



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201302752 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100146570

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D473/00 (2006.01)

C07D491/147(2006.01)

C07D495/14 (2006.01)

C07D498/14 (2006.01)

C07D498/22 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61K31/5365(2006.01)

A61K31/5383(2006.01)

A61K31/5386(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/16

美國

61/423,694

(71)申請人：赫夫門羅氏藥廠股份有限公司(瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：達森 珍尼佛 DOTSON, JENNAFER (US)；赫爾德 羅伯 安卓 HEALD, ROBERT ANDREW (GB)；希佛朗 提摩西 HEFFRON, TIMOTHY (US)；瓊斯 葛萊漢 伊爾吉 JONES, GRAHAM ELGIN (GB)；克琳提爾 蘇西 立爾琪 KRINTEL, SUSSIE LERCHE (DK)；麥可琳恩 尼維爾 詹姆士 MCLEAN, NEVILLE JAMES (GB)；那貝庫 丘迪 NDUBAKU, CHUDI (US)；奧利佛洛 艾倫 G OLIVERO, ALAN G. (US)；薩爾菲提 勞倫特 SALPHATI, LAURENT (US)；王蘭 WANG, LAN (US)；魏斌清 WEI, BINQING (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 235 頁

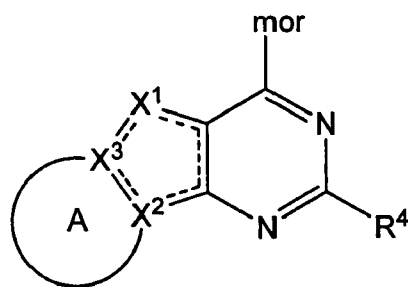
(54)名稱

三環 P I 3 K 抑制劑化合物及其使用方法

TRICYCLIC PI3K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

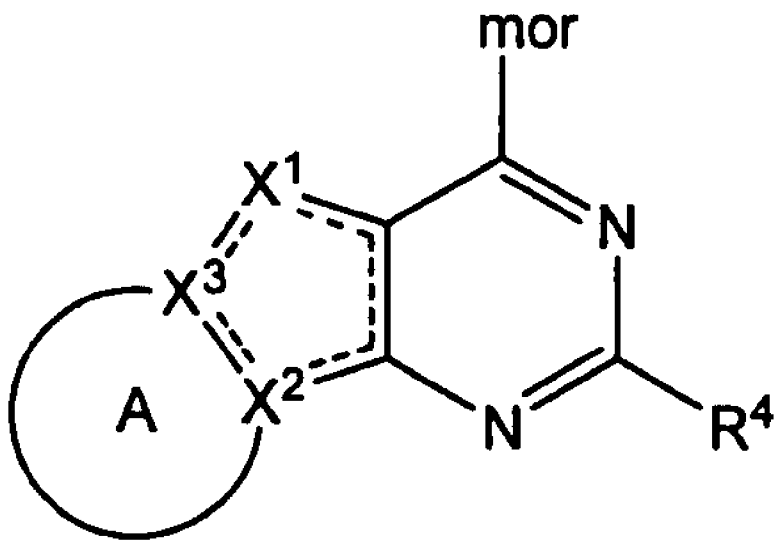
(57)摘要

本發明係關於式 I 之三環 PI3k 抑制劑化合物，該等化合物具有抗癌活性、消炎活性或免疫調節性質，且更特定言之，具有 PI3 激酶調節或抑制活性。本發明係關於使用式 I 之三環 PI3K 抑制劑化合物在活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞、生物體或相關病理性病狀之方法。



I

式 I 化合物包括立體異構體、幾何異構體、互變異構體及其醫藥學上可接受之鹽。虛線指示視情況存在之雙鍵，且至少一條虛線為雙鍵。取代基係如所描述。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201302752 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100146570

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D473/00 (2006.01)

C07D491/147(2006.01)

C07D495/14 (2006.01)

C07D498/14 (2006.01)

C07D498/22 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61K31/5365(2006.01)

A61K31/5383(2006.01)

A61K31/5386(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/16

美國

61/423,694

(71)申請人：赫夫門羅氏藥廠股份有限公司(瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：達森 珍尼佛 DOTSON, JENNAFER (US)；赫爾德 羅伯 安卓 HEALD, ROBERT ANDREW (GB)；希佛朗 提摩西 HEFFRON, TIMOTHY (US)；瓊斯 葛萊漢 伊爾吉 JONES, GRAHAM ELGIN (GB)；克琳提爾 蘇西 立爾琪 KRINTEL, SUSSIE LERCHE (DK)；麥可琳恩 尼維爾 詹姆士 MCLEAN, NEVILLE JAMES (GB)；那貝庫 丘迪 NDUBAKU, CHUDI (US)；奧利佛洛 艾倫 G OLIVERO, ALAN G. (US)；薩爾菲提 勞倫特 SALPHATI, LAURENT (US)；王蘭 WANG, LAN (US)；魏斌清 WEI, BINQING (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 235 頁

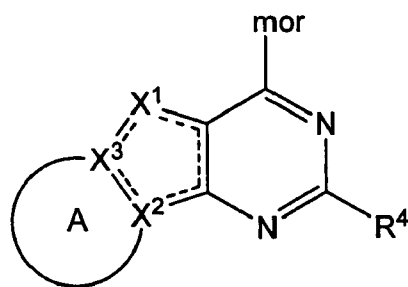
(54)名稱

三環 P I 3 K 抑制劑化合物及其使用方法

TRICYCLIC PI3K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

(57)摘要

本發明係關於式 I 之三環 PI3k 抑制劑化合物，該等化合物具有抗癌活性、消炎活性或免疫調節性質，且更特定言之，具有 PI3 激酶調節或抑制活性。本發明係關於使用式 I 之三環 PI3K 抑制劑化合物在活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞、生物體或相關病理性病狀之方法。



I

式 I 化合物包括立體異構體、幾何異構體、互變異構體及其醫藥學上可接受之鹽。虛線指示視情況存在之雙鍵，且至少一條虛線為雙鍵。取代基係如所描述。

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： 100146570

※申請日： 100.12.15

※IPC 分類：

C07D 473/00 (2006.01)
 C07D 491/147 (2006.01)
 C07D 495/14 (2006.01)
 C07D 498/14 (2006.01)
 C07D 498/22 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01)
 A61K 31/52 (2006.01)
 A61K 31/5365 (2006.01)
 A61K 31/5383 (2006.01)
 A61K 31/5386 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

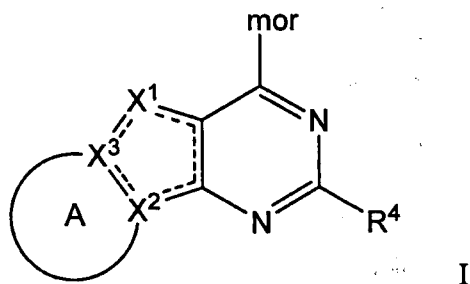
一、發明名稱：(中文/英文)

三環PI3K抑制劑化合物及其使用方法

TRICYCLIC PI3K INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE

二、中文發明摘要：

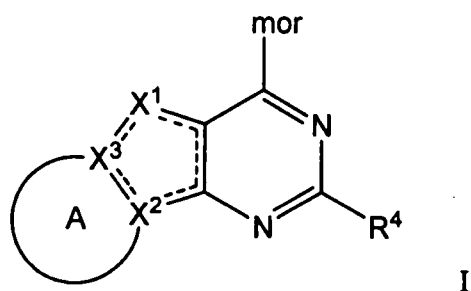
本發明係關於式I之三環PI3k抑制劑化合物，該等化合物具有抗癌活性、消炎活性或免疫調節性質，且更特定言之，具有PI3激酶調節或抑制活性。本發明係關於使用式I之三環PI3K抑制劑化合物在活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞、生物體或相關病理性病狀之方法。



式I化合物包括立體異構體、幾何異構體、互變異構體及其醫藥學上可接受之鹽。虛線指示視情況存在之雙鍵，且至少一條虛線為雙鍵。取代基係如所描述。

三、英文發明摘要：

Tricyclic PI3k inhibitor compounds of Formula I with anti-cancer activity, anti-inflammatory activity, or immunoregulatory properties, and more specifically with PI3 kinase modulating or inhibitory activity are described. Methods are described for using the tricyclic PI3K inhibitor compounds of Formula I for *in vitro*, *in situ*, and *in vivo* diagnosis or treatment of mammalian cells, organisms, or associated pathological conditions.



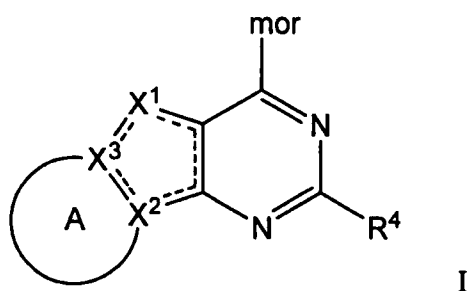
Formula I compounds include stereoisomers, geometric isomers, tautomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The dashed lines indicate an optional double bond, and at least one dashed line is a double bond. The substituents are as described.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體上係關於具有抗癌活性或消炎活性之化合物，且更特定言之，係關於抑制PI3激酶活性之化合物。本發明亦關於使用該等化合物在活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞或相關病理性病狀之方法。

相關申請案之交叉引用

根據37 CFR §1.53(b)申請之本非臨時申請案根據35 USC §119(e)主張2010年12月16日申請之美國臨時申請案第61/423,694號之權益，該臨時申請案係以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

磷脂醯肌醇為在細胞膜中發現之多種磷脂之一，該等磷脂在細胞內信號轉導中起重要作用。經由3'-磷酸化磷酸肌醇進行之細胞信號傳導已牽涉多種細胞過程，例如惡性轉型、生長因子信號傳導、炎症及免疫(Rameh等人，(1999) *J. Biol Chem*, 274:8347-8350)。負責產生此等磷酸化信號傳導產物之酶，即磷脂醯肌醇3激酶(亦稱為PI 3激酶或PI3K)，最初被鑑別是因為活性與病毒癌蛋白及生長因子受體酪胺酸激酶相關，從而使磷脂醯肌醇(PI)及其磷酸化衍生物在肌醇環之3'-羥基處磷酸化(Panayotou等人，(1992) *Trends Cell Biol* 2:358-60)。

磷酸肌醇3激酶(PI3K)為脂質激酶，其使脂質在肌醇環之3-羥基殘基處磷酸化(Whitman等人，(1988) *Nature*,

332:664)。PI3激酶所產生之3-磷酸化磷脂(PIP3)充當募集具有脂質結合域(包括普列克受質蛋白同源(plekstrin homology; PH)區)之激酶(諸如Akt及磷酸肌醇依賴性激酶1(PDK1))的第二信使。Akt與膜PIP3之結合引起Akt易位至質膜，從而使Akt與PDK1接觸，此造成Akt活化。腫瘤抑制因子磷酸酶PTEN使PIP3脫除磷酸且因此充當Akt活化之負調控劑。PI3激酶Akt及PDK1具有調節許多細胞過程(包括細胞週期調節、增殖、存活、細胞凋亡及活動力)的重要作用，且為疾病(諸如癌症、糖尿病及免疫性炎症)之分子機制的重要組分(Vivanco等人，(2002) Nature Rev. Cancer 2:489；Phillips等人，(1998) Cancer 83:41)。

癌症中之主要PI3激酶同功異型物為I類PI3激酶p110 α (alpha)(US 5824492；US 5846824；US 6274327)。其他同功異型物牽涉心血管疾病及免疫性發炎疾病(Workman P (2004) Biochem Soc Trans 32:393-396；Patel等人，(2004) Proceedings of the American Association of Cancer Research (Abstract LB-247) 95th Annual Meeting, 3月27-31日，Orlando, Florida, USA；Ahmadi K及Waterfield MD (2004) Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz W J, Lane M D編)Elsevier/Academic Press)。PI3激酶/Akt/PTEN路徑對於癌症藥物開發而言為具有吸引力的標靶，因為預期該等調節劑或抑制劑可抑制癌細胞的增殖、逆轉對細胞凋亡之抑制並克服對細胞毒性劑的抗性(Folkes等人，(2008) J. Med. Chem. 51:5522-5532；Yaguchi等人，(2006)

Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556)。

惡性神經膠質瘤為成年人中最常見的原發性腦腫瘤。在神經膠母細胞瘤(GBM)(最具侵襲性之神經膠質瘤亞型)中，腫瘤形成及生長看似由涉及生長因子所引發之信號轉導的基因產物經擴增或過度表現、從而與破壞細胞週期控制之遺傳變化協同起作用來驅動(Holland EC (2001) Nat Rev Genet 2:120-129)。在GBM中之所述基因體變化中，*PTEN*突變及/或缺失最常見，估計頻率為70%至90% (Nutt C, Louis DN (2005) Cancer of the Nervous System (McGraw-Hill, New York)，第2版，第837-847頁)。此等發現以及GBM個案中之*PTEN*狀態預測值(Phillips HS等人，(2006) *Cancer Cell* 9:157-163)表明磷酸肌醇3激酶(PI3K)/Akt路徑在促進高侵襲性神經膠質惡性病中之重要性以及用具有血腦障壁滲透性質之PI3K抑制劑進行治療的可能性。

用手術、放射線及替莫唑胺(temozolomide; TEMODAR™)之組合來治療惡性神經膠質瘤，但此等療法最終因腫瘤復發而失敗的頻率高。需要其他療法來向腦中遞送有效濃度之有效藥物，以便治療過度增殖性病徵，諸如神經膠母細胞瘤及轉移性腦癌。

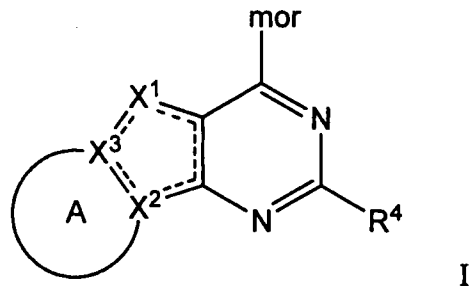
【發明內容】

本發明大體上係關於式I之三環PI3K抑制劑化合物，該等化合物具有抗癌活性、消炎活性或免疫調節性質，且更特定言之，具有PI3激酶調節或抑制活性。某些過度增殖性病徵之特徵在於PI3激酶功能之調節，例如蛋白質突變

或過度表現。因此，本發明之化合物可用於治療過度增殖性病徵，諸如癌症。該等化合物可抑制哺乳動物中之腫瘤生長且可適用於治療人類癌症患者。

本發明亦關於使用式I之三環PI3K抑制劑化合物在活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞、生物體或相關病理性病狀之方法。

式I化合物包括：



及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體及醫藥學上可接受之鹽。虛線指示視情況存在之雙鍵，且至少一條虛線為雙鍵。取代基係如本文所述。

本發明之另一態樣提供一種醫藥組合物，其包含式I之三環PI3K抑制劑化合物及醫藥學上可接受之載劑。該醫藥組合物可進一步包含一或多種其他治療劑。

本發明之另一態樣提供抑制PI3激酶活性之方法，該等方法包含使PI3激酶與有效抑制量之式I化合物接觸。

本發明之另一態樣提供預防或治療由PI3激酶調節之過度增殖性疾病或病徵的方法，該等方法包含向需要該治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物。該過度增殖性疾病或病徵之實例包括(但不限於)癌症。

本發明之另一態樣提供預防或治療過度增殖性病徵之方法，該等方法包含向需要該治療之哺乳動物單獨投與有效量之式I化合物，或投與有效量之式I化合物與一或多種其他具有抗過度增殖性質之化合物的組合。

在另一態樣中，本發明提供一種使用本發明化合物治療哺乳動物之由PI3激酶調節之過度增殖性疾病或病狀的方法。

本發明之另一態樣為本發明化合物之用途，其係用於治療哺乳動物之由PI3激酶調節之癌症。

本發明之另一態樣為本發明化合物，其係用作治療活性物質。

本發明之另一態樣為本發明化合物之用途，其係用於治療哺乳動物之由PI3激酶調節之癌症。

本發明之另一態樣為本發明化合物之用途，其係用於製備用以治療哺乳動物之由PI3激酶調節之癌症的藥物。

本發明之另一態樣為本發明化合物，其係用於治療哺乳動物之由PI3激酶調節之癌症。

本發明之另一態樣包括套組，該等套組包含式I化合物、容器及視情況存在之指示治療之藥品說明書或標籤。

本發明之另一態樣包括式I化合物之製備方法、分離方法及純化方法。

本發明之另一態樣包括適用於製備式I化合物之新穎中間物。

【實施方式】

現將詳細參考本發明之某些實施例，該等實施例之實例係以所附結構及化學式加以說明。儘管將結合所列舉之實施例來描述本發明，但應瞭解，本發明不希望受該等實施例限制。與此相反，本發明希望涵蓋可包括於如申請專利範圍所限定之本發明範疇內的所有替代物、修改及等效物。熟習此項技術者將意識到，類似於或等效於本文所述的許多方法及物質可用於實施本發明。本發明決不侷限於所述方法及物質。在所併入之文獻、專利及類似材料中之一或多者不同於本申請案或與本申請案相悖之情況下(包括(但不限於)所定義之術語、術語用法、所述技術或其類似物)，以本申請案為準。

定義

如本文所用之術語「烷基」係指具有1至12個碳原子(C₁-C₁₂)之飽和直鏈或分支鏈單價烴基，其中該烷基可視情況獨立地經一或多個下文所述之取代基取代。在另一實施例中，烷基為1至8個碳原子(C₁-C₈)或1至6個碳原子(C₁-C₆)。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me、-CH₃)、乙基(Et、-CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr、異丙基、-CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、異丁基、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu、第二丁基、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、第三丁基、-C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、

3-甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-1-丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-庚基、1-辛基及其類似基團。

如本文所使用之術語「伸烷基」係指1至12個碳原子 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)之飽和直鏈或分支鏈二價烴基，其中該伸烷基可視情況獨立地經一或多個下文所述之取代基取代。在另一實施例中，伸烷基為1至8個碳原子 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)或1至6個碳原子 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)。伸烷基之實例包括(但不限於)亞甲基 ($-\text{CH}_2-$)、伸乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、伸丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)及其類似基團。

術語「烯基」係指具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳 sp^2 雙鍵)的2至8個碳原子 ($\text{C}_2\text{-C}_8$)之直鏈或分支鏈單價烴基，其中該烯基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代，且包括具有「順式」及「反式」定向或者「E」及「Z」定向之基團。實例包括(但不限於)乙烯基 (ethylenyl 或 vinyl) ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)及其類似基團。

術語「伸烯基」係指具有至少一個不飽和位點(亦即碳-

碳 sp^2 雙鍵)的 2 至 8 個碳原子 (C_2-C_8) 之直鏈或分支鏈二價烴基，其中該烯基可視情況經取代，且包括具有「順式」及「反式」定向或者「E」及「Z」定向之基團。實例包括(但不限於)伸乙烯基(ethylenylene 或 vinylene)($-CH=CH-$)、烯丙基($-CH_2CH=CH-$)及其類似基團。

術語「炔基」係指具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳 sp 參鍵)的 2 至 8 個碳原子 (C_2-C_8) 之直鏈或分支鏈單價烴基，其中該炔基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。實例包括(但不限於)乙炔基($-C\equiv CH$)、丙炔基(炔丙基、 $-CH_2C\equiv CH$)及其類似基團。

術語「伸炔基」係指具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳 sp 參鍵)的 2 至 8 個碳原子 (C_2-C_8) 之直鏈或分支鏈二價烴基，其中該炔基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。實例包括(但不限於)伸乙炔基($-C\equiv C-$)、伸丙炔基(伸炔丙基、 $-CH_2C\equiv C-$)及其類似基團。

術語「碳環(carbocycle)」、「碳環基」、「碳環(carbocyclic ring)」及「環烷基」係指具有 3 至 12 個碳原子 (C_3-C_{12}) 且呈單環形式或具有 7 至 12 個碳原子且呈雙環形式之單價非芳族飽和或部分不飽和環。具有 7 至 12 個原子之雙環碳環可排列為例如雙環 [4,5]、[5,5]、[5,6] 或 [6,6] 系統，且具有 9 或 10 個環原子之雙環碳環可排列為雙環 [5,6] 或 [6,6] 系統，或排列為橋連系統，諸如雙環 [2.2.1] 庚烷、雙環 [2.2.2] 辛烷及雙環 [3.2.2] 壬烷。單環碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-

環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、環己二烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、環十二烷基及其類似基團。

「芳基」意謂藉由自母體芳環系統之單一碳原子移除一個氫原子而獲得的具有6至20個碳原子(C₆-C₂₀)之單價芳族烴基。在例示性結構中，有些芳基表示為「Ar」。芳基包括包含芳環與飽和環、部分不飽和環或芳族碳環稠合而成的雙環基團。典型芳基包括(但不限於)衍生自苯(苯基)、經取代之苯、萘、蔥、聯苯、茛基、二氫茛基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似物之基團。芳基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

「伸芳基」意謂藉由自母體芳環系統之兩個碳原子移除兩個氫原子而獲得的具有6至20個碳原子(C₆-C₂₀)之二價芳族烴基。在例示性結構中，有些伸芳基表示為「Ar」。伸芳基包括包含芳環與飽和環、部分不飽和環或芳族碳環稠合而成的雙環基團。典型伸芳基包括(但不限於)衍生自苯(伸苯基)、經取代之苯、萘、蔥、伸聯苯基、伸茛基、伸二氫茛基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似物之基團。伸芳基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」及「雜環(heterocyclic ring)」在本文中可互換使用且係指具有3至約20個環原子之飽和或部分不飽和(亦即環內具有一或多

個雙鍵及/或參鍵)碳環基團，其中至少一個環原子為選自氮、氧、磷及硫之雜原子，其餘環原子為C，其中一或多個環原子視情況獨立地經一或多個下文所述之取代基取代。雜環可為具有3至7個環成員(2至6個碳原子及1至4個選自N、O、P及S之雜原子)之單環或具有7至10個環成員(4至9個碳原子及1至6個選自N、O、P及S之雜原子)之雙環，例如雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統。雜環描述於以下文獻中：Paquette, Leo A.; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」 (W.A. Benjamin, New York, 1968)，尤其第1章、第3章、第4章、第6章、第7章及第9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」 (John Wiley & Sons, New York, 1950至今)，尤其第13卷、第14卷、第16卷、第19卷及第28卷；及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566。「雜環基」亦包括雜環基團與飽和環、部分不飽和環或芳族碳環或雜環稠合之基團。雜環之實例包括(但不限於)嗎啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪基、哌嗪-4-基-2-酮、哌嗪-4-基-3-酮、吡咯啶-1-基、硫代嗎啉-4-基、S-二側氧基硫代嗎啉-4-基、氮雜環辛烷-1-基、氮雜環丁烷-1-基、八氮吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、[1,4]二氮雜環庚烷-1-基、吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、N-哌啶基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、硫氧雜環己基、哌嗪基、高哌嗪基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚

烷基、噁氮呋基、二氮呋基、噻氮呋基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫雜環戊烷基、二氮哌喃基、二氮噻吩基、二氮呋喃基、吡唑啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、氮雜雙環[2.2.2]己基、3H-吲哚基、喹嗪基及N-吡啶基脲。螺環部分亦包括在此定義之範疇內。2個環原子經側氧基(=O)部分取代之雜環基的實例為嘧啶酮基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。本文中之雜環基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

術語「雜芳基」係指5員、6員或7員環之單價芳族基團且包括具有5至20個原子且含有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的稠環系統(其中至少一個環為芳環)。雜芳基之實例為吡啶基(包括例如2-羥基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括例如4-羥基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶基、吲哚基、吲哚嗪基、酞嗪基、噻嗪基、三嗪基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋咕基、苯并呋咕基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啶基、噻啶基及呋喃并吡啶基。雜芳基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

若可能，則雜環或雜芳基可經碳(碳連接)或氮(氮連接)鍵結。為了舉例而非限制，經碳鍵結之雜環或雜芳基鍵結於吡啶之2、3、4、5或6位、噻吩之3、4、5或6位、嘧啶之2、4、5或6位、吡嗪之2、3、5或6位、呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之2、3、4或5位、噁唑、咪唑或噻唑之2、4或5位、異噁唑、吡唑或異噻唑之3、4或5位、氮雜環丙烷之2或3位、氮雜環丁烷之2、3或4位、喹啉之2、3、4、5、6、7或8位或異喹啉之1、3、4、5、6、7或8位。

為了舉例而非限制，經氮鍵結之雜環或雜芳基鍵結於氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啉、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啉、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、吡啶啉、1H-吡啶之1位、異吡啶或異吡啶啉之2位、嗎啉之4位及呋嗪或 β -呋嗪之9位。

術語「治療」係指治療性治療或預防性措施，其中目標在於防止或減緩(減輕)不需要之生理變化或病症，諸如癌症之發展或擴散。出於本發明之目的，有益或所要臨床結果包括(但不限於)：症狀減輕、疾病程度減小、疾病病況穩定(亦即，不惡化)、疾病進展延緩或減緩、疾病病況改善或減輕及緩解(不論是部分或是完全)，不論可偵測還是不可偵測。「治療」亦可意謂與未接受治療之情況下所預期之存活相比延長存活。需要治療者包括已患有病狀或病症者以及傾向於患有病狀或病症者或有待預防病狀或病症

者。

片語「治療有效量」意謂(i)治療或預防特定疾病、病狀或病症，(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀，或(iii)預防或延緩本文所述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作的本發明化合物之量。在癌症之狀況下，治療有效量之藥物可減少癌細胞之數目；減小腫瘤大小；抑制(亦即在一定程度上減緩，且較佳為終止)癌細胞浸潤於周邊器官中；抑制(亦即在一定程度上減緩，且較佳為終止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上緩解一或多種與癌症相關之症狀。達到藥物可阻止所存在之癌細胞生長及/或殺死所存在之癌細胞的程度時，藥物可具有細胞生長抑制性及/或細胞毒性。癌症治療功效可藉由例如評估疾病進展時間(TTP)及/或測定反應速率(RR)來量測。

術語「癌症」係指或描述哺乳動物中通常以調節異常之細胞生長為特徵的生理病狀。「腫瘤」包含一或多種癌細胞。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病。該等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(包括胃腸癌)、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝臟癌、膀胱癌、肝細胞癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌或腎癌、前列腺癌、外陰

癌、甲狀腺癌、肝癌、肛門癌、陰莖癌以及頭頸癌。

「化學治療劑」為適用於治療癌症之化合物，與作用機制無關。化學治療劑之類別包括(但不限於)：烷化劑、抗代謝物、紡錘體毒素植物鹼、細胞毒性抗生素/抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、抗體、光敏劑及激酶抑制劑。化學治療劑包括「靶向療法」及習知化學療法中所用之化合物。化學治療劑之實例包括：埃羅替尼(erlotinib)(TARCEVA®，Genentech/OSI Pharm.)、多烯紫杉醇(docetaxel)(TAXOTERE®，Sanofi-Aventis)、5-FU(氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶，CAS第51-21-8號)、吉西他濱(gemcitabine)(GEMZAR®，Lilly)、PD-0325901(CAS第391210-10-9號，Pfizer)、順鉑(cisplatin)(順二胺二氯鉑(II)，CAS第15663-27-1號)、卡鉑(carboplatin)(CAS第41575-94-4號)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)(TAXOL®，Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、培美曲塞(pemetrexed)(ALIMTA®，Eli Lilly)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®，Genentech)、替莫唑胺(temozolomide)(4-甲基-5-側氧基-2,3,4,6,8-五氮雜雙環[4.3.0]壬-2,7,9-三烯-9-甲醯胺，CAS第85622-93-1號，TEMODAR®，TEMODAL®，Schering Plough)、他莫昔芬(tamoxifen)((Z)-2-[4-(1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺，NOLVADEX®，ISTUBAL®，VALODEX®)及小紅莓(doxorubicin)(ADRIAMYCIN®)、Akti-1/2、HPPD及雷帕黴素(rapamycin)。

化學治療劑之更多實例包括：奧沙利鉑(oxaliplatin)

(ELOXATIN® , Sanofi)、硼替佐米(bortezomib)(VELCADE® , Millennium Pharm.)、紓癌特(sutent)(SUNITINIB® , SU11248 , Pfizer)、來曲唑(letrozole)(FEMARA® , Novartis)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)(GLEEVEC® , Novartis)、XL-518(Mek 抑制劑 , Exelixis , WO 2007/044515)、ARRY-886(Mek 抑制劑 , AZD6244 , Array BioPharma , Astra Zeneca)、SF-1126(PI3K 抑制劑 , Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235(PI3K 抑制劑 , Novartis)、XL-147(PI3K 抑制劑 , Exelixis)、PTK787/ZK 222584(Novartis)、氟維司群(fulvestrant)(FASLODEX® , AstraZeneca)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)(醛葉酸)、雷帕黴素(西羅莫司(sirolimus), RAPAMUNE® , Wyeth)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB® , GSK572016 , Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(lonafarnib)(SARASAR™ , SCH 66336 , Schering Plough)、索拉非尼(sorafenib)(NEXAVAR® , BAY43-9006 , Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib)(IRESSA® , AstraZeneca)、伊立替康(irinotecan)(CAMPTOSAR® , CPT-11 , Pfizer)、替吡法尼(tipifarnib)(ZARNESTRA™ , Johnson & Johnson)、ABRAXANE™(不含十六醇聚氧乙烯醚(Cremophor))、太平洋紫杉醇之經白蛋白工程改造之奈米顆粒調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Il)、凡德他尼(vandetanib)(rINN , ZD6474 , ZACTIMA® , AstraZeneca)、苯丁酸氮芥(chloranmbucil)、AG1478、AG1571(SU 5271 , Sugen)、坦西莫司(temsirolimus)

(TORISEL®， Wyeth)、帕唑帕尼(pazopanib)(GlaxoSmithKline)、坎弗醯胺(canfosfamide)(TELCYTA®， Telik)、噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXAN®， NEOSAR®)；磺酸烷酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶(aziridine)，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醯(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙基亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及羥甲基三聚氰胺；乙醯精寧(acetogenin)(尤其為布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(camptothecin)(包括合成類似物拓朴替康(topotecan))；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利斯他汀(callystatin)；CC-1065(包括其合成類似物阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin))；念珠藻環肽(cryptophycin)(尤其是念珠藻環肽1及念珠藻環肽8)；海兔毒素(dolastatin)；多卡黴素(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；沙考地汀(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、氧化二氯甲基二乙胺鹽酸鹽、美法倫(melphalan)、新恩比興(novembichin)、芬司特瑞(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲洛磷胺

(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及拉甯司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如刺孢黴素(calicheamicin)、刺孢黴素 γ 11、刺孢黴素 ω 11(Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186)；達內黴素(dynemicin)、達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌素(neocarzinostatin)發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、胺苜黴素(authramycin)、重氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carubicin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、N-嗎啉基-小紅莓、氰基(N-嗎啉基)-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓及脫氧小紅莓、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌吟黴素(puromycin)、奎那黴素

(quelamycin)、羅多比星 (rodorubicin)、鏈黑黴素 (streptonigrin)、鏈脲黴素 (streptozocin)、殺結核菌素 (tubercidin)、烏苯美司 (ubenimex)、淨司他丁 (zinostatin)、左柔比星 (zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤 (methotrexate) 及 5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸 (denopterin)、甲胺喋呤、喋羅呤 (pteropterin)、三甲曲沙 (trimetrexate)；嘧啶類似物，諸如氟達拉濱 (fludarabine)、6-巰基嘧啶、噻咪嘧啶 (thiamiprine)、硫鳥嘧啶 (thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱 (ancitabine)、阿紫胞苷 (azacitidine)、6-氮雜尿苷 (6-azauridine)、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、二脫氧尿苷 (dideoxyuridine)、脫氧氟尿苷 (doxifluridine)、依諾他濱 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine)；雄激素，諸如卡普甾酮 (calusterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、環硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、甾內酯 (testolactone)；抗腎上腺素，諸如胺魯米特 (aminoglutethimide)、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane)；葉酸補充劑，諸如夫羅林酸 (frolinic acid)；醋葡醛內酯 (aceglatone)；醛磷醯胺糖苷 (aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；乙炔尿嘧啶 (eniluracil)；安吡啶 (amsacrine)；倍思塔布 (bestrabucil)；比生群 (bisantrene)；艾達曲克 (edatraxate)；得弗伐胺 (defofamine)；秋水仙胺 (demecolcine)；地吡醯 (diaziquone)；艾弗利散 (elfornithine)；依利醋鉍

(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多糖(lentinan)；羅尼達寧(lonidainine)；類美登素，諸如美登素及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；尼曲吡啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；噴那美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；足葉草酸(podophyllinic acid)；2-乙醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯族毒素(trichothecene)、黏液黴素A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)及胺癸汀(anguidine)；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；甲托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼(vinblastine)；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；長春瑞賓(vinorelbine)(NAVELBINE®)；諾消靈(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙

(edatrexate)；柔紅黴素 (daunomycin)；胺基蝶呤 (aminopterin)；卡培他濱 (capecitabine)(XELODA®，Roche)；伊班膦酸鹽 (ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)；類視色素，諸如視黃酸；及上述各物中任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

「化學治療劑」之定義中亦包括：(i)用以調節或抑制對腫瘤之激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，包括例如他莫昔芬 (包括 NOLVADEX®；檸檬酸他莫昔芬)、雷洛昔芬 (raloxifene)、曲洛昔芬 (droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、鹽酸雷洛昔芬 (keoxifene)、LY117018、奧那司酮 (onapristone) 及 FARESTON®(檸檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate))；(ii)抑制芳香酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中之雌激素產生，諸如 4(5)-咪唑、胺魯米特 (aminoglutethimide)、MEGASE®(乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、AROMASIN®(依西美坦 (exemestane)，Pfizer)、福米斯坦 (formestane)、法屈唑 (fadrozole)、RIVISOR®(伏氣唑 (vorozole))、FEMARA®(來曲唑，Novartis) 及 ARIMIDEX®(阿那曲唑 (anastrozole)，AstraZeneca)；(iii)抗雄激素，諸如氟他胺 (flutamide)、尼魯米特 (nilutamide)、比卡魯胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide) 及 戈舍瑞林 (goserelin)；以及 曲沙他濱 (troxacitabine)(1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白

激酶抑制劑，諸如MEK抑制劑(WO 2007/044515)；(v)脂質激酶抑制劑；(vi)反義寡核苷酸，尤其是抑制牽涉異常細胞增殖之信號轉導路徑中之基因表現者，例如PKC- α ，Raf及H-Ras，諸如奧利默森(oblimersen)(GENASENSE®，Genta Inc.)；(vii)核糖核酸酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®)及HER2表現抑制劑；(viii)疫苗，諸如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及VAXID®；PROLEUKIN® rIL-2；拓撲異構酶1抑制劑，諸如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；(ix)抗血管生成劑，諸如貝伐單抗(bevacizumab)(AVASTIN®，Genentech)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

「化學治療劑」之定義中亦包括治療性抗體，諸如阿倫單抗(alemtuzumab)(卡普斯(Campath))、貝伐單抗(AVASTIN®，Genentech)；西妥昔單抗(cetuximab)(ERBITUX®，Imclone)；帕尼單抗(panitumumab)(VECTIBIX®，Amgen)、利妥昔單抗(rituximab)(RITUXAN®，Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠單抗(pertuzumab)(OMNITARG™，2C4，Genentech)、曲妥珠單抗(HERCEPTIN®，Genentech)、托西莫單抗(tositumomab)(貝克佐(Bexxar)，Corixa)及抗體藥物結合物吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®，Wyeth)。

可與本發明PIK3抑制劑組合的具有化學治療劑治療潛力之人類化單株抗體包括：阿倫單抗、阿泊珠單抗

(apolizumab)、阿塞珠單抗(aselizumab)、阿利珠單抗(atlizumab)、巴平新珠單抗(bapineuzumab)、貝伐單抗、比伐珠單抗美坦辛(bivatuzumab mertansine)、坎妥珠單抗美坦辛(cantuzumab mertansine)、西利珠單抗(cedelizumab)、培塞株單抗(certolizumab pegol)、西弗絲妥珠單抗(cidfusituzumab)、西地妥珠單抗(cidtuzumab)、達利珠單抗(daclizumab)、艾庫組單抗(eculizumab)、依法珠單抗(efalizumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、厄利珠單抗(erlizumab)、泛維珠單抗(felvizumab)、芳妥珠單抗(fontolizumab)、吉妥珠單抗奧唑米星、伊諾妥珠單抗奧唑米星(inotuzumab ozogamicin)、吡利牡單抗(ipilimumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、美泊利珠單抗(mepolizumab)、莫維珠單抗(motavizumab)、莫托珠單抗(motovizumab)、那他珠單抗(natalizumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾維珠單抗(nolovizumab)、努維珠單抗(numavizumab)、奧卡利珠單抗(ocrelizumab)、奧馬佐單抗(omalizumab)、帕利珠單抗(palivizumab)、帕考珠單抗(pascolizumab)、派弗西妥珠單抗(pecfusituzumab)、派妥珠單抗(pectuzumab)、帕妥珠單抗、培克珠單抗(pexelizumab)、來利珠單抗(ralivizumab)、蘭尼單抗(ranibizumab)、來絲利維珠單抗(reslivizumab)、來絲利珠單抗(reslizumab)、來西維珠單抗(resyvizumab)、羅維珠單抗(rovelizumab)、盧利珠單抗(ruplizumab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、希普利珠單抗

(siplizumab)、索土珠單抗(sontuzumab)、他珠單抗四西坦(tacatuzumab tetraxetan)、他西珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、特菲巴珠單抗(tefibazumab)、托珠單抗(tocilizumab)、托利珠單抗(toralizumab)、曲妥珠單抗、土考妥珠單抗西莫白介素(tucotuzumab celmoleukin)、土庫西妥珠單抗(tucusituzumab)、恩維珠單抗(umavizumab)、烏珠單抗(urtoxazumab)及維西珠單抗(visilizumab)。

「代謝物」為指定化合物或其鹽在體內經由代謝而產生之產物。可使用此項技術中已知之常規技術來鑑別化合物之代謝物且使用諸如本文所述測試之測試來測定其活性。該等產物可由例如所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺化、酯化、去酯化、酶促裂解及其類似過程而產生。因此，本發明包括本發明化合物之代謝物，包括藉由包含使本發明化合物與哺乳動物接觸足以產生其代謝產物之時期的方法所產生之化合物。

術語「藥品說明書」用於指通常包括在治療產品之商業包裝內的說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投藥、禁忌症及/或有關該等治療產品使用之警告的資訊。

術語「對掌性」係指具有鏡像搭配物之不可重迭性性質的分子，而術語「非對掌性」係指可重迭於其鏡像搭配物上之分子。

術語「立體異構體」係指具有相同化學組成，但原子或基團之空間排列不同的化合物。

「非對映異構體」係指具有兩個或兩個以上對掌性中心

且分子不互為鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質及反應性。非對映異構體混合物可在高解析度分析程序(諸如電泳及層析)下分離。

「對映異構體」係指化合物之互為不可重迭鏡像的兩種立體異構體。

本文中所使用之立體化學定義及規定一般遵循 S. P. Parker 編，McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；及 Eliel, E. 及 Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons Inc., New York, 1994。本發明化合物可含有不對稱中心或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。希望本發明化合物之所有立體異構形式(包括(但不限於)非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體以及其混合物，諸如外消旋混合物)形成本發明之一部分。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即其能夠使平面偏光之平面旋轉。在描述光學活性化合物時，字首 D 及 L 或 R 及 S 用於表示分子關於其對掌性中心之絕對構型。字首 d 及 l 或 (+) 及 (-) 用以表示化合物之平面偏光之旋轉標記，其中 (-) 或 l 意謂化合物左旋。具有字首 (+) 或 d 之化合物為右旋。對於指定化學結構，此等立體異構體除互為鏡像外均相同。特定立體異構體亦可稱為對映異構體，且該等異構體之混合物通常稱為對映異構體混合物。對映異構體之 50:50 混合物稱為外消旋混合物或外消旋物，其可在化學

反應或化學製程中未進行立體選擇或無立體專一性的情況下出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指缺乏光學活性之兩種對映異構體物質的等莫耳混合物。

術語「互變異構體」或「互變異構形式」係指可經由低能量障壁相互轉化之具有不同能量之結構異構體。舉例而言，質子互變異構體(亦稱為質子轉移互變異構體)包括經由質子遷移而相互轉化，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價鍵互變異構體包括藉由一些鍵結電子重組而相互轉化。

如本文所用之片語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之醫藥學上可接受之有機鹽或無機鹽。例示性鹽包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、乙二酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽「甲磺酸鹽」、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。醫藥學上可接受之鹽可涉及包括另一分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他相對離子。相對離子可為使母體化合物上之電荷穩定之任何有機或無機部分。此外，醫藥學上可接受之鹽可在結構中具有超過一個帶電原子。多個帶電原子為

醫藥學上可接受之鹽之一部分的情況可具有多個相對離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。

若本發明化合物為鹼，則所要醫藥學上可接受之鹽可由此項技術中可利用之任何適合方法製備，例如用無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、甲烷磺酸、磷酸及其類似物)或有機酸(諸如乙酸、三氟乙酸、順丁烯二酸、丁二酸、杏仁酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、乙二酸、乙醇酸、水楊酸、諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸之呷喃糖酸、諸如檸檬酸或酒石酸之 α -羥基酸、諸如天冬胺酸或麩胺酸之胺基酸、諸如苯甲酸或肉桂酸之芳族酸、諸如對甲苯磺酸或乙烷磺酸之磺酸、或其類似物)處理游離鹼。

若本發明化合物為酸，則所要醫藥學上可接受之鹽可由任何適合方法製備，例如用無機鹼或有機鹼處理游離酸，諸如胺(一級胺、二級胺或三級胺)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物或其類似鹼。適合鹽之說明性實例包括(但不限於)：衍生自胺基酸(諸如甘胺酸及精胺酸)、氨、一級胺、二級胺及三級胺及環胺(諸如呷啉、嗎啉及呷嗪)之有機鹽；及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰之無機鹽。

片語「醫藥學上可接受」指示物質或組合物必須在化學上及/或毒理學上與構成調配物之其他成分及/或用於治療之哺乳動物相容。

「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與本發明化合物之

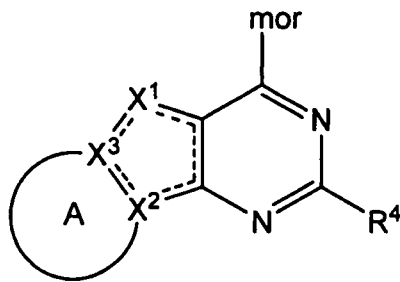
締合或錯合。形成溶劑合物之溶劑之實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。

術語「本發明化合物」及「式I化合物」包括式I化合物及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝產物及醫藥學上可接受之鹽及前藥。

本文所提供之任何式或結構(包括式I化合物)亦意欲代表該等化合物之水合物、溶劑合物及多晶型物及其混合物。

式I三環PI3K抑制劑化合物

本發明提供式I之三環PI3K抑制劑化合物及其醫藥調配物，該等化合物及其醫藥調配物可能適用於治療由PI3K激酶調節之疾病、病狀及/或病症。更特定言之，本發明提供式I化合物：



及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中：

虛線指示視情況存在之雙鍵，且至少一條虛線為雙鍵；

X^1 為 S、O、N、 NR^a 、 CR^1 、 $C(R^1)_2$ 、或 $-C(R^1)_2O-$ ；

X^2 為 C、 CR^2 或 N；

X^3 為 C、 CR^3 或 N；

A 為稠合至 X^2 及 X^3 的 5 員、6 員或 7 員碳環基或雜環基環，其視情況經一或多個 R^5 基團取代；

R^a 為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $(C_3-C_{12}$ 碳環基)、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $($ 具有 3 至 20 個環原子之雜環基 $)$ 、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $C(=O)$ - $($ 具有 3 至 20 個環原子之雜環基 $)$ 、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $(C_6-C_{20}$ 芳基) 及 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $($ 具有 5 至 20 個環原子之雜芳基 $)$ ，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COC(CH_3)_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、環丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、N-嗎啉基及 1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-基；

R^1 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COC(CH_3)_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、環丙基、環丁

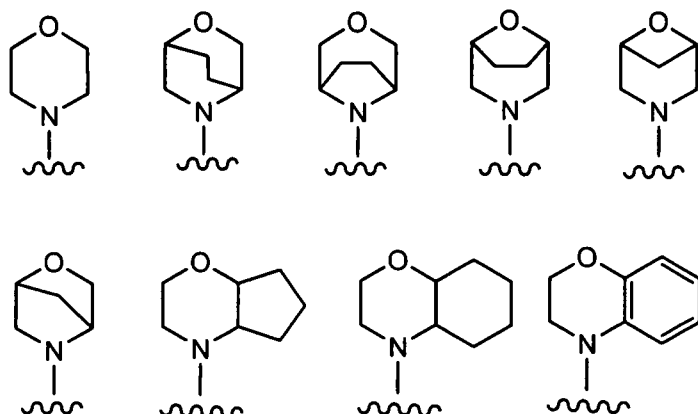
基、氧雜環丁烷基、N-嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-基；

R^4 係選自 C_6-C_{20} 芳基、具有3至20個環原子之雜環基及具有5至20個環原子之雜芳基，各基團視情況經一或多個獨立地選自以下之基團 R^6 基團取代：F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(CH_3)$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHC(=O)NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、苯甲基、苯甲氧基、嗎啉基、N-嗎啉基甲基及4-甲基哌嗪-1-基；且

R^5 係獨立地選自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $(C_3-C_{12}$ 碳環基)、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $($ 具有3至20個環原子之雜環基 $)$ 、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $C(=O)-$ $($ 具有3至20個環原子之雜環基 $)$ 、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $(C_6-C_{20}$ 芳基)及 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $($ 具有5至20個環原子之雜芳基 $)$ ；或兩個偕位 R^5 基團形成3員、4員、5員或6員碳環基或雜環基環，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COC(CH_3)_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、

-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、
 -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、
 -OH、-OCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、環丙
 基、環丁基、氧雜環丁烷基、N-嗎啉基及1,1-二側氧基-硫
 代哌喃-4-基；

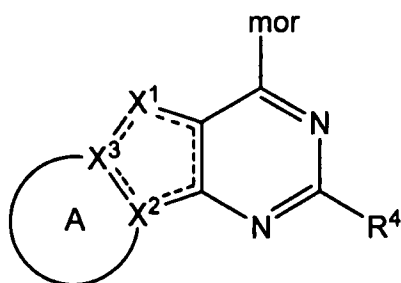
mor係選自：



視情況經一或多個獨立地選自以下基團之R⁷基團取代：
 F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、
 -C(CH₃)₃、-CH₂OCH₃、-CHF₂、-CN、-CF₃、-CH₂OH、
 -CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₃)OH、
 -CH(CH₂CH₃)OH、-CH₂CH(OH)CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂OCH₃、
 -CH(CH₃)F、-C(CH₃)F₂、-CH(CH₂CH₃)F、-C(CH₂CH₃)₂F、
 -CO₂H、-CONH₂、-CON(CH₂CH₃)₂、-COCH₃、-CON(CH₃)₂、
 -NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、
 -NHCH₂CH₂OH、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NHCOCH₃、-NHCOCH₂CH₃、
 -NHCOCH₂OH、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)S(O)₂CH₃、=O、
 -OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-SH、-NHC(=O)NHCH₃、
 -NHC(=O)NHCH₂CH₃、-S(O)CH₃、-S(O)CH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

更特定言之，本發明提供式I化合物：



I

及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中：

虛線指示視情況存在之雙鍵，且至少一條虛線為雙鍵；

X^1 為 S、O、N、 NR^a 、 CR^1 、 $\text{C}(\text{R}^1)_2$ 或 $-\text{C}(\text{R}^1)_2\text{O}-$ ；

X^2 為 C、 CR^2 或 N；

X^3 為 C、 CR^3 或 N；

A 為稠合至 X^2 及 X^3 之 5 員、6 員或 7 員碳環基或雜環基環，其視情況經一或多個 R^5 基團取代； R^a 為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 $-(\text{C}_1$ - C_{12} 伸烷基)- $(\text{C}_3$ - C_{12} 碳環基)、 $-(\text{C}_1$ - C_{12} 伸烷基)- $(\text{C}_2$ - C_{20} 雜環基)、 $-(\text{C}_1$ - C_{12} 伸烷基)- $\text{C}(=\text{O})$ - $(\text{C}_2$ - C_{20} 雜環基)、 $-(\text{C}_1$ - C_{12} 伸烷基)- $(\text{C}_6$ - C_{20} 芳基) 及 $-(\text{C}_1$ - C_{12} 伸烷基)- $(\text{C}_1$ - C_{20} 雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、

-C(CH₃)₂CONH₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、
-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、
-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、
-SCH₃、-S(O)₂CH₃、環丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、N-
嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-基；

