫克，1.40毫莫耳)溶於5毫升甲醇中，並置於氮大氣下。添加催化量之10%鈀/碳，並將氫氣瓶連接至反應燒瓶。將燒瓶以氫沖洗五次，並於室溫及氮大氣下攪拌16小時。過濾固體，並以甲醇洗滌。使濾液在減壓下蒸發，產生6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]吡啶-3-胺，為褐色油(250毫克，99%)。LC/MS (m/z): 182.1 (MH⁺), R_t 0.36 分鐘。

方法 15

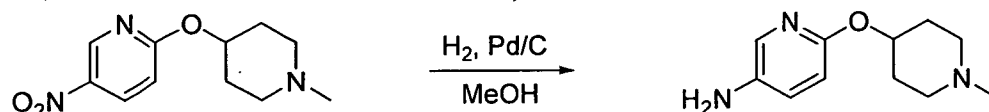
2-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-5-硝基吡啶之合成



在0°C下，於氫化鈉(189毫克，4.73毫莫耳)在無水四氫呋喃(2毫升)中之混合物內，逐滴添加2-氯基-5-硝基吡啶(500毫克，3.16毫莫耳)與1-甲基六氫吡啶-4-醇(455毫克，3.96毫莫耳)在無水四氫呋喃(4毫升)中之溶液。將反應物加熱回

流 16 小時。使 THF 蒸發，並添加水 (100 毫升) 與 EtOAc (200 毫升)。以 EtOAc (200 毫升) 萃取水層。合併有機層，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並濃縮，而得褐色油。藉矽膠管柱層析，使用 3% 甲醇 / 二氯甲烷純化，產生 2-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-5-硝基吡啶，為黃色固體 (367 毫克，49%)。LC/MS (m/z): 238.0 (MH⁺), R_t 1.59 分鐘。

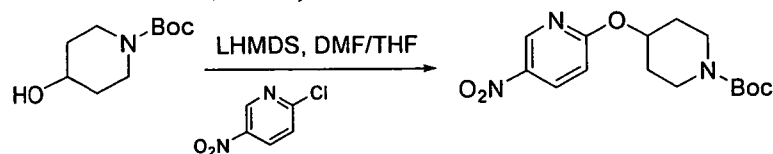
6-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶-3-胺之合成



使 2-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-5-硝基吡啶 (100 毫克，0.42 毫莫耳) 溶於 5 毫升甲醇中，並置於氮大氣下。添加催化量之 10% 鈀 / 碳，並將氫氣瓶連接至反應燒瓶。將燒瓶以氫沖洗五次，並於室溫及氮大氣下攪拌。過濾固體，並以甲醇洗滌。使濾液在減壓下蒸發，而產生 6-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶-3-胺，為褐色固體 (85 毫克，98%)。LC/MS (m/z): 208.2 (MH⁺), R_t 0.34 分鐘。

方法 16

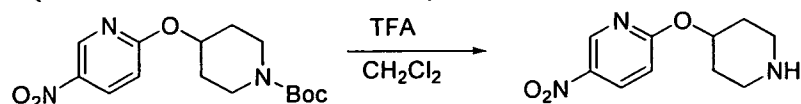
4-(5-硝基吡啶-2-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成



於 4-羥基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (1 當量) 在 DMF 中之溶液內，添加鉀雙-三甲基矽烷基胺 (1.5 當量，在四氫呋喃中之 1M 溶液)。將溶液於室溫下攪拌 10 分鐘，並添加 2-氯基-5-硝基吡啶 (1.2 當量)。使反應混合物在 145°C 下接受微波照

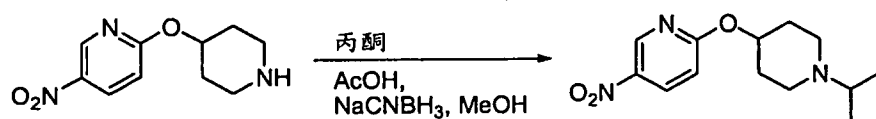
射 600 秒。將 EtOAc 與水添加至反應物中，並分離液層。將有機層以水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發，而得褐色粗製物質。藉矽膠管柱層析，使用 10% EtOAc/ 己烷純化，獲得產物，為淡黃色固體。LC/MS (m/z): 324.3 (MH⁺), R_t 3.33 分鐘

5-硝基-2-(六氫吡啶-4-基氧基)吡啶之合成



將三氟醋酸 (5 當量) 添加至 4-(5-硝基吡啶-2-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (1 當量) 在二氯甲烷中之溶液內，於室溫下攪拌 1 小時。然後蒸發溶劑，以飽和 Na₂CO₃ 水溶液使殘留物達到 pH = 10，並以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發，而得產物，為淡黃色結晶性固體。LC/MS (m/z): 224.3 (MH⁺), R_t 1.64 分鐘

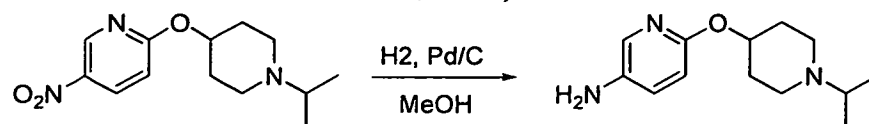
2-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-5-硝基吡啶之合成



於 10% 醋酸在甲醇中之溶液內，添加 5-硝基-2-(六氫吡啶-4-基氧基)吡啶 (1 當量) 與無水丙酮 (5 當量)。將溶液在室溫下攪拌 1 小時。使反應混合物於冰浴上冷卻至 0°C，並添加氰基硼氫化鈉 (1.5 當量)。然後，使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 5 小時。蒸發溶劑，以碳酸鈉使殘留物達到 pH = 10，並以 EtOAc 萃取。將有機層以水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，而得粗製物質。藉矽膠管柱層析，使用 2% 甲醇/二氯甲烷純化，獲得產物，為黃色固體。LC/MS (m/z):

266.3 (MH⁺), R_t 1.85 分鐘。

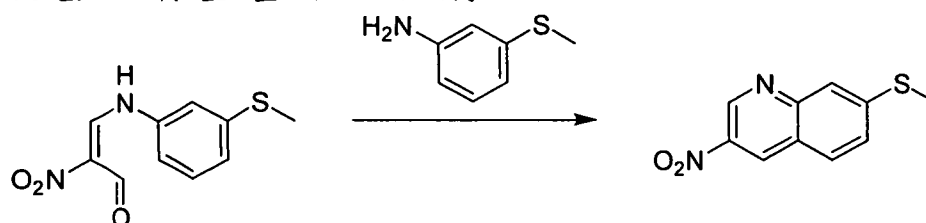
6-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶-3-胺之合成



使 2-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-5-硝基吡啶 (1 當量) 溶於甲醇中，並置於氮大氣下。添加催化量之 10% 鈀/碳，並將氫氣瓶連接至反應燒瓶。將燒瓶以氫沖洗五次，並於室溫及氮大氣下攪拌 4 小時。過濾固體，並以甲醇洗滌。使濾液在減壓下蒸發，產生產物，為褐色油。LC/MS (m/z): 236.3 (MH⁺), R_t 0.38 分鐘。

方法 17

7-甲硫基-3-硝基喹啉之合成



於 3-[(3-甲基硫苯基)胺基]-2-硝基丙-2-烯醛 (2.3 克，9.6 毫莫耳) 與 3-甲基硫苯基胺之 HCl 鹽 (2.7 克，19.3 毫莫耳) 在醋酸 (25 毫升) 中之正在回流混合物內，添加硫酚 (0.2 克，1.9 毫莫耳)。回流 18 小時後，使混合物冷卻至室溫，並在減壓下移除醋酸。於殘留暗色固體中，添加 EtOAc (50 毫升)，並攪拌。過濾獲得黃色/綠色固體與暗色濾液。於靜置時，產物自 EtOAc 溶液結晶。過濾並以冷 EtOAc 沖洗，獲得 330 毫克結晶性產物。將黃色/綠色固體以 3 x 250 毫升液份之二氯甲烷洗滌。使二氯甲烷洗液濃縮，而得另外 150 毫克產物 (23%)。

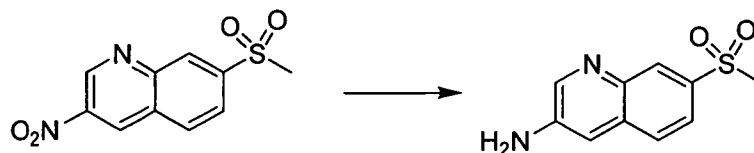
LC/MS (m/z): 221.1 (MH⁺), R_t 2.54 分鐘.

7-(甲磺醯基)-3-硝基喹啉之合成



於 7-甲硫基-3-硝基喹啉 (141 毫克, 0.6 毫莫耳) 在二氯甲烷 (6 毫升) 中之經冰浴急冷溶液內, 添加二氯甲烷 (3 毫升) 中之 MCPBA (221 毫克, 1.3 毫莫耳)。在溫熱至室溫後, 將所形成之白色沉澱物過濾, 並以另外 10 毫升二氯甲烷沖洗, 產生純產物 (85 毫克, 53%)。LC/MS (m/z): 252.9 (MH⁺), R_t 1.82 分鐘。

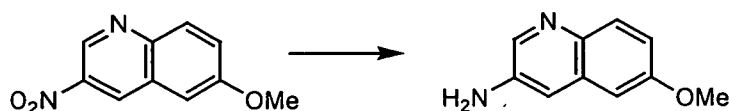
7-(甲磺醯基)-3-喹啉胺之合成



在氫氣下, 於 7-(甲磺醯基)-3-硝基喹啉 (85 毫克, 0.4 毫莫耳) 在 EtOAc (6 毫升) 中之懸浮液內, 添加 10% Pd/C (22 毫克, 0.04 毫莫耳)。將 H₂ 氣瓶連接至反應燒瓶, 將燒瓶以 H₂ 滌氣三次, 並將反應混合物在 H₂ 大氣下攪拌 18 小時。可看見未反應之起始物質與觸媒一起沉降至燒瓶底部。使固體自 EtOAc 溶液藉過濾移離。在減壓下蒸發 EtOAc, 產生 7-(甲磺醯基)-3-喹啉胺 (22 毫克, 30%)。LC/MS (m/z): 223.0 (MH⁺), R_t 1.10 分鐘。

方法 18

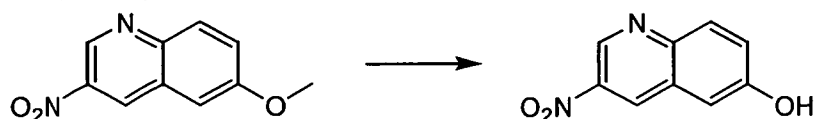
6-甲氧基喹啉-3-胺之合成



使 6-甲氧基-3-硝基喹啉 (Magnus, P. 等人, J. Am. Chem. Soc. 119, 5591, 1997; 0.17 克, 0.83 毫莫耳) 與 Pd/C (10%, 80 毫克) 在 EtOAc (15 毫升) 中之混合物以氫氣瓶氫化, 以定量產率獲得 6-甲氧基喹啉-3-胺。LC/MS (m/z): 175.1 (MH⁺), R_t 1.54 分鐘。

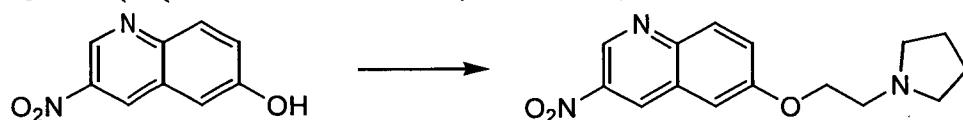
方法 19

6-羥基-3-硝基喹啉合成



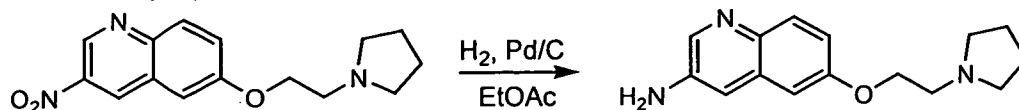
使 6-甲氧基-3-硝基喹啉 (Magnus, P. 等人, J. Am. Chem. Soc. 119, 5591, 1997; 100 毫克, 0.49 毫莫耳) 溶於溴化氫溶液 (47% 水溶液, 2.5 毫升, 0.2M) 中, 加熱, 並在 120°C 下攪拌 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以 6N NaOH 中和, 然後以 EtOAc (150 毫升) 萃取。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 並藉急驟式層析純化 (SiO₂, 40-50% EtOAc/己烷), 獲得 73 毫克 (78%) 6-羥基-3-硝基喹啉。LC/MS (m/z): 190.9 (MH⁺), R_t 1.97 分鐘。

3-硝基-6-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)喹啉之合成



使 6-羥基-3-硝基喹啉 (148 毫克, 0.78 毫莫耳) 溶於 THF (18 毫升) 中。添加 2-(四氫吡咯-1-基)乙醇 (0.091 毫升, 0.78 毫莫耳) 與三苯膦 (306 毫克, 1.17 毫莫耳)。最後添加偶氮二羧酸二乙酯 (0.184 毫升, 1.17 毫莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。然後在真空中濃縮溶劑, 並使殘留物藉急驟式層析純化 (SiO₂), 產生 134 毫克 (60%) 3-硝基-6-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)喹啉。LC/MS (m/z): 288.1 (MH⁺), R_t 1.80 分鐘。

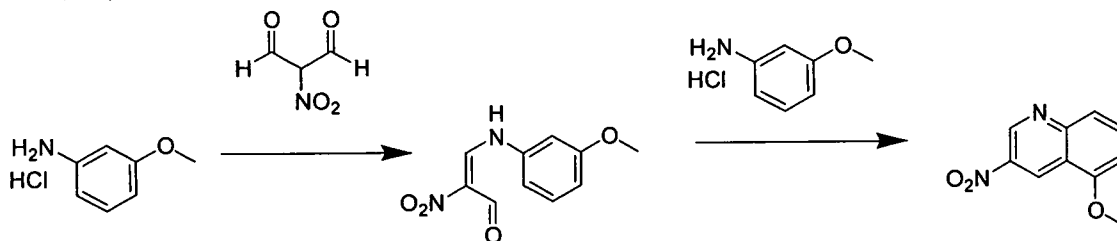
3-氨基-6-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)喹啉之合成



使 3-硝基-6-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)喹啉 (134 毫克, 0.46 毫莫耳) 溶於 EtOAc (10 毫升) 中, 並將溶液以 N_2 噴射數分鐘。然後, 添加三乙胺 (0.065 毫升, 0.46 毫莫耳), 接著為催化量之 10% Pd/C。於每一次添加後, 重複以 N_2 噴射。將 H_2 氣瓶連接至反應燒瓶, 並將反應混合物在室溫及 H_2 大氣下攪拌 48 小時。然後使混合物經過矽藻土墊過濾, 並濃縮, 以獲得粗製 3-氨基-6-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)喹啉, 將其以本身使用於下一反應。LC/MS (m/z): 258.1 (MH^+), R_t 0.33 分鐘。

方法 20

5-甲氧基-3-硝基-喹啉之合成



3-(3-甲氧基-苯基胺基)-2-硝基-丙烯醛之合成

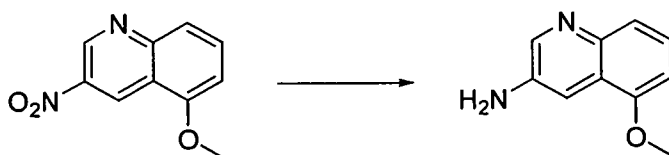
於 1N HCl (300 毫升) 中之 3-甲氧基-苯胺之 HCl 鹽 (4.6 克, 28.9 毫莫耳) 內, 添加 2-硝基-丙二醛 (2.7 克, 19.3 毫莫耳) 在 150 毫升水中之溶液。在 30 分鐘後, 將沉澱物過濾, 並以 0.1N HCl 沖洗。於布氏漏斗中風乾 18 小時, 獲得 3.36 克 (78%) 淡黃色/綠色粉末。LC/MS (m/z): 245.1 ($MH^+ + Na$), R_t 2.21 分鐘。

5-甲氧基-3-硝基喹啉與 7-甲氧基-3-硝基喹啉之合成

於 30 毫升醋酸中之 3-甲氧基-苯胺之 HCl 鹽 (4.7 克, 29.7 毫莫

耳)內，添加3-(3-甲氧基-苯基胺基)-2-硝基-丙烯醛(3.3克，14.9毫莫耳)。將反應混合物加熱至回流，並添加硫酚(0.3毫升，2.98毫莫耳)。於22小時後，使反應混合物冷卻至室溫，及在真空中移除溶劑。添加70毫升EtOAc並過濾，獲得固體副產物7-甲氧基-3-硝基-喹啉與濾液，其含有不純之5-甲氧基-3-硝基-喹啉。將濾液裝填至矽膠管柱上，並在85毫升/分鐘下，自己烷中之5%至25% EtOAc溶離，歷經30分鐘。使富含產物之溶離份濃縮，並採用至下一步驟，為5-與7-甲氧基取代之3-硝基喹啉之混合物。LC/MS (m/z): 205.1 (MH⁺), R_t2.26分鐘。

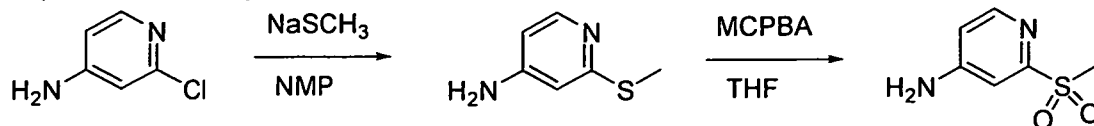
5-甲氧基喹啉-3-胺之合成



使5-與7-甲氧基基取代之3-硝基喹啉之混合物(780毫克，3.82毫莫耳)溶於EtOAc (75毫升)中，並將反應混合物以N₂噴射數分鐘。然後添加10% Pd/C (54毫克)，並將H₂氣瓶連接至反應燒瓶。將反應混合物以H₂噴射，並於室溫及H₂大氣下攪拌過夜。在真空中移除溶劑，並於矽膠上藉管柱層析純化(100% EtOAc)，提供兩種經分離之異構物5-甲氧基喹啉-3-胺與7-甲氧基喹啉-3-胺。獲得所要之產物5-甲氧基喹啉-3-胺(80毫克，12%)，為黃色粉末。結構係藉由¹H NMR (CD₃OD)指定： δ 8.40 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.85 (d, 1H). LC/MS (所要之異構物) (m/z): 175.0 (MH⁺), R_t1.54分鐘；LC/MS (不想要之異構物) (m/z): 175.0 (MH⁺), R_t1.53分鐘。

方法 21

2-(甲磺醯基)吡啶-4-胺之合成



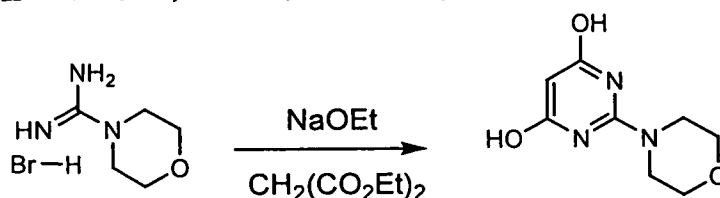
2-(甲硫基)吡啶-4-胺之合成

於壓力容器中，將硫代甲醇鈉(140毫克，1.98毫莫耳)添加至2-氯基吡啶-4-胺(150毫克，1.17毫莫耳)在NMP(0.65毫升)中之溶液內。將容器密封，並在微波中加熱至200°C，歷經800秒。藉矽膠急驟式層析純化，以8% MeOH/DCM溶離，獲得2-(甲硫基)吡啶-4-胺(435毫克，50%產率)。LC/MS (m/z): 140.9 (MH⁺), R_t 0.59分鐘。

於室溫下，將固體MCPBA(780毫克，2-3毫莫耳)以少量分次慢慢添加至2-(甲硫基)吡啶-4-胺(435毫克，1.17毫莫耳)在THF(7毫升)中之溶液內，並攪拌。當起始物質係經由以MCPBA滴定而被消耗時，反應係藉由LCMS追蹤。將矽膠添加至反應混合物中，然後使其在減壓下濃縮至乾涸。使矽膠所承載之粗製物藉矽膠急驟式層析純化，以5% MeOH/DCM溶離，而得2-(甲磺醯基)吡啶-4-胺(220毫克，定量產率)。LC/MS (m/z): 173.0 (MH⁺), R_t 0.34分鐘。

方法 22

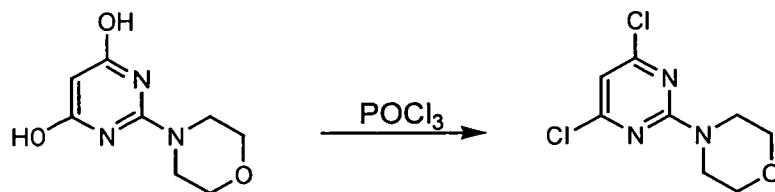
2-嗎福啉基嘓啶-4,6-二醇之合成



將鈉(17.25克，150毫莫耳)切成小片塊，並於N₂下，在1

升圓底燒瓶中，慢慢添加至 EtOH (500 毫升) 內，且以水冷卻。於全部鈉溶解後，添加嗎福啉基甲脒氫溴酸鹽 (52.5 克，50 毫莫耳) 與丙二酸二乙酯 (40 克，50 毫莫耳)。將混合物加熱至回流，歷經三小時。使反應混合物冷卻至室溫，並於真空中移除乙醇。在室溫下，將 HCl 水溶液 (1N，800 毫升) 添加至白色固體中。固體首先溶解，獲得透明溶液，然後產物猛然析出，為白色固體。於室溫下 1 小時後，將固體過濾，以水洗滌 (3x)，乾燥 (空氣，然後以 P₂O₅)，而得 2-嗎福啉基嘓啶-4,6-二醇 (42.5 克，86%)。LC/MS (m/z): 198.1 (MH⁺), R_t 0.51 分鐘。

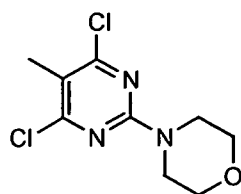
4,6-二氯-2-嗎福啉基嘓啶之合成



將 2-嗎福啉基嘓啶-4,6-二醇 (30 克，0.15 莫耳) 與 POCl₃ (150 毫升，1.61 莫耳) 之混合物在 120°C 下加熱 16 小時，然後冷卻至室溫。移除過量 POCl₃，而得半固體。將固體慢慢地轉移至水 (700 毫升) 與 EtOH (100 毫升) 之正在攪拌溶液中，偶爾以水冷卻。形成白色固體，且接著過濾，以水、水中之 10% EtOH 洗滌，且以 P₂O₅ 乾燥，而得 4,6-二氯-2-嗎福啉基嘓啶 (17.82 克，50%)。LC/MS (m/z): 233.9 (MH⁺), R_t 2.95 分鐘。

方法 23

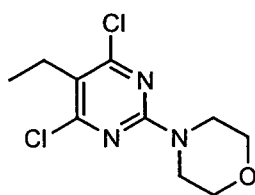
4,6-二氯-5-甲基-2-嗎福啉基嘓啶之合成



4,6-二氯-5-甲基-2-嗎福啉基嘧啶係藉由類似4,6-二氯-2-嗎福啉基嘧啶(在方法22中)之程序,使用2-甲基丙二酸二甲酯替代丙二酸二乙酯而製成。LC/MS (m/z): 248.1 (MH⁺).

方法 24

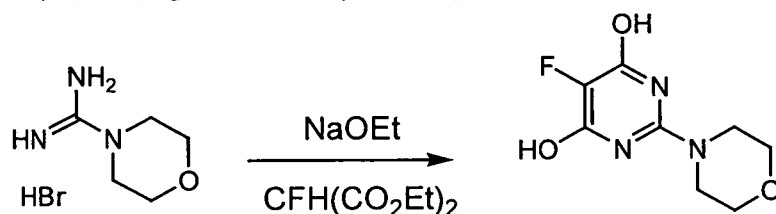
4,6-二氯-5-乙基-2-嗎福啉基嘧啶之合成



4,6-二氯-5-乙基-2-嗎福啉基嘧啶係藉由類似4,6-二氯-2-嗎福啉基嘧啶(在方法22中)之程序,使用2-乙基丙二酸二甲酯替代丙二酸二乙酯而製成。LC/MS (m/z): 262.1 (MH⁺), R_t 3.59 分鐘。

方法 25

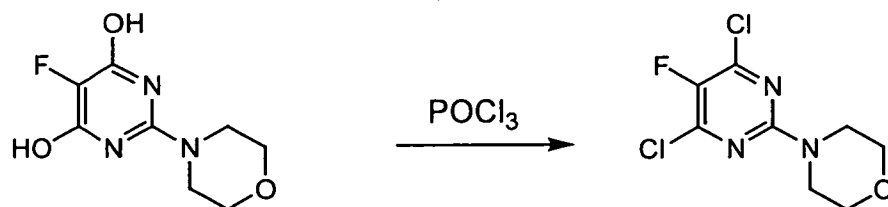
5-氟基-2-嗎福啉基嘧啶-4,6-二醇之合成



於圓底燒瓶中,將氫化鈉(60%,在油中,3.9克,96.5毫莫耳)在氫氣下以己烷洗滌,並以冰水浴冷卻。慢慢添加EtOH(100毫升)。使所形成之混合物溫熱至室溫,並攪拌30分鐘。於基料混合物中,添加2-氟基丙二酸二乙酯(5.7克,32.2毫莫耳),接著為嗎福啉基甲脒氫溴酸鹽(6.8克,32.2毫

莫耳)。將混合物加熱至 90-95°C，及在氫氣下攪拌。於 12 小時後，使反應物冷卻至室溫，並在真空中移除 EtOH。使所形成之白色固體溶於水 (25 毫升) 中，且以濃 HCl 酸化至 pH = 3-4。形成白色沉澱物，將其於 Buchner 濾器上收集，以水 (2 x 50 毫升) 洗滌，於濾器上風乾，及在真空中乾燥，而得 5-氟基-2-嗎福啉基嘓啶-4,6-二醇 (0.87 克，12%)。LC/MS (m/z): 216.0 (MH⁺), R_t 0.63 分鐘。

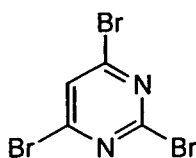
4-(4,6-二氯-5-氟基嘓啶-2-基)嗎福啉之合成



將 5-氟基-2-嗎福啉基嘓啶-4,6-二醇 (0.87 克，4.0 毫莫耳) 與 POCl₃ (10 毫升) 之混合物在 120°C 下加熱 16 小時，然後冷卻至室溫。於減壓下移除過量 POCl₃，而得半固體，使其在真空中進一步乾燥。於真空乾燥 12 小時後，將固體以 EtOAc (150 毫升) 稀釋，並以飽和 NaHCO₃ (60 毫升) 洗滌。在洗滌期間形成固體，並與水層一起拋棄。將有機層以飽和 NaHCO₃ (2 x 30 毫升)、鹽水 (30 毫升) 再一次洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發，而得粗產物。使產物藉急驟式層析純化，以 25% EtOAc/己烷溶離，而得 4-(4,6-二氯-5-氟基嘓啶-2-基)嗎福啉 (418 毫克，42%)。LC/MS (m/z): 251.9 (MH⁺), R_t 3.22 分鐘。

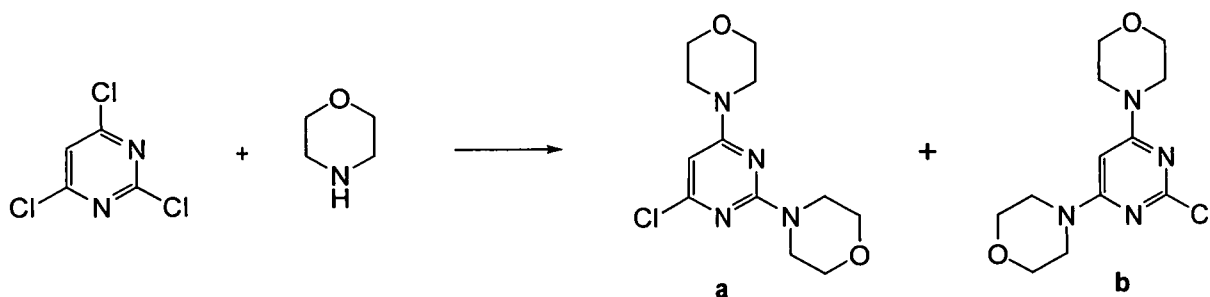
方法 26

2,4,6-三溴基嘓啶之合成



在 200 毫升燒瓶中，於嘓啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮 (2.66 克，20.87 毫莫耳) 與 POBr₃ (25 克，87.2 毫莫耳) 在甲苯 (35 毫升) 中之混合物內，添加 N,N-二甲苯胺 (4.52 毫升，35.7 毫莫耳)。將磚紅色漿液加熱至回流，歷經 3 小時。於此過程期間，形成兩相溶液，具有紅色膠質在燒瓶底部，而透明黃色液體於上方。使反應混合物冷卻至室溫，並傾析出黃色有機層。將紅色膠質以 EtOAc 沖洗一次。將合併之有機萃液以飽和 NaHCO₃ (3x，或直到 CO₂ 釋出停止)、H₂O (3x)、鹽水 (2x) 洗滌，並以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。然後使溶液濃縮，並在高真空下乾燥，產生 2,4,6-三溴基嘓啶 (5.40 克，82%)，使用之而無需進一步純化。LC/MS (m/z)：316.8/318.7 (MH⁺)，R_t 2.78 分鐘。

方法 27



使嗎福啉 (100 克；1.15 莫耳；5.3 當量) 在 THF (450 毫升) 中之溶液以冰浴冷卻。添加 2,4,6-三氯嘓啶 (39.9 克；217 毫莫耳；1.0 當量) 在 THF (100 毫升) 中之溶液，歷經 30 分鐘期間。於添加 2,4,6-三氯嘓啶時，形成大量白色沉澱物，且反應混合物快速地稠化。使混合物溫熱至環境溫度，並以機械方

