



(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 201410657 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：102127708

(51)Int. Cl. :
C07D239/94 (2006.01)
C07D403/14 (2006.01)
C07D471/04 (2006.01)
A61K31/519 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 02 日
61/678,694

(71)申請人：恩多製藥公司 (美國) ENDO PHARMACEUTICALS INC. (US)
美國

(72)發明人：史密斯 羅傑 SMITH, ROGER ASTBURY (US)；凡卡特森 阿拉阿帕坎
VENKATESAN, ARANAPAKAM (US)；貝哲甘 馬勒山 BEJUGAM,
MALLESHAM (IN)；賀沙哈利 蘇布拉曼雅 HOSAHALLI, SUBRAMANYA
(IN)；南杜里 史林瓦司 NANDURI, SRINIVAS (IN)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 141 頁

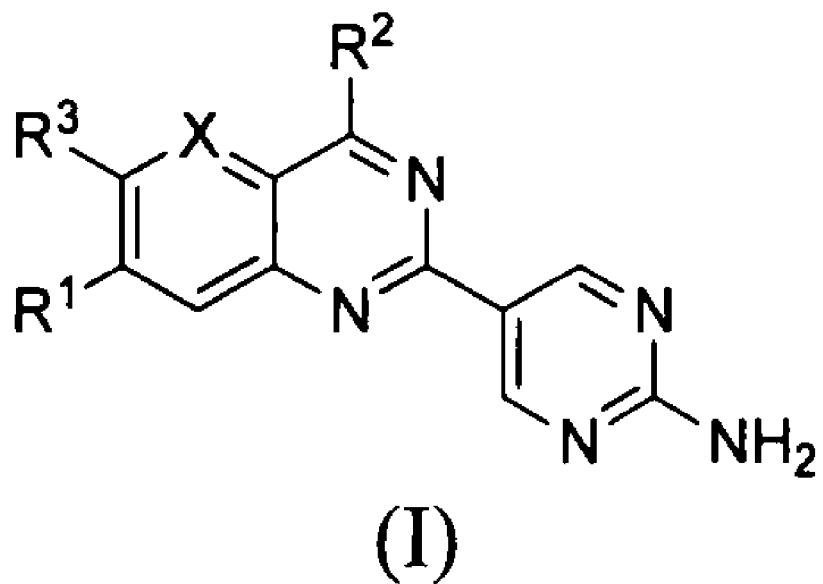
(54)名稱

經取代胺基-嘧啶衍生物

SUBSTITUTED AMINO-PYRIMIDINE DERIVATIVES

(57)摘要

本申請案提供新穎經取代之喹唑啉及吡啶并-嘧啶化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥及溶劑合物。亦提供製備此等化合物之方法。此等化合物適用於藉由向患者投與治療有效量之一或多種化合物來共調控 PI3K 及/或 mTOR 活性。藉由此舉，此等化合物有效治療與 PI3K/AKT/mTOR 路徑之調控異常相關之病狀。有利的是，此等化合物充當雙重 PI3K/mTOR 抑制劑。多種病狀可使用此等化合物加以治療且包括特徵在於發炎或異常細胞增殖之疾病。在一個實施例中，疾病為癌症。





(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 201410657 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：102127708

(51)Int. Cl. :
C07D239/94 (2006.01)
C07D403/14 (2006.01)
C07D471/04 (2006.01)
A61K31/519 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 02 日
61/678,694

(71)申請人：恩多製藥公司 (美國) ENDO PHARMACEUTICALS INC. (US)
美國

(72)發明人：史密斯 羅傑 SMITH, ROGER ASTBURY (US)；凡卡特森 阿拉阿帕坎
VENKATESAN, ARANAPAKAM (US)；貝哲甘 馬勒山 BEJUGAM,
MALLESHAM (IN)；賀沙哈利 蘇布拉曼雅 HOSAHALLI, SUBRAMANYA
(IN)；南杜里 史林瓦司 NANDURI, SRINIVAS (IN)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 141 頁

(54)名稱

經取代胺基-嘧啶衍生物

SUBSTITUTED AMINO-PYRIMIDINE DERIVATIVES

(57)摘要

本申請案提供新穎經取代之喹唑啉及吡啶并-嘧啶化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥及溶劑合物。亦提供製備此等化合物之方法。此等化合物適用於藉由向患者投與治療有效量之一或多種化合物來共調控 PI3K 及/或 mTOR 活性。藉由此舉，此等化合物有效治療與 PI3K/AKT/mTOR 路徑之調控異常相關之病狀。有利的是，此等化合物充當雙重 PI3K/mTOR 抑制劑。多種病狀可使用此等化合物加以治療且包括特徵在於發炎或異常細胞增殖之疾病。在一個實施例中，疾病為癌症。

發明摘要

※ 申請案號：102122708

※ 申請日：102.8.2

※IPC 分類：

C07D 239/94 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經取代胺基-嘧啶衍生物

SUBSTITUTED AMINO-PYRIMIDINE DERIVATIVES

【中文】

本申請案提供新穎經取代之喹唑啉及呡啶并-嘧啶化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥及溶劑合物。亦提供製備此等化合物之方法。此等化合物適用於藉由向患者投與治療有效量之一或多種化合物來共調控 PI3K 及/或 mTOR 活性。藉由此舉，此等化合物有效治療與 PI3K/AKT/mTOR 路徑之調控異常相關之病狀。有利的是，此等化合物充當雙重 PI3K/mTOR 抑制劑。多種病狀可使用此等化合物加以治療且包括特徵在於發炎或異常細胞增殖之疾病。在一個實施例中，疾病為癌症。

【英文】

The present application provides novel substituted quinazoline and pyrido-pyrimidine compounds and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, and solvates thereof. Also provided are methods for preparing these compounds. These compounds are useful in co-regulating PI3K and/or mTOR activity by administering a therapeutically effective amount of one or more of the compounds to a patient. By doing so, these compounds are effective in treating conditions associated with the dysregulation of the PI3K/AKT/mTOR pathway. Advantageously, these compounds perform as dual PI3K/mTOR inhibitors. A variety of conditions can be treated using these compounds and include diseases which are characterized by inflammation or abnormal cellular proliferation. In one embodiment, the disease is cancer.

201410657

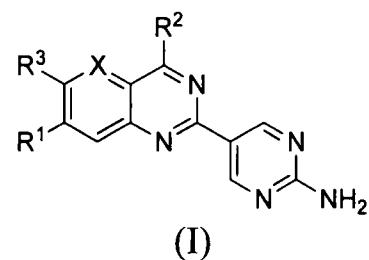
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

經取代胺基-嘧啶衍生物

SUBSTITUTED AMINO-PYRIMIDINE DERIVATIVES

【技術領域】

本申請案提供新穎經取代之哩唑啉及吡啶并-嘧啶化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥及溶劑合物，以及製備此等化合物之方法。此等化合物適用於藉由向患者投與治療有效量之一或多種化合物來共調控 PI3K 及/或 mTOR 活性。

【先前技術】

【0001】 就大多數習知治療劑所難治之癌症之發作而言，對新穎且有效化學治療劑存在需要。隨著關於各種癌症之分子病因學之詳情顯現，可設計在次細胞層面上影響與既定癌症相關之一或多個脆弱目標的新穎化學治療劑。

【0002】 某些癌症(及實際上其他異常細胞生長疾病)包括歸因於體內一個特定分子信號傳導路徑調控異常者。使對彼特定路徑之調控恢復至正常或接近正常程度可在治療患者方面具有正面影響，包括降低腫瘤尺寸或甚至使患者症狀緩解。

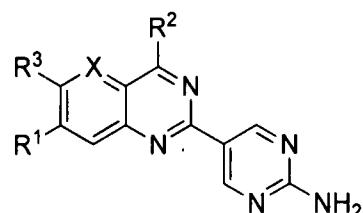
【0003】 舉例而言，磷酸肌醇(phosphoinositide)3-激酶(PI3K)/AKT/雷帕黴素(rapamycin)之哺乳動物目標(mTOR)信號傳導路徑之擾動與大多數實體腫瘤之病因學密切相關。PI3K/AKT/mTOR 路徑可藉由許多分子效應物(包括趨化因子(chemokine))、INPP4B 或 PTEN 表現喪失或 PI3K 自身突變過度活化。此路徑之過度活化可顯現表徵腫瘤發生之許多分子及形態學變化，包括細胞增殖、存活及運動性增加以及細胞週期進入改變。mTOR 為一種細胞生長中心調控子，其藉由控制細胞蛋白質轉譯來起作用。若干小分子已被描述為適用於治療癌症之 mTOR 抑制劑。PI3K 為一種雜二聚酶，

其產生介導信號轉導之脂質第二信使，諸如磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸酯(PIP3)。PI3K 酶調控控制癌發生中牽涉之重要細胞過程之關鍵信號轉導路徑，且包括四種同功異型物；亦即 p110 α 、p110 β 、p110 δ 及 p110 γ 。已在各種癌症中鑒別特定 p110 α 突變。若干小分子已被描述為 PI3K 之抑制劑。此外，存在許多已顯示分別為 PI3K 及 mTOR 之高度強力及特異性抑制劑之化合物，包括渥曼青黴素(wortmannin)及雷帕黴素。

【0004】 實際上，若干新近化合物已被描述成適用於調控 PI3K/mTOR 路徑。舉例而言，GDC-0941、PX-866、XL-147、BKM-120 及 BAY 80-6946 為 PI3K 之抑制劑，而雷帕黴素、坦羅莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依維莫司(everolimus)(RAD001)、地佛莫司(deforolimus)(AP23573)、OSI-027 及 AZD8055 為 mTOR 之抑制劑。然而，在 PI3K/AKT/mTOR 信號傳導路徑中之單一點處進行干預可能不如靶向多個路徑成員一般有效治療實體腫瘤。向癌症患者投與各自抑制 PI3K 或 mTOR 路徑中之某一目標之多個藥物就藥物裝載量增加、潛在毒性、藥物-藥物相互作用及其類似方面而言攜有其自身風險。因此，此項技術中仍然需要藉由靶向 PI3K 與 mTOR 兩者來調控 PI3K/AKT/mTOR 路徑之單一化合物。此項技術中新近描述之某些化合物，包括 BEZ-235、XL-765、GSK-2126458、PKI-587(PF-05212384)、PF-04691502 及 GDC-0980 已經報導會靶向 PI3K 與 mTOR 兩者。然而，仍然需要具有此雙重活性概況類型之化合物被開發及核准供臨床使用。

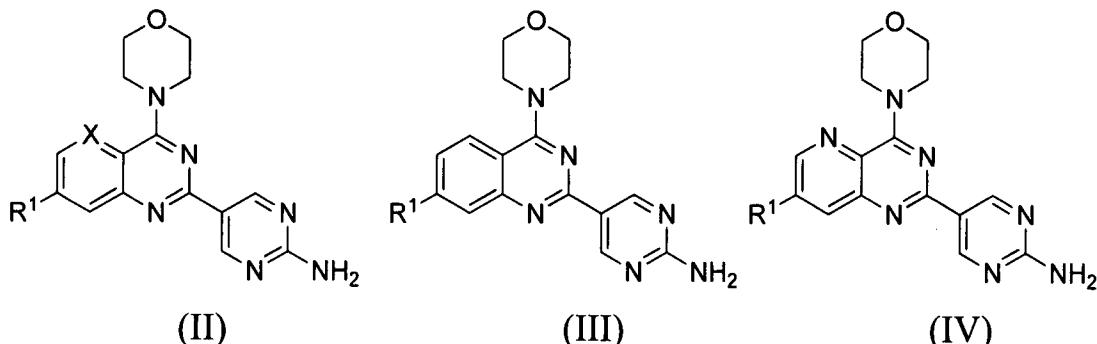
【發明內容】

【0005】 在一個態樣中，本發明提供一種式(I)化合物(其中 R¹-R³ 及 X 係在本文中加以定義)或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物。



(I)

【0006】 在另一態樣中，提供式(II)-(IV)化合物，其中 R¹ 及 X 係在本文中加以定義。



【0007】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)至(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0008】 在另一態樣中，提供共調控 PI3K 及 mTOR 之方法且該等方法包括向有需要之患者投與治療有效量之本文所述之化合物。合乎需要的是共調控包括抑制 PI3K/AKT/mTOR 路徑。

【0009】 在另一態樣中，提供治療特徵在於由 PI3K/AKT/mTOR 路徑調控異常所致之細胞生長異常之疾病的方法。此等方法包括向有需要之患者投與治療有效量之本文所述之化合物。在一個實施例中，疾病為癌症。在另一實施例中，疾病之特徵在於存在至少一種實體腫瘤。在另一實施例中，疾病之特徵在於發炎。

【0010】 本發明之其他態樣及優勢將易於根據本發明之以下詳述而顯而易知。

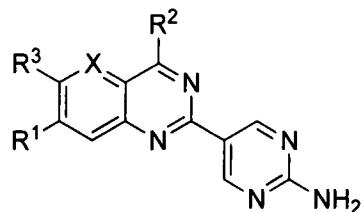
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0011】 本發明提供能夠調節 PI3K/AKT/mTOR 路徑之兩個(2)成員，亦即 PI3K 及 mTOR 之新穎化合物。此等化合物可用於治療受 PI3K/AKT/mTOR 路徑調控異常影響之疾病。

【0012】 在本發明中，化合物具有式(I)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物。

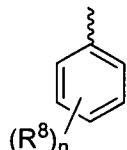


(I)

【0013】 在此結構中， R^1 為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之烷基氨基、視情況經取代之二烷基氨基、視情況經取代之芳基氨基、視情況經取代之雜芳基氨基、視情況經取代之雜環氨基、視情況經取代之烷基羰基氨基、視情況經取代之烷基磺酰基氨基、視情況經取代之烷基硫基、視情況經取代之烷基磺酰基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環氧基、視情況經取代之烷基氨基羰基、視情況經取代之芳基氨基羰基、視情況經取代之雜芳基氨基羰基或視情況經取代之雜環氨基羰基。