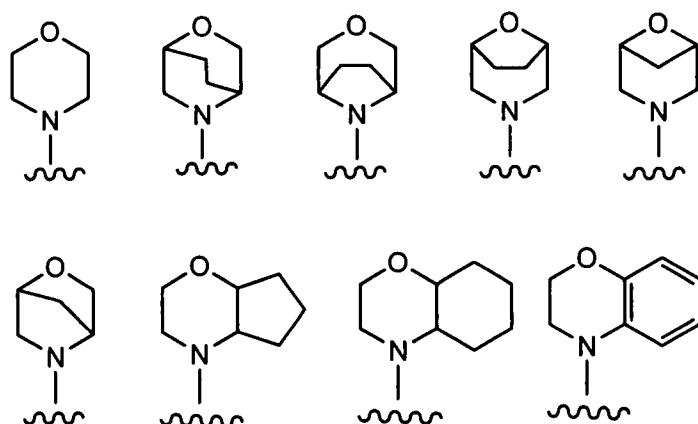
R¹、R²及R³係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、-CH₃、
-CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、
-CH₂OCH₃、-CN、-CF₃、-CO₂H、-COCH₃、-COC(CH₃)₃、
-CO₂CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、
-C(CH₃)₂CONH₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、
-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、
-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、
-SCH₃、-S(O)₂CH₃、環丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、N-
嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-基；

R⁴係選自C₆-C₂₀芳基、C₂-C₂₀雜環基及C₁-C₂₀雜芳基，各
基團視情況經一或多個獨立地選自以下之基團R⁶基團取
代：F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、
-CH₂CH₃、-CH₂CN、-CN、-CF₃、-CH₂OH、-CO₂H、-CONH₂、
-CONH(CH₃)、-CON(CH₃)₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、
-NHCOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-SH、
-NHC(=O)NHCH₃、-NHC(=O)NHCH₂CH₃、-NHC(=O)NHCH(CH₃)₂、
-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃、-S(O)₂CH₃、苯甲
基、苯甲氧基、嗎啉基、N-嗎啉基甲基及4-甲基哌嗪-1-

基；且

R^5 係獨立地選自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、
 $-(C_1$ - C_{12} 伸烷基)-(C_3 - C_{12} 碳環基)、 $-(C_1$ - C_{12} 伸烷基)-(C_2 - C_{20}
 雜環基)、 $-(C_1$ - C_{12} 伸烷基)- $C(=O)$ -(C_2 - C_{20} 雜環基)、 $-(C_1$ -
 C_{12} 伸烷基)-(C_6 - C_{20} 芳基)及 $-(C_1$ - C_{12} 伸烷基)-(C_1 - C_{20} 雜芳
 基)；或兩個偕位 R^5 基團形成3員、4員、5員或6員碳環基
 或雜環基環，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、碳環基、
 雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下
 之基團取代：F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、
 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、
 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COC(CH_3)_3$ 、
 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、
 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、
 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、
 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、環丙
 基、環丁基、氧雜環丁烷基、N-嗎啉基及1,1-二側氧基-硫
 代哌喃-4-基；

mor係選自：

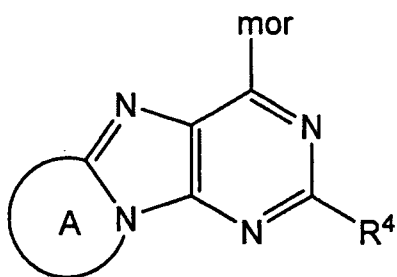


視情況經一或多個獨立地選自以下基團之 R^7 基團取代：

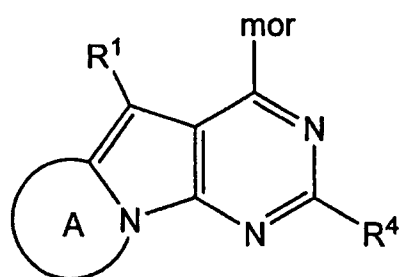
F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

此外，應瞭解關於本文所揭示之特定殘基 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及mor的每個實施例可與關於本文所揭示之另一殘基 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A 、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及mor的任何其他實施例組合。

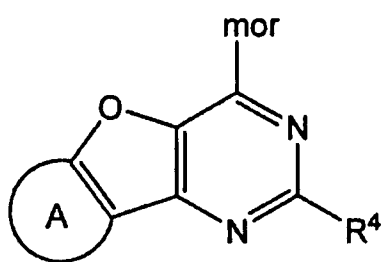
本發明化合物之例示性實施例包括式Ia至式In：



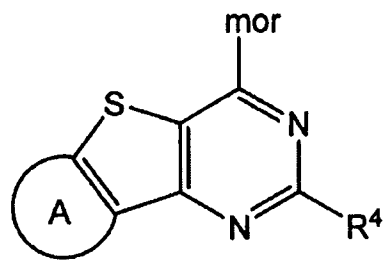
Ia



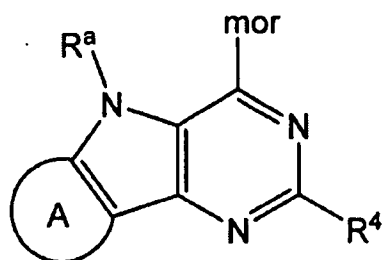
Ib



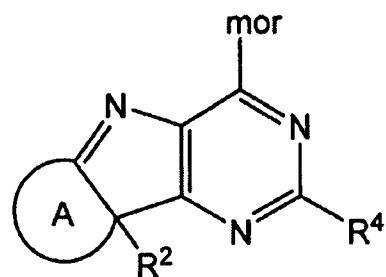
Ic



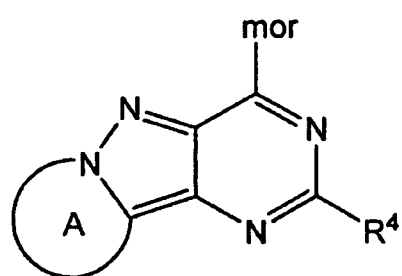
Id



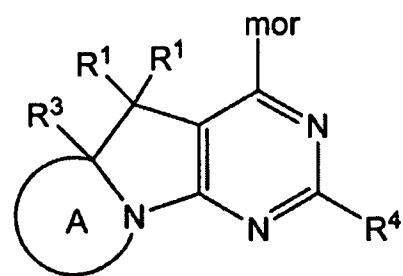
Ie



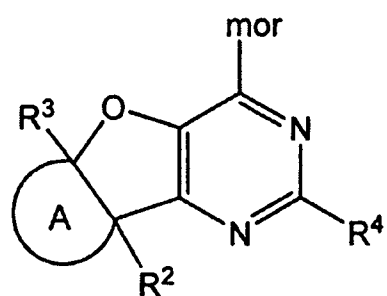
If



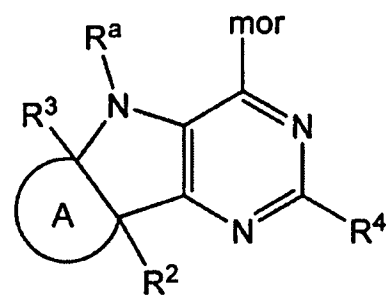
Ig



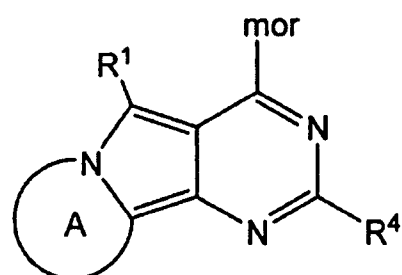
Ih



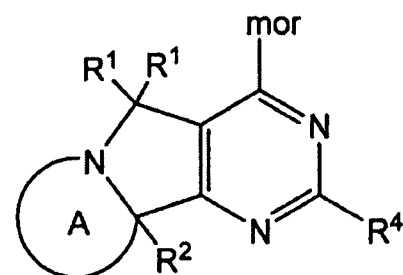
Ii



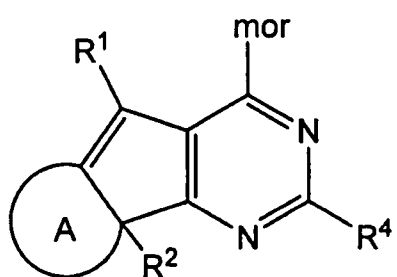
Ij



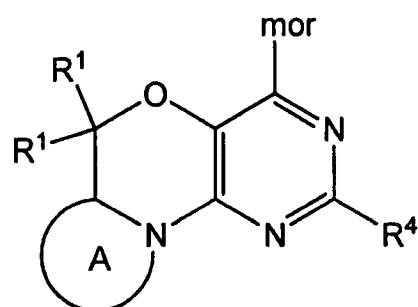
Ik



Il



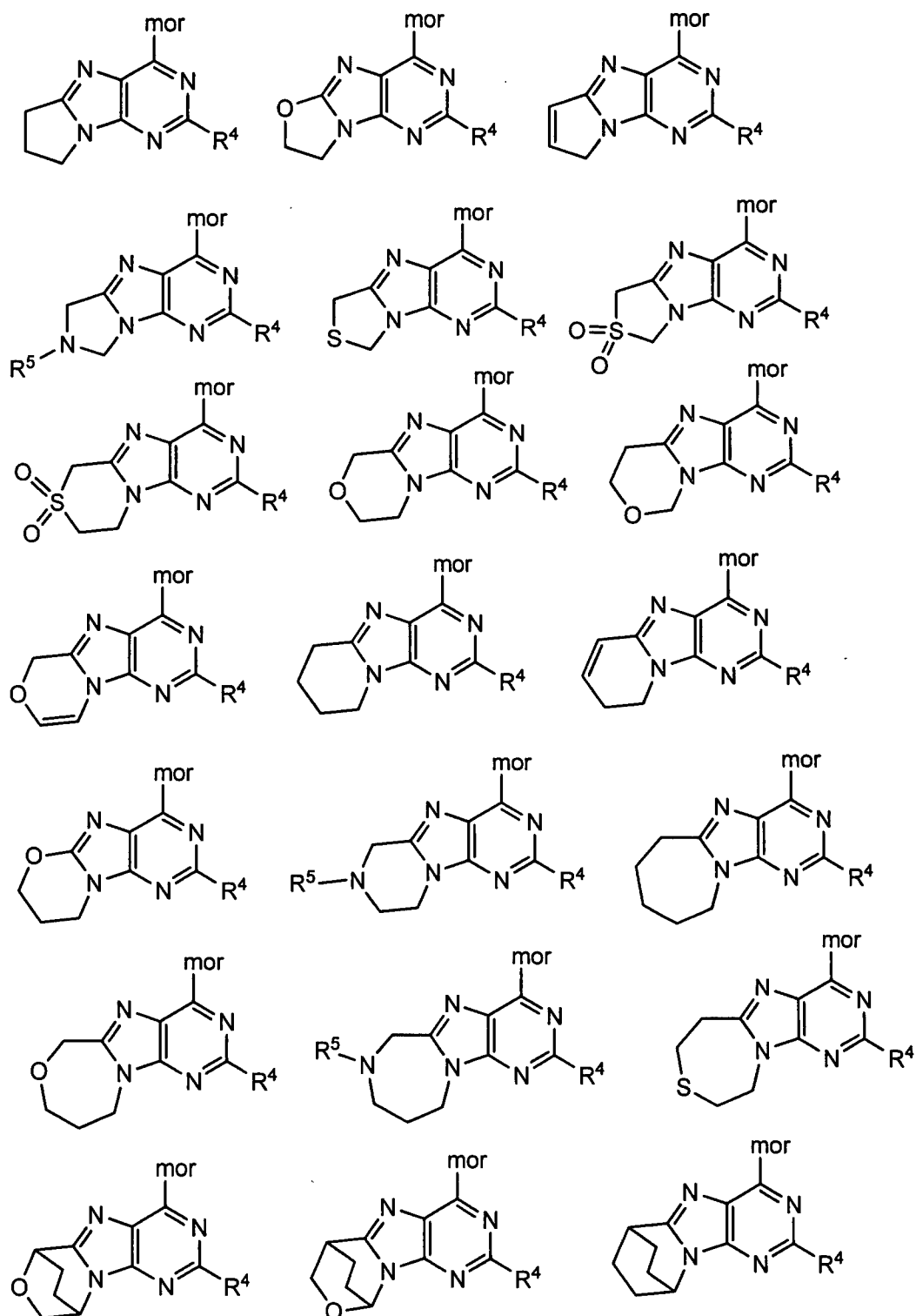
Im

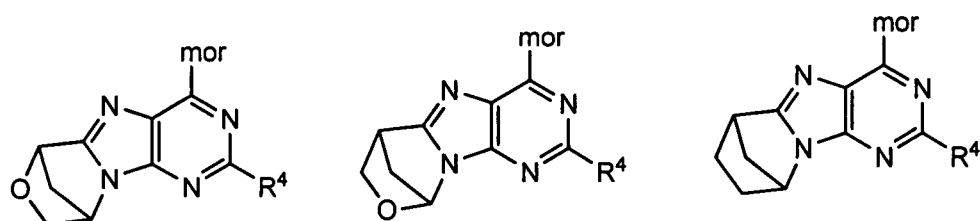


In

本發明化合物之例示性實施例包括式Ia、式Ib、式Id、式Ij及式In。

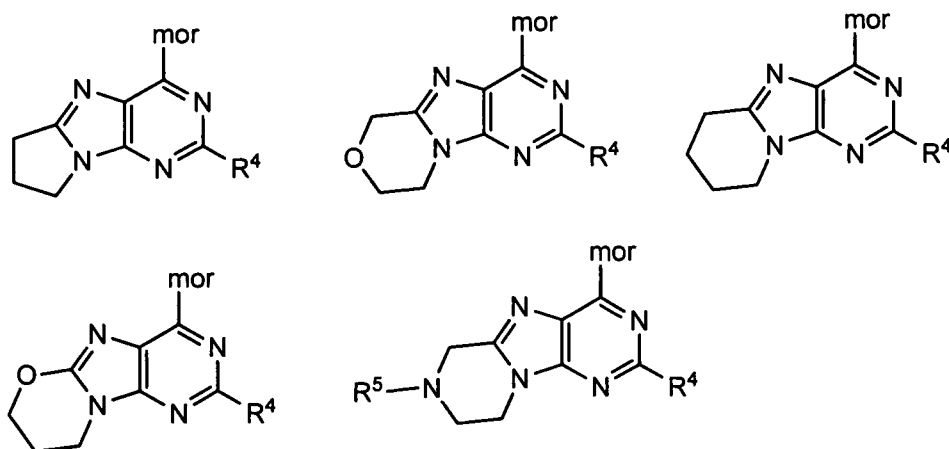
式I化合物之例示性實施例包括：





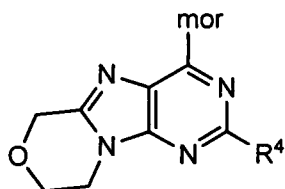
其中A雜環基環視情況經一或多個 R^5 基團取代。

式Ia化合物之例示性實施例包括：



其中A雜環基環視情況經一或多個 R^5 基團取代。

例示性式Ia化合物包括：

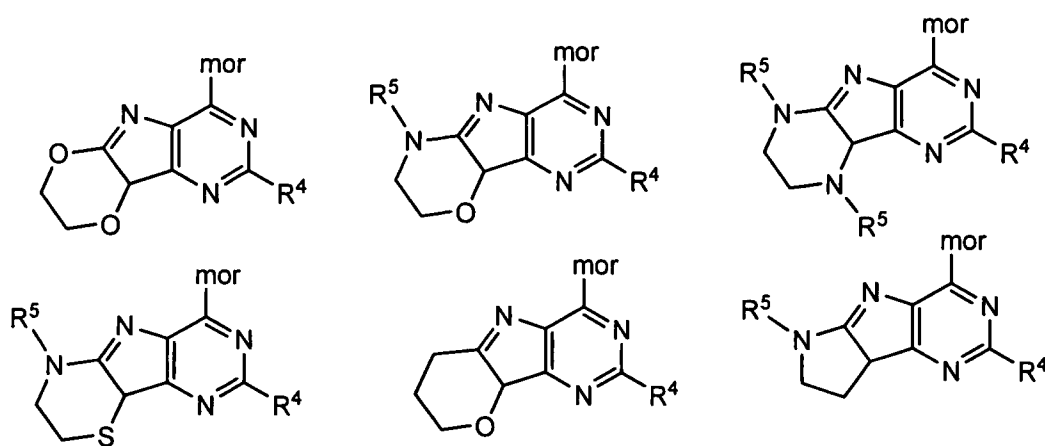


其中A雜環基環視情況經一或多個 R^5 基團取代。

在例示性式I化合物中，A雜環基環視情況經1、2或3個 R^5 基團取代。

在例示性式I化合物中，A雜環基環視情況2個 R^5 基團取代。

例示性式I化合物包括：



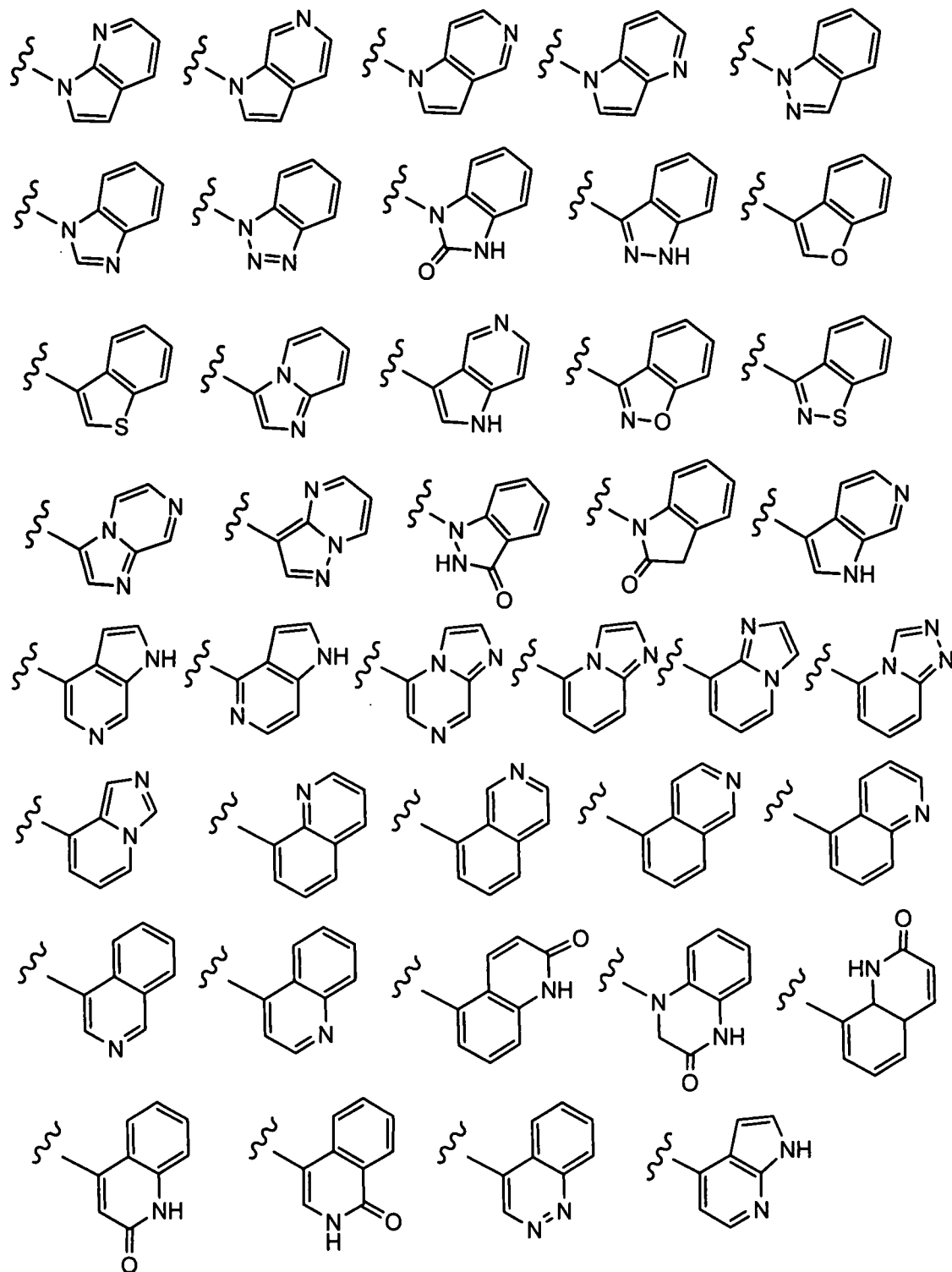
其中A雜環基環視情況經一或多個R⁵基團取代。

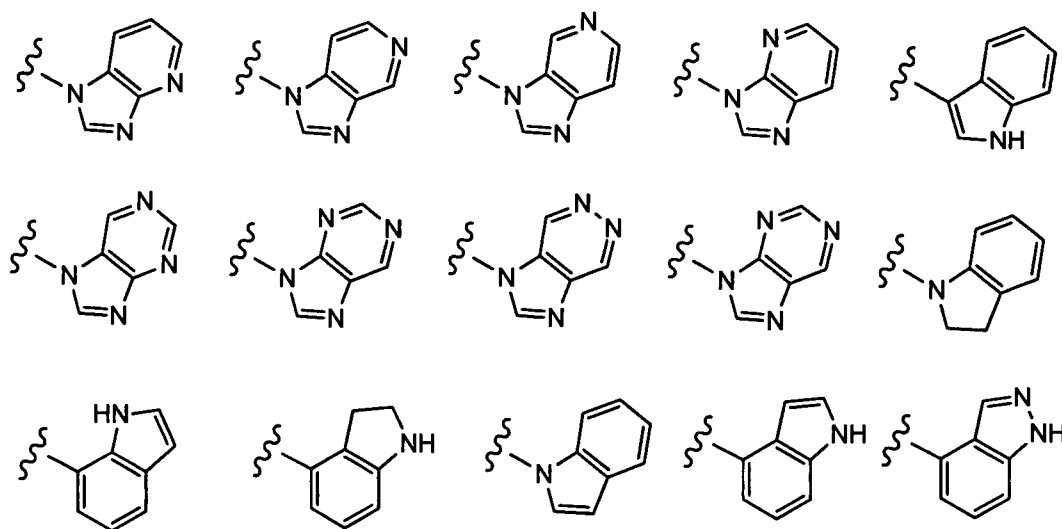
例示性式I化合物包括其中R⁴為經一或多個選自以下之基團取代之苯基者：F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CN、-CF₃、-CH₂OH、-CO₂H、-CONH₂、-CONH(CH₃)、-CON(CH₃)₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-SH、-NHC(=O)NHCH₃、-NHC(=O)NHCH₂CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃及-S(O)₂CH₃。

例示性式I化合物包括其中R⁴為選自以下之視情況經取代之雙環雜芳基者：1H-吡啶、1H-吡啶、吡啶啉-2-酮、1-(吡啶啉-1-基)乙酮、1H-苯并[d][1,2,3]三唑、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶、1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶、1H-苯并[d]咪唑、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、1H-吡啶并[3,4-c]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、7H-嘌呤、1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶、5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶、2-胺基-1H-嘌呤-6(9H)-酮、喹啉、喹啉啉、喹啉啉、異喹啉、異喹啉-1(2H)-酮、3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮、3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、喹啉啉-2(1H)-酮、喹

喹啉-2(1H)-酮、1,8-噻啉、吡啶并[3,4-d]嘧啶及吡啶并[3,2-b]吡嗪。

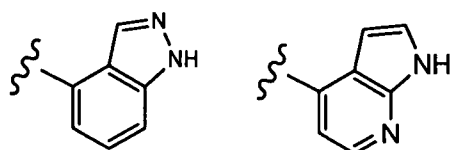
例示性式I化合物包括其中視情況經取代之 R^4 係選自以下基團者：





其中波狀線指示連接位點。

例示性式I化合物包括其中視情況經取代之 R^4 係選自以下基團者：



其中波狀線指示連接位點。

在本發明之一個實施例中， R^4 為1H-吲唑-4-基。

例示性式I化合物包括其中 R^4 為視情況經取代之選自吡啶基、嘧啶基或吡唑基之單環雜芳基者。

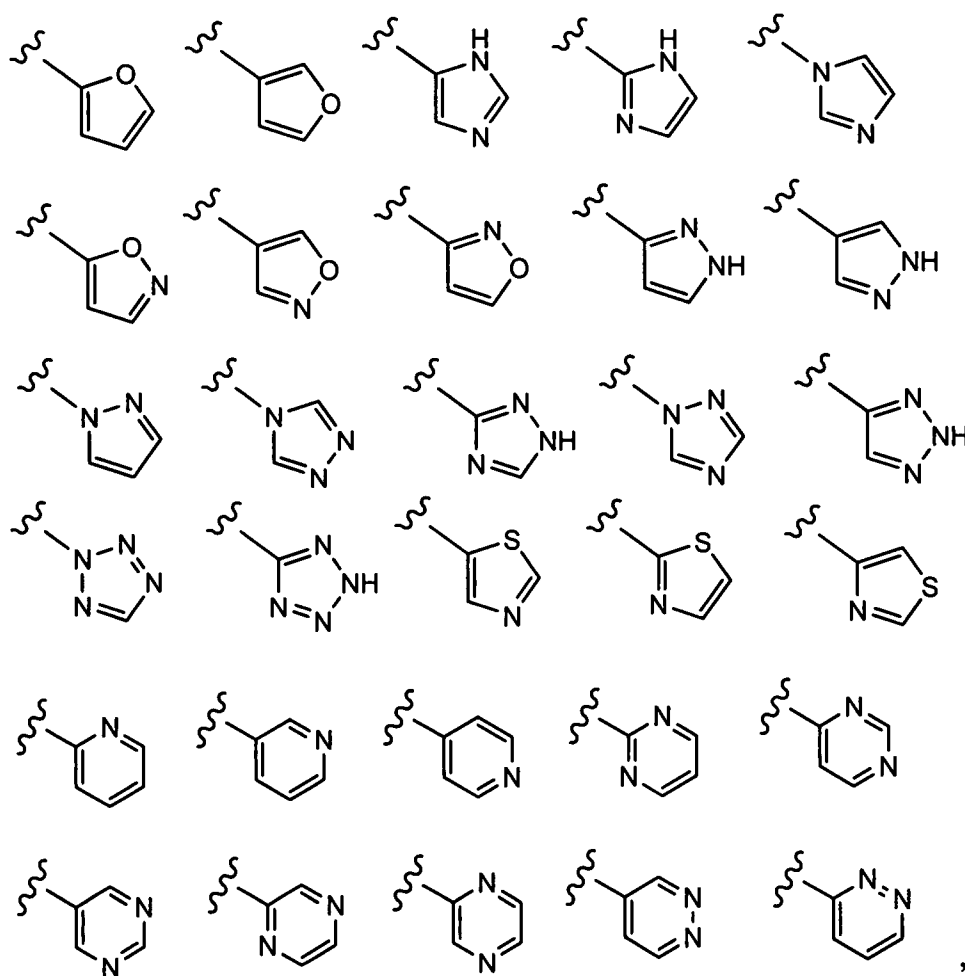
例示性式I化合物包括其中 R^4 為視情況經取代之嘧啶基者。

例示性式I化合物包括其中 R^4 為視情況經取代之選自以下之單環雜芳基者：2-呋喃基、3-呋喃基、2-咪唑基、4-咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、2-吡嗪基、3-噻嗪基、4-噻嗪基、5-噻嗪基、2-嘧啶基、5-嘧啶

基、6-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-噁吩基、3-噁吩基、5-四唑基、1-四唑基、2-四唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-三唑基及1-三唑基。

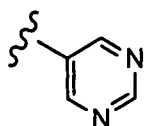
在本發明之一個實施例中， R^4 為2-胺基嘧啶-5-基。

例示性式I化合物包括視情況經取代之 R^4 係選自以下基團者：



其中波狀線指示連接位點。

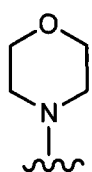
例示性式I化合物包括視情況經取代之 R^4 ：



其中波狀線指示連接位點。

例示性式I化合物包括兩個偕位R⁵基團，該兩個R⁵基團形成環丙基、環丁基、環戊基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、氮雜環己基、哌嗪基、環己基、嗎啉基或1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-基。

例示性式I化合物包括mor：



其中波狀線指示連接位點；該基團視情況經一或多個獨立地選自以下基團之R⁷基團取代：F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂OCH₃、-CHF₂、-CN、-CF₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH(CH₂CH₃)OH、-CH₂CH(OH)CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂OCH₃、-CH(CH₃)F、-C(CH₃)F₂、-CH(CH₂CH₃)F、-C(CH₂CH₃)₂F、-CO₂H、-CONH₂、-CON(CH₂CH₃)₂、-COCH₃、-CON(CH₃)₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NHCOCH₃、-NHCOCH₂CH₃、-NHCOCH₂OH、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)S(O)₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-SH、-NHC(=O)NHCH₃、-NHC(=O)NHCH₂CH₃、-S(O)CH₃、-S(O)CH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂及-CH₂S(O)₂CH₃。

在本發明之一個實施例中，一或多個R⁵基團為視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₁-C₁₂烷基：F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-COCH₃、-COC(CH₃)₃、-CO₂CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、環丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、N-嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-基。

在本發明之一個實施例中，R⁵為視情況經一或多個如本文所定義之基團取代的甲基。在一個實施例中，該等取代基為F、OH及=O。

在本發明之一個實施例中，一或多個R⁵基團係獨立地選自：F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-COCH₃、-COC(CH₃)₃、-CO₂CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、環丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、N-嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-基。

本發明之式I化合物可含有不對稱或對掌性中心，因此其可以不同立體異構形式存在。希望本發明化合物之所有立體異構形式(包括(但不限於)非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體以及其混合物，諸如外消旋混合物)形成本發明之一部分。

此外，本發明涵蓋所有幾何及位置異構體。舉例而言，若式I化合物中併入雙鍵或稠合環，則順式及反式形式以及其混合物均涵蓋在本發明範疇內。單一位置異構體及位置異構體混合物亦在本發明範疇內。

在本文所示之結構中，若未說明任何特定對掌性原子之立體化學，則涵蓋且包括所有立體異構體作為本發明化合物。若藉由代表特定組態之實心楔形或虛線說明立體化學，則該立體異構體係如此說明及定義。

本發明化合物可以非溶劑合物形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)形成之溶劑合物形式存在，且本發明希望涵蓋溶劑合物形式及非溶劑合物形式。

本發明化合物亦可以不同互變異構形式存在，且所有該等形式涵蓋在本發明範疇內。術語「互變異構體」或「互變異構形式」係指可經由低能量障壁相互轉化的具有不同能量的結構異構體。舉例而言，質子互變異構體(亦稱為質子轉移互變異構體)包括經由質子遷移而相互轉化，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價鍵互變異構體包括藉由

一些鍵結電子重組而相互轉化。

本發明亦涵蓋經同位素標記之本發明化合物，該等化合物與本文所述之化合物相同，但事實上，一或多個原子經具有與自然界中通常發現之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數的原子置換。如所指定之任何特定原子或元素的所有同位素涵蓋於本發明化合物及其用途之範疇內。可併入本發明化合物中之例示性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，諸如 $^2\text{H}(\text{D})$ 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。某些經同位素標記之本發明化合物(例如經 ^3H 及 ^{14}C 標記之化合物)適用於化合物及/或受質組織分佈分析。氚(^3H)及碳-14(^{14}C)同位素因其製備簡易性及可偵測性而適用。此外，經較重同位素(諸如氘(亦即 ^2H))取代可因代謝穩定性較大而提供某些治療優勢(例如延長活體內半衰期或減少劑量需求)，且因此在某些情況下可為較佳。諸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及 ^{18}F 之正電子發射同位素適用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以檢查受質受體佔有率。經同位素標記之本發明化合物一般可藉由遵循類似於下文流程及/或實例中所揭示的程序，藉由用經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

生物學評估

可藉由許多直接及間接偵測方法測定式I化合物之PI3激酶活性。分析本文所述之某些例示性化合物的p110 α 及其他同功異型物、PI3K結合活性(實例901)及針對腫瘤細胞

之活體外活性(實例902)。本發明之某些例示性化合物具有小於10 nM之PI3K結合活性IC₅₀值。某些本發明化合物具有小於100 nM之EC₅₀值的基於腫瘤細胞之活性。

藉由以下步驟量測例示性式I化合物之細胞毒性或細胞抑制活性：在細胞培養基中建立哺乳動物增殖性腫瘤細胞株，添加式I化合物，培養該等細胞約6小時至約5天之時段；及量測細胞存活率(實例902)。基於細胞之活體外分析係用於量測存活率(亦即增殖)(IC₅₀)、細胞毒性(EC₅₀)及細胞凋亡之誘導(卡斯蛋白酶活化)。

例示性式I化合物之活體外效能係藉由細胞增殖分析(購自Promega Corp., Madison, WI之CellTiter-Glo[®]發光細胞存活率分析)來量測(實例902)。此均質分析法係基於鞘翅目(*Coleoptera*)螢光素酶之重組表現(US 5583024；US 5674713；US 5700670)且基於對所存在之ATP(代謝活性細胞之指示物)的定量來測定培養物中之活細胞數(Crouch等人，(1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88；US 6602677)。以96孔或384孔格式進行CellTiter-Glo[®]分析，使其經受自動化高通量篩選(HTS)(Cree等人，(1995) AntiCancer Drugs 6:398-404)。均質分析程序涉及直接向培養於補充有血清之培養基中之細胞中添加單一試劑(CellTiter-Glo[®]試劑)。不需要洗滌細胞、移除培養基及多次移液步驟。在添加試劑並混合後，該系統在10分鐘內以384孔格式偵測到少達15個細胞/孔。

均質「添加-混合-量測」格式引起細胞溶解且產生與

ATP之存在量成正比的發光信號。ATP之量與培養物中所存在之細胞數成正比。CellTiter-Glo[®]分析產生螢光素酶反應所產生之「輝光型(glow-type)」發光信號，其視所用細胞類型及培養基而定具有一般大於五小時之半衰期。活細胞係以相對光單位(RLU)反映。受質甲蟲螢光素由重組螢火蟲螢光素酶氧化脫羧，同時ATP轉化為AMP且產生光子。延長之半衰期消除使用試劑注射器的需要且提供連續或分批模式處理多個盤之靈活性。此細胞增殖分析可以各種多孔格式(例如96孔或384孔格式)使用。可由光度計或CCD相機成像裝置來記錄資料。發光輸出係以隨時間量測之相對發光單位(RLU)呈現。

例示性式I化合物之抗增生作用係藉由CellTiter-Glo[®]分析法(實例902)針對若干腫瘤細胞株來量測。確定測試化合物之效能EC₅₀值。活體外細胞效能活性之範圍為約100 nM至約10 μM。某些測試化合物中止某些腫瘤細胞株增殖的EC₅₀值小於1微莫耳濃度(1 μM)。

某些例示性化合物之某些ADME性質係藉由包括以下之分析法來量測：Caco-2滲透性(實例903)、肝細胞清除率(實例904)、抑制細胞色素P450(實例905)、誘導細胞色素P450(實例906)、血漿蛋白結合(實例907)及hERG通道阻斷(實例908)。

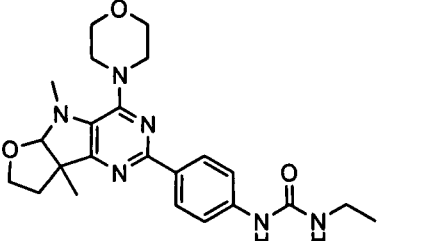
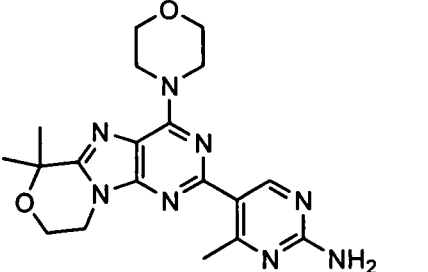
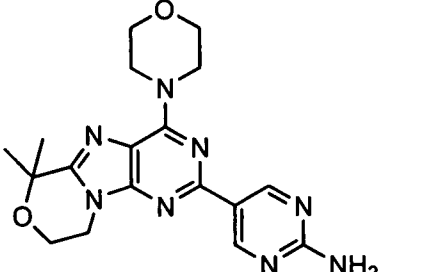
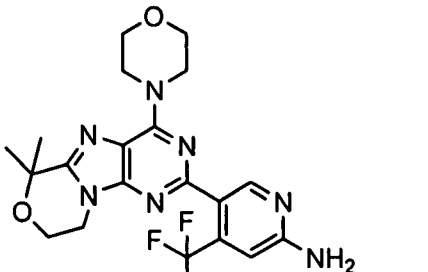
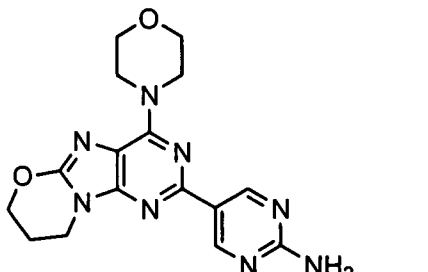
用劑量增加研究測試某些例示性化合物在帶有腫瘤之Taconic NCR裸小鼠模型中之功效(實例909)。採用U-87 MG Merchant(來源於得自ATCC(Manassas, VA)之U-87 MG

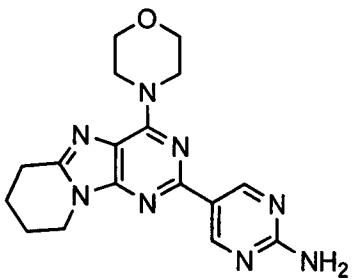
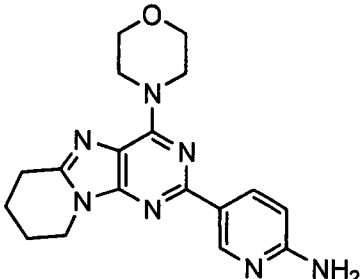
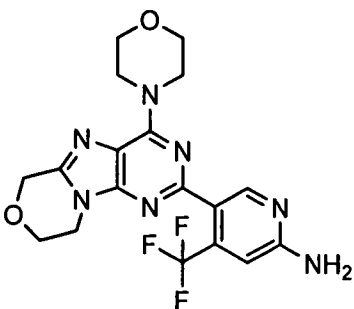
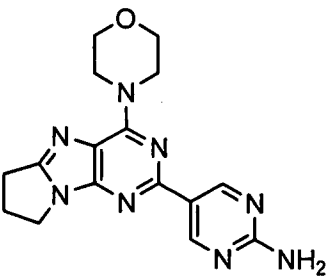
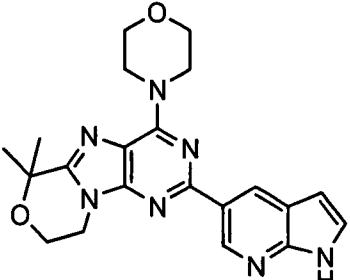
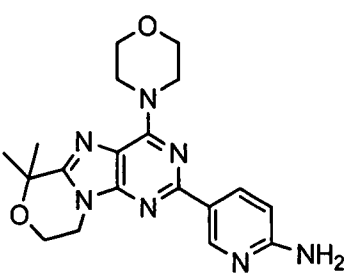
細胞的自製變異體)皮下異種移植小鼠模型在增加劑量下測試式I化合物以及媒劑(MCT, 陰性對照物)。在每天一次經口給藥<28天後量測腫瘤生長延遲。量測療程中之體重變化作為安全性指標。亦研究在該皮下腫瘤異種移植模型中投藥之劑量依賴性及時間依賴性藥物動力學及藥效學反應(實例913)。

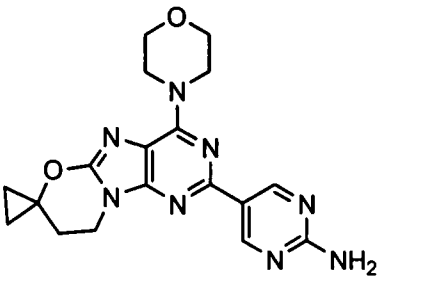
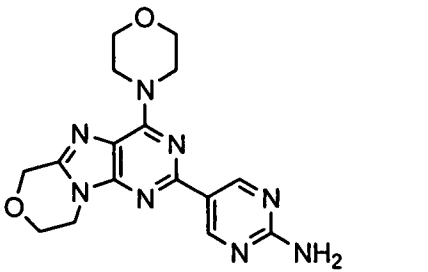
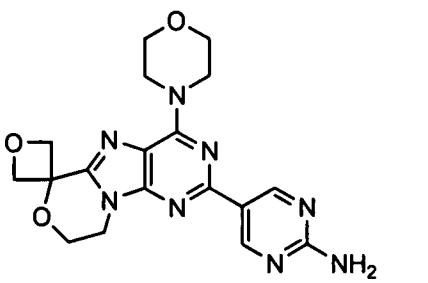
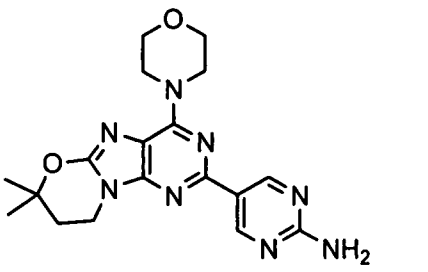
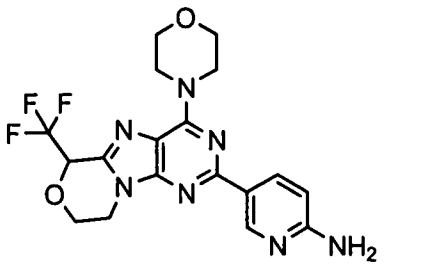
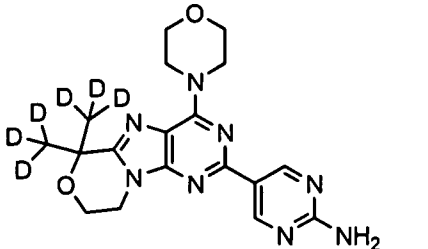
使用經P-糖蛋白(MDR1)或bcrl1穩定轉染之MDCK細胞在活體外評估血腦障壁滲透[性質]潛能(實例911)。單次IV或經口給藥後,藉由量測小鼠腦中化合物濃度(實例912)及/或量測PI3K路徑之調節(實例913)而在活體內測定腦滲透。在實例914中藉由GS-2(經工程改造以表現螢光素酶之多型性人類神經膠母細胞瘤(human glioblastoma muliforme; GBM))量測腦腫瘤功效。藉由磁共振成像(MRI)評估每天一次經口給藥對GS-2顱內植入物之生長的作用。具有U-87MG細胞之腫瘤異種移植的小鼠給予藥物或媒劑,且分析樣品以進行PK、PD及/或IHC分析(實例915)。

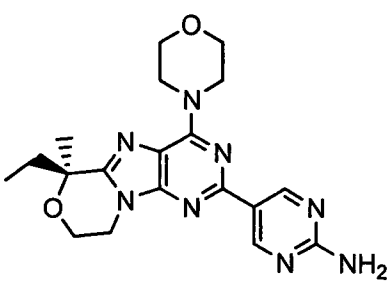
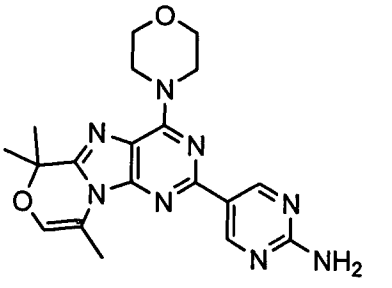
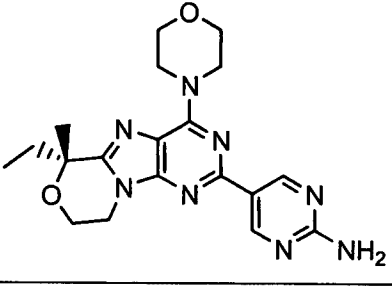
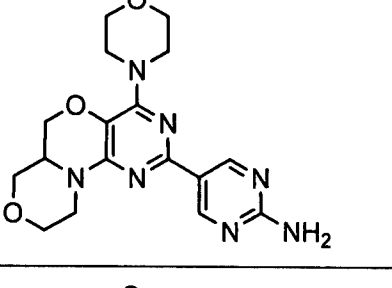
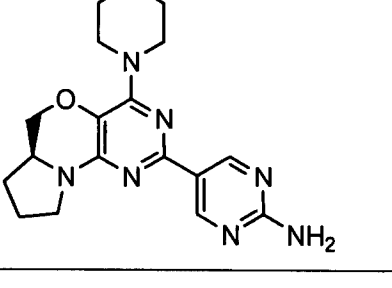
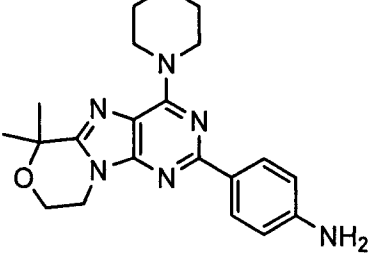
根據本發明之方法製造、表徵並測試表1中第101號至第177號例示性式I化合物的PI3K α 抑制作用(結合至p110 α 之IC₅₀或K_i小於1微莫耳濃度, μ M)及選擇性,且該等化合物具有以下結構及相應名稱(ChemBioDraw Ultra, 11.0版, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)。

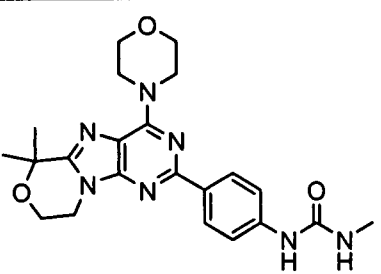
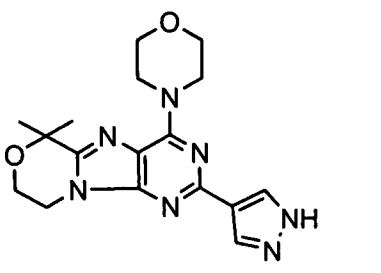
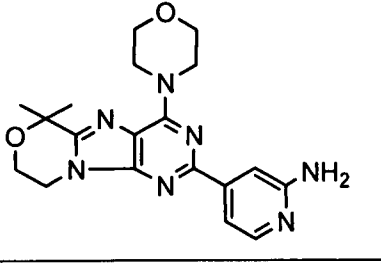
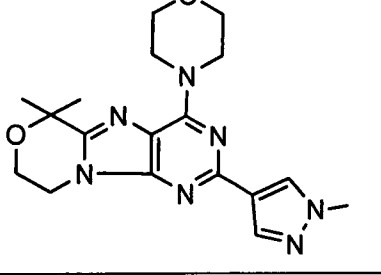
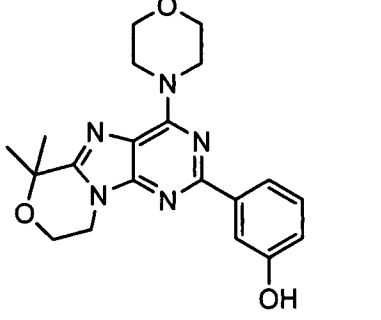
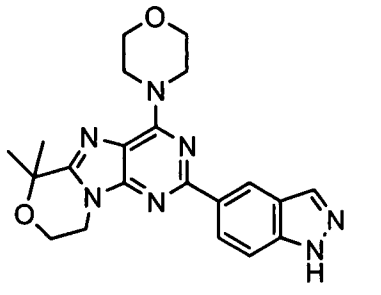
表 1.

