200908969

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號： 97127181

※ 申請日期： 97.7.17

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

有機化合物

ORGANIC COMPOUNDS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：（中文/英文）

1. 美樂蒂 K 戴斯

   DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓

   HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：（中文/英文）

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 伊恩　布魯斯
   BRUCE, IAN
2. 達林　馬克　里葛蘭
   LEGRAND, DARREN MARK
3. 詹姆斯　戴爾
   DALE, JAMES
4. 湯瑪斯　安東尼　亨特
   HUNT, THOMAS ANTHONY

國　籍：（中文/英文）

1. 英國　U.K.
2. 英國　U.K.
3. 英國　U.K.
4. 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.歐洲專利機構；2007年07月18日；07112688.2

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：

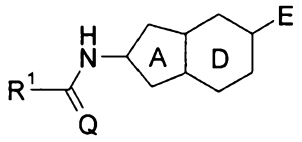
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明內容】

較佳具體實施例提供新穎之磷脂醯基肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑化合物、包括該等化合物之醫藥調配物、抑制磷脂醯基肌醇3-激酶(PI3K)之方法及治療增殖性疾病之方法。

因此，提供一種式(A)之化合物



(A)

其中：

環AD為5,6-雙環芳族雜環性環，其中A為與環D稠合之含有一或多個O、S及N環原子的5-員芳族雜環性環，環D為苯基環或含有一、二或三個氮環原子的6-員芳族雜環性環，其中環AD係經R^2、R^3、R^4及R^5所取代；

E為C_6-C_{10}-芳基、5至10-員雜芳基或鹵素，其中該等環係視情況經R^6、R^7及R^8所取代；

Q為O或S；

R^1係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

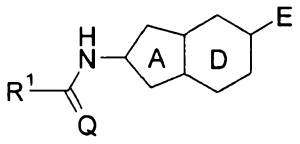
R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；且

R^7及R^8係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜

芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；或R^7及R^8連同其所連接之環原子一起形成5至8員碳環性或雜環性基團。

在其中環D為苯基之具體實施例中，環A係適當地含有兩個選自N、S及O之雜原子。當環D為苯基時，更適當之環A含有氮原子及選自N、S及O之另一雜原子。

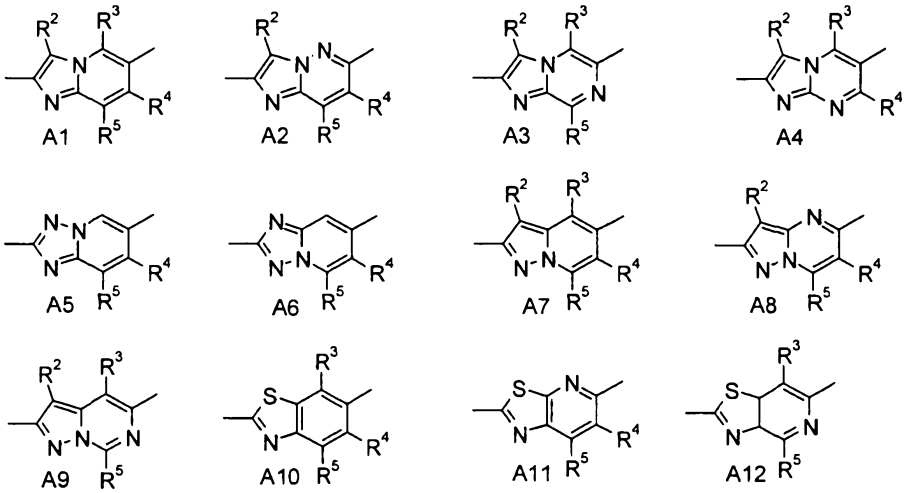
本發明之具體實施例中，提供一種式(A1)之化合物



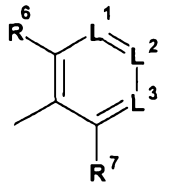
A1

其中

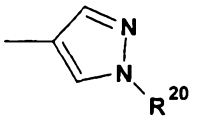
環AD係選自



E係選自



及



Q為O或S；

R^1係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧

基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；且

R^7係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^{20}係選自由以下基團組成之群：C_{1-6}-烷基及經取代之C_{1-6}-烷基；

L^1為N或CR^9；

L^2為N或CR^8；

L^3為N或CR^{9a}；

R^8及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、胲基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；且

R^{9a}係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基，

其他選擇係當L^1為CR^9時，則R^9及R^6連同其所連接之碳原子一起可形成與環E稠合之5至8員環，其中該5至8員環係選自環烷基、芳基、雜環及雜芳基；且當L^1為CR^9且L^2為CR^8時，則R^8及R^9連同其所連接之碳原子一起可形成與環E稠合之5至8員環，其中該5至8員環係選自環烷基、芳基、雜環及雜芳基。

適當之情況為R^6、R^7、R^8、R^9及R^{9a}中不多於三個可為氫以外。

本發明特定具體實施例中，R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{9a}、R^{20}、L^1、L^2及L^3係如前文任一具體實施例所定義且R^1為-Z-Y-R^{10}，其中

Z為$NHCH_2C(R^{11})R^{12}$，

Y為鍵結或$-CON(R^{13})-$

R^{10}為C_1-C_6-烷基胺基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基，其中每一烷基各獨立視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫所組成之群的環雜原子之單環雜芳族環，該環係視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-烷氧基所取代，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；

R^{11}及R^{12}係獨立選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6-烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；且

R^{13}為氫或C_1-C_6-烷基。

本發明其他具體實施例中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{9a}、R^{20}、L^1、L^2及L^3係如前文任一具體實施例所定義且R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；且

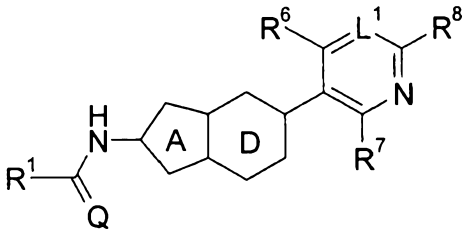
R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基。

本發明另外其他具體實施例中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{9a}、L^1、L^2及L^3係如前文任一具體實施例所定義且R^{20}為甲基、三鹵基甲基或苄基。

本發明再另外其他具體實施例中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{9a}、R^{20}及L^3係如前文任一具體實施例所定義，L^1為CR^9且L^2為CR^8，其他選擇為R^8及R^9連同其所連接之碳原子一起可形成與環E稠合之5員雜環或苯基。

本發明其他具體實施例中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{9a}、R^{20}、L^2及L^3係如前文任一具體實施例所定義且L^1為CR^9，其他選擇為R^6及R^9連同其所連接之碳原子一起可形成與環E稠合之苯基。

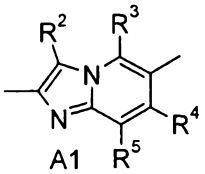
式(A)化合物之適當具體實施例中，本發明提供式(IV)之化合物或其互變異構物或立體異構物或醫藥上可接受之鹽，



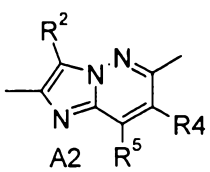
IV

其中，

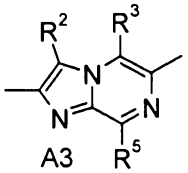
環AD係選自



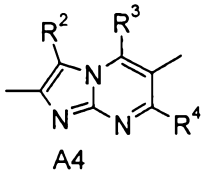
A1



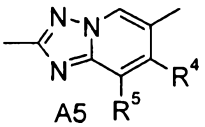
A2



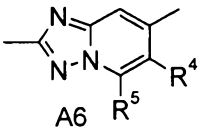
A3



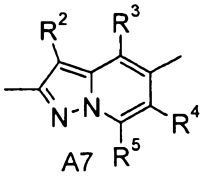
A4



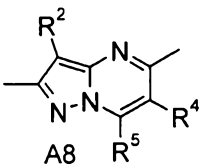
A5



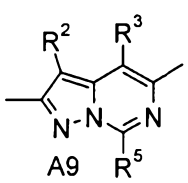
A6

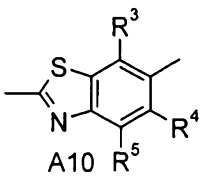


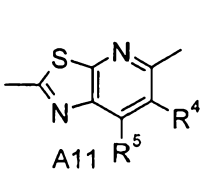
A7

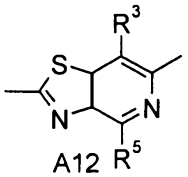


A8


A9


A10


A11


A12

Q為O或S；

L^1為CR^9或N；

R^1係表示-Z-Y-R^{10}；

Z為$NHCH_2C(R^{11})R^{12}$-

Y為鍵結或$-CON(R^{13})-$；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧

基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^7及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、胍基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、$-CO-R^{8a}$、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；

R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基；

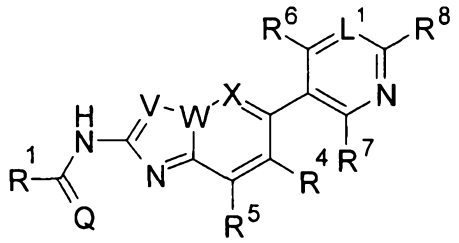
R^{10}為C_1-C_6-烷基胺基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基，其中每一烷基各獨立視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧

基所取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫所組成之群的環雜原子之單環雜芳族環，該環係視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-烷氧基所取代，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；

R^{11}及R^{12}係獨立選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6-烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；且

R^{13}為氫或C_1-C_6-烷基。

本發明另一適當具體實施例提供一種式V之化合物：



V

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

W為C或N；

V為CR^2、O、S或N；

L^1為CR^9或N；

R^1係表示-Z-Y-R^{10}；

Z為$NHCH_2C(R^{11})R^{12}$；

Y為鍵結或-CON(R^{13})-；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經

取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^7及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之

雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；

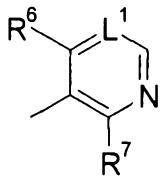
R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基；

R^{10}為C_1-C_6-烷基胺基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基，其中每一烷基各獨立視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫所組成之群的環雜原子之單環雜芳族環，該環係視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-烷氧基所取代，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；

R^{11}及R^{12}係獨立選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6-烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；且

R^{13}為氫或C_1-C_6-烷基。

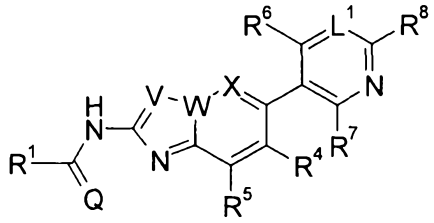
式A化合物之適當具體實施例中，E係適當地選自基團



其中L^1為N或CR^9且R^6、R^7及R^9係如本發明任一具體實施例所定義。

本發明所提及之其中僅定義特定變數的具體實施例中，其餘變數係如本發明任一具體實施例所定義。因此，本發明提供變數之子定義的組合。

本發明適當之其他具體實施例提供式I之化合物、立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽及其中式I為以下化合物的相關組合物及方法：



I

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

W為C或N；

V為CR^2、O或S；

L^1為CR^9或N；

R^1係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取

代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

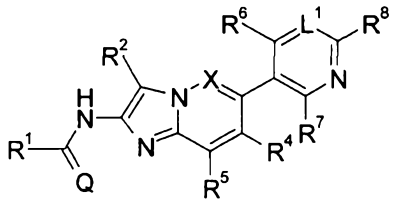
R^7及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；且

R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基。

式I之另一具體實施例中，當V為O或S時，W為C。更特別之具體實施例中，當V為CR^2時，W為N。

另一具體實施例提供一種式II之化合物、其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽：



II

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

L^1為CR^9或N；

R^1係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基

羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^7及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、

經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；且

R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基。

本發明具體實施例提供式II之化合物，其中R^1為-Z-Y-R^{10}；

Z為$NHCH_2C(R^{11})R^{12}$；

Y為鍵結或$-CON(R^{13})-$；

R^{10}為C_1-C_6-烷基胺基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基，其中每一烷基各獨立視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫所組成之群的環雜原子之單環雜芳族環，該環係視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-烷氧基所取代，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；

R^{11}及R^{12}係獨立選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6-烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；且

R^{13}為氫或C_1-C_6-烷基。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中Y為鍵結且R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫所組成之群的環雜原子之單環雜芳族環，該環係視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-烷氧基所取代，其中該烷基及烷氧基

係視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中R^2係選自由以下基團組成之群：氫、氯、溴、甲基醯胺基-*N*-苯基、氟苯基、苯基、苯基炔基、胺基甲基炔基及醯胺基苯基。

一具體實施例提供式II之化合物，其中R^2為氫。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中X為CR^3，更佳係R^3為氫。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中R^4為氫。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中R^5為氫。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中R^4及R^5兩者皆為氫。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中R^6為氫。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中R^7為氫。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中R^8為氫、烷基或烷氧基。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中R^8為氫。

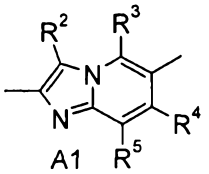
另一具體實施例提供式II之化合物，其中R^9係選自由以下基團組成之群：氫、三氟甲基、氰基、烷氧基、氯、醯基、苯基、經C_{1-3}烷基取代之苯基、雜環基氧基、氟、甲基、乙基及溴。

另一具體實施例提供式II之化合物，其中R^9係選自由以下基團組成之群：氫、三氟甲基及甲氧基。

另一具體實施例提供選自表1之化合物、其立體異構

物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，環AD係適當地為環A1



A1

式A或式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，Q適當地為O。

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，X係適當地為CH或N。

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，W係適當地為N。

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，V係適當地為CH。

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，L^1係適當地為CR^9，其中R^9係適當地為氫、鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、氰基、硝基、胺基羰基、C_1-C_6-烷基胺基羰基、二-C_1-C_6-烷基胺基羰基、側氧基羰基、羥基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基、磺醯基、C_1-C_6-烷基磺醯基、胺基磺醯基、C_1-C_6-烷基胺基磺醯基、二-C_1-C_6-烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基、C_1-C_6-烷基磺醯基胺基，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個以下基團所取代：鹵基、羥基、C_1-C_6-烷氧基或雜環，例如咪唑。

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，R^9更適當地為C_1-C_6-烷基，此基團視情況經鹵基(例如氟)所取代(提供

例如三氟甲基)，或R^9為氰基。

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，Z係適當地為-NH-CH_2-CH_2-，即伸乙基胺基。

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，其中Y為-CON(R^{13})-，R^{13}係適當地為氫。

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，其中R^1係表示-Z-Y- R^{10}，Y係表示鍵結且R^{10}為單環性雜芳族環，該環為適當且視情況經取代之四唑基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基或為噁唑基，其中該視情況存在之取代基係適當地為C_1-C_6-烷基例如甲基、乙基或為視情況經鹵基(例如氟)取代之丙基，例如2-氟乙基。

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，其中R^1係表示-Z-Y- R^{10}，Y係表示CON(R^{13})且R^{10}為單環性雜芳族環，該環為適當且視情況經取代之四唑基，其中該視情況存在之取代基係適當地為C_1-C_6-烷基，例如甲基、乙基或異丙基。

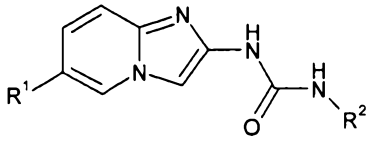
式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，其中R^1係表示-Z-Y- R^{10} ，Y為鍵結，R^{10}亦適當地表示C_1-C_6-烷基胺基羰基，例如第三丁基胺基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基，例如第三丁氧基羰基，其中每一烷基各獨立視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代，

式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，R^1較佳為2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺基、2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺基、2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基胺基、2-[2-

(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基胺基、2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基胺基，