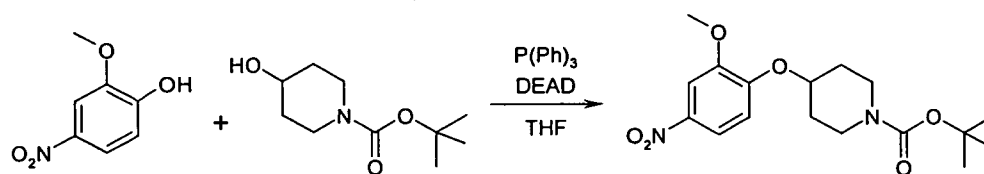
式攪拌 64 小時 (在添加 2,4,6-三氯嘧啶之後, 於回流下加熱反應混合物, 導致在 60 分鐘內完成反應, a 對 b 之比例不變)。然後過濾混合物, 並將濾餅以另外之 THF (2 x 100 毫升) 洗滌。使濾液於迴轉式蒸發器上濃縮。添加水 (600 毫升), 並將所形成之漿液攪拌 30 分鐘。藉過濾單離固體, 以另外之水 (2 x 100 毫升) 洗滌, 並在真空下乾燥過夜。產量 a + b: 61.3 克 (99%)。藉 hplc 面積百分比, 產物為 87% a; 其餘部份為 b。

使 31 克粗製固體溶於 200 毫升 CH_2Cl_2 中, 並在燒結玻璃漏斗中施加 600 克無水矽膠。將矽膠以 1:1 己烷: EtOAc 溶離, 並收集 300 毫升溶離份。TLC 分析顯示 a 存在於溶離份 1-7 中, 而 4,6-二嗎福啉-2-氯基嘧啶存在於溶離份 6-10 中。匯集溶離份 1-5, 並濃縮, 以提供白色固體。產量: 28.2 克 (藉 hplc 面積百分比, 產物為 98% a)。

方法 28

4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯胺之合成

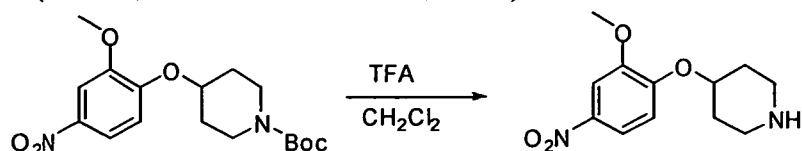
4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成



在 N_2 下, 於三苯膦 (3.10 克, 11.8 毫莫耳) 與偶氮二羧酸二乙酯 (2.06 克, 11.8 毫莫耳) 在 THF (40 毫升) 中之混合物內, 添加 4-羥基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (2.00 克, 9.94 毫莫耳)。於攪拌 10 分鐘後, 添加 2-甲氧基-4-硝基酚 (1.00 克, 5.91 毫莫耳)。將反應物攪拌 16 小時, 並使溶劑在減壓下蒸發, 而得橘色油。使粗產物於矽膠上藉管柱層析, 使用 25% EtOAc/

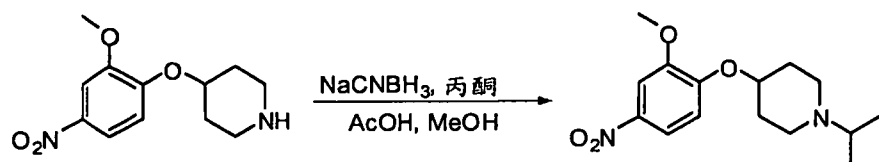
己烷純化，產生4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為米黃色固體(1.70克，82%)。LC/MS (m/z): 353.2 (MH⁺), R_t 3.23分鐘

4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶之合成



將三氟醋酸(5當量)添加至4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(200毫克，0.57毫莫耳，1當量)在二氯甲烷中之溶液內，於室溫下攪拌1小時。然後蒸發溶劑，以飽和Na₂CO₃水溶液使殘留物達到pH 10，並以EtOAc萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發，而得產物4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶，為淡黃色固體(137.3毫克，96%)。LC/MS (m/z): 253.2 (MH⁺), RT1.81分鐘。

1-異丙基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶之合成

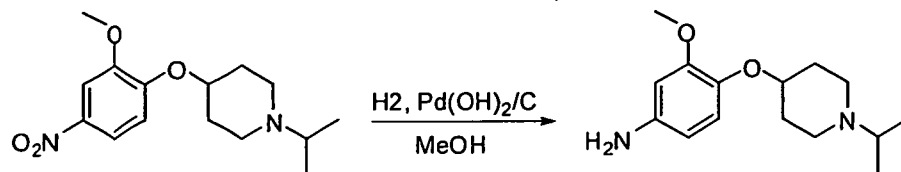


於10%醋酸在甲醇中之溶液內，添加4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶(148毫克，0.59毫莫耳，1當量)、無水丙酮(5當量)及氰基硼氫化鈉(1.5當量)。將溶液於室溫下攪拌24小時。添加另外之無水丙酮(5當量)與氰基硼氫化鈉(1.5當量)，並將反應物攪拌24小時。蒸發溶劑，以碳酸鈉水溶液使殘留物達到pH 10，並以EtOAc萃取。將有機層以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及蒸發，而得1-異丙基-4-(2-

甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶，為黃色油(163毫克，97%)。

LC/MS (m/z) : 295.2 (MH⁺), R_t 1.96 分鐘。

4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-3-甲氧基苯胺之合成

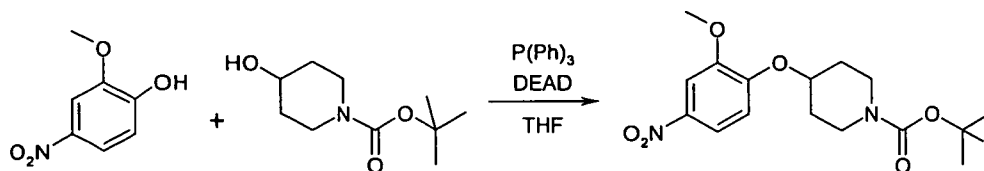


使 1-異丙基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶(167 毫克，0.57 毫莫耳)溶於甲醇(20 毫升)中，並置於氮大氣下。添加催化量之 20% 氫氧化鈣/碳，並將氫氣瓶連接至反應燒瓶。將燒瓶以氫沖洗五次，並於室溫及氮大氣下攪拌 16 小時。過濾反應混合物，並以甲醇洗滌。使濾液在減壓下蒸發。將乙腈(10 毫升)添加至殘留物中，漩渦打轉 10 分鐘，並傾析離開白色薄膜。使乙腈層在減壓下蒸發，產生 4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯胺，為褐色油(131 毫克，87%)。LC/MS (m/z) : 265.2 (MH⁺), R_t 0.33 分鐘。

方法 29

4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-3-甲氧基苯胺之合成；

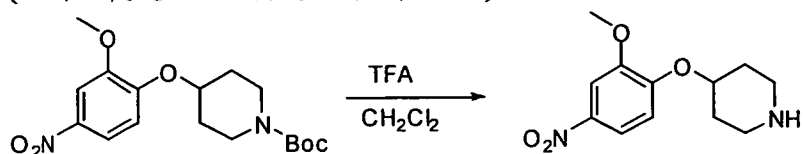
4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成



在 N₂ 下，於三苯膦(3.10 克，11.825 毫莫耳)與偶氮二羧酸二乙酯(2.06 克，11.825 毫莫耳)在 THF (40 毫升)中之混合物內，添加 4-羥基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2.00 克，9.937 毫莫耳)。於攪拌 10 分鐘後，添加 2-甲氧基-4-硝基酚(1.00 克，

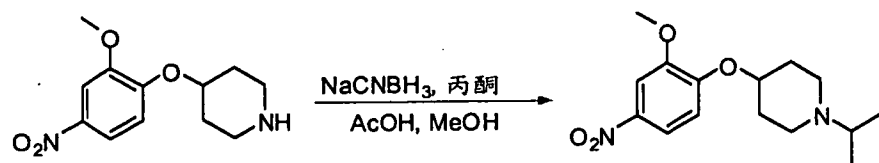
5.912 毫莫耳)。將反應物攪拌 16 小時，並在減壓下蒸發，而得橘色油。使粗產物於矽膠上藉管柱層析，使用 25% EtOAc/己烷純化，產生 4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為米黃色固體 (1.70 克，82%)。LC/MS (m/z): 353.2 (MH⁺), R_t 3.23 分鐘

4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶之合成



將三氟醋酸 (5 當量) 添加至 4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (200 毫克，0.5676 毫莫耳，1 當量) 在二氯甲烷中之溶液內，於室溫下攪拌 1 小時。然後蒸發溶劑，以飽和 Na₂CO₃ 水溶液使殘留物達到 pH = 10，並以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，而得產物 4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶，為淡黃色固體 (137.3 毫克，96%)。LC/MS (m/z): 253.2 (MH⁺), R_t 1.81 分鐘。

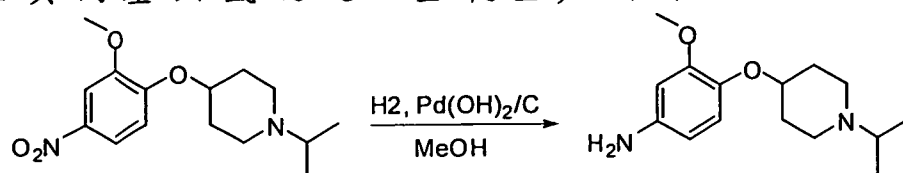
1-異丙基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶之合成



於 10% 醋酸在甲醇中之溶液內，添加 4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶 (148 毫克，0.59 毫莫耳，1 當量)、無水丙酮 (5 當量) 及氰基硼氫化鈉 (1.5 當量)。將溶液於室溫下攪拌 24 小時。反應係完成 85%。裝填另外之無水丙酮 (5 當量) 與氰基硼氫化鈉 (1.5 當量)，並攪拌 24 小時。蒸發溶劑，以碳酸鈉

使殘留物達到 pH = 10，並以 EtOAc 萃取。將有機層以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及蒸發，而得 1-異丙基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶，為黃色油 (163 毫克，97%)。LC/MS (m/z) : 295.2 (MH⁺), R_t 1.96 分鐘。

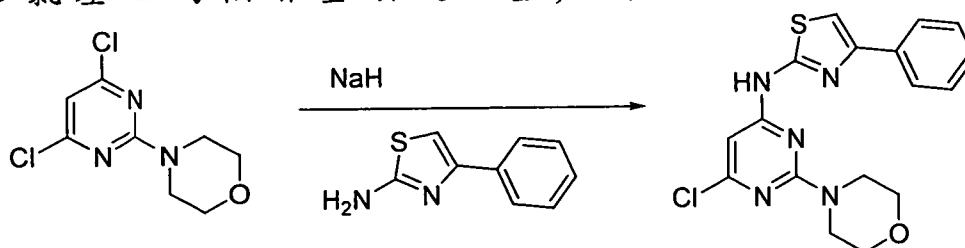
4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-3-甲氧基苯胺之合成



使 1-異丙基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)六氫吡啶 (167 毫克，0.57 毫莫耳) 溶於 20 毫升甲醇中，並置於氮大氣下。添加催化量之 20% 氫氧化鈣 / 碳，並將氫氣瓶連接至反應燒瓶。將燒瓶以氫沖洗五次，並於室溫及氮大氣下攪拌 16 小時。過濾反應混合物，並以甲醇洗滌。在減壓下蒸發濾液。將乙腈 (10 毫升) 添加至殘留物中，漩渦打轉 10 分鐘，並傾析離開白色薄膜。使乙腈層在減壓下蒸發，產生 4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯胺，為褐色油 (131 毫克，87%)。LC/MS (m/z) : 265.2 (MH⁺), R_t 0.33 分鐘。

方法 30

N-(6-氯基-2-嗎福啉基嘓啶-4-基)-4-苯基噻唑-2-胺之合成

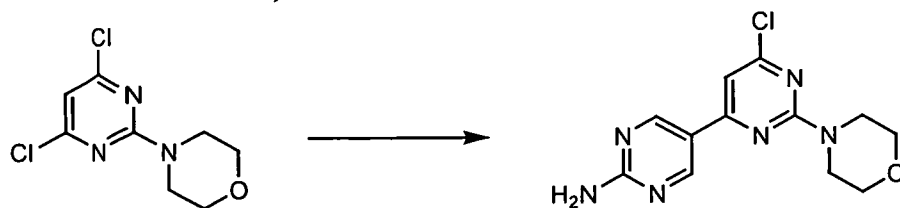


在室溫下，於 4-苯基噻唑-2-胺 (374 毫克，2.1 毫莫耳) 在 10 毫升 N,N-二甲基乙醯胺中之溶液內，添加氫化鈉 (50 毫克，

2.1 毫莫耳)。將混合物在該溫度下攪拌 10 分鐘後，將二氯化物(470 毫克，2.0 毫莫耳)添加至反應混合物中。於室溫下攪拌 1 小時後，將另外之氫化鈉(50 毫克，2.1 毫莫耳)添加至反應混合物中。將混合物攪拌 1 小時，並以 5 毫升氯化銨水溶液使反應淬滅。以醋酸乙酯(2 x 10 毫升)萃取所形成之混合物。以水(10 毫升)、鹽水(10 毫升)洗滌合併之有機層，然後以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發，而得粗產物，使其藉矽膠管柱純化，以醋酸乙酯與己烷溶離，而得 N-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-苯基噻唑-2-胺。LC/MS (m/z): 374 與 376 (MH⁺), Rt 3.40 分鐘。

實例 1

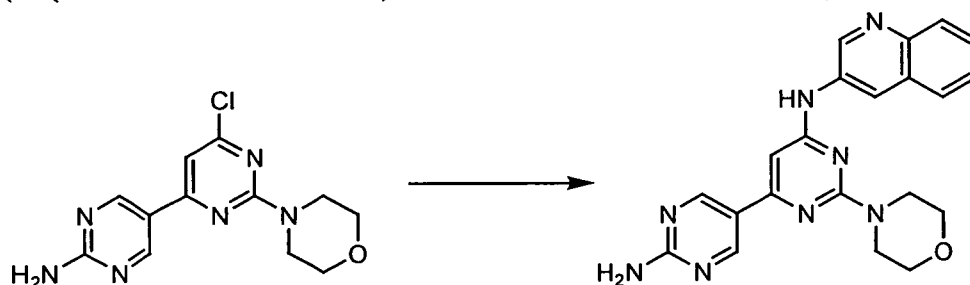
N-(6-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)噻唑-3-胺之製備



使 4,6-二氯-2-嗎福啉基嘧啶(按方法 22 製成；3.0 克，12.9 毫莫耳)與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)嘧啶-2-胺(3.43 克，15.5 毫莫耳)溶於 DME (130 毫升)中。然後添加 Na_2CO_3 水溶液(2M，32 毫升，64 毫莫耳)，並將反應混合物以 N_2 噴射數分鐘。接著添加 $Pd(OAc)_2$ (145 毫克，0.65 毫莫耳)與 PPh_3 (339 毫克，1.29 毫莫耳)，並將反應混合物在 $95^\circ C$ 下加熱 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將溶液傾析離開固體殘留物，並濃縮。將如此形成之固體自水相分離。將水以 EtOAc 萃取，並將此有機層與沉澱物合併。在真空中移除溶劑，

獲得固體殘留物，將其以約 20 毫升 EtOAc 研製，過濾，並於減壓下蒸發，而得所要之產物。經由使母液濃縮，並使藉由以 EtOAc 研製而猛然析出之固體純化，獲得另外之產物。合併兩種收取產物，獲得 1.98 克 (52%) 所要之產物。LC/MS (m/z): 293.1 (MH⁺), R_t 1.92 分鐘

N-(6-(2-氨基嘓啶-5-基)-2-嗎福啉基嘓啶-4-基)喹啉-3-胺

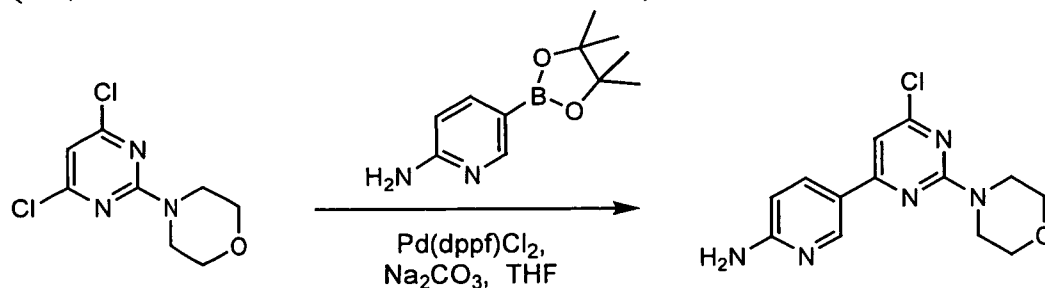


將 Pd(OAc)₂、BINAP、碳酸鈉、THF (0.8 毫升) 與 5-(6-氯基-2-嗎福啉基嘓啶-4-基)嘓啶-2-胺 (1 當量) 及喹啉-3-胺 (2 當量) 混合。將混合物於微波照射下，在 110°C 下加熱 10 分鐘。過濾溶液，並在減壓下濃縮。LC/MS (m/z): 401.4 (MH⁺)

實例 2

N-(6-(6-氨基吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘓啶-4-基)喹啉-3-胺之製備

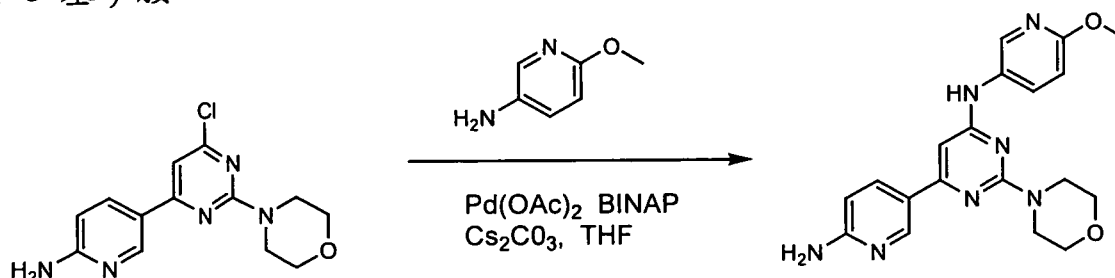
5-(6-氯基-2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基)吡啶-2-基胺



將 THF (130 毫升) 與 Na₂CO₃ 水溶液 (2M, 40 毫升, 80 毫莫耳) 添加至含有 4,6-二氯-2-嗎福啉基嘓啶 (按方法 22 製成; 4.5 克, 19.2 毫莫耳) 與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)吡啶-2-胺 (4.7 克, 21.2 毫莫耳) 之玻璃壓力容器內。將所形成之

混合物攪拌，並以氫噴射 1-2 分鐘。然後以一份添加觸媒二氯 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 鈦 (II) 二氯甲烷加成物 (1.26 克, 1.54 毫莫耳)。於密封反應容器後，將反應物在 85 °C 下加熱 1 小時，並攪拌。於冷卻至室溫時，在減壓下移除 THF，留下黏稠殘留物。添加 EtOAc (450 毫升) 與水 (50 毫升)。於激烈攪拌 1-2 分鐘後，濾出固體，並以 EtOAc (100 毫升) 洗滌。分離有機層，並以 EtOAc (100 毫升) 萃取水層。將合併之有機層以飽和 NaCl 溶液 (1 x 50 毫升) 洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，並在減壓下蒸發。使粗製物質藉矽膠層析進一步純化，而得 5-(6-氯基-2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基)-吡啶-2-基胺 (2.48 克, 44%)。LC/MS (m/z): 292.1 (MH⁺), R_t 2.06 分鐘。

[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺



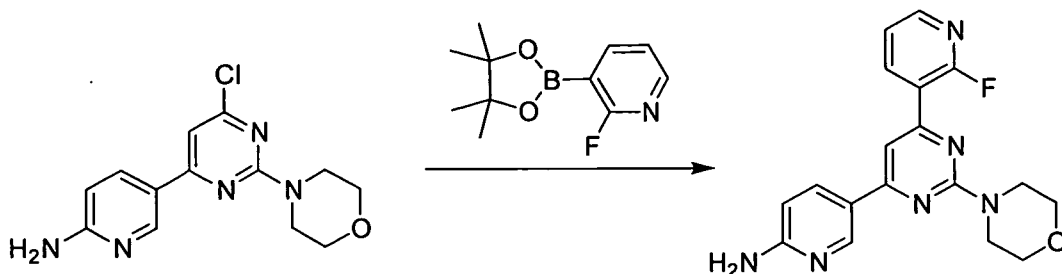
於玻璃壓力容器中，將 Pd(OAc)₂ (2.0 毫克, 0.0082 毫莫耳)、BINAP (6.4 毫克, 0.0102 毫莫耳)、碳酸鈯 (20.0 毫克, 0.0615 毫莫耳) 及 THF (0.8 毫升) 混合，並在室溫下攪拌 1-3 分鐘。於所形成之混合物中，添加 5-(6-氯基-2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基)-吡啶-2-基胺 (12.0 毫克, 0.041 毫莫耳)，接著為 6-甲氧基吡啶-3-基胺 (10.2 毫克, 0.082 毫莫耳)。將玻璃壓力容器密封，並於 95 °C 下攪拌 90 分鐘。過濾反應混合物，並在減壓下濃縮。

使產物藉預備之逆相 HPLC 純化，而得 [6-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺 (5.0 毫克，32%)。LC/MS (m/z) : 380.1 (MH⁺), R_t 1.82 分鐘。

實例 3

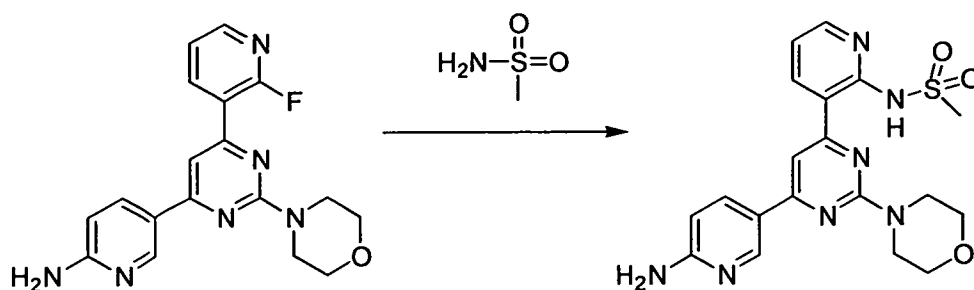
5-(6-[2-(甲磺醯胺)吡啶]-3-基)-2-嗎福啉基-嘓啶-4-基)吡啶-2-胺之製備

5-[6-(2-氟-吡啶-3-基)-2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基]-吡啶-2-基胺



於按實例 2 製成之 5-(6-氯基-2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基)吡啶-2-基胺 (252 毫克，0.87 毫莫耳) 與 2-氟基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)吡啶 (183 毫克，1.30 毫莫耳) 在 DME (4 毫升) 中之溶液內，添加 Na₂CO₃ 之水溶液 (2M，1 毫升)，接著為二氯 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 鈣 (II)-二氯甲烷 (71 毫克，0.087 毫莫耳)。將混合物於微波中，在 120°C 下加熱 20 分鐘。將水相與 DME 分離，並以 EtOAc 萃取。將合併之有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製之所要產物，將其繼續進行至下一步驟，無需進一步純化。LC/MS (m/z) : 353.3 (MH⁺), 1.84 分鐘。

N-{3-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基]吡啶-2-基}-甲磺醯胺

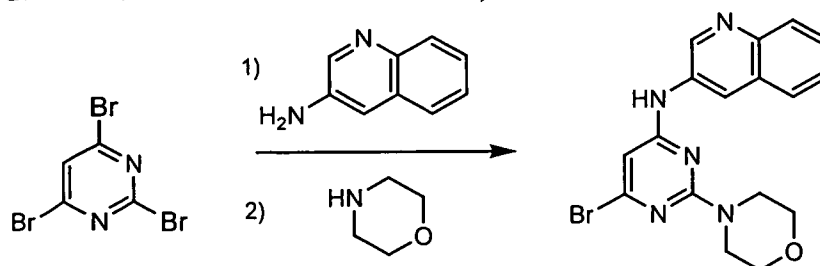


於 5-[6-(2-氟-吡啶-3-基)-2-嗎福啉-4-基-咪啶-4-基]-吡啶-2-基胺 (200 毫克, 0.57 毫莫耳) 與 甲烷磺醯胺 (216 毫克, 2.3 毫莫耳) 在 NMP (8 毫升) 中之溶液內, 添加 Cs_2CO_3 (372 毫克, 1.1 毫莫耳)。將溶液在 125°C 下加熱 4 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 過濾, 並藉逆相預備 HPLC 純化, 而得標題化合物。LC/MS (m/z): 428.3 (MH^+), R_t 1.80 分鐘。

實例 4

N-(6-(6-氨基-4-氟基吡啶-3-基)-2-嗎福啉基咪啶-4-基)喹啉-3-胺之製備

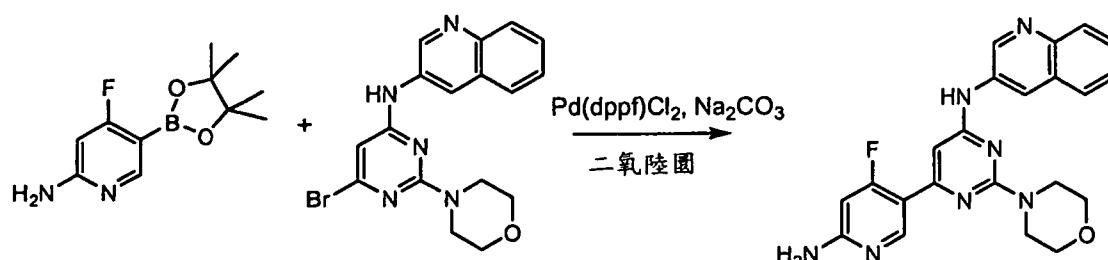
N-(6-溴基-2-嗎福啉基咪啶-4-基)喹啉-3-胺



於 2,4,6-三溴基咪啶 (5.40 克, 17.2 毫莫耳) 在 乙腈 (60 毫升) 中之溶液內, 添加 喹啉-3-胺, 接著為 DIEA (8.99 毫升, 51.6 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 45°C 過夜。然後添加 嗎福啉 (1.50 毫升, 17.2 毫莫耳), 並將反應混合物持續加熱 4 小時。接著使反應混合物冷卻至室溫, 濃縮, 並溶於 EtOAc (約 500 毫升) 中, 將有機溶液以飽和 NaHCO_3 (3x)、 H_2O (2x)、鹽水 (1x) 洗滌, 且以 Na_2SO_4 脫水乾燥。然後, 使溶液於矽膠存在下

蒸發，並藉管柱層析純化(SiO_2 ，15-25% EtOAc/己烷)，而產生 N-(6-溴基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)喹啉-3-胺。LC/MS (m/z): 386.1 (MH^+)。

N-(6-(6-氨基-4-氟基吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)喹啉-3-胺

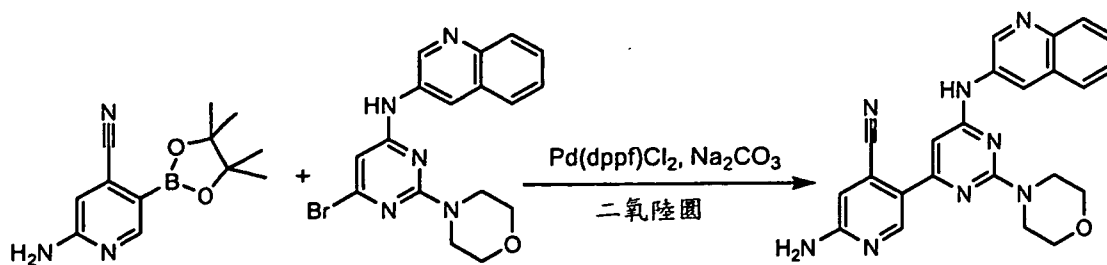


在氫氣下，於 4-氟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-胺(按方法 10 中所示製成)在二氧陸園(1.7 毫升，0.13 毫莫耳)中之溶液內，添加 N-(6-溴基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)喹啉-3-胺(20 毫克，0.052 毫莫耳)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二環戊二烯鐵]鈀(II)-二氯甲烷加成物(11 毫克，0.013 毫莫耳)及 2M 碳酸鈉水溶液(0.6 毫升，1.2 毫莫耳)。密封壓力容器，並將反應混合物於微波反應器中，在 120°C 下加熱 15 分鐘。使粗產物於 EtOAc (30 毫升)與飽和碳酸氫鈉(10 毫升)之間作分液處理。分離有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。使產物藉逆相預備 HPLC 純化，而得 N-(6-(6-氨基-4-氟基吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)喹啉-3-胺，為黃色粉末(14 毫克，26%)。LC/MS (m/z): 418.0 (MH^+), R_t 2.31 分鐘。

實例 5

2-氨基-5-[2-嗎福啉-4-基-6-(喹啉-3-基胺基)-嘧啶-4-基]-

異菸鹼脲之製備

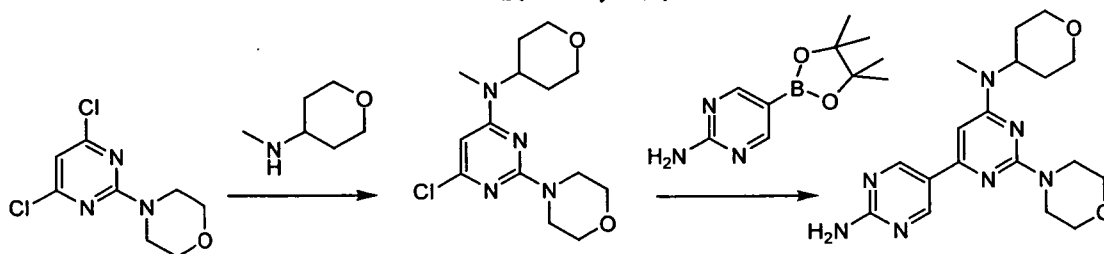


在壓力容器中，於二氯陸園 (1.8 毫升) 中之粗製 2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-4-甲腈 (按方法 11 製成) (25 毫克, 0.13 毫莫耳) 溶液內，添加 (6-溴基-2-嗎福啉-4-基-嘓啶-4-基)-喹啉-3-基-胺 (19.4 毫克, 0.05 毫莫耳) 與 Na_2CO_3 水溶液 (2M, 0.6 毫升, 1.2 毫莫耳)。將反應混合物以氫滌氣後，以一份添加二氯 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 鈦 (II) 二氯甲烷加成物 (10.3 毫克, 0.01 毫莫耳)。密封壓力容器，並將混合物於微波中，在 120°C 下加熱 900 秒。過濾粗製混合物，並在減壓下濃縮。使粗產物藉逆相預備 HPLC 純化，而得 2-氨基-5-[2-嗎福啉-4-基-6-(喹啉-3-基胺基)-嘓啶-4-基]-異菸鹼腈 (4.4 毫克, 20%)。LC/MS (m/z): 425.0 (MH^+), R_t 2.03 分鐘。