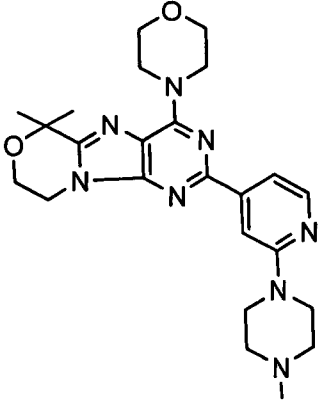
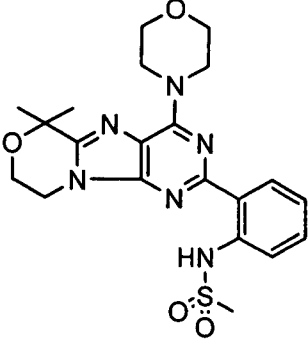
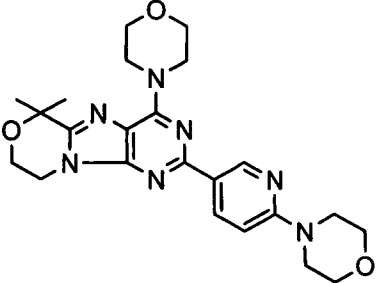
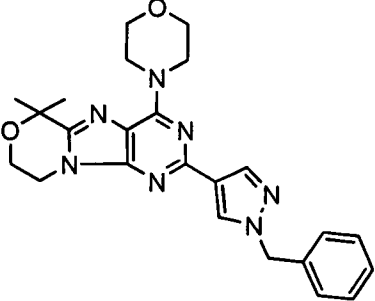
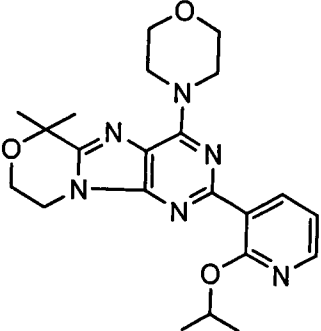
編號	結構	名稱	IC ₅₀ ; K _i (μmol) PI3K 、 p110α 結合 分析
101		1-[4-(3a,8-二甲基-7-嗎啉-4-基-3,3a,8,8a-四氫-2h-1-氧雜-4,6,8-三氮雜-環戊并[a]節-5-基)-苯基]-3-乙基-脲	2.1
102		5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺	0.0018
103		5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.00209
104		5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶基-2-胺	0.00389
105		5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7h-[1,3]噁嗪并[2,3-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.00684

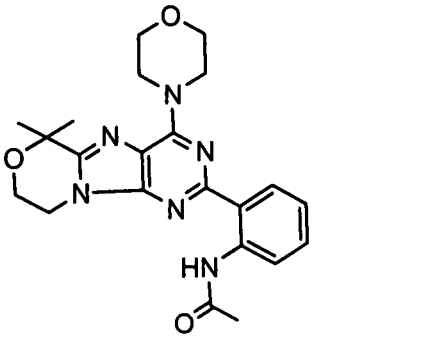
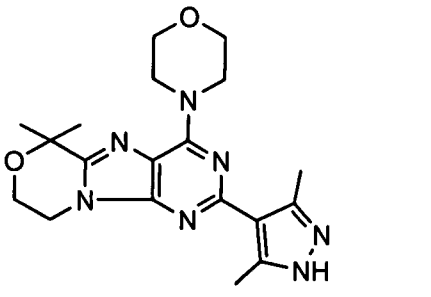
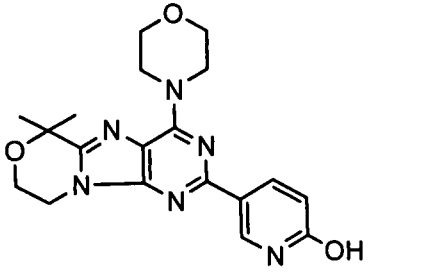
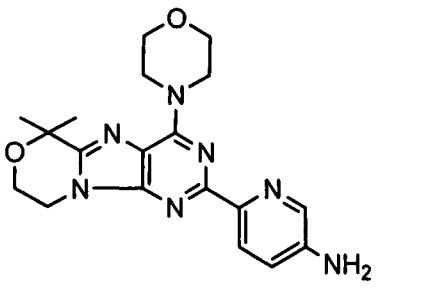
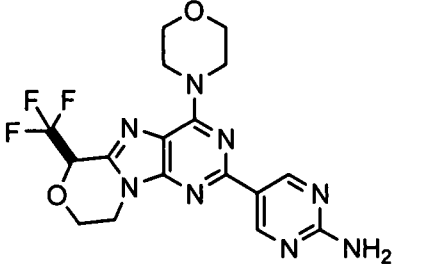
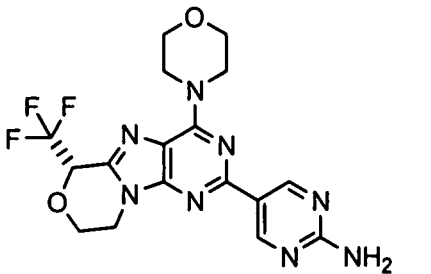
106		5-(4-(N-嗎啉基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[2,1-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.00388
107		5-(4-(N-嗎啉基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[2,1-e]嘧啶-2-基)吡啶-2-胺	0.0507
108		5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶基-2-胺	0.0112
109		5-(4-(N-嗎啉基)-7,8-二氫-6h-吡咯并[2,1-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.00826
110		6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	0.0140
111		5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)吡啶-2-胺	0.0186

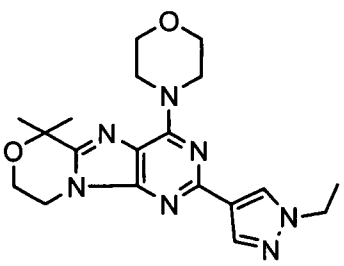
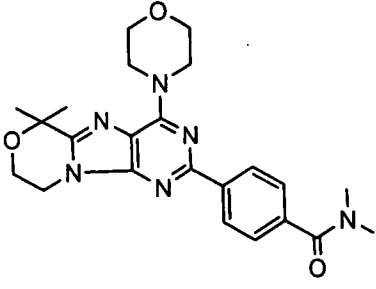
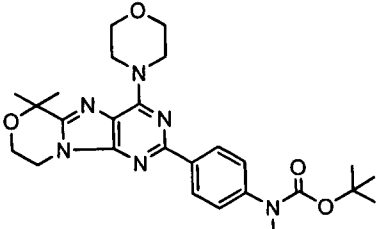
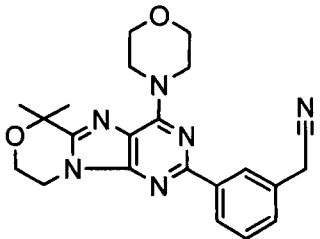
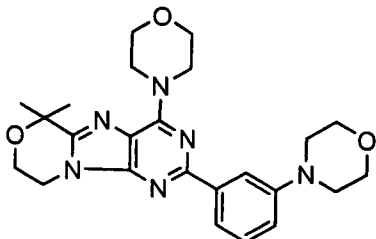
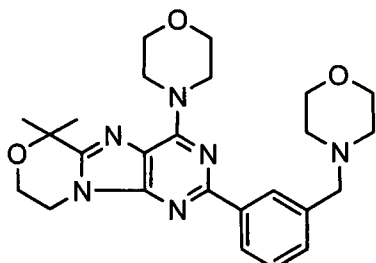
112		5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫螺[[1,3]噁嗪并[2,3-e]嘧啶-7,1'-環丙烷]-2-基)嘧啶-2-胺	0.00137
113		5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.00432
114		5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫螺[[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-6,3'-氧雜環丁烷]-2-基)嘧啶-2-胺	0.00245
115		5-(7,7-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7h-[1,3]噁嗪并[2,3-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.00509
116		5-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.0452
117		5-(6,6-(六氘)二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.00259

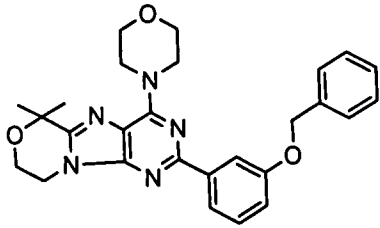
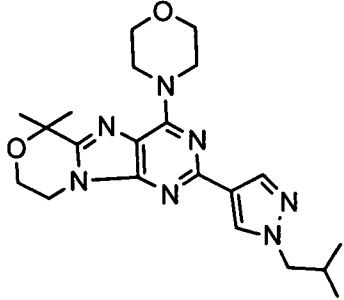
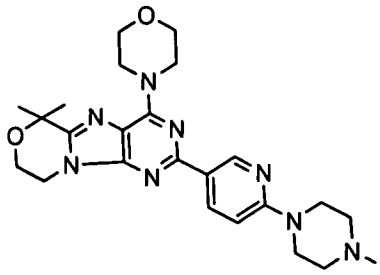
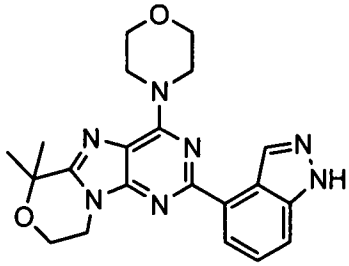
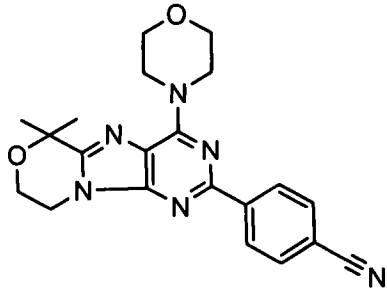
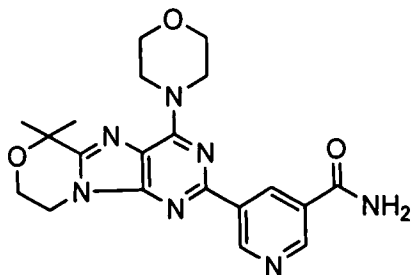
118		(S)-5-(6-乙基-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)胺	0.00311
119		5-(6,6,9-三甲基-4-(N-嗎啉基)-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)胺	0.00473
120		(R)-5-(6-乙基-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)胺	0.00596
121		5-(1-嗎啉-4-基-5,6,8a,9-四氫-8h-7,10-二氧雜-2,4,4b-三氮雜-菲-3-基)-嘧啶-2-基胺	0.00572
122		5-((S)-6-嗎啉-4-基-2,3,3a,4-四氫-1H-5-氧雜-7,9,9b-三氮雜-環戊并[a]吲-8-基)-嘧啶-2-基胺	0.0779
123		4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯胺	0.541

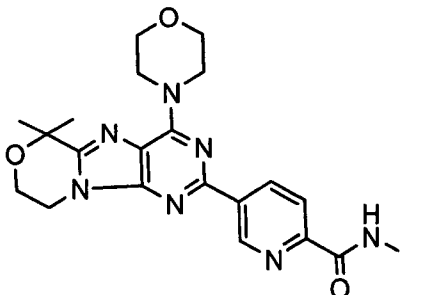
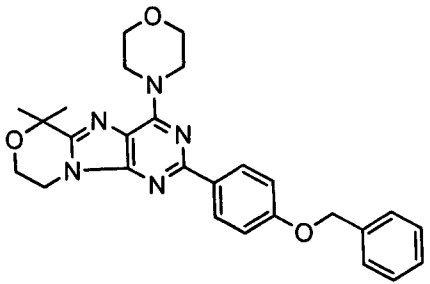
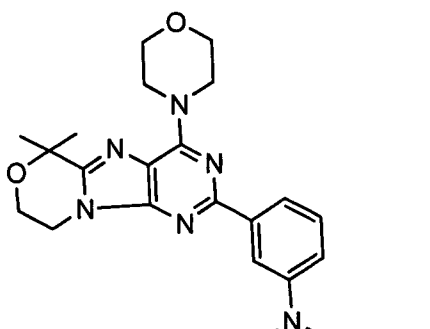
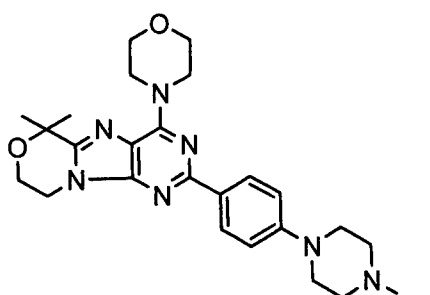
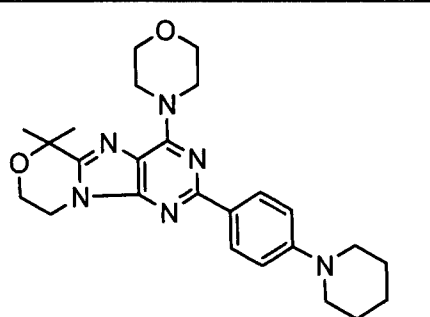
124		1-(4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯基)-3-甲基脲	0.00671
125		6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(1H-吡唑-4-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	0.382
126		4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)吡啶-2-胺	0.685
127		6,6-二甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695
128		3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯酚	0.00458
129		2-(1H-咪唑-5-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695

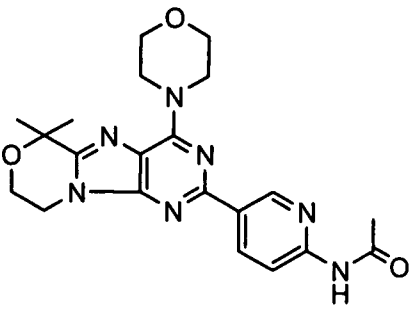
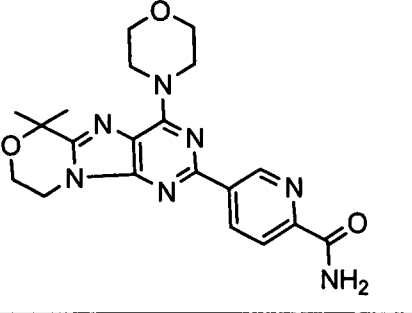
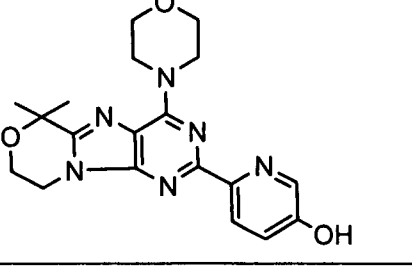
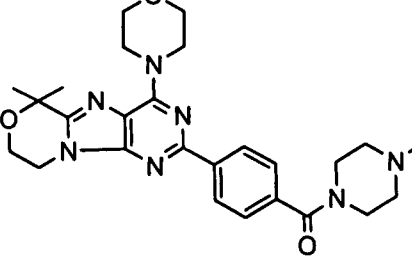
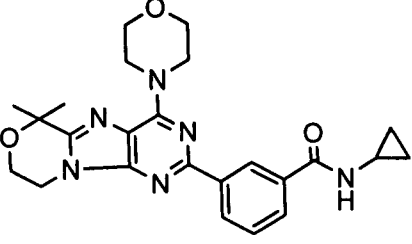
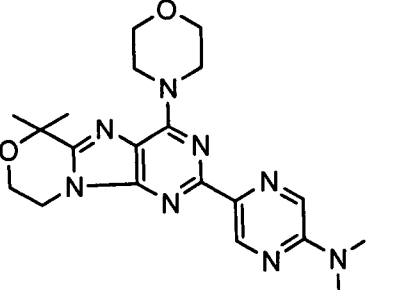
130		6,6-二甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695
131		N-(2-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯基)甲烷磺醯胺	0.638
132		6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695
133		2-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695
134		2-(2-異丙氧基吡啶-3-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695

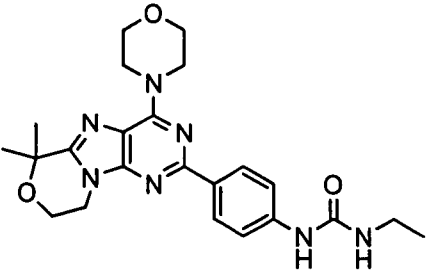
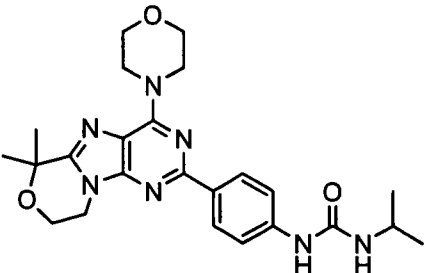
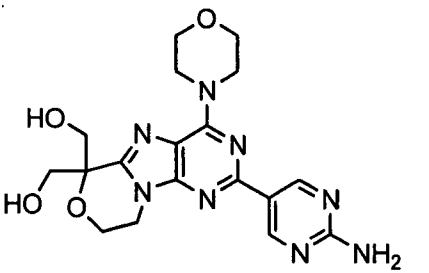
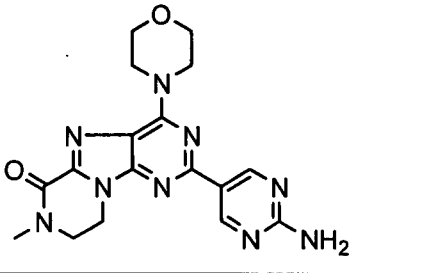
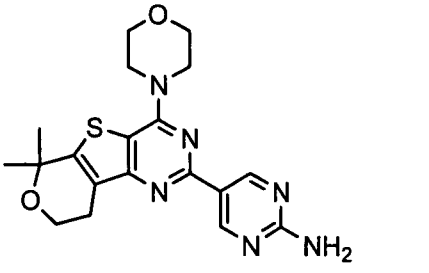
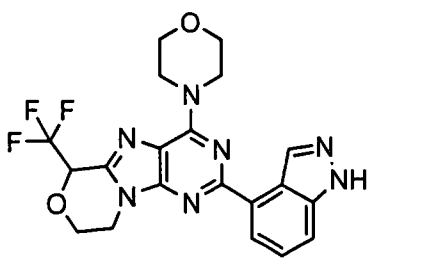
135		N-(2-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯基)乙醯胺	>0.695
136		2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩	>0.695
137		5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)吡啶-2-醇	>0.695
138		6-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)吡啶-3-胺	>0.695
139		(R)-5-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺	0.00357
140		(S)-5-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺	0.00345

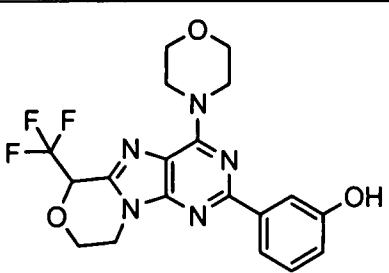
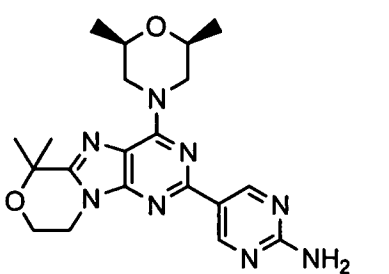
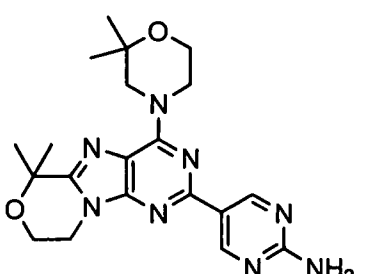
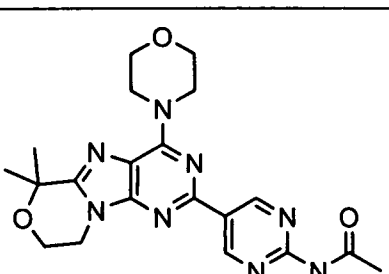
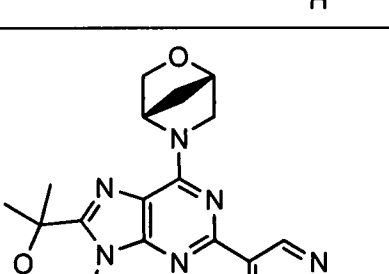
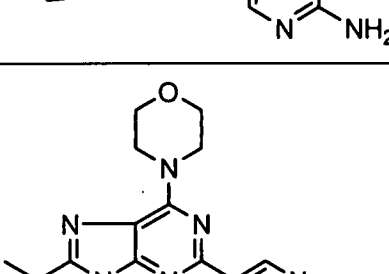
141		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩	>0.695
142		4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺	>0.695
143		4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯基(甲基)胺基甲酸第三丁酯	>0.695
144		2-(3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯基)乙腈	>0.695
145		6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(3-(N-嗎啉基)苯基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩	>0.695
146		6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(3-((N-嗎啉基)甲基)苯基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩	>0.695

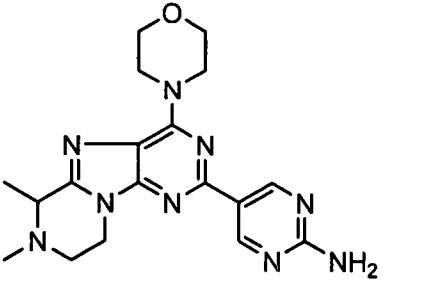
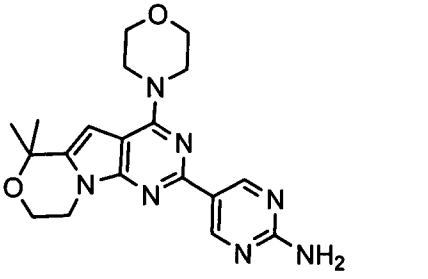
147		2-(3-(苯甲氧基)苯基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695
148		2-(1-異丁基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695
149		6,6-二甲基-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695
150		2-(1H-咪唑-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	0.0198
151		4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯甲腈	>0.695
152		5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)菸鹼醯胺	0.0352

153		5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-N-甲基-2-吡啶甲醯胺	>0.695
154		2-(4-(苯甲氧基)苯基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695
155		3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基苯胺	>0.695
156		6,6-二甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695
157		6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(4-(哌啶-1-基)苯基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	>0.695

158		N-(5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺	0.0490
159		5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-2-吡啶甲醯胺	---
160		6-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)吡啶-3-醇	---
161		(4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮	>0.695
162		N-環丙基-3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯甲醯胺	>0.695
163		5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺	>0.695

164		1-(4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯基)-3-乙基脲	0.0417
165		1-(4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯基)-3-異丙基脲	0.337
166		(2-(2-氨基咪唑-5-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-6,6-二基)二甲醇	0.0128
167		2-(2-氨基咪唑-5-基)-7-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫吡嗪并[2,1-e]嘧啶-6(7H)-酮	0.0215
168		5-(8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基)-5,8-二氫-7-氧雜-9-硫雜-2,4-二氫雜-第-3-基)-嘧啶-2-基胺	0.00100
169		2-(1H-吲唑-4-基)-4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶	0.0452

170		3-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯酚	0.0797
171		5-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))-6,6-二甲基-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.01398
172		5-(4-(2,2-二甲基(N-嗎啉基))-6,6-二甲基-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.201
173		N-(5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)乙醯胺	0.242
174		5-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6,6-二甲基-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺	0.394
175		2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-6,7-二氫吡嗪并[2,1-e]嘧啶-8(9H)-酮	0.00428

176		5-(6,7-二甲基-4-(N-嗎啉基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,1-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺	0.00689
177		5-(8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b-三氮雜-第-3-基)-嘧啶-2-基胺	0.000831

式I化合物之投藥

本發明之式I化合物可藉由適合所治療病狀之任何途徑進行投藥。適合途徑包括經口、非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、動脈內、皮內、鞘內及硬膜外)、經皮、直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、陰道、腹膜內、肺內及鼻內。對局部免疫抑制治療而言，化合物可藉由病灶內投藥(包括灌注或在移植前以其他方式使移植物與抑制劑接觸)來投與。應瞭解，較佳途徑可隨例如接受者之病狀而變化。在經口投與化合物之情況下，其可與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑一起調配成丸劑、膠囊、錠劑等。在非經腸投與化合物之情況下，其可與醫藥學上可接受之非經腸媒劑一起調配成單位注射劑型，如下文詳述。

治療人類患者之劑量可在約10 mg至約1000 mg式I化合物之範圍內。典型劑量可為約100 mg至約300 mg化合物。視特定化合物之藥物動力學及藥效學特性(包括吸收、分佈、代謝及排泄)而定，劑量可一天一次(QID)、一天兩次

(BID)或更頻繁地投與。此外，毒性因素可影響劑量及投藥方案。當經口投藥時，丸劑、膠囊或錠劑可每日或以更低頻率攝取特定時段。可重複該方案持續多個治療週期。

用式I化合物進行治療之方法

本發明之式I化合物適用於治療過度增殖性疾病、病狀及/或病症，包括(但不限於)以脂質激酶(例如PI3激酶)之過度表現為特徵者。因此，本發明之一個態樣包括治療或預防可藉由抑制脂質激酶(包括PI3)而加以治療或預防之疾病或病狀的方法。在一個實施例中，該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之式I化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一個實施例包括治療患者之癌症的方法，該方法包含投與該患者治療有效量之本發明化合物，其中該癌症為乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、睪丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、胃癌、皮膚癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲狀腺癌、濾泡癌、未分化癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌及膽道癌、腎癌；腎臟、胰臟、骨髓病症；淋巴瘤、毛細胞癌、頰腔癌、鼻咽癌、咽癌、唇癌、舌癌、口腔癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦及中樞神經系統癌症、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)或白血病。

在一個實施例中，癌症為腦癌。

在本發明之一個實施例中，該方法進一步包含投與該患者選自以下之其他治療劑：化學治療劑、抗血管生成治療劑、消炎劑、免疫調節劑、神經營養因子、用於治療心血管疾病之藥劑、用於治療肝病之藥劑、抗病毒劑、用於治療血液疾病之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑及用於治療免疫缺乏病症之藥劑。

在本發明之一個實施例中，其他治療劑為貝伐單抗。

在一個實施例中，用式I化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑治療人類患者，其中該式I化合物係以可偵測地抑制PI3激酶活性之量存在。

式I化合物亦可用於治療以蛋白激酶(諸如PIM(基因Pim-1、Pim-2及Pim-3)(莫洛尼前病毒插入(Proviral Insertion, Moloney))所編碼之蛋白激酶)之過度表現為特徵的過度增殖性疾病，該等激酶牽涉淋巴瘤及實體腫瘤發展(Cuypers等人，(1984) Cell，第37(1)卷，第141-150頁；Selten等人，(1985) EMBO J.第4(7)卷，第1793-1798頁；van der Lugt等人，(1995) EMBO J.第14(11)卷，第2536-2544頁；Mikkers等人，(2002) Nature Genetics，第32(1)卷，第153-159頁；van Lohuizen等人，(1991) Cell，第65(5)卷，第737-752頁)。

可根據本發明方法治療之癌症包括(但不限於)：乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、睪丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、胃癌、

皮膚癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲狀腺癌、濾泡癌、未分化癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌及膽道癌、腎癌、骨髓病症、淋巴病症、毛細胞癌、頰腔咽癌(口腔癌)、唇癌、舌癌、口腔癌、咽癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦及中樞神經系統癌症、霍奇金氏病及白血病。

式I化合物可用於活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞、生物體或相關病理性病狀，諸如全身性及局部發炎、免疫發炎性疾病(諸如類風濕性關節炎)、免疫抑制、器官移植排斥反應、過敏症、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、皮炎、哮喘、全身性紅斑狼瘡、休格連氏症候群(Sjögren's Syndrome)、多發性硬化症、硬皮病/全身性硬化症、特發性血小板減少性紫癍(ITP)、抗嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)血管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、牛皮癬，及用於一般關節保護作用。

式I化合物可用於治療腦及中樞神經系統病狀，此需要越過血腦障壁輸送。某些式I化合物具有越過血腦障壁以遞送至腦之良好滲透性質。可用式I化合物有效治療之腦病症包括轉移性及原發性腦腫瘤，諸如神經膠母細胞瘤及黑素瘤。

式I化合物可藉由局部遞送至眼睛而用於治療眼部病症，諸如濕性及乾性年齡相關黃斑變性(Age-related

Macular Degeneration ; AMD)及視網膜水腫。某些式I化合物具有有利於遞送至眼睛並吸收至眼睛中的性質。某些式I化合物在與蘭尼單抗(LUCENTIS®, Genentech, Inc.)及貝伐單抗(AVASTIN®, Genentech, Inc.)組合治療濕性AMD時可增強功效並延長反應持續時間。

本發明之另一態樣提供本發明化合物，其係用於治療罹患本文所述之疾病或病狀之哺乳動物(例如人類)之該疾病或病狀。亦提供本發明化合物之用途，其係用於製備用以治療罹患本文所述之疾病及病狀之溫血動物(諸如哺乳動物，例如人類)之該病症的藥物。

本發明之另一態樣為本發明化合物，其係用作治療活性物質。

本發明之另一態樣為本發明化合物用於治療癌症之用途。

本發明之另一態樣為本發明化合物用於製備用以治療癌症之藥物的用途。

本發明之另一態樣為本發明化合物，其係用於治療癌症。

在本發明之另一態樣中，癌症為乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、睪丸癌、生殖泌尿道癌、食道癌、喉癌、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、胃癌、皮膚癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺瘤、胰臟癌、腺癌、甲狀腺癌、濾泡癌、未分化性癌瘤、乳頭狀

癌、精原細胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌及膽道癌、腎癌；腎臟、胰臟、骨髓病症；淋巴瘤、毛細胞癌、頰腔癌、鼻咽癌、咽癌、唇癌、舌癌、口腔癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦癌及中樞神經系統癌症、霍奇金氏病或白血病。

在本發明之另一態樣中，癌症為腦癌。

醫藥調配物

為使用式I化合物對哺乳動物(包括人類)進行治療性治療(包括預防性治療)，通常根據標準醫藥實務調配成醫藥組合物。根據本發明之此態樣，提供一種包含本發明化合物與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑結合的醫藥組合物。

本發明之一個實施例包含一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑、助流劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明之一個實施例包含一種用於製造醫藥組合物之製程，該製程包含組合本發明化合物與醫藥學上可接受之載劑。

本發明之一個實施例包括如上文所述之醫藥組合物，該醫藥組合物進一步包含選自以下的其他治療劑：化學治療劑、消炎劑、免疫調節劑、神經營養因子、用於治療心血管疾病之藥劑、用於治療肝病之藥劑、抗病毒劑、用於治療血液病症之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑及用於治療免疫缺乏病症之藥劑。

典型調配物係藉由混合式I化合物與載劑、稀釋劑或賦

形劑而製備。適合載劑、稀釋劑及賦形劑為熟習此項技術者所熟知且包括諸如以下之物質：碳水化合物、蠟、水溶性及/或可膨脹聚合物、親水性或疏水性物質、明膠、油、溶劑、水及其類似物。所使用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將視施用本發明化合物之方式及目的而定。溶劑一般係基於熟習此項技術者認為投與哺乳動物安全(GRAS)之溶劑來選擇。一般而言，安全溶劑為無毒水性溶劑，諸如水及可溶於水或可與水混溶之其他無毒溶劑。適合水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等及其混合物。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、蔽光劑、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑及向藥物(亦即，本發明化合物或其醫藥組合物)提供精緻外觀或有助於製造醫藥產品(亦即，藥劑)的其他已知添加劑。

調配物可使用習知溶解及混合程序來製備。舉例而言，在一或多種上述賦形劑存在下，將塊狀藥物(亦即，本發明化合物或式I化合物之穩定形式(例如，與環糊精衍生物或其他已知複合劑之複合物))溶解於適合溶劑中。通常將本發明化合物調配成醫藥劑型以提供易於控制之藥物劑量且使患者能夠順應處方方案。

視投藥方法而定，醫藥組合物(或調配物)可以各種方式包裝。一般而言，供分配用之物品包括其中存放有呈適當形式之醫藥調配物的容器。適合容器為熟習此項技術者所

熟知，且包括諸如以下之材料：瓶子(塑膠及玻璃)、藥囊、安瓿、塑膠袋、金屬筒及其類似物。容器亦可包括防開啟總成以防止不慎接取封裝之內含物。此外，容器上附有描述容器內含物之標籤。該標籤亦可包括適當警告。

本發明化合物之醫藥調配物可針對各種投藥途徑及類型來製備。舉例而言，具有所要純度之式I化合物視情況可與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑或穩定劑混合(Remington's Pharmaceutical Sciences (1980)第16版，Osol, A.編)成凍乾調配物、研磨粉末或水溶液形式。調配可藉由在環境溫度下在適當pH值下以所要純度與生理上可接受之載劑(亦即，在所用劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合來進行。調配物之pH主要視化合物之特定用途及濃度而定，但可在約3至約8範圍內。存於乙酸鹽緩衝液(pH 5)中之調配物為一個適合實施例。

本文所用之本發明化合物較佳無菌。詳言之，用於活體內投藥之調配物必須無菌。該滅菌容易藉由無菌過濾膜過濾而實現。

化合物通常可以固體組合物、凍乾調配物或水溶液形式儲存。

包含式I化合物之本發明醫藥組合物將以符合良好醫學實務之方式(亦即量、濃度、時程、療程、媒劑及投藥途徑)來調配、給藥及投藥。在此背景下考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之起因、藥劑之遞送位點、投藥方法、投藥

時程及從醫者已知之其他因素。待投與之化合物之「治療有效量」將依據該等考慮因素決定，且為預防、改善或治療凝血因子介導之病症所必需之最低量。該量較佳低於對宿主有毒或致使宿主顯著更易出血之量。

作為一般性提議，每劑量非經腸投與之式I化合物之初始醫藥學有效量將在約0.01至100毫克/公斤範圍內，即約0.1至20毫克/公斤患者體重/天，所用化合物之典型初始範圍為0.3至15毫克/公斤/天。

可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑或穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒，且包括：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苄基銨；氯化六羥季銨；氯化苯甲煙銨、苄索氣銨；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單糖、雙糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖、麥芽糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。亦可將活性醫藥成分截

留於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備之微膠囊(例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中、截留於膠體藥物遞送系統(例如微脂粒、白蛋白微球體、微乳液、奈米顆粒及奈米膠囊)中、或截留於巨乳液中。該等技術揭示於 Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A.編(1980)中。

可製備式I化合物之持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有式I化合物之固體疏水性聚合物之半透性基質, 該等基質呈成形物品形式, 例如薄膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸交酯(US 3773919)、L-麩胺酸與 γ -L-麩胺酸乙酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物, 諸如 LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林構成之可注射微球體)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

調配物包括適用於本文所詳述之投藥途徑的調配物。調配物宜以單位劑型存在且可由製藥學技術中所熟知之任何方法製備。技術及調配物一般見於 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., Easton, PA)。該等方法包括使活性成分與構成一或多種輔助成分之載劑結合的步驟。一般而言, 調配物係藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻而緊密結合, 接著(必要時)使產物成形來製備。

適於經口投藥之式I化合物調配物可製備成各含有預定

量之式I化合物的個別單元，諸如丸劑、膠囊、扁囊劑或錠劑。

壓製錠劑可藉由在適合機器中壓製視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合之呈自由流動形式(諸如散劑或顆粒)的活性成分來製備。成形錠劑可藉由使經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀活性成分之混合物在適合機器中成形來製造。錠劑可視情況包覆包衣或刻痕，且視情況調配成可提供活性成分自其中之緩慢釋放或控制釋放。

可製備錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散性散劑或顆粒劑、乳液、硬膠囊或軟膠囊(例如明膠膠囊)、糖漿或酏劑以供經口使用。欲經口使用之式I化合物之調配物可根據此項技術中用於製造醫藥組合物之任何已知方法來製備，且該等組合物可含有一或多種藥劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供適口製劑。含有活性成分與適於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混雜的錠劑為可接受的。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經包衣或可由已知技術(包括微囊化)包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸附且藉此提供較長時段之持續作用。舉例而言，可採用延時物質，諸如單獨或與蠟一起之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

對於治療眼睛或其他外部組織(例如口腔及皮膚)而言，調配物可以例如活性成分含量為0.075%至20% w/w之局部軟膏或乳膏形式施用。當調配成軟膏時，活性成分可與石蠟或水可混溶性軟膏基質一起採用。或者，活性成分可與水包油乳膏基質一起調配成乳膏。

需要時，乳膏基質之水相可包括多元醇，亦即，具有兩個或兩個以上羥基之醇，諸如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(包括PEG400)及其混合物。局部調配物宜包括增強活性成分吸收或滲透穿過皮膚或其他受感染區域的化合物。該等皮膚滲透增強劑之實例包括二甲亞砷及相關類似物。

本發明乳液之油相可由已知成分以已知方式構成。雖然該相可僅包含一種乳化劑，但其宜包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油兩者的混合物。親水性乳化劑較佳與充當穩定劑之親脂性乳化劑一起包括在內。乳化劑與或不與穩定劑一起組成所謂乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起組成所謂乳化軟膏基質，該乳化軟膏基質形成乳膏調配物之油性分散相。適用於本發明調配物之乳化劑及乳液穩定劑包括Tween® 60、Span® 80、鯨蠟硬脂醇、苯甲醇、十四烷醇、單硬脂酸甘油酯及十二烷基硫酸鈉。

式I化合物之水性懸浮液含有與適於製造水性懸浮液之賦形劑混合的活性物質。該等賦形劑包括懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲纖維素、聚維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠

及阿拉伯膠；及分散劑或濕潤劑，諸如天然產生之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧基十六醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。該水性懸浮液亦可含有：一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

式I化合物之醫藥組合物可呈無菌可注射製劑形式，諸如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之彼等適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為含於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如1,3-丁二醇中之溶液；或製備為凍乾粉末。可採用之可接受媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，可能宜使用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯之任何無刺激性不揮發性油。此外，諸如油酸之脂肪酸同樣可用於製備可注射劑。

可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分的量將視所治療之宿主及特定投藥模式而變。舉例而言，意欲經口投與人類之延時釋放調配物可含有約1至1000 mg活性物質，與適當且合宜量(可在總組合物之約5%至約95%(重量：

重量)之間變化)的載劑物質混配。可製備投藥量易量測的醫藥組合物。舉例而言，意欲經靜脈內輸注之水溶液每毫升溶液可含有約3至500 μg 活性成分以便可以約30 mL/h之速率輸注適合體積。

適用於非經腸投與之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者之血液等張之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。

適合於局部投與眼部之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合載劑(尤其活性成分之水性溶劑)中。活性成分較佳以約0.5%至20% w/w、約0.5%至10% w/w或約1.5% w/w之濃度存在於該等調配物中。

適合於局部投與口中之調配物包括調味基質(通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠)中包含活性成分的口含劑；惰性基質(諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成分的片劑；及適合液體載劑中包含活性成分的嗽口劑。

經直腸投藥之調配物可以其中適合基質包含例如可可脂或水楊酸鹽之栓劑存在。

適合肺內或經鼻投與之調配物具有例如0.1至500微米範圍內之粒度(包括增量為微米(諸如0.5微米、1微米、30微米、35微米等)、在0.1微米至500微米之範圍內的粒度)，其係藉由經鼻孔快速吸入或藉由經口吸入以達到肺泡囊來投與。適合調配物包括活性成分之水性或油性溶液。適合於氣霧劑或乾粉投與之調配物可根據習知方法製備且可與

其他治療劑(諸如此前用於治療或預防如下所述病症之化合物)一起遞送。

適合於陰道投與之調配物可以陰道栓劑、棉球、乳膏、凝膠、糊狀物、發泡體或除活性成分外亦含有此項技術中已知之適當載劑的噴霧調配物形式呈現。

調配物可包裝於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需在使用前立即添加無菌液體載劑(例如注射用水)。即用注射溶液及懸浮液係由先前所述種類之無菌散劑、顆粒及錠劑製備。較佳單位劑量調配物為含有如上文所述之日劑量或單位日分次劑量或其適當分數之活性成分的彼等調配物。

本發明進一步提供包含至少一種如上文所定義之活性成分與其獸醫學載劑之獸醫學組合物。獸醫學載劑為適用於達成投與組合物之目的之物質且可為在其他方面呈惰性或獸醫學技術中可接受且與活性成分相容之固體、液體或氣體物質。此等獸醫學組合物可非經腸、經口或由任何其他所要途徑投與。

組合療法

式I化合物可單獨或與其他治療劑組合使用以治療本文所述之疾病或病症，諸如過度增殖性病變(例如癌症)。在某些實施例中，式I化合物與具有抗過度增殖性質或適用於治療過度增殖性病變(例如癌症)之第二化合物組合成醫藥組合調配物或組合療法給藥方案。醫藥組合調配物或給藥方案中之第二化合物較佳具有與式I化合物互補之活性

以使該等化合物不會對彼此造成不利影響。該等化合物宜以對預期目的有效之量組合存在。在一個實施例中，本發明組合物包含式I化合物與諸如本文所述之化學治療劑組合。

組合療法可以同時或依序方案投與。當依序投與時，可以兩次或兩次以上投藥來投與組合。該組合投藥包括使用各別調配物或單一醫藥調配物共投藥及以任一次序連續投藥，其中較佳地存在兩種(或所有)活性劑同時發揮其生物活性的時段。

上述共投與之藥劑中之任一者的適合劑量為目前所用之劑量且可因新鑑別之藥劑與其他化學治療劑或治療之組合作用(協同作用)而降低。

組合療法可提供「協同作用」且證明「協同性」，亦即，活性成分一起使用時所達成之效應大於獨立使用該等化合物所產生之效應的總和。當活性成分(1)共調配成組合之單位劑量調配物且同時投與或遞送；(2)以各別調配物形式交替或同時遞送；或(3)藉由某一其他方案遞送時，可獲得協同作用。當以交替療法遞送時，協同作用可在依序投與或遞送(例如藉由各別注射器之不同注射、各別丸劑或膠囊、或各別輸注)化合物時實現。一般而言，在交替療法期間，依序(亦即逐次)投與有效劑量之各活性成分，而在組合療法中，一起投與有效劑量之兩種或兩種以上活性成分。

在抗癌療法之一特定實施例中，式I化合物或其立體異

構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥，可與其他化學治療劑、激素或抗體藥劑(諸如本文所述之激素或抗體藥劑)組合，以及與手術療法及放射療法組合。根據本發明之組合療法因此包含投與至少一種式I化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥，及使用至少一種其他癌症治療方法。選擇式I化合物及其他醫藥學活性化學治療劑之量以及相對投藥時機以達成所要組合治療作用。

式I化合物之代謝物

本文所述之式I之活體內代謝產物亦在本發明之範疇內。該等產物可由例如所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺化、酯化、去酯化、酶促裂解及其類似過程產生。因此，本發明包括式I化合物之代謝物，包括由包含使本發明化合物與哺乳動物接觸足以產生其代謝產物之時段的製程所產生之化合物。

代謝產物通常藉由以下來鑑別：製備經同位素放射性標記(例如 ^{14}C 或 ^3H)之本發明化合物，以可偵測劑量(例如超過約0.5 mg/kg)非經腸投與動物(諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴或人類)，持續足以發生代謝之時間(通常約30秒至30小時)，及自尿、血液或其他生物樣品中分離其轉化產物。此等產物由於經標記而易於分離(其他產物係藉由使用能夠結合存活於代謝物中之抗原決定基之抗體而分離)。代謝物結構係以習知方式測定，例如MS、LC/MS或

NMR分析。一般而言，以與熟習此項技術者所熟知之習知藥物代謝研究相同的方式進行代謝物分析。代謝產物只要不是在活體內獲得即可用於診斷性分析，以便治療性地給予本發明化合物。

製品

在本發明之另一實施例中，提供含有可用於治療上述疾病及病症之物質的製品或「套組」。該套組包含含有式I化合物的容器。該套組可進一步包含處於該容器上或與該容器相關聯之標籤或藥品說明書。術語「藥品說明書」用於指通常包括在治療產品之商業包裝內的說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投藥、禁忌症及/或關於使用該等治療產品之警告的資訊。

本發明之一個實施例包含用於治療PI3K介導之病狀的套組，該套組包含本發明化合物及使用說明書。

適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡殼包裝等。容器可由多種材料形成，諸如玻璃或塑膠。該容器可裝盛有效治療該病狀之式I化合物或其調配物，且可具有無菌存取口(例如該容器可為靜脈內溶液袋，或具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。該組合物中至少一種活性劑為式I化合物。標籤或藥品說明書指示該組合物用於治療諸如癌症之所選病狀。此外，標籤或藥品說明書可指示待治療之患者為患有諸如過度增殖病症、神經退化、心臟肥大、疼痛、偏頭痛或神經外傷疾病或事件之病症之患者。在一實施例中，標籤或藥品說明書指示包含式I化合

物之組合物可用於治療由異常細胞生長所引起之病症。標籤或藥品說明書亦可指示組合物可用於治療其他病症。或者，或另外，製品可進一步包含含有醫藥學上可接受之緩衝液(諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液)的第二容器。其可進一步包括就商業及使用者觀點而言所需之其他物質，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

套組可進一步包含關於投與式I化合物及第二醫藥調配物(若存在)之說明書。舉例而言，若套組包含含有式I化合物之第一組合物，及第二醫藥調配物，則套組可進一步包含關於向有需要之患者同時、依序或分別投與第一及第二醫藥組合物的說明書。

在另一實施例中，套組適於遞送式I化合物之固體口服形式，諸如錠劑或膠囊。該套組較佳包括許多單位劑量。該等套組可包括具有以其預期使用次序而確定之劑量的卡片。該套組之一個實例為「泡殼包裝」。泡殼包裝在封裝工業中已熟知且廣泛用於封裝醫藥單位劑型。必要時，可提供記憶輔助工具，例如呈數字、字母或其他標記形式或指示可投與劑量之治療時程中之天數的日曆插頁。

根據一實施例，套組可包含(a)其中含有式I化合物之第一容器；及視情況存在之(b)其中含有第二醫藥調配物之第二容器，其中第二醫藥調配物包含具有抗過度增殖活性之第二化合物。或者或另外，該套組可進一步包含含有醫藥學上可接受之緩衝液(諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽

緩衝生理食鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液)的第三容器。其可另外包括就商業及使用者觀點而言所需之其他物質，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

在套組包含式I組合物及第二治療劑之某些其他實施例中，套組可包含用於容納各別組合物之容器，諸如分隔瓶(divided bottle)或分隔箔包裝(divided foil packet)，然而，各別組合物亦可含於單一未分隔容器中。套組通常包含投與各別組分之說明書。當各別組分較佳於不同劑型中投與(例如經口及非經腸)時、以不同給藥時間間隔投與時或當處方醫師需要滴定組合之個別組分時，該套組形式尤其有利。

式I化合物之製備

式I之三環化合物可藉由合成途徑(包括類似於化學技術中所熟知的方法)來合成，尤其是根據本文所含之描述。起始物質一般可獲自諸如Aldrich Chemicals(Milwaukee, WI)之商業來源，或使用熟習此項技術者所熟知之方法容易地製備(例如藉由Louis F. Fieser及Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, 第1-23卷, Wiley, N.Y. (1967-2006編), 或*Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. 編, Springer-Verlag, Berlin(包括增刊(亦可經由Beilstein線上資料庫獲得))中一般描述之方法製備)。

在某些實施例中，式I化合物可使用用於製備嘌呤化合物(Hammarstrom等人, (2007) *Tetrahedron Lett.* 48(16): 2823-2827; Cerna等人, (2006) *Organic Letters* 8(23):5389-

5392 ; Chang 等人 , (2006) J. Med. Chem. 49(10):2861-2867 ; Yang 等人 , (2005) J. Comb. Chem. 7:474-482 ; Liu 等人 , (2005) J. Comb. Chem. 7:627-636 ; Hocek 等人 , (2004) Synthesis 17:2869-2876 ; Hammarstrom 等人 , (2003) Tetrahedron Lett. 44:8361-8363 ; Hammarstrom 等人 , (2002) Tetrahedron Lett. 43:8071-8073 ; Booth 等人 , (1987) J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chem. 7:1521-1526 ; Booth 等人 , (1981) J. Chem. Soc., Chemical Communications 15:788-789 ; Yoneda 等人 , (1976) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chem. 14:1547-1550 ; Taylor 等人 , (1971) J. Org. Chem. 36(21):3211-3217 ; Lister, J. H.; Fenn, M. D. The Purines, 增刊 1, John Wiley & Sons, 1996 , 第 54 卷 ; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Weissberger, A. 編 ; Taylor E. C., Wiley Interscience, 1971 , 第 24 卷 ; Legraverend, M.; Grierson, D. S. (2006) Bioorg. Med. Chem. 14:3987-4006 ; Hocek, M. (2003) Eur. J. Org. Chem. 245-254 ; US 7122665 ; US 6743919 ; US 5332744 ; US 4728644 ; US 3016378 ; US 2008/0058297 ; US 2003/0139427 ; WO 2008/043031)及其他雜環之熟知程序容易地製備 , 該等程序描述於以下文獻中 : Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Katritzky及Rees, Elsevier編 , 1997, 例如第3卷 ; Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985) ; Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958) ;

Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990)。

式I化合物可單獨製備或以包含至少2種化合物(例如5至1,000種化合物或10至100種化合物)之化合物庫製備。式I之化合物庫可藉由組合性「分配-混合(split and mix)」方法或藉由使用液相或固相化學反應之多重平行合成、藉由熟習此項技術者已知之程序來製備。因此，根據本發明之另一態樣，提供包含至少2種化合物或其醫藥學上可接受之鹽的化合物庫。

出於說明性目的，一般程序展示可應用於製備式I化合物以及關鍵中間物之一般方法。流程及實例部分含有個別反應步驟之更詳細描述。熟習此項技術者應瞭解，可使用其他合成途徑來合成本發明化合物。雖然在流程、一般程序及實例中描述某些起始物質及途徑，但可替換為其他相似起始物質及途徑以提供多種衍生物及/或反應條件。此外，由下文所述之方法所製備之許多化合物可根據本發明使用熟習此項技術者熟知之習知化學反應進一步修飾。

在製備式I化合物時，可能需要保護中間物之遠端官能基(例如一級胺或二級胺)。對該保護之需要將視遠端官能基之性質及製備方法之條件而變化。適合胺基保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧羰基(BOC)、苯甲氧羰基(CBz)及9-芴基亞甲氧基羰基(Fmoc)。熟習此項技術者容易確定該保護之需要。關於保護基及其用途之一般描述，參看T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 第三版, 1999。

分離方法

在本發明化合物之製備方法中，宜將反應產物彼此分離及/或與起始物質分離。藉由此項技術中常用之技術將各步驟或一系列步驟之所要產物分離及/或純化(下文中分離)至所要均勻度。該等分離通常涉及多相萃取、自溶劑或溶劑混合物中結晶、蒸餾、昇華或層析。層析可涉及許多方法，包括例如：逆相及正相；尺寸排除；離子交換；高壓、中壓及低壓液相層析方法及設備；小規模分析；模擬移動床(SMB)及製備型薄層層析或厚層層析；以及小規模薄層層析及急驟層析技術。