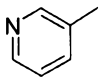
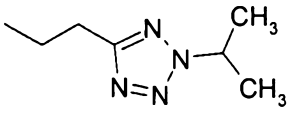
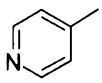
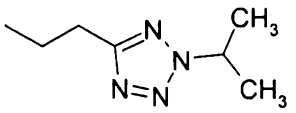
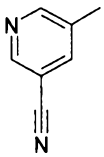
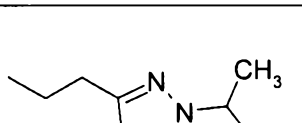
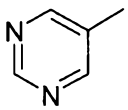
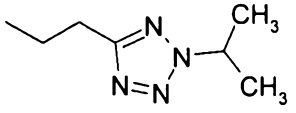
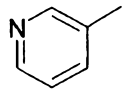
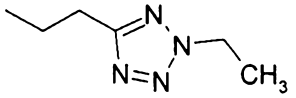
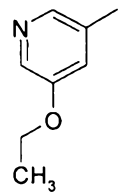
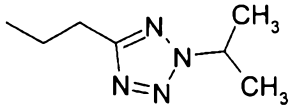
式(IV)或式(V)化合物之另一具體實施例中，R^4、R^5、R^6、R^7及R^8係適當地為氫。

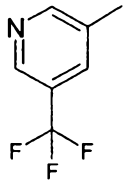
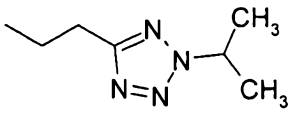
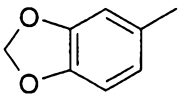
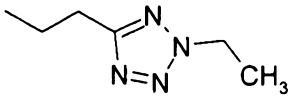
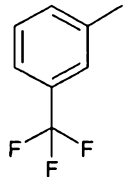
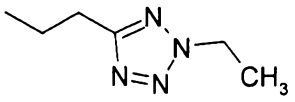
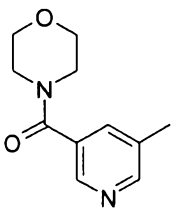
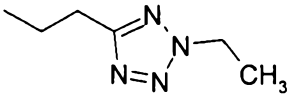
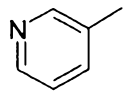
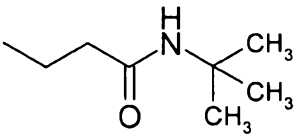
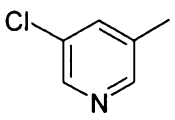
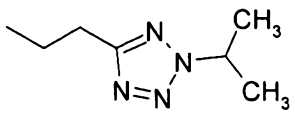
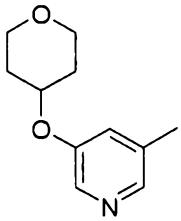
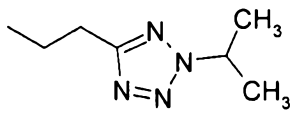
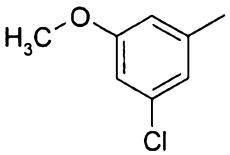
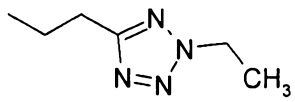
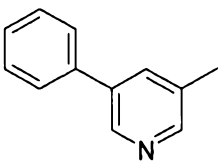
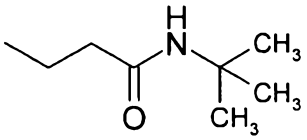
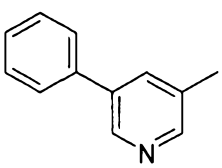
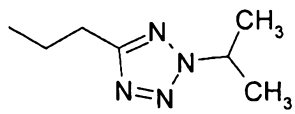
下表1列示亦具有式X之式A化合物

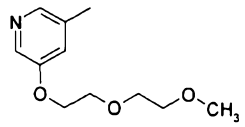
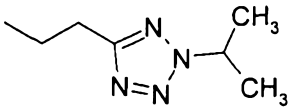
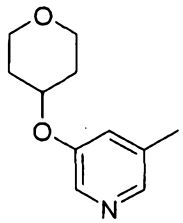
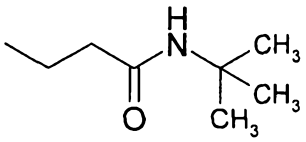
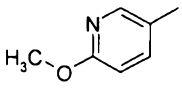
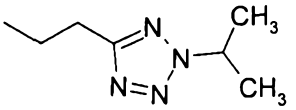
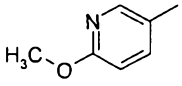
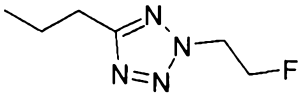
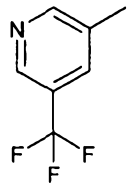
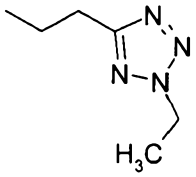
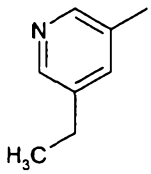
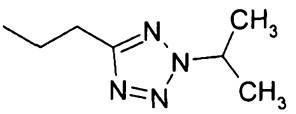
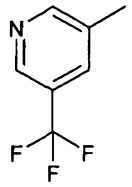
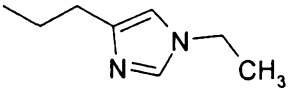
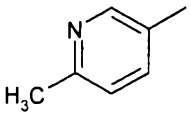
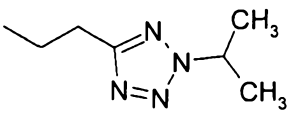
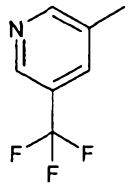
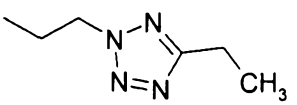


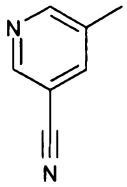
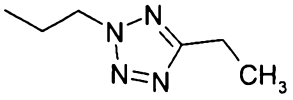
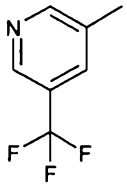
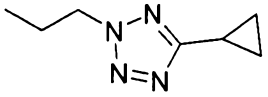
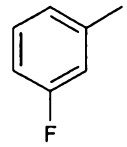
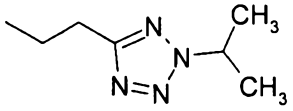
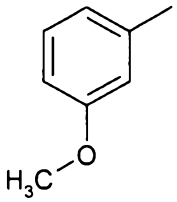
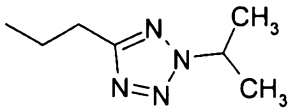
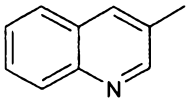
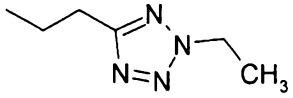
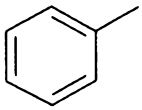
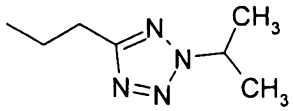
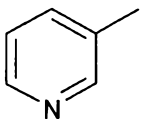
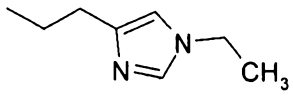
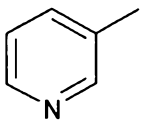
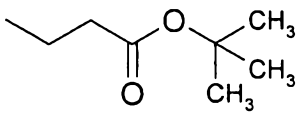
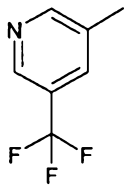
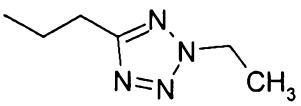
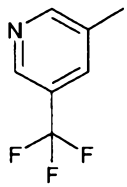
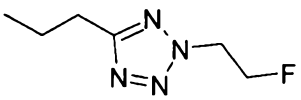
X

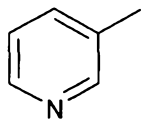
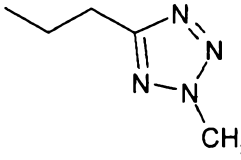
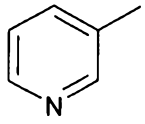
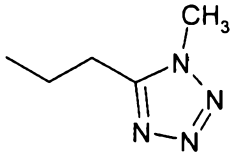
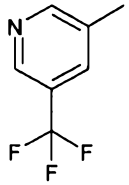
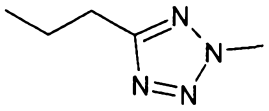
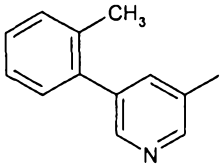
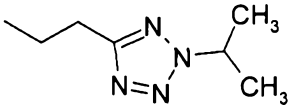
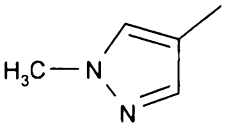
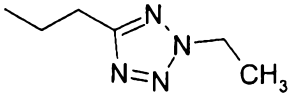
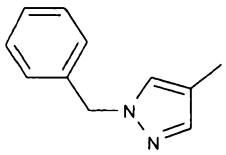
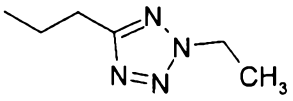
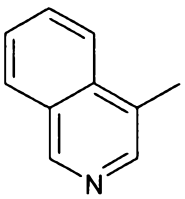
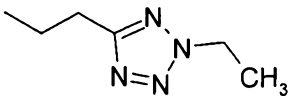
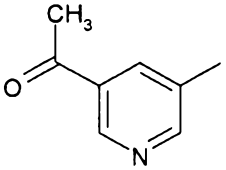
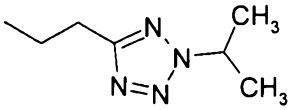
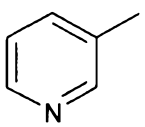
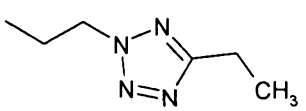
下文描述製備方法。表中亦列出質譜數據。實施例係以游離形式表示。

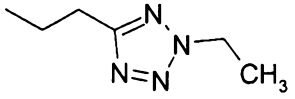
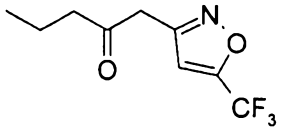
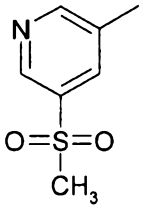
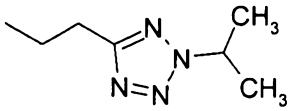
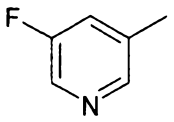
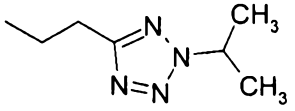
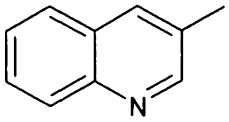
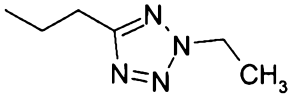
R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
		392.21	0.058
		392.18	0.135
		417.21	0.04
		393.19	0.165
		377.76	0.08
		436.27	0.048

R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
		460.15	0.018
		420.64	0.303
		445.21	0.24
		491.24	0.083
		381.18	0.121
		426.24 & 428.24	0.05
		492.29	0.147
		441.27 & 443.27	0.204
		457.28	0.207
		468.20	0.24

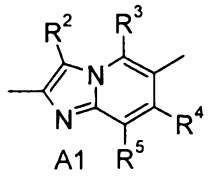
R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
		510.30	0.268
		481.29	0.397
		422.27	0.301
		426.17	0.075
		432.17	0.014
		420.15	0.025
		444.22	0.028
		406.20	0.113
		445.96	0.026

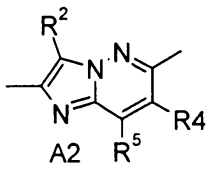
R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
		403.23	0.115
		457.87	0.028
		409.25	0.836
		421.27	1.031
		428.25	0.57
		391.24	0.423
		376.19	0.081
		382.25	0.043
		446.18	0.007
		464.22	0.002

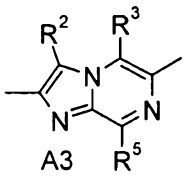
R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
		364.10	0.277
		364.1	0.584
		432.1	0.012
		482.3	1.122
		380.71	0.456
		456.64	0.735
		428.42	0.158
		434.25	0.008
		378.19	0.177

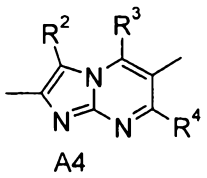
R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
Br		379.11	0.911
Br		407.03	4.98
		470.88	0.014
		410.80	0.168
		428.25	0.570

本發明之一態樣係提供一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及治療有效量之式A化合物、其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。環AD係視情況適當地選自

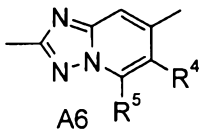

A1

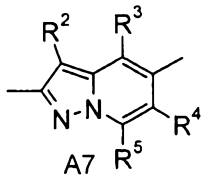

A2

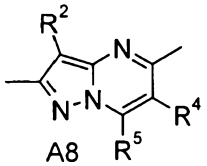

A3

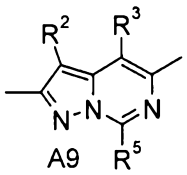

A4

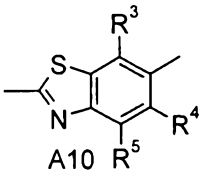

A5

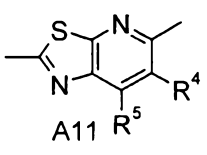

A6


A7


A8


A9


A10


A11


A12

其中R^2、R^3、R^4及R^5係如本發明任一具體實施例所定義。

詳細描述

磷脂醯基肌醇-3-激酶(PI3K)中介來自各種生長因子之訊息，以調節細胞增殖及生存。確認絲胺酸/蘇胺酸(Ser/Thr，或S/T)蛋白質激酶(稱為Akt)為PI3-激酶之下游標靶。此種蛋白質激酶係藉由其pleckstrin同源結構域與PI3K產物磷脂醯基肌醇-3,4,5-三磷酸酯(PIP_3)及磷脂醯基肌醇-3,4-二磷酸酯(PIP_2)之相互作用而募集於細胞膜，其係藉由3-磷脂醯肌醇相依性激酶-1 (PDK-1)將其催化結構域磷酸化而加以活化。Akt藉另一激酶(PDK-2)將其C-端疏水性模段中的絲胺酸磷酸化而進一步活化。Akt之活化於下游作用以調節附加激酶，其中許多激酶涉及控制存活、增殖、代謝及生長轉譯之細胞過程。PI3K亦可經由不涉及Akt之併行路徑驅動衝擊轉形、細胞增殖、細胞骨架重組及存活的細胞過程(Hennessy等人，*Nat. Rev. Drug Disc.* 4:988-1004 (2005))。此等路徑中之兩個係小GTP-組合蛋白質Cdc42及Rac1之活化及血清及糖皮質激素誘發激酶(SGK)之活化。調節細胞骨架移動及細胞運動且過度表現時可作為致癌基因之Cdc42及Rac1亦與RAS路徑有關。因此，PI3K活性生成3'-磷脂醯基肌醇脂質，此脂質作為刺激下游訊息傳遞路徑之輸送的節點。

此等路徑衝擊在尤其是癌症、增殖性疾病、血栓性疾病及發炎中經常遭到破壞之細胞性質增殖、存活、運動及型

態的事實使得抑制PI3K之化合物(及其同工異型體)可用於(作為單一療劑或組合療劑)治療此等疾病。在癌症中，廣泛證實PI3K/Akt路徑之失調，包括*PIK3CA*基因之過度表現、活化*PIK3CA*基因之突變、Akt之過度表現、PDK-1之突變及*PTEN*之缺失/失活(Parsons等人，*Nature* 436:792 (2005)；Hennessy等人，*Nat. Rev. Drug Disc.* 4:988 (2005)；Stephens等人，*Curr. Opin. Pharmacol.* 5:1 (2005)；Bonneauand Longy, *Human Mutation* 16:109 (2000)及Ali等人，*J. Natl. Can. Inst.* 91:1922 (1999))。近來發現顯示*PIK3CA*經火於人類之各種實體腫瘤中突變(>30%)(Samuels and Ericson, *Curr. Opin. Oncology* 18:77 (2005))且此等突變最常促進細胞生長及侵襲(Samuels等人，*Cancer Cell* 7:561 (2005)且轉形(Kang等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:802 (2005), Zhao等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:18443 (2005))。因此，PI3K之抑制劑，尤其是由*PIK3CA*及其突變編碼之p110α同工異型體的抑制劑，可用於治療由此等突變及失調所驅動之癌症。

在其化合物態樣中，具體實施例提供作為絲胺酸/蘇胺酸激酶、脂質激酶之抑制劑且更佳係作為磷脂醯基肌醇3-激酶(PI3K)功能之抑制劑的新穎化合物。本發明所提供之化合物可調配成可用於治療需要PI3K抑制劑之患者的醫藥調配物，尤其在特定具體實施例中，提供用以在癌症治療中減少細胞增殖且增加細胞死亡的組合物及方法。

