

102年2月8日 修正頁(本)
對錄

發明專利說明書

中文說明書替換頁(102年2月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：096114441

※申請日期：96.4.24.

※IPC 分類：C07D;A61K 31/519, A61P 35/00
495/04
491/04

一、發明名稱：(中文/英文)

作為 PI3K 抑制劑之嘧啶衍生物及相關製備方法、醫藥組合物、用途、套組及產物

PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR USE AS INHIBITORS OF PI3K
AND RELEVANT PREPARATION PROCESS, PHARMACEUTICAL
COMPOSITION, USE, KIT, AND PRODUCT

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
2. 美商建南德克公司
GENENTECH, INC.

代表人：(中文/英文)

1. 烏爾里克 海羅特
HEIROTH, ULRIKE
安東尼奧 納多利
NATOLI, ANTONIO
2. 提摩西 R 史瓦茲
SCHWARTZ, TIMOTHY R.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號
124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND
2. 美國加州舊金山市 DNA 路 1 號
1 DNA WAY, SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND
2. 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 13 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 喬治特 卡斯塔尼度
CASTANEDO, GEORGETTE
2. 理查 高德史密斯
GOLDSMITH, RICHARD
3. 珍尼特 崗茲納
GUNZNER, JANET
4. 提姆 賀佛朗
HEFFRON, TIM
5. 賽門 馬修
MATHIEU, SIMON
6. 艾倫 奧利維若
OLIVERO, ALAN
7. 丹尼爾 P 沙勒林
SUTHERLIN, DANIEL P.
8. 朱賓炎
ZHU, BING-YAN
9. 亞卓恩 佛克斯
FOLKES, ADRIAN
10. 史帝芬 雪特渥斯
SHUTTLEWORTH, STEPHEN
11. 伊瑞納 喬考瑞
CHUCKOWREE, IRINA
12. 莎莉 奧克森佛
OXENFORD, SALLY
13. 萬南奇
WAN, NAN CHI

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 加拿大 CANADA
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.
8. 美國 U.S.A.
9. 英國 U.K.
10. 英國 U.K.
11. 模里西斯島 MAURITIUS
12. 英國 U.K.
13. 英國 U.K.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006 年 04 月 26 日；60/795,048

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

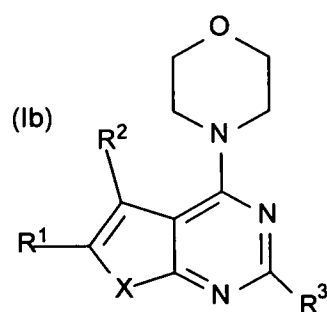
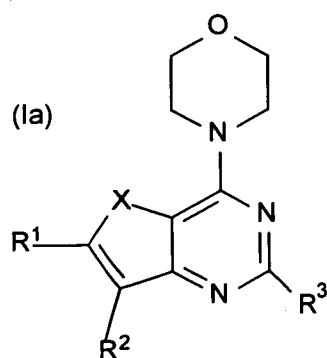
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

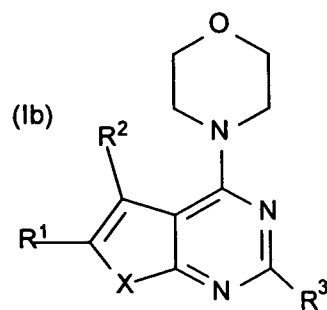
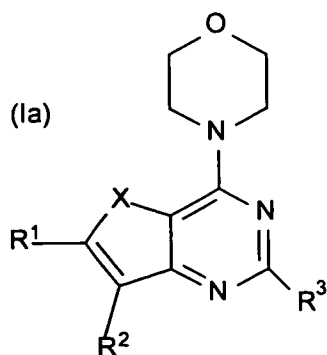
五、中文發明摘要：

式 Ia 與 Ib 化合物，及其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、新陳代謝產物及藥學上可接受之鹽，係可用於抑制包括 PI3K 之脂質激酶，及治療藉由脂質激酶所媒介之病症，譬如癌症。本發明係揭示在哺乳動物細胞中使用式 Ia 與 Ib 化合物供活體外、原位及活體內診斷、預防或治療此種病症或有關聯病理學症狀之方法。



六、英文發明摘要：

Compounds of Formulae Ia and Ib, and stereoisomers, geometric isomers, tautomers, solvates, metabolites and pharmaceutically acceptable salts thereof, are useful for inhibiting lipid kinases including PI3K, and for treating disorders such as cancer mediated by lipid kinases. Methods of using compounds of Formula Ia and Ib for *in vitro*, *in situ*, and *in vivo* diagnosis, prevention or treatment of such disorders in mammalian cells, or associated pathological conditions, are disclosed.

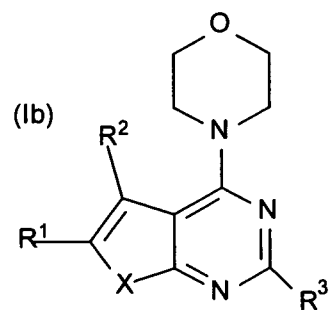
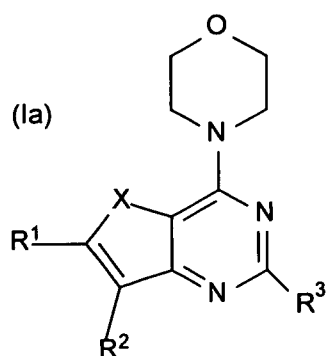


七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

發明之優先權

本申請案係主張關於2006年4月26日提出申請之美國臨時申請案號60/795,048之優先權。此臨時申請案之整體內容係據此併於本文供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於嘧啶衍生物，及其作為磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)之抑制劑之用途。

【先前技術】

磷脂醯肌醇(後文縮寫成"PI")為已在細胞膜中發現之多種磷脂之一。於近年來，已明瞭PI係在胞內訊息轉導上扮演一項重要角色。於1980年代晚期，已發現PI3激酶(PI3K)為一種會使磷脂醯肌醇之肌醇環之3-位置磷醯基化之酵素(D. Whitman 等人, 1988, Nature, 332, 664)。

PI3K最初係被認為是單一酵素，但目前已明瞭許多亞型係存在於PI3K中。各亞型具有其自有機制以調節活性。PI3K之三個主要種類已以其活體外受質專一性為基礎經確認(B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267)。關於種類I PI3K之受質為PI、PI 4-磷酸鹽(PI4P)及PI 4,5-雙磷酸鹽類(PI (4,5)P₂)。種類I PI3K係以其活化機制為觀點進一步區分成兩個組群，種類Ia與種類Ib。種類Ia PI3K包括PI3K p110 α 、p110 β 及p110 δ 亞型，其係自酪胺酸激酶偶合之受體傳送訊息。種類Ib PI3K包括藉由G蛋白質偶合受體所活化之p110 γ 亞型。PI與PI(4)P係被稱為種類II PI3K之受質。種類II PI3K包括PI3K

C2 α 、C2 β 及C2 γ 亞型，其特徵為含有C2功能部位在C末端處。種類III PI3K之受質僅為PI。

在PI3K亞型中，種類Ia亞型迄今係最被廣泛地研究。種類Ia之三種亞型為催化110 kDa亞單位與85 kDa或55 kDa之調節亞單位之異種二聚體。調節亞單位含有SH2功能部位，且結合至被具有酪胺酸激酶活性之生長因子受體或致癌基因產物所磷醯基化之酪胺酸殘基，於是引致p110催化亞單位之PI3K活性，其會使其脂質受質磷醯基化。因此，種類Ia亞型係被認為是與細胞增生及致癌作用有關聯。

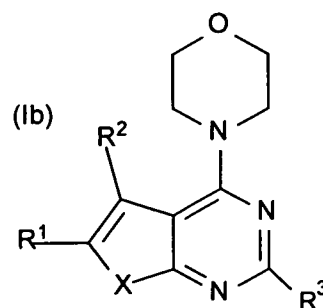
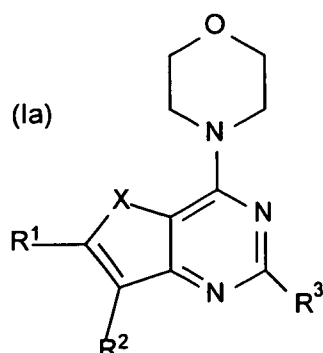
仍需要具有經改良藥物動力學與藥力性質之種類I PI3激酶抑制劑。因此，PI3激酶/Akt/PTEN途徑係為癌症藥物發展之吸引人標的，因為預期此種藥劑會抑制增生、使細胞凋零之阻遏逆轉及克服癌細胞中對細胞毒劑之抗藥性。PI3激酶抑制劑已經報告(Yaguchi等人(2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8): 545-556; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2004017950; US 2004092561; WO 2004007491; WO 2004006916; WO 2003037886; US 2003149074; WO 2003035618; WO 2003034997; US 2003158212; EP 1417976; US 2004053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070)。華特曼寧(Wortmannin)類似物在哺乳動物中具有PI3激酶活性(US 6703414; WO 97/15658)。

【發明內容】

目前已發現一種新穎經稠合嘧啶化合物為PI3K之有效抑制劑，具有似藥物之物理化學與藥物動力學性質。此等化

合物係對種類 Ia PI3K 顯示選擇性，勝過種類 Ib，特別是對於 p110 α 亞型。

因此，本發明係提供一種化合物，其係為式 (Ia) 或 (Ib) 之經稠合嘧啶：



以及其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、新陳代謝產物及藥學上可接受之鹽，其中 X 為 O 或 S。基團 R¹、R² 及 R³ 均如本文定義。

本發明之另一方面係提供一種醫藥組合物，其包含式 Ia 或 Ib 之噻吩并嘧啶或呋喃并嘧啶化合物，及藥學上可接受之載劑。此醫藥組合物可進一步包含一或多種其他治療劑，選自抗增生劑、消炎劑、免疫調劑劑、親神經因子、治療心血管疾病之藥劑、治療肝病之藥劑、抗病毒劑、治療血液病症之藥劑、治療糖尿病之藥劑及治療免疫不全病症之藥劑。

本發明之另一方面係提供抑制 PI3 激酶活性之方法，其包括使 PI3 激酶與有效抑制量之式 Ia 或 Ib 化合物或其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、新陳代謝產物或藥學上可接受之鹽或前體藥物接觸。

本發明之另一方面係提供預防或治療藉由 PI3 激酶所調

制之疾病或病症之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予有效量之式 Ia 或 Ib 化合物或其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、新陳代謝產物或藥學上可接受之鹽或前體藥物。此種疾病、症狀與病症之實例包括但不限於過高增生病症(例如癌症，包括黑色素瘤及其他皮膚癌症)、神經變性、心臟肥大、疼痛、偏頭痛、神經外傷性疾病、中風、糖尿病、肝腫大、心血管疾病、阿耳滋海默氏疾病、膽囊纖維變性、病毒疾病、自身免疫疾病、動脈粥瘤硬化、再狹窄、牛皮癬、過敏性病症、發炎、神經病症、激素相關疾病、與器官移植有關聯之症狀、免疫不全病症、破壞性骨質病症、增生病症、傳染性疾病、與細胞死亡有關聯之症狀、凝血酶所引致之血小板聚集、慢性骨髓性白血病(CML)、肝病、涉及T細胞活化作用之病理學免疫症狀及CNS病症。

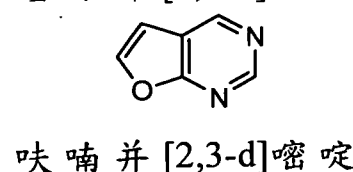
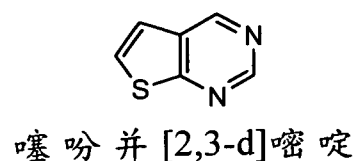
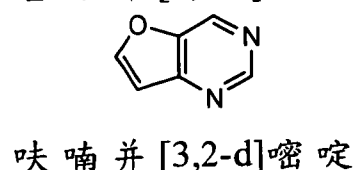
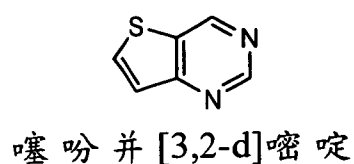
本發明之另一方面係提供預防或治療過高增生病症之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予有效量之式 Ia 或 Ib 化合物或其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、新陳代謝產物或藥學上可接受之鹽或前體藥物，單獨或併用一或多種具有抗過高增生性質之其他化合物。

於進一步方面，本發明係提供一種在哺乳動物中使用本發明化合物以治療藉由PI3激酶所調制之疾病或症狀之方法。本發明之另一方面為本發明化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在哺乳動物中用於治療或預防藉由PI3激酶所調制之疾病或症狀。

本發明之另一方面係包括套件，其包含式 Ia 或 Ib 化合物或其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、新陳代謝產物或藥學上可接受之鹽或前體藥物，容器，及視情況選用之指示治療之包裝插圖或標籤。

發明詳述

式 Ia 與 Ib 化合物為區域異構物，意即其差異為原子 X 在噻吩并嘧啶 (X = 硫) 或呋喃并嘧啶 (X = 氧) 稠合環系統中之安置。藉由式 Ia 與 Ib 所涵蓋環系統之四種可能區域異構性形式為：



本發明化合物因此係包括式 (Ia)、(Ia')、(Ia'') 及 (Ia''') 以及 (Ib)、(Ib')、(Ib'') 及 (Ib''') 之各 4-嗎福啉基噻吩并嘧啶與 4-嗎福啉基呋喃并嘧啶化合物之兩種區域異構物。

定義

於本文中使用的術語 "治療" 與 "治療作業"，係指治療處理與預防或預防措施，其中目的係為預防或減緩 (減輕) 不期望之生理學改變或病症，譬如癌症之發展或擴散。對本發明之目的而言，有利或所要之臨床結果包括但不限於病徵之減輕，疾病程度之縮小，疾病之被安定化 (意即不會惡化) 狀態，疾病進展之延遲或減緩，疾病狀態之改善或舒減，及緩解 (無論是部份或全部)，無論是可測得或不可測得。

"治療作業"亦可意謂當與若未接受治療之預期存活期比較時，延長存活期。需要治療者包括已經具有症狀或病症者，以及易患有症狀或病症者，或其中症狀或病症係欲被預防者。

"治療上有效量"之措辭係意謂本發明化合物之量，其係(i)治療或預防特定疾病、症狀或病症，(ii)減弱、改善或消除特定疾病、症狀或病症之一或多種病徵，或(iii)預防或延遲本文中所述特定疾病、症狀或病症之一或多種病徵之展開。在癌症之情況中，治療上有效量之藥物可降低癌細胞之數目；降低腫瘤大小；抑制(意即減緩達某種程度，且較佳為阻止)癌細胞浸潤至末梢器官中；抑制(意即減緩達某種程度，且較佳為阻止)腫瘤轉移；抑制腫瘤生長達某種程度；及/或舒解伴隨著癌症之一或多種病徵達某種程度。就藥物可預防生長及/或殺死現存癌細胞之程度而論，其可為細胞抑制及/或細胞毒性。對癌症療法而言，功效可例如藉由評估達到疾病進展之時間(TTP)及/或測定回應速率(RR)而進行度量。

片語"藥學上可接受"係表示該物質或組合物必須可於化學上及/或毒物學上與其他成份相容，包括配方及/或以其治療之哺乳動物。

"癌症"與"癌性"術語係指或描述哺乳動物中之生理學症狀，其典型上特徵為未經調節之細胞生長。"腫瘤"包含一或多種癌細胞。癌症之實例包括但不限於癌瘤、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴樣惡性病。此種癌症之

更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)，肺癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌("NSCLC")、肺臟之腺癌及肺臟之鱗狀癌瘤，腹膜之癌症，肝細胞癌，胃部或胃癌，包括胃腸癌，胰癌、神經膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝細胞瘤、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌瘤、唾液腺癌瘤、腎臟或腎癌、前列腺癌、女陰癌、甲狀腺癌、肝癌瘤、肛門癌瘤、陰莖癌瘤，以及頭部與頸部癌。

"化學治療劑"係為可用於治療癌症之化合物。化學治療劑之實例包括姍羅提尼伯(Erlotinib)(TARCEVA[®]，Genentech/OSI醫藥)、博替左米(Bortezomib)(VELCADE[®]，Millennium醫藥)、弗爾威斯傳(Fulvestrant)(FASLODEX[®]，AstraZeneca)、蘇坦特(Sutent)(SU 11248，Pfizer)、列特羅唑(Letrozole)(FEMARA[®]，Novartis)、愛馬汀尼伯(Imatinib)甲烷磺酸鹽(GLEEVEC[®]，Novartis)、PTK787/ZK 222584 (Novartis)、草酸鉑(Eloxatin[®]，Sanofi)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、甲鹽四氫葉酸、雷帕黴素(喜洛利莫斯(Sirolimus)，RAPAMUNE[®]，Wyeth)、拉巴提尼伯(Lapatinib)(TYKERB[®]，GSK572016，Glaxo Smith Kline)、洛那法尼伯(Lonafarnib)(SCH 66336)、索拉非尼伯(Sorafenib)(BAY43-9006，Bayer Labs)及吉非汀尼伯(Gefitinib)(IRESSA[®]，AstraZeneca)、AG1478、AG1571(SU 5271；Sugen)，烷基化劑，譬如噻替哌(thiotepa)與CYTOXAN[®]環磷醯胺；烷基磺酸鹽，譬如白血福恩(busulfan)、因普洛硫烷(improsulfan)及哌醯硫烷；氮丙啶，譬如苯并多巴、卡巴醯(carboquone)、美圖瑞多巴(meturedopa)

及脲多巴(uredopa)；一氮參園類與甲基三聚氰胺類，包括阿催塔胺(altretamine)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫基磷醯胺及三甲基三聚氰胺；聚乙醯(尤其是布拉塔辛(bullatacin)與布拉塔辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓波提肯(topotecan))；布里歐制菌素；可里制菌素；CC-1065(包括其阿多傑利辛(adozelesin)、卡皆列辛(carzelesin)及必皆列辛(bizelesin)合成類似物)；隱藻素(特別是隱藻素1與隱藻素8)；多拉制菌素；都卡黴素(duocarmycin)(包括合成類似物，KW-2189與CB1-TM1)；約魯色洛賓(eleutherobin)；汎拉提制菌素(pancratistatin)；沙可迪克叮(sarcodictyin)；史豐吉制菌素(spongistatin)；氮芥末類，譬如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、依發斯醯胺(ifosfamide)、氮芥、氮芥氧化物鹽酸鹽、苯丙胺酸氮芥、諾維必清(novembichin)、膽固醇苯乙酸氮芥、潑尼氮芥(prednimustine)、氯乙環磷醯胺、尿嘧啶芥；亞硝基脲類，譬如亞硝基脲氮芥、吡葡亞硝脲、弗提氮芥(fotemustine)、環己亞硝脲、尼氮芥(nimustine)及蘭尼氮芥(ranimustine)；抗生素，譬如烯二炔抗生素(例如鈣血黴素(calicheamicin)，尤其是鈣血黴素(calicheamicin) γ II與鈣血黴素(calicheamicin) ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186)；代內黴素(dynemicin)，包括代內黴素(dynemicin) A；雙膦酸鹽，譬如可若宗酸鹽(clodronate)；伊斯伯拉黴素(esperamicin)；以及新制癌菌素發色團與相關之色素蛋白烯二炔抗生素發色團，阿可拉辛黴素(aclacinomycin)、放線菌素、歐昨黴素(authramycin)、氮絲胺酸、

博來黴素、卡提諾黴素(cactinomycin)、卡拉必素(carabycin)、洋紅黴素、嗜癌素、色黴素、達克汀黴素、道諾紅菌素、迭托紅菌素(detorubicin)、6-重氮基-5-酮基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN®(多克索紅菌素)、嗎福啉基-多克索紅菌素、氟基嗎福啉基-多克索紅菌素、2-二氮吡咯并-多克索紅菌素與去氧多克索紅菌素、表紅菌素、約索紅菌素(esorubicin)、依達紅菌素、馬些諾黴素(marcellomycin)、絲裂黴素，譬如絲裂黴素C、黴菌酚酸、諾加拉黴素、橄欖黴素、佩普羅黴素(peplomycin)、波非洛黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素、奎拉黴素(quelamycin)、洛多紅菌素(rodorubicin)、鏈黑菌素、鏈黴亞硝基素、殺結核菌素、由苳尼梅斯(ubenimex)、吉諾制菌素、唑紅菌素(zorubicin)；抗新陳代謝劑，譬如胺甲喋呤與5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，譬如丹諾喋呤(denopterin)、胺甲喋呤、喋鹽喋呤、胺三甲喋呤(trimetrexate)；嘌呤類似物，譬如弗達拉賓(fludarabine)、6-巯基嘌呤、噻米普林(thiamiprine)、硫基鳥嘌呤；嘧啶類似物，譬如安西塔賓(ancitabine)、氮西替定(azacitidine)、6-氮脲嘧啶核苷、卡莫夫(carmofur)、阿糖胞苷、二去氧脲嘧啶核苷、多西弗利叮(doxifluridine)、恩諾西塔賓(enocitabine)、5-氟脫氧尿苷；雄激素，譬如二甲甾酮、卓莫史坦酮(dromostanolone)丙酸鹽、表提歐史坦醇(epitioanol)、美提歐史坦(mepitioane)、甾丸內脂；抗-腎上腺素，譬如胺基導眠能(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、三洛斯坦(trilostane)；葉酸補充物，譬如弗若林(frolic)酸；醋葡內酯；醛磷鹽胺糖苷；胺基乙鹽丙酸；恩尼魯拉西(eniluracil)；阿姆

薩素 (amsacrine)；貝斯他布西 (bestrabucil)；雙安催 (bisantrene)；
 約達催薩 (edatraxate)；迪發弗胺 (defofamine)；秋水仙胺；迪阿
 濟醌 (diaziquone)；也佛尼辛 (elfornithine)；耶律普寧 (elliptinium)
 醋酸鹽；艾波希酮 (epothilone)；乙環氧啉；硝酸鎂；羥基脲；
 香菇糖；洛尼丹寧 (lonidainine)；美坦習諾 (maytansinoid)，譬如
 美坦生 (maytansine) 與安沙米托辛 (ansamitocins)；絲裂胍脲
 (mitoguazone)；絲裂黃酮 (mitoxantrone)；莫比坦莫 (mopidanmol)；
 尼爪俄林 (nitraerine)；戊托制菌素 (pentostatin)；酚那美特
 (phenamet)；皮拉紅菌素 (pirarubicin)；洛索山酮 (losoxantrone)；鬼
 臼素酸；2-乙基醯肼；甲基苄肼；PSK[®]多醣複合物 (JHS 天然
 產物，Eugene, OR)；丙亞胺；利坐素 (rhizoxin)；西坐非蘭
 (sizofiran)；螺鍺；細交鍵孢菌酮酸；三環偶氮醌；2,2',2"-三
 氯三乙胺；單端孢素 (尤其是 T-2 毒素、維拉苦林 (verracurin)
 A、杆孢菌素 A 及安瓜定 (anguidine))；胺基甲酸酯；長春花素；
 氮烯咪胺；甘露醇氮芥；米托布朗妥 (mitobronitol)；絲裂乳酸
 荼酚 (mitolactol)；雙溴丙基哌啶；加西托辛 (gacytosine)；阿拉
 伯糖苷 ("Ara-C")；環磷醯胺；噻替哌 (thiotepa)；類紅豆杉物質，
 例如 TAXOL[®] (培克里他索 (paclitaxel)；Bristol-Myers Squibb 腫瘤
 學，Princeton, N.J.)、ABRAXANE[®] (不含克雷莫弗 (Cremophor))、
 培克里他索 (paclitaxel) 之白蛋白設計之毫微粒子配方
 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) 及紅豆杉帖里
 (TAXOTERE[®]) (多謝他索 (doxetaxol)；Rhone-Poulenc Rorer, Antony,
 France)；氯安布西 (chloranbucil)；GEMZAR[®] (真西塔賓
 (gemcitabine))；6-硫基鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似

物，譬如順氯胺鉑與碳氯胺鉑；長春花鹼；衣托糖苷(etoposide)(VP-16)；依發斯醯胺(ifosfamide)；絲裂黃酮(mitoxantrone)；長春新鹼；NAVELBINE[®](威諾賓(vinorelbine))；諾凡從(novantrone)；天尼苷(teniposide)；伊達催克沙特(edatrexate)；道諾黴素；胺基喋呤；卡配西塔賓(capecitabine)(XELODA[®])；愛邦宗酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，譬如視黃酸；及任何上述之藥學上可接受鹽、酸及衍生物。

亦被包含在"化學治療劑"之定義中者，係為：(i)抗激素劑，其係用以調節或抑制激素對腫瘤之作用，譬如抗雌激素劑與選擇性雌激素受體調制劑(SERM)，包括例如他摩西吩(tamoxifen) (包括NOLVADEX[®]；他摩西吩(tamoxifen)檸檬酸鹽)、瑞洛西吩(raloxifene)、卓洛西吩(droloxifene)、4-羥基他摩西吩、三氧西吩(trioxifene)、凱歐西吩(keoxifene)、LY117018、翁那普利史東(onapristone)及FARESTON[®](托瑞米吩(toremifene)檸檬酸鹽)；(ii)芳香酶抑制劑，其係抑制會調節腎上腺中之雌激素生產之酵素芳香酶，例如4(5)-咪唑、胺基導眠能(aminoglutethimide)、MEGASE[®](甲地孕酮醋酸鹽)、AROMASIN[®](約克美斯烷(exemestane)；Pfizer)、弗美斯烷(formestan)、發德羅唑(fadrozole)、RIVISOR[®](波羅唑(vorozole))、FEMARA[®](列特羅唑(letrozole)；Novartis)及ARIMIDEX[®](安那史唑(anastrozole)；AstraZeneca)；(iii)抗雄性激素劑，譬如弗如醯胺(flutamide)、尼如醯胺(nilutamide)、二卡如醯胺(bicalutamide)、留普內酯(leuprolide)及郭捨瑞林(goserelin)；以及卓沙西塔賓(troxacitabine)

(1,3-二氧伍圓核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白質激酶抑制劑；(v)脂質激酶抑制劑；(vi)反有意義寡核苷酸，特別是在牽連進行細胞增生之發出訊息途徑中抑制基因之表現者，例如 PKC- α 、Ralf 及 H-Ras；(vii)核糖酵素，譬如 VEGF 表現抑制劑 (例如 ANGIONYME[®]) 與 HER2 表現抑制劑；(viii)疫苗，譬如基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN[®]、LEUVECTIN[®] 及 VAXID[®]；PROLEUKIN[®] rIL-2；拓撲異構酶 1 抑制劑，譬如 LURTOTECAN[®]；ABARELIX[®] rmRH；(ix)抗血管生成劑，譬如貝發西馬伯 (bevacizumab) (AVASTIN[®]，Genentech)；及 (x) 任何上述之藥學上可接受鹽、酸及衍生物。

"前體藥物"一詞，當被使用於本申請案中時，係指本發明化合物之先質或衍生物形式，相較於母體化合物或藥物，其對細胞係為較低細胞毒性，且能夠以酵素方式或以水解方式被活化或轉化成較具活性之母體形式。參閱，例如 Wilman, "癌症化學療法之前體藥物"生物化學學會會報，14，第 375-382 頁，第 615 屆會議 Belfast (1986)，與 Stella 等人，"前體藥物：對標的藥物傳輸之化學途徑"，導引藥物傳輸，Borchardt 等人 (編著)，第 247-267 頁，Humana 出版社 (1985)。本發明之前體藥物包括但不限於含磷酸鹽之前體藥物、含硫代磷酸鹽之前體藥物、含硫酸鹽之前體藥物、含肽之前體藥物、D-胺基酸改質之前體藥物、糖基化之前體藥物、含 β -內醯胺之前體藥物、含視情況經取代苯氧基乙醯胺之前體藥物、含視情況經取代苯基乙醯胺之前體藥物、5-氟基胞嘧啶及其他 5-氟基脲嘧啶核苷前體藥物，其可被轉化成較

具活性細胞毒性自由態藥物。可被衍化成供使用於本發明之前體藥物形式之細胞毒性藥物，其實例包括但不限於本發明化合物與譬如上述之化學治療劑。

"新陳代謝產物"係為所指定化合物或其鹽經過身體中之新陳代謝作用所產生之產物。化合物之新陳代謝產物可使用此項技藝中已知之例行技術確認，且其活性係使用譬如本文中所述之試驗測定。此種產物可由於例如所投予化合物之氧化作用、還原作用、水解作用、醯胺化作用、脫醯胺作用、酯化作用、脫酯化作用、酵素分裂等而造成。因此，本發明係包括本發明化合物之新陳代謝產物，包括藉由一種過程所產生之化合物，該過程包括使本發明化合物與哺乳動物接觸，歷經一段足以產生其代謝產物之時間。

"微脂粒"為由各種類型之脂質、磷脂及/或界面活性劑所組成之小泡囊，其可用於傳輸藥物(譬如本文中所揭示之PI3激酶抑制劑與選用之化學治療劑)至哺乳動物。微脂粒之成份常被安排在雙層構造中，類似生物膜之脂質排列。

"對掌性"一詞係指具有鏡像配對物之不可重疊性質之分子，而"非對掌性"一詞係指可重疊在其鏡像配對物上之分子。

"立體異構物"一詞係指具有相同化學結構，但關於原子或基團在空間中之排列不同之化合物。

"非對映異構物"係指具有兩個或多個對掌性中心之立體異構物，且其分子彼此不為鏡像。非對映異構物具有不同物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質及反應性。非對映

異構物之混合物可在高解析度分析程序下分離，譬如電泳與層析。

"對掌異構物"係指一種化合物之兩種立體異構物，其係為彼此之不可重疊鏡像。

於本文中使用的立體化學定義與慣用法，一般係按照 S. P. Parker 編著之 *McGraw-Hill 化學術語辭典* (1984) McGraw-Hill 圖書公司, New York; 及 Eliel, E. 與 Wilen, S., "有機化合物之立體化學", John Wiley & Sons 公司, New York, 1994。本發明化合物可含有不對稱或對掌中心，因此係以不同立體異構形式存在。所意欲的是，本發明化合物之所有立體異構形式，包括但不限於非對映異構物、對掌異構物及非向性異構物，以及其混合物，譬如外消旋混合物，係構成本發明之一部份。許多有機化合物係以光學活性形式存在，意即其具有旋轉平面偏極光平面之能力。在描述光學活性化合物時，字首 D 與 L 或 R 與 S，係用以表示分子環繞其對掌中心之絕對組態。字首 d 與 l 或 (+) 與 (-) 係被採用以指稱平面偏極光被化合物旋轉之符號，其中 (-) 或 l 意謂化合物為左旋。以 (+) 或 d 為字首之化合物係為右旋。對特定化學結構，此等立體異構物係為相同，惟其係為彼此之鏡像。特定立體異構物亦可被稱為對掌異構物，而此種異構物之混合物經常稱為對掌異構混合物。對掌異構物之 50:50 混合物係被稱為外消旋混合物或外消旋物，其可發生在其中於化學反應或方法中已經沒有立體選擇性或立體特異性之情況下。"外消旋混合物"與"外消旋物"術語係指兩種對掌異構物種之等莫耳混

合物，缺乏旋光活性。

"互變異構物"或"互變異構形式"術語係指不同能量之結構異構物，其可經由低能量障壁相互轉化。例如，質子互變異構物(亦稱為質子移變互變異構物)包括經由質子潛移之相互轉化，譬如酮基-烯醇與亞胺-烯胺異構化作用。價鍵互變異構物包括藉由一些鍵結電子之結構重組之相互轉化。

烷基為直鏈或分枝鏈飽和烴基，其係為未經取代或經取代。典型上，其係為 C_1 - C_{20} 烷基，例如 C_1 - C_{10} 烷基，譬如 C_1 - C_6 烷基。 C_1 - C_6 烷基典型上為 C_1 - C_4 烷基。其可為例如甲基(Me, $-CH_3$)、乙基(Et, $-CH_2CH_3$)、1-丙基(n-Pr, 正-丙基, $-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr, 異-丙基, $-CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu, 正-丁基, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, 異-丁基, $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu, 第二-丁基, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, 第三-丁基, $-C(CH_3)_3$)、1-戊基(正-戊基, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-

二甲基-2-丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 或 3,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

當烷基為經取代時，其典型上帶有一或多個取代基 R^{20} ，選自鹵素、烷氧基、碳環基、如上文定義之 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團、OH、SR、CN、硝基、 NR_2 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}$ 及 $-\text{CONR}_2$ ，其中各 R 為 H、未經取代之烷基或 C_3 - C_{10} 環烷基，且 m 為 1 或 2。其係為例如羥烷基、鹵烷基或基團 $-\text{alk}-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ ，其中 alk 為次烷基鏈，且 R^4 與 R^5 和彼等所連接之 N 原子一起形成 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，其包含 0 或 1 個選自 N、S、O 之其他雜原子，其可被稠合至苯環，且其係為未經取代或經取代。

典型上， R^{20} 係選自鹵素、烷氧基、碳環基、如上文定義之 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團、OH、CN、 NR_2 、 $-\text{COOR}$ 及 $-\text{CONR}_2$ ，其中各 R 為 H 或未經取代之烷基，如上文定義。其係為例如鹵烷基或基團 $-\text{alk}-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^5)$ ，其中 alk 為次烷基鏈，且 R^4 與 R^5 和彼等所連接之 N 原子一起形成 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，如上文定義。

次烷基為未經取代或經取代之直鏈或分枝鏈飽和二價烴基。典型上，其係為 C_1 - C_8 次烷基，例如 C_1 - C_6 次烷基。其較佳為 C_1 - C_4 次烷基，例如 C_2 - C_4 次烷基，譬如亞甲基、次乙基、異-次丙基、正-次丙基、第三-次丁基、第二-次丁基或正-次丁基。其亦可為次戊基、次己基、次庚基、次辛基及其各種分枝鏈異構物。當次烷基為經取代時，其典型上係被如上文定義之基團 R^{20} 取代。

烯基為具有一或多個雙鍵之未經取代或經取代之直鏈或分枝鏈烴基。典型上，其係為 C_2 - C_8 烯基，例如 C_2 - C_6 烯基，譬如烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基或己烯基。當烯基為經取代時，其典型上係被如上文定義之基團 R^{20} 或被烷基取代，該烷基係為未經取代或被如上文定義之基團 R^{20} 取代。

炔基為具有一或多個參鍵之未經取代或經取代之直鏈或分枝鏈烴基。典型上，其係為 C_2 - C_8 炔基，例如 C_2 - C_6 炔基，譬如乙炔基、丙炔基或丁炔基。當炔基為經取代時，其典型上係被如上文定義之基團 R^{20} 或被烷基取代，該烷基係為未經取代或被如上文定義之基團 R^{20} 取代。

鹵烷基為如上文定義之烷基，被一或多個鹵原子取代。其可為全鹵烷基，例如三氟甲基或全氟己基。

鹵素為氟、氯、溴或碘。其典型上為溴或碘。

烷氧基典型上為 C_1 - C_6 烷氧基，例如 C_1 - C_4 烷氧基，譬如甲氧基、乙氧基、異-丙氧基、正-丙氧基、第三-丁氧基、正-丁氧基或第二丁氧基。其係為未經取代或經取代，例如被如上文定義之基團 R^{20} 或被烷基，此烷基係為未經取代或被如上文定義之基團 R^{20} 取代。典型上，其係被碳環基、嗎福啉基、OH、CN、 NR_2 、-COOR或-CONR₂取代，其中各R為H或未經取代之烷基，如上文定義。

碳環基為非芳族飽和單環狀烴環，典型上具有3至10個碳原子。其可為 C_3 - C_8 環烷基或 C_5 - C_{10} 環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。碳環基可為

未經取代，或例如被如上文定義之基團 R^{20} 或被烷基取代，該烷基係為未經取代或被如上文定義之基團 R^{20} 取代。典型上，其係被烷氧基、嗎福啉基、OH、CN、 NR_2 、-COOR 及 -CONR₂ 取代，其中各 R 為 H 或未經取代之烷基，如上文定義。

於本文中使用的"環基"一詞表示 C₃-C₆ 環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。特定言之，環基為環丙基。

5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，其包含 0 或 1 個選自 N、S、O 之其他雜原子，其係為未經取代或經取代，且典型上係選自嗎福啉、六氫吡啶、六氫吡嘧、四氫吡咯及硫代嗎福啉。

當如上文定義之 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團為經取代時，其典型上係被一或多個取代基，例如 1、2 或 3 個取代基，典型上被 1 或 2 個取代基取代。典型上，此等取代基係選自未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烷氧基、-NR₂、-N(R''')-alk-OR、-alk-OR、-O-alk-OR、-alk-C(O)NR₂、-C(O)NR₂、-alk-Het、-N(R)-Het、-O-Het、-N(R)-C(O)-alk-OR、-C(O)-N(R)-alk-OR、-alk-S(O)₂R、-N(R)-alk-OR、-alk-NR'R'''、-N(R''')-S(O)₂R、S(O)₂R、-alk-N(R)-alk-OR、-S(O)₂-alk-OR、第二個如上文定義之 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，5- 或 6-員含 N 雜芳基，其係為未經取代或經取代，且其可被稠合至苯環，-COOR、-CONR₂、酮基(=O)、-SO₂NR₂、-SO₂-alk-NR₂ 及 -CO-alk-OR，其中：alk 為如上文定義之次烷基鏈；Het 為如本文定義之 5- 或 6-員含 N 雜芳基，其係為未經取代或經取代；R 為 H 或烷基，或當兩個基團 R 係結合至 N 時，其可與

N 原子一起形成如本文定義之飽和 5- 或 6-員含 N 雜環族基團，其係為未經取代或經取代；各 R' 與 R'' 係獨立為 H、烷基或烷氧基；且 R''' 為烷基，其係為未經取代，或例如被 CF_3 、 NR_2 、OR、如本文定義之 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團或如本文定義之 5- 或 6-員含 N 雜芳基取代，該雜環族與雜芳基係為未經取代或經取代。其可被如上文定義之基團 R^{20} 或被烷基取代，該烷基係為未經取代或被如上文定義之基團 R^{20} 取代。

典型上，如上文定義之 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團係被選自以下之基團取代，未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烷氧基、第二個如上文定義之 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，5- 或 6-員含 N 雜芳基，其係為未經取代或經取代，且其可被稠合至苯環， $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、 $-CONR$ 、酮基(=O)、OH、 $-NSO_2R$ 、 $-SO_2NR_2$ 或 $-CO(CH_2)_nOR$ ，其中 R 為 H 或烷基， $-NR'R''$ ，其中各 R' 與 R'' 係獨立為 H、烷基或烷氧基，及 $-SO_2R'''$ ，其中 R''' 為烷基，其係為未經取代或例如被 NR_2 或如上文定義之 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團取代。

更典型上，5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團係被一或多個取代基取代，取代基選自如上文定義之烷基，其係為未經取代或經取代(例如被如上文定義之 R^{20})，如上文定義之鹵烷基，如上文定義之烷氧基，其係為未經取代或經取代，鹵素、羥基、CN、硝基、胺基、酮基(=O)及 $-NR'R''$ ，其中各 R' 與 R'' 係獨立為 H 或烷基。

雜芳基為含有 1、2、3 或 4 個環氮原子與 0、1 或 2 個選自

O、N及S之其他雜原子之雜芳基，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經取代。其典型上為5-至12-員環。雜芳基之實例包括吡咯、吡唑、三唑、四唑、吡啶、噁唑、異噁唑、呋唑、異呋唑、吡啶、異吡啶、1,3-二氫-吡啶-2-酮、吡啶-2-酮、吡啶、吡啶-3-醇、咪唑、1,3-二氫-苯并咪唑酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噁二唑、喹啉、異喹啉、喹啉、吡啶并吡啶、胺基二氫吡啶酮、咪唑并吡啶、嘧啶、嘧啶、吡啶及吡啶酮基團。較佳實例包括吡啶、吡啶、吡啶及四唑基團。此等基團可為未經取代，或例如被如上文所指定之基團 R^{20} 或被烷基取代，該烷基係為未經取代或被如上文定義之基團 R^{20} 取代。

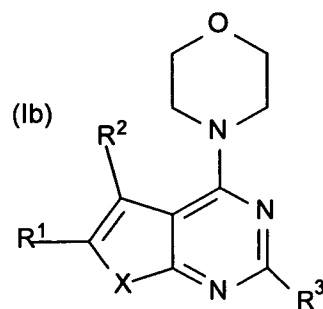
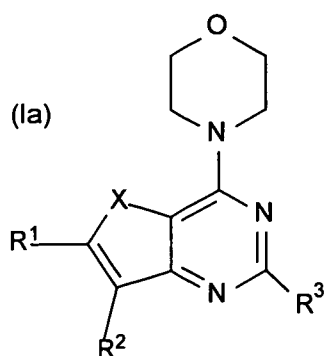
5-或6-員含N雜芳基，其可被稠合至苯環，典型上係選自吡咯、吡唑、三唑、四唑、吡啶、噁唑、異噁唑、呋唑、異呋唑、吡啶、異吡啶、1,3-二氫-吡啶-2-酮、吡啶-2-酮、吡啶、吡啶-3-醇、咪唑、1,3-二氫-苯并咪唑酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噁二唑、喹啉、異喹啉、喹啉、吡啶并吡啶、胺基二氫吡啶酮、咪唑并吡啶、嘧啶、嘧啶、吡啶及吡啶。當此種雜芳基為經取代時，其可被如上文定義之基團 R^{20} 或被烷基取代，該烷基係為未經取代或被如上文定義之基團 R^{20} 取代。

PI3 激酶抑制劑化合物

本發明係提供經稠合之嘧啶類，其係為4-嗎福啉基噁吩并嘧啶與呋喃并嘧啶化合物，及其藥學上可接受之鹽，其可有效地用於治療藉由PI3激酶所調制之疾病、症狀及/或

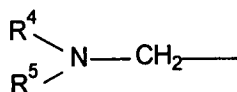
病症。此等化合物可抑制 p110 異構重組物，包括 α 、 β 、 γ 及 δ ，作為泛抑制劑。此等化合物可藉由選擇性抑制 p110 異構重組物之一，而為 p110 異構重組物選擇性抑制劑。

更明確言之，本發明係提供一種化合物，其係為式 Ia 或 Ib 之稠合嘓啖：



X 為 O 或 S；

R^1 為下式基團：



R^2 為 H、鹵基或 C_1 - C_6 烷基；

R^4 與 R^5 和彼等所連接之 N 原子一起形成選自六氫吡咩、六氫吡啖、四氫吡咯、嘓唑啖酮、二氫七園烷及 2,5-二氫-雙環并 [2,2,1]-庚烷之基團，此基團係為未經取代，或被 $-(alk)_q-NR_r-S(O)_2-(alk)_q-Z$ 或 $-C(O)-(alk)_q-S(O)_2Z$ ，其中 Z 為 R^{10} 或 $-NR^{11}R^{12}$ ，或被未經取代之 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、酮基 (=O)、 $-(alk)_q-OR$ 、 $-C(O)-C(R')_2-N(R)_2$ 、 $-C(R)_2-C(O)-N(R)_2$ 、 $-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR$ 、 $-C(O)$ -環基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)$ -Tet 或 $-NR^{13}R^{14}$ 取代；

或 R^4 與 R^5 之一為 C_1 - C_6 烷基、 $-(alk)_q$ -雜環基或 $-(alk)_q-OR$ ，而另一個為六氫吡咩、六氫吡啖、四氫吡咯、磺醯基哌喃或 $-(alk)_q-$

雜環基，其中該六氫吡咩、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或雜環基係為未經取代，或被 C_1 - C_6 烷基、 $-(alk)_q-OR$ 或 $-S(O)_2R^{10}$ 取代；

R 為 H 或未經取代之 C_1 - C_6 烷基；

各 R' 係獨立為 H 或 C_1 - C_6 烷基，其係為未經取代，或兩個基團 R' 和彼等所連接之 C 原子一起形成環基；

R^{10} 為 H、環基、未經取代之 C_1 - C_6 烷基或 CF_3 ；

R^{11} 與 R^{12} 各獨立選自 H、未經取代之 C_1 - C_6 烷基及 $-(alk)_q-OR$ ，或 R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之 N 原子一起形成 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

R^{13} 與 R^{14} 各獨立選自 C_1 - C_6 烷基、 $-S(O)_2R^{10}$ 及 $-(alk)_q-OR$ ；

Tet 為四氫呋喃基或四氫哌喃基，此基團係為未經取代或經取代；

雜環基為 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

環基為 C_3 - C_6 環烷基；

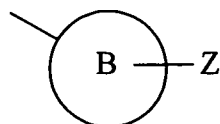
各 Q 係獨立為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

alk 為 C_1 - C_6 次烷基；且

R^3 係選自：

(a) 下式之基團：



其中 B 為未經取代或經取代之苯環，且 Z 係選自 H、 $-OR$ 、

-SR、 CH_2OR 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 CF_2O 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_m\text{R}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 CN 、鹵素及 $-\text{NO}_2$ ，其中各R係獨立選自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基及5-至12-員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代或經取代，m為1或2，且q為0、1或2；

(b) 雜芳基，其含有1、2、3或4個環氮原子與0、1或2個選自O與S之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經取代；及

(c) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經取代，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；或其藥學上可接受之鹽；

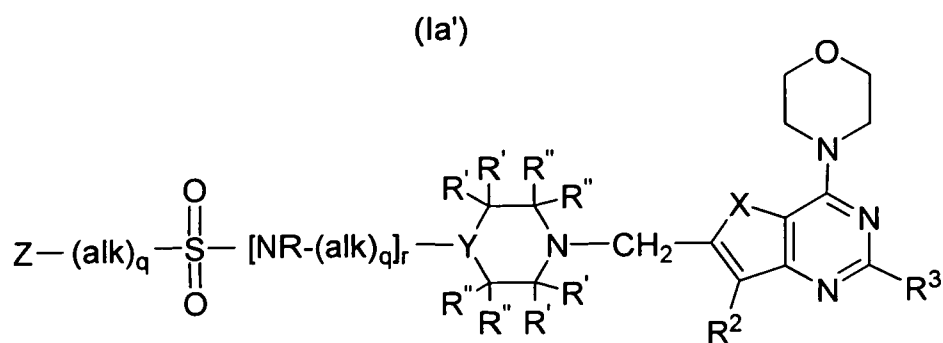
其附帶條件是：

(i) 當在式(Ia)中之X為S時，則 R^3 不為吡啶或3-羥苯基；

(ii) 當在式(Ib)中之X為S時，則 R^3 不為吡啶基；

(iii) 僅在式(Ia)中，當X為S，且 R^2 為H，及 R^3 為吡啶-4-基時，則 R^4 與 R^5 不會形成：(i) 六氫吡啶，其係為未經取代或被選自甲基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{alk-OH}$ 、 $-\text{alk-OMe}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-alk-NMe}_2$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-alk-嗎福啉基}$ 之基團取代；或(ii) 六氫吡啶，其係被選自 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NR-(alk)}_q\text{-OR}$ 、 $-\text{NMe-S}(\text{O})_2\text{-Me}$ 、甲基、六氫吡啶及 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 之基團取代，其中 R^{13} 與 R^{14} 之一為 $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ 。

於一項具體實施例中，本發明係提供一種化合物，其係為式(Ia')之稠合嘧啶：



其中

X 為 O 或 S；

Y 為 N 或 $-\text{CH}-$ ；

R^2 為 H、鹵基或 C_1 - C_6 烷基；

各 R' 係獨立為 H、 C_1 - C_6 烷基或羥基- C_1 - C_6 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R' 形成酮基 ($=\text{O}$)；或當 Y 為 N 時，在不同碳原子上之兩個基團 R' 一起形成 $-\text{CH}_2-$ 橋頭基；

各 R'' 係獨立為 H 或 C_1 - C_6 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R'' 形成酮基 ($=\text{O}$)；

Z 為 R^{10} 或 $-(\text{alk})_q-\text{NR}^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 為 H、未經取代之 C_1 - C_6 烷基或 CF_3 ；

R^{11} 與 R^{12} 各獨立選自 H、未經取代之 C_1 - C_6 烷基及 $-(\text{alk})_q-\text{OR}$ ，或 R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之 N 原子一起形成 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

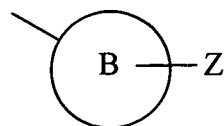
q 為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

alk 為 C_1 - C_6 次烷基；且

R^3 係選自：

(a) 下式之基團：



其中B為未經取代或經取代之苯環，且Z係選自H、-OR、-SR、CH₂OR、-CO₂R、CF₂O、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-(CH₂)_qNR₂、-C(O)N(R)₂、-NR₂、-NRC(O)R、-S(O)_mN(R)₂、-OC(O)R、OC(O)N(R)₂、-NRS(O)_mR、-RC(O)N(R)₂、CN、鹵素及-NO₂，其中各R係獨立選自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀環烷基及5-至12-員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代或經取代，m為1或2，且q為0、1或2；

(b) 雜芳基，其含有1、2、3或4個環氮原子與0、1或2個選自O與S之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經取代；及

(c) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經取代，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；或其藥學上可接受之鹽；

其附帶條件是：

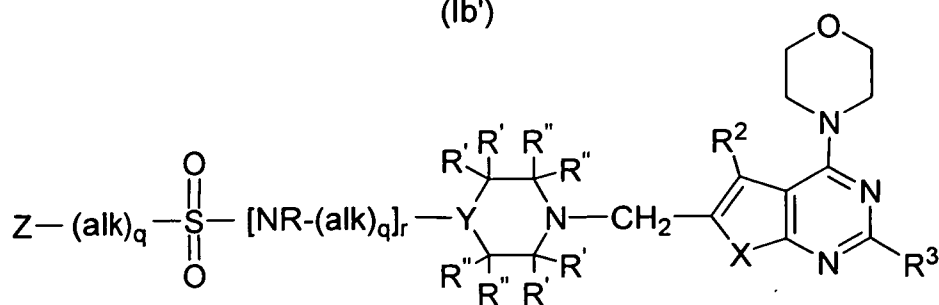
(i) 當X為S時，R³不為吡啶或3-羥苯基；

(ii) 當滿足下列：Y為N，各R'與R"為H，R²為H，且R³為吡啶-4-基時，Z不為選自Me、-(alk)_q-NMe₂及-alk-嗎福啉基之基團；

(iii) 當滿足下列：Y為-CH-，各R'與R"為H，R²為H，且R³為吡啶-4-基時，Z不為Me。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種化合物，其係為式(Ib')之稠合嘧啶：

(Ib')



其中

X 為 O 或 S；

Y 為 N 或 $-CH-$ ；

R^2 為 H、鹵基或 C_1-C_6 烷基；

各 R' 係獨立為 H、 C_1-C_6 烷基或羥基- C_1-C_6 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R' 形成酮基 ($=O$)；或當 Y 為 N 時，在不同碳原子上之兩個基團 R' 一起形成 $-CH_2-$ 橋頭基；

各 R'' 係獨立為 H 或 C_1-C_6 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R'' 形成酮基 ($=O$)；

Z 為 R^{10} 或 $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 為 H、未經取代之 C_1-C_6 烷基或 CF_3 ；

R^{11} 與 R^{12} 各獨立選自 H、未經取代之 C_1-C_6 烷基及 $-(alk)_q-OR$ ，或 R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之 N 原子一起形成 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

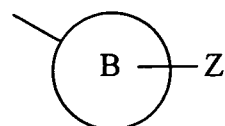
q 為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

alk 為 C_1-C_6 次烷基；且

R^3 係選自：

(a) 下式之基團：

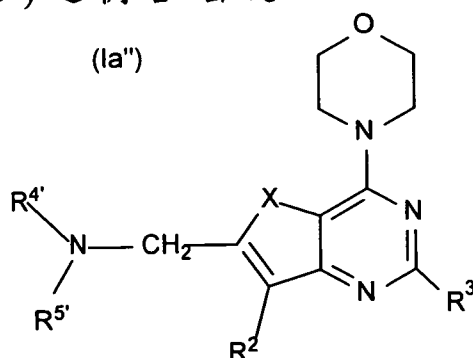


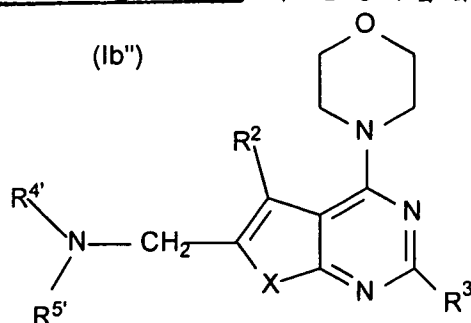
其中B為未經取代或經取代之苯環，且Z係選自H、-OR、-SR、CH₂OR、-CO₂R、CF₂O、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-(CH₂)_qNR₂、-C(O)N(R)₂、-NR₂、-NRC(O)R、-S(O)_mN(R)₂、-OC(O)R、OC(O)N(R)₂、-NRS(O)_mR、-RC(O)N(R)₂、CN、鹵素及-NO₂，其中各R係獨立選自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀環烷基及5-至12-員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代或經取代，m為1或2，且q為0、1或2；

(b) 雜芳基，其含有1、2、3或4個環氮原子與0、1或2個選自O與S之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經取代；及

(c) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經取代，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；或其藥學上可接受之鹽。

於又進一步具體實施例中，本發明係提供一種化合物，其係為式(Ia'')或(Ib'')之稠合嘧啶：





其中

X 為 O 或 S；

R^2 為 H、鹵基或 C_1 - C_6 烷基；

$R^{4'}$ 為 C_1 - C_6 烷基、 $-(alk)_q$ -雜環基或 $-(alk)_q$ -OR；

$R^{5'}$ 為六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或 $-(alk)_q$ -雜環基，其中該六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或雜環基係為未經取代，或被 C_1 - C_6 烷基、 $-(alk)_q$ -OR 或 $-S(O)_2R^{10}$ 取代；