另一類分離方法涉及用經選擇可結合至所要產物、未反應之起始物質、反應副產物或其類似物或致使其可以其他方式分離之所選試劑處理混合物。該等試劑包括吸附劑或吸收劑，諸如活性碳、分子篩、離子交換介質或其類似物。或者，試劑可為酸(在鹼性物質之情況下)、鹼(在酸性物質之情況下)、結合試劑(諸如抗體、結合蛋白質)、選擇性螯合劑(諸如冠醚)、液體/液體離子萃取試劑(LIX)或其類似物。

適當分離方法之選擇視所涉及之材料的性質而定。舉例而言，沸點及分子量(蒸餾及昇華)、存在或不存在極性官能基(層析)、材料在酸性及鹼性介質中之穩定性(多相萃取)及其類似性質。熟習此項技術者將應用最可能達成所要分離的技術。

非對映異構體混合物可基於其物理化學差異、藉由熟習

此項技術者熟知之方法(諸如藉由層析法及/或分步結晶法)分離成其個別非對映異構體。對映異構體可如下分離：藉由使對映異構體混合物與適當光學活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或摩歇爾氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反應將其轉化為非對映異構體混合物，分離非對映異構體，且將個別非對映異構體轉化(例如水解)為相應的純對映異構體。一些本發明化合物亦可為滯轉異構體(例如經取代之聯芳基)且被視為本發明之一部分。對映異構體亦可藉由使用對掌性HPLC管柱來分離。

實質上不含其立體異構體之單一立體異構體(例如對映異構體)可藉由使用諸如以下之方法解析外消旋混合物來獲得：使用光學活性解析劑形成非對映異構體(Eliel, E.及 Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds,」 John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。本發明之對掌性化合物之外消旋混合物可藉由任何適合方法來分離及單離，包括：(1)用對掌性化合物形成離子性非對映異構體鹽，且藉由分步結晶或其他方法分離；(2)用對掌性衍生試劑形成非對映異構體化合物，分離非對映異構體，且轉化成純立體異構體；及(3)直接在對掌性條件下分離實質上純或增濃之立體異構體。參看：「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology」, Irving W. Wainer 編, Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

根據方法(1)，可藉由對映異構純對掌性鹼(諸如馬錢子

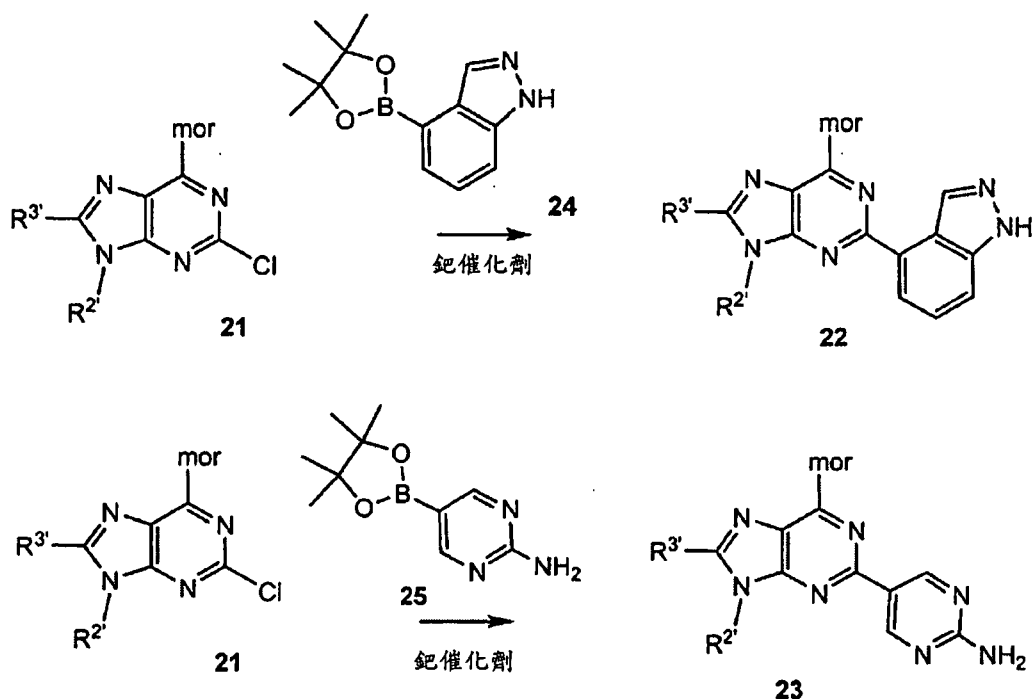
鹼、奎寧、麻黃素、番木鱈鹼、 α -甲基- β -苯乙胺(安非他命(amphetamine))及其類似物)與帶有酸官能基之不對稱化合物(諸如羧酸及磺酸)反應來形成非對映異構體鹽。可藉由分步結晶或離子層析來誘導非對映異構體鹽分離。為分離胺基化合物之光學異構體，添加諸如樟腦磺酸、酒石酸、杏仁酸或乳酸之對掌性羧酸或磺酸，可形成非對映異構體鹽。

或者，藉由方法(2)，使待解析之基質與對掌性化合物之一種對映異構體反應，形成非對映異構體對(E.及 Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., 1994, 第322頁)。非對映異構體化合物可藉由不對稱化合物與對映異構性純對掌性衍生試劑(諸如蓋基衍生物)反應，接著分離非對映異構體並水解以產生純對映異構體或增濃對映異構體而形成。測定光學純度之方法包括製造外消旋混合物之對掌性酯，諸如蓋基酯，例如在存在鹼的情況下，用(-)氯甲酸蓋酯，或摩歇爾酯、乙酸 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯酯(Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165)，且分析 ^1H NMR光譜中兩種滯轉異構型對映異構體或非對映異構體之存在。可藉由正相及逆相層析法按照分離滯轉異構茶基-異喹啉之方法(WO 1996/015111)來分離及單離滯轉異構化合物之穩定非對映異構體。藉由方法(3)，可藉由層析法，使用對掌性固定相，分離兩種對映異構體之外消旋混合物(「Chiral Liquid Chromatography」(1989) W. J. Lough 編，Chapman and

Hall, New York ; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378)。經增濃或純化之對映異構體可藉由用以區分具有不對稱碳原子之其他對掌性分子的方法(諸如旋光度及圓二色性)來區分。

一般製備程序

一般程序A 鈴木偶合(Suzuki Coupling)：



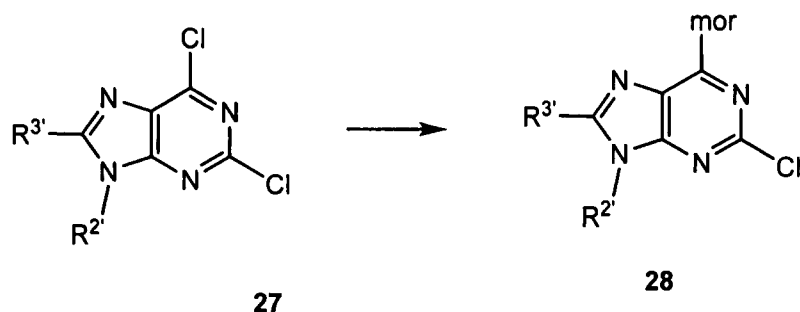
鈴木型偶合反應適用於在2-氯-嘧啶 21 之嘧啶環之2位連接單環雜芳基、稠合雙環雜環、稠合雙環雜芳基或苯基。舉例而言，可將 21 與1.5當量4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)1H-吡唑 24 組合，並溶解於約3當量碳酸鈉於水及約等體積之乙腈中之約1莫耳濃度溶液中。添加催化量或更多低價鈀試劑，諸如二氯化雙(三苯膦)鈀(II)。可使用多種酰胺或酰胺酯來替代所指示之吡唑酰胺酯。或者，亦可保護吡唑之氮，例如N經THP保護之化合物 41 。在有些情

況下，使用乙酸鉀替代碳酸鈉來調節水層之pH值。可在微波條件下優化及/或加速鈴木鈀偶合反應。反應物可在諸如 Biotage Optimizer(Biotage, Inc.)之微波反應器中、在壓力下、在約100°C至150°C下加熱約10分鐘至30分鐘。冷卻內含物，濃縮並用乙酸乙酯或另一有機溶劑萃取。蒸發有機層之後，可在二氧化矽上或藉由逆相HPLC純化鈴木偶合產物6,8,9-經取代之2-(1H-吡啶-4-基)-嘧啶22或6,8,9-經取代之2-(5-嘧啶-2-胺)-嘧啶23。取代基R^{2'}、R^{3'}可為所定義之R²、R³或其經保護形式或前驅物。

在用於形成化合物(包括例示性實施例22及23)之鈴木偶合步驟期間可使用多種鈀催化劑。鈴木偶合為鈀介導之芳基鹵化物(諸如21)與酮酸或酯(諸如4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶24或5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺25)之交叉偶合反應。鈴木偶合反應中可使用低價Pd(II)及Pd(0)催化劑，包括PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(t-Bu)₃、PdCl₂ dppf CH₂Cl₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)/PPh₃、Cl₂Pd[(Pet₃)₂]₂、Pd(DIPHOS)₂、Cl₂Pd(Bipy)、[PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)₂]₂、Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂、Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃、Pd₂(dba)/P(furyl)₃、Cl₂Pd[P(furyl)₃]₂、Cl₂Pd(PMePh₂)₂、Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂、Cl₂Pd[P(C₆F₆)₃]₂、Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂、Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂，以及密封催化劑Pd EnCat™ 30、Pd EnCat™ TPP30 及 Pd(II)EnCat™ BINAP30 (US 2004/0254066)。一種該鈴木鈀催化劑為[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物，表示為

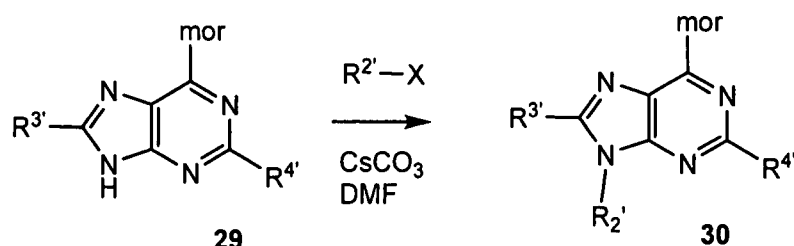
Pd(dppf)Cl₂。

一般程序 B C-6 氮取代



向諸如乙醇之溶劑中之2,6-二氯嘧啶中間物27中添加N-嗎啉基胺(mor, 1.1當量)及諸如三乙胺(NEt₃, 1.5當量)之非親核性鹼。或者,可使用乙腈作為溶劑,且可使用碳酸鉀作為鹼。在室溫下攪拌反應混合物約1小時或隔夜,真空移除揮發性物質且使殘餘物分配在DCM與鹽水之間。若混合物不溶,則可進行音波處理並藉由過濾收集固體產物。用硫酸鎂乾燥並蒸發溶劑或藉由濕磨,獲得經N'-(2-氯嘧啶-6-基)-胺取代之中間物28,其通常呈結晶固體狀。取代基R^{2'}及R^{3'}可為所定義之R²及R³或其經保護形式或前驅物。

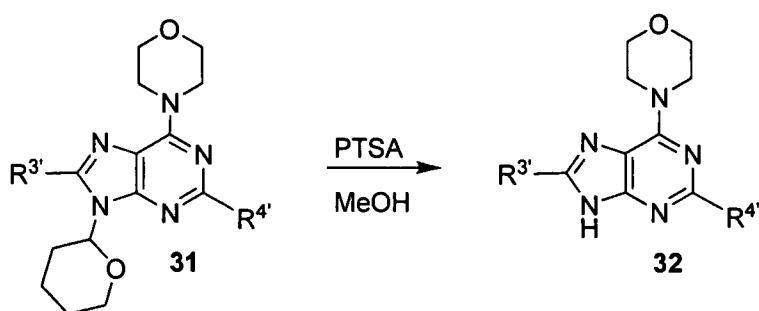
一般程序 C N-9 氮烷基化



將9-H嘧啶中間物29溶於DMF中,且向反應混合物中添加2當量碳酸鈉。將反應物加熱至50°C,此時向反應混合物中添加3當量烷基鹵化物R^{2'}-X。藉由TLC或LC/MS監測反應

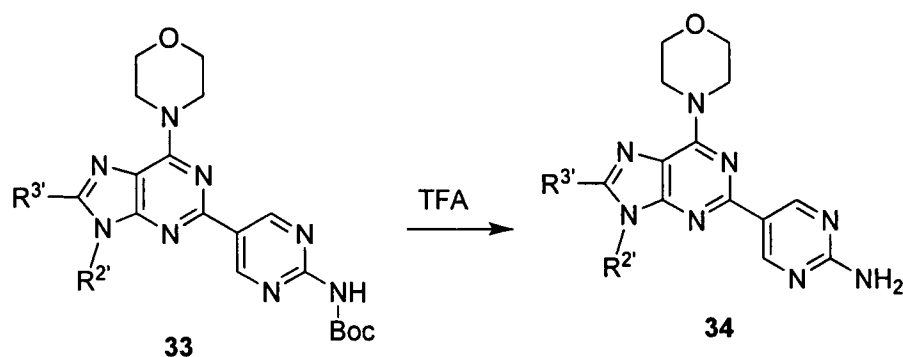
並攪拌直至完成，通常持續數小時。用 EtOAc 及水萃取反應混合物，並且乾燥有機層、過濾並濃縮，得到粗 9-烷基化嘌呤 **30**，直接用於下一步反應或藉由逆相 HPLC 加以純化。取代基 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 可為所定義之 R^2 、 R^3 及 R^4 或其經保護形式或前驅物。

一般程序 D：脫除 THP 保護基



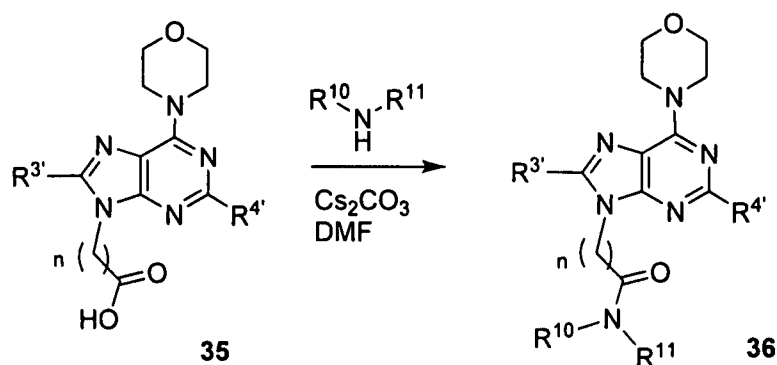
一般而言，可在甲醇溶液中用催化量之對甲苯磺酸 (PTSA) 處理經 N-9-四氫吡喃基取代之 **31**，並且加熱至約 50°C ，直至移除四氫吡喃 (THP) 基團，得到化合物 **32**。可藉由 LC-MS 或 TLC 監測反應。取代基 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 可為所定義之 R^3 及 R^4 或其經保護形式或前驅物。

一般程序 E：脫除 Boc 保護基



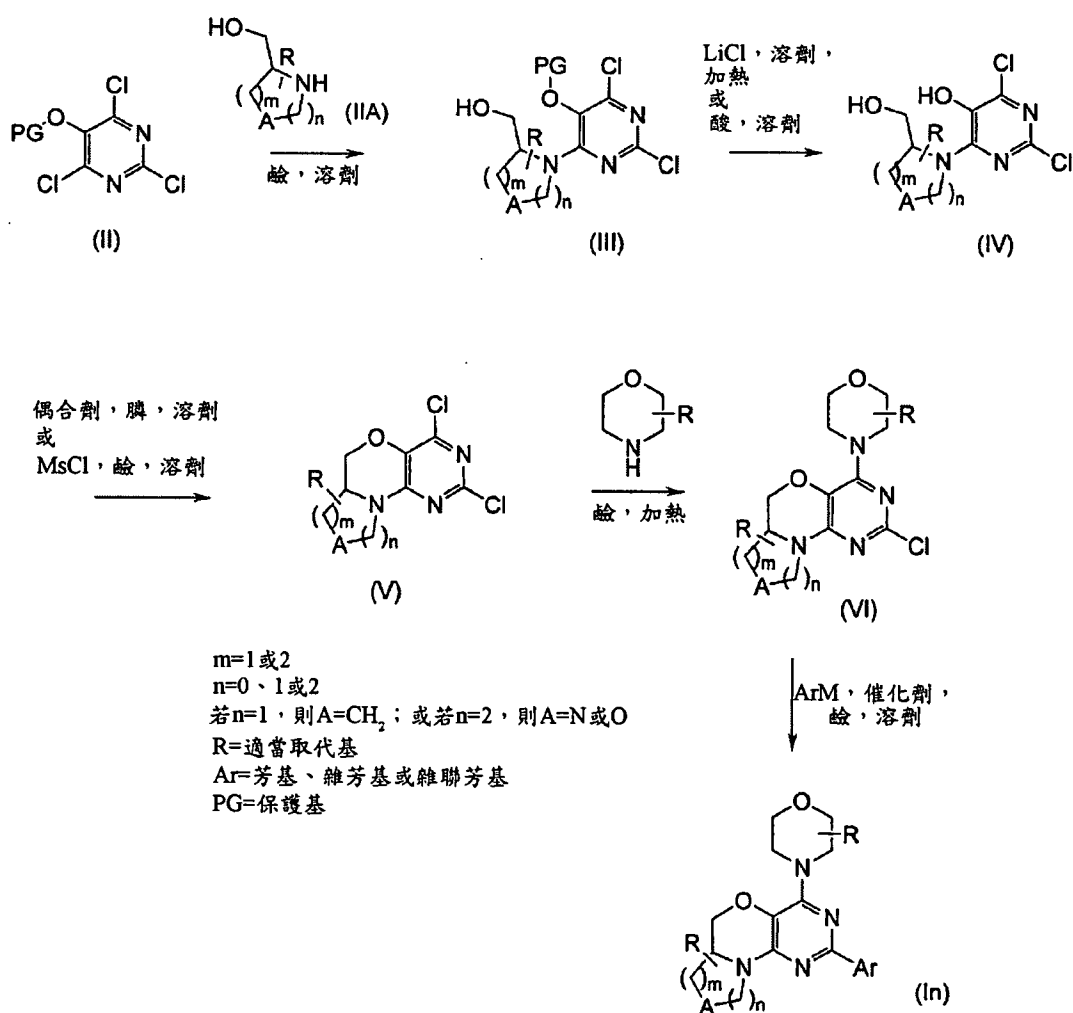
一般而言，用 TFA 或 4 N HCl 處理經 Boc 取代之 33 以移除第三丁氧基羰基，且藉由 LC-MS 監測反應完成情況。接著濃縮粗產物並藉由逆相 HPLC 加以純化，產生純固體狀產物 34。取代基 $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 可為所定義之 R^2 及 R^3 或其經保護形式或前驅物。

一般程序 F 醯胺偶合



用含於二甲基甲醯胺 (DMF) 中之 1.5 當量 HATU (六氟磷酸 2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲)、過量 (諸如 3 當量) 烷基胺 ($\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$) 及過量 (諸如 3 當量) 碳酸鈯處理 2,6,8 經取代之 9-烷基羧基嘧啶 35，其中 n 為 1 至 3。或者，可使用其他偶合試劑。攪拌反應物直至完成，並且用飽和碳酸氫鹽之乙酸乙酯溶液萃取。乾燥有機層，過濾並濃縮，產生醯化粗中間物，經由逆相 HPLC 加以純化，產生產物 36。取代基 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 可為所定義之 R^3 及 R^4 或其經保護形式或前驅物。

一般程序 G 合成嘧啶并噁嗪 (式 In)



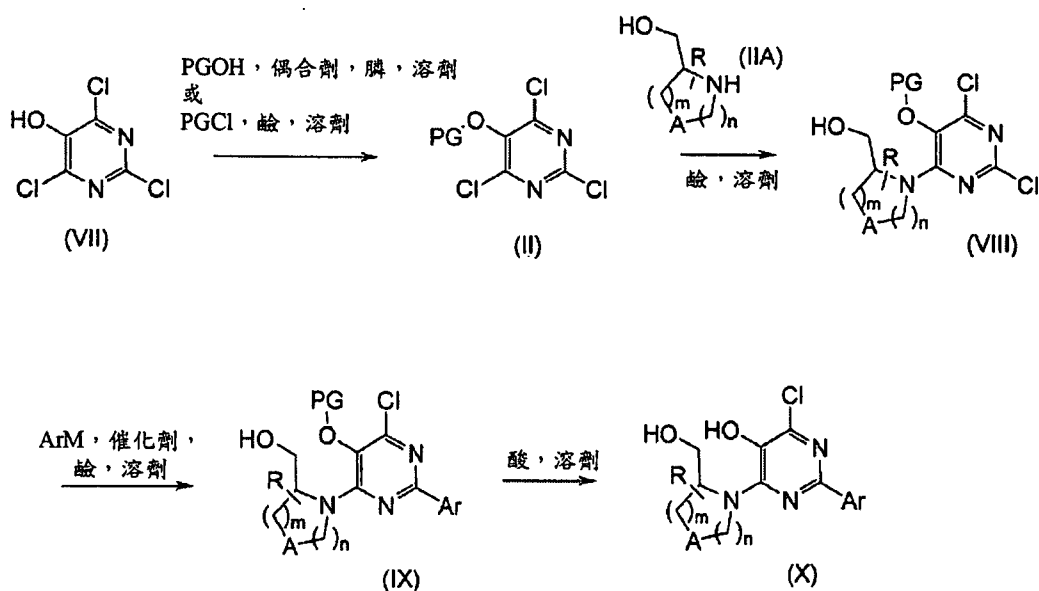
流程 1

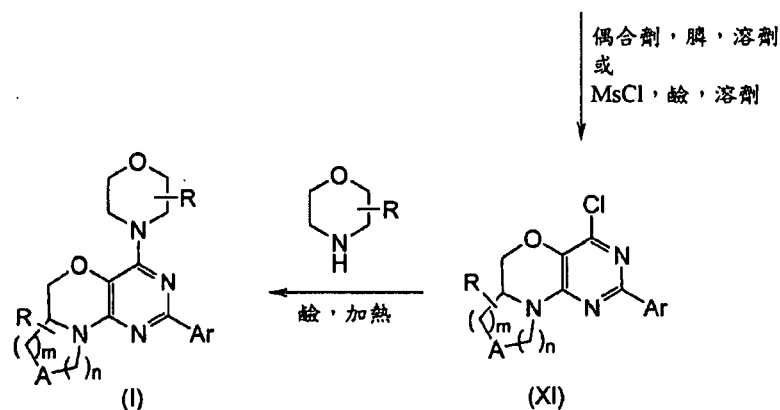
式(In)之嘧啶并噁嗪係根據以上流程1中之下述程序或藉由此項技術中已知的方法來製備。式(II)之經保護三氯嘧啶可使用文獻中所述之方法來製備。可在約環境溫度下，在諸如三乙胺之鹼存在下，在諸如乙醇之溶劑中，使三氯化物與式(IIA)之環胺反應，獲得式(III)之二氯化物。PG=Me時，可在諸如DMF之溶劑中，在微波照射下使用諸如LiCl之試劑脫除甲氧基嘧啶之保護基；或當PG=對甲氧基苯甲基時，可在諸如DCM之溶劑中用諸如TFA之酸進行處理，獲得式(IV)之酚。接著，可在諸如三苯膦之膦存在

下，在諸如 1,4-二噁烷之溶劑中由式 (IV) 之二醇與諸如 DIAD 之偶氮化合物形成式 (V) 之三環嘧啶并噁嗪。或者，可藉由以下步驟形成化合物 (V)：首先，將羥基轉化成適合離去基，接著藉由在諸如三乙胺之鹼存在下、在諸如 THF 之溶劑中與諸如甲烷磺醯氯之試劑反應促進分子內取代反應。式 (VI) 化合物可藉由化合物 (V) 與嗎啉衍生物 (併入適當取代基 R) 在高溫下、在諸如三乙胺之鹼存在下、在諸如乙醇之溶劑中反應來製備。n=2 時，A=O，嗎啉之加成以區位特異性方式發生；而 n=1 時，A=CH₂，此反應亦可形成不需要之區位異構體。可藉由式 (VI) 化合物與芳基或雜芳基金屬化反應物 (諸如雜芳基醯酸、醯酸酯或錫烷) 在高達 150°C 之溫度下，在諸如 Pd(PPh₃)₂Cl₂ 之過渡金屬催化劑及諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之溶劑中，在微波照射下反應來形成式 (I) 之嘧啶并噁嗪。

或者，可根據以下流程 2 來製備式 (In) 之嘧啶并噁嗪。可藉由在諸如 DIAD 之偶氮化合物存在下、在諸如三苯膦之膦存在下、在諸如 1,4-二噁烷之溶劑中使式 (VII) 化合物 (根據此項技術中所述之方法製備) 與諸如對甲氧基苯甲醇之醇反應來獲得式 (II) 之經保護三氣嘧啶。或者，可藉由在諸如三乙胺之鹼與諸如 N,N-二甲胺基吡啶之添加劑存在下，在諸如 DMF 之溶劑中用諸如第三丁基氯二苯基矽烷之矽烷基鹵化物處理化合物 (VII) 來形成化合物 (II)。可在環境溫度下，在諸如三乙胺之鹼存在下，在諸如乙醇之溶劑中使三氣嘧啶 (II) 與式 (IIA) 之環胺反應，獲得式 (VII) 之二

氯化物。可藉由在高達 150°C 之溫度下，在諸如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 之過渡金屬催化劑及諸如碳酸鈉水溶液之鹼存在下，在諸如乙腈之溶劑中，在微波照射下使式(VII)化合物與芳基或雜芳基金屬化反應物(諸如雜芳基酮酸、酮酸酯或錫烷)反應來製備式(IX)化合物。對於龐大保護基，例如 $\text{PG}=\text{對甲氧基苯}$ 或 $\text{PG}=\text{第三丁基二苯基矽烷}$ ，此取代可在區位特异性控制下發生，獲得式(IX)之2-芳基或2-雜芳基化合物。可藉由在環境溫度下，在諸如DCM之溶劑中，使用諸如TFA之酸脫除化合物(IX)之保護基來形成式(X)之酚。可使用流程1中就將式(IV)化合物轉化成式(V)化合物所述之方法將式(X)化合物轉化成式(XI)化合物。最後，可藉由在高達回流之溫度下、在諸如三乙胺之鹼存在下、在諸如乙醇之溶劑中與嗎啉(併入適當取代基R)反應而由式(XI)化合物之反應形成式(In)之嘓啶并嘓啶。





$m=1$ 或 2
 $n=0, 1$ 或 2
 若 $n=1$ ，則 $A=CH_2$ ；或若 $n=2$ ，則 $A=N$ 或 O
 R =適當取代基
 Ar =苯基或經取代之芳族環
 M =金屬
 PG =保護基

流程 2

實例

可容易改適實例中所述之化學反應以製備本發明之許多其他 PI3K 抑制劑，且用於製備本發明化合物之替代性方法被視為在本發明範疇內。舉例而言，可藉由熟習此項技術者顯而易知之修改成功地合成未例示之本發明化合物，例如藉由適當地保護反應性官能基、藉由利用此項技術中已知之除所述試劑以外之其他適合試劑及/或藉由對反應條件進行常規修改。或者，本文所揭示或此項技術中已知之其他反應將視為適用於製備其他本發明化合物。

除非另外說明，否則在下述實例中所有溫度均以攝氏度闡述。試劑係購自商業供應商，諸如 Sigma Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI 或 Maybridge，且除非另外說明，否則不經進一步純化即使用。一般在氮氣或氬氣之正壓下或使用乾燥管(除非另外陳述)在無水溶劑中進

行下述反應，且反應燒瓶通常裝有橡膠隔片用於經由注射器引入受質及試劑。玻璃器皿經烘箱乾燥及/或加熱乾燥。在具有矽膠管柱之 Biotage 系統(製造商：Dyax Corporation)上或在二氧化矽 SEP PAK® 濾筒(Waters)上進行管柱層析。在氘化 CDCl_3 、 d_6 -DMSO、 CH_3OD 或 d_6 -丙酮溶液(報導為 ppm)中，在 400 MHz 下獲得 ^1H NMR 譜，使用三氯甲烷作為參考標準(7.25 ppm)。當報導峰多重性時，使用以下縮寫：s(單峰)，d(雙峰)，t(三重峰)，m(多重峰)，br(寬峰)、dd(雙二重峰)、dt(雙三重峰)。偶合常數在提供時以赫茲(Hz)報導。

藉由以下例示性方法進行 HPLC：

(A) LCMS 短時間方法-10 min 運作

HPLC-Agilent 1200

移動相A	水+0.05% TFA
移動相B	乙腈+0.05% TFA
管柱	Agilent ZORBAX SD-C18，1.8 μm ，2.1*30 mm
管柱溫度	40°C
LC 梯度	3%至95% B，8.5 min；95%，2.5 min
LC 流速	400 $\mu\text{L}/\text{min}$
UV 波長	220 nm 及 254 nm

質譜-Agilent 四極 6140

電離	ESI+
掃描範圍	110-800 amu

(B) Waters Acquity/LCT 長時間方法-20 min 運作

Waters Acquity UPLC

移動相A	水+0.05% TFA
移動相B	乙腈+0.05% TFA
管柱	Acquity UPLC BEH C18，1.7 μm ，2.1*50 mm
管柱溫度	40°C

LC梯度 2%至98% B，17.0 min；98%，1.5 min
 LC流速 600 μ L/min
 UV波長 254 nm
 質譜-Waters LCT Premier XE
 電離 ESI+
 掃描範圍 100-800 amu

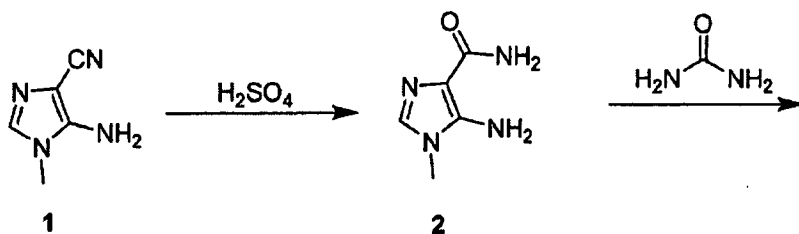
(C) LCMS 2.5 min對掌性方法

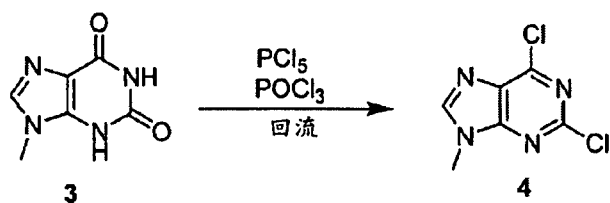
移動相A：CO₂
 移動相B：甲醇
 同溶劑條件：25% B
 流速：5 mL/min
 出口壓力：120巴
 溫度：40°C
 管柱：ChiralCel OJ(4.6×50 mm, 3 μ m)
 Uv：230 nm
 系統：Berger Analytical SFC/MS

對掌性純化：

條件A：
 移動相A：CO₂
 移動相B：甲醇
 同溶劑條件：25% B
 流速：60 mL/min
 出口壓力：100巴
 溫度：40°C
 管柱：ChiralCel OJ(21.2×250 mm, 5 μ m)
 Uv：230 nm
 系統：Berger MGII

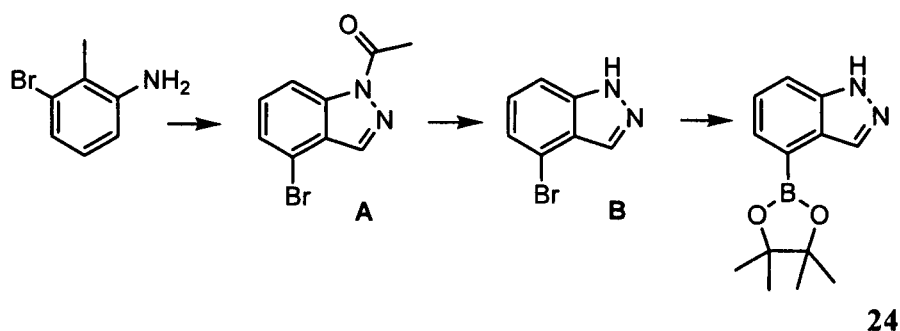
實例 1 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤4





在硫酸中使5-胺基-1-甲基-1H-咪唑-4-甲脞1之氰基水解成醯胺，獲得5-胺基-1-甲基-1H-咪唑-4-甲醯胺2，用脲將2環化成9-甲基-1H-嘓吟-2,6(3H,9H)-二酮3。將3氯化，產生2,6-二氯-9-甲基-9H-嘓吟4。

實例2 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶24(途徑1)



向3-溴-2-甲基苯胺(5.0 g, 26.9 mmol)之三氯甲烷(50 mL)溶液中添加乙酸鉀(1.05當量, 28.2 mmol, 2.77 g)。添加乙酸酐(2.0當量, 53.7 mmol, 5.07 mL)，同時在冰-水中冷卻。接著在室溫下攪拌混合物10分鐘，此時間之後形成白色凝膠狀固體。依序添加18-冠-6(0.2當量, 5.37 mmol, 1.42 g)及亞硝酸異戊酯(2.2當量, 59.1 mmol, 7.94 mL)，且在回流下加熱混合物18小時。使反應混合物冷卻，並分配在三氯甲烷(3×100 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)之間。用鹽水(100 mL)洗滌所合併之有機萃取物，分離並乾燥(MgSO₄)。在二氧化矽上蒸發粗產物且藉

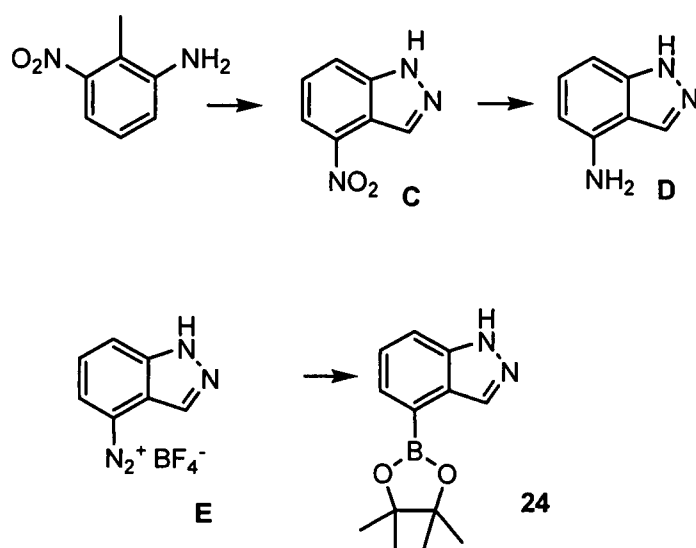
由層析、用20%至40% EtOAc-石油溶離加以純化，獲得橘色固體狀1-(4-溴-吡啶-1-基)-乙酮A(3.14 g, 49%)及淺橘色固體狀4-溴-1H-吡啶B(2.13 g, 40%)。A：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.80 (3H, s), 7.41 (1H, t, *J*=7.8Hz), 7.50 (1H, d, *J*=7.8Hz), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, d, *J*=7.8Hz)。B：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.25 (1H, t, *J*=7.3Hz), 7.33 (1H, d, *J*=7.3Hz), 7.46 (1H, d, *J*=7.3Hz), 8.11 (1H, s), 10.20 (1H, br s)。

向1-(4-溴-吡啶-1-基)-乙酮A(3.09 g, 12.9 mmol)之MeOH(50 mL)溶液中添加6 N HCl水溶液(30 mL)，且在室溫下攪拌混合物7小時。蒸發MeOH，並使混合物分配在EtOAc(2×50 mL)與水(50 mL)之間。用鹽水(50 mL)洗滌所合併之有機層，分離並乾燥(MgSO₄)。藉由在減壓下蒸發移除溶劑，獲得4-溴-1H-吡啶B(2.36 g, 93%)。

向4-溴-1H-吡啶B(500 mg, 2.54 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(1.5當量, 3.81 mmol)之DMSO(20 mL)溶液中添加乙酸鉀(3.0當量, 7.61 mmol, 747 mg; 在乾燥槍中乾燥)及PdCl₂(dppf)₂(3 mol%, 0.076 mmol, 62 mg)。用氫氣將混合物除氣，且在80°C下加熱40小時。使反應混合物冷卻並分配在水(50 mL)與乙醚(3×50 mL)之間。用鹽水(50 mL)洗滌所合併之有機層，分離並乾燥(MgSO₄)。藉由層析、用30%至40% EtOAc-汽油溶離來純化粗物質，獲得4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶24(369 mg, 60%)與吡啶(60 mg, 20%)之3:1不可分離混合物，該

混合物以黃色膠狀物分離，靜置後固化，獲得灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) 1.41 (12H, s), 7.40 (1H, dd, *J*=8.4Hz, 6.9Hz), 7.59 (1H, d, *J*=8.4Hz), 7.67 (1H, d, *J*=6.9Hz), 10.00 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 及吡啶：7.40 (1H, t), 7.18 (1H, t, *J*=7.9Hz), 7.50 (1H, d, *J*=9.1Hz), 7.77 (1H, d, *J*=7.9Hz), 8.09 (1H, s); 雜質 1.25。

實例 3 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 **24**(途徑 2)



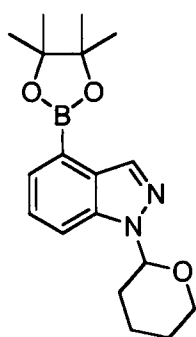
向 2-甲基-3-硝基苯胺 (2.27 g, 14.91 mmol) 之乙酸 (60 mL) 溶液中添加亞硝酸鈉 (1.13 g, 1.1 當量) 之水 (5 mL) 溶液。2 小時後，將深紅色溶液傾入冰/水中，且藉由過濾收集所得沈澱物，產生 4-硝基-1H-吡啶 C (1.98 g, 81%)。

在氫氣球下將 4-硝基-1H-吡啶 C (760 mg, 4.68 mmol)、鈹/木炭 (10%，催化劑) 及乙醇 (30 mL) 之混合物攪拌 4 小時。接著經由矽藻土過濾反應混合物，且真空移除溶劑，產生 1H-吡啶-4-基胺 D (631 mg, 100%)。

在低於 0°C 下將亞硝酸鈉 (337 mg, 4.89 mmol) 於水 (2 mL) 中之水溶液逐滴添加至 1H-吡啶-4-基胺 D (631 mg, 4.74 mmol) 於 6 M 鹽酸 (7.2 mL) 中之懸浮液中。攪拌 30 分鐘之後，向反應混合物中添加四氟硼酸鈉 (724 mg)。產生黏稠溶液，將其過濾並用水短暫洗滌，產生深紅色固體狀四氟硼酸 1H-吡啶-4-重氮鹽 E (218 mg, 20%)。

用氫氣吹掃無水甲醇 (4 mL) 5 分鐘。向其中添加四氟硼酸 1H-吡啶-4-重氮鹽 (218 mg, 0.94 mmol)、雙頻哪醇根基二硼 (239 mg, 1.0 當量) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 氯化鈮 (II) (20 mg)。攪拌反應混合物 5 小時，接著經由矽藻土過濾。使用急驟層析法純化殘餘物，產生 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 24 (117 mg)。

實例 4 1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 (途徑 A)



步驟 A：製備 4-氯-1H-吡啶：向具有攪拌棒之 250 ml 燒瓶中添加 2-甲基-3-氯苯胺 (8.4 ml, 9.95 g, 70.6 mmol)、乙酸鉀 (8.3 g, 84.7 mmol) 及三氯甲烷 (120 ml)。隨攪拌將此混合物冷卻至 0°C。經 2 分鐘向已冷卻之混合物中逐滴添加乙酸酐 (20.0 ml, 212 mmol)。使反應混合物升溫至 25°C

並攪拌1小時。此時將反應物加熱至60°C。添加亞硝酸異戊酯(18.9 ml, 141 mmol)並在60°C下攪拌反應物隔夜。完成後，添加水(75 ml)及THF(150 ml)並將反應物冷卻至0°C。添加LiOH(20.7 g, 494 mmol)並在0°C下攪拌反應物3小時。添加水(200 ml)，並用EtOAc(300 ml, 100 ml)萃取產物。合併有機層，用MgSO₄乾燥並真空濃縮，產生橘色固體狀4-氯-1*H*-吡啶(11.07 g, 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J*=1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8 Hz 1H), 7.31 (t, *J*=7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=7 Hz, 1 Hz 1H)。LCMS (ESI+) *m/e* 153 (M+1)。

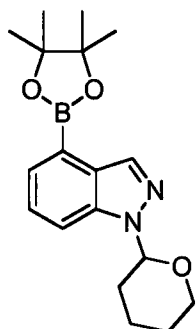
步驟B：製備4-氯-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡啶：向具有機械攪拌器之1 L燒瓶中添加4-氯-1*H*-吡啶(75.0 g, 0.492 mol)、對甲苯磺酸吡啶(1.24 g, 4.92 mmol)、CH₂Cl₂(500 ml)及3,4-二氫-2*H*-吡喃(98.6 ml, 1.08 mol)。隨攪拌將此混合物加熱至45°C維持16小時。分析反應混合物顯示產生產物之兩種異構體。將反應物冷卻至25°C並添加CH₂Cl₂(200 ml)。用水(300 ml)及飽和NaHCO₃(250 ml)洗滌溶液。用MgSO₄乾燥有機物，並濃縮至乾燥。藉由溶解於EtOAc/己烷(4:6, 1 L)中並添加SiO₂(1.2 L)來純化粗產物。過濾混合物並用EtOAc/己烷(4:6, 2 L)洗滌濾餅。真空濃縮有機物，產生橘色固體狀4-氯-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡啶(110.2 g, 95%)。異構體1：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J*=1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=9 Hz, 1 Hz 1H), 7.29 (dd, *J*=9 Hz, 8 Hz 1H), 7.15 (dd, *J*=8 Hz, 1 Hz

1H) 5.71 (dd, $J=9$ Hz, 3 Hz 1H) 4.02 (m, 1H) 3.55 (m, 1H) 2.51 (m, 1H) 2.02 (m, 2H) 1.55 (m, 3H) 。 LCMS (ESI+) m/e 237 (M+1) ; 異構體 2 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=9$ Hz, 1 Hz 1H), 7.20 (dd, $J=9$ Hz, 8 Hz 1H), 7.06 (dd, $J=8$ Hz, 1 Hz 1H) 5.69 (dd, $J=9$ Hz, 3 Hz 1H) 4.15 (m, 1H) 3.80 (m, 1H) 2.22 (m, 2H) 2.05 (m, 1H) 1.75 (m, 3H) 。 LCMS (ESI+) m/e 237 (M+1) 。

步驟 C : 製備 1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-吡啶 : 向具有攪拌棒之 500 ml 燒瓶中添加 4-氯-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1*H*-吡啶 (10.0 g, 42.2 mmol) 、 DMSO (176 ml) 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6.2 g, 8.86 mmol) 、 三環己基膦 (0.47 g, 1.69 mmol) 、 雙(頻哪醇根基)二硼 (16.1 g, 63.4 mmol) 及 乙酸鉀 (12.4 g, 0.127 mol) 。 隨攪拌將混合物加熱至 130°C 維持 16 小時。將反應物冷卻至 25°C, 並添加 EtOAc (600 ml), 並且用水 (2×250 ml) 洗滌。用 MgSO_4 乾燥有機物, 且真空濃縮至乾燥。藉由 SiO_2 柱塞 (120 g), 用 10% EtOAc/己烷 (1 L) 及 30% EtOAc/己烷 (1 L) 溶離來純化粗產物。真空濃縮濾液, 獲得 13.9 g (100%) 1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-吡啶 (溶於乙酸乙酯中之 20% (wt/wt) 溶液) 。 ^1H NMR 顯示存在約 20% (wt/wt) 雙(頻哪醇根基)二硼。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=14$ Hz, 2 Hz 1H), 7.60 (dd, $J=7$ Hz, 1 Hz 1H), 7.31 (dd, $J=8$ Hz, 7 Hz 1H) 5.65 (dd, $J=9$ Hz, 3 Hz 1H) 4.05 (m, 1H) 3.75 (m,

1H) 2.59 (m, 1H) 2.15 (m, 1H) 2.05 (m, 1H) 1.75 (m, 3H)
1.34 (s, 12H)。LCMS (ESI+) m/e 245 (M+1)。

實例 5 1-(四氫-2*H*-呋喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-
二氧硼啶-2-基)-1*H*-吲唑(途徑 B)



步驟 A：製備 4-硝基-1*H*-吲唑：將 2-甲基-3-硝基苯胺
(200 g, 1.315 mol)、乙酸(8000 ml)之混合物冷卻至 15°C 至
20°C，並且經 30 分鐘緩慢添加亞硝酸鈉(90.6 g, 1.315
mol)於水(200 ml)中之溶液。添加之後，使反應溫度增至
25°C 至 30°C，並且在此溫度下攪拌反應物 2 小時至 3 小時。
藉由 TLC 監測反應進展，且在反應完成後過濾產物，且用
乙酸(1000 ml)洗滌殘餘物。在低於 80°C 下在真空(550 mm
Hg)下蒸餾乙酸並添加水(8000 ml)，冷卻至 25°C 至 30°C 且
攪拌 30 分鐘。過濾漿液並用水(1000 ml)洗滌。在 70°C 至
80°C 下在加熱下乾燥粗產物 2 小時，接著溶於 5% 乙酸乙酯/
正己烷(100:2000 ml)溶液中並在環境溫度下攪拌 1 至 1.5 小
時。過濾懸浮液並用 5% 乙酸乙酯/正己烷混合物(25:475
ml)洗滌。在低於 80°C 下，在真空下乾燥所獲得之產物 10
至 12 小時，獲得棕色固體狀 4-硝基-1*H*-吲唑(150 g，
70%)：mp: 200-203°C；¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 13.4

(br, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2-7.95 (dd, 2H), 7.4 (m, 1H)。ESMS m/z 164 (M+1)。純度：95% (HPLC)。

步驟B：製備4-胺基-1*H*-吡啶：在環境溫度下將4-硝基-1*H*-吡啶 (200 g, 1.22 mol) 及 10% 鈀 / 碳 (20.0 g) 於 EtOH (3000 ml) 中之混合物氫化 (反應為放熱反應，且溫度增至 50°C)。反應完成之後，藉由過濾移除催化劑。在低於 80°C 下，在真空下蒸發溶劑並冷卻至室溫，且向殘餘物中添加正己烷 (1000 ml) 並攪拌 30 分鐘。過濾分離之固體並用正己烷 (200 ml) 洗滌。在 70°C 至 80°C 下，在真空下乾燥產物 10 至 12 小時，獲得棕色固體狀 4-胺基-1*H*-吡啶 (114 g, 70%)，m.p.: 136°C 至 143°C。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 12 (br, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.1-7.0 (dd, 2H), 6.5 (d, 1H), 3.9 (m, 2H)。ESMS m/z 134 (M+1)。純度：90% 至 95% (HPLC)。

步驟C：製備4-碘-1*H*-吡啶：將4-胺基-1*H*-吡啶 (50.0 g, 0.375 mol) 於水 (100 ml) 及濃鹽酸 (182 ml) 中之混合物冷卻至 -10°C。在 -10°C 下，在約 30 至 60 分鐘內向此混合物中逐滴添加亞硝酸鈉 (51.7 g, 0.75 mol) 於水 (75 ml) 中之溶液 (在添加期間，觀察到起泡沫)。在另一燒瓶中，在室溫下製備碘化鉀 (311 g, 1.87 mol) 於水 (3000 ml) 中之混合物，且在 30°C 至 40°C 下，在約 30 至 40 分鐘內向此混合物中添加上述經冷卻之重氮鹽。反應物在 30°C 下維持 1 小時，且在反應完成後，添加乙酸乙酯 (500 ml) 並經由矽藻土過濾反應混合物。分離各層並用乙酸乙酯 (2×500 ml) 萃取水層。

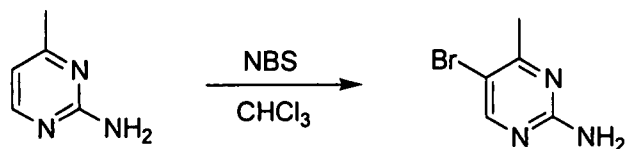
用 5% 海波溶液 (hypo solution) (2×500 ml)、鹽水 (500 ml) 洗滌所合併之有機層，乾燥 (Na₂SO₄) 並濃縮。藉由層析 (矽膠、己烷、15% 至 20% 乙酸乙酯/己烷) 純化粗產物，獲得橘色固體狀 4-碘-1*H*-吡啶 (23.0 g, 25%)。mp: 151°C 至 177°C: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 12.4 (br, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (dd, 2H), 7.1 (d, 1H)。ESMS m/z 245 (M+1)。純度: 95% 至 98% (HPLC)。