在本案全文中，內文係有關本發明化合物、組合物及方

法的各種具體實施例。所述之各種具體實施例意以提供各種說明實例，不應解釋為備擇種類之描述。應注意本發明所提供之各種具體實施例的描述可能具有重疊範圍。本發明所討論之具體實施例僅供說明，不表示限制本發明範圍。

定義

本發明所使用之術語定義如下。

「烷基」係表示具有1至10個碳原子且較佳1至6個碳原子之單價飽和脂族烴基。此術語係包括例如直鏈及分支鏈烴基，諸如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、*正*丙基($CH_3CH_2CH_2$-)、異丙基($(CH_3)_2CH$-)、*正*丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2$-)、異丁基($(CH_3)_2CHCH_2$-)、*第二*丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$-)、*第三丁基*($(CH_3)_3C$-)、*正*戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及新戊基($(CH_3)_3CCH_2$-)。

「經取代之烷基」係表示具有1至5個，較佳1至3個，或更佳1至2個選自由以下基團組成之群的取代基之烷基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、疊氮基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、氰酸酯、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷硫基、經取代之環

烷硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯硫基、經取代之環烯硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、羥基胺基、烷氧基胺基、肼基、經取代之肼基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳硫基、經取代之雜芳硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環硫基、經取代之雜環硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫代氨酸酯、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該等取代基係如本發明所定義。

「烷氧基」係表示基團-O-烷基，其中烷基係如本發明所定義。烷氧基係包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基及正戊氧基。

「經取代之烷氧基」係表示基團-O-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基係如本發明所定義。

「醯基」係表示基團H-C(O)-、烷基-C(O)-、經取代之烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、經取代之烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、經取代之炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、經取代之環烷基-C(O)-、環烯基-C(O)-、經取代之環烯基-C(O)-、芳基-C(O)-、經取代之芳基-C(O)-、雜芳基-C(O)-、經取代之雜芳基-C(O)-、雜環-C(O)-及經取代之雜環-C(O)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代

之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。醯基係包括「乙醯基」$CH_3C(O)$-。

「醯基胺基」係表示基團-NRC(O)烷基、-NRC(O)經取代之烷基、-NRC(O)環烷基、-NRC(O)經取代之環烷基、-NRC(O)環烯基、-NRC(O)經取代之環烯基、-NRC(O)烯基、-NRC(O)經取代之烯基、-NRC(O)炔基、-NRC(O)經取代之炔基、-NRC(O)芳基、-NRC(O)經取代之芳基、-NRC(O)雜芳基、-NRC(O)經取代之雜芳基、-NRC(O)雜環及-NRC(O)經取代之雜環，其中R為氫或烷基且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「醯基氧基」係表示基團烷基-C(O)O-、經取代之烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、經取代之烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、經取代之炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、經取代之芳基-C(O)O-、環烷基-C(O)O-、經取代之環烷基-C(O)O-、環烯基-C(O)O-、經取代之環烯基-C(O)O-、雜芳基-C(O)O-、經取代之雜芳基-C(O)O-、雜環-C(O)O-及經取代之雜環-C(O)O-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基係如本

發明定義。

「胺基」係表示基團-NH_2。

「經取代之胺基」係表示基團-$NR^{16}R^{17}$，其中R^{16}及R^{17}係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環、經取代之雜環、-SO_2-烷基、-SO_2-經取代之烷基、-SO_2-烯基、-SO_2-經取代之烯基、-SO_2-環烷基、-SO_2-經取代之環烷基、-SO_2-環烯基、-SO_2-經取代之環烯基、-SO_2-芳基、-SO_2-經取代之芳基、-SO_2-雜芳基、-SO_2-經取代之雜芳基、-SO_2-雜環及-SO_2-經取代之雜環且其中R^{16}及R^{17}視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，其限制條件為R^{16}及R^{17}兩者皆不為氫且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基係如本發明定義。當R^{16}為氫且R^{17}為烷基時，該經取代之胺基有時在本發明稱為烷基胺基。當R^{16}及R^{17}為烷基時，該經取代之胺基有時在本發明稱為二烷基胺基。當指稱經單經取代之胺基時，意指R^{16}或R^{17}為氫，但非兩者皆為氫。當指稱二經取代之胺基時，意指R^{16}不為氫且R^{17}亦不為氫。

「羥基胺基」係表示基團-NHOH。

「烷氧基胺基」係表示基團-NHO-烷基，其中烷基係如本發明所定義。

「胺基羰基」係表示基團-C(O)NR^{16}R^{17}，其中R^{16}及R^{17}係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中R^{16}及R^{17}係視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「胺基硫代羰基」係表示基團-C(S)NR^{16}R^{17}，其中R^{16}及R^{17}係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中R^{16}及R^{17}係視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「胺基羰基胺基」係表示基團-NR'C(O)NR^{16}R^{17}，其中R'為氫或烷基且R^{16}及R^{17}係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中R^{16}及R^{17}係視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「胺基硫代羰基胺基」係表示基團-NR'C(S)NR^{16}R^{17}，其中R'為氫或烷基且R^{16}及R^{17}係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中R^{16}及R^{17}係視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。.

「胺基羰基氧基」係表示基團-O-C(O)NR^{16}R^{17}，其中R^{16}及R^{17}係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取

代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中R^{16}及R^{17}係視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「胺基磺醯基」係表示基團$-SO_2NR^{16}R^{17}$，其中R^{16}及R^{17}係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中R^{16}及R^{17}係視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「胺基磺醯基氧基」係表示基團$-O-SO_2NR^{16}R^{17}$，其中R^{16}及R^{17}係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環

烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中R^{16}及R^{17}係視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「胺基磺醯基胺基」係表示基團$-NR'-SO_2NR^{16}R^{17}$，其中R'為氫或烷基且R^{16}及R^{17}係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中R^{16}及R^{17}係視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「脒基」係表示基團$-C(=NR^{18})R^{16}R^{17}$，其中R^{16}、R^{17}及R^{18}係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中R^{16}及R^{17}係視情況連同其所鍵結之氮

組合形成雜環或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「芳基」或「Ar」係表示具有單環(*例如*，苯基)或多稠合環(*例如*，萘基或蒽基)的具6至14個碳原子之單價芳族碳環基，該等稠合環可為或不為芳族(*例如*，2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基及諸如此類者)，其限制條件為連接點係位於芳族碳原子。較佳芳基係包括苯基及萘基。

「經取代之芳基」係表示經1至5個，較佳1至3個或更佳1至2個選自由以下基團組成之群的取代基所取代的芳基：烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、胍基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、疊氮基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、氰酸酯、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷硫基、經取代之環烷硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯硫基、經取代之環烯

硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、羥基胺基、烷氧基胺基、肼基、經取代之肼基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳硫基、經取代之雜芳硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環硫基、經取代之雜環硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫代氰酸酯、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該等取代基係如本發明所定義。

「芳基氧基」係表示基團-O-芳基，其中芳基係如本發明定義，包括例如苯氧基及萘氧基。

「經取代之芳基氧基」係表示基團-O-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基係如本發明定義。

「芳硫基」係表示基團-S-芳基，其中芳基係如本發明定義。

「經取代之芳硫基」係表示基團-S-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基係如本發明定義。

「烯基」係表示具有2至6個碳原子且較佳2至4個碳原子並具有至少1個且較佳1至2個烯基不飽和部位之烯基。該等基團之實例有例如乙烯基、烯丙基及丁-3-烯-1-基。

「經取代之烯基」係表示具有1至3個且較佳1至2個選自由以下基團組成之群的取代基的烯基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧

基、胺基磺醯基胺基、脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷硫基、經取代之環烷硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯硫基、經取代之環烯硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳硫基、經取代之雜芳硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環硫基、經取代之雜環硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該等取代基係如本發明所定義且其限制條件為任一羥基取代皆不連接於乙烯基(不飽和)碳原子。

「炔基」係表示具有2至6個碳原子且較佳2至3個碳原子並具有至少1個且較佳1至2個炔基不飽和部位的炔基。

「經取代之炔基」係表示具有1至3個且較佳1至2個選自由以下基團組成之群的取代基之炔基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷

基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷硫基、經取代之環烷硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯硫基、經取代之環烯硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳硫基、經取代之雜芳硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環硫基、經取代之雜環硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該等取代基係如本發明所定義且其限制條件為任一羥基取代皆不連接於乙炔碳原子。

「疊氮基」係表示基團$-N_3$。

「肼基」係表示基團$-NHNH_2$。

「經取代之肼基」係表示基團-NRNR'R"，其中R、R'及R"係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環、經取代之雜環、$-SO_2$-烷基、$-SO_2$-經取代之烷基、$-SO_2$-烯基、$-SO_2$-經取代之烯基、$-SO_2$-環烷基、$-SO_2$-經取代之環烷基、$-SO_2$-環烯基、$-SO_2$-經取代之環烯基、$-SO_2$-芳基、$-SO_2$-經取代之芳基、$-SO_2$-雜芳基、$-SO_2$-經取代之雜芳基、$-SO_2$-雜環及$-SO_2$-經取代之雜環且其中R'及R''視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，

其限制條件為R'及R''兩者皆不為氫且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基係如本發明定義。

「氰酸酯」係表示基團OCN^-。

「硫代氰酸酯」係表示基團CN^-。

「羰基」係表示二價基團-C(O)-，其係等同於-C(=O)-。

「羧基」或「羧基」係表示-COOH或其鹽。

「羧基酯」或「羧基酯」係表示基團-C(O)O-烷基、-C(O)O-經取代之烷基、-C(O)O-烯基、-C(O)O-經取代之烯基、-C(O)O-炔基、-C(O)O-經取代之炔基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-經取代之芳基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-經取代之環烷基、-C(O)O-環烯基、-C(O)O-經取代之環烯基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)O-經取代之雜芳基、-C(O)O-雜環及-C(O)O-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基係如本發明定義。

「(羧基酯)胺基」係表示基團-NR-C(O)O-烷基、經取代之-NR-C(O)O-烷基、-NR-C(O)O-烯基、-NR-C(O)O-經取代之烯基、-NR-C(O)O-炔基、-NR-C(O)O-經取代之炔基、-NR-C(O)O-芳基、-NR-C(O)O-經取代之芳基、-NR-

C(O)O-環烷基、-NR-C(O)O-經取代之環烷基、-NR-C(O)O-環烯基、-NR-C(O)O-經取代之環烯基、-NR-C(O)O-雜芳基、-NR-C(O)O-經取代之雜芳基、-NR-C(O)O-雜環及-NR-C(O)O-經取代之雜環，其中R為烷基或氫且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基係如本發明定義。

「(羧基酯)氧基」係表示基團-O-C(O)O-烷基、經取代之-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-烯基、-O-C(O)O-經取代之烯基、-O-C(O)O-炔基、-O-C(O)O-經取代之炔基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-經取代之芳基、-O-C(O)O-環烷基、-O-C(O)O-經取代之環烷基、-O-C(O)O-環烯基、-O-C(O)O-經取代之環烯基、-O-C(O)O-雜芳基、-O-C(O)O-經取代之雜芳基、-O-C(O)O-雜環及-O-C(O)O-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基係如本發明定義。

「氰基」及「甲腈」係表示基團-CN。

「環烷基」係表示具有單一或多個環狀環(包括稠合、橋連及螺環系統)而具3至10個碳原子之環狀烷基。適當之環烷基的實例係包括例如金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基及環辛基。

「環烯基」係表示具有單一或多個環狀環且具有至少一個>C=C<環不飽和(較佳係1至2個>C=C<環不飽和部位)而具有3至10個碳原子的非芳族環狀烷基。

「經取代之環烷基」及「經取代之環烯基」係表示具有1至5個或較佳1至3個選自由以下基團組成之群的取代基之環烷基或環烯基：側氧基、硫酮、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、疊氮基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、氰酸酯、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷硫基、經取代之環烷硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯硫基、經取代之環烯硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、羥基胺基、烷氧基胺基、肼基、經取代之肼基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳硫基、經取代之雜芳硫基、雜環、經取代之雜環、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環硫基、經取代之雜環硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫代氰酸酯、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該等取代基係如本發明所定

義。

「環烷基氧基」係表示-O-環烷基。

「經取代之環烷基氧基」係表示-O-(經取代之環烷基)。

「環烷硫基」係表示-S-環烷基。

「經取代之環烷硫基」係表示-S-(經取代之環烷基)。

「環烯基氧基」係表示-O-環烯基。

「經取代之環烯基氧基」係表示-O-(經取代之環烯基)。

「環烯硫基」係表示-S-環烯基。

「經取代之環烯硫基」係表示-S-(經取代之環烯基)。

「胍基」係表示基團-$NHC(=NH)NH_2$。

「經取代之胍基」係表示-$NR^{13}C(=NR^{13})N(R^{13})_2$，其中每一$R^{13}$各獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且連接於共同胍基氮原子之R^{13}基團係視情況連同其所鍵結之氮組合形成雜環或經取代之雜環基團，其限制條件為至少一個R^{13}不為氫且其中該等取代基係如本發明定義。

「鹵基」或「鹵素」係表示氟、氯、溴及碘。

「羥基」或「羥基」係表示基團-OH。

「雜芳基」係表示環內有1至10個碳原子及1至4個選自由氧、氮及硫組成之群的雜原子之芳族基團。該等雜芳基可具有單環(*例如*，吡啶基或呋喃基)或多稠合環(*例如*，吲哚嗪基或苯并噻吩基)，其中該等稠合環可為或不為芳族且/或含有雜原子，其限制條件為連接點係經由芳族雜芳

基之原子。於一具體實施例中，雜芳基之氮及/或硫環原子係視情況經氧化，以提供N-氧化物(N→O)、亞磺醯基或磺醯基部分。較佳雜芳基係包括吡啶基、吡咯基、吲哚基、噻吩基及呋喃基。

「經取代之雜芳基」係表示經1至5個，較佳1至3個選自由針對經取代之芳基所定義的取代基之相同群所組成之群的取代基所取代之雜芳基。

「雜芳基氧基」係表示-O-雜芳基。

「經取代之雜芳基氧基」係表示基團-O-(經取代之雜芳基)。

「雜芳硫基」係表示基團-S-雜芳基。

「經取代之雜芳硫基」係表示基團-S-(經取代之雜芳基)。

「雜環」或「雜環性」或「雜環烷基」或「雜環基」係表示具有單環或多稠合環(包括稠合橋連及螺環系統)而環內有1至10個碳原子及1至4個選自由氮、硫或氧所組成之群的雜原子之飽和或不飽和基團，其中，在稠合環系統中，一或多個該等環可為環烷基、芳基或雜芳基，其限制條件為連接點係經由非芳族環。於一具體實施例中，雜環基團之氮及/或硫原子係視情況氧化以提供N-氧化物、亞磺醯基、磺醯基部分。

「經取代之雜環」或「經取代之雜環烷基」或「經取代之雜環基」係表示經1至5個，較佳1至3個選自由針對經取代之環烷基所定義的相同取代基所取代之雜環基。

「雜環基氧基」係表示基團-O-雜環基。

「經取代之雜環基氧基」係表示基團-O-(經取代之雜環基)。

「雜環硫基」係表示基團-S-雜環基。

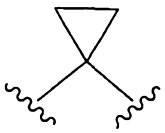
「經取代之雜環硫基」係表示基團-S-(經取代之雜環基)。

雜環及雜芳基之實例係包括但不限於氮呾、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、吲哚嗪、異吲哚、吲哚、二氫吲哚、吲唑、嘌呤、喹嗪、異喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹噁啉、喹唑啉、啐啉、喋啶、卟唑、卟啉、菲啶、吖啶、啡啉、異噻唑、吩嗪、異噁唑、吩噁嗪、吩噻嗪、咪唑啶、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、酞醯亞胺、1,2,3,4-四氫異喹啉、4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑啶、噻吩、苯并[b]噻吩、嗎啉基、硫代嗎啉基(亦稱為噻嗎啉基)、1,1-二側氧基硫代嗎啉基、哌啶基、吡咯啶及四氫呋喃基。