R 為 H、未經取代之 C_1 - C_6 烷基；

R^{10} 為 H、未經取代之 C_1 - C_6 烷基或 CF_3 ；

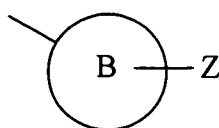
雜環基為 5-或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

q 為 0 或 1；

alk 為 C_1 - C_6 次烷基；且

R^3 係選自：

(a) 下式之基團：



其中 B 為未經取代或經取代之苯環，且 Z 係選自 H、-OR、-SR、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_2O 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、

$-(\text{CH}_2)_q\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_m\text{R}$ 、 $-\text{RC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 CN 、鹵素及 $-\text{NO}_2$ ，其中各R係獨立選自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基及5-至12-員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代或經取代，m為1或2，且q為0、1或2；

(b) 雜芳基，其含有1、2、3或4個環氮原子與0、1或2個選自O與S之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經取代；及

(c) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經取代，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；或其藥學上可接受之鹽；其附帶條件是：

(i) 當在式(Ia)中之X為S時，則 R^3 不為吡啶或3-羥苯基；且

(ii) 當在式(Ib)中之X為S時，則 R^3 不為吡啶基團。

在 R^1 中，基團 R^4 與 R^5 典型上和彼等所連接之N原子一起形成選自六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、嘔啞啞酮、二氫七園烷及2,5-二氫-雙環并[2,2,1]-庚烷之基團。典型上，藉由 R^4 與 R^5 所形成之基團為六氫吡啶、六氫吡啶或四氫吡咯。

藉由 R^4 與 R^5 伴隨著N原子所形成之基團係為未經取代，或被 $-(\text{alk})_q-\text{NR}_f-\text{S}(\text{O})_2-(\text{alk})_q-\text{Z}$ 或被未經取代之 C_1 - C_6 烷基、酮基(=O)、 $-(\text{alk})_q-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R})_2-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{NR})_q-(\text{alk})_q-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -環基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 或 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 取代。

或者， R^4 與 R^5 之一為 C_1 - C_6 烷基、 $-(alk)_q$ -雜環基或 $-(alk)_q$ -OR，而另一個為六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或 $-(alk)_q$ -雜環基，其中該六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或雜環基係為未經取代；或被 C_1 - C_6 烷基、 $-(alk)_q$ -OR 或 $-S(O)_2 R^{10}$ 取代。

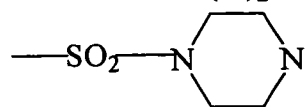
雜環基之實例包括六氫吡啶，例如六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-2-基、六氫吡啶-3-基或六氫吡啶-4-基，特別是六氫吡啶-4-基；嗎福啉；及四氫吡咯，例如四氫吡咯-2-基或四氫吡咯-3-基。

$-[(alk)_q-NR]_r-S(O)_2-(alk)_q-Z$ 之實例包括 $-S(O)_2 R^{10}$ 、 $-S(O)_2-(alk)_q-NR^{11} R^{12}$ 及 $-(alk)_q-NR-S(O)_2 R^{10}$ 。 $-S(O)_2 R^{10}$ 之實例包括 $-S(O)_2 Me$ 與 $-S(O)_2$ -環丙基。

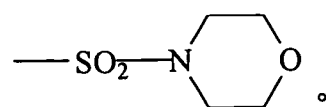
$-C(O)-(alk)_q-S(O)_2 Z$ 之實例包括 $-C(O)-CH_2-S(O)_2 Me$ 、 $-C(O)-CHMe-S(O)_2 Me$ 及 $-C(O)-C(Me)_2-S(O)_2 Me$ 。

R^{10} 典型上為 H、甲基、丙基（無論是正-丙基或異-丙基）或 CF_3 。

$-S(O)_2-(alk)_q-NR^{11} R^{12}$ 之實例包括 $-S(O)_2-N(Me)_2$ 、 $-S(O)_2-NHMe$ 、 $-S(O)_2-N(Me)(CH_2 CH_2 OMe)$ 、 $-S(O)_2-N(Me)(CH_2 CH_2 OH)$ 、



與



$-(alk)_q-NR-S(O)_2 R^{10}$ 之實例包括 $-CH_2 NH(SO_2 Me)$ 、 $-CH_2 N(Me)(SO_2 Me)$ 、 $-NH-SO_2 Me$ 及 $-N(Me)(SO_2 Me)$ 。

$-(alk)_q-OR$ 之實例包括 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-CH_2 OMe$ 、 $-CH_2 CH_2 OMe$ 、 $-CH_2 CH_2 OH$ 、 $-CH_2 CH_2 CH_2 OMe$ 及 $-CH_2 CH_2 CH_2 OH$ 。

-C(O)-C(R')₂-N(R)₂ 之實例包括 -C(O)-CH₂-N(Me)₂、-C(O)-CH₂-NHMe、-C(O)-CH₂-NH₂、-C(O)-CHMe-N(Me)₂、-C(O)-CHMe-NHMe、-C(O)-CHMe-NH₂、-C(O)-C(Me)₂-N(Me)₂、-C(O)-C(Me)₂-NHMe、-C(O)-C(Me)₂-NH₂、
 $\text{---C(O)---}\triangle\text{---NHMe}$

$\text{---C(O)---}\triangle\text{---NH}_2$ 及
 $\text{---C(O)---}\triangle\text{---NMe}_2$ 。

-C(R)₂-C(O)-N(R)₂ 之實例包括 -C(Me)₂-C(O)-NH₂、-CH₂-C(O)-NH₂、-CHMe-C(O)-NH₂、-C(Me)₂-C(O)-NHMe、-CH₂-C(O)-NHMe、-CHMe-C(O)-NHMe、-C(Me)₂-C(O)-N(Me)₂、-CH₂-C(O)-N(Me) 及 -CHMe-C(O)-N(Me)₂。

-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR 之實例，當各 q 為 1 時，係包括 -C(O)-N(Me)-CH₂-OMe、-C(O)-N(Me)-CH₂-OH、-C(O)-NH-CH₂-OH 及 -C(O)-NH-CH₂-OMe。

-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR 之實例，當一個 q 為 0，且另一個 q 為 1 時，係包括 -C(O)-CH₂-OMe、-C(O)-CH(Me)-OMe、-C(O)-C(Me)₂-OMe、-C(O)-CH₂-OH、-C(O)-CH(Me)-OH、-C(O)-C(Me)₂-OH 及 -C(O)-CH(Me)-OMe。

-C(O)-環基之實例包括 -C(O)-(環丙基)。

-C(O)R 之實例包括 -C(O)H、-C(O)Me、-C(O)Et 及 -C(O)-C(CH₃)₃。

-C(O)OR 之實例包括 -C(O)OH、-C(O)OMe、-C(O)OEt 及 -C(O)OC(CH₃)₃。

在關於 R³ 之定義 (a) 中，苯環 B 為未經取代 (除了 Z 之外)

或經取代。當其係為未經取代時，基團Z為僅有之取代基。Z可在苯環上之2-, 3-, 4-, 5-或6-位置處。典型上，其係在2-, 3-或4-位置處，更典型上係在3-或4-位置處。Z最典型上係不為H，以致部份基團-BZ為經取代之苯環。基團Z之特殊實例包括-OH、-CH₂OH、F、Cl、1-羥乙基、-NHS(O)₂Me、-NC(O)Me、-S(O)₂NH₂Me及-C(O)Me。

當苯環B為經取代時，其典型上除了基團Z以外，係包含一或多個取代基，選自鹵基、烷基、烯基、炔基、CN、NO₂、OR'、SR'、NR'₂、C(O)R'、SOR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NC(O)R'及CO₂R'，其中各R'係獨立為H或C₁-C₆烷基。

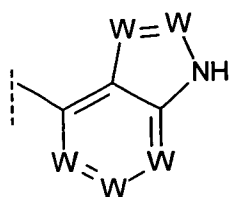
在關於R³之定義(b)中，雜芳基為未經取代或經取代。其典型上係選自吡啶、吡咯、吡嗪、嘧啶、苯并咪唑、喹啉、異喹啉、咪唑及吡唑，其每一個係經由任何可取用之環C或N原子被連結。例如，吡啶基可以吡啶-4-基、吡啶-5-基或吡啶-6-基連結。嘧啶可以嘧啶-1-基、嘧啶-2-基、嘧啶-3-基或嘧啶-4-基連結。吡嗪可以吡嗪-1-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基或吡嗪-4-基連結。苯并咪唑可經由N以苯并咪唑-1-基連結。喹啉可以喹啉-3-基或喹啉-4-基連結。異喹啉可以異喹啉-3-基或異喹啉-4-基連結。咪唑可經由N以咪唑-1-基連結。

若雜芳基為經取代，則其可被一或多個取代基取代，取代基選自基團Z，如上文定義之R²⁰，烷基，其係為未經取代或被如上文定義之R²⁰取代，上文所指定作為苯環B上之另一個取代基之任何基團，及酮基(=O)。典型上，若經取代，則雜芳基係被OH、OMe、NH₂、NMe₂、F或Cl取代。於

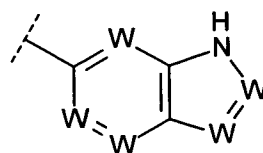
一項具體實施例中，雜芳基為未經取代。

於關於 R^3 之定義(c)中，苯環為未經取代或經取代。若其係為經取代，則其可被一或多個取代基取代，取代基選自基團Z，如上文定義之 R^{20} ，烷基，其係為未經取代或被如上文定義之 R^{20} 取代，及上文所指定作為苯環B上之另一個取代基之任何基團。苯環所稠合之雜芳基本身係為未經取代或經取代，例如被基團Z， R^{20} ，或烷基，其係為未經取代或被如上文定義之基團 R^{20} 取代；被上文所指定作為苯環B上另一個取代基之選項之任何基團；或被酮基(=O)。於一項具體實施例中，苯環與雜芳基兩者係為未經取代。

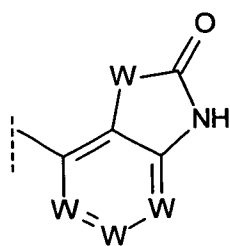
被包含在如上文所定義關於 R^3 之定義(b)與(c)中之基團係包括下列結構：



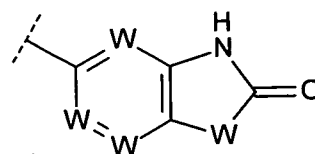
1 i



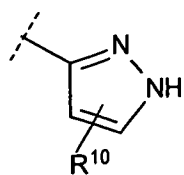
1 ii



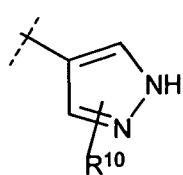
1 iii



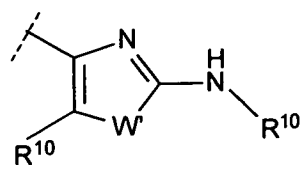
1 iv



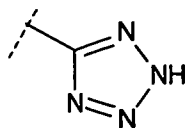
2 i



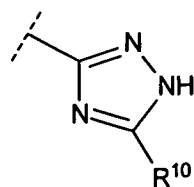
2 ii



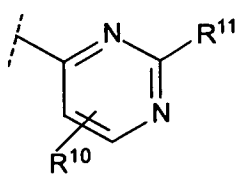
2 iii



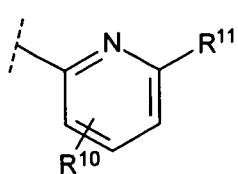
2 iv



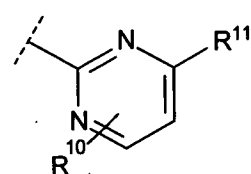
2 v



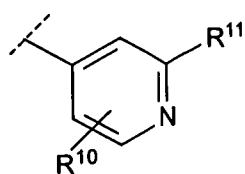
3 i



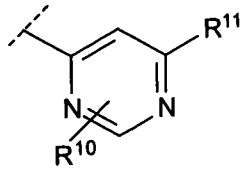
3 ii



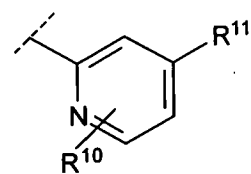
3 iii



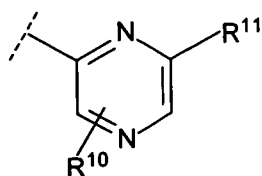
3 iv



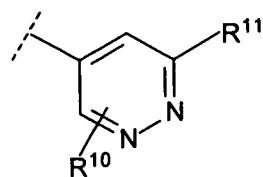
3 v



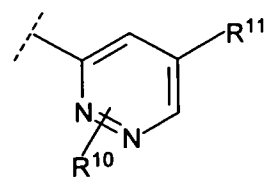
3 vi



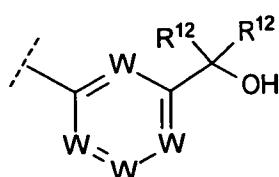
3 vii



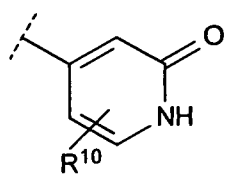
3 viii



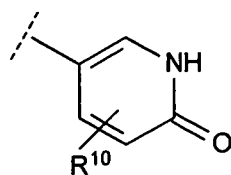
3 ix



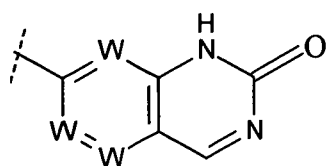
4 i



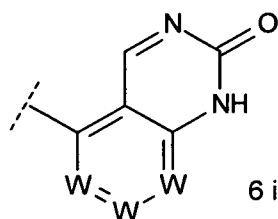
5 i



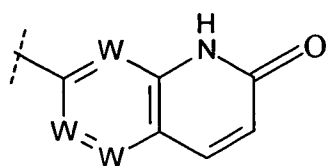
5 ii



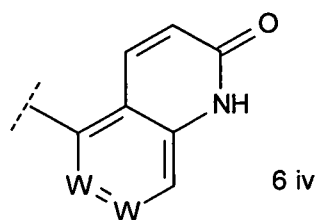
6 i



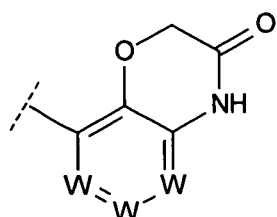
6 ii



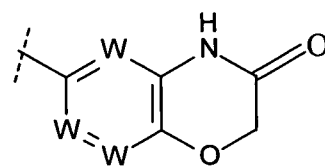
6 iii



6 iv



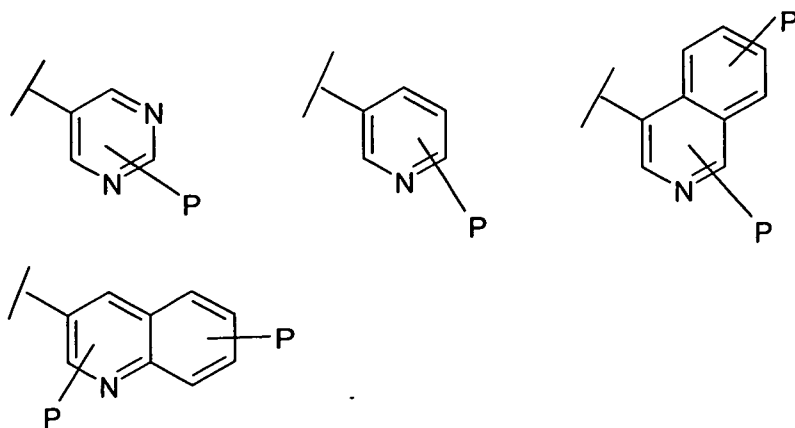
6 v



6 vi

其中各 R^{10} 係獨立選自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹼基、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_tNR'R''$ 、芳基、雜芳基、磺鹼基及鹵素，其中 R' 與 R'' 各獨立為 H 或 C_1 - C_6 烷基，且 t 為 1 或 2；各 R^{11} 係獨立選自 $-OR^{10}$ 與 $-N(R^{10})_2$ ，其中 R^{10} 係如上文定義；各 R^{12} 係獨立為 H、F 或 CF_3 ；各 W 係獨立選自 CR^{10} 與 N，其中 R^{10} 係如上文定義；且 W' 係選自 O、S 及 NR^{12} ，其中 R^{12} 係如上文定義。

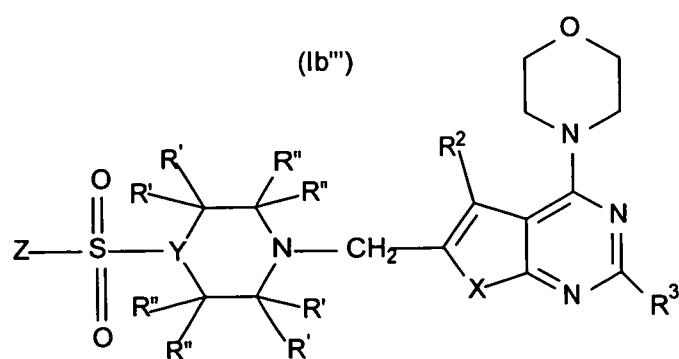
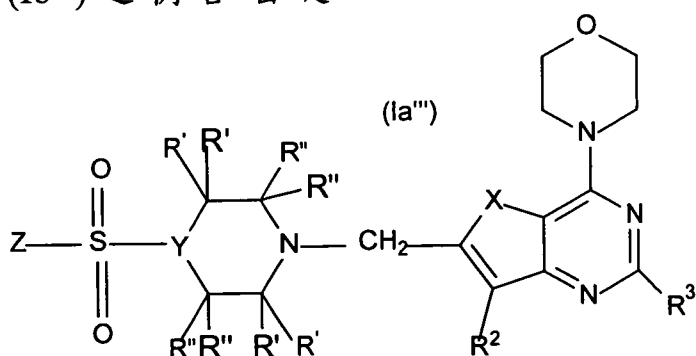
R^3 之典型實例包括



其中 P 係選自 H、-OR、-NR₂、-CN、鹵基及 C₁-C₆ 烷基。

典型上，於本發明之化合物中，R³ 係採取如上文定義之定義 (a) 或 (b)。

於一方面，本發明係提供一種化合物，其係為式 (Ia''') 或 (Ib''') 之稠合嘧啶：



其中

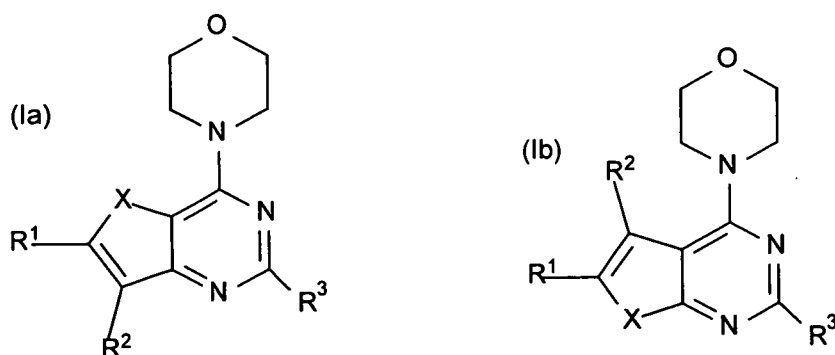
R²、R³、X、Y、Z、R' 及 R'' 均如上文關於式 (Ia') 與 (Ib') 之定義；

或其藥學上可接受之鹽；

其附帶條件是，僅在式 (Ia'') 中：

- (i) 當 X 為 S 時， R^3 不為吡啶或 3-羥苯基；
- (ii) 當滿足下列：Y 為 N，各 R' 與 R'' 為 H， R^2 為 H，且 R^3 為吡啶-4-基時，Z 不為選自 Me、 $-(alk)_q-NMe_2$ 及 -alk-嗎福啉基之基團；及
- (iii) 當滿足下列：Y 為 -CH-，各 R' 與 R'' 為 H， R^2 為 H，且 R^3 為吡啶-4-基時，Z 不為 Me。

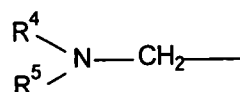
於一方面，本發明係提供一種化合物，其係為式 (Ia) 或 (Ib) 之稠合嘓啶：



其中

X 為 O 或 S；

R^1 為下式之基團：



R^2 為 H、鹵基或 C_1-C_6 烷基；

R^4 與 R^5 和彼等所連接之 N 原子一起形成選自六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、嘓啶酮、二氫七園烷及 2,5-二氫-雙環并 [2,2,1]-庚烷之基團，此基團係為未經取代，或被 $-(alk)_q-NR_r-S(O)_2-(alk)_q-Z$ 或 $-C(O)-(alk)_q-S(O)_2Z$ ，其中 Z 為 R^{10} 或

-NR¹¹R¹²，或被未經取代之C₁-C₆烷基、羥基-C₁-C₆烷基、酮基(=O)、-(alk)_q-OR、-C(O)-C(R')₂-N(R)₂、-C(R)₂-C(O)-N(R)₂、-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR、-C(O)-環基、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)-Tet或-NR¹³R¹⁴取代，其附帶條件是，僅在式(Ia)中，當X為S，且R²為H，及R³為吡啶-4-基時，該基團不為(i)六氫吡啶，其係為未經取代或被選自甲基、-S(O)₂Me、-S(O)₂NMe₂、-alk-OH、-alk-OMe、-S(O)₂-alk-NMe₂及-S(O)₂-alk-嗎福啉基之基團取代；與(ii)六氫吡啶，其係被選自-S(O)₂Me、-C(O)-NR-(alk)_q-OR、-NMe-S(O)₂-Me、甲基、六氫吡啶及-NR¹³R¹⁴之基團取代，其中R¹³與R¹⁴之一為-(alk)_q-OR；

或R⁴與R⁵之一為C₁-C₆烷基、-(alk)_q-雜環基或-(alk)_q-OR，而另一個為六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或-(alk)_q-雜環基，其中該六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或雜環基係為未經取代，或被C₁-C₆烷基、-(alk)_q-OR或-S(O)₂R¹⁰取代；

R為H或未經取代之C₁-C₆烷基；

各R'係獨立為H或未經取代之C₁-C₆烷基，或兩個基團R'和彼等所連接之C原子一起形成環基；

R¹⁰為H、未經取代之C₁-C₆烷基或CF₃；

R¹¹與R¹²各獨立選自H、未經取代之C₁-C₆烷基及-(alk)_q-OR，或R¹¹與R¹²和彼等所連接之N原子一起形成5-或6-員飽和含N雜環族基團，含有0或1個選自O、N及S之其他雜原子；

R¹³與R¹⁴各獨立選自C₁-C₆烷基、-S(O)₂R¹⁰及-(alk)_q-OR；

Tet為四氫呋喃基或四氫哌喃基，此基團係為未經取代或經

取代；

雜環基為 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

環基為 C_3 - C_6 環烷基；

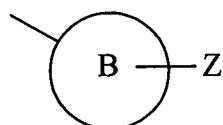
各 q 係獨立為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

alk 為 C_1 - C_6 次烷基；且

R^3 係選自：

(a) 下式之基團：



其中 B 為未經取代或經取代之苯環，且 Z 係選自 H、-OR、-SR、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_2O 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、CN、鹵素及 $-NO_2$ ，其中各 R 係獨立選自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基及 5- 至 12-員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代或經取代，m 為 1 或 2，且 q 為 0、1 或 2；

(b) 雜芳基，其含有 1、2、3 或 4 個環氮原子與 0、1 或 2 個選自 O 與 S 之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經取代；及

(c) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經取代，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；或其藥學上可接受之鹽；

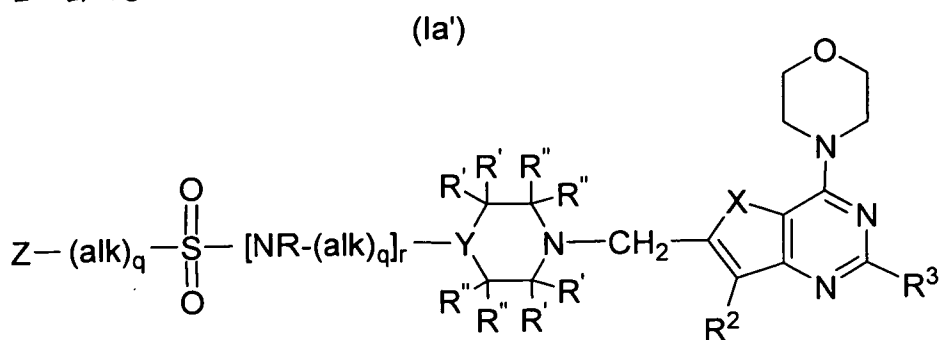
其附帶條件是：

(i) 當在式 (Ia) 中之 X 為 S 時，則 R^3 不為吡啶或 3-羥苯基；

且

(ii) 當在式 (Ib) 中之 X 為 S 時，則 R^3 不為吡啶基團。

於一方面，本發明係提供一種化合物，其係為式 (Ia') 之稠合嘧啶



其中

X 為 O 或 S；

Y 為 N 或 $-CH-$ ；

R^2 為 H、鹵基或 C_1-C_6 烷基；

各 R' 係獨立為 H、 C_1-C_6 烷基或羥基- C_1-C_6 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R' 形成酮基 ($=O$)；或當 Y 為 N 時，在不同碳原子上之兩個基團 R' 一起形成 $-CH_2-$ 橋頭基；

各 R'' 係獨立為 H 或 C_1-C_6 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R'' 形成酮基 ($=O$)；

Z 為 R^{10} 或 $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 為 H、未經取代之 C_1-C_6 烷基或 CF_3 ；

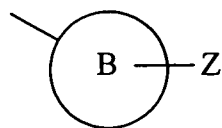
R^{11} 與 R^{12} 各獨立選自 H、未經取代之 C_1-C_6 烷基及 $-(alk)_q-OR$ ，或 R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之 N 原子一起形成 5-或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

q 為 0 或 1；

alk 為 C_1 - C_6 次烷基；且

R^3 係選自：

(a) 下式之基團：



其中 B 為未經取代或經取代之苯環，且 Z 係選自 H、-OR、-SR、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_2O 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、CN、鹵素及 $-NO_2$ ，其中各 R 係獨立選自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基及 5-至 12-員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代或經取代，m 為 1 或 2，且 q 為 0、1 或 2；

(b) 雜芳基，其含有 1、2、3 或 4 個環氮原子與 0、1 或 2 個選自 O 與 S 之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經取代；及

(c) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經取代，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；或其藥學上可接受之鹽；

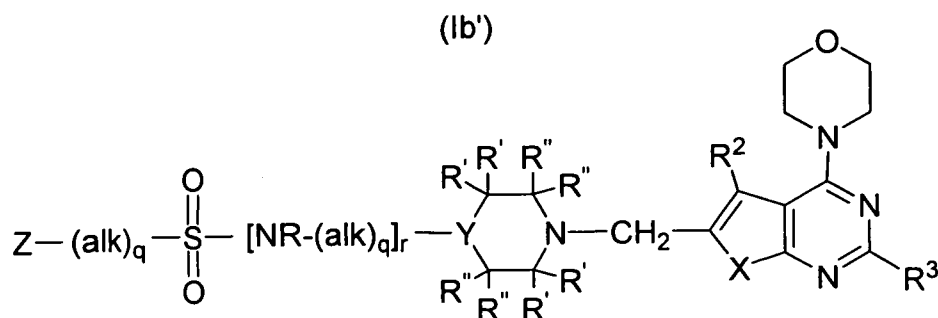
其附帶條件是：

(i) 當 X 為 S 時， R^3 不為吲哚或 3-羥苯基；

(ii) 當滿足下列：Y 為 N，各 R' 與 R'' 為 H， R^2 為 H，且 R^3 為吲唑-4-基時，Z 不為選自 Me、 $-(alk)_q-NMe_2$ 及 -alk-嗎福啉基之基團；

- (iii) 當滿足下列：Y 為 -CH-，各 R' 與 R'' 為 H，R² 為 H，且 R³ 為 吡啶-4-基時，Z 不為 Me。

於一方面，本發明係提供化合物，其係為式 (Ib') 之稠合嘧啶：



其中

X 為 O 或 S；

Y 為 N 或 -CH-；

R² 為 H、鹵基或 C₁-C₆ 烷基；

各 R' 係獨立為 H、C₁-C₆ 烷基或羥基-C₁-C₆ 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R' 形成酮基(=O)；或當 Y 為 N 時，在不同碳原子上之兩個基團 R' 一起形成 -CH₂-橋頭基；

各 R'' 係獨立為 H 或 C₁-C₆ 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R'' 形成酮基(=O)；

Z 為 R¹⁰ 或 -(alk)_q-NR¹¹R¹²；

R¹⁰ 為 H、未經取代之 C₁-C₆ 烷基或 CF₃；

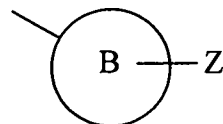
R¹¹ 與 R¹² 各獨立選自 H、未經取代之 C₁-C₆ 烷基及 -(alk)_q-OR，或 R¹¹ 與 R¹² 和彼等所連接之 N 原子一起形成 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

q 為 0 或 1；

alk 為 C₁-C₆ 次烷基；且

R^3 係選自：

(a) 下式之基團：



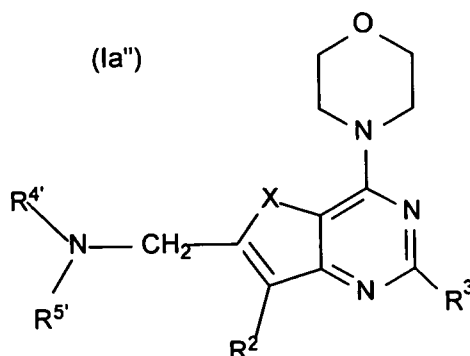
其中 B 為未經取代或經取代之苯環，且 Z 係選自 H、-OR、-SR、 CH_2OR 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 CF_2O 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_m\text{R}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、CN、鹵素及 $-\text{NO}_2$ ，其中各 R 係獨立選自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基及 5-至 12-員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代或經取代，m 為 1 或 2，且 q 為 0、1 或 2；

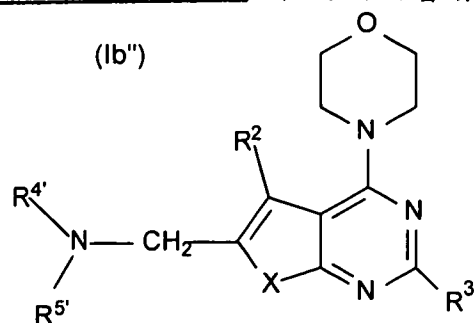
(b) 雜芳基，其含有 1、2、3 或 4 個環氮原子與 0、1 或 2 個選自 O 與 S 之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經取代；及

(c) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經取代，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；

或其藥學上可接受之鹽。

於一方面，本發明係提供一種化合物，其係為式 (Ia'') 或 (Ib'') 之稠合嘓啶：





其中

X 為 O 或 S；

R² 為 H、鹵基或 C₁-C₆ 烷基；

R^{4'} 為 C₁-C₆ 烷基、-(alk)_q-雜環基或 -(alk)_q-OR；

R^{5'} 為六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或 -(alk)_q-雜環基，其中該六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或雜環基係為未經取代，或被 C₁-C₆ 烷基、-(alk)_q-OR 或 -S(O)₂R¹⁰ 取代；

R 為 H、未經取代之 C₁-C₆ 烷基；

R¹⁰ 為 H、未經取代之 C₁-C₆ 烷基或 CF₃；

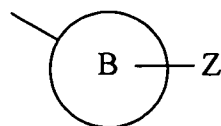
雜環基為 5-或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

q 為 0 或 1；

alk 為 C₁-C₆ 次烷基；且

R³ 係選自：

(a) 下式之基團：



其中 B 為未經取代或經取代之苯環，且 Z 係選自 H、-OR、-SR、CH₂OR、-CO₂R、CF₂O、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、

$-(CH_2)_q OR$ 、 $-(CH_2)_q NR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_m N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_m R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、CN、鹵素及 $-NO_2$ ，其中各R係獨立選自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基及5-至12-員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代或經取代，m為1或2，且q為0、1或2；

(b) 雜芳基，其含有1、2、3或4個環氮原子與0、1或2個選自O與S之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經取代；及

(c) 包含苯環之基團，其係為未經取代或經取代，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；或其藥學上可接受之鹽；

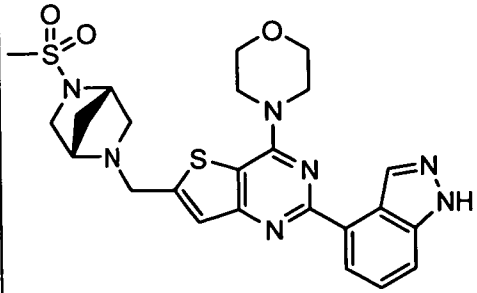
其附帶條件是：

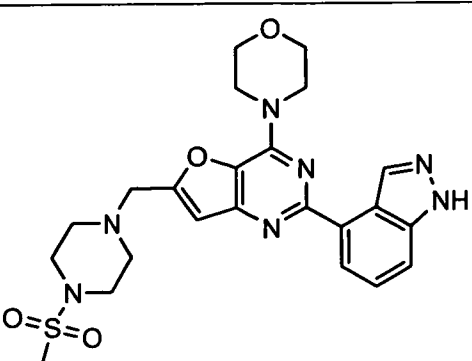
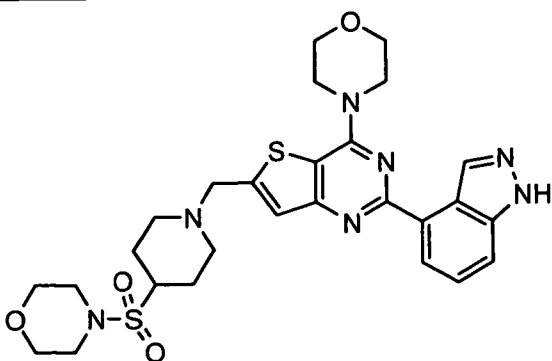
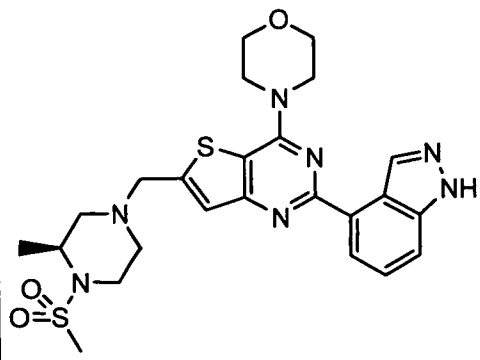
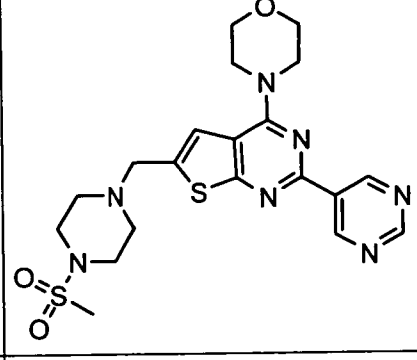
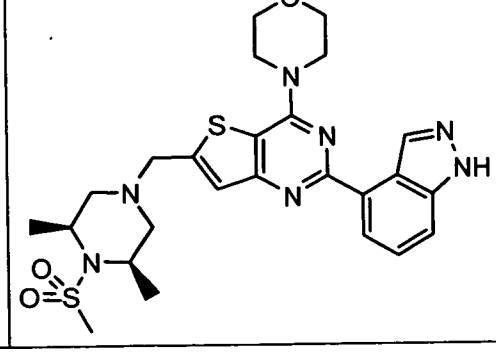
(i) 當在式(Ia'')中之X為S時，則 R^3 不為吡啶或3-羥苯基；
且

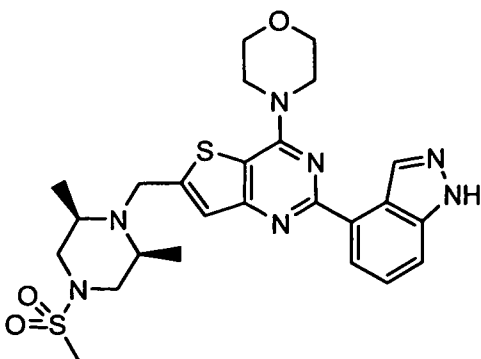
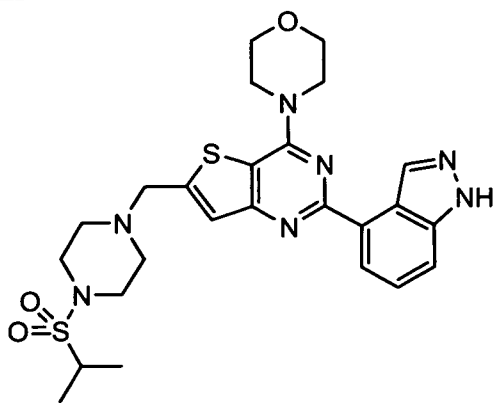
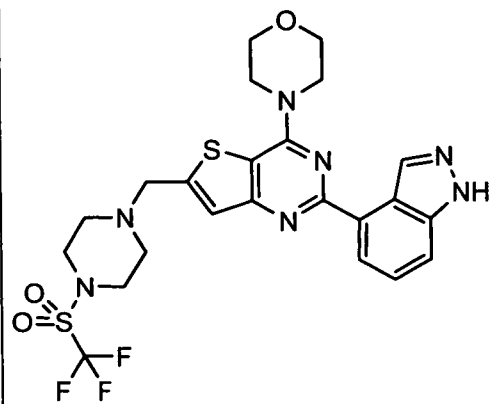
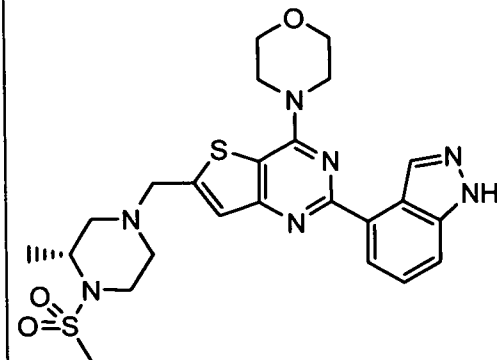
(ii) 當在式(Ib'')中之X為S時，則 R^3 不為吡啶基團。

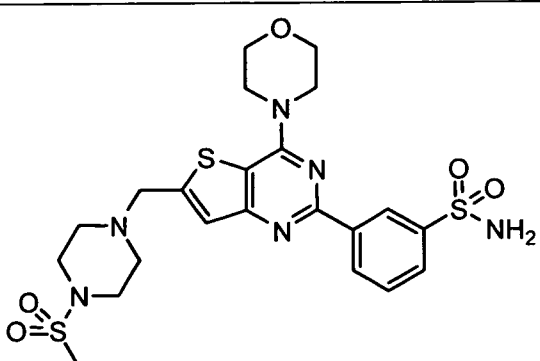
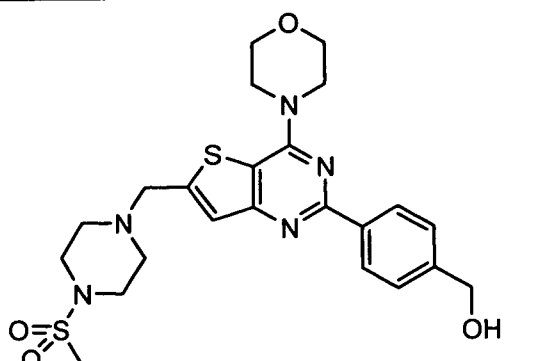
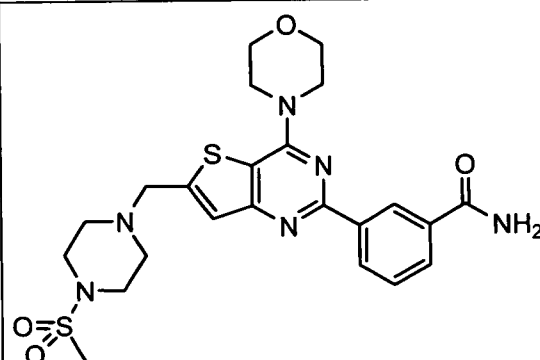
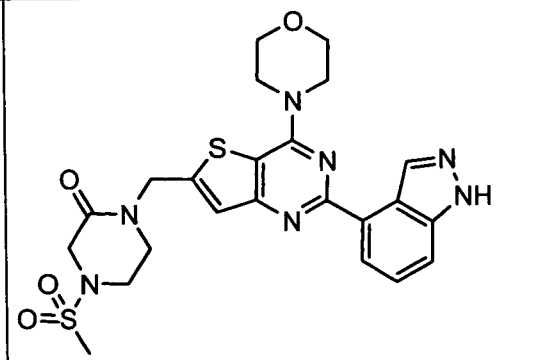
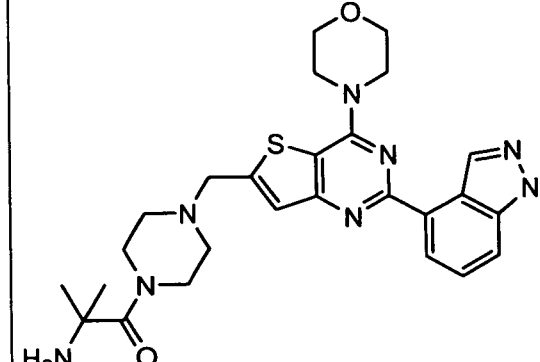
本發明化合物之特殊實例包括：

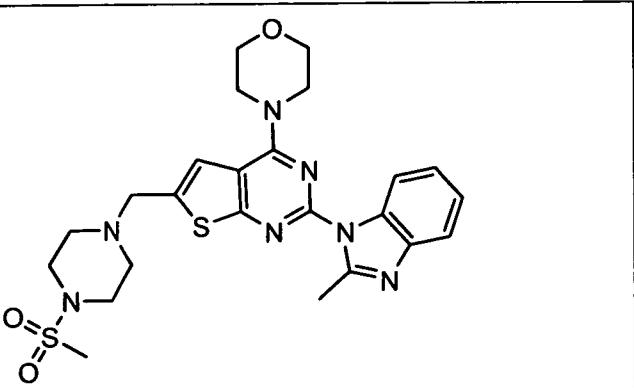
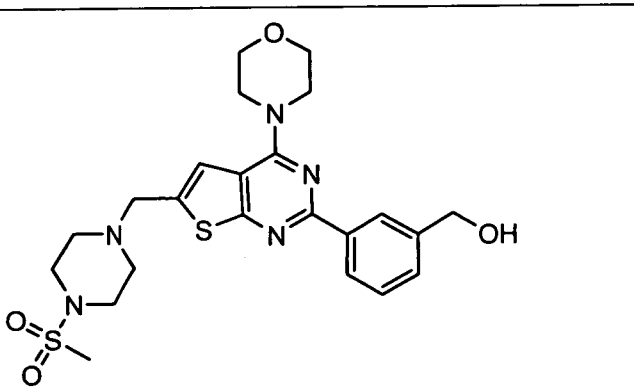
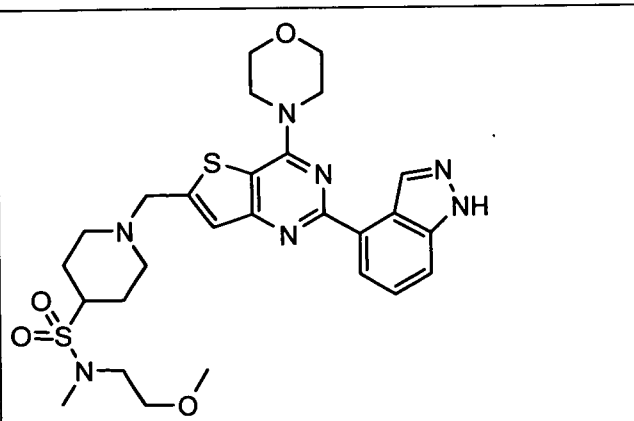
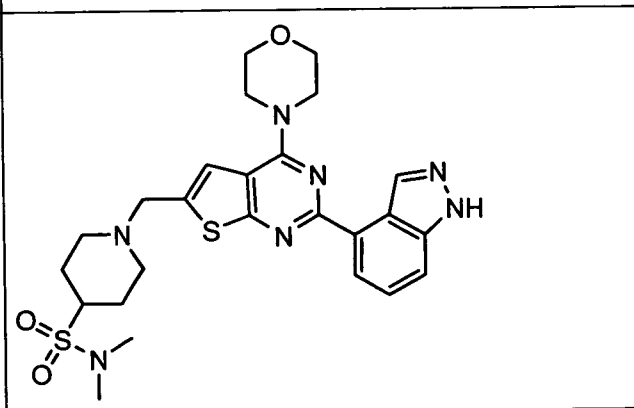
表 1a

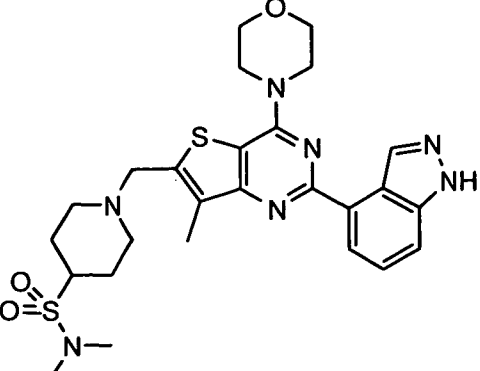
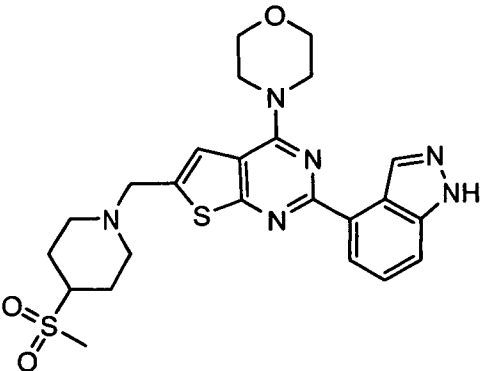
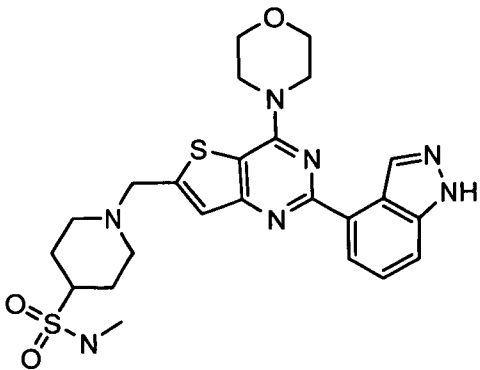
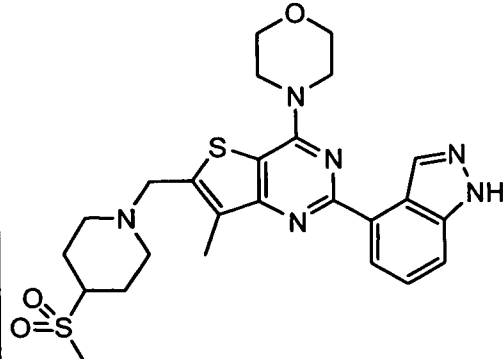
化合物編號	結構	名稱
1.		(1S,4S)-2-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-5-甲磺醯基-2,5-二氫-雙環并[2.2.1]庚烷

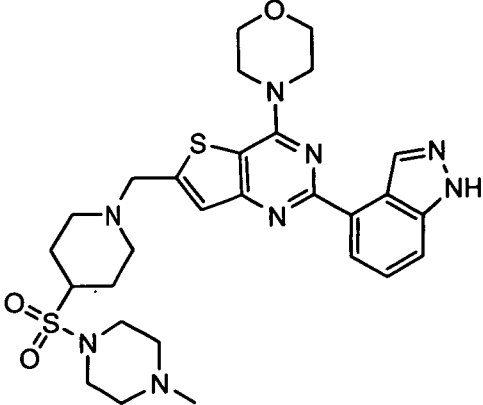
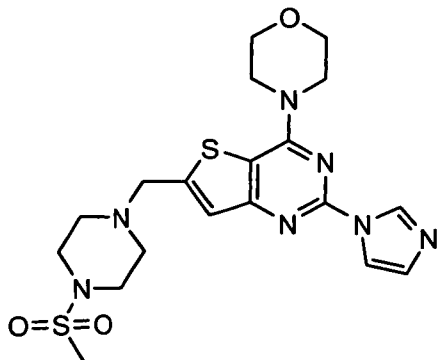
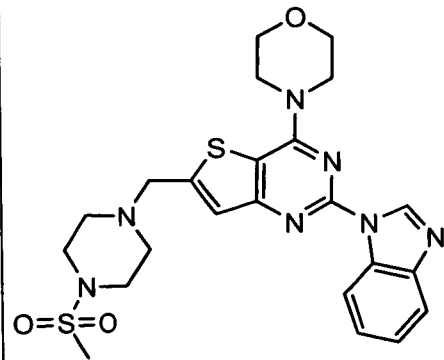
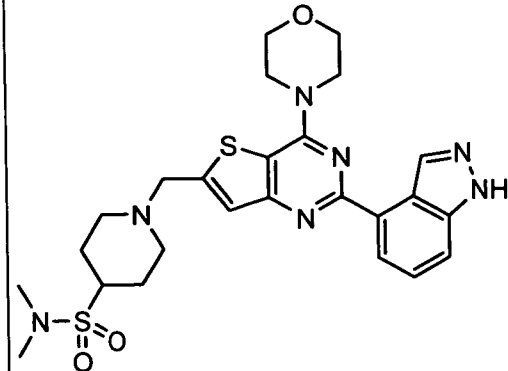
2.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并[3,2-d]嘧啶
3.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-(N-嗎福啉基)磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
4.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(((3S,5R)-3-甲基-4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
5.		6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(嘧啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶
6.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(((3S,5R)-3,5-二甲基-4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶

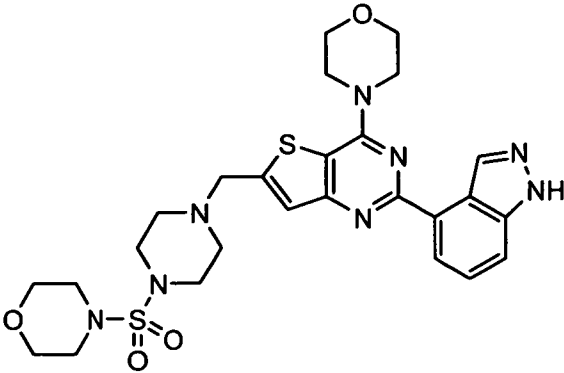
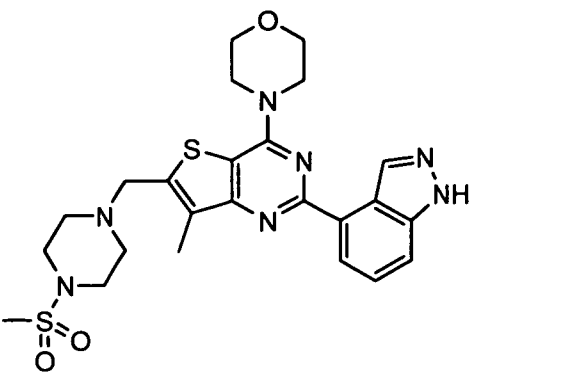
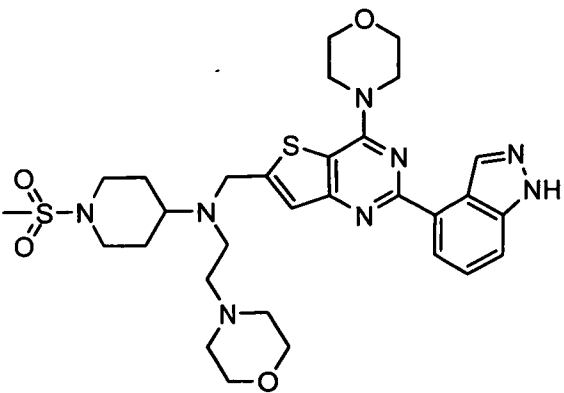
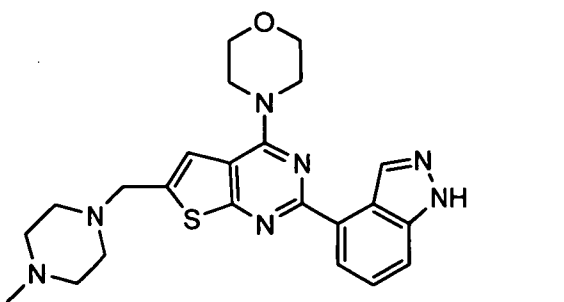
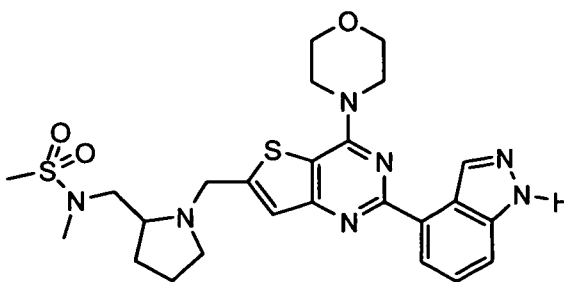
7.		6-(((2R,6S)-4-甲磺酰基-2,6-二甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吲唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
8.		6-(((2R,6S)-4-異丙基磺酰基-2,6-二甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吲唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
9.		6-(((2R,6S)-4-三氟甲基磺酰基-2,6-二甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吲唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
10.		6-(((R)-4-甲磺酰基-3-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吲唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶

11.		3-(6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯磺酰胺
12.		(4-(6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇
13.		3-(6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲酰胺
14.		1-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-4-甲磺酰基六氢吡啶-2-酮
15.		1-(4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氢吡啶-1-基)-2-胺基-2-甲基丙-1-酮