步驟 D: 製備 4-碘-1-(2-四氫吡喃基)吡啶: 4-氨基-1*H*-吡啶 (250.0 g, 1.024 mol)、3,4-二氫-2*H*-吡喃 (126.0 g, 1.5 mol) 及 PPTS (2.57 g, 0.01 mol) 於 CH₂Cl₂ (1250 ml) 中之混合物加熱至 50°C 維持 2 小時。反應物冷卻至室溫並傾入水 (625 ml) 中，分離各層，且用 CH₂Cl₂ (250 ml) 萃取水層。用水 (625 mL) 洗滌所合併之有機層，乾燥 (Na₂SO₄) 並濃縮。藉由層析 (矽膠、己烷、5% 至 10% 乙酸乙酯/己烷) 純化粗殘餘物，獲得油狀 4-碘-1-(2-四氫吡喃基)吡啶 (807.0 g, 60%)。 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.5 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.7 (dd, 1H), 4.2-3.8 (dd, 1H), 2.2-2.0 (m, 4H) 2.0-1.8 (m, 4H)。ESMS m/z 329 (M+1)。

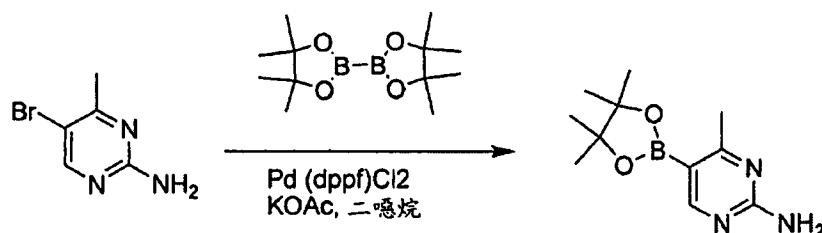
步驟 E: 製備 1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-吡啶: 4-碘-1-(2-四氫吡喃基)吡啶 (100 g, 0.304 mol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (96.4 g, 0.381 mol)、PdCl₂(dppf) (8.91 g, 0.012 mol) 及乙酸鉀 (85.97 g, 0.905 mol) 於 DMSO (500 ml) 中之混合物加熱至 80°C 維持 2 至

3小時。在完成之後，將反應物冷卻至室溫並添加水(1500 mL)。在乙酸乙酯(3×200 ml)中萃取反應物質，且蒸發所合併之有機層，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由管柱層析法(矽膠、己烷、5%至10%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，獲得棕色黏油狀1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶(70.0 g, 70%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.5 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.7 (dd, 1H), 4.2-3.8 (dd, 1H), 2.2-2.0 (m, 4H) 2.0-1.8 (m, 4H) 1.4-1.2 (s, 12H)。ESMS m/z 329 ($M+1$)。

實例 6 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼啶-2-基))嘓啶-2-基胺



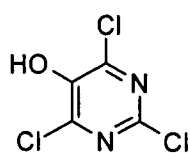
向4-甲基嘓啶-2-基胺(8.0 g, 0.073 mol)之三氯甲烷(320 mL)溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(13.7 g, 0.077 mol)。在黑暗中攪拌反應混合物18小時。LC/MS指示反應完成。用DCM稀釋混合物，接著用1 N NaOH水溶液及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮，產生5-溴-4-甲基嘓啶-2-基胺(12 g, 產率：86%)。



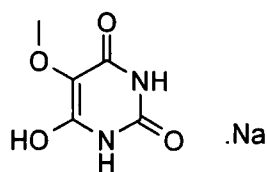
在氮氣下將5-溴-4-甲基嘓啶-2-基胺(5.0 g, 26 mmol)、

乙酸鉀 (7.83 g, 79.8 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,3,2-二氧硼啉 (7.43 g, 29.2 mmol) 於二噁烷 (140 mL) 中之混合物攪拌 20 分鐘。向反應混合物中添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵氯化鈮(II)二氯甲烷加合物 (1.08 g, 1.33 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至 115°C 維持 18 小時。完成後，冷卻混合物並添加 EtOAc。所得混合物用音波處理並過濾。再使用 EtOAc 洗滌固體。用水洗滌所合併之有機萃取物，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。藉由層析，用 20% 至 100% EtOAc/己烷溶離來純化粗產物，產生 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼啉-2-基))嘧啶-2-基胺 (4.5 g, 產率：74%)。¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 6.86 (br s, 2H), 2.35 (s, 3 H), 1.25 (s, 12 H)。MS (ESI) m/e (M+H⁺) 236.15, 154.07。

實例 7 2,4,6-三氯-5-羥基-嘧啶



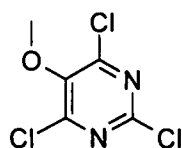
步驟 1：6-羥基-5-甲氧基-1H-嘧啶-2,4-二酮鈉鹽



在氮氣氛圍下，在 40°C 下向乙醇(經 4 Å 分子篩乾燥，50 mL)中逐份添加金屬鈉 (1.15 g, 0.05 mol) 並攪拌混合物直至形成溶液。添加脲 (3.0 g, 0.05 mol) 並在 100°C 下加熱混

合物 15 分鐘，直至達到完全溶解。將反應混合物稍加冷卻，並添加丙二酸甲氧甲酯(8.1 g, 0.05 mol)，幾乎立即形成粉紅色/白色沈澱物。再添加無水乙醇(10 mL)以維持混合物可攪拌。在 100°C(回流)下加熱所得懸浮液 4 小時。真空濃縮反應混合物，且在高真空下乾燥殘餘物，獲得粉紅色/白色固體狀 6-羥基-5-甲氧基-1H-嘓啶-2,4-二酮鈉鹽，其不經分析或純化即用於隨後步驟中。

步驟 2：2,4,6-三氯-5-甲氧基-嘓啶

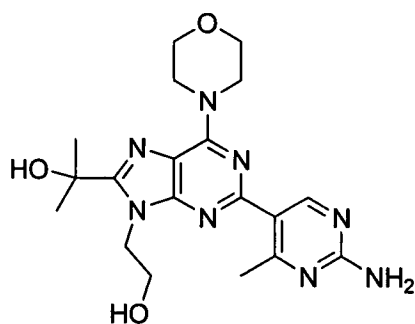


將 6-羥基-5-甲氧基-1H-嘓啶-2,4-二酮鈉鹽(21 mmol)懸浮於氧氯化磷(20 mL)中，且將混合物分在兩個 20 mL 微波反應小瓶中。使用微波照射在 130°C 至 140°C 下(約 10 至 12 巴)加熱反應混合物 30 分鐘(壓力顯著增加)。小心地合併經冷卻之反應混合物，並傾入溫(約 40°C)水中，且用乙酸乙酯萃取所得混合物兩次，乾燥(Na_2SO_4)所合併之有機萃取物，過濾並真空濃縮，獲得黃色/棕色結晶固體狀 2,4,6-三氯-5-甲氧基-嘓啶(3.75 g, 84%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 3.98 (3H, s)。

步驟 3：在氮氣氛圍下，將 2,4,6-三氯-5-甲氧基-嘓啶(4.0 g, 18.7 mmol)之 DCM(200 mL)溶液冷卻至 0°C，並用三溴化硼(純，6.6 mL, 65 mmol)逐滴處理。在室溫下攪拌 18 小時之後，LCMS 分析指示完全反應。冷卻反應混合物

並用甲醇(25 mL)小心地稀釋，並且用水(200 mL)稀釋反應混合物。用DCM洗滌水層並乾燥(Na_2SO_4)所合併之有機萃取物，過濾並真空濃縮，獲得淺褐色固體狀2,4,6-三氯-5-羥基-嘓啶(2.55 g, 71%)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 149.23 (C), 145.25 (C), 145.08 (C)。LCMS: $R_T=2.65/2.77$ [M-H] $^-$ =197/199。

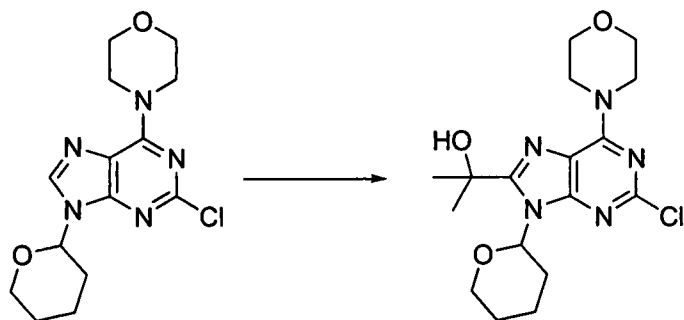
實例 102 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁呤-2-基)-4-甲基嘓啶-2-胺 **102**



在 110°C 下加熱2-(2-(2-胺基-4-甲基嘓啶-5-基)-9-(2-羥基乙基)-6-(N-嗎啶基)-9H-噁呤-8-基)丙-2-醇(550 mg, 1.3 mmol)及TFA(0.36 mL, 4.7 mmol)於甲苯(9 mL)中之混合物並攪拌4小時。將反應混合物冷卻至室溫並真空濃縮。分析型LC-MS指示轉化為環狀產物以及消除副產物2-(2-(2-胺基-4-甲基嘓啶-5-基)-6-(N-嗎啶基)-8-(丙-1-烯-2-基)-9H-噁呤-9-基)乙醇。將粗殘餘物溶解於DMF(1 mL)中並藉由製備型逆相HPLC加以純化。此製程獲得302 mg(57%產率)**102**。MS (ESI $^+$): m/z 397.4 (M+H $^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 3.74 (s, 5H), 2.63 (s, 4H), 1.58 (s, 7H)。

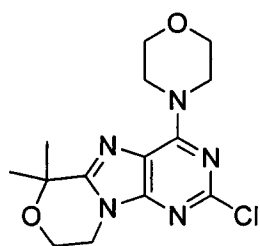
實例 103 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺 103

步驟 1：2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘧啶-8-基)丙-2-醇



在 THF(400 mL) 中將 4-(2-氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘧啶-6-基)嗎啉 (20.0 g, 0.062 mol) 冷卻至 -42°C 。經 10 分鐘逐份添加正丁基鋰溶液 (2.5 M, 於己烷中, 48 mL, 0.12 mol)。混合物逐漸變成黃色。接著在 -42°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘, 接著立刻添加無水丙酮 (10 mL, 0.1 mol)。所得反應混合物經 2 小時之時段緩慢升溫至 0°C 。隨後用水淬滅混合物, 用 EtOAc 萃取並經 MgSO_4 乾燥。過濾漿液並真空濃縮, 獲得黃色固體狀 2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘧啶-8-基)丙-2-醇 (23 g, 98%)。MS (ESI⁺): m/z 382.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘧啶-8-基)丙-2-醇。

步驟 2：2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶



使 2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-噻吩-8-基)丙-2-醇 (23 g, 0.06 mol) 懸浮於 MeOH (270 mL) 中並添加催化量之單水合對甲苯磺酸 (1.22 g, 7.1 mmol)。將反應混合物加熱至 50°C 並攪拌 16 小時。溶液隨延長加熱而變得均質。LC-MS 指示完全轉化成 THP 保護基脫除之產物。濃縮反應混合物以完全移除 MeOH，且隨後用水及 EtOAc 稀釋所得固體。分配各相並用 EtOAc 萃取水溶液 3 次，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。用含於 DMF (200 mL) 中之 1,2-二溴乙烷 (8.7 mL, 100 mmol) 及碳酸鈉 (41.0 g, 126 mmol) 處理粗 2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-噻吩-8-基)丙-2-醇 (約 15.0 g, 50.4 mmol)。在 90°C 下加熱反應混合物 1.5 小時。LC-MS 指示完全轉化成環狀產物，其中存在約 10% E2 消除產物。將反應混合物冷卻至室溫並傾入含有 1 N HCl 及 EtOAc (50:50) 之分液漏斗中。用 EtOAc 萃取水層若干次，並用水洗滌所合併之有機部分一次。隨後經 MgSO₄ 乾燥，接著過濾並濃縮，產生油性粗殘餘物。將此物質裝載於 300-g ISCO 管柱上並藉由緩慢梯度急驟管柱層析法 (15% 至 30% EtOAc/庚烷) 加以純化。濃縮含有所要產物之溶離份並在高真空壓力下完全乾燥隔夜，獲得 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-[1,4]噁嗪并 [3,4-e] 噻吩 (14.3 g, 88% 產率)。MS (ESI⁺): m/z 324.2 (M+H⁺)。¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 4.07 (m, 8H), 3.72 (m, 4H), 1.57 (s, 6H)。

步驟3：向含於1,2-二甲氧基乙烷(5.1 mL)中之2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(180 mg, 0.56 mmol)中添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺**25**(180 mg, 0.83 mmol)及1.0 M碳酸鈹水溶液(1.7 mL)。將反應混合物除氣5分鐘並在氮氣氛圍下再循環。隨後，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵氯化鈹(II)(54 mg, 0.067 mmol)，且將混合物除氣並再次再循環。接著使反應小瓶在140°C下經受微波照射20分鐘。過濾反應期間所形成之固體沈澱物並用過量水沖洗。將沈澱物溶解於DCM中，並藉由FCC(40 g, 0.5%至4% MeOH/DCM, 緩慢梯度)加以純化，分離褐色粉末狀**103**(56 mg, 27%產率)。MS (ESI+): m/z 383.1 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 4.13 (m, 4H), 3.79-3.68 (m, 4H), 2.50 (s, 6H)。

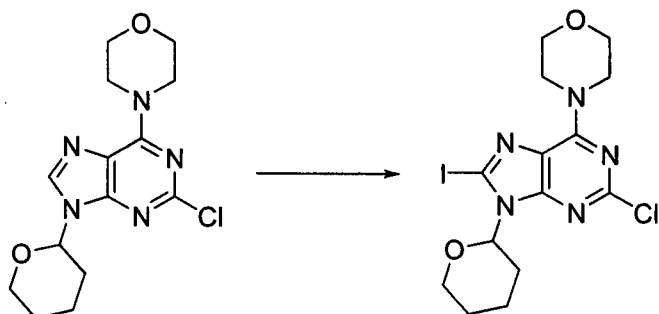
實例 104 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶基-2-胺**104**

在微波鈴木鈹條件下使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(180 mg, 0.56 mmol)與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(240 mg, 0.83 mmol)反應，獲得**104**(204 mg, 70%產率)。LC/MS (ESI+): m/z 450 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (s, 2H),

4.19 (s, 4H), 4.11 (s, 4H), 3.71 (s, 4H), 1.59 (s, 6H)。

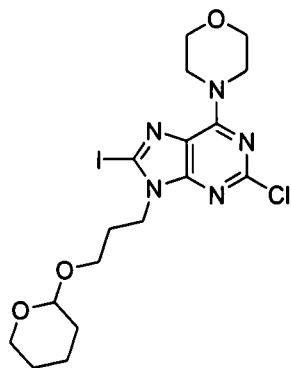
實例 105 5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7h-[1,3]噁嗪并[2,3-e]噁吟-2-基)嘧啶-2-胺 105

步驟 1：4-(2-氯-8-碘-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-噁吟-6-基)嗎啉



在 -42°C 下，沿反應燒瓶側壁向 4-(2-氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-噁吟-6-基)嗎啉 (1.0 g, 3.1 mmol) 及 *N,N,N',N'*-四亞甲基二胺 (0.7 mL, 4.6 mmol) 之無水 THF (23 mL) 溶液中逐滴添加 2.5 M 正丁基鋰之己烷溶液 (4.3 mL, 11.0 mmol)。在較冷溫度下攪拌反應物並維持 1 小時，接著引入 1-氯-2-碘乙烷 (1.4 mL, 15 mmol)。攪拌持續 1.5 小時之時段。LC-MS 指示反應物已完全轉化成所要產物。隨後淬滅反應混合物，並用飽和 NH_4Cl 水溶液處理，用 EtOAc 萃取 (3 次)，經 MgSO_4 乾燥，過濾並真空濃縮，獲得 4-(2-氯-8-碘-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-噁吟-6-基)嗎啉 (1.4 g, 84% 產率)，藉由 LC-MS 測定純度 $>90\%$ 。MS (ESI⁺): m/z 450.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

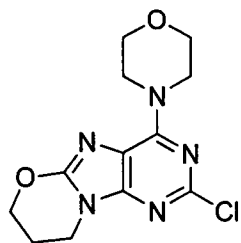
步驟 2：4-(2-氯-8-碘-9-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-9H-噁吟-6-基)嗎啉



向 4-(2-氯-8-碘-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)嗎啉(0.655 g, 1.46 mmol)於甲醇(6 mL)中之懸浮液中添加催化量之對甲苯磺酸(25 mg, 0.14 mmol)。反應混合物在 50°C 下加熱隔夜之時段。此時間之後，將混合物冷卻至室溫並藉由真空蒸發減少甲醇之體積。用飽和 NaHCO₃ 水溶液稀釋所得殘餘物。藉由過濾收集所形成之沈澱物。總共獲得 295 mg(56%)白色固體狀 4-(2-氯-8-碘-9H-嘌呤-6-基)嗎啉，將其溶解於無水 DMF(2.5 mL)中。添加碳酸鈉(0.53 g, 1.61 mmol)且混合物在 23°C 下一起攪拌 10 分鐘。隨後，向混合物中引入 1-(2H-3,4,5,6-四氫哌喃-2-基氧基)-3-溴丙烷(0.54 g, 2.42 mmol)。在 50°C 下加熱所得反應混合物 2 小時。在此時段結束時觀察到完全轉化。藉由 1 N HCl 及 EtOAc 稀釋來處理反應物。分離各相且用 EtOAc 萃取水層兩次。合併之有機部分經 MgSO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮。藉由 FCC(40 g 矽膠管柱，0 至 50% EtOAc/庚烷)純化殘餘物，獲得淺黃色固體狀 4-(2-氯-8-碘-9-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-9H-嘌呤-6-基)嗎啉(385 mg, 94% 產率)。MS (ESI⁺): m/z 508.0 (M+H⁺)。

步驟 3：2-氯-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7H-[1,3]噁嗪并

[2,3-e] 嘧啶



向含於甲醇 (5 mL) 中之 4-(2-氯-8-碘-9-(3-(四氫-2H-咪唑-2-基氧基)丙基)-9H-嘧啶-6-基)嗎啉 (0.39 g, 0.8 mmol) 中添加對甲苯磺酸 (10 mg, 0.08 mmol)。在 50°C 下加熱反應物 30 分鐘，此後觀察到沈澱，預示反應完成。藉由分析型 LC-MS 證實此結果。真空濃縮反應混合物，獲得 3-(2-氯-8-碘-6-(N-嗎啉基)-9H-嘧啶-9-基)丙-1-醇。在經烘箱乾燥之 50 mL 圓底燒瓶中合併碘化銅(I) (9 mg, 0.05 mmol)、吡啶甲酸 (10 mg, 0.09 mmol) 及磷酸鉀 (0.4 g, 1.9 mmol)，並抽真空 / 在 N₂ 氛圍下再循環。隨後，將 3-(2-氯-8-碘-6-(N-嗎啉基)-9H-嘧啶-9-基)丙-1-醇溶解於無水二甲亞砜 (6.7 mL) 中並經由注射器引入。在 80°C 下加熱全部混合物 20 小時。LC-MS 指示充分轉化成所要產物。將反應混合物冷卻至室溫，用水及 EtOAc 稀釋，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮。藉由 FCC (40 g 矽膠管柱，0 至 100% EtOAc / 庚烷) 純化殘餘物，獲得 2-氯-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7H-[1,3] 噁嗪并 [2,3-e] 嘧啶 (112 mg, 40%)。MS (ESI⁺): m/z 296.2 (M+H⁺)。

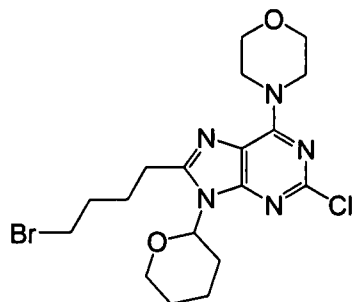
步驟 4：將 2-氯-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7H-[1,3] 噁嗪并 [2,3-e] 嘧啶 (112 mg, 0.38 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-胺 **25** (0.1 g, 0.454 mmol)、1 M 碳酸鈉水溶液 (0.8 mL, 0.8 mmol) 及乙腈 (0.8 mL) 置於 10 mL CEM 微波反應小瓶中並加蓋。在真空下將燒瓶緩慢抽真空並用氮氣氛圍置換。

引入肆(三苯膦)鈀(0) (43.8 mg, 0.038 mmol) 並重複抽真空/ N_2 再循環。在 140°C 下微波照射反應混合物 20 分鐘。LC-MS 指示完全轉化。混合物用 EtOAc 溶離、經 Celite® 短柱塞過濾，隨後真空濃縮。藉由逆相 HPLC 純化殘餘物，獲得 **105** (62.3 mg, 46% 產率)。MS (ESI+): m/z 355.1 ($M+H^+$)。

實例 106 5-(4-(N-嗎啉基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[2,1-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺 **106**

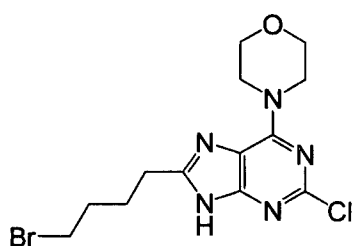
步驟 1: 4-(8-(4-溴丁基)-2-氯-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-噻吩-6-基)嗎啉



將 4-(2-氯-9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-9H-噻吩-6-基)嗎啉 (實例 118) (5.0 g, 15 mmol) 及 N,N,N',N' -四甲基伸乙二胺 (3.5 mL, 23 mmol) 之 THF (110 mL) 溶液冷卻至 -42°C ，並用 2.5 M 正丁基鋰之己烷溶液 (22 mL, 54 mmol) 逐滴處理 5 分鐘。在 -42°C 下 30 分鐘之後，添加 1,4-二溴-丁烷 (8.9 mL, 75 mmol) 並使反應混合物經 1 小時緩慢升溫至 0°C ，接著升溫

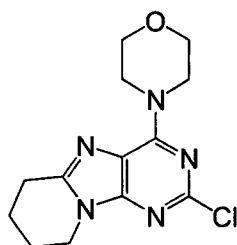
至環境溫度維持90分鐘。用NH₄Cl飽和溶液淬滅混合物，並用乙酸乙酯稀釋。水層於乙酸乙酯(3×)中萃取，且合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到白色固體狀4-(8-(4-溴丁基)-2-氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)嗎啉(1.1 g, 15%)。LC/MS (ESI+): m/z 459 (M+H)。

步驟2：4-(8-(4-溴丁基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)嗎啉



用對甲苯磺酸(40 mg, 0.24 mmol)處理4-(8-(4-溴丁基)-2-氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)嗎啉(1.1 g, 2.4 mmol)於甲醇(10 mL)中之懸浮液，並在50°C下加熱隔夜。真空移除溶劑，得到白色固體狀4-(8-(4-溴丁基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)嗎啉，其不經任何進一步純化即用於下一步驟(880 mg, 定量)。LC/MS (ESI+): m/z 375 (M+H)。

步驟3：4-(2-氯-6,7,8,9-四氫吡啶并[2,1-e]嘌呤-4-基)嗎啉



用碳酸鈰(1.5 g, 4.7 mmol)處理4-(8-(4-溴丁基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)嗎啉(880 mg, 2.4 mmol)於DMSO(6.7 mL)中

之懸浮液，並在50°C下加熱1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用水及DCM稀釋，並且分離各層。在DCM(3×)中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到白色固體狀4-(2-氯-6,7,8,9-四氫吡啶并[2,1-e]噁吟-4-基)嗎啉(460 mg, 67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.28-4.03 (m, 4H), 4.00 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 4H)。LC/MS (ESI+): m/z 294 (M+H)。

步驟4：按照一般程序A，懸浮於MeCN(2.6 mL)及1.0 M Na₂CO₃(2.0 mL)中之4-(2-氯-6,7,8,9-四氫吡啶并[2,1-e]噁吟-4-基)嗎啉(310 mg, 1.0 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-胺(300 mg, 1.4 mmol)及肆(三苯膦)鈦(0)(61 mg, 52 μmol, 5.0 mol%)在140°C下、在微波照射下將加熱15分鐘。真空濃縮經冷卻之反應混合物至乾燥。經由HPLC純化所得殘餘物，得到白色固體狀106(220 mg, 60%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.93 (s, 2H)。LCMS: R_T=6.13 min, M+H⁺=353.1。

實例 107 5-(4-(N-嗎啉基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[2,1-e]噁吟-2-基)吡啶-2-胺 107

懸浮於MeCN(1.2 mL)及1.0 M Na₂CO₃水溶液(0.94 mL)中之得自實例106之4-(2-氯-6,7,8,9-四氫吡啶并[2,1-e]噁吟-4-基)嗎啉(150 mg, 0.50 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-

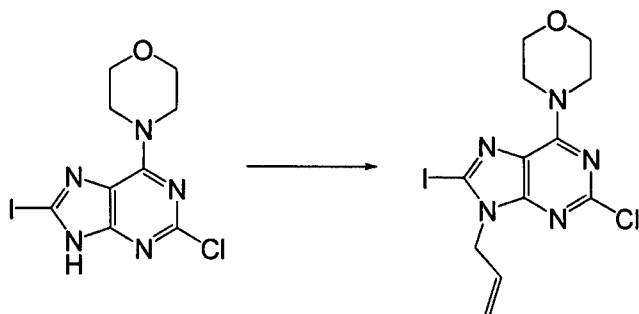
1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-胺(140 mg, 0.64 mmol)及肆(三苯膦)鈹(0)(29 mg, 25 μ mol, 5.0 mol%)在140°C下,在微波照射下加熱15分鐘。真空濃縮經冷卻之反應混合物至乾燥。經由HPLC純化所得殘餘物,得到白色固體狀**107**(170 mg, 63%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.91 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.92 (s, 2H)。LCMS: $R_T=6.23$ min, $M+H^+=352.1$ 。

實例 108 5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶基-2-胺**108**

在微波鈴木鈹條件下使2-氯-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(80 mg, 0.0003 mol)與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(120 mg, 0.0004 mol)反應,獲得**108**(40 mg, 40%產率)。LC/MS (ESI+): m/z 422 ($M+H$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56-8.42 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.16 (d, $J=20.6$ Hz, 8H), 3.80-3.58 (m, 4H)。

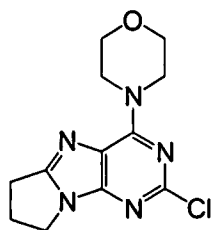
實例 109 5-(4-(N-嗎啉基)-7,8-二氫-6h-吡咯并[2,1-e]噻吩-2-基)噻啶-2-胺**109**

步驟1: 4-(9-烯丙基-2-氯-8-碘-9H-噻吩-6-基)嗎啉



在環境溫度下，將4-(2-氯-8-碘-9H-嘌呤-6-基)嗎啉(500 mg, 1.0 mmol)與碳酸鈉(890 mg, 2.7 mmol)在DMF(4.2 mL)中一起攪拌10分鐘。引入溴丙烯(0.36 mL, 4.1 mmol)並在50°C下加熱反應混合物2小時。將混合物冷卻至環境溫度並用鹽水及DCM稀釋，並且分離各層。在DCM(3×)中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到白色泡沫體狀4-(9-烯丙基-2-氯-8-碘-9H-嘌呤-6-基)嗎啉(480 mg, 90%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 5.94 (d, *J*=10.6 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.19 (d, *J*=10.3 Hz, 2H), 4.79 (d, *J*=16.9 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.73 (s, 4H)。LC/MS (ESI+): *m/z* 406 (M+H)。

步驟2：4-(2-氯-7,8-二氫-6H-吡咯并[2,1-*e*]嘌呤-4-基)嗎啉



在環境溫度將4-(9-烯丙基-2-氯-8-碘-9H-嘌呤-6-基)嗎啉(230 mg, 0.57 mmol)添加至0.50 M 9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷之己烷(1.7 mL)溶液中。添加THF以溶解反應混合物。添加含於己烷(1.7 mL)中之0.50 M 9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷不引起轉化，並攪拌反應混合物15小時。添加單水合磷酸鉀(200 mg, 0.85 mmol)及肆(三苯膦)鈣(0)(16 mg, 14 μmol, 2.5 mol%)，並在60°C下加熱反應混合物15小時。

將混合物冷卻至環境溫度並用水及DCM稀釋，並且分離各層。在DCM(3×)中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到固體狀4-(2-氯-7,8-二氫-6H-吡咯并[2,1-e]噻吩-4-基)嗎啉(32 mg, 20%)。LC/MS (ESI+): m/z 280 (M+H)。

步驟3：懸浮於MeCN(0.28 mL)及1.0 M Na₂CO₃(0.22 mL)中之4-(2-氯-7,8-二氫-6H-吡咯并[2,1-e]噻吩-4-基)嗎啉(32 mg, 0.11 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺(33 mg, 0.15 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0)(6.6 mg, 5.7 μmol, 5.0 mol%)在140°C下，在微波照射下加熱15分鐘。真空濃縮經冷卻之反應混合物至乾燥。經由HPLC純化所得殘餘物，得到白色固體狀109(1.7 mg, 4.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.85 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.50-4.36 (m, 6H), 3.73 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 6H)。LCMS: R_T=3.48 min, M+H⁺=339.1。

實例 110 6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 **110**

在微波鈴木鈀條件下使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(100 mg, 0.0003 mol)與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(110 mg, 0.00046 mol)反應，獲得110(54 mg, 50%產率)。LC/MS (ESI+): m/z 406 (M+H)。¹H NMR (400

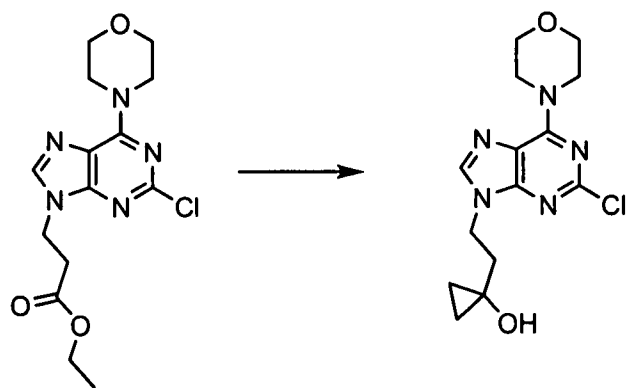
MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 9.27 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.60-7.41 (m, 1H), 6.57 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.29 (s, 4H), 4.17 (dd, $J=18.0, 5.1$ Hz, 4H), 3.88-3.69 (m, 4H), 1.60 (s, 6H)。

實例 111 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)吡啶-2-胺 **111**

在微波鈴木鈹條件下使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶(100 mg, 0.0003 mol)與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶-2-胺(110 mg, 0.0005 mol)反應，獲得**111**(75 mg, 70%產率)。LC/MS (ESI+): m/z 382 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=8.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.49 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 3.86-3.65 (m, 4H), 1.57 (s, 6H)。

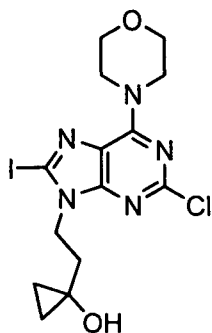
實例 112 5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫螺[[1,3]噁嗪并[2,3-e]嘧啶-7,1'-環丙烷]-2-基)嘧啶-2-胺 **112**

步驟 1: 1-(2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘧啶-9-基)乙基)環丙醇



用乙醇鈦(IV)(31 μ L, 0.15 mmol)處理3-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)丙酸乙酯(500 mg, 1.5 mmol)之乙醚(37 mL)溶液，接著在環境溫度下逐滴添加含有3.0 M乙基溴化鎂之乙醚(0.98 mL, 2.9 mmol)，持續90分鐘。添加乙醇鈦(IV)(31 μ L, 0.15 mmol)及含有3.0 M乙基溴化鎂之乙醚(0.98 mL, 2.9 mmol)引起部分轉化。2小時之後，用1.0 M HCl水溶液(20 mL)淬滅反應混合物並經由矽藻土柱塞過濾，用乙酸乙酯洗滌。用水及乙酸乙酯稀釋混合物，且分離各層。在EtOAc(3 \times)中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到無色油狀1-(2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)乙基)環丙醇(220 mg, 46%)。LC/MS (ESI+): m/z 324 (M+H)。

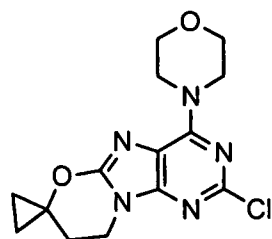
步驟2：1-(2-(2-氯-8-碘-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)乙基)環丙醇



將1-(2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)乙基)環丙醇(220 mg, 0.68 mmol)及N,N,N',N'-四甲基伸乙基-二胺(0.15 mL, 1.0 mmol)於THF(4.9 mL)中之溶液冷卻至-42 $^{\circ}$ C，並用2.5 M正丁基鋰之己烷溶液(1.5 mL, 3.7 mmol)逐滴處理5分鐘。在-42 $^{\circ}$ C下30分鐘之後，添加1-氯-2-碘乙烷(0.31

mL, 3.3 mmol) 並使反應混合物經 1 小時緩慢升溫至 0°C。用 NH₄Cl 飽和溶液淬滅混合物，並用乙酸乙酯稀釋。在乙酸乙酯 (3×) 中萃取水層，且合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到無色油狀 1-(2-(2-氯-8-碘-6-(N-嗎啶基)-9H-嘌呤-9-基)乙基)環丙醇 (220 mg, 71%)。LC/MS (ESI+): m/z 450 (M+H)。

步驟 3: 2-氯-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫螺[[1,3]噁嗪并[2,3-e]嘌呤-7,1'-環丙烷]

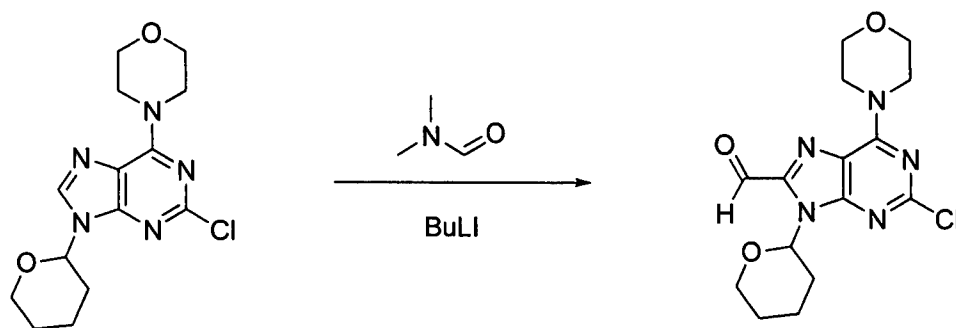


在經烘箱乾燥之圓底燒瓶中合併碘化銅(I) (4.6 mg, 24 μmol)、吡啶甲酸 (6.0 mg, 48 μmol) 及磷酸鉀 (210 mg, 0.97 mmol)，並且抽真空/在 N₂ 下再循環 (3×)。隨後，經由注射器引入 1-(2-(2-氯-8-碘-6-(N-嗎啶基)-9H-嘌呤-9-基)乙基)環丙醇 (220 mg, 0.48 mmol) 溶解於 DMSO (3.4 mL) 中之溶液。在 80°C 下加熱反應混合物 20 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用水及乙酸乙酯稀釋，並且分離各層。在 EtOAc (3×) 中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到黃色固體狀 2-氯-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫螺[[1,3]噁嗪并[2,3-e]嘌呤-7,1'-環丙烷] (41 mg, 26%)。LC/MS (ESI+): m/z 322 (M+H)。

步驟 4：懸浮於 MeCN(0.28 mL) 及 1.0 M Na₂CO₃(0.22 mL) 中之 2-氯-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫螺[[1,3]噁嗪并[2,3-e]噻吩-7,1'-環丙烷](37 mg, 0.11 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺(33 mg, 0.15 mmol) 及 肆(三苯膦)鈦(0)(6.6 mg, 5.7 μmol, 5.0 mol%) 在 140°C 下，在微波照射下加熱 15 分鐘。真空濃縮經冷卻之反應混合物至乾燥。經由 HPLC 純化所得殘餘物，得到白色固體狀 112(22 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.22 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.75-3.65 (m, 4H), 2.26 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.08 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.90 (t, J=6.6 Hz, 2H)。LCMS: R_T=3.57 min, M+H⁺=381.1。

實例 113 5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺 113

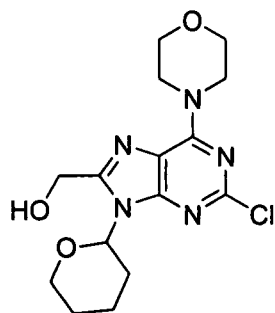
步驟 1：2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-噻吩-8-甲醛



在 -78°C 下，依序向 4-(2-氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-噻吩-6-基)嗎啉(5 g, 20 mmol) 於 THF(100 mL) 中之混合物中逐滴添加四甲基伸乙二胺(3.5 mL, 23 mmol) 及 2.5 M 正

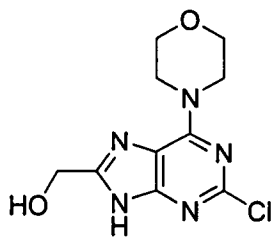
丁基鋰(9.3 mL, 23 mmol)。在 -78°C 下攪拌反應物1小時，接著添加N,N-二甲基甲醯胺(2.4 mL, 31 mmol)，在 -78°C 下繼續攪拌1小時。用水淬滅反應物且用EtOAc萃取。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經 MgSO_4 乾燥並濃縮。用EtOAc濕磨粗物質，獲得白色固體狀純2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-甲醛(4.5 g, 80%產率)。LC/MS (ESI+): m/z 353 (M+H)。

步驟2：(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲醇



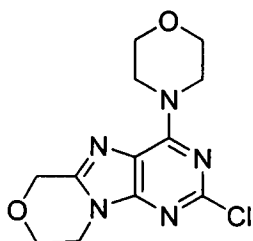
用四氫硼酸鈉(0.817 g, 22 mmol)處理含於MeOH(22 mL)中之2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-甲醛(3.8 g, 11 mmol)，並在室溫下攪拌1小時。用水淬滅反應物且用EtOAc萃取。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經 MgSO_4 乾燥並濃縮。用isoo以0至80% EtOAc/己烷純化粗物質，獲得純(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲醇(3.4 g, 89%產率)。LC/MS (ESI+): m/z 354 (M+H)。

步驟3：(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-8-基)甲醇



用催化量之對甲苯磺酸(0.25 g, 0.00144 mol)處理含於 MeOH(20 mL)中之(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-咪喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲醇(3.4 g, 0.0096 mol)。將反應混合物加熱至 50°C 隔夜，接著在減壓下濃縮。殘餘物分配在水與 EtOAc 之間。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經 MgSO₄ 乾燥並濃縮至乾燥，獲得(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-8-基)甲醇(2.6 g, 100% 產率)。LC/MS (ESI+): m/z 271 (M+H)。

步驟 4：2-氯-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并 [3,4-e]嘌呤

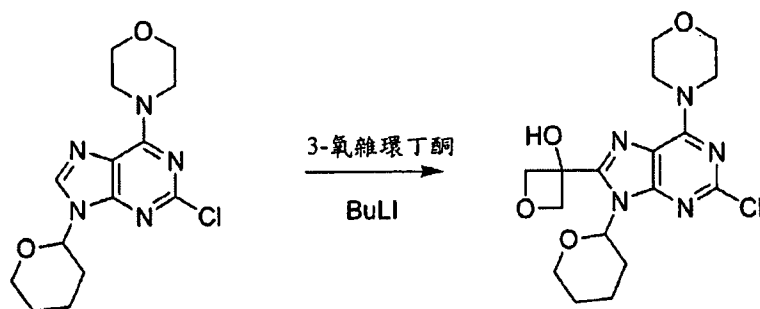


在 90°C 下將(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-8-基)甲醇(1 g, 0.004 mol)、1,2-二溴乙烷(0.64 mL, 0.0074 mol)及碳酸鉍(3.6 g, 0.011 mol)於 DMF(14 mL)中之混合物加熱 12 小時。過濾反應混合物且分配在水與 EtOAc 之間。用水、鹽水洗滌有機萃取物且經 MgSO₄ 乾燥並濃縮。藉由 isco 以 0 至 50% EtOAc/己烷純化粗產物，獲得 2-氯-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并 [3,4-e]嘌呤(0.7 g, 60%)。LC/MS (ESI+): m/z 297 (M+H)。

步驟 5：在微波鈴木鈰條件下，使 2-氯-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶 (160 mg, 0.00056 mol) 與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺 (180 mg, 0.00083 mol) 反應，獲得 113 (40 mg, 15% 產率) 以及一些副產物 (2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-(N-嗎啉基)-9-乙烯基-9H-嘧啶-8-基) 甲醇 (7 mg)。LC/MS (ESI+): m/z 355 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.34-4.07 (m, 8H), 3.90-3.63 (m, 4H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 2H), 7.35 (dd, J=15.9, 9.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.47 (d, J=15.9 Hz, 1H), 5.73 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.88-3.63 (m, 4H)。

實例 114 5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫螺[[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-6,3'-氧雜環丁烷]-2-基)嘧啶-2-胺 114

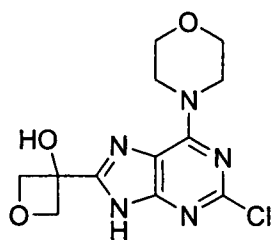
步驟 1：3-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘧啶-8-基)氧雜環丁-3-醇



在 -78°C 下，依序向 4-(2-氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘧啶-6-基)嗎啉 (2.9 g, 9 mmol) 於 THF (50 mL) 中之混合物中逐滴添加 2.5 M 正丁基鋰 (9 mL, 22 mmol)。在 -78°C 下攪

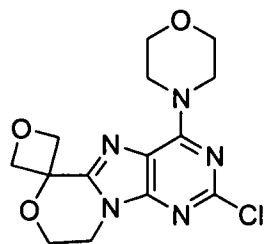
拌反應物 30 分鐘，接著添加 3-氧雜環丁酮 (1.3 mL, 18 mmol)，在 -78°C 下繼續攪拌 2 小時。用水淬滅反應物且用 EtOAc 萃取。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經 MgSO_4 乾燥並濃縮。藉由 Isco 層析用 0 至 100% EtOAc/己烷純化粗物質，獲得白色固體狀純 3-(2-氯-6-(N-嗎啶基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)氧雜環丁-3-醇 (2.5 g, 70% 產率)。LC/MS (ESI+): m/z 397 (M+H)。

步驟 2：3-(2-氯-6-(N-嗎啶基)-9H-嘌呤-8-基)氧雜環丁-3-醇



用催化量之對甲苯磺酸 (78 mg, 0.00044 mol) 處理含於 MeOH (50 mL) 中之 3-(2-氯-6-(N-嗎啶基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)氧雜環丁-3-醇 (1.8 g, 0.0045 mol)。將反應混合物加熱至 50°C 隔夜，接著在減壓下濃縮。殘餘物分配在水與 EtOAc 之間。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經 MgSO_4 乾燥並濃縮至乾燥，獲得 3-(2-氯-6-(N-嗎啶基)-9H-嘌呤-8-基)氧雜環丁-3-醇 (1.2 g, 84% 產率)。LC/MS (ESI+): m/z 312 (M+H)。

步驟 3：2-氯-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫螺[[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘌呤-6,3'-氧雜環丁烷]

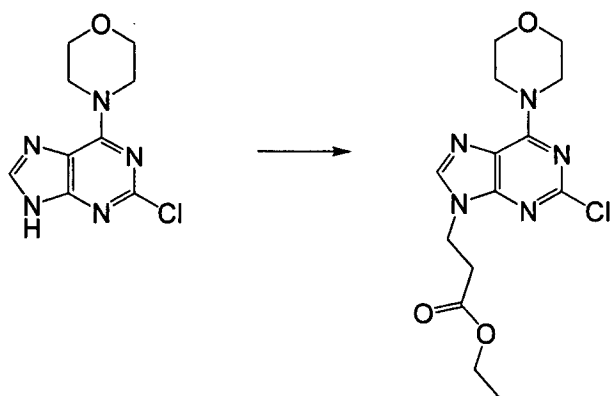


在 90°C 下將 3-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘍呤-8-基)氧雜環丁-3-醇 (356 mg, 0.0011 mol)、1,2-二溴乙烷 (0.21 mL, 0.0024 mol) 及碳酸鈉 (1.13 g, 0.0034 mol) 於 DMF (4 mL) 中之混合物加熱 12 小時。過濾反應混合物且分配在水與 EtOAc 之間。用水、鹽水洗滌有機萃取物且經 MgSO₄ 乾燥並濃縮。藉由 isco 以 0 至 80% EtOAc/己烷純化粗產物，獲得 2-氯-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫螺[[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘍呤-6,3'-氧雜環丁烷] (0.34 g, 85%)。LC/MS (ESI+): m/z 339 (M+H)。

步驟 4：在微波鈴木鈹條件下使 2-氯-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫螺[[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘍呤-6,3'-氧雜環丁烷] (200 mg, 0.0006 mol) 與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-胺 (210 mg, 0.00095 mol) 反應，獲得 114 (0.123 mg, 60% 產率)。LC/MS (ESI+): m/z 397 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 4.97 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.72 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.90-3.62 (m, 4H)。

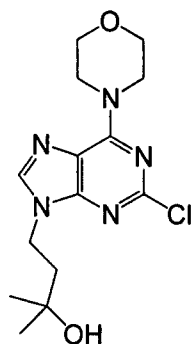
實例 115 5-(7,7-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7h-[1,3]噁嗪并[2,3-e]嘍呤-2-基)嘧啶-2-胺 **115**

步驟 1：3-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘍呤-9-基)丙酸乙酯



用碳酸鈉(8.2 g, 25 mmol)處理4-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)嗎啉(3.0 g, 13 mmol)於DMF(39 mL)中之溶液且在環境溫度下攪拌10分鐘。引入3-溴丙酸乙酯(6.8 g, 38 mmol)並在50°C下加熱反應混合物2小時。添加碳酸鈉(8.2 g, 25 mmol)及3-溴丙酸乙酯(6.8 g, 38 mmol)引起部分轉化，並在70°C下加熱反應混合物。將反應混合物冷卻至環境溫度並用鹽水及DCM稀釋，並且分離各層。在DCM(3×)中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到白色固體狀3-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)丙酸乙酯(3.5 g, 83%)。LC/MS (ESI+): m/z 340 (M+H)。

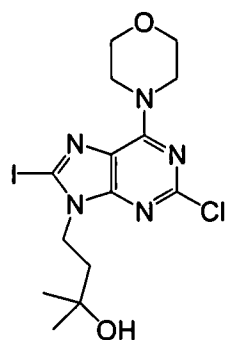
步驟2：4-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)-2-甲基丁-2-醇



在0°C下，用3.0 M甲基氯化鎂於THF(2.0 mL)中之溶液

逐滴處理 3-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)丙酸乙酯 (500 mg, 1.5 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液。在 0°C 下 90 分鐘之後，用 NH₄Cl 飽和溶液處理反應混合物並用鹽水及 DCM 稀釋，且分離各層。在 DCM (3×) 中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到白色泡沫狀 4-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)-2-甲基丁-2-醇 (452 mg, 94%)。LC/MS (ESI+): m/z 326 (M+H)。

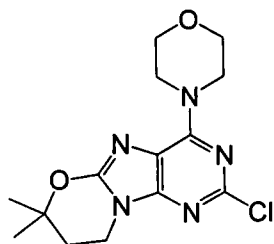
步驟 3：4-(2-氯-8-碘-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)-2-甲基丁-2-醇



將 4-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)-2-甲基丁-2-醇 (360 mg, 1.1 mmol) 及 N,N,N',N'-四甲基伸乙二胺 (0.25 mL, 1.7 mmol) 於 THF (8.1 mL) 中之溶液冷卻至 -42°C，且用 2.5 M 正丁基鋰之己烷溶液 (BuLi, 2.0 mL, 5.0 mmol) 逐滴處理 5 分鐘。在 -42°C 下 30 分鐘之後，添加 1-氯-2-碘乙烷 (0.51 mL, 5.4 mmol) 並使反應混合物經 1 小時緩慢升溫至 0°C。用 NH₄Cl 飽和溶液淬滅混合物，並用乙酸乙酯稀釋。在乙酸乙酯 (3×) 中萃取水層，且合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純

化，得到白色泡沫狀 4-(2-氯-8-碘-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)-2-甲基丁-2-醇 (390 mg, 78%)。LC/MS (ESI+): m/z 452 (M+H)。

步驟 4：2-氯-7,7-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7H-[1,3]噁嗪并[2,3-e]嘌呤



在經烘箱乾燥之圓底燒瓶中合併碘化銅(I) (3.2 mg, 17 μ mol)、吡啶甲酸 (4.1 mg, 33 μ mol) 及磷酸鉀 (140 mg, 0.67 mmol)，並且抽真空/用 N_2 再循環 (3 \times)。隨後，經由注射器引入 4-(2-氯-8-碘-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)-2-甲基丁-2-醇 (150 mg, 0.33 mmol) 溶解於 DMSO (2.4 mL) 中之溶液。在 80 $^{\circ}$ C 下加熱反應混合物 20 小時。添加碘化銅(I) (3.2 mg, 17 μ mol)、吡啶甲酸 (4.1 mg, 33 μ mol) 及磷酸鉀 (140 mg, 0.67 mmol) 引起部分轉化，且在 80 $^{\circ}$ C 下繼續攪拌反應混合物 20 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用水及乙酸乙酯稀釋，並且分離各層。在 EtOAc (3 \times) 中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到白色固體狀 2-氯-7,7-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7H-[1,3]噁嗪并[2,3-e]嘌呤 (61 mg, 56%)。LC/MS (ESI+): m/z 324 (M+H)。