「硝基」係表示基團-NO_2。

「側氧基」係表示原子(=O)。

「螺環烷基」係表示具有螺接(由環中唯一共同環員之單一原子形成的接合)之環烷基環而具3至10個碳原子的二價環狀，如以下結構例示：



。

「螺環基」係表示表示具有螺接之環烷基或雜環基環的

二價環狀基團，該螺接係如螺環烷基所描述。

「磺醯基」係表示二價基團-$S(O)_2$-。

「經取代之磺醯基」係表示基團-SO_2-烷基、-SO_2-經取代之烷基、-SO_2-烯基、-SO_2-經取代之烯基、-SO_2-環烷基、-SO_2-經取代之環烷基、-SO_2-環烯基、-SO_2-經取代之環烯基、-SO_2-芳基、-SO_2-經取代之芳基、-SO_2-雜芳基、-SO_2-經取代之雜芳基、-SO_2-雜環、-SO_2-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。經取代之磺醯基係包括諸如甲基-SO_2-、苯基-SO_2-及4-甲基苯基-SO_2-之基團。

「磺醯基氧基」係表示基團-OSO_2-烷基、-OSO_2-經取代之烷基、-OSO_2-烯基、-OSO_2-經取代之烯基、-OSO_2-環烷基、-OSO_2-經取代之環烷基、-OSO_2-環烯基、-OSO_2-經取代之環烯基、-OSO_2-芳基、-OSO_2-經取代之芳基、-OSO_2-雜芳基、-OSO_2-經取代之雜芳基、-OSO_2-雜環、-OSO_2-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「硫代醯基」係表示基團H-C(S)-、烷基-C(S)-、經取代

之烷基-C(S)-、烯基-C(S)-、經取代之烯基-C(S)-、炔基-C(S)-、經取代之炔基-C(S)-、環烷基-C(S)-、經取代之環烷基-C(S)-、環烯基-C(S)-、經取代之環烯基-C(S)-、芳基-C(S)-、經取代之芳基-C(S)-、雜芳基-C(S)-、經取代之雜芳基-C(S)-、雜環-C(S)-及經取代之雜環-C(S)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環及經取代之雜環係如本發明定義。

「硫醇」係表示基團-SH。

「硫代羰基」係表示二價基團-C(S)-，其係等同於-C(=S)-。

「硫酮」係表示原子(=S)。

「烷硫基」係表示基團-S-烷基，其中烷基係如本發明定義。

「經取代之烷硫基」係表示基團-S-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基係如本發明定義。

「立體異構物」或「立體異構物」係表示一或多個立體中心之對掌性相異的化合物。立體異構物包括鏡像異構物及非鏡像異構物。

「互變異構物」係表示化合物質子位置不同的交替形式，諸如烯醇-酮基及亞胺-烯胺互變異構物或含有同時連接於環-NH-部分及環=N-部分之環原子的雜芳基之互變異構物形式，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

「患者」係表示哺乳動物且包括人類及非人類哺乳動物。

「醫藥上可接受之鹽」係表示化合物之醫藥上可接受之鹽，該等鹽類係自各種技術界熟知之有機及無機相對離子衍生，包括(僅供例示)鈉、鉀、鈣、鎂、銨及四烷基銨；且當分子含有鹼性官能性時，為有機或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽及草酸鹽。

「前藥」係表示本發明化合物在投予個體時可直接或間接提供本發明化合物或其活性代謝物或殘留物的任一本發明化合物衍生物。特別理想之衍生物及前藥為當該等化合物投予個體時增加本發明化合物之生物可利用性者(例如，使經口投藥之化合物更易吸收至血液內)或相對於母體物質增進母體化合物輸送至生物部位(例如腦或淋巴系統)。前藥包括本發明化合物之酯形式。酯前藥之實例係包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及乙基琥珀酸酯衍生物。前藥之整體概述係提供於T. Higuchi及V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems，A.C.S. Symposium Series之第14冊及Edward B. Roche編之Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中，兩文獻皆以引用方式併入本文。

患者疾病之「治療」或「進行治療」係表示1)防止易感染或尚未顯示疾病症狀之患者發病；2)抑制疾病或遏止其

發展；或3)舒緩或使疾病復原。

除非另有陳述，否則本發明未明確定義之取代基的命名係命名官能性之末端部分，接著為朝向連接點的相關官能性。例如，取代基「芳基烷基氧基羰基」係表示基團(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。

應瞭解在所有前述經取代基團中，藉由定義本身具有其他取代基之取代基所得的聚合物(例如，具有經取代之芳基作為取代基之經取代之芳基，本身被經取代之芳基所取代，而該經取代之芳基進一步由經取代之芳基所取代等)不包括於本發明。該等情況下，該等取代基之最大數目係三個。例如，經取代之芳基被兩個其他經取代之芳基連續取代係限制於-經取代之芳基-(經取代之芳基)-經取代之芳基。

相同地，應瞭解前述定義不包括不容許之取代模式(例如，經5個氟基取代之甲基)。該等不容許之取代模式係熟習此技術者所熟知。

適應症

其他態樣中，較佳具體實施例提供製造PI3K抑制劑化合物之方法。除了本發明所定義之化合物外，該具體實施例範圍亦包括中間物及其對應之合成方法。

另一具體實施例提供一種抑制Akt磷酸化之方法，其包含將本發明所定義之化合物投藥於有此需要之人類。另一具體實施例提供一種治療對Akt磷酸化之抑制有反應的癌症之方法，其包含投予本發明所定義之化合物。另一具體

實施例提供一種抑制Akt磷酸化之方法，其包含使細胞與本發明所定義之化合物接觸。

另一具體實施例提供一種抑制受質磷酸化之方法，該受質係選自磷脂醯基肌醇(PI)、磷脂醯基肌醇磷酸酯(PIP)，或磷脂醯基肌醇二磷酸酯(PIP_2)，該方法係包含使該受質及其激酶暴露於本發明所定義之化合物。

另一具體實施例提供一種抑制Akt磷酸化之方法，其包含將本發明所定義之化合物經口投藥於有此需要之人類。更特別具體實施例中，該人類係患有癌症。更特別具體實施例中，該癌症係對於抑制Akt磷酸化之化合物的治療有反應。另一具體實施例中，該化合物具有經口投予之生物可利用性。

另一具體實施例提供一種治療癌症之方法，其包含經口投予本發明所定義之化合物，其中該化合物可抑制pAkt之活性。

使用具體實施例之PI3K抑制劑化合物抑制PI3K的方法之某些具體實施例中，化合物對PI3K之IC_{50}值低於或等於約1 mM。其他該等具體實施例中，IC_{50}值低於或等於約100 μM，低於或等於約25 μM，低於或等於約10 μM，低於或等於約1 μM，低於或等於約0.1 μM，低於或等於約0.050 μM，或係低於或等於約0.010 μM。

某些具體實施例提供使用具體實施例之化合物抑制Akt磷酸化的方法，該化合物對pAKT之抑制作用之EC_{50}值低於約10 μM。另一更特定具體實施例中，化合物對pAKT之

抑制作用的EC_{50}值低於約1 μM。更特別具體實施例中，化合物對pAKT之抑制作用的EC_{50}值低於約0.5 μM。再更特定具體實施例中，化合物對pAKT之抑制作用之EC_{50}值低於約0.1 μM。

特定具體實施例中，化合物可抑制Akt之磷酸化。特定具體實施例中，化合物可抑制人類或動物個體(即，活體內)之Akt磷酸化。

於一具體實施例中，提供一種於人類或動物個體中降低pAkt活性的方法。方法中，投予有效降低pAkt活性之量的較佳具體實施例化合物。

使用具體實施例之PI3K抑制劑化合物抑制PI3K的方法之某些具體實施例中，化合物之IC_{50}值係介於約1 nM至約10 nM之間。其他該等具體實施例中，IC_{50}值係介於約10 nM至約50 nM之間，介於約50 nM至約100 nM之間，介於約100 nM至約1 μM之間，介於約1 μM至約25 μM，或係介於約25 μM至約100 μM之間。

另一具體實施例提供治療PI3K-中介病症之方法。於一方法中，將有效量之PI3K抑制劑化合物投藥於有需要調整(或調節)PI3K活性之患者(例如，人類或動物個體)。

較佳具體實施例之化合物可使用於供需要抑制PI3K的人類或獸醫使用的醫藥組合物，例如治療細胞增殖性疾病，諸如由PI3K中介之腫瘤及/或癌細胞生長。尤其，化合物可使用於治療人類或動物(例如，鼠類)癌症，包括例如肺及枝氣管；前列腺；乳房；胰臟；結腸及直腸；甲狀腺；

肝及肝內膽管；肝細胞；胃；神經膠質瘤/神經膠質母細胞瘤；子宮內膜；黑色素細胞瘤；腎盂；膀胱；子宮體；子宮頸；卵巢；多發性骨髓瘤；食道；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；淋巴性白血病；髓性白血病；腦；口腔及咽喉；喉；小腸；非何杰金氏淋巴瘤；黑色素細胞瘤；及絨毛性結腸腺瘤。

本發明藥劑，尤其是對PI激酶γ抑制具有選擇性之藥劑，特別可用於治療發炎性或阻塞性氣管疾病，以例如減少組織受損、氣管發炎、枝氣管過敏、重構或疾病進展。可應用本發明之發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何類型或起源之氣喘，同時包括內源性(非過敏性)氣喘及外源性(過敏性)氣喘、輕度氣喘、中度氣喘、重度氣喘、枝氣管性氣喘、運動誘發之氣喘、職業性氣喘及細菌感染後誘發之氣喘。亦瞭解氣喘之治療係涵蓋治療例如具有哮吼症狀且診斷或可診斷為「哮吼嬰兒」(主要醫療關懷之公認患者種類且現在經常鑑定為初期或早期氣喘)之小於4或5歲之個體。(為簡便起見，此種特別之氣喘病況係稱為「哮吼嬰兒症候群」)。

氣喘治療之預防功效係由例如急性氣喘或枝氣管收縮發作之症狀發作頻率或嚴重性降低、改善肺功能或改善氣管過敏性而得到證實。由對於其他症狀治療之需求降低亦可進一步得到證實，該症狀治療即在症狀發作時用以或要限制或中斷該發作的治療，例如消炎(例如類固醇)或枝氣管舒張。氣喘之預防功效在易患「晨間肺功能下降」之個體

身上可尤其明顯。「晨間肺功能下降」被認為是氣喘症候群，常見於實質百分比之氣喘且具有氣喘發作之特徵，例如在早上4點至6點之間的數小時間，即在一般實質上遠離任何預先投藥之症狀性氣喘治療的時間。

可應用本發明之其他發炎性或阻塞性氣管疾病及病況係包括急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸困難症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺部、氣管或肺疾病(COPD, COAD或COLD)，包括慢性枝氣管炎或與其相關之呼吸困難、肺氣腫以及其他藥物治療(尤其是吸入藥物治療)後氣管過敏惡化。本發明亦可應用於治療任何類型或起源之枝氣管炎，包括例如急性、花生吸入性、卡他性(catarrhal)、格魯布性(croupus)、慢性或結核性枝氣管炎。可應用本發明之其他發炎性或阻塞性氣管疾病係包括任何類型或起源之肺塵症(肺部之發炎(一般為職業性)疾病，經常伴隨有慢性或急性氣管阻塞且係因重複吸入粉塵所引起)，包括例如鋁塵肺、炭塵肺、石棉肺、石末肺、睫毛脫落、鐵質沉著、矽肺症、煙草塵肺及棉屑塵肺。

就其消炎活性而言，尤其是有關嗜酸性白血球活化之抑制，本發明藥劑亦可用於治療嗜酸性白血球相關病症，例如嗜酸性白血球增多症，尤其是氣管之嗜酸性白血球相關病症(例如包括肺組織之病態嗜酸性白血球浸潤)，包括嗜酸性白血球過多，因其影響氣管及/或肺，及例如在Löffler氏症候群之後或伴隨之嗜酸性白血球-相關病症、嗜酸性白血球性肺炎、寄生蟲(尤其是後生動物)侵擾(包括

熱帶性嗜酸性白血球增多症)、枝氣管肺曲黴症、結節性多動脈炎(包括Churg-Strauss症候群)、嗜酸性肉芽腫及由藥物反應所致影響氣管之嗜酸性白血球-相關病症。

本發明藥劑亦可用於治療皮膚發炎或過敏病況，例如牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮症、白斑病、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、紅斑性狼瘡、天疱瘡、後天大疱性表皮鬆懈症及其他皮膚發炎或過敏病況。

本發明藥劑亦可用於治療其他疾病或病況，尤其是具有發炎成份之疾病或病況，例如治療眼睛疾病及病況，諸如結膜炎、乾燥性角結膜炎及春季結膜炎，影響鼻子之疾病，包括過敏性鼻炎及涉及自體免疫反應且具有自體免疫成份或病因之發炎疾病，包括自體免疫血液病症(例如溶血性貧血、再生障礙性貧血、單純紅細胞貧血及原發性血小板減少)、全身性紅斑性狼瘡、多軟骨炎、硬皮症、Wegener氏肉芽腫、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、Steven-Johnson氏症候群、特發性脂肪瀉、自體免疫性發炎性腸疾(例如潰瘍性結腸炎及克隆氏症)、內分泌性眼疾、Grave氏症、類肉瘤、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化、原發性膽汁性肝硬化、葡萄膜炎(前部及後部)、乾燥性角結膜炎 及春季角結膜炎、肺間質纖維化、牛皮癬性關節炎及血管球性腎炎(具有及不具有腎病症候群，例如包括原發性腎病症候群或微小變化型腎病變(minal change nephropathy))、血栓形成、高血壓、心臟局

部缺血及胰腺炎。

另一具體實施例提供一種抑制白血球之方法，尤其是嗜中性白血球及B和T型淋巴球。可治療之例示醫學病況係包括具有不需要之嗜中性白血球功能的病況，此病況選自由以下組成之群：受激超氧化物釋出、受激胞吐作用及趨化性遷移，較佳係不抑制吞噬細胞活性或嗜中性白血球殺死細菌。

另一具體實施例提供一種破壞破骨細胞功能且舒緩骨骼重吸收病症(諸如骨質疏鬆症)的方法。

另一具體實施例提供以具體實施例之藥劑治療以下疾病或病況：諸如但不限於敗血性休克、移植後之同種移植排斥、骨骼病症諸如但不限於類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎性骨關節炎、肥胖、再狹窄、糖尿病例如第I型糖尿病(兒童糖尿病)及第II型糖尿病、腹瀉疾病。

其他具體實施例中，PI3K-中介病況或病症係選自由以下組成之群：心血管疾病、動脈粥樣硬化、高血壓、深靜脈血栓形成、中風、心肌梗塞、不穩定絞痛、血栓栓塞症、肺栓塞症、血栓溶解性疾病、急性動脈局部缺血、末梢血栓性閉塞及冠狀動脈疾病、再灌流損傷、視網膜病變諸如糖尿病性視網膜病變或高壓氧誘發之視網膜病變及具有高眼壓或分泌房水特徵的病況(諸如青光眼)。

如前文所述，因為PI3K係作為整合併行信息傳遞路徑之第二信使結點，故證據顯示組合PI3K抑制劑與其他路徑之抑制劑可用於治療人類癌症及增殖性疾病。

人類乳癌有約20-30%過度表現Her-2/neu-ErbB2，此為藥物曲妥珠單抗(trastuzumab)之標靶。雖已證明曲妥珠單抗(trastuzumab)對某些表現Her-2/neu-ErbB2具有持久之反應，但此等患者中僅有一部分有反應。近來研究顯示此受受反應率可藉由組合曲妥珠單抗(trastuzumab)與PI3K或PI3K/AKT路徑之抑制劑而得到實質改善(Chan等人，*Breast Can. Res. Treat.* 91:187 (2005)，Woods Ignatoski等人，Brit. *J. Cancer* 82:666 (2000)，Nagata等人，*Cancer Cell* 6:117 (2004))。