【0014】 在一個態樣中， R^1 為視情況經取代之苯基。在一個實施例中， R^1 為具有以下結構之經取代之苯基，其中 n 為 1 至 5 且各 R^8 係獨立地選自以下之中：鹵素、烷基、芳基、烷基磺酰基、烷基硫基、烷基羰基氨基、鹵化烷基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基氨基羰基、烷基氨基羰基氨基、烷基氨基烷基羰基氨基、羥基烷基羰基氨基、雜芳基羰基氨基、雜芳基烷基羰基氨基、雜芳基羰基、雜環羰基氨基、芳基羰基氨基、烷基磺酰基雜環羰基、雜環羰基、雜環氨基羰基、雜芳基烷基氨基、羥基烷基氨基、雜環烷基羰基氨基或氟基烷基羰基氨基。在另一實施例中，經取代之苯基為 3-或 4-經取代。在另一實施例中，經取代之苯基中之 R^8 係選自以下之中： F 、 CH_3 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $\sim NHC(O)CH_3$ 、 $\sim NHC(O)CH_2CH_3$ 、 $\sim NHC(O)CH(CH_3)_2$ 、 $\sim NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $\sim NHC(O)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $\sim N(CH_3)C(O)CH_3$ 、 $\sim NHC(O)NHCH_3$ 、 $\sim NHSO_2CH_3$ 、 $\sim NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $\sim NHC(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $\sim NHC(O)CH(CH_3)OH$ 、 $\sim NHC(O)CH_2OH$ 、 $\sim NHC(O)CH(CH_3)F$ 、

~~~NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、~~~NHC(O)CH<sub>2</sub>CN、~~~NHC(O)(視情況經 CN 取代之環丙基)、~~~NHC(O)環丁基、~~~NHC(O)(環戊基)、~~~NHC(O)(視情況經 OH 取代之環己基)、~~~NHC(O)(金剛烷基)、~~~NHC(O)(吡啶基)、~~~NHC(O)(視情況經 CH<sub>3</sub> 取代之呋喃基)、~~~NHC(O)(四氫哌喃基)、~~~NHC(O)(視情況經 CH<sub>3</sub> 取代之哌啶基)、~~~C(O)(4-C(O)CH<sub>3</sub>-哌啶基)、~~~NHC(O)CH<sub>2</sub>(視情況經 CH<sub>3</sub> 取代之哌啶基)、~~~C(O)(4-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-哌啶基)、~~~C(O)NHCH<sub>3</sub>、~~~C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、~~~C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、~~~C(O)NH(噻唑基)、~~~C(O)NH(視情況經鹵素取代之吡啶基)、~~~C(O)(視情況經 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OH 或 CH<sub>3</sub> 取代之哌啶基)、~~~NHC(O)(視情況經 F 或 CF<sub>3</sub> 取代之吡啶基)、~~~NHC(O)(噻二唑基)、~~~C(O)NH(環丙基)、~~~NHC(O)(視情況經 F 取代之苯基)、~~~NHSO<sub>2</sub>-(視情況經 F 取代之苯基)、~~~NHC(O)CH<sub>2</sub>(嗎啉基)、~~~NHC(O)CH<sub>2</sub>(視情況經 OH 取代之哌啶基)、~~~NHC(O)(嗎啉基)、~~~NHSO<sub>2</sub>(環丙基)、視情況經 C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 或 C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH 取代之哌啶基、及~~~SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

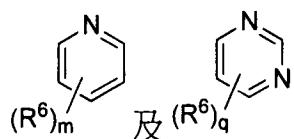


**【0015】** 在另一態樣中，R<sup>1</sup> 為視情況經取代之雜芳基。在一個實施例中，R<sup>1</sup> 為經 0 至 3 個獨立地選自以下之中之 R<sup>4</sup> 基團取代的雜芳基：烷基、SO<sub>2</sub>(烷基)、烷基磺醯基胺基、鹵素、烷基羰基胺基、烷基羰基雜環羰基、雜環羰基及雜芳基胺基羰基。在另一實施例中，R<sup>1</sup> 為具有下式之雜芳基，其中 Z<sup>1</sup> 為 O、S 或 NR<sup>5</sup>；Z<sup>2</sup> 為 CR<sup>4</sup> 或 N；R<sup>4</sup> 為 H、烷基、~~~C(O)(視情況經取代之雜環)或~~~C(O)NH(視情況經取代之雜芳基)；R<sup>5</sup> 為不存在、H 或烷基；且 p 為 0 至 2。



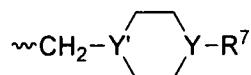
**【0016】** 在另一實施例中，R<sup>1</sup> 為選自由以下組成之群之經取代之雜芳基：吡唑、噻吩及呋喃。在另一實施例中，R<sup>1</sup> 為經 CH<sub>3</sub>、~~~C(O)(視情況

經取代之雜環)或  $\sim\sim C(O)NH$ (視情況經取代之雜芳基)取代之雜芳基。在另一實施例中， $R^1$  為選自以下結構之中之雜芳基，其中  $m$  為 0 至 4； $q$  為 0 至 3；且各  $R^6$  係獨立地選自以下之中：鹵素、哌啶基、4-CH<sub>3</sub>-哌啶基、烷基磺醯基、氨基磺醯基烷基及烷基氨基胺基。在另一實施例中， $R^1$  係選自吡啶及嘧啶之中。在另一實施例中， $R^1$  經 F、Cl、4-CH<sub>3</sub>-哌啶基、 $\sim\sim NHCOCH_3$ 、 $\sim\sim NHC(O)(環丙基)$  或  $\sim\sim SO_2CH_3$  取代。在另一實施例中， $R^1$  為視情況經取代之苯并[b]𫫇唑。在另一實施例中， $R^1$  為視情況經取代之苯并[b][1,3]𫫇唑或苯并[b][1,4]𫫇唑。在另一實施例中， $R^1$  為苯并[b]𫫇唑酮。在另一實施例中， $R^1$  為視情況經取代之苯并[b][1,3]𫫇唑-2-酮、苯并[b][1,3]𫫇唑-4-酮、苯并[b][1,4]𫫇唑-2-酮或苯并[b][1,4]𫫇唑-3-酮。



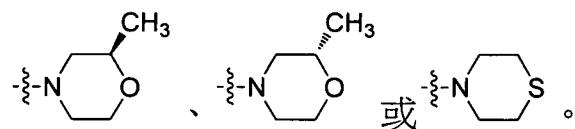
**【0017】** 在另一態樣中， $R^1$  為視情況經取代之雜環。

**【0018】** 在另一態樣中， $R^1$  為視情況經取代之烷基。在一個實施例中， $R^1$  為  $\sim\sim CH_2$ -(視情況經取代之雜環)。在另一實施例中， $R^1$  為  $\sim\sim CH_2$ -(視情況經取代之哌啶基)或  $CH_2$ -(視情況經取代之哌啶基)。在另一實施例中， $R^1$  具有以下結構，其中 Y 及 Y' 係獨立地為 N 或 CH；且  $R^7$  為 H、 $\sim\sim C(O)(羥基烷基)$ 、 $\sim\sim C(O)(烷基)$  或  $\sim\sim NHC(O)(烷基)$ 。在另一實施例中， $R^1$  具有以下結構，其中 Y 及 Y' 係獨立地為 N 或 CH；且  $R^7$  為 H、 $\sim\sim C(O)CH(CH_3)OH$ 、 $\sim\sim C(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $\sim\sim C(O)CH_3$  或  $\sim\sim NHC(O)CH_3$ 。



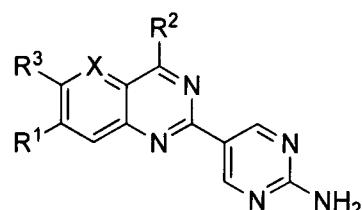
**【0019】** 在式(I)中， $R^2$  為視情況經取代之嗎啉或硫代嗎啉。在一個實施例中， $R^2$  為嗎啉。在另一實施例中， $R^2$  為經一或多個甲基取代之嗎啉。

在另一實施例中， $R^2$  為  $\sim\sim N$ (四氫-1H-嗎啉-2-基)O、 $\sim\sim N$ (四氫-1H-四氫-2H-嗎啉-2-基)O、 $\sim\sim N$ (四氫-1H-四氫-2H-嗎啉-3-基)O、 $\sim\sim N$ (四氫-1H-四氫-2H-嗎啉-4-基)O、 $\sim\sim N$ (四氫-1H-四氫-2H-嗎啉-5-基)O、



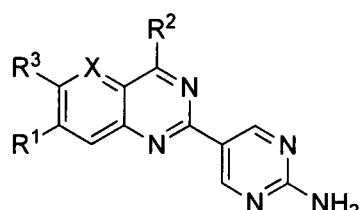
**【0020】** 此外在式(I)中， $R^3$  為 H、F、Cl、 $CH_3$  或  $CH_3O$  且 X 為 CH 或 N；

**【0021】** 在一個實施例中，化合物具有式(I)或為其醫藥鹽、前藥或溶劑合物。在此結構中， $R^1$  為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之烷基； $R^2$  為視情況經取代之嗎啉或硫代嗎啉； $R^3$  為 H、F、Cl、 $CH_3$  或  $CH_3O$ ；且 X 為 CH 或 N。



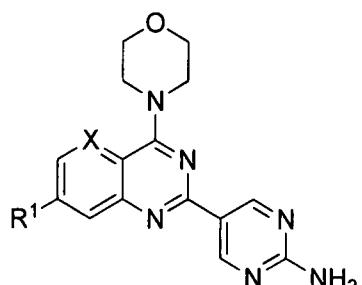
(I)

**【0022】** 在另一實施例中，化合物具有式(I)或為其醫藥鹽、前藥或溶劑合物。在此結構中， $R^1$  為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之烷基； $R^2$  為視情況經取代之嗎啉或硫代嗎啉； $R^3$  為 H、F、Cl、 $CH_3$  或  $CH_3O$ ；且 X 為 CH 或 N。



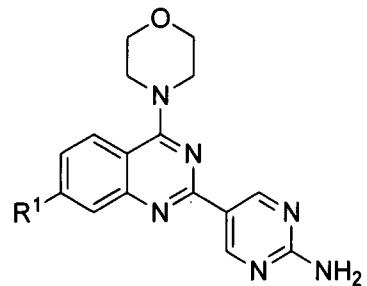
(I)

**【0023】** 在另一實施例中，化合物具有式(II)或為其醫藥鹽、前藥或溶劑合物，其中  $R^1$  及 X 紣在上文中加以定義。



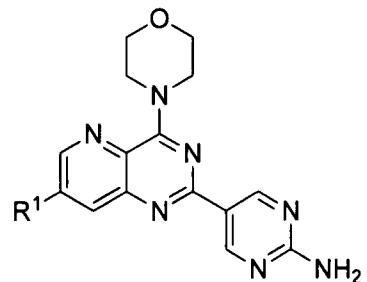
(II)

【0024】 在另一實施例中，化合物具有式(III)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 係在本文中加以定義。



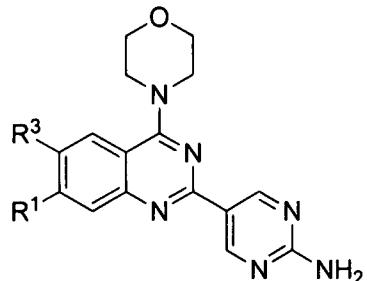
(III)

【0025】 在另一實施例中，化合物具有式(IV)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 係在本文中加以定義。



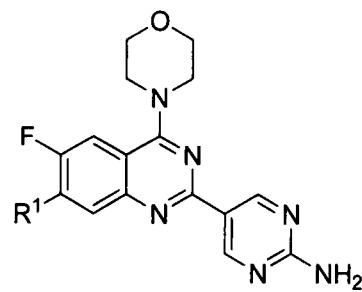
(IV)

【0026】 在另一實施例中，化合物具有式(I-A)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 及 R<sup>3</sup> 係在本文中加以定義。



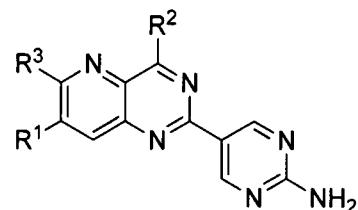
(I-A)

【0027】 在另一實施例中，化合物具有式(I-B)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 係在本文中加以定義。



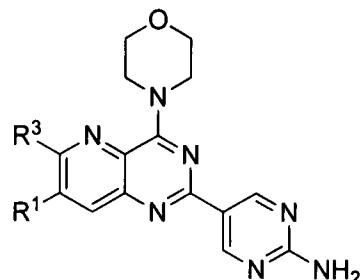
(I-B)

**【0028】** 在另一實施例中，化合物具有式(I-C)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 及 R<sup>3</sup> 係在本文中加以定義。



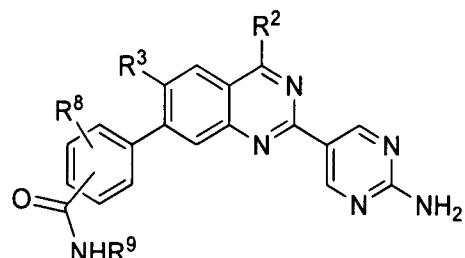
(I-C)

**【0029】** 在另一實施例中，化合物具有式(I-D)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 及 R<sup>3</sup> 係在本文中加以定義。



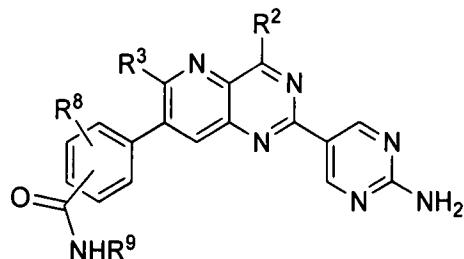
(I-D)

**【0030】** 在另一實施例中，化合物具有式(I-E)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup> 及 R<sup>9</sup> 係在本文中加以定義。



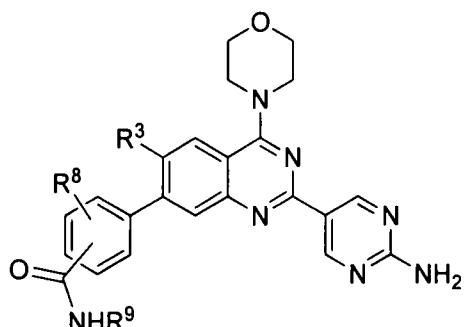
(I-E)

**【0031】** 在另一實施例中，化合物具有式(I-F)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup> 及 R<sup>9</sup> 係在本文中加以定義。



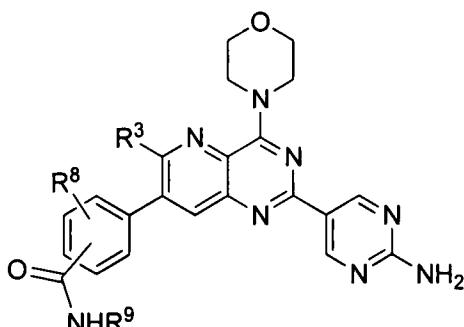
(I-F)

【0032】 在另一實施例中，化合物具有式(I-G)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中  $R^3$ 、 $R^8$  及  $R^9$  係在本文中加以定義。



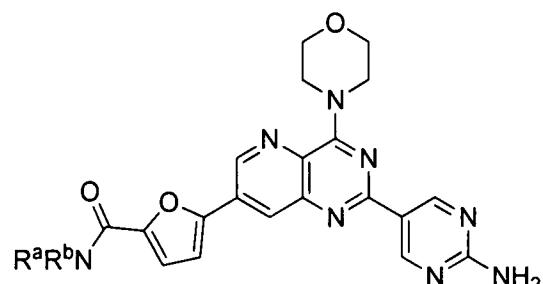
(I-G)

【0033】 在另一實施例中，化合物具有式(I-H)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中  $R^3$ 、 $R^8$  及  $R^9$  係在本文中加以定義。



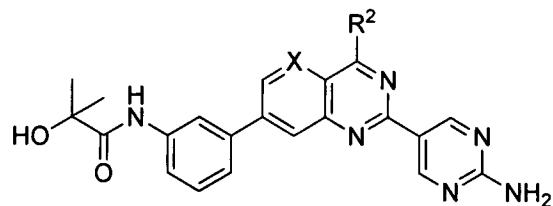
(I-H)

【0034】 在另一實施例中，化合物具有式(I-J)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中  $R^3$ 、 $R^8$  及  $R^9$  係在本文中加以定義。



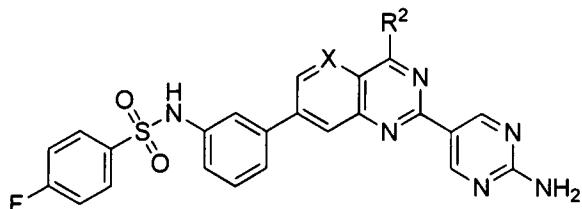
(I-J)

【0035】 在另一實施例中，化合物具有式(I-K)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>2</sup> 及 X 係在本文中加以定義。



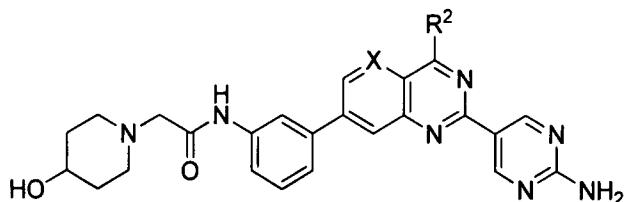
(I-K)

【0036】 在另一實施例中，化合物具有式(I-L)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>2</sup> 及 X 係在本文中加以定義。



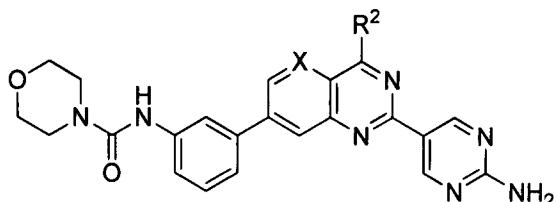
(I-L)

【0037】 在另一實施例中，化合物具有式(I-M)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>2</sup> 及 X 係在本文中加以定義。



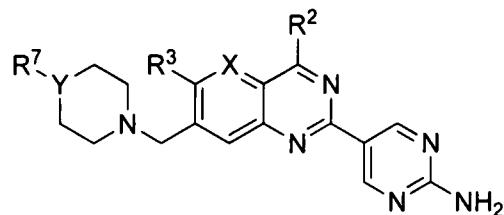
(I-M)

【0038】 在另一實施例中，化合物具有式(I-N)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>2</sup> 及 X 係在本文中加以定義。

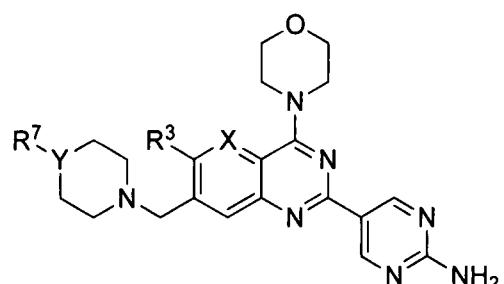


(I-N)

【0039】 在另一實施例中，化合物具有式(I-O)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、X 及 Y 係在本文中加以定義。



**【0040】** 在另一實施例中，化合物具有式(I-P)或為其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，其中  $R^3$ 、 $R^7$ 、X 及 Y 係在本文中加以定義。



(I-P)

**【0041】** 代表性「醫藥學上可接受之鹽」包括但不限於水溶性鹽及水不溶性鹽。在一個實施例中，鹽係由酸或鹼所形成。在另一實施例中，鹽係由酸所形成。在另一實施例中，鹽係由選自以下之中之酸所形成：乙酸、丙酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丙二酸、杏仁酸、蘋果酸、鄰苯二甲酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲烷磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、三氟乙酸及樟腦磺酸。視情況，本發明之組合物可含有本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽與鹼形式兩者。

**【0042】** 在另一實施例中，本發明化合物可為溶劑合物。如本文所用，溶劑合物不顯著改變化合物之生理活性或毒性，且因此可充當本發明之非溶合化合物之藥理學等效物。如本文所用之術語「溶劑合物」為本發明化合物與溶劑分子之組合、物理締合及/或溶合。此物理締合涉及不同程度之離子鍵結及共價鍵結，包括氫鍵結。在某些情況下，溶劑合物可經分離，諸如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。因此，「溶劑合物」涵蓋溶液相溶劑合物與可分離溶劑合物兩者。

**【0043】** 作為一種調節藥物動力學性質之手段，式(I)化合物之前藥亦可使用熟習此項技術者已知之各種方法加以製備。參見例如 Jarkko Rautio

及同事, *Nature Reviews Drug Discovery*, 7:255-270 (2008), 其據此以引用的方式併入本文中。在藥物含有胺部分之情況下，多種前藥方法已藉由 A. L. Simplício, *Molecules*, 13:519-547 (2008)評述，該文獻據此以引用的方式併入本文中。更詳言之，氨基甲酸(烷氧基羰基氨基)烷酯、氨基甲酸(醯基氨基)烷酯及氨基甲酸(側氨基間二氫雜戊烯基)烷酯已藉由 Zhong Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:2909-2912 (1997); J. Alexander, *J. Med. Chem.*, 34:78-81 (1991); J. Alexander, *J. Med. Chem.*, 31:318-322 (1988); 及 J. Alexander, *J. Med. Chem.*, 39:480-486 (1996)報導為胺之有效前藥策略，該等文獻全部以引用的方式併入本文中。氨基甲酸(醯基氨基)烷酯亦已報導為具有醯胺基團(-CONH-)之藥物之前藥類似物。參見國際專利公開案第 WO-2005/028473 號，其據此以引用的方式併入本文中。N-亞甲基磷酸二鈉鹽類似物亦已報導為具有醯胺基團(-CONH-)以及其他官能基之藥物之有效前藥。參見例如國際專利公開案第 WO-2011/002999 號；R. Singh, 「Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors」, *J. Med. Chem.*, 線上出版日期：2012 年 1 月 18 日；Y. Ueda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13:3669-3372 (2003)；及國際專利公開案第 WO-2007/014846 號；其全部以引用的方式併入本文中。在一個實施例中，前藥為二酯。在另一實施例中，前藥為  $\sim\sim C(O)(C_1 \text{ 至 } C_6 \text{ 烷基})OC(O)(C_1 \text{ 至 } C_1 \text{ 烷基})$ 。在另一實施例中，前藥為  $C(O)OC(CH_3)OC(O)CH_3$  或  $C(O)OCH_2OC(O)CH_3$  前藥。

**【0044】** 本發明內之些化合物具有一或多個對掌性中心，且本發明包括此等化合物之各各別對映異構體以及對映異構體之混合物。當多個對掌性中心存在於本發明化合物中時，本發明包括對掌性中心在化合物以及其所有可能對映異構混合物內之各可能組合。除非明確指示特定立體化學或異構形式，否則意欲某一結構之所有對掌性、非對映異構及外消旋形式。此項技術中熟知如何諸如藉由解析外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成來製備光學活性形式。

**【0045】** 以下定義與本文所述之化合物關聯使用。一般而言，存在於既定基團中之碳原子數目指定為「 $C_x$  至  $C_y$ 」，其中 x 及 y 分別為下限及上限。如本文定義中所用之碳數係指碳骨架及碳分支，但不包括諸如烷氧基取代

及其類似取代之取代基之碳原子。除非另外指示，否則對未在本文中明確定義之取代基之命名係藉由自左至右依次命名官能基之末端部分及鄰近於連接點之官能基來確定。如本文所用，「視情況經取代」意謂視情況經取代之基團之至少 1 個氫原子已經置換。

**【0046】** 「烷基」係指可為直鏈或分支鏈之烴鏈或由環狀烷基組成或含有環狀烷基之烴基團。在一個實施例中，烷基含有 1 至 8 個(包括 1 個及 8 個)碳原子或介於其之間的整數或範圍。在另一實施例中，烷基含有 1 至 7 個(包括 1 個及 7 個)碳原子或介於其之間的範圍。在另一實施例中，烷基含有 1 至 6 個(包括 1 個及 6 個)碳原子。在另一實施例中，烷基含有 1 至 5 個(包括 1 個及 5 個)碳原子。在另一實施例中，烷基含有 1 至 4 個(包括 1 個及 4 個)碳原子。為烴鏈之烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基及庚基，其中涵蓋此等實例之所有異構體。由環狀烷基組成或含有環狀烷基之烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、3,3-二甲基環丁基、(環丙基)甲基及(環戊基)甲基。烷基可未經取代或經一或多個不加限制地包括以下之基團取代：鹵素、OH、NH<sub>2</sub>、N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基)C(O)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、NHC(O)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、NHC(O)H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、C(O)N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、CN、C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷氧基、C(O)OH、C(O)O(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、C(O)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、芳基、雜芳基、NH(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、OC(O)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)及 NO<sub>2</sub>。在一個實施例中，經取代之烷基為 CH<sub>2</sub>OH。

**【0047】** 「烯基」係指為直鏈或分支鏈且含有至少一個不飽和度(亦即具有一或多個碳-碳雙鍵)之烴鏈或由環狀烯基組成或含有環狀烯基之烴基團。各烯基雙鍵可以 E 或 Z 構形存在。在一個實施例中，烯基含有 2 至約 8 個(包括 2 個及約 8 個)碳原子或介於其之間的整數或範圍。在另一實施例中，烯基含有 2 至 7 個(包括 2 個及 7 個)碳原子。在另一實施例中，烯基含有 2 至 6 個(包括 2 個及 6 個)碳原子。在另一實施例中，烯基含有 2 至 5 個(包括 2 個及 5 個)碳原子。在另一實施例中，烯基含有 2 至 4 個(包括 2 個及 4 個)碳原子。烯基含有至少 1 個雙鍵。在一個實施例中，烯基可含有 1 至 4 個雙鍵或介於其之間的整數。烯基烴鏈之實例包括但不限於乙烯、丙

烯、丁烯、戊烯、己烯、庚烯及辛烯。由環狀烯基組成或含有環狀烯基之烯基之實例包括但不限於環戊烯及環己烯。烯基可未經取代或經一或多個不加限制地包括以下之基團取代：鹵素、OH、NH<sub>2</sub>、N(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>烷基)C(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、NHC(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、NHC(O)H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、C(O)N(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、CN、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基、C(O)OH、C(O)O(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、C(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、芳基、雜芳基、NH(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、N(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、OC(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)及NO<sub>2</sub>。

**【0048】** 「炔基」係指為直鏈或分支鏈且含有至少一個不飽和度，亦即具有一或多個碳-碳參鍵之烴鏈。在一個實施例中，炔基含有2至約8個(包括2個及約8個)碳原子或介於其之間的整數或範圍。在另一實施例中，炔基含有2至7個(包括2個及7個)碳原子。在另一實施例中，炔基含有2至6個(包括2個及6個)碳原子。在另一實施例中，炔基含有2至5個(包括2個及5個)碳原子。在另一實施例中，炔基含有2至4個(包括2個及4個)碳原子。炔基含有至少1個參鍵。在一個實施例中，炔基可含有1至4個參鍵或介於其之間的整數。炔基之實例包括但不限於乙炔、丙炔、丁炔、戊炔、己炔、庚炔及辛炔。炔基可未經取代或經一或多個不加限制地包括以下之基團取代：鹵素、OH、NH<sub>2</sub>、N(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>烷基)C(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、NHC(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、NHC(O)H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、C(O)N(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、CN、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基、C(O)OH、C(O)O(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、C(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、芳基、雜芳基、NH(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、N(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、OC(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)及NO<sub>2</sub>。

**【0049】** 「烷氧基」係指(烷基)O，其中烷基視情況經取代且係在上文中加以定義。在一個實施例中，烷氧基含有1至8個(包括1個及8個)碳原子或介於其之間的整數或範圍。在另一實施例中，烷氧基含有1至7個(包括1個及7個)碳原子或介於其之間的範圍。在另一實施例中，烷氧基含有1至6個(包括1個及6個)碳原子。在另一實施例中，烷氧基含有1至5個(包括1個及5個)碳原子。在另一實施例中，烷氧基含有1至4個(包括1個及4個)碳原子。烷氧基之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。如上文對「烷基」所定義，烷氧基之烷基可未經取代或經取代。

【0050】 「羥基烷基」係指(烷基)OH，其中烷基視情況經取代且係在上文中加以定義。羥基烷基之 OH 部分可結合於任何碳原子，例如烴烷基鏈之任一內部碳原子或末端碳原子。在一個實施例中，羥基烷基含有 1 至 8 個(包括 1 個及 8 個)碳原子或介於其之間的整數或範圍。在另一實施例中，羥基烷基含有 1 至 7 個(包括 1 個及 7 個)碳原子或介於其之間的範圍。在另一實施例中，羥基烷基含有 1 至 6 個(包括 1 個及 6 個)碳原子。在另一實施例中，羥基烷基含有 1 至 5 個(包括 1 個及 5 個)碳原子。在另一實施例中，羥基烷基含有 1 至 4 個(包括 1 個及 4 個)碳原子。羥基烷基之實例包括但不限於  $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、(2-羥基)-環戊基、(3-羥基)-環丁基及其類似基團。

【0051】 「氰基烷基」係指(烷基)CN，其中烷基視情況經取代且係在上文中加以定義。氰基烷基之 CN 部分可結合於任何碳原子；例如烴烷基鏈之任一內部碳原子或末端碳原子。在一個實施例中，氰基烷基含有 1 至 8 個(包括 1 個及 8 個)碳原子或介於其之間的整數或範圍。在另一實施例中，氰基烷基含有 1 至 7 個(包括 1 個及 7 個)碳原子或介於其之間的範圍。在另一實施例中，氰基烷基含有 1 至 6 個(包括 1 個及 6 個)碳原子。在另一實施例中，氰基烷基含有 1 至 5 個(包括 1 個及 5 個)碳原子。在另一實施例中，氰基烷基含有 1 至 4 個(包括 1 個及 4 個)碳原子。氰基烷基之實例包括但不限於  $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{CN})(\text{CH}_3)_2$ 、(2-氰基)-環戊基、(3-氰基)-環丁基及其類似基團。

【0052】 「芳基」係指含有碳原子之芳族烴基團。在一個實施例中，芳基含有 6、7 或 8 個碳原子，且為苯基或為芳族或部分芳族雙環基團。在另一實施例中，芳基為苯基。在另一實施例中，芳基為萘基(諸如  $\alpha$ -萘基或  $\beta$ -萘基)、1,2,3,4-四氫萘基或二氫茚基。芳基可未經取代或經一或多個不加限制地包括以下之基團取代：鹵素、OH、NH<sub>2</sub>、N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基)C(O)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、NHC(O)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、NHC(O)H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、C(O)N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、CN、C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷氧基、C(O)OH、

$\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、芳基、雜芳基、 $\text{NH}(\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基})(\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基})$ 及  $\text{NO}_2$ 。在一個實施例中，芳基經一或多個鹵素、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基胺基}$ 、經  $\text{OH}$  取代之  $\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基}$ 、 $\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷氧基}$ 、 $\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 鹤烷基}$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基})$ 或  $\text{NHSO}_2(\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基})$ 取代。在另一實施例中，芳基經一個鹵素、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基胺基}$ 、經  $\text{OH}$  取代之  $\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷基}$ 、 $\text{C}_1 \text{ 至 } \text{C}_6 \text{ 烷氧基}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_3$  或  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$  取代。在另一實施例中，芳基經一個鹵素、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_3$  或  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$  取代。

**【0053】** 「鹵素」係指  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$  及  $\text{I}$ 。

**【0054】** 術語「雜原子」係指硫、氮或氧原子。

**【0055】** 「雜芳基」係指含有至少一個環雜原子之單環芳族 5 或 6 員環。在一個實施例中，雜芳基含有 1 至 5 個(包括 1 個及 5 個)碳原子或介於其之間的整數或範圍。在另一實施例中，雜芳基含有 2 至 5 個碳原子(包括 2 個及 5 個碳原子)。在另一實施例中，雜芳基含有 3 至 5 個碳原子(包括 3 個及 5 個碳原子)。在另一實施例中，雜芳基含有 4 或 5 個碳原子。「雜芳基」亦係指雙環芳族環系統，其中如剛才所述之雜芳基稠合於至少一個其他環狀部分。在一個實施例中，苯基稠合於 5 或 6 員單環雜芳基以形成雙環雜芳基。在另一實施例中，環狀烷基稠合於單環雜芳基以形成雙環雜芳基。在另一實施例中，雙環雜芳基為稠合於 5 或 6 員單環雜芳基之吡啶。在另一實施例中，雙環雜芳基為稠合於 5 或 6 員單環雜芳基之嘧啶。在另一實施例中，雙環雜芳基為稠合於 5 或 6 員單環雜芳基之噁嗪。在另一實施例中，雜芳基環在環中具有 1 或 2 個氮原子。在另一實施例中，雜芳基環具有 1 個氮原子及 1 個氧原子。在另一實施例中，雜芳基環具有 1 個氮原子及 1 個硫原子。雜芳基之實例不加限制地包括呋喃、噻吩、吲哚、氮雜吲哚、噁唑、噻唑、異噁唑、異噻唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、噁嗪、吡咯、吡唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三唑、四唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并異噁唑、苯并咪唑、氮雜苯并咪唑、吲唑、喹唑啉、喹啉及異喹啉。雜芳基可未經取代或經一或多個不加限制地包括以下之基團取代：

鹵素、OH、NH<sub>2</sub>、N(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>烷基)C(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、NHC(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)NHC(O)H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、C(O)N(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、CN、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基、C(O)OH、C(O)O(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、C(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、芳基、雜芳基、NH(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、N(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、OC(O)(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)及NO<sub>2</sub>。在一個實施例中，雜芳基經一或多個鹵素、OH、CN、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基氨基、經OH取代之C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>鹵烷基、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)、NHCOCH<sub>3</sub>或NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基)取代。在另一實施例中，雜芳基經一個鹵素、OH、CN、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHCOCH<sub>3</sub>或NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>取代。

**【0056】** 「雜環」係指至少1個環原子為雜原子之單環或雙環基團。雜環可為飽和或部分飽和。在一個實施例中，雜環含有3至7個碳原子(包括3個及7個碳原子)或介於其之間的整數或範圍。在另一實施例中，雜環含有4至7個碳原子(包括4個及7個碳原子)。在另一實施例中，雜環含有4至6個碳原子(包括4個及6個碳原子)。在另一實施例中，雜環含有5或6個碳原子(包括5個或6個碳原子)。雜環之實例包括但不限於氮丙啶、環氧化乙烷、硫環丙烷、嗎啉、硫代嗎啉、吡咯啉、吡咯啶、氮雜環庚烷、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫噻吩、四氫噻吩、二硫雜環戊烷、哌啶、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基、四氫哌喃、哌喃、硫山、噻喃、哌啶、高哌啶、𫫇啶、氮雜環癸烷、四氫喹啉、全氫異喹啉、5,6-二氫-4H-1,3-𫫇啶-2-基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷、2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷、7-氧雜-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、2,7-二氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、3,6-二氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、5,7-二氧雜-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、6,8-二氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基、6-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基、9-氧雜-3-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-

基、3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基、3,4-二氫-2H-1,4-苯并𫫇唑-7-基、噻嗪、二噁烷及二噁烷。在另一實施例中，雜環含有 1 或 2 個氮原子。在另一實施例中，雜環含有 1 或 2 個氮原子及 3 至 6 個碳原子。在另一實施例中，雜環含有 1 或 2 個氮原子、3 至 6 個碳原子及 1 個氧原子。在另一實施例中，雜環為嗎啉。在一個實施例中，雜環為嗎啉且經一或多個 C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基取代。在另一實施例中，雜環為嗎啉且雜環之 2 個碳接合以形成 4 或 5 員環。雜環可未經取代或經一或多個不加限制地包括以下之基團取代：鹵素、OH、NH<sub>2</sub>、N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基)C(O)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、NHC(O)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、NHC(O)H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NH(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、C(O)N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、CN、C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基、C(O)OH、C(O)O(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、C(O)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、芳基、雜芳基、NH(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、OC(O)(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)及 NO<sub>2</sub>。在一個實施例中，雜環經一或多個鹵素、OH、CN、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基胺基、經 OH 取代之 C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 鹵烷基、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、NHCOCH<sub>3</sub> 或 NSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)取代。在另一實施例中，雜環經一個 F、OH、CN、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHCOCH<sub>3</sub> 或 NSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 取代。

**【0057】** 「C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 鹤烷基」係指如上定義之 C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基，其中 C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基之一或多個氫原子已經 F、Cl、Br 或 I 置換。各取代可獨立地選自 F、Cl、Br 或 I。C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 鹤烷基之代表性實例包括但不限於 CH<sub>2</sub>F、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 及其類似基團。

**【0058】** 「烷基硫基」係指(烷基)S~~，其中烷基視情況經取代且係在上文中加以定義。在一個實施例中，烷基硫基含有 1 至 8 個(包括 1 個及 8 個)碳原子或介於其之間的整數或範圍。烷基硫基之實例包括但不限於 SCH<sub>3</sub>、SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及 SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

**【0059】** 「芳基氧基」係指(芳基)O~~，其中芳基係在上文中加以定義且如上所述視情況經取代。芳基氧基經由氧原子部分加以連接。芳基氧基之實例包括但不限於苯氧基及五氟苯氧基。

【0060】「雜芳基氧基」係指(雜芳基)O~~，其中雜芳基視情況經取代且係在上文中加以定義。雜芳基氧基部分經由氧原子部分加以結合。雜芳基氧基之實例包括但不限於(3-吡啶基)氧基及(4-吡啶基)氧基。

【0061】「雜環-氧基」係指(雜環)O~~，其中雜環視情況經取代且係在上文中加以定義。雜環-氧基部分經由氧原子加以結合。雜環氧基之實例包括但不限於(4-哌啶基)氧基。

【0062】「烷基磺醯基」係指(烷基)SO<sub>2</sub>~~基團，其經由 SO<sub>2</sub> 部分加以結合。烷基係如上所述加以定義且視情況經取代。烷基磺醯基之實例包括但不限於 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> 、 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> 、 CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub> 、 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> 、 CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> 、 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub> 及其類似基團。

【0063】「烷基磺醯基烷基」係指(烷基)SO<sub>2</sub>(烷基)基團，其經由一個烷基加以結合。烷基係如上所述加以定義且視情況經取代。烷基可相同或不同。烷基磺醯基烷基之實例包括但不限於 3-(甲基磺醯基)丙基及 3-(甲基磺醯基)環戊基。

【0064】「烷基胺基」係指 NH 或 N 基團，該基團之氮原子分別連接於 1 或 2 個烷基取代基，其中烷基係如上所定義。烷基胺基經由基團之氮原子加以結合。在一個實施例中，烷基胺基係指(烷基)NH~~基團。在另一實施例中，烷基胺基係指(烷基)(烷基)N~~基團，亦即「二烷基胺基」。當氮原子結合於 2 個烷基時，各烷基可獨立地加以選擇。在另一實施例中，氮原子上之兩個烷基可連同其所連接之氮一起形成 3 至 7 員含氮雜環，其中雜環之多達兩個碳原子可經 N(H)、N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、N(芳基)、N(雜芳基)、O、S、S(O)或 S(O)<sub>2</sub> 置換。烷基胺基之實例包括但不限於 CH<sub>3</sub>NH 、 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH 、 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH 、 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH 、 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHNH 、 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>NH 、 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH 、 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CNH 、 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 、 N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>) 、 N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 、 N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 、 N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 、 N(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>) 及其類似基團。

【0065】「胺基烷基」係指具有 NH<sub>2</sub> 取代基之烷基。胺基烷基經由基團之一個碳原子加以結合。亦即烷基胺基係指 NH<sub>2</sub>(烷基)~~基團。胺基烷基之實例包括但不限於 CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 、 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 、 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  及其類似基團。

【0066】 「烷基氨基烷基」係指(烷基)NH(烷基)~基團，氮原子分別連接於 2 個如上定義之烷基取代基，且其中該基團經由一個烷基加以結合。各烷基可如上所述獨立地加以選擇且經取代。在另一實施例中，烷基可連同其所連接之氮一起形成 3 至 7 貫含氮雜環，其中雜環之多達兩個碳原子可經 N(H)、N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、N(芳基)、N(雜芳基)、O、S、S(O)或 S(O)<sub>2</sub> 置換。烷基氨基烷基之實例包括但不限於  $\text{CH}_3\text{NHCH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{NHCH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)$  及其類似基團。

【0067】 「二烷基氨基烷基」係指(烷基)<sub>2</sub>N(烷基)~基團，氮原子分別連接於 3 個如上定義之烷基取代基，且其中該基團經由一個烷基加以結合。各烷基可如上所述獨立地加以選擇且經取代。在另一實施例中，兩個烷基可連同其所連接之氮一起形成 3 至 7 貫含氮雜環，其中雜環之多達兩個碳原子可經 N(H)、N(C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基)、N(芳基)、N(雜芳基)、O、S、S(O)或 S(O)<sub>2</sub> 置換。二烷基氨基烷基之實例包括但不限於  $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{CH}_3)$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NCH}(\text{CH}_3)$ 、 $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{NCH}_2$  及其類似基團。

【0068】 「芳基氨基」係指(芳基)NH~基團，其中芳基視情況經取代且如上所定義。芳基氨基經由氮原子加以結合。芳基氨基之實例包括但不限於苯基-胺基。

【0069】 「雜芳基氨基」係指(雜芳基)NH~基團，其中雜芳基視情況經取代且如上所定義。雜芳基氨基經由氨基氮原子加以結合。雜芳基氨基之實例包括但不限於(吡啶-2-基)氨基及(嘧啶-2-基)氨基。

【0070】 「雜環-胺基」係指(雜環)NH~基團，其中雜環視情況經取代且如上所定義。雜環-胺基之實例包括但不限於(哌啶-4-基)氨基。

【0071】 「烷基羰基氨基」係指(烷基)C(O)NH~基團，其經由氮原子加以結合。烷基係如上所述加以定義且視情況經取代。烷基羰基氨基之實例包括但不限於  $\text{CH}_3\text{CONH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}$  及其類似基團。

【0072】 「烷基磺醯基胺基」係指(烷基) $\text{SO}_2\text{NH}-$ 基團，其經由氮原子加以結合。烷基係如上所述加以定義且視情況經取代。烷基磺醯基胺基之實例包括但不限於  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{NH}$  及其類似基團。

【0073】 「烷基胺基羰基」係指(烷基) $\text{NHC(O)-}$ 基團，其經由羰基部分加以結合。烷基係如上所述加以定義且視情況經取代。烷基胺基羰基之實例包括但不限於  $\text{CH}_3\text{NHCO}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCO}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCO}$  及其類似基團。

【0074】 「烷基胺基磺醯基」係指(烷基) $\text{NHSO}_2-$ 基團，其經由硫原子加以結合。烷基係如上所述加以定義且視情況經取代。烷基胺基磺醯基之實例包括但不限於  $\text{CH}_3\text{NSO}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NSO}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NSO}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NSO}_2$  及其類似基團。

【0075】 「芳基胺基羰基」係指(芳基) $\text{NHC(O)-}$ 基團，其經由羰基部分之碳原子加以結合。芳基係如上所述加以定義且視情況經取代。芳基胺基羰基之實例包括但不限於苯基- $\text{NHC(O)-}$ 。

【0076】 「雜芳基胺基羰基」係指(雜芳基) $\text{NHC(O)-}$ 基團，其經由羰基部分之碳原子加以結合。雜芳基係如上所述加以定義且視情況經取代。雜芳基胺基羰基之實例包括但不限於(吡啶-4-基) $\text{NHC(O)-}$ 。

【0077】 「雜環胺基羰基」係指(雜環) $\text{NHC(O)-}$ 基團，其經由羰基部分加以結合。雜環基團係如上所述加以定義且視情況經取代。雜環胺基羰基之實例包括但不限於(四氫-2H-哌喃-4-基) $\text{NHC(O)-}$ 。

【0078】 「患者」或「個體」為哺乳動物，例如人類或獸醫學患者或個體，例如小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、貓、馬、母牛、豬或非人類靈長類動物，諸如猴、黑猩猩、狒狒或大猩猩。

【0079】 術語「治療(treating/treatment)」意欲涵蓋向個體投與本發明化合物以達成改善疾病或病症之一或多種症狀，包括緩解性照護之目的。「治療有效量」係指活性化合物之實現治療之最小量。

【0080】 以下縮寫在本文中使用且具有所指示定義：  
ACN 為乙腈；BCA 為二喹啉甲酸；bid po 意謂每日兩次口服；conc 為濃縮；

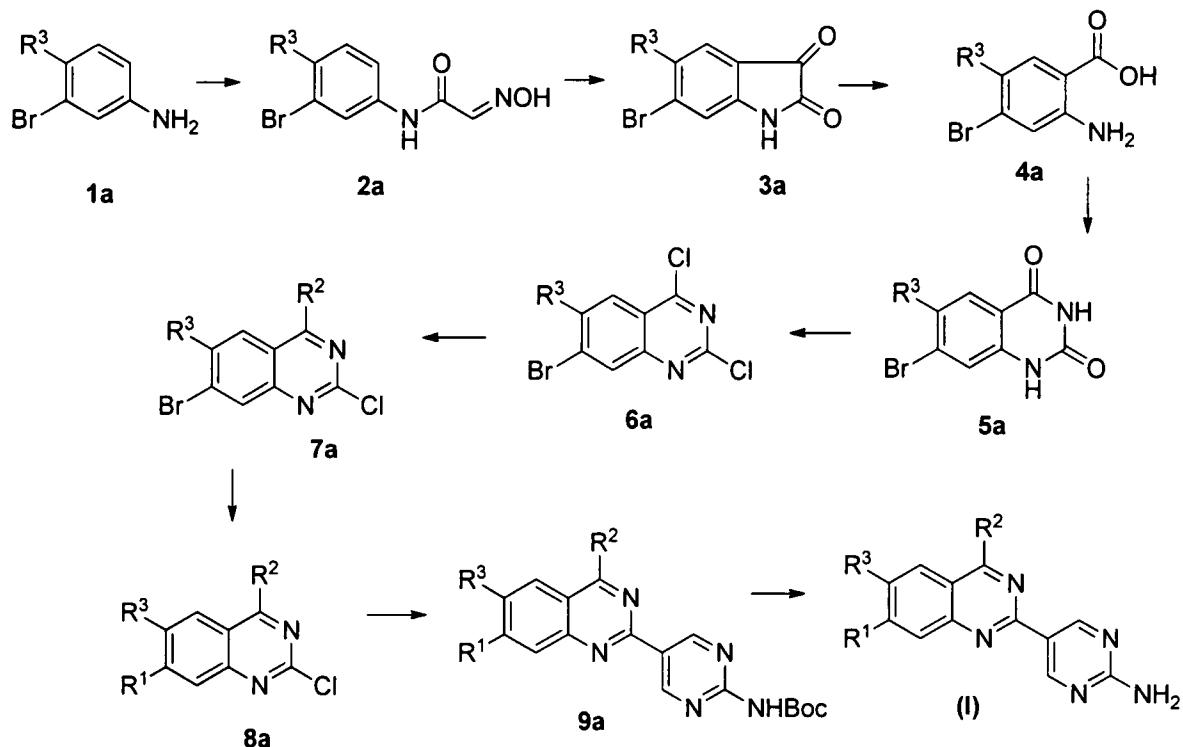
DMSO 為二甲亞礦；DCC 為二環己基碳化二亞胺；DCM 為二氯甲烷；DIPEA 為二異丙基乙胺；DMF 為 N,N-二甲基甲醯胺；dppf 為 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵；DTT 為二硫蘇糖醇；EDC·HCl 為 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；EDTA 為乙二胺四乙酸；EGTA 為乙二醇四乙酸；ELISA 為酶聯免疫吸附分析；EtOH 為乙醇；ESI 為電噴霧電離；EI 為電子衝擊電離；HATU 為六氟磷酸 2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基巰甲烷胺鎘；HEPES 為(4-(2-羥乙基)-1-哌啶乙烷磺酸；HPCD 為羥丙基-β-環糊精；HPLC 為高效液相層析；Hz 為赫茲；HOAt 為 1-羥基-7-氮雜苯并三唑；HOBt 為 1-羥基苯并三唑；KOAc 為乙酸鉀；LC 為液相層析；MS 為質譜；MeOH 為甲醇；MHz 為百萬赫；mM 為毫體積莫耳濃度；mL 為毫升；min 為分鐘；mol 為莫耳；M<sup>+</sup>為分子離子；[M+H]<sup>+</sup>為質子化分子離子；N 為當量濃度；NMR 為核磁共振；PIP2 為 5-雙磷酸酯；PBS 為磷酸鹽緩衝鹽水；PH 為普列克底物蛋白(pleckstrin)同源性；PMSF 為苯基甲烷磺醯氟；PPh<sub>3</sub> 為三苯膦；PTSA 為對甲苯磺酸；psi 為每平方吋之磅數；PPM 為百萬分率；qd po 意謂每日一次口服；rt 為室溫；RT 為滯留時間；TLC 為薄層層析；TFA 為三氟乙酸；TEA 為三乙胺；THF 為四氫呋喃；TMS 為四甲基矽烷；且 XTT 為鈉 2,3,-雙(2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基)-5-[(苯基胺基)-羰基]-2H-四唑鎘內鹽。

**【0081】** 用詞「包含(comprise/comprises/comprising)」應以包括方式而非排他方式加以解釋。用詞「由...組成(consist/consisting 及其變化形式)」應以排他方式而非包括方式加以解釋。

**【0082】** 除非另外規定，否則如本文所用，術語「約」意謂自既定參考值之變化性為 10%。

**【0083】** 適用於製備式(I)化合物之方法闡述於以下實例中且在流程 I-V 中加以概括。熟習此項技術者將認識到流程 I-V 可經改適以產生其他根據本發明之式(I)化合物及式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽或前藥。

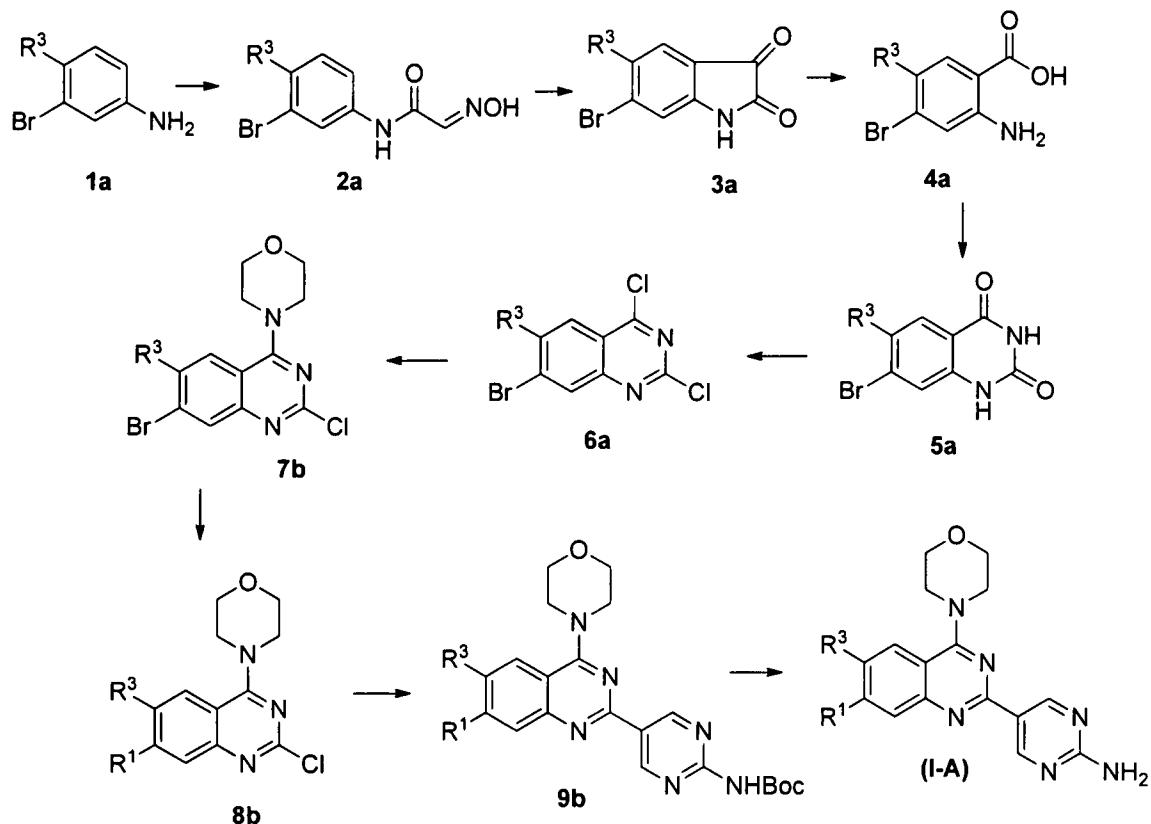
## 流程 I



**【0084】** 流程 I 提供本發明之化合物(I)之製備。在此流程中，使所指示之  $\text{R}^1$  取代之 3-溴苯胺 **1a** 與水合氯醛及羥胺鹽酸鹽反應以提供化合物 **2a**。在一個實施例中，反應在約 1 當量水合氯醛存在下進行。在另一實施例中，反應在約 3 當量羥胺鹽酸鹽存在下進行。在另一實施例中，反應在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HCl}$  及水存在下進行。在另一實施例中，反應在高溫下進行。在另一實施例中，反應在約  $90^\circ\text{C}$  下進行。或者，**1a** 可具有替代 3-溴取代基之不同離去基團取代基，諸如 3-氯基，同時對合成順序中之隨後步驟進行某些修改。接著使化合物 **2a** 之羥胺取代基環化以形成二酮化合物 **3a**。藉由向硫酸溶液中添加化合物 **2a** 來進行此反應。在一個實施例中，反應在高溫下進行。在另一實施例中，反應在約  $50^\circ\text{C}$  之溫度下進行。在另一實施例中，在反應期間使反應混合物之溫度上升至約  $50^\circ\text{C}$  以上。在另一實施例中，使反應混合物之溫度上升至約  $90^\circ\text{C}$ 。接著打開化合物 **3a** 之二酮環部分以提供羧酸化合物 **4a**。在一個實施例中，使用過氧化氫打開環。通常在降低溫度下進行開環反應。在一個實施例中，在約  $0^\circ\text{C}$  下進行開環反應。在另一實施例中，開環反應在氫氧化鈉存在下進行。接著使羧酸化合物 **4a** 環化成相應環狀脲 **5a**。在一個實施例中，使用脲進行環化。在另一實施例中，使用過

量脲進行環化。在另一實施例中，使用約 10 當量脲進行環化。通常在高溫下進行環化。在一個實施例中，在約 200°C 下進行環化。接著用氨基團置換化合物 **5a** 之側氨基以提供化合物 **6a**。在一個實施例中，使化合物 **5a** 與磷醯氯( $\text{POCl}_3$ )反應。在另一實施例中，在諸如三乙胺或 DIPEA 之鹼存在下進行形成化合物 **6a** 之反應。此反應可在高溫下進行。在一個實施例中，化合物 **6a** 係在約 130°C 之溫度下由化合物 **5a** 形成。接著用視情況經取代之嗎啉( $\text{R}^2$ )置換在化合物 **6a** 之 4 位之氯以提供化合物 **7a**。在一個實施例中，使化合物 **6a** 與視情況經取代之嗎啉反應。在另一實施例中，使化合物 **6a** 與嗎啉反應。通常在降低溫度下進行反應。在一個實施例中，化合物 **7a** 係在約 0°C 之溫度下經由化合物 **6a** 形成。接著使用由熟習此項技術者所瞭解之試劑及條件使化合物 **7a** 在 7 位進行  $\text{R}^3$  取代。在一個實施例中，藉由使用  $\text{R}^3\text{B}(\text{OH})_2$  或  $\text{R}^3\text{B}(\text{OR})_2$  進行偶合反應使化合物 **7a** 進行  $\text{R}^3$  取代以提供化合物 **8a**。在一個實施例中，在諸如  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  之鈀催化劑存在下進行  $\text{R}^3$  取代。在另一實施例中，在高溫下進行  $\text{R}^3$  取代。在另一實施例中，在約 90-95°C 下進行  $\text{R}^3$  取代。在另一實施例中，在  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  存在下進行  $\text{R}^3$  取代。在一個實施例中，在諸如 DMF 及水之溶劑系統中進行  $\text{R}^3$  取代。在另一實施例中，在諸如甲苯、乙醇及水之溶劑系統中進行  $\text{R}^3$  取代。化合物 **8a** 接著在 2 位經第三丁氧基羰基-氨基-嘧啶基團取代以提供化合物 **9a**。在一個實施例中，化合物 **8a** 之 2 位係使用 2-((第三丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸加以取代。在另一實施例中，在諸如  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  或  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  之鈀催化劑存在下進行取代。在另一實施例中，嘧啶取代在約 90 至約 110°C 之高溫下進行。在另一實施例中，在  $\text{K}_3\text{PO}_4$  存在下使用  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  進行嘧啶取代。在另一實施例中，在  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  存在下使用  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  進行嘧啶取代。在一個實施例中，在諸如 DMF 及水之溶劑系統中進行  $\text{R}^3$  取代。在另一實施例中，在諸如甲苯、乙醇及水之溶劑系統中進行  $\text{R}^3$  取代。最後將化合物 **9a** 水解成相應氨基化合物。在一個實施例中，使用三氟乙酸(TFA)進行水解。在另一實施例中，使用含 HCl 之二噁烷進行水解。