步驟 5：在 140 $^{\circ}$ C 下，在微波照射下將懸浮於 MeCN (0.46

mL)及 1.0 M Na₂CO₃水溶液(0.36 mL)中之2-氯-7,7-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7H-[1,3]噁嗪并[2,3-e]嘧啶(61 mg, 0.19 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺(54 mg, 0.24 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0)(11 mg, 9.4 μmol, 5.0 mol%)加熱15分鐘。真空濃縮經冷卻之反應混合物至乾燥。經由HPLC純化所得殘餘物, 得到白色固體狀**115**(27 mg, 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 4.18-4.06 (m, 6H), 3.75-3.65 (m, 4H), 2.15 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H)。LCMS: R_T=2.75 min, M+H⁺=383.1。

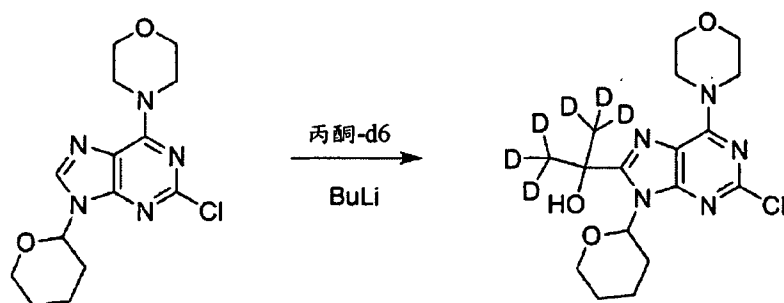
實例 116 5-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)吡啶-2-胺**116**

在微波鈴木鈀條件下使得自實例139及實例140之2-氯-4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶(100 mg, 0.0003 mol)與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶-2-胺(120 mg, 0.00055 mol)反應, 獲得**116**(56 mg, 56%產率)。LC/MS (ESI+): m/z 422 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.87 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.49-4.10 (m, 8H), 3.75 (t, J=4.6 Hz, 4H)。

實例 117 5-(6,6-(六氟)二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺**117**

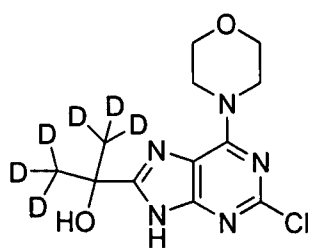
步驟1: 2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-

9H-喋呤-8-基)-1,3-六氫-丙-2-醇



在 -78°C 下，向 4-(2-氯-9-(四氫-2H-咪喃-2-基)-9H-喋呤-6-基)嗎啉 (5 g, 0.02 mol) 於 THF (100 mL) 中之混合物中逐滴添加 2.5 M 正丁基鋰 (12 mL, 0.031 mol)。在 -78°C 下攪拌反應物 30 分鐘，接著添加丙酮-d6 (2.5 mL, 0.034 mol)，在 -78°C 下繼續攪拌 2 小時。用水淬滅反應物且用 EtOAc 萃取。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經 MgSO_4 乾燥並濃縮。藉由 Isco 層析用 0 至 100% EtOAc/己烷純化粗物質，獲得白色固體狀純 2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-咪喃-2-基)-9H-喋呤-8-基)-1,3-六氫-丙-2-醇 (5.7 g, 95% 產率)。LC/MS (ESI+): m/z 389 (M+H)。

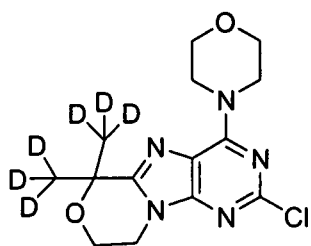
步驟 2：2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-喋呤-8-基)-1,3-六氫-丙-2-醇



用催化量之對甲苯磺酸 (253 mg, 0.00147 mol) 處理含於 MeOH (59 mL) 中之 2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-咪喃-2-基)-9H-喋呤-8-基)-1,3-六氫-丙-2-醇 (5.7 g, 0.015

mol)。將反應混合物加熱至50°C隔夜，接著在減壓下濃縮。使殘餘物分配在水與EtOAc之間。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經MgSO₄乾燥並濃縮至乾燥，獲得2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-8-基)-1,3-六氫-丙-2-醇(4.5 g, 100%產率)。LC/MS (ESI+): m/z 304 (M+H)。

步驟3：2-氯-6,6-(六氫)二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘌呤



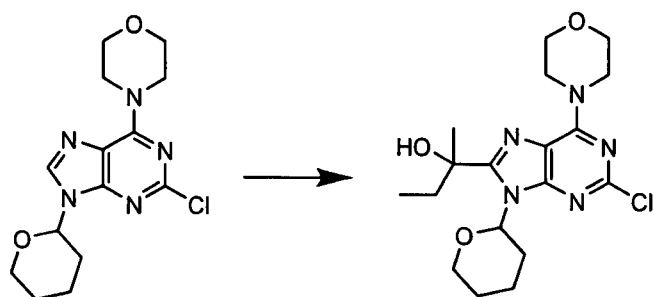
在90°C下，將2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-8-基)-1,3-六氫-丙-2-醇(2 g, 0.006 mol)、1,2-二溴乙烷(1.13 mL, 0.013 mol)及碳酸鈉(6.4 g, 0.02 mol)於DMF(4 mL)中之混合物加熱12小時。過濾反應混合物且分配在水與EtOAc之間。用水、鹽水洗滌有機萃取物且經MgSO₄乾燥並濃縮。藉由ISCO用0至80% EtOAc/己烷純化粗產物，獲得純2-氯-6,6-(六氫)二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘌呤(1.64 g, 82%)。LC/MS (ESI+): m/z 331 (M+H)。

步驟4：在鈴木鈰條件下使2-氯-6,6-(六氫)二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘌呤(1.6 g, 0.0048 mol)與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-胺(1.6 g, 0.00073 mol)反應，獲得117(600 mg, 32%產

率)。LC/MS (ESI+): m/z 389 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (t, $J=13.7$ Hz, 2H), 3.85-3.67 (m, 2H)。

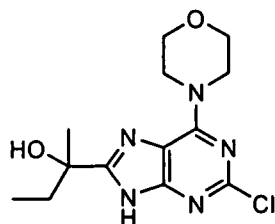
實例 118 (S)-5-(6-乙基-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺 **118**

步驟 1：2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘧啶-8-基)丁-2-醇



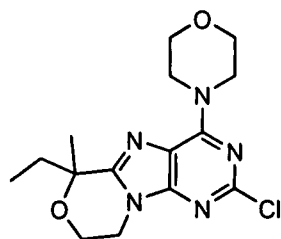
將 4-(2-氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘧啶-6-基)嗎啉 (5.0 g, 15 mmol) 之 THF (100 mL) 溶液冷卻至 -42°C ，並用 2.5 M 正丁基鋰 (n-BuLi) 之己烷溶液 (12.35 mL, 31 mmol) 逐滴處理 5 分鐘。在 -42°C 下 15 分鐘之後，添加 2-丁酮 (3.1 mL, 34 mmol) 並使反應混合物經 2 小時緩慢升溫至 0°C 。用水淬滅混合物且用乙酸乙酯稀釋。在乙酸乙酯 (3 \times) 中萃取水層，且合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，獲得橘黃色泡沫狀 2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘧啶-8-基)丁-2-醇 (定量)。LC/MS (ESI+): m/z 396 (M+H)。

步驟 2：2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘧啶-8-基)丁-2-醇



用對甲苯磺酸(170 mg, 0.98 mmol)處理2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘍呤-8-基)丁-2-醇(3.87 g, 9.8 mmol)於甲醇(110 mL)中之懸浮液並在50°C下加熱隔夜。真空移除溶劑，得到白色固體狀2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘍呤-8-基)丁-2-醇，其不經任何進一步純化即用於下一步驟(3.0 g, 定量)。LC/MS (ESI+): m/z 312 (M+H)。

步驟3：2-氯-6-乙基-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘍呤



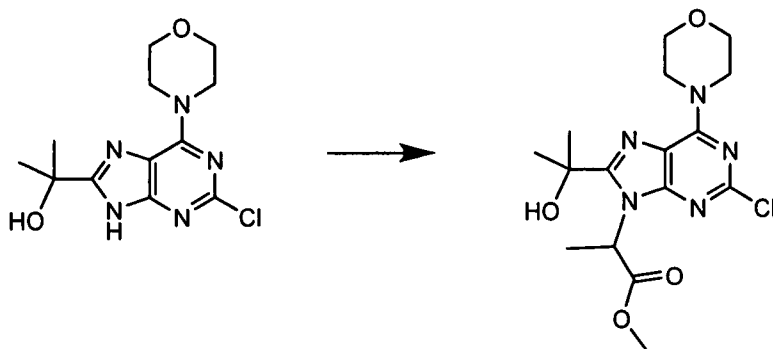
將2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘍呤-8-基)丁-2-醇(1.0 g, 3.3 mmol)溶解於DMF(13 mL)中且用1,2-二溴乙烷(0.57 mL, 6.6 mmol)及碳酸鈉(3.2 g, 9.9 mmol)處理。在90°C下加熱反應混合物2小時並冷卻至環境溫度。用水及DCM稀釋混合物，且分離各層。在DCM(3×)中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到白色固體狀2-氯-6-乙基-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘍呤(730 mg, 66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.22 (m, 4H), 4.01 (m, 2H),

3.78-3.63 (m, 4H), 2.01 (s, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 0.77 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。LC/MS (ESI+): m/z 338 (M+H)。

步驟4：在140°C下，在微波照射下將懸浮於MeCN(5.2 mL)及1.0 M Na_2CO_3 水溶液(4.1 mL)中之2-氯-6-乙基-6-甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶(730 mg, 2.2 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺(620 mg, 2.8 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0)(120 mg, 0.11 mmol, 5.0 mol%)加熱15分鐘。真空濃縮經冷卻之反應混合物至乾燥。藉由SFC(條件A, 30分鐘, 35 mL/min)純化所得殘餘物來分離兩種對映異構體**118**及**120**，得到白色固體狀**118**(120 mg及116 mg, 30%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.29-4.01 (m, 8H), 3.80-3.68 (m, 4H), 2.00 (dq, $J=14.5, 7.3$ Hz, 1H), 1.84 (dt, $J=14.4, 7.2$ Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.82 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。LCMS: $R_T=9.49$ min, $M+H^+=397.1$ 。藉由對掌性LCMS分析並分離對映異構體**118**及**120**： $rt=1.20$ min及1.65 min，移動相A= CO_2 ，移動相B=甲醇，同溶劑25% B，流速=5 ml/min，40°C，ChiralCel OJ(4.6×50 mm, 3微米顆粒)，230 nm UV偵測，Berger分析型SFC/MS。

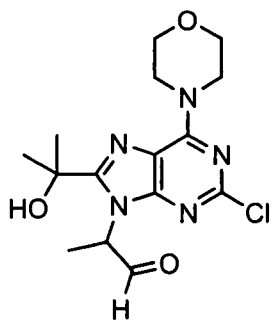
實例 119 5-(6,6,9-三甲基-4-(N-嗎啶基)-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺**119**

步驟1：2-(2-氯-8-(2-羥基丙-2-基)-6-(N-嗎啶基)-9H-嘧啶-9-基)丙酸甲酯



將 2-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇 (4.6 g, 15 mmol) 溶解於 DMF (16 mL) 中且用碳酸鈉 (10 g, 31 mmol) 及 2-溴丙酸甲酯 (7.6 g, 46 mmol) 處理，並在 50°C 下加熱 3 小時。添加碳酸鈉 (10 g, 31 mmol) 及 2-溴丙酸甲酯 (7.6 g, 46 mmol) 引起部分轉化，並在 50°C 下加熱反應混合物 20 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並用水及乙酸乙酯稀釋，並且分離各層。在乙酸乙酯 (3×) 中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到黃色泡沫狀 2-(2-氯-8-(2-羥基丙-2-基)-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)丙酸甲酯 (1.6 g, 26%)。LC/MS (ESI+): m/z 384 (M+H)。

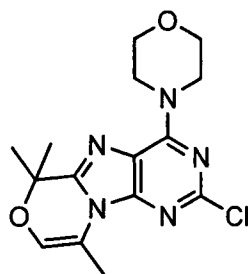
步驟 2：2-(2-氯-8-(2-羥基丙-2-基)-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)丙醛



將 2-(2-氯-8-(2-羥基丙-2-基)-6-(N-嗎啉基)-9H-嘌呤-9-基)丙酸甲酯 (1.6 g, 4.1 mmol) 溶解於 THF (30 mL) 中並冷卻

至 -78°C 。用四氫鋁酸鋰於 THF 中之 1.0 M 溶液 (8.6 mL) 處理反應混合物並在 -78°C 下攪拌 1 小時。添加 NH_4Cl 飽和溶液並用 DCM 稀釋混合物。用羅謝爾鹽 (Rochelle's salt) 之飽和溶液處理反應混合物並在環境溫度下高速攪拌 1 小時。分離各層，且在 DCM/MeOH (3×) 中萃取水相，經硫酸鈉乾燥，過濾並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到白色泡沫狀 2-(2-氯-8-(2-羥基丙-2-基)-6-(N-嗎啶基)-9H-嘌呤-9-基)丙醛 (900 mg, 62%)。LC/MS (ESI+): m/z 384 (M+H)。

步驟 3：2-氯-6,6,9-三甲基-4-(N-嗎啶基)-6H-[1,4]噁嗪并 [3,4-e] 嘌呤



用三氟乙酸 (0.58 mL, 7.6 mmol) 處理 2-(2-氯-8-(2-羥基丙-2-基)-6-(N-嗎啶基)-9H-嘌呤-9-基)丙醛 (900 mg, 2.5 mmol) 於甲苯 (8.1 mL) 中之溶液並在 110°C 下加熱 4 小時。添加三氟乙酸 (1.0 mL) 引起部分轉化，且在 110°C 下攪拌混合物隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度並真空濃縮至乾燥。將所得殘餘物再溶解於 DCM 中並吸附於矽藻土上以供藉由急驟層析法加以純化，得到固體狀 2-氯-6,6,9-三甲基-4-(N-嗎啶基)-6H-[1,4]噁嗪并 [3,4-e] 嘌呤 (190 mg, 22%)。LC/MS (ESI+): m/z 336/338 (M+H)。

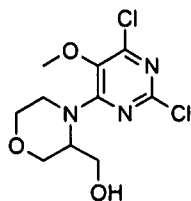
步驟 4：在 140°C 下，在微波照射下將懸浮於 MeCN(1.3 mL)及 1.0 M Na₂CO₃水溶液(1.0 mL)中之 2-氯-6,6,9-三甲基-4-(N-嗎啉基)-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶(190 mg, 0.55 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺(160 mg, 0.71 mmol)及 肆(三苯膦)鈰(0)(32 mg, 27 μmol, 5.0 mol%)加熱 15 分鐘。真空濃縮經冷卻之反應混合物至乾燥。經由 HPLC 純化所得殘餘物，得到白色固體狀 119(120 mg, 54%)。LC/MS (ESI+): m/z 395 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.80-3.70 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)。LCMS: R_T=4.57 min, M+H⁺=395.2。

實例 120 (R)-5-(6-乙基-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺 120

按照實例 118 之程序，分離 R-對映異構體 120。

實例 121 5-(1-嗎啉-4-基-5,6,8a,9-四氫-8h-7,10-二氧雜-2,4,4b-三氮雜-菲-3-基)-嘧啶-2-基胺 121

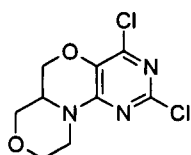
步驟 1：[4-(2,6-二氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-嗎啉-3-基]-
甲醇



在室溫下將 2,4,6-三氯-5-甲氧基-嘧啶(1 g, 4.68 mmol)、嗎啉-3-基-甲醇鹽酸鹽(0.86 g, 5.6 mmol)及三乙胺(0.9 mL, 6.5 mmol)於 IMS(30 mL)中之混合物攪拌 3 小

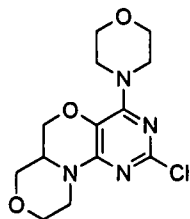
時，接著真空濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 ，0至50%乙酸乙酯/環己烷)純化所產生之殘餘物，得到[4-(2,6-二氯-5-甲氧基-嘓啶-4-基)-嗎啶-3-基]-甲醇(614 mg，45%)。LCMS (方法A): $R_T=2.63$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=294/296$ 。

步驟2：1,3-二氯-5,6,8a,9-四氫-8H-7,10-二氧雜-2,4,4b-三氮雜-菲



在 160°C 下，在微波反應器中將[4-(2,6-二氯-5-甲氧基-嘓啶-4-基)-嗎啶-3-基]-甲醇(614 mg，2.09 mmol)及氯化鋰(246 mg，5.80 mmol)於無水DMF(5 mL)中之混合物加熱10分鐘，接著真空濃縮，獲得2,4-二氯-6-(3-羥基甲基-嗎啶-4-基)-嘓啶-5-醇。將DIAD(452 μL ，2.3 mmol)添加至2,4-二氯-6-(3-羥基甲基-嗎啶-4-基)-嘓啶-5-醇(2 mmol)及三苯膦(603 mg，2.3 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物1小時，接著真空濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 ，0至50%乙酸乙酯/環己烷)純化所得殘餘物，得到1,3-二氯-5,6,8a,9-四氫-8H-7,10-二氧雜-2,4,4b-三氮雜-菲(200 mg，37%)。LCMS (方法A): $R_T=2.91$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=262/264$ 。

步驟3：3-氯-1-嗎啶-4-基-5,6,8a,9-四氫-8H-7,10-二氧雜-2,4,4b-三氮雜-菲



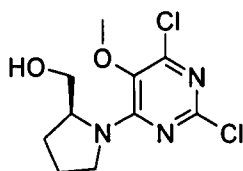
在 140°C 下，在微波反應器中將 1,3-二氯-5,6,8a,9-四氫-8H-7,10-二氧雜-2,4,4b-三氮雜-菲 (100 mg, 0.38 mmol)、嗎啉 (80 μ L, 0.92 mmol) 及三乙胺 (70 μ L, 0.50 mmol) 於 IMS (5 mL) 中之混合物加熱 25 分鐘，接著真空濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂, 0 至 10% 至 15% 至 25% 乙酸乙酯/戊烷) 純化所得殘餘物，得到 3-氯-1-嗎啉-4-基-5,6,8a,9-四氫-8H-7,10-二氧雜-2,4,4b-三氮雜-菲 (45 mg, 38%)。LCMS (方法 A): R_T=2.92 min, [M+H]⁺=313。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.37 (1H, dd, J=13.2, 3.0 Hz), 4.19 (1H, dd, J=10.8, 3.3 Hz), 3.99 (1H, dd, J=11.1, 3.9 Hz), 3.88 (1H, dd, J=10.8, 3.2 Hz), 3.80 (dd, J=11.1, 8.4 Hz), 3.75 (4H, m), 3.66-3.53 (6H, m), 3.24 (1H, t, J=11.1 Hz), 3.00 (1H, m)。

步驟 4：將 3-氯-1-嗎啉-4-基-5,6,8a,9-四氫-8H-7,10-二氧雜-2,4,4b-三氮雜-菲 (45 mg, 0.144 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-嘓啶-2-基胺 (60 mg, 0.271 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0.014 mmol) 及碳酸鈉 (460 μ L, 0.46 mmol, 1 M 水溶液) 於乙腈 (2 mL) 中之混合物除氣，並在 120°C 下在微波反應器中加熱 30 分鐘。將反應混合物裝載於 Isolute® SCX-2 濾筒上，用甲醇洗滌，且用 2 M 氫之甲醇溶液溶離產物。合併鹼性溶離份並真空濃縮。藉

由逆相 HPLC (Phenomenex Gemini 5 μm C18, 0.1% HCO_2H 水溶液 / 5% 至 98% 乙腈梯度) 純化所得殘餘物, 得到白色固體狀 **121** (3 mg, 6%)。LCMS (方法 B): $R_T=3.08$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=372$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.11 (2H, s), 5.18 (2H, 寬單峰), 4.55 (1H, dd, $J=13.5, 2.4$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J=10.8, 3.1$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J=11.5, 3.5$ Hz), 3.88 (2H, m), 3.81 (4H, m), 3.69-3.56 (6H, m), 3.29 (1H, t, $J=11.5$ Hz), 3.02 (1H, m)。

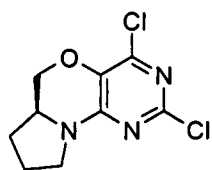
實例 122 5-((S)-6-嗎啉-4-基-2,3,3a,4-四氫-1H-5-氧雜-7,9,9b-三氮雜-環戊并[a]萘-8-基)-嘓啶-2-基胺 **122**

步驟 1: [(S)-1-(2,6-二氯-5-甲氧基-嘓啶-4-基)-吡咯啶-2-基]-甲醇



在室溫下將 2,4,6-三氯-5-甲氧基-嘓啶 (1.2 g, 5.62 mmol)、(S)-1-吡咯啶-2-基-甲醇 (1.1 mL, 11.3 mmol) 及三乙胺 (1.08 mL, 7.75 mmol) 於 IMS (36 mL) 中之混合物攪拌 20 分鐘, 接著真空濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 0 至 50% 乙酸乙酯/環己烷) 純化所得殘餘物, 得到 [(S)-1-(2,6-二氯-5-甲氧基-嘓啶-4-基)-吡咯啶-2-基]-甲醇 (1.08 mg, 70%)。LCMS (方法 A): $R_T=2.98$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=278/280$ 。

步驟 2: (S)-6,8-二氯-2,3,3a,4-四氫-1H-5-氧雜-7,9,9b-三氮雜-環戊并[a]萘

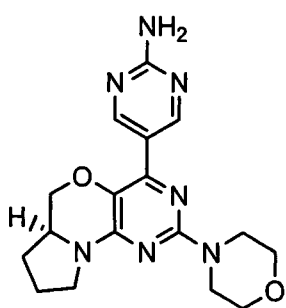


在 160°C 下，在微波反應器中將 [(S)-1-(2,6-二氯-5-甲氧基-吡啶-4-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇 (900 mg, 3.24 mmol) 及氯化鋰 (360 mg, 8.48 mmol) 於無水 DMF (10 mL) 中之混合物加熱 10 分鐘，接著真空濃縮，獲得 2,4-二氯-6-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶-5-醇。將 DIAD (700 μ L, 3.56 mmol) 添加至 2,4-二氯-6-((S)-2-羥基甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶-5-醇 (3 mmol) 及三苯膦 (900 mg, 3.43 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物 1 小時，接著真空濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 0 至 20% 乙酸乙酯/環己烷) 純化所得殘餘物，得到 (S)-6,8-二氯-2,3,3a,4-四氫-1H-5-氧雜-7,9,9b-三氮雜-環戊并 [a] 萘。LCMS (方法 A): $R_T=2.98$ min, $[M+H]^+=246/248$ 。

步驟 3：在 140°C 下，在微波反應器中將 (S)-6,8-二氯-2,3,3a,4-四氫-1H-5-氧雜-7,9,9b-三氮雜-環戊并 [a] 萘 (290 mg, 1.18 mmol)、嗎啉 (275 μ L, 3.14 mmol) 及三乙胺 (242 μ L, 1.74 mmol) 於 IMS (11 mL) 中之混合物加熱 20 分鐘，接著真空濃縮。將所得殘餘物再溶解於乙腈 (2 mL) 中，並添加 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶-2-基胺 (500 mg, 2.26 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (88 mg, 0.125 mmol) 及碳酸鈉 (4 mL, 4.0 mmol, 1 M 水溶液)。將反應混合物除氣並在 120°C 下在微波反應器中加熱 30 分鐘。將反應混合物裝載於 Isolute® SCX-2 濾筒上，用甲醇洗滌，且用 2 M

氨之甲醇溶液溶離產物。合併鹼性溶離份並真空濃縮。藉由逆相HPLC(Phenomenex Gemini 5 μm C18, 0.1% HCO_2H 水溶液/5%至60%乙腈梯度)純化所得殘餘物, 得到白色固體狀 122(30 mg, 8%)。LCMS (方法 B): $R_T=3.34$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=356$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.15 (2H, s), 5.14 (2H, 寬單峰), 4.48 (1H, dd, $J=10.4, 3.5$ Hz), 3.87-3.68 (10H, m), 3.62 (1H, m), 3.31 (1H, t, $J=10.1$ Hz), 2.21-1.94 (3H, m), 1.50 (1H, m)。

亦分離得到區位異構體 5-((S)-8-嗎啉-4-基-2,3,3a,4-四氫-1H-5-氧雜-7,9,9b-三氮雜-環戊并[a]萘-6-基)-嘓啶-2-基胺 (25 mg, 6%)。LCMS (方法 B): $R_T=2.47$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=356$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.09 (2H, s), 5.14 (2H, 寬單峰), 4.49 (1H, dd, $J=10.8, 3.8$ Hz), 3.80-3.65 (10H, m), 3.66 (1H, m), 3.34 (1H, t, $J=9.7$ Hz), 2.20-1.94 (3H, m), 1.48 (1H, m)。



實例 123 4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘓啶-2-基)苯胺 123

向含於乙腈(2.5 mL)中之2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘓啶(按照一般程序A得自實例103)(266 mg, 0.82 mmol)中添加4-胺基苯基醯酸頻那

醇酯(270 mg, 1.2 mmol)及1.0 M碳酸鈉水溶液(2.5 mL)。將反應混合物除氣5分鐘並在氮氣氛圍下再循環。隨後，添加雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯化鈣(II)(29 mg, 0.041 mmol)，且將混合物除氣並再次再循環。接著使反應小瓶在100°C下經受微波照射25分鐘。使容器冷卻至室溫，並且用EtOAc萃取兩次。經MgSO₄乾燥，過濾並真空濃縮。藉由逆相HPLC進行純化，獲得123(151 mg, 48%產率)。MS (ESI+): m/z 381.2 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 1.57 (s, 3H)。

實例 124 1-(4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)苯基)-3-甲基脲**124**

向4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)苯胺**123**(0.44 g, 1.2 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.35 mL, 2.5 mmol)且將反應混合物冷卻至0°C。緩慢添加三光氣(0.17 g, 0.57 mmol)，隨後使混合物升溫至70°C維持1小時。接著將反應混合物冷卻至室溫以便添加2.0 M甲胺之THF溶液(2.2 mL, 4.4 mmol)，並在環境溫度下將所得反應混合物攪拌16小時。LC-MS指示完全轉化，且因此用水及EtOAc稀釋反應混合物。分離各相且用EtOAc萃取水層3次。收集有機萃取物且經MgSO₄乾燥，過濾並真空濃縮。藉由逆相HPLC進行純化，獲得**124**(122 mg, 25%產率)。MS (ESI+):

m/z 438.2 ($M+H^+$)。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.04 (q, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.14 (d, $J=3.4$ Hz, 4H), 3.82-3.67 (m, 4H), 2.66 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 1.58 (s, 6H)。

實例 125 6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(1H-吡啶-4-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶 **125**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶 (102 mg, 0.31 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 (0.31 mmol) 及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 **125**。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.80-3.67 (m, 4H), 1.57 (s, 6H)。LCMS: $R_T=3.67$ min, $M+H^+=356$ 。

實例 126 4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)吡啶-2-胺 **126**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶 (102 mg, 0.31 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-胺 (0.31 mmol) 及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 **126**。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.99 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.27 (s, 4H), 4.15 (d, $J=3.5$ Hz, 4H), 3.82-3.71 (m, 4H), 1.59 (s, 6H)。LCMS: $R_T=3.64$ min,

$M+H^+=382$ 。

實例 127 6,6-二甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 127

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 (102 mg, 0.31 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡唑 (0.31 mmol) 及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (11 mg, 16 μmol) 反應，獲得 127。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (dd, $J=12.3, 7.7$ Hz, 4H), 1.57 (s, 6H)。LCMS: $R_T=3.94$ min, $M+H^+=370$ 。

實例 128 3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯酚 128

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 (102 mg, 0.31 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯酚 (0.31 mmol) 及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (11 mg, 16 μmol) 反應，獲得 128。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=4.5, 2.5$ Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.82 (dd, $J=7.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.19-4.08 (m, 4H), 3.82-3.71 (m, 4H), 1.59 (s, 6H)。LCMS: $R_T=4.46$ min, $M+H^+=382$ 。

實例 129 2-(1H-吡唑-5-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 129

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得**129**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48-8.43 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 4H), 4.17 (dd, J=16.1, 5.1 Hz, 4H), 3.82-3.74 (m, 4H), 1.60 (s, 6H)。LCMS: R_T =4.47 min, $M+H^+$ =406。

實例 130 6,6-二甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 **130**

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得**130**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.16 (d, J=26.1 Hz, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.55 (s, 4H), 2.46 (s, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。LCMS: R_T =3.40 min, $M+H^+$ =465。

實例 131 N-(2-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯基)甲烷磺醯胺 **131**

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、N-

(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲烷磺醯胺 (0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得**131**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 8.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.78 (s, 4H), 3.07 (s, 3H), 1.62 (d, J=11.5 Hz, 6H)。LCMS: R_T =5.36 min, $M+H^+$ =459。

實例 132 6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟**132**

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟(102 mg, 0.31 mmol)、4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶-2-基)嗎啉(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得**132**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.14 (s, 4H), 3.74 (d, J=14.7 Hz, 8H), 3.55 (d, J=3.9 Hz, 4H), 1.60 (d, J=15.6 Hz, 6H)。LCMS: R_T =3.79 min, $M+H^+$ =452。

實例 133 2-(1-苯甲基-1H-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟**133**

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟(102 mg, 0.31 mmol)、1-苯甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶

(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應, 獲得**133**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J=6.9 Hz, 3H), 5.37 (s, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 3.74 (s, 4H), 1.58 (d, J=9.4 Hz, 6H)。LCMS: R_T =4.82 min, $M+H^+$ =446。

實例 134 2-(2-異丙氧基吡啶-3-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩**134**

按照一般程序A, 使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、2-異丙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應, 獲得**134**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 5.43-5.31 (m, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.11 (s, 4H), 3.73 (s, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.26 (d, J=6.1 Hz, 6H)。LCMS: R_T =4.56 min, $M+H^+$ =425。

實例 135 N-(2-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯基)乙醯胺**135**

按照一般程序A, 使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、N-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)乙醯胺(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應, 獲得**135**。¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 8.53 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=18.4$ Hz, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.62 (d, $J=10.6$ Hz, 6H)。LCMS: $R_T=5.16$ min, $M+H^+=423$ 。

實例 136 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 136

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 (102 mg, 0.31 mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 (0.31 mmol) 及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈮(II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 136。LCMS: $R_T=3.81$ min, $M+H^+=384$ 。

實例 137 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)吡啶-2-醇 137

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 (102 mg, 0.31 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-醇 (0.31 mmol) 及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈮(II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 137。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.34 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.41 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 3.75 (s, 4H), 1.57 (s, 6H)。LCMS: $R_T=3.95$ min, $M+H^+=383$ 。

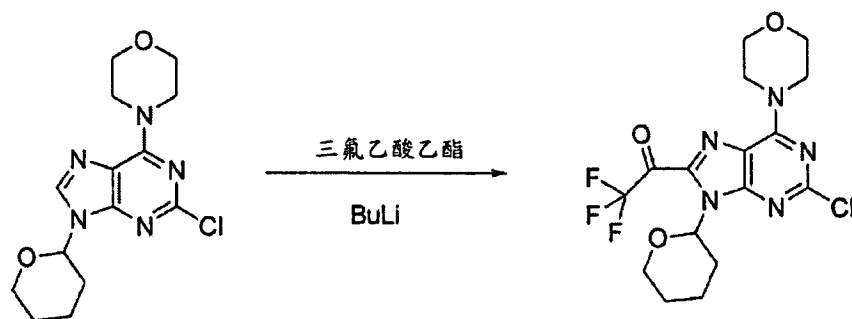
實例 138 6-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]

噁嗪并[3,4-e]噁呤-2-基)吡啶-3-胺 **138**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁呤(102 mg, 0.31 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶-3-胺(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈹(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得 **138**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.25-3.97 (m, 8H), 3.74 (d, $J=3.9$ Hz, 4H), 1.55 (s, 6H)。LCMS: $R_T=3.44$ min, $M+H^+=382$ 。

實例 139及**實例 140** (R)-5-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁呤-2-基)嘧啶-2-胺 **139**及 (S)-5-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁呤-2-基)嘧啶-2-胺 **140**

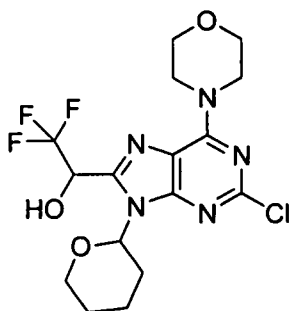
步驟 1：1-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-噁呤-8-基)-2,2,2-三氟乙酮



在 -78°C 下，依序向 4-(2-氯-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-噁呤-6-基)嗎啉(1 g, 9 mmol)於 THF(25 mL)中之混合物中逐滴添加四甲基乙二胺(0.93 mL, 0.0062 mol)及 2.5 M 正丁

基鋰 (2.5 mL, 0.0062 mol)。在 -78°C 下攪拌反應物 30 分鐘，接著添加三氟乙酸乙酯 (0.74 mL, 0.0062 mol)，在 -78°C 下繼續攪拌 2 小時。用水淬滅反應且用 EtOAc 萃取。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經 MgSO_4 乾燥並濃縮。藉由 ISCO 用 0 至 100% EtOAc/己烷純化粗物質，獲得白色固體狀純 1-(2-氯-6-(N-嗎啶基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)-2,2,2-三氟乙酮 (2.5 g, 70% 產率)。LC/MS (ESI+): m/z 421 (M+H)。

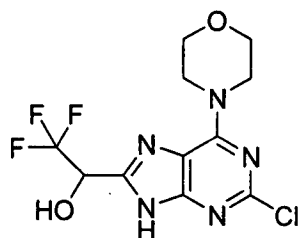
步驟 2：1-(2-氯-6-(N-嗎啶基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)-2,2,2-三氟乙醇



用四氫硼酸鈉 (0.27 g, 0.0072 mol) 處理含於 MeOH (22 mL) 中之 1-(2-氯-6-(N-嗎啶基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)-2,2,2-三氟乙酮 (1.5 g, 0.0036 mol)，且在室溫下攪拌 1 小時。用水淬滅反應且用 EtOAc 萃取。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經 MgSO_4 乾燥並濃縮。藉由 ISCO 用 0 至 80% EtOAc/己烷純化粗物質，獲得純 1-(2-氯-6-(N-嗎啶基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)-2,2,2-三氟乙醇 (1.3 g, 86% 產率)。LC/MS (ESI+): m/z 423 (M+H)。

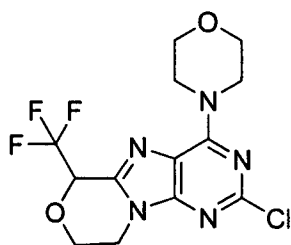
步驟 3：1-(2-氯-6-(N-嗎啶基)-9H-嘌呤-8-基)-2,2,2-三氟

乙醇



用催化量之對甲苯磺酸(53 mg, 0.00031 mol)處理含於 MeOH(12 mL)中之1-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘍呤-8-基)-2,2,2-三氟乙醇(1.3 g, 0.0031 mol)。將反應混合物加熱至50°C隔夜，接著在減壓下濃縮。使殘餘物分配在水與EtOAc之間。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經MgSO₄乾燥並濃縮至乾燥，獲得1-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘍呤-8-基)-2,2,2-三氟乙醇(1 g, 100%產率)。LC/MS (ESI+): m/z 338 (M+H)。

步驟4：2-氯-4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘍呤



在90°C下，將1-(2-氯-6-(N-嗎啉基)-9H-嘍呤-8-基)-2,2,2-三氟乙醇(1 g, 0.003 mol)、1,2-二溴乙烷(0.51 mL, 0.006 mol)及碳酸鈉(2.9 g, 0.089 mol)於DMF(18 mL)中之混合物加熱12小時。過濾反應混合物且分配在水與EtOAc之間。用水、鹽水洗滌有機萃取物且經MgSO₄乾燥並濃縮。藉由ISCO用0至50% EtOAc/己烷純化粗產物，獲得純2-

氯-4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁呤(0.3 g, 30%)。LC/MS (ESI+): m/z 364 (M+H)。

步驟5：在微波鈴木鈰條件下使2-氯-4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁呤(140 mg, 0.0004 mol)與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶-2-胺(130 mg, 0.00058 mol)反應，獲得外消旋5-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁呤-2-基)嘧啶-2-胺(36 mg, 32%產率)，將其分離成(R)對映異構體139及(S)對映異構體140。LC/MS (ESI+): m/z 423 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.88 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J=12.2$ Hz, 2H), 4.35-4.09 (m, 6H), 3.76 (s, 4H)。

實例141 2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁呤141

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁呤(102 mg, 0.31 mmol)、1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯化鈰(II)(11 mg, 16 μmol)反應，獲得141。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.28-4.12 (m, 6H), 4.10 (s, 4H), 3.78-3.69 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.40 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。LCMS: $R_T=4.13$ min, $M+H^+=384$ 。

實例142 4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁呤-2-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺142

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶(102 mg, 0.31 mmol)、N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得**142**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 4.16 (m, 4H), 3.81-3.73 (m, 4H), 3.06-2.87 (m, 6H), 1.60 (s, 6H)。LCMS: $R_T=4.60$ min, $M+H^+=437$ 。

實例 143 4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯基(甲基)胺基甲酸第三丁酯**143**

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶(102 mg, 0.31 mmol)、甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)胺基甲酸第三丁酯(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得**143**。LCMS: $R_T=6.07$ min, $M+H^+=495$ 。

實例 144 2-(3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯基)乙腈**144**

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶(102 mg, 0.31 mmol)、2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙腈(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得**144**。 ^1H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 8.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.21-4.11 (m, 6H), 3.84-3.70 (m, 4H), 1.59 (s, 6H)。LCMS: $R_T=5.11$ min, $M+H^+=405$ 。

實例 145 6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(3-(N-嗎啉基)苯基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 **145**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 (102 mg, 0.31 mmol)、4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)嗎啉 (0.31 mmol) 及 雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈹 (II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 **145**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.15 (m, 4H), 3.77 (m, 8H), 3.21-3.12 (m, 4H), 1.59 (s, 6H)。LCMS: $R_T=4.66$ min, $M+H^+=451$ 。

實例 146 6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(3-((N-嗎啉基)甲基)苯基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 **146**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 (102 mg, 0.31 mmol)、4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)嗎啉 (0.31 mmol) 及 雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈹 (II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 **146**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 4.27 (s, 4H), 4.16 (m, 4H), 3.83-3.72 (m, 4H),

3.58 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.59 (s, 6H)。

LCMS: $R_T=3.84$ min, $M+H^+=465$ 。

實例 147 2-(3-(苯甲氧基)苯基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟 **147**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟 (102 mg, 0.31 mmol)、2-(3-(苯甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉 (0.31 mmol) 及 雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈹 (II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 **147**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00-7.94 (m, 2H), 7.50 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.15 (m, 4H), 3.82-3.69 (m, 4H), 1.59 (s, 6H)。
LCMS: $R_T=6.33$ min, $M+H^+=472$ 。

實例 148 2-(1-異丁基-1H-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟 **148**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟 (102 mg, 0.31 mmol)、1-異丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 (0.31 mmol) 及 雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈹 (II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 **148**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.95 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.78-3.69 (m, 4H), 2.15 (dp, $J=13.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.57 (s, 6H), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。
LCMS: $R_T=4.67$ min, $M+H^+=412$ 。

實例 149 6,6-二甲基-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 **149**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 (102 mg, 0.31 mmol)、1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)哌嗪 (0.31 mmol) 及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 **149**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.39 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.14 (t, J=5.2 Hz, 4H), 3.81-3.70 (m, 4H), 3.64-3.52 (m, 4H), 2.44-2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。LCMS: R_T=3.45 min, M+H⁺=465。

實例 150 2-(1H-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 **150**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩 (102 mg, 0.31 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 **24** (0.31 mmol) 及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 **150**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.16 (d, J=20.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.28 (m, 6H), 4.17 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 4H), 1.61 (s, 6H)。LCMS: R_T=4.61 min, M+H⁺=406。

實例 151 4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]

噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯甲脒 151

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲脒(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μmol)反應，獲得 151。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.28 (m, 4H), 4.16 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 1.60 (s, 6H)。LCMS: R_T=5.53 min, M+H⁺=391。

實例 152 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)菸鹼鹽胺 152

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)菸鹼鹽胺(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μmol)反應，獲得 152。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (dd, J=5.2, 2.0 Hz, 1H), 9.08 (t, J=2.7 Hz, 1H), 9.02 (t, J=2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.18 (dt, J=9.7, 4.5 Hz, 4H), 3.81-3.71 (m, 4H), 1.60 (s, 6H)。LCMS: R_T=3.71 min, M+H⁺=410。

實例 153 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)-N-甲基-2-吡啶甲鹽胺 153

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、N-

甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-2-吡啶甲醯胺(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氟鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應, 獲得**153**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 8.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.79-8.72 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.28 (m, 4H), 4.17 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.86 (d, J=4.9 Hz, 3H), 1.60 (s, 6H)。LCMS: R_T =4.64 min, $M+H^+$ =424。

實例 154 2-(4-(苯甲氧基)苯基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶 **154**

按照一般程序A, 使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶(102 mg, 0.31 mmol)、2-(4-(苯甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氟鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應, 獲得**154**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.4 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.14 (dd, J=6.7, 2.6 Hz, 4H), 3.81-3.71 (m, 4H), 1.58 (s, 6H)。LCMS: R_T =6.21 min, $M+H^+$ =472。

實例 155 3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基苯胺 **155**

按照一般程序A, 使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶(102 mg, 0.31 mmol)、N,N-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯胺

(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應, 獲得**155**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.2, 2.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.23-4.06 (m, 4H), 3.84-3.69 (m, 4H), 2.96 (s, 6H), 1.59 (s, 6H)。LCMS: R_T =3.88 min, $M+H^+$ =409。

實例 156 6,6-二甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩**156**

按照一般程序A, 使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)哌嗪(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應, 獲得**156**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.13 (d, J=3.2 Hz, 4H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.26-3.20 (m, 4H), 2.48-2.43 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。LCMS: R_T =3.76 min, $M+H^+$ =464。

實例 157 6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-2-(4-(哌啶-1-基)苯基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩**157**

按照一般程序A, 使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)哌啶(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應, 獲得**157**。¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 8.21 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.23 (s, 4H), 4.13 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 4H), 1.61 (m, 6H), 1.58 (s, 6H)。LCMS: $R_T=4.13$ min, $M+H^+=449$ 。

實例 158 N-(5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 **158**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟 (102 mg, 0.31 mmol)、N-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺 (0.31 mmol) 及 雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 **158**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 9.23 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.15 (dd, $J=15.2, 5.1$ Hz, 4H), 3.81-3.71 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。LCMS: $R_T=3.95$ min, $M+H^+=424$ 。

實例 159 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)-2-吡啶甲醯胺 **159**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啶基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟 (102 mg, 0.31 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-吡啶甲醯胺 (0.31 mmol) 及 雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (11 mg, 16 μ mol) 反應，獲得 **159**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.29

(s, 4H), 4.18 (m, 4H), 3.83-3.71 (m, 4H), 1.60 (s, 6H)。

LCMS: $R_T=4.39$ min, $M+H^+=410$ 。

實例 160 6-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)吡啶-3-醇 **160**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟(102 mg, 0.31 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶-3-ol(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得 **160**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=8.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.14 (d, $J=2.5$ Hz, 4H), 3.81-3.70 (m, 4H), 1.59 (s, 6H)。
LCMS: $R_T=3.73$ min, $M+H^+=383$ 。

實例 161 (4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 **161**

按照一般程序 A，使 2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟(102 mg, 0.31 mmol)、(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲酮(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得 **161**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 4.21-4.08 (m, 4H), 3.82-3.71 (m, 4H), 3.62 (s, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)。
LCMS: $R_T=3.64$ min, $M+H^+=492$ 。

實例 162 N-環丙基-3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二

氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯甲醯胺 **162**

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、N-環丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得**162**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.17 (dt, J=9.5, 4.4 Hz, 4H), 3.84-3.70 (m, 4H), 2.88 (tq, J=7.8, 4.0 Hz, 1H), 0.76-0.67 (m, 2H), 0.64-0.54 (m, 2H)。LCMS: R_T =4.68 min, $M+H^+$ =449。

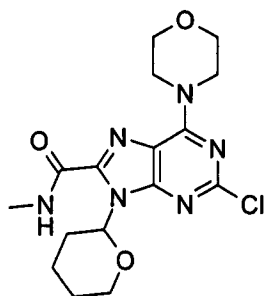
實例 163 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)-N,N-二甲基吡嗪-2-胺 **163**

按照一般程序A，使2-氯-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩(102 mg, 0.31 mmol)、N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡嗪-2-胺(0.31 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(11 mg, 16 μ mol)反應，獲得**163**。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.14 (t, J=5.3 Hz, 4H), 3.81-3.66 (m, 4H), 3.15 (s, 6H), 1.59 (s, 6H)。LCMS: R_T =3.93 min, $M+H^+$ =411。

實例 167 2-(2-胺基嘓啶-5-基)-7-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫吡嗪并[2,1-e]噻吩-6(7H)-酮 **167**

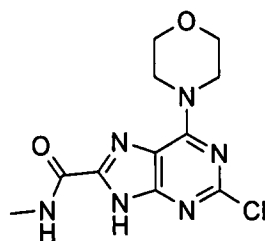
步驟1：2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-噻吩-

8-甲酸甲基醯胺



將 2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤 (0.50 g, 1.55 mmol) 及 N,N,N',N-四甲基伸乙二胺 (0.35 mL, 2.33 mmol) 於無水 THF (14 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C 。逐滴添加丁基鋰 (2.5 M, 於己烷中, 1.22 mL, 3.05 mmol), 且在 -78°C 下攪拌暗黃色溶液 45 分鐘。N-甲基胺基甲酸 N-丁二醯亞胺酯 (0.4 g, 2.33 mmol) 於少量 THF 中以懸浮液形式添加, 且使混合物升溫至室溫, 同時攪拌 18 小時。用水稀釋反應混合物, 用 1 M 鹽酸中和且用乙酸乙酯萃取 3 次。乾燥 (Na_2SO_4) 所合併之萃取物, 過濾並真空濃縮。對所得殘餘物進行急驟層析法 (SiO_2 , 梯度 0 至 100% 乙酸乙酯/環己烷), 獲得 2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-甲酸甲基醯胺 (104 mg, 18%)。LCMS $R_T=3.26$, $[\text{M}+\text{H}]^+=381/383$ 。

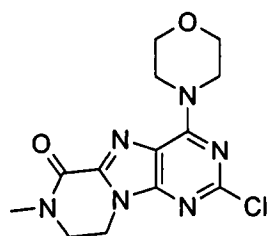
步驟 2: 2-氯-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-甲酸甲基醯胺



使 2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-甲酸

甲基醯胺(104 mg, 0.27 mmol)懸浮於甲醇(6 mL)中並添加單水合對甲苯磺酸(10 mg, 0.05 mmol)。在室溫下攪拌混合物68小時，接著用水稀釋並用碳酸氫鈉水溶液中中和。濾出固體沈澱物並在50°C下在真空下乾燥，獲得2-氯-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-甲酸甲基醯胺(56 mg, 70%)。LCMS $R_T=2.43$, $[M+H]^+=297/299$ 。

步驟3：3-氯-7-甲基-1-嗎啉-4-基-6,7-二氫-5H-2,4,4b,7,9-五氮雜-第-8-酮



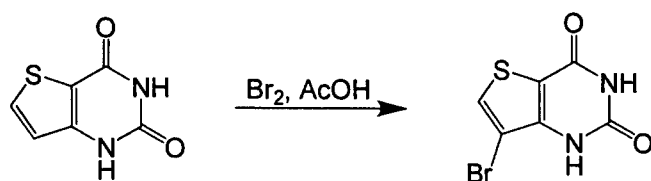
在100°C下將2-氯-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-甲酸甲基醯胺(56 mg, 0.19 mmol)、1,2-二溴乙烷(0.058 mL, 0.68 mmol)及碳酸鈰(0.25 g, 0.76 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物加熱2小時，接著冷卻，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取5次。乾燥(Na_2SO_4)所合併之有機萃取物並真空濃縮。用乙醚濕磨所得殘餘物兩次，且在真空下乾燥固體，獲得3-氯-7-甲基-1-嗎啉-4-基-6,7-二氫-5H-2,4,4b,7,9-五氮雜-第-8-酮(47 mg, 77%)。LCMS $R_T=2.36$, $[M+H]^+=323/325$ 。