實例 6

N^6 -甲基-2-嗎福啉基- N^6 -(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5'-雙嘓啶-2',6'

二胺之製備



N^6 -甲基四氫-2H-哌喃-4-胺

將四氫-2H-哌喃-4-胺 (90 毫克, 0.9 毫莫耳) 添加至甲醛 (在

水中之37%溶液，0.091毫升，1.13毫莫耳)與醋酸(0.162毫升)在ACN(0.8毫升)中之溶液內。於攪拌5分鐘後，在室溫下，以一份添加Na(CN)BH₃(60毫克，1.13毫莫耳)。1小時後，將過量Cs₂CO₃添加至反應物中，直到使其呈鹼性為止。於攪拌15分鐘後，過濾反應物以移除固體，並使溶劑在減壓下蒸發。將粗產物N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺用於下述置換，無需進一步純化。LC/MS (m/z): 116.1 (MH⁺), R_t 0.34分鐘。

6-氯-N-甲基-2-嗎福啉基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-胺

使粗製N-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺(104毫克，0.9毫莫耳)溶於NMP(0.8毫升)中。在室溫下，於溶液中添加Cs₂CO₃(366毫克，1.13毫莫耳)與4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)嗎福啉(按方法22製成)(80毫克，0.34毫莫耳)。將反應混合物加熱至95°C。於90分鐘後，使反應混合物冷卻至室溫，過濾，並藉逆相預備HPLC純化，產生24毫克(23%)純6-氯-N-甲基-2-嗎福啉基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-胺。LC/MS (m/z): 313.2 (MH⁺), R_t 2.61分鐘。

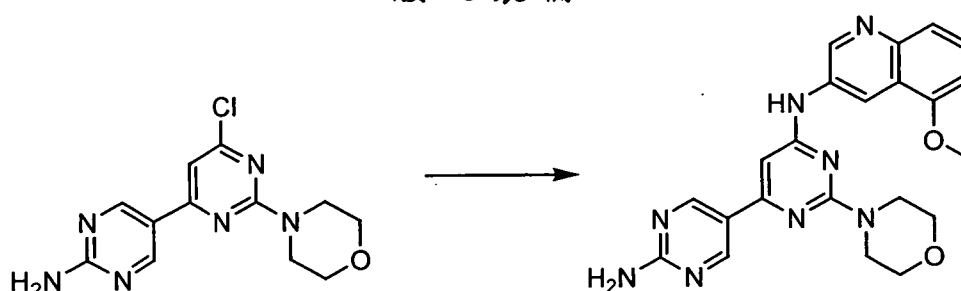
N⁶-甲基-2-嗎福啉基-N⁶-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5'-雙嘧啶-2',6-二胺

在壓力容器中，於5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)嘧啶-2-胺(42毫克，0.19毫莫耳)、6-氯-N-甲基-2-嗎福啉基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-胺(12毫克，0.038毫莫耳)在THF(0.8毫升)與Na₂CO₃水溶液(2M, 0.27毫升)中之經氫沖洗混合物內，以一份添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈹(II)二氯甲烷加成物(8毫克，0.0095毫莫耳)。密封壓力容

器，並將混合物於微波中，在 120°C 下加熱 600 秒。將粗製混合物過濾，在減壓下濃縮，並藉逆相預備 HPLC 純化，而得 N⁶-甲基-2-嗎福啉基-N⁶-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5'-雙嘧啶-2',6-二胺 (4.6 毫克，32%)。LC/MS (m/z): 372.2 (MH⁺), R_t 1.76 分鐘。

實例 7

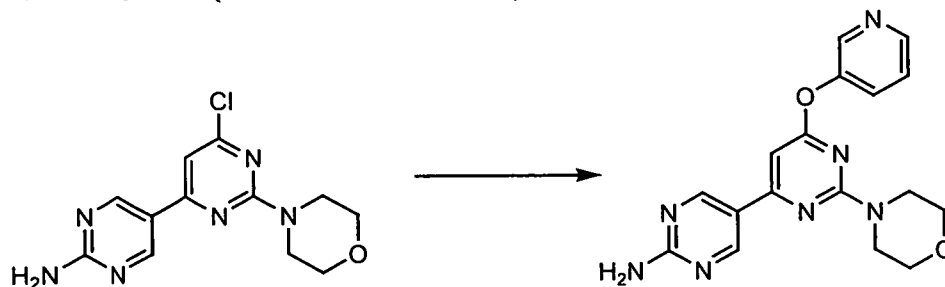
N-(6-(2-氨基嘧啶-5-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-5-甲氧基喹啉-3-胺之製備



所要之化合物係按實例 2 中所述製成：將 Pd(OAc)₂、BINAP、碳酸鈉、THF (0.8 毫升) 與 5-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺 (1 當量) 及 5-甲氧基喹啉-3-胺 (2 當量) 混合，其係按方法 20 中所示製成。將混合物於微波照射下，在 110°C 下加熱 10 分鐘。過濾溶液，並在減壓下濃縮。使粗產物藉預備之逆相 HPLC 純化。LC/MS (m/z): 431.2 (MH⁺), R_t 2.03 分鐘。

實例 8

5-(2-嗎福啉基-6-(吡啶-3-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺之製備

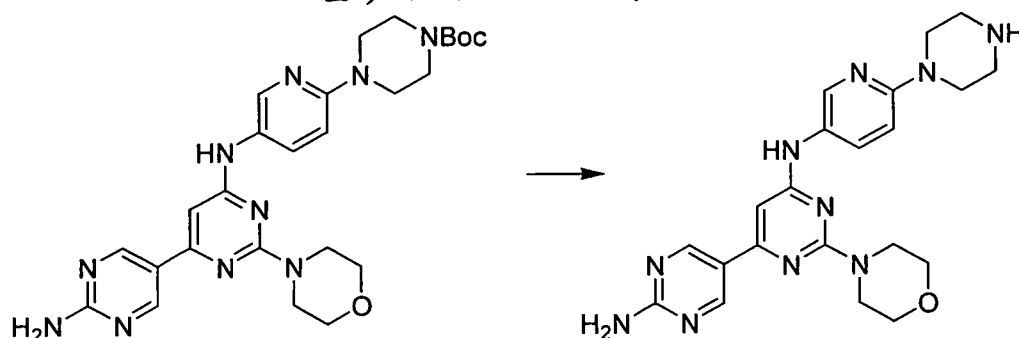


將 5-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺 (10 毫克，0.034 毫莫耳，按實例 1 製成)、第三-丁醇鉀 (6 毫克，0.051 毫莫

耳)、吡啶-3-醇(5毫克, 0.051毫莫耳)及DMSO(0.5毫升)全部合併在一起, 並在110°C下加熱2天。使粗產物藉預備之逆相HPLC直接純化, 而得5-(2-嗎福啉基-6-(吡啶-3-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺(5.1毫克, 32%)。LC/MS (m/z): 352.1 (MH⁺), R_t 1.83分鐘。

實例 9

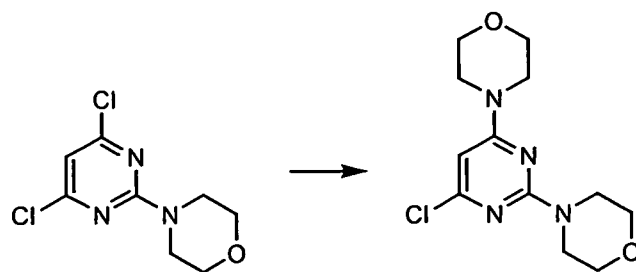
6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-嗎福啉基-N-(6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺之製備



於4-(5-(6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(按實例1中所述製自5-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺與市購可得之4-(5-胺基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯, 30毫克, 0.06毫莫耳)中, 添加5毫升二氧陸園中之4N HCl。於攪拌一小時後, 使溶液在真空中濃縮。使殘留物溶於3:1乙腈與水中, 並凍乾, 而得所要之產物。LC/MS (m/z): 435.2 (MH⁺), R_t 1.52分鐘。

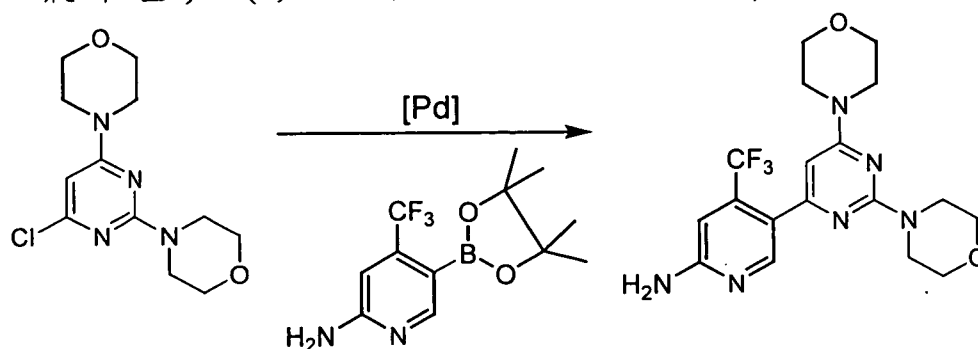
實例 10

4-(三氟甲基)-5-(2,6-二嗎福啉基嘧啶-4-基)吡啶-2-胺之製備



於2-嗎福啉基-4,6-二氯嘓啶(按方法22製成, 2.0克, 8.54毫莫耳)在NMP (14毫升)中之漿液內, 添加三乙胺(1.43毫升, 10.25毫莫耳)。將不均勻混合物攪拌15分鐘, 然後以嗎福啉(0.75毫升, 8.54毫莫耳)處理。於85°C及氫氣下回流2小時之時, 使溶液冷卻, 然後添加至EtOAc (160毫升)中。將有機溶液以25毫升NaHCO₃(飽和)(2x)、水(2x)及鹽水洗滌, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製物質溶於200毫升EtOAc中, 並經過SiO₂墊片過濾, 以EtOAc進一步溶離, 產生2.2克(93%) 2,4-二嗎福啉-6-氯基嘓啶, 為灰白色固體。LCMS (m/z): 285.0 (MH⁺), ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.86 (s, 1H), 3.71-3.76 (m, 12H), 3.52-3.56 (m, 4H).

4-(三氟甲基)-5-(2,6-二嗎福啉基嘓啶-4-基)吡啶-2-胺

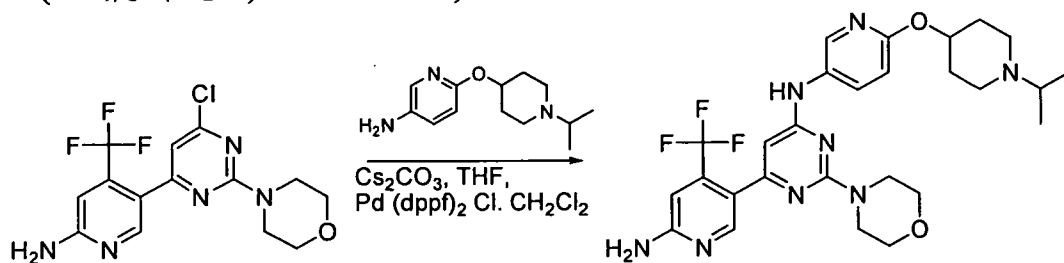


使氫氣起泡經過2,4-二嗎福啉-6-氯基嘓啶(4.1克, 14.3毫莫耳)與4-(三氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)吡啶-2-胺(16.5克, 57.3毫莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷與2M Na₂CO₃(3:1)中之不均勻混合物, 歷經20分鐘。添加1,1'-雙(二

苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈣(II) (292 毫克, 0.36 毫莫耳), 並將含有混合物之高壓玻璃容器密封。然後將反應混合物在 90°C 下加熱 15 小時, 冷卻, 並以 EtOAc (300 毫升) 稀釋。將有機溶液以 300 毫升水 : Na₂CO₃(飽和) : NH₄OH(濃) = 5 : 4 : 1 之混合物, 然後以 NH₄Cl(飽和) 與鹽水 (2x) 洗滌, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 並濃縮。使粗製物質藉 SiO₂ 層析純化 (50-90% EtOAc/ 己烷, 具有 0.1% TEA), 造成 5.62 克 (95%) 4-(三氟甲基)-5-(2,6-二嗎福啉基嘧啶-4-基)吡啶-2-胺, 為灰白色固體。LCMS (m/z): 411.3 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.77 (bs, 2H), 3.59-3.80 (m, 12H), 3.58-3.61 (m, 4H)。

實例 11

N-(6-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶-3-基)-6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺之製備



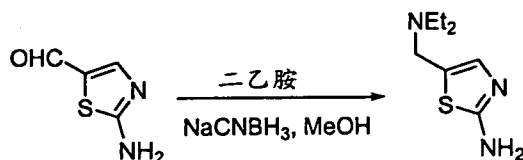
N-(6-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶-3-基)-6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺係根據實例 2 中用於 Buchwald 反應之一般程序, 經由使 6-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶-3-胺 (按方法 16 製成) 與 5-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺反應合成而得。LC/MS (m/z): 559.2 (MH⁺), R_t 1.92 分鐘。 ¹H NMR (DMSO): δ 10.27 (1H, bs, NH); 8.41 (1H, bs); 8.17 (1H, s); 7.98 與 7.94 (1H, 2b 二重峰, J = 9.0 Hz, 2 種構形異構物); 6.97 (1H, s); 6.90 與 6.84 (1H, 2 二重峰, J =

9.0 Hz, 2 種構形異構物); 6.23 (1H, bs); 5.25 與 5.15 (1H, 2 多重峰, 2 種構形異構物); 3.66 (8H, bs); 3.44 (1H, m); 3.35 (2H, m); 3.10 (2H, m); 2.22 (2H, m); 2.03 (2H, m); 1.27 (6H, 由於構形異構物所致之重疊二重峰, 表觀三重峰, $J = 5.7$ Hz).

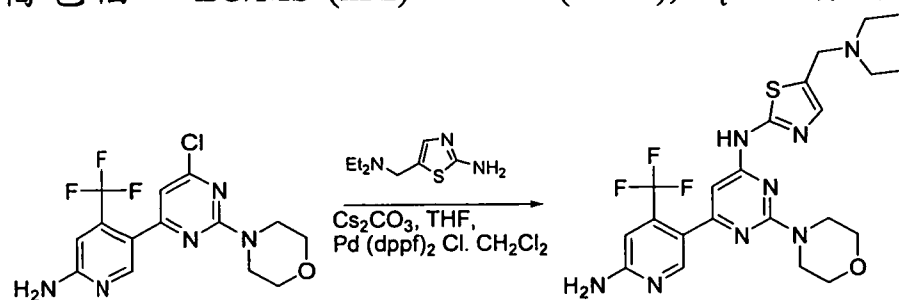
實例 12

N-(5-((二乙胺基)甲基)噻唑-2-基)-6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺之製備

5-((二乙胺基)甲基)噻唑-2-胺



於 0°C 下，將 2-胺基噻唑-5-羧甲醛 (1 當量) 添加至二乙胺 (4 當量) 在無水 MeOH 中之正在攪拌溶液內。然後在 0°C 下，分次添加氰基硼氫化鈉 (1.5 當量)。將反應混合物在 70°C 下攪拌 10 小時。於此段時間後，以 H₂O 使溶液淬滅，並以 EtOAc 萃取。使合併之有機萃液以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，並濃縮，而得黏稠褐色油。LC/MS (m/z): 186.2 (MH⁺), R_t 0.33 分鐘。



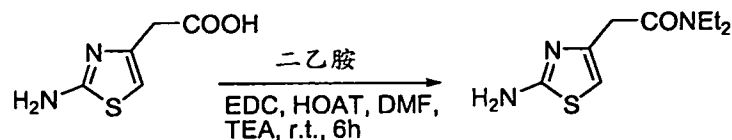
標題化合物係根據實例 2 中所示之一般程序合成而得。LC/MS (m/z): 509.2 (MH⁺), R_t 1.98 分鐘。¹H NMR (DMSO): δ 11.0 (2H, bs, NH₂), 8.17 (1H, s); 7.63 (1H, s); 7.08 (1H, bs), 6.40 (1H, s); 4.48 (2H, bd, $J = 4.2$ Hz); 3.80 (4H, m); 3.68 (4H, m); 3.03 (4H, bq, J

= 6.9 Hz); 1.30 (6H, t, J = 6.9 Hz).

實例 13

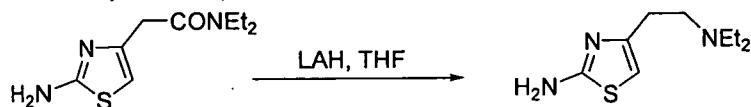
6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-(4-(2-(二乙氨基)乙基)噻唑-2-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺之合成

2-(2-氨基噻唑-4-基)-N,N-二乙基乙醯胺



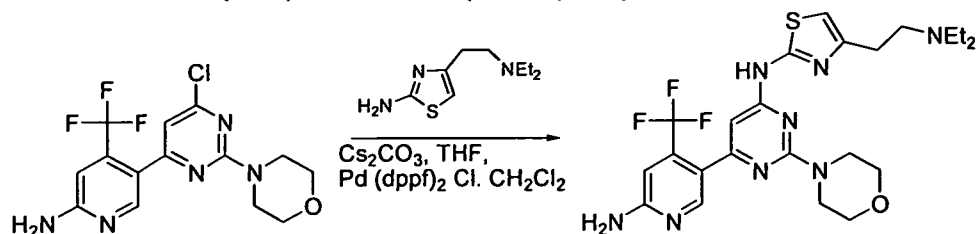
將 2-(2-氨基噻唑-4-基)醋酸 (1 當量)、HOAT (1 當量)、EDC (1.1 當量)、TEA (1 當量) 及 HNEt₂ (1 當量) 在 DMA 中之混合物於室溫下攪拌 6 小時。然後，以 H₂O 使反應混合物淬滅，並濃縮。使殘留物溶於 EtOAc 與 NaHCO₃ (飽和) 之經攪拌 4:1 混合物中。分離兩相，並將有機溶液以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，並濃縮至乾涸。將所形成之固體以 Et₂O 洗滌兩次，並乾燥，而產生所要之產物，為白色固體。LC/MS (m/z): 214.0 (MH⁺), R_t 1.13 分鐘。

4-(2-(二乙氨基)乙基)噻唑-2-胺



於 0°C 下，將 2-(2-氨基噻唑-4-基)-N,N-二乙基乙醯胺 (1 當量) 在 THF 中之懸浮液，逐滴添加至 LAH (1 當量) 在 THF 中之經激烈攪拌懸浮液內。將混合物於室溫下攪拌 2 小時。此時使所形成之混合物冷卻至 0°C，並逐滴添加 1 份 H₂O，接著為 1 份 10% NaOH，及最後為 3 份 H₂O。將混合物攪拌 10 分鐘，過濾，並以 THF 洗滌固體殘留物。收集濾液，並濃縮至乾涸。將所形成之粗製物質以 Et₂O 洗滌兩次，並乾燥，而得黏稠

褐色油。LC/MS (m/z) : 200.1, (MH⁺), R_t 0.34 分鐘。

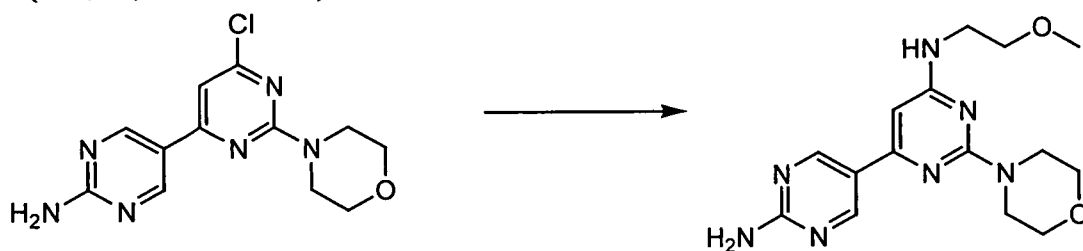


標題化合物係根據實例 2 中所示之一般程序合成而得。

LC/MS (m/z) : 523.1 (MH⁺), R_t 2.11 分鐘。¹H-NMR (DMSO) : δ 8.15 (1H, s) ; 7.08 (1H, s) ; 6.96 (1H, s) ; 6.38 (1H, s) ; 3.78 (4H, m) ; 3.65 (4H, m) ; 3.31 (2H, m) ; 3.13 (4H, q, J = 7.2 Hz) ; 3.02 (2H, m) ; 1.20 (6H, t, J = 7.2 Hz).

實例 14

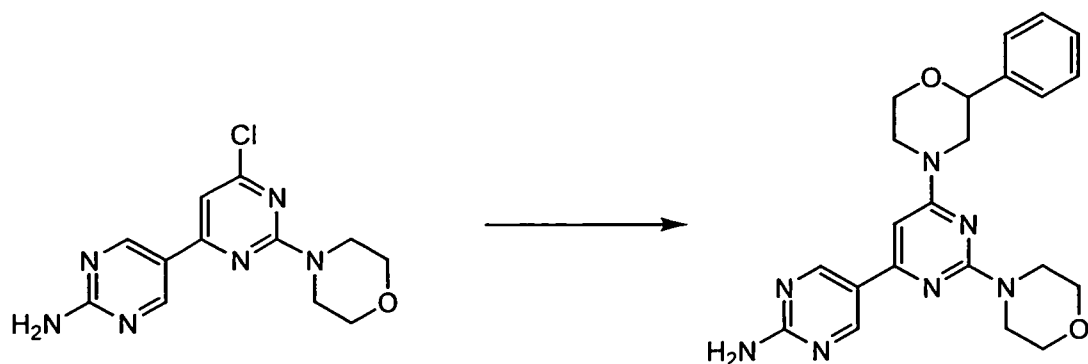
N⁶-(2-甲氧基乙基)-2-嗎福啉基-4,5'-雙嘧啶-2',6-二胺之製備



將包含在密封壓力容器中之 6-氯基-2-嗎福啉基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺 (10 毫克, 0.03 毫莫耳) 與 2-甲氧基乙胺 (0.018 毫升, 0.20 毫莫耳) 在 NMP (0.8 毫升) 中之經氫噴射混合物, 於微波中, 在 155°C 下加熱 1000 秒。將反應混合物過濾, 並藉逆相預備 HPLC 純化, 而得 N⁶-(2-甲氧基乙基)-2-嗎福啉基-4,5'-雙嘧啶-2',6-二胺, 為 TFA 鹽 (4.0 毫克, 30%)。LC/MS (m/z) : 332.2 (MH⁺), R_t 1.44 分鐘。

實例 15

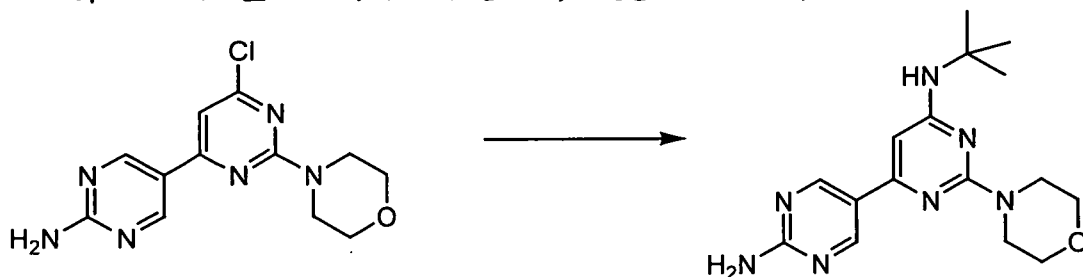
2-嗎福啉基-6-(2-苄基嗎福啉基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺之製備



將包含在密封壓力容器中之6-氯基-2-嗎福啉基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺(10毫克, 0.03毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (27毫克, 0.09毫莫耳)及2-苯基嗎福啉(11毫克, 0.068毫莫耳)在NMP(0.5毫升)中之經氬噴射混合物, 於微波中, 在 170°C 下加熱600秒。過濾反應混合物, 並藉逆相預備HPLC純化, 而得2-嗎福啉基-6-(2-苯基嗎福啉基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺, 為TFA鹽(7.2毫克, 45%)。LC/MS (m/z): 420.1 (MH^+), R_t 2.20分鐘。

實例 16

N^6 -第三-丁基-2-嗎福啉基-4,5'-雙嘧啶-2',6-二胺之製備



將包含在密封壓力容器中之6-氯基-2-嗎福啉基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺(10毫克, 0.03毫莫耳)與第三-丁基胺(12.5毫克, 0.17毫莫耳)在NMP(0.5毫升)中之經氬噴射混合物, 於微波中, 在 175°C 下加熱800秒。將另一數量之第三-丁基胺(50毫克, 0.68毫莫耳)添加至反應物中。將反應物於微波中, 在 175°C 下再一次加熱800秒, 並於 175°C 下再800秒, 直到起始物質消失為止。過濾粗製混合物。使粗產物藉逆相預備HPLC純

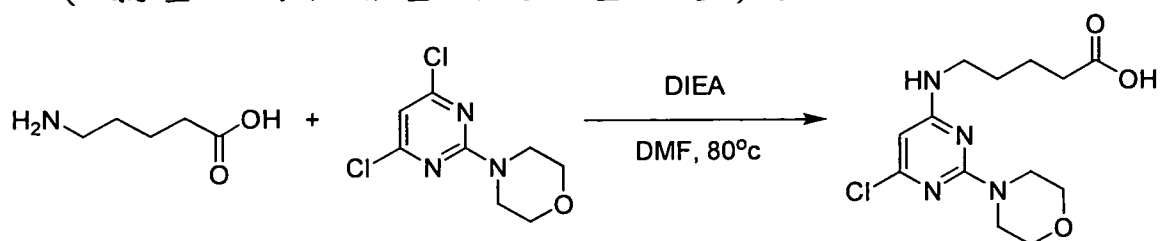
化，而得 N⁶-第三-丁基-2-嗎福啉基-4,5'-雙嘧啶-2',6-二胺，為 TFA 鹽 (0.9 毫克，7%)。LC/MS (m/z)：330.2 (MH⁺), R_t 1.96 分鐘。

實例 17

1-(2-(6-氨基-4-(三氟甲基)嘧啶-3-基)-6-嗎福啉基-嘧啶-4-基)

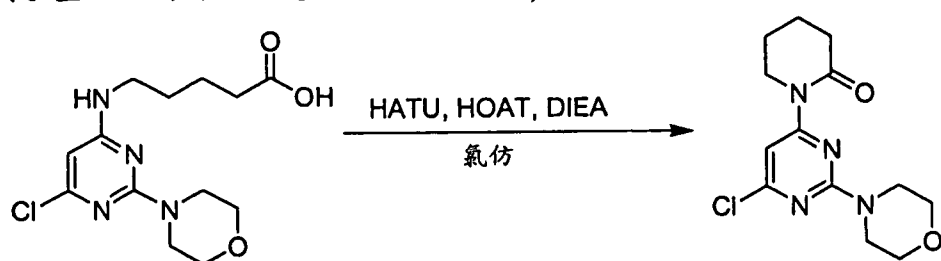
六氫吡啶-2-酮之製備

5-(2-氯基-6-嗎福啉基嘧啶-4-基氨基)戊酸



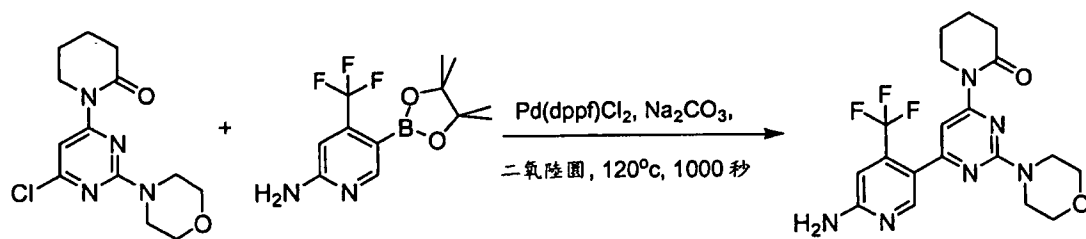
使 5-氨基戊酸 (140 毫克，1.19 毫莫耳)、4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)嗎福啉 (按方法 22 製成；234 毫克，1.0 毫莫耳) 及 DIEA (0.530 毫升，3.0 毫莫耳) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (6 毫升) 中。將反應溶液在 40°C 下攪拌 40 小時。將反應物以 EtOAc (100 毫升) 稀釋，並以 0.5M HCl (40 毫升)、水 (40 毫升)、鹽水 (40 毫升) 洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得固體。使粗產物於矽膠管柱上，經由以己烷中之 80% EtOAc 溶離進行層析，而得 5-(2-氯基-6-嗎福啉基嘧啶-4-基氨基)戊酸，為白色固體 (190 毫克，60%)。LC/MS (m/z)：315.0 (MH⁺), R_f 1.79 分鐘。

1-(2-氯基-6-嗎福啉基嘧啶-4-基)六氫吡啶-2-酮



在氫氣下，於 HATU (304 毫克，0.8 毫莫耳)、HOAT (82 毫克，0.6 毫莫耳) 及 DIEA (0.209 毫升，1.2 毫莫耳) 在氯仿 (20 毫升) 中之溶液內，慢慢添加 5-(2-氯基-6-嗎福啉基嘧啶-4-基胺基) 戊酸 (190 毫克，0.6 毫莫耳) 在氯仿 (10 毫升) 中之溶液。將反應溶液於室溫下攪拌 5 小時。於反應完成後，使溶液蒸發至乾涸，而得白色固體，使其在矽膠管柱上，經由以 40% EtOAc/ 己烷溶離進行層析，而得 1-(2-氯基-6-嗎福啉基嘧啶-4-基) 六氫吡啶-2-酮，為白色固體 (62 毫克，35%)。LC/MS (m/z): 297.0 (MH⁺), R_t 2.74 分鐘。