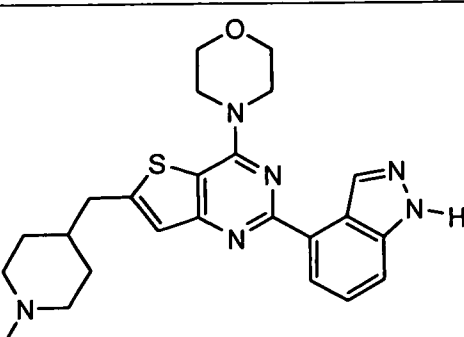
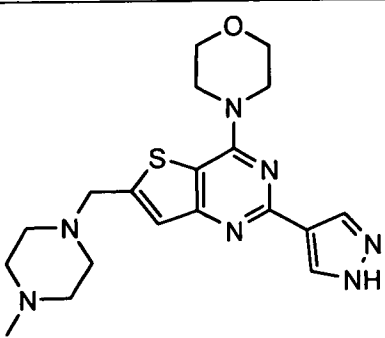
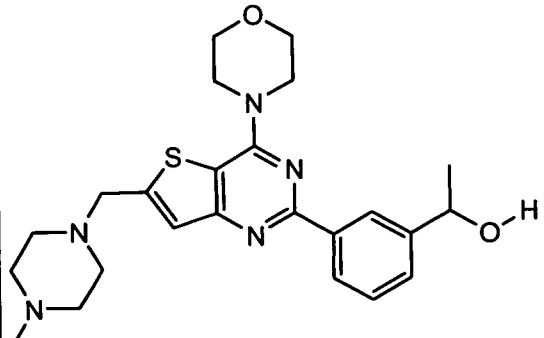
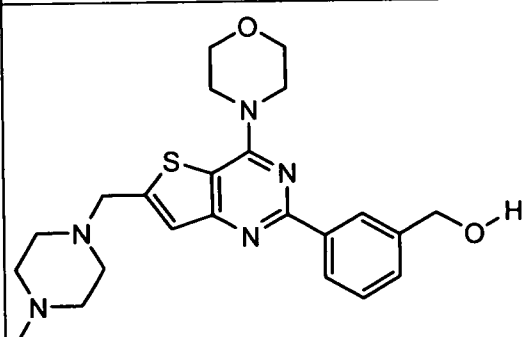
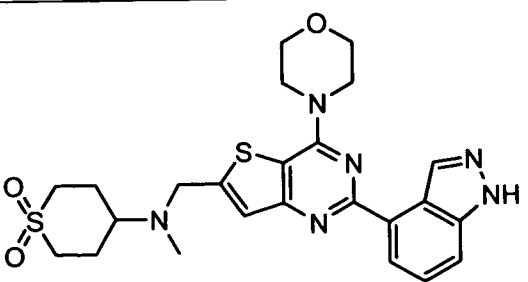
16.		2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶
17.		(3-(6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇
18.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N-甲基-N-甲氧基乙胺基磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
19.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N,N-二甲胺基磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶

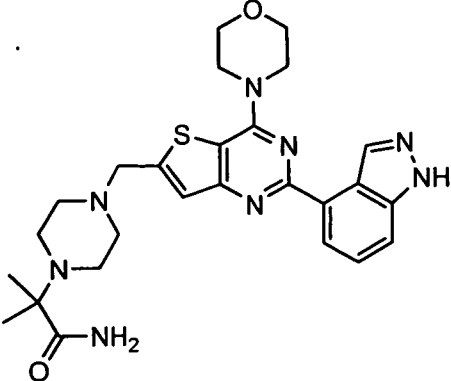
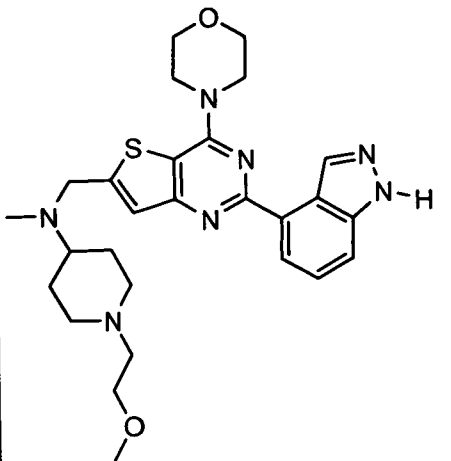
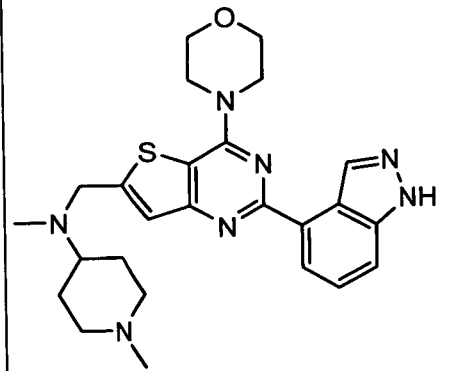
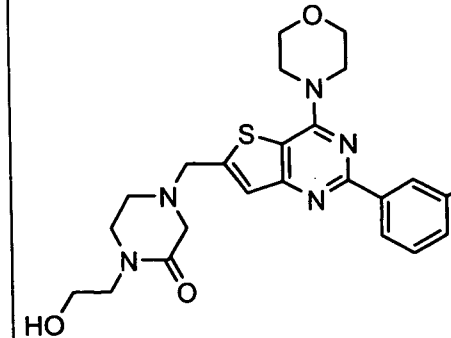
20.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N,N-二甲胺基磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-7-甲基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
21.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶
22.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N-甲胺基磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
23.		2-(1H-吡唑-4-基)-7-甲基-6-((4-(甲磺酰基)六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶

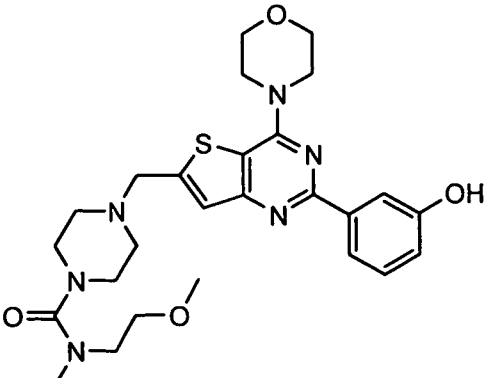
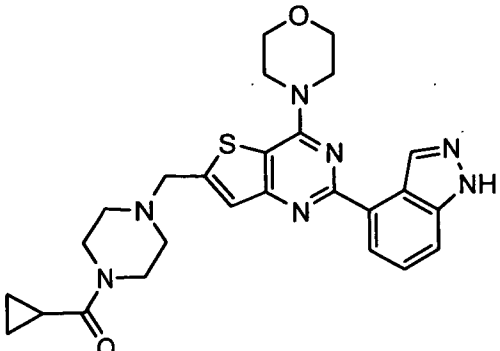
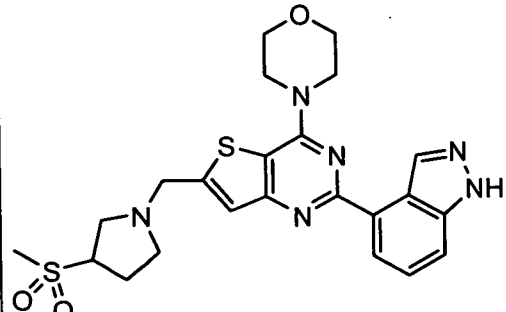
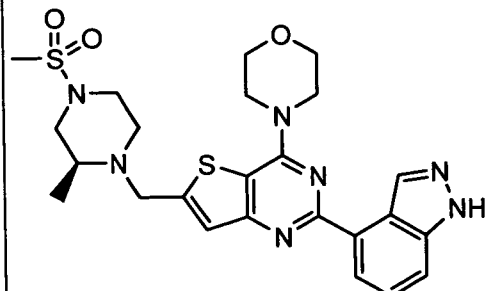
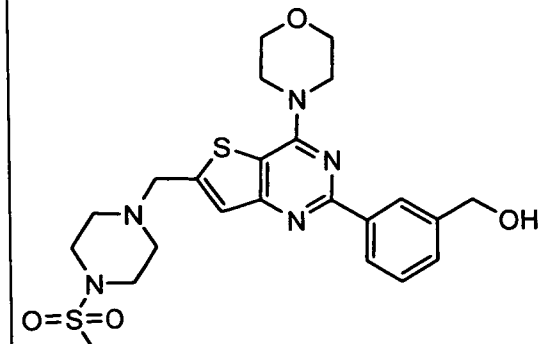
24.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N-4-甲基六氢吡啶基磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
25.		2-(1H-咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
26.		2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
27.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N,N-二甲胺基磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶

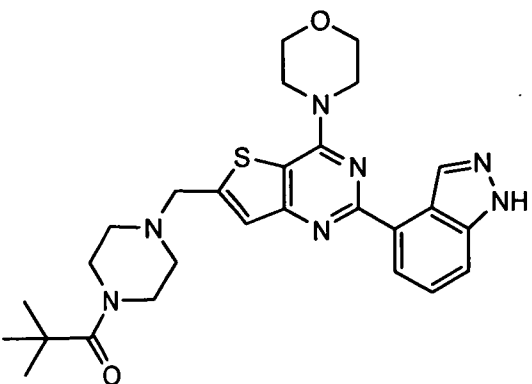
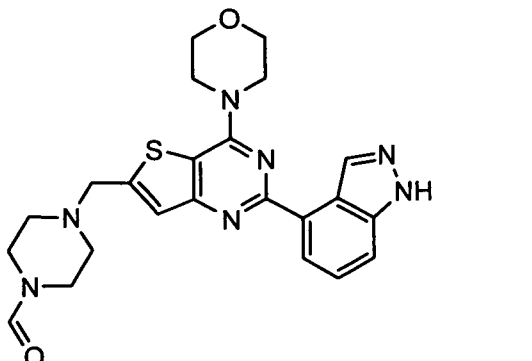
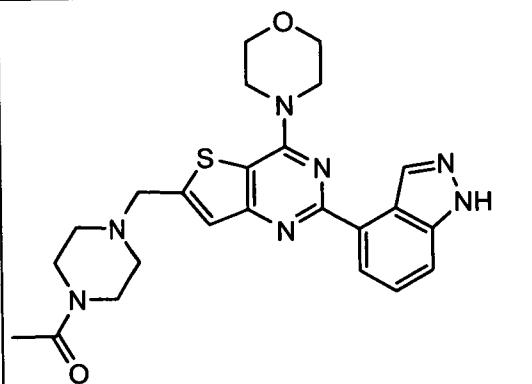
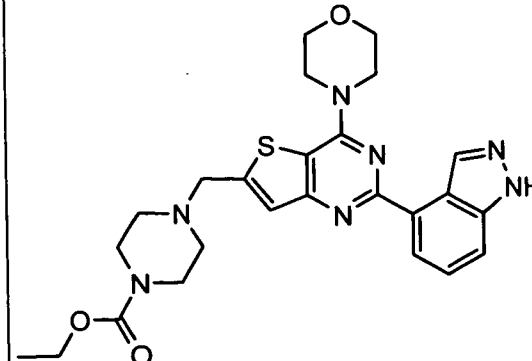
28.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N-嗎福啉基磺酰基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
29.		2-(1H-吡唑-4-基)-7-甲基-6-((4-(甲磺酰基)六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
30.		N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-甲磺酰基-N-(2-嗎福啉基乙基)六氫吡啶-4-胺
31.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-甲基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶
32.		(1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)四氫吡咯-2-基)-N-甲磺酰基甲胺

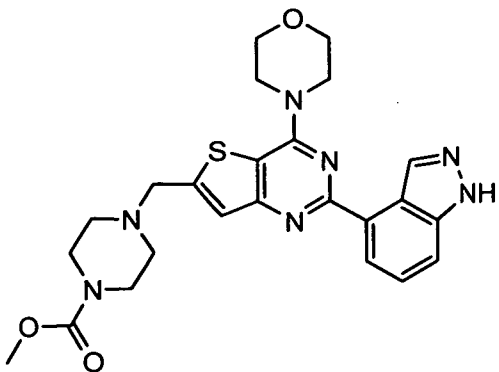
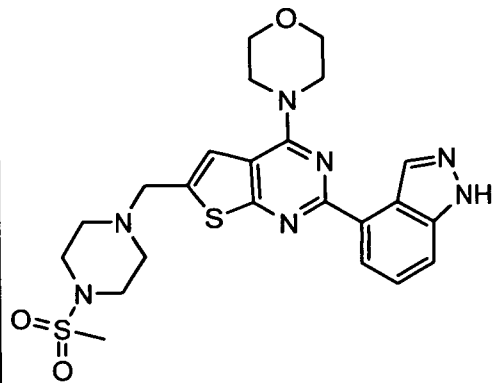
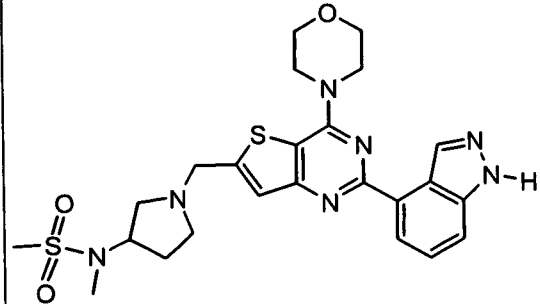
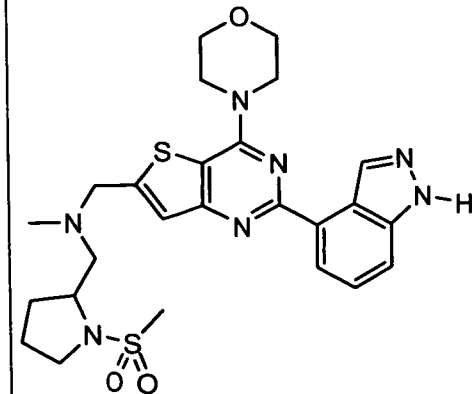
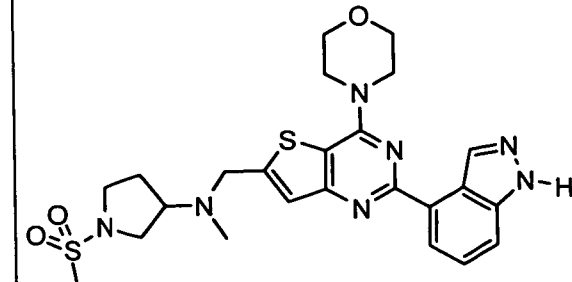
33.		2-氯基-5-(6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)酚
34.		N-((2-(1H-1,2,4-三唑-4-基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲磺酰基六氢吡啶-4-胺
35.		4-氟基-3-(6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)酚
36.		2,3-二氟-5-(6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)酚
37.		5-(6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-醇

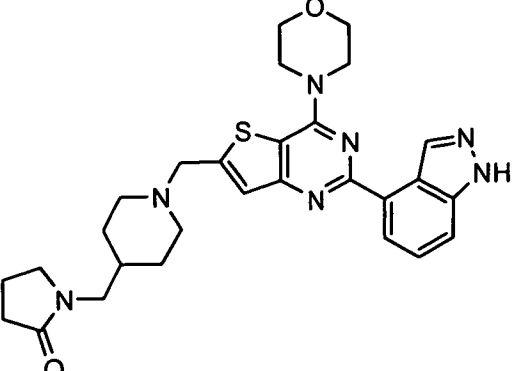
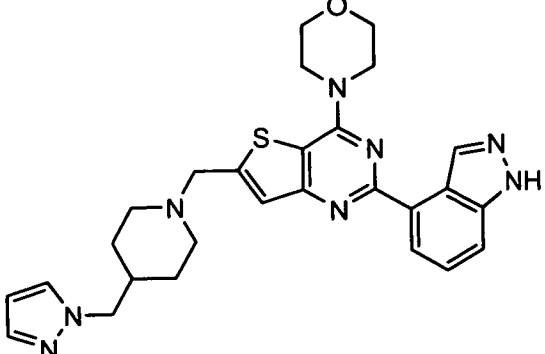
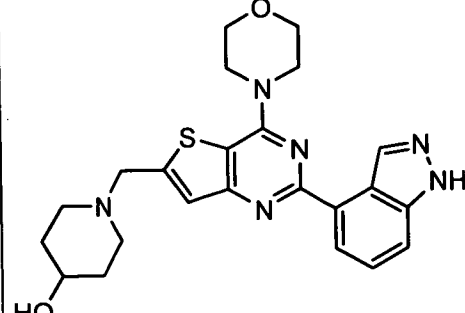
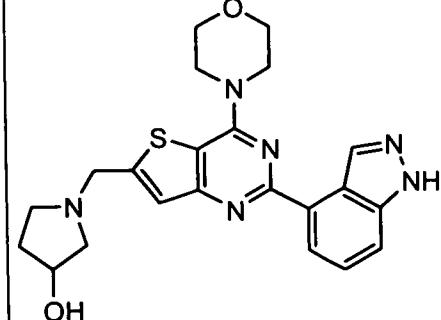
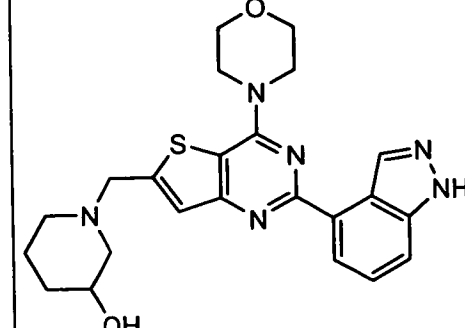
38.		2-((1H-吲哚-4-基)-6-((1-甲基六氢吡啶-4-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
39.		6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-((1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶
40.		1-(3-(6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)乙醇
41.		(3-(6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇
42.		N-((2-((1H-吲哚-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-四氫-N-甲基-2H-噻嗪基)哌喃-4-胺

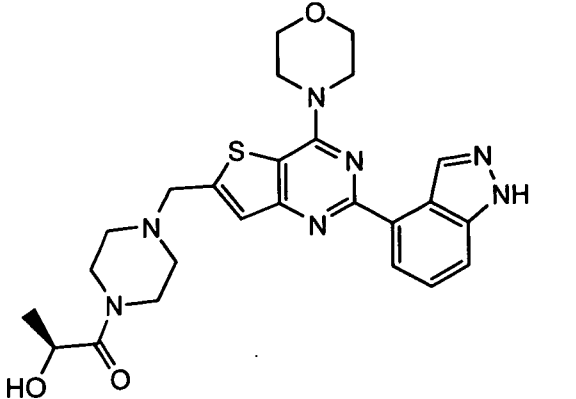
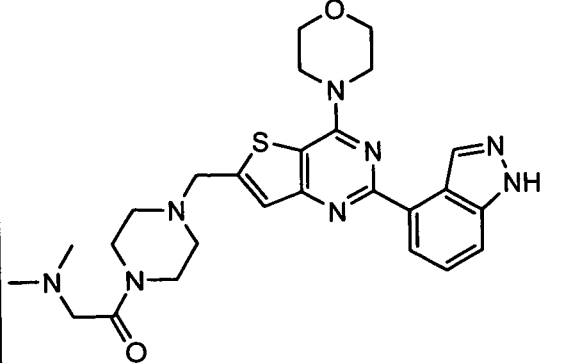
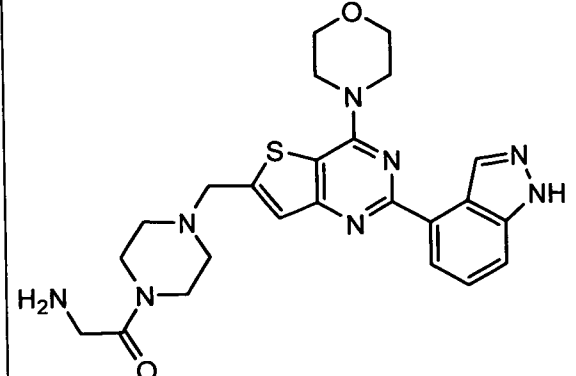
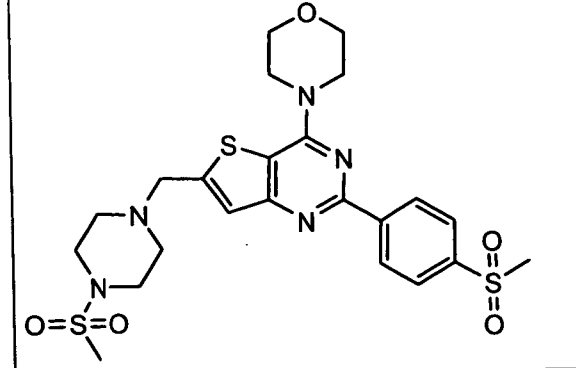
43.		2-(4-((2-(1H-1,2,4- 三唑-4-基)-4-嗎福 啉基)苯并[3,2-d]噻 啶-6-基)甲基)六 氫吡嘧啶-1-基)-2- 甲基丙醯胺
44.		N-((2-(1H-1,2,4- 三唑-4-基)-4-嗎福 啉基)苯并[3,2-d]噻 啶-6-基)甲基)- 1-(2-甲氧基乙基)-N- 甲基六氫吡啶-4-胺
45.		N-((2-(1H-1,2,4- 三唑-4-基)-4-嗎福 啉基)苯并[3,2-d]噻 啶-6-基)甲基)- N,1-二甲基六氫吡 啶-4-胺
46.		1-(2-羥乙基)-4-((2-(3- 羥苯基)-4-嗎福啉 基)苯并[3,2-d]噻 啶-6-基)甲基)六 氫吡嘧啶-2-酮

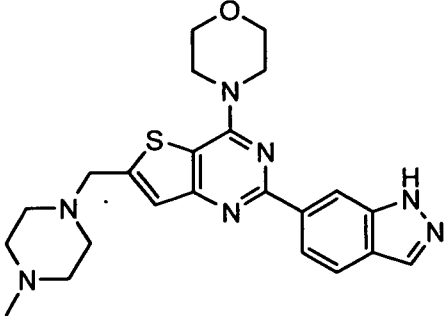
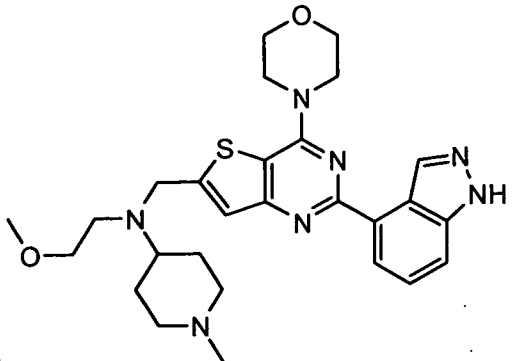
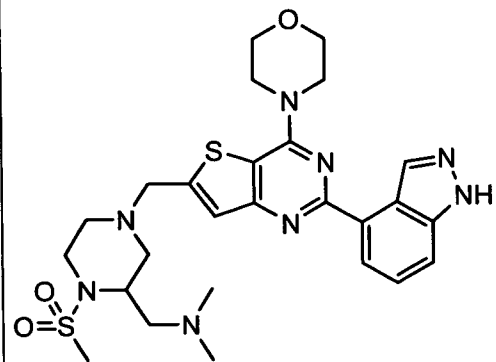
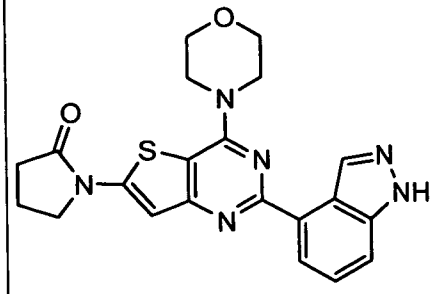
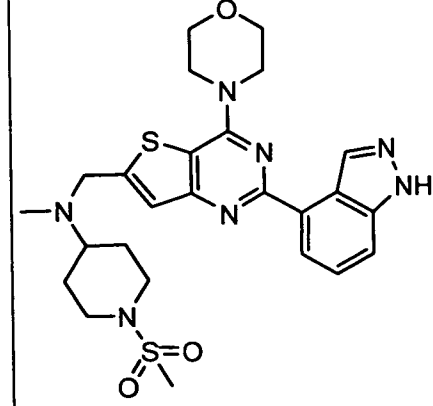
47.		4-((2-(3-羟基苯基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基六氢吡啶-1-羧酰胺
48.		(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氢吡啶-1-基)(环丙基)甲酮
49.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((3-(甲磺酰基)四氢吡咯-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
50.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(((S)-2-甲基-4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
51.		(3-(6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇

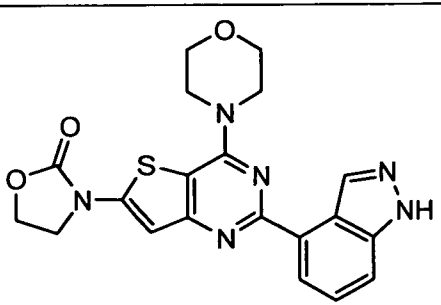
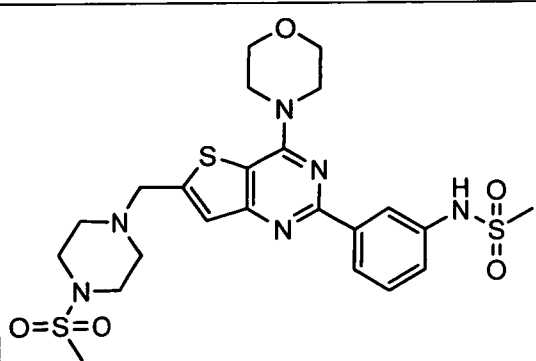
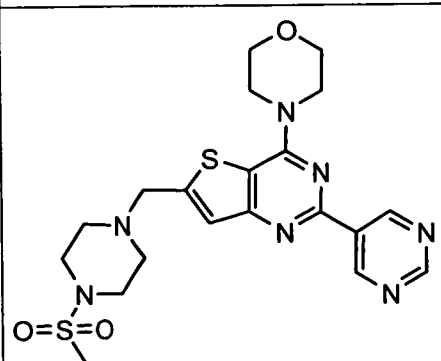
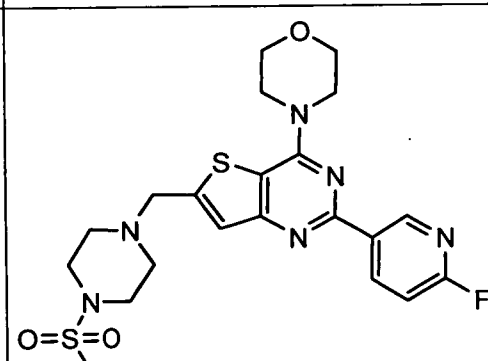
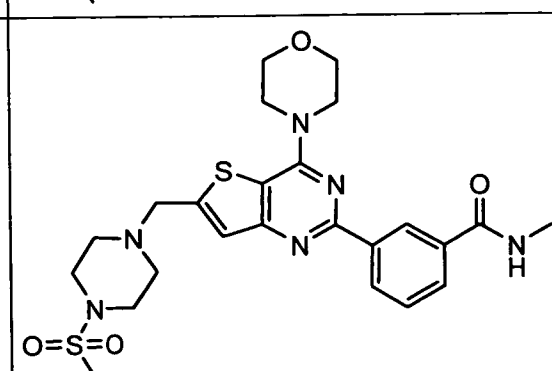
52.		1-(4-((2-(1H-吲哚-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮
53.		4-((2-(1H-吲哚-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-羧甲醛
54.		1-(4-((2-(1H-吲哚-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮
55.		乙基 4-((2-(1H-吲哚-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸酯

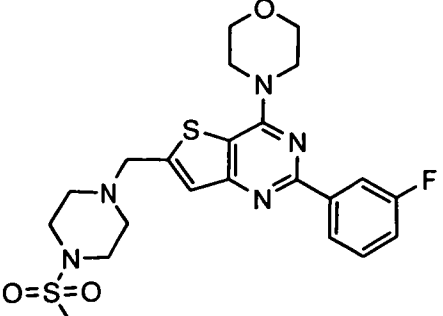
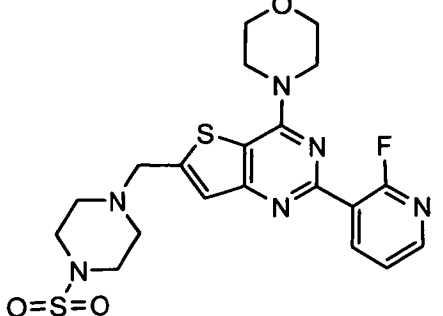
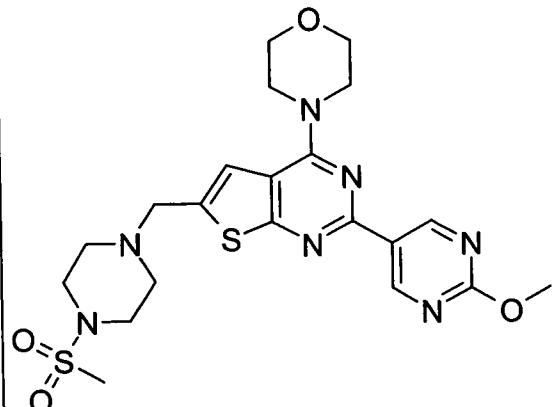
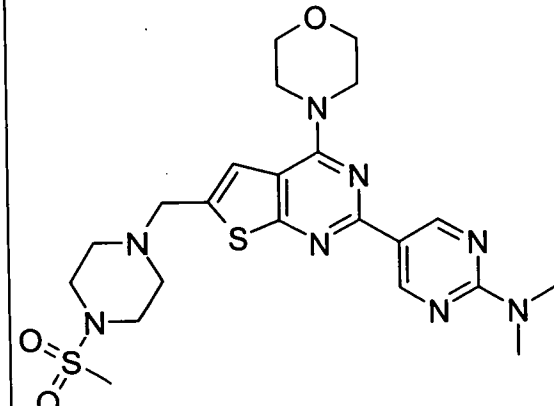
56.		甲基 4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸酯
57.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶
58.		1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基-N-甲磺醯基四氫吡咯-3-胺
59.		N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基(1-甲磺醯基四氫吡咯-2-基)甲胺
60.		N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基-(1-甲磺醯基四氫吡咯)-3-胺

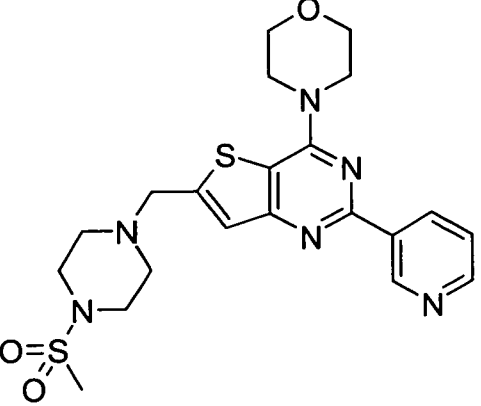
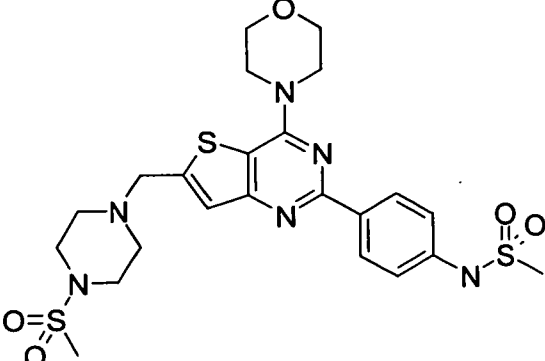
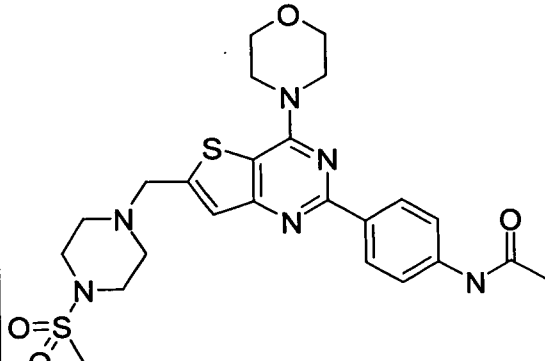
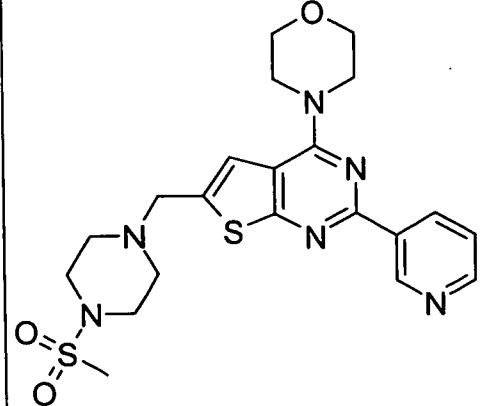
61.		1-((1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-4-基)甲基)四氫吡咯-2-酮
62.		6-((4-((1H-吡唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
63.		1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-4-醇
64.		1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)四氫吡咯-3-醇
65.		1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-3-醇

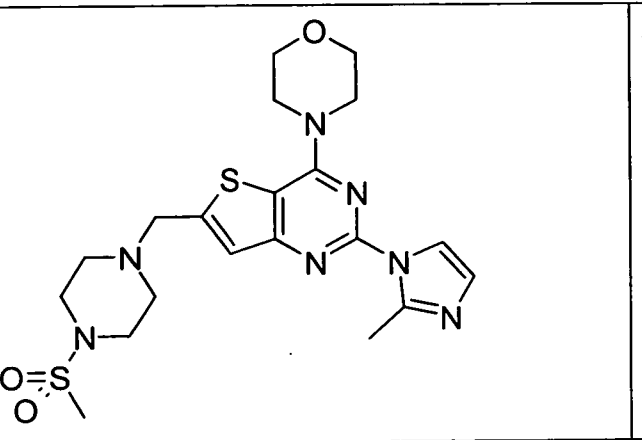
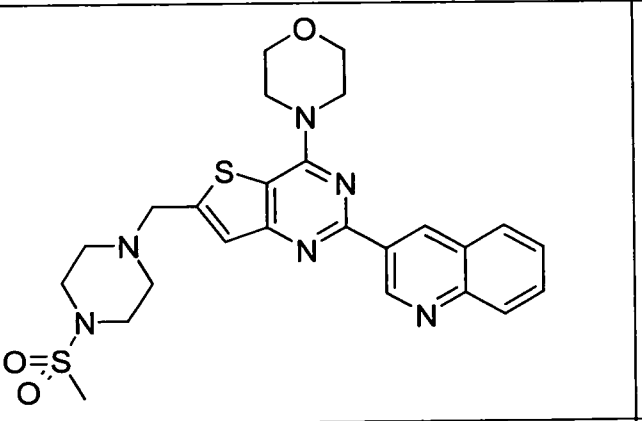
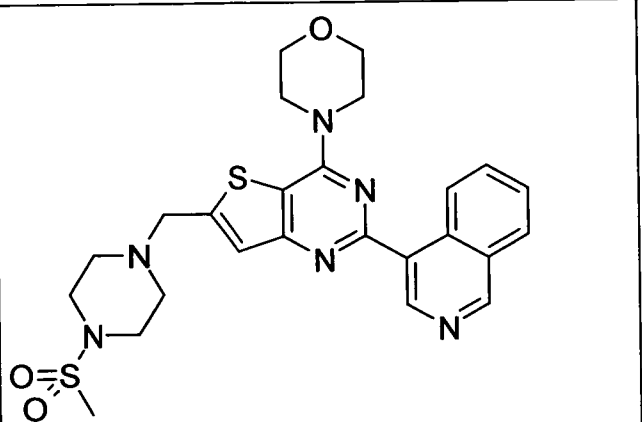
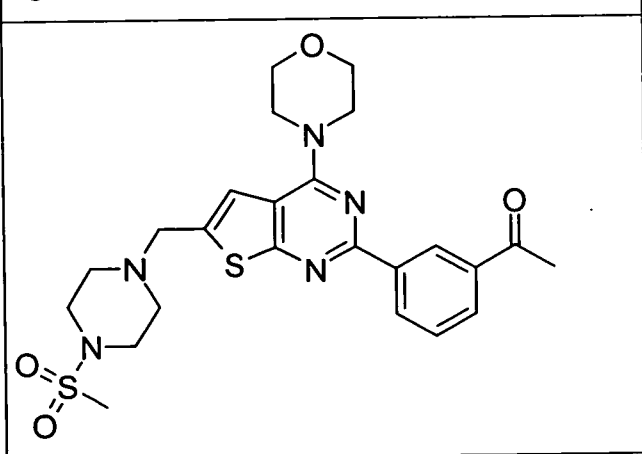
66.		(S)-1-(4-((2-(1H-咪唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮
67.		1-(4-((2-(1H-咪唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(二甲胺基)乙酮
68.		1-(4-((2-(1H-咪唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基乙酮
69.		6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(4-(甲磺醯基)苯基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶

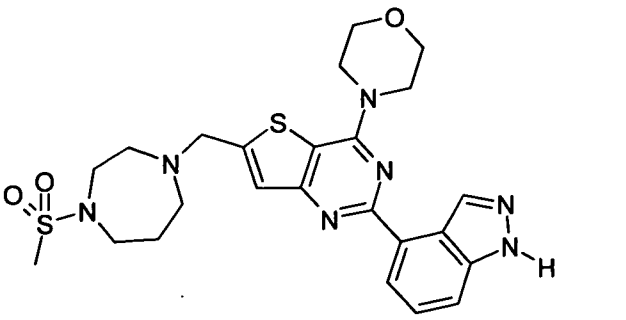
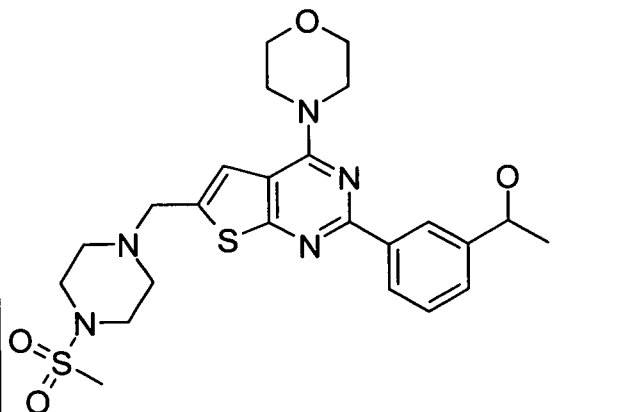
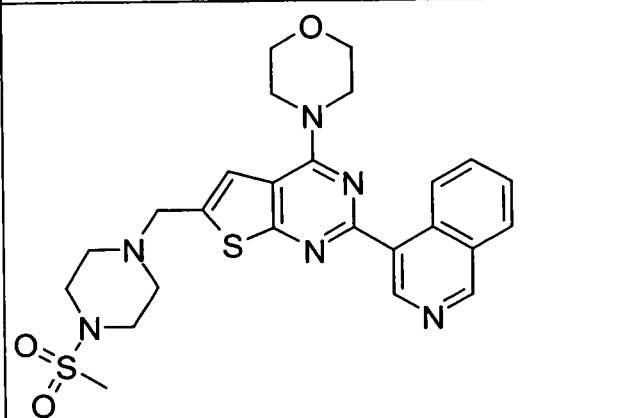
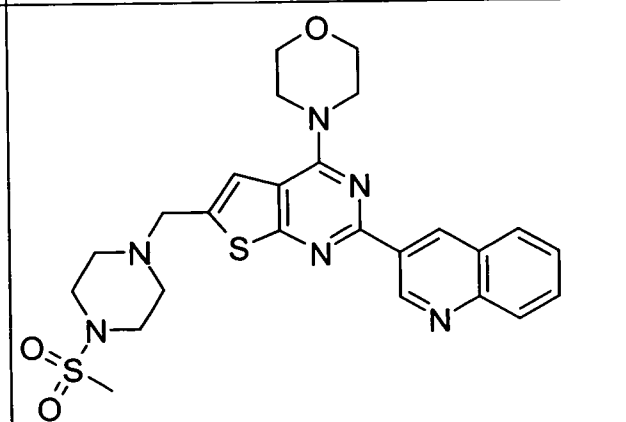
70.		2-((1H-吡唑-6-基)-6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
71.		N-((2-((1H-吡唑-4-基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲基六氢吡啶-4-胺
72.		(4-((2-((1H-吡唑-4-基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-甲磺酰基六氢吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲胺
73.		1-((2-((1H-吡唑-4-基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)四氢吡咯-2-酮
74.		N-((2-((1H-吡唑-4-基)-4-吗福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N,1-二甲基六氢吡啶-4-胺

75.		3-(2-(1H-1,2,4-三唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)四氫嘧唑-2-酮
76.		3-(6-((4-甲磺醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲磺醯基胺
77.		6-((4-甲磺醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(嘧啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶
78.		2-(6-氟基吡啶-3-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
79.		N-甲基-3-(6-((4-甲磺醯基六氫吡嗪-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲醯胺

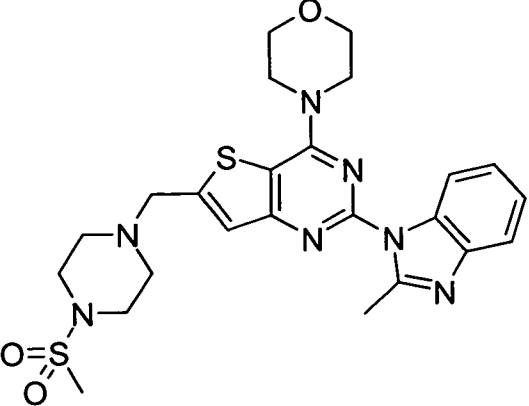
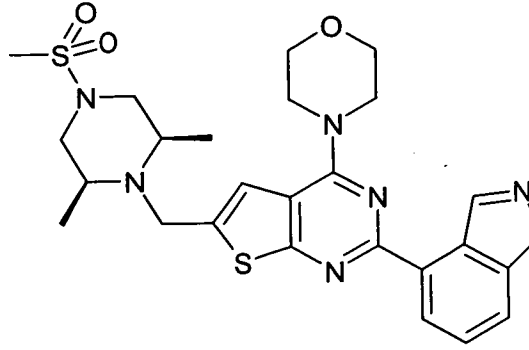
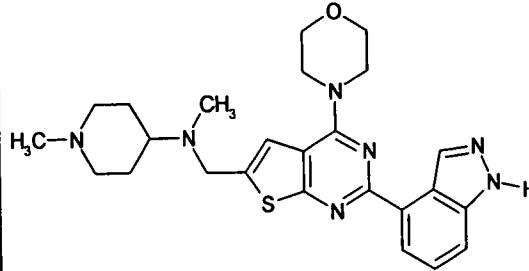
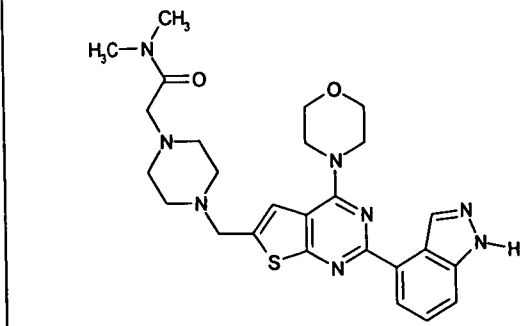
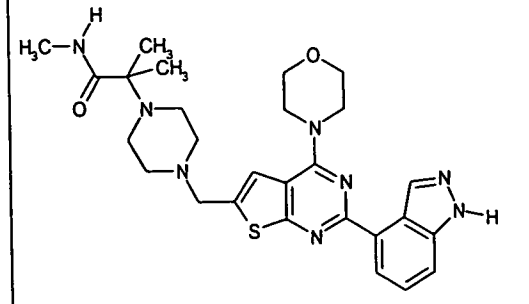
80.		2-(3-氟苯基)-6-((4-甲基磺酰基苯基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
81.		2-(2-氟基吡啶-3-基)-6-((4-甲磺酰基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
82.		6-(4-甲磺酰基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶
83.		{5-[6-(4-甲磺酰基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嘧啶-2-基}-二甲基-胺

84.		6-(4-甲磺酰基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-2-吡啶-3-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
85.		N-{4-[6-(4-甲磺酰基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯基}-甲磺酰胺
86.		N-{4-[6-(4-甲磺酰基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯基}-乙酰胺
87.		6-(4-甲磺酰基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-2-吡啶-3-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

88.		6-(4-甲烷磺酰基-六氢吡啶-1-基甲基)-2-(2-甲基-咪唑-1-基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
89.		3-[6-(4-甲烷磺酰基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-喹啉
90.		4-[6-(4-甲烷磺酰基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-异喹啉
91.		1-{3-[6-(4-甲烷磺酰基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯基}-乙酮

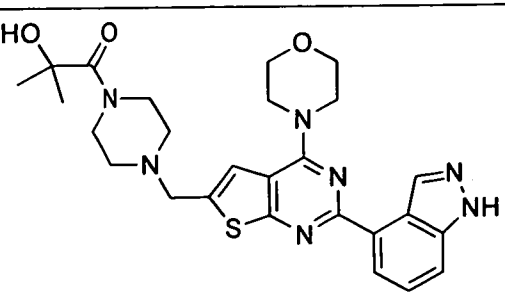
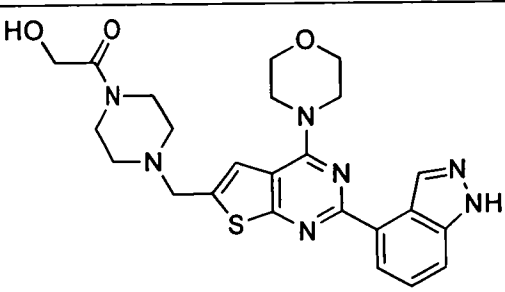
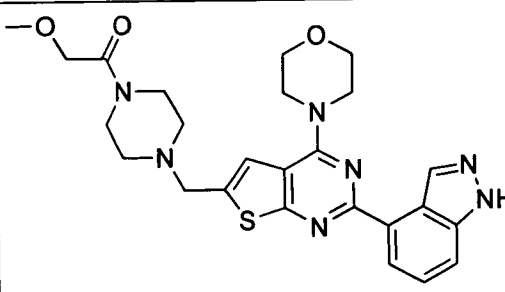
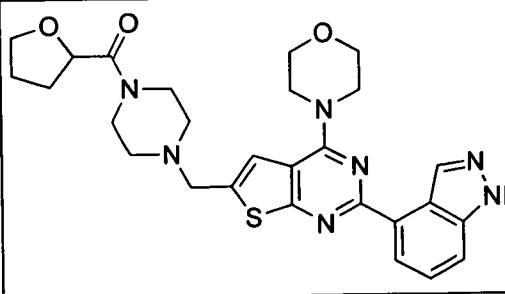
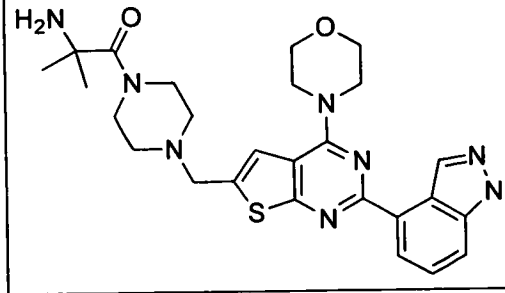
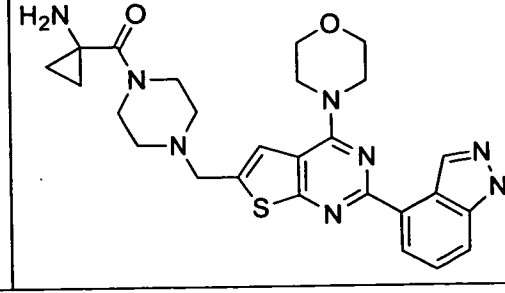
92.		2-(1H-1,2,4-三唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-[1,4]二氮七元环-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]咪唑
93.		1-{3-[6-(4-甲磺酰基-六氮吡啶-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]咪唑-2-基]-苯基}-乙醇
94.		4-[6-(4-甲磺酰基-六氮吡啶-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]咪唑-2-基]-喹啉
95.		3-[6-(4-甲磺酰基-六氮吡啶-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]咪唑-2-基]-喹啉

96.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((S)-4-甲磺酰基-3-甲基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶
97.		2-(1H-吡唑-4-基)-4-吗福啉-4-基-6-[4-(丙烷-2-磺酰基)-六氢吡啶-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶
98.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((R)-4-甲磺酰基-3-甲基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶
99.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-2,2-二甲基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
100.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-3,3-二甲基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-吗福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

101.		6-(4-甲烷磺酰基-六氢吡啶-1-基甲基)-2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
102.		2-(1H-噁唑-4-基)-6-((2S,6R)-4-甲烷磺酰基-2,6-二甲基-六氢吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶
103.		[2-(1H-噁唑-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-甲基-(1-甲基-六氢吡啶-4-基)-胺
104.		2-{4-[2-(1H-噁唑-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-六氢吡啶-1-基}-N,N-二甲基-乙酰胺
105.		2-{4-[2-(1H-噁唑-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-六氢吡啶-1-基}-N-甲基-異丁酰胺

106.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4- 甲烷磺酰基-六氢吡 啉-1-基甲基)-5-甲基 -4-嗎福啉-4-基-噻吩 并[2,3-d]嘧啶
107.		(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4- 基)-4-嗎福啉基噻吩 并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲 基)六氢吡啉-1-基)-2- 羥丙-1-酮
108.		1-(4-((2-(1H-吡唑-4- 基)-4-嗎福啉基噻吩 并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲 基)六氢吡啉-1-基)-2- 羥基-2-甲基丙-1-酮
109.		1-(4-((2-(1H-吡唑-4- 基)-4-嗎福啉基噻吩 并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲 基)六氢吡啉-1-基)-2- 羥基乙酮
110.		1-(4-((2-(1H-吡唑-4- 基)-4-嗎福啉基噻吩 并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲 基)六氢吡啉-1-基)-2- 甲氧基乙酮
111.		(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4- 嗎福啉基噻吩并 [3,2-d]嘧啶-6-基)甲基) 六氢吡啉-1-基)(四氢 呋喃-2-基)甲酮

112.		(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)(1-胺基環丙基)甲酮
113.		(S)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮
114.		(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮
115.		1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(甲磺酰基)乙酮
116.		(S)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮
117.		(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮

118.		1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮
119.		1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥基乙酮
120.		1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮
121.		(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)(四氫呋喃-2-基)甲酮
122.		1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-氨基-2-甲基丙-1-酮
123.		(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)(1-氨基環丙基)甲酮

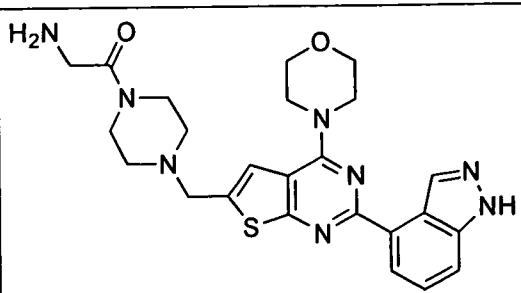
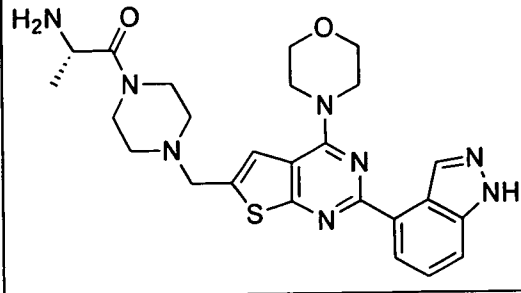
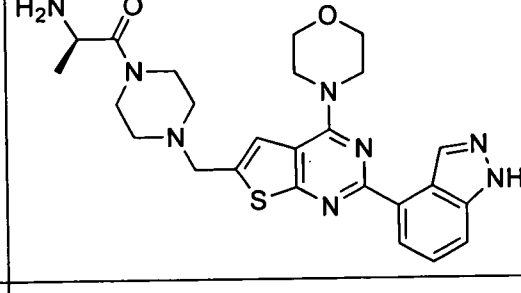
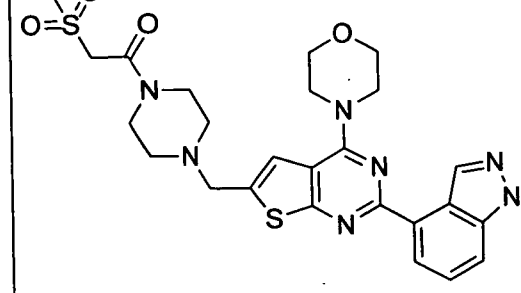
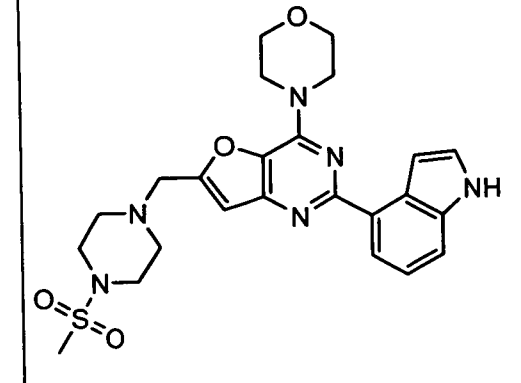
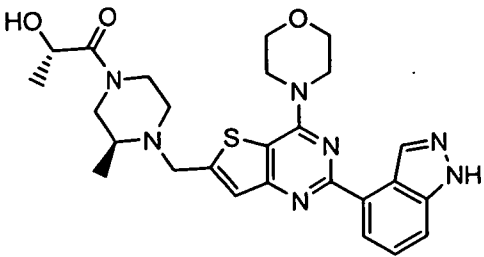
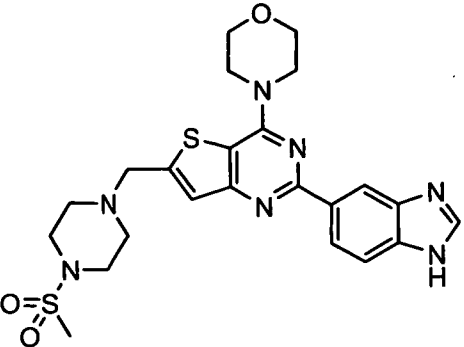
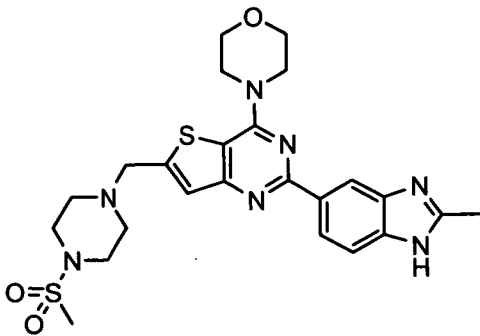
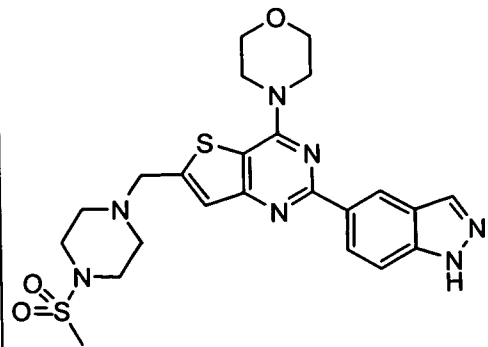
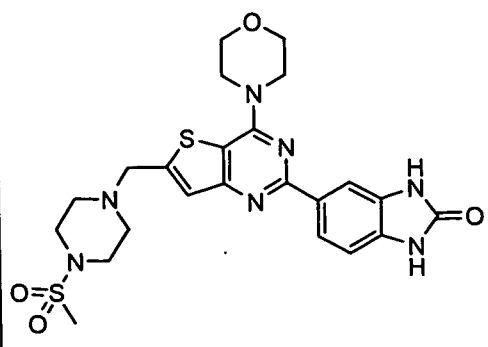
124.		1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基乙酮
125.		(S)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮
126.		(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮
127.		1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(甲磺醯基)乙酮