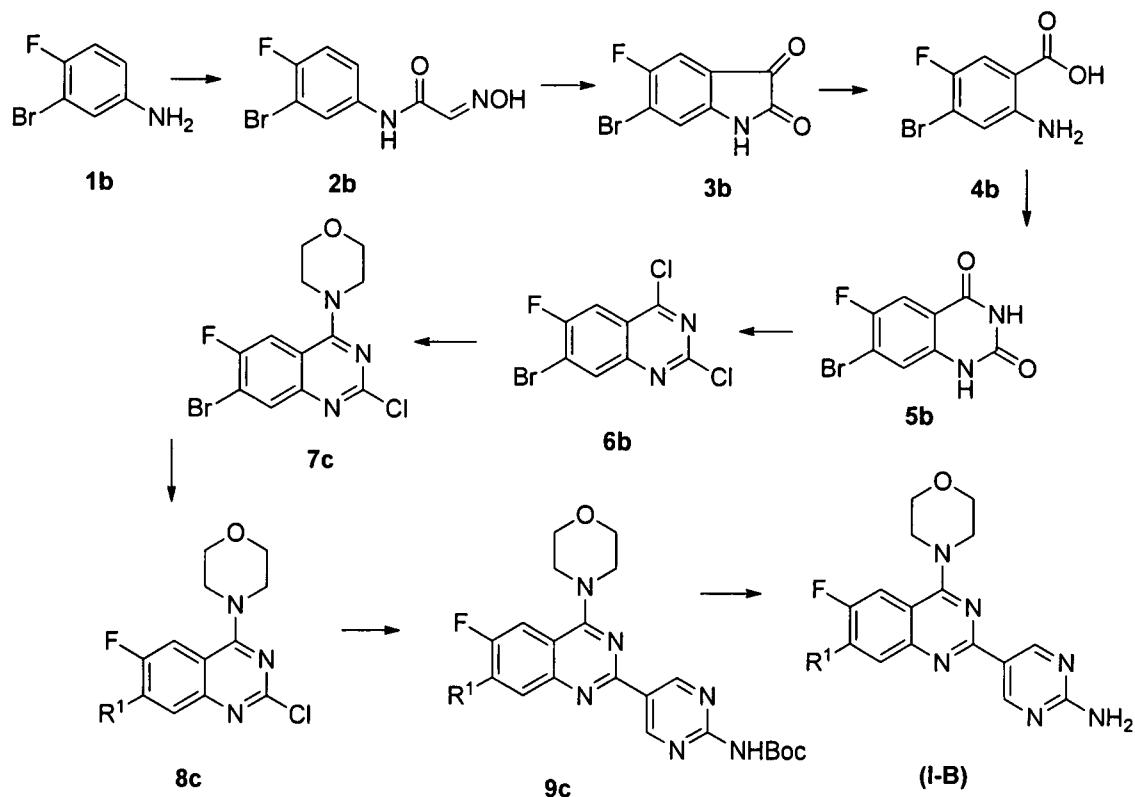
## 流程 Ia



【0085】流程 Ia 提供本發明化合物之製備，其中 R<sup>1</sup> 為經取代之芳基或雜芳基且 R<sup>2</sup> 為嗎啉。在此流程中，如上在流程 I 中所述形成化合物 6a。在一個實施例中，在 90°C 下使 R<sup>1</sup> 取代之 3-溴苯胺 1a 與水合氯醛及 NH<sub>2</sub>OH.HCl 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 及鹽酸存在下反應以提供化合物 2a。在另一實施例中，在約 90°C 下使 R<sup>1</sup> 取代之 3-溴苯胺 1a 與約 1 當量水合氯醛及約 3 當量 NH<sub>2</sub>OH.HCl 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 及鹽酸存在下反應以提供化合物 2a。接著在約 50°C 下添加化合物 2a 至硫酸中，隨後使溶液升溫至約 90°C。接著使化合物 3a 與過氧化氫及 2 N NaOH 在約 0°C 下反應以提供化合物 4a。在一個實施例中，使化合物 3a 與約 1.5 體積之 30% 過氧化氫及約 5 體積之 2 N NaOH 在約 0°C 下反應以提供化合物 4a。接著使化合物 4a 與脲在約 200°C 下反應以提供化合物 5a。在一個實施例中，使化合物 4a 與約 10 當量脲在約 200°C 下反應以提供化合物 5a。接著使化合物 5a 與磷醯氯及 DIPEA 在約 130°C 下反應以提供化合物 6a。使化合物 6a 與嗎啉反應以提供化合物 7b。在一個實施例中，反應在約 0°C 下進行。在另一實施例中，反應在約 0°C 下於二氯甲烷中進行。化合物 7b 接著進行 R<sup>3</sup> 取代以提供化合物 8b。在一個實施

例中，使用  $R^3B(OR)_2$  使化合物 **7b** 進行  $R^3$  取代。在另一實施例中，使用  $R^3B(OR)_2$  及  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ，在約 90-95°C 下在  $Na_2CO_3$ 、甲苯、乙醇及  $H_2O$  存在下使化合物 **7b** 進行  $R^3$  取代。在另一實施例中，使用  $R^3B(OR)_2$  及催化量之  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ，在約 90-95°C 下在  $Na_2CO_3$ 、DMF 及  $H_2O$  存在下使化合物 **7b** 進行  $R^3$  取代以提供化合物 **8b**。接著使用(2-((第三丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸使化合物 **8b** 經 2-((第三丁氧基羰基)氨基)嘧啶取代以提供化合物 **9b**。在一個實施例中，反應在催化量之  $Pd(PPh_3)_4$  及  $K_3PO_4$  存在下在約 90-110°C 下進行。在另一實施例中，反應在約 0.05 當量  $PdCl_2(PPh_3)_2$  及約 2 當量  $Cs_2CO_3$  存在下在約 90-95°C 下進行。最後，使用含 TFA 之二氯甲烷或含 HCl 之二噁烷水解化合物 **9b** 以提供化合物(I-A)。

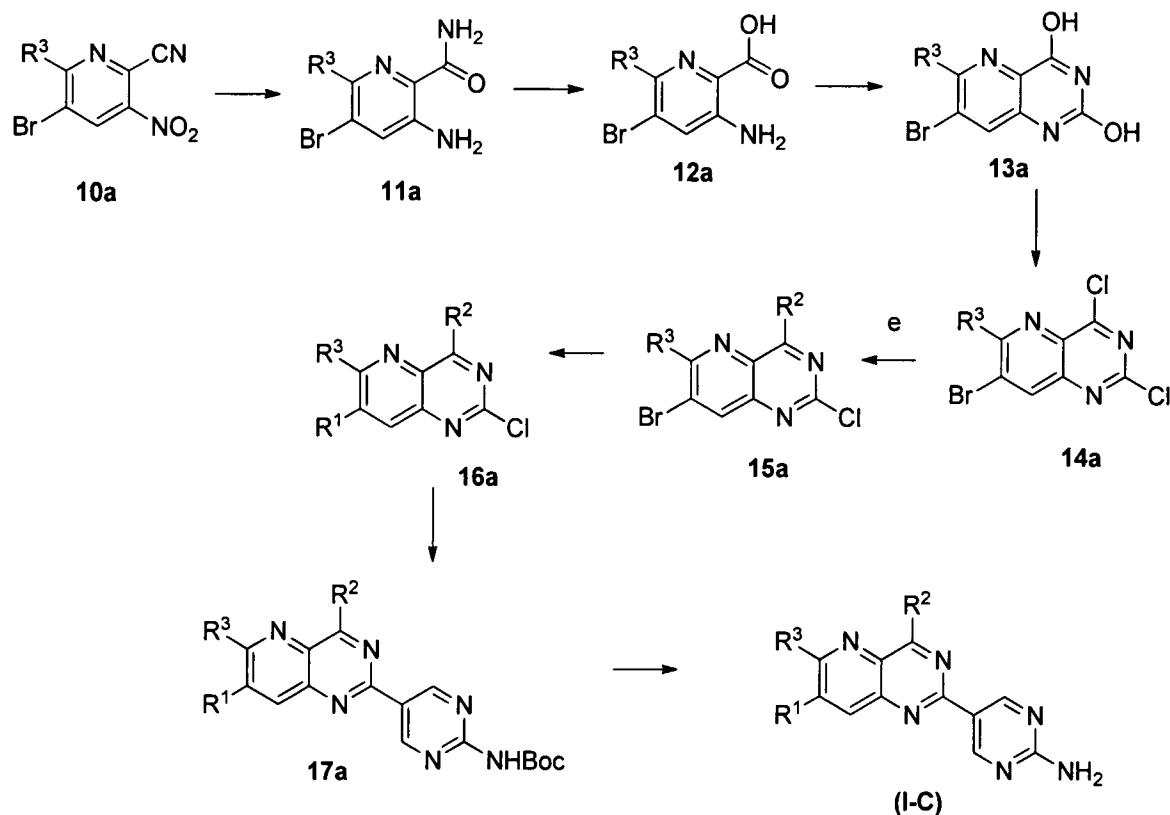
### 流程 Ib



【0086】流程 Ia 提供遵循流程 I 中所述之合成途徑製備本發明化合物，其中  $R^1$  為 F 且  $R^2$  為嗎啉。詳言之，使 3-溴-4-氟-苯胺 **1b** 與水合氯醛及羥胺鹽酸鹽在約 90°C 下反應以提供 *N*-(3-溴-4-氟-苯基)-2-羥基亞胺基-乙醯胺 **2b**。在一個實施例中，使 3-溴-4-氟-苯胺 **1b** 與約 1 當量水合氯醛及約 3 當量  $NH_2OH \cdot HCl$  在  $Na_2SO_4$  及鹽酸存在下反應。在約 50°C 下添加 *N*-(3-溴

-4-氟-苯基)-2-羥基亞胺基-乙醯胺 **2b** 至硫酸中，隨後使溶液溫度上升至約 90°C 提供 5-氟-6-溴-1H-吲哚啉-2,3-二酮 **3b**。使用過氧化氫進行 5-氟-6-溴-1H-吲哚啉-2,3-二酮 **3b** 向 3-氟-4-溴-6-胺基-苯甲酸 **4b** 之轉化。在一個實施例中，反應在約 0°C 下進行。在另一實施例中，使用約 1.5 體積之 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，在約 0°C 下在諸如 2 N NaOH 之 NaOH 存在下製備 3-氟-4-溴-6-胺基-苯甲酸 **4b**。可使用脲在約 200°C 下進行 3-氟-4-溴-6-胺基-苯甲酸 **4b** 向 6-氟-7-溴-喹唑啉-2,4-二酮 **5b** 之轉化。在一個實施例中，使用過量，亦即約 10 當量脲使 3-氟-4-溴-6-胺基-苯甲酸 **4b** 轉化成 6-氟-7-溴-喹唑啉-2,4-二酮 **5b**。可使用諸如 POCl<sub>3</sub> 之氯化劑進行用氯基團置換 6-氟-7-溴-喹唑啉-2,4-二酮 **5b** 之側氨基。在一個實施例中，反應在 DIPEA 存在下在約 130°C 下進行。接著使所得 2,4-二氯-6-氟-7-溴-喹唑啉 **6b** 與嗎啉在約 0°C 下反應以提供 2-氯-4-(N-嗎啉基)-6-氟-7-溴-喹唑啉 **7c**。可使用 R<sup>3</sup>B(OR)<sub>2</sub> 進行 2-氯-4-(N-嗎啉基)-6-氟-7-溴-喹唑啉 **7c** 之 R<sup>3</sup> 取代。在一個實施例中，在催化量之 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 存在下進行 R<sup>3</sup> 取代。在另一實施例中，在約 90-95°C 下在 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、乙醇及 H<sub>2</sub>O 存在下進行反應。接著使用(2-(第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸使化合物 **8c** 之 2 位經 2-(第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶取代以提供化合物 **9c**。在一個實施例中，反應在催化量之 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 存在下進行。在另一實施例中，反應亦在約 2 當量 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 及 DMF 存在下在約 75°C 下進行以提供化合物 **9c**。最後，使用 TFA 或 HCl，諸如含 4 N HCl 之 1,4-二噁烷在約 0°C 至室溫下進行化合物 **9c** 之脫保護。

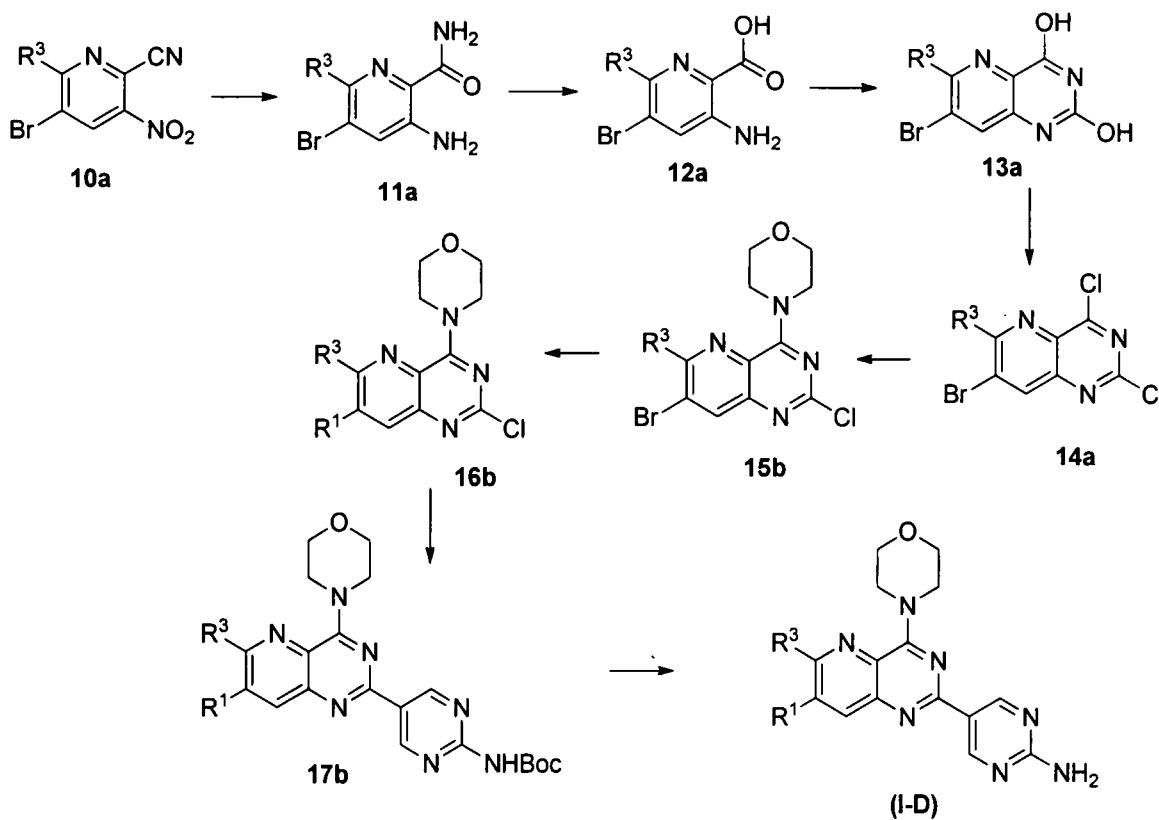
## 流程 II



【0087】流程 II 提供本發明化合物之製備，其中 X 為 N。在此流程中，將氰基-吡啶化合物 **10a** 水解成相應醯胺化合物 **11a**。在一個實施例中，使用氫氣及適合催化劑以氫解方式在乙醇中進行水解。在另一實施例中，使用氫氣及雷尼(Raney)鎳在乙醇中進行水解。接著使用熟習此項技術者已知之試劑使醯胺化合物 **11a** 轉化成相應酸化合物 **12a**。在一個實施例中，使化合物 **11a** 與諸如氫氧化鈉水溶液之鹼反應。在另一實施例中，在諸如 120°C 之高溫下使化合物 **11a** 與氫氧化鈉水溶液反應。在另一實施例中，使化合物 **11a** 與過量，亦即約 5 當量氫氧化鈉在水中反應。接著使化合物 **12a** 與脲反應以形成化合物 **13a**。在一個實施例中，利用過量，亦即約 5 當量脲。在另一實施例中，使化合物 **12a** 與脲在例如約 200°C 之高溫下反應。接著使用氯化劑使化合物 **13a** 之 2 位及 4 位氯化以提供化合物 **14a**。在一個實施例中，氯化劑為磷醯氯。在另一實施例中，使化合物 **13a** 與磷醯氯在 DIPEA 存在下在例如 130°C 之高溫下反應。接著使化合物 **14a** 在 4 位經 R<sup>2</sup>，亦即視情況經取代之嗎啉取代基取代以提供化合物 **15a**。在一個實施例中，使化合物 **14a** 與視情況經取代之嗎啉試劑反應以提供化合物 **15a**。在另一實施例

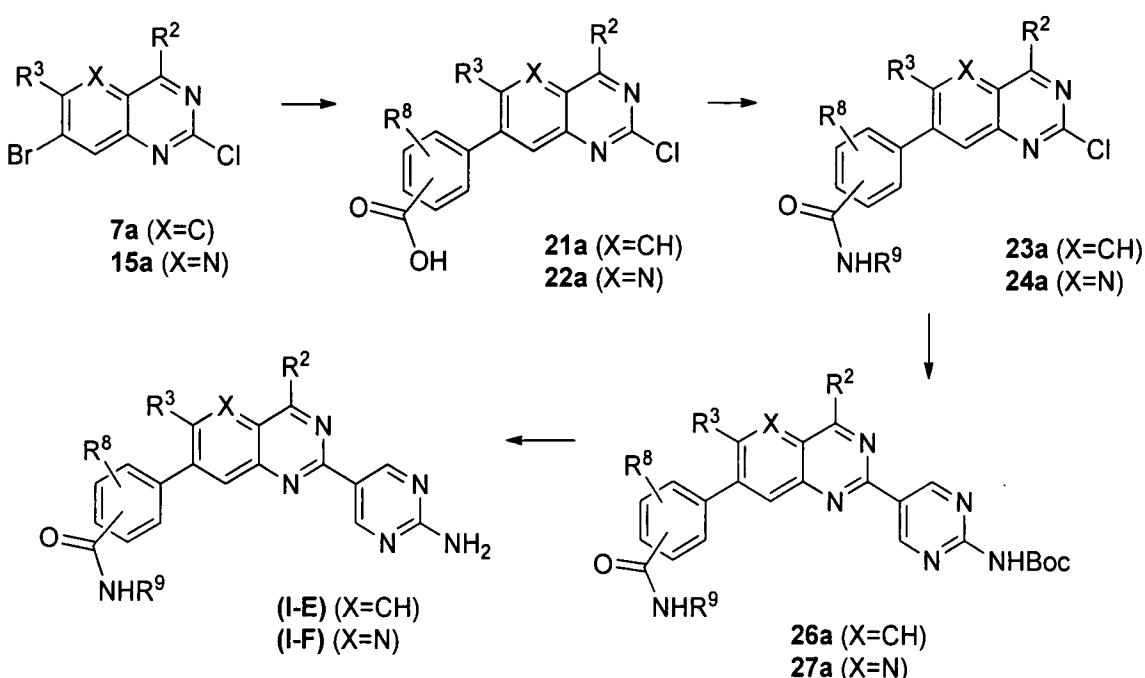
中，反應在例如約 0°C 之降低溫度下進行約 15-30 分鐘。接著使化合物 **15a** 在 7 位進行 R<sup>3</sup> 取代以提供化合物 **16a**。在一個實施例中，使用 R<sup>3</sup>B(OH)<sub>2</sub> 或 R<sup>3</sup>B(OR)<sub>2</sub> 進行 R<sup>3</sup> 取代。在另一實施例中，在諸如 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 之催化劑存在下，在 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0 當量)存在下，在諸如甲苯、乙醇及 H<sub>2</sub>O、或 DMF 及 H<sub>2</sub>O 之溶劑系統中進行 R<sup>3</sup> 取代。在另一實施例中，在諸如約 90°C 至約 95°C 之高溫下進行 R<sup>3</sup> 取代。接著使化合物 **16a** 在 2 位經嘧啶取代基取代以提供化合物 **17a**。在一個實施例中，使化合物 **16a** 與(2-((第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸反應。在另一實施例中，反應在諸如 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 或 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 之催化劑存在下，在 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 或 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下，在諸如 DMF 及 H<sub>2</sub>O、或甲苯/乙醇/H<sub>2</sub>O 之溶劑系統中進行。在另一實施例中，反應在約 90°C 至約 110°C 下進行。在另一實施例中，反應在約 90°C 至約 95°C 或約 90°C 至約 110°C 下進行。最後，移除化合物 **17a** 之 BOC 基團以提供化合物(**I-C**)。在一個實施例中，使用 TFA 或 HCl 移除 BOC 基團。在另一實施例中，藉由使用含 TFA 之 DCM 在約 0°C 至約室溫下移除 BOC 基團。

### 流程 IIa



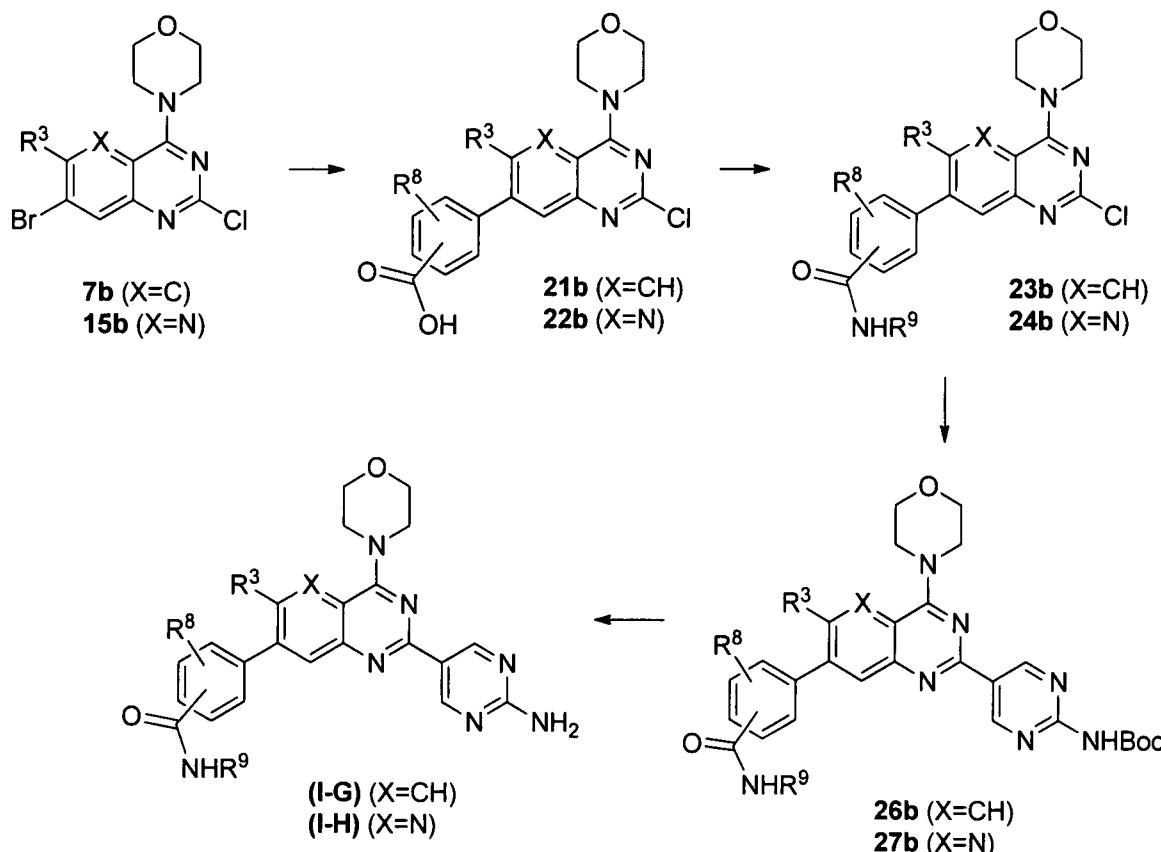
【0088】 流程 IIa 提供化合物(I-D)之製備，其中 X 為 N，R<sup>2</sup> 為嗎啉，且化合物 14a 係如流程 II 中所述加以製備。接著藉由使化合物 14a 與嗎啉反應來使其在 4 位經嗎啉取代基取代以提供化合物 15b。在一個實施例中，反應在例如約 0°C 之降低溫度下進行。接著使化合物 15b 在 7 位進行 R<sup>3</sup> 取代以提供化合物 16b。在一個實施例中，使用 R<sup>3</sup>B(OR)<sub>2</sub> 進行 R<sup>3</sup> 取代。在另一實施例中，在諸如 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 之催化劑存在下，在 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0 當量) 存在下，在諸如甲苯、乙醇及 H<sub>2</sub>O、或 DMF 及 H<sub>2</sub>O 之溶劑系統中進行 R<sup>3</sup> 取代。在另一實施例中，在諸如約 90°C 至約 95°C 之高溫下進行 R<sup>3</sup> 取代。接著使化合物 16b 在 2 位經嘧啶取代基取代以提供化合物 17b。在一個實施例中，使化合物 16b 與(2-((第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸反應。在另一實施例中，反應在諸如 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 或 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 之催化劑存在下，在 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 或 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下，在諸如 DMF 及 H<sub>2</sub>O、或甲苯/乙醇/H<sub>2</sub>O 之溶劑系統中進行。在另一實施例中，反應在約 90 至約 110°C 下進行。在另一實施例中，反應在約 90°C 至約 95°C 或約 90°C 至約 110°C 下進行。最後，移除化合物 17b 之 BOC 基團以提供化合物(I-C)。在一個實施例中，使用 TFA 或 HCl 移除 BOC 基團。在另一實施例中，藉由使用含 TFA 之 DCM 在約 0°C 至約室溫下移除 BOC 基團。

### 流程 III



【0089】 流程 III 提供由式(I)化合物涵蓋之化合物(**I-E**)及(**I-F**)之製備。在一個實施例中， $R^3$  為 F 或  $CH_3$ 。在另一實施例中， $R^9$  為視情況經取代之烷基、環烷基、芳基或雜芳基。詳言之，化合物 **7a** 可如流程 I 中所述加以製備且化合物 **15a** 可如流程 II 中所述加以製備。接著使化合物 **7a** 或 **15a** 分別轉化成羧酸化合物 **21a** 或 **22a**。在一個實施例中，使化合物 **7a** 或 **15a** 與視情況經取代之羧基苯基硼酸或羧基苯基硼酸頻哪醇酯反應以分別提供化合物 **21a** 或 **22a**。在另一實施例中，反應在催化量之  $PdCl_2(PPh_3)_2$  存在下，在  $Na_2CO_3$  存在下，在諸如甲苯、乙醇及  $H_2O$ 、或 DMF 及  $H_2O$  之溶劑系統中進行。在另一實施例中，反應在諸如約  $95^\circ C$  之高溫下進行。接著使羧酸化合物 **21a** 及 **22a** 分別轉化成相應醯胺化合物 **23a** 及 **24a**。在一個實施例中，使化合物 **21a** 或 **22a** 與諸如  $NH_2R^9$  之胺反應。在另一實施例中，在 HATU 及 TEA 存在下在 DMF 中進行反應。在另一實施例中，反應在約室溫下進行。接著使化合物 **23a** 及 **24a** 在 2 位經嘧啶取代基取代以分別提供化合物 **25a** 及 **26a**。在一個實施例中，用胺保護之嘧啶硼酸，諸如(2-((第三丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸進行反應。在另一實施例中，反應在催化劑存在下進行。在另一實施例中，反應在催化量之  $Pd(PPh_3)_4$  或  $PdCl_2(PPh_3)_2$  存在下，在  $K_3PO_4$  或  $Cs_2CO_3$  存在下，在諸如 DMF 及  $H_2O$ 、或甲苯/乙醇/ $H_2O$  之溶劑系統中進行。在另一實施例中，反應在諸如約 90 至約  $110^\circ C$  之高溫下進行。最後，使化合物 **26a** 及 **27a** 分別轉化成化合物(**I-E**)及(**I-F**)。在一個實施例中，使化合物 **26a** 及 **27a** 與 TFA 或 HCl 反應。在另一實施例中，藉由使用含 TFA 之二氯甲烷在約室溫下進行反應。

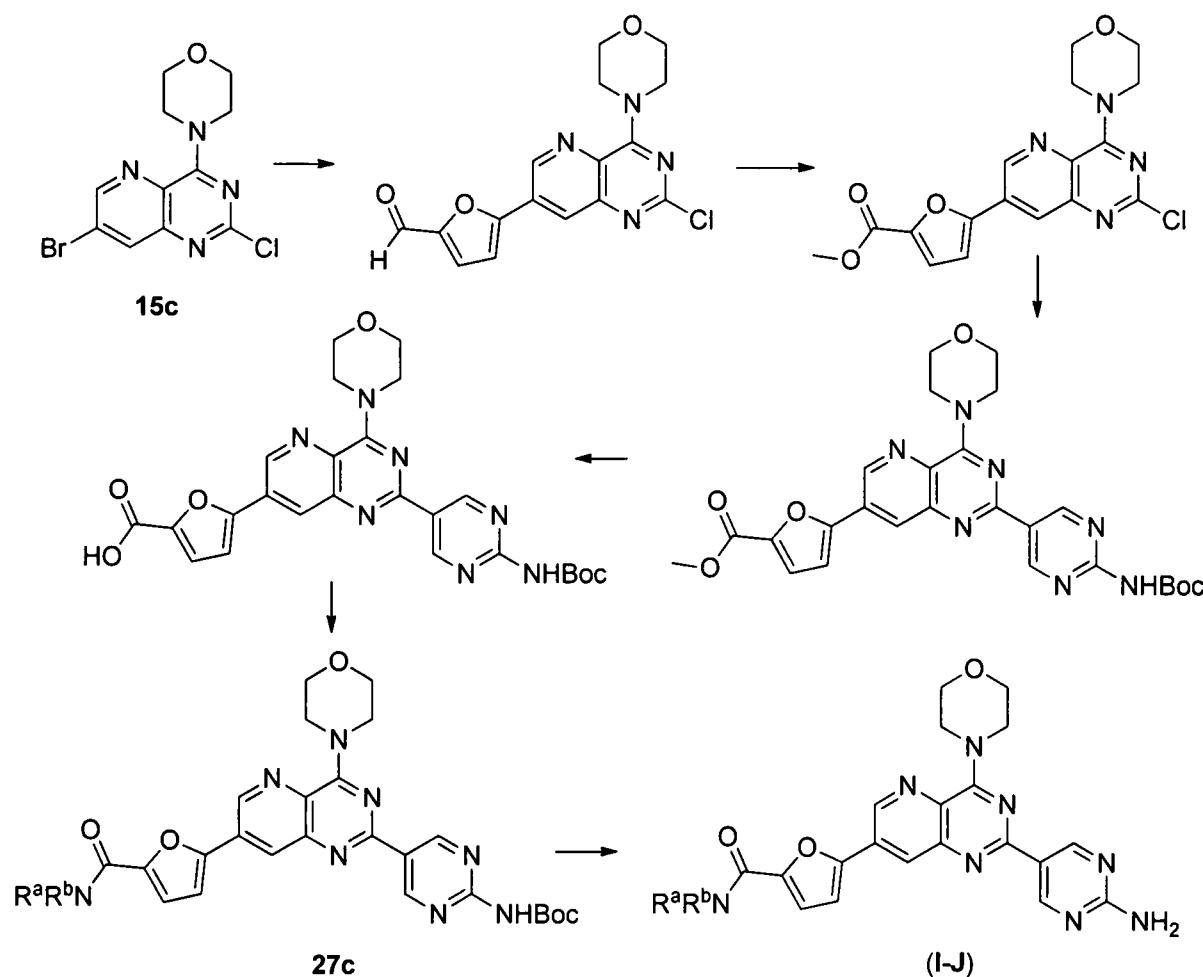
## 流程 IIIa



**【0090】** 流程 IIIa 提供由式(I)化合物涵蓋之化合物(I-G)及(I-H)之製備。在一個實施例中，R<sup>3</sup> 為 F 或 CH<sub>3</sub>。在另一實施例中，R<sup>9</sup> 為視情況經取代之烷基、環烷基、芳基或雜芳基。詳言之，化合物 7b 可如流程 Ia 中所述加以製備且化合物 15b 可如流程 IIa 中所述加以製備。接著使化合物 7b 或 15b 分別轉化成羧酸化合物 21b 或 22b。在一個實施例中，使化合物 7b 或 15b 與視情況經取代之羧基苯基硼酸或羧基苯基硼酸頻哪醇酯反應以分別提供化合物 21b 或 22b。在另一實施例中，反應在催化量之 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 存在下，在 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下，在諸如甲苯、乙醇及 H<sub>2</sub>O、或 DMF 及 H<sub>2</sub>O 之溶劑系統中進行。在另一實施例中，反應在諸如約 95°C 之高溫下進行。接著使羧酸化合物 21b 或 22b 分別轉化成相應醯胺化合物 23b 及 24b。在一個實施例中，使化合物 21b 或 22b 與諸如 NH<sub>2</sub>R<sup>9</sup> 之胺反應。在另一實施例中，在 HATU 及 TEA 存在下在 DMF 中進行反應。在另一實施例中，反應在約室溫下進行。接著使化合物 23b 或 24b 在 2 位經嘧啶取代基取代以分別提供化合物 25b 或 26b。在一個實施例中，用胺保護之嘧啶硼酸，諸如(2-((第

三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸進行反應。在另一實施例中，反應在催化劑存在下進行。在另一實施例中，反應在催化量之  $Pd(PPh_3)_4$  或  $PdCl_2(PPh_3)_2$  存在下，在  $K_3PO_4$  或  $Cs_2CO_3$  存在下，在諸如 DMF 及  $H_2O$ 、或甲苯/乙醇/ $H_2O$  之溶劑系統中進行。在另一實施例中，反應在諸如約 90 至約 110°C 之高溫下進行。最後，使化合物 **26b** 或 **27b** 分別轉化成化合物(**I-E**)或(**I-F**)。在一個實施例中，使化合物 **26a** 或 **27a** 與 TFA 或 HCl 反應。在另一實施例中，藉由使用含 TFA 之二氯甲烷在約室溫下進行反應。

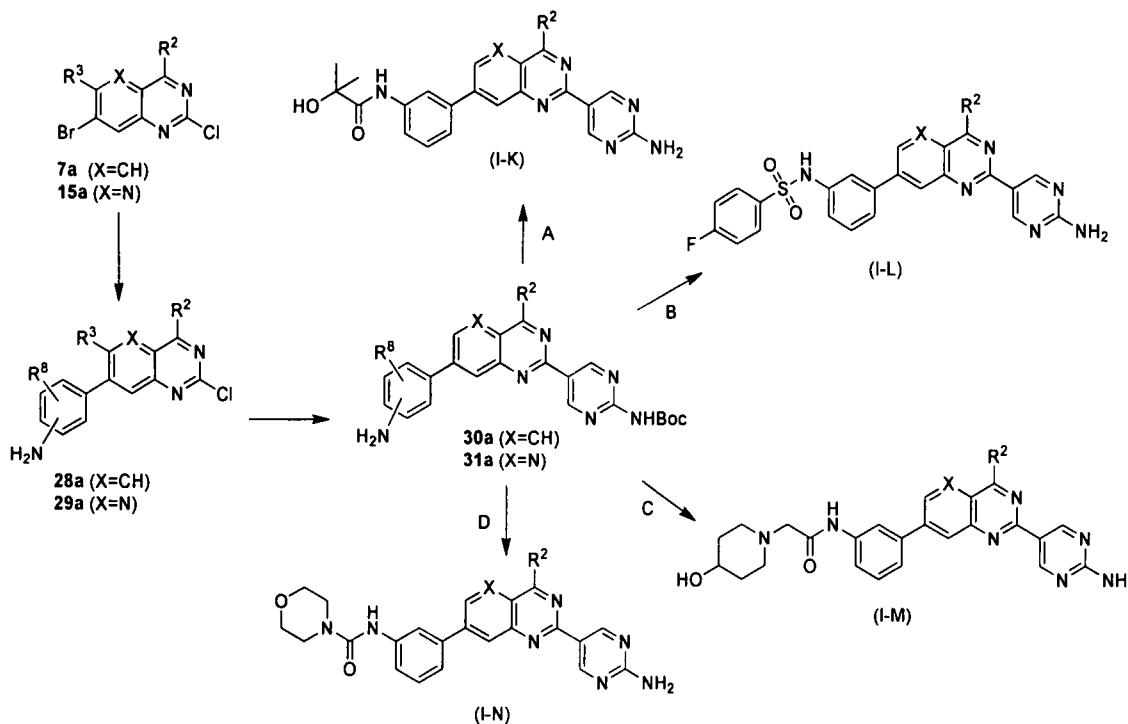
### 流程 IIIb



**【0091】** 流程 IIIa 提供由式(I)涵蓋之化合物之製備，其中  $R^1$  為醯胺取代之雜芳基。在此流程中，使化合物 **15c** 與 5-甲醯基-2-呋喃基硼酸反應以提供 5-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲醛。在一個實施例中，反應在諸如  $PdCl_2(Ph)_3$  之催化劑存在下，在  $Na_2CO_3$  存在下，在諸如甲苯、乙醇及  $H_2O$ 、或 DMF 及  $H_2O$  之溶劑系統中進行。在另一實施例中，反應在約 90 至約 95°C 下進行。接著使 5-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]

嘧啶-7-基)呋喃-2-甲醛之醛取代基轉化成羧酸酯，藉此提供 5-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸甲酯。在一個實施例中，使用 NaCN 及 MnO<sub>2</sub> 進行此轉化。在一個實施例中，在約 0°C 下於甲醇中進行轉化。接著使 5-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸甲酯之 2 位經胺保護之嘧啶取代基取代以提供 5-(2-(第三丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸。在一個實施例中，使 5-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸甲酯與(2-(第三丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸反應。在另一實施例中，此反應在催化量之 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 或 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 存在下，在 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 或 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下，在諸如 DMF 及 H<sub>2</sub>O、或甲苯/乙醇/H<sub>2</sub>O 之溶劑系統中進行。在另一實施例中，反應在諸如約 90°C 至約 95°C 之高溫下進行。使 5-(2-(第三丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸之酯基團轉化成相應酸，藉此提供 5-(2-(第三丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸。在一個實施例中，使用氫氧化鋰在甲醇及 THF 水溶液中進行反應。在另一實施例中，反應在約室溫下進行。接著使 5-(2-(第三丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸與視情況經取代之胺反應以提供化合物 **27c**。在一個實施例中，胺為 NHR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>。在另一實施例中，在 HATU 及 TEA 存在下在 DMF 中進行反應。最後，將化合物 **27c** 之嘧啶部分上之胺取代基脫保護以提供化合物(I-J)。在一個實施例中，使用三氟乙酸進行脫保護。在另一實施例中，在約室溫下於 DCM 中進行脫保護。

## 流程 IV

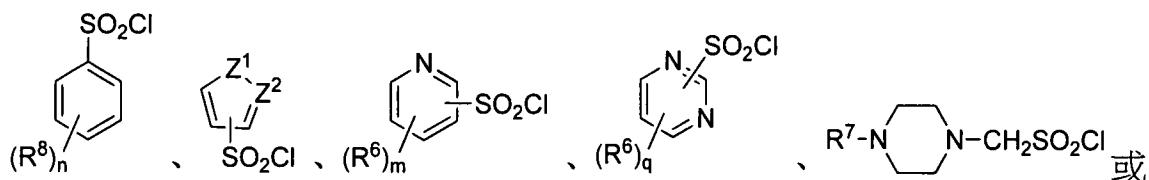


【0092】熟習此項技術者應認識到可藉由熟知方法，例如藉由使流程 IV 中之化合物 **30a** 或化合物 **31a** 中之胺基部分衍生化來製備各種其他式(I)化合物。舉例而言，流程 IV 提供經由化合物 **7a**(如流程 I 中所述加以製備)或化合物 **15a**(如流程 II 中所述加以製備)合成化合物(I-K)至(I-N)。詳言之，使化合物 **7a** 或化合物 **15a** 與胺基(視情況經取代之苯基)硼酸或胺基(視情況經取代之苯基)硼酸頻哪醇酯反應以分別形成相應化合物 **28a** 及 **29a**。在一個實施例中，使化合物 **7a** 或 **15a** 與  $H_2N(R^8\text{取代之苯基})B(OH)_2$  或其頻哪醇酯反應。在另一實施例中，反應在催化劑存在下進行。在另一實施例中，反應在諸如  $PdCl_2(PPh_3)_2$  之鈀催化劑存在下，在  $Na_2CO_3$  存在下，在諸如甲苯、乙醇及  $H_2O$ 、或 DMF 及  $H_2O$  之溶劑系統中進行。在另一實施例中，反應在諸如約  $90^\circ\text{C}$  至約  $95^\circ\text{C}$  之高溫下進行。接著使化合物 **28a** 或 **29a** 之 2 位經胺基保護之嘧啶基團取代以分別提供化合物 **30a** 或 **31a**。在一個實施例中，使化合物 **28a** 或 **29a** 與(2-(第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸反應。在另一實施例中，反應在催化劑存在下進行。在另一實施例中，反應在諸如  $Pd(PPh_3)_4$  或  $PdCl_2(PPh_3)_2$  之鈀催化劑存在下，在  $K_3PO_4$  或  $Cs_2CO_3$  存在下，在諸如 DMF 及  $H_2O$ 、或甲苯/乙醇/ $H_2O$  之溶劑系統中進行。在另一實施例

中，反應在諸如約 90°C 至約 95°C 或約 90°C 至約 110°C 之高溫下進行。

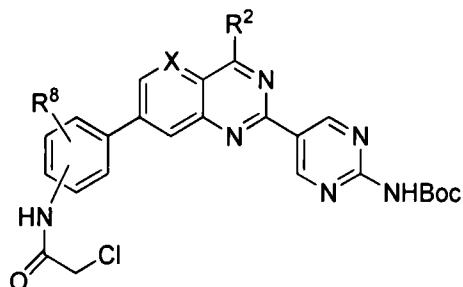
**【0093】** 可接著使化合物 **30a** 或 **31a** 轉化成由式(I)涵蓋之化合物。在一個實施例中，化合物 **30a** 或 **31a** 可接著藉由與視情況經取代之羧酸或視情況經取代之羧酸氯化物反應作為形成相應醯胺中間化合物之第一步驟來轉化成化合物(I-K)。在一個實施例中，使化合物 **30a** 或 **31a** 與視情況經取代之羧酸，諸如(C<sub>1</sub>至 C<sub>6</sub>烷基)C(O)OH 或(C<sub>1</sub>至 C<sub>6</sub>羥基烷基)C(O)OH 反應。在另一實施例中，在 HATU 及 TEA 存在下在 DMF 中進行反應。在另一實施例中，視情況經取代之羧酸為 HOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH。在另一實施例中，使化合物 **30a** 與視情況經取代之羧酸氯化物(諸如(C<sub>1</sub>至 C<sub>6</sub>烷基)C(O)Cl)在吡啶或 TEA 存在下反應。接著使用熟習此項技術者已知之試劑及條件移除噬啶取代基之 BOC 基團。在一個實施例中，使用三氟乙酸進行 BOC 脫保護。在另一實施例中，在約室溫下於 DCM 中進行脫保護。

**【0094】** 化合物 **30a** 亦可經由與視情況經取代之磺醯氯反應來轉化成化合物(I-L)。在一個實施例中，磺醯氯為(視情況經取代之苯基)SO<sub>2</sub>Cl、(視情況經取代之雜芳基)SO<sub>2</sub>Cl、(視情況經取代之雜環)SO<sub>2</sub>Cl 或(視情況經取代之烷基)SO<sub>2</sub>Cl。在一個實施例中，磺醯氯係選自以下之中，其中 R<sup>6</sup>-R<sup>8</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、m、n 及 q 係在上文中加以定義：



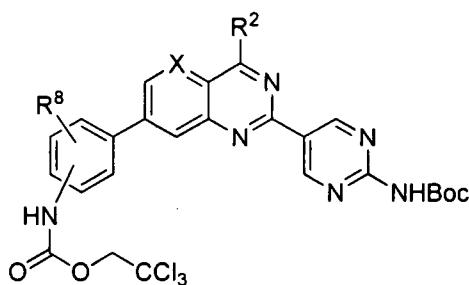
R<sup>7</sup>-N-Cyclohexane-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl。在另一實施例中，在吡啶中進行與視情況經取代之磺醯氯之反應。接著使用熟習此項技術者已知之試劑及條件移除噬啶取代基之 BOC 基團。在一個實施例中，使用 TFA 移除 BOC 基團。在另一實施例中，在約室溫下於 DCM 中進行脫保護。

**【0095】** 化合物 **30a** 或 **31a** 亦可經由與氯乙醯氯反應以提供以下中間物來轉化成化合物(I-M)：



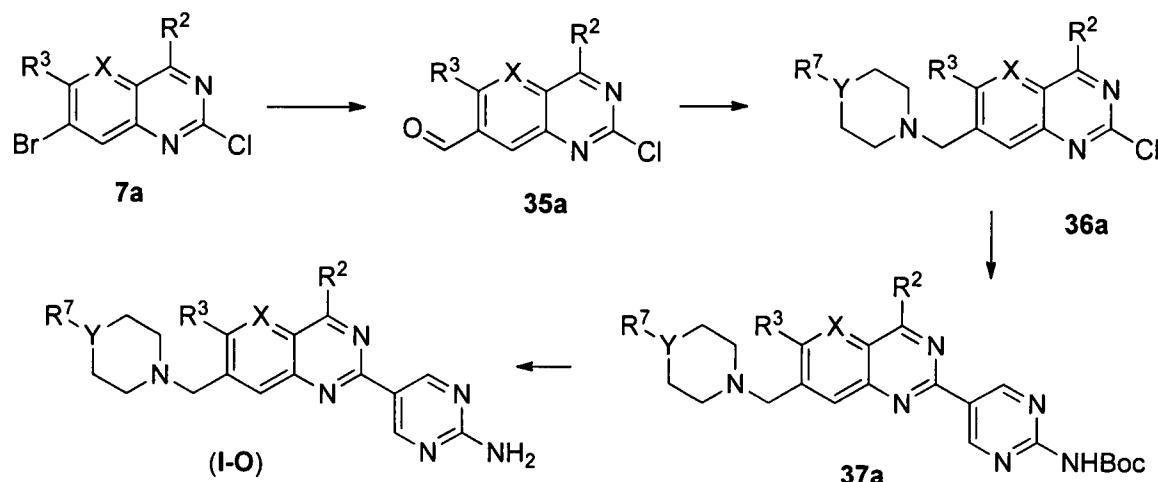
**【0096】** 在一個實施例中，在 TEA 存在下在 DCM 中進行反應。在另一實施例中，反應在約 10°C 至約室溫下進行。接著使此氯乙醯基中間物與視情況經取代之胺例如在 DMF 中在碳酸鉀存在下在 0°C 至約室溫下反應。在一個實施例中，視情況經取代之胺為一級胺。在另一實施例中，視情況經取代之胺為二級胺。在另一實施例中，視情況經取代之胺為視情況經取代之哌啶。在另一實施例中，視情況經取代之胺為 4-羥基-哌啶。接著使用熟習此項技術者已知之試劑及條件移除嘧啶取代基之 BOC 基團。在一個實施例中，使用 TFA 移除 BOC 基團。在另一實施例中，在約室溫下於 DCM 中進行脫保護。

**【0097】** 作為使流程 IV 中之化合物 **30a** 或化合物 **31a** 中之氨基部分衍生化以製備其他式(I)化合物的另一實例，化合物 **30a** 或 **31a** 可藉由其初始與氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯反應以形成以下中間物來轉化成化合物(I-N)：

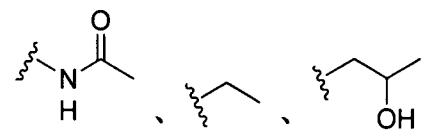
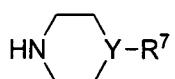


接著使此 O-(2,2,2,-三氯乙基)胺甲醯基中間物與視情況經取代之胺例如在甲苯中在 TEA 存在下在室溫至約 110°C 下反應。在一個實施例中，視情況經取代之胺為一級胺。在另一實施例中，視情況經取代之胺為二級胺。在另一實施例中，視情況經取代之胺為視情況經取代之哌啶。在另一實施例中，視情況經取代之胺為嗎啉。接著使用熟習此項技術者已知之試劑及條件移除嘧啶取代基之 BOC 基團。在一個實施例中，使用 TFA 移除 BOC 基團。在另一實施例中，在約室溫下於 DCM 中進行脫保護。

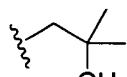
## 流程 V



**【0098】** 流程 V 提供自起始物質化合物 7a 製備式(I-O)化合物。在此流程中，使可如流程 I-III 中所述加以製備之化合物 7a 與烷基鋰試劑及 DMF 反應以提供醛化合物 35a。在一個實施例中，烷基鋰試劑為正丁基鋰。合乎需要的是反應在諸如約-78°C 至約室溫之降低溫度下在諸如 THF 之醚溶劑中進行。接著使化合物 35a 與視情況經取代之胺在原甲酸三甲酯及諸如三乙醯基硼氫化鈉之還原劑存在下反應以提供化合物 36a。在一個實施例中，視情況經取代之胺為一級胺。在另一實施例中，視情況經取代之胺為二級胺。在另一實施例中，視情況經取代之胺為視情況經取代之哌啶。在另一實施例中，視情況經取代之胺為視情況經取代之哌啶。在另一實施例中，視情況經取代之胺具有以下結構，其中 Y 及 R<sup>7</sup>係在上文中加以定義：



**【0099】** 在一個實施例中，Y 為 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$  或

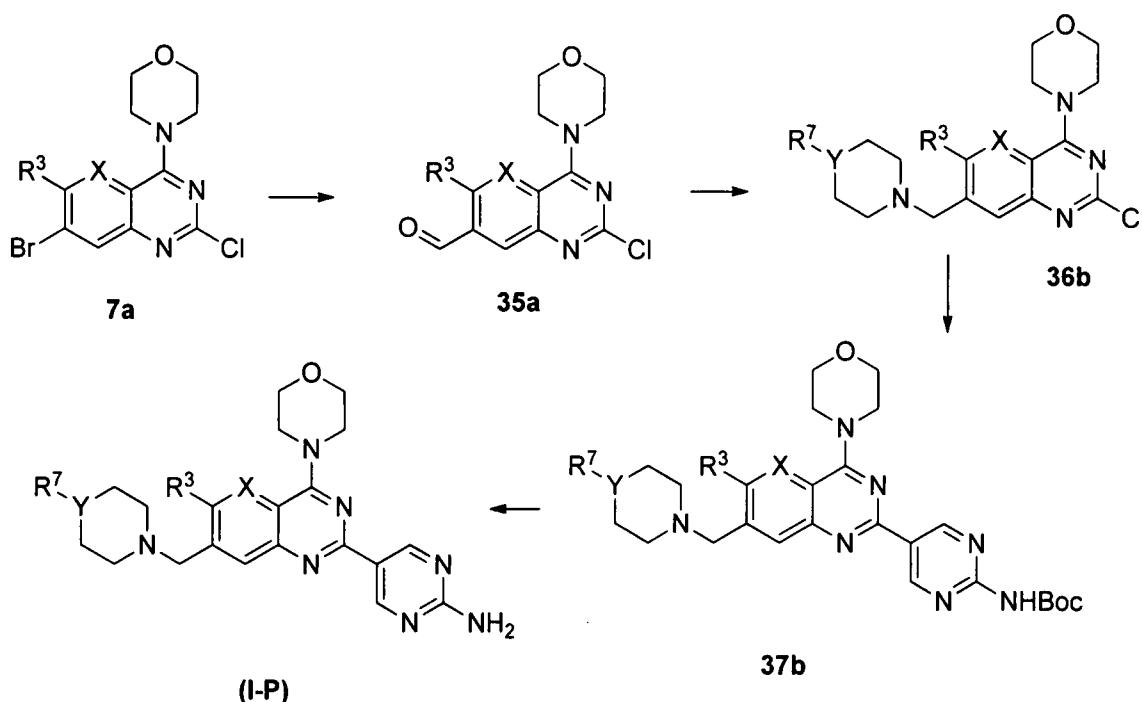


。反應在可由熟習此項技術者選擇且可尤其包括三乙醯基硼氫化鈉之還原劑存在下進行。在一個實施例中，反應在約室溫下在作為溶劑之 DCE 中進行。

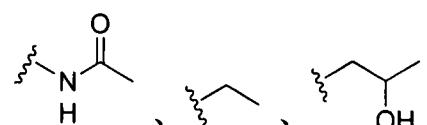
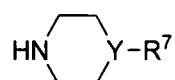
**【0100】** 接著使化合物 36a 之 2 位經第三丁氧基羰基)氨基-嘧啶基團取代以提供化合物 37a。在一個實施例中，使用 2-((第三丁氧基羰基)氨基)

嘧啶-5-基)硼酸使化合物 **36a** 之 2 位經取代。在另一實施例中，在諸如  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  之鈀催化劑存在下進行取代。在另一實施例中，嘧啶取代在約 90 至約 95°C 之高溫下進行。在另一實施例中，在  $\text{K}_3\text{PO}_4$  存在下使用  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  進行嘧啶取代。在另一實施例中，在  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  存在下使用  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  進行嘧啶取代。在另一實施例中，在諸如 DMF 及  $\text{H}_2\text{O}$ 、或甲苯/乙醇/ $\text{H}_2\text{O}$  之溶劑系統中進行反應。最後，使化合物 **37a** 進行 N-BOC 脫保護以獲得相應氨基化合物。在一個實施例中，使用諸如 TFA 或 HCl 之酸在作為溶劑之 DCM 或 1,4-二噁烷中進行 BOC 脫保護。

### 流程 Va



**【0101】** 流程 Va 提供自起始物質化合物 **7a** 製備式(I-P)化合物。在此流程中，如流程 I-III 及 V 中所述製備化合物 **7a**。接著使化合物 **35a** 與具有以下結構之胺(其中 Y 及  $R^7$  係在上文中加以定義)反應以提供化合物 **36b**。

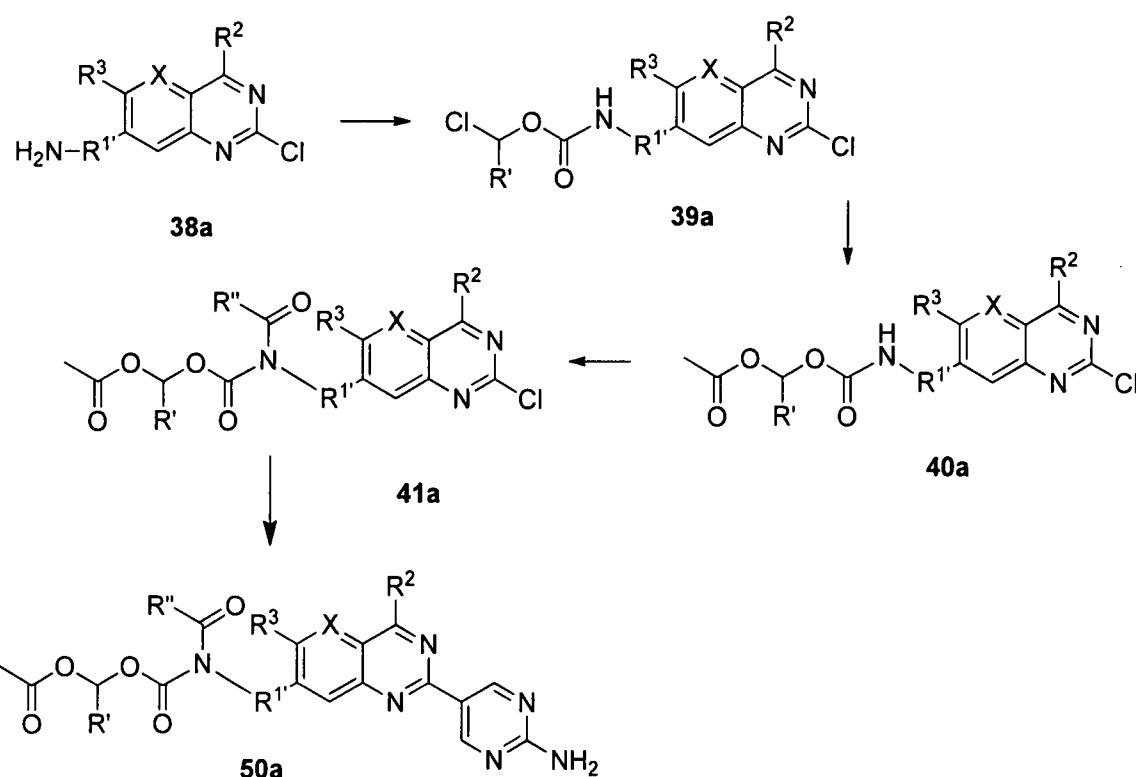


**【0102】** 在一個實施例中，Y 為 H 、  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N---} \end{array}$  、  $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{C} \\ \text{---} \end{array}$  、  $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{C} \\ \text{---} \end{array}$  或  $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{C} \\ \text{---} \end{array}$  。

反應在可由熟習此項技術者選擇且可尤其包括三乙醯基硼氫化

鈉之還原劑存在下進行。接著使化合物 **36b** 之 2 位經第三丁氧基羰基)胺基-嘧啶基團取代以提供化合物 **37b**。在一個實施例中，使用 2-((第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸使化合物 **36b** 之 2 位經取代。在另一實施例中，在諸如  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  之鉑催化劑存在下進行取代。在另一實施例中，嘧啶取代在約 90 至約 95°C 之高溫下進行。在另一實施例中，在  $\text{K}_3\text{PO}_4$  存在下使用  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  進行嘧啶取代。最後，使化合物 **37b** 進行 N-BOC 脫保護以提供相應氨基化合物。在一個實施例中，使用諸如 TFA 或 HCl 之酸在作為溶劑之 DCM 或 1,4-二噁烷中進行 BOC 脫保護。

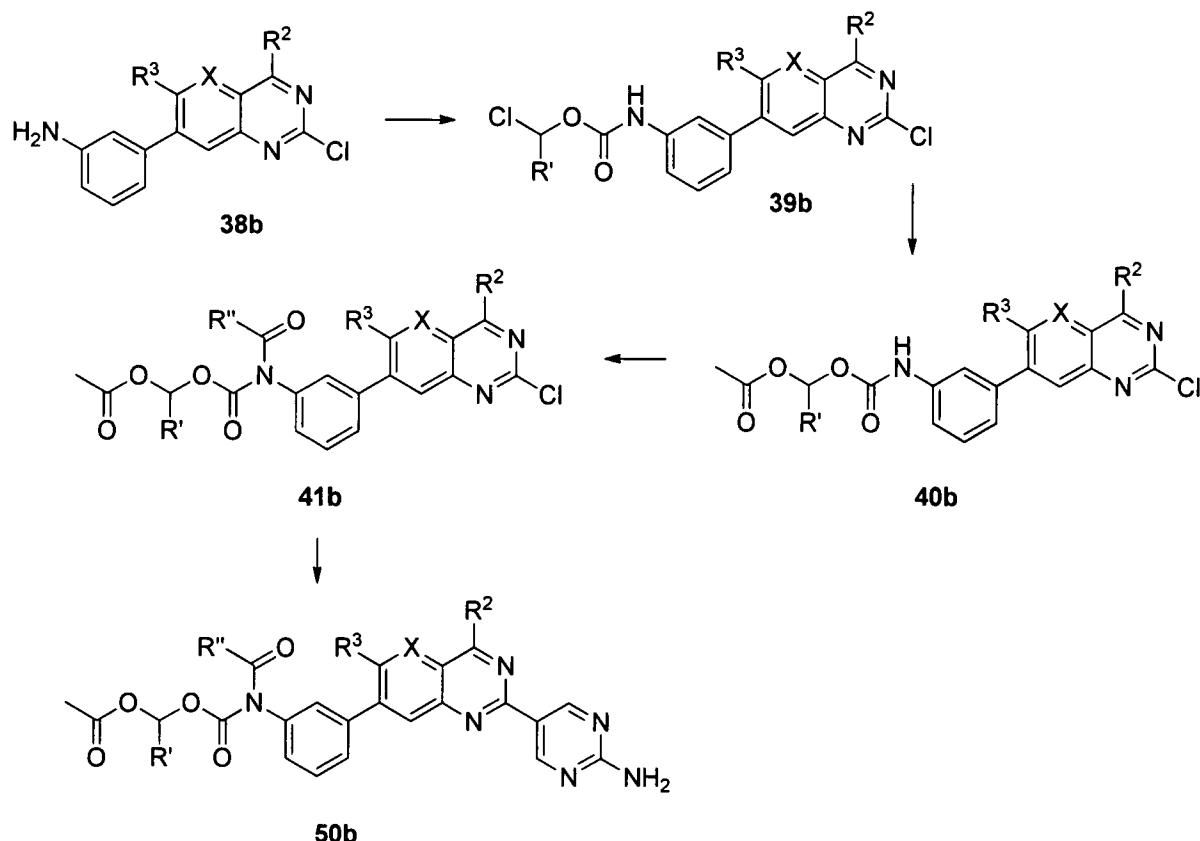
### 流程 VI



【0103】亦可如上所述製備式(I)化合物之前藥。舉例而言，流程 VI 描述式(I)之前藥之製備。在一個實施例中，可使用 Alexander, J. Med. Chem., 34:78-81 (1991) 及國際專利公開案第 WO-2005/028473 號之程序製備式(I)之前藥，該文獻及該公開案據此以引用的方式併入本文中。在另一實施例中，

可製備式(I)之前藥，其中 R<sup>1</sup>為經取代之胺基或胺基封端基團。在此流程中，R<sup>1</sup>為 R'<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>，其中 R'<sup>1</sup>為源於任何 R<sub>1</sub> 基團之部分。首先使化合物 **38a** 與氯甲酸氯烷酯反應。在一個實施例中，氯甲酸氯烷酯為 ClC(O)OCH(R')Cl(其中 R'為 H 或 C<sub>1</sub>至 C<sub>6</sub>烷基)以提供化合物 **39a**。在另一實施例中，R'為 H 或 CH<sub>3</sub>。在另一實施例中，氯甲酸氯烷酯為氯甲酸氯甲酯。反應合乎需要地在諸如 1,8-雙(二甲基胺基)萘之強鹼性胺存在下在約 0°C 至室溫之反應溫度下進行。接著用乙酸酯基團置換化合物 **39a** 之末端氯基以提供化合物 **40a**。在一個實施例中，使用乙酸汞及乙酸進行置換。在另一實施例中，使用過量乙酸汞進行置換。接著取代化合物 **40a** 之醯胺基團之氮原子以形成化合物 **41a** 中之相應醯基取代基。在一個實施例中，化合物 **40a** 之醯胺基團之氮原子經 C(O)R"基團取代，其中 R"為 C<sub>1</sub>至 C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>3</sub>至 C<sub>8</sub>環烷基。在另一實施例中，R"為 CH<sub>3</sub>或環丙基。在另一實施例中，使化合物 **40a** 與乙酸酐反應。合乎需要的是反應在諸如三乙胺之鹼及諸如 N,N-二甲基吡啶-4-胺之催化劑存在下進行。接著用 2-胺基-嘧啶基團置換化合物 **41a** 之 2 位之氯基以提供化合物 **50a**，亦即式(I)化合物之前藥。在一個實施例中，使化合物 **41a** 與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫硼噃-2-基)嘧啶-2-胺反應。在另一實施例中，使化合物 **41a** 與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫硼噃-2-基)嘧啶-2-胺在磷酸三鉀及諸如 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>之催化劑存在下在約 80°C 之溫度下反應。

## 流程 VIa



**【0104】** 流程 VIa 亦提供一種獲得式(I)之前藥之途徑，其中  $R^1$  為胺基取代之苯基。在一個實施例中， $R^1$  為 3-苯胺基團。在另一實施例中， $R^1$  為 4-苯胺基團。根據流程 VI 進行此流程。詳言之，使化合物 **38b** 與氯甲酸氯烷酯在諸如 1,8-雙(二甲基胺基)萘之強鹼性胺存在下在約  $0^\circ\text{C}$  至室溫之反應溫度下反應。在一個實施例中，氯甲酸氯酯為  $\text{ClC(O)OCH(R')Cl}$ (其中  $R'$  為 H 或  $\text{C}_1$  至  $\text{C}_6$  烷基)以提供化合物 **39b**。在另一實施例中， $R'$  為 H 或  $\text{CH}_3$ 。在另一實施例中，氯甲酸氯酯為氯甲酸氯甲酯。接著用乙酸酯基團置換化合物 **39b** 之末端氯基以提供化合物 **40b**。在一個實施例中，使用乙酸汞及乙酸進行置換。接著取代化合物 **40b** 之醯胺基團之氮原子以形成化合物 **41b** 中之相應醯基取代基。在一個實施例中，在諸如三乙胺之鹼及諸如  $\text{N},\text{N}$ -二甲基吡啶-4-胺之催化劑存在下，用  $\text{C(O)R''}$  基團取代化合物 **40b** 之醯胺基團之氮原子，其中  $R''$  為  $\text{C}_1$  至  $\text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_3$  至  $\text{C}_8$  環烷基。在另一實施例中， $R''$  為  $\text{CH}_3$  或環丙基。在另一實施例中，使化合物 **40b** 與乙酸酐反應。接著用 2-胺基-嘧啶基團置換化合物 **41b** 之 2 位之氯基以提供化合物 **50b**，亦即

式(I)化合物之前藥。在一個實施例中，使化合物 **41b** 與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫硼噠-2-基)嘧啶-2-胺反應。在另一實施例中，使化合物 **41b** 與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫硼噠-2-基)嘧啶-2-胺在磷酸三鉀及諸如 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 之催化劑存在下反應。

**【0105】** 適用於本文中之醫藥組合物含有於醫藥學上可接受之載劑中之式(I)化合物以及視情況其他醫藥惰性或非活性成分。在另一實施例中，式(I)化合物以單一組合物形式存在。在另一實施例中，式(I)化合物與一或多種如下所述之賦形劑及/或其他治療劑組合。

**【0106】** 本發明之醫藥組合物包含在個體中有效調控 PI3K/AKT/mTOR 路徑之一定量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。詳言之，式(I)化合物達成治療效應之劑量將取決於調配物、患者之年齡、重量及性別、以及傳遞途徑。亦意欲式(I)化合物之治療及劑量可以單位劑型投與且熟習此項技術者將相應調整單位劑型以反映相對活性程度。關於欲採用之特定劑量(及每天欲投與之次數)之決定在普通醫師之判斷內，且可藉由滴定劑量針對特定情況加以改變以產生所要治療效應。在一個實施例中，治療有效量為每公斤體重約 0.01 mg 至 10 mg。在另一實施例中，治療有效量小於約 5 g/kg、約 500 mg/kg、約 400 mg/kg、約 300 mg/kg、約 200 mg/kg、約 100 mg/kg、約 50 mg/kg、約 25 mg/kg、約 10 mg/kg、約 1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.25 mg/kg、約 0.1 mg/kg、約 100 µg/kg、約 75 µg/kg、約 50 µg/kg、約 25 µg/kg、約 10 µg/kg 或約 1 µg/kg。然而，式(I)化合物之治療有效量可由主治醫師確定且取決於所治療病狀、所投與化合物、傳遞途徑、患者之年齡、重量、症狀嚴重性、及患者之反應樣式。

**【0107】** 治療有效量可基於定期時程(亦即每日一次、每週一次、每月一次或每年一次)或根據不定期時程以不同投藥天數、週數、月數等提供。或者，欲投與之治療有效量可變化。在一個實施例中，第一劑之治療有效量高於隨後一或多劑之治療有效量。在另一實施例中，第一劑之治療有效量低於隨後一或多劑之治療有效量。可歷經包括但不限於約每 2 小時、約每 6 小時、約每 8 小時、約每 12 小時、約每 24 小時、約每 36 小時、約每 48 小時、約每 72 小時、約每週、約每兩週、約每三週、約每個月及約每兩

個月之各種時期投與等效劑量。對應於完整療法過程之劑量之數目及頻率將根據健康照護從業者之判斷加以確定。本文所述之治療有效量係指持續既定時期投與之總量；亦即若投與一種以上式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，則治療有效量對應於投與之總量。

**【0108】** 含有式(I)化合物之醫藥組合物可單純調配或與一或多種醫藥載劑一起調配以達成投藥。醫藥載劑之量係根據式(I)化合物之溶解性及化學性質、所選投藥途徑及標準藥理學規範加以確定。醫藥載劑可為固體或液體且可包括固體載劑與液體載劑兩者。多種適合液體載劑為已知的且可易於由熟習此項技術者加以選擇。此等載劑可包括例如二甲亞礦(DMSO)、鹽水、緩衝鹽水、羥丙基環糊精及其混合物。類似地，多種固體載體及賦形劑為熟習此項技術者所知。式(I)化合物可藉由任何途徑投與，其中要考慮已選擇該任何途徑所針對之特定病狀。式(I)化合物可尤其以以下方式傳遞：經口、藉由注射、吸入(包括經口、鼻內及氣管內)、經眼、經皮、血管內、皮下、肌肉內、舌下、顱內、硬膜上、經直腸及經陰道。

**【0109】** 儘管式(I)化合物可單獨投與，但其亦可在一或多種生理相容性醫藥載劑存在下投與。載劑可呈乾燥或液體形式且必須為醫藥學上可接受的。液體醫藥組合物通常為無菌溶液或懸浮液。當液體載劑用於非經腸投藥時，合乎需要的是其為無菌液體。液體載劑通常用於製備溶液、懸浮液、乳液、糖漿及酏劑。在一個實施例中，將式(I)化合物溶解於液體載劑中。在另一實施例中，將式(I)化合物懸浮於液體載劑中。熟習調配技術者將能夠根據投藥途徑選擇適合液體載劑。或者，式(I)化合物可調配於固體載體中。在一個實施例中，組合物可被壓成單位劑型，亦即錠劑或囊片。在另一實施例中，可添加組合物至單位劑型，亦即膠囊中。在另一實施例中，組合物可經調配以達成以散劑形式投藥。固體載體可執行多種功能，亦即可執行兩種或兩種以上下述賦形劑之功能。舉例而言，固體載體亦可充當調味劑、潤滑劑、增溶劑、懸浮劑、填充劑、助流劑、壓製助劑、黏合劑、崩解劑或囊封材料。

**【0110】** 組合物亦可經再分以含有適量式(I)化合物。舉例而言，單位劑量可為包裝組合物，例如包裝散劑、含有液體之小瓶、安瓿、預填充注

射器或藥囊。

【0111】 可與一或多種式(I)化合物組合之賦形劑之實例不加限制地包括佐劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、包覆劑、著色劑、壓製助劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、潤膚劑、囊封材料、填充劑、調味劑、助流劑、粒化劑、潤滑劑、金屬螯合劑、滲透調控劑、pH值調節劑、防腐劑、增溶劑、吸附劑、穩定劑、甜味劑、界面活性劑、懸浮劑、糖漿、增稠劑或黏度調控劑。參見例如「Handbook of Pharmaceutical Excipients」，第5版，Rowe, Sheskey及Owen編，APhA Publications (Washington, DC), 2005年12月14日，其以引用的方式併入本文中。

【0112】 在一個實施例中，組合物可以吸入劑形式加以利用。對於此投藥途徑，可使用式(I)化合物及媒劑以流體單位劑量形式製備組合物以達成藉由霧化噴霧泵或對於吹入而言藉由乾燥粉末進行傳遞。

【0113】 在另一實施例中，組合物可以氣霧劑，亦即經口或鼻內氣霧劑形式加以利用。對於此投藥途徑，調配組合物以連同氣體或液化推進劑(例如二氯二氟甲烷、二氧化碳、氮氣、丙烷及其類似物)一起在加壓氣霧劑容器中使用。亦提供以一或多次動作傳遞計量劑量。

【0114】 在另一實施例中，組合物可藉由持續傳遞裝置加以投與。如本文所用之「持續傳遞」係指延遲或另外受控制之式(I)化合物傳遞。熟習此項技術者瞭解適合持續傳遞裝置。對於在此等持續傳遞裝置中使用，式(I)化合物係如本文所述加以調配。

【0115】 除用於組合物中之上述組分及式(I)化合物之外，組合物亦可含有一或多種用於治療實體腫瘤之藥物或治療劑。在一個實施例中，藥物為化學治療劑。化學治療劑之實例包括「Physician's Desk Reference」，第64版，Thomson Reuters, 2010中所述者，該參考書目據此以引用的方式併入本文中。其他藥物或治療劑之治療有效量為熟習此項技術者所熟知。然而，確定其他藥物之欲傳遞之量完全屬於主治醫師之技能。

【0116】 式(I)化合物及/或其他藥物或治療劑可以單一組合物形式投與。然而，本發明不如此受限。在其他實施例中，式(I)化合物可以一或多種與如所要之其他式(I)化合物、化學治療劑或其他藥劑分開之調配物形式

投與。

**【0117】** 本文亦提供含有本文所述之式(I)化合物或組合物之醫藥調配物的套組或包裝。套組可經組織以指示欲在各所要時間下採用之單一調配物或調配物之組合。

**【0118】** 適合的是套組含有具有針對所要傳遞途徑加以調配之式(I)化合物的包裝或容器。適合的是套組含有給藥說明書及關於活性藥劑之插頁。視情況，套組可進一步含有監測產物之循環含量之說明書及進行此等分析之材料，包括例如試劑、孔板、容器、標記物或標籤及其類似物。此等套組易於以適於治療所要適應症之方式進行包裝。舉例而言，套組亦可含有噴霧泵或其他傳遞裝置之使用說明書。欲包括在此等套組中之其他適合組分將易於為熟習此項技術者在考慮所要適應症及傳遞途徑下所顯而易知。

**【0119】** 本文所述之式(I)化合物或組合物可為單一劑量或用於連續或定期不連續投藥。對於連續投藥，包裝或套組可包括呈各劑量單位(例如溶液、洗劑、錠劑、丸劑或上述或用於藥物傳遞中之其他單位)形式之式(I)化合物、及視情況用於每日一次、每週一次或每月一次，持續預定時長或如所指定投與劑量之說明書。當欲以不連續方式定期傳遞式(I)化合物時，包裝或套組可包括在不傳遞式(I)化合物之時期期間的安慰劑。當需要隨時間改變組合物之濃度、組合物之組分之濃度、或式(I)化合物或藥劑在組合物內之相對比率時，包裝或套組可含有一系列提供所要變化性之劑量單位。

**【0120】** 此項技術中已知許多用於分配醫藥藥劑以達成定期經口使用之包裝或套組。在一個實施例中，包裝具有各時期之指示。在另一實施例中，包裝為有標籤泡罩包裝、刻度盤分配器包裝、或瓶。

**【0121】** 套組之包裝機構可自身經調整以達成投藥，該等機構諸如吸入器、注射器、吸移管、滴管或其他此等裝置，調配物可自該等機構施加至受影響身體區域(諸如肺)，注射入個體中，或甚至施加至套組之其他組分並與其混合。

**【0122】** 此等套組之組合物亦可以乾燥或凍乾形式提供。當以乾燥形式提供試劑或組分時，復原通常係藉由添加適合溶劑達成。設想溶劑亦可

提供於另一包裝中。

**【0123】** 為達成商業銷售，本發明之套組亦將通常包括用於以密閉限制方式含有小瓶之機構，諸如其中保有所要小瓶之注射或吹模成型塑料容器。無論包裝之數目或類型如何且如上所論述，套組亦可包括單獨儀器或與單獨儀器一起包裝，該儀器用於幫助注射/投與組合物或將組合物置放在動物身體內。該種儀器可為吸入器、注射器、吸移管、鉗、量匙、滴管或任何此等醫學核准傳遞機構。

**【0124】** 在一個實施例中，提供一種套組且其含有式(I)化合物。式(I)化合物可處於存在或不存在一或多種上述載劑或賦形劑下。套組可視情況含有用於向患有特徵在於 PI3K/AKT/mTOR 路徑調控異常之疾病之個體投與藥物及式(I)化合物的說明書。

**【0125】** 在另一實施例中，提供一種套組且其含有呈第二劑量單位形式之式(I)化合物及一或多種呈第三劑量單位形式之上述載劑或賦形劑。套組可視情況含有用於向患有特徵在於 PI3K/AKT/mTOR 路徑調控異常之疾病之個體投與藥物及式(I)化合物的說明書。

**【0126】** 本文所述之化合物適用於調控與 PI3K/AKT/mTOR 路徑相關之病狀。在一個實施例中，該種疾病與異常細胞增殖相關。術語「異常細胞增殖」係指天然存在於哺乳動物身體中之細胞之生長不受控制。在一個實施例中，特徵在於異常細胞增殖之疾病為癌症，不加限制地包括前列腺癌、頭癌、頸癌、眼癌、口癌、咽喉癌、食道癌、支氣管癌、喉頭癌、咽癌、胸癌、骨癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、膀胱癌、子宮癌、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、陰道癌、睾丸癌、皮膚癌、甲狀腺癌、血癌、淋巴結癌、腎癌、肝癌、腸癌、胰腺癌、腦癌、中樞神經系統癌、腎上腺癌、或皮膚癌或白血病。在一個實施例中，特徵在於異常細胞增殖之疾病為前列腺癌。

**【0127】** 式(I)化合物調控 mTOR 及 PI3K 之活性。在另一實施例中，式(I)化合物調控 PI3K 活性。測試之式(I)化合物能夠抑制 PI3K 之全部四種同功異型物( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ )，其中至少兩種化合物對  $\alpha$  PI3K 同功異型物顯示選擇性。與對  $\alpha$  同功異型物之選擇性活性相關之此等化合物可特別適於治

療與 PI3K 同功異型物相關之病狀，包括例如乳癌及胃癌、結腸直腸腫瘤、膠質母細胞瘤及前列腺癌及肺癌。

【0128】 在另一實施例中，式(I)化合物調控 PI3K- $\beta$  同功異型物之路徑。在另一實施例中，式(I)化合物調控 PI3K- $\delta$  同功異型物之路徑。在另一實施例中，式(I)化合物調控 PI3K- $\gamma$  同功異型物之路徑。

【0129】 化合物抑制 PI3K  $\delta$  及 PI3K  $\gamma$  同功異型物之能力已以能夠治療急性及慢性發炎性病症加以描述。參見例如 RC Camps 等人, Nat Rev Immunol., 2007 年, 3 月 7(3): 191-201 [PI3K delta and PI3K gamma: partners in crime in inflammation in rheumatoid arthritis and beyond?]。其他發炎性病症已更特定地與 PI3K  $\delta$  同功異型物相關聯，包括嗜中性球相關發炎。測試化合物減輕發炎性關節炎之發炎之能力的模型為已知的，例如如藉由 Camps 等人, Nature Med., 2005, 11, 936-943 所述。Camps 等人 (2005)亦描述適用於評估化合物減輕腹膜炎之發炎之能力的模型。測試化合物減輕心肌梗塞後發炎及/或改良性肌梗塞後癒合之能力之模型係藉由 Siragusa 等人, Circ. Res. (2010), 106, 757-768 加以描述。測試化合物預防博萊黴素(bleomycin)誘發之肺纖維化之能力的模型係藉由 Wei 等人, Biochem Biophys Res Comm. 2010, 397: 311-317 及 Brent 等人, Toxicology, 2000, 147: 1-13 加以描述。

【0130】 如本文所用之術語「調控」或其變化形式係指式(I)化合物能夠抑制生物路徑之一或多個組分。在一個實施例中，「調控」係指抑制 mTOR 活性。在另一實施例中，「調控」係指抑制 PI3K 活性。在另一實施例中，調控係指雙重抑制 mTOR 及 PI3K 活性。

【0131】 可例如藉由式(I)化合物在下述活體外腫瘤細胞增殖分析中之活性來說明其效用。式(I)化合物展現 mTOR 及 PI3K 抑制活性，且因此可用於抑制 mTOR 在其中起作用之異常細胞生長。因此，式(I)化合物有效治療與 mTOR 及/或 PI3K 調控異常之異常細胞生長行為相關之病症，諸如癌症。

【0132】 在一個實施例中，提供調控 PI3K 及/或 mTOR 路徑之方法且其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

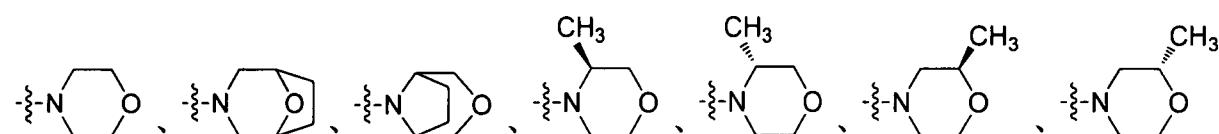
【0133】 在另一合乎需要實施例中，提供治療特徵在於由 PI3K/mTOR 路徑調控異常所致之細胞生長異常之疾病的方法且其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

【0134】 在另一合乎需要實施例中，提供治療可藉由抑制 PI3K/AKT/mTOR 路徑加以治療之病狀的方法且其包括向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

【0135】 如本文所述，當用於治療癌症時，化合物之治療有效量為可降低癌細胞數目、降低腫瘤尺寸、抑制轉移、抑制腫瘤生長及/或改善癌症之一或多種症狀之量。對於癌症療法，可例如藉由評估疾病進展時間及確定反應速率來量測功效。

【0136】 如本文所述，當用於治療發炎性病症時，化合物之治療有效量為可延遲發炎性反應發作或減輕(降低)發炎性反應之嚴重性或持續時間或緩和發炎性反應之一或多種症狀的量。對於治療發炎性病症，可例如藉由發炎之生理徵象(例如發紅、腫脹、發熱、功能喪失)減輕來量度功效或藉由量測與發炎相關之細胞(例如單核細胞、巨噬細胞及其他單核細胞)或分子(例如促炎性細胞激素)之含量變化來量測功效。

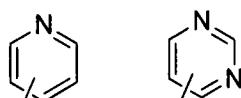
【0137】 在一個態樣中，化合物具有式(I)且  $R^2$  為嗎啉。在一個實施例中， $R^2$  為經一或多個甲基取代之嗎啉。在另一實施例中， $R^2$  為：



或 。在另一實施例中， $R^1$  為  $(R^8)_n$ ，其中  $n$  為 1 至 5；且各  $R^8$  獨立地選自由以下組成之群：鹵素、烷基、芳基、烷基礦醯基、烷基硫基、烷基羰基胺基、鹵化烷基羰基胺基、烷基礦醯基胺基、芳基礦醯基胺基、烷基胺基羰基、烷基胺基羰基胺基、烷基胺基烷基羰基胺基、羥基烷基羰基胺基、雜芳基羰基胺基、雜芳基烷基羰基胺基、雜芳基羰基、雜環羰基

胺基、芳基羧基胺基、烷基磺醯基雜環羧基、雜環羧基、雜環胺基羧基、雜芳基烷基胺基、羥基烷基胺基、雜環烷基羧基胺基或氟基烷基羧基胺基。在另一實施例中， $R^1$ 取代之苯基為3-或4-經取代。在另一實施例中，經取代之苯基中之 $R^8$ 係選自由以下組成之群：F、CH<sub>3</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、  
 ~~~ NHC(O)CH<sub>3</sub>、~~~ NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、~~~ NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 ~~~ NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、~~~ NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、~~~ N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>、  
 ~~~ NHC(O)NHCH<sub>3</sub>、~~~ NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、~~~ NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 ~~~ NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、~~~ NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)OH、~~~ NHC(O)CH<sub>2</sub>OH、  
 ~~~ NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)F、~~~ NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、~~~ NHC(O)CH<sub>2</sub>CN、  
 ~~NHC(O)(視情況經CN取代之環丙基)、~~~ NHC(O)環丁基、~~~ NHC(O)(環戊基)、~~~ NHC(O)(視情況經OH取代之環己基)、~~~ NHC(O)(金剛烷基)、
 ~~~ NHC(O)(吡啶基)、~~~ NHC(O)(視情況經CH<sub>3</sub>取代之呋喃基)、  
 ~~~ NHC(O)(四氫哌喃基)、~~~ NHC(O)(視情況經CH<sub>3</sub>取代之吡嗪基)、  
 ~~~ NHC(O)(視情況經CH<sub>3</sub>取代之哌啶基)、~~~ C(O)(4-C(O)CH<sub>3</sub>-哌啶基)、  
 ~~~ NHC(O)CH<sub>2</sub>(視情況經CH<sub>3</sub>取代之哌啶基)、~~~ C(O)(4-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-哌啶基)、  
 ~~~ C(O)NHCH<sub>3</sub>、~~~ C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、~~~ C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 ~~~ C(O)NH(噻唑基)、~~~ C(O)NH(視情況經鹵素取代之吡啶基)、~~~ C(O)(視  
 情況經CH₂CH₂OH、OH或CH₃取代之哌啶基)、~~~ NHC(O)(視情況經F或
 CF₃取代之吡啶基)、~~~ NHC(O)(噻二唑基)、~~~ C(O)NH(環丙基)、
 ~~~ NHC(O)(視情況經F取代之苯基)、~~~ NHSO<sub>2</sub>-(視情況經F取代之苯基)、  
 ~~~ NHC(O)CH<sub>2</sub>(嗎啉基)、~~~ NHC(O)CH<sub>2</sub>(視情況經OH取代之哌啶基)、  
 ~~~ NHC(O)(嗎啉基)、~~~ NHSO<sub>2</sub>(環丙基)、視情況經C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、