1-(2-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6-嗎福啉基嘧啶-4-基) 六氫吡啶-2-酮



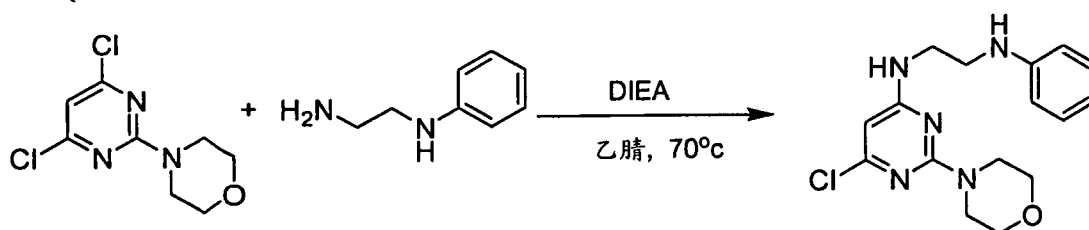
在氫氣下，於 1-(2-氯基-6-嗎福啉基嘧啶-4-基) 六氫吡啶-2-酮 (16 毫克，0.05 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (按方法 4 製成；23 毫克，0.08 毫莫耳) 及二氯 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 鈀(II) 二氯甲烷加成物 (8 毫克，0.009 毫莫耳) 在二氧陸園 (1.1 毫升) 中之懸浮液內，添加 2M 碳酸鈉水溶液 (0.4 毫升，0.8 毫莫耳)。將反應混合物於微波中，在 120°C 下加熱 1000 秒。使粗產物於 EtOAc (30 毫升) 與飽和碳酸氫鈉 (10 毫升) 之間作分液處理。分離有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。使粗產物藉預備之逆相 HPLC 純化，而得 1-(2-(6-胺基-4-(三氟

甲基)吡啶-3-基)-6-嗎福啉基嘧啶-4-基)六氫吡啶-2-酮，為黃色粉末(8.8毫克，42%)。LC/MS (m/z)：423.0 (MH⁺), R_t2.25分鐘。

實例 18

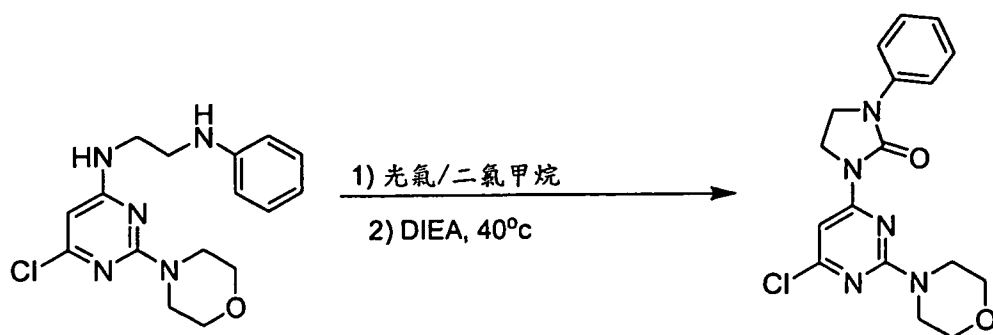
1-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-3-苯基四氫咪唑-2-酮之製備

N¹-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-N²-苯基乙烷-1,2-二胺



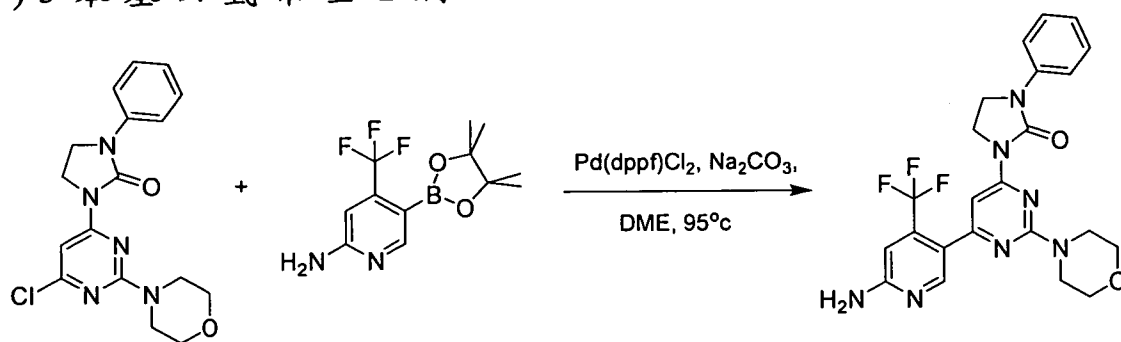
於4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)嗎福啉(按方法22中所述製成；932毫克，4.0毫莫耳)與DIEA(0.7毫升，4.0毫莫耳)在ACN(40毫升)中之溶液內，慢慢添加不含溶劑之N¹-苯基-乙烷-1,2-二胺(0.523毫升，4.0毫莫耳)。將反應混合物在70-80°C及氮氣下攪拌。於20小時後，使反應混合物冷卻下來，並在減壓下移除溶劑。使粗產物於EtOAc(120毫升)與0.1M NaHCO₃(50毫升)之間作分液處理。將有機層以另外之0.1M NaHCO₃(2 x 50毫升)、鹽水(50毫升)洗滌，脫水乾燥，過濾，並濃縮，而得N¹-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-N²-苯基乙烷-1,2-二胺，為灰白色固體(1.29克，96%)。LC/MS (m/z)：334.0 (MH⁺), R_t1.94分鐘。

1-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-3-苯基四氫咪唑-2-酮



在 0°C 及氮氣下，於 N¹-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-N²-苯基乙烷-1,2-二胺 (100 毫克，0.3 毫莫耳) 在 DCM (15 毫升) 中之溶液內，慢慢添加光氣在甲苯中之溶液 (1.89M，0.32 毫升，0.6 毫莫耳)。於 20 分鐘後，使反應物溫熱至室溫。在 18 小時後，添加 DIEA (0.42 毫升，2.4 毫莫耳)，並將反應溶液加熱至 40-50°C，歷經 40 小時。使反應混合物在減壓下蒸發，並使粗產物藉矽膠層析純化，以 70% EtOAc/己烷溶離，而得 1-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-3-苯基四氫咪唑-2-酮，為白色固體 (94 毫克，87%)。LC/MS (m/z): 360.1 (MH⁺), R_t 3.41 分鐘。

1-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-3-苯基四氫咪唑-2-酮



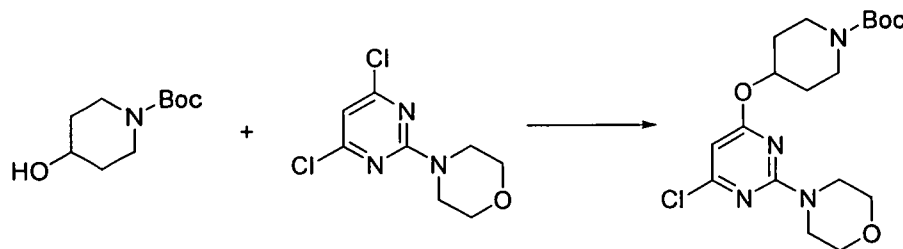
在氮氣下，於 1-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-3-苯基四氫咪唑-2-酮 (18 毫克，0.05 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (按方法 4 中所述製成；18 毫克，0.06 毫莫耳) 及二氯 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯

鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(3.2毫克, 0.004毫莫耳)在DME(1.2毫升)中之懸浮液內, 添加2M碳酸鈉水溶液(0.4毫升, 0.8毫莫耳)。將反應混合物在95°C下攪拌5小時。使粗產物於EtOAc(30毫升)與飽和碳酸氫鈉(10毫升)之間作分液處理。分離有機層, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。使粗產物藉預備之HPLC純化, 而得1-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-3-苯基四氫咪唑-2-酮, 為淡黃色粉末(8.4毫克, 35%總產率)。LC/MS (m/z): 448.1 (MH⁺), R_t3.29分鐘。

實例 19

1-(4-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-基)乙酮之製備

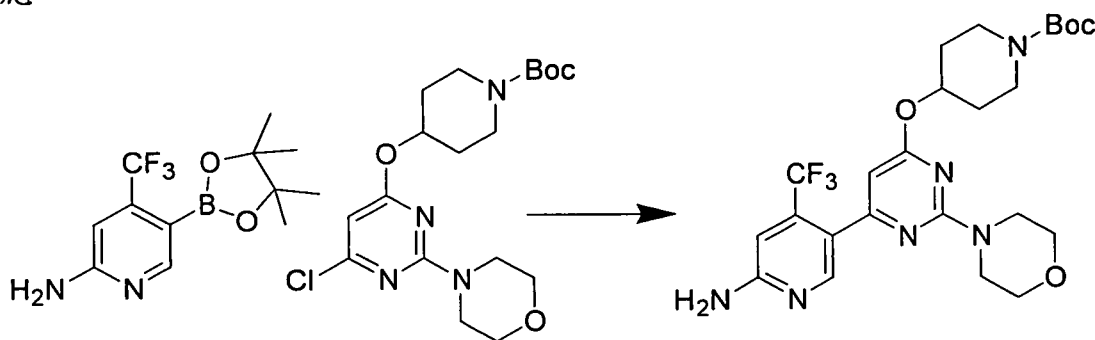
步驟 1: 2-嗎福啉基-4,6-二氯嘧啶之烷氧基化作用



在0°C及氫氣下, 於N-Boc-4-羥基六氫吡啶(2.58克, 12.81毫莫耳)在四氫呋喃中之溶液內, 添加氫化鈉(60%, 512毫克, 12.81毫莫耳)。攪拌20分鐘後, 經過注射器添加2-嗎福啉基-4,6-二氯嘧啶(2.0克, 8.54毫莫耳)在四氫呋喃(20毫升)中之溶液。當冰浴溫熱至室溫時, 將溶液攪拌14小時。此時以水(2毫升)使反應混合物淬滅, 並於EtOAc(350毫升)與Na₂CO₃(飽和)(75毫升)之間作分液處理。分離有機層, 以鹽水(50毫升)洗滌, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 並使殘

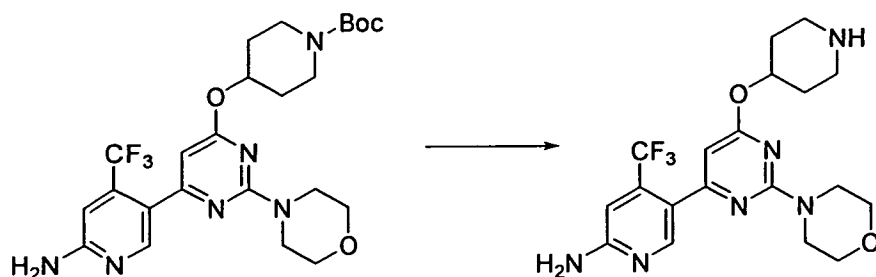
留物藉 SiO₂ 層析純化 (在己烷中之 15-20% EtOAc)，而產生 4-(6-氯基-2-嗎福啉基嘓啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為白色固體 (2.64 克，77%)。LCMS (m/z): 399.1 (MH⁺)。¹H NMR (CDCl₃): δ 6.00 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.74 (s, 8H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 2：2-嗎福啉基-4-烷氧基-取代之-6-氯基嘓啶之 Suzuki 反應



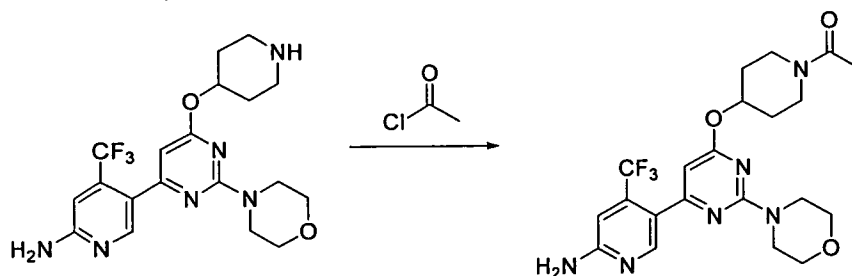
將 4-(6-氯基-2-嗎福啉基嘓啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (250 毫克，0.63 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二酮基硼伍圓-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (按方法 4 製成，325 毫克，1.13 毫莫耳) 及 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (25.6 毫克，0.031 毫莫耳) 在二甲氧基乙烷 / 2M Na₂CO₃ (3:1, 8 毫升) 中之混合物，於微波照射下，在 120°C 下加熱 15 分鐘。使反應混合物於 EtOAc (200 毫升) 與 Na₂CO₃ (飽和) (50 毫升) 之間作分液處理，分離有機層，以鹽水 (50 毫升) 洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，濃縮，並藉 SiO₂ 層析純化 (50-75% EtOAc/己烷)，而產生產物，為白色固體 (207 毫克，63%)。LCMS (m/z): 525.2 (MH⁺)。

步驟 3：N-Boc 保護基之水解作用



使 4-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘓啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (649 毫克, 1.24 毫莫耳) 與 4M HCl/二氧陸圓 (15 毫升, 60 毫莫耳) 之混合物在室溫下靜置 14 小時。於真空中移除揮發性物質時, 添加乙醚 (50 毫升), 使物質音振, 並濃縮, 產生所要產物之雙 HCl 鹽, 為灰白色固體。LCMS (m/z): 425.1 (MH⁺).

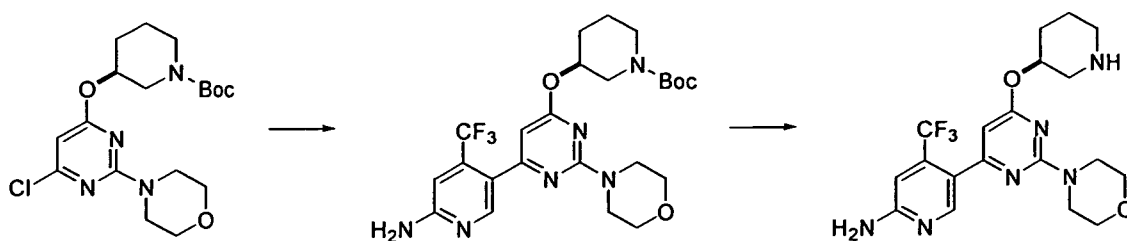
步驟 4: 醃化作用



於 4-(三氟甲基)-5-(2-嗎福啉基-6-(六氫吡啶-4-基氧基)嘓啶-4-基)吡啶-2-胺在 NMP 中之溶液內, 添加二異丙基乙胺 (5 當量) 與氯化乙醃 (1.5 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時, 然後藉逆相 HPLC 直接純化, 並凍乾, 產生產物之 TFA 鹽。或者, 於逆相 HPLC 後, 產物之自由態鹼可於鹼化時, 在萃取於 EtOAc 中後被單離, 接著以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 並在真空中移除揮發性物質。LCMS (m/z): 467.1 (MH⁺).

實例 20

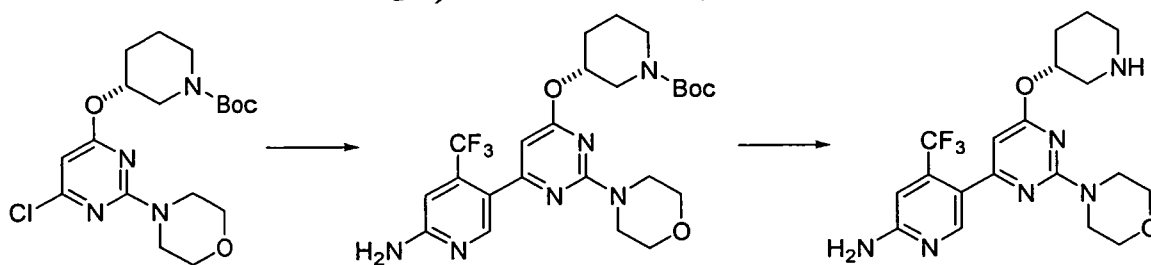
5-(6-((S)-六氫吡啶-3-基氧基)-2-嗎福啉基嘓啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺之製備



(S)-3-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 19 步驟 1 中關於 2-嗎福啉基-4,6-二氯嘧啶之烷氧基化作用而製成 (87%)。LCMS (m/z): 399.1 (MH⁺)。經 Boc 保護之中間物係藉由如實例 19 步驟 2 中所示之 Suzuki 反應製成，並藉 SiO₂ 層析純化 (30-60% EtOAc/ 己烷; 78%)。LCMS (m/z): 526.0 (MH⁺)。標題化合物係如實例 19 步驟 3 中所示，經由使 N-Boc 保護基分裂而製成。LCMS (m/z): 425.1 (MH⁺)。

實例 21

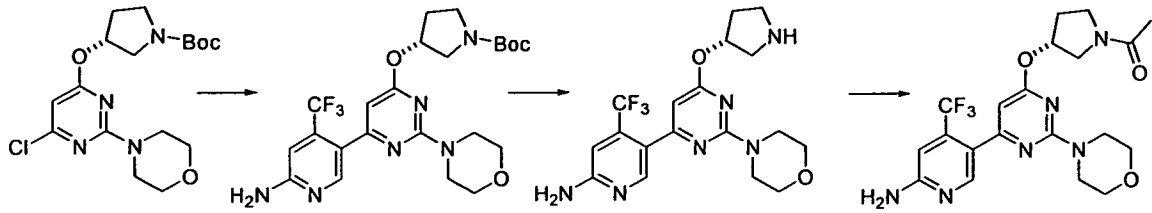
5-(6-((R)-六氫吡啶-3-基氧基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺之製備



(R)-3-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 19 步驟 1 中關於 2-嗎福啉基-4,6-二氯嘧啶之烷氧基化作用而製成 (82%)。LCMS (m/z): 399.1 (MH⁺)。經 Boc 保護之中間物係藉由如實例 19 步驟 2 中所示之 Suzuki 反應製成，並藉矽膠層析純化 (30-60% EtOAc/ 己烷, 54%)。LCMS (m/z): 526.0 (MH⁺)。標題化合物係如實例 19 步驟 3 中所示，經由使 N-Boc 保護基分裂而製成。LCMS (m/z): 425.1 (MH⁺)。

實例 22

1-((R)-3-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)四氫吡咯-1-基)乙酮之製備

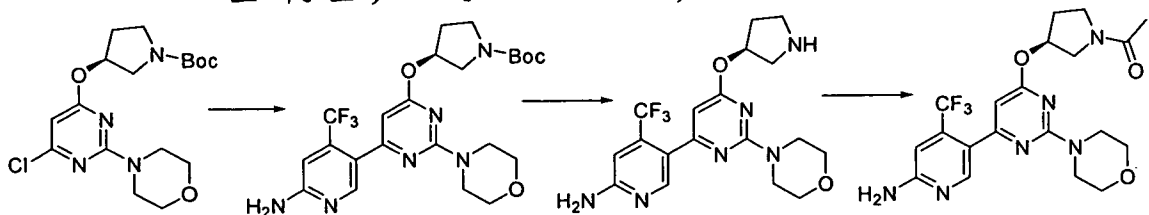


(R)-3-(6-氨基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯係按實例 19 步驟 1 中關於 2-嗎福啉基-4,6-二氯嘧啶之烷氧基化作用而製成 (41%)。LCMS (m/z): 385.0 (MH⁺)。

經 Boc 保護之中間物係藉由如實例 19 步驟 2 中所示之 Suzuki 反應製成，並於鹼化時，在 EtOAc 中萃取後，藉逆相 HPLC 純化，以自由態鹼單離 (71%)。LCMS (m/z): 511.0 (MH⁺)。N-Boc 保護基之分裂係按實例 19 之步驟 3 中所示進行。LCMS (m/z): 411.0 (MH⁺)。標題化合物係按實例 19 之步驟 4 製成。LCMS (m/z): 453.1 (MH⁺), R_t 2.18。

實例 23

1-((S)-3-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)四氫吡咯-1-基)乙酮之製備

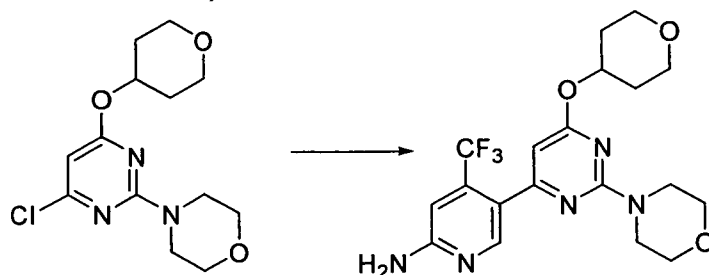


(S)-3-(6-氨基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯係按實例 19 步驟 1 中關於 2-嗎福啉基-4,6-二氯嘧啶之烷氧基化作用而製成 (99%)。LCMS (m/z): 385.0 (MH⁺)。經 Boc

保護之中間物係藉由如實例 19 步驟 2 中所示之 Suzuki 反應製成，並於鹼化時，在 EtOAc 中萃取後，藉逆相 HPLC 純化，以自由態鹼單離 (72%)。LCMS (m/z): 511.0 (MH⁺)。N-Boc 保護基係按實例 19 之步驟 3 中所示分裂。LCMS (m/z): 411.0 (MH⁺)。標題化合物係按實例 19 之步驟 4 製成。LCMS (m/z): 453.1 (MH⁺), R_t 2.18。

實例 24

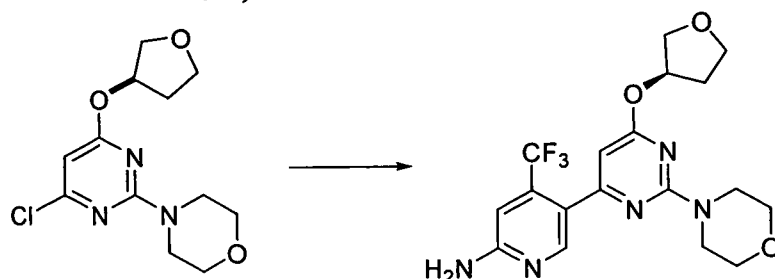
4-(三氟甲基)-5-(2-嗎福啉基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)嘓啶-4-基)吡啶-2-胺之製備



4-(4-氯基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)嘓啶-2-基)嗎福啉係根據實例 19 步驟 1 關於 2-嗎福啉基-4,6-二氯嘓啶以 4-羥基四氫哌喃之烷氧基化作用而製成 (80%)。LCMS (m/z): 300.1 (MH⁺)。標題化合物係藉由如實例 19 步驟 2 中所示之 Suzuki 反應製成。LC/MS (m/z): 426.1 (MH⁺), R_t 2.26 分鐘。

實例 25

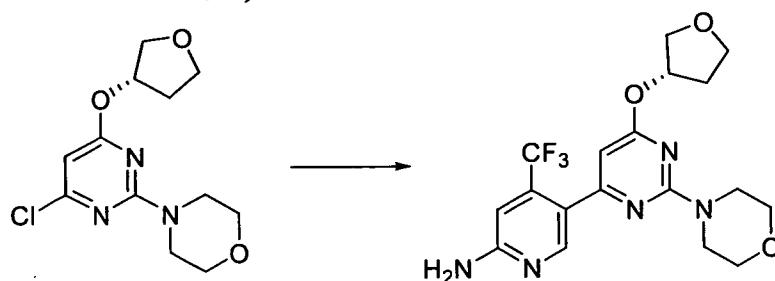
5-(6-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-2-嗎福啉基嘓啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺之製備



(R)-4-(4-氯基-6-(四氫呋喃-3-基氧基)嘧啶-2-基)嗎福啉係根據實例 19 步驟 1 關於 2-嗎福啉基-4,6-二氯嘧啶以 (R)-3-羥基四氫呋喃之烷氧基化作用而製成 (81%)。LCMS (m/z): 286.1 (MH⁺)。標題化合物係藉由如實例 19 步驟 2 中所示之 Suzuki 反應製成。LC/MS (m/z): 412.1 (MH⁺)。

實例 26

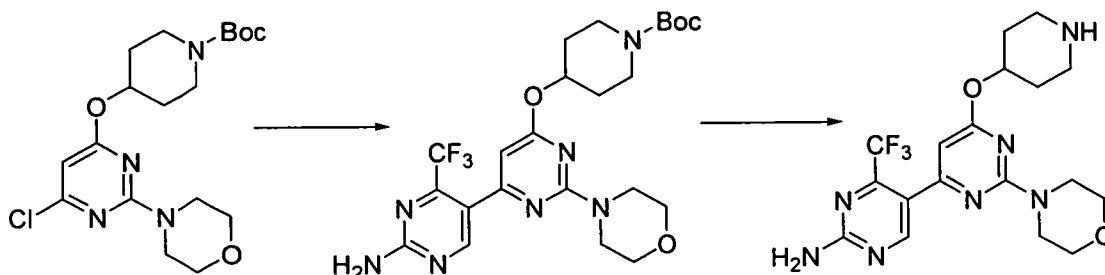
5-(6-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺之製備



(S)-4-(4-氯基-6-(四氫呋喃-3-基氧基)嘧啶-2-基)嗎福啉係根據實例 19 步驟 1 關於 2-嗎福啉基-4,6-二氯嘧啶以 (S)-3-羥基四氫呋喃之烷氧基化作用而製成 (85%)。LCMS (m/z): 286.1 (MH⁺)。標題化合物係藉由如實例 19 步驟 2 中所示之 Suzuki 反應製成。LC/MS (m/z): 412.1 (MH⁺)。

實例 27

4-(三氟甲基)-5-(2-嗎福啉基-6-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺之製備



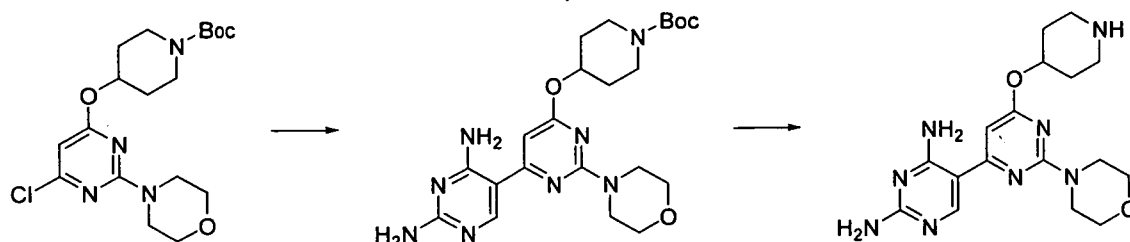
4-(6-(2-胺基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧

基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係如實例 19 步驟 2 中所示，藉由 4-(6-氯基-2-嗎福啉基嘓啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與 5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼伍園-2-基))-4-(三氟甲基)嘓啶-2-基胺(按方法 5 製成)之 Suzuki 反應而製成。使粗產物藉矽膠層析純化(30-50% EtOAc/己烷)(63%)。LCMS (m/z): 526.0 (MH⁺)。標題化合物係如實例 19 步驟 3 中所示，經由使 N-Boc 保護基分裂而製成。LCMS (m/z): 426.0 (MH⁺)。

實例 28

5-(2-嗎福啉基-6-(六氫吡啶-4-基氧基)嘓啶-4-基)嘓啶-2,4-二胺

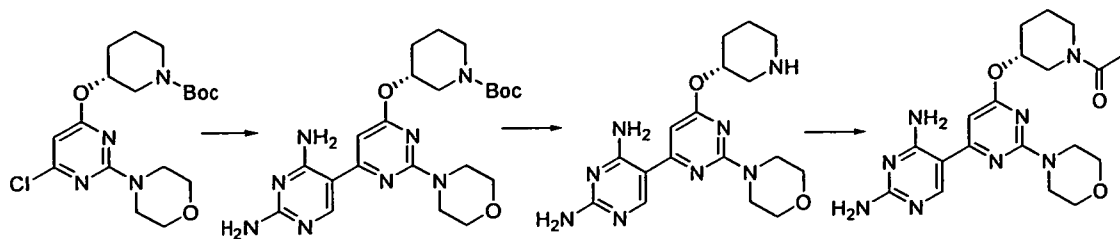
之製備



4-(6-(2,4-二胺基嘓啶-5-基)-2-嗎福啉基嘓啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係如實例 19 之步驟 2 中所示，藉由 4-(6-氯基-2-嗎福啉基嘓啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)嘓啶-2,4-二胺(按方法 7 製成)之 Suzuki 反應而製成。於鹼化時，在 EtOAc 中萃取後，使粗產物藉逆相 HPLC 純化，並以自由態鹼單離(70%)。LCMS (m/z): 473.1 (MH⁺)。標題化合物係如實例 19 步驟 3 中所示，經由使 N-Boc 保護基分裂而製成。LCMS (m/z): 373.0 (MH⁺)。

實例 29

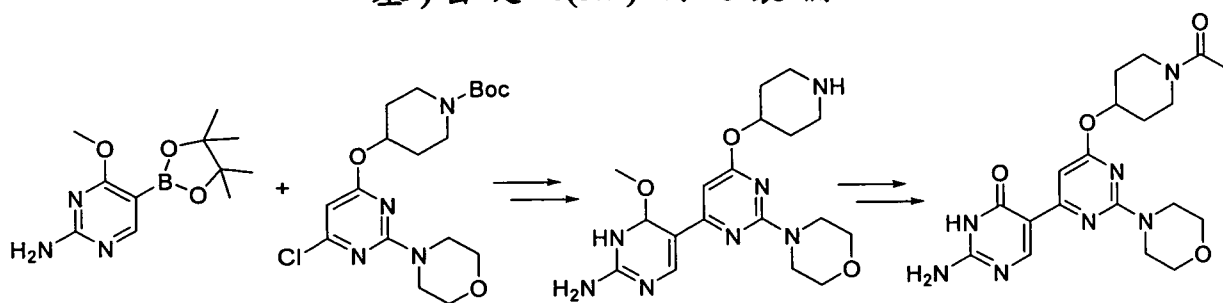
1-((R)-3-(6-(2,4-二胺基嘓啶-5-基)-2-嗎福啉基嘓啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-基)乙酮之製備



(R)-3-(6-(2,4-二氨基嘧啶-5-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係如實例 19 之步驟 2 中所示，藉由 4-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸酯與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)嘧啶-2,4-二胺之 Suzuki 反應而製成。於鹼化時，在 EtOAc 中萃取後，使粗產物藉逆相 HPLC 純化，並以自由態鹼單離 (77%)。LCMS (m/z): 473.1 (MH⁺)。N-Boc 保護基係按實例 19 之步驟 3 中所示分裂。LCMS (m/z): 373.0 (MH⁺)。標題化合物係按實例 19 之步驟 4 中所示合成而得。LCMS (m/z): 460.1 (MH⁺), R_t 2.51。

實例 30

2-氨基-5-(2-嗎福啉基-6-(N-鹽基-六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮之製備

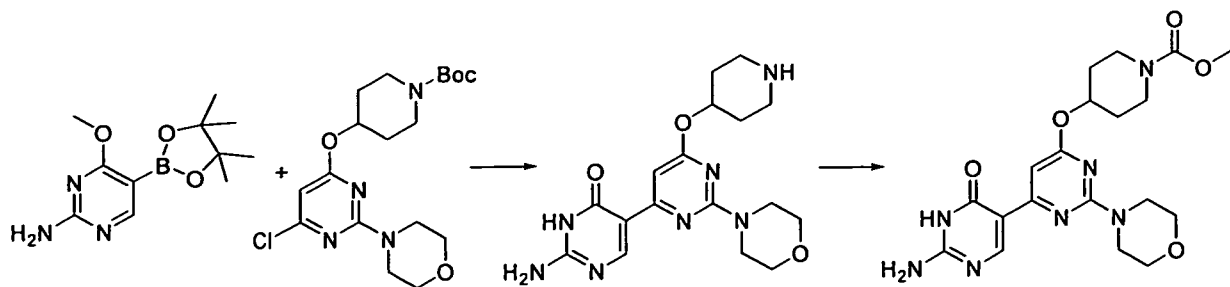


將 4-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (500 毫克, 1.26 毫莫耳)、4-甲氧基-2-氨基嘧啶基二羥基硼烷酯 (按方法 8 製成, 630 毫克, 2.51 毫莫耳) 及 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (51 毫克, 0.063 毫莫耳) 在二甲氧基乙烷與 2M

Na_2CO_3 (3:1, 12 毫升) 中之混合物，於微波照射下，在 120 °C 下加熱 15 分鐘。使反應混合物於 EtOAc (200 毫升) 與 Na_2CO_3 (飽和) (50 毫升) 之間作分液處理，分離有機層，並以鹽水 (50 毫升) 洗滌。將合併之水層以 EtOAc (2 x 100 毫升) 進一步萃取，並使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，且濃縮。於此物質中添加 4M HCl/二氧陸園 (20 毫升)，以移除 Boc 基團。於靜置 12 小時後，在真空中移除揮發性物質，並使殘留物於 CH_2Cl_2 (200 毫升) 與 1N NaOH (50 毫升) 之間作分液處理。於分離時，將水層以 CH_2Cl_2 (200 毫升)，然後以 CHCl_3 (2 x 150 毫升) 再萃取。使合併之有機層濃縮，產生 1,6-二氫-6-甲氧基-5-(2-嗎福啉基-6-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺 (464 毫克)。將粗製化合物與 NMP (10 毫升) 中之嗎福啉 (0.9 毫升, 10.45 毫莫耳)，於微波照射下，在 200°C 下加熱 15 分鐘，以使甲氧基嘧啶轉化成嘧啶酮。添加另外之嗎福啉 (0.9 毫升, 10.45 毫莫耳)，並將溶液於微波照射下加熱 15 分鐘，然後在 200°C 下 10 分鐘。於冷卻時，使物質藉逆相 HPLC 直接純化，在凍乾後，2-胺基-5-(2-嗎福啉基-6-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮之雙 TFA 鹽係被單離為灰白色固體 (325 毫克, 45%)。LCMS (m/z): 374.1 (MH^+)。標題化合物係藉由如實例 19 步驟 4 中所示之二級胺基之醯化作用而製成。LCMS (m/z): 416.0 (MH^+), R_t 1.67.