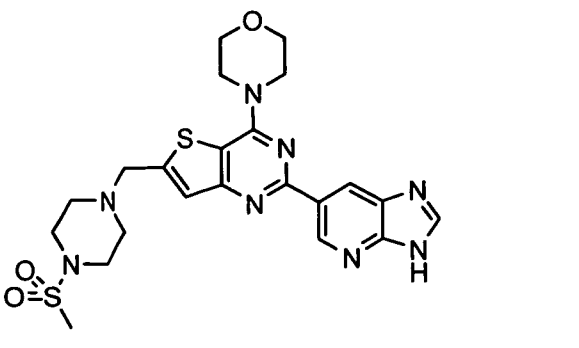
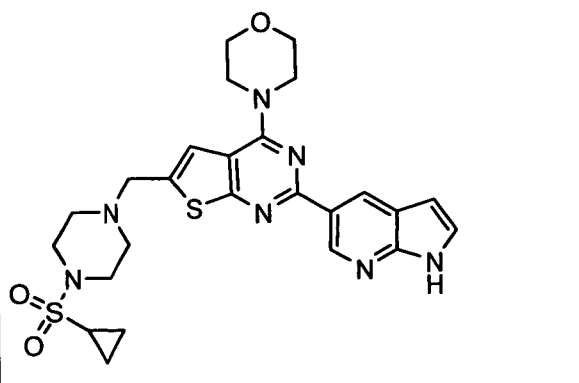
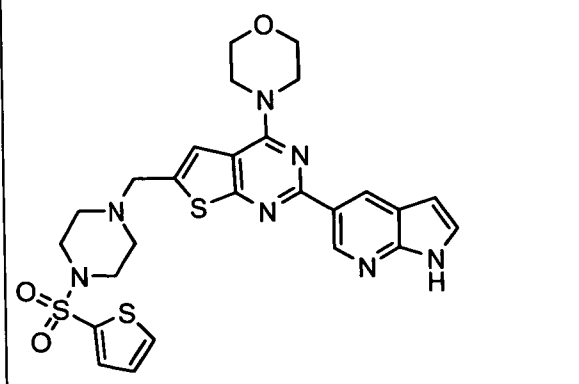
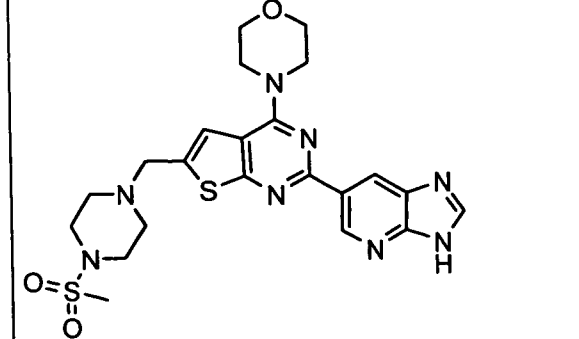
表 1b

化合物編號	結構	名稱
128.		2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并[3,2-d]嘧啶

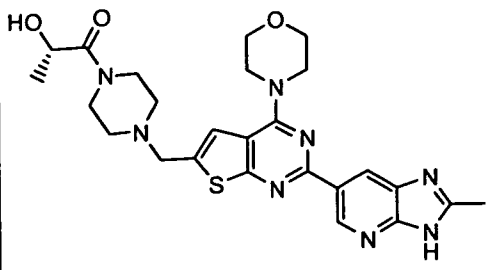
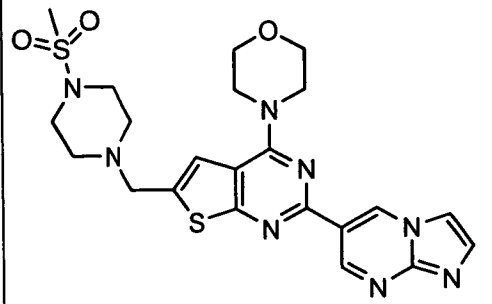
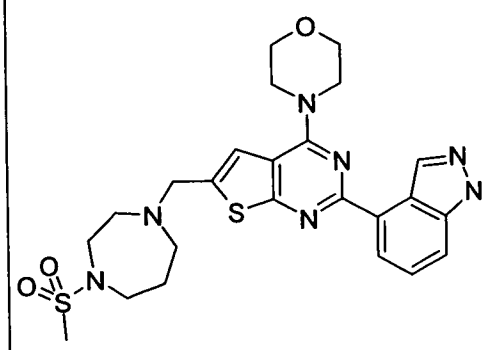
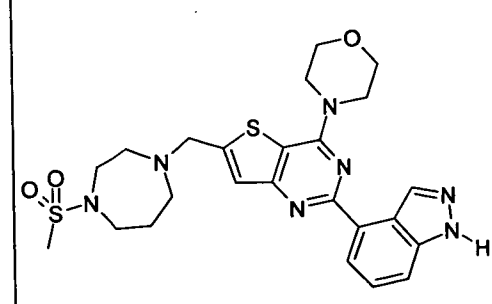
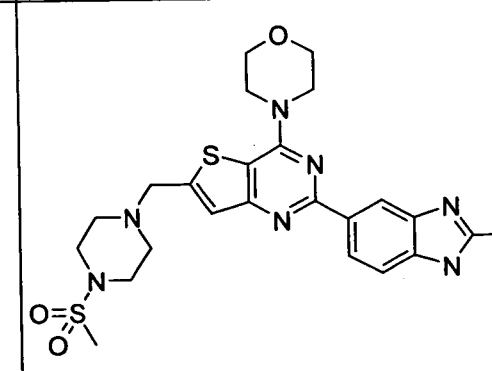
129.		2-((1H-吡唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
130.		N-((2-((1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基六氢吡啶-4-胺
131.		(S)-1-(4-((2-((1H-吡唑-4-基)-7-甲基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氢吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮
132.		N-((2-((1H-吡唑-4-基)-7-甲基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N,1-二甲基六氢吡啶-4-胺
133.		6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶

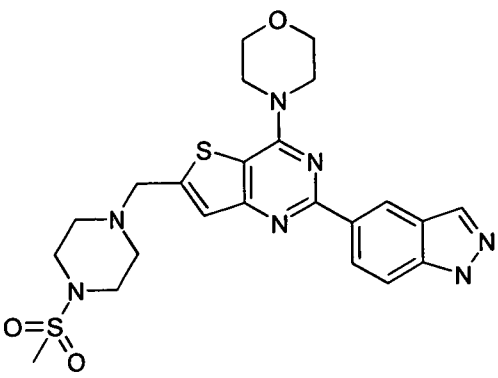
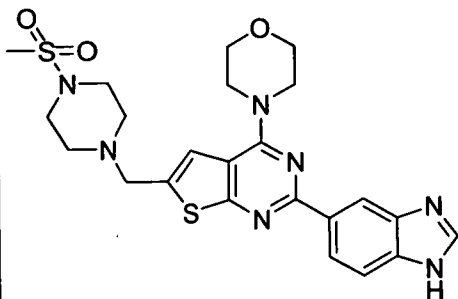
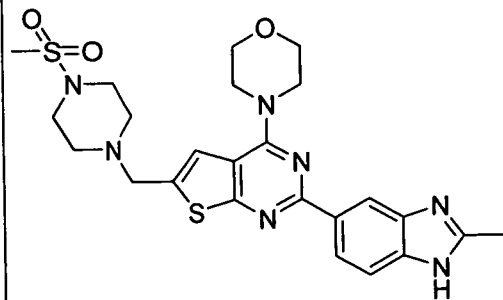
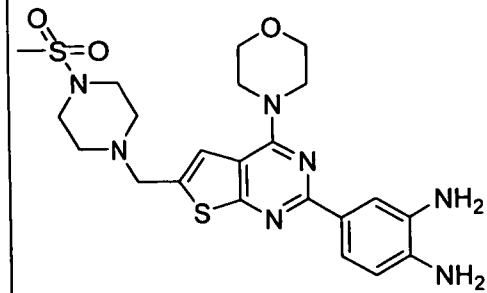
134.		(S)-1-((S)-4-((2-(1H-吲唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-3-甲基六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮
135.		2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
136.		2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
137.		2-(1H-吲唑-5-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
138.		5-(6-((4-甲磺醯基六氫吡啶)1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

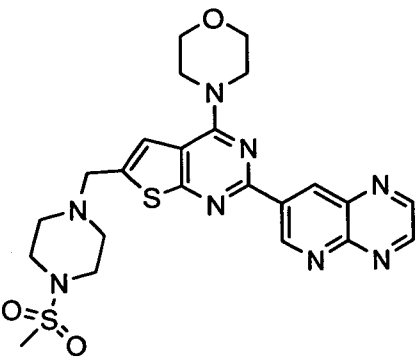
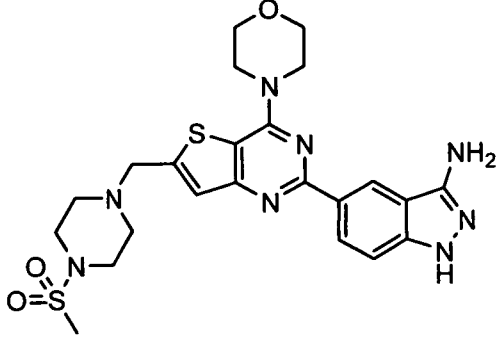
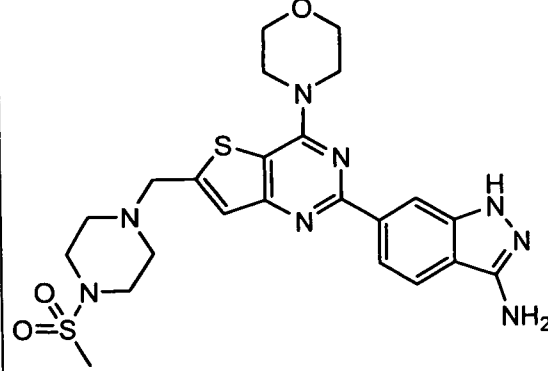
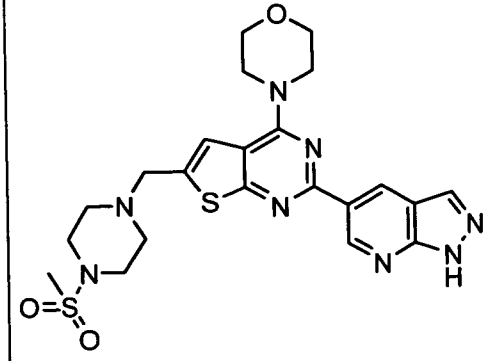
139.		2-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶)1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
140.		6-((4-甲磺酰基六氢吡啶)1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶
141.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶)1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并[2,3-d]嘧啶
142.		6-((4-甲磺酰基六氢吡啶)1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)5-基)呋喃并[3,2-d]嘧啶
143.		N-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-異丙基-N-甲基六氢吡啶-4-胺

144.		6-((4-甲磺酰基六氢吡啶)1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
145.		6-((4-異丙基磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶
146.		6-((4-(2-噻吩)磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶
147.		6-((4-甲磺酰基六氢吡啶)1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

148.		(S)-2-羥基-1-(4-((7-甲基-4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮
149.		(S)-2-羥基-1-(4-((4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮
150.		(S)-2-羥基-1-(4-((7-甲基-4-嗎福啉基-2-(喹啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮
151.		(S)-2-羥基-1-(4-((4-嗎福啉基-2-(喹啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮
152.		2-甲基-6-(6-((4-嗎福啉基-2-(3-甲基-4-嗎福啉基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

153.		(S)-2-羥基-1-(4-((2-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮
154.		6-(6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶
155.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺醯基-[1,4]二氫七圓烷-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶
156.		2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺醯基-[1,4]二氫七圓烷-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
157.		6-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

158.		2-(1H-咪唑-5-基)-6-(4-甲磺酰基-4-嗎福啉-1-基甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶
159.		2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-(甲磺酰基)六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶
160.		2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-(甲磺酰基)六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶
161.		4-(6-((4-(甲磺酰基)六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯-1,2-二胺

162.		4-(6-((4-(甲磺酰基)六氢吡啶-1-基)甲基)-2-(吡啶并[2,3-b]吡啶-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎福啉
163.		5-(6-((4-(甲磺酰基)六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-吡唑-3-胺
164.		6-(6-((4-(甲磺酰基)六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-吡唑-3-胺
165.		4-(6-((4-(甲磺酰基)六氢吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎福啉

(5)

本發明之式 Ia 與 Ib 化合物可含有不對稱或對掌中心，因此，以不同立體異構形式存在。所意欲的是，本發明化合物之所有立體異構形式，包括但不限於非對映異構物、對掌異構物及非向性異構物，以及其混合物，譬如外消旋混合物，係構成本發明之一部份。

120391

本發明之式 Ia 與 Ib 化合物係併入一個雙鍵或稠合環，則順式-與反式形式，以及其混合物，係被包含在本發明之範圍內。單一位置異構物，及位置異構物之混合物兩者，亦在本發明之範圍內。

在本文所示之結構中，於任何特定對掌性原子之立體化學未被指定之情況下，則所有立體異構物係意欲被涵蓋在內，且被包含作為本發明之化合物。在立體化學係藉由代表特定組態之實心楔形或虛線指定之情況下，則該立體異構物係經如此指定與定義。本發明化合物可以未溶劑化合以及溶劑化合形式存在，後者具有藥學上可接受之溶劑，譬如水、乙醇等，且本發明係意欲包含溶劑化合與未溶劑化合兩種形式。

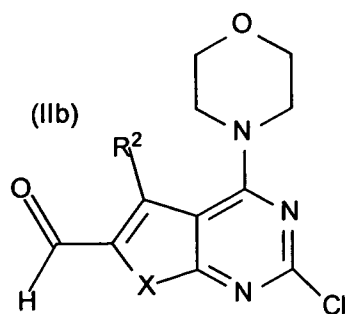
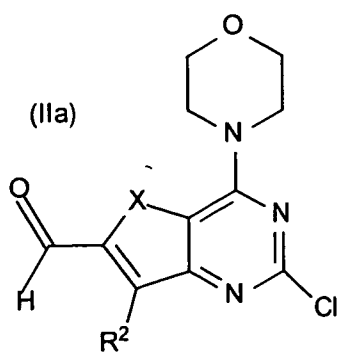
本發明化合物亦可以不同互變異構形式存在，且所有此種形式係被包含在本發明之範圍內。"互變異構物"或"互變異構形式"術語係指不同能量之結構異構物，其可經由低能量障壁相互轉化。例如，質子互變異構物(亦稱為質子移變互變異構物)係包括經由質子潛移之相互轉化，譬如酮基-烯醇與亞胺-烯胺異構化作用。價鍵互變異構物包括藉由一些鍵結電子之結構重組之相互轉化。

本發明亦包含以同位素方式標識之本發明化合物，其係與本文所述者相同，惟以下事實除外，一或多個原子係被一個具有原子質量或質量數不同於通常在天然上所發現之原子質量或質量數之原子所置換。如所指定之任何特定原子或元素之所有同位素，係意欲被涵蓋在本發明化合物及

其用途之範圍內。可被併入本發明化合物中之舉例同位素，包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，譬如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。某些以同位素方式標識之本發明化合物(例如，以 ^3H 與 ^{14}C 標識者)可使用於化合物及/或受質組織分佈檢測中。經氚化(^3H)與碳-14(^{14}C)同位素可以使用，因其易於製備與可偵測性。再者，以較重質同位素譬如氘(意即 ^2H)之取代，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益(例如，增加之活體內半生期或降低之劑量需要量)，且因此在一些情況中可能較佳。陽電子發射同位素，譬如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及 ^{18}F 可用於陽電子發射局部X射線檢法(PET)研究，以檢驗受質受體佔領。以同位素標識之本發明化合物可一般性地按照類似下文圖式及/或實例中所揭示之程序製成，其方式是以同位素標識之試劑取代未以同位素標識之試劑。

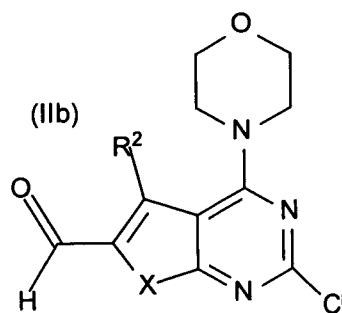
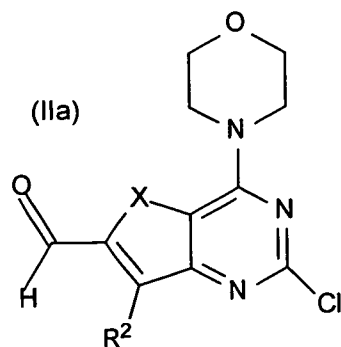
本發明化合物可以幾何異構物或互變異構物之形式存在，依取代基之種類而定，且呈分離形式之此等異構物或其混合物可使用於本發明中。在化合物具有不對稱碳原子之情況下，光學異構物形式可以此種碳原子為基礎存在。此等光學異構物之所有混合物與經分離形式可使用於本發明中。

關於製造如上文定義之本發明化合物之適當合成策略係採用式(IIa)或(IIb)之先質羧醛：

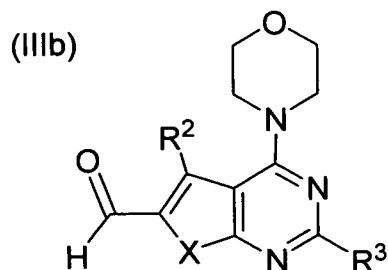
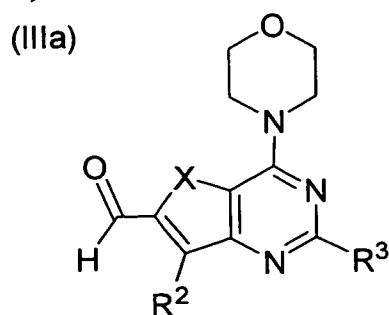


其中X與 R^2 均如上文定義。自此先質開始，合成係包括以任一順序進行鈰所媒介(Suzuki型)之交叉偶合反應與還原胺化作用。此方法包括：

(a) 將式(IIa)或(IIb)化合物：

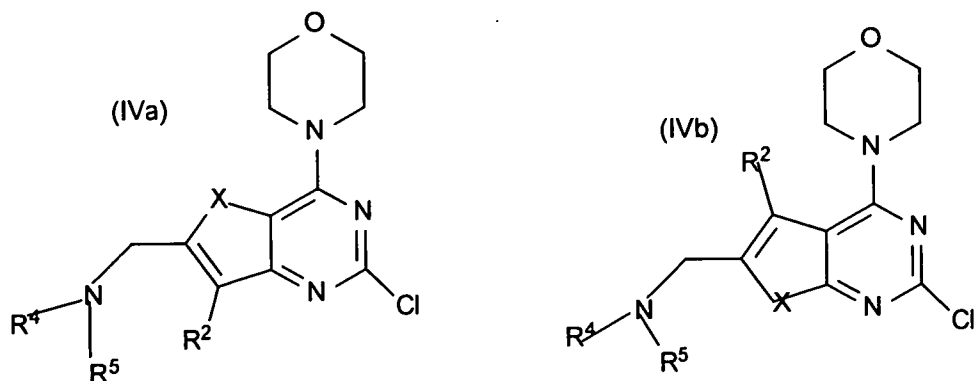


其中X與 R^2 均如上文定義，以式 $R^3B(OR^{15})_2$ 之二羥基硼烷或其酯，其中 R^3 係如上文定義，且各 R^{15} 為H或 C_1 - C_6 烷基，或兩個基團 OR^{15} 和彼等所連接之硼原子一起形成吡喃可基二羥基硼烷酯，於Pd觸媒存在下處理；並將所形成之式(IIIa)或(IIIb)化合物：



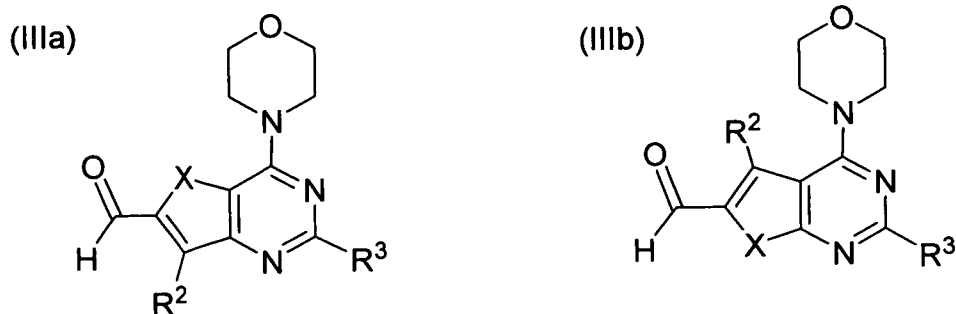
其中X、 R^2 及 R^3 均如上文定義，以式 NHR^4R^5 之胺，其中 R^4 與 R^5 均如上文定義，於適當還原劑存在下處理；或

(b) 將如上文定義之式 (IIa) 或 (IIb) 化合物以式 NHR^4R^5 之胺，其中 R^4 與 R^5 均如上文定義，於適當還原劑存在下處理；並將所形成之式 (IVa) 或 (IVb) 化合物：



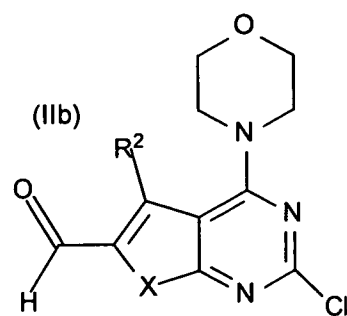
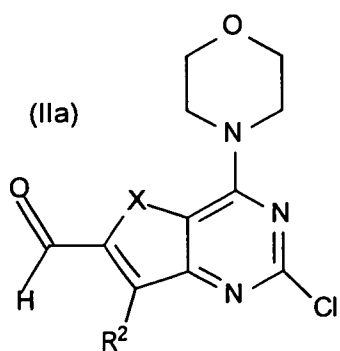
其中 X 、 R^2 、 R^4 及 R^5 均如上文定義，以式 $\text{R}^3\text{B}(\text{OR}^{15})_2$ 之二羥基硼烷或其酯，其中 R^3 係如上文定義，且各 R^{15} 為 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，或兩個基團 OR^{15} 和彼等所連接之硼原子一起形成品咛可基二羥基硼烷酯，於 Pd 觸媒存在下處理。

因此，本發明係提供一種製造如上文定義之本發明化合物之方法，此方法包括將式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物：



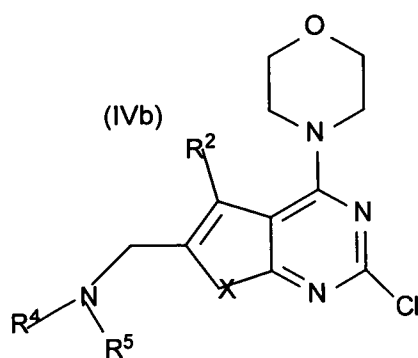
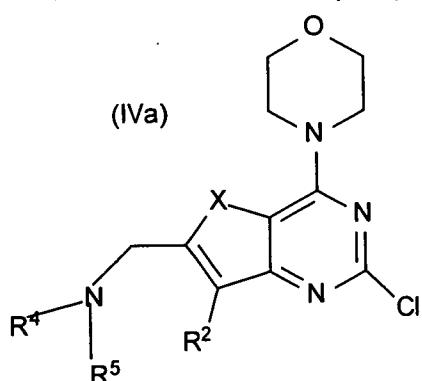
其中 X 、 R^2 及 R^3 均如上文定義，以式 NHR^4R^5 之胺，其中 R^4 與 R^5 均如上文定義，於適當還原劑存在下處理。

此方法可進一步包括製造式 (IIIa) 或 (IIIb) 化合物，其方式是將式 (IIa) 或 (IIb) 化合物：



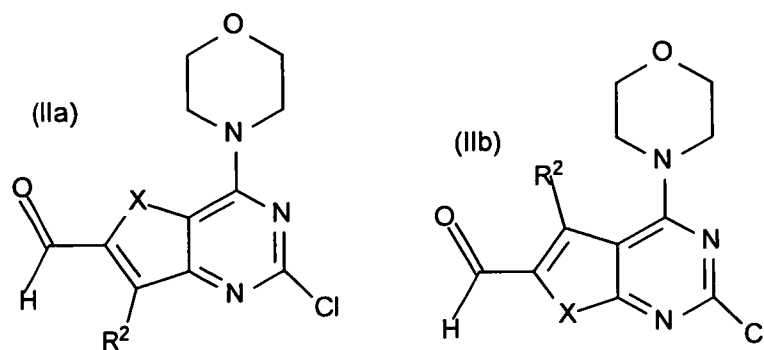
其中X與R²均如上文定義，以式R³B(OR¹⁵)₂之二羥基硼烷或其酯，其中R³係如上文定義，且各R¹⁵為H或C₁-C₆烷基，或兩個基團OR¹⁵和彼等所連接之硼原子一起形成品叻可基二羥基硼烷酯，於Pd觸媒存在下處理。

本發明進一步提供製造如上文定義之本發明化合物之方法，此方法包括將式(IVa)或(IVb)化合物：



其中X、R²、R⁴與R⁵均如上文定義，以式R³B(OR¹⁵)₂之二羥基硼烷或其酯，其中R³係如上文定義，且各R¹⁵為H或C₁-C₆烷基，或兩個基團OR¹⁵和彼等所連接之硼原子一起形成品叻可基二羥基硼烷酯，於Pd觸媒存在下處理。

此方法可進一步包括製造式(IVa)或(IVb)化合物，其方式是將式(IIa)或(IIb)化合物：

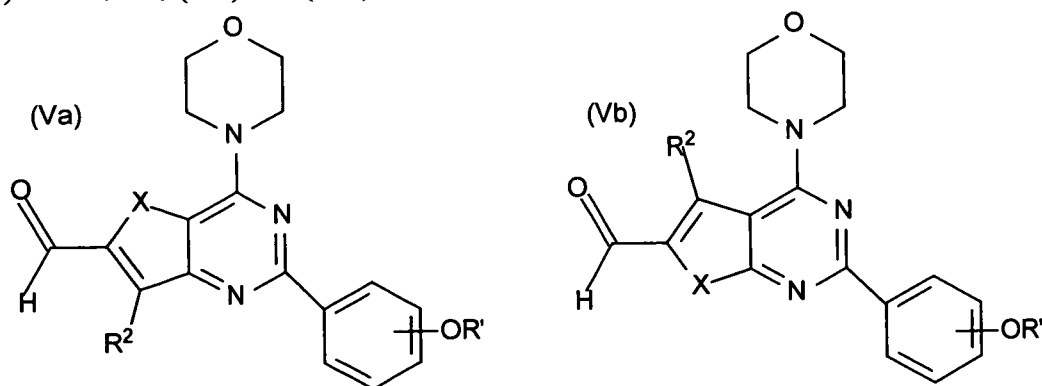


其中 X 與 R^2 均如上文定義，以式 NHR^4R^5 之胺，其中 R^4 與 R^5 均如上文定義，於適當還原劑存在下處理。

胺化步驟與 Pd 所媒介之交叉偶合步驟兩者係在習用條件下進行。鈀觸媒可為任何典型上用於 Suzuki 型交叉偶合者，譬如 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 。還原劑典型上為硼氫化物，例如 $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaBH_4$ 或 $NaCNBH_4$ ，特別是 $NaBH(OAc)_3$ 。

式 (Ia) 或 (Ib) 化合物，其中 R^3 為 3- 或 4- 羥苯基，可藉由包括以下之方法製造：

(a) 將式 (Va) 或 (Vb) 化合物：



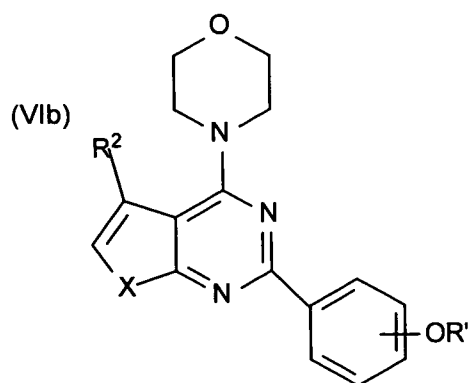
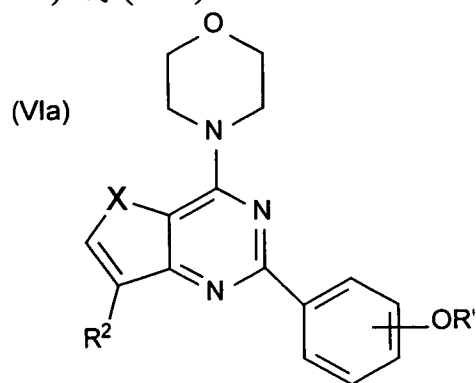
其中 OR' 係結合在其所連接之苯環之位置 3 或 4 處， R' 為羥基之保護基，且 X 與 R^2 均如上文定義，以式 NHR^4R^5 之胺，其中 R^4 與 R^5 均如上文定義，於適當還原劑存在下處理；與

(b) 移除羥基之保護基。

還原劑典型上為硼氫化物，例如，如上文所指定者。

羥基保護基之實例為此項技藝中所已知，例如在"有機化學之保護基"，第三版，T.W. Greene與P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999中所述者。例如，羥基可經保護成縮醛、經取代之縮醛、酯、黃酸鹽、醚或矽烷基醚。縮醛較佳為四氫呋喃。矽烷基醚較佳為三甲基矽烷基醚、第三-丁基二甲基矽烷基醚、三異-丙基矽烷基醚或第三-丁基二苯基-矽烷基醚。此等保護基係藉由習用技術移除。

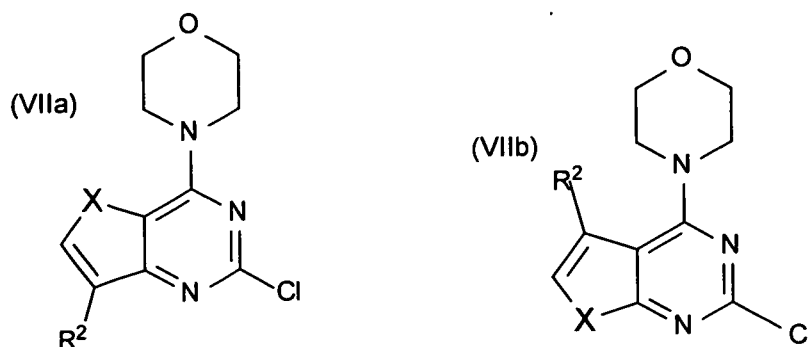
如上文定義之式(Va)或(Vb)化合物可藉由以下之方法製成，其包括將式(VIa)或(VIb)化合物：



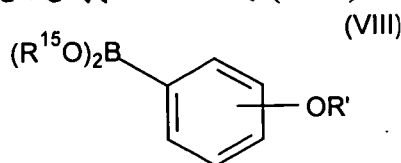
其中X、R²及R'均如上文定義，以鋰化劑，接著為N,N'-二甲基甲醯胺(DMF)處理。此反應典型上係藉由將鋰化劑在非極性有機溶劑，例如烴溶劑譬如己烷中之溶液，添加至式(VI)化合物在有機溶劑譬如四氫呋喃(THF)中之懸浮液內而進

行。若使用 THF，則此添加係於約 -78°C 之低溫下進行。鋰化劑典型上為烷基鋰，例如正-丁基鋰。

如上文定義之式 (VIa) 或 (VIb) 化合物可藉由以下之方法製成，其包括將式 (VIIa) 或 (VIIb) 化合物：



其中 X 與 R^2 均如上文定義，以式 (VIII) 之二羥基硼烷：



其中 R' 與 R^{15} 均如上文定義，於鈀觸媒存在下處理。此反應例如係在如上述關於 Suzuki 型交叉偶合反應之習用條件下進行。

本發明之稠合嘓啶可被轉化成藥學上可接受之鹽，且鹽可藉習用方法被轉化成自由態化合物。於本文中使用的"藥學上可接受鹽"之措辭係指本發明化合物之藥學上可接受之有機或無機鹽。

藥學上可接受鹽之實例包括與無機酸類及與有機酸類之鹽，該無機酸類譬如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸及磷酸；該有機酸類譬如甲磺酸、苯磺酸、甲酸、醋酸、三氟醋酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、乙磺酸、

天門冬胺酸及麩胺酸。

舉例之鹽包括但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、醋酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、酸性硫酸鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酸性酒石酸鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽吡酮酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽"甲磺酸鹽"、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(意即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。藥學上可接受之鹽可涉及加入另一種分子，譬如醋酸根離子、琥珀酸根離子或其他抗衡離子。抗衡離子可為任何會使母體化合物上之電荷安定化之有機或無機部份基團。再者，藥學上可接受之鹽可具有超過一個荷電原子在其結構中。其中多重荷電原子為藥學上可接受鹽之一部份之情況，可具有多重抗衡離子。因此，藥學上可接受之鹽可具有一或多個荷電原子及/或一或多個抗衡離子。

若本發明化合物為鹼，則所要之藥學上可接受鹽可藉任何此項技藝中可取得之適當方法製成，例如以無機酸，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、甲烷磺酸、磷酸等，或以有機酸，譬如醋酸、順丁烯二酸、琥珀酸、苯乙醇酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、柳酸，呷喃糖苷基酸，譬如醛糖酸或半乳糖醛酸， α 羥酸，譬如檸檬酸或酒石酸，胺基酸，譬如天門冬胺酸或麩胺酸，芳族酸，

譬如苯甲酸或桂皮酸，磺酸，譬如對-甲苯磺酸或乙烷磺酸或其類似物，處理該自由態鹼。

若本發明化合物為酸，則所要之藥學上可接受鹽可藉任何適當方法製成，例如以無機或有機鹼處理該自由態酸，譬如胺(一級、二級或三級)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物或其類似物。適當鹽之說明例包括但不限於衍生自胺基酸類譬如甘胺酸與精胺酸，氨，一級、二級及三級胺類，以及環狀胺類譬如六氫吡啶、嗎福啉及六氫吡啶之有機鹽，與衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰之無機鹽。

典型上，鹽係為甲烷磺酸鹽、鹽酸鹽、磷酸鹽、苯磺酸鹽或硫酸鹽。最典型上，鹽係為甲烷磺酸鹽或鹽酸鹽。

此等鹽，例如與任何上文所述無機或有機酸類之鹽，可為單鹽或雙鹽。因此，例如甲烷磺酸鹽可為單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽。

本發明之稠合嘧啶及其鹽類可以溶劑合物或水合物存在。"溶劑合物"係指一或多個溶劑分子與本發明化合物之締合物或複合物。形成溶劑合物之溶劑實例包括但不限於水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、醋酸乙酯、醋酸及乙醇胺。"水合物"一詞係指其中溶劑分子為水之複合物。

生物學活性

已於生物學試驗中發現本發明之化合物係為PI3激酶之抑制劑。本發明化合物之PI3激酶活性之活性測定，可藉由多種直接與間接偵測方法。本文中所述之某些舉例化合物

係經製備、特徵鑒定及檢測其PI3K結合活性(實例7)。某些舉例之本發明化合物具有PI3K結合活性 IC_{50} 值低於50 μ M。

本發明化合物可抑制p110催化亞單位異構重組物，包括 α 、 β 、 γ 及 δ ，作為泛抑制劑。某些本發明之化合物可藉由選擇性地抑制p110異構重組物； α 、 β 、 γ 或 δ 之一，而為p110異構重組物選擇性抑制劑。p110選擇性抑制劑可減輕毒性之危險，該毒性係由於伴隨著抑制其他p110異構重組物之潛在毒性所致。某些本發明之化合物可藉由具有顯著結合至兩種或多種p110異構重組物，而為p110異構重組物泛抑制劑。

得自表1a與1b之本發明化合物對p110異構重組物 α 、 β 、 δ 及 γ 之經純化製劑之結合，係藉由閃爍親近檢測(SPA)度量，以測定結合活性(IC_{50} 微莫耳)與 β 、 δ 及 γ 異構重組物相對於 α 之結合選擇性(實例8)。此等數值係表示於表2中。

本發明化合物可作為PI3激酶，特別是種類Ia PI3激酶之抑制劑使用。此等化合物典型上係對種類Ia激酶具選擇性，勝過種類Ib，且典型上係對種類Ia顯示20倍選擇性，勝過種類Ib PI3激酶。特定言之，此等化合物係對p110 α 異構重組物具選擇性。

因此，本發明化合物可用以治療由於異常細胞生長、功能或行為而發生之疾病或病症。此種異常細胞生長、功能或行為典型上係與PI3激酶有關聯。此種疾病與病症之實例係由Drees等人在Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5): 703-732中討論。其包括癌症、免疫病症、心血管疾病、病毒感染、

發炎、新陳代謝作用/內分泌病症及神經病症。新陳代謝作用/內分泌病症之實例包括糖尿病與肥胖。

本發明化合物可用以治療之癌症，其實例包括白血病、腦部腫瘤、腎癌、胃癌，以及皮膚、膀胱、乳房、子宮、肺臟、結腸、前列腺、卵巢及胰臟之癌症。患有免疫病症、癌症、心血管疾病、病毒感染、發炎、新陳代謝作用/內分泌病症或神經病症之人類或動物病患可因此藉由一種包括投予如上文定義之本發明化合物至其上之方法而被治療。病患之症狀可藉以改進或改善。

在病患中可根據本發明方法治療之疾病與症狀，包括但不限於癌症、中風、糖尿病、肝腫大、心血管疾病、阿耳滋海默氏疾病、膽囊纖維變性、病毒疾病、自身免疫疾病、動脈粥瘤硬化、再狹窄、牛皮癬、過敏性病症、發炎、神經病症、激素相關疾病、與器官移植有關聯之症狀、免疫不全病症、破壞性骨質病症、增生病症、傳染性疾病、與細胞死亡有關聯之症狀、凝血酶所引致之血小板聚集、慢性骨髓性白血病(CML)、肝病、涉及T細胞活化作用之病理學免疫症狀及CNS病症。於一項具體實施例中，人類病患係以式Ia或Ib化合物，及藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑治療，其中該式Ia或Ib化合物係以可偵測地抑制PI3激酶活性之量存在。

可根據本發明方法治療之癌症包括但不限於乳房、卵巢、子宮頸、前列腺、睪丸、尿生殖道、食道、喉、神經膠質母細胞瘤、神經胚細胞瘤、胃、皮膚、角質棘皮瘤、

肺臟、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌、肺臟腺癌、骨頭、結腸、腺瘤、胰臟、腺癌、甲狀腺、濾胞癌瘤、未鑒別之癌、乳頭癌、生殖細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌與膽道、腎臟癌瘤、髓樣病症、淋巴樣病症、有毛細胞、面頰腔與咽(口腔)、唇部、舌部、口部、咽、小腸、結腸-直腸、大腸、直腸、腦部與中樞神經系統、霍奇金(Hodgkin)氏及白血病。

可根據本發明方法治療之心血管疾病包括但不限於再狹窄、心臟肥大、動脈粥瘤硬化、心肌梗塞及鬱血性心衰竭。

可根據本發明方法治療之神經變性疾病包括但不限於阿耳滋海默氏疾病、巴金森氏病、肌萎縮性側索硬化、亨丁頓氏病與大腦絕血，及因外傷性損傷所造成之神經變性疾病、麩胺酸酯神經毒性及缺氧。

可根據本發明方法治療之炎性疾病包括但不限於風濕性關節炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎及遲發過敏性反應。

除了具有生物化學功效以外，本發明之化合物顯示物理化學與藥物動力學性質，這使得其特別良好地適合藥物用途。此係例如顯示於下文實例5中所述之生物學檢測之結果中。特定言之，該化合物在生理pH下具有高水溶液溶解度；此溶解度係大於100 μ M。在生理pH下之高溶解度係為所期望的，因其會促進生物利用率。

該化合物亦具有高代謝安定性，如特別是藉由實例2中所述之肝細胞清除率檢測所示，其中化合物係顯示具有低肝細胞清除率。低肝細胞清除率係與低速率之肝臟新陳代

謝作用有關聯。因此，可明瞭本發明化合物具有經改良之物理化學與藥物動力學性質，同時保有生物化學功效，作為PI3激酶之抑制劑。

本發明化合物可以多種劑型投藥，例如以經口方式，譬如呈片劑、膠囊、糖-或薄膜塗覆之片劑、液體溶液或懸浮液形式，或以非經腸方式，例如肌內方式、靜脈內方式或皮下方式。因此，該化合物可藉由注射或灌注給予。

劑量係依多種因素而定，包括病患之年齡、體重及症狀，及投藥途徑。每日劑量可在寬廣範圍內改變，且係於各特定情況中以個別需要作調整。但是，當化合物係單獨投予成年人類時，典型上，關於各投藥途徑所採用之劑量係為0.0001至50毫克/公斤，最常在0.001至10毫克/公斤體重之範圍內，例如0.01至1毫克/公斤。此種劑量可例如每日給予1至5次。關於靜脈內注射，適當日服劑量為0.0001至1毫克/公斤體重，較佳為0.0001至0.1毫克/公斤體重。日服劑量可以單一劑量或根據分離劑量時間表投予。

典型上，治療人類病患之劑量可涵蓋從約10毫克至約1000毫克範圍之本發明化合物。典型劑量可為約100毫克至約300毫克該化合物。劑量可一天一次(QID)、每天兩次(BID)或更頻繁地投予，依藥物動力學與藥力性質而定，包括特定化合物之吸收、分佈、新陳代謝作用及排泄。此外，毒性因素可影響劑量與投藥服用法。當經口投予時，丸劑、膠囊或片劑可每日或較不頻繁地攝取，歷經所指定之一段時間。此服用法可重複多次治療循環。

化合物係經調配以作為醫藥或獸醫組合物使用，其亦包含藥學上或獸醫上可接受之載劑或稀釋劑。此等組合物典型上係按照習用方法製成，且係以藥學上或獸醫上適當形式投藥。該化合物可以任何習用形式投予，例如按下述：

A) 以經口方式，例如作成片劑、塗層片劑、糖衣錠、錠劑、糖錠、水性或油性懸浮液、液體溶液、可分散粉末或顆粒、乳化液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑。欲供口服使用之組合物可根據此項技藝中關於製造醫藥組合物之已知任何方法製成，且此種組合物可含有一或多種作用劑，選自包括增甜劑、矯味劑、著色劑及防腐劑，以提供藥學上優雅且美味之製劑。

片劑含有活性成份，與適用於製造片劑之無毒性藥學上可接受之賦形劑混合。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，譬如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、右旋糖、蔗糖、纖維素、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化與崩解劑，例如玉米澱粉、海藻酸、海藻酸鹽或澱粉羥基乙酸鈉；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；潤滑劑，例如矽石、硬脂酸鎂或鈣、硬脂酸或滑石；起泡混合物；染料，增甜劑，潤濕劑，譬如卵磷脂、聚花楸酸酯或月桂基硫酸鹽。片劑可為未經塗覆或其可藉已知技術塗覆，以在胃腸道中延遲崩解與吸附，於是提供涵蓋較長時期之持續作用。例如，可採用一種時間延遲物質，譬如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。此種製劑可以已知方式製造，例如藉由混合、粒化、製藥片、糖衣或薄膜塗覆方法。

供口服使用之配方亦可以硬明膠膠囊呈現，其中活性成份係與惰性固體稀釋劑混合，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土，或作成軟明膠膠囊，其中活性成份係以本身存在，或與水或油媒質混合，例如花生油、液態石蠟或橄欖油。

含水懸浮液含有活性物質，與適用於製造含水懸浮液之賦形劑混合。此種賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烷基四氫吡咯酮、西黃蓍樹膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑可為天然生成之磷脂，例如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸類之縮合產物，例如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之部份酯類之縮合產物，例如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。

該含水懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對-羥基苯甲酸乙酯或正-丙酯，一或多種著色劑，譬如蔗糖或糖精。

油性懸浮液可經由使活性成份懸浮在植物油例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油中，或在礦油譬如液態石蠟中調配而成。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、固體石蠟或鯨蠟醇。

可添加增甜劑，譬如上文所提出者，與矯味劑，以提供美味口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑譬如抗壞血酸而被保存。適合藉由添加水以製備含水懸浮液之可分

散粉末與顆粒，係提供活性成份，與分散或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑混合。適當分散或潤濕劑及懸浮劑之實例為已於上文提及者。其他賦形劑，例如增甜、矯味及著色劑，亦可存在。

本發明之醫藥組合物亦可呈油在水中型乳化液之形式。油相可為植物油，例如橄欖油或花生油類，或礦油，例如液態石蠟或其混合物。適當乳化劑可為天然生成之膠質，例如阿拉伯膠或西黃蓍樹膠，天然生成之磷脂，例如大豆卵磷脂，及衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之酯類或部份酯類，例如單油酸花楸聚糖酯，及該部份酯類與環氧乙烷之縮合產物，例如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。乳化液亦可含有增甜與矯味劑。糖漿與酞劑可以增甜劑調配，例如甘油、花楸醇或蔗糖。特定言之，供糖尿病患者用之糖漿僅可含有作為載劑之產物，例如花楸醇，其不會生物代謝成葡萄糖，或其只會生物代謝極少量成為葡萄糖。

此種配方亦可含有和潤劑、防腐劑及矯味與著色劑；

B) 以非經腸方式，無論是皮下方式或靜脈內方式或肌內方式或胸骨內方式，或藉由灌注技術，呈無菌可注射水性或油性懸浮液之形式。此懸浮液可根據已知技藝，使用已於上文提及之潤濕劑與懸浮劑之適當分散進行調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液或懸浮液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。

其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、林格氏溶液

及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單或二酸甘油酯。此外，脂肪酸類，譬如油酸，已發現可用於可注射劑之製備；

C) 藉由吸入，呈氣溶膠或溶液形式，供霧化罐用；

D) 直腸方式，呈栓劑形式，藉由將藥物與適當無刺激性賦形劑混合而製備，該賦形劑在一般溫度下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將在直腸中熔解以釋出藥物。此種物質為可可豆脂與聚乙二醇；

E) 以局部方式，呈乳膏、軟膏、膠凍、洗眼劑、溶液或懸浮液形式。

F) 以陰道方式，呈陰道栓劑、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫物或噴霧配方形式，除了活性成份以外，含有譬如此項技藝中已知適當之載劑。

可製備本發明化合物之持續釋出製劑。持續釋出製劑之適當實例包括含有式 Ia 或 Ib 化合物之固體疏水性聚合體之半透性基質，此基質係呈成形物件形式，例如薄膜或微膠囊。持續釋出基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(甲基丙烯酸 2-羥乙酯)或聚(乙烯醇))、聚內交酯(美國專利 3,773,919)、L-麩胺酸與 γ -乙基-L-麩胺酸酯之共聚物、不可降解之乙烯-醋酸乙烯酯，可降解之乳酸-乙醇酸共聚物，譬如 LUPRON DEPOT™(可注射微球體，由乳酸-乙醇酸共聚物與留普內酯(leuprolide)醋酸鹽所組成)，及聚-D-(-)-3-羥丁酸。

本發明化合物可單獨採用或併用其他治療劑，以治療本

文中所述之疾病或病症，譬如過高增生病症(例如癌症)。在某些具體實施例中，本發明化合物係被合併在醫藥組合配方或作為組合療法之服藥使用法中，伴隨著第二種化合物，其具有抗過高增生性質或其可用於治療過高增生病症(例如癌症)。醫藥組合配方或服藥使用法之第二種化合物，較佳係對本發明化合物具有互補活性，以致其不會不利地影響彼此。此種化合物係適當地以對於所意欲目的有效之量存在於組合中。於一項具體實施例中，本發明之組合物包含本發明化合物，且併用譬如本文中所述之化學治療劑。

組合療法可以同時或相繼服用法投予。當相繼地投予，此組合可在兩次或多次投藥中投予。合併之投藥包括共同投藥，使用個別配方或單一醫藥配方，與連續投藥，以任一順序，當兩種(或所有)活性劑同時施加其生物學活性時，其中較佳係有一個時期。

任何上述共同投予藥劑之適當劑量係為目前所使用者，且可由於新確認藥劑及其他化學劑或治療法之聯合作用(增效作用)而被降低。

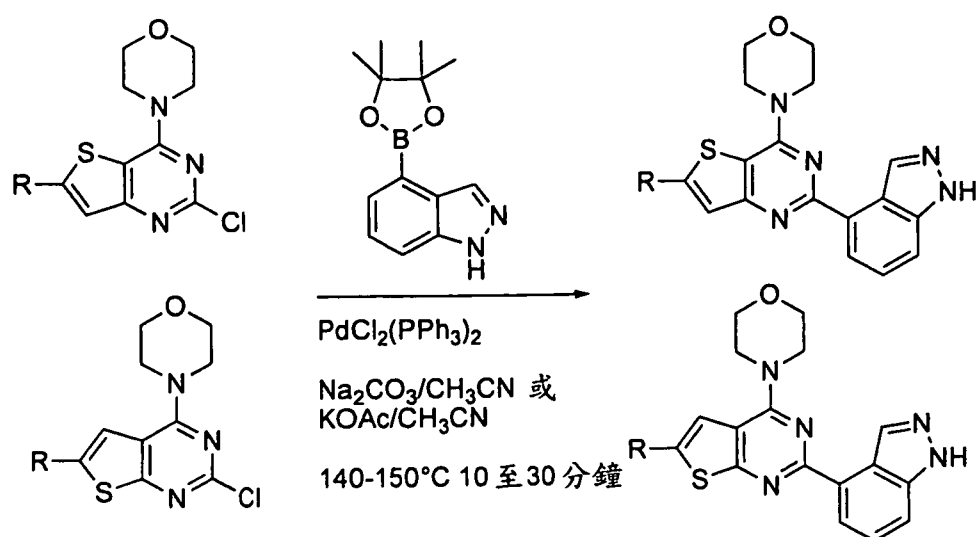
【實施方式】

本發明將進一步描述於下述實例中：

實例 1A 一般合成程序

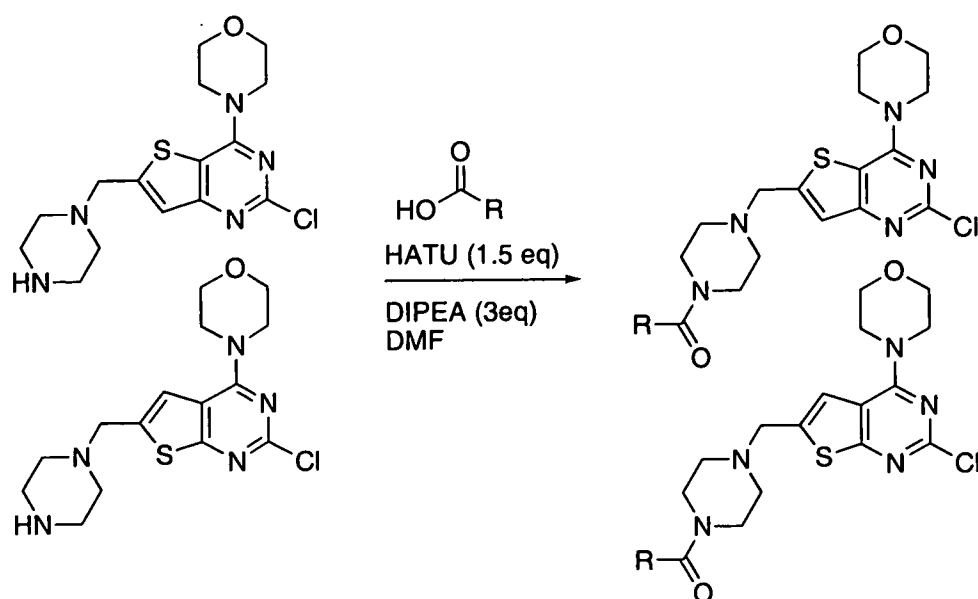
下述一般程序 A、B 及 C 係被引述於後續實例與參考實例中：

A) Suzuki 偶合：



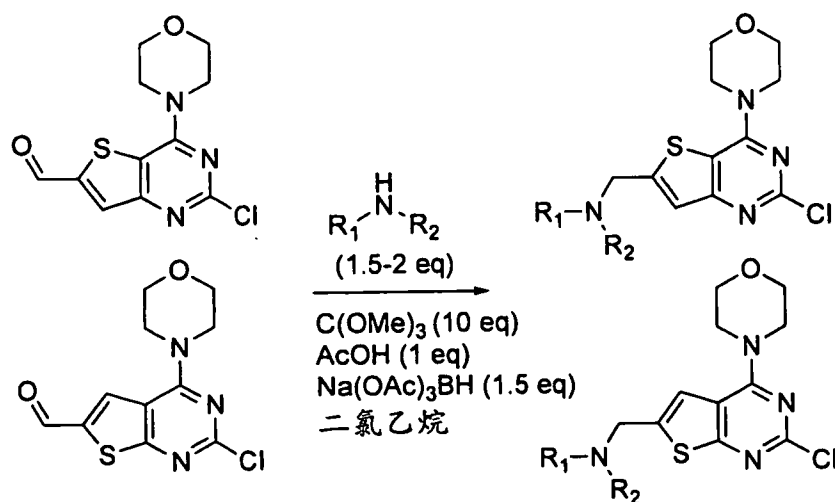
將經取代之2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶或2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶，與1.5當量之4-(4,4,5,5-第三甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)1H-吡唑(或者，可使用多種二羥基硼烷或二羥基硼烷酯類取代所指示之吡唑二羥基硼烷酯)合併，且溶於已在水與等體積乙腈中作成1莫耳濃度溶液之3.0當量碳酸鈉內。在一些情況中，使用醋酸鉀代替碳酸鈉，以調整水層之pH值。然後，將反應物於壓力下，在Biotage Optimizer微波反應器(Biotage公司)中加熱至 $140-150^\circ\text{C}$ 之間，歷經10至30分鐘。將內容物以醋酸乙酯萃取。在蒸發有機層後，使產物於矽膠上或藉逆相HPLC純化。