$\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  或  $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  取代之哌啶基、及  $\sim\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。在另一實施例中， $\text{R}^1$  為視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中， $\text{R}^1$  經 0 至 3 個獨立地選自由以下組成之群之  $\text{R}^4$  基團取代：烷基、 $\text{SO}_2$ (烷基)、烷基磺醯基胺基、鹵素、烷基羧基胺基、烷基羧基雜環羧基、雜環羧基及雜芳基胺基羧基。在另一實施例中， $\text{R}^1$  為 ，其中  $Z^1$  為 O、S 或  $\text{NR}^5$ ； $Z^2$  為  $\text{CR}^4$  或 N； $\text{R}^4$  為 H、烷基、 $\sim\text{C}(\text{O})($  視情況經取代之雜環)或  $\sim\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (視情況經取代之雜芳基)； $\text{R}^5$  為不存在、H 或烷基；且 p 為 0 至 2。在另一實施例中， $\text{R}^1$  為選自由以下組成之群之經取代之雜芳基：吡唑、噻吩及呋喃。在另一實施例中， $\text{R}^1$  為經  $\text{CH}_3$ 、 $\sim\text{C}(\text{O})($  視情況經取代之雜環)或  $\sim\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (視情況經取代之雜芳基)取代之雜芳基。在



另一實施例中， $\text{R}^1$  為  $(\text{R}^6)_m$  或  $(\text{R}^6)_q$ ，其中 m 為 0 至 4；q 為 0 至 3；且各  $\text{R}^6$  係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、哌啶基、4- $\text{CH}_3$ -哌啶基、烷基磺醯基、氨基磺醯基烷基及烷基羧基胺基。在另一實施例中， $\text{R}^1$  係選自吡啶及嘧啶之中。在另一實施例中， $\text{R}^1$  經 F、Cl、4- $\text{CH}_3$ -哌啶基、 $\sim\text{NHCOCH}_3$ 、 $\sim\text{NHC(O)(環丙基)}$  或  $\sim\text{SO}_2\text{CH}_3$  取代。在另一實施例中， $\text{R}^1$  為視情況經取代之苯并[b]𫫇唑。在另一實施例中， $\text{R}^1$  為視情況經取代之苯并[b][1,3]𫫇唑或苯并[b][1,4]𫫇唑。在另一實施例中， $\text{R}^1$  為苯并[b]𫫇唑酮。在另一實施例中， $\text{R}^1$  為視情況經取代之苯并[b][1,3]𫫇唑-2-酮、苯并[b][1,3]𫫇唑-4-酮、苯并[b][1,4]𫫇唑-2-酮或苯并[b][1,4]𫫇唑-3-酮。在另一實施例中， $\text{R}^1$  為視情況經取代之烷基。在另一實施例中， $\text{R}^1$  為  $\sim\text{CH}_2-$ (視情況經取代之雜環)。在