步驟4：用氫氣吹掃3-氯-7-甲基-1-嗎啉-4-基-6,7-二氫-5H-2,4,4b,7,9-五氮雜-第-8-酮(47 mg, 0.15 mmol)、2-胺基嘧啶-5-酮酸頻那醇酯(39 mg, 0.18 mmol)及碳酸鈰(131 mg, 0.40 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)及水(1.5 mL)中之混

合物。添加肆(三苯膦)鈀(0)(9 mg, 0.008 mmol), 再次用氫氣吹掃混合物, 接著在100°C下加熱隔夜。冷卻混合物並用水稀釋。濾出沈澱物, 用水洗滌, 接著用乙醇濕磨。濾出固體並乾燥(真空, 50°C), 獲得167(15 mg, 26%)。LCMS $R_T=2.47$, $[M+H]^+=382$ 。 1H NMR (DMSO- d_6+d_1 -TFA, 400 MHz): δ 9.38 (2H, s), 4.79-4.06 (4H, 極寬峰), 4.44 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.90 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.80 (4H, t, $J=4.7$ Hz), 3.11 (3H, s)。

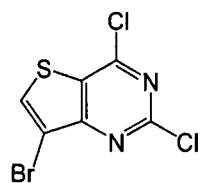
實例 168 5-(8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,8-二氫-6H-7-氧雜-9-硫雜-2,4-二氮雜-第-3-基)-嘓啶-2-基胺 **168**

步驟1: 7-溴噻吩并[3,2-d]嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮



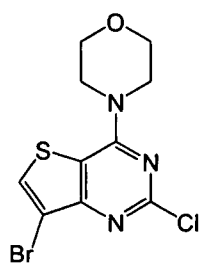
將噻吩并[3,2-d]嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮(10.38 g, 61.72 mmol)溶解於乙酸(230 mL)中並添加溴(11.13 mL, 216 mmol)。在80°C下加熱反應物3.5小時。藉由LCMS確定完全反應。將反應混合物緩慢傾入冰水中並濾出沈澱物, 在真空下乾燥隔夜, 獲得7-溴噻吩并[3,2-d]嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮(9.1 g, 60%產率)。

步驟2: 7-溴-2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘓啶



將 7-溴噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(9.1 g, 37 mmol)溶解於POCl₃(140 mL, 1500 mmol)中並在110°C下用所連接之維格婁(vigreux)凝結管柱加熱20小時。藉由LCMS確定完全反應。緩慢傾入冰水中並濾出沈澱物。藉由矽膠層析法(0至100%乙酸乙酯/庚烷)在CombiFlash®(Teledyne Isco Co.)Rf系統上純化產物，並真空濃縮，獲得7-溴-2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(8.4 g, 80%產率)。

步驟3：4-(7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉



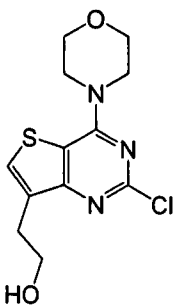
將 7-溴-2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(2.9 g, 10.0 mmol)溶解於甲醇(100 mL, 2000 mmol)中且添加嗎啉(2 mL, 22 mmol)並攪拌反應混合物1.5小時。藉由LCMS確定完全反應。真空濃縮並用水稀釋。用DCM萃取並再次真空濃縮。藉由矽膠層析法(0至100%乙酸乙酯/庚烷)在CombiFlash® Rf系統上純化產物，並真空濃縮，獲得4-(7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉(1.2 g, 35%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.85 (m, 4H)。

步驟4：4-(2-氯-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉



將 4-(7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉(3.55 g, 10.6 mmol)、(2-乙烯基)三正丁基錫(3.41 mL, 11.7 mmol)、Pd(PPh₃)₄(613 mg, 0.53 mmol)及 1,4-二噁烷(30 mL, 400 mmol)合併於密封管中，並在 100°C 下加熱 19.5 小時。藉由 LCMS 確定完全反應。真空濃縮並藉由矽膠層析法(0 至 50% 乙酸乙酯/庚烷)在 CombiFlash® Rf 系統上進行純化，並真空濃縮，獲得 4-(2-氯-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉(1.18 g, 39.5% 產率)。

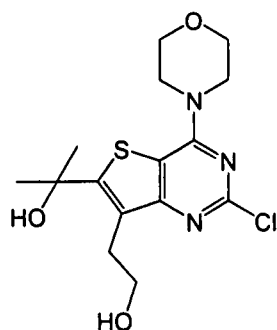
步驟 5：2-(2-氯-4-(N-嗎啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)乙醇



將 4-(2-氯-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉(170 mg, 0.6 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL, 100 mmol)中，並在氮氣氛圍下冷卻至 0°C。添加含於己烷中之 0.5 M 9-BBN(3.4 mL, 2 mmol)且使反應物升溫至室溫並攪拌隔夜。LCMS 指示大部分起始物質，因此再次將反應物冷卻至 0°C 並添加含於己烷中之 0.5 M 9-BBN(8.0 mL, 4

mmol)，且升溫至室溫並再次攪拌隔夜。依序添加 20 M 過氧化氫 (1.4 mL, 20 mmol) 及 5 M 氫氧化鈉水溶液 (2.4 mL, 10 mmol)。用水稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮，且藉由矽膠層析法 (0 至 50% 乙酸乙酯 / 庚烷) 在 CombiFlash® Rf 系統上進行純化並且真空濃縮，獲得 2-(2-氯-4-(N-嗎啶基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-7-基) 乙醇 (110 mg, 61% 產率)。

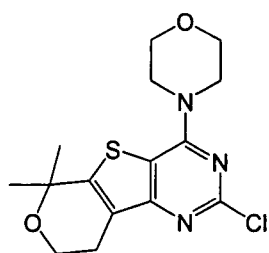
步驟 6：2-(2-氯-7-(2-羥基乙基)-4-(N-嗎啶基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 丙-2-醇



將 2-(2-氯-4-(N-嗎啶基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-7-基) 乙醇 (70 mg, 0.2 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL, 60 mmol) 中並在氮氣氛圍下冷卻至 -40°C 。添加含於己烷中之 2.5 M 正丁基鋰 (370 mL, 0.93 mmol) 並攪拌 1 小時。添加丙酮 (86 μL , 1.2 mmol) 並再次在 -40°C 下攪拌 5 小時。反應無法進行至完全，且用飽和氯化銨將其淬滅並用乙酸乙酯萃取，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮，獲得起始物質與 2-(2-氯-7-(2-羥基乙基)-4-(N-嗎啶基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 丙-2-醇之未經純化混合物 (30 mg)。

步驟 7：3-氯-8,8-二甲基-1-嗎啶-4-基-5,8-二氫-6H-7-氧

雜-9-硫雜-2,4-二氮雜-萸



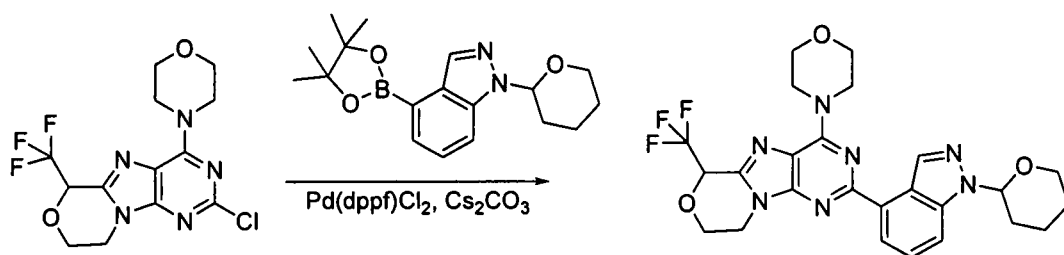
將不純 2-(2-氯-7-(2-羥基乙基)-4-(N-嗎啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)丙-2-醇(30 mg)溶解於甲苯(5 mL, 50 mmol)中。添加三氟乙酸(0.5 mL, 6 mmol)且在 120°C 下加熱反應混合物 2 小時。藉由 LCMS 確定完全反應。用水稀釋並用乙酸乙酯萃取，經硫酸鎂乾燥，真空濃縮並藉由矽膠層析法(0 至 100% 乙酸乙酯/庚烷)在 CombiFlash® Rf 系統上使用胺管柱進行純化，並真空濃縮，獲得 3-氯-8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,8-二氫-6H-7-氧雜-9-硫雜-2,4-二氮雜-萸(10 mg, 10% 產率)。

步驟 8：將 3-氯-8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,8-二氫-6H-7-氧雜-9-硫雜-2,4-二氮雜-萸(10 mg, 0.03 mmol)溶解於乙腈(2 mL, 40 mmol)中並添加 1 M 碳酸鈉水溶液(2 mL, 2 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊環-2-基)嘧啶-2-胺(9.0 mg, 0.041 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)(1.1 mg, 0.0016 mmol)。反應物於 Biotage 微波上、在 120°C 下置放 15 分鐘。吸移出水層並真空濃縮有機層，且藉由矽膠層析法(0 至 100% 乙酸乙酯/庚烷)在 CombiFlash® Rf 系統上使用鹼性氧化鋁管柱進行純化，並真空濃縮，獲得(85% 純)168(2.7 mg, 20% 產率)。

M+1: 399.3。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 2H), 5.34 (brs, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 1.62 (s, 6H)。

實例 169 2-(1H-吡啶-4-基)-4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶 **169**

步驟 1：4-(N-嗎啉基)-2-(1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶



在微波鈴木鈣條件下，使得自實例 139 及實例 140 之 2-氯-4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶 (90 mg, 0.0002 mol) 及 1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 (160 mg, 0.0005 mol) 與 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)與二氯甲烷之複合物) 及碳酸鈣反應，獲得 4-(N-嗎啉基)-2-(1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶 (90 mg, 90% 產率)。LC/MS (ESI+): m/z 530 (M+H)。

步驟 2：用催化量之對甲苯磺酸 (3 mg, 0.02 mmol) 處理含於 MeOH (1 mL) 中之 4-(N-嗎啉基)-2-(1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并

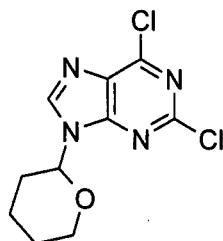
[3,4-e]噁吟(100 mg, 0.0002 mol)。將反應混合物加熱至 50°C 隔夜，接著在減壓下濃縮。使殘餘物分配在水與 EtOAc 之間。用水、鹽水洗滌有機萃取物，經 MgSO₄ 乾燥並濃縮至乾燥，獲得 **169**(13 g, 16% 產率)。LC/MS (ESI+): m/z 446 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.93 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.55-4.17 (m, 8H), 3.80 (t, *J*=4.6 Hz, 4H)。

實例 170 3-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)苯酚 **170**

在微波鈴木鈰條件下使得自實例 139 及實例 140 之 2-氯-4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟(50 mg, 0.00015 mol)及 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯酚(76 mg, 0.00034 mol)與 Pd(dppf)Cl₂ 及碳酸鈰反應，獲得 **170**(10 mg, 15% 產率)。LC/MS (ESI+): m/z 422 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96-7.74 (m, 2H), 7.26 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.83 (dt, *J*=23.4, 11.6 Hz, 1H), 5.89 (q, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.51-4.08 (m, 8H), 3.77 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 1.23-0.98 (m, 1H)。

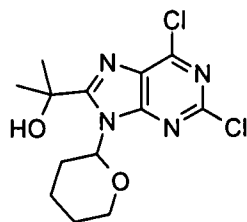
實例 171 5-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))-6,6-二甲基-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)嘧啶-2-胺 **171**

步驟 1: 2,6-二氯-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-噁吟



在 100°C 下將 2,6-二氯-9H-嘌呤(10.0 g, 53 mmol)、3,4-二氫-2H-嘓喃(9.5 mL, 93 mmol)及單水合對甲苯磺酸(1.0 g, 5.0 mmol)之混合物加熱 18 小時，接著冷卻至室溫並真空濃縮。藉由管柱層析法(SiO₂, 0 至 10% 乙酸乙酯/環己烷)純化所得殘餘物，得到乳膏固體狀 2,6-二氯-9-(四氫-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤(10.9 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (1H, s), 5.77 (1H, dd, J=10.4, 2.4 Hz), 4.19 (1H, m), 3.78 (1H, dt, J=11.6, 2.9 Hz), 2.17 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.87-1.69 (3H, m)。

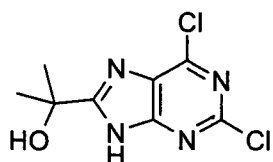
步驟 2：2-[2,6-二氯-9-(四氫-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-丙-2-醇



在 -78°C 下，將 BuLi(20 mL, 40.0 mmol, 2 M, 於戊烷中)逐滴添加至 2,6-二氯-9-(四氫-嘓喃-2-基)-9H-嘌呤(8.0 g, 29.3 mmol)及 TMEDA(6.4 mL, 42.4 mmol)於無水 THF(100 mL)中之溶液中。在 -78°C 下攪拌所得暗色溶液 45 分鐘，接著添加丙酮(4 mL, 54.5 mmol)並在 -78°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘，接著在室溫下攪拌 30 分鐘。用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。乾燥(MgSO₄)所合併之有機萃取物並真空濃縮。藉由管柱層析法(SiO₂, 0 至 20% 乙酸乙酯/環己烷)純化所得殘餘物，得到暗色固體狀 2-[2,6-

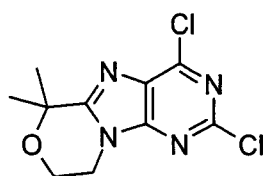
二氯-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-丙-2-醇 (6.0 g, 62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.19 (1H, dd, J=11.2, 2.8 Hz), 4.26 (1H, m), 3.77 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.90-1.71 (11H, m)。

步驟3：2-(2,6-二氯-9H-嘌呤-8-基)-丙-2-醇



將HCl(5 mL, 5 mmol, 1 M水溶液)添加至2-[2,6-二氯-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-丙-2-醇(6.0 g, 20.66 mmol)於DCM(15 mL)與甲醇(15 mL)之混合物中的溶液中，並在室溫下攪拌所得溶液1小時，接著真空濃縮。藉由管柱層析法(SiO₂, 梯度0至50%甲醇/DCM)純化所得殘餘物，得到暗色固體狀2-(2,6-二氯-9H-嘌呤-8-基)-丙-2-醇(3.38 g, 66%)。LCMS (方法A): R_T=2.12 min, [M-H]=245/247。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (6H, s)。

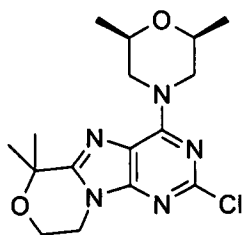
步驟4：1,3-二氯-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氫雜-蒽



將碳酸鈉(9.3 g, 28.5 mmol)及1,2-二溴乙烷(4.1 mL, 47.6 mmol)添加至2-(2,6-二氯-9H-嘌呤-8-基)-丙-2-醇(3.3 g, 13.36 mmol)於DMF(100 mL)中之溶液中，並在100°C下

加熱反應混合物2小時，接著分配在水與乙酸乙酯之間。分離有機萃取物並用鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO₄)並真空濃縮。藉由管柱層析法(SiO₂，0至10%至20%乙酸乙酯/環己烷)純化所得殘餘物，得到黃色固體狀1,3-二氯-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-蒞(1.0 g，27%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.26 (2H, dd, J=6, 4 Hz), 4.19 (2H, dd, J=6, 4 Hz)。

步驟5：3-氯-1-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-蒞



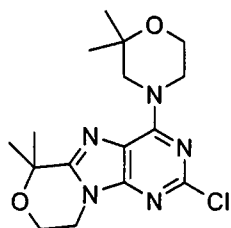
在140°C下，在微波反應器中將1,3-二氯-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-蒞(100 mg，0.366 mmol)、(2R,6S)-2,6-二甲基-嗎啉(84 mg，0.732 mmol)及三乙胺(77 μL，0.55 mmol)於IMS(2 mL)中之混合物加熱20分鐘，接著真空濃縮。藉由管柱層析法(SiO₂，10%乙酸乙酯/環己烷)純化所得殘餘物，得到白色固體狀3-氯-1-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-蒞(128 mg，99%)。LCMS (方法A): R_T=3.62 min, [M+H]⁺=352。

步驟6：將3-氯-1-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-蒞(128 mg，

0.36 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-嘧啶-2-基胺(121 mg, 0.55 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(26 mg, 0.036 mmol)及碳酸鈉(1 mL, 1.0 mmol, 1 M水溶液)於乙腈(4 mL)中之混合物除氣，並在120°C下在微波反應器中加熱30分鐘，接著在100°C下加熱18小時。將反應混合物裝載於Isolute® SCX-2濾筒上，用甲醇洗滌，且用2 M氫之甲醇溶液溶離產物。合併鹼性溶離份並真空濃縮。藉由逆相HPLC(Phenomenex Gemini 5 μm C18, 0.1% HCO₂H/水, 梯度5%至98%乙腈)純化所得殘餘物，得到白色固體狀171(10 mg, 7%)。LCMS (方法B): R_T=4.14 min, [M+H]⁺=411。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.26 (2H, s), 5.49-5.30 (2H, 極寬單峰), 5.20 (2H, 寬單峰), 4.21 (2H, m), 4.15 (2H, m), 3.75 (2H, m), 2.80 (2H, m), 1.67 (6H, s), 1.30 (6H, d, J=6.8 Hz)。

實例 172 5-(4-(2,2-二甲基(N-嗎啶基))-6,6-二甲基-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁啉-2-基)嘧啶-2-胺 172

步驟 1: 3-氯-1-(2,2-二甲基-嗎啶-4-基)-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-第



在140°C下，在微波反應器中將1,3-二氯-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-第(100 mg, 0.366

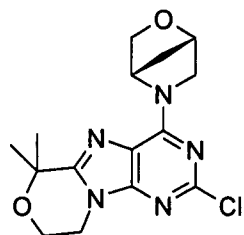
mmol)、2,2-二甲基-嗎啉(84 mg, 0.732 mmol)及三乙胺(77 μ L, 0.55 mmol)於IMS(2 mL)中之混合物加熱20分鐘, 接著真空濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 , 10%乙酸乙酯/環己烷)純化所得殘餘物, 得到白色固體狀3-氯-1-(2,2-二甲基-嗎啉-4-基)-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-蒽(110 mg, 85%)。LCMS (方法A): $R_T=3.51$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=352$ 。

步驟2: 將3-氯-1-(2,2-二甲基-嗎啉-4-基)-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-蒽(110 mg, 0.31 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-嘧啶-2-基胺(104 mg, 0.47 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (22 mg, 0.031 mmol)及碳酸鈉(1 mL, 1.0 mmol, 1 M水溶液)於乙腈(4 mL)中之混合物除氣, 並在 120°C 下在微波反應器中加熱30分鐘, 接著在 100°C 下加熱18小時。將反應混合物裝載於Isolute® SCX-2濾筒上, 用甲醇洗滌, 且用2 M氫之甲醇溶液溶離產物。合併鹼性溶離份並真空濃縮。藉由逆相HPLC(Phenomenex Gemini 5 μm C18, 0.1% HCO_2H /水, 梯度5%至98%乙腈)純化所得殘餘物, 得到白色固體狀172(11 mg, 9%)。LCMS (方法B): $R_T=4.00$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=411$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.25 (2H, s), 5.20 (2H, 寬單峰), 4.46-4.13 (8H, m), 3.88 (2H, m), 1.66 (6H, s), 1.28 (6H, s)。

實例 174 5-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6,6-二甲基-8,9-二氫-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吩-2-基)

嘧啶-2-胺 174

步驟 1：3-氯-8,8-二甲基-1-(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-莖



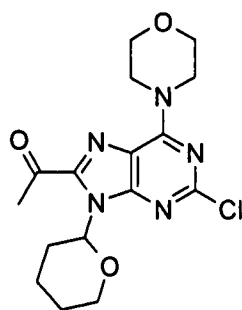
在 140°C 下，在微波反應器中將 1,3-二氯-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-莖 (100 mg, 0.366 mmol)、(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷 (73 mg, 0.732 mmol) 及三乙胺 (77 μ L, 0.55 mmol) 於 IMS (2 mL) 中之混合物加熱 20 分鐘，接著真空濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂, 10% 乙酸乙酯/戊烷) 純化所得殘餘物，得到黃色固體狀 3-氯-8,8-二甲基-1-(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-莖 (120 mg, 98%)。LCMS (方法 A): R_T=2.81 min, [M+H]⁺=336。

步驟 2：將 3-氯-8,8-二甲基-1-(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b,9-四氮雜-莖 (120 mg, 0.36 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-嘧啶-2-基胺 (87 mg, 0.39 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0.018 mmol) 及碳酸鈉 (163 mg, 0.5 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1.5 mL) 與水 (0.5 mL) 之混合物中的混合物除氣，並在 130°C 下在微波反應器中加熱 20 分鐘。將反應混合物裝載於 Isolute® SCX-2 濾筒上，用甲醇洗滌，且用 2 M 氫之甲醇

溶液溶離產物。合併鹼性溶離份並真空濃縮。藉由逆相 HPLC(Phenomenex Gemini 5 μm C18, 0.1% HCO_2H 水溶液 /5%至98%乙腈梯度)純化所得殘餘物, 得到白色固體狀 174(45 mg, 32%)。LCMS (方法 B): $R_T=3.31$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=395$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C): δ 9.08 (2H, s), 6.54 (2H, 寬單峰), 5.75 (1H, 寬單峰), 4.71 (1H, s), 4.12 (4H, m), 3.87 (1H, dd, $J=7.4, 1.4$ Hz), 3.79 (2H, s), 3.75 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 1.95 (2H, s), 1.59 (6H, d, $J=6.7$ Hz)。

實例 175 2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-6,7-二氫吡嗪并[2,1-e]噻吩-8(9H)-酮 175

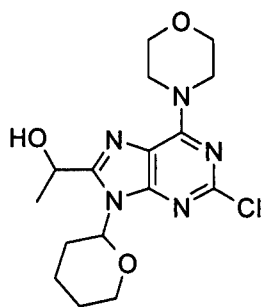
步驟 1: 1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-噻吩-8-基]-乙酮



將 2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-噻吩 (0.50 g, 1.55 mmol) 及 N,N,N',N -四甲基乙二胺 (0.35 mL, 2.33 mmol) 於無水 THF (14 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C 。逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 於己烷中, 1.22 mL, 3.05 mmol) 並在 -78°C 下攪拌混合物 40 分鐘。逐滴添加 N -甲基- N -甲氧基乙醯胺 (0.25 mL, 2.33 mmol) 並在 -78°C 下攪拌混合物 1.5 小時, 接

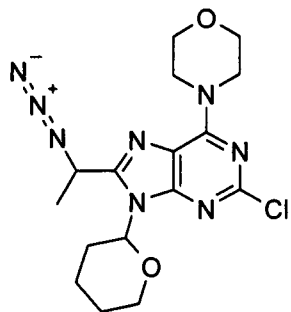
著升溫至 -30°C 。依序添加水及 1 M HCl 水溶液，並用乙酸乙酯萃取混合物 7 次。乾燥 (Na_2SO_4) 所合併之有機萃取物、過濾並真空濃縮。對所得殘餘物進行急驟層析 (SiO_2)，梯度 0 至 50% 乙酸乙酯/環己烷，獲得 1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙酮 (0.47 g, 83%)。LCMS $R_T=3.57\text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=366/368$ 。

步驟 2：1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙醇



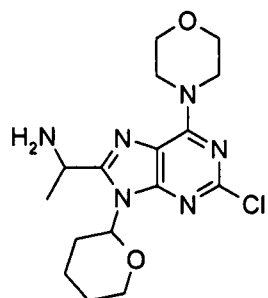
向 1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙酮 (0.47 g, 1.29 mmol) 於乙醇 (8 mL) 及 THF (8 mL) 中之攪拌懸浮液中添加硼氫化鈉 (49 mg, 1.30 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 1.5 小時，接著真空濃縮。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯及碳酸氫鈉水溶液中並分離各相。用乙酸乙酯萃取水相兩次。乾燥 (Na_2SO_4) 所合併之有機溶離份，過濾並真空濃縮，獲得 1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙醇 (0.50 g, 定量)。LCMS $R_T=3.20\text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=368/370$ 。

步驟 3：8-(1-疊氮基-乙基)-2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤



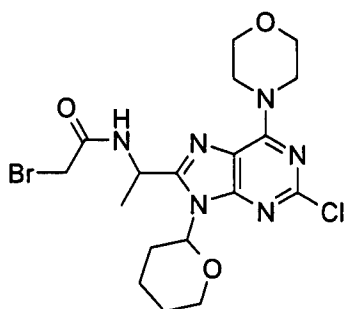
將 1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-喋呤-8-基]-乙醇 (0.37 g, 1.01 mmol) 溶解於無水甲苯 (5.6 mL) 及 DMF (0.9 mL) 中，並在冰中冷卻溶液。添加二苯基磷醯基疊氮化物 (0.56 mL, 2.54 mmol)，接著逐滴添加 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (0.37 mL, 2.54 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 16 小時，接著依序用乙酸乙酯及水稀釋，並分離各相。用乙酸乙酯萃取水相兩次並乾燥 (Na_2SO_4) 所合併之有機溶離份，過濾並真空濃縮。將所得殘餘物與以較小規模類似進行之反應所得的粗產物 (1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-喋呤-8-基]-乙醇 (0.10 g, 0.27 mmol)) 一起進行急驟層析 (SiO_2 ，梯度 0 至 50% 乙酸乙酯/環己烷)，獲得呈兩對各別非對映異構體形式之 8-(1-疊氮基-乙基)-2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-喋呤 (0.25 g 及 0.27 g，總共 0.52 g，100%)。LCMS $R_T=4.05$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=393/395$ 。LCMS $R_T=4.16$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=393/395$ 。

步驟 4：1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-喋呤-8-基]-乙基胺



向 8-(1-疊氮基-乙基)-2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤 (0.47 g, 1.20 mmol) 於 THF (13 mL) 及水 (4 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (0.33 g, 1.28 mmol)。在 70°C 下加熱反應混合物 2 小時，接著冷卻至室溫。添加乙酸乙酯且分離各相。用乙酸乙酯萃取水相三次。乾燥 (Na₂SO₄) 所合併之有機溶離份、過濾並真空濃縮。將所得殘餘物與以較小規模類似進行之反應所得的粗產物 (8-(1-疊氮基-乙基)-2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤 (0.05 g, 0.14 mmol)) 一起進行急驟層析 (SiO₂, 梯度 0 至 10% 甲醇 / DCM)。將含有標題化合物及氧化三苯膦之溶離物質進行急驟層析 (SiO₂, 梯度 0 至 20% 甲醇 / TBME)，且合併來自兩個管柱之純淨物質，獲得 1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙胺 (0.41 g, 84%，兩對非對映異構體之混合物)。LCMS R_T=2.15 min 及 2.19 min, [M+H]⁺=367/369。

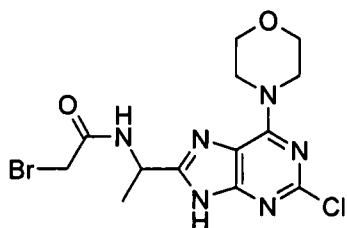
步驟 5：2-溴-N-{1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙基}-乙醯胺



向 1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙胺 (0.25 g, 0.68 mmol) 於無水 DCM 中之溶液中添加

溴乙醯溴 (62 μL , 0.74 mmol) 及三乙胺 (0.13 mL, 0.93 mmol)。在室溫下攪拌混合物。2小時後，添加另一份溴乙醯溴 (12 μL) 並繼續攪拌 1.5 小時。添加水，分離各相並用 DCM 萃取水相兩次。乾燥 (Na_2SO_4) 所合併之有機溶離份，過濾並真空濃縮，獲得 2-溴-N-{1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙基}-乙醯胺 (385 mg, 兩對非對映異構體之混合物)，其不經純化即用於下一步驟。LCMS $R_T=3.45$ min 及 3.52 min, $[\text{M}+\text{H}]^+=487/489/491$ 。

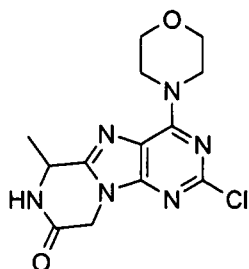
步驟 6：2-溴-N-[1-(2-氯-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-基)-乙基]-乙醯胺



將 2-溴-N-{1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙基}-乙醯胺 (得自步驟 5 之粗產物, 385 mg) 溶解於甲醇 (15 mL) 中且添加單水合對甲苯磺酸 (35 mg)。在室溫下攪拌混合物 16 小時。添加水，添加碳酸氫鈉水溶液至獲得 pH 7，並濾出沈澱物，用水洗滌並乾燥 (真空, 50°C)，獲得 2-溴-N-[1-(2-氯-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-基)-乙基]-乙醯胺 (207 mg, 76%)。用乙酸乙酯萃取水性濾液 3 次。分離有機層並乾燥 (Na_2SO_4)，接著真空濃縮，得到另一批不太純的 2-溴-N-[1-(2-氯-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-基)-乙基]-乙醯胺 (39 mg)。LCMS $R_T=2.57$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=$

403/405/407。

步驟 7：3-氯-8-甲基-1-嗎啉-4-基-7,8-二氫-2,4,4b,7,9-五氮雜-第-6-酮



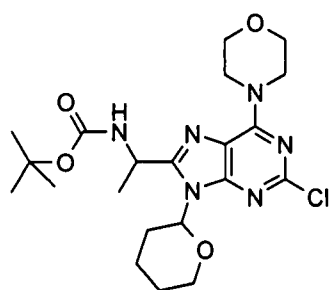
在室溫下將 2-溴-N-[1-(2-氯-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-基)-乙基]-乙醯胺 (275 mg, 0.68 mmol) 及碳酸鈉 (0.48 g, 1.36 mmol) 於無水 DMF (10 mL) 中之混合物攪拌 2 小時，接著用水稀釋並用乙酸乙酯萃取 5 次。乾燥 (Na₂SO₄) 所合併之有機相，過濾並真空濃縮。將所得殘餘物進行急驟層析 (SiO₂, 梯度 0 至 5% 甲醇/DCM)，獲得 3-氯-8-甲基-1-嗎啉-4-基-7,8-二氫-2,4,4b,7,9-五氮雜-第-6-酮 (93 mg, 42%)。LCMS R_T=2.41 min, [M+H]⁺=323/325。

步驟 8：在 100°C 下將 3-氯-8-甲基-1-嗎啉-4-基-7,8-二氫-2,4,4b,7,9-五氮雜-第-6-酮 (46 mg, 0.14 mmol)、2-胺基嘧啶-5-酮酸頻那醇酯 (78 mg, 0.36 mmol)、氟化鉀 (46 mg, 0.80 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0.016 mmol) 於無水 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之混合物加熱 16 小時。冷卻至室溫後，用水稀釋混合物並濾出所形成之沈澱物，並且用水洗滌。用甲醇、DCM 且最後用乙腈濕磨固體，獲得 175 (8 mg, 15%)。LCMS R_T=2.59 min, [M+H]⁺=382。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.11 (2H, s), 8.68 (1H, s), 7.05 (2H, s), 4.84 (1H,

q, $J=6.9$ Hz), 4.76 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 4.69 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 4.25 (4H, 寬峰), 3.75 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 1.56 (3H, d, $J=6.9$ Hz)。

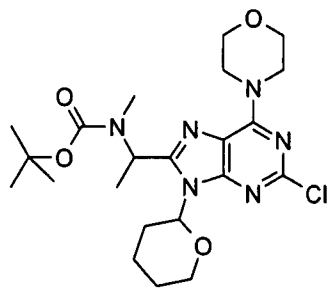
實例 176 5-(6,7-二甲基-4-(N-嗎啉基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,1-e]噁啉-2-基)嘧啶-2-胺 176

步驟 1：{1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-噁啉-8-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯



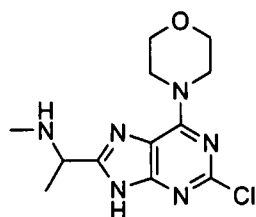
向 1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-噁啉-8-基]-乙胺 (0.41 g, 1.12 mmol) 於無水 DCM (10 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (0.17 mL, 1.23 mmol) 及二胺基甲酸二第三丁酯 (0.268 g, 1.23 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時，接著用 10% 檸檬酸水溶液洗滌。用 DCM 萃取水相 3 次，並乾燥 (Na_2SO_4) 所合併之有機溶離份，過濾並真空濃縮。用乙醚濕磨所得殘餘物，藉由過濾加以收集並乾燥 (真空, 50°C)，獲得 {1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-噁啉-8-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯 (0.425 g, 81%，兩對非對映異構體之混合物)。LCMS $R_T=4.06$ 及 4.13 min, $[\text{M}+\text{H}]^+=467/469$ 。

步驟 2：{1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-噁啉-8-基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁酯



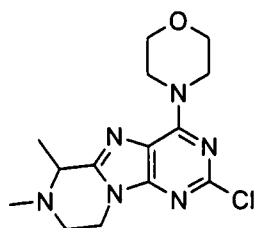
將{1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯(218 mg, 0.47 mmol)於無水 THF(15 mL)中之溶液冷卻至 0°C。添加氫化鈉(於油中之 60%懸浮液, 22 mg, 0.56 mmol), 並在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘。添加碘甲烷(於 THF 中之 10 體積%溶液, 0.35 mL, 0.56 mmol)並在室溫下攪拌混合物 16 小時。將反應混合物與以類似方式由 210 mg 胺基甲酸酯起始物質製備之另一混合物合併, 並且用水稀釋。藉由添加 1 M HCl 水溶液及碳酸氫鈉水溶液調節至 pH 7 之後, 用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。乾燥 (Na₂SO₄) 所合併之萃取物, 過濾並真空濃縮, 獲得標題化合物與胺基甲酸酯起始物質之 2:1 混合物 (0.46 g)。將此混合物溶解於無水 THF(20 mL) 中且如上文所述用氫化鈉(19 mg)及碘甲烷(於 THF 中之 10 體積%溶液, 0.29 mL)處理。再添加碘甲烷(純, 0.050 mL)並再攪拌 8 小時之後, 用水稀釋反應混合物, 中和並如上文所述進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄) 有機萃取物, 過濾並真空濃縮。將所得殘餘物進行急驟層析 (SiO₂, 梯度 0 至 20% 乙酸乙酯/環己烷), 獲得{1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁酯(316 mg, 72%)。LCMS R_T=4.48 min, [M+H]⁺=481/483。

步驟 3：[1-(2-氯-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-基)-乙基]-甲基-胺



在室溫下將 {1-[2-氯-6-嗎啉-4-基-9-(四氫-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (316 mg, 0.66 mmol) 及單水合對甲苯磺酸 (30 mg) 於甲醇中之混合物攪拌 3 小時，接著靜置 56 小時。真空濃縮反應混合物至較小體積，接著添加 DCM (3 mL) 及三氟乙酸 (3 mL)，並在室溫下攪拌反應混合物 4.75 小時。添加另一份三氟乙酸 (3 mL) 並繼續攪拌 2 小時。真空濃縮混合物並且用乙醚濕磨所得殘餘物 3 次。使所得固體分配在 10% 甲醇之 DCM 溶液與碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，並用 10% 甲醇之 DCM 溶液萃取水相 4 次。乾燥 (Na_2SO_4) 所合併之有機溶離份，過濾並真空濃縮，獲得 [1-(2-氯-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-基)-乙基]-甲基-胺 (0.19 g, 97%)。LCMS $R_T=1.68$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=297$ 。

步驟 4：3-氯-7,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,6,7,8-四氫-2,4,4b,7,9-五氮雜-菲



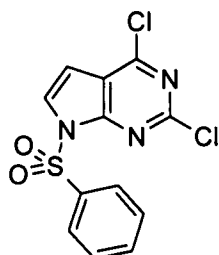
在室溫下將[1-(2-氯-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-基)-乙基]-甲基-胺(95 mg, 0.32 mmol)、碳酸鈉(652 mg, 2 mmol)及1,2-二溴乙烷(0.030 mL, 0.35 mmol)於無水DMF(5 mL)中之混合物攪拌4小時。添加另一份1,2-二溴乙烷(0.030 mL, 0.35 mmol)並繼續攪拌20小時。用水稀釋反應混合物且用乙醚萃取7次。乾燥(Na_2SO_4)所合併之有機相，過濾並真空濃縮。將所得殘餘物進行急驟層析(SiO_2 ，梯度0至4%甲醇/DCM)，獲得3-氯-7,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,6,7,8-四氫-2,4,4b,7,9-五氮雜-萸(76 mg, 74%)。LCMS $R_T=1.82$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=323/325$ 。

步驟5：用氬氣吹掃3-氯-7,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,6,7,8-四氫-2,4,4b,7,9-五氮雜-萸(70 mg, 0.22 mmol)、2-胺基嘧啶-5-酮酸頻那醇酯(57 mg, 0.26 mmol)及碳酸鈉(216 mg, 0.66 mmol)於1,4-二噁烷(2.5 mL)及水(2.5 mL)中之混合物。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.011 mmol)，再次用氬氣吹掃混合物，接著在 100°C 下加熱16小時。添加額外份之酮酸酯(29 mg)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg)，並繼續加熱5.5小時。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取5次。乾燥(Na_2SO_4)所合併之有機相，過濾並真空濃縮。將所得殘餘物進行急驟層析(SiO_2 ，梯度0至10%甲醇/DCM)，獲得176(58 mg, 69%)。LCMS $R_T=2.11$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=382$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9.08 (2H, s), 7.01 (2H, s), 4.24 (4H, 寬峰), 4.20 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.75 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.55 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.21 (1H, m), 2.78 (1H,

m), 2.43 (3H, s), 1.50 (3H, d, J=6.6 Hz)。

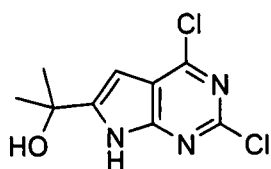
實例 177 5-(8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b-三氮雜-第-3-基)-嘓啶-2-基胺 177

步驟 1：7-苯磺醯基-2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶



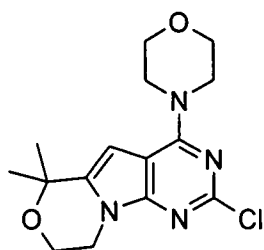
在 0°C 下將 2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 (1 g, 5.3 mmol) 於無水 THF (5 mL) 中之溶液添加至氫化鈉 (234 mg, 5.83 mmol, 於礦物油中之 60% 分散液) 於無水 THF (15 mL) 中之懸浮液中。在 0°C 下攪拌所得混合物 45 分鐘，且逐滴添加苯磺醯氯 (1.12 g, 6.36 mmol)。使反應混合物升溫至環境溫度且在室溫下攪拌 1 小時。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。乾燥 (Na₂SO₄) 所合併之有機萃取物並真空濃縮。用環己烷濕磨所得殘餘物，得到黃色固體狀 7-苯磺醯基-2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 (1.52 g, 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.69 (1H, m), 7.58 (2H, m), 6.69 (1H, d, J=4.0 Hz)。

步驟 2：2-(2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基)-丙-2-醇



在 -78°C 下將二異丙基胺基鋰 (2 mL, 4.0 mmol, 2 M, 於 THF 中) 逐滴添加至 7-苯磺醯基-2,4-二氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶 (656 mg, 2.0 mmol) 於無水 THF (15 mL) 中之溶液中。在 -78°C 下攪拌所得溶液 90 分鐘，接著添加丙酮 (0.4 mL, 5.5 mmol) 並在 -78°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。乾燥 (MgSO_4) 所合併之有機萃取物並真空濃縮，得到 2-(7-苯磺醯基-2,4-二氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶-6-基)-丙-2-醇。向 2-(7-苯磺醯基-2,4-二氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶-6-基)-丙-2-醇 (2 mmol) 於異丙醇 (11 mL) 與水 (3 mL) 之混合物中之溶液中添加氫氧化鈉 (6 mL, 36 mmol, 6 M 水溶液)。在室溫下攪拌所得混合物 2 小時，接著真空濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 梯度 0 至 40% 乙酸乙酯/環己烷) 純化所得殘餘物，得到 2-(2,4-二氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶-6-基)-丙-2-醇 (304 mg, 64%)。LCMS (方法 A): $R_T=2.70$ min, $[M]^+=244/246$ 。

步驟 3: 3-氯-8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b-三氮雜-萸



將碳酸鈰 (1.2 g, 3.7 mmol) 及 1,2-二溴乙烷 (316 μL , 3.7 mmol) 添加至 2-(2,4-二氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶-6-基)-丙-2-醇 (304 mg, 1.23 mmol) 於 DMF (4 mL) 中之溶液中，並在

100°C下加熱反應混合物45分鐘，接著分配在水與乙酸乙酯之間。分離有機萃取物並用鹽水洗滌，接著乾燥(Na_2SO_4)並真空濃縮，得到1,3-二氯-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b-三氮雜-萸。在回流下將1,3-二氯-8,8-二甲基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b-三氮雜-萸(1.23 mmol)、嗎啉(236 μL , 2.69 mmol)及三乙胺(342 μL , 2.46 mmol)於IMS(3 mL)中之混合物加熱3小時，接著真空濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 ，梯度0至40%乙酸乙酯/環己烷)純化所得殘餘物，得到3-氯-8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b-三氮雜-萸(159 mg, 40%)。LCMS (方法A): $R_T=3.13$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=323$ 。

步驟4：將3-氯-8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b-三氮雜-萸(75 mg, 0.23 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-嘓啶-2-基胺(115 mg, 0.52 mmol)、雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)-膦)二氯鈹(II)(25 mg, 0.035 mmol)及碳酸鈉(1 mL, 1.0 mmol, 1 M水溶液)於乙腈(3 mL)中之混合物除氣，且在150°C下在微波反應器中加熱30分鐘，接著真空濃縮。依序藉由管柱層析法(SiO_2 ，梯度0至75%乙酸乙酯/環己烷)及逆相HPLC(Phenomenex Gemini 5 μm C18, 0.1% HCO_2H 水溶液/乙腈5%至98%梯度)純化所得殘餘物，得到灰白色固體狀177(13 mg, 15%)。LCMS (方法B): $R_T=3.50$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=382$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.27 (2H, s), 6.12 (1H, s), 5.27 (2H, 寬單峰), 4.21 (2H, m), 4.14 (2H,

m), 3.97 (4H, m), 3.88 (4H, m), 1.62 (6H, s)。

實例 901 p110 α PI3K 結合分析

結合分析：在 Analyst HT® 96-384(Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.)上進行初始極化實驗。藉由將 p110 α PI3K(Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA)於極化緩衝液(10 mM tris pH 7.5、50 mM NaCl、4 mM MgCl₂、0.05% Chaps及1 mM DTT)中之1:3連續稀釋液(以20 μ g/mL之最終濃度起始)添加至10 mM最終濃度的 PIP₂(Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.)中來製備用於螢光極化親和力量測之樣品。在室溫下培育30分鐘之時間後，藉由添加 GRP-1及 PIP3-TAMRA 探針(Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.)(最終濃度分別為100 nM及5 nM)來終止反應。在384孔黑色低容量 Proxiplates®(PerkinElmer, Wellesley, MA.)中用針對若丹明螢光團(λ_{ex} =530 nm； λ_{em} =590 nm)之標準截止濾光片進行讀取。螢光極化值相對於蛋白質濃度作圖，且藉由使用 KaleidaGraph®軟體(Synergy software, Reading, PA)將資料與四參數方程式擬合來獲得EC₅₀值。此實驗亦確定用於隨後抑制劑競爭實驗中的適當蛋白質濃度。

藉由向含有拮抗劑ATP(Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA)(最終濃度為25 mM)於極化緩衝液中之1:3連續稀釋液的孔中添加與PIP₂(10 mM最終濃度)合併之0.04 mg/mL p110 α PI3K(最終濃度)來測定抑制劑IC₅₀值。在室溫下培育30分鐘之時間後，藉由添加 GRP-1及 PIP3-

TAMRA探針(Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.)(最終濃度分別為100 nM及5 nM)來終止反應。在384孔黑色低容量PROXIPLATES®(PerkinElmer, Wellesley, MA.)中用針對若丹明螢光團($\lambda_{ex}=530$ nm; $\lambda_{em}=590$ nm)之標準截止濾光片進行讀取。螢光極化值相對於拮抗劑濃度作圖，且藉由Assay Explorer®軟體(MDL, San Ramon, CA.)將資料與四參數方程式擬合來獲得IC₅₀值。

或者，在輻射量測分析法中使用純化重組酶及ATP(濃度為1 μ M)測定對PI3K之抑制。式I化合物於100% DMSO中連續稀釋。在室溫下培育激酶反應物1小時，且藉由添加PBS終止反應。隨後使用S形劑量反應曲線擬合(可變斜率)測定IC₅₀值。實例示於表1中。

實例902 活體外細胞增殖分析

藉由細胞增殖分析法，採用以下方案(Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza等人，(2002) Cancer Res. 62:5485-5488)來量測式I化合物之功效：

1. 將含有約10⁴個細胞(PC3、Detroit562或MDAMB361.1)於培養基中之100 μ l細胞培養物的等分試樣置放於384孔不透明壁盤之各孔中。

2. 製備含有培養基且無細胞之對照孔。

3. 將化合物添加至實驗孔中且培育3至5天。

4. 培養盤相對於室溫平衡約30分鐘。

5. 添加體積等於各孔中所存在之細胞培養基體積的Cell Titer-Glo®試劑。

6. 內含物於迴轉式振盪器上混合2分鐘以誘導細胞溶解。

7. 培養盤在室溫下培育10分鐘使發光信號穩定。

8. 記錄發光且將其以RLU(=相對發光單位)曲線圖報導。

或者，將細胞以最佳密度接種於96孔盤中且在測試化合物存在下培育4天。隨後向分析培養基中添加 Alamar Blue™，且培育細胞6小時，接著在544 nm激發、590 nm發射下讀取。使用S形劑量反應曲線擬合來計算EC₅₀值。術語EC₅₀係指半最大有效濃度，且為在某一規定暴露時間後藥物誘發之反應為基線至最大值之一半的濃度。其通常用作藥物效能之度量。

例示性式I化合物之抗增殖作用係藉由CellTiter-Glo®分析法針對各種腫瘤細胞株來量測，包括以下：

化合物編號	細胞株：MDA-MB-361.1 組織類型：乳房 突變狀態：PI3K EC ₅₀ (μmol)	細胞株：PC3 組織類型：前列腺 突變狀態：PTEN EC ₅₀ (μmol)
101	0.315	0.208
103	0.269	0.44
115	0.958	1.8
121	0.36	-
122	3.2	2
138	10+	10+
139	0.424	0.697
148	10+	10+
163	10+	10+
165	1.2	1.3
168	0.237	0.215
169	4.4	6.9

170	0.92	1.1
171	3.1	3.8
172	1.5	1.4
174	3.4	3.6
176	0.889	1.9
177	0.094	0.185

實例 903 Caco-2 滲透率

以 1×10^5 個細胞/平方公分將 Caco-2 細胞接種於 Millipore Multiscreen® 盤上並培養 20 天。隨後評估化合物滲透率。將化合物塗覆於細胞單層之頂部表面 (A)，並量測化合物向基底側 (B) 區室中之滲透。以相反方向 (B-A) 進行此操作以研究主動輸送。計算各化合物之滲透係數值 P_{app} ，該值為化合物越過細胞膜之滲透速率的度量。基於與具有確定人類吸收之對照化合物之比較，將化合物分類為低 ($P_{app} \leq 1.0 \times 10^{-6}$ cm/s) 或高 ($P_{app} > 1.0 \times 10^{-6}$ cm/s) 吸收潛能。

為評估化合物主動流出之能力，測定基底側 (B) 向頂部 (A) 輸送與 A 向 B 輸送相比之比率。 $B-A/A-B > 1.0$ 之值指示存在主動細胞流出。

實例 904 肝細胞清除率

使用低溫保藏之人類肝細胞之懸浮液。在 1 mM 或 3 μ M 之化合物濃度下以 0.5×10^6 個活細胞/毫升之細胞密度進行培育。培育中之最終 DMSO 濃度為約 0.25%。亦在細胞不存在下進行對照培育以揭示任何非酶促降解。在 0、5、10、20、40 及 60 分鐘時自培育混合物中移除雙份樣品 (50 μ L) (僅在 60 分鐘時獲取對照樣品)，並添加至含有內標物

之甲醇(100 μL)中以終止反應。可使用甲苯磺丁脲、7-羥基香豆素及鞣固酮作為對照化合物。將樣品離心，並彙集各時間點之上清液以供藉由LC-MSMS加以分析。根據 \ln 峰面積比(母化合物峰面積/內標物峰面積)相對於時間之曲線，如下計算固有清除率(CL_{int}): CL_{int} (微升/分鐘/百萬細胞) $=V \times k$ ，其中 k 為消除速率常數，其係獲自相對於時間所繪之 \ln 濃度梯度； V 為來源於培育體積之體積項且可表達為微升/ 10^6 細胞。