B) 醯胺偶合：



將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡咩-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶或2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡咩-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶以1.5當量HATU、3當量胺及3當量DIPEA在DMF中處理成大約0.1M濃度。將反應物攪拌，直到完成為止，並在醋酸乙酯中，以飽和重碳酸鹽溶液萃取一次。使有機層脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生粗製中間物。

C) 還原胺化作用：

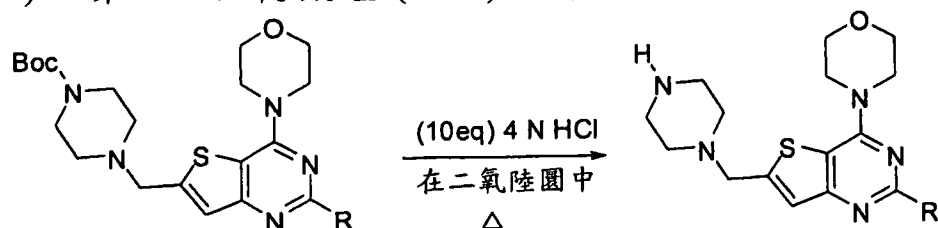


使2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛或2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛溶於二氯乙烷中，至0.2M濃度。於此溶液中，添加1.5至2.0當量之胺、10當量之

原甲酸三甲酯及1當量之醋酸。在添加1.5當量三乙鹽氧基硼氫化鈉之前，將混合物攪拌2-6小時。在攪拌12至16小時之後，將反應物倒入飽和碳酸氫鈉中，並以醋酸乙酯萃取數次。此中間物係無論是於矽膠上純化，或以粗製物使用於下一反應中。

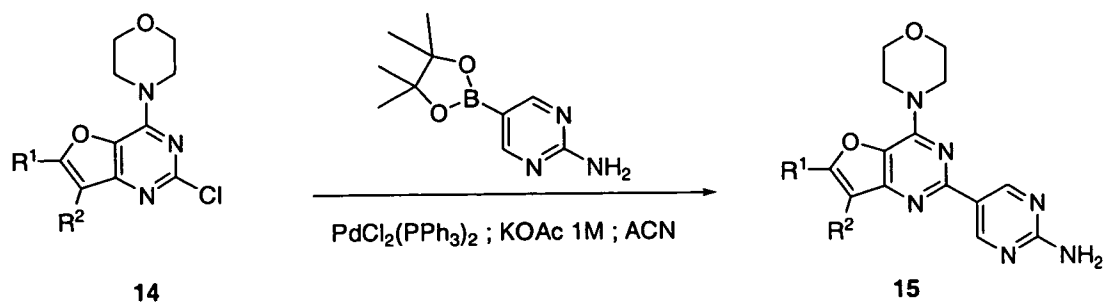
實例 1B 其他一般合成程序

D) 第三-丁氧羰基(BOC)之移除：



將十或更多當量之二氯陸園中之4N HCl，使用或未使用二氯甲烷作為共溶劑，添加至起始物質(上文所示之一般圖式，但亦使用類似骨架)中。有時需要加熱達到40°C，歷經數小時，以移除 boc 基團。使反應物濃縮至乾涸，並以粗製物使用於後續反應中。

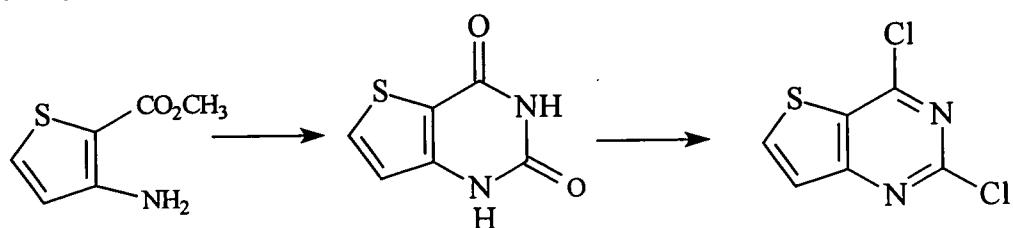
E) Suzuki 偶合反應：



一般而言，將1M KOAc水溶液(3當量)與等體積乙腈(3當量)中之經取代2-氯基-4-嗎福啉基呋喃并[3,2-d]嘧啶14(1當量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)嘧啶-2-胺(1.7當量)(或其他二羥基硼烷/酯)及雙(三苯膦)二氯化鈀(II)(0.1當

量)，在密封微波反應器中加熱至 100°C，歷經 10-15 分鐘。於完成時，將內容物以醋酸乙酯或另一種有機溶劑萃取。在蒸發有機層後，產物 15 可於矽膠上或藉逆相 HPLC 純化。

參考實例 1： 2,4-二氯-噻吩并 [3,2-d]嘓啶



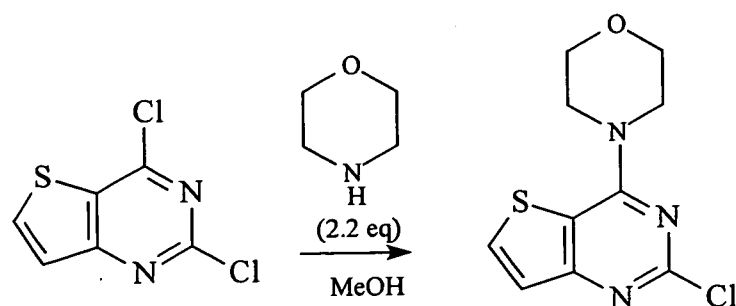
將 3-胺基-2-噻吩羧酸甲酯 (13.48 克，85.85 毫莫耳) 與尿素 (29.75 克，5 當量) 之混合物，在 190°C 下加熱 2 小時。然後，將熱反應混合物傾倒在氫氧化鈉溶液上，並藉過濾移除任何不溶性物質。接著，使混合物酸化 (HCl, 2N)，而產生 1H-噻吩并 [3,2-d]嘓啶-2,4-二酮)，為白色沉澱物，將其藉過濾收集，並風乾 (9.49 克，66%)。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 6.90 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 11.60-11.10 (2H, br, s).

將 1H-噻吩并 [3,2-d]嘓啶-2,4-二酮 (9.49 克，56.49 毫莫耳) 與氯化磷鹽 (150 毫升) 之混合物，於回流下加熱 6 小時。然後，使反應混合物冷卻，並傾倒在冰/水上，且激烈攪拌，產生沉澱物。接著過濾混合物，而產生 2,4-二氯-噻吩并 [3,2-d]嘓啶，為白色固體 (8.68 克，75%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.56 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

參考實例 2： 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d]嘓啶



將 2,4-二氯-噻吩并 [3,2-d]嘧啶 (8.68 克，42.34 毫莫耳)、嗎福啉 (8.11 毫升，2.2 當量) 及 甲醇 (150 毫升) 之混合物，於室溫下攪拌 1 小時。然後過濾反應混合物，以水與甲醇洗滌，產生標題化合物，為白色固體 (11.04 克，100%)。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 3.74 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.90 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 5.6$ Hz).

參考實例 3： 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛

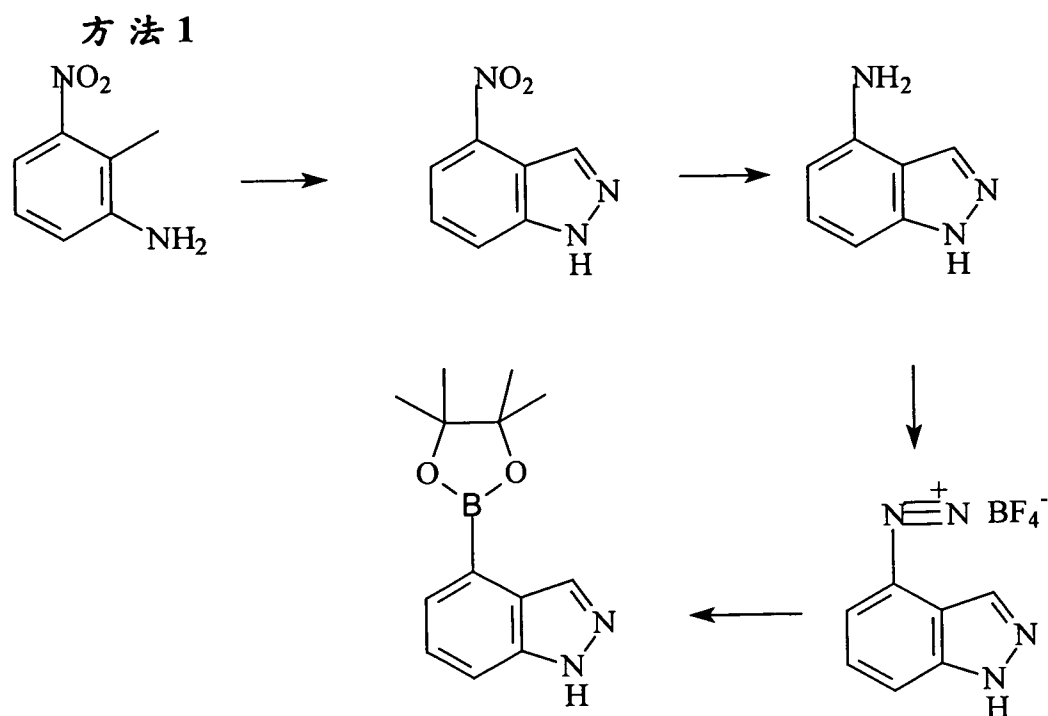
於 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d]嘧啶 (65) (1.75 克，6.85 毫莫耳) 在無水 THF (40 毫升) 中之懸浮液內，在 -78°C 下，添加 nBuLi 在己烷中之 2.5M 溶液 (3.3 毫升，1.2 當量)。在攪拌 1 小時後，添加無水 N,N-二甲基甲醯胺 (796 微升，1.5 當量)。將反應混合物於 -78°C 下攪拌 1 小時，然後慢慢溫熱至室溫。於室溫下再 2 小時後，將反應混合物傾倒在冰/水上，產生黃色沉澱物。將其藉過濾收集，並風乾，產生標題化合物 (1.50 克，77%)。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 3.76 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.95 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 8.28 (1H, s), 10.20 (1H, s).

2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛係以類似方式，經由以 2-胺基噻吩-3-羧酸甲酯開始而製成。

2-氯基-7-甲基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛亦以類似方式，經由以3-胺基-4-甲基-噻吩-2-羧酸乙酯開始而製成。

參考實例4： 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圈-2-基)-1H-吡啶



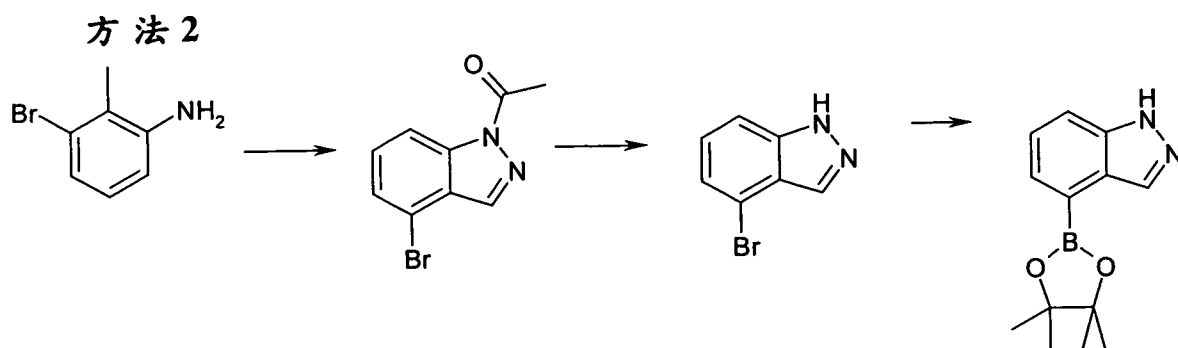
於2-甲基-3-硝基苯胺(2.27克，14.91毫莫耳)在醋酸(60毫升)中之溶液內，添加亞硝酸鈉(1.13克，1.1當量)在水(5毫升)中之溶液。2小時後，將深紅色溶液傾倒在冰/水上，並藉過濾收集沉澱物，而產生4-硝基-1H-吡啶(1.98克，81%)。

將4-硝基-1H-吡啶(760毫克，4.68毫莫耳)、鈀/炭(10%，觸媒)及乙醇(30毫升)之混合物，於氫之氣瓶下攪拌4小時。然後，使反應混合物經過矽藻土過濾，並在真空中移除溶劑，而產生1H-吡啶-4-基胺(631毫克，100%)。

在低於0°C下，將亞硝酸鈉(337毫克，4.89毫莫耳)在水(2

毫升)中之水溶液，逐滴添加至1H-吡啶-4-基胺(631毫克，4.74毫莫耳)在6M鹽酸(7.2毫升)中之懸浮液內。在攪拌30分鐘後，添加四氟硼酸鈉(724毫克)。反應混合物變成極濃稠，並過濾，且以水短暫地洗滌，而產生1H-吡啶-4-重氮四氟硼酸鹽(218毫克，20%)，為深紅色固體。

將無水甲醇(4毫升)以氫滌氣5分鐘。於其中，添加1H-吡啶-4-重氮四氟硼酸鹽(218毫克，0.94毫莫耳)、雙-品吡可基二硼(239毫克，1.0當量)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]氯化鈹(II)(20毫克)。將反應混合物攪拌5小時，然後經過矽藻土過濾。將殘留物使用急驟式層析純化，而產生所要之標題化合物(117毫克)。



於3-溴基-2-甲基苯胺(5.0克，26.9毫莫耳)在氯仿(50毫升)中之溶液內，添加醋酸鉀(1.05當量，28.2毫莫耳，2.77克)。添加醋酸酐(2.0當量，53.7毫莫耳，5.07毫升)，並同時在冰水中冷卻。接著，將混合物於室溫下攪拌10分鐘，在此段時間後，形成白色膠狀固體。然後添加18-冠-6醚(0.2當量，5.37毫莫耳，1.42克)，接著為異亞硝酸異戊酯(2.2當量，59.1毫莫耳，7.94毫升)，並將混合物於回流下加熱18小時。使反應混合物冷卻，並於氯仿(3 x 100毫升)與飽和水溶液碳酸

氫鈉(100 毫升)之間作分液處理。將合併之有機萃液以鹽水(100 毫升)洗滌，分離，及脫水乾燥(MgSO_4)。

使粗產物於矽膠上蒸發，並藉層析純化，以 20%→40% EtOAc-石油醚溶離，獲得 1-(4-溴-吡啶-1-基)-乙酮(A) (3.14 克，49%)，為橘色固體，與 4-溴基-1H-吡啶(B) (2.13 克，40%)，為淡橘色固體。

A: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.80 (3H, s), 7.41 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.25 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.11 (1H, s), 10.20 (1H, br s).

於 1-(4-溴-吡啶-1-基)-乙酮(3.09 克，12.9 毫莫耳)在 MeOH (50 毫升)中之溶液內，添加 6N HCl 水溶液(30 毫升)，並將混合物在室溫下攪拌 7 小時。蒸發 MeOH，並使混合物於 EtOAc (2 x 50 毫升)與水(50 毫升)之間作分液處理。將合併之有機層以鹽水(50 毫升)洗滌，分離，及脫水乾燥(MgSO_4)。在減壓下藉蒸發移除溶劑，獲得 4-溴基-1H-吡啶(2.36 克，93%)。

於 4-溴基-1H-吡啶(500 毫克，2.54 毫莫耳)與雙(品啉可基)二硼(1.5 當量，3.81 毫莫耳)在 DMSO (20 毫升)中之溶液內，添加醋酸鉀(3.0 當量，7.61 毫莫耳，747 毫克；於乾燥槍中乾燥過)與 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (3 毫耳%，0.076 毫莫耳，62 毫克)。將混合物以氫脫氣，並於 80°C 下加熱 40 小時。使反應混合物冷卻，並於水(50 毫升)與醚(3 x 50 毫升)之間作分液處理。將合併之有機層以鹽水(50 毫升)洗滌，分離，及脫水乾燥(MgSO_4)。使粗製物質藉層析純化，以 30%→40% EtOAc-石油

醚溶離，獲得4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶 (369 毫克，60%) 與吡啶 (60 毫克，20%) 之不可分離 3:1 混合物；其係被單離為黃色膠質，其係於靜置時固化，獲得為灰白色固體。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 1.41 (12H, s), 7.40 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 6.9 Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 10.00 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 與吡啶: 7.40 (1H, t), 7.18 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.09 (1H, s). 不純物在 1.25 下。

參考實例 5: 2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-羧甲醛

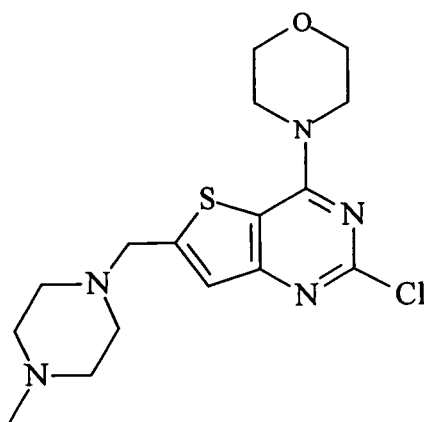
使 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-羧甲醛 (100 毫克，0.35 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶 (95 毫克，0.39 毫莫耳) 及碳酸鈉 (112 毫克) 之混合物懸浮於甲苯 (2.5 毫升)、乙醇 (1.5 毫升) 及水 (0.7 毫升) 中。於其中，添加氯化雙(三苯膦)鉀(II) (13.5 毫克)，並將反應容器以氬沖洗。使反應混合物在 120°C 下微波 1 小時，然後於二氯甲烷與水之間作分液處理，將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發。將所形成之殘留物使用急驟式層析純化，產生標題化合物 (97 毫克)。

參考實例 6: 2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶之製備

於 2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-羧甲醛 (91 毫克，0.26 毫莫耳)、1-甲基六氫吡啶 (34 毫克，0.36 毫莫耳) 及醋酸 (15 微升) 在 1,2-二氯乙烷 (2 毫升) 中之混合物

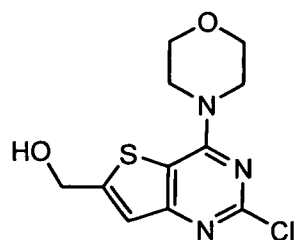
內，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(60毫克，0.28毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後鹼化(NaHCO_3 ，飽和)，以二氯甲烷稀釋，以鹽水洗滌。分離有機層，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中蒸發。將殘留物使用急驟式層析純化，而得標題化合物(33毫克)。

參考實例 7: 2-氯基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘓啶



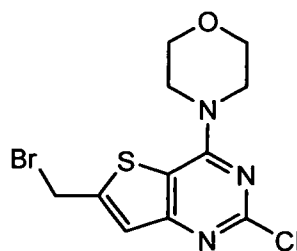
於 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘓啶-6-羧甲醛(66)(147毫克，0.52毫莫耳)、1-甲基-六氫吡啶(1.5當量，87微升)及醋酸(1.05當量，32微升)在1,2-二氯乙烷(3毫升)中之混合物內，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.1當量，121毫克)，然後在室溫下攪拌過夜。將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，分離，及脫水乾燥(MgSO_4)。使粗產物於真空中蒸發，並藉層析純化，而得標題化合物72，為灰白色結晶性固體(51毫克，45%)。

參考實例 8: (2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘓啶-6-基) 甲醇



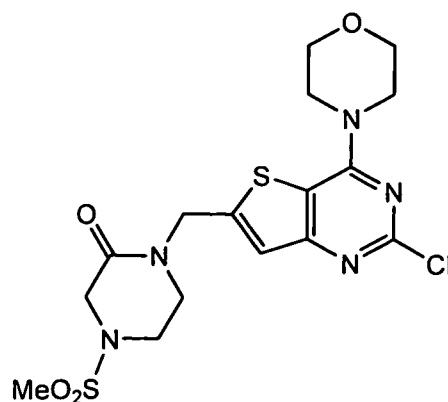
於 0°C 下，將 2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-羧甲醛 (1.0 克，3.5 毫莫耳) 在 MeOH (30 毫升) 中之溶液，以 NaBH₄ (0.1 克，3.5 毫莫耳) 處理。使溶液溫熱至室溫，並攪拌 15 分鐘。以飽和碳酸氫鈉溶液與水 (1:1, v/v) 之混合物使反應混合物淬滅。將水溶液以 EtOAc 萃取。使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮。粗製物質無需進一步純化 (0.9 克，90%)。MS (Q1) 286 (M)⁺

參考實例 9： 6-(溴基甲基)-2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶



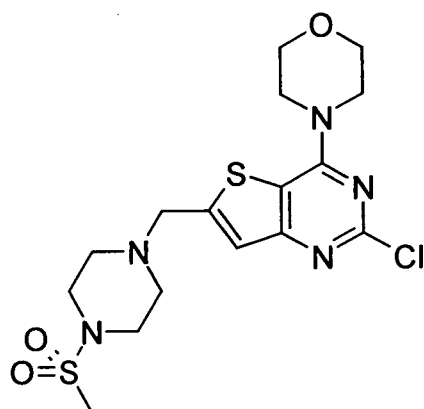
於 (2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 甲醇 (100 毫克，0.4 毫莫耳) 在苯 (3.0 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加 PBr₃ (30 微升，0.4 毫莫耳)。將反應物於回流下加熱 1 小時。於冷卻至室溫後，藉由添加水使反應淬滅。以 EtOAc 萃取水層。使合併之有機物質以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮。粗製物質無需進一步純化 (115 毫克，94%)。MS (Q1) 350 (M)⁺

參考實例 10： 1-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-2-酮



於 4-BOC-六氫吡啶酮 (0.3 克，1.6 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加 NaH (60%，在礦油中，1.9 毫莫耳)。接著添加 6-(溴基甲基)-2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (0.6 克，2 毫莫耳)，並將反應物攪拌 15 分鐘。以飽和 NH_4Cl 使反應淬滅，並以 EtOAc 萃取水層。使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使此中間物溶於 CH_2Cl_2 (40 毫升) 與 MeOH (40 毫升) 及 Et_2O (10 毫升) 中，並冷卻至 0°C。於此溶液中，添加二氧陸園中之 4M HCl (20 毫升)。使反應物溫熱至室溫，攪拌 18 小時，然後在真空中濃縮。於殘留物中，添加 CH_2Cl_2 (50 毫升)、 Et_3N (1.5 毫升，11 毫莫耳) 及 MeSO_2Cl (0.6 毫升，8 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 42 小時。以水使反應淬滅，並以 EtOAc 萃取。使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮 (0.25 克，28%，歷經 3 個步驟)。MS (Q1) 446 (M)+

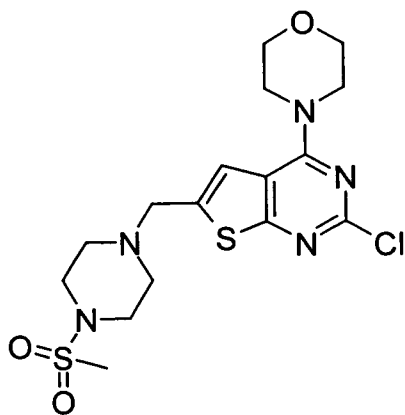
參考實例 11： 2-氯基-6-(4-甲烷磺基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶



在二氯甲烷與三乙胺中，於N-BOC-六氫吡咩與氯化甲烷磺醯間之反應，產生4-甲烷磺醯基-六氫吡咩-1-羧酸第三-丁酯。BOC保護基使用二氯甲烷中之HCl (2M)之分裂，產生1-甲烷磺醯基-六氫吡咩.HCl鹽。

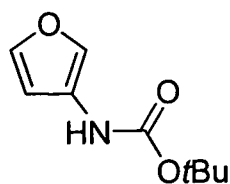
於1-甲烷磺醯基-六氫吡咩.HCl鹽與2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛之間，使用程序C之反應，產生標題化合物。

參考實例 12： 2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡咩-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶



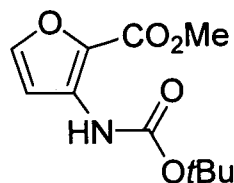
於1-甲烷磺醯基-六氫吡咩.HCl鹽與2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛之間，使用程序C之反應，產生標題化合物。

參考實例 13： 呋喃-3-基胺基甲酸第三-丁酯



使 3-呋喃甲酸 (5.60 克, 1.0 當量) 溶於第三-丁醇 (200 毫升) 中, 並以三乙胺 (10 毫升, 1.4 當量) 與疊氮化二苯基磷鹽 (12 毫升, 1.1 當量) 處理。將混合物於回流下加熱 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 然後濃縮至 50 毫升, 並倒入飽和 NaHCO_3 水溶液中。將混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。藉過濾收集固體, 並於高真空下乾燥。使粗製反應混合物藉急驟式層析純化, 而產生呋喃-3-基胺基甲酸第三-丁酯 (6.95 克, 76%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.71 (bs, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.27 (bs, 1H), 6.20 (bs, 1H), 1.50 (s, 9H); MS (Q1) 184 (M^+).

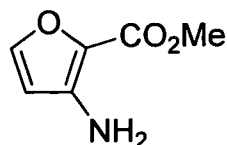
參考實例 14: 2-(甲氧羰基)呋喃-3-基胺基甲酸第三-丁酯



於呋喃-3-基胺基甲酸第三-丁酯 (1.7 克, 1.0 當量) 在 THF (50 毫升) 中之溶液內, 在 -30°C 下, 添加 TMEDA (1.75 毫升, 1.3 當量), 接著為正-丁基鋰之 1.6M 溶液 (8.4 毫升, 2.25 當量, 1.6M, 在己烷中)。使反應混合物溫熱至 0°C , 並攪拌 1 小時, 然後, 使其冷卻回復至 -30°C 。迅速添加碳酸二甲酯 (2.4 毫升, 3.0 當量), 接著, 使反應混合物溫熱至室溫, 歷經 1 小時。以 2M HCl 使反應混合物淬滅, 接著添加飽和 NaCl 水溶液。將混合物以醋酸乙酯萃取。使合併之有機萃液以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。使粗製反應混合物藉急驟式層析純化,

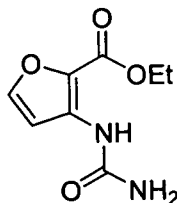
而產生 2-(甲氧羰基)呋喃-3-基氨基甲酸第三-丁酯 (1.14 克，51%)：MS (Q1) 242 (M)⁺.

參考實例 15： 3-氨基呋喃-2-羧酸甲酯



使 2-(甲氧羰基)呋喃-3-基氨基甲酸第三-丁酯 (1.14 克，1.0 當量) 溶於二氯甲烷 (8 毫升) 中，並以三氟醋酸 (5 毫升) 處理。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，然後濃縮。使殘留物溶於二氯甲烷中，並以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮，將混合物以醋酸乙酯萃取。使合併之有機萃液以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，並濃縮。使粗製反應混合物藉急驟式層析純化，而產生 3-氨基呋喃-2-羧酸甲酯 (574 毫克，86%)：MS (Q1) 142 (M)⁺.

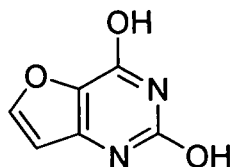
參考實例 16： 3-脲基呋喃-2-羧酸乙酯



於 3-氨基呋喃-2-羧酸甲酯 (100 毫克，1.0 當量) 在二氯甲烷 (3 毫升) 中之溶液內，在 -78°C 下，逐滴添加異氰酸氯基磺醯酯 (0.09 毫升，1.4 當量)。使反應物慢慢溫熱至室溫，並攪拌 40 分鐘。使反應物濃縮。於殘留物中，添加 6N HCl (3.5 毫升)，並將混合物加熱至 100°C，歷經 20 分鐘。使反應混合物冷卻下來至室溫，並以飽和 NaHCO₃ 水溶液中和。藉過濾收集固體，而產生 3-脲基呋喃-2-羧酸乙酯 (120 毫克，92%)，

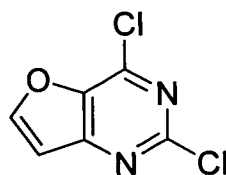
為米黃色固體，將其使用於下一反應中，無需進一步純化。

參考實例 17： 呋喃并 [3,2-d]嘓啶 -2,4-二 醇



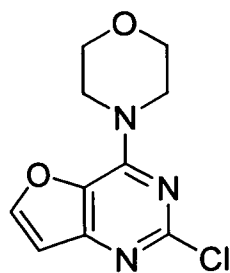
使 3-脲基呋喃 -2-羧酸乙酯 (120 毫克， 1.0 當量) 懸浮於甲醇 (6 毫升) 中，並以 1.5M NaOH (1.5 毫升) 處理。將反應混合物加熱至回流，歷經 90 分鐘。使反應混合物冷卻下來至室溫，並以 6N HCl 酸化達到 pH 3。濃縮混合物。將甲醇添加至殘留物中，並過濾固體，且在 95°C 及高真空下乾燥 24 小時，而產生呋喃并 [3,2-d]嘓啶 -2,4-二 醇 (90 毫克， 91%)，將其使用於下一反應中，無需進一步純化。

參考實例 18： 2,4-二 氯呋喃并 [3,2-d]嘓啶



使呋喃并 [3,2-d]嘓啶 -2,4-二 醇 (39 毫克， 1.0 當量) 溶於 POCl₃ (1.8 毫升) 中。使混合物冷卻至 -40°C，並慢慢添加 N,N-二異丙基乙胺 (0.45 毫升)。接著，將反應混合物加熱至回流，歷經 48 小時，然後冷卻至室溫，將反應混合物倒入冰/水中。以醋酸乙酯萃取混合物。將合併之有機層以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮，而產生 2,4-二 氯呋喃并 [3,2-d]嘓啶 (23 毫克， 48%)，將其使用於下一反應中，無需進一步純化。

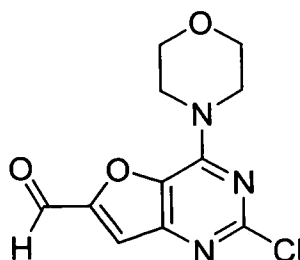
參考實例 19： 2-氯基 -4-嗎福啉基呋喃并 [3,2-d]嘓啶



使 2,4-二氯呋喃并 [3,2-d]嘧啶 (23 毫克, 1.0 當量) 懸浮於甲醇 (1.7 毫升) 中, 並以嗎福啉 (0.09 毫升, 4.0 當量) 處理。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時, 然後以飽和 NaHCO_3 水溶液使反應淬滅。將混合物以二氯甲烷萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 及濃縮, 而產生 2-氯基-4-嗎福啉基呋喃并 [3,2-d]嘧啶 (14 毫克, 48%), 將其使用於下一反應中, 無需進一步純化。

參考實例 20: 2-氯基-4-嗎福啉基呋喃并 [3,2-d]嘧啶-6-

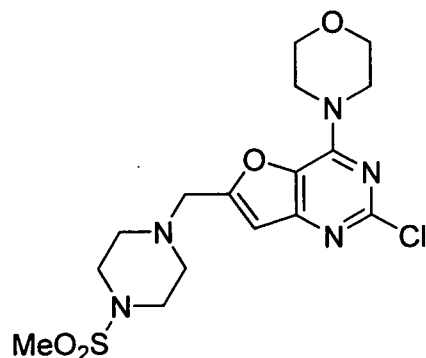
羧甲醛



於已溶解在 THF (1.7 毫升) 中之 2-氯基-4-嗎福啉基呋喃并 [3,2-d]嘧啶 (40 毫克, 1.0 當量) 溶液內, 在 -78°C 下, 添加正-丁基鋰之 1.6M 溶液 (0.14 毫升, 1.3 當量, 1.6M, 在己烷中)。將反應混合物於 -78°C 下攪拌 30 分鐘。添加 DMF (0.05 毫升, 4.0 當量), 並使反應混合物慢慢溫熱至室溫, 且攪拌 90 分鐘。以水使反應混合物淬滅, 並以二氯甲烷萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 及濃縮。使粗製反應混合物藉急驟式層析純化, 而產生 2-氯基-4-嗎福啉基呋喃并 [3,2-d]嘧

啉-6-羧甲醛(22毫克, 50%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.12 (m, 4H), 3.86 (dd, 4H); MS (Q1) 268 (M) $^+$.

參考實例 21: 2-氯基-6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并[3,2-d]嘓啉



使 2-氯基-4-嗎福啉基呋喃并[3,2-d]嘓啉-6-羧甲醛(65毫克, 1.0 當量)溶於 1,2-二氯乙烷(9.7 毫升)中, 並以 1-甲磺醯基六氫吡啶之鹽酸鹽(69 毫克, 1.4 當量)、醋酸鈉(28 毫克, 1.4 當量)及原甲酸三甲酯(0.27 毫升, 10 當量)處理。將反應混合物在室溫下攪拌 12 小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(62 毫克, 1.2 當量), 並將反應混合物於室溫下攪拌 8 小時。以飽和 NaHCO_3 水溶液使反應混合物淬滅, 並以二氯甲烷萃取。使合併之有機層脫水乾燥(Na_2SO_4), 及濃縮。使粗製反應混合物藉急驟式層析純化, 而產生 2-氯基-6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并[3,2-d]嘓啉(70 毫克, 68%): MS (Q1) 416 (M) $^+$.

實例 2: 本發明化合物-系列 A

製備下列本發明化合物。化合物編號係相應於上文表 1A 中所使用者。

14: 使用一般程序 A, 使 1-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并

[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-4-甲烷磺醯基-六氫吡嘧啶-2-酮 (100 毫克, 0.2 毫莫耳) 轉化成 14 (10 毫克, 10%)。MS (Q1) 528 (M)+

68: 經由程序 C, 於 1 克 2-氯基-4-嗎福啉基嘧啶并 [3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛中, 添加 855 毫克 1-BOC-六氫吡嘧啶, 獲得 1.59 克 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((Boc-六氫吡嘧啶-1-基)甲基)嘧啶并 [3,2-d]嘧啶。然後經由以 5 當量二氧陸園中之 4N HCl, 在 DCM 溶液中處理, 且隨後蒸乾, 形成 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡嘧啶-1-基)甲基)嘧啶并 [3,2-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽。

經由程序 B, 將 100 毫克 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡嘧啶-1-基)甲基)嘧啶并 [3,2-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽以 135 毫克 Boc-甘胺酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序 A, 獲得 31.5 毫克 68。MS (Q1) 493.2 (M)+.

67: 經由程序 B, 將 25 毫克 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡嘧啶-1-基)甲基)嘧啶并 [3,2-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽以 135 毫克 N,N-二甲基甘胺酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序 A, 獲得 7.4 毫克 67。MS (Q1) 521.2 (M)+.

66: 經由程序 B, 將 400 毫克 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡嘧啶-1-基)甲基)嘧啶并 [3,2-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽以 175 毫克 L-乳酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序 A, 獲得 212 毫克 66。MS (Q1) 508.2 (M)+.

56: 將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡嘧啶-1-基)甲基)嘧啶并 [3,2-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽 (50 毫克) 以 5 當量氯甲酸甲酯與 6 當量 DIPEA, 在 1 毫升 DMF 中處理。使反應混合物濃縮, 並於醋酸乙酯中, 以飽和氯化銨萃取。將水層以 DCM 逆萃取

一次。合併有機物質，及濃縮至乾涸。然後，使此粗製中間物接受程序 A，獲得 3.7 毫克 56。MS (Q1) 494.2 (M)+.

55： 將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [3,2-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽 (50 毫克) 以 5 當量氯甲酸乙酯與 6 當量 DIPEA，在 1 毫升 DMF 中處理。使反應混合物濃縮，並於醋酸乙酯中，以飽和氯化銨萃取。將水層以 DCM 逆萃取一次。合併有機物質，及濃縮至乾涸。然後，使此粗製中間物接受程序 A，獲得 35.4 毫克 55。MS (Q1) 508.2 (M)+.

54： 將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [3,2-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽 (50 毫克) 以 3 當量醋酸酐與 5 當量 DIPEA，在 1 毫升 DCM 中處理。使反應混合物濃縮，並於醋酸乙酯中，以飽和氯化銨萃取。將水層以 DCM 逆萃取一次。合併有機物質，及濃縮至乾涸。然後，使此粗製中間物接受程序 A，獲得 20.2 毫克 54。MS (Q1) 478.2 (M)+.

53： 將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [3,2-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽 (50 毫克) 以 5 當量甲酸、5 當量 EDC 及 5 當量 DIPEA，在 1 毫升 DMF 中處理。然後，使此粗製中間物接受程序 A，獲得 5.1 毫克 53。MS (Q1) 464.2 (M)+.

52： 將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [3,2-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽 (50 毫克) 以 2.5 當量氯化三甲基乙醯與 3 當量 DIPEA，在 1 毫升 DCM 中處理。然後，使此粗製中間物接受程序 A，獲得 36.7 毫克 52。MS (Q1) 520.3 (M)+.

48： 將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [3,2-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽 (50 毫克) 以 2.5 當量環丙烷氯化碳

鹽與3當量DIPEA，在1毫升DCM中處理。然後，使此粗製中間物接受程序A，獲得27.2毫克48。MS (Q1) 504.2 (M)+.

107：經由程序B，將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽(100毫克)以70毫克D-乳酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序A，獲得(R)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮。MS (Q1) 508.2 (M)+.

108：經由程序B，將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽(100毫克)以75毫克2-羥基異丁酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序A，獲得1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮。MS (Q1) 522.2 (M)+.

109：經由程序B，將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽(100毫克)以55毫克乙醇酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序A，獲得1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥基乙酮。MS (Q1) 494.4 (M)+.

110：經由程序B，將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽(100毫克)以55微升甲氧基醋酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序A，獲得1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮。MS (Q1) 508 (M)+.

111：經由程序B，將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽(100毫克)以70微升

四氫-2-呋喃甲酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序A，獲得(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)(四氫呋喃-2-基)甲酮。MS (Q1) 534.3 (M)+.

112：經由程序B，將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽(100毫克)以100毫克Boc-胺基-環丙烷羧酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序A，獲得(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)(1-胺基環丙基)甲酮。MS (Q1) 519.3 (M)+.

113：經由程序B，將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽(100毫克)以140毫克Boc-丙胺酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序A，獲得(S)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮。MS (Q1) 507.3 (M)+.

114：經由程序B，將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽(100毫克)以140毫克Boc-D-丙胺酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序A，獲得(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮。MS (Q1) 507.3 (M)+.

115：經由程序B，將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽(100毫克)以100毫克甲烷磺醯基醋酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序A，獲得1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(甲磺醯基)乙酮。MS (Q1) 556.3 (M)+.

116: 經由程序 C, 於 700 毫克 2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并 [2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛中, 添加 645 毫克 1-BOC-六氫吡啶, 獲得 1.12 克 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((Boc-六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [2,3-d]嘧啶。接著經由以 5 當量二氧陸園中之 4N HCl, 在 DCM 溶液中處理, 且隨後蒸乾, 形成 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [2,3-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽。

經由程序 B, 將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [2,3-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽 (100 毫克) 以 65 毫克 L-乳酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序 A, 獲得 (S)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并 [2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮。MS (Q1) 508.2 (M)+.

117: 經由程序 B, 將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [2,3-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽 (75 毫克) 以 51 毫克 D-乳酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序 A, 獲得 (R)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并 [2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮。MS (Q1) 508.2 (M)+.

118: 經由程序 B, 將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [2,3-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽 (75 毫克) 以 55 毫克 2-羥基異丁酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序 A, 獲得 1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并 [2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮。MS (Q1) 522.2 (M)+.

119: 經由程序 B, 將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并 [2,3-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽 (75 毫克) 以 40 毫克乙醇酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序 A, 獲得

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥基乙酮。MS (Q1) 494.4 (M)+.

120: 經由程序B, 將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶之粗製HCl鹽(75毫克)以41微升甲氧基醋酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序A, 獲得1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮。MS (Q1) 508 (M)+.

121: 經由程序B, 將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶之粗製HCl鹽(75毫克)以50微升四氫-2-呋喃甲酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序A, 獲得(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)(四氫呋喃-2-基)甲酮。MS (Q1) 534.3 (M)+.

122: 經由程序B, 將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶之粗製HCl鹽(75毫克)以100毫克Boc-2-胺基異丁酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序A, 獲得1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基-2-甲基丙-1-酮。MS (Q1) 521.5 (M)+.

123: 經由程序B, 將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶之粗製HCl鹽(75毫克)以100毫克Boc-胺基-環丙烷羧酸處理。然後, 使此粗製中間物接受程序A, 獲得(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)(1-胺基環丙基)甲酮。MS (Q1) 519.3 (M)+.

124: 經由程序B, 將2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-

基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽(75 毫克)以 93 毫克 Boc-甘胺酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序 A，獲得 1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基乙酮。MS (Q1) 493.3 (M)+.

125： 經由程序 B，將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽(75 毫克)以 100 毫克 Boc-丙胺酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序 A，獲得 (S)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮。MS (Q1) 507.3 (M)+.

126： 經由程序 B，將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽(75 毫克)以 100 毫克 N-Boc-D-丙胺酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序 A，獲得 (R)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮。MS (Q1) 507.3 (M)+.

127： 經由程序 B，將 2-氯基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶之粗製 HCl 鹽(75 毫克)以 100 毫克 甲磺醯基醋酸處理。然後，使此粗製中間物接受程序 A，獲得 1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(甲磺醯基)乙酮。MS (Q1) 556.3 (M)+.

63： 按照一般程序 C 中之擬案，使 2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(50 毫克)與 4-羥基六氫吡啶反應。然後，將粗製物質使用於一般程序 A 中，在逆相 HPLC 純化之後，獲得 3 毫克 63。MS (Q1) 451 (M)+

64： 按照一般程序 C 中之擬案，使 2-氯基-4-嗎福啉基噻

吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(50毫克)與3-羥基四氫吡咯反應。然後按照一般程序A，使用粗製物質，在逆相HPLC純化之後，獲得7毫克64。MS (Q1) 437 (M)+

65： 使2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(50毫克)溶於2毫升二甲基甲醯胺中。於此溶液中，添加2.6當量之3-羥基六氫吡啶、3當量之硫酸鎂及0.04毫升醋酸。在添加2.5當量之三乙醯氧基硼氫化鈉之前，將混合物攪拌6小時。在攪拌12至16小時之後，將反應物倒入飽和碳酸氫鈉中，並以醋酸乙酯萃取數次。按照關於一般程序A之擬案，將此氯基中間物以粗製物使用，在逆相HPLC純化後，獲得6毫克65。MS (Q1) 451 (M)+

49： 按照一般程序C中之擬案，使2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(175毫克)與3-(甲烷磺醯基)四氫吡咯反應。然後，將粗製物質使用於一般程序A中，在矽膠上純化之後，獲得177毫克G-34670(在二氯甲烷中之0至15% MeOH梯度液，歷經40分鐘，40克管柱)。MS (Q1) 499.2 (M)+

50： 根據程序C，使2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(200毫克)與(S)-4-N-三苯甲基-2-甲基-六氫吡啶反應。然後，使粗製物質溶於10毫升甲醇中，並以0.5毫升濃HCl處理數小時，然後以NaOH鹼化，且在EtOAc中萃取。於蒸發後，使含有2-氯基-6-(((S)-2-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製反應混合物溶於10毫升二氯甲烷中，並以0.3毫升二異丙基乙胺與54微升氯化甲烷磺醯處理。在攪拌過夜後，添加另一份20微升氯化甲烷磺醯，

以使殘留起始物質轉化成產物。於完成時，將反應物以二氯甲烷與水萃取，接著於矽膠上純化，使用二氯甲烷中之 MeOH 梯度液，獲得 186 毫克 2-氯基-6-(((S)-4-N-磺醯基-2-甲基六氫吡啶-1-基)甲基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶。按照一般程序 SUZUKI，使用 160 毫克此物質，並以逆相 HPLC 純化，獲得化合物 50。MS (Q1) 528 (M)+

1： 根據程序 C，使 2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛 (100 毫克) 與 (1S,4S)-N-Boc-2,5-二氯-雙環并[2.2.1]庚烷反應，在矽膠純化之後，獲得 140 毫克 Boc 保護之六氫吡啶 (在己烷中之 25% 至 100% EtOAc 梯度液，12 克管柱)。經由將化合物以 1.5 毫莫耳二氧陸園中之 HCl 處理而移除 Boc 基團。於蒸發後，使自由態胺在 3 毫升二氯甲烷中磺醯基化，使用 100 微升三乙胺作為鹼，與 35 微升氯化甲烷磺醯。兩小時後，反應已完成，並以二氯甲烷與飽和 NaCl 萃取。按照一般程序 SUZUKI，使用得自此反應物之粗製物質，並以逆相 HPLC 純化，獲得 61 毫克化合物 1。MS (Q1) 526 (M)+

75： 於 -78°C 下，將正-丁基鋰 (9.4 毫升，22.48 毫莫耳，2.5M，在己烷溶液中) 添加至 2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶 (3.0 克，11.74 毫莫耳) 在 60 毫升 THF 中之混合物內。使反應混合物溫熱至 -40°C，並攪拌 30 分鐘。逐滴添加碘 (6.0 克，23.48 毫莫耳) 在 10 毫升 THF 中之溶液。在添加完成後。使反應混合物來到室溫，並攪拌 2 小時。經由以二氯甲烷 (300 毫升) 稀釋，並以 H₂O (2 x 100 毫升) 萃取使混合物反應淬滅。將有機層以 Na₂S₂O₃ (2 x 100 毫升)、H₂O (2 x 100 毫升) 洗

滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，並蒸發，而得 2-氯基-6-碘基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (3.4 克，75%)。

將 2 毫升 1,4-二氧陸園中之 2-氯基-6-碘基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (150 毫克)、2-噁唑啉酮 (103 毫克)、三鹽基性磷酸鉀 (250 毫克)、碘化銅 (7 毫克)、4 微升 N,N-二甲基乙二胺加熱至 100°C ，歷經 15 小時。蒸發反應混合物，並將殘留物以醋酸乙酯 (50 毫升) 稀釋，以鹽水 (30 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物於逆相 HPLC 上純化，獲得 46 毫克 3-(2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 四氫噁唑-2-酮。

經由程序 A，使 3-(2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 四氫噁唑-2-酮 (46 毫克) 偶合至 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶。使產物藉逆相 HPLC 純化，而產生 8.6 毫克 3-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 四氫噁唑-2-酮。MS (Q1) 423 (M)⁺

73： 將 2 毫升 1,4-二氧陸園中之 2-氯基-6-碘基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (150 毫克)、90 微升 2-四氫吡咯酮、三鹽基性磷酸鉀 (250 毫克)、碘化銅 (7 毫克)、4 微升 N,N-二甲基乙二胺加熱至 100°C ，歷經 16 小時。蒸發反應混合物，並將殘留物以醋酸乙酯 (60 毫升) 稀釋，以鹽水 (30 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物於逆相 HPLC 上純化，獲得 53 毫克 1-(2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基) 四氫吡咯-2-酮。

經由程序 A，使 1-(2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-

基)四氫吡咯-2-酮(35毫克)偶合至4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡唑。使產物藉逆相HPLC純化，而產生19.5毫克1-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)四氫吡咯-2-酮。MS (Q1) 421 (M)⁺

81： 使2-氯基-6-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基-甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與2-氯基吡啶-5-二羥基硼烷反應，在RP-HPLC純化後，於18.5毫莫耳規模下獲得34.2毫克所要之產物。MS (Q1) 493.1 (M)⁺。

80： 使2-氯基-6-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基-甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與3-氯苯基二羥基硼烷反應，在RP-HPLC純化後，於18.5毫莫耳規模下獲得20.8毫克所要之產物。MS (Q1) 492.3 (M)⁺。

79： 使2-氯基-6-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基-甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與3-(N-甲胺基羰基)苯基二羥基硼烷反應，在RP-HPLC純化後，於18.5毫莫耳規模下獲得7.4毫克所要之產物。MS (Q1) 531.3 (M)⁺。

78： 使2-氯基-6-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基-甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與2-氯基吡啶-3-二羥基硼烷反應，在RP-HPLC純化後，於18.5毫莫耳規模下獲得23.5毫克所要之產物。MS (Q1) 493.4 (M)⁺。

77： 使2-氯基-6-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基-甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與嘧啶-5-二羥基硼烷反應，在RP-HPLC純化後，於18.5毫莫耳規模下獲得8.1毫克所要之產物。MS (Q1) 476.3 (M)⁺。

76： 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡啶 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噁吩并 [3,2-d]嘓啶以一般程序 A 與 3-甲磺醯基胺基苯基二羥基硼烷反應，在 RP-HPLC 純化後，於 18.5 毫莫耳規模下獲得 76 毫克所要之產物。MS (Q1) 567.2 (M)⁺。

2： 使 2-氯基 -6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶 -1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并 [3,2-d]嘓啶 (40 毫克，1.0 當量) 溶於甲苯 / 乙醇 / 水 (4 : 2 : 1，1.6 毫升) 中，並以 4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧硼伍園 -2-基)-1H-吡啶 (59 毫克，2.5 當量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (6.8 毫克，0.10 當量) 及碳酸鈉 (36 毫克，3.5 當量) 處理。將小玻璃瓶密封，且在微波中加熱至 150°C，歷經 15 分鐘，並攪拌。濃縮粗製反應混合物，並藉逆相 HPLC 純化，而得 2-(1H-吡啶 -4-基)-6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶 -1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并 [3,2-d]嘓啶：MS (Q1) 498 (M)⁺。

實例 3： 其他本發明化合物 - 系列 B

製備下列本發明化合物。化合物編號係相應於上文表 1A 中所使用者。

5： 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡啶 -1-基 甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噁吩并 [2,3-d]嘓啶以一般程序 A

與嘓啶 -5-二羥基硼烷反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

MS (Q1) 476.3 (M)⁺。

NMR (400 MHz CDCl₃) : 2.67 (4H, t (J 4.79), CH₂), 2.81 (3H, s, CH₃), 3.29 (4H, m, CH₂), 3.83 (2H, s, CH₂), 3.89-4.01 (8H, m, CH₂), 7.18 (1H, s, ar), 9.28 (1H, s, ar), 9.67 (2H, s, ar)

11： 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噁吩并 [3.2-d]嘧啶 以一般程序 A 與 苯磺醯胺 -3-二羥基硼烷 品啲可酯反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR: (CDCl₃) : 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 4.81 (2H, 寬廣 s), 7.33 (1H, s), 7.62-7.66 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.0), 8.68 (1H, d, J = 8.0), 9.02 (1H, s)

(ESI+): MH⁺ 553.18

12： 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噁吩并 [3.2-d]嘧啶 以一般程序 A 與 4-(羥甲基)苯基二羥基硼烷 反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR: (DMSO-d₆): 2.58-2.62 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.13-3.18 (4H, m), 3.78-3.81 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-4.00 (4H, m), 4.56 (2H, d, J = 5.7), 5.23 (1H, t, J = 5.7), 7.40 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 8.2), 8.38 (2H, d, J = 8.2)

(ESI+): MH⁺ 504.18

13： 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噁吩并 [3.2-d]嘧啶 以一般程序 A 與 3-胺甲醯基苯基二羥基硼烷 反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

(DMSO-d₆): 2.58-2.62 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.13-3.18 (4H, m), 3.78-3.81 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-4.00 (4H, m), 7.40 (1H, br), 7.42 (1H, s), 7.53-7.58 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.7), 8.09 (1H, br), 8.51 (1H, d, J = 7.7), 8.38 (1H, s)

(ESI+) : MH+ 517.24

84 : 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噻吩并 [3.2-d]嘧啶 以一般程序 A 與 吡啶 -3-二羥基硼烷 反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR : (CDCl₃) : 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.34-7.38 (1H, m), 8.68 (2H, d, J = 5.6), 9.64 (1H, s)

(ESI+) : MH+ 475.11

47 : 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噻吩并 [2,3-d]嘧啶 以一般程序 A 與 3-甲磺基苯基二羥基硼烷 反應，而產生 3-[6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噻吩并 [2,3-d]嘧啶 -2-基]-苯甲醛。此醛以硼氫化鈉 (2.5 當量) 在乙醇中處理，產生所要之化合物。

¹H NMR CDCL₃

NMR : 1.67 (t, H, OH, J = 6.08 Hz), 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.29 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.89-3.90 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.96-3.98 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.80 (d, 2H, CH₂, J = 6.06 Hz), 7.14 (s, H, ArH), 7.46 (m, 2H, 2 x ArH), 8.38 (m, H, ArH), 8.43 (s, H, ArH).