另一實施例中， $R^1$  為  $\sim\sim CH_2-$  (視情況經取代之哌啶基)或  $CH_2-$  (視情況經取代之哌啶基)。在另一實施例中， $R^1$  為  $\sim\sim CH_2-Y-\text{Cyclohexyl}-Y-R^7$ ，其中  $Y$  及  $Y'$  為獨立地為  $N$  或  $CH$ ；且  $R^7$  為  $H$ 、 $\sim\sim C(O)($  羥基烷基)、 $\sim\sim C(O)($  烷基)或  $\sim\sim NHC(O)($  烷基)。在另一實施例中， $R^7$  為  $H$ 、 $\sim\sim C(O)CH(CH_3)OH$ 、 $\sim\sim C(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $\sim\sim C(O)CH_3$  或  $\sim\sim NHC(O)CH_3$ 。

**【0138】** 在另一態樣中，化合物具有式(II)。

**【0139】** 在另一態樣中，化合物具有式(III)。在一個實施例中， $R^1$  為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中， $R^1$  為視情況經取代之苯基。在另一實施例中， $R^1$  為視情況經取代之雜環。在另一實施例中， $R^1$  為視情況經取代之烷基。

**【0140】** 在另一態樣中，化合物具有式(IV)。

**【0141】** 在另一態樣中，化合物具有式(I)且  $R^1$  為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之烷基； $R^2$  為視情況經取代之嗎啉或硫代嗎啉； $R^3$  為  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $CH_3$  或  $CH_3O$ ； $X$  為  $CH$  或  $N$ ；或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物。

**【0142】** 在另一態樣中，化合物具有式(I)且  $R^1$  為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之烷基； $R^2$  為視情況經取代之嗎啉或硫代嗎啉； $R^3$  為  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $CH_3$  或  $CH_3O$ ； $X$  為  $CH$  或  $N$ ；或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物。

**【0143】** 在另一態樣中，本文所述之任何化合物皆為酸之鹽。在一個實施例中，酸鹽係選自以下之中：乙酸鹽、丙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、丁二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、蘋果酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及樟腦磺酸鹽。

【0144】 在另一態樣中，提供一種共調控 PI3K 及 mTOR 之方法且其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種本文所述之化合物。在一個實施例中，共調控包括抑制 PI3K/AKT/mTOR 路徑。

【0145】 在另一態樣中，提供一種治療可藉由抑制 PI3K/AKT/路徑加以治療之病狀的方法且其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種本文所述之化合物。

【0146】 在另一態樣中，提供一種治療特徵在於由 PI3K/AKT/mTOR 路徑調控異常所致之細胞增殖異常之疾病的方法且其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種本文所述之化合物。在一個實施例中，疾病為癌症。在另一實施例中，疾病為前列腺癌、頭癌、頸癌、眼癌、口癌、咽喉癌、食道癌、支氣管癌、喉頭癌、咽癌、胸癌、骨癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、膀胱癌、子宮癌、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、陰道癌、睾丸癌、皮膚癌、甲狀腺癌、血癌、淋巴結癌、腎癌、肝癌、腸癌、胰腺癌、腦癌、中樞神經系統癌、腎上腺癌、或皮膚癌或白血病。在另一實施例中，疾病為前列腺癌。在另一實施例中，患者具有至少一種實體腫瘤。在另一實施例中，病狀為發炎性病症。在另一實施例中，疾病為選自以下之中之發炎性病症：關節炎、肺纖維化、心肌梗塞及腹膜炎。

【0147】 在另一態樣中，提供一種醫藥組合物且其含有一或多種本文所述之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0148】 在另一態樣中，提供一種套組且其包括一或多種本文所述之化合物。

【0149】 以下方法概述式(I)化合物之合成。呈現以下實例以說明本發明之某些實施例，但不應解釋為限制本發明之範疇。

### 實例

【0150】 除非另外陳述，否則所有原料皆購買自 Sigma-Aldrich、Fluorochem、Apollo Scientific 及 Matrix Labs 且溶劑來自 Ranchem, S.D. Fine 及 Merck labs。 $^1\text{H}$  NMR 光譜記錄在 Varian 300 及 400 MHz 儀器上，使用 TMS 作為內部參照。化學位移值以  $\delta$ (百萬分率)引述。所有中間物及最終化合物之質譜皆使用 Agilent® LC/MSD/VL 及 API 2000 LC/MS 儀器加以記

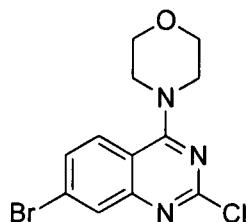
錄，該等儀器使用 Synergi<sup>TM</sup> 2.5  $\mu$  MAX-RP 管柱(100  $\text{\AA}$  Mercury；20  $\times$  4.0 mm)、含 0.1% 甲酸之水及 ACN 之移動相、流速 2 mL/min，溫度 30°C 及操作時間 3.0 分鐘。所有最終化合物之純度皆使用 Agilent<sup>®</sup> HPLC 1100 及 1200 儀器以及以下條件加以偵測：

**條件 1:**管柱: AG/C18/25-008(Zorbax<sup>®</sup> Eclipse XDB-C18 管柱, 4.6  $\times$  250 mm, 5  $\mu$ )，移動相：A = 含 0.01% TFA 之水；B = ACN/MeOH(1:1)；梯度：95:05；流速：1.0 mL/min；溫度：40°C；操作時間：12 分鐘

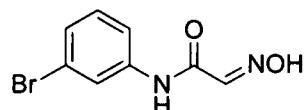
**條件 2:**管柱: AG/C18/15-001(Zorbax<sup>®</sup> Eclipse XDB-C18 管柱, 4.6  $\times$  150 mm, 5  $\mu$ )，移動相：A = 含 0.01% TFA 之水；B = ACN/MeOH(1:1)，等度：40:60，流速：1.0 mL/min，溫度：25°C，操作時間：12 分鐘

**條件 3:**管柱: AG/C18/15-009(Zorbax<sup>®</sup> Eclipse XDB-C18 管柱, 4.6  $\times$  150 mm, 5  $\mu$ )，移動相：A = 含 5 mM 乙酸銨之水；B : ACN，梯度：95:05，流速：1.0 mL/min，溫度：40°C，操作時間：12.0 分鐘

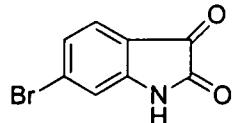
#### 製備 1：7-溴-2-氯-4-嗎啉-4-基-喹唑啉



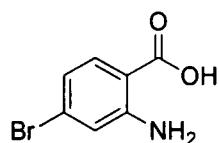
#### 步驟 1：*N*-(3-溴-苯基)-2-羥基亞胺基-乙醯胺



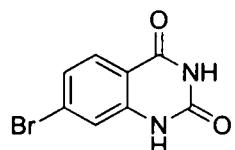
**【0151】** 向 3000 mL 圓底燒瓶中添加 3-溴苯胺(50 g, 0.2907 mol)、水(1500 mL)、水合氯醛(57.7 g, 0.3488 mol)、羥胺鹽酸鹽(64.6 g, 0.9302 mol)及硫酸鈉(250 g)。向此反應混合物中緩慢添加濃 HCl(76 mL)。在 90°C 下攪拌反應混合物 2 小時。形成白色沈澱且藉由過濾收集。乾燥白色固體以提供標題化合物[60 g, 85%]。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12.28 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.03 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H)。LC-MS (ESI): 計算質量：242.0; 觀測質量[M+H]<sup>+</sup>: 243.0 (RT: 0.17 分鐘)。

**步驟 2：6-溴-1H-吲哚-2,3-二酮**

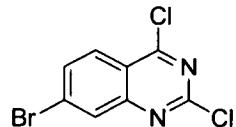
**【0152】** 向在 50°C 下之濃硫酸(275 mL)中添加 *N*-(3-溴-苯基)-2-羥基亞胺基-乙醯胺(55 g, 0.2272 mol)。使溫度上升至 90°C 且維持 3 小時。添加反應混合物至冰冷水中以提供黃色沈澱。過濾且乾燥沈澱以提供呈黃色固體狀之標題化合物(50 g, 98%)。此物質不經任何進一步純化即進行下一步驟。

**步驟 3：2-胺基-4-溴-苯甲酸**

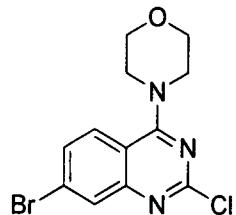
**【0153】** 向 500 mL 圓底燒瓶中添加 6-溴-1H-吲哚-2,3-二酮(50 g, 0.2192 mol)及 NaOH(20 g 於 250 mL 水中)且冷卻反應容器至 0°C。向此反應混合物中緩慢添加 30% 過氧化氫(50 mL)。在 0°C 下攪拌反應混合物 2 小時。接著在 0°C 下用 2 N HCl(pH 6)酸化反應混合物以得到固體化合物。藉由過濾收集固體物質且乾燥以獲得標題化合物(10 g, 21%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J'* = 8.7 Hz, *J''* = 1.8 Hz, 1H) LC-MS (ESI): 計算質量 : 215.0; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 217.9。(RT: 0.83 分鐘)。

**步驟 4：7-溴-1H-喹唑啉-2,4-二酮**

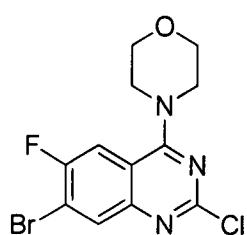
**【0154】** 向 250 mL 圓底燒瓶中添加 2-胺基-4-溴-苯甲酸(10 g, 0.0463 mol)及脲(27.78 g, 0.4629 mol)。在 195°C 下攪拌反應混合物 3 小時。使反應混合物冷卻至 80°C 且添加水。在 80°C 下攪拌反應混合物水溶液 5-10 分鐘，接著使其達到室溫。過濾、乾燥且與甲苯一起共沸固體以得到標題化合物(10 g, 90%)。此物質不經進一步純化即進行下一步驟。

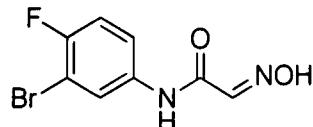
**步驟 5：7-溴-2,4-二氯-喹唑啉**

**【0155】** 向 250 mL 圓底燒瓶中添加 7-溴-1H-喹唑啉-2,4-二酮(10 g , 0.0413 mol)。向同一燒瓶中添加  $\text{POCl}_3$ (100 mL)及 DIPEA(6.5 mL , 0.0413 mol)。使反應混合物維持在 130°C 下 12 小時。蒸發揮發性組分且與甲苯一起共沸以提供粗殘餘物。使用管柱層析(60-120 砂膠，含 10%乙酸乙酯之己烷)純化粗殘餘物以提供標題化合物(7 g , 60%)。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.00-8.09 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H); LC-MS (ESI): 計算質量 : 275.9; 觀測質量  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 276.8。(RT: 0.68 分鐘)。

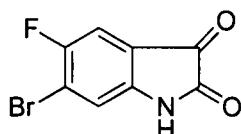
**步驟 6：7-溴-2-氯-4-嗎啉-4-基-喹唑啉**

**【0156】** 向 7-溴-2,4-二氯-喹唑啉(7 g , 0.0255 mol)於二氯甲烷(150 mL)中之冰冷溶液中緩慢添加嗎啉(4.43 mL , 0.0509 mol)且在 0°C 下繼續反應 30 分鐘。蒸發溶劑至乾燥以提供粗產物。使用管柱層析(60-120 砂膠，含 30%乙酸乙酯之己烷)純化粗產物以提供標題化合物(7 g , 84%)。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.17 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.72-3.74 (m, 8H); LC-MS (ESI): 計算質量 : 327.0; 觀測質量  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 329.8。(RT: 0.45 分鐘)。

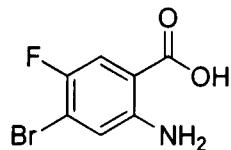
**製備 2：7-溴-2-氯-6-氟-4-嗎啉-4-基-喹唑啉**

**步驟 1：N-(3-溴-4-氟-苯基)-2-羥基亞胺基-乙醯胺**

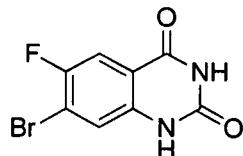
**【0157】** 向 500 mL 圓底燒瓶中添加 3-溴-4-氟苯胺(5 g, 0.0261 mol)、水(300 mL)、水合氯醛(5.19 g, 0.0314 mol)、羥胺鹽酸鹽(5.8 g, 0.0835 mol)及硫酸鈉(25 g)。向此反應混合物中緩慢添加濃 HCl(7.5 mL)。在 90°C 下攪拌反應混合物 3 小時。形成沈澱且藉由過濾收集。乾燥固體以提供標題化合物(4.2 g, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.28 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H)。

**步驟 2：6-溴-5-氟-1*H*-吲哚-2,3-二酮**

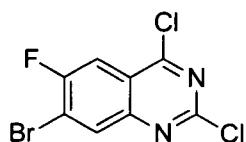
**【0158】** 向在 50°C 下之濃硫酸(40 mL)中添加 *N*-(3-溴-4-氟-苯基)-2-羥基亞胺基-乙醯胺(4 g, 0.0152 mol)。使溫度上升至 90°C 且維持 3 小時。添加反應混合物至冰冷水中以提供沈澱。過濾且乾燥沈澱以提供標題化合物(3.0 g, 80%)。

**步驟 3：2-胺基-4-溴-5-氟-苯甲酸**

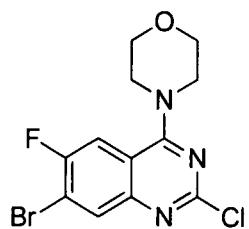
**【0159】** 向 100 mL 圓底燒瓶中添加 6-溴-5-氟-1*H*-吲哚-2,3-二酮(3 g, 0.0121 mol)及 2 N NaOH(15 mL)且冷卻反應容器至 0°C。向此反應混合物中緩慢添加 30% 過氧化氫(10.5 mL)。在 0°C 下攪拌反應混合物 3 小時。隨後，在 0°C 下用 2 N HCl(pH 5)酸化反應混合物以得到固體化合物。藉由過濾收集固體物質且乾燥以獲得標題化合物(700 mg, 25%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H)。

**步驟 4：7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮**

**【0160】** 向 100 mL 圓底燒瓶中添加 2-胺基-4-溴-5-氟-苯甲酸(0.7 g , 2.99 mmol)及脲(1.07 g , 17.94 mmol)。在 200°C 下攪拌反應混合物 2 小時。使反應混合物冷卻至 100°C 且添加水。使反應混合物水溶液回流 5-10 分鐘且冷卻至室溫以提供沈澱。過濾且乾燥固體以得到標題化合物(400 mg , 51%)。此物質不經進一步純化即進行下一步驟。

**步驟 5：7-溴-2,4-二氯-6-氟-喹唑啉**

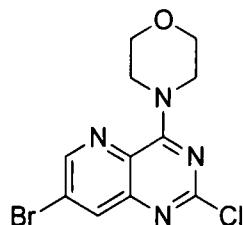
**【0161】** 100 mL 圓底燒瓶以 7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮(0.4 g , 1.532 mmol)裝料。向同一燒瓶中添加  $\text{POCl}_3$ (15 mL)及 DIPEA(0.714 mL , 0.005 mol)。使反應混合物維持在 140°C 下隔夜。蒸發揮發性組分且與甲苯一起共沸以提供殘餘物。使用管柱層析(60-120 砂膠，含 20%乙酸乙酯之己烷)純化粗殘餘物以提供標題化合物(350 mg , 77%)。此物質即刻進行下一步驟。

**步驟 6：7-溴-2-氯-6-氟-4-嗎啉-4-基-喹唑啉**

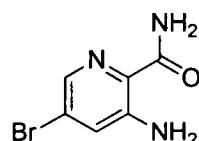
**【0162】** 向 7-溴-2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(0.35 g , 1.178 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之冰冷溶液中緩慢添加嗎啉(0.566 mL , 0.0066 mol)且繼續反應 20 分鐘。反應混合物用二氯甲烷稀釋且用水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且蒸發以提供粗固體。使用管柱層析(60-120 砂膠，含 30%乙酸乙酯之己烷)純化粗物質以提供標題化合物(220 mg , 57%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$  8.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.83-3.86 (m, 4H), 3.76-3.73 (m, 4H); LC-MS (ESI): 計算質量：345.0; 觀測質量 $[M+H]^+$ : 347.8 (RT: 1.70 分鐘)。

### 製備 3 : 4-(7-溴-2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉

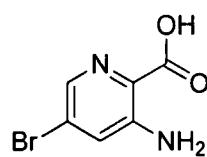


### 步驟 1 : 3-胺基-5-溴-吡啶-2-甲酸醯胺



【0163】 向 100 mL 圓底燒瓶中添加雷尼鎳(2.5 g)及乙醇(15 mL)。向同一燒瓶中添加 5-溴-3-硝基吡啶-2-甲腈(5 g, 0.0219 mol)。在環境溫度下在氫氣氛圍下攪拌反應物質 14 小時。藉由過濾移除催化劑。蒸發澄清濾液以提供粗產物。使粗物質經受管柱層析(60-120 砂膠，含 30% 乙酸乙酯之己烷)以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.1 g, 23%)。 $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.89 (br s, 1H), 7.79 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.38 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H)。

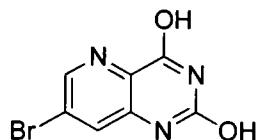
### 步驟 2 : 3-胺基-5-溴-吡啶-2-甲酸



【0164】 向 100 mL 圓底燒瓶中添加 3-胺基-5-溴-吡啶-2-甲酸醯胺(1.05 g, 0.0049 mol)及氫氧化鈉水溶液(0.98 g 於 10 mL 水中, 0.0245 mol)。在回流溫度下攪拌反應混合物 5 小時。在減壓下蒸發揮發性組分以提供殘餘物。使用 2 N HCl 在 0 °C 下將殘餘物中和至 pH 7.0 以獲得沈澱。過濾且乾燥沈澱以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物(1 g, 95%)。 $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.65 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.01-7.16 (br s,

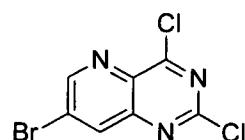
2H); LC-MS (ESI): 計算質量：216.0; 觀測質量 $[M+H]^+$ : 217.0。(RT: 0.43 分鐘)。

### 步驟 3：7-溴-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4-二醇



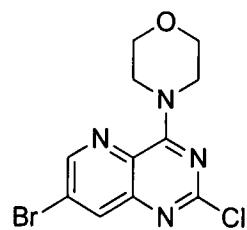
**【0165】** 向 100 mL 圓底燒瓶中添加 3-胺基-5-溴-吡啶-2-甲酸(1 g , 0.0046 mol)及脲(27.8 g , 0.4629 mol)。在 200°C 下攪拌反應混合物 2.5 小時。冷卻反應混合物，添加水且攪拌混合物以提供沈澱。過濾且乾燥沈澱以提供標題化合物(1 g , 91%)。此物質不經進一步純化即進行下一步驟。

### 步驟 4：7-溴-2,4-二氯-吡啶并[3,2-d]嘧啶



**【0166】** 向 100 mL 圓底燒瓶中添加 7-溴-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4-二醇(1 g , 0.0041 mol)。向同一燒瓶中添加  $\text{POCl}_3$ (10 mL)及 DIPEA(1 mL)。在 130 °C 下攪拌反應混合物 10 小時。蒸發揮發性組分且與甲苯( $2 \times 10$  mL)一起共沸。所得殘餘物用乙酸乙酯處理且經 Celite®試劑墊過濾。蒸發濾液以提供粗標題化合物(0.9 g , 78%粗產率)。此物質不經進一步純化即進行下一步驟。

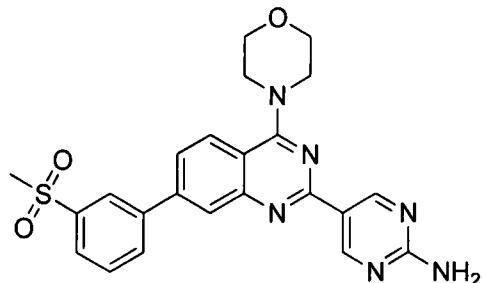
### 步驟 5：4-(7-溴-2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉



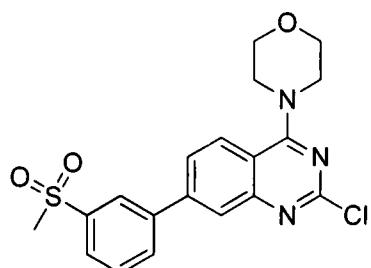
**【0167】** 在 0°C 下向粗制 4-(7-溴-2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉(2.85 g , 0.0102 mol)於二氯甲烷(25 mL)中之冰冷溶液中添加嗎啉(1.8 g , 0.0204 mol)。在 0°C 下攪拌反應 30 分鐘。蒸發揮發性組分且經受管柱層析(60-120 砂膠, 含 0-12%乙酸乙酯之己烷)以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.35 g , 26%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.68 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H),

8.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.86-3.89 (m, 8H): LC-MS (ESI): 計算質量：328.0; 觀測質量 $[M+H]^+$ : 330.8。(RT: 1.5 分鐘)。

**實例 1：5-(7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)噁唑啉-2-基)嘧啶-2-胺  
(流程 I)**

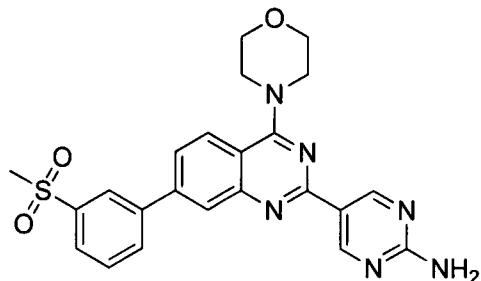


**步驟 1：4-(2-氯-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)噁唑啉-4-基)嗎啉**



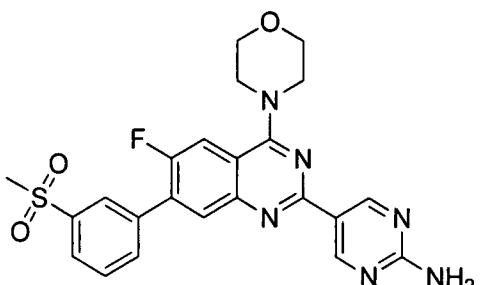
【0168】 向 50 mL 圓底燒瓶中添加 4-(7-溴-2-氯噁唑啉-4-基)嗎啉 (0.25 g, 0.0007 mol-製備 1)、3-甲基磺醯基苯基硼酸(0.137 g, 0.0006 mol)、碳酸鈉(0.121 g, 0.00105 mol)、DMF(8 mL)及水(2 mL)。反應容器用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.027 g, 0.000035 mol) 且混合物再次用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 95°C 下攪拌反應混合物 2 小時。冷卻反應混合物且添加水。粗產物用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑以得到粗產物。粗產物藉由管柱層析 (60-120 砂膠，含 50-100% 乙酸乙酯之正己烷)純化以提供所要產物(0.2 g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.25 (br s, 1H), 8.06-7.94 (m, 3H), 7.75-7.46 (m, 3H), 3.93 (br s, 4H), 3.91 (br s, 4H), 3.12 (s, 3H): LC-MS (ESI): 計算質量：403.0; 觀測質量 $[M+H]^+$ : 404.0 (RT = 1.30 分鐘)。

## 步驟 2：5-(7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺

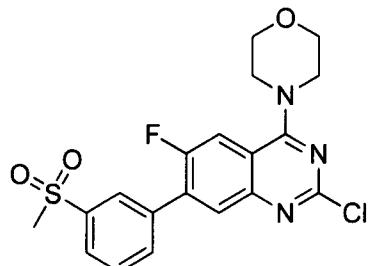


【0169】 向 50 mL 圓底燒瓶中添加 4-(2-氯-6-氟-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)喹唑啉-4-基)嗎啉(0.06 g, 0.00015 mol)、(2-胺基嘧啶-5-基)硼酸(0.03 g, 0.00023 mol)、碳酸鉍(0.097 g, 0.0003 mol)、DMF(5 mL)及水(2 mL)。反應容器用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.005 g, 0.0000075 mol)且再次用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 95°C 下攪拌反應混合物 2 小時。冷卻反應混合物且添加水。粗產物用乙酸乙酯萃取。有機層用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑以得到粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-120 砂膠，含 0-5% 甲醇之氯仿)純化以提供所要產物(0.05 g, 7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.22 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 3.85 (s, 8H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ 9.12 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 3H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83-3.77 (m, 8H), 3.21 (s, 3H)。LC-MS (ESI): 計算質量：462.1; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 463.1 (RT = 0.23 分鐘)。

**實例 2：5-(6-氟-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺(流程 1)**

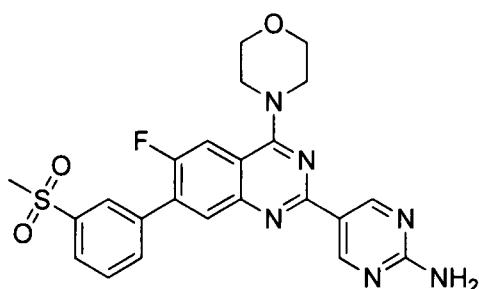


## 步驟 1：4-(2-氯-6-氟-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)喹唑啉-4-基)嗎啉



【0170】 向 50 mL 圓底燒瓶中添加 4-(7-溴-2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)嗎啉(0.15 g, 0.0004 mol-製備 2)、3-甲基磺醯基苯基硼酸(0.078 g, 0.00039 mol)、碳酸鈉(0.114 g, 0.0011 mol)、DMF(6 mL)及水(2 mL)。反應容器用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.015 g, 0.000022 mol)且再次用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 90°C 下攪拌反應混合物 3 小時。冷卻反應混合物且用乙酸乙酯稀釋。有機層用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑以得到粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-120 砂膠, 含 50% 乙酸乙酯之正己烷)純化以產生所要產物(0.12 g, 66%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06-7.90 (m, 3H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 8H), 3.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量：421.0; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 422.1 (RT = 1.45 分鐘)。

**步驟 2：5-(6-氟-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺**

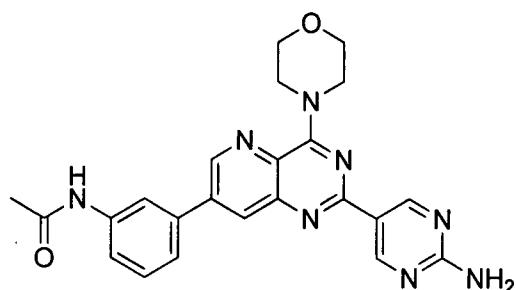


【0171】 向 50 mL 圓底燒瓶中添加 4-(2-氯-6-氟-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)喹唑啉-4-基)嗎啉(0.1 g, 0.0002 mol)、(2-((第三丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸(0.085 g, 0.0003 mol)、碳酸鉍(0.192 g, 0.0005 mol)、甲苯(5 mL)、乙醇(5 mL)及水(2 mL)。反應容器用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.008 g, 0.000012 mol)且再次用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在

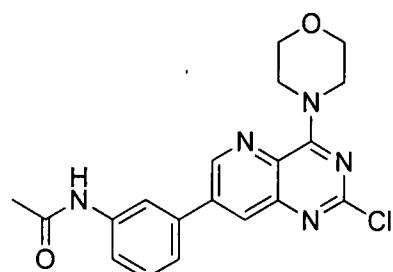
75°C下攪拌反應混合物 3 小時。冷卻反應混合物且用氯仿稀釋。有機層用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑以得到粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-120 砂膠，含 50%乙酸乙酯之正己烷)純化以產生(5-(6-氟-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)噁唑啉-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯[0.06 g, 43%]。LC-MS (ESI): 計算質量: 580.1; 觀測質量[M+H]<sup>+</sup>: 581.3 (RT = 1.52 分鐘)。

**【0172】** 向 25 mL 燒瓶中添加(5-(6-氟-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)噁唑啉-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.06 g, 0.0001 mol)及 1,4-二噁烷(4 mL)。冷卻反應混合物至 0°C。向燒瓶中添加含 4 N HCl 之 1,4-二噁烷(6 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。在減壓下蒸發揮發性組分以提供粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC(含 10 mM 乙酸銨之水及乙腈)純化以提供標題化合物(0.01 g, 7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.21 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.07 (m, 3H), 8.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (br s, 2H), 3.96 (br s, 4H), 3.84 (br s, 4H), 3.43 (s, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 480.1; 觀測質量[M+H]<sup>+</sup>: 481.1 (RT = 0.30 分鐘)。

**實例 3：N-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)乙醯胺(流程 II)**

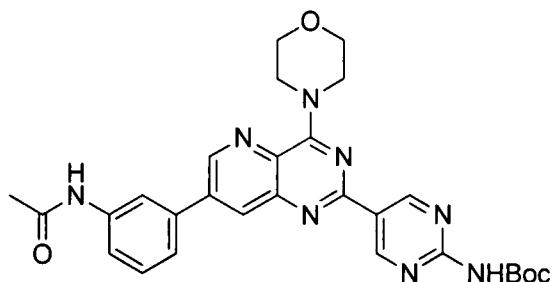


**步驟 1：N-(3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)乙醯胺**



【0173】 向 100 mL 圓底燒瓶中添加 4-(7-溴-2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉(1.5 g, 0.0045 mol-製備 3)、3-乙醯胺基苯基硼酸(0.769 g, 0.0043 mol)、碳酸鈉(1.2 g, 0.0113 mol)、甲苯(30 mL)、乙醇(30 mL)及水(10 mL)。反應混合物用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.159 g, 0.00022 mol)且再次用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 95°C 下攪拌反應混合物 2 小時。冷卻反應混合物至室溫且用乙酸乙酯稀釋。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以得到粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-120 砂膠，含 60%乙酸乙酯之己烷)純化以提供標題化合物(1.3 g, 76%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.15 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46-7.66 (m, 3H), 4.52 (br s, 4H), 3.81 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.09 (s, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量：383.1; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 383.8。(RT = 1.31 分鐘)。

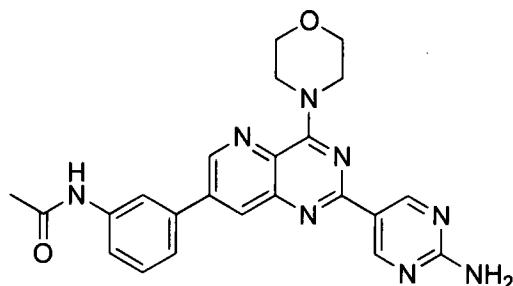
**步驟 2：(5-(7-(3-乙醯胺基苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯**



【0174】 向 50 mL 密封管中添加 N-(3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)乙醯胺(1.30 g, 0.0033 mol)、(2-((第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸(1.21 g, 0.0050 mol)、磷酸鉀(K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)(1.43 g, 0.0067 mol)、DMF(35 mL)及水(9 mL)。反應混合物用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.274 g, 0.00023 mol)且再次用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 105°C 下攪拌反應混合物 2 小時。冷卻反應物質且添加至冰冷水中。獲得沈澱且藉由過濾收集。將固體溶解於氯仿中，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-120 砂膠，含 3%甲醇之氯仿)純化以提供標題化合物(1.6 g, 87.4%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.42 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J =

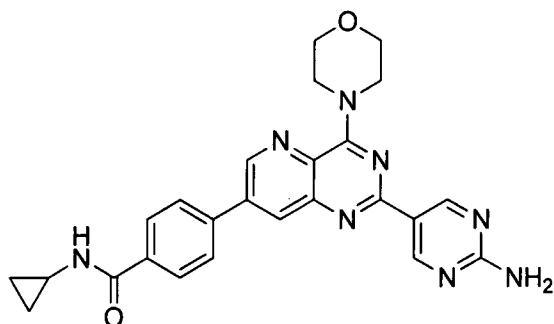
2.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.49 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.56 (br s, 4H), 3.85 (t,  $J = 3.9$  Hz, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); LC-MS (ESI): 計算質量：542.2; 觀測質量 $[M+H]^+$ : 542.9。(RT = 1.39 分鐘)。

**步驟 3：N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)乙醯胺**

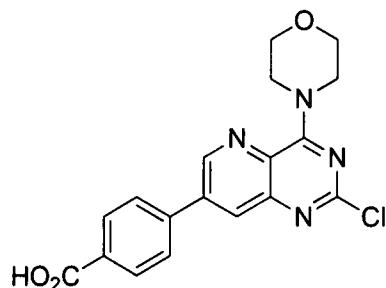


**【0175】** 向 250 mL 圓底燒瓶中添加(5-(7-(3-胺基苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.6 g, 0.0029 mol)及 DCM(160 mL)且冷卻燒瓶至 0°C。在 0°C 下向反應燒瓶中添加三氟乙酸(16 mL, 10%體積)且在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下蒸發揮發性組分且添加甲醇以提供固體。藉由過濾收集固體。將固體懸浮入水中且用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化。反應混合物用氯仿( $3 \times 200$  mL)萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以提供粗產物。使粗產物經受使用含 4% 甲醇之氯仿進行之急驟管柱層析。所得固體用甲醇及乙醚洗滌，過濾且在真空下乾燥以得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.900 g, 69%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.18 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 9.02 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.55 (br s, 4H), 3.87 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 2.12 (s, 3H)。LC-MS (ESI): 計算質量：442.2; 觀測質量 $[M+H]^+$ : 443.1。(RT = 0.18 分鐘)。