實例 31

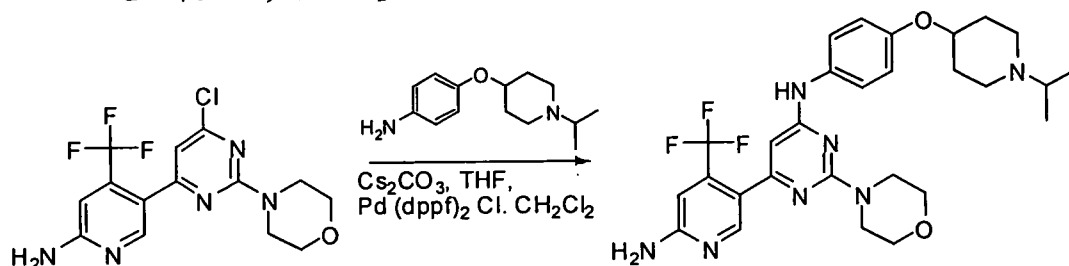
2-胺基-5-(2-嗎福啉基-6-(N-甲氧羰基-六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮之製備



標題化合物係按實例 30 製成，惟於最後步驟中，利用氯甲酸甲酯代替氯化乙醯。LCMS (m/z): 432.0 (MH^+), R_t 2.05.

實例 32

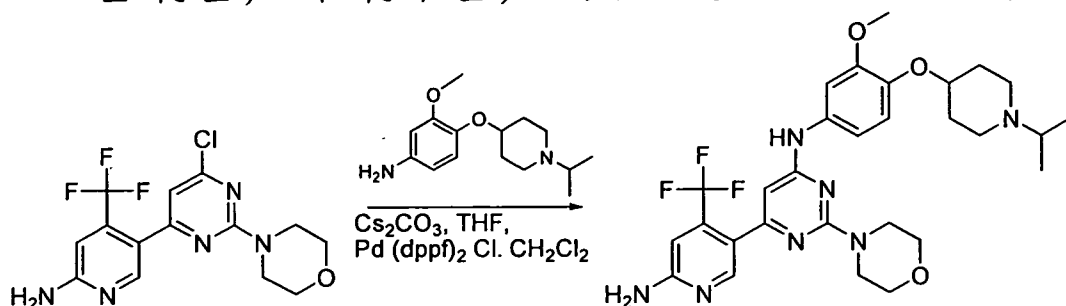
6-[6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N-[4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯基]-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺之製備



於玻璃壓力容器中，將 $Pd(OAc)_2$ (5.0 毫克，0.022 毫莫耳)、BINAP (17.0 毫克，0.028 毫莫耳)、碳酸鈰 (72.0 毫克，0.22 毫莫耳) 及 THF (2.0 毫升) 混合，並在室溫下攪拌 1-3 分鐘。於所形成之混合物中，添加 5-(6-氯基-2-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-吡啶-2-基胺 (40.0 毫克，0.11 毫莫耳)，接著為 4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯胺 (37.0 毫克，0.16 毫莫耳)。將玻璃壓力容器密封，攪拌，並於微波中，在照射下，於 $110^\circ C$ 下加熱 10 分鐘。將反應混合物過濾，並在減壓下濃縮。使產物藉預備之逆相 HPLC 純化，而得 6-[6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N-[4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯基]-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺 (3.0 毫克，5%)。LC/MS (m/z): 558.3 (MH^+), R_t 1.90 分鐘。

實例 33

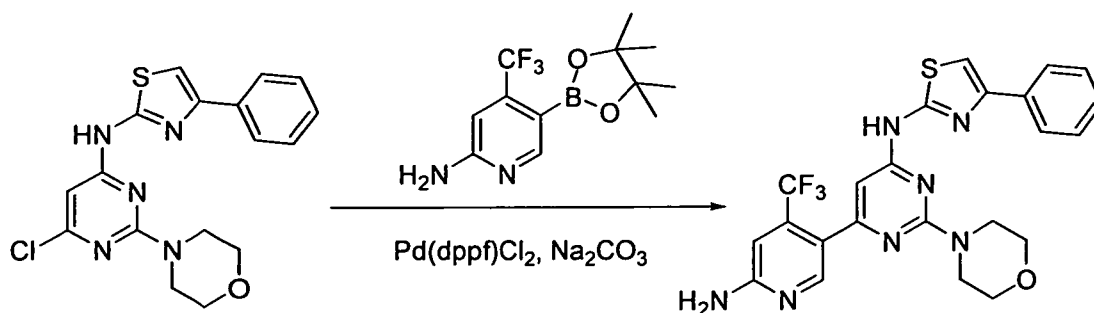
6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-(4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-3-甲氧基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺之製備



於玻璃壓力容器中，將Pd(OAc)₂ (5.0 毫克，0.02 毫莫耳)、BINAP (17.0 毫克，0.028 毫莫耳)、碳酸鈉 (72.0 毫克，0.22 毫莫耳) 及 THF (2.0 毫升) 混合，並在室溫下攪拌 1-3 分鐘。於所形成之混合物中，添加 5-(6-氯基-2-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-吡啶-2-基胺 (40.0 毫克，0.11 毫莫耳)，接著為 4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-3-甲氧基苯胺 (46.6 毫克，0.16 毫莫耳)。將玻璃壓力容器密封，攪拌，並於微波中，在照射下，於 120°C 下加熱 10 分鐘。過濾反應混合物，並在減壓下濃縮。使殘留物藉預備之逆相 HPLC 純化，而得 6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-(4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-3-甲氧基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺 (6.6 毫克，10%)。LC/MS (m/z): 588.3 (MH⁺), R_t 1.92 分鐘。

實例 34

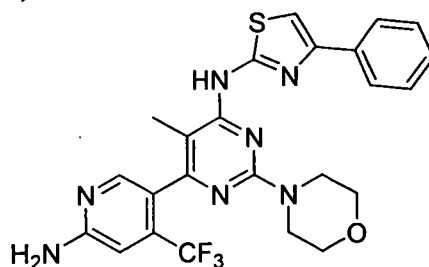
N-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-苯基嘧啶-2-胺之合成



將 N-(6-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-苯基噻唑-2-胺 (15 毫克, 0.040 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (23 毫克, 0.080 毫莫耳) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈣(II) (6.6 毫克, 0.0080 毫莫耳) 在 0.5 毫升 1,4-二氧陸圓與 0.05 毫升 2M 碳酸鈉水溶液中之溶液, 於微波中, 在 120°C 下加熱 600 秒。使粗產物藉逆相預備 HPLC 純化, 而得 N-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-苯基噻唑-2-胺。LC/MS (m/z): 500 (MH⁺), R_t 2.46 分鐘。

實例 35

N-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-甲基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-苯基噻唑-2-胺之製備

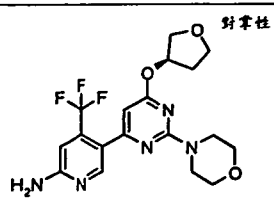
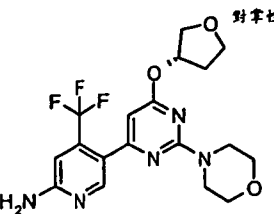
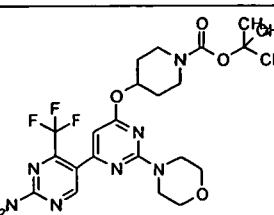
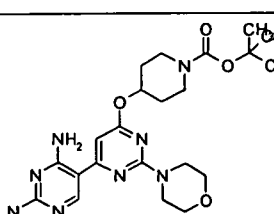
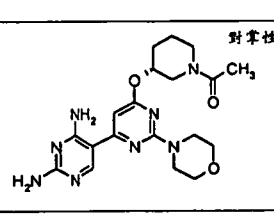
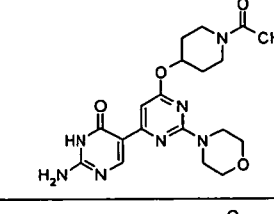
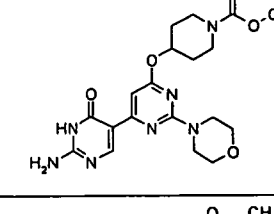
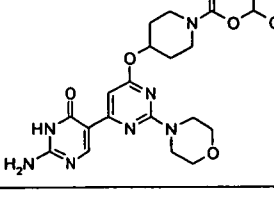


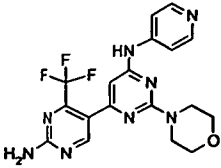
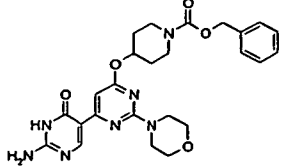
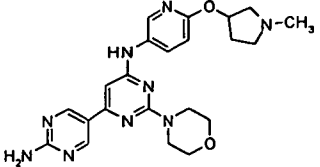
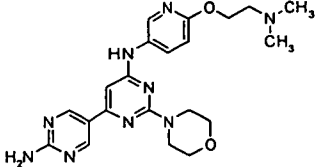
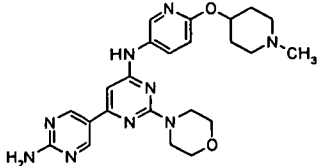
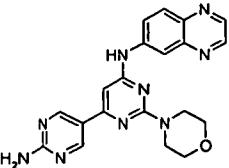
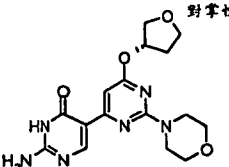
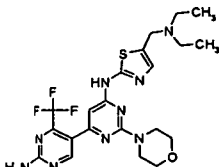
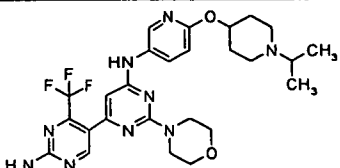
N-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-甲基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-苯基噻唑-2-胺係根據實例 35 製成。LC/MS (m/z): 514 (MH⁺), R_t 2.62 分鐘。

表 1

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
1		401.4, 2.00		++++	++++	++++
2		380.1, 1.82	9.67 L	++++	N/D	N/D
3		428.2, 2.09	11.50 L	++++	++++	++++
4		418.0	1.99	++++	++++	++++
5		425.0	11.16 L	++++	+++	++++
6		372.2	8.74 L	++++	N/D	+++
7		431.2, 2.03	11.11 L	++++	++++	++++
8		352.1, 1.83	7.96 L	++++	++++	++++

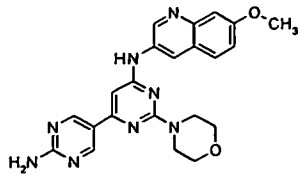
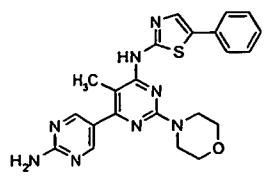
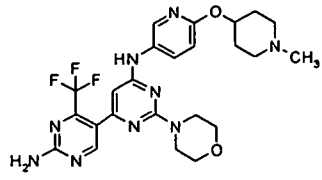
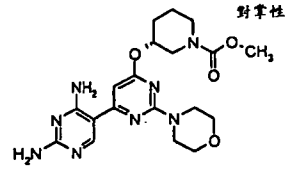
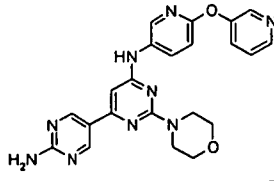
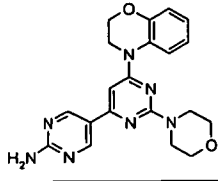
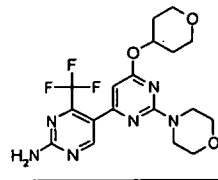
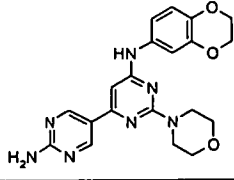
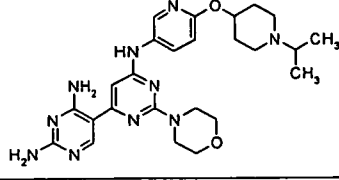
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
17		423.1	2.57	++++	N/D	+++
18		486	3.23	++++	N/D	+++
19		467.1, 2.36		++++	N/D	+++
20		525.0, 3.42		++++	N/D	+++
21		525.0, 3.42		++++	N/D	N/D
22		453.1, 2.18		++++	N/D	+++
23		453.1, 2.18		++++	N/D	N/D
24		426.1, 2.26	2.54	++++	++++	++++

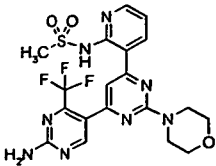
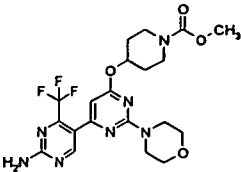
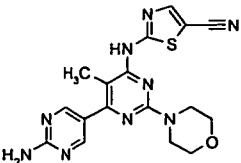
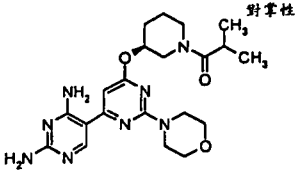
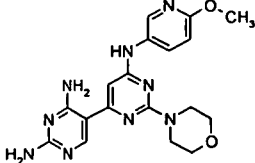
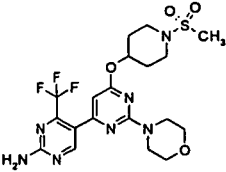
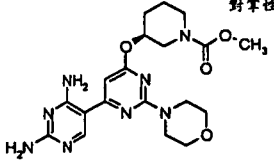
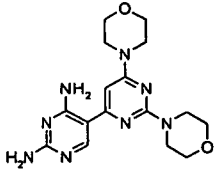
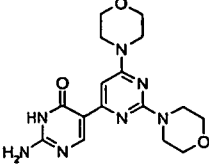
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
25		412.1, 2.47		++++	++++	+++
26		412.1, 2.19	2.47, (12.34)	++++	N/D	+++
27		526.0, 4.30		++++	++++	++++
28		473.1, 3.02		++++	++++	++++
29		415.1, 2.06		++++	++++	+++
30		416.0, 1.67		++++	++++	++++
31		432.0, 2.05		++++	++++	++++
32		460.1, 2.51		++++	++++	++++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
33		419.0, 2.17		++++	++++	++++
34		508.0, 2.17	2.96, (14.82)	++++	++++	++++
35		450.2, 1.61		++++	++++	++++
36		438.1, 1.61		++++	++++	++++
37		464.4, 1.53		++++	++++	++++
38		402.2, 1.88 分鐘		++++	++++	++++
39		361.0, 1.44	1.73, (8.13)	++++	++++	++++
40		510.1, 1.98	2.18	++++	++++	++++
41		560.2, 1.93	1.98	++++	++++	++++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
42		478.4, 1.59		++++	++++	++++
43		419.1	9.23 L	++++	++++	++++
44		351.1	8.23 L	++++	++++	++++
45		375.0, 2.11	2.41	++++	++++	+++
46		401.1, 1.70	1.70	++++	++++	++++
47		486.1, 2.11	2.76, (14.49)	++++	++++	++++
48		478.0, 1.79	2.23, (11.48)	++++	++++	++++
49		444.1, 1.70	2.06, (10.23)	++++	++++	++++
50		375.1, 1.80	1.82, (8.95)	++++	++++	++++

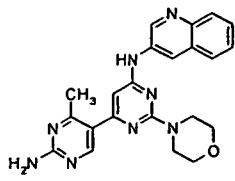
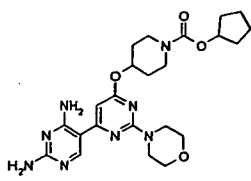
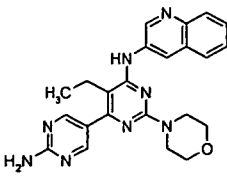
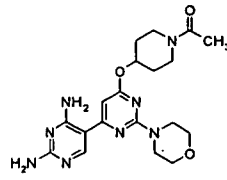
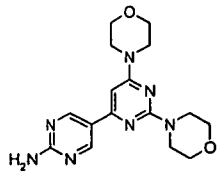
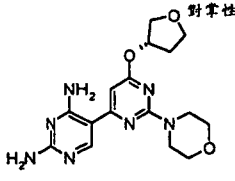
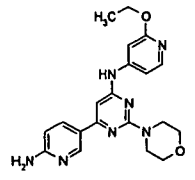
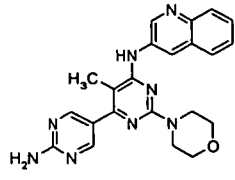
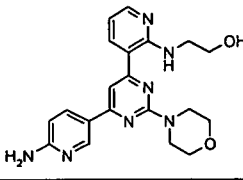
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
51		449.1, 1.51	6.56 L	++++	++++	++++
52		433.0, 2.30		++++	++++	++++
53		380.1, 1.65		++++	++++	++++
54		498.9, 2.55		++++	++++	++++
55		524.1, 2.10	2.37	++++	++++	++++
56		361.0, 1.45	1.64, (8.18)	++++	++++	++++
57		366.1, 1.85	1.95	++++	++++	++++
58		452.0, 1.65		++++	++++	++++
59		457.2, 1.72	1.71	++++	++++	++++

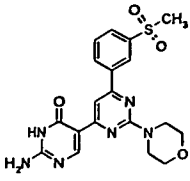
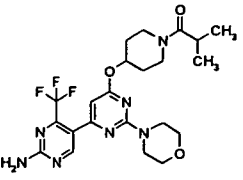
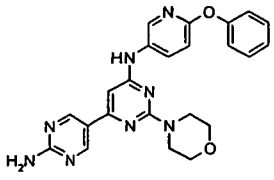
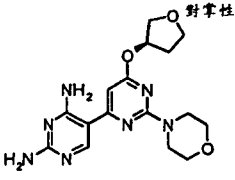
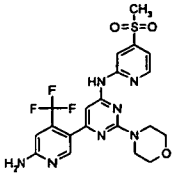
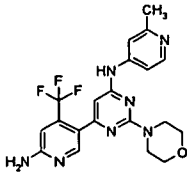
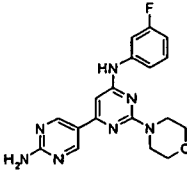
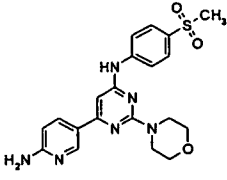
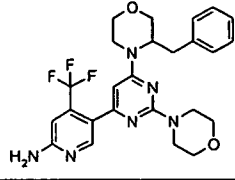
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
60		431.2, 1.95	10.48 L	++++	++++	++++
61		447.4, 2.85		++++	++++	++++
62		532.0, 1.85		++++	++++	++++
63		431.2, 2.43		++++	++++	++++
64		444.4, 1.66		++++	++++	++++
65		392.3, 2.55		++++	++++	++++
66		427.1, 3.21		++++	++++	+++
67		408.1, 1.98	2.16	++++	++++	++++
68		507.2, 1.79	1.78	++++	++++	++++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
69		496.9, 2.40	3.39, (16.57)	++++	++++	++++
70		484.0, 3.36		++++	++++	++++
71		396.3, 2.32		++++	++++	++++
72		443.2, 2.45		++++	++++	+++
73		396.1, 1.58	1.89, (9.53)	++++	++++	+++
74		504.0, 3.19		++++	++++	++++
75		431.2, 2.38		++++	++++	+++
76		359.1, 1.42		++++	++++	+++
77		360.0, 1.47	1.79, (8.61)	++++	++++	++++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
78		496.9, 2.42		++++	++++	++++
79		544.2, 1.97	2.04	++++	++++	+++
80		410.1, 1.91	10.36 L	++++	++++	++++
81		431.0, 2.45		++++	++++	++++
82		400.0, 1.74	1.76	++++	++++	++++
83		529.2, 2.98		++++	++++	+++
84		374.1, 2.13		++++	++++	++++
85		412.0, 2.03		++++	++++	++++
86		545.6, 1.78		++++	++++	++++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
87		368.1, 2.05	2.26	++++	++++	+++
88		502.1, 1.89	1.95	++++	++++	+++
89		451.1, 2.30		++++	++++	++++
90		496	2.29	++++	++++	++++
91		381.4, 1.95		++++	++++	++++
92		437.1, 2.33	2.8	++++	++++	+++
93		545.6, 1.78		++++	++++	+++
94		443.1	2.07	++++	++++	++++
95		480.4, 2.13	2.85, (14.41)	++++	++++	+++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
96		415.3, 1.90		++++	++++	++++
97		485.1, 3.04		++++	++++	+++
98		429.2	8.99 L	++++	++++	++++
99		415.1, 1.97		++++	++++	+++
100		344.1	7.58 L	++++	++++	++++
101		360.1, 2.05		++++	++++	+++
102		394.2, 1.85	1.92	++++	++++	++++
103		415.3, 1.68		++++	++++	++++
104		394.4, 1.62		++++	++++	+++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
105		428.9, 1.72	2.25, (10.78)	++++	++++	++++
106		496.0, 3.28		++++	++++	++++
107		443.4, 2.70		++++	++++	+++
108		360.1, 2.05		++++	++++	++++
109		496.0, 2.07	2.39	++++	++++	+++
110		432.1	1.97	++++	++++	++++
111		368.0; 2.15	2.48	++++	++++	+++
112		427.1	2.08	++++	++++	+++
113		501.1, 2.34	14.12 L	++++	++++	+++

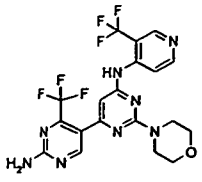
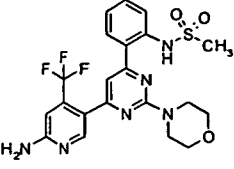
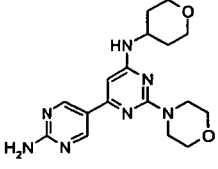
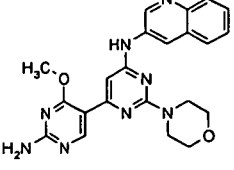
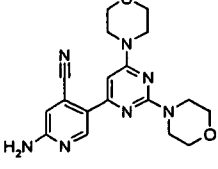
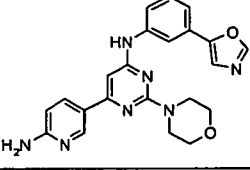
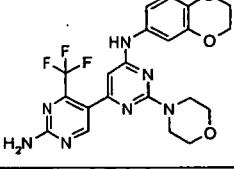
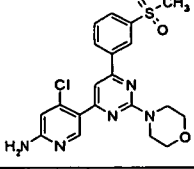
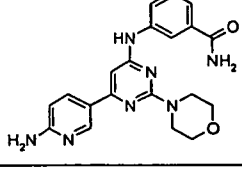
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
114		377.0, 1.54		++++	++++	+++
115		512.0, 3.96		++++	++++	+++
116		531.5, 1.77		++++	++++	+++
117		483.1, 2.37	2.82, (14.09)	++++	++++	+++
118		383.0, 2.76	2.53	++++	++++	++++
119		468.0, 2.70		++++	++++	++++
120		451.0, 2.28		++++	++++	+++
121		487.9	3.45	++++	++++	++++
122		477.1, 2.60		++++	++++	++++

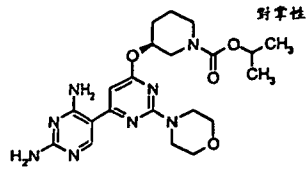
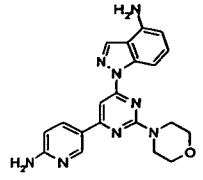
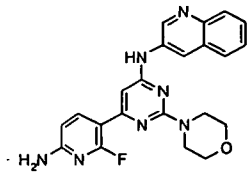
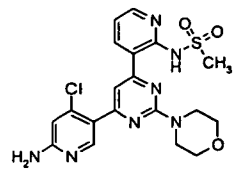
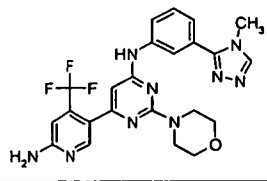
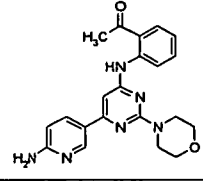
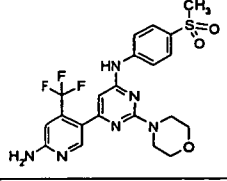
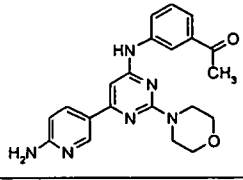
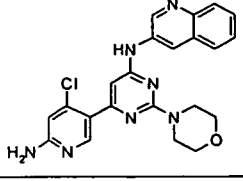
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
123		368.1, 2.09	2.34	++++	++++	+++
124		530.0, 3.53		++++	++++	++++
125		428.0, 2.38		++++	++++	++++
126		466.1, 2.25	2.62	++++	++++	+++
127		451.1, 2.25		++++	++++	+++
128		496.1	2.26	++++	++++	+++
129		530.1, 1.93	1.99	++++	++++	+++
130		364.1, 1.69	1.76	++++	++++	++++
131		459.1, 2.82		++++	++++	++++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
132		259.2, 1.27	1.34, (6.23)	++++	++++	+++
133		471.2, 1.79	1.88	++++	++++	++++
134		443.2, 2.37		++++	++++	++++
135		390.1, 1.85	9.52 L	++++	++++	++++
136		453.0, 2.29	2.76	++++	++++	++++
137		443.2, 2.38		++++	++++	+++
138		409.0, 2.95		++++	++++	+++
139		427.1	2.03	++++	++++	+++
140		498.5, 2.36		++++	++++	+++