實例905 抑制細胞色素P450

可針對CYP450標靶(1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)在約10種濃度下一式兩份篩選式I化合物，最高濃度為約100 μM 。可使用標準抑制劑(呋拉茶鹼(furafylline)、磺胺苯吡唑、反苯環丙胺、奎尼丁(quinidine)、酮康唑(ketoconazole))作為對照物。可使用BMG LabTechnologies PolarStar™以螢光模式進行讀盤。

實例906 誘導細胞色素P450

可將自單一供者剛分離之人類肝細胞培養約48小時，接著以3種濃度添加式I化合物並培育72小時。在培育結束前30分鐘及1小時添加CYP3A4及CYP1A2之探針受質。在72小時移除細胞及培養基，並藉由LC-MS/MS定量各探針受質之代謝程度。藉由使用在一種濃度下一式三份培育之個別P450之誘導劑控制實驗。

實例907 血漿蛋白結合

製備式I化合物於緩衝液及10%血漿(v/v，於緩衝液中)中

之溶液(5 μm ，0.5%最終DMSO濃度)。組裝96孔HT透析盤以藉由半透性纖維素膜將各孔一分為二。向膜之一側添加緩衝溶液，且向另一側添加血漿溶液；接著以一式三份在37°C下培育2小時。隨後將細胞排空，且各批化合物之溶液組合成兩組(無血漿及含血漿)，接著藉由LC-MSMS、使用針對無血漿溶液(6個點)及含血漿溶液(7個點)之兩組校正標準物加以分析。計算化合物之未結合分數值。

實例 908 阻斷hERG通道

使用確定的通量方法來評估式I化合物調節鉀自穩定表現hERG鉀通道之HEK-294細胞流出之能力。細胞於含有RbCl之培養基中製備，接種於96孔盤中並生長隔夜以形成單層。流出實驗初始為吸出培養基並在室溫下用3×100 μL 預培育緩衝液(含有低 $[\text{K}^+]$)洗滌各孔。最後一次吸出後，向各孔中添加50 μL 工作儲備(2×)化合物並在室溫下培育10分鐘。接著向各孔添加刺激緩衝液50 μL (含有高 $[\text{K}^+]$)，獲得最終測試化合物濃度。接著在室溫下再培育細胞盤10分鐘。接著將各孔之上清液80 μL 轉移至96孔盤之相等孔中，並經由原子發射光譜加以分析。根據10pt雙份 IC_{50} 曲線($n=2$)，自最高濃度100 μM 起篩選化合物。

實例 909 活體內腫瘤異種移植

在NCR裸小鼠(Taconic Farms, IN)之右側胸部經皮下接種含於HBSS/Matrigel(1:1, v/v)中之500萬個U-87 MG Merchant(來源於得自ATCC(Manassas, VA)之U-87 MG細胞之自製變異體)細胞。在將帶有腫瘤異種移植物之小鼠分

成具有類似尺寸之腫瘤的不同劑量組之後，藉由管飼法每天經口給予藥物或媒劑，持續<28天。在整個研究過程中，每週記錄腫瘤尺寸至少兩次。每週亦記錄小鼠體重至少兩次，且每天觀察小鼠。使用Ultra Cal-IV測徑規(54-10-111型；Fred V. Fowler Co., Inc.; Newton, MA)在兩個垂直維度(長度及寬度)中量測腫瘤體積，並使用Excel v.11.2 (Microsoft Corporation; Redmond, WA)加以分析。使用GraphPad Prism™ 5.0c版(GraphPad Software, Inc.; La Jolla, CA)繪製腫瘤抑制曲線圖。用下式計算腫瘤體積：
 腫瘤尺寸(mm³)=(較長量測值×較短量測值²)×0.5。

使用Adventurer Pro™ AV812天平(Ohaus Corporation; Pine Brook, NJ)量測動物體重。使用GraphPad Prism™ 5.0c版產生曲線圖。體重變化百分比係使用下式計算：個體體重變化百分比=((新體重/初始體重)-1)×100。

根據法規指導對腫瘤體積超過2000 mm³或體重損失超過起始體重20%之小鼠施以安樂死。

使用下式計算研究結束(EOS)時的腫瘤生長抑制百分比(% TGI)：

$$\% \text{ TGI} = (1 - [(AUC/\text{天數})_{\text{Treatment}} \div (AUC/\text{天數})_{\text{Control}}]) \times 100$$
 其中AUC/天數為自然標度之所擬合腫瘤生長曲線下面積除以研究天數。針對各組之固定時間及劑量效應，將Log₂(腫瘤體積)生長跡線與各劑量組之限制性三次樣條擬合。經由線性混合效應模型，使用R套件「nlme」(R 2.12.0版中之3.1-97(11)版)(R Development Core Team

2008; R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria)進行擬合。

部分反應(PR)定義為起始腫瘤體積減少>50%，其在研究之任一天均不會變成完全反應(CR)。CR定義為起始腫瘤體積在研究之任一天減少100%。研究腫瘤發病率(STI)則反映最後一次測量腫瘤體積時仍帶有可量測腫瘤之群組中的動物數目。

亦採用線性混合效應分析法作為探討體重隨時間變化百分比及劑量反應之模式。

實例 910 磷酸化AKT誘導分析。

在6孔組織培養盤中，以 5×10^5 個細胞/孔接種細胞隔夜。用 EC_{80} 之式I化合物處理細胞。處理之後，用冷PBS洗滌細胞一次，且溶解於得自Biosource(Carlsbad, CA)且補充有蛋白酶抑制劑(Roche, Mannheim, Germany)、1 mM PMSF及得自Sigma(St. Louis, MO)之磷酸酶抑制劑混合液1及2的1×細胞萃取緩衝液中。使用Pierce BCA蛋白質分析套組(Rockford, IL)進行蛋白質濃度測定。pAkt(Ser⁴⁷³)及總Akt之含量係使用得自Biosource(Carlsbad, CA)之珠粒套組及Luminex™ Bio-Plex系統(Bio-Rad, Hercules, CA)來評估。

實例 911 血腦障壁活性 / 滲透分析 MDCKI-MDR1 及 MDCKII-Bcrp1 分析。

使用異源表現人類 Pgp 或小鼠 Bcrp1 之馬丁達比犬腎 (Madin-Darby canine kidney ; MDCK) 細胞來測定化合物是

否為此等輸送體之受質，且因此評估其滲透血腦障壁之可能性。MDR1-MDCKI細胞由NCI(國家癌症研究院(National Cancer Institute, Bethesda, MD)許可，而Bcrp1-MDCKII細胞係獲自荷蘭癌症研究院(Netherlands Cancer Institutes, Amsterdam, The Netherlands)。在使用前4天，依 1.3×10^5 個細胞/毫升之接種密度將細胞接種於24孔Millipore過濾盤上(聚酯膜，1 μ M孔徑；Millipore；Billerica, MA)。依頂部至基底側(A-B)及基底側至頂部(B-A)方向測試化合物(5 μ M)。將化合物溶解於由漢克氏平衡鹽溶液(Hank's balanced salt solution；HBSS)與10 mM HEPES組成之輸送緩衝液(Invitrogen Corporation, Grand Island, NY)中。使用螢光黃(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)作為細胞旁標記物。在培育2小時之後，使用以下方程式計算A-B及B-A方向中之表觀滲透率(P_{app})：

$$P_{app} = (dQ/dt) \times 1/C_0 \times 1/A$$

其中 dQ/dt 為接收區室中出現化合物之速率， C_0 為供體區室中之濃度，且 A 為插入物之表面積。流出比率定義為 $P_{app(B-A)}/P_{app(A-B)}$ ，用於評估化合物相對於所測試輸送體(P-糖蛋白或bcrp1)之主動流出程度。藉由LC-MS/MS分析化合物。

實例912 測定腦中之化合物濃度

在給藥後1小時及6小時，在各時間點自3隻不同動物中收集腦，用冰冷生理鹽水沖洗，稱重並儲存在 -80°C 下直至分析。為定量化合物，小鼠腦於3體積水中均質化。藉

由蛋白質沈澱用含有內標物之乙腈萃取組織勻漿。進行 LC-MS/MS 分析。將腦組織勻漿濃度換算成腦濃度以供計算腦-血漿比率。

實例 913 量測對腦中 PI3K 路徑之調節

為分析 PI3K 路徑調節，含有 10 mM Tris pH 7.4、100 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM EGTA、1 mM NaF、20 mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、2 mM Na_3VO_4 、1% Triton X-100、10% 甘油、0.1% SDS 及 0.5% 脫氧膽酸鹽之細胞萃取緩衝液 (Invitrogen, Camarillo, CA) 補充有磷酸酶蛋白酶抑制劑 (Sigma, St. Louis, MO) 及 1 mM PMSF，並添加至冷凍腦活組織切片中。用小研杵 (Kontе Glass Company, Vineland, NJ) 將在給藥後 1 小時及 6 小時收集之腦均質化，在冰上進行短暫音波處理，並在 4°C 下在 20,000 g 下離心 20 分鐘。使用 BCA 蛋白質分析法 (Pierce, Rockford, IL) 測定蛋白質濃度。藉由電泳分離蛋白質，並轉移至 NuPage 硝化纖維膜 (Invitrogen, Camarillo, CA)。使用 Licor Odyssey™ 紅外偵測系統 (Licor, Lincoln, NE) 評定並定量蛋白質表現。藉由免疫墨點法使用針對 pAkt^{ser473} 及總 Akt 之抗體 (Invitrogen, Camarillo, CA 及 Cell Signaling, Danvers, MA) 評估 PI3K 路徑標記物。

實例 914 腦腫瘤活體內功效分析。

在立體定位手術下，CD-1 裸小鼠 (Charles River Laboratories, Hollister, CA) 經顱內接種含於 HBSS 中之 GS-2 (多型性人類神經膠母細胞瘤) 細胞，該等細胞經內部工程

改造可表現螢光素酶。在細胞接種後4週時，由磁共振成像(MRI)證實具有腦異種移植物之小鼠分成具有類似尺寸之腫瘤的群組之後，藉由管飼法每天一次經口給予藥物或媒劑，持續28天。在28天給藥期結束時，重複MRI(4.7T, Varian, Inc., Palo Alto, CA)以評估治療反應。

每週記錄小鼠體重至少兩次，且每天觀察小鼠。使用 Adventurer Pro™ AV812 天平 (Ohaus Corporation; Pine Brook, NJ) 量測動物體重。使用 GraphPad Prism 5.0c 版產生曲線圖。體重變化百分比係使用下式計算：個體體重變化百分比 = ((新體重 / 初始體重) - 1) × 100。根據法規指導對體重損失超過初始體重 20% 之小鼠施以安樂死。

各動物成像時之兩個時間的腫瘤體積變化按線性建模。使用 R 套件「nlme」(R 2.12.0 版中之 3.1-97(11) 版)(R Development Core Team 2010; R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria) 將線性混合效應模型與此等資料擬合。混合效應模型考慮隨時間對個別小鼠重複量測並適當地處理小鼠內相關性。亦採用線性混合效應分析來對體重隨時間變化百分比建模。

在投與最後一次處理後 2 小時及 8 小時收集血漿及腦樣品以供進行藥物動力學(PK)、藥效學(PD)及/或免疫組織化學(IHC)分析。

實例 915 活體內腫瘤異種移植 PK/PD 研究

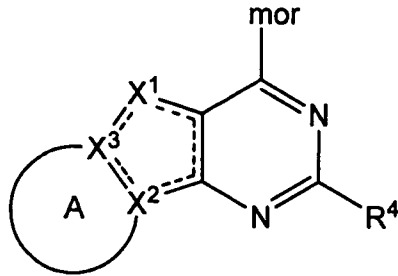
在 NCR 裸小鼠 (Taconic Farms, IN) 之右側胸部經皮下接種含於 HBSS/Matrigel™ (BD Biosciences) (1:1, v/v) 中之

500萬個U-87 MG Merchant(來源於得自ATCC(Manassas, VA)之U-87 MG細胞之自製變異體)細胞。在將帶有 $>600\text{ mm}^3$ 之腫瘤異種移植植物之小鼠分成具有類似尺寸之腫瘤的群組之後，用藥物或媒劑給藥一次。在處理投藥後1、4、12及24小時收集血漿、皮下腫瘤異種移植植物、骨骼肌及腦樣品以供進行PK、PD及/或IHC分析。

當在本說明書及以下申請專利範圍中使用「包含」及「包括」一詞時，其意欲明確說明所述特徵、整體、組分或步驟之存在，但其不排除存在或添加一或多個其他特徵、整體、組分、步驟或其群組。

七、申請專利範圍：

1. 一種選自式I之化合物及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體及醫藥學上可接受之鹽，



I

其中：

虛線指示視情況存在之雙鍵，且至少一條虛線為雙鍵；

X^1 為 S、O、N、 NR^a 、 CR^1 、 $C(R^1)_2$ 或 $-C(R^1)_2O-$ ；

X^2 為 C、 CR^2 或 N；

X^3 為 C、 CR^3 或 N；

A 為稠合至 X^2 及 X^3 之 5 員、6 員或 7 員碳環基或雜環基環，其視情況經一或多個 R^5 基團取代；

R^a 為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $(C_3-C_{12}$ 碳環基)、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $($ 具有 3 至 20 個環原子之雜環基 $)$ 、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $C(=O)-$ $($ 具有 3 至 20 個環原子之雜環基 $)$ 、 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $(C_6-C_{20}$ 芳基) 及 $-(C_1-C_{12}$ 伸烷基)- $($ 具有 5 至 20 個環原子之雜芳基 $)$ ，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：
F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、

-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-COCH₃、-COC(CH₃)₃、-CO₂CH₃、
 -CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、
 -NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、
 -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、
 -OH、-OCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、環
 丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、N-嗎啉基及1,1-二側氧
 基-硫代哌喃-4-基；

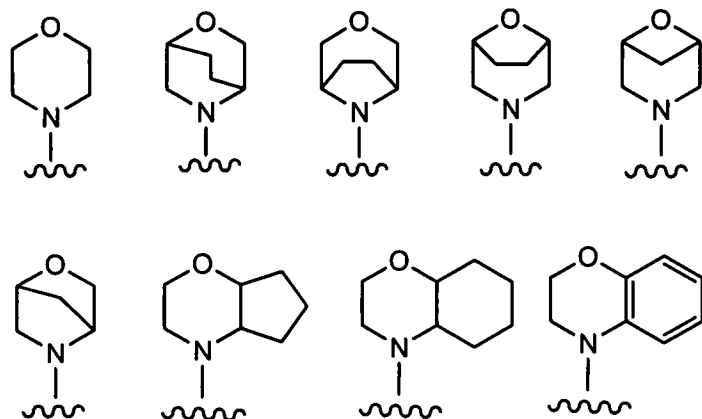
R¹、R²及R³係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、-CH₃、
 -CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、
 -CH₂OCH₃、-CN、-CF₃、-CO₂H、-COCH₃、-COC(CH₃)₃、
 -CO₂CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、
 -C(CH₃)₂CONH₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、
 -NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、
 -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、
 -S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、環丙基、環丁基、
 氧雜環丁烷基、N-嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-
 基；

R⁴係選自C₆-C₂₀芳基、具有3至20個環原子之雜環基及
 具有5至20個環原子之雜芳基，各基團視情況經一或多
 個獨立地選自以下之R⁶基團取代：F、Cl、Br、I、
 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₃、
 -CH₂CN、-CN、-CF₃、-CH₂OH、-CO₂H、-CONH₂、
 -CONH(CH₃)、-CON(CH₃)₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、
 -NHCOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、

-SH、-NHC(=O)NHCH₃、-NHC(=O)NHCH₂CH₃、-NHC(=O)NHCH(CH₃)₂、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃、-S(O)₂CH₃、苯甲基、苯甲氧基、嗎啉基、N-嗎啉基甲基及4-甲基哌嗪-1-基；及

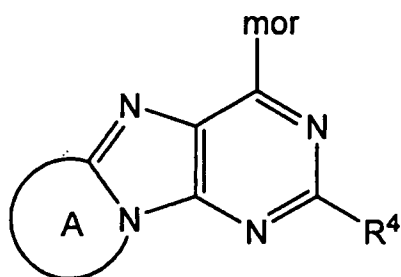
R⁵係獨立地選自C₁-C₁₂烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、-(C₁-C₁₂伸烷基)-(C₃-C₁₂碳環基)、-(C₁-C₁₂伸烷基)-(具有3至20個環原子之雜環基)、-(C₁-C₁₂伸烷基)-C(=O)-(具有3至20個環原子之雜環基)、-(C₁-C₁₂伸烷基)-(C₆-C₂₀芳基)及-(C₁-C₁₂伸烷基)-(具有5至20個環原子之雜芳基)；或兩個偕位R⁵基團形成3員、4員、5員或6員碳環基或雜環基環，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-COCH₃、-COC(CH₃)₃、-CO₂CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、環丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、N-嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-基；

mor係選自：

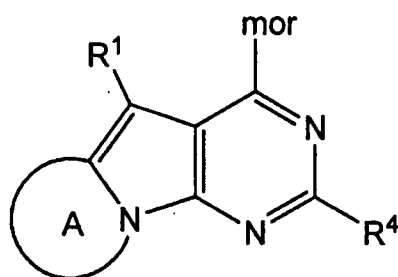


視情況經一或多個獨立地選自以下之 R^7 基團取代：F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_2CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)F$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)F$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_2CH_3)_2$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH_2CH_3$ 、 $-NHCOCH_2OH$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHC(=O)NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 及 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 。

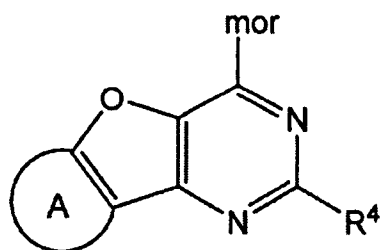
2. 如請求項1之化合物，其係選自式Ia至In：



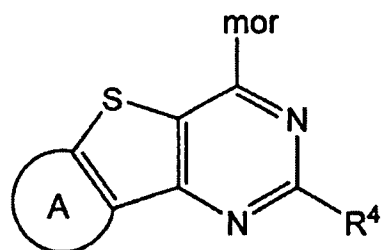
Ia



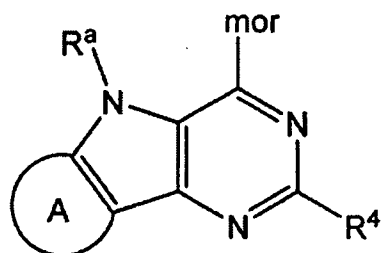
Ib



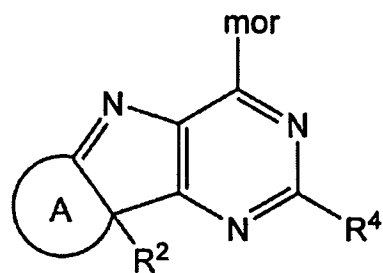
Ic



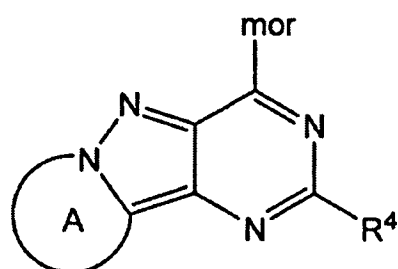
Id



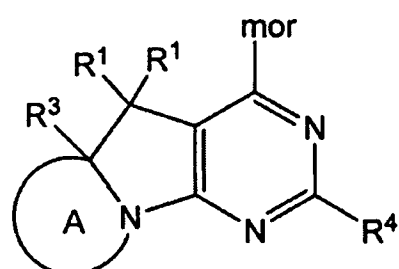
Ie



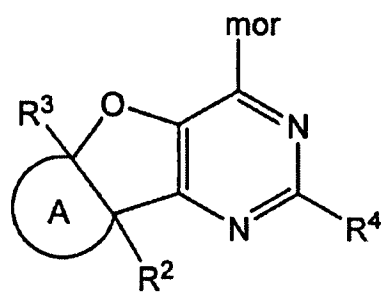
If



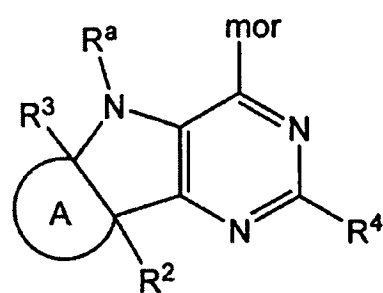
Ig



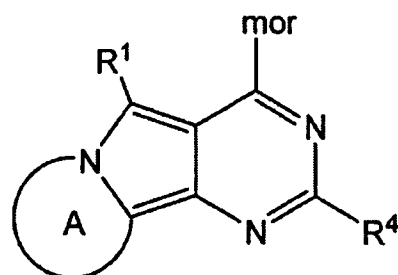
Ih



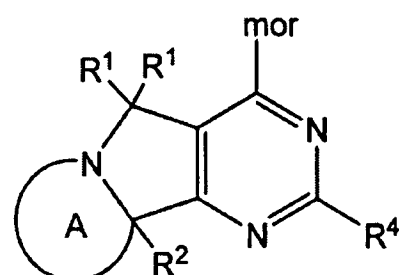
Ii



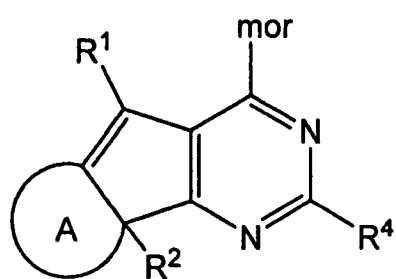
Ij



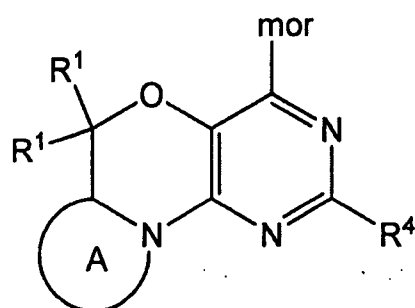
Ik



Il



Im

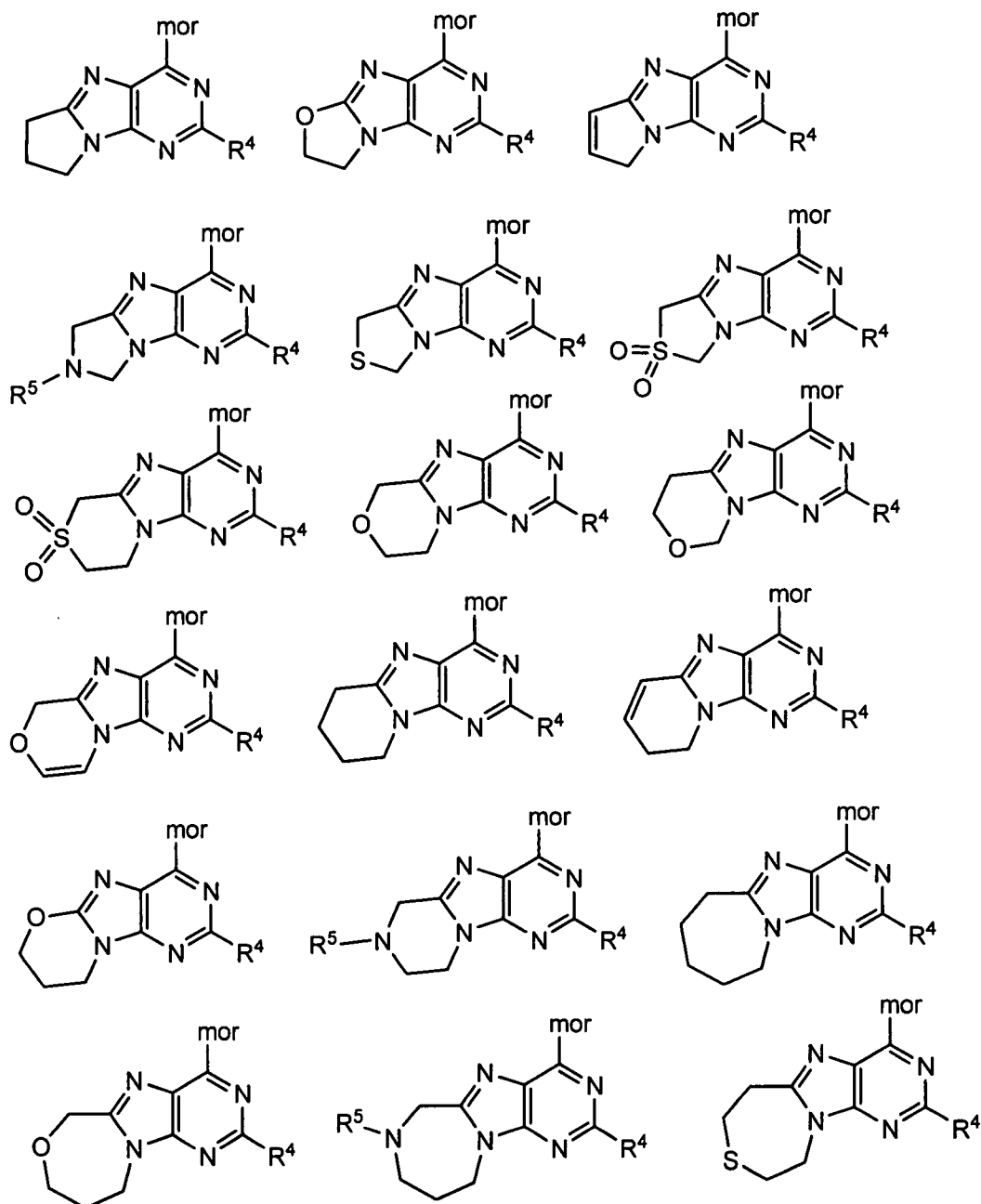


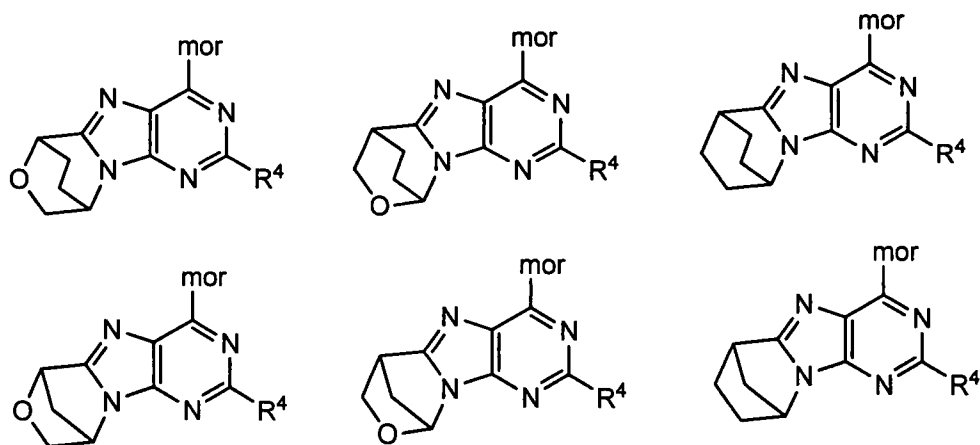
In。

3. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物係選自：

Ia、Ib、Id、Ij及In。

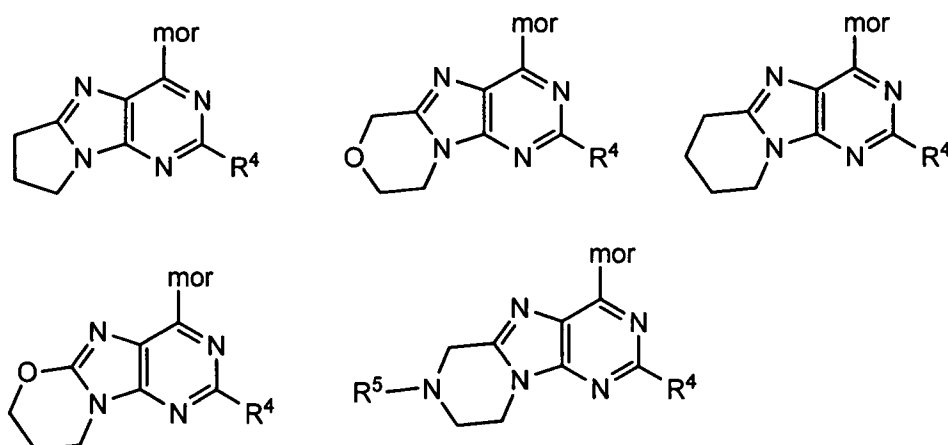
4. 如請求項1或2之化合物，其中式Ia係選自以下結構：





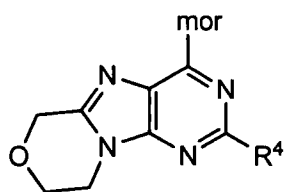
其中該A雜環基環視情況經一或多個R⁵基團取代。

5. 如請求項1或2之化合物，其中式Ia係選自以下結構：



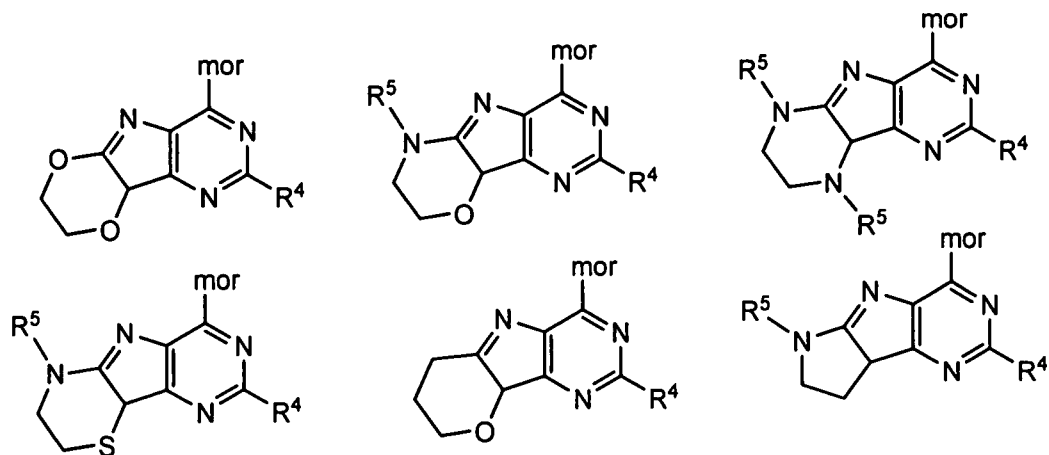
其中該A雜環基環視情況經一或多個R⁵基團取代。

6. 如請求項1或2之化合物，其中式Ia為：



其中該A雜環基環視情況經一或多個R⁵基團取代。

7. 如請求項1或2之化合物，其中式If係選自以下結構：

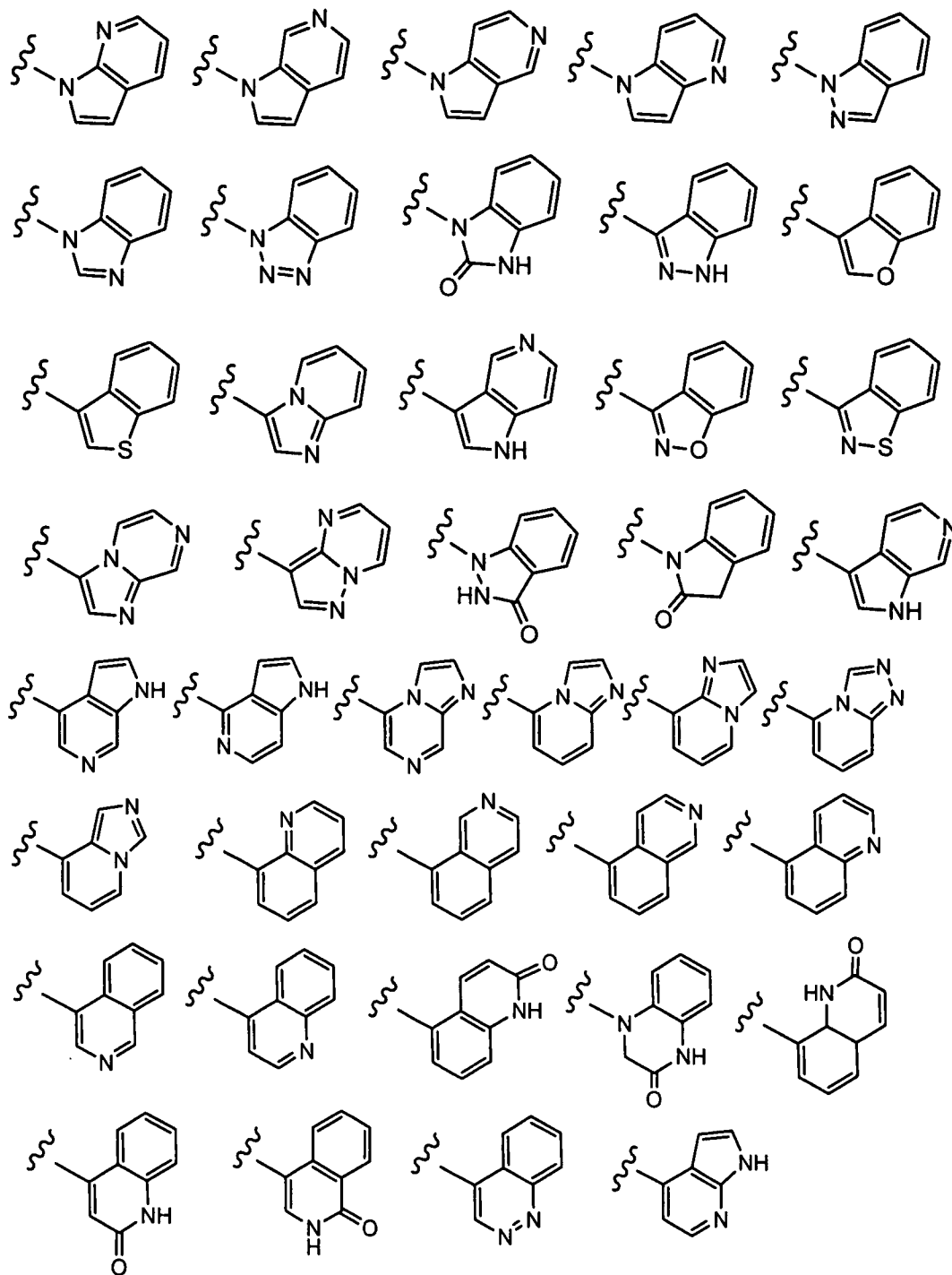


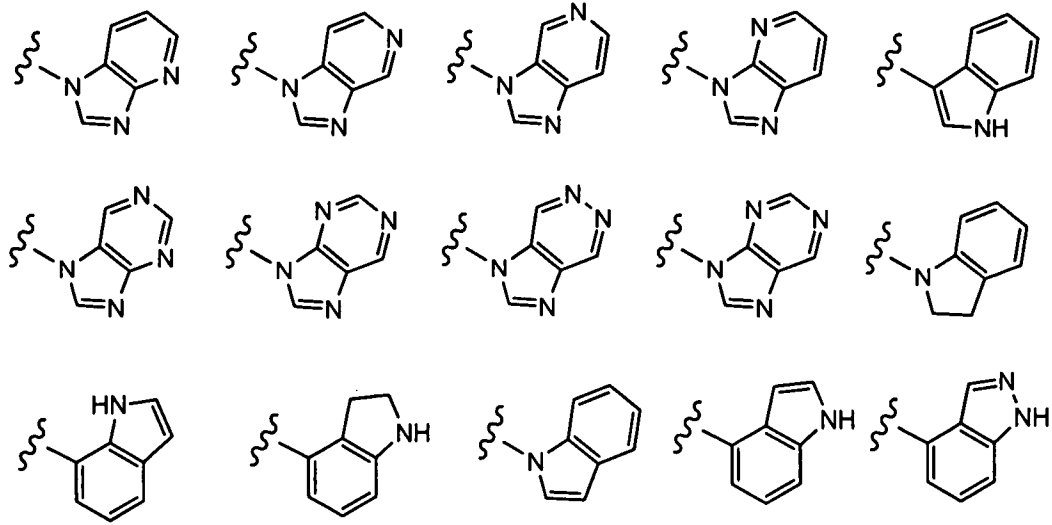
其中該A雜環基環視情況經一或多個R⁵基團取代。

8. 如請求項1或2之化合物，其中R⁴為經一或多個選自以下之基團取代之苯基：F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CN、-CF₃、-CH₂OH、-CO₂H、-CONH₂、-CONH(CH₃)、-CON(CH₃)₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-SH、-NHC(=O)NHCH₃、-NHC(=O)NHCH₂CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃及-S(O)₂CH₃。
9. 如請求項1或2之化合物，其中R⁴為選自以下之視情況經取代之雙環雜芳基：1H-吡啶、1H-吡啶、吡啶啉-2-酮、1-(吡啶啉-1-基)乙酮、1H-苯并[d][1,2,3]三唑、1H-吡啶并[3,4-b]吡啶、1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶、1H-苯并[d]咪唑、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、1H-吡啶并[3,4-c]吡啶、1H-吡啶并[2,3-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、7H-吡啶并[2,3-d]嘧啶、7H-嘌呤、1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶、5H-吡啶并[3,2-d]嘧啶、2-氨基-1H-嘌呤-6(9H)-酮、喹啉、喹啉啉、喹啉啉-1(2H)-酮、3,4-二氫異喹啉啉-1(2H)-酮、3,4-二氫喹啉啉-2(1H)-酮、喹啉啉-2(1H)-

酮、喹啉-2(1H)-酮、1,8-噻啉、吡啶并[3,4-d]嘓啉及吡啶并[3,2-b]吡嗪。

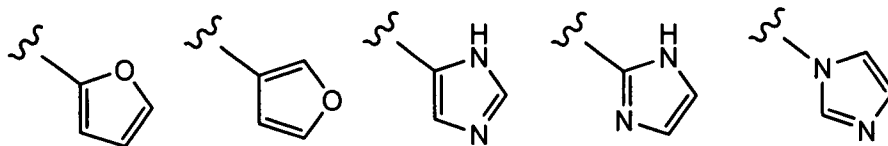
10. 如請求項1或2之化合物，其中視情況經取代之R⁴係選自：

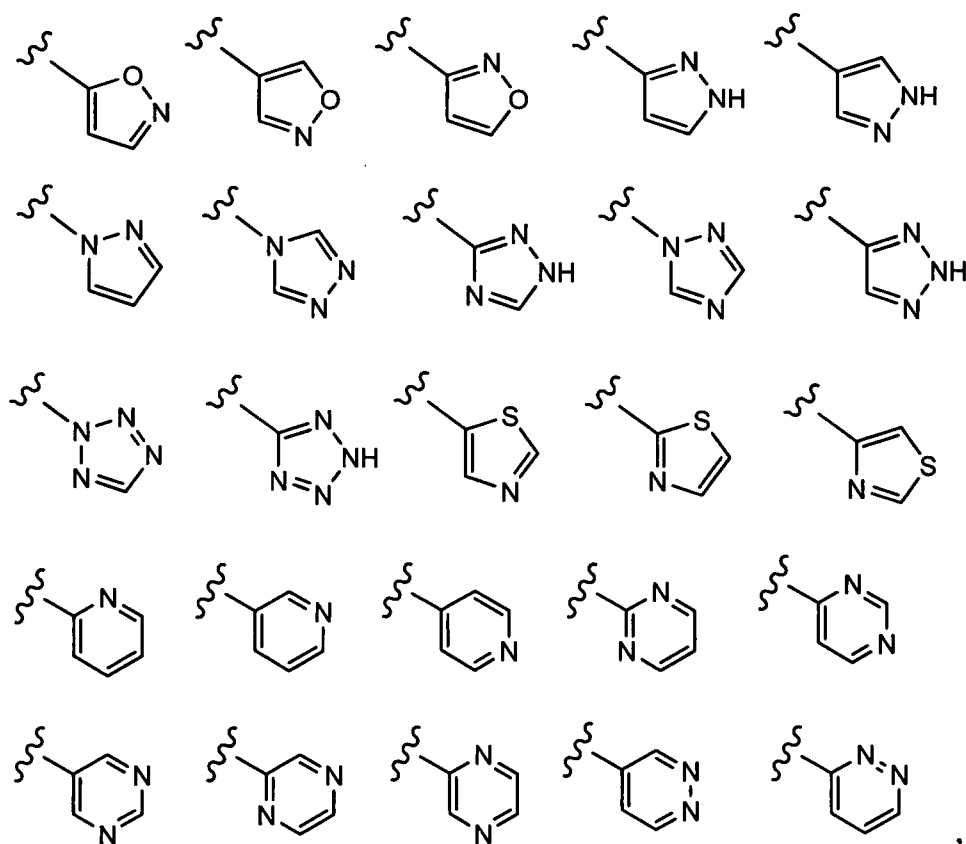




其中波狀線指示連接位點。

11. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 為1H-吡啶-4-基。
12. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 為選自以下之視情況經取代之單環雜芳基：2-呋喃基、3-呋喃基、2-咪唑基、4-咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、4-吡嗪基、5-吡嗪基、2-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-噻吩基、3-噻吩基、5-四唑基、1-四唑基、2-四唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-三唑基及1-三唑基。
13. 如請求項12之化合物，其中 R^4 為2-氨基嘧啶-5-基。
14. 如請求項1或2之化合物，其中視情況經取代之 R^4 係選自：





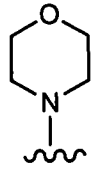
其中波狀線指示連接位點。

15. 如請求項1或2之化合物，其中一或多個 R^5 基團係獨立地選自F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COC(CH_3)_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、環丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、N-嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-基。

16. 如請求項1或2之化合物，其中兩個偕位 R^5 基團形成環丙基、環丁基、環戊基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧雜

環丁烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、環己基、N-嗎啉基或1,1-二側氧基-硫代哌喃-4-基。

17. 如請求項1至16中任一項之化合物，其中mor為：



其中波狀線指示連接位點，該基團視情況經一或多個獨立地選自以下之R⁷基團取代：F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂OCH₃、-CHF₂、-CN、-CF₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH(CH₂CH₃)OH、-CH₂CH(OH)CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂OCH₃、-CH(CH₃)F、-C(CH₃)F₂、-CH(CH₂CH₃)F、-C(CH₂CH₃)₂F、-CO₂H、-CONH₂、-CON(CH₂CH₃)₂、-COCH₃、-CON(CH₃)₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHCH₂CH₂OCH₃、-NHCOCH₃、-NHCOCH₂CH₃、-NHCOCH₂OH、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)S(O)₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-SH、-NHC(=O)NHCH₃、-NHC(=O)NHCH₂CH₃、-S(O)CH₃、-S(O)CH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂及-CH₂S(O)₂CH₃。

18. 如請求項1或2之化合物，其係選自由以下組成之群：

1-[4-(3a,8-二甲基-7-嗎啉-4-基-3,3a,8,8a-四氫-2h-1-氧雜-4,6,8-三氮雜-環戊并[a]節-5-基)-苯基]-3-乙基-脲；

5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺；

5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；

5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶基-2-胺；

5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7h-[1,3]噁嗪并[2,3-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；

5-(4-(N-嗎啉基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[2,1-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；

5-(4-(N-嗎啉基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[2,1-e]噻吩-2-基)吡啶-2-胺；

5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶基-2-胺；

5-(4-(N-嗎啉基)-7,8-二氫-6h-吡咯并[2,1-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；

6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)吡啶-2-胺；

5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫螺[[1,3]噁嗪并[2,3-e]噻吩-7,1'-環丙烷]-2-基)嘧啶-2-胺；

5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；

- 5-(4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫螺[[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-6,3'-
氧雜環丁烷]-2-基)嘧啶-2-胺；
- 5-(7,7-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-7h-[1,3]噁嗪并
[2,3-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；
- 5-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并
[3,4-e]噻吩-2-基)吡啶-2-胺；
- 5-(6,6-(六氟)二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6h-[1,4]噁嗪
并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；
- (S)-5-(6-乙基-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁
嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；
- 5-(6,6,9-三甲基-4-(N-嗎啉基)-6h-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻
吩-2-基)嘧啶-2-胺；
- (R)-5-(6-乙基-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁
嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；
- 5-(1-嗎啉-4-基-5,6,8a,9-四氫-8h-7,10-二氧雜-2,4,4b-三
氫雜-菲-3-基)-嘧啶-2-基胺；
- 5-((S)-6-嗎啉-4-基-2,3,3a,4-四氫-1H-5-氧雜-7,9,9b-三氫
雜-環戊并[a]萘-8-基)-嘧啶-2-基胺；
- 4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并
[3,4-e]噻吩-2-基)苯胺；
- 1-(4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并
[3,4-e]噻吩-2-基)苯基)-3-甲基脲；
- 6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(1H-吡唑-4-基)-8,9-二氫-6H-
[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)吡啶-2-胺；

6,6-二甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯酚；

2-(1H-吡唑-5-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

6,6-二甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

N-(2-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯基)甲烷磺醯胺；

6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(6-(N-嗎啉基)吡啶-3-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

2-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

2-(2-異丙氧基吡啶-3-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

N-(2-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯基)乙醯胺；

2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)吡啶-2-醇；

6-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)吡啶-3-胺；

(R)-5-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；

(S)-5-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；

2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺；

4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯基(甲基)胺基甲酸第三丁酯；

2-(3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)苯基)乙腈；

6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(3-(N-嗎啉基)苯基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(3-((N-嗎啉基)甲基)苯基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

2-(3-(苯甲氧基)苯基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

2-(1-異丁基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

6,6-二甲基-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩；

- 2-(1H-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶；
- 4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯甲脞；
- 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)菸鹼醯胺；
- 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-N-甲基-2-吡啶甲醯胺；
- 2-(4-(苯甲氧基)苯基)-6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶；
- 3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基苯胺；
- 6,6-二甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶；
- 6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-2-(4-(哌啶-1-基)苯基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶；
- N-(5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺；
- 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)-2-吡啶甲醯胺；
- 6-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)吡啶-3-醇；
- (4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]嘧啶-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

- N-環丙基-3-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)苯甲醯胺；
- 5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)-N,N-二甲基吡嗪-2-胺；
- 1-(4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)苯基)-3-乙基脲；
- 1-(4-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)苯基)-3-異丙基脲；
- 2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-6,6-二基)二甲醇；
- 2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫吡嗪并[2,1-e]噁吟-6(7H)-酮；
- 5-(8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,8-二氫-6H-7-氧雜-9-硫雜-2,4-二氫雜-第-3-基)-嘧啶-2-基胺；
- 2-(1H-吡啶-4-基)-4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟；
- 3-(4-(N-嗎啉基)-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)苯酚；
- 5-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基(N-嗎啉基))-6,6-二甲基-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)嘧啶-2-胺；
- 5-(4-(2,2-二甲基(N-嗎啉基))-6,6-二甲基-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)嘧啶-2-胺；
- N-(5-(6,6-二甲基-4-(N-嗎啉基)-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噁吟-2-基)嘧啶-2-基)乙醯胺；

5-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6,6-二甲基-8,9-二氫-6H-[1,4]噁嗪并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；

2-(2-胺基嘧啶-5-基)-6-甲基-4-(N-嗎啉基)-6,7-二氫吡嗪并[2,1-e]噻吩-8(9H)-酮；

5-(6,7-二甲基-4-(N-嗎啉基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,1-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；及

(5-(8,8-二甲基-1-嗎啉-4-基-5,6-二氫-8H-7-氧雜-2,4,4b-三氮雜-第-3-基)-嘧啶-2-基)胺。

19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑、助流劑、稀釋劑或賦形劑。
20. 如請求項19之醫藥組合物，其進一步包含選自以下的其他治療劑：化學治療劑、消炎劑、免疫調節劑、神經營養因子、用於治療心血管疾病之藥劑、用於治療肝病之藥劑、抗病毒劑、用於治療血液病症之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑及用於治療免疫缺乏病症之藥劑。
21. 一種如請求項1至18中任一項之化合物的用途，其係用於製造用以治療患者之癌症的藥物，其中該癌症為乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、睪丸癌、生殖泌尿道癌、食道癌、喉癌、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、胃癌、皮膚癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺瘤、胰臟癌、腺癌、甲狀腺癌、濾泡

癌、未分化癌瘤、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌及膽道癌、腎癌；腎臟、胰臟、骨髓病症；淋巴瘤、毛細胞癌、頰腔癌、鼻咽癌、咽癌、唇癌、舌癌、口腔癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦及中樞神經系統癌症、霍奇金氏病(Hodgkin's)或白血病。

22. 如請求項21之用途，其中該癌症為腦癌。

23. 如請求項21或22之用途，其中該藥物進一步包含選自以下的其他治療劑：化學治療劑、抗血管生成治療劑、消炎劑、免疫調節劑、神經營養因子、用於治療心血管疾病之藥劑、用於治療肝病之藥劑、抗病毒劑、用於治療血液病症之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑及用於治療免疫缺乏病症之藥劑。

24. 如請求項23之用途，其中該其他治療劑為貝伐單抗(bevacizumab)。

25. 如請求項1至18中任一項之化合物，其係用作治療活性物質。

26. 如請求項1至18中任一項之化合物，其係用於治療癌症。