**實例 4：4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-環丙基苯甲醯胺(流程 III)**

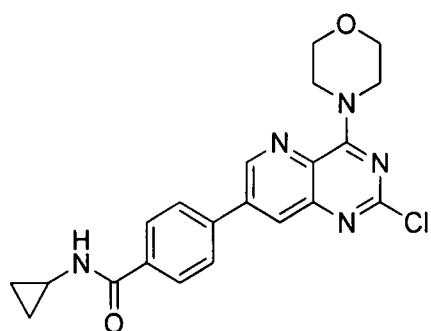


### 步驟 1：4-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸



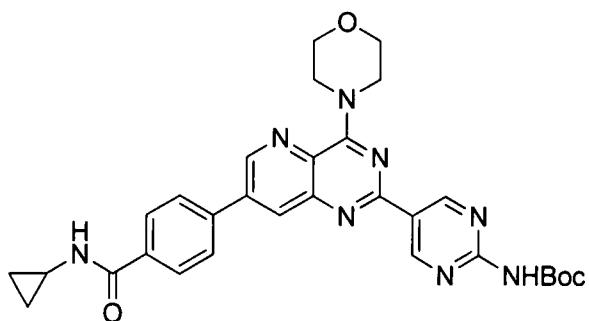
【0176】 向 50 mL 圓底燒瓶中添加 4-(7-溴-2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉(1.0 g, 0.0030 mol-製備 3)、4-羧基苯基硼酸(0.5 g, 0.0030 mol)、碳酸鈉(0.64 g, 0.0060 mol)、二噁烷(60 mL)、乙醇(10 mL)及水(10 mL)。反應混合物用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.106 g, 0.00015 mol)且用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 90°C 下攪拌反應混合物 2 小時。蒸發揮發性組分以提供殘餘物。殘餘物與水一起攪拌且用 2 N 鹽酸酸化至 pH 5-6 以提供沈澱。藉由過濾收集沈澱且在減壓下乾燥以得到標題化合物 (0.8 g, 71%)。化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.10-8.03 (m, 4 H), 4.58 (br s, 4 H), 3.79 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H); LC-MS (ESI): 計算質量：370.0; 觀測質量[M+H]<sup>+</sup>: 371.1 (RT = 1.37 分鐘)。

### 步驟 2：4-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-環丙基苯甲醯胺



【0177】 向 50 mL 圓底燒瓶中添加 4-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸(0.2 g, 0.00054 mol)、環丙胺(0.046 g, 0.00081 mol)及 DMF(10 mL)。向同一燒瓶中添加 HATU(0.3 g, 0.00081 mol)及 TEA(0.23 mL, 0.0018 mol)。在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。反應混合物用含 10% 甲醇之氯仿稀釋且用水洗滌。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由急驟管柱層析(含 0-1% 甲醇之氯仿)純化以提供標題化合物(0.15 g, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94-8.06 (m, 4H), 4.52 (br s, 4H), 3.80 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.88-2.90 (m, 1H), 0.60-0.62 (m, 2H), 0.70-0.73 (m, 2H): LC-MS (ESI): 計算質量：409.1; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 410.1。(RT = 1.34 分鐘)。

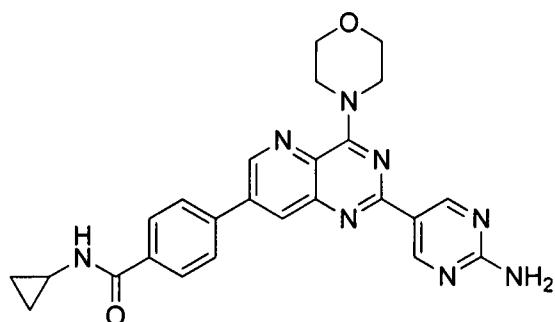
### 步驟 3：(5-(7-(4-(環丙基胺甲醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



【0178】 向 50 mL 密封管中添加 4-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-環丙基苯甲醯胺(0.15 g, 0.00036 mol)、(2-((第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸(0.113 g, 0.00047)、磷酸鉀(0.155 g, 0.00072 mol)、DMF(10 mL)及水(2 mL)。反應混合物用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.022 g, 0.000018 mol)且用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 95 °C 下攪拌反應混合物 1 小時。冷卻反應物質至室溫且添加冰冷水。獲得沈澱且藉由過濾收集固體。將固體溶解於氯仿中，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由急驟管柱層析(含 2% 甲醇之氯仿)純化以提供標題化合物(0.1 g, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.41 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* =

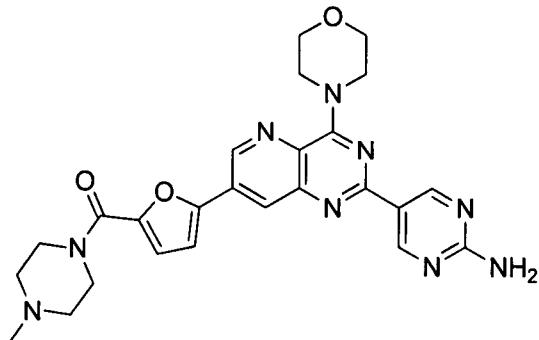
1.8 Hz, 1H), 7.98-8.08 (m, 4H), 4.57 (br s, 4H), 3.83 (s, 4H), 2.88-2.89 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.73 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 0.61 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量：568.2; 觀測質量 $[M+H]^+$ : 569.2。(RT = 1.57 分鐘)。

**步驟 4：4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-環丙基苯甲醯胺**

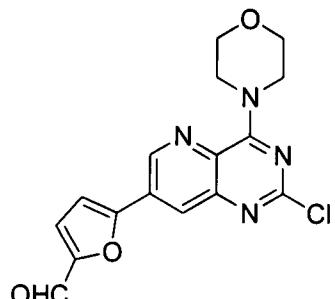


**【0179】** 向 50 mL 圓底燒瓶中添加(5-(7-(4-(環丙基胺甲醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.1 g, 0.00018 mol)及 DCM(10 mL)。向同一反應燒瓶中添加 TFA(0.055 mL, 0.00072 mol)且在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。在減壓下蒸發揮發性組分以提供粗殘餘物。將殘餘物溶解於含 10%甲醇之氯仿中，用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由急驟管柱層析(含 3-4%甲醇之氯仿)純化以提供標題化合物(0.016 g, 12%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.19 (br s, 2H), 9.12 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.22 (br s, 2H), 4.52 (br s, 4H), 3.83 (s, 4H), 2.93-2.86 (m, 1H), 0.72 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 0.61 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量：468.2; 觀測質量 $[M+H]^+$ : 469.0。(RT = 0.19 分鐘)。

**實例 5：(5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-基)(4-甲基哌啶-1-基)甲酮(流程 III)**

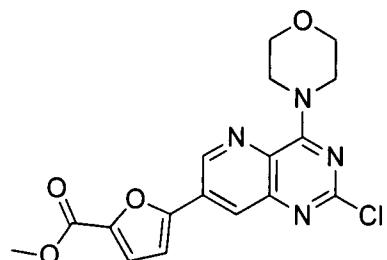


### 步驟 1：5-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲醛



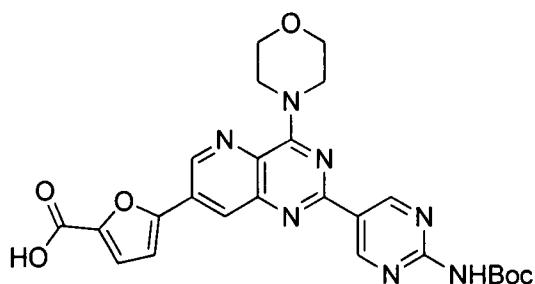
【0180】 向 50 mL 圓底燒瓶中添加 4-(7-溴-2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉(0.5 g, 0.0015 mol-製備 3)、5-甲醯基-2-呋喃基硼酸(0.21 g, 0.0015 mol)、碳酸鈉(0.32 g, 0.003 mol)、甲苯(20 mL)、乙醇(10 mL)及水(5 mL)。反應容器用  $N_2$  脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.053 g, 0.000075 mol)且再次用  $N_2$  脫氣 5-10 分鐘。在 95°C 下攪拌反應混合物 2 小時。冷卻反應混合物且用乙酸乙酯稀釋。有機層用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑以得到粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-120 砂膠, 含 60% 乙酸乙酯之正己烷)純化以產生所要產物(0.38 g, 72%)。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.77 (s, 1H), 9.12 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.50 (br s, 4H), 3.91-3.88 (m, 4H); LC-MS (ESI): 計算質量: 344.0; 觀測質量  $[M+H]^+$ : 345.0 (RT = 1.39 分鐘)。

### 步驟 2：5-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸甲酯



【0181】 向 100 mL 燒瓶中添加 5-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲醛(0.38 g, 0.0011 mol)及甲醇(30 mL)且冷卻溶液至 0°C。在 0°C 下向反應混合物中添加氧化錳(IV)(0.191 g, 0.0022 mol)及氰化鈉(0.109 g, 0.0022 mol)。在 0°C 下攪拌反應混合物 3 小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供呈固體狀之 5-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸甲酯(0.35 g)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.84-4.10 (br s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 4H); LC-MS (ESI): 計算質量：374.0; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 375.0 (RT = 1.51 分鐘)。

### 步驟 3 : 5-(2-(2-(第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸

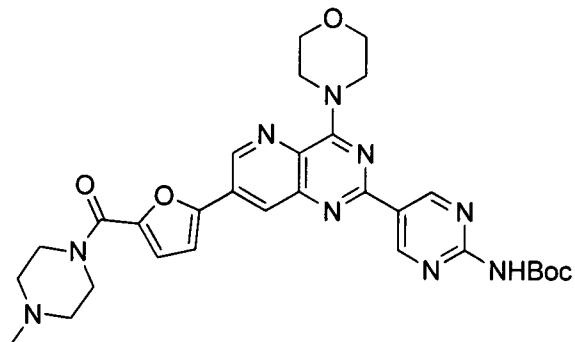


【0182】 向 50 mL 密封管中添加 5-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸甲酯(0.35 g, 0.0009 mol)、(2-(第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸(0.33 g, 0.0014 mol)、磷酸鉀(0.39 g, 0.0018 mol)、DMF(15 mL)及水(5 mL)。反應混合物用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.053 g, 0.000046 mol)且混合物再次用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 95°C 下攪拌反應混合物 1 小時。冷卻反應混合物且與水混合。形成沈澱，其藉由過濾收集。經過濾固體藉由急驟管柱層析(含 3% 甲醇之氯仿)純化以提供 5-(2-(2-(第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸甲酯(0.3 g)。LC-MS (ESI): 計算質量：533.0; 觀測質量：434.1 [M-Boc+H]<sup>+</sup> (RT = 1.60 分鐘)。

【0183】 將 5-(2-(2-(第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸甲酯(0.3 g, 0.0006 mol)裝入 25 mL 圓底

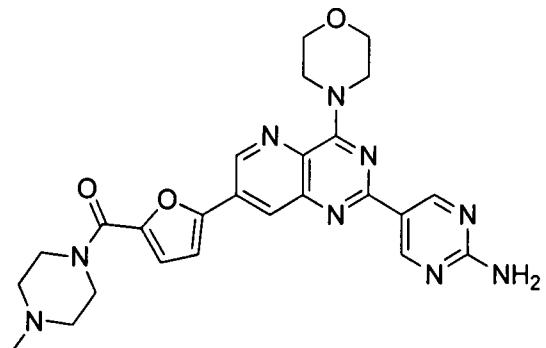
燒瓶中且添加氫氧化鋰單水合物(0.23 g, 0.006 mol)、THF(5 mL)、甲醇(5 mL)及水(5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下蒸發揮發性組分以得到殘餘物。殘餘物用 2 N 鹽酸中和且用 DCM 萃取。有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且蒸發以提供標題化合物(0.2 g, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.51 (br s, 4H), 3.82 (br s, 4H), 1.48 (s, 9H); LC-MS (ESI): 計算質量：519.1; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 520.0 (RT = 0.99 分鐘)。

**步驟 4：(5-(7-(5-(4-甲基哌啶-1-基)呋喃-2-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯**



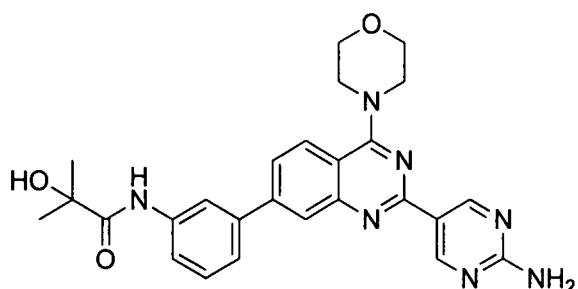
**【0184】** 向 25 mL 燒瓶中添加 5-(2-(2-(第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-甲酸(0.1 g, 0.0002 mol)、N-甲基哌啶(0.02 g, 0.0003 mol)、HATU(0.14 g, 0.0004 mol)、三乙胺(0.055 mL, 0.0004 mol)及 DMF(10 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。向反應混合物中添加氯仿及水。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由急驟管柱層析(含 3% 甲醇之氯仿)純化以產生標題化合物(0.06 g, 52%)。LC-MS (ESI): 計算質量：601.2; 觀測質量 [M-Boc+H]<sup>+</sup>: 502.2 (RT = 0.11 分鐘)。

**步驟 5：(5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-基)(4-甲基哌啶-1-基)甲酮**

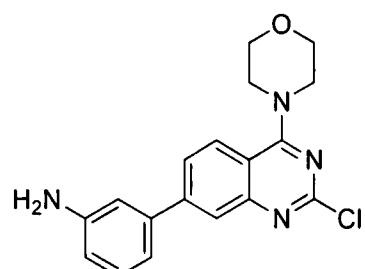


**【0185】** 向 25 mL 燒瓶中添加(5-(7-(5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)呋喃-2-基)-4-(N-嗎啉基)呪啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.06 g, 0.0001 mol)及 DCM(10 mL)。向反應混合物中添加三氟乙酸(0.076 mL, 0.001 mol)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下蒸發揮發性組分以提供殘餘物。殘餘物用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化至 pH 8.0 且用 DCM 萃取。有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發以提供粗產物。粗產物藉由製備型 TLC(含 5%甲醇之氯仿)純化以提供標題化合物(0.01 g, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 2H), 9.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.40 (br s, 2H), 4.63 (br s, 4H), 3.99 (t, *J* = 4.8 Hz, 8H), 2.61 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量 : 501.2; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 502.0 (RT = 0.08 分鐘)。

**實例 6：N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺(流程 IVa)**

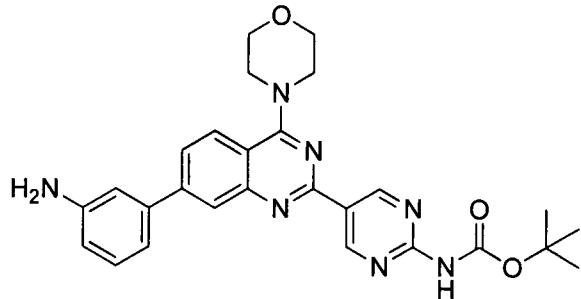


**步驟 1：3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)苯胺**



【0186】 向 50 mL 圓底燒瓶中添加 4-(7-溴-2-氯喹唑啉-4-基)嗎啉(1.0 g, 0.0030 mol-製備 1)、3-胺基苯基硼酸頻哪醇酯(0.657 g, 0.0030 mol)、碳酸鈉(0.635 g, 0.0060 mol)、甲苯(20 mL)、乙醇(4 mL)及水(3 mL)。反應混合物用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.105 g, 0.00015 mol)且用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 95°C 下攪拌反應混合物 2 小時。冷卻反應混合物且用乙酸乙酯稀釋。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以得到粗產物。粗產物藉由急驟管柱層析(含 40% 乙酸乙酯之己烷)純化以提供標題化合物(0.65 g, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J''* = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J'* = 7.6 Hz, *J''* = 1.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 8H), 3.84 (br s, 2H), LC-MS (ESI): 計算質量: 340.11, 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 341.1 (RT = 0.48 分鐘)。

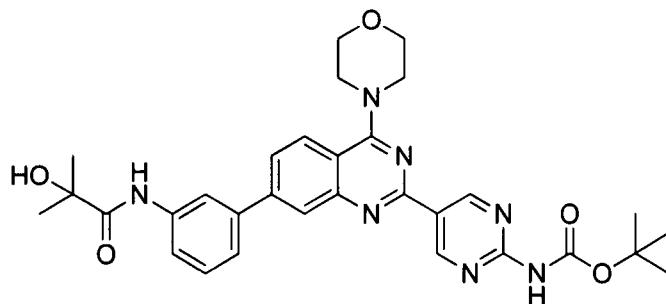
**步驟 2 : (5-(7-(3-胺基苯基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯**



【0187】 在 50 mL 圓底燒瓶中添加 3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)苯胺(0.6 g, 0.0018 mol)、(2-((第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸(0.506 g, 0.0022)、磷酸鉀(1.08 g, 0.0054 mol)、1,4-二噁烷(20 mL)及水(5 mL)。反應混合物用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.098 g, 0.00009 mol)且用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 95°C 下攪拌反應混合物 2 小時。冷卻反應物質至室溫且添加水。粗產物用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由急驟管柱層析(含 2% 甲醇之氯仿)純化以提供標題化合物(0.3 g, 34%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.12 (d, *J*

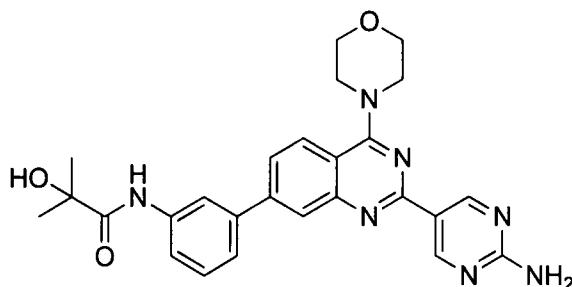
= 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J'$  = 8.8 Hz,  $J''$  = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.90 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 4H), 3.84 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H); LC-MS (ESI): 計算質量：499.2, 觀測質量 $[M+H]^+$ : 500.4。(RT = 0.78 分鐘)。

**步驟 3：(5-(7-(3-(2-羥基-2-甲基丙醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)噁唑啉-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯**



【0188】 在 25 mL 圓底燒瓶中添加(5-(7-(3-胺基苯基)-4-(N-嗎啉基)噁唑啉-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.1 g, 0.0002 mol)、2-羥基-2-甲基丙酸(0.052 g, 0.0005 mol)及 DMF(10 mL)。向燒瓶中添加 HATU(0.152 g, 0.0004 mol)及 TEA(0.081 mL, 0.0006 mol)且接著在室溫下攪拌 12 小時。向反應混合物中添加水以提供沈澱。藉由過濾收集沈澱以提供粗產物。粗產物藉由急驟管柱層析(含 2% 甲醇之氯仿)純化以獲得標題化合物(0.06 g, 60%)。LC-MS (ESI) 計算質量：585.2, 觀測質量 $[M+H]^+$ : 586.1 (RT = 0.83 分鐘)。

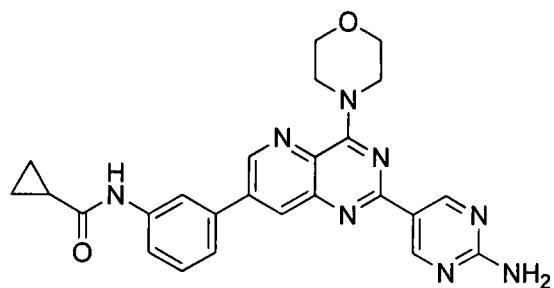
**步驟 4：N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)噁唑啉-7-基)苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺**



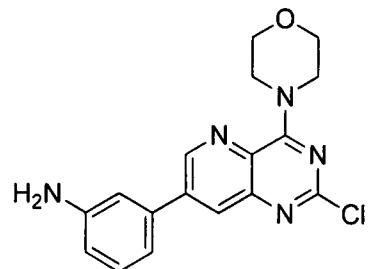
【0189】 在 25 mL 圓底燒瓶中添加(5-(7-(3-(2-羥基-2-甲基丙醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)噁唑啉-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.06 g, 0.0001

mol)及 DCM(10 mL)。向燒瓶中添加三氟乙酸(0.5 mL)且在室溫下攪拌反應 5 小時。在減壓下蒸發揮發性組分以提供殘餘物。將殘餘物溶解於含 5% 甲醇之 DCM 中且用飽和碳酸氫鈉洗滌。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC (10 mM NH<sub>4</sub>OAc 及 1:1 MeOH:ACN)純化以獲得標題化合物(0.007 mg, 14%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9.76 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 3.85 (s, 8H), 1.39 (s, 6H); LC-MS (ESI): 計算質量: 485.2, 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 486.2。(RT = 0.11 分鐘)。

#### 實例 7：N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)環丙烷甲醯胺(流程 IVa)



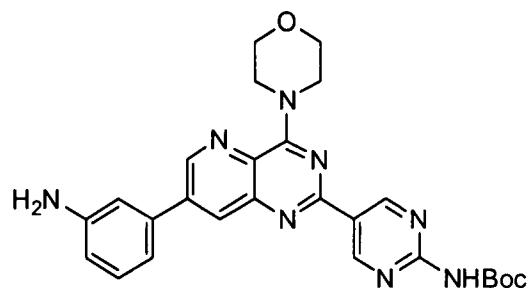
#### 步驟 1：3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯胺



**【0190】** 向 100 mL 圓底燒瓶中添加 4-(7-溴-2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉(1.5 g, 0.0046 mol-製備 2)、3-胺基苯基硼酸(0.67 g, 0.0051 mol)、碳酸鈉(0.98 g, 0.0092 mol)、甲苯(30 mL)、乙醇(10 mL)及水(5 mL)。反應混合物用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.14 g, 0.0002 mol)且再次用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 90°C 下攪拌反應混合物 2 小時。冷卻反應混合物且用乙酸乙酯稀釋。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸

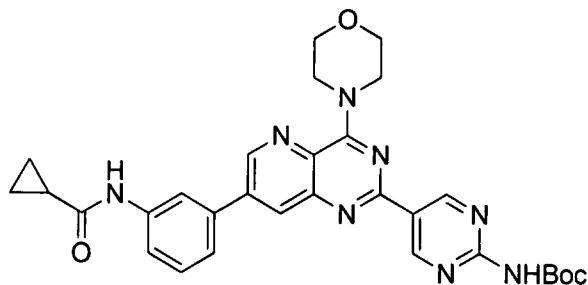
鈉乾燥且在減壓下蒸發以得到粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-120 砂膠，含 60%乙酸乙酯之己烷)純化以提供標題化合物(1.1 g, 70%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.02 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.68-6.17 (m, 1H), 5.33 (br s, 2H), 4.52 (br s, 4H), 3.79 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H)。LC-MS (ESI): 計算質量：341.1; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 342.1。(RT = 0.73 分鐘)。

### 步驟 2:(5-(7-(3-胺基苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



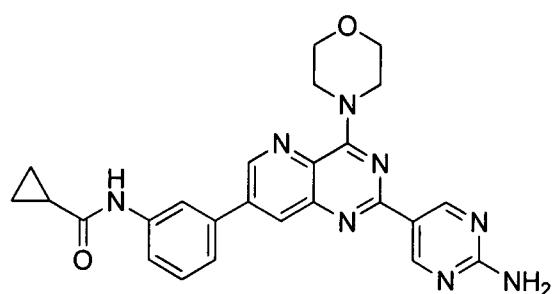
**【0191】** 向 50 mL 密封管中添加 3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯胺(1.1 g, 0.0032 mol)、(2-((第三丁氧基羰基)胺基)嘧啶-5-基)硼酸(1.15 g, 0.0048)、磷酸鉀(2.04 g, 0.0096 mol)、DMF(20 mL)及水(7 mL)。反應混合物用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.23 g, 0.0002 mol)且用 N<sub>2</sub> 脫氣 5-10 分鐘。在 105 °C 下攪拌反應混合物 1 小時。冷卻反應物質至室溫且添加冰冷水。獲得沈澱且藉由過濾收集固體。將固體溶解於氯仿中，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-120 砂膠，含 2%甲醇之氯仿)純化以提供標題化合物(1.4 g, 87%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.42 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.02 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.55 (br s, 4H), 3.83 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 1.49 (s, 9H)。LC-MS (ESI): 計算質量：500.2; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 501.1 (RT = 1.09 分鐘)。

### 步驟 3：(5-(7-(3-(環丙烷甲醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



**【0192】** 向 25 mL 圓底燒瓶中添加(5-(7-(3-胺基苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.2 g, 0.0004 mol)、環丙烷甲酸(0.041 g, 0.00048 mol)及 DMF(8 mL)。向同一燒瓶中添加 HATU(0.46 g, 0.0012 mol)及 TEA(0.22 mL, 0.0016 mol)。在室溫下攪拌反應物質 12 小時。在減壓下蒸發揮發性組分至乾燥以提供殘餘物。將殘餘物與水一起攪拌以提供固體且藉由過濾收集固體。固體用乙醚洗滌以提供粗產物。粗產物藉由急驟管柱層析(含 1-2% 甲醇之氯仿)純化以得到標題化合物(0.15 g, 66%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.42 (br s, 2H), 9.48 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.47-7.67 (m, 3H), 4.57 (br s, 4H), 3.84 (s, 4H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.85-0.83 (m, 4H); LC-MS (ESI): 計算質量: 568.2; 觀測質量[M+H]<sup>+</sup>: 569.2 (RT = 1.56 分鐘)。

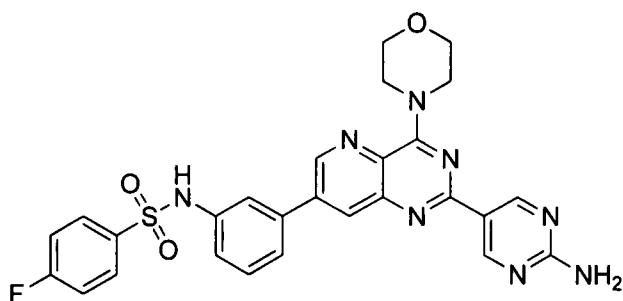
#### 步驟 4：N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基) 環丙烷甲醯胺



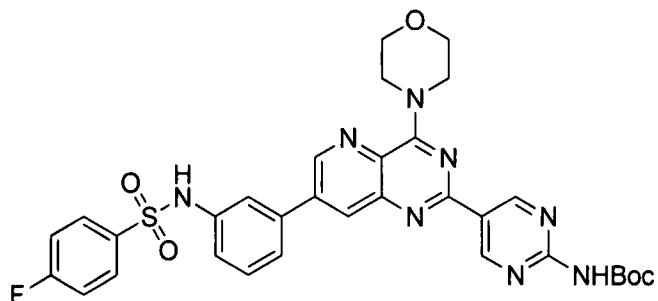
**【0193】** 向 50 mL 圓底燒瓶中添加(5-(7-(3-(環丙烷甲醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.15 g, 0.00026 mol)及 DCM(10 mL)且接著冷卻至 0°C。在 0°C 下向同一反應燒瓶中添加三氟乙酸(0.12 g, 0.00104 mol)且在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且用含 10% 甲醇之氯仿萃取。有

機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以提供粗產物。使粗產物經受使用含 3-4% 甲醇之氯仿進行之急驟管柱層析。所得固體用乙醚洗滌，過濾且在真空下乾燥以得到標題化合物(0.1 g, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.44 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68-7.50 (m, 3H), 7.24 (br s, 2H), 4.55 (br s, 4H), 3.86 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 1.85-1.83 (m, 1H), 0.87-0.85 (m, 4H); LC-MS (ESI): 計算質量 : 468.2; 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 469.1。(RT = 0.35 分鐘)。

**實例 8：N-(3-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-氟苯磺醯胺(流程 IVb)**



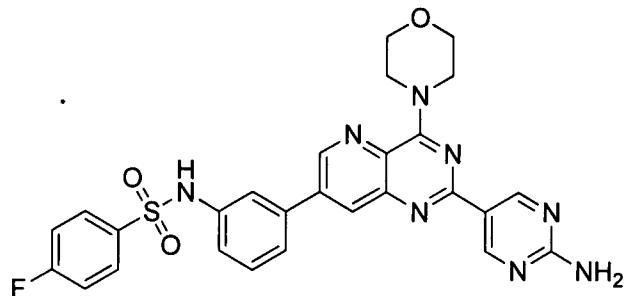
**步驟 1：(5-(7-(3-(4-氟苯基磺醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯**



**【0194】** 向 25 mL 燒瓶中添加(5-(7-(3-胺基苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(實例 7，步驟 2)(0.1 g, 0.0002 mol)及吡啶(4 mL)。向同一燒瓶中添加 4-氟苯磺醯氯(0.038 g, 0.0002 mol)。在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。反應混合物用含 10% 甲醇之氯仿稀釋且用水洗滌。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發以提供粗產物。粗產物藉由急驟管柱層析(含 3% 甲醇之氯仿)純化以獲得標題化合物(0.06 g, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.57 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J'* = 5.1 Hz, *J''*

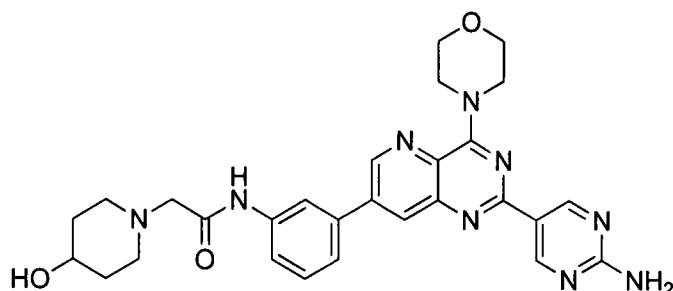
= 3.9 Hz, 2H), 7.65 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (dd,  $J'$  = 8.7 Hz,  $J''$  = 1.5 Hz, 3H), 7.23 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.57 (br s, 4H), 3.83 (br s, 4H), 1.49 (s, 9H)。LC-MS (ESI): 計算質量：658.2; 觀測質量 $[M+H]^+$ : 658.9 (RT = 1.69 分鐘)。

### 步驟 2：N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-氟苯磺醯胺

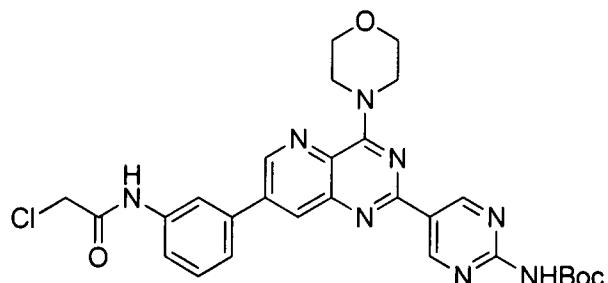


**【0195】** 向 25 mL 燒瓶中添加(5-(7-(3-(4-氟苯基磺醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸第三丁酯(0.06 g, 0.00009 mol)及 DCM(9 mL)。向同一反應容器中添加三氟乙酸(0.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在減壓下蒸發揮發性組分以提供殘餘物。殘餘物用乙醚洗滌且將其溶解於含 10% 甲醇之 DCM 中。有機層用飽和碳酸氫鈉溶液(pH 8.0)鹼化。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物用甲醇及乙醚洗滌以提供固體。固體在高真空下乾燥以提供標題化合物(0.031 g, 60%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.57 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.92 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.63 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.22 (br s, 2H), 7.20 (s, 1H) 4.52 (br s, 4H), 3.84 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 4H)。LC-MS (ESI): 計算質量：558.1; 觀測質量 $[M+H]^+$ : 558.9 (RT = 1.19 分鐘)。

### 實例 9：N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-(4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺(流程 IVc)

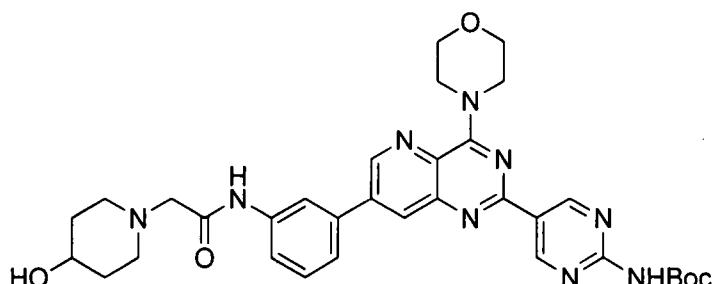


**步驟 1:(5-(7-(3-(2-氯乙醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯**



**【0196】** 向 25 mL 圓底燒瓶中添加(5-(7-(3-胺基苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(實例 7，步驟 2)(0.15 g, 0.0003 mol)、氯乙醯氯(0.051 g, 0.00045 mol)及 DCM(10 mL)且接著冷卻至 10°C。向同一反應燒瓶中添加三乙胺(0.12 mL, 0.0009 mol)。在室溫下攪拌反應物質 30 分鐘。反應混合物用 DCM 稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且蒸發以提供粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-120 砂膠及含 0-2% 甲醇之氯仿)純化以得到標題化合物(0.15 g, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.52 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.65-4.52 (br s, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 1.49 (s, 9H); LC-MS (ESI): 計算質量 : 576.2, 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 577.2 (RT = 1.53 分鐘)。

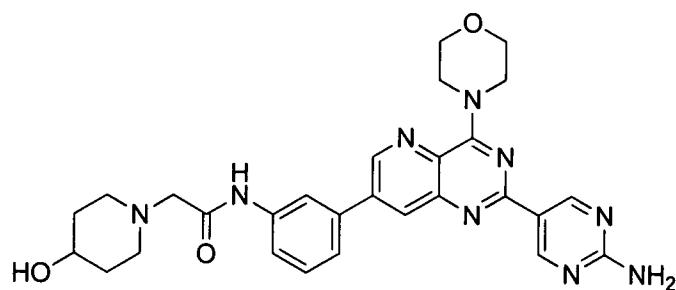
**步驟 2:(5-(7-(3-(2-(4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯**



**【0197】** 向 25 mL 圓底燒瓶中添加 4-羥基哌啶(0.021 g, 0.00021 mol)及 DMF(1.5 mL)且接著冷卻至 0-10°C。向同一反應燒瓶中添加碳酸鉀(0.058 g, 0.00042 mol)且在 0-10°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘。向同一燒瓶中添加(5-(7-(3-(2-氯乙醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-

基)胺基甲酸第三丁酯(0.08 g, 0.00014 mol)於 DMF(1 mL)中之溶液且接著在室溫下攪拌 12 小時。反應用水淬滅以提供沈澱。藉由過濾收集沈澱以提供標題化合物(0.078 g, 88%)。化合物不經純化即用於下一步驟中。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.43 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.58 (br s, 4H), 3.84 (s, 4H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.13-2.75 (m, 2H), 2.29 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H); LCMS (ESI): 計算質量 : 641.3, 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 642.2, (RT = 0.22 分鐘)。

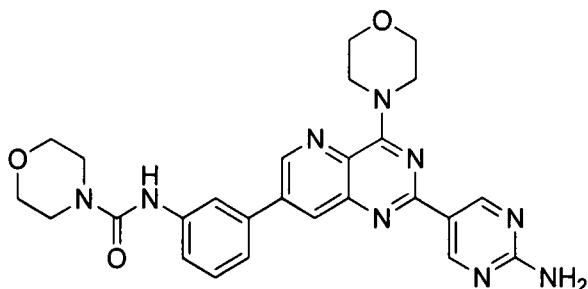
**步驟 3 : N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-(4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺**



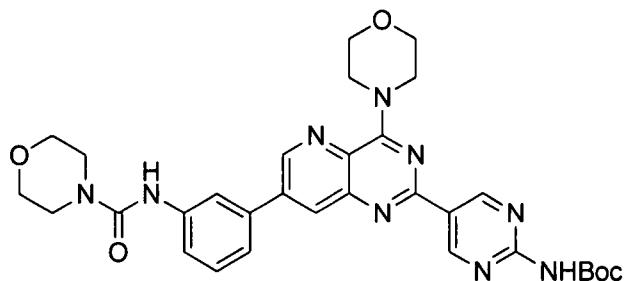
**【0198】** 向 25 mL 圓底燒瓶中添加(5-(7-(3-(2-(4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.078 g, 0.00012 mol)及 DCM(15 mL)。向同一燒瓶中添加 TFA(0.037 mL, 0.00048 mol)且在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。在減壓下蒸發揮發性組分以提供殘餘物。將殘餘物溶解於含 10% 甲醇之氯仿中。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由製備型 TLC(含 5% 甲醇之氯仿, 溶離 3 次)純化以提供標題化合物(0.065 g, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.86 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (br s, 4H), 3.86 (s, 4H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.31 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算

質量：541.25，觀測質量 $[M+H]^+$ : 542.3 (RT = 0.10 分鐘)。

**實例 10：N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)嗎啉-4-甲醯胺(流程 IVd)**



**步驟 1：(5-(7-(3-(嗎啉-4-甲醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯**

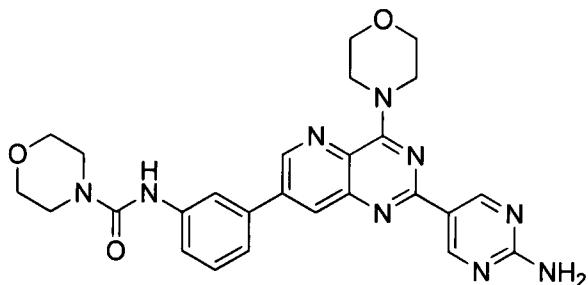


**【0199】** 向 25 mL 圓底燒瓶中添加(5-(7-(3-胺基苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(實例 7，步驟 2)(0.1 g, 0.0002 mol)、氯甲酸 2,2,2,-三氯乙酯(0.05 g, 0.00024 mol)及 THF(5 mL)。冷卻反應混合物至 0°C。向同一燒瓶中添加三乙胺(0.055 mL, 0.0004 mol)。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘。在減壓下移除揮發性組分以提供粗殘餘物。將粗殘餘物溶解於氯仿中。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以得到中間物(0.13 g, 96%)且其不經進一步純化即進行下一步驟。