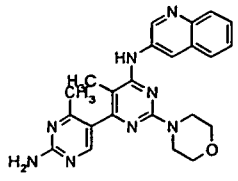
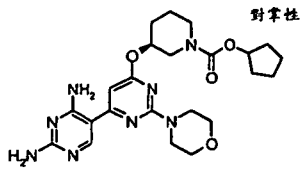
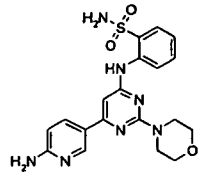
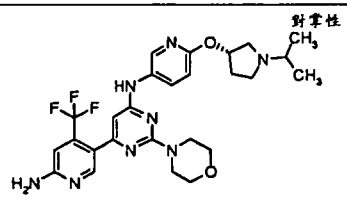
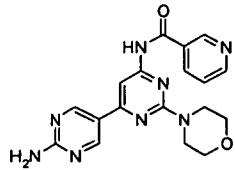
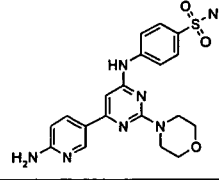
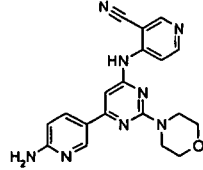
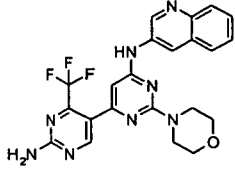
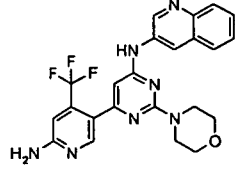
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
141		427	2.38	++++	++++	+++
142		418.1, 1.78	8.81 L	++++	++++	++++
143		480.9, 2.46	3.50, (17.16)	++++	++++	++++
144		448.9, 2.76		++++	++++	+++
145		496.0, 2.35	2.75	++++	++++	+++
146		507.2, 3.12		++++	++++	++++
147		416.0, 1.98		++++	++++	++++
148		380.1	1.78	++++	++++	++
149		478.9, 1.75		++++	++++	+++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
150		517.5, 1.78		++++	++++	++++
151		449.0, 2.42		++++	++++	+++
152		375.0	2.22	++++	++++	+++
153		486.4, 2.12		++++	++++	++++
154		445.3, 2.02		++++	++++	++++
155		384.0, 2.04	2.28	++++	++++	+++
156		430.2, 2.05	11.18 L	++++	++++	++++
157		478.1, 2.40	14.67 L	++++	++++	++

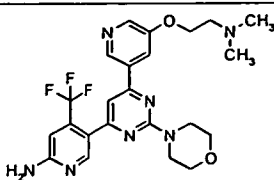
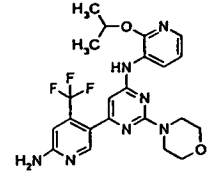
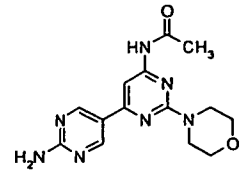
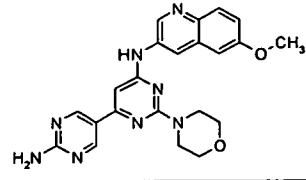
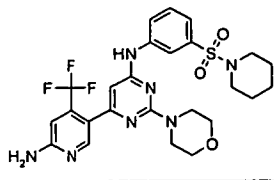
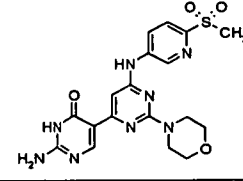
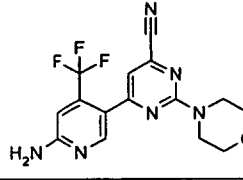
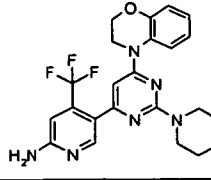
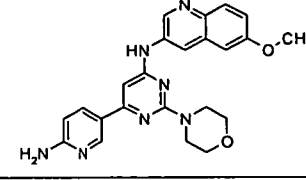
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
158		486.9, 2.48		++++	++++	++++
159		495.0, 2.57	3.13	++++	++++	+++
160		358.1	8.00 L	++++	++++	+++
161		431.4, 1.96		++++	++++	++++
162		368.2	1.84	++++	++++	++++
163		416.1	2.23	++++	++++	+++
164		475.9, 2.69		++++	++++	++++
165		445.9, 1.95	2.57, (12.84)	++++	++++	++++
166		392.1	1.62	++++	++++	+++

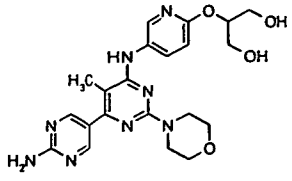
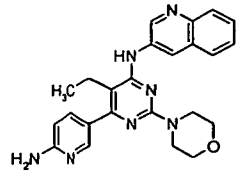
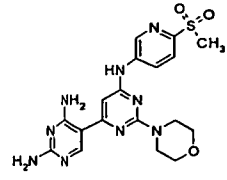
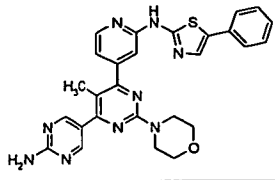
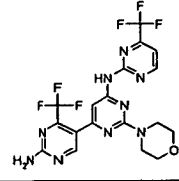
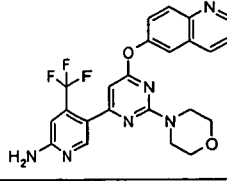
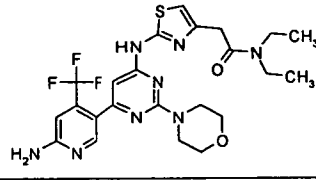
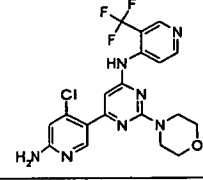
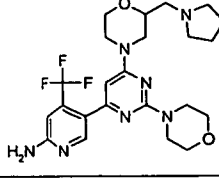
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
167		459.2, 2.71		++++	++++	+++
168		389.1	2.38	++++	++++	++++
169		418.3, 1.70	2.16, (10.66)	++++	++++	++++
170		462.9, 2.41		++++	++++	++++
171		498.1	1.92	++++	++++	++++
172		391.2	2.62	++++	++++	+++
173		495.0	2.32	++++	++++	+++
174		391.1	2.14	++++	++++	+++
175		434.3, 1.95		++++	++++	++++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
176		560.0, 4.28		++++	++++	+++
177		445.3, 1.79		++++	++++	++++
178		462.0, 1.98	2.19	++++	++++	+++
179		374.0, 2.16	2.48	++++	++++	+++
180		434.1	2.4	++++	++++	+++
181		513.1, 1.76	1.72	++++	++++	++++
182		497.2, 1.90	9.89 L	++++	++++	++++
183		400.4, 2.03		++++	++++	++++
184		350.1	7.65 L	++++	++++	++++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
185		429.4, 1.67		++++	++++	++++
186		485.1, 2.91		++++	++++	+++
187		428.1	2.17	++++	++++	+++
188		545.2, 1.84	1.89	++++	++++	+++
189		379.4, 1.42		++++	++++	+++
190		428.1	1.85	++++	++++	+++
191		375.1, 1.75	1.74	++++	++++	+++
192		469.4, 2.44		++++	++++	++++
193		468.4, 2.26		++++	++++	++++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
194		524.5, 2.44	3.44	++++	++++	+++
195		434.3, 2.06		++++	++++	++++
196		368.1, 1.69	1.63	++++	++++	++++
197		392.1	1.68	++++	++++	+++
198		437.2, 1.60	1.45	++++	++++	N/D
199		448.4, 2.24		++++	++++	+++
200		430.1, 1.84	9.55 L	++++	++++	++++
201		414.1, 1.85	9.53 L	++++	++++	++++
202		418.3	2.16	++++	++++	++++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
203		490.1, 1.85	1.83	++++	++++	+++
204		476.1, 2.42	2.86	++++	++++	++
205		316.2, 1.45		++++	++++	+++
206		431.0, 1.91	2.16	++++	++++	++++
207		564.1	3.08	++++	+++	++++
208		445.0, 1.50	1.78, (8.91)	++++	+++	++
209		351.0, 2.12	2.88, (14.36)	++++	+++	+++
210		459.4, 2.80		++++	+++	+++
211		430.2, 2.02	2.14	++++	+++	++++

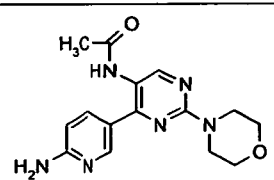
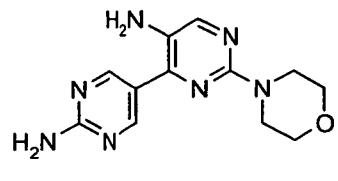
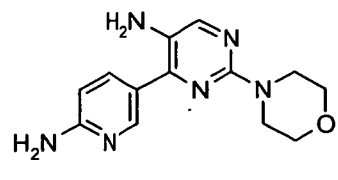
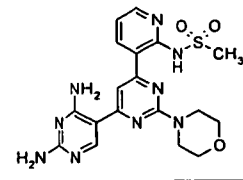
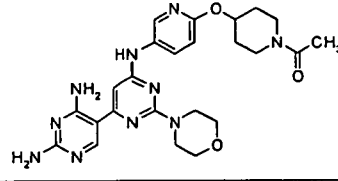
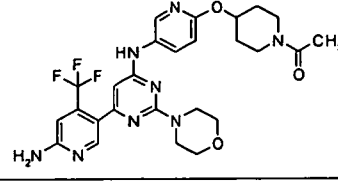
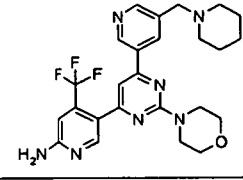
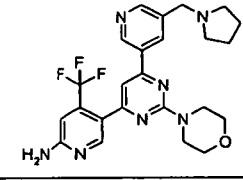
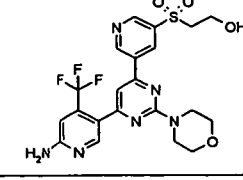
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
212		455.5, 1.53		++++	+++	++
213		428.2, 1.74	8.55 L	++++	+++	++++
214		444.0, 2.06		++++	+++	++
215		524.5, 2.44	3.36	++++	+++	+++
216		487.9, 3.60		++++	N/D	+++
217		469.1, 2.01	2.13	++++	N/D	+++
218		537.1, 2.27	2.53	++++	N/D	+++
219		452.0, 1.85	1.89	++++	N/D	+++
220		494.1, 1.67	1.59	+++	N/D	++

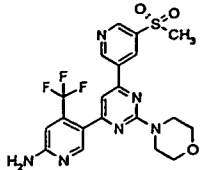
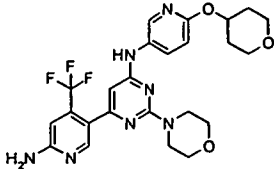
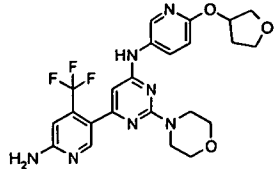
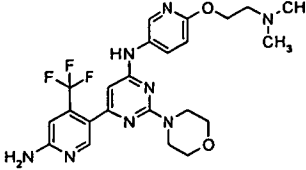
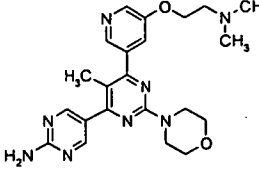
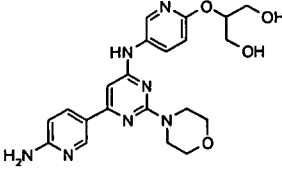
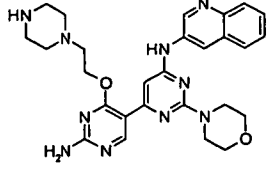
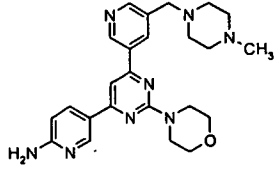
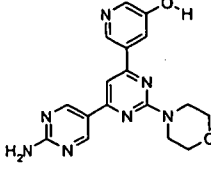
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
221		425.0, 1.66	1.98	++++	N/D	+++
222		479.1, 1.98	2.20	+++	N/D	N/D
223		423.2, 1.83	1.99	++++	N/D	+++
224		370.3, 1.25	1.39	+++	N/D	N/D
225		422.2, 1.84	1.86	++++	N/D	N/D
226		448.3, 1.93	1.94	++++	N/D	N/D
227		389.2, 1.93	1.93	++++	N/D	+++
228		353.1, 2.25	2.55	++++	N/D	N/D
229		302.1, 1.68	1.74	++++	N/D	N/D

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
230		379.1, 1.73	1.74	++++	N/D	+++
231		379.1, 1.75	1.78	++++	N/D	+++
232		316.1, 1.84	2.24	++++	N/D	++
233		371.2, 1.49	1.39	++++	N/D	+++
234		370.0, 2.12	2.37	++++	N/D	++
235		385.2, 1.50	1.40	++++	N/D	+++
236		303.1, 1.65	1.70	++++	N/D	N/D
237		284.1, 2.12	2.56	++++	N/D	+++
238		495.0	2.3	++++	N/D	+++

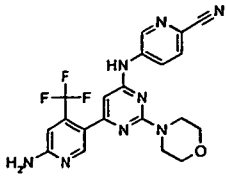
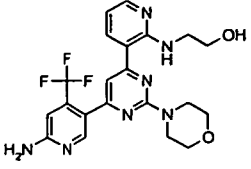
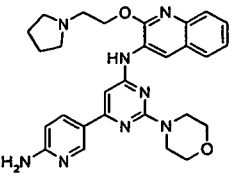
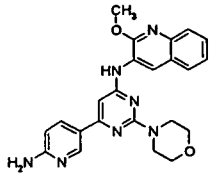
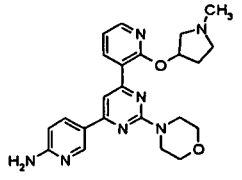
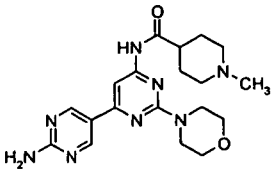
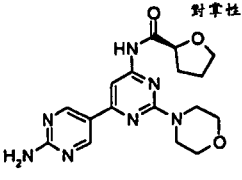
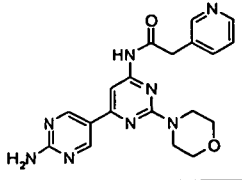
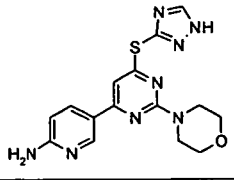
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
239		443.1	2.63	++++	N/D	+++
240		495, 2.20	3.29	++++	N/D	N/D
241		452.0	2.57	++++	N/D	+++
242		461.1	1.85	++++	N/D	+++
243		486, 2.01	2.26	++++	N/D	N/D
244		413, 2.13	2.41	++++	N/D	+++
245		350, 1.72	1.66	++++	N/D	+++
246		335, 1.66	1.57	++++	N/D	+++
247		338, 1.92	2.02	++++	N/D	+++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
248		324, 1.79	1.82	++++	N/D	+++
249		427, 2.15	2.40	++++	N/D	+++
250		391, 2.07	2.30	++++	N/D	+++
251		377, 1.98	2.14	++++	N/D	+++
252		376, 2.31	2.66	++++	N/D	+++
253		391, 2.13	2.56	++++	N/D	+++
254		377, 1.76	1.81	++++	N/D	++
255		376, 2.14	2.39	++++	N/D	++
256		316, 1.44	1.32	++++	N/D	N/D

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
257		315, 1.46	1.30	+++	N/D	N/D
258		274, 1.40	1.22	++++	N/D	++
259		273, 1.40	1.23	+++	N/D	++
260		444.1, 2.02	2.24	++++	N/D	+++
261		507.2, 1.92	1.98	++++	N/D	+++
262		559.2, 2.07	2.25	++++	N/D	+++
263		500.2, 1.66	2.03	++++	N/D	+++
264		486.1, 1.61	1.94	++++	N/D	+++
265		511.1, 2.09	2.44	++++	N/D	+++

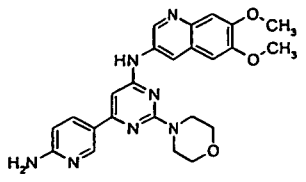
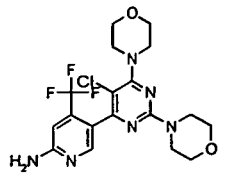
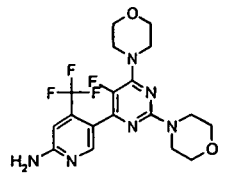
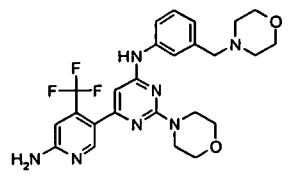
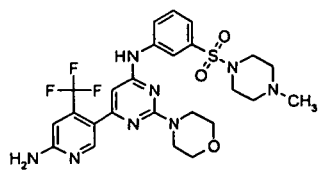
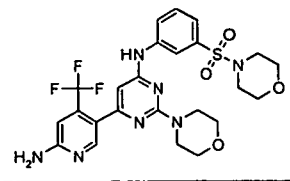
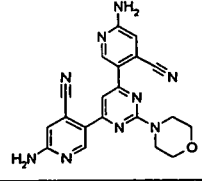
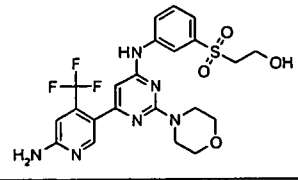
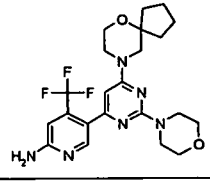
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
266		481.1, 2.23	2.59	++++	N/D	+++
267		518.2, 2.18		++++	N/D	+++
268		504.1, 2.13		++++	N/D	+++
269		505.2, 1.76		++++	N/D	+++
270		437.1, 1.56	1.44	++++	N/D	++
271		440.1, 1.59	1.45	++++	N/D	++
272		529.1, 1.64	1.72	++++	N/D	N/D
273		447.2, 1.61	1.54	++++	N/D	+++
274		352.2, 1.81	1.77	++++	N/D	+++

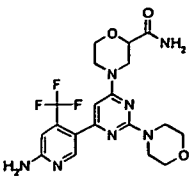
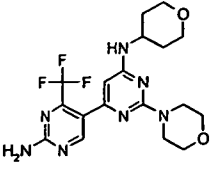
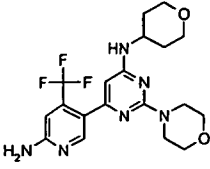
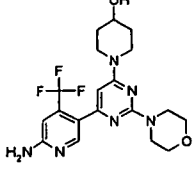
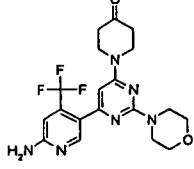
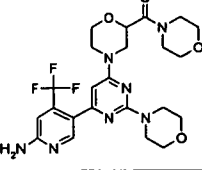
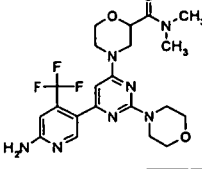
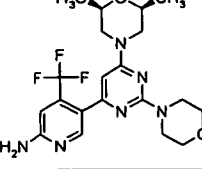
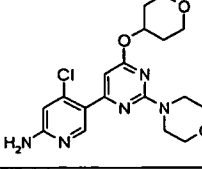
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
275		365.2, 1.88	1.90	++++	N/D	+++
276		463.3, 1.72		++++	N/D	+++
277		449.2, 2.00	2.11	++++	N/D	+++
278		354.2, 2.32	2.12	++++	N/D	++++
279		352.1, 1.81	1.48	++++	N/D	++++
280		386.1, 1.83	1.91	++++	N/D	+++
281		485.1, 2.17		++++	N/D	++
282		486.0, 1.69		++++	N/D	++
283		442.0, 2.02		++++	N/D	+++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
284		443.1, 2.22		++++	N/D	+++
285		462.1, 1.95		++++	N/D	+++
286		513.1, 2.46		+++	N/D	N/D
287		430.1, 2.98		++++	N/D	+++
288		434.4, 1.97		+++	N/D	N/D
289		399.4, 1.50		++++	N/D	+++
290		372.3, 1.74		++++	N/D	+++
291		393.4, 1.32		++++	N/D	++
292		357.2, 1.78		+++	N/D	N/D

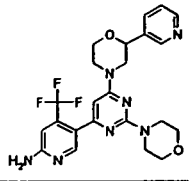
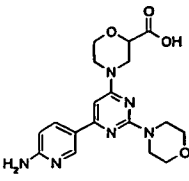
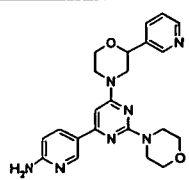
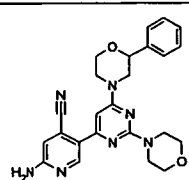
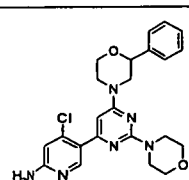
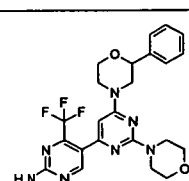
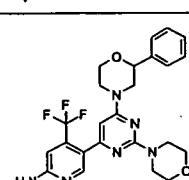
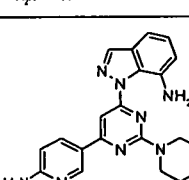
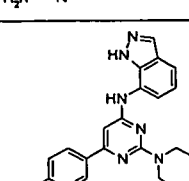
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
293		371.4, 1.68		+++	N/D	N/D
294		367.3, 1.65		++++	N/D	+++
295		367.2, 2.17		++++	N/D	+++
296		356.3, 1.22		+++	N/D	N/D
297		378.4, 1.72		++++	N/D	N/D
298		383.4, 2.69		++++	N/D	N/D
299		434.5, 1.41		++++	N/D	+++
300		448.4, 1.44		++++	N/D	+++
301		274.2, 0.46		++++	N/D	++

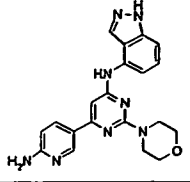
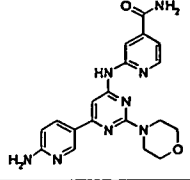
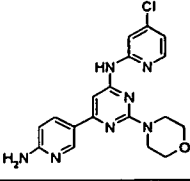
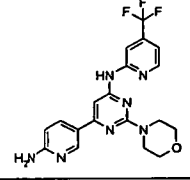
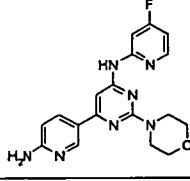
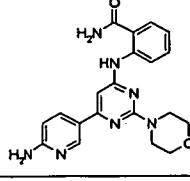
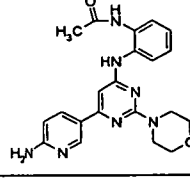
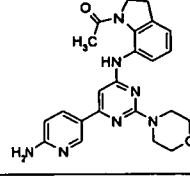
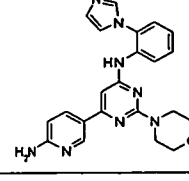
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
302		407.2, 2.04	3.73	+++	N/D	++
303		407.2, 2.02	3.77	++++	N/D	+++
304		407.1; 2.10	2.25	++++	N/D	++
305		367.0; 2.07	2.28	++++	N/D	+++
306		380.1; 2.07	2.29	++++	N/D	+++
307		375.0; 2.09	2.39	++++	N/D	+++
308		380.1; 2.07	2.32	++++	N/D	+++
309		326.1, 1.79	2.99	++++	N/D	N/D
310		325.0, 1.51	1.88	++++	N/D	N/D

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
311		460.1, 1.96	2.09	++++	N/D	++++
312		445.1, 2.30	2.7	++++	N/D	N/D
313		429.1	2.32	++++	N/D	++
314		516.1	1.78	++++	N/D	++
315		579.1	2.09	++++	N/D	+++
316		566	2.64	++++	N/D	+++
317		400.1, 2.02	2.27	++++	N/D	+++
318		525.1	2.15	++++	N/D	+++
319		465.1, 2.28	2.5	++++	N/D	N/D

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
320		454.1, 1.74	1.74	++++	N/D	+++
321		426.1	2.08	++++	N/D	+++
322		425.1, 1.92	1.97	++++	N/D	++
323		425.0, 1.78	1.83	++++	N/D	++
324		423.0, 1.82	1.79	++++	N/D	+++
325		524.1, 1.88	1.96	++++	N/D	++
326		482.1, 1.88	1.93	++++	N/D	++
327		439.2, 2.15	2.38	++++	N/D	+++
328		392.0, 2.08	2.26	++++	N/D	+++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
329		538.2, 1.90	1.98	++++	N/D	++
330		496.2, 2.04	2.2	++++	N/D	++
331		459.1, 1.83	1.89	++++	N/D	++
332		413.1, 2.04	2.21	++++	N/D	++++
333		455.1, 1.77	1.79	++++	N/D	++
334		555.1, 2.76	3.36	++++	N/D	+++
335		505.1	2.94	++++	N/D	+++
336		521.1, 2.66	3.18	++++	N/D	+++
337		521.1	3.1	++++	N/D	++

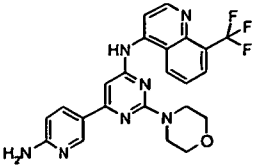
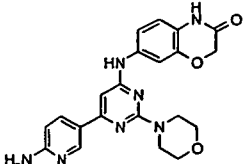
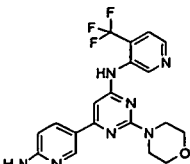
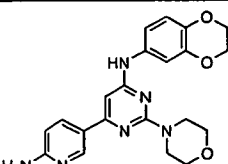
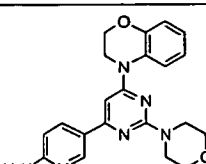
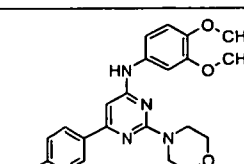
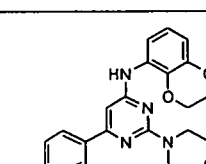
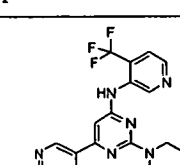
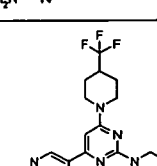
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
338		488.1, 1.73	1.67	++++	N/D	+++
339		387.1, 1.55	1.44	+++	N/D	N/D
340		420.1, 1.57	1.44	++++	N/D	N/D
341		444.1	2.84	++++	N/D	+++
342		453.1	2.51	++++	N/D	+++
343		488.1	3.02	++++	N/D	++
344		487.2	2.86	++++	N/D	+++
345		389.1, 2.06	2.28	++++	N/D	+++
346		389.1, 1.92	1.94	++++	N/D	N/D

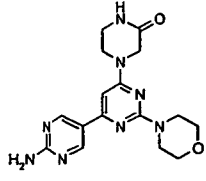
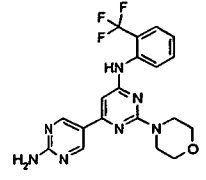
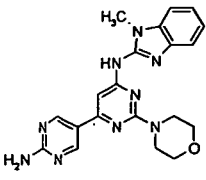
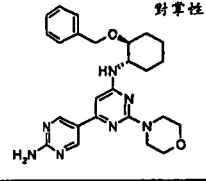
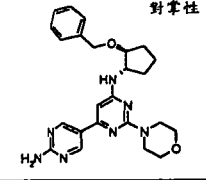
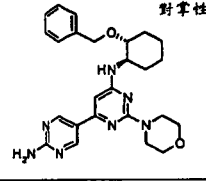
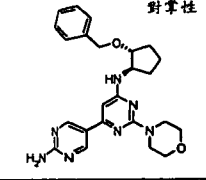
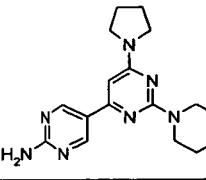
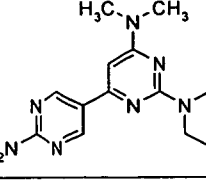
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
347		389.1	1.83	++++	N/D	+++
348		393.1	1.57	++++	N/D	++
349		384.1	2.13	++++	N/D	++
350		418.1	2.77	++++	N/D	++
351		368.2	1.77	++++	N/D	++
352		392.1, 1.89	1.94	++++	N/D	+++
353		406.1, 1.78	1.77	+++	N/D	N/D
354		432.2, 2.05	2.25	++++	N/D	N/D
355		415.0, 1.73	1.61	++++	N/D	N/D

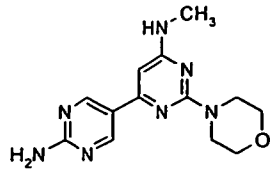
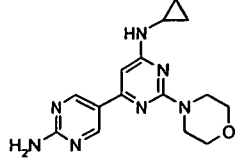
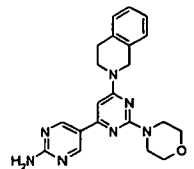
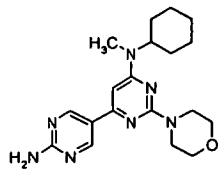
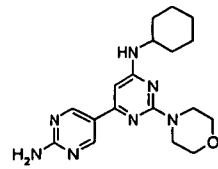
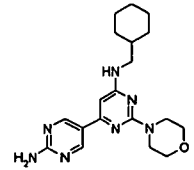
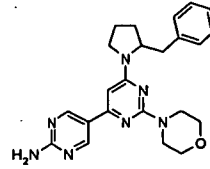
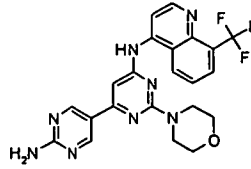
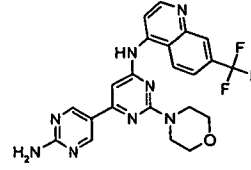
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
356		432.0	2.0	++++	N/D	+++
357		416.0, 2.05	2.21	++++	N/D	++
358		481.1, 2.64	3.27	++++	N/D	+++
359		391.1, 2.06	2.28	++++	N/D	++++
360		406.1, 1.71	1.71	++++	N/D	+++
361		442.1	1.89	++++	N/D	+++
362		428.1	1.77	++++	N/D	+++
363		406.1	1.77	++++	N/D	+++
364		375.1, 1.93	2.04	+++	N/D	++