各種人類惡性腫瘤表現活化突變或增高之Her1/EGFR水平，已發展數種抗體及小細胞抑制劑對抗此種受體酪胺酸激酶，包括特羅凱(tarceva)、吉非替尼(gefitinib)及爾必得舒(erbitux)。然而，雖然於特定人類腫瘤(例如NSCLC)中證實EGFR抑制劑之抗腫瘤活性，但仍無法使所有患有EGFR表現腫瘤患者的整體患者存活率增加。此點可由各種惡性腫瘤中Her1/EGFR之許多下游標靶極高頻率地突變或失調(包括PI3K/Akt路徑)的事實來加以合理化。例如吉非替尼(gefitinib)於體外檢測中抑制腺癌細胞系之生長。但是，可選擇此等細胞系中對抗吉非替尼(gefitinib)之次選殖物，證明增加PI3/Akt路徑之活化。此路徑之調降或抑制使得抵抗性次選殖物對吉非替尼(gefitinib)敏感(Kokubo等人，Brit. J. Cancer 92:1711 (2005))。此外，含有PTEN突變且過度表現EGFR之細胞系的乳癌體外模型中，PI3K/Akt路徑及EGFR兩者之抑制產生協同效果(She等人，

Cancer Cell 8:287-297(2005))。此等結果顯示吉非替尼(gefitinib)及PI3K/Akt路徑抑制劑之組合為癌症中吸引注意之治療策略。

AEE778 (Her-2/neu/ErbB2、VEGFR及EGFR之抑制劑)及RAD001 (mTOR-Akt下游標靶-之抑制劑)之組合產生大於任一藥劑單獨使用於神經膠質母細胞瘤異種移植模型中的的組合功效(Goudar等人，*Mol. Cancer. Ther.* 4:101-112 (2005))。

抗雌激素，諸如塔莫西芬(tamoxifen)，經由誘發需要細胞週期抑制劑p27Kip之作用的細胞週期中止來抑制乳癌生長。近來，已證實Ras-Raf-MAP激酶路徑之活化改變p27Kip之磷酸化狀態，使得其中止細胞週期之抑制活性減弱，而造成抗雌激素抵抗作用(Donovan, et al, *J. Biol. Chem.* 276:40888, (2001))。如Donovan等人所記載，經由MEK抑制劑處理抑制MAPK訊息傳遞逆轉激素抗拒性乳癌細胞系中p27之異常磷酸化狀態，如此恢復激素敏感性。相同地，藉Akt將p27Kip磷酸化亦去除其中止細胞週期的角色(Viglietto等人，*Nat Med.* 8:1145 (2002))。是故，於一態樣中，本發明所定義之化合物可用於治療激素依賴性癌症，諸如乳癌及前列腺癌，以逆轉此等癌症使用習用抗癌劑所常見之激素抵抗作用。

血液癌症諸如慢性骨髓性白血病(CML)中，染色體易位造成組成性激活BCR-Abl酪胺酸激酶。患病之患者對於伊馬替尼(imatinib)-小分子酪胺酸激酶抑制劑-有反應，結果

抑制Abl激酶活性。然而，許多具有晚期疾病之患者初期對伊馬替尼(imatinib)有反應，但隨後因為Abl激酶功能域中賦予抵抗作用之突變而復發。已於體外研究中證實BCR-Abl採用Ras-Raf激酶路徑來產生作用。另外，於同一路徑中抑制一種以上之激酶對於賦予抵抗作用之突變提供額外之保護。是故，具體實施例之另一態樣中，本發明所定義之化合物係與至少一種附加藥劑(諸如Gleevec®)組合使用於治療血液癌症，諸如慢性骨髓性白血病(CML)，以逆轉或防止對至少一種附加藥劑之抵抗作用。

因為PI3K/Akt路徑之活化驅動細胞存活，故該路徑之抑制與驅動癌細胞凋亡之治療(包括放射線治療及化療)組合時，會產生改善之反應(Ghobrial等人，CA *Cancer J. Clin* 55:178-194 (2005))。例如，PI3激酶抑制劑與碳鉑之組合在卵巢癌異種移植模型之體外增殖及凋亡檢測中及體內腫瘤效應中皆證實協同效果(Westfall and Skinner, *Mol. Cancer Ther.* 4:1764-1771 (2005))。

除了癌症及增殖性疾病之外，有愈來愈多之證據顯示第1A及1B類PI3激酶之抑制劑可治療性地使用於其他疾病領域。PIK3CB基因之PI3K同工異型體產物p110β之抑制顯然涉及剪切誘發血小板激活(Jackson等人，*Nature Medicine* 11:507-514 (2005))。因此，抑制p110β之PI3K抑制劑可作為單一藥劑或與抗血栓治療組合使用。PIK3CD基因之產物同工異型體p110β在B細胞功能及分化(Clayton等人，*J. Exp. Med.* 196:753-763 (2002))、T-細胞依賴性及獨立性抗

原反應(Jou等人，*Mol. Cell. Biol.* 22:8580-8590 (2002))及肥大細胞分化(Ali等人，*Nature* 431:1007-1011 (2004))中具重要性。因此，預期p110β-抑制劑可用於治療B-細胞驅動之自體免疫疾病及氣喘。最後，PIK3CD基因之同工異型體產物p110β的抑制降低T細胞(但非B細胞)反應(Reif等人，*J. Immunol.* 173:2236-2240 (2004))且在自體免疫疾病動物模型中證實其抑制之功效(Camps等人，*Nature Medicine* 11:936-943 (2005)，Barber等人，*Nature Medicine* 11:933-935 (2005))。

較佳具體實施例提供醫藥組合物，其包含至少一種本發明所定義之化合物連同適於投藥於人類或動物個體的醫藥上可接受之載劑，該化合物係單獨或連同其他抗癌劑。

另一具體實施例提供治療患有細胞增殖性疾病(諸如癌症)之人類或動物個體的方法。較佳具體實施例提供治療需要該治療之人類或動物個體的方法，其包含於該個體投予治療有效量之本發明所定義之化合物，該化合物係單獨或與其他抗癌劑組合。

尤其，組合或一起調配為組合治療或個別投藥。較佳具體實施例使用之抗癌劑係包括但不限於下列中之一或多種：

A. 激酶抑制劑

用為與較佳具體實施例組合物組合之抗癌劑的激酶抑制劑係包括表皮生長因子受體(EGFR)激酶之抑制劑，諸如小分子喹唑啉，例如吉非替尼(gefitinib)(US 5457105、US

5616582及US 5770599)、ZD-6474 (WO 01/32651)、得舒緩(erlotinib) Tarceva®、US 5,747,498及WO 96/30347)及拉帕替尼(lapatinib)(US 6,727,256及WO 02/02552)；血管內皮生長因子受體(VEGFR)激酶抑制劑，包括SU-11248 (WO 01/60814)、SU 5416 (US 5,883,113及WO 99/61422)、SU 6668 (US 5,883,113及WO 99/61422)、CHIR-258 (US 6,605,617及US 6,774,237)、瓦他拉尼(vatalanib)或PTK-787 (US 6,258,812)、VEGF-Trap (WO 02/57423)、B43-Genistein (WO-09606116)、芬維A胺(fenretinide)(視黃酸對-羥基苯基胺)(US 4,323,581)、IM-862 (WO 02/62826)、貝伐珠單抗(bevacizumab)或Avastin® (WO 94/10202)、KRN-951、3-[5-(甲基磺醯基哌瑞啶甲基)-吲哚基]-喹諾酮、AG-13736及AG-13925、吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪、ZK-304709、Veglin®、VMDA-3601、EG-004、CEP-701 (US 5,621,100)、Cand5 (WO 04/09769)；Erb2酪胺酸激酶抑制劑，諸如帕妥珠單抗(pertuzumab)(WO 01/00245)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及利妥昔單抗(rituximab)；Akt蛋白質激酶抑制劑，諸如RX-0201；蛋白質激酶C (PKC)抑制劑，諸如LY-317615 (WO 95/17182)及哌立弗辛(perifosine) (US 2003171303)；Raf/Map/MEK/Ras激酶抑制劑，包括索拉非尼(sorafenib)(BAY 43-9006)、ARQ-350RP、LErafAON、BMS-354825 AMG-548及其他WO 03/82272所揭示者；纖維母細胞生長因子受體(FGFR)激酶抑制劑；細胞依賴性激酶(CDK)抑制劑，包括CYC-202或若卡維汀

(roscovitine)(WO 97/20842及WO 99/02162)；血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)激酶抑制劑，諸如CHIR-258、3G3 mAb、AG-13736、SU-11248及SU6668；及Bcr-Abl激酶抑制劑及融合蛋白質諸如STI-571或Gleevec® (伊馬替尼(imatinib))。

B. 抗雌激素

與較佳具體實施例組合物組合使用於抗癌治療之雌激素定靶劑係包括選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括塔莫西芬(tamoxifen)、妥瑞米芬(toremifene)、瑞洛西芬(raloxifene)；芳香酶抑制劑，包括Arimidex®或阿那曲唑(anastrozole)；雌激素受體調降劑(ERDs)，包括Faslodex®或氟維司群(fulvestrant)。

C. 抗雄激素

與較佳具體實施例組合物組合使用於抗癌治療之雄激素-定靶劑係包括氟他胺(flutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、非那雄胺(finasteride)、胺基革特沙胺(aminoglutethamide)、酮基康唑(ketoconazole)及類固醇。

D. 其他抑制劑

用為與較佳具體實施例組合物組合之抗癌劑的其他抑制劑係包括蛋白質法尼基轉移酶抑制劑，包括堤比法尼(tipifarnib)或R-115777 (US 2003134846及WO 97/21701)、BMS-214662、AZD-3409及FTI-277；拓撲異構酶抑制劑，包括美巴龍(merbarone)及氟替康(diflomotecan)(BN-80915)；有絲分裂驅動蛋白紡錘體蛋白質(KSP)抑制劑，

包括SB-743921及MKI-833；蛋白酶體調節劑，諸如硼替佐米(bortezomib)或Velcade® (US 5,780,454)、XL-784；及環氧合酶2 (COX-2)抑制劑，包括非類固醇消炎藥物I (NSAID)。

E. 癌症化療藥物

用為與較佳具體實施例組合物組合之抗癌劑的特定癌症化療劑係包括阿那曲唑(anastrozole)(Arimidex®)、比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex®)、硫酸博來黴素(Blenoxane®)、白消胺(busulfan)(Myleran®)、白消胺(busulfan)注射劑(Busulfex®)、卡西塔賓(capecitabine)(Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-脫氧-5-氟胞嘧啶核苷、碳鉑 (Paraplatin®)、卡氮芥(carmustine)(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(chlorambucil) (Leukeran®)、順鉑 (Platinol®)、克拉曲賓(cladribine) (Leustatin®)、環磷醯胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷(Cytosar-U®)、阿糖胞苷(cytarabine)脂質體注射劑(DepoCyt®)、達卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC-Dome®)、更生黴素(放射菌素D，Cosmegan)、柔紅黴素鹽酸鹽(Cerubidine®)、柔紅黴素檸檬酸鹽脂質體注射劑(Daunoxome®)、地塞類松(dexamethasone)、多西紫杉醇(docetaxel)(Taxotere®、US 2004073044)、阿黴素鹽酸鹽(Adriamycin®, Rubex®)、伊托泊苷(etoposide)(Vepesid®)、氟達拉賓(fludarabine)磷酸鹽(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®, Efudex®)、氟他胺(flutamide)(Eulexin®)、特扎西堤賓(tezacitibine)、吉西塔賓(Gemcitabine)(二氟脫氧胞

苷)、羥基脲(Hydrea®)、伊達比辛(Idarubicin)(Idamycin®)、異環磷醯胺(IFEX®)、伊利特康(irinotecan)(Camptosar®)、L-天冬胺酸酶(ELSPAR®)、亞葉酸鈣、美法侖(melphalan)(Alkeran®)、6-巯基嘌呤 (Purinethol®)、胺基甲基葉酸(methotrexate)(Folex®)、米托珊托酮(mitoxantrone)(Novantrone®)、麥羅塔(mylotarg)、帕克里塔色(paclitaxel)(Taxol®)、弗因尼司(phoenix)(Yttrium90/MX-DTPA)、戊糖蝊(pentostatin)、具有卡氯芥(carmustine)植入物(Gliadel®)之聚苯丙生20(polifeprosan 20)、塔莫西芬(tamoxifen)檸檬酸鹽(Nolvadex®)、鬼臼噻吩苷(teniposide)(Vumon®)、6-硫代鳥嘌呤、噻替鉀(thiotepa)、堤拉扎明(tirapazamine)(Tirazone®)、注射用拓樸特坎(topotecan)鹽酸鹽(Hycamptin®)、長春花鹼(vinblastine)(Velban®)、長春新鹼(vincristine)(Oncovin®)及長春瑞賓(vinorelbine)(Navelbine®)。

F. 烷基化劑

與較佳具體實施例組合物組合使用於抗癌療劑的烷基化劑係包括VNP-40101 M或克端堤嗪(cloretizine)、澳沙利鉑(oxaliplatin)(US 4,169,846、WO 03/24978及WO 03/04505)、葡膦醯胺(glufosfamide)、馬膦醯胺(mafosfamide)、依托泊苷(etopophos)(US 5,041,424)、潑尼莫司汀(prednimustine)；曲奧舒凡(treosulfan)；白消胺(busulfan)；依若弗凡(irofluven)(醯基弗凡(acylfulvene))；本可麥啶(penclomedine)；吡唑并吖啶(PD-115934)；O6-苄基鳥嘌

吟；地西他賓(decitabine)(5-氮雜-2-脫氧胞嘧啶核苷)；伯司塔辛(brostallicin)；絲裂黴素(mitomycin)C (MitoExtra)；TLK-286 (Telcyta®)；替莫唑胺(temozolomide)；垂貝特辛(trabectedin)(US 5,478,932)；AP-5280 (順鉑之鉑酸鹽調配物)；紫菜黴素；及克瑞扎(clearazide)(美克瑞胺(meclorethamine))。

G. 鉑合劑

與較佳具體實施例組合物組合使用於抗癌療劑的鉑合劑係包括四硫代鉬酸鹽(WO 01/60814)；RP-697；Chimeric T84.66 (cT84.66)；釓膦維塞(gadofosveset)(Vasovist®)；去鐵胺(deferoxamine)；及視情況組合電穿孔(EPT)之博萊黴素(bleomycin)。

H. 生物反應修飾劑

與較佳具體實施例組合物組合使用於抗癌療劑的生物反應修飾劑諸如免疫調節劑係包括星孢菌素(staurosprine)及其巨環類似物，包括UCN-01、CEP-701及米哚妥林(midostaurin)(參見WO 02/30941、WO 97/07081、WO 89/07105、US 5,621,100、WO 93/07153、WO 01/04125、WO 02/30941、WO 93/08809、WO 94/06799、WO 00/27422、WO 96/13506及WO 88/07045)；角鯊胺(WO 01/79255)；DA-9601 (WO 98/04541及US 6,025,387)；阿來組單抗(alemtuzumab)；干擾素(例如IFN-a、IFN-b等)；間白素，尤其是IL-2或阿地間白素(aldesleukin)及IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、

IL-12及其具有大於70%天然人類序列之胺基序列的活性生物變體；六甲蜜胺(altretamine)(Hexalen®)；SU 101或來氟米特(leflunomide)(WO 04/06834及US 6,331,555)；咪唑并喹啉，諸如雷西莫特(resiquimod)及依米莫特(imiquimod)(US 4,689,338、5,389,640、5,268,376、4,929,624、5,266,575、5,352,784、5,494,916、5,482,936、5,346,905、5,395,937、5,238,944及5,525,612)；及SMIPs，包括吲哚、蒽醌、縮胺基硫脲及色胺酮(WO 04/87153、WO 04/64759及WO 04/60308)。

I. 癌症疫苗：

與較佳具體實施例組合物組合使用之抗癌疫苗係包括Avicine® (*Tetrahedron Lett.* 26:2269-70 (1974))；歐瑞單抗(oregovomab)(OvaRex®)；Theratope® (STn-KLH)；黑色素細胞瘤疫苗；GI-4000系列(GI-4014、GI-4015及GI-4016)，其係有關Ras蛋白質中之五個突變；GlioVax-1；MelaVax；Advexin®或INGN-201 (WO 95/12660)；Sig/E7/LAMP-1，編號HPV-16 E7；MAGE-3疫苗或M3TK (WO 94/05304)；HER-2VAX；ACTIVE，其刺激針對腫瘤之T-細胞；GM-CSF癌症疫苗；及產單核細胞李斯特菌(Listeria)為主之疫苗。

J. 反義治療：

與較佳具體實施例組合物組合使用之抗癌劑亦包括反義組合物，諸如AEG-35156 (GEM-640)；AP-12009及AP-11014 (TGF-β2-專一性反義寡核苷酸)；AVI-4126；AVI-

4557；AVI-4472；歐利美森(oblimersen)(Genasense®)；JFS2；普利卡森(aprinocarsen)(WO 97/29780)；GTI-2040(R2核糖核苷酸還原酶mRNA反義寡核苷酸)(WO 98/05769)；GTI-2501 (WO 98/05769)；脂質體封包之c-Raf反義寡核苷酸脫氧核苷酸(LErafAON)(WO 98/43095)；及Sirna-027(定靶VEGFR-1 mRNA之以RNAi為主之療劑)。

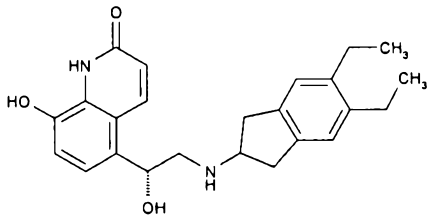
較佳具體實施例之化合物亦可與枝氣管舒張或抗組織胺藥物於醫藥組合物中組合。該種枝氣管舒張藥物係包括抗膽鹼或抗蕈毒鹼劑，尤其是異丙托溴銨(ipratropium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)及塞托溴銨(tiotropium bromide)及β-2-腎上腺素受體促效劑，諸如沙布特莫(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)及尤其是福莫特羅(formoterol)。共同治療抗組織胺藥物係包括鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、反丁烯二酸克馬司汀(clemastine fumarate)、異丙嗪(promethazine)、氯雷他啶(loratadine)、脫羧氯雷他啶(desloratadine)苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸非索非那啶(fexofenadine hydrochloride)。

本發明藥劑抑制發炎病況(例如發炎性氣管疾病)之功效可於氣管發炎或其他發炎病況之動物模型(例如小鼠或大鼠模型)中得到證實，例如Szarka等人，J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57；Renzi等人，Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939；Tsuyuki等人，J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931；及Cernadas等人(1999) Am. J.

Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8所述。

本發明藥劑亦可用為與其他藥物(諸如消炎、枝氣管舒張或抗組織胺藥物)組合使用於(尤其是)治療阻塞或發炎性氣管疾病(諸如前述者)的共同療劑，例如作為該等藥物之治療活性強化劑或作為降低所需劑量或該等藥物之潛在副作用的手段。本發明藥劑可於固定醫藥組合物中與其他藥物混合，或可在其他藥物之前、同時或之後個別地投藥。是故，本發明包括前述本發明藥劑與消炎、枝氣管舒張或抗組織胺藥物之組合，該本發明藥劑及該藥物係處於相同或相異醫藥組合物中。該種消炎藥物係包括類固醇，尤其是糖皮質素，諸如布得索耐(budesonide)、倍氯米松(beclamethasone)、弗堤卡松(fluticasone)、環索奈得(ciclesonide)或莫美塔松(mometasone)、LTB4拮抗劑諸如US5451700所述、LTD4拮抗劑諸如孟魯司特(montelukast)及扎魯司特(zafirlukast)、多巴胺受體促效劑諸如卡麥角林(cabergoline)、溴麥角隱亭(bromocriptine)、羅匹尼羅(ropinirole)及4-羥基-7-[2-[[2-[[3-(2-苯基乙氧基)丙基]-磺醯基]乙基]-胺基]乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮及其醫藥上可接受之鹽(鹽酸鹽為Viozan® - AstraZeneca)及PDE4抑制劑諸如Ariflo® (GlaxoSmith Kline)、Roflumilast (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、Arofylline (Almirall Prodesfarma)及PD189659 (Parke-Davis)。該種枝氣管舒張藥物係包括抗膽鹼或抗蕈毒鹼劑，尤其是異丙托溴銨(ipratropium

bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)及塞托溴銨(tiotropium bromide)，及β-2腎上腺素受體促效劑諸如沙布特莫(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)及尤其是福莫特羅(formoterol)及其醫藥上可接受之鹽，及PCT國際專利公告編號WO 00/75114之式I化合物(游離或鹽或溶劑合物形式)，該文件係以引用方式併入本文，較佳係其實施例之化合物，尤其是下式化合物



及其醫藥上可接受之鹽。共同治療抗組織胺藥物係包括鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride), 乙醯胺基酚、反丁烯二酸克馬司汀(clemastine fumarate)、異丙嗪(promethazine)、洛瑞堤啶(loratidine)、去羧基洛瑞堤啶(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸非索非那啶(fexofenadine hydrochloride)。本發明藥劑及類固醇、β-2促效劑、PDE4抑制劑或LTD4拮抗劑之組合可用於例如治療COPD或尤其是氣喘。本發明藥劑及抗膽鹼或抗蕈毒鹼劑、PDE4抑制劑、多巴胺受體促效劑或LTB4拮抗劑之組合可用於例如治療氣喘或尤其是COPD。

本發明藥劑與消炎藥物之其他可使用組合為與以下之組合：趨化因子受體之拮抗劑例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、

尤其是CCR-5拮抗劑諸如Schering-Plough拮抗劑SC-351125、SCH-55700及SCH-D、Takeda拮抗劑諸如氯化N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-胺鎓(TAK-770)及US 6166037所述之CCR-5拮抗劑(尤其是申請專利範圍第18及19項)、WO 00/66558 (尤其是申請專利範圍第8項)及 WO 00/66559 (尤其是申請專利範圍第9項)。

較佳具體實施例之化合物亦可與可用於治療血栓溶解疾病、心臟疾病、中風等之化合物(例如阿斯匹靈、鏈激酶、組織型纖溶酶原活化劑、尿激酶、抗凝血劑、抗血小板藥物(例如PLAVIX；氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate))、他汀類(例如LIPITOR或阿托伐他汀鈣(Atorvastatin calcium))、ZOCOR (西唯司特汀(Simvastatin))、CRESTOR (羅蘇伐他汀(Rosuvastatin))等)、β阻斷劑(例如阿滇諾洛(Atenolol))、NORVASC (比西酸阿洛氏平(amlodipine besylate))及ACE抑制劑(例如里辛諾普利(lisinopril))組合於醫藥組合物中。

較佳具體實施例之化合物亦可與用於治療高血壓之化合物如抗高血壓劑(諸如ACE抑制劑)、降脂劑諸如他汀類、LIPITOR (阿托伐他汀鈣(Atorvastatin calcium))、鈣通道阻斷劑諸如NORVASC (比西酸阿洛氏平(amlodipine besylate))組合於醫藥組合物中。較佳具體實施例之化合物亦可與纖維酸衍生物、β-阻斷劑、NEPI抑制劑、血管緊縮素-2受體拮抗劑及血小板凝集抑制劑組合使用。

治療發炎性疾病包括類風濕性關節炎時，較佳具體實施例之化合物可與以下藥劑組合：諸如TNF-α抑制劑諸如抗-TNF-α單株抗體(諸如REMICADE，CDP-870)及D2E7(HUMIRA)及TNF受體免疫球蛋白融合分子(諸如ENBREL)、IL-1抑制劑、受體拮抗劑或可溶IL-1Rα(例如KINERET或ICE抑制劑)、非類固醇消炎劑(NSAIDS)、吡羅昔康(piroxicam)、雙氯芬(diclofenac)、奈普生(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛吩(fenoprofen)、酮洛吩(ketoprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吩那酸衍生物(fenamates)、甲芬那酸(mefenamic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、阿札丙宗(apazone)、吡唑酮、苯丁唑酮(phenylbutazone)、阿斯匹靈、COX-2抑制劑(諸如CELEBREX(西列克西(celecoxib))、PREXIGE(羅美昔布(lumiracoxib)))、金屬蛋白酶抑制劑(較佳為MMP-13選擇性抑制劑)、p2x7抑制劑、α2α抑制劑、NEUROTIN、普瑞加巴林(pregabalin)、低劑量胺基甲基葉酸(methotrexate)、來氟米特(leflunomide)、羥基氯醌、d-青黴胺、金諾芬(auranofin)或非經腸或經口之金。

較佳具體實施例之化合物亦可與現存用以治療骨關節炎之療劑組合。適用於組合之藥劑係包括標準非類固醇消炎劑(以下稱為NSAID)，諸如吡羅昔康(piroxicam)、雙氯芬(diclofenac)、丙酸諸如奈普生(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛吩(fenoprofen)、酮洛吩(ketoprofen)及布洛芬(ibuprofen)，吩那酸衍生物(fenamates)，諸如甲

芬那酸(mefenamic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、阿札丙宗(apazone),吡唑酮諸如苯丁唑酮(phenylbutazone)、水楊酸衍生物諸如阿斯匹靈、COX-2抑制劑諸如西列克西(celecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、羅美昔布(lumiracoxib)及依托考昔(etoricoxib)，止痛劑及關節內療劑，諸如類固醇及玻尿酸，諸如膝爾康(hyalgan)及欣維可(synvisc)。

較佳具體實施例之化合物亦可與抗病毒劑諸如Viracept、AZT、無環鳥苷(acyclovir)及法昔洛韋(famciclovir)及防腐化合物諸如Valant組合使用。

較佳具體實施例之化合物亦可與以下CNS藥劑組合使用：諸如抗憂鬱劑(沙托林(sertraline))、抗帕金森藥物(諸如丙炔苯丙胺(deprenyl)、L-多巴、Requip、Mirapex、MAOB抑制劑諸如西列口井(selegine)及雷沙吉蘭(rasagiline)、comP抑制劑諸如Tasmar, A-2抑制劑、多巴胺重吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼促效劑、多巴胺促效劑及神經元氧化氮合成酶抑制劑)及抗阿茲海默氏症藥物諸如多奈哌齊(donepezil)、他可林(tacrine)、α2δ抑制劑、NEUROTIN, 普瑞加巴林(pregabalin)、COX-2抑制劑、丙戊茶鹼(propentofylline)或美曲膦酯(metryfonate)。

較佳具體實施例之化合物亦可與骨質疏鬆藥劑諸如EVISTA (鹽酸瑞洛西芬(raloxifene hydrochloride))、朵洛西芬(droloxifene)、列索西芬(lasofoxifene)或氟索馬(fosomax)及免疫抑制劑諸如FK-506及雷帕黴素

(rapamycin)組合使用。

較佳具體實施例之另一態樣中，提供一種包括一或多種較佳具體實施例之化合物的套組。代表性套組係包括較佳具體實施例之PI3K抑制劑化合物(例如本發明所定義之化合物)及包裝插頁或其他標示，包括藉由投予PI3K抑制量之化合物來治療細胞增殖性疾病。

投藥及醫藥組合物

通常，較佳具體實施例化合物係藉提供類似用途的藥劑投藥之任一可接受模式於治療有效量下投藥。較佳具體實施例化合物(即活性成份)之實際量係視數項因素而定，諸如待治療疾病之嚴重性、個體年齡及相對健康狀況、所使用之化合物的功效、投藥路徑及形式及其他因素。藥物可一日投藥一次以上，較佳係每日一次或兩次。所有此等因素皆為臨床人員技術領域內。

本發明所定義之化合物治療有效量可為約0.05至約50毫克/個體體重公斤/日；較佳約0.1-25毫克/公斤/日，更佳約0.5 to 10毫克/公斤/日。因此，投藥於70公斤個體時，劑量範圍較佳約35-70毫克/日。

通常，較佳具體實施例化合物係藉以下任一投藥路徑以醫藥組合物形式投藥：經口、全身(例如經皮、鼻內或藉栓劑)，或非經腸(例如肌內、靜脈內或皮下)。較佳投藥方式為使用方便日劑量投藥方案經口進行，該方案可根據患病程度加以調整。組合物可採用錠劑、丸劑、膠囊、半固體、粉劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酊劑、氣溶

膠或任何其他適當之組合物。投予環較佳具體實施例化合物之另一較佳方式為吸入。此係直接將療劑輸送至呼吸道的有效方法(參見美國專利5,607,915)。

調配物之選擇係視各種因素而定，諸如藥物投藥模式及藥物之生物可利用性。經吸入輸送時，化合物可調配成液體溶液、懸浮液、氣溶膠推進劑或乾粉並置入適於投藥之分配器內。有數種類型之醫藥吸入裝置-霧化器吸入器、計量劑量吸入器(MDI)及乾粉吸入器(DPI)。霧化器裝置產生高速氣流，使得療劑(調配成液體形式)噴成霧而被帶入患者呼吸道。MDI一般係以壓縮氣體包裝之調配物。啟動時，裝置藉壓縮氣體送出測量量之療劑，因而產生可信之投予設定量藥劑的方法。DPI分配自由流動粉末形式之療劑，該粉末可藉裝置分配於患者在呼吸時的吸入氣流中。為了得到自由流動粉末，療劑係調配諸如乳糖之賦形劑。將測量量之療劑儲存於膠囊形式且以每一次啟動來分配。

近來，已基於生物可利用性可藉由增加表面積(即縮小粒度)而增加之原理，針對生物可利用性較差之藥物發展醫藥調配物。例如美國專利編號4,107,288描述粒度範圍為10至10,000奈米的醫藥調配物，其中活性物質係承載於巨分子之交聯基質上。美國專利編號5,145,684描述醫藥調配物之製造，其中藥物係於表面修飾劑存在下粉碎成奈米粒子(平均粒度400奈米)，隨之分散於液體介質，產生具有特別高生物可利用性之醫藥調配物。

化合物通常係由本發明所定義之化合物與至少一種醫藥

上可接受之賦形劑組合構成。可接受之賦形劑係無毒，幫助投藥且不會對本發明所定義之化合物的療效產生負面影響。該種賦形劑可為熟習此技術者一般可取得之任何固體、液體、半固體或(若為氣溶膠組合物)氣體賦形劑。

固體醫藥賦形劑係包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊粉、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、氯化鈉、脫脂奶粉及諸如此類者。液體及半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油，包括石油、動物、植物或合成來源之油，例如花生油、大豆油、礦油、芝麻油等。較佳液體載劑，尤其是用於注射溶液者，係包括水、鹽水、葡萄糖水溶液及二醇。

可用壓縮氣體將較佳具體實施例之化合物分散成氣溶膠形式。適用於此目的之惰性氣體有氮、二氧化碳等。其他適當之醫藥賦形劑及其調配物係描述於by E. W. Martin編訂之Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)。

調配物中化合物之量可在熟習此技術者採用之全範圍內改變。一般，調配物含有以重量百分比(重量%)計約為整體調配物之0.01-99.99重量%的本發明所定義化合物，其餘為一或多種適當之醫藥賦形劑。該化合物之存在濃度較佳係約1至80重量%。

一般合成方法

較佳具體實施例化合物可使用以下一般方法及程序自可

輕易取得之起始物質製備。應明瞭雖然給予一般或較佳製程條件(即反應溫度、時間、反應物莫耳比、溶劑、壓力等)，但亦可使用其他製程條件，除非另有陳述。最佳反應條件可視所使用之特定反應物或溶劑而改變，但該等條件可由熟習此技術者藉由例行最佳化程序來決定。

此外，如熟習此技術者已知，可能需要習用保護基來防止特定官能基進行不需要之反應。適於各種官能基之保護基及適於保護及脫保護特定官能基的條件係技術界所熟知。例如T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999及其中之參考資料描述許多保護基。

此外，較佳具體實施例化合物含有一或多個對掌性中心。是故，若需要，則該等化合物可製備或單離成純立體異構物，即個別鏡像異構物或非鏡像異構物，或富含立體異構物之混合物。所有該等立體異構物(及富含混合物)皆包括於較佳具體實施例範圍內，除非另有陳述。純立體異構物(或富含混合物)可使用技術界熟知之例如旋光性材料或立體選擇性試劑製備。或可使用例如對掌性管柱層析、對掌性離析劑及諸如此類者分離該等化合物之消旋混合物。