**【0200】** 向 10 mL 圓底燒瓶中添加以上即刻獲得之化合物(0.07 g, 0.0001 mol)、嗎啉(0.018 g, 0.0002 mol)、三乙胺(0.07 mL, 0.0005 mol)及甲苯(2 mL)。在 110°C 下攪拌反應混合物 4 小時。蒸發揮發性組分以提供殘餘物。將殘餘物溶解於氯仿中。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以得到粗產物。粗產物依次藉由管柱層析(60-120 砂膠，含 0-5% 甲醇之氯仿)及製備型 TLC(含 4% 甲醇之氯仿)純化以提供標題化合物

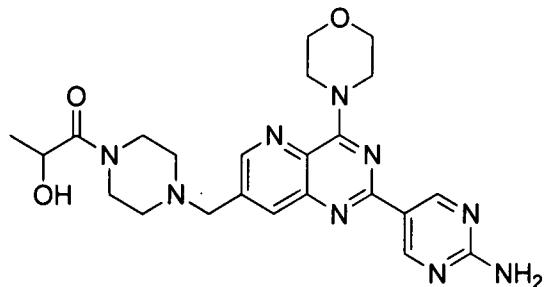
(0.04 g, 63%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.42 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.57 (br s, 4H), 3.83 (s, 4H), 3.65-3.62 (m, 4H), 3.48-3.46 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。LC-MS (ESI): 計算質量 : 613.2, 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 613.8, (RT = 1.37 分鐘)。

**步驟 2：N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)嗎啉-4-甲醯胺**

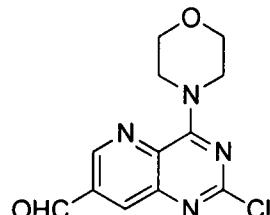


**【0201】** 向 25 mL 圓底燒瓶中添加(5-(7-(3-(嗎啉-4-甲醯胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸第三丁酯 (0.035 g, 0.00006 mol)及 DCM(5 mL)。向同一燒瓶中添加 TFA(0.013 g, 0.00012 mol)且在室溫下攪拌混合物 3 小時。在減壓下蒸發揮發性組分以提供粗殘餘物。將粗殘餘物溶解於含 10% 甲醇之氯仿中且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由製備型 TLC(含 4% 甲醇之氯仿，雙重溶離)純化以提供標題化合物(0.015 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.19 (s, 2H), 9.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (br s, 2H), 4.52 (br s, 4H), 3.84 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.65 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H); LC-MS (ESI): 計算質量 : 513.2, 觀測質量 [M+H]<sup>+</sup>: 514.2 (RT = 0.19 分鐘)。

**實例 11：1-((4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羥基丙-1-酮(流程 V)**

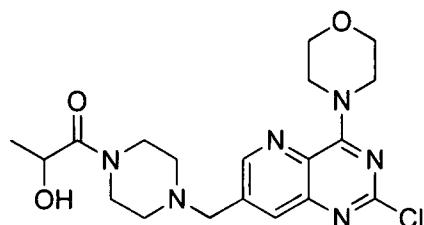


### 步驟 1：2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛



**【0202】** 在氮氣氛圍下向 50 mL 圓底燒瓶中添加 4-(7-溴-2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉(3.0 g, 0.0091 mol-製備 3)及無水 THF(15 mL)且接著冷卻至-78°C。向反應燒瓶中緩慢添加 2.5 M 正丁基鋰(4.4 mL, 0.0109 mol)且在-78°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘。向反應混合物中添加 N,N-二甲基甲醯胺(1.27 mL, 0.0164 mol)且使反應混合物升溫至 0°C。反應物質用 10% 氯化銨水溶液(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且蒸發以提供粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-120 砂膠，10-40%乙酸乙酯)純化以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.8 g, 31%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.24 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 4.8 Hz, 8H); LC-MS (ESI): 計算質量：278.06, 觀測質量[M+H]<sup>+</sup>: 279.0 (RT = 0.66 分鐘)。

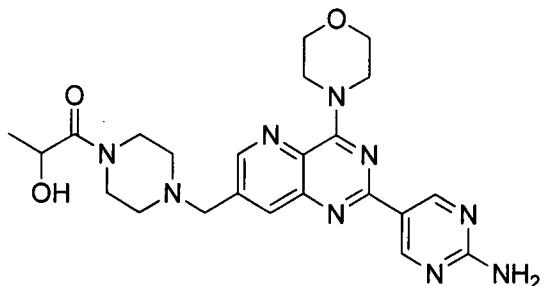
### 步驟 2：1-(4-((2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羥基丙-1-酮



**【0203】** 在 50 mL 圓底燒瓶中添加 2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛(0.3 g, 0.0010 mol)及 1,2-二氯乙烷(20 mL)。向反應燒瓶中添加 2-羥基-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮(0.204 g, 0.0013 mol)及原甲酸三甲酯(0.228 g,

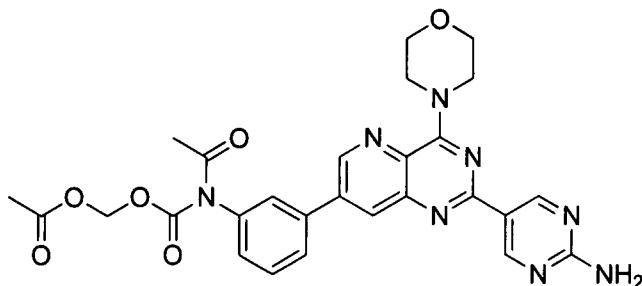
0.0030 mol)且在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。向反應混合物中添加三乙醯基硼氫化鈉(0.683 g, 0.0020 mol)且在室溫下攪拌 3 小時。反應混合物用 DCM 稀釋，用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物藉由管柱層析(60-12 砂膠，含 5% 甲醇之氯仿)純化以提供標題化合物(0.15 g, 33%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.62 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.72 (br s, 4H), 3.84 (t,  $J = 9.0$  Hz, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.41 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.23 (s, 4H), 2.46 (d,  $J = 3.0$  Hz, 4H), 1.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量 : 420.1, 觀測質量  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 421.1 (RT = 0.24 分鐘)。

**步驟 3：1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羥基丙-1-酮**

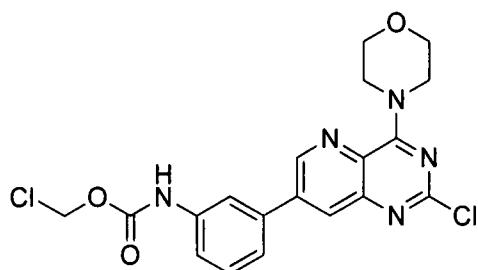


**【0204】** 向 25 mL 圓底燒瓶中添加 1-(4-((2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羥基丙-1-酮(0.1 g, 0.0002 mol)、2-胺基嘧啶-5-硼酸(0.085 g, 0.0003 mol)、碳酸鉍(0.149 g, 0.0004 mol)、DMF(10 mL) 及水(3 mL)。反應混合物用  $\text{N}_2$  脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.008 g, 0.00001 mol)且用  $\text{N}_2$  脫氣 5-10 分鐘。在 95°C 下攪拌反應混合物 2 小時。反應物質用水稀釋且用乙酸乙酯( $3 \times 25$  mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗產物。粗產物依次藉由管柱層析(60-120 砂膠，含 8% 甲醇之氯仿)及製備型 HPLC(含 0.1% TFA 之水及乙腈)純化以提供標題化合物(0.007 g, 6%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.18 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.72 (br s, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.93-3.82 (m, 10H), 3.00 (br s, 4H), 1.33 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量 : 479.24, 觀測質量  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 480.2 (RT = 0.22 分鐘)。

**實例 121：乙酸((乙醯基(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺甲醯基)氨基)甲酯(流程 VI)(實例 3 之前藥)**

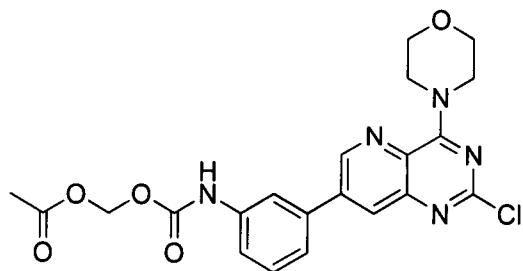


**步驟 1：(3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺甲酸氯甲酯**



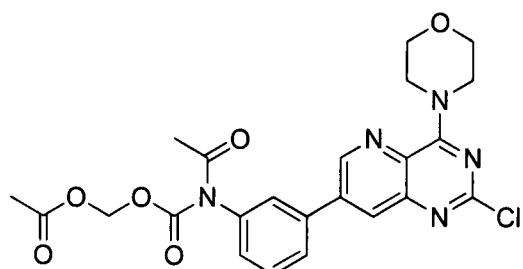
**【0205】** 向 100 mL 圓底燒瓶中添加 3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯胺(1.0 g, 0.0029 mol)、1,8-雙(二甲基胺基)萘(0.626 g, 0.0029 mol)及氯仿(60 mL)。於冰浴中冷卻反應混合物。向同一燒瓶中添加氯甲酸氯甲酯(0.377 g, 0.0029 mol)且在室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物用氯仿稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供呈黃色固體狀之標題化合物(1.25 g, 98.4%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.41 (br s, 1H), 9.07 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.98-3.98 (br s, 4H), 3.81 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 4H)。LC-MS (ESI): 計算質量：433.07; 觀測質量 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ : 433.8 (RT: 1.63 分鐘)。

**步驟 2：乙酸(((3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺甲醯基)氨基)甲酯**



**【0206】** 向 100 mL 圓底燒瓶中添加(3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺基甲酸氯甲酯(1.2 g, 0.0028 mol)及乙酸(20 mL)。向反應混合物中添加乙酸汞(0.968 g, 0.0031 mol)且在室溫下攪拌混合物 4 小時。反應混合物用氯仿稀釋且用水洗滌。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供呈黃色固體狀之標題化合物(1.1 g, 87%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  10.25 (br s, 1H), 9.05 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 5.77 (s, 2H), 4.64-3.98 (br s, 4H), 3.81 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 4H), 2.10 (s, 3H)。LC-MS (ESI): 計算質量：457.12; 觀測質量 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ : 457.9 (RT: 1.57 分鐘)。

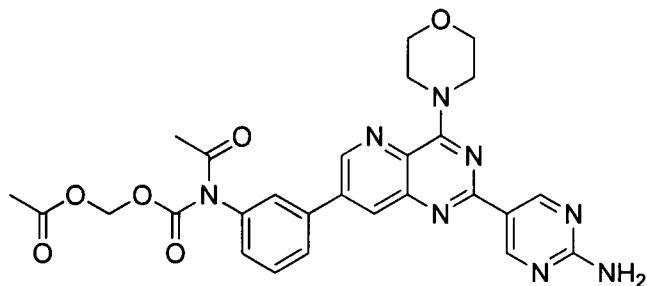
### 步驟 3：乙酸((乙醯基(3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-胺甲醯基)氧基)甲酯



**【0207】** 向 100 mL 圓底燒瓶中添加乙酸(((3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲酯(1.0 g, 0.0022 mol)、三乙胺(0.6 mL, 0.0044 mol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.0054 g, 0.000044 mol)及 DCM(25 mL)。向同一燒瓶中添加乙酸酐(2.67 g, 0.0264 mol)。在室溫下繼續反應 18 小時。接著添加額外乙酸酐(1.63 g, 0.0161 mol)至反應混合物中。在室溫下再繼續反應 24 小時。反應混合物用 DCM 稀釋。有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供標題化合物(0.97 g, 83%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  9.14 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 2.0 Hz,

1H), 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J' = 7.6$  Hz,  $J'' = 0.8$  Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.65-3.97 (br s, 4H), 3.80 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。LC-MS (ESI): 計算質量：499.13; 觀測質量  $[M+H]^+$ : 499.8 (RT: 1.52 分鐘)。

**步驟 4: 乙酸((乙醯基(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺甲醯基)氨基)甲酯**



**【0208】** 向 50 mL 密封管中添加乙酸((乙醯基(3-(2-氯-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺甲醯基)氨基)甲酯(0.96 g, 0.0019 mol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼噠-2-基)嘧啶-2-胺(0.852 g, 0.0038 mol)、磷酸三鉀(0.81 g, 0.0038 mol)、1,4-二噁烷(45 mL)及水(4 mL)。反應混合物用  $N_2$  脫氣 5-10 分鐘。向同一反應混合物中添加  $Pd(PPh_3)_4$ (0.11 g, 0.000096 mol) 且混合物用  $N_2$  脫氣 5-10 分鐘。在 82°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘。蒸發揮發性組分以提供殘餘物。將殘餘物溶解於氯仿中。氯仿層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發以提供粗固體。粗固體藉由急驟管柱層析(含 0-2% 甲醇之氯仿)純化以提供固體。固體用甲醇洗滌以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.4 g, 40%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.18 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 (br s, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.52 (br s, 4H), 3.84 (t,  $J = 4.0$  Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。LC-MS (ESI): 計算質量：558.20; 觀測質量  $[M+H]^+$ : 558.8 (RT: 0.40 分鐘)。

**實例 1 至 122**

**【0209】** 表 1 中所列之其他化合物係使用對於實例 1 至 11 所述及流程 I 至 VI 中之方法以類似方式製備。在一些情況下，化合物經分離且表徵為三氟乙酸鹽或鹽酸鹽。實例 1 至 122 之 LC-MS 表徵資料表列於表 2 中。

其他本發明化合物係以與對於實例 1 至 122 所述及流程 I 至 VI 中之方法類似之方式製備。

表 1

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                               | 合成<br>方法 |
|----------|----|--------------------------------------------------------------------|----------|
| 1        |    | 5-(7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺                         | I        |
| 2        |    | 5-(6-氟-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺                     | I        |
| 3        |    | N-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)喹唑啉-4-基)嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基乙醯胺             | II       |
| 4        |    | 4-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-環丙基苯甲醯胺             | III      |
| 5        |    | (5-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 | III      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                                     | 合成<br>方法 |
|----------|----|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 6        |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基喹唑啉-7-<br>基)苯基)-2-羥基<br>-2-甲基丙醯胺                       | IVa      |
| 7        |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)環丙烷甲醯<br>胺                 | IVa      |
| 8        |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-4-氟苯磺<br>醯胺               | IVb      |
| 9        |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-2-(4-羥基<br>哌啶-1-基)乙醯<br>胺 | IVc      |
| 10       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)嗎啉-4-甲<br>醯胺               | IVd      |
| 11       |    | 1-(4-((2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-(N-<br>嗎啉基)吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>甲基)哌啶-1-                 | V        |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                            | 合成<br>方法 |
|----------|----|-------------------------------------------------|----------|
|          |    | (基)-2-羥基丙-1-酮                                   |          |
| 12       |    | 5-(4-(N-嗎啉基)-7-(噁啶-5-基)哩唑啉-2-基)嘧啶-2-胺           | I        |
| 13       |    | N-(3-(2-(2-氨基乙酰胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)哩唑啉-7-基)乙醯胺      | I        |
| 14       |    | 5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(N-嗎啉基)哩唑啉-2-基)嘧啶-2-胺   | I        |
| 15       |    | 1-(3-(2-(2-氨基乙酰胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)哩唑啉-7-基)苯基-3-甲基脲 | I        |
| 16       |    | N-(3-(2-(2-氨基乙酰胺基)苯基)-4-(N-嗎啉基)哩唑啉-7-基)苯基甲烷磺醯胺  | I        |
| 17       |    | 5-(4-(N-嗎啉基)-7-(噻吩-3-基)哩唑啉-2-基)嘧啶-2-胺           | I        |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                   | 合成<br>方法 |
|----------|----|--------------------------------------------------------|----------|
| 18       |    | 5-(7-(5-(甲基磺醯基)戊基)-4-(N-嗎啉基)唑唑啉-2-基)嘧啶-2-胺             | I        |
| 19       |    | 5-(7-(2-氟吡啶-3-基)-4-(N-嗎啉基)唑唑啉-2-基)嘧啶-2-胺               | I        |
| 20       |    | 5-(7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺    | II       |
| 21       |    | N-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲烷磺醯胺    | II       |
| 22       |    | 5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺 | II       |
| 23       |    | 5-(4-(N-嗎啉基)-7-(嘧啶-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺         | II       |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                     | 合成<br>方法 |
|----------|----|----------------------------------------------------------|----------|
| 24       |    | 5-(7-(2-氟吡啶-3-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺        | II       |
| 25       |    | 5-(7-(呋喃-2-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺           | II       |
| 26       |    | 5-(7-(5-甲基呋喃-2-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺       | II       |
| 27       |    | N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-N-甲基乙醯胺   | II       |
| 28       |    | 1-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-甲基脲 | II       |
| 29       |    | 1-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-甲基脲 | II       |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                                 | 合成<br>方法 |
|----------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 30       |    | N-(5-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>吡啶-3-基)乙醯<br>胺            | II       |
| 31       |    | N-(5-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>吡啶-3-基)環丙<br>烷甲醯胺         | II       |
| 32       |    | N-(4-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-<br>基)-3-氟苯基)環<br>丙烷甲醯胺         | II       |
| 33       |    | 4-(2-(2-胺基嘧啶<br>-5-基)-4-(N-嗎啉<br>基)吡啶并[3,2-d]<br>嘧啶-7-基)-N-甲<br>基苯甲醯胺                | III      |
| 34       |    | 5-(2-(2-胺基嘧啶<br>-5-基)-4-(N-嗎啉<br>基)吡啶并[3,2-d]<br>嘧啶-7-基)-N-(吡<br>啶-3-基)呋喃-2-<br>甲醯胺  | III      |
| 35       |    | 1-(4-(3-(2-(2-胺<br>基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)<br>吡啶并[3,2-d]嘧<br>啶-7-基)苯甲醯<br>基)哌啶-1-基)乙<br>酮 | III      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                | 合成<br>方法 |
|----------|----|---------------------------------------------------------------------|----------|
| 36       |    | (3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)甲酮 | III      |
| 37       |    | 4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-(噻唑-2-基)苯甲醯胺         | III      |
| 38       |    | 4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺         | III      |
| 39       |    | (4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮      | III      |
| 40       |    | (3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮      | III      |
| 41       |    | 3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺            | III      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                          | 合成<br>方法 |
|----------|----|-------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 42       |    | N-(3-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)胺基)苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺                                      | IVa      |
| 43       |    | N-(3-(2-(2-(2-羥基乙基)胺基)苯基)-2-羥基丙醯胺                                             | IVa      |
| 44       |    | (S)-N-(3-(2-(2-(2-羥基乙基)胺基)苯基)-2-羥基丙醯胺                                         | IVa      |
| 45       |    | N-(3-(2-(2-(2-羥基乙基)胺基)苯基)-2-羥基丙醯胺并[3,2-d]imidazo[4,5-f]quinazolin-7-基)        | IVa      |
| 46       |    | N-(3-(2-(2-(二甲基胺基)乙基)胺基)苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺并[3,2-d]imidazo[4,5-f]quinazolin-7-基) | IVa      |
| 47       |    | (S)-N-(3-(2-(2-(2-羥基乙基)胺基)苯基)-2-羥基丙醯胺并[3,2-d]imidazo[4,5-f]quinazolin-7-基)    | IVa      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                            | 合成<br>方法 |
|----------|----|---------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 48       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-2-羥基-2-<br>甲基丙醯胺 | IVa      |
| 49       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-2-氰基-2-<br>甲基丙醯胺 | IVa      |
| 50       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-2-羥基乙<br>醯胺      | IVa      |
| 51       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-2-氟丙醯<br>胺       | IVa      |
| 52       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-<br>基)-2-氟苯基)乙<br>醯胺       | IVa      |
| 53       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-2-氰基乙<br>醯胺      | IVa      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                            | 合成<br>方法 |
|----------|----|---------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 54       |    | N-(4-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)乙醯胺               | IVa      |
| 55       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-<br>基)-4-氟苯基)乙<br>醯胺       | IVa      |
| 56       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-<br>基)-2-甲基苯基)<br>乙醯胺      | IVa      |
| 57       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)環戊烷甲醯<br>胺        | IVa      |
| 58       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)菸鹼醯胺              | IVa      |
| 59       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-5-甲基呋<br>喃-2-甲醯胺 | IVa      |

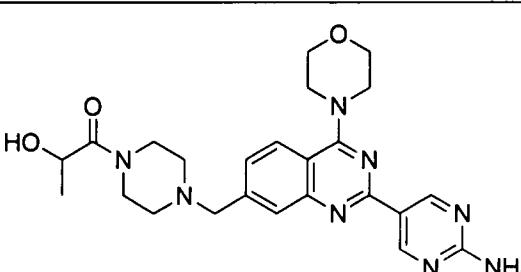
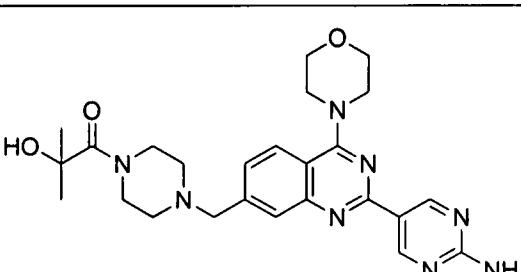
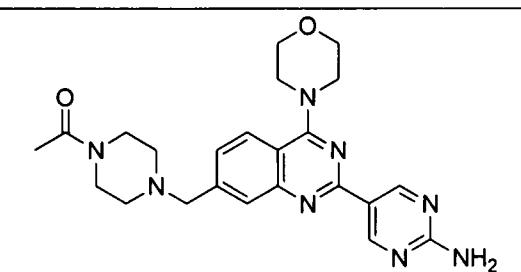
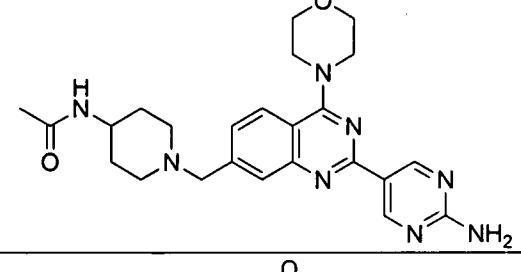
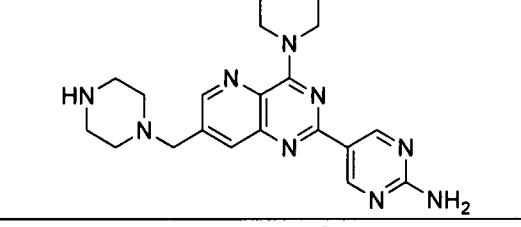
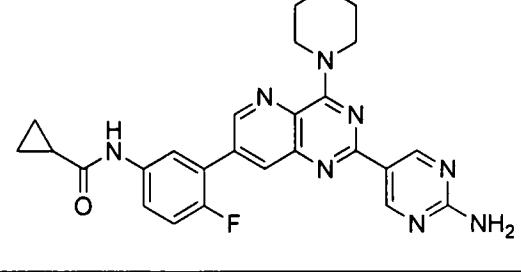
| 實例編號 | 結構 | 結構名稱                                                                             | 合成方法 |
|------|----|----------------------------------------------------------------------------------|------|
| 60   |    | N-(3-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)環己烷甲醯<br>胺         | IVa  |
| 61   |    | N-(3-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-1-氰基環<br>丙烷甲醯胺    | IVa  |
| 62   |    | N-(4-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)環丙烷甲醯<br>胺         | IVa  |
| 63   |    | N-(3-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)四氫-2H-哌<br>喃-4-甲醯胺 | IVa  |
| 64   |    | N-(3-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)吡嗪-2-甲<br>醯胺       | IVa  |
| 65   |    | N-(3-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)金剛烷-1-<br>甲醯胺      | IVa  |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                               | 合成<br>方法 |
|----------|----|------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 66       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-4-甲基戊<br>醯胺         | IVa      |
| 67       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)呋喃-2-甲<br>醯胺         | IVa      |
| 68       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-4-(三氟甲<br>基)菸鹼醯胺    | IVa      |
| 69       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-1,2,3-噁二<br>唑-4-甲醯胺 | IVa      |
| 70       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-4-羥基環<br>己烷甲醯胺      | IVa      |
| 71       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-<br>基)-4-氟苯基)菸<br>鹼醯胺         | IVa      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                                    | 合成<br>方法 |
|----------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 72       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-<br>基)-4-氟苯基)-5-<br>甲基呋喃-2-甲醯<br>胺 | IVa      |
| 73       |    | N-(4-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-5-甲基呋<br>喃-2-甲醯胺         | IVa      |
| 74       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-4-氟苯甲<br>醯胺              | IVa      |
| 75       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-3-甲基<br>-1H-吡唑-5-甲醯<br>胺 | IVa      |
| 76       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)環丁烷甲醯<br>胺                | IVa      |
| 77       |    | N-(4-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)菸鹼醯胺                      | IVa      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                                     | 合成<br>方法 |
|----------|----|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 78       |    | N-(4-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)環丁烷甲醯<br>胺                 | IVa      |
| 79       |    | N-(4-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)呋喃-2-甲<br>醯胺               | IVa      |
| 80       |    | N-(4-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-3-甲基<br>-1H-吡唑-5-甲醯<br>胺  | IVa      |
| 81       |    | N-(3-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)環丙烷磺醯<br>胺                 | IVb      |
| 82       |    | N-(4-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)環丙烷磺醯<br>胺                 | IVb      |
| 83       |    | N-(3-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-2-(4-甲基<br>哌嗪-1-基)乙醯<br>胺 | IVc      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                 | 合成<br>方法 |
|----------|----|----------------------------------------------------------------------|----------|
| 84       |    | N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-(N-嗎啉基)乙醯胺          | IVc      |
| 85       |    | N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-4-氟苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醯胺 | IVc      |
| 86       |    | N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氟苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醯胺 | IVc      |
| 87       |    | N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)苯基)-4-甲基哌嗪-1-甲醯胺                   | IVd      |
| 88       |    | N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)苯基)嗎啉-4-甲醯胺                        | IVd      |
| 89       |    | N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-甲基哌嗪-1-甲醯胺          | IVd      |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                  | 結構名稱                                                                          | 合成<br>方法 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 90       |    | 1-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮                      | V        |
| 91       |    | 1-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮                 | V        |
| 92       |   | 1-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酮                              | V        |
| 93       |  | N-(1-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺                          | V        |
| 94       |  | 5-(4-(N-嗎啉基)-7-(哌嗪-1-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺                             | V        |
| 95       |  | N-(3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-(4-氟苯基)丙-1-酰胺)氨基)丙基)imidazo[1,2-d]imidazole-2(3H)-one | II       |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                               | 合成<br>方法 |
|----------|----|------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 96       |    | N-(5-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>吡啶-3-基)甲烷<br>礦醯胺        | II       |
| 97       |    | 3-(2-(2-胺基嘧啶<br>-5-基)-4-(N-嗎啉<br>基)吡啶并[3,2-d]<br>嘧啶-7-基)-N-(3-<br>氟吡啶-4-基)苯<br>甲醯胺 | III      |
| 98       |    | 3-(2-(2-胺基嘧啶<br>-5-基)-4-(N-嗎啉<br>基)吡啶并[3,2-d]<br>嘧啶-7-基)-N-環<br>丙基苯甲醯胺             | III      |
| 99       |    | N-(3-(2-(2-胺基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-基)<br>苯基)-5-氟菸鹼<br>醯胺         | IVa      |
| 100      |    | 5-(7-(3-(4-甲基哌<br>啶-1-基)吡啶-3-<br>基)-4-(N-嗎啉基)<br>吡啶并[3,2-d]嘧<br>啶-2-基)嘧啶-2-<br>胺   | II       |
| 101      |    | 5-(7-(3-(4-甲基哌<br>啶-1-基)苯<br>基)-4-(N-嗎啉基)<br>吡啶并[3,2-d]嘧<br>啶-2-基)嘧啶-2-<br>胺       | II       |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                         | 合成<br>方法 |
|----------|----|------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 102      |    | 3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺             | III      |
| 103      |    | 3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-甲基苯甲醯胺                        | III      |
| 104      |    | N-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)丙醯胺                            | IVa      |
| 105      |    | N-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)異丁醯胺                           | IVa      |
| 106      |    | 5-(4-(N-嗎啉基)-7-(3-(哌啶-1-基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺                         | II       |
| 107      |    | 3-(4-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-3-側氨基丙腈 | IVa      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                        | 合成<br>方法 |
|----------|----|-----------------------------------------------------------------------------|----------|
| 108      |    | 1-(4-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮 | IVa      |
| 109      |    | 2-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)丙-2-醇                     | III      |
| 110      |    | (3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮              | III      |
| 111      |    | 6-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2H-苯并[b][1,4]噁噠-3(4H)-酮        | II       |
| 112      |    | 1-(4-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮    | IVa      |
| 113      |    | 2-(4-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-hydroxyethyl | II       |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                            | 合成<br>方法 |
|----------|----|---------------------------------------------------------------------------------|----------|
|          |    | 咁-1-基)乙醇                                                                        |          |
| 114      |    | N-(5-(2-(2-氨基-4-甲基-1H-吡唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙<br>醯胺        | II       |
| 115      |    | N-(3-(2-(2-氨基-4-甲基-1H-吡唑-7-基)-2-(4-氟苯基)苯基)-2-(4-氟苯基)環<br>丙烷甲醯胺                  | IVa      |
| 116      |    | (3-(2-(2-氨基-4-(4-羥基丁基)-1H-吡唑-7-基)-2-(4-羥基丁基)苯基)-2-(4-羥基<br>乙基)哌嗪-1-基)<br>甲酮     | III      |
| 117      |    | N-(5-(2-(2-氨基-4-甲基-1H-吡唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(4-甲基哌<br>嗪-1-基)苯基)環<br>丙烷甲醯胺 | II       |
| 118      |    | N-(3-(2-(2-氨基-4-甲基-1H-吡唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(4-甲基哌<br>嗪-1-基)苯基)棕櫚醯胺       | IVa      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                  | 合成<br>方法 |
|----------|----|-----------------------------------------------------------------------|----------|
| 119      |    | N-(5-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氟苯基)乙醯胺                 | II       |
| 120      |    | 乙酸 1-((乙醯基(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺甲醯基)氧基)乙酯  | VI       |
| 121      |    | 乙酸((乙醯基(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺甲醯基)氧基)甲酯     | VI       |
| 122      |    | 乙酸(((3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(環丙烷羰基)胺甲醯基)氧基)甲酯 | VI       |
| 123      |    | N-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2,4-二氟苯基)乙醯胺           | IVa      |

| 實例<br>編號 | 結構 | 結構名稱                                                                                  | 合成<br>方法 |
|----------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 124      |    | N-(3-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-<br>基)-4-氟苯基)-1-<br>氨基環丙烷甲醯<br>胺 | IVa      |
| 125      |    | N-(3-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-<br>基)-2-氟苯基)-1-<br>氨基環丙烷甲醯<br>胺 | IVa      |
| 126      |    | N-(5-(2-(2-氨基<br>嘧啶-5-基)-4-嗎<br>啉基吡啶并<br>[3,2-d]嘧啶-7-<br>基)-2-氟苯基)環<br>丙烷甲醯胺          | IVa      |

### 實例 123：生物分析

(i) PI3 激酶時間解析螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析

【0210】 根據製造商說明書使用 PI3K 分析套組(Millipore, USA；目錄號 33-016)在均質 TR-FRET 分析中測定本發明化合物抑制 PI3K 活性之能力。PI3 激酶(同功異型物  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  及  $\delta$ )在 ATP 及  $Mg^{2+}$  存在下催化磷脂醯肌醇 PIP2 磷酸化成 PIP3。藉由置換來自由鈉標記抗 GST 單株抗體、有 GST 標籤之 PH 域、生物素化 PIP3 及抗生蛋白鏈菌素-APC 組成之能量轉移複合物之生物素-PIP3 來偵測 PIP3 產物。複合物中之鈉之激發導致能量轉移至 APC 且產生 665 nm 下之螢光發射。PIP3 產物置換來自複合物之生物素-PIP3，從而導致能量轉移損失及因此信號降低。

【0211】 為測試化合物抑制 PI3K $\alpha$ (野生型)之活性之能力，將示範性式(I)化合物溶解於 DMSO 中且直接以 0.5  $\mu$ L 體積分配入 384 孔盤中。添加 14.5  $\mu$ L 含 P110/P85 $\alpha$ /PIP2 混合物之含有  $MgCl_2$ (40 mM)及 DTT(5 mM)之緩

衝液(自 Millipore 套組獲得)至化合物孔中且在室溫下培育 60 分鐘。P110/P85 $\alpha$  表現於 SF9 昆蟲細胞中且用鎳管柱提取法純化。5 ng 野生型 P110/P85 $\alpha$  用於分析中。藉由添加 ATP 來起始激酶反應。PIP2 與 ATP 兩者之分析濃度均為 10  $\mu$ M。在室溫下培育反應混合物 30 分鐘且藉由添加終止混合物及偵測混合物加以終止。在 340 nm 下激發後於 Victor<sup>TM</sup> V5 螢光計 (Perkin Elmer, USA) 中在 615 及 665 nm 下量測螢光。相對於化合物濃度繪製與激酶活性成比例之 665 nm 下與 615 nm 下的螢光發射比率以產生劑量-反應曲線且使用 GraphPad Prism<sup>®</sup> 5 軟體確定 IC<sub>50</sub> 值。

如藉由此分析所測定，觀測到式(I)化合物抑制 PI3K $\alpha$  活性。參見表 2。

**【0212】** 以與以上對於 PI3K $\alpha$  所述之分析方案類似之方式，藉由用適當 p110/p85 同功異型物替代 p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$  來分析 PI3 激酶同功異型物  $\beta$ 、 $\gamma$  及  $\delta$  之活性。如藉由此等分析所測定，式(I)化合物導致 PI3 激酶同功異型物  $\beta$ 、 $\gamma$  及  $\delta$  受抑制。舉例而言，實例 3 及 21 之化合物各自導致 PI3 激酶同功異型物  $\beta$  受抑制的 IC<sub>50</sub> 值皆 < 500 nM。實例 3、7、21、47、48 及 49 之化合物各自導致 PI3 激酶同功異型物  $\gamma$  受抑制的 IC<sub>50</sub> 值皆 < 500 nM。實例 3、7、47、48 及 49 之化合物導致 PI3 激酶同功異型物  $\delta$  受抑制的 IC<sub>50</sub> 值 < 1  $\mu$ M。

**【0213】** 以與以上對於 PI3K $\alpha$ (野生型)所述之分析方案類似的方式分析 PI3K $\alpha$  突變 H1047R 及 E545K 之活性。式(I)化合物導致 PI3K $\alpha$  突變 H1047R(與乳癌及胃癌相關之突變)及 E545K(與結腸直腸腫瘤、膠質母細胞瘤、胃癌、乳癌及肺癌相關之突變)受抑制。舉例而言，實例 3、7、21、47、48 及 49 之化合物之各者導致 PI3K $\alpha$  突變 H1047R 及 E545K 之各者受抑制的 IC<sub>50</sub> 值皆 < 50 nM。

#### (ii)mTOR 激酶 TR-FRET 分析

**【0214】** 使用 Lance<sup>®</sup> ULight-p70 S6K(Thr 389)肽(自 Perkin-Elmer 獲得)在均質 TR-FRET 分析中測定化合物對 mTOR 激酶之抑制。ULight<sup>TM</sup>標記之合成肽含有在人類 p70 S6K 之 Thr389 周圍之胺基酸殘基。ULight-p70 S6K 肽在 Thr389 處藉由 mTOR 磷酸化。磷酸化基元：LGFT<sub>TYVAP</sub> 作為受質。

【0215】 於 100% DMSO 中，繼之以緩衝液稀釋來進行化合物稀釋。反應緩衝液為 HEPES(50 mM pH 7.5)、EGTA(1 mM)、MnCl<sub>2</sub>(3 mM)。將各種濃度之測試化合物與 mTOR(Millipore, USA；5 ng)一起預培育 60 分鐘，且接著連同 ATP(20 μM)一起添加 Lance® ULight-p70 S6K(Thr 389)肽(50 nM)。在室溫下培育反應混合物 60 分鐘之後，藉由添加 EDTA(10 mM)，隨後添加偵測混合物，亦即 1 nM Eu 標記抗磷酸受質抗體(Perkin Elmer, USA)來終止激酶反應。在 340 nm 下激發後量測 615 nm 及 665 nm 下之螢光發射。隨後在 GraphPad Prism® 5 軟體中使用 S 形劑量-反應曲線(可變斜率)確定 IC<sub>50</sub> 值。

【0216】 如藉由此分析所測定，式(I)化合物導致 mTOR 激酶活性受抑制。參見表 2。

### (iii) 細胞內西方分析

【0217】 將由人類前列腺癌細胞株 PC3(美國菌種中心(American Type Culture Collection, ATCC), Manassas, VA 20108 USA)獲得之細胞在 22,000 個細胞/孔之最佳密度下接種於含有漢姆氏 F12K 培養基(Ham's F12K medium)(90 μL)之 96 孔盤中且培育隔夜。於 100% DMSO 中，繼之以在培養基中稀釋來進行化合物稀釋。以連續稀釋度添加測試化合物至孔中且培育 2 小時。洗滌且用 4% 多聚甲醛固定細胞。在室溫下在黑暗中培育 1 小時之後，在室溫下進行阻斷 2 小時。將針對 pAkt(S473)(在絲胺酸 473 處經磷酸化之 Akt)、pAkt(T308)(在蘇氨酸 308 處經磷酸化之 Akt)及 pS6RP(S235/236)(在絲胺酸 235/236 處經磷酸化)之一級抗體(可自 Cell Signaling Technology® 購得，遵循其用於細胞內西方分析之方案)稀釋至所需濃度且添加至相應孔中，隨後在 4 °C 下培育隔夜。添加 Eu 標記兔(PE)(Perkin-Elmer USA 目錄號 AD0106)二級抗體且在室溫下培育 2 小時。接著添加 Delfia® 增強溶液(目錄號 1244-105, Perkin Elmer USA)至盤中，隨後以激發波長 340 nm 在 615 nm 下進行讀取，此後添加 0.5 μg/mL Hoechst® 33258 染料(目錄號 86140-5, Sigma)至盤中且以 355 nm 激發在 460 nm 下讀取螢光發射以評估校正因數。在 GraphPad Prism® v5 軟體中使用 S 形劑量-反應曲線擬合計算 IC<sub>50</sub> 值。如表 2 中所示，式(I)化合物抑制 PC3 細胞中之