MH+ = 504.15

85 : 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噻吩并 [3.2-d]嘧啶 以一般程序 A 與 N-4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧硼伍圓 -2-基)苯基甲磺醯胺 反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR : (CDCl₃) : 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.29-3.33

(4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 6.45 (1H, 寬廣 s), 7.27 (2H, d, $J = 8.8$), 7.32 (1H, s), 8.44 (2H, d, $J = 8.8$)

MS : (ESI+) : MH^+ 567.20

86 : 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噻吩并 [3,2-d]嘧啶 以一般程序 A 與 4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧硼伍園 -2-基)苯胺 反應。於矽膠上純化，產生 4-[6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噻吩并 [3,2-d]嘧啶 -2-基]-苯胺。然後，將其與醋酸酐在二氯甲烷與三乙胺中反應，而得所要之化合物。

NMR : ($CDCl_3$) : 2.20 (3H, s), 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.22 (1H, 寬廣 s), 7.32 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.5$), 8.42 (2H, d, $J = 8.5$)

NMR : (ESI+) : MH^+ 531.19

89 : 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噻吩并 [3,2-d]嘧啶 以一般程序 A 與 3-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧硼伍園 -2-基)喹啉 反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR : ($CDCl_3$) : 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, t, $J = 7.0$), 7.75 (1H, t, $J = 7.0$), 7.97 (1H, d, $J = 7.6$), 8.29 (1H, d, $J = 8.4$), 9.17 (1H, d, $J = 1.9$), 9.96 (1H, d, $J = 2.1$)

MS : (ESI+) : MH^+ 525.24

90 : 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡咩 -1-基 -甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噻吩并 [3,2-d]嘧啶 以一般程序 A 與 4-(4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)異喹啉反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR : (CDCl₃) : 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90-3.94 (4H, m), 3.96 (2H, s), 4.05-4.10 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 7.0), 7.75 (1H, t, J = 7.0), 8.06 (1H, d, J = 8.0), 8.83 (1H, d, J = 8.6), 9.13 (1H, s), 9.32 (1H, s)

MS : (ESI+) : MH⁺ 525.23

87 : 使2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噁吩并[2,3-d]嘧啶以一般程序A與吡啶-3-二羥基硼烷反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR : (CDCl₃) : 2.65-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.87 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.82 (s, 2H, CH₂), 3.88-3.90 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.97-3.99 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.16 (s, H, ArH), 7.36-7.39 (m, H, ArH), 8.66-8.69 (m, 2H, 2 x ArH), 9.62 (d, H, ArH, J = 1.28 Hz).

MS : (ESI+) : MH⁺ = 475.18

91 : 使2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噁吩并[2,3-d]嘧啶以一般程序A與3-乙醯基苯基二羥基硼烷反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR : (CDCl₃) : 2.65-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.70 (s, 3H, CH₃), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.82 (s, 2H, CH₂), 3.89-3.92 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.16 (s, H, ArH), 7.55 (t, ArH, J = 7.75 Hz), 8.03 (d, H, ArH, J = 7.73 Hz), 8.64 (d, H, ArH, J = 7.78 Hz), 9.01 (s, H, ArH).

MS : (ESI+) : MH⁺ = 516.19

93： 將 1-{3-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-苯基}-乙酮以硼氫化鈉(2.8 當量)在乙醇中處理。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR : (CDCl_3) : 1.57 (d, 3H, CH_3), 1.85 (d, H, OH), 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.80 (s, 3H, CH_3), 3.27-3.28 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.81 (s, 2H, CH_2), 3.88-3.91 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.96-3.98 (m, 4H, 2 x CH_2), 5.00-5.03 (m, H, CH), 7.14 (s, H, ArH), 7.42-7.49 (m, 2H, 2 x ArH), 8.35 (d, H, ArH, $J = 7.27$ Hz), 8.43 (s, H, ArH).

MS : (ESI+) : $\text{MH}^+ = 518.27$

94： 使 2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶以一般程序 A 與 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)異喹啉反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR : (CDCl_3) : 2.67-2.69 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.80 (s, 3H, CH_3), 3.29-3.31 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.85 (s, 2H, CH_2), 3.88-3.90 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.99-4.01 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.22 (s, H, ArH), 7.63 (t, ArH, $J = 7.53$ Hz), 7.75 (t, ArH, $J = 8.31$ Hz), 8.03 (d, H, ArH, $J = 8.1$ Hz), 8.88 (d, H, ArH, $J = 8.61$ Hz), 9.16 (s, H, ArH), 9.30 (s, H, ArH).

MS : (ESI+) : $\text{MH}^+ = 525.23$

95： 使 2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶以一般程序 A 與 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)喹啉反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR : (CDCl_3) : 2.66-2.69 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.80 (s, 3H, CH_3),

3.28-3.31 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 3.91-3.91 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.01-4.04 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.18 (s, H, ArH), 7.57 (t, ArH, J = 7.27 Hz), 7.74 (t, ArH, J = 7.14 Hz), 7.96 (d, H, ArH, J = 8.47 Hz), 9.15 (d, H, ArH, J = 2.0 Hz), 9.94 (d, H, ArH, J = 2.0 Hz).

MS : (ESI+) : MH⁺ = 525.28

37 : 於 4-甲氧基苯甲醇 (1.73 克) 在 DMSO (10 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加氫化鈉 (500 毫克)。將反應混合物攪拌 75 分鐘，然後添加 3,5-二溴基吡啶 (3.0 克) 在 DMSO (15 毫升) 中之溶液。接著，將反應混合物於 90°C 下加熱 2.5 小時，然後，使其冷卻至室溫，以水 (60 毫升) 使反應淬滅，並於乙醚 (3 x 60 毫升) 中萃取。將合併之有機物質以鹽水 (100 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，在真空中減體積，並藉管柱層析純化，獲得 3-溴基-5-(4-甲氧基-苄氧基)-吡啶，為白色固體 (1.76 克)。

於 3-溴基-5-(4-甲氧基-苄氧基)-吡啶 (300 毫克) 在 THF (10 毫升) 中之溶液內，添加硼酸三異丙酯 (0.28 毫升)，並使混合物冷卻至 -78°C。然後添加正-丁基鋰 (0.49 毫升，在己烷中之 2.5M 溶液)，保持溫度低於 -65°C。接著，使反應混合物溫熱至 -20°C，歷經 1 小時，然後，以 2M 鹽酸水溶液 (2 毫升) 使反應淬滅。使混合物溫熱至室溫，歷經 1 小時，接著以水 (25 毫升) 稀釋，調整 pH 值至 7，然後於醋酸乙酯 (3 x 25 毫升) 中萃取。將合併之有機物質以鹽水 (20 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中減體積。接著，將粗產物與品叻可 (236 毫克) 在甲苯 (15 毫升) 中之混合物，於回流下加熱 4 小

時。然後，使混合物在真空中減體積，溶於醋酸乙酯(30 毫升)中，且以水(2 x 30 毫升)與鹽水(30 毫升)洗滌。使合併之有機物質脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中減體積，獲得3-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-吡啶，為灰白色固體(162 毫克)。

使2-氯基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與3-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-吡啶反應。於矽膠上純化，產生2-[5-(4-甲氧基-苄氧基)-吡啶-3-基]-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。然後，將其與三氟醋酸在二氯甲烷中反應，而得所要之化合物。

NMR: (CDCl_3): 2.31 (3H, s, Me), 2.46-2.68 (8H, m, CH_2), 3.73 (2H, s, CH_2), 3.74-3.82 (4H, m, CH_2), 3.94-3.99 (4H, m, CH_2), 7.20 (1H, s, Ar), 8.12 (1H, s, Ar), 8.22 (1H, s, Ar) 及 9.07 (1H, s, Ar).

MS: (ESI+): MH^+ 427.15

39: 使2-氯基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-吡啶-1-羧酸第三-丁酯反應。使BOC基團在Suzuki反應條件下分裂。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR: (DMSO): 13.05 (bs, 1H); 8.31 (bs, 2H); 7.26 (s, 1H); 3.92 (m, 4H); 3.85 (s, 2H); 3.77 (m, 4H); 2.41 (m, 8H); 2.15 (s, 3H).

MS: (ESI+): MH^+ 400.21

40: 使2-氯基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與3-甲醯基苯基二羥基硼

烷反應。於矽膠上純化，產生 3-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯甲醛。然後，將其以溴化甲基鎂在 THF 中處理，而得所要之化合物。

NMR: (CDCl₃): 1.49 (d, J = 6.5, 3H), 2.10 (d, J = 1.7, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.46 (s, br, 4H), 2.54 (s, br, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.82 (t, J = 4.8, 4H), 3.98 (t, J = 4.8, 4H), 4.94 (q, J = 6.4, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).

MS: (ESI+): MH⁺ 454.27

41: 使 2-氯基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序 A 與 3-甲醯基苯基二羥基硼烷反應。於矽膠上純化，產生 3-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯甲醛。然後，將其以硼氫化鈉在甲醇中處理，而得所要之化合物。

NMR: (CDCl₃): 2.25 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (t, J = 4.8, 4H), 3.98 (t, J = 4.8, 4H), 4.71 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.34 (s, 1H).

MS: (ESI+): MH⁺ 440.23

35: 使 4-甲氧基苯甲醇(10 克)在醚(300 毫升)中之溶液，與氫溴酸 48% (150 毫升)一起振盪。將有機相以飽和溴化鈉洗滌，脫水乾燥(K₂CO₃)，並在真空中移除溶劑，獲得 4-甲氧基溴化苳(13.17 克)。

於 3-溴基-4-氟酚(0.59 克)在四氫呋喃(7 毫升)中之溶液內，在氮氣下，添加氫化鈉在礦油中之 60% 分散液(0.13 克)。將溶液於室溫下攪拌。30 分鐘後，添加 4-甲氧基溴化苳(0.62

克)在四氫呋喃(5毫升)中之溶液。將反應混合物在50°C下攪拌過夜。使反應混合物於二氯甲烷與鹽水之間作分液處理，然後脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中移除溶劑，獲得粗製殘留物。將此粗製殘留物使用急驟式層析純化，獲得2-溴基-1-氟基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-苯(0.71克)。於2-溴基-1-氟基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-苯(0.33克)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，在氮氣下，添加三硼酸丙酯(0.29毫升)。使混合物冷卻至-78°C，並添加己烷中之2.5M正-丁基鋰溶液。將反應混合物在-40°C下攪拌1小時，然後溫熱至20°C，並以2M鹽酸(水溶液)(2毫升)使反應淬滅。使反應混合物溫熱至室溫，且攪拌1小時。使用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物調整至pH 7，接著於醋酸乙酯與水之間作分液處理，脫水乾燥(MgSO₄)，並在真空中移除溶劑，而產生粗製殘留物(0.31克)。將此粗製殘留物與品叻可(0.25克)在甲苯(10毫升)中之混合物，於回流下，在Dean-Stark裝置中攪拌過夜。於真空中移除溶劑，然後，使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，將合併之有機物質以水，接著以鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中移除溶劑，而產生2-[2-氟基-5-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧基硼伍圈(0.28克)。

使2-氟基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與2-[2-氟基-5-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧基硼伍圈反應。於矽膠上純化，產生2-[2-氟基-5-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。然後，將其

與三氟醋酸在二氯甲烷中反應，而產生所要之化合物。

NMR: 400 MHz; CDCl₃: 2.34 (3H, s); 2.58 (8H, m); 3.84 (2H, s); 3.90 (4H, t, J = 4.8 Hz); 4.04 (4H, t, J = 4.8 Hz); 6.84 (1H, m); 7.02 (1H, t, J = 9.6 Hz); 7.30 (1H, s); 7.57 (1H, m).

MS: (ESI+): MH⁺ 444

36: 使4-甲氧基苯甲醇(10克)在醚(300毫升)中之溶液，與氫溴酸48% (150毫升)一起振盪。將有機相以飽和溴化鈉洗滌，脫水乾燥(K₂CO₃)，並在真空中移除溶劑，獲得4-甲氧基溴化苳(13.17克)。

於5-溴基-2,3-二氟酚(1.0克)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，在氮氣下，添加氫化鈉，在礦油中之60%分散液(0.20克)。將溶液於室溫下攪拌。30分鐘後，添加4-甲氧基溴化苳(0.96克)在四氫呋喃(7毫升)中之溶液。將反應混合物於50℃下攪拌過夜。使反應混合物於二氯甲烷與鹽水之間作分液處理，然後脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中移除溶劑，獲得粗製殘留物。將此粗製殘留物使用急驟式層析純化，獲得5-溴基-1,2-二氟-3-(4-甲氧基-苳氧基)-苳(0.76克)。

於5-溴基-1,2-二氟-3-(4-甲氧基-苳氧基)-苳(0.35克)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，在氮氣下，添加三硼酸丙酯(0.29毫升)。使混合物冷卻至-78℃，並添加己烷中之2.5M正-丁基鋰溶液。將反應混合物在-40℃下攪拌1小時，然後溫熱至20℃，並以2M鹽酸(水溶液)(2毫升)使反應淬滅。使反應混合物溫熱至室溫，且攪拌1小時。使用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物調整至pH 7，接著於醋酸乙酯與水之間作分

液處理，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中移除溶劑，而產生粗製殘留物(0.31克)。將此粗製殘留物與品叻可(0.25克)在甲苯(10毫升)中之混合物，於回流下，在Dean-Stark裝置中攪拌過夜。在真空中移除溶劑，然後，使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，將合併之有機物質以水，接著以鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO_4)，在真空中移除溶劑，而產生2-[3,4-二氟-5-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圈(0.28克)。

使2-氯基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4yl-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與所產生之2-[3,4-二氟-5-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圈反應。於矽膠上純化，產生2-[3,4-二氟-5-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。然後，將其與三氟醋酸在二氯甲烷中反應，而產生所要之化合物。
NMR: 400 MHz; CDCl_3 : 2.36 (3H, s); 2.67 (8H, m); 3.84 (2H, s); 3.90 (4H, t, $J = 4.7$ Hz); 4.00 (4H, t, $J = 4.7$ Hz); 7.24 (1H, s); 7.80 (1H, m); 7.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

MS: (ESI+): MH^+ 462

33: 使4-甲氧基苯甲醇(10克)在醚(300毫升)中之溶液，與氫溴酸48% (150毫升)一起振盪。將有機相以飽和溴化鈉洗滌，脫水乾燥(K_2CO_3)，並在真空中移除溶劑，獲得4-甲氧基溴化苄(13.17克)。

於5-溴基-2-氯酚(1.0克)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，在氮氣下，添加氫化鈉，在礦油中之60%分散液(0.20

克)。將溶液於室溫下攪拌。30分鐘後，添加4-甲氧基溴化苳(0.97克)在四氫呋喃(7毫升)中之溶液。將反應混合物於50℃下攪拌過夜。使反應混合物於二氯甲烷與鹽水之間作分液處理，然後脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中移除溶劑，獲得粗製殘留物。將此粗製殘留物使用急驟式層析純化，獲得4-溴基-1-氯基-2-(4-甲氧基-苳氧基)-苳(0.96克)。

於4-溴基-1-氯基-2-(4-甲氧基-苳氧基)-苳(0.35克)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，在氮氣下，添加三硼酸丙酯(0.29毫升)。使混合物冷卻至-78℃，並添加己烷中之2.5M正-丁基鋰溶液。將反應混合物在-40℃下攪拌1小時，然後溫熱至20℃，並以2M鹽酸(水溶液)(2毫升)使反應淬滅。使反應混合物溫熱至室溫，且攪拌1小時。使用飽和碳酸氫鈉溶液將反應混合物調整至pH 7，接著於醋酸乙酯與水之間作分液處理，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中移除溶劑，而產生粗製殘留物(0.31克)。將此粗製殘留物與品啞可(0.25克)在甲苯(10毫升)中之混合物，於回流下，在Dean-Stark裝置中攪拌過夜。在真空中移除溶劑，然後使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，將合併之有機物質以水，接著以鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中移除溶劑，而產生2-[4-氯基-3-(4-甲氧基-苳氧基)-苳基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園(0.28克)。

使2-氯基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與2-[4-氯基-3-(4-甲氧基-苳氧基)-苳基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園反應。於矽膠上純

化，產生 2-[4-氯基-3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯基]-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。然後，將其與三氟醋酸在二氯甲烷中反應，而產生所要之化合物。

NMR: 400 MHz; CDCl₃: 2.25 (3H, s); 2.50 (8H, m); 3.77 (2H, s); 3.82 (4H, t, J = 4.9 Hz); 3.98 (4H, t, J = 5.0 Hz); 7.23 (1H, s); 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.04 (1H, s).

MS: (ESI+): MH⁺ 460

16: 於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中之 2-甲基苯并咪唑 (75 毫克) 內，添加氫化鈉 (60% 分散液，23 毫克)。在攪拌 30 分鐘後，添加 2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶 (242 毫克)，並將反應混合物加熱至 90°C。16 小時後，使反應混合物冷卻，以醋酸乙酯稀釋，並以鹽水洗滌。使有機離份在真空中濃縮，並使用急驟式層析純化，產生標題化合物。

[M+H]⁺ 528.21

(400 MHz CDCl₃): 2.68 (4H, t (J 4.80), CH₂), 2.81 (3H, s, CH₃), 2.94 (3H, s, CH₃), 3.30 (4H, t (J 4.61), CH₂), 3.83 (2H, s, CH₂), 3.88-4.00 (8H, m, CH₂), 7.19 (1H, s, ar), 7.31 (1H, m, ar), 7.70-7.73 (1H, m, ar), 8.10-8.12 (1H, m, ar)

88: 6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-(2-甲基-咪唑-1-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶係以類似上文化合物之方式，使用 2-甲基咪唑與 2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶製成。

(CDCl₃): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m),

3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 6.93 (1H, d, $J = 1.6$), 7.25 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 1.6$)

(ESI+): MH^+ 478.17

101: 6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶係以類似上文化合物之方式，使用2-甲基苯并咪唑與2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶製成。

(ESI+): MH^+

(CDCl₃): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.71-7.75 (1H, m), 8.09-8.12 (1H, m)

實例 4: 本發明化合物-系列 C

製備下列本發明化合物。化合物編號係相應於上文表 1A 中所使用者。

3: 於 0°C 下攪拌之乙醇中之 1-Boc-4-六氫吡啶酮 (10 克) 內，分次添加硼氫化鈉 (9.45 克)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。然後，以水使反應混合物淬滅，並以氯仿萃取。將合併之有機物質以鹽水洗滌，及脫水乾燥 (MgSO₄)。於真空中移除溶劑，而產生 9.2 克 4-羥基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。

於 0°C 下攪拌之二氯甲烷 (170 毫升) 中之 4-羥基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (9.2 克) 內，添加氯化甲烷磺醯 (5.33 毫升) 與三乙胺 (10.24 毫升)。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，並

攪拌過夜。使反應混合物於氯仿與水之間作分液處理。將合併之有機物質以鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO_4)。在真空中移除溶劑，而產生14克4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-羧酸第三-丁酯。將4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-羧酸第三-丁酯(2.82克)、硫代醋酸鹽(2.31克)及DMF(40毫升)之混合物於 60°C 下攪拌。4小時後，使反應混合物冷卻，並於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理。使合併之有機物質脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中移除溶劑。使所形成之粗製混合物藉急驟式層析純化，而產生4-乙醯基硫基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.8克)。於 0°C 下，將4-乙醯基硫基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(400毫克)在醋酸(3毫升)與水(3毫升)中攪拌。使氯氣起泡經過反應混合物。將反應混合物攪拌1.5小時。然後以水稀釋反應混合物，產生沉澱物，將其藉過濾收集，而產生4-氯基磺醯基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(295毫克)。

於 0°C 下攪拌之4-氯基磺醯基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(295毫克)在二氯甲烷中之溶液內，添加三乙胺(96微升)與嗎福啉(55微升)。將反應混合物攪拌過夜，然後以水使反應淬滅，並於二氯甲烷中萃取。將合併之有機物質以鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO_4)。於真空中移除溶劑，而產生4-(嗎福啉-4-磺醯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(120毫克)。

於4-(嗎福啉-4-磺醯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在二氯甲烷(10毫升)與甲醇(10毫升)中之溶液內，添加醚中之2M氯化氫(2微升)。將反應混合物攪拌過夜。在真空中移除溶劑，而產生4-(六氫吡啶-4-磺醯基)-嗎福啉鹽酸鹽。

使用程序 C，與 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-羧甲酯之反應，產生 1-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-六氫吡啶-4-磺酸二甲基鹽胺。使此化合物接受程序 A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

(M+H)⁺ 542.28

(400 MHz CDCl₃): 1.95-2.04 (4H, m, CH₂), 2.14 (2H, td (J 11.36, 2.99), CH₂), 2.94 (6H, s, CH₃), 2.99 (1H, m, CH), 3.13 (2H, d (J 11.59), CH₂), 3.85 (2H, s, CH₂), 3.92-3.95 (4H, m, CH₂), 4.08-4.15 (4H, m, CH₂), 7.36 (1H, s, ar), 7.50 (1H, t (J 7.73), ar), 7.58 (1H, d (J 8.34), ar), 8.27 (1H, d (J 7.52), 9.02 (1H, s, ar), 10.25 (1H, b, NH)

下述化合物係以類似方式，使用適當胺製成。

27: 1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基]-六氫吡啶-4-磺酸二甲基鹽胺係按上文所述，使用六氫吡啶-4-磺酸二甲基鹽胺鹽酸鹽製成。

(M+H)⁺ 542.28

(400 MHz CDCl₃): 1.95-2.04 (4H, m, CH₂), 2.14 (2H, td (J 11.36, 2.99), CH₂), 2.94 (6H, s, CH₃), 2.99 (1H, m, CH), 3.13 (2H, d (J 11.59), CH₂), 3.85 (2H, s, CH₂), 3.92-3.95 (4H, m, CH₂), 4.08-4.15 (4H, m, CH₂), 7.36 (1H, s, ar), 7.50 (1H, t (J 7.73), ar), 7.58 (1H, d (J 8.34), ar), 8.27 (1H, d (J 7.52), 9.02 (1H, s, ar), 10.25 (1H, b, NH)

22: 1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基]-六氫吡啶-4-磺酸甲基鹽胺係按上文所述，使用六氫吡啶-4-磺酸甲胺鹽酸鹽製成。

MH⁺ = 528.24

400 MHz ¹H NMR CDCl₃

1.60-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.90-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.1-2.2 (m, 2H, CH₂), 2.58 (d, 3H, CH₃, J = 4.76 Hz), 2.95-3.05 (m, 2H, CH₂), 3.80-3.85 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.88 (s, 2H, CH₂), 3.95-4.05 (m, 4H, 2 x CH₂), 6.90 (m, H, ArH), 7.45 (m, H, ArH), 7.64 (d, H, ArH, J = 8.21 Hz), 8.2 (d, H, ArH, J = 7.2 Hz), 8.86 (s, H, ArH), 13.15 (sbr, H, NH).

24 : 2-(1H-吡啶-4-基)-6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺基)-六氫吡啶-1-基甲基]-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶係按上文所述，使用1-甲基-4-(六氫吡啶-4-磺基)-六氫吡啶鹽酸鹽製成。

400 MHz ¹H NMR CDCl₃

1.90-2.0 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.15 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.45-2.55 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.90-3.09 (m, H, CH), 3.05-3.15 (m, 2H, CH₂), 3.38-3.43 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.35 (s, H, ArH), 7.49 (t, ArH, J = 7.6 Hz), 7.58 (d, H, ArH, J = 8.33 Hz), 8.27 (d, H, ArH, J = 7.53 Hz), 9.00 (s, H, ArH), 10.15 (sbr, H, NH).

MH⁺ = 597.25

18 : 1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-六氫吡啶-4-磺酸(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺係按上文所述，使用六氫吡啶-4-磺酸(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺鹽酸鹽製成。

(CDCl₃): 1.98-2.10 (4H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 3.53-3.58 (2H, m),

3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.38 (1H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.3$), 8.38 (1H, d, $J = 7.6$), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

(ESI+): $MH^+ 586$

19: 1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-六氫吡啶-4-磺酸二甲基鹽胺係按上文所述，使用六氫吡啶-4-磺酸二甲基鹽胺鹽酸鹽製成。

NMR: 1.9-2.0 (m, 2H, CH_2), 2.0-2.2 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.94 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.95-3.0 (m, H, CH), 3.05-3.10 (m, 2H, CH_2), 3.79 (s, 2H, CH_2), 3.92-3.94 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.15 (s, H, ArH), 7.50 (t, ArH, $J = 7.79$ Hz), 7.59 (d, H, ArH, $J = 8.23$ Hz), 8.32 (d, H, ArH, $J = 7.34$ Hz), 9.02 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH).

$MH^+ = 542.19$

20: 1-[2-(1H-吡啶-4-基)-7-甲基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-六氫吡啶-4-磺酸二甲基鹽胺係按上文所述，使用六氫吡啶-4-磺酸二甲基鹽胺鹽酸鹽製成。

NMR: 1.98-2.08 (4H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.94 (6H, s), 2.98-3.06 (1H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.3$), 8.38 (1H, d, $J = 7.6$), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

(ESI+): $MH^+ 556$

21: 將4-甲烷磺醯氧基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.015克)與硫代甲醇鈉(635毫克)在二甲基甲醯胺(10毫升)中之混合物，加熱至80°C。4小時後，將反應混合物以水稀

釋，以醋酸乙酯萃取，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮，然後藉急驟式層析純化，獲得4-甲硫基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(600毫克)。於4-甲硫基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(600毫克)在氯仿(15毫升)中之溶液內，添加mCPBA(1.46克)。在攪拌2天後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉溶液洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中移除溶劑，而產生4-甲硫磺基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(505毫克)，為白色固體。

此化合物以HCl在二氯甲烷/甲醇中處理，產生4-甲硫磺基-六氫吡啶，其係被單離為其鹽酸鹽。

使用程序C，與2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛之反應，產生2-氯基-6-(4-甲硫磺基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3

1.9-2.0 (m, 2H, CH_2), 2.1-2.2 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.84 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.15-3.20 (m, 2H, CH_2), 3.90-3.95 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.0-4.05 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.15 (s, H, ArH), 7.50 (t, ArH, $J = 7.78$), 7.59 (d, H, ArH, $J = 8.32$ Hz), 8.32 (d, H, ArH, $J = 7.21$ Hz), 9.02 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH).

$\text{MH}^+ = 513.19$

下述化合物係以類似方式製成：

23 : (ESI+) : $\text{MH}^+ 527$

(CDCl_3) : 1.94-2.03 (2H, m), 2.12-2.24 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.88-2.95 (1H, m), 3.21-3.25 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m),

4.10-4.14 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.3$), 8.38 (1H, d, $J = 7.6$), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

45: 於2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛與1-甲基-4-(甲胺基)六氫吡啶之間，使用程序C之反應，產生(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-胺。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

^1H NMR 400 MHz DMSO

13.2 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H); 7.65 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz); 7.46 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz); 3.90 (m, $\text{CH}_2 \times 4$); 3.93 (s, 2H); 2.79 (d, 2H, $J = 11.2$); 2.40 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.12 (s, 3H); 1.68 (m, $\text{CH}_2 \times 3$).

M/S ($M+1$) = 478.3; LC > 95% 純度

9: 於六氫吡啶(1克)與三乙胺(1.78毫升)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，在 0°C 下，逐滴添加氯化三氟甲烷磺醯(1.24毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後以水(20毫升)使反應淬滅，並於二氯甲烷(2×40 毫升)中萃取。將合併之有機層以飽和鹽水溶液(2×40 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及濃縮，而得1-三氟甲烷磺醯基-六氫吡啶，為淡黃色固體(1.92克，76%)。於2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛與1-三氟甲烷磺醯基-六氫吡啶之間，使用程序C之反應，產生2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-(4-三氟甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

[M+H]⁺ 568.23

NMR : (400 MHz, CDCl₃) : 2.67-2.72 (4H, m, CH₂), 3.53-3.64 (4H, m, CH₂), 3.90-3.98 (6H, m, CH₂), 4.08-4.14 (4H, m, CH₂), 7.40 (1H, s, Ar), 7.48 (1H, t, J 8.23, Ar), 7.53 (1H, d, J 8.28, Ar), 8.27 (1H, d, J 7.33, Ar), 9.02 (1H, s, Ar) 及 10.11 (1H, s, NH).

4: 於(S)-甲基六氫吡啶(400毫克)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，在0°C下，添加二碳酸二-第三-丁酯(871毫克)。將反應物於室溫下攪拌4小時，然後以水(20毫升)使反應淬滅，並於二氯甲烷(2 x 40毫升)中萃取。將合併之有機物質以飽和鹽水溶液(40毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮，而得(S)-3-甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為白色固體(669毫克，84%)。

於(S)-3-甲基-六氫吡啶-1-羧酸(669毫克)與三乙胺(0.56毫升)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，在0°C下，逐滴添加氯化甲烷磺鹽(0.28毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌16小時，然後以水(10毫升)使反應淬滅，並於二氯甲烷(2 x 20毫升)中萃取。將合併之有機層以飽和鹽水溶液(2 x 20毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮，而得(S)-4-甲烷磺鹽基-3-甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為淡黃色固體(924毫克，99%)。

於(S)-4-甲烷磺鹽基-3-甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(924毫克)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，在0°C下，逐滴添加HCl(6.65毫升，在乙醚中之2M溶液)。將反應混合物於室溫下攪拌2小時。然後藉過濾收集所形成之沉澱物，並乾燥，

而得(S)-1-甲烷磺醯基-2-甲基-六氫吡啶鹽酸鹽，為白色固體(583毫克，82%)。

於2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛與(S)-1-甲烷磺醯基-2-甲基-六氫吡啶鹽酸鹽之間，使用程序C之反應，產生2-氯基-6-((S)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。
NMR: (400 MHz, CDCl₃): 1.42 (3H, d, J 6.75, Me), 2.33 (1H, td, J 11.42 與 3.45), 2.43 (1H, d, J 3.62 與 11.23), 2.76 (1H, d, J 11.17), 2.88 (3H, s, Me), 2.91 (1H, d, J 11.54), 3.34 (1H, td, J 12.01 與 3.04), 3.59 (1H, d, J 12.81), 3.72-3.94 (6H, m, CH₂), 4.08-4.12 (6H, m, CH₂), 7.39 (1H, s, Ar), 7.51 (1H, t, J 8.19, Ar), 7.60 (1H, t, J 8.29, Ar), 8.25 (1H, d, J 6.96, Ar), 9.01 (1H, s, Ar) 及 10.12 (1H, s, NH).

[M+H]⁺ 528.26

下述化合物係以類似方式，使用2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛製成。

96: (400 MHz, CDCl₃): 1.34 (3H, d (J 6.77), CH₃), 2.25-2.35 (2H, m, CH₂), 2.70 (1H, d, CH), 2.80 (3H, s, CH₃), 2.90 (1H, d, CH), 3.25-3.30 (1H, m, CH), 3.42 (1H, d, CH), 3.55 (1H, m, CH), 3.67 (1H, d, CH), 3.76 (1H, d, CH), 3.86-3.93 (8H, m, CH₂), 7.09 (1H, s, ar), 7.44-7.46 (1H, m, ar), 7.52 (1H, d, ar), 8.25 (1H, d (J 7.56) ar), 8.96 (1H, s, ar), 10.00 (1H, b, NH)

(M+H)⁺ 528.24

10: 此化合物係以類似上文化合物之方式，使用(R)-

甲基六氫吡啶作為起始物質而製成。

NMR: (400 MHz, CDCl₃): 1.42 (3H, d, J 6.75, Me), 2.33 (1H, td, J 11.42 與 3.45), 2.43 (1H, d, J 3.62 與 11.23), 2.76 (1H, d, J 11.17), 2.88 (3H, s, Me), 2.91 (1H, d, J 11.54), 3.34 (1H, td, J 12.01 與 3.04), 3.59 (1H, d, J 12.81), 3.72-3.94 (6H, m, CH₂), 4.08-4.12 (6H, m, CH₂), 7.40 (1H, s, Ar), 7.51 (1H, t, J 8.22, Ar), 7.60 (1H, t, J 8.31, Ar), 8.27 (1H, d, J 6.79, Ar), 9.01 (1H, s, Ar) 及 10.20 (1H, s, NH).

[M+H]⁺ 528.27

下述化合物係以類似方式，使用 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛製成。

98: (M+H)⁺ 528.23

NMR: (400 MHz CDCl₃): 1.25-1.28 (1H, m, CH), 1.42 (3H, d (J 6.71), CH₃), 1.54 (1H, s, CH), 2.29-2.40 (2H, m, CH), 2.77 (1H, d (J 11.1), CH), 2.87 (3H, s, CH₃), 2.95 (1H, d (J 11.25), CH), 3.30-3.36 (1H, m, CH), 3.60 (1H, d (J 12.75), CH), 3.72 (1H, d (J 14.18), CH), 3.85 (2H, d (J 14.13), CH₂), 3.92-4.01 (8H, m, CH₂), 4.12-4.13 (1H, m, CH), 7.16 (1H, s, ar), 7.51 (1H, t (J 7.75, ar), 7.60 (1H, d (J 8.29), ar), 8.32 (1H, d (J 7.29), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b, NH)

8: 於六氫吡啶(1克)與三乙胺(1.78毫升)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，在 0°C 下，逐滴添加氯化 2-丙烷磺醯(1.30 毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時，然後以水(20 毫升)使反應淬滅，並於二氯甲烷(2 x 40 毫升)中萃取。將合併之有機層以飽和鹽水溶液(2 x 40 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮，而得 1-(丙烷-2-磺醯基)-六氫吡啶，為

白色固體(1.87 克, 84%)。

於 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛與 1-(丙烷-2-磺醯基)-六氫吡嘐之間, 使用程序 C 之反應, 產生 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-[4-(丙烷-2-磺醯基)-六氫吡嘐-1-基甲基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使此化合物接受程序 A, 而產生所要之最後化合物, 將其使用急驟式層析純化。

$[M+H]^+$ 542.22

NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): 1.28 (6H, d, J 6.84, Me), 2.51-2.61 (4H, m, CH_2), 3.13 (1H, 七重峰, J 6.93, CH), 3.35-3.60 (4H, m, CH_2), 3.81 (2H, s, CH_2), 3.83-3.90 (4H, m, CH_2), 3.96-4.04 (4H, m, CH_2), 7.32 (1H, s, Ar), 7.40 (1H, t, J 8.20, Ar), 7.48 (1H, d, J 8.22, Ar), 8.20 (1H, d, J 7.32, Ar), 8.92 (1H, s, Ar) 及 10.26 (1H, s, Ar)。

下述化合物係以類似方式, 使用 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛製成。

97: NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (1H, m, CH), 1.36 (6H, d (J 6.84), CH_3), 2.62 (4H, m, CH_2), 3.44-3.49 (4H, m, CH_2), 3.82 (2H, s, CH_2), 3.93-4.00 (8H, m, CH_2), 7.17 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.59 (1H, m, ar), 8.32 (1H, d (J 6.69), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)
 $(M+H)^+$ 542.24

7: 於順式-2,6-二甲基-六氫吡嘐(600 毫克)與三乙胺(0.80 毫升)在二氯甲烷(10 毫升)中之溶液內, 在 0°C 下, 逐滴添加氯化甲烷磺醯(0.43 毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時, 然後以水(10 毫升)使反應淬滅, 並於二氯甲烷(2 x 20 毫升)中萃取。將合併之有機層以飽和鹽水溶液(2 x 20 毫

升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及濃縮，而得(3S,5R)-1-甲烷磺醯基-3,5-二甲基-六氫吡啶，為白色固體(817毫克，81%)。

於6-(溴基甲基)-2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶與(3S,5R)-1-甲烷磺醯基-3,5-二甲基-六氫吡啶之間，使用碳酸鉀及乙腈之反應，產生2-氯基-6-((2S,6R)-4-甲烷磺醯基-2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

$[\text{M}+\text{H}]^+$ 542.24

NMR: (400 MHz, CDCl_3): 1.18 (6H, d, J 6.90, Me), 2.48-2.52 (2H, m, CH_2), 2.72 (3H, s, SO_2Me), 2.78-2.88 (2H, m, CH_2), 3.51-3.56 (2H, m, CH_2), 3.81-3.88 (4H, m, CH_2), 3.96-4.02 (4H, m, CH_2), 4.12 (2H, s, CH_2), 7.28 (1H, s, Ar), 7.42 (1H, t, J 8.22, Ar), 7.49 (1H, d, J 8.31, Ar), 8.20 (1H, d, J 7.26, Ar) 8.94 (1H, s, Ar) 及 10.08 (1H, s, NH).

下述化合物係以類似方式，使用2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛製成。

102: NMR: (400 MHz, CDCl_3): 1.19-1.24 (6H, m, CH_3), 2.61 (2H, t (J 10.72), CH_2), 2.80 (3H, s, CH_3), 2.88-2.90 (2H, m, CH_2), 3.59 (2H, d (J 10.46), CH_2), 3.93-4.00 (8H, m, CH_2) 4.14 (2H, s, CH_2), 7.12 (1H, s, ar), 7.51 (1H, t (J 7.80), ar), 7.60 (1H, d (J 8.29), ar), 8.32 (1H, d (J 6.73), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b, NH)

6: 於2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛與順式-2,6-二甲基-六氫吡啶之間，使用程序C之反應，產生2-氯基-6-((3R,5S)-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-

基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。將此化合物以氯化甲烷磺醯，使用標準條件處理，而產生2-氯基-6-((3R,5S)-4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

[M+H]⁺ 542.25

(400 MHz, CDCl₃): 1.52 (6H, d, J 6.93, Me), 2.33 (2H, d, J 11.37 與 4.34, CH₂), 2.81 (2H, d, J 11.15, CH₂), 2.89 (3H, s, SO₂Me), 3.86 (2H, s, CH₂), 3.88-3.94 (4H, m, CH₂), 4.05-4.13 (6H, m, CH₂), 7.40 (1H, s, Ar), 7.51 (1H, t, J 8.20, Ar), 7.58 (1H, d, J 8.29, Ar), 8.27 (1H, d, J 7.32, Ar), 9.02 (1H, s, Ar) 及 10.14 (1H, s, Ar).

92: 於1-BOC-高六氫吡啶(0.8毫升)中，添加氯化甲烷磺醯(0.34毫升)與三乙胺(0.68毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。然後，使反應混合物於二氯甲烷與水之間作分液處理。接著，將合併之有機萃液以鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO₄)。於真空中移除溶劑，而產生1.23克粗製4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七圓烷-1-羧酸第三-丁酯。

將粗製4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七圓烷-1-羧酸第三-丁酯(1.23克)在無水甲醇(10毫升)中攪拌。添加醚中之2M氯化氫(22毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌。5分鐘後，形成沉澱物，添加無水甲醇(5毫升)，造成其溶解。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，而產生1.06克1-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七圓烷鹽酸鹽。

於2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛與1-甲

烷磺醯基-[1,4]二氮七園烷鹽酸鹽之間，使用程序C之反應，產生2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七園烷-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

NMR: (400 MHz, CDCl₃): 1.26 (3H, s, CH₃), 1.96 (2H, m, CH₂), 2.86-2.88 (4H, m, CH₂), 3.49-3.52 (4H, m, CH₂), 3.92-3.94 (4H, m, CH₂), 4.03 (2H, s, CH₂), 4.08-4.11 (4H, m, CH₂), 7.38 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.58 (1H, d, ar), 8.28 (1H, d, J (7.41), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)

(M+H)⁺ 528.23

94: 於異丁醛(9.5毫升)與二氧陸園(0.38毫升)在乙醚(40毫升)中之混合物內，在室溫下，添加溴(0.11毫升)。使反應混合物冷卻至0°C，並逐滴添加溴(5.1毫升)。將反應混合物攪拌10分鐘，然後倒入冰水(250毫升)中。將碳酸鈉(6克)慢慢添加至混合物中，並激烈攪拌。然後分離有機相，脫水乾燥(MgSO₄)，並使用矽藻土裝置蒸餾，獲得2-溴基-2-甲基-丙醛，為無色油(3.794克)。

於乙二胺(8.40毫升)在甲苯(20毫升)中之溶液內，在0°C下，添加2-溴基-2-甲基-丙醛(3.794克)。將反應混合物於室溫下激烈攪拌1小時，然後在回流下30分鐘。於冷卻至室溫後，分離兩相，並將下層相以甲苯(2 x 30毫升)萃取。接著濃縮甲苯相，且使用矽藻土裝置蒸餾，獲得6,6-二甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶(1.56克)。

於6,6-二甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶(1.56克)在乙醇(100毫升)中

之溶液內，添加Pd/C (300 毫克)。將反應混合物攪拌16小時，伴隨著氫氣瓶。然後，使混合物經過矽藻土過濾，並濃縮濾液，且使用矽藻土裝置蒸餾，而得2,2-二甲基-六氫吡啶，為無色油，其係於靜置時固化(1.23 克)。

於2,2-二甲基六氫吡啶(400 毫克)與三乙胺(0.59 毫升)在二氯甲烷(10 毫升)中之溶液內，在0°C下，逐滴添加氯化甲烷磺鹽(0.30 毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌16小時，然後以水(10 毫升)使反應淬滅，並於二氯甲烷(2 x 20 毫升)中萃取。將合併之有機層以飽和鹽水溶液(2 x 20 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮，而得1-甲烷磺鹽基-3,3-二甲基-六氫吡啶，為白色固體(412 毫克，61%)。

於2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛與1-甲烷磺鹽基-3,3-二甲基-六氫吡啶之間，使用程序C之反應，產生2-氯基-6-(4-甲烷磺鹽基-2,2-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

(400 MHz, CDCl₃): 1.15 (6H, s, Me), 2.62-2.68 (2H, m, CH₂), 2.72 (3H, s, Me), 2.95 (2H, s, CH₂), 3.12-3.18 (2H, m, CH₂), 3.81-3.90 (6H, m, CH₂), 3.98-4.04 (4H, m, CH₂), 7.32 (1H, s, Ar), 7.42 (1H, t, J 8.22, Ar), 7.50 (1H, d, J 8.23, Ar), 8.20 (1H, d, J 7.18, Ar), 8.92 (1H, s, Ar) 及 9.98 (1H, s, NH).

[M+H]⁺ 542.25

100: 於2,2-二甲基六氫吡啶(400 毫克)在二氯甲烷(20 毫升)中之溶液內，在0°C下，添加二碳酸二-第三-丁酯(766 毫

克)。將反應物於室溫下攪拌4小時，然後以水(20毫升)使反應淬滅，並於二氯甲烷(2 x 40毫升)中萃取。將合併之有機物質以飽和鹽水溶液(40毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及濃縮，而得3,3-二甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為白色固體(720毫克，96%)。

於3,3-二甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(720毫克)與三乙胺(0.59毫升)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，在 0°C 下，逐滴添加氯化甲烷磺醯(0.30毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌16小時，然後以水(10毫升)使反應淬滅，並於二氯甲烷(2 x 20毫升)中萃取。將合併之有機層以飽和鹽水溶液(2 x 20毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及濃縮，而得4-甲烷磺醯基-3,3-二甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為白色固體(914毫克，93%)。

於4-甲烷磺醯基-3,3-二甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(914毫克)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，在 0°C 下，逐滴添加HCl(6.65毫升，在乙醚中之2M溶液)。將反應混合物於室溫下攪拌2小時。然後藉過濾收集所形成之沉澱物，並乾燥，而得1-甲烷磺醯基-2,2-二甲基-六氫吡啶鹽酸鹽，為白色固體(540毫克，75%)。

於2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛與1-甲烷磺醯基-2,2-二甲基-六氫吡啶鹽酸鹽之間，使用程序C之反應，產生2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

(400 MHz, CDCl₃): 1.49 (6H, s, Me), 2.28 (2H, s, CH₂), 2.55-2.58 (2H, m, CH₂), 2.88 (3H, s, Me), 3.44-3.48 (2H, m, CH₂), 3.76 (2H, s, CH₂), 3.82-3.89 (4H, m, CH₂), 4.01-4.08 (4H, m, CH₂), 7.29 (1H, s, Ar), 7.41 (1H, t, J 8.22, Ar), 7.52 (1H, d, J 8.24, Ar), 8.20 (1H, d, J 7.21, Ar), 8.96 (1H, s, Ar) 及 10.02 (1H, s, NH).

[M+H]⁺ 542.27

29: 在二氯甲烷與三乙胺中，於N-BOC-六氫吡啶與氯化甲烷磺醯間之反應，產生4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。BOC保護基使用二氯甲烷中之HCl (2M) 分裂，產生1-甲烷磺醯基-六氫吡啶.HCl鹽。

於1-甲烷磺醯基-六氫吡啶.HCl鹽與2-氯基-7-甲基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛之間，使用程序C之反應，產生2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-7-甲基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

NMR: (CDCl₃): 2.55 (3H, s), 2.71-2.75 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30-3.33 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.90-3.93 (4H, m), 4.06-4.10 (4H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3), 8.37 (1H, d, J = 6.8), 9.18 (1H, s), 10.05 (1H, br) (ESI⁺): MH⁺ 528 (100%)

31: 於1-甲基六氫吡啶與2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛之間，使用程序C之反應，產生2-氯基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

400 MHz ^1H NMR CDCl_3

2.31 (s, 3H, CH_3), 2.50 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.60 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.78 (s, 2H, CH_2), 3.91-3.94 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.16 (s, H, ArH), 7.50 (t, ArH, $J = 7.39$ Hz), 7.58 (d, H, ArH, $J = 8.29$ Hz), 8.32 (d, H, ArH, $J = 7.37$ Hz), 9.03 (s, H, ArH), 10.15 (sbr, H, NH).

$\text{MH}^+ = 450.18$

57: 使 2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噁吩并[2,3-d]嘧啶(參閱中間物)接受程序 A。將最後化合物使用急驟式層析純化。

400 MHz ^1H NMR CDCl_3

2.67 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.81 (s, 3H, CH_3), 3.30 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.83 (s, 2H, CH_2), 3.92-3.94 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.17 (s, H, ArH), 7.50 (t, ArH, $J = 7.81$ Hz), 7.59 (d, H, ArH, $J = 8.31$ Hz), 8.31 (d, H, ArH, $J = 6.98$ Hz), 10.12 (sbr, H, NH).

$\text{MH}^+ = 514.10$

43: 於 N-BOC-六氫吡啶 (1.06 克) 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加醚中之 2M HCl (3.14 毫升)。1 小時後，於真空中移除溶劑，而得白色固體。使其溶於水中，並添加 NaCN (280 毫克)。於此混合物中，添加丙酮 (420 微升) 在水 (2 毫升) 中之溶液。將所形成之物質於室溫下攪拌 72 小時，然後以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取。使合併之萃液脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得 4-(氯基-二甲基-甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (77%)。

於 4-(氯基-二甲基-甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (1 克)

與 K_2CO_3 (100 毫克) 在無水 DMSO (20 毫升) 中之溶液內，在 $0^\circ C$ 下，逐滴添加 27.5% 過氧化氫 (2 毫升)。將所形成之混合物於 $40^\circ C$ 下加熱過夜，然後以水稀釋，獲得固體。將其收集，洗滌，及乾燥，獲得 4-(1-胺甲鹽基-1-甲基-乙基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (806 毫克)。接著以 2M HCl 在醚中處理，獲得 2-六氫吡啶-1-基-異丁鹽胺二鹽酸鹽 (100%)。

2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-羧甲醛以 2-六氫吡啶-1-基-異丁鹽胺二鹽酸鹽，根據一般程序 C 之還原胺化作用，在矽膠上純化後，獲得 2-[4-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-六氫吡啶-1-基]-異丁鹽胺。

使 2-[4-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-六氫吡啶-1-基]-異丁鹽胺以一般程序 A 與 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圓-2-基)-1H-吡啶反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR: ($CDCl_3$): 1.24 (s, 6H, 2 x CH_2), 2.55-2.65 (m, 8H, 4 x CH_2), 3.85 (s, 2H, CH_2), 3.90-3.92 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.07-4.09 (m, 4H, 2 x CH_2), 5.35 (m, H, NH), 7.09 (m, H, NH), 7.37 (s, H, ArH), 7.48 (t, H, ArH, $J = 7.72$ Hz), 7.57 (d, H, ArH, $J = 8.22$ Hz), 8.26 (d, H, ArH, $J = 7.14$ Hz), 9.0 (s, H, ArH), 10.4 (sbr, H, NH).

MS: (ESI+): $MH^+ = 521.27$

44: 於六氫吡啶酮 (317 毫克) 與碳酸鉀 (530 毫克) 在乙腈 (20 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加 2-溴乙基甲基醚 (0.48 毫升)。將反應混合物於回流下加熱 16 小時，使其冷卻至室溫，然後在真空中減體積。接著，使殘留物再溶於二

氯甲烷(20毫升)中，並以水(20毫升)及鹽水(20毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，且在真空中減體積，獲得1-(2-甲氧基-乙基)-六氫吡啶-4-酮，為無色油(171毫克)。

於2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(1.0克)與分子篩在甲醇(20毫升)中之懸浮液內，在室溫下，添加醋酸(0.1毫升)與甲胺(219毫克)在甲醇(1毫升)中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌24小時。接著分次添加硼氫化鈉(542毫克)，並將反應物於室溫下再攪拌30分鐘。以飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)使反應淬滅，並於二氯甲烷(2×10 毫升)中萃取。將合併之有機物質以鹽水(20毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中減體積，獲得(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-胺，為白色固體(0.95克)。

然後，使(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-胺以一般程序C與1-(2-甲氧基-乙基)-六氫吡啶-4-酮反應。於矽膠上純化，產生(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-[1-(2-甲氧基-乙基)-六氫吡啶-4-基]-甲基-胺。

接著，使(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-[1-(2-甲氧基-乙基)-六氫吡啶-4-基]-甲基-胺以一般程序A與4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圈-2-基)-1H-吡啶反應。於矽膠上純化，產生標題化合物。

NMR: DMSO: 13.15 (bs, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz); 7.65 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); 7.45 (m, 2H); 3.99 (m, 4H); 3.94 (s, 2H);

3.82 (m, 4H); 3.38 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.94 (m, 2H); 2.49 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 1.94 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.35 (m, 2H).

32: 於 0°C 下，使氯化氫氣體 (4 克) 起泡經過甲醇 (120 毫升)。然後添加脯胺酸 (3.80 克)，並將混合物於室溫下攪拌 4.5 小時，接著在真空中減體積，獲得四氫吡咯-2-羧酸甲酯鹽酸鹽，為白色固體 (5.5 克)。

於四氫吡咯-2-羧酸甲酯鹽酸鹽 (5.5 克) 在乙腈 (90 毫升) 中之懸浮液內，添加三乙胺 (10.2 毫升) 與二碳酸二-第三-丁酯 (8.0 克)。將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時，然後在真空中減體積。使殘留物再溶於二氯甲烷 (40 毫升) 中，並以鹽水 (40 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，在真空中減體積，且藉管柱層析純化，獲得四氫吡咯-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-甲酯，為黃色油 (6.33 克)。

於四氫吡咯-1,2-二羧酸 1-第三-丁酯 2-甲酯 (3.5 克) 在甲苯 (40 毫升) 中之溶液內，在 -78°C 下，逐滴添加氫化二異丁基鋁 (20 毫升，在甲苯中之 1.5M 溶液)，保持溫度低於 -65°C 。將反應混合物在 -78°C 下攪拌 2 小時，然後以甲醇 (10 毫升) 使反應淬滅。接著以乙醚 (50 毫升) 稀釋混合物，添加酒石酸鉀鈉四水合物，並將混合物在室溫下激烈攪拌 20 分鐘。然後分離兩相，並以二氯甲烷 (2 x 50 毫升) 萃取水層。接著，將合併之有機物質以鹽水 (100 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，在真空中減體積，及藉管柱層析純化，獲得 2-甲醯基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，為淡黃色油 (2.687 克)。

於 2-甲醯基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯 (2.68 克) 在甲醇 (30

毫升)中之懸浮液內，在室溫下，添加甲胺(831毫克)在甲醇(3毫升)中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌72小時，然後添加硼氫化鈉(760毫克)與分子篩。在室溫下攪拌2小時後，過濾反應混合物，並使濾液在真空中減體積。使殘留物再溶於二氯甲烷(30毫升)中，且以飽和碳酸氫鈉溶液(30毫升)洗滌。將合併之有機物質以鹽水(30毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中減體積，獲得2-甲胺基甲基-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，為淡黃色油(2.56克)。

於2-甲胺基甲基-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(500毫克)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，在室溫下，添加三乙胺(0.36毫升)與氯化甲烷磺醯(0.20毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌4小時，然後在二氯甲烷(20毫升)與飽和碳酸氫鈉水溶液(30毫升)之間作分液處理。將合併之有機物質以鹽水(30毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，在真空中減體積，並藉管柱層析純化，獲得2-[(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-甲基]-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，為白色固體(0.63克)。

於2-[(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-甲基]-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.63克)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，在室溫下，添加氯化氫(3.0毫升，在乙醚中之2M溶液)。將反應混合物於室溫下攪拌72小時，然後在真空中減體積，獲得N-甲基-N-四氫吡咯-2-基甲基-甲烷磺醯胺，為結晶性固體(0.49克)。

於6-溴基甲基-2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(0.50克)與N-甲基-N-四氫吡咯-2-基甲基-甲烷磺醯胺(390毫克)在乙腈(10毫升)中之混合物內，添加碳酸鉀(490毫克)。將反

應混合物於 80°C 下加熱 16 小時，然後，使其冷卻至室溫。接著，使反應混合物於二氯甲烷 (20 毫升) 與飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 毫升) 之間作分液處理。將合併之有機物質以鹽水 (30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，在真空中減體積，並藉管柱層析純化，獲得 N-[1-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-四氫吡咯-2-基甲基]-N-甲基-甲烷磺醯胺，為淡黃色固體 (580 毫克)。

使 N-[1-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-四氫吡咯-2-基甲基]-N-甲基-甲烷磺醯胺以一般程序 A 與 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶反應。於矽膠上純化，產生標題化合物。

NMR: CDCl_3 : 1.80 (3H, m); 2.02 (1H, m); 2.40 (1H, m); 2.80 (3H, s); 2.97 (4H, m); 3.18 (3H, m); 3.90 (4H, m); 4.10 (4H, t, $J = 4.7$ Hz); 4.30 (1H, d, $J = 14.6$ Hz); 7.37 (1H, s); 7.50 (1H, t, $J = 7.7$ Hz); 7.58 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); 8.28 (1H, d, $J = 7.1$ Hz); 9.02 (1H, s); 10.00 (1H, br s).