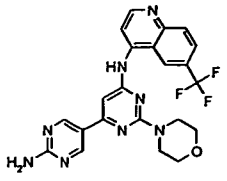
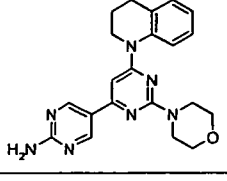
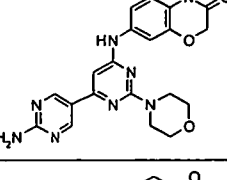
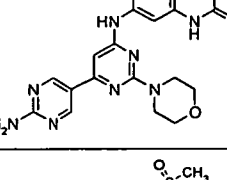
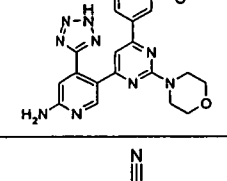
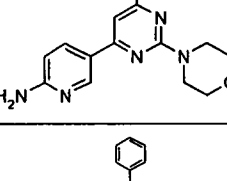
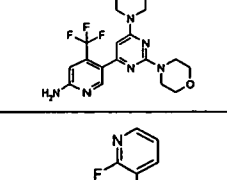
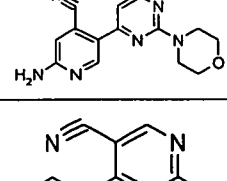
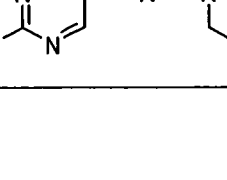
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
365		414.1, 1.94	10.78 L	+++	N/D	N/D
366		425.1, 2.14	12.06 L	+++	N/D	N/D
367		416.1	9.23 L	++++	N/D	+++
368		371.2, 1.69	7.86 L	++++	N/D	+++
369		292.1, 2.07	11.31 L	++++	N/D	++
370		301.2, 1.57	6.77 L	+++	N/D	N/D
371		419.2	12.26 L	++++	N/D	+++
372		369.2, 2.15	11.91 L	+++	N/D	N/D
373		355.2, 2.07	11.27 L	+++	N/D	N/D

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
374		357.2, 1.62	7.19 L	+++	N/D	N/D
375		389.2, 2.13	12.07 L	++++	N/D	N/D
376		356.2, 1.40	5.75 L	+++	N/D	N/D
377		401.1	10.23 L	++++	N/D	+++
378		350.2, 1.66	7.63 L	++++	N/D	+++
379		417.1, 2.28	13.32 L	++++	N/D	N/D
380		468.1, 2.16	11.42 L	++++	N/D	+++
381		420.1, 1.81	9.41 L	++++	N/D	N/D
382		389.2, 2.28	13.47 L:	++++	N/D	N/D

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
383		468.2, 2.13	11.64 L	++++	N/D	+++
384		420.1, 1.68	8.71 L	++++	N/D	+++
385		418.1, 1.98	11.04 L	++++	N/D	N/D
386		407.1, 1.95	10.57 L	++++	N/D	+++
387		391.1, 2.25	13.62 L	++++	N/D	+++
388		409.1, 1.87	9.91 L	++++	N/D	N/D
389		407.1, 2.08	11.36 L	++++	N/D	N/D
390		419.1	10.41 L	++++	N/D	+++
391		410.1, 2.20	12.63 L	++++	N/D	N/D

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
392		357.1	5.96 L	++++	N/D	+++
393		418.1	13.00 L	++++	N/D	+++
394		404.2	10.64 L	++++	N/D	+++
395		462.2, 2.38	14.83 L	++++	N/D	N/D
396		448.2	14.53 L	++++	N/D	+++
397		462.2, 2.40	14.82 L	++++	N/D	N/D
398		448.2, 2.38	14.52 L	++++	N/D	N/D
399		328.2	9.63 L	++++	N/D	+++
400		302.2	7.77 L	++++	N/D	+++

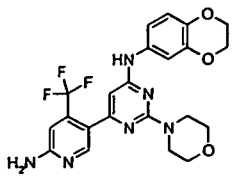
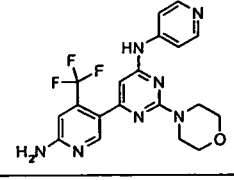
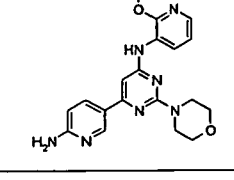
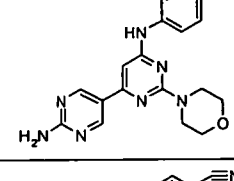
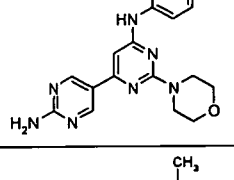
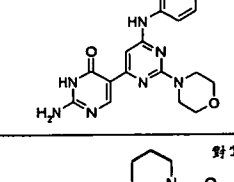
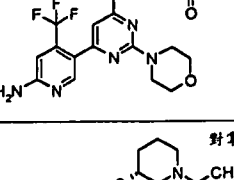
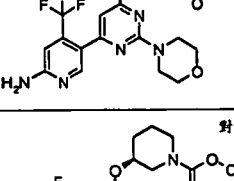
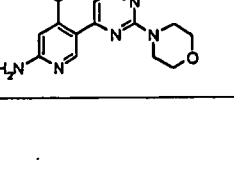
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
401		288.2	6.92 L	++++	N/D	++
402		314.2	8.39 L	++++	N/D	+++
403		390.1	13.44 L	++++	N/D	+++
404		370.2	13.71 L	++++	N/D	+++
405		356.2	12.73 L	++++	N/D	+++
406		370.2	14.24 L	++++	N/D	++
407		418.2	14.81 L	++++	N/D	+++
408		469.1	12.14 L	++++	N/D	+++
409		469.1	12.17 L	++++	N/D	++++

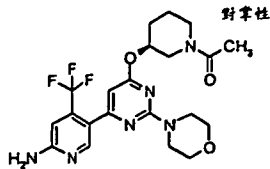
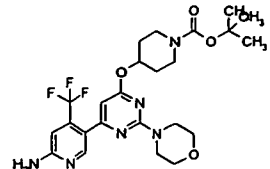
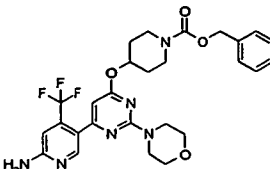
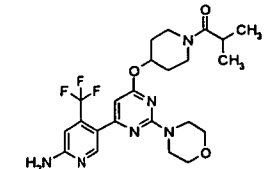
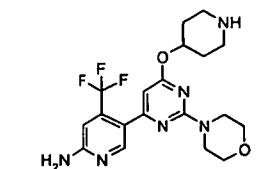
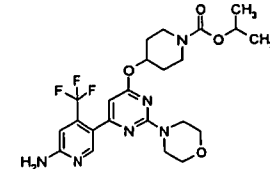
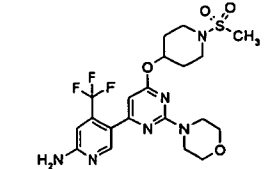
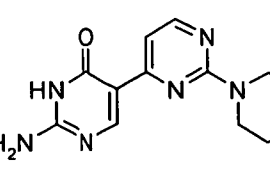
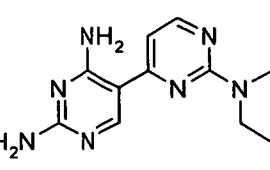
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
410		469.1	12.17 L	++++	N/D	+++
411		390.1	13.47 L	++++	N/D	+++
412		421.1	8.70 L	++++	N/D	++++
413		421.1	9.60 L	++++	N/D	+++
414		480.0, 1.98	2.19	++++	N/D	N/D
415		283.2, 1.95		++++	N/D	++
416		500.0, 1.83	2.36	++++	N/D	N/D
417		378.0, 3.02	2.79	++++	N/D	++
418		284.2, 1.94	2.2	++++	N/D	++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
419		356.2, 1.77	1.86	+++	N/D	N/D
420		373.2, 1.37	1.23	+++	N/D	N/D
421		386.2, 1.57	1.73	+++	N/D	N/D
422		330.2, 1.47	1.58	+++	N/D	N/D
423		387.2, 1.47	1.32	+++	N/D	N/D
424		360.2, 1.57	1.47	+++	N/D	N/D
425		356.2, 1.79	1.83	+++	N/D	N/D
426		386.2, 1.61	1.56	+++	N/D	N/D
427		385.2, 1.48	1.4	+++	N/D	++

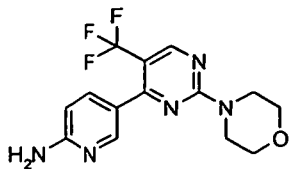
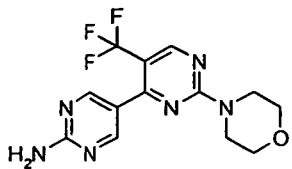
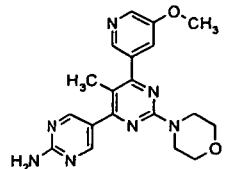
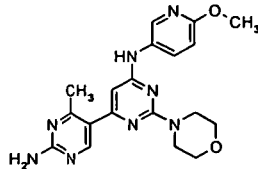
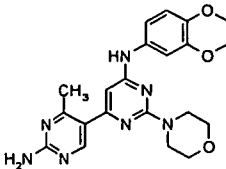
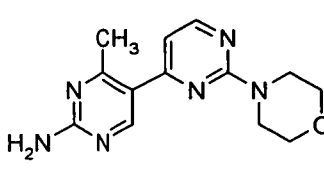
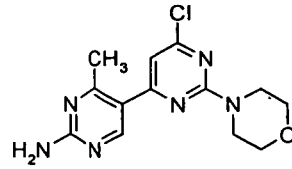
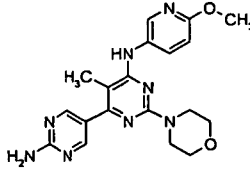
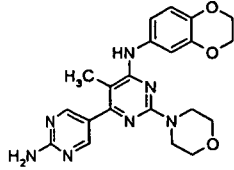
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
428		385.2, 0.5	1.34	+++	N/D	++
429		372.3, 1.39	1.69	+++	N/D	N/D
430		303.1, 1.66	1.66	+++	N/D	N/D
431		317.2, 1.59	2.02	++++	N/D	++
432		476.1, 2.16	2.46	++++	N/D	+++
433		378.1, 1.31	1.13	+++	N/D	N/D
434		378.2, 1.46	1.14	+++	N/D	N/D
435		378.2, 1.44	1.13	+++	N/D	N/D
436		385.1, 2.25	2.58	++++	N/D	+++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
437		374.0, 2.14	2.42	++++	N/D	+++
438		400.0, 1.90	2.04	++++	N/D	+++
439		367.1, 2.20	2.47	++++	N/D	+++
440		367.1, 2.07	2.29	++++	N/D	+++
441		374.1, 2.07	2.26	++++	N/D	+++
442		379.1, 1.94	2.19	++++	N/D	+++
443		364.1, 1.41	1.10	+++	N/D	N/D
444		364.1, 1.33	1.16	+++	N/D	N/D
445		364.1, 1.37	1.10	+++	N/D	N/D

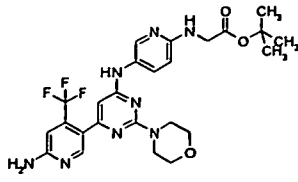
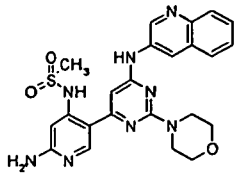
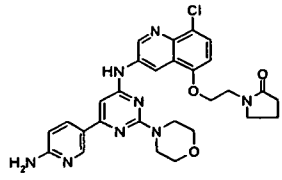
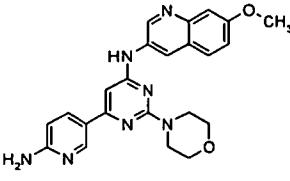
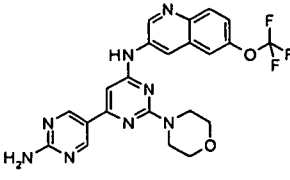
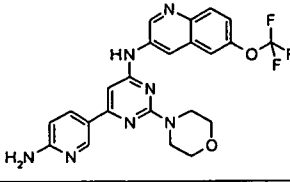
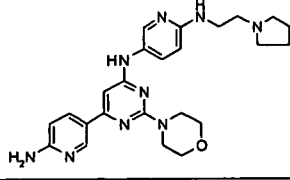
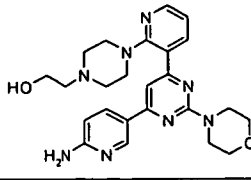
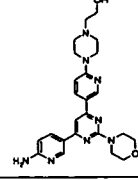
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
446		475.4, 1.99	2.52	++++	N/D	++
447		418.3, 1.54	1.93	++++	N/D	++
448		380.1, 1.98	2.06	++++	N/D	+++
449		375.0, 2.00	2.21	++++	N/D	+++
450		380.1, 2.01	2.19	++++	N/D	++
451		381.0, 1.30	1.48, (7.22)	++++	N/D	+++
452		483.0, 2.83		++++	N/D	+++
453		467.0, 2.87		++++	N/D	+++
454		483.0, 2.83		++++	N/D	+++

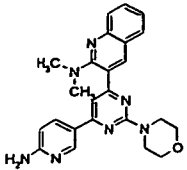
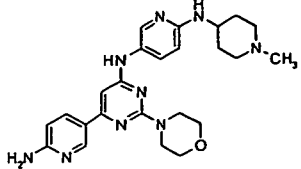
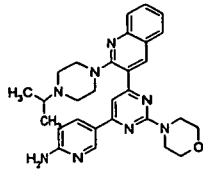
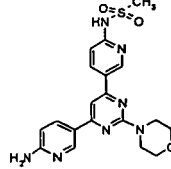
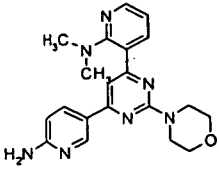
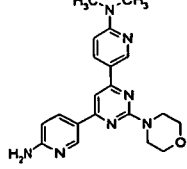
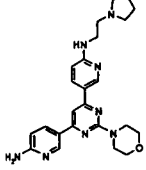
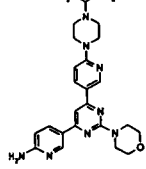
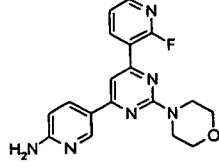
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
455		467.0, 2.87		++++	N/D	+++
456		525.1, 2.90		++++	N/D	+++
457		599.2, 3.60		++++	N/D	+++
458		495.1, 2.77		++++	N/D	+++
459		425.1, 1.80		++++	N/D	N/D
460		511.1, 3.28		++++	N/D	+++
461		503.1, 2.66		++++	N/D	+++
462		275.0, 1.16	1.23, (5.79)	++++	N/D	+++
463		274.0, 1.36		++++	N/D	++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
464		307.9, 2.09		++++	N/D	++
465		352.0, 2.46	3.57, (17.04)	++++	N/D	+++
466		326.2, 1.66	2.04, (10.20)	++++	N/D	++
467		360.2, 2.18	2.92, (14.71)	++++	N/D	++
468		321.2, 1.84	2.35, 11.87	++++	N/D	++
469		482.4, 1.70	2.08, (10.76)	++++	N/D	N/D
470		417.3, 1.58	1.83, (9.39)	++++	N/D	+++
471		326.3, 1.98	2.53, (13.21)	++++	N/D	N/D
472		327.2, 2.21	3.13, (15.01)	++++	N/D	+++

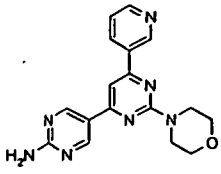
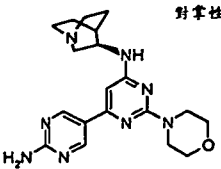
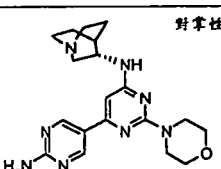
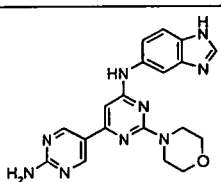
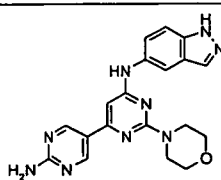
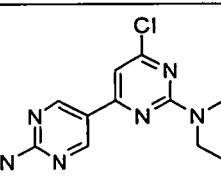
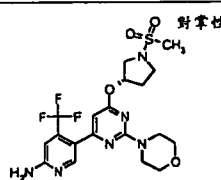
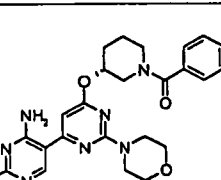
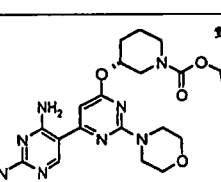
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
473		326.3, 1.76	2.24, (11.11)	+++	N/D	N/D
474		327.3, 1.97	2.69, (12.81)	++++	N/D	++
475		380.3, 1.49	1.76, (8.70)	++++	N/D	+++
476		395.3, 1.89		++++	N/D	+++
477		422.3, 2.15		++++	N/D	+++
478		273.2, 1.55	1.44, (6.80)	++++	N/D	++
479		307.1, 2.05	2.33, (11.43)	++++	N/D	N/D
480		395.3, 1.79		++++	N/D	+++
481		422.3, 2.10		++++	N/D	++++

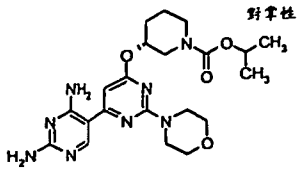
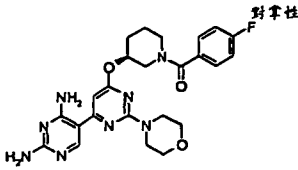
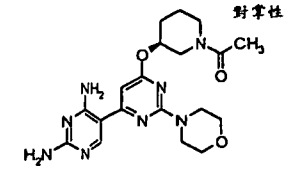
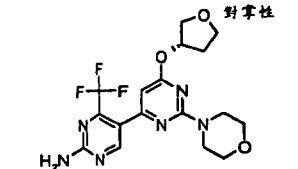
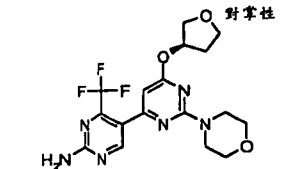
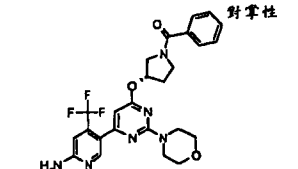
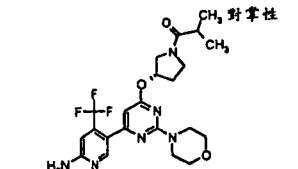
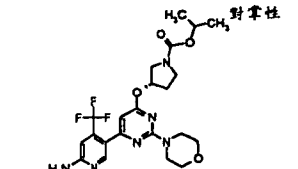
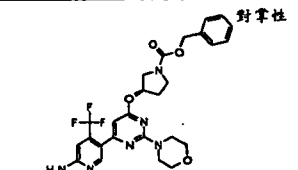
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
482		273.2, 1.29	1.43, (6.78)	++++	N/D	+++
483		307.2, 1.96	2.58, (12.75)	++++	N/D	++
484		366.3, 1.39	1.63, (7.75)	++++	N/D	+++
485		505.1, 2.35	14.35 L	++++	N/D	N/D
486		487.2, 2.31	13.84 L	++++	N/D	N/D
487		427.1, 2.12	11.84 L	++++	N/D	N/D
488		544.2, 1.76	1.67	++++	N/D	+++
489		581.2, 1.82	1.90	++++	N/D	+++
490		491.1, 1.70	1.59	++++	N/D	N/D

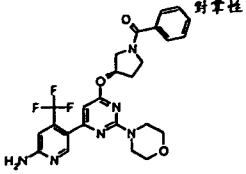
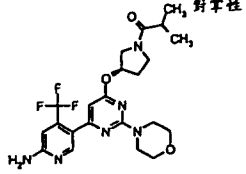
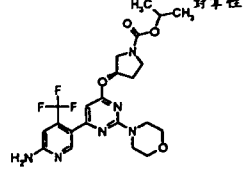
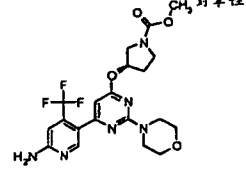
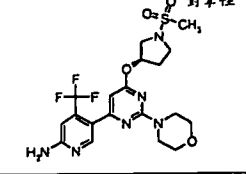
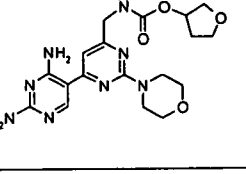
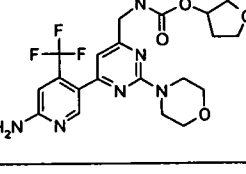
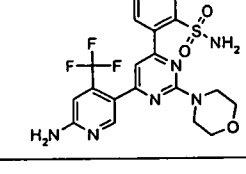
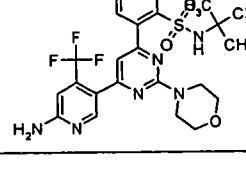
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
491		547.1, 2.09	11.59 L	++++	N/D	++
492		492.9, 1.78	2.24	+++	N/D	N/D
493		561.1, 2.20	2.46	++++	N/D	N/D
494		430.2, 1.97	10.65 L	++++	N/D	+++
495		485.0, 2.47	15.16 L	++++	N/D	++
496		484.1, 2.47	15.14 L	+++	N/D	N/D
497		462.4, 1.29	7.09 L	++++	N/D	+++
498		463.2, 1.77	8.92 L	+++	N/D	N/D
499		463.2, 1.72	8.24 L	++++	N/D	+++

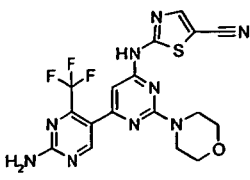
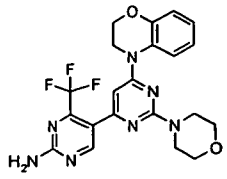
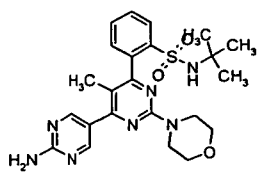
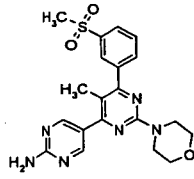
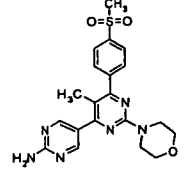
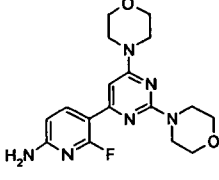
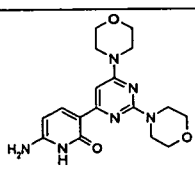
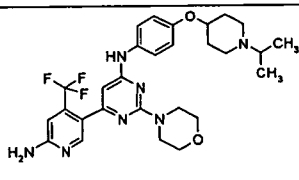
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
500		428.4, 1.63	10.17	++++	N/D	+++
501		462.4, 1.28	1.51	++++	N/D	+++
502		511.3, 2.08	11.82 L	+++	N/D	N/D
503		428.2, 1.93	10.1 L	++++	N/D	+++
504		378.2, 1.66	7.72 L	+++	N/D	N/D
505		378.2, 1.76	8.73 L	++++	N/D	+++
506		447.3, 1.78	8.02	++++	N/D	N/D
507		461.2, 1.8	8.93 L	++++	N/D	N/D
508		353.1, 2.16	2.34	++++	N/D	+++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
509		476.3, 1.65	7.27 L	++++	N/D	+++
510		351.1, 1.74	1.70	+++	N/D	N/D
511		402.2, 1.65	7.51 L	++++	N/D	+++
512		351.2, 1.66	7.85 L	++++	N/D	+++
513		258.2, 1.48	6.33 L	++++	N/D	N/D
514		372.2, 1.65	7.49	++++	N/D	+++
515		359.2, 2.05	11.16 L	++++	N/D	++++
516		387.2, 1.54	6.71 L	++++	N/D	+++
517		373.2, 0.71	5.93	+++	N/D	N/D

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
518		336.2, 1.61	8.11 L	++++	N/D	++++
519	對掌性 	383.2, 1.44	2.04	++++	N/D	N/D
520	對掌性 	383.2, 1.53	2.09	++++	N/D	+++
521		390.1, 1.59	7.15 L	++++	N/D	+++
522		390.1, 1.75	8.62 L	++++	N/D	+++
523		293.1, 1.93	2.20	++++	N/D	+++
524	對掌性 	489.1, 2.47		++++	N/D	+++
525	對掌性 	495.2, 2.49		++++	N/D	N/D
526	對掌性 	485.1, 2.90		++++	N/D	+++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
527		459.2, 2.75		++++	N/D	+++
528		495.2, 2.47		++++	N/D	+++
529		415.1, 2.06		++++	N/D	+++
530		413.1, 3.09		++++	N/D	+++
531		413.1, 3.07		++++	N/D	+++
532		515.1, 2.74		++++	N/D	+++
533		481.1, 2.54		+++	N/D	N/D
534		497.1, 3.01		++++	N/D	+++
535		545.1, 3.37		++++	N/D	N/D

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
536	 對掌性	515.1, 2.79		++++	N/D	N/D
537	 對掌性	481.1, 2.55		++++	N/D	N/D
538	 對掌性	497.1, 2.54	3.00, (15.55)	++++	N/D	N/D
539	 對掌性	469.1, 2.56		++++	N/D	+++
540	 對掌性	489.1, 2.47		++++	N/D	+++
541		417.0, 1.51	1.84, (8.78)	++++	N/D	++
542		469.0, 1.76	2.27, (10.99)	++++	N/D	N/D
543	 對掌性	481.1, 1.93	2.57, (12.58)	++++	N/D	+++
544	 對掌性	536.9, 2.47	3.38, (17.30)	++++	N/D	++

化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
545		449.9, 3.44		++++	N/D	++
546		460.0, 3.00		++++	N/D	+++
547		484.5, 2.28	3.12, (15.46)	+++	N/D	N/D
548		427.3, 1.83	2.49, (11.84)	++++	N/D	+++
549		427.3, 1.82	2.51, (11.79)	++++	N/D	+++
550		360.9, 1.56		N/D	N/D	+++
551		358.9, 1.63		++++	N/D	+++
552		558.3, 1.90		++++	++++	+++

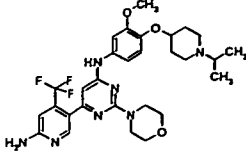
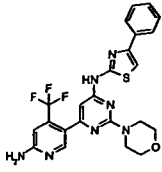
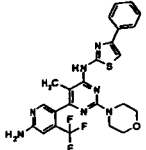
化合物	結構	LC/MS (M+H, RT 分鐘)	Hplc 10 分鐘 (L = 45 分鐘)	PI3 激酶 α , IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	細胞 增生, EC ₅₀
553		588.3, 1.92		++++	++++	++++
554		500.0; 2.46		++++	N/D	+++
555		514.0; 2.62		+++	N/D	N/D

表 1 中之化合物係根據上文所提供之方法 1-30 與實例 1-35 合成。關於抑制 Akt 磷醯化作用之 PI3K IC₅₀ 值與 pSer473 Akt EC₅₀ 值，係個別根據生物學方法 1 與 2 測定。表 1 中所示之細胞增生 EC₅₀ 值係根據生物學方法 3 測定。

表 1 顯示化合物當藉由如本文中所述之生物學方法 1、2、3 及 4 測定時之 IC₅₀ 與 EC₅₀ 值。於表 1 中，" +" 表示化合物具有 >25 μ M 之 IC₅₀ 或 EC₅₀ 值；" ++ " 表示化合物具有 <25 μ M 之 IC₅₀ 或 EC₅₀ 值；" +++ " 表示化合物具有 >10 μ M 之 IC₅₀ 或 EC₅₀ 值；及 " ++++ " 表示化合物具有 >1 μ M 之 IC₅₀ 或 EC₅₀ 值。於表 1 中之 " N/D " 表示數值未被測得。

表 1 中之各化合物顯示關於抑制 PI3K 之 IC₅₀ 值低於 10 μ M。表 1 之許多化合物顯示關於抑制 PI3K 之 IC₅₀ 值低於 1 μ M，且甚至低於 0.1 μ M。因此，各化合物係個別地為較佳，且係較佳作為一個組群。表 1 中所示之 PI3 激酶 α IC₅₀ 值，係根據

如本文生物學方法1中所揭示之ATP耗乏檢測測定。

再者，表1之許多化合物顯示關於抑制pSer473 Akt磷醯化作用之EC₅₀值低於10 μM 。許多此等化合物顯示關於pAkt抑制之EC₅₀值低於1 μM ，且甚至低於0.1 μM 。表1顯示抑制pSER473 AKT之磷醯化作用之EC₅₀值。此等檢測係根據本文中所述之生物學方法2進行。

此外，表1之許多化合物係在根據生物學方法4之細胞增生檢測中測試，以測定其抑制活性。許多此等化合物顯示低於1 μM ，且甚至低於0.1 μM 之EC₅₀值，証實其抑制細胞增生之有效能力。表1顯示卵巢癌細胞系A2780之細胞增生抑制之EC₅₀值。

生物學方法1：

磷醯化作用檢測

檢測1：均質溶液相檢測

使欲被測試之化合物溶於DMSO中，並於每井1.25微升下，直接分配至384-井閃光板內。為使反應開始，將20微升6nM PI3激酶添加至各井中，接著為20微升400nM ATP，其含有微量之經放射性標識ATP與900nM 1- α -磷脂醯肌醇(PI)。使板短暫地離心，以移除任何空氣隙。反應係進行15分鐘，然後藉由添加20微升100 mM EDTA使其停止。使已停止之反應物在室溫下培養過夜，以允許該脂質受質藉由疏水性交互作用結合至閃光板之表面。然後，將井中之液體洗離，並以閃爍計數偵測經標識之受質。

檢測2：單步驟固相檢測

此方法係類似檢測1，惟使脂質受質(1- α -磷脂醯肌醇(PIP))首先溶於塗覆緩衝劑中，並在室溫下，於閃光板上培養過夜，以允許該脂質受質藉由疏水性交互作用結合至閃光板之表面。然後，將未結合之受質洗離。在檢測當天，將20微升6nM PI3激酶添加至各井中，接著為20微升400nM ATP，其含有微量之經放射性標識ATP。將化合物與酵素及ATP一起添加至經脂質塗覆之板中。使板短暫地離心，以移除任何空氣隙。反應係進行二至三小時。藉由添加20微升100mM EDTA或藉由立即之板洗滌，使反應停止。藉由閃爍計數偵測經磷醯基化之脂質受質。

檢測3：ATP耗乏檢測

使欲被測試之化合物溶於DMSO中，並於每井1.25微升下，直接分配至黑色384-井板內。為使反應開始，將25微升10nM PI3激酶與5微克/毫升1- α -磷脂醯肌醇(PI)添加至各井中，接著為25微升2 μ M ATP。進行反應直到約50% ATP被耗盡為止，然後藉由添加25微升購自Promega之KinaseGlo溶液使其停止。使已停止之反應物培養5分鐘，接著經由發光偵測其餘ATP。