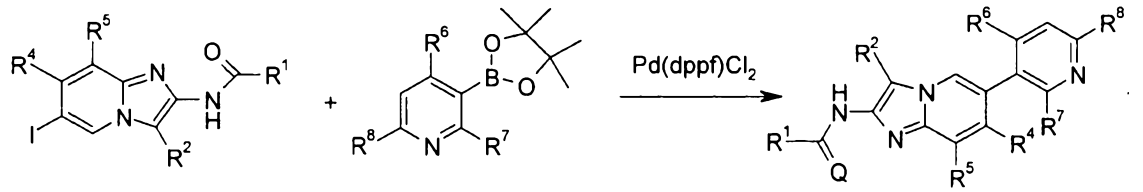
以下反應之起始物質通常儘已知化合物或可藉已知方法或其顯而易知之修飾法製備。例如，許多起始物質可得自市售供應商諸如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、

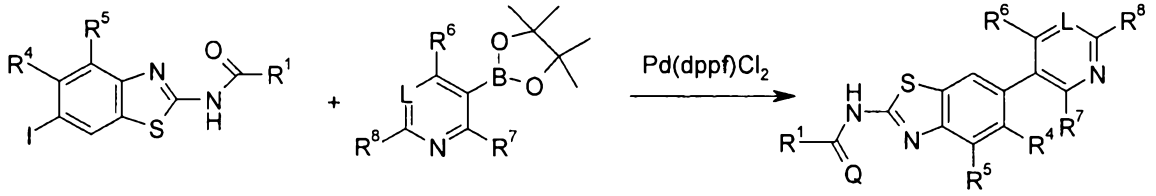
Emka-Chem或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他可藉標準參考書籍諸如Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*，第1-15冊(John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's *Chemistry of Carbon* 化合物，第1-5冊及補充(Elsevier Science Publishers, 1989)、*Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、March's *Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4th Edition)及Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)所述方法或其顯而易知之修飾法製備。

各種起始物質、中間物及較佳具體實施例化合物可使用習用技術(諸如沉澱、過濾、結晶、蒸發、蒸餾及層析)適當地加以單離及純化。此等化合物之特性分析可使用習用方法諸如藉熔點、質譜、核磁共振及各種其他光譜分析來進行。

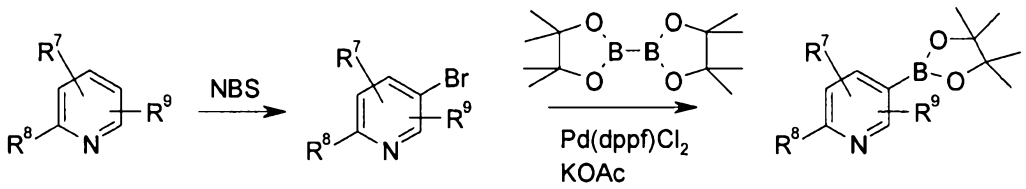
較佳具體實施例之化合物可藉由採用鈀中介偶合反應(諸如Suzuki偶合)進行。該等偶合可用以將環系統各位置之雜環或芳基環系統官能化，其限制條件為該環係適當地活化或官能化。

Suzuki偶合(Suzuki等人，*Chem. Commun.* (1979) 866)可用以形成最終產物且可於已知條件下進行，諸如如以下流程圖藉以經官能化之硼酸酯進行處理：





該吡啶基或嘧啶基核心可購得且加以官能化。該吡啶基或嘧啶基核心可包含可轉化成所需官能基之取代基。該吡啶基或嘧啶基核心可包含具有保護基之取代基，該保護基可於適當之配置下移除。具體實施例之流程圖係顯示如下。

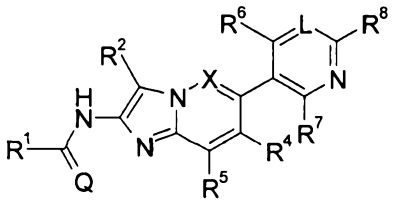


如前文所示，提供製備本發明所定義化合物之方法。就式II之化合物而言，該等方法係包括鹵基-咪唑并吡啶與含有反應性硼酸酯取代基之吡啶基或嘧啶基於鈀觸媒存在下反應。就式III之化合物而言，該等方法係包括鹵基-苯并噻唑與含有反應性硼酸酯取代基之吡啶基或嘧啶基於鈀觸媒存在下反應。

於一具體實施例中，鈀觸媒為二氯化鈀。於一具體實施例中，鈀觸媒為二氯(1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II)-二氯甲烷加合物($Pd(dppf)Cl_2$-DCM)。

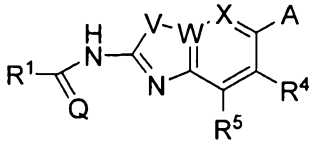
是故，於一具體實施例中，較佳具體實施例提供一種合

成式II化合物、立體異構物、互變異構物，或醫藥上可接受之鹽之方法，

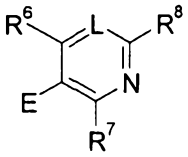


II

其中該方法係包含使具有下式之化合物：



與具有下式之化合物於觸媒存在下偶合：



其中：

A為鹵基

E為硼酸酯或硼酸；

Q為O或S；

X為CR^3或N；

L為CR^9或N；

R^1係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧

基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

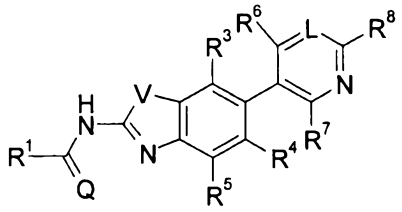
R^7及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜

芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；且

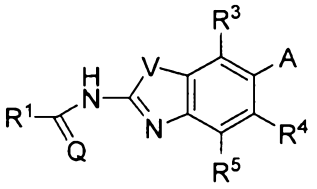
R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基。

是故，於一具體實施例中，較佳具體實施例提供一種合成式III化合物、立體異構物、互變異構物，或醫藥上可接受之鹽之方法，

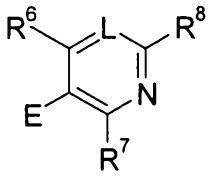


III

其中該方法係包含使具有下式之化合物：



與具有下式之化合物於觸媒存在下偶合：



其中：

A為鹵基

E為硼酸酯或硼酸；

Q為O或S；

V為O或S；

L為CR^9或N；

R^1係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；

R^3係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取

代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^7及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基

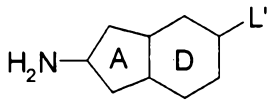
磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；且

R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基。

較佳具體實施例化合物，尤其是式I、II及III，之更特別合成係提供於以下方法及實施例中：

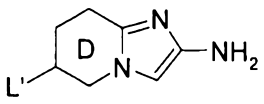
本發明化合物，尤其是式(A)及式(IV)之化合物，可自式(VI)化合物製備



(VI)

其中L'為鹵素或其他適當之脫離基，接著將胺基衍化且如前述般進行Suzuki偶合。

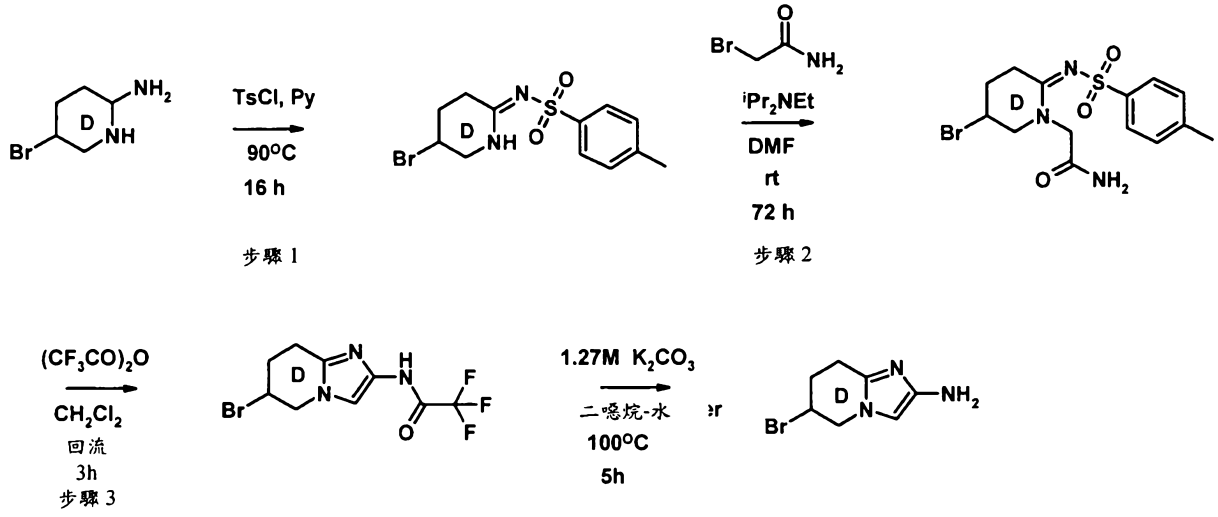
由式(VII)化合物所代表之式(VI)化合物



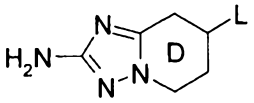
(VII)

可藉熟習此技術者已知或顯而易知之方法(例如根據以下流程圖)製備，其中L'係以Br代表。

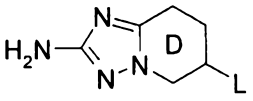
流程圖



由式(VIII)或VIIIa所代表之式(VI)化合物



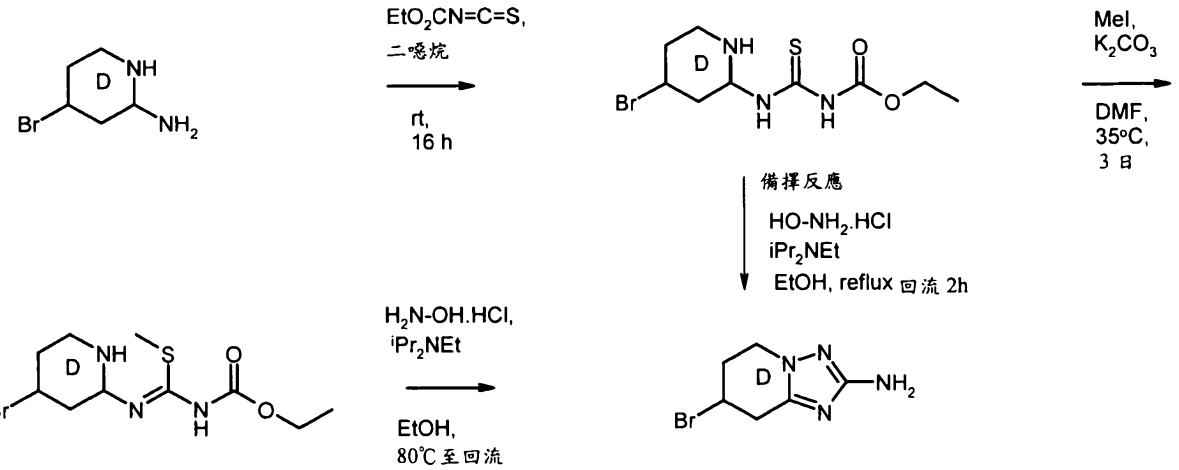
(VIII)



(VIIIa)

可藉熟習此技術者已知或顯而易知之方法(例如根據以下流程圖)製備，其中L係表示Br，例如WO 2006038116所述，

流程圖



式VI至VIII化合物可藉熟習此技術者所熟知之方法於氮基進一步經取代及衍化，以製備本發明化合物。例如，式

IV化合物，其中R^1為Z-Y-R^{10}及其較佳基團，可根據WO 05/021519所述之類似方法製備。

【實施方式】

實施例

參照以下實施例，較佳具體實施例化合物係使用本發明所述方法或技術已知之其他方法合成。

應瞭解較佳具體實施例之有機化合物可具有互變異構之現象。因為本文內化學結構僅表示可能互變異構形式中之一，故應理解較佳具體實施例涵蓋所繪結構之任一互變異構形式。

已知本發明不限於本文所列供作說明之具體實施例，而是涵蓋前文揭示範圍內的所有該等形式。

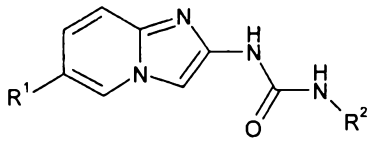
以下實施例及本案中，以下縮寫係具有以下意義。若未定義，則術語具有其一般接受之意義。

縮寫

ACN	乙腈
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DCM	二氯甲烷
DIEA	二異丙基乙基胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMF-DMA	二甲基甲醯胺二甲基縮醛
DMSO	二甲基亞碸
DPPF	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵

EDCI	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	六氟磷酸2-(7-氮雜-1H)-苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基異脲鎓
MeOH	甲醇
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NCS	N-氯琥珀醯亞胺
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
RT	室溫
TEA	三乙基胺
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸鹽

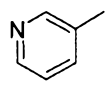
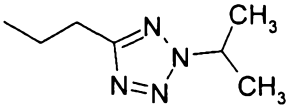
式X之實施例化合物

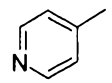
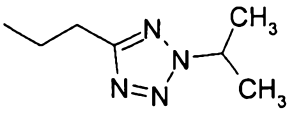
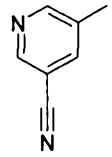
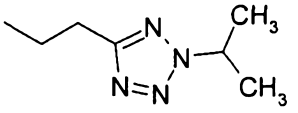
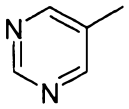
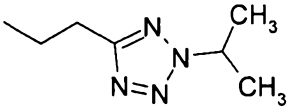
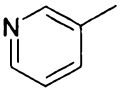
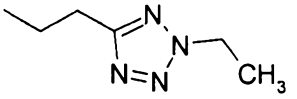
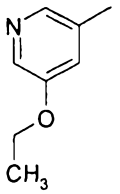
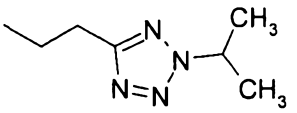
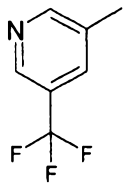
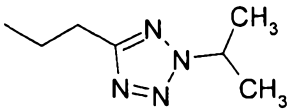
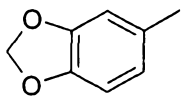
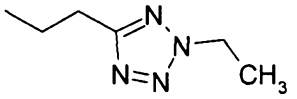
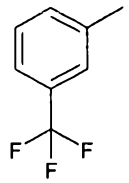
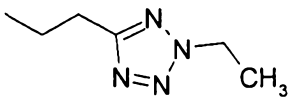
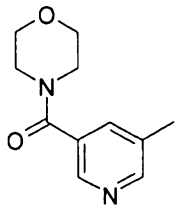
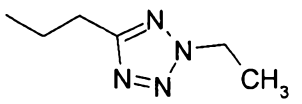
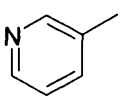
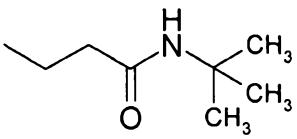
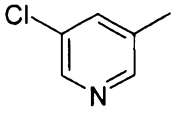
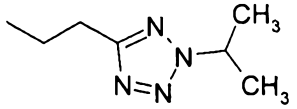