Akt(S473)、Akt(T308)及 S6RP 之磷酸化。此等結果指示所測試化合物能夠抑制 PI3K/Akt 路徑依賴性前列腺贅瘤。

【0218】亦以與以上對於 PC3 細胞所述之方案類似的方式在具有 PTEN 無效突變之神經膠質瘤癌症細胞株(U87MG 純細胞)中對 pAkt(T308)及 pS6RP 進行細胞內西方分析以評估化合物抑制神經膠質瘤癌症細胞株中之 Akt 路徑之能力。實例 3 之化合物導致 U87MG 細胞中之 pAkt(T308)及 pS6RP 受抑制的 IC<sub>50</sub> 值 < 500 nM。亦以與以上對於 PC3 細胞所述之方案類似的方式在過度表現 HER 2 之具有 PI3K 突變(PIK3CA-K111N 突變)之乳癌細胞株(BT474 細胞)及具有 PI3K 突變(PIK3CA-H1047R 突變)之人類乳腺管乳房上皮細胞株(T47D 細胞)中對 pAkt(T308)、pAkt(S473)及 pS6RP 進行細胞內西方分析以評估化合物抑制兩種乳癌細胞株中之 Akt 路徑之能力。如藉由此等分析所測定，本發明化合物導致 U87MG、BT474 及 T47D 細胞株中之 pAkt(T308)、pAkt(S473)及 pS6RP 受抑制。

#### (iv) 針對細胞活力之 XTT 分析

【0219】使用來自 Sigma Aldrich 之商業套組(目錄號 X34251)且遵循其方案，採用處於對數生長期之 PC3 細胞且在 1000 個細胞/孔之最佳密度下接種於 96 孔盤上並培育 24 小時，隨後以連續稀釋度添加式(I)化合物。於 DMSO 中進行化合物稀釋。將細胞與式(I)化合物一起培育 96 小時且隨後添加 XTT 四唑鎧染料(Sigma, USA)並在 37°C 下培育。在顏色形成之後，於 Spectramax® Gemini 分光光度計中在 465 nm 下量測吸光度。在 GraphPad Prism® v5 軟體中使用 S 形劑量反應曲線擬合計算 EC<sub>50</sub> 值。如藉由此分析方案所測定之導致 PC3 細胞增殖受抑制的所測試式(I)化合物顯示於表 2 中。

【0220】亦以與上述方案類似之方式用 XTT 分析測定 U87MG、BT474 細胞及 T47D 細胞之細胞活力。如藉由此等分析所測定，化合物導致 U87MG、BT474 及 T47D 細胞增殖受抑制。舉例而言，實例 3 及 7 之化合物導致 U87MG、BT474 及 T47D 細胞增殖受抑制的 IC<sub>50</sub> 值 < 600 nM。

#### (v) 針對腫瘤學之活體內藥物動力學/藥力學(PK/PD)研究

【0221】使用漢姆氏 F12 K 培養基，在 37°C 下於 5% CO<sub>2</sub> 培育箱中培養 PC3 細胞。將 1 千萬(10<sup>7</sup>)個細胞皮下注射至無胸腺雄性小鼠(Harlan，年

齡：6-7 週，重量：約 20 g)之右側腹區域中。當腫瘤體積達到約 250 mm<sup>3</sup> 時將攜帶腫瘤之小鼠隨機分組且每個時間點使用 3 只小鼠。式(I)測試化合物通常於含 40% HPCD 之 1X PBS(pH 7.4)中或 10% 乙醇/40% Solutol/50% 50 mM 甲烷磺酸水溶液中調配且在 50 mg/kg 單次劑量(給藥體積-10 mL/kg)下經口給藥。在 0 小時(媒劑對照動物)、給藥後 1、4 及 24 小時收集血漿及腫瘤樣品。抽取(眶後)血液至含有 0.2% EDTA 之管中以收集血漿。自小鼠切除腫瘤且即刻冷凍於液氮中以供 PD 分析。使用 LC-MS 量測腫瘤及血漿藥物濃度以供 PK 分析。

【0222】 在含有液氮之研鉢(Belart)中粉碎速凍腫瘤樣品且將腫瘤粉末儲存在-80°C 下直至分析。預塗佈 ELISA 套組(Cell Signaling Technology；pAKT(T308)，CST#7135；pAKT(S473)，CST#7134 及 pS6RP，CST#7205)用於 PD 分析。轉移腫瘤粉末至 Eppendorf®管中且添加溶解緩衝液(1 mL)至粉末中。添加蛋白酶及磷酸酶抑制劑(SIGMA)及苯基甲烷磺醯氟(PMSF)至腫瘤粉末中且藉由渦旋加以混合，隨後進行音波處理(15 秒)。將樣品在冰浴上保持 30 分鐘。在 4°C 下在 10,000 rpm 下離心 20 分鐘之後分離上清液。將上清液再離心且將新鮮上清液等分至不同管中。使用 BCA 套組(Thermo Scientific)估計總蛋白質且將 50 µg 總蛋白質裝載至各孔中。根據製造商說明書進行 ELISA 分析。對 pAKT 之偵測係基於化學發光且對 pS6RP 之偵測係基於吸光度。亦藉由標準西方墨點分析來對抑制 pAKT (T308)、pAKT (S473)及 pS6RP 進行定性評估。

【0223】 如在口服單次劑量 30-50 mg/kg 之後 1、4 及 24 小時所量測，化合物導致 pAkt 及 pS6RP 受抑制。

【0224】 使用 U87MG 腫瘤細胞(具有 PTEN 無效突變之神經膠質瘤癌症細胞株)及相應攜帶腫瘤之異種移植小鼠以類似方式進行活體內藥物動力學/藥力學(PK/PD)研究，且本發明化合物經確定在此分析中具有活性。舉例而言，當在 50 mg/kg 下口服給藥時，實例 3 及 61 之化合物經確定會導致 pAKT(T308)、pAKT(S473)及 pS6RP 受抑制。

(vi)針對腫瘤學之活體內功效研究(腫瘤生長抑制)

【0225】 使用漢姆氏 F12 K 培養基，在 37°C 下於 5% CO<sub>2</sub> 培育箱中培養 PC3 細胞。將 500 萬( $5 \times 10^6$ )個細胞皮下植至無胸腺雄性小鼠(Harlan，年齡：6-7 週，重量：約 20 g)之右側腹中。當腫瘤體積達到約 100 mm<sup>3</sup> 時將攜帶腫瘤之小鼠隨機分組。每組使用 10 只小鼠。通常使用含 HPCD 之 PBS(pH 7.4)或在 10% 乙醇/40% Solutol/50% 50 mM 甲烷磺酸水溶液中調配式(I)化合物且經口給藥(給藥體積 10 mL/kg)。在對動物給藥之前即刻製備化合物之溶液。媒劑對照及參照化合物連同測試化合物一起包括在內。

【0226】 使用 Vernier® 測徑規隔天量測腫瘤尺寸。假定腫瘤為橢球體，使用下式計算腫瘤體積：

$$V = (D \times d^2)/2$$

其中： $V(\text{mm}^3)$  為腫瘤體積

$D$  為以 mm 計之最長直徑

$d$  為以 mm 計之最短直徑。

【0227】 藉由自指定觀測日之平均腫瘤體積減去治療首日(起始日)之平均腫瘤體積來計算各治療(T)組及對照(C)組之腫瘤體積變化( $\Delta$  體積)。此等值用於使用下式計算生長百分比(% T/C)：

$$\% T/C = (\Delta T/\Delta C) \times 100$$

其中  $\Delta T > 0$ ，或

$$\% T/C = (\Delta T/\Delta T_i) \times 100$$

其中  $\Delta T < 0$  且  $T_i$  為實驗開始時之平均腫瘤體積。

【0228】 腫瘤生長抑制百分比計算為[100-% T/C]。體重變化百分比計算為[(指定觀測日之體重-起始日之體重)/起始日之體重] X 100。在此活體內功效模型中，本發明化合物抑制腫瘤生長。舉例而言，如相對於媒劑對照組所量測，在以 50 mg/kg 每日一次口服給藥 14 天之後，實例 3 之化合物導致腫瘤生長受抑制超過 40%。

【0229】 亦以與以上對於 PC3 腫瘤細胞活體內功效研究所述之方案類似的方式，使用 U87MG 腫瘤細胞進行活體內功效研究。在活體內 U87MG 功效模型中，本發明化合物抑制腫瘤生長。舉例而言，相對於在給藥 12 至 14 天之後的媒劑對照組，實例 3、7、61、105 及 119 之化合物在每日一次

口服 50 mg/kg 下導致腫瘤生長受抑制超過 80%，且實例 120 之化合物在每日一次口服 50 mg/kg 下導致腫瘤生長受抑制超過 70%。應注意實例 120 之化合物為實例 3 之化合物之前藥。

(vii) 針對發炎之活體內功效研究

**【0230】** 藉由使用此項技術中已知之各種動物模型來測定本發明化合物減輕發炎之能力。一些實例如下：

(a) 發炎性關節炎。藉由遵循用於膠原蛋白誘發之關節炎(CIA)小鼠模型之程序來測定本發明化合物減輕發炎性關節炎之發炎之能力。參見例如 Camps 等人, Nature Med. 2005, 11, 936-943 中所述之程序，該文獻以引用的方式併入本文中。

(b) 肺纖維化。藉由遵循 Wei 等人, Biochem. Biophys. Res. Comm. 2010, 397, 311-317 及 Brent 等人, Toxicology 2000, 147, 1-13 中所述之程序來測定本發明化合物預防大鼠之博萊黴素誘發之肺纖維化的能力，該等文獻以引用的方式併入本文中。

(c) 心肌梗塞。藉由遵循 Siragusa 等人, Circ. Res. 2010, 106, 757-768 中所述之用於小鼠模型之程序來測定本發明化合物減輕心肌梗塞後發炎及/或改善心肌梗塞後癒合之能力，該文獻以引用的方式併入本文中。

(d) 腹膜炎。藉由遵循例如如 Camps 等人, Nature Med. 2005, 11, 936-943 中所述之用於 RANTES 誘發或疏基乙酸鹽誘發之腹膜炎小鼠模型的程序來測定本發明化合物減輕腹膜炎之發炎之能力，該文獻以引用的方式併入本文中。

表 2. 實例 1 至 94 之 LC-MS 及生物學資料

| 實例編號 | LC-MS<br>$m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | LC-MS<br>S 滯留時間<br>(分鐘) | PI3K<br>α | mTOR | pAkt<br>-T308 | pAkt<br>-S473 | pS6R<br>P | XTT |
|------|--------------------------------------|-------------------------|-----------|------|---------------|---------------|-----------|-----|
| 1    | 463.1                                | 0.23                    | B         | B    | F             | E             | E         | F   |
| 2    | 481.1                                | 0.30                    | A         | B    |               |               | F         | F   |
| 3    | 443.1                                | 0.18                    | A         | A    | E             | E             | E         | E   |
| 4    | 469.0                                | 0.19                    | A         | A    |               |               |           | D   |
| 5    | 502.0                                | 0.08                    | A         | B    | E             |               |           |     |

| 實例<br>編號 | LC-MS<br>$m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | LC-M<br>S 滯留<br>時間<br>(分鐘) | PI3K<br>α | mTO<br>R | pAkt<br>-T30<br>8 | pAkt<br>-S473 | pS6R<br>P | XTT |
|----------|--------------------------------------|----------------------------|-----------|----------|-------------------|---------------|-----------|-----|
| 6        | 486.2                                | 0.11                       | B         | B        |                   |               |           |     |
| 7        | 469.1                                | 0.35                       | A         | A        | E                 | D             | E         | E   |
| 8        | 558.9                                | 1.19                       | A         | A        | E                 |               |           | F   |
| 9        | 542.3                                | 0.10                       | A         | A        | D                 |               |           | E   |
| 10       | 514.2                                | 0.19                       | A         | A        |                   |               |           | F   |
| 11       | 480.2                                | 0.22                       | C         | C        |                   |               |           |     |
| 12       | 387.1                                | 0.22                       | C         | C        |                   |               |           |     |
| 13       | 442.0                                | 0.23                       | C         | B        |                   |               |           | F   |
| 14       | 389.1                                | 0.22                       | C         | C        |                   |               |           | F   |
| 15       | 457.2                                | 0.23                       | C         | A        |                   |               |           | F   |
| 16       | 478.0                                | 0.23                       | B         | A        |                   |               |           | F   |
| 17       | 391.0                                | 0.23                       |           | B        |                   |               |           |     |
| 18       | 463.9                                | 0.21                       | C         | C        |                   |               |           |     |
| 19       | 404.2                                | 0.65                       | G         | G        |                   |               |           |     |
| 20       | 464.1                                | 0.26                       | A         | A        |                   |               | E         | E   |
| 21       | 479.4                                | 0.26                       | A         | A        | E                 | E             |           | D   |
| 22       | 389.9                                | 0.12                       | A         | A        | E                 | F             | E         | D   |
| 23       | 387.9                                | 0.11                       | A         | B        |                   | E             | F         | G   |
| 24       | 404.8                                | 0.25                       | A         | B        | E                 | F             | E         | E   |
| 25       | 376.0                                | 0.16                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 26       | 390.1                                | 0.17                       | A         | B        |                   |               |           | F   |
| 27       | 457.1                                | 0.21                       | B         | B        |                   |               |           |     |
| 28       | 458.1                                | 0.14                       | A         | B        |                   |               |           | F   |
| 29       | 458.1                                | 0.14                       | A         | A        | E                 |               |           | E   |
| 30       | 443.9                                | 0.11                       | A         | C        |                   |               |           |     |
| 31       | 470.1                                | 0.17                       | A         | A        | E                 |               |           | D   |
| 32       | 487.1                                | 0.58                       | A         | B        |                   |               |           |     |
| 33       | 442.9                                | 0.14                       | A         | A        | E                 |               |           | E   |
| 34       | 495.9                                | 0.12                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 35       | 540.1                                | 0.12                       | A         | B        |                   |               |           | F   |
| 36       | 575.9                                | 0.21                       | A         |          |                   |               |           |     |
| 37       | 512.1                                | 0.51                       |           |          |                   |               |           |     |
| 38       | 506.0                                | 0.15                       | A         | B        |                   |               |           | G   |
| 39       | 513.2                                | 0.13                       |           |          |                   |               |           | F   |
| 40       | 513.1                                | 0.11                       |           |          |                   |               |           | E   |
| 41       | 457.2                                | 0.18                       | A         | B        |                   |               |           |     |
| 42       | 485.2                                | 0.56                       | C         | B        |                   |               |           |     |
| 43       | 472.1                                | 0.11                       | C         | A        |                   |               |           |     |
| 44       | 472.1                                | 0.12                       | B         | C        |                   |               |           |     |

| 實例<br>編號 | LC-MS<br>$m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | LC-M<br>S 滯留<br>時間<br>(分鐘) | PI3K<br>α | mTO<br>R | pAkt<br>-T30<br>8 | pAkt<br>-S473 | pS6R<br>P | XTT |
|----------|--------------------------------------|----------------------------|-----------|----------|-------------------|---------------|-----------|-----|
| 45       | 473.1                                | 0.12                       | A         | A        | F                 |               | E         | D   |
| 46       | 486.1                                | 0.10                       | A         | A        |                   |               | F         | E   |
| 47       | 473.2                                | 0.68                       | A         | A        | D                 |               |           | E   |
| 48       | 487.1                                | 0.70                       | A         | A        | E                 |               |           | E   |
| 49       | 496.2                                | 0.46                       | A         | A        | E                 | D             | D         | D   |
| 50       | 459.0                                | 0.14                       | A         | A        | F                 |               |           | E   |
| 51       | 475.2                                | 0.33                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 52       | 461.1                                | 0.19                       | A         | A        | D                 | D             | D         | D   |
| 53       | 468.1                                | 0.20                       | A         | A        | E                 |               |           | E   |
| 54       | 443.1                                | 0.15                       | A         | A        | D                 |               |           | E   |
| 55       | 461.0                                | 0.22                       | A         | B        |                   |               |           | E   |
| 56       | 457.1                                | 0.14                       | A         | B        | E                 |               |           | E   |
| 57       | 497.2                                | 0.80                       | A         | A        | E                 |               |           | F   |
| 58       | 506.1                                | 0.19                       | A         | A        | D                 |               |           | E   |
| 59       | 509.0                                | 0.61                       | A         | A        | E                 | D             | D         | E   |
| 60       | 511.1                                | 1.21                       | A         | B        |                   |               |           | F   |
| 61       | 494.1                                | 0.40                       | A         | A        | D                 | E             | D         | E   |
| 62       | 469.0                                | 0.27                       | A         | B        |                   |               |           |     |
| 63       | 513.0                                | 0.23                       | A         | A        |                   |               |           |     |
| 64       | 506.9                                | 0.34                       | A         |          | E                 |               |           |     |
| 65       | 563.2                                | 1.58                       | A         | C        |                   |               |           | F   |
| 66       | 499.1                                | 1.25                       | A         | A        | F                 |               |           | E   |
| 67       | 495.0                                | 0.39                       | A         | A        | E                 |               |           | E   |
| 68       | 574.0                                | 0.63                       | A         | A        | D                 |               |           | E   |
| 69       | 513.1                                | 0.39                       | A         |          |                   |               |           |     |
| 70       | 527.2                                | 0.21                       | A         | A        | E                 |               |           | E   |
| 71       | 523.9                                | 0.29                       | A         | A        |                   |               |           |     |
| 72       | 527.0                                | 1.00                       | A         |          |                   |               |           |     |
| 73       | 509.2                                | 0.67                       | A         |          |                   |               |           |     |
| 74       | 523.2                                | 1.27                       | A         |          |                   |               |           |     |
| 75       | 509.2                                | 0.30                       | A         | A        |                   |               |           |     |
| 76       | 483.0                                | 0.50                       | A         | A        | D                 |               |           | E   |
| 77       | 506.1                                | 0.20                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 78       | 483.2                                | 0.46                       | A         |          |                   |               |           |     |
| 79       | 495.0                                | 0.34                       | A         |          |                   |               |           |     |
| 80       | 509.0                                | 0.16                       |           |          |                   |               |           | G   |
| 81       | 505.0                                | 0.33                       | A         | A        | D                 |               |           | E   |
| 82       | 505.0                                | 0.14                       | A         | A        | D                 |               |           | E   |
| 83       | 541.2                                | 0.09                       | A         | B        |                   |               |           | E   |

| 實例<br>編號 | LC-MS<br>$m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | LC-M<br>S 滯留<br>時間<br>(分鐘) | PI3K<br>α | mTO<br>R | pAkt<br>-T30<br>8 | pAkt<br>-S473 | pS6R<br>P | XTT |
|----------|--------------------------------------|----------------------------|-----------|----------|-------------------|---------------|-----------|-----|
| 84       | 528.2                                | 0.10                       | A         | A        | E                 |               |           | E   |
| 85       | 559.2                                | 0.11                       | A         | A        | E                 |               |           | E   |
| 86       | 559.2                                | 0.10                       | A         | B        | F                 |               |           |     |
| 87       | 526.2                                | 0.09                       | A         | C        |                   |               |           |     |
| 88       | 513.4                                | 0.64                       | B         | B        |                   |               |           |     |
| 89       | 527.2                                | 0.09                       | A         | A        |                   |               |           | F   |
| 90       | 478.9                                | 0.10                       | C         | C        |                   |               |           |     |
| 91       | 493.6                                | 0.09                       | C         | C        |                   |               |           |     |
| 92       | 448.9                                | 0.09                       | C         | C        |                   |               |           |     |
| 93       | 463.5                                | 0.10                       | C         | C        |                   |               |           |     |
| 94       | 408.2                                | 0.21                       | B         | C        |                   |               |           |     |
| 95       | 487.0                                | 0.45                       | A         | B        |                   | D             | E         | E   |
| 96       | 480.1                                | 0.14                       | A         | A        |                   |               |           |     |
| 97       | 524.0                                | 0.17                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 98       | 469.3                                | 0.22                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 99       | 523.9                                | 0.38                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 100      | 485.2                                | 0.09                       | A         | B        |                   |               |           | F   |
| 101      | 484.2                                | 0.10                       | A         | B        |                   |               |           | E   |
| 102      | 500.0                                | 0.09                       | A         | B        |                   |               |           | E   |
| 103      | 443.0                                | 0.14                       | A         | B        | D                 |               |           | D   |
| 104      | 457.2                                | 0.25                       | A         | A        | D                 |               |           | E   |
| 105      | 471.2                                | 0.38                       | A         | A        | F                 |               |           | E   |
| 106      | 470.2                                | 0.10                       | A         | B        |                   |               |           | F   |
| 107      | 565.2                                | 1.05                       | A         |          |                   |               |           |     |
| 108      | 556.2                                | 0.33                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 109      | 444.2                                | 0.11                       | A         | B        | F                 |               |           | E   |
| 110      | 512.2                                | 0.09                       |           | B        |                   |               |           | E   |
| 111      | 457.0                                | 0.20                       | A         | B        |                   |               |           | E   |
| 112      | 554.9                                | 0.10                       | A         | A        |                   |               |           |     |
| 113      | 514.2                                | 0.11                       | A         | A        |                   |               |           | F   |
| 114      | 541.2                                | 0.09                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 115      | 487.0                                | 0.42                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 116      | 542.2                                | 0.10                       | A         | C        |                   |               |           | F   |
| 117      | 567.3                                | 0.10                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 118      | 485.0                                | 0.66                       | A         | A        |                   | F             | F         | F   |
| 119      | 461.1                                | 0.19                       | A         | A        | D                 | E             | D         | D   |
| 120      | 573.0                                | 0.61                       |           |          |                   |               |           |     |
| 121      | 558.9                                | 0.36                       |           |          |                   |               |           |     |
| 122      | 584.9                                | 0.80                       |           |          |                   |               |           |     |

| 實例編號 | LC-MS<br><i>m/z</i><br>[M+H] <sup>+</sup> | LC-M<br>S 滯留<br>時間<br>(分鐘) | PI3K<br>α | mTO<br>R | pAkt<br>-T30<br>8 | pAkt<br>-S473 | pS6R<br>P | XTT |
|------|-------------------------------------------|----------------------------|-----------|----------|-------------------|---------------|-----------|-----|
| 123  | 479.2                                     | 0.26                       | A         | B        |                   |               |           | E   |
| 124  | 512.1                                     | 0.61                       | A         | B        |                   |               |           | G   |
| 125  | 512.4                                     | 0.46                       | A         | A        |                   |               |           | E   |
| 126  | 487.3                                     | 0.36                       |           |          |                   |               |           |     |

活性(nM)：

A : IC<sub>50</sub> < 50 ; B : IC<sub>50</sub> = 50-200 ; C : IC<sub>50</sub> = 201-10,000 ; D : IC<sub>50</sub> < 100 ;  
E : IC<sub>50</sub> = 100-500 ; F : IC<sub>50</sub> = 501-5000 ; G : IC<sub>50</sub> > 1000 。

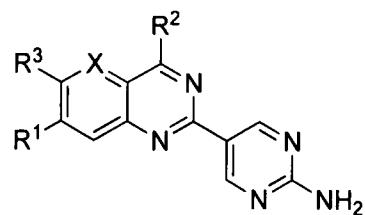
**【0231】** 本說明書及包括 2012 年 8 月 2 日申請之美國臨時專利申請案第 61/678,694 號之優先權申請案中引用的所有公開案皆以引用的方式併入本文中。儘管本發明已參照特定實施例加以描述，但應瞭解可在不脫離本發明之精神下進行修改。此等修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇。

#### 【符號說明】

無

# 申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



(I)

其中：

$R^1$  為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之烷基氨基、視情況經取代之二烷基氨基、視情況經取代之芳基氨基、視情況經取代之雜芳基氨基、視情況經取代之雜環氨基、視情況經取代之烷基羥基氨基、視情況經取代之烷基礦醯基氨基、視情況經取代之烷基硫基、視情況經取代之烷基礦醯基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環氧基、視情況經取代之烷基氨基羥基、視情況經取代之芳基氨基羥基、視情況經取代之雜芳基氨基羥基或視情況經取代之雜環氨基羥基；

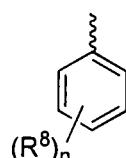
$R^2$  為視情況經取代之嗎啉或硫代嗎啉；

$R^3$  為 H、F、Cl、 $CH_3$  或  $CH_3O$ ；

X 為 CH 或 N；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^2$  為嗎啉。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其中  $R^1$  為具有以下結構之經取代之苯基：



其中：

n 為 1 至 5；

各 R<sup>8</sup> 係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、烷基、芳基、烷基礦醯基、烷基硫基、烷基羧基胺基、鹵化烷基羧基胺基、烷基礦醯基胺基、芳基礦醯基胺基、烷基胺基羧基、烷基胺基羧基胺基、烷基胺基烷基羧基胺基、羥基烷基羧基胺基、雜芳基羧基胺基、雜芳基烷基羧基胺基、雜芳基羧基、雜環羧基胺基、芳基羧基胺基、烷基礦醯基雜環羧基、雜環羧基、雜環胺基羧基、雜芳基烷基胺基、羥基烷基胺基、雜環烷基羧基胺基或氰基烷基羧基胺基。

4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其中 R<sup>1</sup> 為具有下式之雜芳基：



其中：

Z<sup>1</sup> 為 O、S 或 NR<sup>5</sup>；

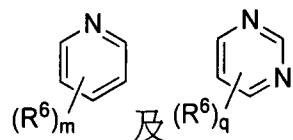
Z<sup>2</sup> 為 CR<sup>4</sup> 或 N；

R<sup>4</sup> 為 H、烷基、~~C(O)(視情況經取代之雜環)或~~C(O)NH(視情況經取代之雜芳基)；

R<sup>5</sup> 為不存在、H 或烷基；且

p 為 0 至 2。

5. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其中 R<sup>1</sup> 為選自由以下組成之群之雜芳基：



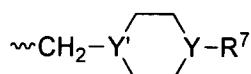
其中：

m 為 0 至 4；

q 為 0 至 3；

各 R<sup>6</sup> 係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、哌啶基、4-CH<sub>3</sub>-哌啶基、烷基礦醯基、胺基礦醯基烷基及烷基羧基胺基。

6. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其中  $R^1$  為視情況經取代之苯并[b]𫫇唑。
7. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其中  $R^1$  為視情況經取代之烷基。
8. 如申請專利範圍第 1 項、第 2 項或第 7 項之化合物，其中  $R^1$  為：

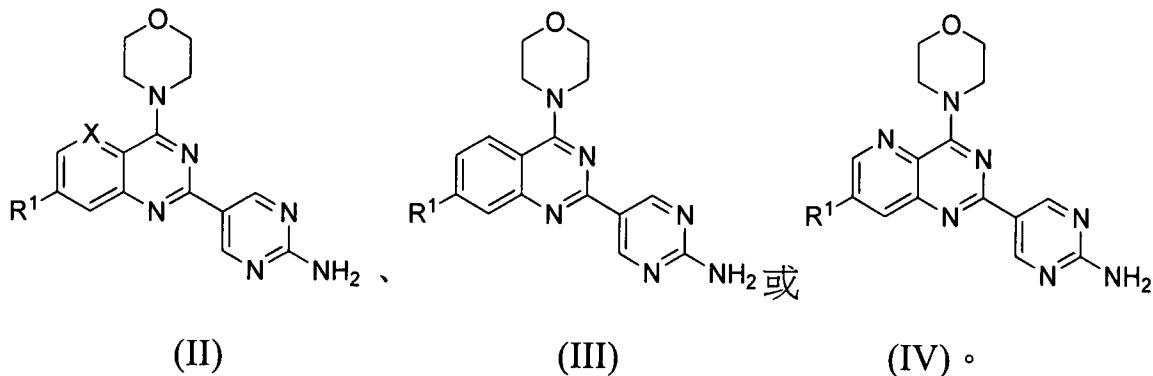


其中：

$\text{Y}$  及  $\text{Y}'$  為獨立地為  $\text{N}$  或  $\text{CH}$ ；且

$\text{R}^7$  為  $\text{H}$ 、 $\sim\text{C}(\text{O})(\text{羥基烷基})$ 、 $\sim\text{C}(\text{O})(\text{烷基})$  或  $\sim\text{NHC}(\text{O})(\text{烷基})$ 。

9. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物，其具有式(II)、(III)或(IV)：



10. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之化合物，其係選自由以下組成之群：

5-(7-(3-(甲基礦醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺；  
 5-(6-氟-7-(3-(甲基礦醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺；  
 N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)乙醯胺；  
 4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-環丙基苯甲醯胺；  
 (5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)呋喃-2-基)(4-甲基哌啶-1-基)甲酮；  
 N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)苯基)-2-羥基-2-甲基丙

醯胺：

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)環丙烷甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-氟苯磺醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-(4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)嗎啉-4-甲醯胺；

1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羥基丙-1-酮；

5-(4-(N-嗎啉基)-7-(嘧啶-5-基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)苯基)乙醯胺；

5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺；

1-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)苯基)-3-甲基脲；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)苯基)甲烷磺醯胺；

5-(4-(N-嗎啉基)-7-(噁吩-3-基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺；

5-(7-(5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺；

5-(7-(2-氟吡啶-3-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-2-基)嘧啶-2-胺；

5-(7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲烷磺醯胺；

5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺；

5-(4-(N-嗎啉基)-7-(嘧啶-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺；

5-(7-(2-氟吡啶-3-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺；

5-(7-(呋喃-2-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺

5-(7-(5-甲基呋喃-2-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-

201410657

胺：

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-N-甲基乙醯胺；

1-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-甲基脲；

1-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-甲基脲；

N-(5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)乙醯胺；

N-(5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)環丙烷甲醯胺；

N-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯基)環丙烷甲醯胺；

4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-甲基苯甲醯胺；

5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-(吡啶-3-基)呋喃-2-甲醯胺；

1-(4-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲醯基)哌啶-1-基)乙酮；

(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基)甲酮；

4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-(噻唑-2-基)苯甲醯胺；

4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺；

(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)苯基)-2-羥基丙醯胺；  
(S)-N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)苯基)-2-羥基丙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-羥基丙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺；

(S)-N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-羥基丙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-氟基-2-甲基丙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-羥基乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-氟丙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氟苯基)乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-氟基乙醯胺；

N-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-4-氟苯基)乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-甲基苯基)乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)環戊烷甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)菸鹼醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-5-甲基呋喃-2-甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)環己烷甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-1-氰基環丙烷甲醯胺；

N-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)環丙烷甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)金剛烷-1-甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-甲基戊醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)呋喃-2-甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(三氟甲基)菸鹼醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-1,2,3-噁二唑-4-甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-羥

基環己烷甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-4-氟苯基)菸鹼醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-4-氟苯基)-5-甲基呋喃-2-甲醯胺；

N-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-5-甲基呋喃-2-甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-氟苯甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)環丁烷甲醯胺；

N-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)菸鹼醯胺；

N-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)環丁烷甲醯胺；

N-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)呋喃-2-甲醯胺；

N-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)環丙烷磺醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-(N-嗎啉基)乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-4-氟苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺；  
N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氟苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺；  
N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺；  
N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)苯基)嗎啉-4-甲醯胺；  
N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲醯胺；  
1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羥基丙-1-酮；  
1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮；  
1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)喹唑啉-7-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮；  
N-(1-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基喹唑啉-7-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺；  
5-(4-(N-嗎啉基)-7-(哌啶-1-基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺；  
N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-4-氟苯基)環丙烷甲醯胺；  
N-(5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)甲烷磺醯胺；  
3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-(3-氟吡啶-4-基)苯甲醯胺；  
3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-環丙基苯甲醯胺；  
N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-5-氟菸鹼醯胺；  
5-(7-(5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-

基)嘧啶-2-胺；

5-(7-(3-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-4-(N-吗啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺；

3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-吗啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲酰胺；

3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-吗啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-甲基苯甲酰胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-吗啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)丙酰胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-吗啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)異丁酰胺；

5-(4-(N-吗啉基)-7-(3-(哌啶-1-基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺；

3-(4-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-吗啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-3-側氨基丙腈；

1-(4-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-吗啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)哌啶-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮；

2-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-吗啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)丙-2-醇；

(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-吗啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(4-甲基哌啶-1-基)甲酮；

6-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-吗啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2H-苯并[b][1,4]𫫇唑-3(4H)-酮；

1-(4-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-吗啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)哌啶-1-基)-2-(二甲基胺基)乙酮；

2-(4-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-吗啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)哌啶-1-基)乙醇；

N-(5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-吗啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)乙酰胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氟苯基)環丙烷甲醯胺；

(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基)甲酮；

N-(5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)環丙烷甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)棕櫚醯胺；

N-(5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氟苯基)乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2,4-二氟苯基)乙醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-4-氟苯基)-1-氟基環丙烷甲醯胺；

N-(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氟苯基)-1-氟基環丙烷甲醯胺；及

N-(5-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-嗎啉基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氟苯基)環丙烷甲醯胺。

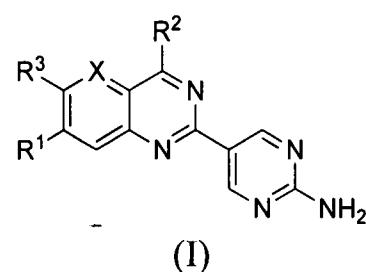
11. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之化合物，其為前藥。
12. 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物，其中該前藥為二酯。
13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中該二酯為  $\sim\sim C(O)(C_1 \text{ 至 } C_6 \text{ 烷基})OC(O)(C_1 \text{ 至 } C_1 \text{ 烷基})$ 。
14. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之化合物，其係選自由以下組成之群：

乙酸 1-((乙醯基(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺甲醯基)氨基)乙酯；

乙酸((乙醯基(3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)胺甲醯基)氨基)甲酯；及

乙酸(((3-(2-(2-胺基嘧啶-5-基)-4-(N-嗎啉基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)(環丙烷羰基)胺甲醯基)氨基)甲酯。

15. 一種共調控 PI3K 及 mTOR 之方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物。
16. 一種治療可藉由抑制 PI3K/AKT/路徑加以治療之病狀之方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物。
17. 一種治療特徵在於由 PI3K/AKT/mTOR 路徑調控異常所致之細胞增殖異常之疾病的方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物。
18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該疾病為癌症。
19. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該病狀為發炎性病症。
20. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
21. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之式(I)化合物於製備藥劑之用途，該藥劑用於在患者中共調控 PI3K 及 mTOR。
22. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之式(I)化合物之用途，其係用於製備用於治療患者之可藉由抑制 PI3K/AKT/路徑加以治療之病狀的藥劑。
23. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之式(I)化合物於製備藥劑之用途，該藥劑用於治療患者之特徵在於由 PI3K/AKT/mTOR 路徑調控異常所致之細胞增殖異常之疾病。
24. 如申請專利範圍第 23 項之用途，其中該疾病為癌症。
25. 如申請專利範圍第 23 項之用途，其中該疾病為發炎性病症。
26. 一種用於共調控 PI3K 及 mTOR 之式(I)化合物，其中該式(I)化合物為：



其中：

$R^1$  為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之烷基胺基、視情況經取代之二烷基胺基、視情況經取代之芳基胺基、視情況經取代之雜芳基胺基、視情況經取代之雜環胺基、視情況經取代之烷基羧基胺基、視情況經取代之烷基礦醯基胺基、視情況經取代之烷基硫基、視情況經取代之烷基礦醯基、視情況經取代之烷基氧基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環氧基、視情況經取代之烷基胺基羧基、視情況經取代之芳基胺基羧基、視情況經取代之雜芳基胺基羧基或視情況經取代之雜環胺基羧基；

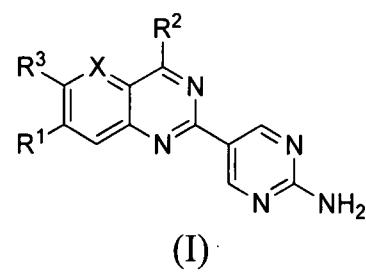
$R^2$  為視情況經取代之嗎啉或硫代嗎啉；

$R^3$  為 H、F、Cl、 $CH_3$  或  $CH_3O$ ；

X 為 CH 或 N；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

27. 一種用於治療可藉由抑制 PI3K/AKT/路徑加以治療之病狀之式(I)化合物，其中該式(I)化合物為：



其中：

$R^1$  為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之烷基胺基、視情況經取代之二烷基胺基、視情況經取代之芳基胺基、視情況經取代之雜芳基胺基、視情況經取代之雜環胺基、視情況經取代之烷基羧基胺基、視情況經取代之烷基礦醯基胺基、視情況經取代之烷基硫基、視情況經取代之烷基礦醯基、視情況經取代之烷基氧基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環氧基、視情況經取代之烷基胺基羧基、視情況經取代之芳基胺基羧基、視情況經取代之雜芳基胺基羧基或視情況經取代之雜環胺基羧基；

芳基氧基、視情況經取代之雜環氧基、視情況經取代之烷基胺基羰基、視情況經取代之芳基胺基羰基、視情況經取代之雜芳基胺基羰基或視情況經取代之雜環胺基羰基；

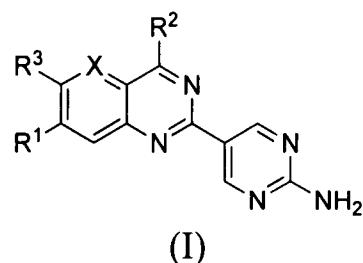
$R^2$  為視情況經取代之嗎啉或硫代嗎啉；

$R^3$  為 H、F、Cl、 $CH_3$  或  $CH_3O$ ；

X 為 CH 或 N；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

28. 一種用於治療特徵在於由 PI3K/AKT/mTOR 路徑調控異常所致之細胞增殖異常之疾病的式(I)化合物，其中該式(I)化合物為：



其中：

$R^1$  為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之烷基胺基、視情況經取代之二烷基胺基、視情況經取代之芳基胺基、視情況經取代之雜芳基胺基、視情況經取代之雜環胺基、視情況經取代之烷基羰基胺基、視情況經取代之烷基礦醯基胺基、視情況經取代之烷基硫基、視情況經取代之烷基礦醯基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環氧基、視情況經取代之烷基胺基羰基、視情況經取代之芳基胺基羰基、視情況經取代之雜芳基胺基羰基或視情況經取代之雜環胺基羰基；

$R^2$  為視情況經取代之嗎啉或硫代嗎啉；

$R^3$  為 H、F、Cl、 $CH_3$  或  $CH_3O$ ；

X 為 CH 或 N；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。