MS: (ESI+): MH^+ 542

42: 於乙腈 (5 毫升) 與 Na_2EDTA (0.0004M 水溶液，3 毫升) 中攪拌之四氫硫代吡喃-4-酮 (400 毫克) 之溶液內，以數液份添加過氧單硫酸鉀 (生氧劑 (oxone)，6.34 克) 與 NaHCO_3 (2.69 克)，歷經 30 分鐘。將反應混合物於室溫下再攪拌 2 小時，然後以水 (40 毫升) 稀釋，在二氯甲烷中萃取，並脫水乾燥 (MgSO_4)，獲得 1,1-二酮基-四氫-硫代吡喃-4-酮 (330 毫克)，為白色固體。於無水 1,2-二氯乙烷 (6 毫升) 中攪拌之此化合物 (75 毫克) 內，添加 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并嘧啶-6-基甲基

甲胺(150 毫克，在還原胺化條件下，如前文製自 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并嘧啶-6-羧甲醛與甲胺)，接著為冰醋酸(31 微升)與三乙鹽氧基硼氫化鈉(138 毫克)。將反應混合物於室溫下攪拌 24 小時，且產物係經由在二氯甲烷中萃取，然後藉急驟式層析純化而單離，獲得(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并嘧啶-6-基甲基)-(1,1-二酮基-六氫-硫代哌喃-4-基)-甲基-胺(115 毫克)，為黃色固體，將其使用在與 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶之 Suzuki 偶合中，於急驟式矽膠純化後，獲得標題化合物(38 毫克)，為白色固體。

^1H NMR 400 MHz DMSO

13.18 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz); 7.65 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz) 7.45 (m, 2H); 3.98 (m, 6H) 3.82 (m, 4H); 3.26-3.06 (m, $\text{CH}_2 \times 2$) 2.91 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.04 (m, $\text{CH}_2 \times 2$)

M/S ESI ($M+1$) = 513.1

LC > 95% 純度

34: 於無水 1,2-二氯乙烷(6 毫升)中攪拌之 1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-酮(182 毫克;經由六氫吡啶酮-4-酮 TFA 鹽與氯化甲烷磺醯反應，製自 N-BOC-六氫吡啶酮)之溶液內，添加 2-甲氧基乙胺(90 微升)，接著為冰醋酸(62 微升)。以數液份添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(284 毫克)，歷經 30 分鐘，並將反應混合物在室溫下攪拌 12 小時，然後以二氯甲烷(40 毫升)稀釋，以 50% NaHCO_3 溶液洗滌，及脫水乾燥(MgSO_4)。在真空中移除溶劑，獲得殘留物，使其藉矽膠急驟式層析純化，獲得 1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基-2-甲氧基-乙胺(148 毫

克)，為白色固體。

於1,2-二氯乙烷(10毫升)中攪拌之1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基-2-甲氧基-乙胺(146毫克)之溶液內，添加2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(176毫克)，接著為冰醋酸(38微升)與三乙醯氧基硼氫化鈉(171毫克)。將反應混合物於室溫下攪拌12小時。產物係經由在二氯甲烷中萃取，接著藉急驟式矽膠層析純化而分離，獲得(2-氯基-4-嗎福啉基-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基)-(2-甲氧基乙胺)(103毫克)，為白色固體，將其使用在與4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圓-2-基)-1H-吡啶之Suzuki偶合中，於急驟式矽膠純化後，獲得標題化合物(72毫克)，為白色固體。

¹H NMR 400 MHz d6 DMSO

13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 8.3 Hz) 7.65 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.46 (t, 1H); 4.08 (s, 2H) 4.01 (m, 4H + CH₂); 3.83 (m, 4H); 3.60 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 2.75 (m, CH₂ x 2); 2.67 (m, CH); 1.86 (m, CH₂)

LC-MS

(M+1) 586.2

純度 > 95%

30：於無水1,2-二氯乙烷(40毫升)中攪拌之4-(2-胺基乙基)-嗎福啉(600毫克)之溶液內，添加2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(1.31克)，接著以數液份添加冰醋酸(277微升)與三乙醯氧基硼氫化鈉(1.27克)，歷經30分鐘。

將反應混合物於室溫下攪拌 12 小時，然後以氯仿 (50 毫升) 稀釋，以 50% NaHCO_3 溶液洗滌，及脫水乾燥 (MgSO_4)。在真空中移除溶劑，獲得殘留物，使其藉急驟式矽膠層析純化，獲得 (2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-胺 (398 毫克)，為白色固體。

於無水 1,2-二氯乙烷 (8 毫升) 中攪拌之此化合物 (172 毫克) 內，添加 1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-酮 (77 毫克；經由六氫吡啶酮-4-酮 TFA 鹽與氯化甲烷磺醯反應，製自 N-BOC-六氫吡啶酮)，接著為冰醋酸 (26 微升) 與三乙醯氧基硼氫化鈉 (129 毫克)。將反應混合物在室溫下攪拌 12 小時，然後以氯仿 (30 毫升) 稀釋，以 50% NaHCO_3 溶液洗滌，及脫水乾燥 (MgSO_4)。在真空中移除溶劑，獲得殘留物，使其藉矽膠急驟式層析純化，獲得 (2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基)-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-胺 (123 毫克)，為灰白色固體，將其使用在與 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圓-2-基)-1H-吡啶中之 Suzuki 偶合中，於急驟式矽膠純化後，獲得標題化合物 (6 毫克)，為白色固體。

^1H NMR 400 MHz DMSO

13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz); 7.65 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); 7.46 (m, 1H); 4.02 (m, 4H + CH_2), 3.83 (m, 4H); 3.61 (m, $\text{CH}_2 \times 2$); 3.53 (m, $\text{CH}_2 \times 2$); 2.81 (s, 3H); 2.68 (m, $\text{CH}_2 \times 2$); 2.40 (m, $\text{CH} + \text{CH}_2 \times 2$); 1.86 (m, CH_2); 1.56 (m, CH_2).

71: 於 1-甲基-六氫吡啶酮 (1.00 克) 在 1,2-二氯乙烷 (20 毫升) 中之溶液內，添加 2-甲氧基乙胺 (0.77 毫升)，接著為三乙

鹽氧基硼氫化鈉(2.62 克)與醋酸(0.53 克)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。二氯甲烷/碳酸氫鈉水溶液萃取及在矽膠上之純化，獲得(2-甲氧基-乙基)-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-胺(1.52 克)。於室溫下，將2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(150 毫克)與(2-甲氧基-乙基)-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-胺(128 毫克)在1,2-二氯乙烷(8 毫升)及醋酸(32 毫克)中，與三乙鹽氧基硼氫化鈉(146 毫克)一起攪拌過夜。二氯甲烷/碳酸氫鈉水溶液萃取及在矽膠上之純化，產生(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(2-甲氧基-乙基)-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-胺(97 毫克)。將甲苯(2 毫升)、乙醇(1 毫升)及水(0.5 毫升)中之4-吡啶-二羧基硼烷酯(107 毫克)、碳酸鈉(70 毫克)及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 毫克)在微波中，於120 °C下加熱60分鐘。二氯甲烷/水萃取及在矽膠上純化，獲得標題化合物(64 毫克)。

NMR: (DMSO) 13.15 (bs, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz); 7.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz); 7.45 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz); 4.05 (s, 2H); 3.99 (m, $\text{CH}_2 \times 2$); 3.82 (m, $\text{CH}_2 \times 2$); 3.39 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.79 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 2.49 (m, 1H); 2.12 (s, 3H); 1.89-1.49 (m, $\text{CH}_2 \times 3$)

MS: $\text{MH}^+ = 522.31$

59: 於0°C下，使氯化氫氣體(4 克)起泡經過甲醇(120 毫升)。然後添加脯胺酸(3.80 克)，並將混合物於室溫下攪拌4.5小時，接著在真空中減體積，獲得四氫吡咯-2-羧酸甲酯鹽酸鹽，為白色固體(5.5 克)。

於四氫吡咯-2-羧酸甲酯鹽酸鹽(5.5 克)在乙腈(90 毫升)中

之懸浮液內，添加三乙胺(10.2毫升)與二碳酸二-第三-丁酯(8.0克)。將反應混合物於室溫下攪拌16小時，然後在真空中減體積。使殘留物再溶於二氯甲烷(40毫升)中，並以鹽水(40毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，在真空中減體積，且藉管柱層析純化，獲得四氫吡咯-1,2-二羧酸1-第三-丁酯2-甲酯，為黃色油(6.33克)。

於四氫吡咯-1,2-二羧酸1-第三-丁酯2-甲酯(3.5克)在甲苯(40毫升)中之溶液內，在 -78°C 下，逐滴添加氫化二異丁基鋁(20毫升，在甲苯中之1.5M溶液)，保持溫度低於 -65°C 。將反應混合物在 -78°C 下攪拌2小時，然後以甲醇(10毫升)使反應淬滅。接著以乙醚(50毫升)稀釋混合物，添加酒石酸鉀鈉四水合物，並將混合物於室溫下激烈攪拌20分鐘。然後分離兩相，並將水層以二氯甲烷(2×50 毫升)萃取。接著，將合併之有機物質以鹽水(100毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，在真空中減體積，且藉管柱層析純化，獲得2-甲酯基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，為淡黃色油(2.687克)。

於2-甲酯基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(2.68克)在甲醇(30毫升)中之懸浮液內，在室溫下，添加甲胺(831毫克)在甲醇(3毫升)中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌72小時，然後添加硼氫化鈉(760毫克)與分子篩。於室溫下攪拌2小時後，過濾反應混合物，並使濾液在真空中減體積。使殘留物再溶於二氯甲烷(30毫升)中，並以飽和碳酸氫鈉溶液(30毫升)洗滌。將合併之有機物質以鹽水(30毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中減體積，獲得2-甲胺基甲基-四氫

吡咯-1-羧酸第三-丁酯，為淡黃色油(2.56克)。

於6-溴基甲基-2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(420毫克)與2-甲胺基甲基-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(310毫克)在乙腈(10毫升)中之溶液內，添加碳酸鉀(250毫克)。將反應混合物於80°C下加熱4小時，然後，使其冷卻至室溫。接著，使混合物於二氯甲烷(20毫升)與飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)之間作分液處理，並將有機層以鹽水(20毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中減體積，且於管柱層析上純化，獲得2-{[(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-胺基]-甲基}-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，為白色固體(487毫克)。

於2-{[(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-胺基]-甲基}-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(480毫克)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，添加氯化氫(3毫升，在乙醚中之2.0M溶液)。將混合物於室溫下攪拌16小時，然後在真空中減體積，獲得(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-四氫吡咯-2-基甲基-胺鹽酸鹽，為黃色固體(380毫克)。於(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-四氫吡咯-2-基甲基-胺鹽酸鹽(380毫克)在二氯甲烷(10毫升)之正在攪拌溶液中，添加三乙胺(0.30毫升)與氯化甲烷磺鹽(71微升)。將混合物於室溫下攪拌2小時，然後於二氯甲烷(20毫升)與飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)之間作分液處理。將有機物質以鹽水(20毫升)洗滌，脫水乾燥，在真空中減體積，並藉管柱層析純化，獲得(2-氯基-4-嗎福啉-4-

基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-甲烷磺醯基-四氫吡咯-2-基甲基)-甲基-胺，為灰白色固體(124毫克)。使(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-甲烷磺醯基-四氫吡咯-2-基甲基)-甲基-胺以一般程序A與4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡唑反應。於矽膠上純化，產生標題化合物。

NMR: CDCl_3 : 1.88-1.96 (2H, m); 1.99-2.03 (1H, m); 2.04-2.12 (1H, m); 2.40 (3H, s); 2.52 (1H, dd, $J = 12.50$ 與 9.21); 2.72 (1H, dd, $J = 12.52$ 與 4.55); 2.88 (3H, s); 3.28-3.41 (2H, m); 3.84-3.92 (7H, m); 4.02-4.10 (4H, m); 7.46 (1H, s); 7.49 (1H, t, $J = 8.14$); 7.62 (1H, d, $J = 8.28$); 8.28 (1H, d, $J = 7.26$); 9.01 (1H, s); 10.10 (1H, s).

MS: ESI+: MH^+ 542

58: 於1-N-BOC-3-四氫吡咯酮(3.0克)在甲醇(30毫升)中之溶液內，添加剛製成之甲胺(0.75克)在甲醇(3.1毫升)中之溶液。將反應混合物攪拌1小時，然後添加硼氫化鈉(0.61克)。在攪拌4小時後，接著以二氯甲烷稀釋反應混合物，以碳酸氫鈉溶液洗滌，脫水乾燥(Mg_2SO_4)，並在真空中移除溶劑，而得3-甲胺基-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(3.18克)。

於3-甲胺基-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.50克)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，添加三乙胺(0.38毫升)，接著為甲烷磺酸(0.21毫升)。在攪拌24小時後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉溶液洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中移除溶劑。使殘留物藉急驟式層析純化，而產生3-(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.52克)。此

化合物以 HCl 在二氯甲烷/甲醇中處理，產生 N-甲基-N-四氫吡咯-3-基-甲烷磺醯胺鹽酸鹽 (0.41 克)。

於 6-溴基甲基-2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (500 毫克) 與 N-甲基-N-四氫吡咯-3-基-甲烷磺醯胺鹽酸鹽 (370 毫克) 在乙腈 (10 毫升) 中之溶液內，添加碳酸鉀 (490 毫克)。將反應混合物於 80°C 下加熱 16 小時，然後，使其冷卻至室溫。接著，使混合物於二氯甲烷 (20 毫升) 與飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 毫升) 之間作分液處理，並將有機層以鹽水 (20 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，在真空中減體積，且於管柱層析上純化，獲得 N-甲基-N-[1-(2-甲基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-四氫吡咯-3-基]-甲烷磺醯胺，為淡黃色固體 (395 毫克)。

使 N-甲基-N-[1-(2-甲基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-基甲基)-四氫吡咯-3-基]-甲烷磺醯胺以一般程序 A 與 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圓-2-基)-1H-吡唑反應。於矽膠上純化，產生標題化合物。

NMR: CDCl₃: 1.88-1.98 (1H, m); 2.12-2.26 (1H, m); 2.44 (1H, q, J = 8.28); 2.62-2.70 (1H, m); 2.89 (3H, s); 2.86 (1H, dd, J = 10.24 與 3.98); 2.92 (3H, s); 2.96-3.01 (1H, m); 3.84-3.98 (6H, m); 4.02-4.10 (4H, m); 4.52-4.63 (1H, m); 7.34 (1H, s); 7.50 (1H, t, J = 8.20); 7.61 (1H, d, J = 8.21); 8.26 (1H, d, J = 7.23); 9.01 (1H, s); 10.11 (1H, s).

MS: ESI+: MH⁺ 528

60: 於 1-N-BOC-3-四氫吡咯酮 (3.0 克) 在甲醇 (30 毫升) 中之溶液內，添加剛製成之甲胺 (0.75 克) 在甲醇 (3.1 毫升) 中之

溶液。將反應混合物攪拌1小時，然後添加硼氫化鈉(0.61克)。在攪拌4小時後，然後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉溶液洗滌，脫水乾燥(Mg_2SO_4)，並在真空中移除溶劑，而得3-甲胺基-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(3.18克)。

於6-溴基甲基-2-氯基-4-嗎福啉基-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(0.50克)與3-甲胺基-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.34克)在乙腈(10毫升)中之混合物內，添加碳酸鉀(0.30克)，並加熱至 80°C ，歷經3小時。然後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉溶液洗滌，脫水乾燥(Mg_2SO_4)，並在真空中移除溶劑。使殘留物藉急驟式層析純化，而產生3-[(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-胺基]-四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.65克)。此化合物以HCl在二氯甲烷/甲醇中處理，產生(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-胺基-四氫吡咯-3-胺鹽酸鹽(0.56克)。

於(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-胺基-四氫吡咯-3-胺鹽酸鹽(0.56克)在二氯甲烷(10毫升)中之懸浮液內，添加三乙胺(0.42毫升)，接著為氯化甲烷磺醯(0.12毫升)。在攪拌3小時後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉溶液洗滌，脫水乾燥(Mg_2SO_4)，並在真空中移除溶劑。使殘留物藉急驟式層析純化，而產生(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-甲烷磺醯基-四氫吡咯-3-基)-甲基-胺(0.25克)。使(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-甲烷磺醯基-四氫吡咯-3-基)-甲基-胺

以一般程序 A 與 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶反應。於矽膠上純化，產生標題化合物。

NMR: CDCl_3 : 1.94-2.01 (1H, m); 2.20-2.28 (1H, m); 2.36 (3H, s); 2.85 (3H, s); 3.20-3.38 (3H, m); 3.52-3.65 (2H, m); 3.72-3.95 (6H, m); 4.02-4.07 (4H, m); 7.33 (1H, s); 7.49 (1H, t, $J = 8.21$); 7.60 (1H, d, $J = 8.22$); 8.24 (1H, d, $J = 7.20$); 9.01 (1H, s); 10.12 (1H, s).

MS: ESI+: $\text{MH}^+ 528$

74: 1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-酮(150 毫克)以(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-胺(250 毫克)在標準條件下之還原胺化作用，接著水溶液處理，並於矽膠上純化，獲得(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基)-甲基-胺(279 毫克)。

使(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基)-甲基-胺以一般程序 A 與 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR: (DMSO): 13.16 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz); 7.65 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz); 7.46 (m, 2H); 3.99 (m, 4H); 3.95 (s, 2H); 3.82 (m, 4H); 3.61 (m, 2H); 2.84 (s, 3H); 2.72 (m, 2H); 2.62 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 1.87 (m, 2H); 1.58 (m, 2H)

MS: (ESI+): $\text{MH}^+ = 542.3$

72: 於六氫吡啶-2-羧酸二鹽酸鹽(10 克)在 1,4-二氧陸園(100 毫升)與水(50 毫升)中之懸浮液內，在 0°C 下，分次添加 17M NaOH 溶液，接著為二碳酸二-第三-丁酯(11.8 克)。使所

形成之混合物溫熱至室溫，並攪拌5小時。添加三乙胺(13.7毫升)與氯化甲烷磺醯(3.8毫升)，將此混合物於室溫下攪拌過夜，使反應混合物在真空中濃縮，以2M HCl稀釋，並以EtOAc萃取。使合併之萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮，而得4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1,3-二羧酸1-第三-丁酯(8.46克)。

於4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1,3-二羧酸1-第三-丁酯(8.4克，粗製)在DMF(50毫升)中之溶液內，添加K₂CO₃(7.5克)與碘甲烷(8.5毫升)。將混合物於室溫下攪拌過夜。水溶液處理，接著於矽膠上純化，獲得4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1,3-二羧酸1-第三-丁酯3-甲酯(3.267克)。於0°C及N₂大氣下，將4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1,3-二羧酸1-第三-丁酯3-甲酯(3.2克)在無水THF(20毫升)中之溶液，經由套管添加至氫化鋰鋁(0.75克)在THF(30毫升)中之混合物內。然後，使所形成之混合物溫熱至室溫，並攪拌2.5小時。以氯化銨水溶液(5毫升)小心地使反應淬滅，接著於矽藻土上過濾。水溶液處理，然後於矽膠上純化，獲得3-羥甲基-4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.13克)。

3-甲醯基-4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按照J. Med. Chem. 2005, 48 (2), 第4009-4024頁中之程序，製自3-羥甲基-4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。

3-甲醯基-4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(160毫克)以二甲胺鹽酸鹽(67毫克)根據一般程序C之還原胺化作用，接著水溶液處理，並於矽膠上純化，獲得3-二甲胺基

甲基-4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(160毫克)。將其以2M HCl處理，獲得所要之(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-2-基甲基)-二甲基-胺二鹽酸鹽(140毫克)。

於6-溴基甲基-2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(140毫克)與(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-2-基甲基)-二甲基-胺二鹽酸鹽(140毫克)在無水MeCN(6毫升)中之混合物內，添加K₂CO₃(190毫克)。將混合物於80°C下攪拌4小時。水溶液處理，接著在矽膠上純化，獲得[4-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-2-基甲基]-二甲基-胺(115毫克)。

使[4-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-2-基甲基]-二甲基-胺以一般程序A與4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圓-2-基)-1H-吡啶反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

400 MHz; CDCl₃

2.30 (7H, m); 2.37 (2H, m); 2.53 (1H, m); 2.83-3.07 (6H, m); 3.27 (1H, m); 3.68 (1H, d, J = 12.6 Hz); 3.84 (3.84 (2H, m); 3.94 (4H, t, J = 4.7 Hz); 4.10 (4H, t, J = 4.7 Hz); 7.40 (1H, s); 7.52 (1H, t, J = 7.7 Hz); 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz); 8.28 (1H, d, J = 7.4Hz); 9.02 (1H, s); 10.15 (1H, br s).

MS: (ESI+) M+H (571)

70: 使2-氯基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與3-胺基-4-甲苯二羥基硼烷反應。於矽膠上藉急驟式層析純化，產生2-甲基-5-[6-(4-

甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯胺。於2-甲基-5-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯胺(154毫克)在氯仿(10毫升)與醋酸(2毫升)中之溶液內，添加亞硝酸異戊酯(55微升)。將反應混合物於室溫下攪拌3天。將反應混合物以氯仿稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液與鹽水之50/50混合物洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，且在真空中移除溶劑，獲得粗製殘留物。使其藉急驟式層析純化，而產生所要之產物。

NMR: 400 MHz ^1H NMR DMSO: 13.15 (bs, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 3.99 (m, 4H); 3.82 (m, 4H + CH_2); 2.35 (m, 8H), 2.16 (s, 3H)

MS: (ESI+): 450.2

62: 於4-羥甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2.0克)在無水四氫呋喃(50毫升)中之溶液內，添加四溴化碳(6.2克)與三苯膦(4.88克)。將反應混合物於室溫下攪拌3天。使反應混合物經過矽藻土過濾。使濾液溶於醋酸乙酯中，以水，然後以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中移除溶劑，獲得粗產物。將其使用急驟式層析純化，其產生溴基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.287克)。

於吡啶(68毫克)在無水二甲基甲醯胺中之溶液內，添加氫化鈉(44毫克)。將反應混合物於 50°C 下攪拌25分鐘。添加無水二甲基甲醯胺中之4-溴基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(280毫克)。將反應混合物在 70°C 及氫氣下攪拌2.5小時。以水(1毫升)使反應混合物淬滅，並在真空中移除溶

劑。使粗製殘留物於二氯甲烷與水之間作分液處理，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中移除溶劑，獲得粗產物。將其使用急驟式層析純化，而產生4-吡唑-1-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(148毫克)。

於4-吡唑-1-基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(215毫克)在無水二氯甲烷(5毫升)中之溶液內，添加醚中之2M氯化氫(4.1毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌6小時。在真空中移除溶劑，而產生4-吡唑-1-基甲基-六氫吡啶鹽酸鹽。

於4-吡唑-1-基甲基-六氫吡啶鹽酸鹽在1,2-二氯乙烷(5毫升)中之溶液內，添加2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(230毫克)與冰醋酸(50微升)。將反應混合物於室溫下攪拌6小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(224毫克)與三乙胺(113微升)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸氫鈉溶液與鹽水之50/50混合物洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，並在真空中移除溶劑，獲得粗產物。使其藉急驟式層析純化，而產生2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-(4-吡唑-1-基甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶(154毫克)。

使2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-(4-吡唑-1-基甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圓-2-基)-1H-吡唑反應。於矽膠上藉急驟式層析純化，產生所要之產物。

NMR: 400 MHz ^1H NMR 在 DMSO 中: 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz); 7.67 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz); 7.64 (s, 1H); 7.44 (m,

3H); 6.20 (t, 1H); 4.01 (m, 4H + CH₂); 3.83 (m, 4H + CH₂); 2.91 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.98 (m, 2H); 1.45 (m, 2H); 1.25 (m, 2H)

MS: (ESI+): 512.2

61: 於4-羥甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2.0克)在無水四氫呋喃(50毫升)中之溶液內，添加四溴化碳(6.2克)與三苯膦(4.88克)。將反應混合物於室溫下攪拌3天。使反應混合物經過矽藻土過濾。使濾液溶於醋酸乙酯中，以水，接著以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，並在真空中移除溶劑，獲得粗產物。將其使用急驟式層析純化，其產生溴基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.287克)。

於2-四氫吡咯酮(86毫克)在無水二甲基甲醯胺(5毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(45毫克)。將反應混合物於氮氣及50°C下攪拌35分鐘。添加無水二甲基甲醯胺(5毫升)中之4-溴基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(86毫克)。將反應混合物在70°C下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，並使粗製殘留物於二氯甲烷與水之間作分液處理，將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，且在真空中移除溶劑，獲得粗產物。將其使用急驟式層析純化，而產生4-(2-酮基-四氫吡咯-1-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(99毫克)。

於4-(2-酮基-四氫吡咯-1-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在二氯甲烷中之溶液內，添加醚中之2M氯化氫(1.78毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌6小時。在真空中移除溶劑，而產生1-六氫吡啶-4-基甲基-四氫吡咯-2-酮鹽酸鹽。

於1-六氫吡啶-4-基甲基-四氫吡咯-2-酮鹽酸鹽在無水1,2-二

氯乙烷中之溶液內，添加三乙胺(47微升)，將反應混合物於室溫下攪拌2小時。添加2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(99毫克)與冰醋酸，將反應混合物於室溫下攪拌4小時。添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(96毫克)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。以二氯甲烷稀釋反應混合物，以飽和碳酸氫鈉溶液與鹽水之50/50混合物洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中移除溶劑，獲得粗製殘留物。將其使用管柱層析純化，獲得2-[1-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氫吡啶-4-基甲基]-環戊酮(73毫克)。

使2-[1-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-六氫吡啶-4-基甲基]-環戊酮以程序A與4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圓-2-基)-1H-吲唑反應。於矽膠上藉急驟式層析純化，產生所要之產物。

NMR: ¹H NMR 400 MHz, d₆ DMSO: 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 7.4 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.46 (t, 1H, J = 8.3 Hz); 4.01 (m, 4H); 3.83 (m, 4H + CH₂); 3.06 (m, 2H); 2.91 (m, 2H); 2.20 (t, 1H, J = 7.8 Hz); 2.06 (t, 1H, J = 11.2 Hz); 1.90 (m, 2H); 1.56 (m, 3H); 1.19 (m, 2H).

MS: (ESI+): 532.3

82: 使2-氯基-6-(4-甲烷磺基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶以一般程序A與2-甲氧基-5-嘧啶-二羥基硼烷反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR: (CDCl₃): 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.81 (s, 2H, CH₂), 3.87-3.89 (m, 4H, 2 x CH₂),

3.95-3.97 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.09 (s, 3H, CH₃), 7.14 (s, H, ArH), 9.45 (s, 2H, 2 x ArH).

MS : (ESI+) : MH⁺ = 506.16

83 : 使 2-氯基 -6-(4-甲烷磺醯基 -六氫吡啶 -1-基 甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噁吩并 [2,3-d]嘧啶 以一般程序 A 與 2-二甲胺基 -嘧啶 -5-二羥基硼烷反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。
NMR : (CDCl₃) : 2.63-2.66 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.79 (s, 3H, CH₃), 3.25-3.28 (m, 10H, 2 x CH₂ + 2 x CH₃), 3.79 (s, 2H, CH₂), 3.84-3.87 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.91-3.94 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.101 (s, H, ArH), 9.28 (s, 2H, 2 x ArH).

MS : (ESI+) : MH⁺ = 519.27

實例 5 : 其他本發明之化合物

製備下述其他本發明之化合物。化合物編號係相應於表 1B 中所使用者。

140 : 依照一般程序 A，於 1 毫升 1M KOAc 與 2 毫升乙腈中之 190 毫克 2-氯基 -6-(4-甲烷磺醯基 -六氫吡啶 -1-基 甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噁吩并 [2,3-d]嘧啶 內，添加 109.8 毫克 (1.02 當量) 7-氯吡啶 -5-二羥基硼烷品可酯與 50.8 毫克 (0.1 當量) Pd(PPh₃)₄，在 RP-HPLC 純化後，獲得 170.7 毫克所要之產物 (75% 產率)。MS (Q1) 514.2 (M)⁺.

152 : 依照一般程序 A，於水中之 2 毫升 1M 碳酸鈉與 2 毫升乙腈中之 200 毫克 2-氯基 -6-(4-甲烷磺醯基 -六氫吡啶 -1-基 甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噁吩并 [2,3-d]嘧啶 內，添加 270 毫克 (1.5 當量) 3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶與54毫克(0.05當量) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。濾出此不溶性中間物，以水洗滌，在真空中濃縮，及溶於20毫升THF中，接著添加2.8毫升(6.0當量)THF中之1.0M氟化四-正-丁基銨。將反應物以所連接之回流冷凝管加熱至80°C過夜後，完成反應係藉LCMS確認。將反應物以水稀釋，以EtOAc萃取，於真空中濃縮，並在RP-HPLC純化後，獲得55.2毫克所要之產物(21%產率)。MS (Q1) 529.2 (M)+.

132： 依照一般程序A，於1毫升1M KOAc與1.5毫升乙腈中之96毫克(0.23 mM) 2-氯基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶內，添加73.2毫克(1.3當量) 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶與26.6毫克(0.1 mM) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，在RP-HPLC純化後，獲得23.4毫克所要之產物(17%產率)。MS (Q1) 492.4 (M)+.

131： 經由程序B，將590毫克2-氯基-7-甲基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽以430毫克L-乳酸處理。經由程序A，使60毫克此粗製中間物與4-(4,4,5,5-第三甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶反應，在逆相HPLC純化後，獲得32.5毫克所要之產物。MS (Q1) 522.3 (M)+.

134： 根據程序C，使用200毫克2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛與(S)-4-N-三苯甲基-2-甲基-六氫吡啶。然後，使粗製物質溶於10毫升甲醇中，並與0.5毫升濃HCl反應數小時，接著以NaOH鹼化，並在EtOAc中萃取。於蒸發後，經由程序B，使含有200毫克2-氯基-6-(((S)-2-甲基六氫

吡啶-1-基)甲基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製反應混合物與乳酸反應。經由程序A，使120毫克(S)-1-((S)-4-((2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-3-甲基六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮與4-(4,4,5,5-第三甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)1H-吡啶反應，在逆相HPLC純化後，獲得47.5毫克所要之產物。MS (Q1) 522.3 (M)+.

148： 經由程序A，使250毫克4-((2-氯基-7-甲基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶反應。使此粗製中間物接受程序D。

經由程序B，使7-甲基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶之粗製HCl鹽與L-乳酸反應，在逆相HPLC純化後，獲得86.7毫克所要之產物。MS (Q1) 522.2 (M)+.

150： 經由程序A，使100毫克4-((2-氯基-7-甲基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與喹啉-3-基-3-二羥基硼烷酯反應。使此粗製中間物接受程序D。

經由程序B，使3-(7-甲基-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)喹啉之粗製HCl鹽與L-乳酸反應，在逆相HPLC純化後，獲得21.6毫克所要之產物。MS (Q1) 533.2 (M)+.

149： 經由程序A，使250毫克4-((2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與

5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶反應。使此粗製中間物接受程序D。

經由程序B，使4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶之粗製HCl鹽與L-乳酸反應，在逆相HPLC純化後，獲得58.5毫克所要之產物。
MS (Q1) 508.2 (M)+.

151： 經由程序A，使100毫克4-((2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與喹啉-3-基-3-二羥基硼烷酯反應。使此粗製中間物接受程序D。

經由程序B，使3-(4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)喹啉之粗製HCl鹽與L-乳酸反應，在逆相HPLC純化後，獲得68毫克所要之產物。MS (Q1) 519.2 (M)+.

153： 經由程序A，使100毫克4-((2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶反應。然後，使粗製中間物4-((2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與2當量之氟化四丁基銨在THF中一起回流過夜，以移除SEM保護基。接著，將粗製物質以水與醋酸乙酯萃取。使有機層濃縮至乾涸，然後，使其接受程序D。

經由程序B，使2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-嗎福啉基-6-((六氫吡啶-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶之粗製HCl鹽與L-

乳酸反應，在逆相 HPLC 純化後，獲得 14.1 毫克所要之產物。
MS (Q1) 523.2 (M)⁺.

142： 將 1M Na₂CO₃ 水溶液 (3 當量) 與等體積之乙腈 (3 當量) 中之 2-氯基 -6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶 -1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并 [3,2-d]嘧啶 (1 當量)、氮吡啶二羥基硼烷酯 (1.7 當量) 及雙 (三苯膦) 二氯化鈣 (II) (0.1 當量) 於密封微波反應器中加熱至 130°C，歷經 10 分鐘。於完成時，使反應混合物濃縮，並使粗製混合物藉逆相 HPLC 純化，而產生 12 毫克 5-(嗎福啉基呋喃并 [2,3-d]嘧啶 -2-基)嘧啶 -2-胺。MS (Q1) 498 (M)⁺.

141： 將 1M KOAc 水溶液 (3 當量) 與等體積之乙腈 (3 當量) 中之 2-氯基 -6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶 -1-基)甲基)-嗎福啉基呋喃并 [2,3-d]嘧啶 (1 當量)、4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧硼伍圓 -2-基)-1H-吡啶 (1.7 當量) 及雙 (三苯膦) 二氯化鈣 (II) (0.1 當量) 於密封微波反應器中加熱至 140°C，歷經 10 分鐘。於完成時，使反應混合物濃縮，並使粗製混合物藉逆相 HPLC 純化，而產生 16 毫克 2-(1H-吡啶 -4-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡啶 -1-基)甲基)-嗎福啉基呋喃并 [2,3-d]嘧啶。MS (Q1) 498 (M)⁺.

128： 將 1M Na₂CO₃ 水溶液 (3 當量) 與等體積之乙腈 (3 當量) 中之 2-氯基 -6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶 -1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并 [3,2-d]嘧啶 (1 當量)、吡啶二羥基硼烷酯 (1.7 當量) 及雙 (三苯膦) 二氯化鈣 (II) (0.1 當量) 於密封微波反應器中加熱至 140°C，歷經 10 分鐘。於完成時，使反應混合物濃縮，並使粗製混合物藉逆相 HPLC 純化，而產生 12 毫克 5-(嗎福啉基呋喃并 [2,3-d]嘧啶 -2-基)嘧啶 -2-胺。MS (Q1) 497 (M)⁺.

133： 根據一般程序 A，使用 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，製自適當中間物。在逆相 HPLC 純化後，獲得化合物(49 毫克)。MS (Q1) 514 (M)+

130： 於 1,2-二氯乙烷(2 毫升)中之 2-氯基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(100 毫克，0.35 毫莫耳)內，添加 AcOH (20 微升，0.35 毫莫耳)與 4-胺基-1-BOC-六氫吡啶(210 毫克，1.05 毫莫耳)。將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜，然後添加 Na(OAc)₃BH (90 毫克，0.42 毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌 4 小時。以水使反應淬滅，並以 DCM，接著以 EtOAc 萃取。使合併之有機物質以 Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物溶於 MeOH (5 毫升)與 AcOH (80 微升)中，然後添加甲醛(37%，31 微升)與 NaCNBH₃(26 毫克，0.42 毫莫耳)。將反應混合物攪拌過夜，接著添加另外之甲醛(37%，56 微升)，以驅使反應至完成。

在室溫下 1 小時後，反應已完成，並以飽和 K₂CO₃水溶液使反應淬滅，且以 EtOAc 稀釋。將水層以 EtOAc 萃取，並使合併之有機物質以 Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物溶於 CH₂Cl₂(10 毫升)、MeOH (10 毫升)及 Et₂O (5 毫升)中，並添加二氧陸園中之 4M HCl (10 毫升)。將所形成之混合物於室溫下攪拌 3 天，接著在真空中濃縮。使殘留物溶於 CH₂Cl₂(20 毫升)中，且添加 Et₃N (5 毫升)。將過量水添加至溶液中。分離有機相，並以 EtOAc 萃取水層。使合併之有機物質以 Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗製物質帶至下一步驟，無需純化。化合物 130 係根據一般

程序 A，經由與 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶 Suzuki 偶合而製成 (6 毫克)。MS (Q1) 464 (M)+

實例 6 其他本發明之化合物

製備下述其他本發明之化合物。化合物編號係相應於上文表 1B 中所使用者。

129：於無水 DCM (10 毫升) 中之 N-BOC-六氫吡啶 (1.3 克) 內，添加三乙胺 (1.2 毫升) 與環丙烷氯化磺鹽 (1.04 克)，並將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。然後，將反應混合物以 DCM 稀釋，以水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並在真空中減體積。使殘留物溶於甲醇 (10 毫升) 中，並添加二氧陸園中之 4M HCl (20 毫升)。於攪拌過夜後，使溶劑在真空中減體積，而產生 1-環丙烷磺鹽基-六氫吡啶鹽酸鹽。

將 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-6-羧甲醛使用一般程序 C (還原胺化作用)，以 1-環丙烷磺鹽基-六氫吡啶鹽酸鹽處理，而產生 2-氯基-6-(4-環丙烷磺鹽基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶。

使 2-氯基-6-(4-環丙烷磺鹽基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶以一般程序 A 與 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶反應。藉管柱層析純化，產生標題化合物。

(400 Mhz, CDCl_3): 1.00-1.02 (2H, m, CH_2), 1.19-1.23 (2H, m, CH_2), 2.29 (1H, m, CH), 2.69 (4H, m, CH_2), 3.40 (4H, m, CH_2), 3.91-3.94 (6H, m, CH_2), 4.08-4.11 (4H, m, CH_2), 7.41 (1H, s, ar), 7.49-7.53 (1H, m, ar), 7.60 (1H, d (J 8.30), ar), 8.29 (1H, d, J (7.05), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b,

NH)

(M+H)⁺ 540.34

137: 使 2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序 A 與 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡唑(市購可得)反應。藉管柱層析純化，產生標題化合物。

NMR: CDCl₃: 2.58-2.62 (4H, m, CH₂), 2.74 (1H, s, Me), 3.22-3.25 (4H, m, CH₂), 3.82 (2H, s, CH₂), 3.82-3.86 (4H, m, CH₂), 4.00-4.02 (4H, m, CH₂), 7.28 (1H, s, Ar), 7.48 (1H, d, J 8.2, Ar), 8.09 (1H, s, Ar), 8.48 (1H, d, J 8.2, Ar), 8.82 (1H, d, J 7.5, Ar) 及 10.01 (1H, s, NH).

MS: (ESI⁺): MH⁺ 514.17

143: (2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-胺係經由將 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛(中間物 10)與 40% 甲胺在水中，根據一般程序 C (還原胺化作用)處理而製成。

(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基)-甲基-胺係經由將(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-甲基-胺與 1-異丙基-4-六氫吡啶酮，根據一般程序 C (還原胺化作用)處理而製成。

將(2-氯基-4-嗎福啉-4-基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基)-(1-異丙基-六氫吡啶-4-基)-甲基-胺(63 毫克，0.149 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡唑(44 毫克，0.179 毫莫耳)、1M Na₂CO₃(0.5 毫升，0.5 毫莫耳)及 Pd(PPh₃)₂Cl₂(11 毫克，0.015 毫莫耳)在乙腈(3 毫升)中之懸浮液，於微波

中，在 140°C 下加熱 25 分鐘。然後以 2N HCl (水溶液) 使反應酸化，以醋酸乙酯萃取，分離水層，並以 K_2CO_3 (飽和水溶液) 鹼化，而造成不純沉澱物。使其在氧化鋁上純化，使用二氯甲烷中之 5% 甲醇作為溶離劑 (11 毫克，15%)。

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), 0.96 (6H, d, $J = 6.4$), 1.54-1.60 (2H, m), 1.77-1.80 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.40-2.46 (1H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.84 (4H, t, $J = 4.4$), 3.87 (2H, s), 4.02 (4H, t, $J = 4.8$), 7.19 (1H, s), 7.43 (1H, t, $J = 7.6$), 7.50 (1H, d, $J = 8.4$), 8.20 (1H, dd, $J = 7.2, 0.8$), 8.95 (1H, d, $J = 0.8$), 10.2 (1H, br s).

MS : (ESI+) : $MH^+ = 506$.

145: 使中間物 F (1.00 克) 以一般程序 Z 與 1-六氫吡啶羧酸第三-丁酯 (0.85 克) 反應。水溶液處理，並於矽膠上純化，獲得 4-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (1.61 克)。

於室溫下，將 4-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (1.61 克) 以過量氯化氫在乙醚中處理過夜。移除揮發性物質，並以氯化氫鈉水溶液鹼化，獲得 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-六氫吡啶-1-基甲基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (0.90 克)。

於無水 DCM (5 毫升) 與三乙胺 (111 微升) 中之 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-六氫吡啶-1-基甲基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (187 毫克) 內，在 0°C 下，添加氯化環丙烷磺醯 (65 微升)。使反應混合物溫熱至室溫，歷經 4 小時。水溶液處理，並於矽膠上純化，獲得 2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-[4-(環丙烷-2-磺醯基)-六氫吡啶-1-

基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶(159毫克)。使2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-[4-(環丙烷-2-磺醯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶以一般程序A與7-氮吲哚-5-二羥基硼烷品啉可酯反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR (CDCl₃): 1.00-1.05 (2H, m), 1.18-1.22 (2H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.65-2.69 (4H, m), 3.37-3.41 (4H, m), 3.83 (2H, s), 3.92-3.96 (4H, m), 4.00-4.04 (4H, m), 6.62-6.64 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.37-7.39 (1H, m), 9.02 (1H, d), 9.37 (1H, br), 9.46 (1H, d)

MS (ESI⁺): MH⁺ 540.21 (15%)

146: 於無水DCM (4毫升)與三乙胺(90微升)中之2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-六氫吡啶-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶(150毫克)內，在0°C下，添加氯化2-噻吩磺醯(101微升)。使反應混合物溫熱至室溫，歷經4小時。水溶液處理，並於矽膠上純化，獲得2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-[4-(噻吩-2-磺醯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶(208毫克)。使2-氯基-4-嗎福啉-4-基-6-[4-(噻吩-2-磺醯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶以一般程序A與7-氮吲哚-5-二羥基硼烷品啉可酯反應。於矽膠上純化，產生所要之化合物。

NMR (CDCl₃): 2.67-2.70 (4H, m), 3.15-3.18 (4H, m), 3.79 (2H, s), 3.91-3.95 (4H, m), 3.99-4.03 (4H, m), 6.61-6.63 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.18-7.20 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 8.91 (1H, br), 8.99 (1H, d), 9.44 (1H, d)

MS (ESI⁺): MH⁺ 582 (10%)

138: 於40°C下，將4-[6-(4-甲磺醯基)-六氫吡啶-1-基甲

基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯-1,2-二胺(150毫克, 上文所述)在無水THF(4毫升)中, 與CDI(195毫克)一起加熱5小時, 然後在室溫下攪拌過夜。添加水, 過濾沉澱物, 以水洗滌, 並乾燥。使殘留物藉急驟式層析純化, 而得標題化合物(43毫克)。

NMR (DMSO): 2.49-2.52 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.15-3.18 (4H, m), 3.80-3.83 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-3.97 (4H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.2$), 7.39 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8.2$), 10.65 (1H, br), 10.80 (1H, br)

MS (ESI+): MH^+ 530.36

139: 將(3-乙醯胺基-2-硝基苯基)二羥基硼烷(300毫克)在2M鹽酸水溶液(4毫升)中之溶液, 於80°C下加熱20分鐘。於冷卻至室溫後, 使溶劑在真空中減體積, 獲得褐色固體, 使其再溶於1,4-二氧陸圓(5毫升)中。添加品叻可(316毫克), 並將混合物在100°C下加熱30分鐘。於冷卻至室溫後, 使溶劑在真空中減體積, 獲得米黃色固體, 使其溶於醋酸(5毫升)中。添加鈹/碳(100毫克), 並將混合物於氫大氣及40°C下攪拌1小時。然後, 使反應混合物經過矽藻土過濾, 且使濾液在真空中減體積。藉管柱層析純化, 獲得2-胺基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯胺。

使2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶以一般程序A與2-胺基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯胺反應。藉管柱層析純化, 產生3-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩

并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯-1,2-二胺，將其在甲酸中，於回流下加熱4小時。於冷卻至室溫後，將溶液倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)中，並於二氯甲烷(3 x 20毫升)中萃取。將合併之有機物質以鹽水溶液(2 x 20毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中減體積，及藉管柱層析純化，而得標題化合物。

NMR : CDCl₃ : 2.62-2.65 (4H, m, CH₂), 2.74 (3H, s, Me), 3.24-3.27 (4H, m, CH₂), 3.84 (2H, s, CH₂), 3.85-3.87 (4H, m, CH₂), 4.01-4.05 (4H, m, CH₂), 7.30-7.32 (2H, m, Ar), 7.86 (1H, d, J 7.9, Ar), 8.10 (1H, s, Ar) 及 8.32 (1H, d, J 7.9, Ar).

MS : (ESI+) : MH⁺ 514.22

144 : 將2,3-二氨基-5-溴基吡啶(1.34克)在甲酸(7毫升)中之溶液，於回流下加熱3小時。在冷卻至室溫後，使溶劑於真空中減體積，獲得灰白色固體，使其自甲醇-水再結晶，獲得6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，為淡橘色固體。

於6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.0克)在THF (20毫升)中之溶液內，在0°C下，添加氫化鈉(187毫克)，並將反應物於0°C下攪拌1小時。然後添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基氯化甲烷(0.94毫升)，並將反應物於室溫下攪拌16小時。以水(20毫升)使反應淬滅，並於醋酸乙酯(2 x 20毫升)中萃取。將合併之有機物質以鹽水溶液(2 x 20毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中減體積，及藉管柱層析純化，獲得6-溴基-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。

於6-溴基-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]

吡啶(350 毫克)在 1,4-二氧陸園(10 毫升)中之溶液內，添加雙(三丁基錫)(1.08 毫升)、肆(三苯膦)鉀(0) (62 毫克)及氯化鋰(136 毫克)，並將反應物於回流下加熱 16 小時。在冷卻至室溫後，使反應混合物經過矽藻土過濾，以醋酸乙酯洗滌。以水(2 x 30 毫升)、鹽水溶液(2 x 20 毫升)洗滌濾液，脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中減體積，並藉管柱層析純化，獲得 6-三丁基錫烷基-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，為無色油。

於 2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噁吩并[3,2-d]嘧啶(450 毫克)在 DMF (6 毫升)中之溶液內，添加硫代甲醇鈉(183 毫克)，並將反應物於 100°C 下加熱 16 小時。在冷卻至室溫後，將反應物混合物倒入冰水中，並過濾所形成之沉澱物，且風乾，獲得 6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-甲硫基-4-嗎福啉-4-基-噁吩并[3,2-d]嘧啶，為白色固體。

於 6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-甲硫基-4-嗎福啉-4-基-噁吩并[3,2-d]嘧啶(90 毫克)在 1,2-二甲氧基乙烷(10 毫升)中之溶液內，添加 6-三丁基錫烷基-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(219 毫克)與溴化銅(I)-硫化二甲烷(84 毫克)，並將反應物於室溫下攪拌 10 分鐘。然後添加肆(三苯膦)鉀(0) (12 毫克)，並將反應物於回流下加熱 16 小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物以醋酸乙酯(20 毫升)稀釋，並以水(2 x 30 毫升)、鹽水溶液(2 x 20 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中減體積，且藉管柱層析純化，獲

得 6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-2-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶，為白色固體。

於 6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-2-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶 (70 毫克) 在 THF (10 毫升) 中之溶液內，添加氟化四丁基銨 (0.16 毫升，在 THF 中之 1M 溶液)，並將反應物於回流下加熱 1 小時。在冷卻至室溫後，將反應物以二氯甲烷 (20 毫升) 稀釋，並以水 (2 x 30 毫升)、鹽水溶液 (2 x 20 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，在真空中減體積，且藉管柱層析純化，而得標題化合物。

NMR: CDCl_3 : 2.61-2.64 (4H, m, CH_2), 2.76 (3H, s, Me), 3.22-3.25 (4H, m, CH_2), 3.80 (2H, s, CH_2), 3.81-3.84 (4H, m, CH_2), 4.02-4.05 (4H, m, CH_2), 7.31 (1H, s, Ar), 8.21 (1H, s, Ar), 9.09 (1H, s, Ar) 及 9.50 (1H, s, Ar).

MS: (ESI+): MH^+ 515.19

147: 於 2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶 (450 毫克) 在 DMF (6 毫升) 中之溶液內，添加硫代甲醇鈉 (183 毫克)，並將反應物於 100°C 下加熱 16 小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冰水中，並過濾所形成之沉澱物，且風乾，獲得 6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-甲硫基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶，為白色固體。

於 6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-甲硫基-4-嗎福啉

-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(90毫克)在1,2-二甲氧基乙烷(10毫升)中之溶液內，添加6-三丁基錫烷基-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(219毫克)與溴化銅(I)-硫化二甲烷(84毫克)，並將反應物於室溫下攪拌10分鐘。然後添加肆(三苯膦)鉀(0)(12毫克)，並將反應物在回流下加熱16小時。於冷卻至室溫後，將反應混合物以醋酸乙酯(20毫升)稀釋，且以水(2 x 30毫升)、鹽水溶液(2 x 20毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中減體積，及藉管柱層析純化，獲得6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-2-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶，為白色固體。

於6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-2-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶(70毫克)在THF(10毫升)中之溶液內，添加氟化四丁基銨(0.16毫升，在THF中之1M溶液)，並將反應物於回流下加熱1小時。在冷卻至室溫後，將反應物以二氯甲烷(20毫升)稀釋，並以水(2 x 30毫升)、鹽水溶液(2 x 20毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，在真空中減體積，及藉管柱層析純化，而得標題化合物。

NMR: CDCl₃: 2.58-2.61 (4H, m, CH₂), 2.72 (3H, s, Me), 3.21-3.23 (4H, m, CH₂), 3.76 (2H, s, CH₂), 3.80-3.82 (4H, m, CH₂), 3.92-3.94 (4H, m, CH₂), 7.10 (1H, s, Ar), 8.15 (1H, s, Ar), 9.09 (1H, s, Ar) 及 9.49 (1H, s, Ar).

MS: (ESI+): MH⁺ 515.14

135： 在一般程序 A 中，使中間物 G (500 毫克) 與 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯胺 (613 毫克) 反應。水溶液處理，並藉急驟式層析純化，獲得 4-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-2-硝基-苯胺 (633 毫克)。

於室溫下，將 4-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-2-硝基-苯胺 (200 毫克)，在氫氣瓶下，與鈀/碳 (10%，70 毫克) 在 MeOH 與 DCM 之混合物 (1:1, 10 毫升) 中一起攪拌過夜。然後，使反應混合物經過矽藻土過濾，於真空中移除揮發性物質，並使殘留物藉急驟式層析純化，獲得 4-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯-1,2-二胺 (99 毫克)。

使 4-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯-1,2-二胺 (95 毫克) 在甲酸 (1 毫升) 中回流 1 小時。以碳酸氫鈉水溶液使反應混合物鹼化，並於 DCM 中萃取。急驟式層析，且自熱 DCM/己烷再結晶，獲得標題化合物 (32 毫克)。

NMR (CDCl₃): 2.67-2.71 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.89-3.93 (4H, m), 4.08-4.12 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.70-7.80 (1H, br), 8.10 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 8.6), 8.80 (1H, br)

MS (ESI⁺): MH⁺ 514.20 (100%)

136： 於室溫下，將 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯胺 (1.00 克)，在氫氣瓶下，與鈀/碳 (10%，150 毫克)

在 MeOH 與 DCM 之混合物 (1:1, 10 毫升) 中攪拌過夜。然後，使反應混合物經過矽藻土過濾，於真空中移除揮發性物質，並使殘留物藉急驟式層析純化，獲得 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯-1,2-二胺 (890 毫克)。

在一般程序 A 中，使中間物 G (750 毫克) 與 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯-1,2-二胺 (815 毫克) 反應。藉急驟式層析純化，獲得 4-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯-1,2-二胺 (535 毫克)。

使 4-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯-1,2-二胺 (102 毫克) 在醋酸 (1 毫升) 中回流 1 小時。以碳酸氫鈉水溶液使反應混合物鹼化，並於 DCM 中萃取。急驟式層析，及乙醚研製，獲得標題化合物 (47 毫克)。

NMR (CDCl₃/MeOD): 2.56 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.24-3.27 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.85-3.87 (4H, m), 4.02-4.05 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.60 (1H, br), 8.22 (1H, d, J = 1.5), 8.30 (1H, br)

MS (ESI⁺): MH⁺ 528.33

154: 使 2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶以一般程序 A 與 2-胺基嘧啶-5-二羥基硼烷品可酯反應。藉管柱層析純化，產生 5-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-嘧啶-2-基胺。

於 5-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-2-基]-嘧啶-2-基胺 (70 毫克) 在氯乙醛 (2 毫

升)中之溶液內，添加碳酸氫鈉(300毫克)，並將混合物於室溫下攪拌72小時。然後，將混合物以二氯甲烷(10毫升)稀釋，並以鹽水溶液(2 x 10毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，在真空中減體積，且藉管柱層析純化，而得標題化合物。

NMR: CDCl_3 : 2.60-2.63 (4H, m), 2.54 (3H, s), 3.21-3.24 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.83-3.85 (4H, m), 3.91-3.94 (4H, m), 7.53 (1H, s, Ar), 7.78 (1H, s, Ar), 9.36 (1H, d, J 2.2, Ar) 及 9.50 (1H, d, J 2.2, Ar).