生物學方法2：

pSer473 Akt 檢測以監測 PI3K 途徑

於此方法中，係描述在以本發明之代表性抑制劑化合物處理後，用於度量PI3K所媒介pSer473-Akt狀態之檢測。

將A2780細胞於經補充10% FBS、L-麩醯胺、丙酮酸鈉及抗生素之DMEM中培養。將細胞覆蓋在相同培養基中，於每

井 15,000 個細胞之密度下，置於 96 井組織培養板內，其中外部井空缺，並使其黏附過夜。

將 DMSO 中所提供之待測化合物於所要最後濃度之 500 倍下，進一步稀釋於 DMSO 中，然後稀釋至培養基中，達最後濃度之 2 倍。將等體積之 2x 化合物添加至 96 井板中之細胞內，並在 37°C 下培養一小時。然後將培養基與化合物移除，使板冷卻，並使細胞溶解於經補充磷酸酶與蛋白酶抑制劑之溶胞緩衝劑 (150mM NaCl, 20mM Tris pH 7.5, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1% Triton X-100) 中。於充分混合後，將溶胞產物轉移至得自 Meso Scale Discovery (MSD) 之 pSer473Akt 與全部 Akt 檢測板兩者，並培養過夜，且於 4°C 下振盪。將板以 1 x MSD 洗滌緩衝劑洗滌，並以次生抗體偵測經捕獲之分析物。與次生抗體在室溫下一起培養 1-2 小時後，將板再一次洗滌，並將 1.5x 濃度之讀取緩衝劑 T (MSD) 添加至井中。

檢測物係於 SECTOR 成像器 6000 儀器 (Meso Scale Discovery) 上讀取。得自 pSer473Akt 與全部 Akt 檢測之信號比，係用以校正任何變異性，並計算得自以化合物處理之細胞中所見及之全部信號之 pSer473Akt 對單獨 DMSO 之抑制百分比，且用以測定各化合物之 EC₅₀ 值。

生物學方法 3:

在卵巢癌異種移植模式中之藥理學標的調制與功效研究

將得自 George Coukos (Pennsylvania 大學 Fox Chase 癌症中心, Philadelphia, PA) 之 A2780 卵巢癌細胞保持在經補充 10% 熱失活牛胎兒血清與 1% 麩醯胺之 DMEM (Invitrogen 公司) 中。使細胞

按 Coukos 博士與其同事所建議之方式繁殖。將雌性 nu/nu 老鼠 (8-12 週大，20-25 克，查理士河 (Charles River)) 使用於所有活體內藥理學研究中。根據州與聯邦對實驗室動物之人道處理與照顧之指引，收容與扶養老鼠，並使其無限制地接受食物與水。將癌細胞使用胰蛋白酶-EDTA (Invitrogen 公司)，採集自中對數期培養物。將五百萬個細胞以皮下方式注射至每隻老鼠之右腰窩中。當腫瘤大小達到對 PK/PD 研究為 300-400 立方毫米而對功效研究為 200-300 立方毫米時，即起始化合物治療。所有化合物治療均以口服方式投予。腫瘤體積係使用 StudyDirector 軟體測定。

關於活體內標的調制 PK/PD 時間過程研究，係於單一劑量化合物 (60 或 100 毫克/公斤) 或媒劑以口服方式投予後，將腫瘤組織在範圍為 30 分鐘至 36 小時之不同時點下，自個別老鼠切除。關於 PK/PD 劑量依賴性研究，係在不同濃度 (10、30、60 及 100 毫克/公斤或媒劑) 下，給予帶有腫瘤之老鼠單一口服劑量之化合物，並於服藥後 10 小時或 24 小時切除腫瘤。藉由心臟穿刺，使用塗有肝素硫酸鹽之注射器，採取血液試樣。使經切除之腫瘤於乾冰上驟然冷凍，並使用經液態氮冷卻之低溫研鉢與杵棒粉碎，且溶解在含有蛋白酶抑制劑片劑 (完全；不含 EDTA，Amersham) 之冷細胞萃取緩衝劑 (Biosource) 中。上層清液係於腫瘤溶胞產物在 300x 克及 4°C 下分離 10 分鐘後採取，並藉由 BCA (BioRad) 測定各上層清液中之蛋白質濃度。將等量之得自各腫瘤溶胞產物之蛋白質裝填在 10% Tris-甘胺酸凝膠 (Invitrogen) 上，供十二基硫酸鈉

-聚丙稀醃胺凝膠電泳(SDS-PAGE)用，然後將蛋白質從凝膠轉移至PVDF薄膜上。將薄膜以會辨識磷醃基Akt^{Ser473}或磷醃基Akt^{Thr308}(細胞發出訊息)之抗體探測，接著為共軛至HRP之二級山羊抗兔子IgG(Amersham)。將正譜帶藉由加強化學螢光，以X-射線底片呈現。使用類似程序以測定在相同腫瘤溶胞產物中之全部AKT，以充作各測定中全部蛋白質之正規化作用。掃描X-射線底片上之正譜帶密度，而關於各化合物之標的調制，係以藉由各化合物相較於媒劑處理之百分比抑制表示。標的抑制之分級順序(<50%、50-75%、>75%，當與媒劑處理比較時)係用以呈現化合物標的調制活性。

關於功效研究，係將A2780癌細胞(5×10^6 ，在100微升DMEM培養基中)以皮下方式注射至各nu/nu老鼠之右腰窩中。當平均腫瘤大小達到約200立方毫米時，使老鼠在三種不同化合物濃度下(典型上在10、30及100毫克/公斤下)，以100微升初始，每日(q.d.)或一天兩次(b.i.d.)以經口方式服藥。腫瘤生長與動物體重係每週度量兩次，伴隨著每日臨床觀察，以監測與治療有關聯之潛在毒性。典型上，當在媒劑處理組中之腫瘤達到2500立方毫米或發現不利臨床作用時，即終止研究。PI3K發出訊息途徑之活化作用會造成下游發出訊息分子Akt在Ser⁴⁷³及/或Thr³⁰⁸處之磷醃化作用。Akt^{Ser473}磷醃化作用之化合物調制，係在A2780異種移植腫瘤中，於60或100毫克/公斤下之單一化合物劑量後，在範圍為30分鐘至36小時之時間點下檢驗。表2係摘錄

AKT^{Ser473} 磷醯化作用被代表性化合物在 8 小時或 10 小時之時間點下之調制。當與媒劑處理比較時，百分比抑制係被分級為 <50%、50-75% 及 >75%。

表 2. Akt^{Ser473} 磷醯化作用被本發明代表性嘧啶化合物之調制

化合物	60 毫克/公斤	100 毫克/公斤
91, 在 8 小時下		>50%
183, 在 8 小時下		50-75%
103, 在 8 小時下		<50%
10, 在 10 小時下	>75%	>75%
84, 在 10 小時下	50-75%	
76, 在 10 小時下	>75%	>75%
66, 在 10 小時下	<50%	

化合物 91 之功效係於 A2780 腫瘤異種移植模式中測試。使帶有 A2780 腫瘤之老鼠在 10 與 60 毫克/公斤下，每日接受化合物 91 之口服投藥兩次。在 60 毫克/公斤治療下，發現腫瘤生長抑制 (50%)，然而在 10 毫克/公斤下，沒有發現任何抑制活性 (圖 1)。

藉由化合物 91，在每日一次 60 毫克/公斤下之適度腫瘤生長抑制，係由於其短暫存在之標的調制 (50% 抑制持續 8 小時) 所致。因此，三種其他化合物 (化合物 10、化合物 76 及化合物 66) 之抗腫瘤功效，該化合物在 A2780 腫瘤中證實 Akt^{Ser473} 之較長抑制 (>50% 抑制，>10 小時)，係在 A2780 模式中評估。當腫瘤大小達到約 200 立方毫米時，化合物係以口服方式每日投予。化合物 10 證實劑量依賴性腫瘤生長抑

制：在 30 毫克/公斤下為 40%，在 60 毫克/公斤下為 70%，而在 100 毫克/公斤下為腫瘤生長停滯(圖 2)。類似之劑量依賴性腫瘤生長抑制係以化合物 76 治療，在 30 與 60 毫克/公斤下，於 A2780 腫瘤模式中發現(圖 3)，而化合物 84 係被發現具有較弱抗腫瘤活性(<50% TGI，在 60 毫克/公斤下)(圖 4)。

化合物 10 之抗腫瘤活性亦在較頻繁服藥使用法(每日兩次)下評估。如圖 5 中所示，當每日兩次以經口方式服藥時，化合物 10 係在 30 毫克/公斤下証實顯著抗腫瘤活性。值得注意的是，在 30 毫克/公斤每日兩次下之腫瘤生長抑制，係比當按時間表在相等日服劑量(60 毫克/公斤，圖 2)下服藥時更有效。化合物在此項研究中係良好地被容許。此結果顯示在 A2780 腫瘤中，藉由化合物 10 之持續但較不深遠之標的抑制(涵蓋整個服藥期間，但具有 <75% 標的抑制)係能夠引致顯著抗腫瘤功效。

雖然已說明且描述本發明之較佳具體實施例，但應明瞭的是在未偏離本發明之精神與範圍下，可於其中施行各種改變。

生物學方法 4：

於 A2780 細胞中之細胞增生研究。

本發明化合物抑制細胞增生之能力，係使用細胞滴定 Glo 測定，其為得自 Promega 公司之市購可得檢測。於添加化合物之前，將 A2780 卵巢癌細胞在每井 1,000 個之密度下，於 DMEM、10% FBS、1% 丙酮酸鈉及 1% 青霉素鏈霉素中，接種在經 TC 處理之 96-井板中，歷經最少 2 小時。關於待測化

合物之每一濃度，對於2x濃度，係將2微升(500x)液份之化合物或100% DMSO稀釋於500微升培養基中，然後於細胞上，以1x稀釋。將細胞在37°C，5% CO₂下培養72小時。於72小時培養後，添加細胞滴定Glo試劑，以測定曝露至化合物後其餘存活細胞之數目，並計算EC₅₀值。此檢測係根據製造者之說明書(Promega公司，Madison, WI. USA)進行。重複進行各實驗條件。其結果係提供於表1中。

【圖式簡單說明】

當搭配附圖一起採用時，前述本發明之各方面及許多附帶優點將變得更易於明瞭，就如同參考上文詳細說明而變得更為明瞭一般，其中：

圖1為一圖表，說明關於本發明之代表性化合物在兩種劑量下之腫瘤生長抑制，與對照媒劑作比較；

圖2為一圖表，說明關於本發明之代表性化合物在三種劑量下之腫瘤生長抑制，與對照媒劑作比較；

圖3為一圖表，說明關於本發明之代表性化合物在兩種劑量下之腫瘤生長抑制，與對照媒劑作比較；

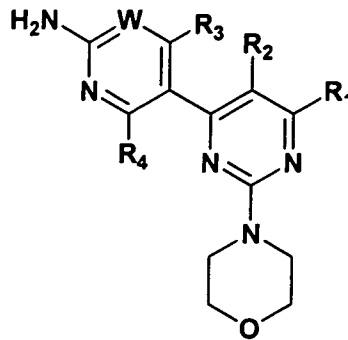
圖4為一圖表，說明關於本發明之代表性化合物在兩種劑量下之腫瘤生長抑制，與對照媒劑作比較；及

圖5為一圖表，說明關於本發明代表性化合物之腫瘤生長抑制，與對照媒劑作比較。

十、申請專利範圍：

OCT 2 2012
年 月 日
修正
補充

1. 一種具有式I之化合物：



I

或其立體異構物、互變異構物或藥學上可接受之鹽，其中W為CH或N(R₁係選自由以下組成之群：

- (1) 經取代與未經取代之雜環基，其為含有1至3個選自由氮及氧組成之群之雜原子之5-或6-員環，
- (2) -NR_{1a}R_{1b}，
- (3) -NR_{1a}COR_{1b}，
- (4) -OR_{1a}，

其中R_{1a}與R_{1b}係獨立選自由以下組成之群：

- (a) 氫，
- (b) 經取代與未經取代之雜環基，其為含有1至3個選自氮、氧及硫之雜原子之5-或6-員環，且包含雙環基團(其中該雜環經稠合至苯環，及

R₂係氫

R₃係三氟甲基

R₄係氫其中"經取代"意指以一或多個選自以下之單價或二價基團置換氫：羥基、胺基、氰基、鹵基、磺醯基、酮

基、磺醯胺基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、經取代之 C_1 - C_6 烷基、
 鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、胺基羰基、
 苯基羰基、苯基、吡啶基，

且其中經取代之烷基之取代基為 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CH_2OH$ 、
 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、
 $-OC(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、
 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、
 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、鹵基。

2. 如請求項1之化合物，其中W為N。

3. 如請求項1之化合物，其中W為CH。

4. 如請求項1之化合物，其中 R_1 為經取代或未經取代之雜環
 基，或經取代或未經取代之-O雜環基，該雜環基為含有1
 至3個選自由氮、氧或硫組成之群之雜原子之5-或6-員環，
 其中"經取代"意指以一或多個選自以下之單價或二價基
 團置換氫：羥基、胺基、氰基、鹵基、磺醯基、酮基、磺
 醯胺基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、經取代之 C_1 - C_6 烷基、鹵基 C_1 - C_6
 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、胺基羰基、苯基羰
 基、苯基、吡啶基，

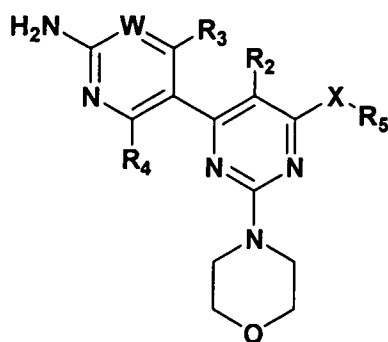
且其中經取代之烷基之取代基為 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CH_2OH$ 、
 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、
 $-OC(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、
 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、
 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、鹵基。

5. 如請求項1之化合物，其中 R_1 為經取代或未經取代之嗎福

啉基，

其中"經取代"意指以一或多個選自以下之單價或二價基團置換氫：羧基、 C_1-C_6 烷基、胺基羰基、苯基、吡啶基。

6. 如請求項5之化合物，其中 R_1 為未經取代之N-連結之嗎福啉基。
7. 如請求項1之化合物，其中 R_1 為未經取代之四氫吡喃或未經取代之四氫吡喃基氧基。
8. 如請求項7之化合物，其中 R_1 為未經取代之4-四氫吡喃基氧基。
9. 如請求項1之化合物，其中 R_1 為未經取代之四氫呋喃或未經取代之四氫呋喃基氧基。
10. 如請求項9之化合物，其中 R_1 為未經取代之3-四氫呋喃基氧基。
11. 如請求項1之化合物，其具有式II：



II

或其立體異構物、互變異構物或藥學上可接受之鹽，其中

W為CH或N；

X為NH或直接鍵結；

R_2 係氫；

R₃ 係三氟甲基；

R₄ 係氫；且

R₅ 係選自由以下組成之群：

經取代與未經取代之雜環基，其係含有1至3個選自由氮及氧組成之群之雜原子之5-或6-員環，

其中"經取代"意指以一或多個選自以下之單價或二價基團置換氫：羥基、胺基、氰基、鹵基、磺醯基、酮基、磺醯胺基、羧基、C₁-C₆烷基、經取代之C₁-C₆烷基、鹵基C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基羰基、胺基羰基、苯基羰基、苯基、吡啶基，

且其中經取代之烷基之取代基為 -CH₃、-C₂H₅、-CH₂OH、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅、-OCF₃、-OC(=O)CH₃、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)N(CH₃)₂、-CN、-NO₂、-C(=O)CH₃、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CONH₂、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NH₂SO₂CH₃、-NHCOCH₃、-NHC(=O)OCH₃、-NH₂SO₂CH₃、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、鹵基。

12. 如請求項11之化合物，其中W為CH。

13. 如請求項11之化合物，其中R₂為H。

14. 如請求項11之化合物，其中R₅係選自由以下組成之群：

(1) 經取代或未經取代之嗎福啉基，

(2) 未經取代之四氫吡喃基，及

(3) 未經取代之四氫呋喃基

其中"經取代"意指以一或多個選自以下之單價或二價基團置換氫：羥基、胺基、氰基、鹵基、磺醯基、酮基、磺醯胺基、羧基、C₁-C₆烷基、經取代之C₁-C₆烷基、鹵基C₁-C₆

烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、胺基羰基、苯基羰基、苯基、吡啶基，

且其中經取代之烷基之取代基為 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、鹵基。

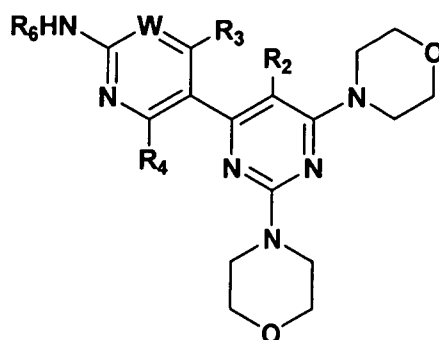
15. 如請求項 11 之化合物，其中 X 為直接鍵，且 R_5 為未經取代之 N-連結之嗎福啉基。

16. 如請求項 11 之化合物，其中 X 為 O，且 R_5 為 4-四氫吡喃基。

17. 如請求項 11 之化合物，其中 X 為 O，且 R_5 為 3-四氫吡喃基。

18. 如請求項 11 之化合物，其中 W 為 N。

19. 如請求項 1 之化合物，其具有式 III：



III

或其立體異構物、互變異構物或藥學上可接受之鹽，其中

W 為 CH 或 N； R_2 係氫；

R_3 係三氟甲基；

R_4 係氫；

且

R₆係氫。

20. 如請求項1之化合物，其係選自：

N-(6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)喹啉-3-胺；

[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺；

N-{3-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基]吡啶-2-基}-甲烷磺醯胺；

N-(6-(6-胺基-4-氟基吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)喹啉-3-胺；

2-胺基-5-[2-嗎福啉-4-基-6-(喹啉-3-基胺基)-嘧啶-4-基]-異菸鹼脛；

N⁶-甲基-2-嗎福啉基-N⁶-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5'-雙嘧啶-2',6-二胺；

N-(6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-5-甲氧基喹啉-3-胺；

5-(2-嗎福啉基-6-(吡啶-3-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺；

6-(2-胺基嘧啶-5-基)-2-嗎福啉基-N-(6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺；

4-(三氟甲基)-5-(2,6-二嗎福啉基嘧啶-4-基)吡啶-2-胺；

N-(6-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶-3-基)-6-(6-胺基-4-

(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺；

N-(5-((二乙胺基)甲基)噻唑-2-基)-6-(6-胺基-4-(三氟甲

基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺；

6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-(4-(2-(二乙胺基)乙基)噻唑-2-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺；

N⁶-(2-甲氧基乙基)-2-嗎福啉基-4,5'-雙嘧啶-2',6-二胺；

2-嗎福啉基-6-(2-苯基嗎福啉基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

N⁶-第三-丁基-2-嗎福啉基-4,5'-雙嘧啶-2',6-二胺；

1-(2-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6-嗎福啉基-嘧啶-4-基)六氫吡啶-2-酮；

1-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-3-苯基四氫咪唑-2-酮；

1-(4-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

5-(6-((S)-六氫吡啶-3-基氧基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

5-(6-((R)-六氫吡啶-3-基氧基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

1-((R)-3-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)四氫吡咯-1-基)乙酮；

1-((S)-3-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)四氫吡咯-1-基)乙酮；

4-(三氟甲基)-5-(2-嗎福啉基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)嘧啶-4-基)吡啶-2-胺；

5-(6-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-

基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

5-(6-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

4-(三氟甲基)-5-(2-嗎福啉基-6-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺；

5-(2-嗎福啉基-6-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺；

1-((R)-3-(6-(2,4-二胺基嘧啶-5-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基氧基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

2-胺基-5-(2-嗎福啉基-6-(N-醯基-六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮；

2-胺基-5-(2-嗎福啉基-6-(N-甲氧羰基-六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮；

6-[6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N-[4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯基]-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺；

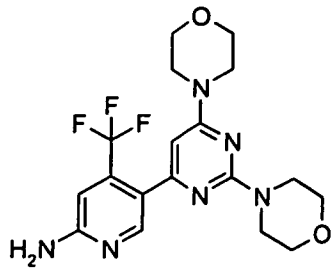
6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-(4-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-3-甲氧苯基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-胺；

N-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-苯基噻唑-2-胺；

N-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-甲基-2-嗎福啉基嘧啶-4-基)-4-苯基噻唑-2-胺，

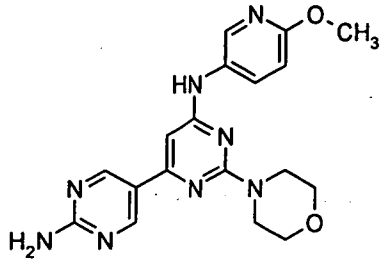
或其藥學上可接受之鹽。

21. 一種具以下結構之化合物，



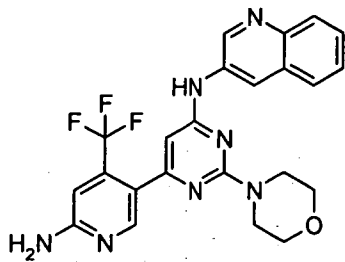
，或其藥學上可接受之鹽。

22. 一種具以下結構之化合物，



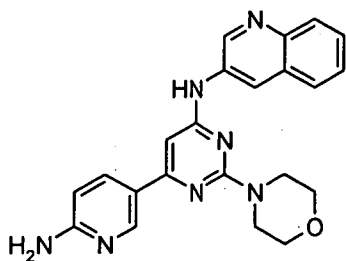
，或其藥學上可接受之鹽。

23. 一種具以下結構之化合物，



，或其藥學上可接受之鹽。

24. 一種具以下結構之化合物，



，或其藥學上可接受之鹽。

25. 一種組合物，其包含藥學上可接受之載劑，與一數量之如請求項 1-24 中任一項之化合物，當被投予人類或動物病患中時，其有效抑制 PI3-K 活性。

26. 如請求項 25 之組合物，當被投予人類或動物病患中時，其有效抑制 PI3-K α 活性。

27. 如請求項 25 之組合物，其進一步包含至少一種用於治療癌症之其他藥劑。
28. 如請求項 27 之組合物，其中該至少一種用於治療癌症之其他藥劑係為維塔拉尼伯 (vatalanib)、愛馬汀尼伯 (imatinib)、吉非汀尼伯 (gefitinib)、婀羅提尼伯 (erlotinib)、柏圖祖馬伯 (pertuzumab)、搓史圖諾馬伯 (trastuzumab)、卡配西塔賓 (capecitabine)、伊利諾提肯 (irinotecan)、培克里他索 (paclitaxel)、順鉑 (cisplatin)、卡鉑 (carboplatin)、弗爾威斯傳 (fulvestrant)、地塞米松 (dexamethasone)、貝發西馬伯 (bevacizumab)、多謝他索 (docetaxel)、拉巴提尼伯 (lapatinib)、真西塔賓 (Gemcitabine) 或天莫洛醯胺 (temozolomide)。
29. 一種如請求項 1-24 中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療卵巢癌之藥物。
30. 如請求項 29 之用途，其進一步包括對人類或動物病患投予至少一種用於治療癌症之其他藥劑。
31. 如請求項 30 之用途，其中該至少一種用於治療癌症之其他藥劑係為維塔拉尼伯 (vatalanib)、愛馬汀尼伯 (Imatinib)、吉非汀尼伯 (gefitinib)、婀羅提尼伯 (erlotinib)、柏圖祖馬伯 (pertuzumab)、搓史圖諾馬伯 (trastuzumab)、卡配西塔賓 (capecitabine)、伊利諾提肯 (irinotecan)、培克里他索 (paclitaxel)、順鉑 (cisplatin)、卡鉑 (carboplatin)、弗爾威斯傳 (fulvestrant)、地塞米松 (dexamethasone)、貝發西馬伯 (bevacizumab)、多謝他索 (docetaxel)、拉巴提尼伯 (lapatinib)、真西塔賓 (Gemcitabine) 或天莫洛醯胺 (temozolomide)。

十一、圖式：

化合物91(口服, 每日一次)

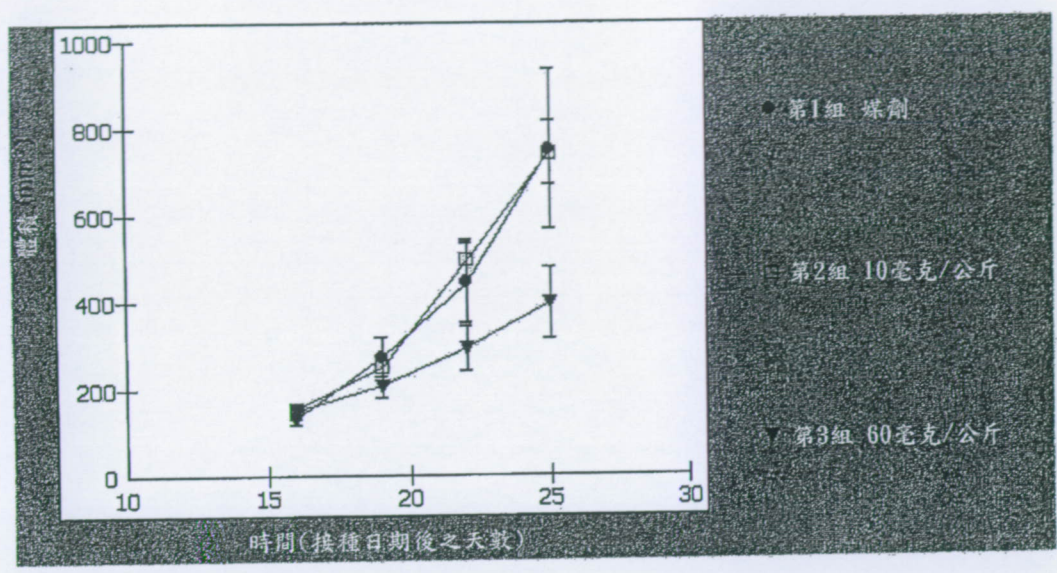


圖1

化合物10(口服, 每日一次)

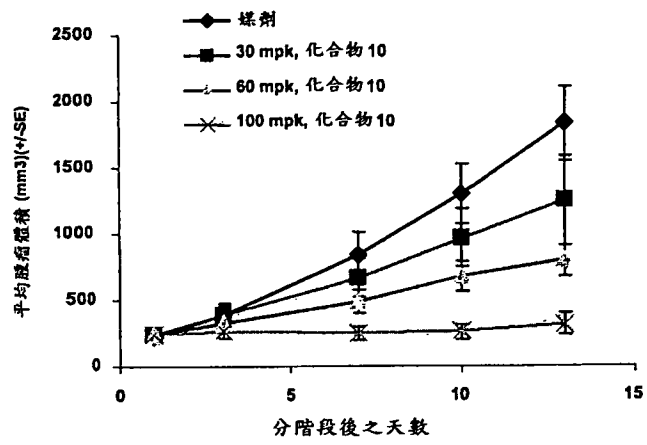


圖2

化合物76(口服, 每日一次)

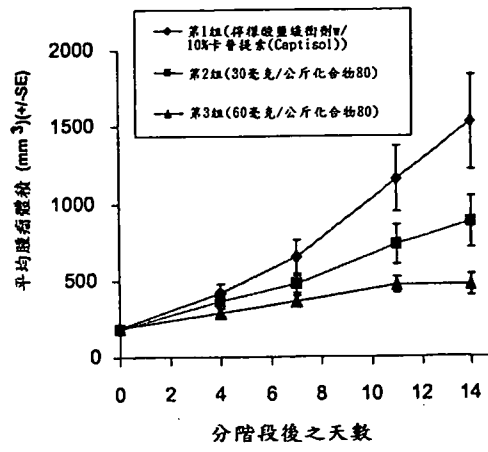


圖3

化合物84(口服, 每日一次)

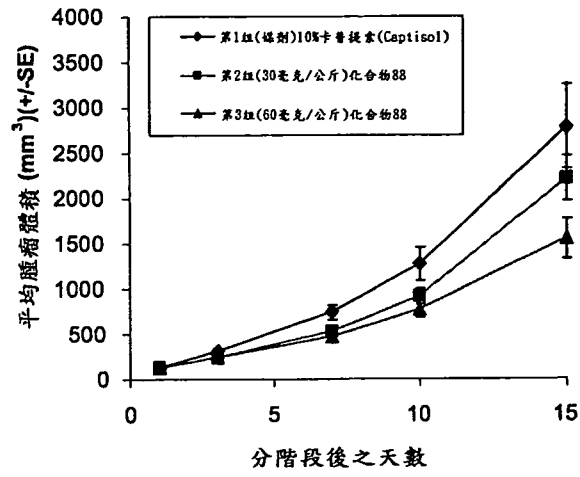


圖4

化合物10(口服, 每日一次)

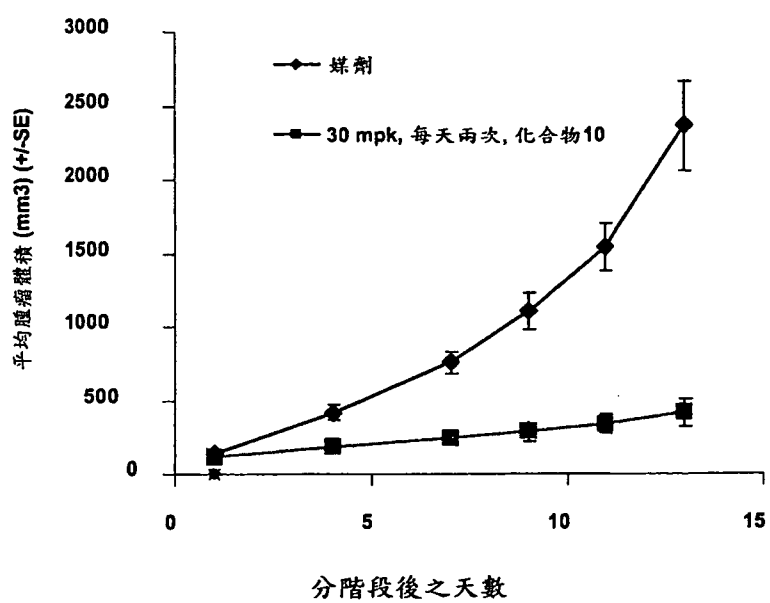


圖5