MS: (ESI+): MH^+ 515.19

155: 於1-BOC-高六氫吡啶(0.8毫升)中，添加氯化甲烷磺醯(0.34毫升)與三乙胺(0.68毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。然後，使反應混合物於二氯甲烷與水之間作分液處理。接著，將合併之有機萃液以鹽水洗滌，並脫水乾燥(MgSO_4)。於真空中移除溶劑，而產生1.23克粗製4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七圓烷-1-羧酸第三-丁酯。

將粗製4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七圓烷-1-羧酸第三-丁酯(1.23克)在無水甲醇(10毫升)中攪拌。添加醚中之2M氯化氫(22毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌。5分鐘後，形成沉澱物，添加無水甲醇(5毫升)，造成其溶解。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，而產生1.06克1-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七圓烷鹽酸鹽。

於2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧甲醛與1-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七圓烷鹽酸鹽之間，使用一般程序C(還原胺化作用)之反應，產生2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七圓烷-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶。使2-氯基

-6-(4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七園烷-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶以一般程序A與4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶反應。藉管柱層析純化，產生標題化合物。

(400 MHz CDCl₃): 3.38-3.44 (4H, m, CH₂), 3.86-3.92 (10H, m, CH₂), 7.10 (1H, s, ar), 7.42-7.46 (1H, m, ar), 7.53 (1H, d (J = 8.33), ar), 8.25 (1H, d (J = 6.65), ar), 8.96 (1H, s, ar), 10.00 (1H, b, NH)

MH⁺ = 528.24

156: 於1-BOC-高六氮吡啶(0.8毫升)中，添加氯化甲烷磺醯(0.34毫升)與三乙胺(0.68毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。然後，使反應混合物於二氯甲烷與水之間作分液處理。接著，將合併之有機萃液以鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO₄)。於真空中移除溶劑，而產生1.23克粗製4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七園烷-1-羧酸第三-丁酯。

將粗製4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七園烷-1-羧酸第三-丁酯(1.23克)在無水甲醇(10毫升)中攪拌。添加醚中之2M氯化氫(22毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌。5分鐘後，形成沉澱物，添加無水甲醇(5毫升)，造成其溶解。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在真空中移除溶劑，而產生1.06克1-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七園烷鹽酸鹽。

於2-氯基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-羧甲醛與1-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七園烷鹽酸鹽之間，使用程序C之反應，產生2-氯基-6-(4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七園烷-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。使此化合物接受程序A，而產

生所要之最後化合物，將其使用急驟式層析純化。

NMR: (400 MHz, CDCl₃): 1.26 (3H, s, CH₃), 1.96 (2H, m, CH₂), 2.86-2.88 (4H, m, CH₂), 3.49-3.52 (4H, m, CH₂), 3.92-3.94 (4H, m, CH₂), 4.03 (2H, s, CH₂), 4.08-4.11 (4H, m, CH₂), 7.38 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.58 (1H, d, ar), 8.28 (1H, d, J (7.41), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)

(M+H)⁺ 528.23

157: 於室溫下，將2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯胺(1.00克)，在氫氣瓶下，與鈀/碳(10%，150毫克)在MeOH與DCM之混合物(1:1，10毫升)中一起攪拌過夜。然後，使反應混合物經過矽藻土過濾，於真空中移除揮發性物質，並使殘留物藉急驟式層析純化，獲得4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯-1,2-二胺(890毫克)。

在一般程序A中，使中間物G(750毫克)與4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯-1,2-二胺(815毫克)反應。藉急驟式層析純化，獲得4-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯-1,2-二胺(535毫克)。使4-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯-1,2-二胺(102毫克)在醋酸(1毫升)中回流1小時。以碳酸氫鈉水溶液使反應混合物鹼化，並於DCM中萃取，急驟式層析，及乙醚研製，獲得標題化合物(47毫克)。

NMR (CDCl₃/MeOD): 2.56 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.24-3.27 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.85-3.87 (4H, m), 4.02-4.05 (4H, m), 7.29

(1H, s), 7.60 (1H, br), 8.22 (1H, d, $J = 1.5$), 8.30 (1H, br)

MS (ESI⁺): MH^+ 528.33

158: 使 2-氯基 -6-(4-甲磺醯基 -六氫吡啶 -1-基 甲基)-4-嗎福啉 -4-基 -噁吩并 [3,2-d]嘧啶 以一般程序 A 與 5-(4,4,5,5-四甲基 -[1.3.2]二氧硼伍園 -2-基)-1H-吡啶 (市購可得) 反應。藉管柱層析純化，產生標題化合物。

NMR: $CDCl_3$: 2.58-2.62 (4H, m, CH_2), 2.74 (1H, s, Me), 3.22-3.25 (4H, m, CH_2), 3.82 (2H, s, CH_2), 3.82-3.86 (4H, m, CH_2), 4.00-4.02 (4H, m, CH_2), 7.28 (1H, s, Ar), 7.48 (1H, d, J 8.2, Ar), 8.09 (1H, s, Ar), 8.48 (1H, d, J 8.2, Ar), 8.82 (1H, d, J 7.5, Ar) 及 10.01 (1H, s, NH).

159: 使 4-(6-((4-甲磺醯基)六氫吡啶 -1-基)甲基)-4-嗎福啉基噁吩并 [2,3-d]嘧啶 -2-基)苯 -1,2-二胺 (87.5 毫克，0.20 毫莫耳) 在 1 毫升甲酸中之溶液回流數小時，然後冷卻至室溫，並在真空中濃縮，獲得暗色固體。在 100 mM 下，使此殘留物溶入 DMF 中，並藉預備之 RP-HPLC 純化，以 36.5% 產率獲得 36.5 毫克所要之產物。MS (Q1) 514.0 (M)⁺

160: 使 4-(6-((4-甲磺醯基)六氫吡啶 -1-基)甲基)-4-嗎福啉基噁吩并 [2,3-d]嘧啶 -2-基)苯 -1,2-二胺 (87.5 毫克，0.20 毫莫耳) 在 1 毫升醋酸中之溶液回流數小時，然後冷卻至室溫，並在真空中濃縮，獲得暗色固體。在 100 mM 下，使此殘留物溶入 DMF 中，並藉預備之 RP-HPLC 純化，以 30% 產率獲得 31.5 毫克所要之產物。MS (Q1) 528.5 (M)⁺

161: 將 12-氯基 -6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶 -1-基)甲基)-4-嗎福啉基噁吩并 [2,3-d]嘧啶 與 3,5-二胺基苯基二羥基硼烷使

用在一般程序 A，Suzuki 偶合中，以產生 4-(6-((4-甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并 [2,3-d]嘓啶-2-基)苯-1,2-二胺，78% 產率。MS (Q1) 514.2 (M)+

實例 7 生物學測試

使按前述實例中所述製成之本發明化合物接受下文一系列生物學檢測：

(i) PI3K 生物化學篩檢

PI3K 之化合物抑制係在輻射計檢測中，使用經純化之重組酵素與 ATP 在 1 μ M 濃度下測得。將所有化合物連續性地在 100% DMSO 中稀釋。激酶反應係在室溫下培養 1 小時，且藉由添加 PBS 使反應終止。接著，使用 S 形劑量-回應曲線吻合(可變斜率)測定 IC₅₀ 值。所有受測試之化合物均具有抵抗 PI3K 之 IC₅₀ 為 50 μ M 或較小。

(ii) 細胞增生抑制

將細胞在最適宜密度下接種於 96 井板中，並於待測化合物存在下培養 4 天。接著，將 Alamar Blue™ 添加至檢測培養基中，並在 544 毫微米激發，590 毫微米發射下讀取之前，將細胞培養 6 小時。EC₅₀ 值係使用 S 形狀劑量回應曲線吻合計算。所有受測試之化合物，在所使用細胞系之範圍內，均具有 EC₅₀ 為 50 μ M 或較小。

(iii) Caco-2 滲透性

將 Caco-2 細胞在 1 x 10⁵ 個細胞/平方公分下接種於 Millipore Multiscreen 板上，並培養 20 天。接著進行化合物滲透性之評估。將化合物施加至細胞單層之頂端表面(A)上，並度量化

合物滲透至底與外側(B)隔室中。此係以逆方向(B-A)進行，以探查主動輸送。對各化合物計算滲透係數值 P_{app} ，化合物越過薄膜之滲透速率之一種度量。將化合物分類成低($P_{app} \leq 1.0 \times 10^6$ 公分/秒)或高($P_{app} \geq 1.0 \times 10^6$ 公分/秒)吸收可能性，以其與具有經建立人類吸收之對照化合物之比較為基礎。

為評估化合物進行活性射流之能力，經由A對B比較，測定底與外側(B)對頂端(A)輸送之比例。 $B-A/A-B \geq 1.0$ 之值顯示活性細胞射流發生。所有受測試之化合物經過Caco-2滲透性篩檢均具有 P_{app} 值 $\geq 1.0 \times 10^6$ 公分/秒。一種經過二方向性檢測評估之化合物PI540，具有 $B-A/A-B$ 不對稱性指數低於1.0，顯示化合物並未進行活性細胞射流。

(iv) 肝細胞清除率

使用低溫保存人類肝細胞之懸浮液。培養係在化合物濃度1 mM或3 μ M下，於細胞密度 0.5×10^6 個存活細胞/毫升下進行。在培養中之最後DMSO濃度為0.25%。亦於細胞不存在下進行對照培養，以發現任何非酵素降解。在0, 5, 10, 20, 40及60分鐘下(對照試樣僅在60分鐘下)，自培養混合物移除一式兩份試樣(50微升)，並添加至含甲醇內標準物(100微升)中，以使反應終止。使用甲苯磺丁脲、7-羥基香豆素及羖酮作為對照化合物。使試樣離心，並在各時點匯集上層清液，以藉由LC-MSMS分析。自ln峰面積比(母體化合物吸收峰面積/內標準吸收峰面積)對著時間之圖形，計算固有清除率(CL_{int})，按下述： CL_{int} (微升/分鐘/百萬個細胞) = $V \times$

k，其中k為脫除速率常數，得自對時間作圖之 $\ln$ 濃度之梯度；V為導自培養體積之體積項，並以微升 10^6 個細胞 $^{-1}$ 表示。

將化合物以低($CL \leq 4.6$ 微升/分鐘/ 10^6 個細胞)、中($CL > 4.6$ ； ≤ 25.2 微升/分鐘/ 10^6 個細胞)及高(> 25.2 微升/分鐘/ 10^6 個細胞)清除率分類。大部份經測試之本發明化合物係被測得具有低肝細胞清除率。

(v) 細胞色素 P450 抑制

將本發明化合物對著五種CYP450標的(1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)，在重複之10種濃度下篩選，其中係使用 $100 \mu\text{M}$ 之最高濃度。標準抑制劑(弗拉非林(furafylline)、磺胺苯吡唑、反苯環丙胺、奎尼定、酮康唑(ketoconazole))係作為對照組使用。將板使用BMG LabTechnologies PolarStar，以螢光模式讀取。大部份在此項檢測中所評估之經測試化合物，針對CYP450之所有異構重組物，係顯示弱活性($IC_{50} > 5 \mu\text{M}$)。

(vi) 細胞色素 P450 誘發

將得自單一供體之剛單離人類肝細胞，培養48小時，然後添加三種濃度下之待測化合物，及培育72小時。培養結束前添加對CYP3A4與CYP1A2之探測物受質，歷經30分鐘與1小時。在72小時下，移除細胞與培養基，而各探測物受質之新陳代謝程度係藉LC-MS/MS定量。此實驗係經由使用在一種濃度下以三份複製所培養之個別P450誘發物，以測定細胞色素P450酵素誘發之程度而加以控制。在此項檢測中所評估之本發明化合物，對細胞色素P450酵素之誘發，顯

示可忽略作用。

(vii) 血漿蛋白結合

待測化合物之溶液 (5 μ M, 0.5% 最後 DMSO 濃度) 係在緩衝劑與 10% 血漿 (v/v, 在緩衝劑中) 中製備。組裝 96 井 HT 滲析板, 以致藉由半滲透性纖維素膜, 將各井分隔成兩個。將緩衝溶液添加至薄膜之一個側面, 而血漿溶液至另一個側面; 然後在 37°C 下進行培養, 歷經 2 小時, 以三份複製。接著, 將細胞排空, 並將各批次化合物之溶液合併成兩組群 (不含血漿與含血漿), 然後藉 LC-MSMS 分析, 使用對於不含血漿 (6 點) 與含血漿溶液 (7 點) 之兩組校準標準物。關於各化合物之未結合分率值係經計算如下: 高度地蛋白質結合之化合物 ($\geq 90\%$ 結合) 具有 $F_u \leq 0.1$ 。在此項檢測中所評估之本發明化合物具有 F_u 值 ≥ 0.1 。

(viii) hERG 通道阻斷

本發明化合物係使用經建立之通量操作法, 評估關於其調制來自安定地表現 hERG 鉀通道之 HEK-294 細胞之鉀射流之能力。細胞係在含有 RbCl 之培養基中製備, 並覆蓋至 96-井板中, 且過夜生長以形成單層。射流實驗係藉由吸出培養基, 並以 3 x 100 微升預培養緩衝劑 (含有低 $[K^+]$) 在室溫下洗滌各井而引發。在最後吸出之後, 將 50 微升工作儲備液 (2x) 化合物添加至各井, 並在室溫下培養 10 分鐘。然後, 將 50 微升刺激緩衝劑 (含有高 $[K^+]$) 添加至各井, 獲得最後待測化合物濃度。接著, 將細胞板於室溫下再培養 10 分鐘。然後, 將來自各井之 80 微升上層清液轉移至 96-井板之相當井

中，及經由原子發射光譜學分析。化合物係以10點複製 IC_{50} 曲線， $n=2$ ，自最高濃度 $100\ \mu M$ ，進行篩選。

實例8 p110異構重組物選擇性閃爍親近結合檢測

得自表1a與1b之代表性化合物抑制人類PI3K異構重組物 α 、 β 、 δ 及 γ 之經純化製劑之脂質激酶活性之能力，係藉由輻射計閃爍親近檢測(SPA, GE保健, Amersham Biosciences)測得。在50%下之濃度依賴性抑制(IC_{50} 微莫耳)係對全部四種異構重組物(α)測得，而相對於 α 除以 β 、 δ 及 γ 之倍數功效，係對表2中選擇之化合物計算。各化合物具有p110 α $IC_{50}<1$ 微莫耳濃度。

表2

化合物	α / β	α / δ	α / γ
2	>10	<10	>10
4	>10	<10	>10
7	>10	<10	>10
16	>10	<10	>10
23	>10	<10	>10
24	>10	<10	>10
27	>10	<10	>10
28	>10	<10	>10
29	>10	<10	>10
34	>10	<10	>10
54	<10	<10	>10
57	>10	<10	>10
58	>10	<10	>10
59	>10	<10	>10
60	>10	<10	>10
62	>10	<10	>10

65	<10	<10	>10
66	<10	<10	>10
89	>10	>10	>10
90	>10	<10	>10
94	>10	<10	>10
95	>10	>10	>10
133	>10	<10	>10
139	<10	<10	<10
140	>10	>10	>10
141	<10	<10	>10
142	>10	<10	>10
144	<10	<10	>10
147	>10	>10	>10
157	>10	<10	>10

實例9 片劑組合物

片劑，每一個重量為0.15克，且含有25毫克本發明化合物，係按下述製造：

供10,000個片劑用之組合物

活性化合物(250克)

乳糖(800克)

玉米澱粉(415克)

滑石粉(30克)

硬脂酸鎂(5克)

將活性化合物、乳糖及一半玉米澱粉混合。然後，迫使混合物經過0.5毫米網目大小之篩網。使玉米澱粉(10克)懸浮於溫水(90毫升)中。使用所形成之糊劑，以將粉末造粒。使顆粒乾燥，並在1.4毫米網目大小之篩網上破碎成小碎

片。添加其餘量之澱粉、滑石及鎂，小心地混合，並製成片劑。

實例 10： 可注射配方

配方 A

活性化合物	200 毫克
鹽酸溶液 0.1M 或	
氫氧化鈉溶液 0.1M，足量至 pH	4.0 至 7.0
無菌水，足量至	10 毫升

使本發明化合物溶於大部份水 (35°C -40°C) 中，並以鹽酸或氫氧化鈉，按適當方式調整 pH 至 4.0 與 7.0 之間。然後，將批料以水補足體積，並經過無菌微孔濾器過濾至無菌 10 毫升棕色玻璃小玻瓶 (類型 1) 中，且以無菌封體與上方封口密封。

配方 B

活性化合物	125 毫克
無菌不含熱原 pH 7 磷酸鹽	
緩衝劑，足量至	25 毫升
活性化合物	200 毫克
苧醇	0.10 克
糖呔喃醛 75	1.45 克
注射用水，足量至	3.00 毫升

使活性化合物溶於糖呔喃醛中。然後，添加苧醇，並溶解，且添加水至 3 毫升。接著，使混合物經過無菌微孔濾器過濾，並密封於無菌 3 毫升小玻瓶 (類型 1) 中。

實例 11： 糖漿配方

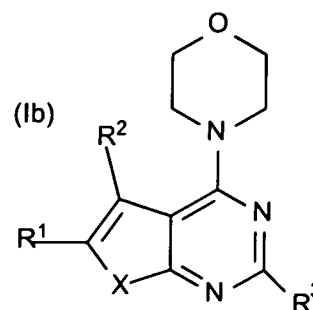
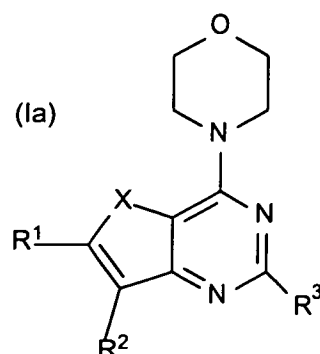
活性化合物	250 毫克
花楸醇溶液	1.50 克

甘 油	2.00 克
苯 甲 酸 鈉	0.005 克
矯 味 劑	0.0125 毫 升
純 水 ， 足 量 至	5.00 毫 升

使本發明化合物溶於甘油與大部份純水之混合物中。然後，將苯甲酸鈉水溶液添加至該溶液中，接著添加花楸醇溶液，及最後為矯味劑。將體積以純水補足，並充分混合。

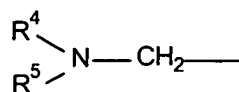
十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其係為式 (Ia) 或 (Ib) 之稠合嘧啶：



其中

X 為 O 或 S；

R¹ 為下式基團：R² 為 H、鹵基或 C₁-C₆ 烷基；

R⁴ 與 R⁵ 和彼等所連接之 N 原子一起形成選自六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、嘔啞啞酮、二氫七園烷及 2,5-二氫-雙環并 [2,2,1]-庚烷之基團，此基團係為未經取代，或被 -[(alk)_q-NR]_r-S(O)₂-(alk)_q-Z 或 -C(O)-(alk)_q-S(O)₂Z，其中 Z 為 R¹⁰ 或 -NR¹¹R¹²，或被未經取代之 C₁-C₆ 烷基、羥基 -C₁-C₆ 烷基、酮基 (=O)、-(alk)_q-OR、-C(O)-C(R')₂-N(R)₂、-C(R)₂-C(O)-N(R)₂、-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR、-C(O)-環基、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)-Tet 或 -NR¹³R¹⁴ 取代；

或 R⁴ 與 R⁵ 之一為 C₁-C₆ 烷基、-(alk)_q-雜環基或 -(alk)_q-OR，而另一個為六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或 -(alk)_q-雜環基，其中該六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或雜環基係為未經取代，或被 C₁-C₆ 烷基、

$-(\text{alk})_q-\text{OR}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 取代；

R 為 H 或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

各 R' 係獨立為 H 或未經取代之 C_1-C_6 烷基，或兩個基團 R' 和彼等所連接之 C 原子一起形成環基；

R^{10} 為 H、環基、未經取代之 C_1-C_6 烷基或 CF_3 ；

R^{11} 與 R^{12} 各獨立選自 H、未經取代之 C_1-C_6 烷基及 $-(\text{alk})_q-\text{OR}$ ，或 R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之 N 原子一起形成 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

R^{13} 與 R^{14} 各獨立選自 C_1-C_6 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 及 $-(\text{alk})_q-\text{OR}$ ；

Tet 為四氫呋喃基或四氫吡喃基，此基團係為未經取代；

雜環基為 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

環基為 C_3-C_6 環烷基；

各 q 係獨立為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

alk 為 C_1-C_6 次烷基；且

R^3 係選自：

(a) 雜芳基，其含有 1、2、3 或 4 個環氮原子與 0、1 或 2 個選自 O 與 S 之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經鹵素、R、酮基 ($=\text{O}$)、 $-\text{NR}_2$ 或 $-(\text{alk})_q-\text{OR}$ 取代，其中 alk、q 及 R 如上文所定義；及

(b) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經鹵素、R、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH})_2-\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}-(\text{alk})_q-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{NR})_q-(\text{alk})_q-\text{OR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 或

-NRS(O)₂R 取代，其中 alk、q 及 R 如上文所定義，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；

或其藥學上可接受之鹽；

其附帶條件是：

(i) 當在式 (Ia) 中之 X 為 S 時，則 R³ 不為吡啶基；

(ii) 當在式 (Ib) 中之 X 為 S 時，則 R³ 不為吡啶基；

(iii) 僅在式 (Ia) 中，當 X 為 S，且 R² 為 H，及 R³ 為吡啶-4-基時，則 R⁴ 與 R⁵ 不會形成：(i) 六氫吡啶，其係為未經取代或被選自甲基、-S(O)₂Me、-S(O)₂NMe₂、-alk-OH、-alk-OMe、-S(O)₂-alk-NMe₂ 及 -S(O)₂-alk-嗎福啉基之基團取代；或 (ii) 六氫吡啶，其係被選自 -S(O)₂Me、-C(O)-NR-(alk)_q-OR、-NMe-S(O)₂-Me、甲基、六氫吡啶及 -NR¹³R¹⁴ 之基團取代，其中 R¹³ 與 R¹⁴ 之一為 -(alk)_q-OR；及

(iv) 該化合物不為：

2-[4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基]-2-甲基丙醯胺；

4-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-1-羧酸(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺；

2-{4-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-1-基}-N,N-二甲基-乙醯胺；

1-(2-羥基-乙基)-4-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基甲基]-哌啶-2-酮；

2-{4-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]

嘧啶-6-基甲基]-哌啶-1-基}-N-甲基-異丁醯胺；

{1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

-6-基甲基]-哌啶-4-基}-甲醇；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲氧基甲基-哌啶-1-基甲

基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-{1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]

嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-丙-2-醇；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(3-甲氧基甲基-哌啶-1-基甲

基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-1-基甲

基]-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

{1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧

啶-6-基甲基]-哌啶-3-基}-甲醇；

2-{1-[2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]

嘧啶-6-基甲基]-哌啶-4-基}-乙醇；

第三丁基 4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎啉基噻吩并

[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-羧酸酯；

6-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-4-嗎啉-4-基-2-(1H-吡啶

-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

4-(2-(2-甲基-2H-吡啶-4-基)-6-((4-甲基哌啶-1-基)甲

基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉基；

4-(2-(6-氟-1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲基哌啶-1-基)甲

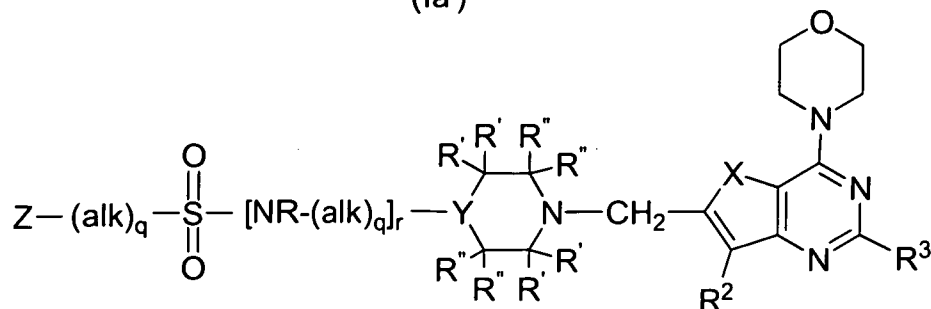
基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉基；或

4-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲基哌啶-1-基)甲

基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)嗎啉基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 一種化合物，其係為式 (Ia') 之稠合嘧啶
(Ia')



其中

X 為 O 或 S ；

Y 為 N 或 $-CH-$ ；

R^2 為 H 、鹵基或 C_1-C_6 烷基；

各 R' 係獨立為 H 、 C_1-C_6 烷基或羥基- C_1-C_6 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R' 形成酮基($=O$)；或當 Y 為 N 時，在不同碳原子上之兩個基團 R' 一起形成 $-CH_2-$ 橋頭基；

各 R'' 係獨立為 H 或 C_1-C_6 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R'' 形成酮基($=O$)；

Z 為 R^{10} 或 $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 為 H 、 C_3-C_6 環烷基、未經取代之 C_1-C_6 烷基或 CF_3 ；

R^{11} 與 R^{12} 各獨立選自 H 、未經取代之 C_1-C_6 烷基及 $-(alk)_q-OR$ ，或 R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之 N 原子一起形成 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O 、 N 及 S 之其他雜原子；

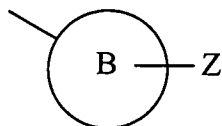
q 為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

alk 為 C_1-C_6 次烷基；且

R³ 係選自：

(a) 下式之基團：



其中 B 為未經取代之苯環，且 Z 係選自 H、-OR、-SR、CH₂OR、-CO₂R、CF₂OH、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-(CH₂)_qNR₂、-C(O)N(R)₂、-NR₂、-NRC(O)R、-S(O)_mN(R)₂、-OC(O)R、OC(O)N(R)₂、-NRS(O)_mR、-NRC(O)N(R)₂、CN、鹵素及 -NO₂，其中各 R 係獨立選自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基及 5- 至 12- 員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代，m 為 1 或 2，且 q 為 0、1 或 2；

(b) 雜芳基，其含有 1、2、3 或 4 個環氮原子與 0、1 或 2 個選自 O 與 S 之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經鹵素、R、酮基(=O)、-NR₂ 或 -(alk)_q-OR 取代，其中 alk、q 及 R 如請求項 1 所定義；及

(c) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經鹵素、R、-OCH₃、-(CH)₂-OR、-S(O)₂R、-S(O)₂NR、-C(O)R、-C(O)-NR₂、-C(O)-NR-(alk)_q-OR、-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR、-NR₂、-NRC(O)R 或 -NRS(O)₂R 取代，其中 alk、q 及 R 如請求項 1 所定義，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；

或其藥學上可接受之鹽；

其附帶條件是：

(i) 當 X 為 S 時，R³ 不為吡啶或 3-羥苯基；

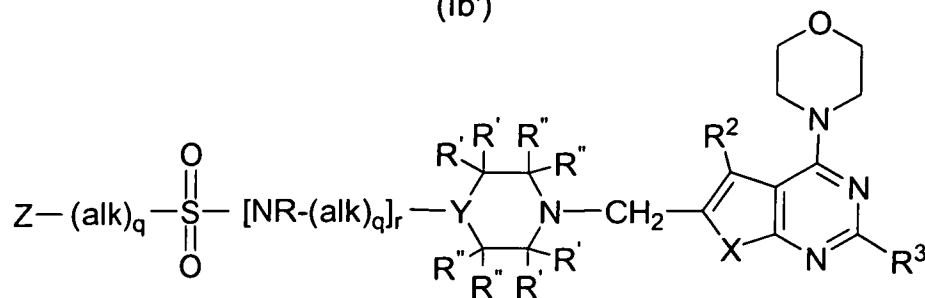
(ii) 當滿足下列：Y 為 N，各 R' 與 R'' 為 H，R² 為 H，且 R³

為吡啶-4-基時，Z不為選自Me、 $-(\text{alk})_q\text{-NMe}_2$ 及 $-\text{alk}$ -嗎福啉基之基團；

(iii)當滿足下列：Y為 $-\text{CH}-$ ，各 R' 與 R'' 為H， R^2 為H，且 R^3 為吡啶-4-基時，Z不為Me。

3. 一種化合物，其係為式(Ib')之稠合嘧啶：

(Ib')



其中

X為O或S；

Y為N或 $-\text{CH}-$ ；

R^2 為H、鹵基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各 R' 係獨立為H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或羥基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R' 形成酮基($=\text{O}$)；或當Y為N時，在不同碳原子上之兩個基團 R' 一起形成 $-\text{CH}_2-$ 橋頭基；

各 R'' 係獨立為H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，或在相同碳原子上之兩個基團 R'' 形成酮基($=\text{O}$)；

Z為 R^{10} 或 $-(\text{alk})_q\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$ ；

R^{10} 為H、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 CF_3 ；

R^{11} 與 R^{12} 各獨立選自H、未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基及 $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ ，或 R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之N原子一起形成5-或6-員飽和含N雜環族基團，含有0或1個選自O、N及S之其他雜原子；

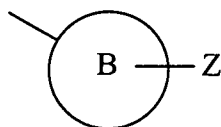
q為0或1；

r 為 0 或 1；

alk 為 C_1 - C_6 次烷基；且

R^3 係選自：

(a) 下式之基團：

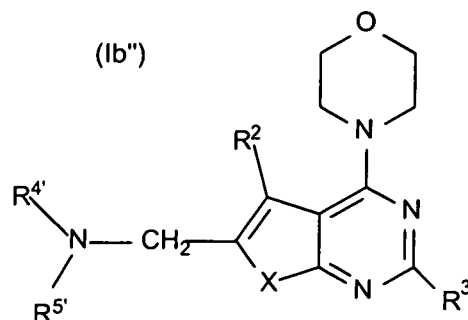
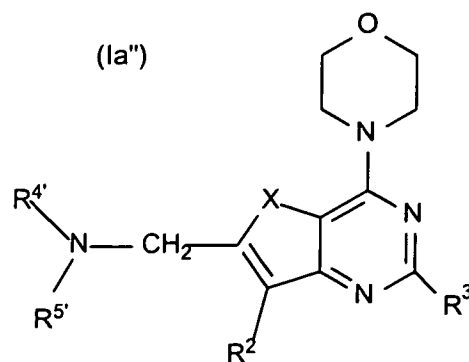


其中 B 為未經取代之苯環，且 Z 係選自 H、-OR、-SR、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_2OH 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、CN、鹵素及 $-NO_2$ ，其中各 R 係獨立選自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基及 5- 至 12-員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代 m 為 1 或 2，且 q 為 0、1 或 2；

(b) 雜芳基，其含有 1、2、3 或 4 個環氮原子與 0、1 或 2 個選自 O 與 S 之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經鹵素、R、酮基(=O)、 $-NR_2$ 或 $-(alk)_q-OR$ 取代，其中 alk、q 及 R 如請求項 1 所定義；及

(c) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經鹵素、R、 $-OCH_3$ 、 $-(CH)_2-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)-NR_2$ 、 $-C(O)-NR-(alk)_q-OR$ 、 $-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 或 $-NRS(O)_2R$ 取代，其中 alk、q 及 R 如請求項 1 所定義，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；
或其藥學上可接受之鹽。

4. 一種化合物，其係為式 (Ia'') 或 (Ib'') 之稠合嘧啶：



其中

X 為 O 或 S；

R² 為 H、鹵基或 C₁-C₆ 烷基；

R^{4'} 為 C₁-C₆ 烷基、-(alk)_q-雜環基或 -(alk)_q-OR；

R^{5'} 為六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或 -(alk)_q-雜環基，其中該六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、磺醯基哌喃或雜環基係為未經取代，或被 C₁-C₆ 烷基、-(alk)_q-OR 或 -S(O)₂R¹⁰ 取代；

R 為 H、未經取代之 C₁-C₆ 烷基；

R¹⁰ 為 H、C₃-C₆ 環烷基、未經取代之 C₁-C₆ 烷基或 CF₃；

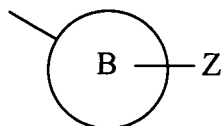
雜環基為 5- 或 6-員飽和含 N 雜環族基團，含有 0 或 1 個選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

q 為 0 或 1；

alk 為 C₁-C₆ 次烷基；且

R³係選自：

(a) 下式之基團：



其中B為未經取代之苯環，且Z係選自H、-OR、-SR、CH₂OR、-CO₂R、CF₂OH、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-(CH₂)_qNR₂、-C(O)N(R)₂、-NR₂、-NRC(O)R、-S(O)_mN(R)₂、-OC(O)R、OC(O)N(R)₂、-NRS(O)_mR、-NRC(O)N(R)₂、CN、鹵素及-NO₂，其中各R係獨立選自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀環烷基及5-至12-員芳基或雜芳基，該基團係為未經取代，m為1或2，且q為0、1或2；

(b) 雜芳基，其含有1、2、3或4個環氮原子與0、1或2個選自O與S之其他雜原子，該基團為單環狀或雙環狀，且其係為未經取代或經鹵素、R、酮基(=O)、-NR₂或-(alk)_q-OR取代，其中alk、q及R如請求項1所定義；及

(c) 包含苯環之基團，該苯環係為未經取代或經鹵素、R、-OCH₃、-(CH₂)₂-OR、-S(O)₂R、-S(O)₂NR、-C(O)R、-C(O)-NR₂、-C(O)-NR-(alk)_q-OR、-C(O)-(NR)_q-(alk)_q-OR、-NR₂、-NRC(O)R或-NRS(O)₂R取代，其中alk、q及R如請求項1所定義，且其係被稠合至如上文定義之雜芳基；

或其藥學上可接受之鹽；

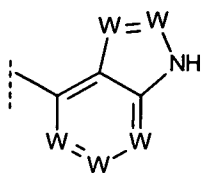
其附帶條件是：

(i) 當在式(Ia")中之X為S時，則R³不為吡啶或3-羥苯基；

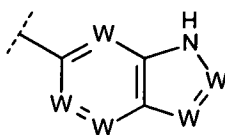
且

(ii) 當在式 (Ib'') 中之 X 為 S 時，則 R³ 不為吡啶基。

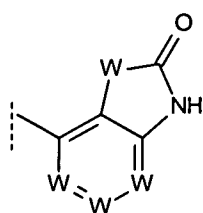
5. 如請求項 1 之化合物，其中 R¹ 為 (4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基) 甲基。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 R² 為 H。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 R³ 係選自：



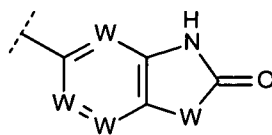
1 i



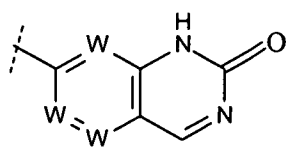
1 ii



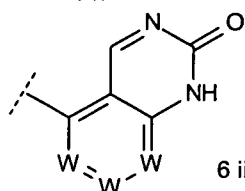
1 iii



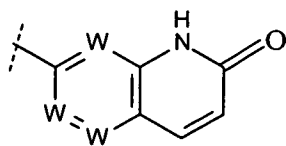
1 iv



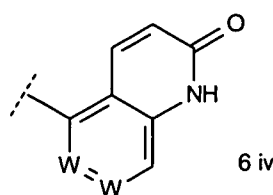
6 i



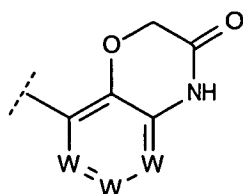
6 ii



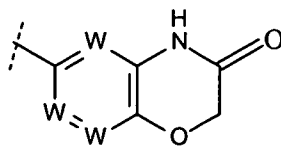
6 iii



6 iv



6 v



6 vi

其中 W 為 CR¹⁰ 或 N；各 R¹⁰ 係獨立選自 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 醯基、-C(O)NR'R''、-S(O)_tNR'R''、芳基、雜芳

基、磺醯基及鹵素；R'與R"各獨立為H或C₁-C₆烷基；且t為1或2。

8. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R³為1H-吡啶-4-基。

9. 一種化合物，其係選自：

(1S,4S)-2-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-5-甲磺醯基-2,5-二氮-雙環并[2.2.1]庚烷；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-(N-嗎福啉基)磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(((3S,5R)-3-甲基-4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(嘧啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(((3S,5R)-3,5-二甲基-4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-(((2R,6S)-4-甲磺醯基-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-(((2R,6S)-4-異丙基磺醯基-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-(((2R,6S)-4-三氟甲基磺醯基-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-(((R)-4-甲磺醯基-3-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

3-(6-((4-甲磺醯基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯磺醯胺；

(4-(6-((4-甲磺醯基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇；

3-(6-((4-甲磺醯基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲磺醯胺；

1-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-4-甲磺醯基六氫吡咩-2-酮；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡咩-1-基)-2-胺基-2-甲基丙-1-酮；

2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶；

(3-(6-((4-甲基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇；

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N-甲基-N-甲氧基乙胺基磺醯基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N,N-二甲胺基磺醯基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N,N-二甲胺基磺醯基六氫吡咩-1-基)甲基)-7-甲基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-N-甲胺基磺醯基六氫吡咩-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-7-甲基-6-((4-(甲磺酰基)六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-N-4-甲基六氢吡啶基磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-N,N-二甲胺基磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-N-嗎福啉基磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-7-甲基-6-((4-(甲磺酰基)六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-甲磺酰基-N-(2-嗎福啉基乙基)六氢吡啶-4-胺；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶；

(1-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)四氢吡咯-2-基)-N-甲磺酰基甲胺；

2-氯基-5-(6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)酚；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲磺酰基六氢吡啶-4-胺；

4-氟基-3-(6-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)酚；

2,3-二氟-5-(6-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)酚；

5-(6-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-醇；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(1H-吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶；

(3-(6-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-四氫-N-甲基-2H-噻嗪基哌喃-4-胺；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-N-甲基六氫吡啶-4-胺；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N,1-二甲基六氫吡啶-4-胺；

1-(2-羥乙基)-4-((2-(3-羥苯基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-2-酮；

4-((2-(3-羥苯基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基六氫吡啶-1-羧噻胺；

(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)(環丙基)甲酮；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((3-(甲磺酰基)四氢吡咯-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(((S)-2-甲基-4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

(3-(6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)甲醇；

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氢吡啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮；

4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氢吡啶-1-羧甲醛；

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氢吡啶-1-羧酸乙酯；

4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氢吡啶-1-羧酸甲酯；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶；

1-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基-N-甲磺酰基四氢吡咯-3-胺；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基(1-甲磺酰基四氢吡咯-2-基)甲胺；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基-(1-甲磺酰基四氢吡咯)-3-胺；

1-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-4-醇；

1-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)四氫吡咯-3-醇；

1-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-3-醇；

(S)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮；

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(二甲胺基)乙酮；

1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基乙酮；

2-(1H-吡啶-6-基)-6-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲基六氫吡啶-4-胺；

(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-甲磺醯基六氫吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲胺；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N,1-二甲基六氫吡啶-4-胺；

3-(6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲磺醯基胺；

6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(嘧啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(6-氟基吡啶-3-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡嘧-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

N-甲基-3-(6-((4-甲磺醯基六氫吡嘧-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯甲醯胺；

2-(3-氟苯基)-6-((4-甲基六氫吡嘧-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(2-氟基吡啶-3-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡嘧-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-(4-甲磺醯基-六氫吡嘧-1-基甲基)-2-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶；

{5-[6-(4-甲磺醯基-六氫吡嘧-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嘧啶-2-基}-二甲基-胺；

6-(4-甲磺醯基-六氫吡嘧-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-2-吡啶-3-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

N-{4-[6-(4-甲磺醯基-六氫吡嘧-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯基}-甲磺醯胺；

N-{4-[6-(4-甲磺醯基-六氫吡嘧-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯基}-乙醯胺；

6-(4-甲磺醯基-六氫吡嘧-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-2-吡啶-3-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶；

6-(4-甲磺醯基-六氫吡嘧-1-基甲基)-2-(2-甲基-咪唑-1-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

3-[6-(4-甲磺醯基-六氫吡嘧-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-喹啉；

4-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-異喹啉；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲烷磺醯基-[1,4]二氮七圓烷-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

4-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-異喹啉；

3-[6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-喹啉；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((S)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉-4-基-6-[4-(丙烷-2-磺醯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((R)-4-甲烷磺醯基-3-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲烷磺醯基-2,2-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲烷磺醯基-3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((2S,6R)-4-甲烷磺醯基-2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-甲基-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-胺；

2-{4-[2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-六氫吡啶-1-基}-N,N-二甲基-乙醯胺；

2-{4-[2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基甲基]-六氫吡啶-1-基}-N-甲基-異丁醯胺；

2-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-5-甲基-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶；

(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-羥基乙酮；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮；

(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)(四氫呋喃-2-基)甲酮；

(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)(1-胺基環丙基)甲酮；

(S)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮；

(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(甲磺醯基)乙酮；

(S)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)-2-羥丙-1-酮；

(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)-2-羥丙-1-酮；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)-2-羥基乙酮；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)-2-甲氧基乙酮；

(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)(四氫呋喃-2-基)甲酮；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)-2-胺基-2-甲基丙-1-酮；

(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)(1-胺基環丙基)甲酮；

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)-2-胺基乙酮；

(S)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮；

(R)-1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)-2-胺基丙-1-酮；及

1-(4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘧啶-1-基)-2-(甲磺醯基)乙酮；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N-甲基六氢吡啶-4-胺；

(S)-1-(4-((2-(1H-吡啶-4-基)-7-甲基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氢吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-7-甲基-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-N,1-二甲基六氢吡啶-4-胺；

6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶；

(S)-1-((S)-4-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-3-甲基六氢吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮；

2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-5-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

5-(6-((4-甲磺酰基六氢吡啶)1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮；

2-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-6-((4-甲磺酰基六氢吡啶)1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-((4-甲磺醯基六氫吡嘰)1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-甲磺醯基六氫吡嘰-1-基)甲基)-4-嗎福啉基呋喃并[2,3-d]嘧啶；

6-((4-甲磺醯基六氫吡嘰)1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)5-基)呋喃并[3,2-d]嘧啶；

N-((2-(1H-吡啶-4-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1-異丙基-N-甲基六氫吡啶-4-胺；

6-(6-((4-甲磺醯基六氫吡嘰)1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶；

6-((4-異丙基磺醯基六氫吡嘰-1-基)甲基)-4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶；

6-(6-((4-甲磺醯基六氫吡嘰)1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶；

(S)-2-羥基-1-(4-((7-甲基-4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘰-1-基)丙-1-酮；

(S)-2-羥基-1-(4-((4-嗎福啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘰-1-基)丙-1-酮；

(S)-2-羥基-1-(4-((7-甲基-4-嗎福啉基-2-(喹啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘰-1-基)丙-1-酮；

(S)-2-羥基-1-(4-((4-嗎福啉基-2-(喹啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嘰-1-基)丙-1-酮；

2-甲基-6-(6-((4-甲磺醯基六氫吡嘰-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶；

(S)-2-羥基-1-(4-((2-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮；

6-(6-((4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲磺醯基-[1,4]二氫七元烷-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲磺醯基-[1,4]二氫七元烷-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-2-(2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-吡啶-5-基)-6-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基甲基)-4-嗎福啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶；

2-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶；

4-(6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯-1,2-二胺；

4-(6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(吡啶并[2,3-b]吡啶-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎福啉；

5-(6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺；

6-(6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺；

4-(6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎福啉；

4-(6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎福啉；

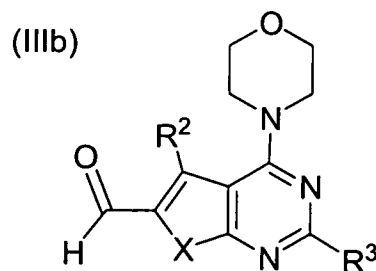
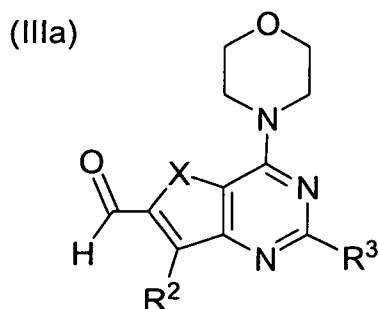
4-(6-((4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-(5,6,7,8-四氫喹啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎福啉；

N,1-二甲基-N-((4-嗎福啉基-2-(喹啉-3-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-4-胺；及

(S)-2-羥基-1-(4-((7-甲基-2-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-嗎福啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮；

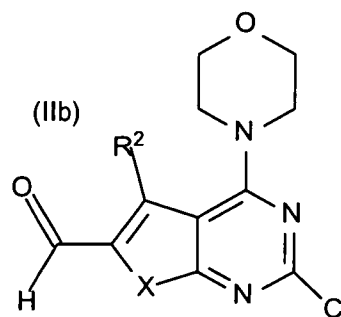
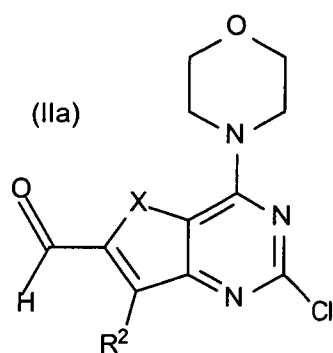
及其藥學上可接受之鹽。

10. 一種製造如請求項1之化合物之方法，此方法包括將式(IIIa)或(IIIb)化合物：



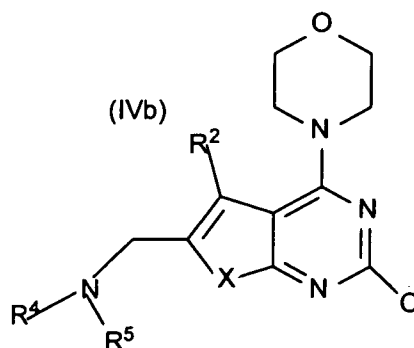
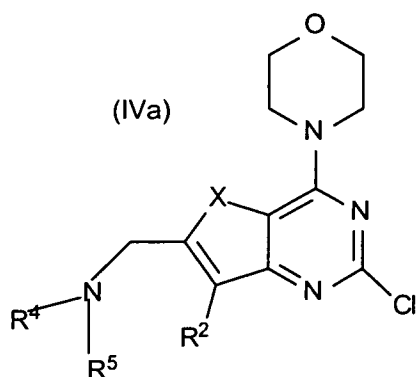
其中X、R²及R³均如請求項1中之定義，以式NHR⁴R⁵之胺，其中R⁴與R⁵均如請求項1中之定義，於適當還原劑存在下處理。

11. 如請求項10之方法，其進一步包括製造式(IIIa)或(IIIb)化合物，其方式是將式(IIa)或(IIb)化合物：



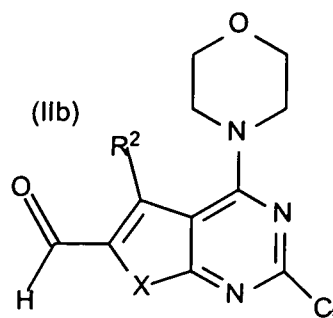
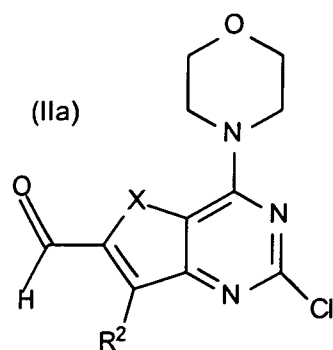
其中X與 R^2 均如請求項1中之定義，以式 $R^3B(OR^{15})_2$ 之二羥基硼烷或其酯，其中 R^3 係如請求項1中之定義，且各 R^{15} 為H或 C_1 - C_6 烷基，或兩個基團 OR^{15} 和彼等所連接之硼原子一起形成品叻可基二羥基硼烷酯，於Pd觸媒存在下處理。

12. 一種製造如請求項1之化合物之方法，此方法包括將式(IVa)或(IVb)化合物：



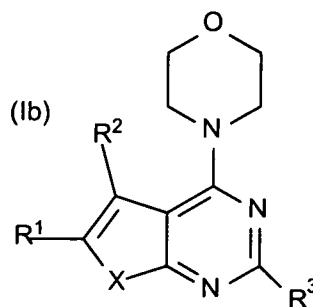
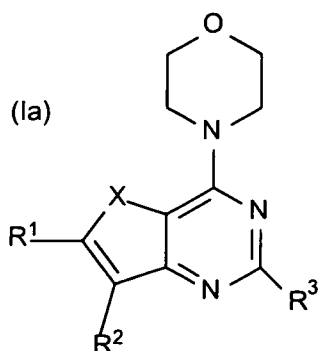
其中X、 R^2 、 R^4 與 R^5 均如請求項1中之定義，以式 $R^3B(OR^{15})_2$ 之二羥基硼烷或其酯，其中 R^3 係如請求項1中之定義，且各 R^{15} 為H或 C_1 - C_6 烷基，或兩個基團 OR^{15} 和彼等所連接之硼原子一起形成品叻可基二羥基硼烷酯，於Pd觸媒存在下處理。

13. 如請求項12之方法，其進一步包括製造式(IVa)或(IVb)化合物，其方式是將式(IIa)或(IIb)化合物：



其中 X 與 R^2 均如上文定義，以式 NHR^4R^5 之胺，其中 R^4 與 R^5 均如上文定義，於適當還原劑存在下處理。

14. 一種製造如請求項 1 之化合物之醫藥學上可接受鹽之方法，此方法包括將式 (Ia) 或 (Ib) 之稠合嘓啶：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 X 均如請求項 1 中之定義，以適當酸，在適當溶劑中處理。

15. 如請求項 14 之方法，其中酸係選自鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、苯磺酸、甲酸、醋酸、三氟醋酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、乙烷磺酸、天門冬胺酸及麩胺酸。
16. 如請求項 14 或 15 之方法，其中酸係選自甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、磷酸及硫酸。
17. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑或稀釋劑，及如請求項 1 至 9 中任一項之化合物作為活性成份。

18. 如請求項 17 之醫藥組合物，其進一步包含化學治療劑。
19. 如請求項 17 或 18 之醫藥組合物，其係經調配以供口服投藥。
20. 如請求項 1 之化合物，其係供使用於藉由療法以治療人類或動物身體之方法中。
21. 一種如請求項 1 之化合物於藥劑製造上用途，該藥劑係用於治療由於異常細胞生長、功能或行為而發生之疾病或病症。
22. 如請求項 21 之用途，其中異常細胞生長、功能或行為係與 PI3 激酶有關聯。
23. 如請求項 21 或 22 之用途，其中疾病或病症係選自癌症、免疫病症、心血管疾病、病毒感染、發炎、新陳代謝作用 / 內分泌病症及神經病症。
24. 如請求項 23 之用途，其中癌症係選自結腸、乳房、腦部、肝臟、卵巢、胃、肺臟及頭部與頸部之固態腫瘤。
25. 如請求項 23 之用途，其中癌症係選自神經膠質母細胞瘤、黑色素瘤、前列腺、子宮內膜、卵巢、乳房、肺臟、頭部與頸部、肝細胞及甲狀腺癌症。
26. 如請求項 23 之用途，其中癌症係選自乳房、卵巢、子宮頸、前列腺、睪丸、尿生殖道、食道、喉、神經膠質母細胞瘤、神經胚細胞瘤、胃、皮膚、角質棘皮瘤、肺臟、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞癌、肺臟腺癌、骨頭、結腸、腺瘤、胰臟、腺癌、甲狀腺、濾胞癌瘤、未鑒別之癌、乳頭癌、生殖細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱

癌、肝癌與膽道、腎臟癌瘤、髓樣病症、淋巴樣病症、有毛細胞、面頰腔與咽(口腔)、唇部、舌部、口部、咽、小腸、結腸-直腸、大腸、直腸、腦部與中樞神經系統、霍奇金(Hodgkin)氏病及白血病。

27. 一種製造醫藥組合物之方法，此方法包括使如請求項1之化合物與藥學上可接受之載劑合併。

28. 一種治療PI3K所媒介症狀之套件，其包含：

(a) 第一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物；
與

(b) 使用說明書。

29. 如請求項28之套件，其進一步包含(c)第二種醫藥組合物，其中第二種醫藥組合物包含具有抗過高增生活性之第二種化合物。

30. 如請求項29之套件，其進一步包含對有需要之病患同時、相繼或個別投予該第一種與第二種醫藥組合物之說明書。

31. 如請求項29之套件，其中該第一種與第二種醫藥組合物係被包含在個別容器中。

32. 如請求項29之套件，其中該第一種與第二種醫藥組合物係被包含在相同容器中。