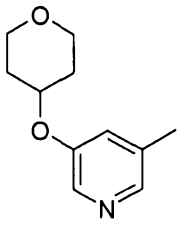
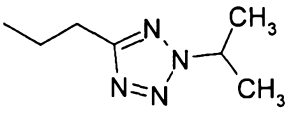
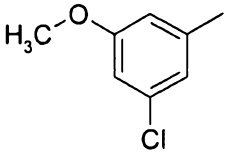
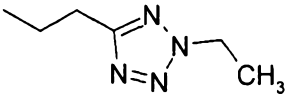
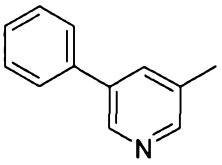
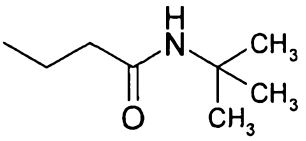
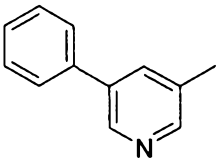
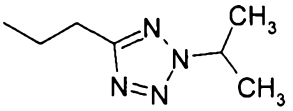
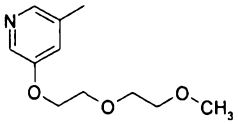
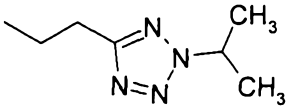
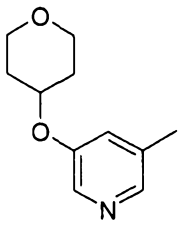
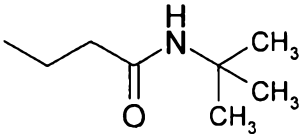
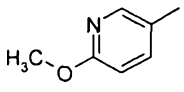
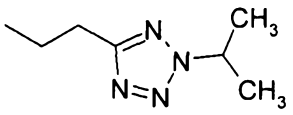
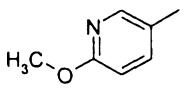
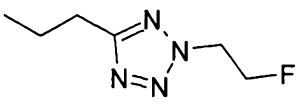
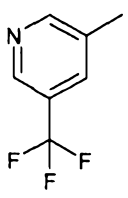
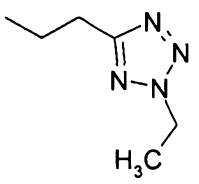
X

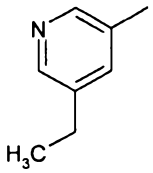
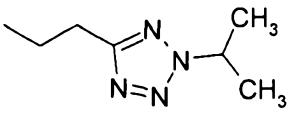
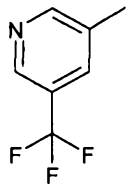
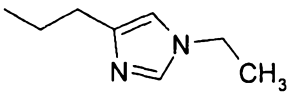
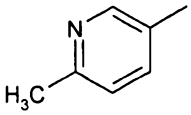
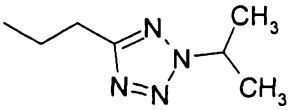
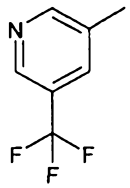
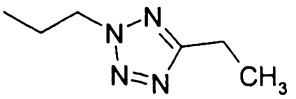
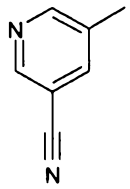
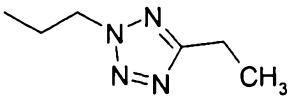
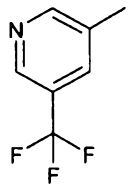
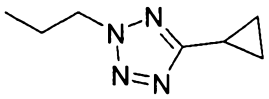
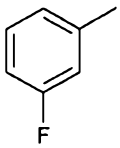
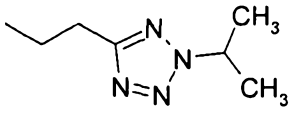
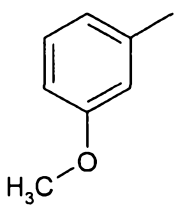
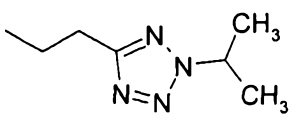
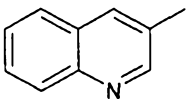
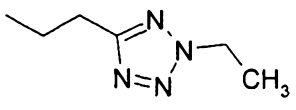
係顯示於下表2中。實施例係游離形式。

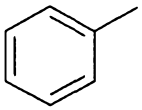
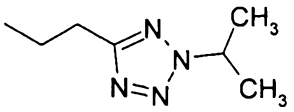
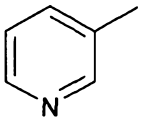
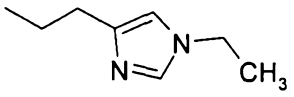
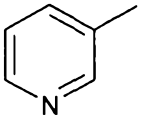
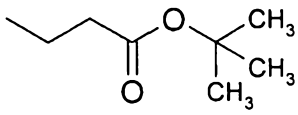
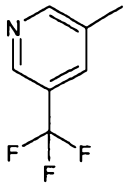
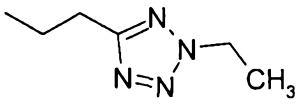
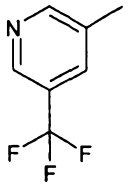
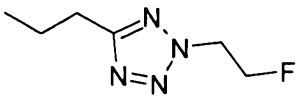
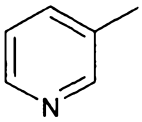
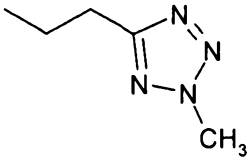
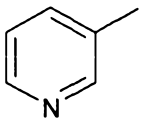
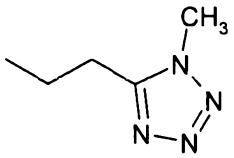
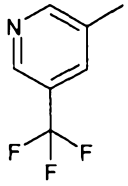
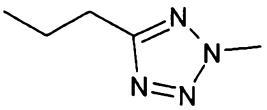
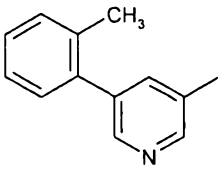
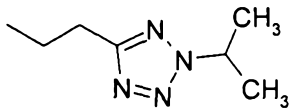
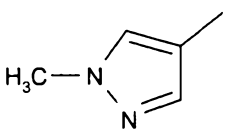
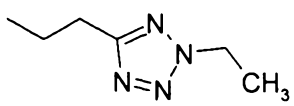
表2

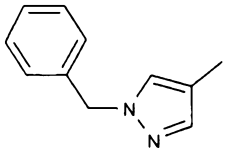
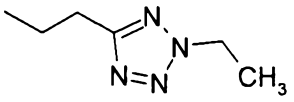
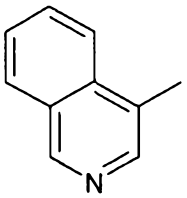
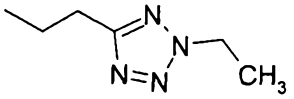
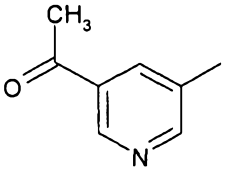
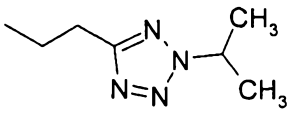
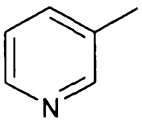
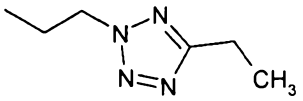
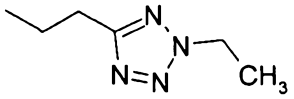
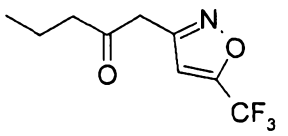
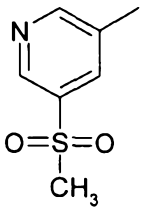
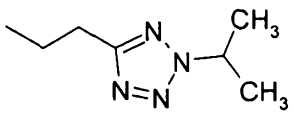
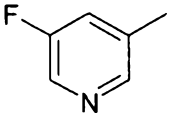
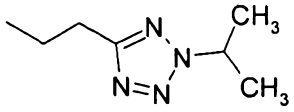
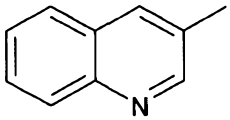
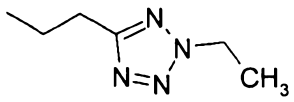
實施例	R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
1-1			392.21	0.058

實施例	R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
1-2			392.18	0.135
1-3			417.21	0.04
1-4			393.19	0.165
1-5			377.76	0.08
1-6			436.27	0.048
1-7			460.15	0.018
1-8			420.64	0.303
1-9			445.21	0.24
1-10			491.24	0.083
1-11			381.18	0.121
1-12			426.24 & 428.24	0.05

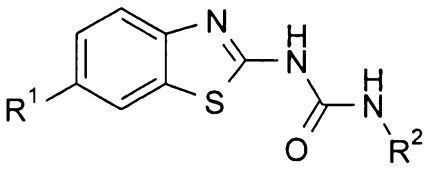
實施例	R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
1-13			492.29	0.147
1-14			441.27 & 443.27	0.204
1-15			457.28	0.207
1-16			468.20	0.24
1-17			510.30	0.268
1-18			481.29	0.397
1-19			422.27	0.301
1-20			426.17	0.075
1-21			432.17	0.014

實施例	R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
1-22			420.15	0.025
1-23			444.22	0.028
1-24			406.20	0.113
1-25			445.96	0.026
1-26			403.23	0.115
1-27			457.87	0.028
1-28			409.25	0.836
1-29			421.27	1.031
1-30			428.25	0.57

實施例	R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
1-31			391.24	0.423
1-32			376.19	0.081
1-33			382.25	0.043
1-34			446.18	0.007
1-35			464.22	0.002
1-36			364.10	0.277
1-37			364.1	0.584
1-38			432.1	0.012
1-39			482.3	1.122
1-40			380.71	0.456

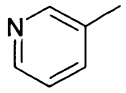
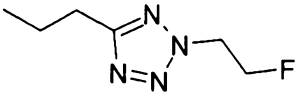
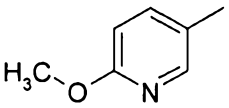
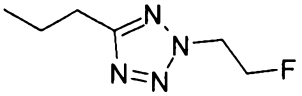
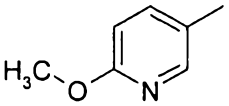
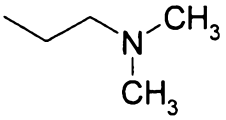
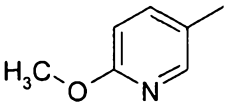
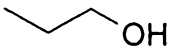
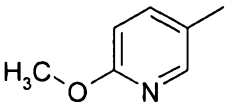
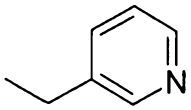
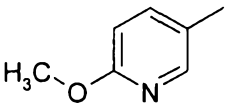
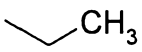
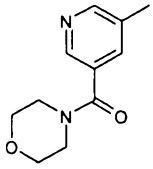
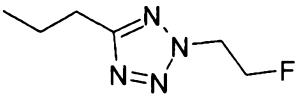
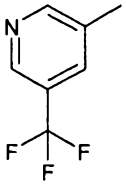
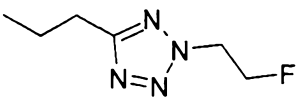
實施例	R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
1-41			456.64	0.735
1-42			428.42	0.158
1-43			434.25	0.008
1-44			378.19	0.177
1-45	Br		379.11	0.911
1-46	Br		407.03	4.98
1-47			470.88	0.014
1-48			410.80	0.168
1-49			428.25	0.570

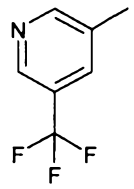
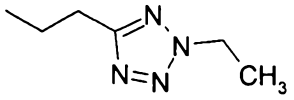
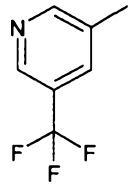
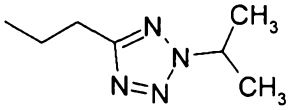
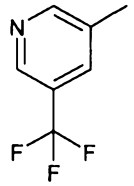
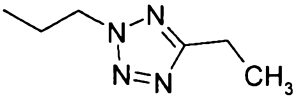
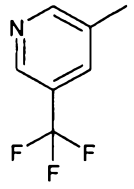
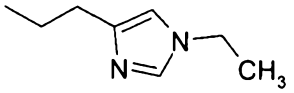
本發明其他實施例化合物係包括式(XI)化合物且顯示於下表3。製備方法描述於下文。



XI

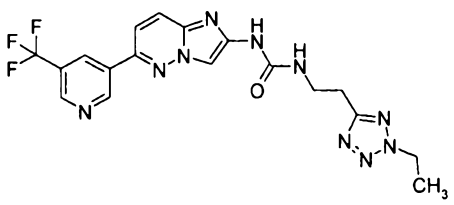
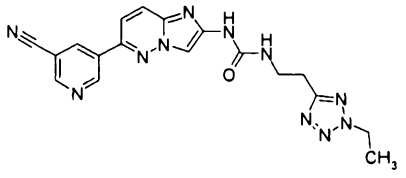
表 3

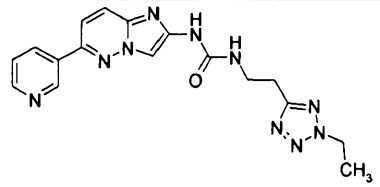
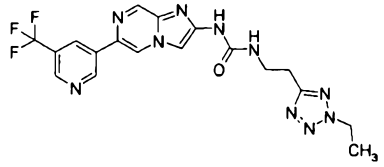
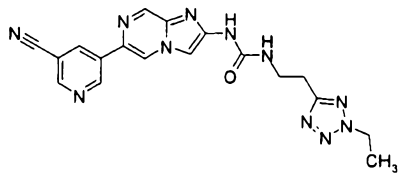
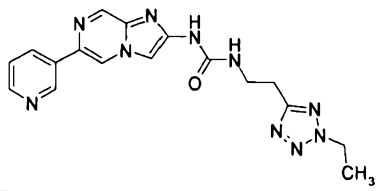
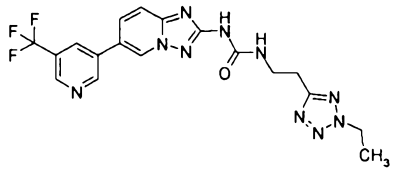
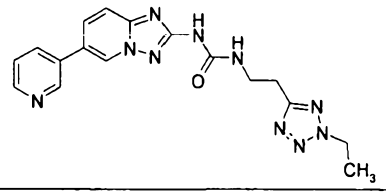
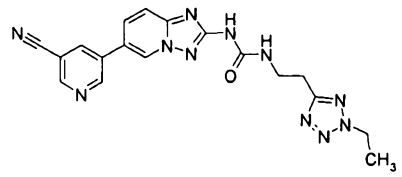
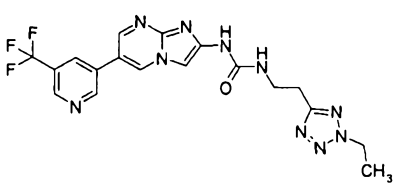
實施例	R^1	R^2	M/s MH+	Ki μM γ
2-1			413.20	0.008
2-2			443.11	0.02
2-3			371.08	0.038
2-4			345.04	0.038
2-5			392.12	0.149
2-6			329.25	0.406
2-7			526.20	0.0055
2-8			481.10	0.016

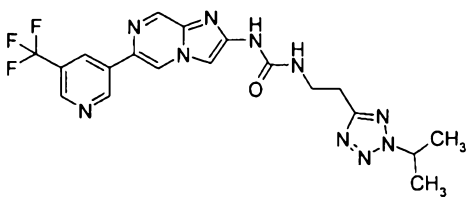
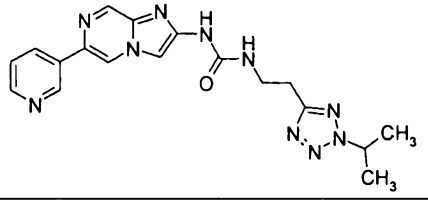
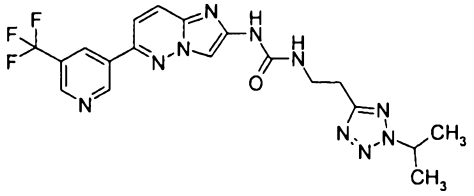
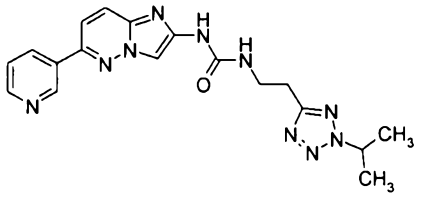
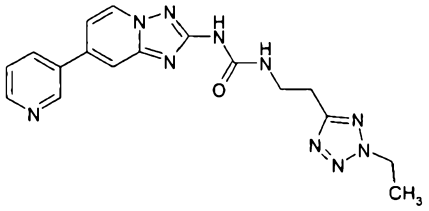
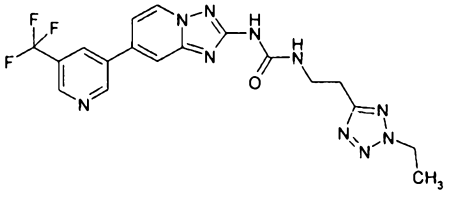
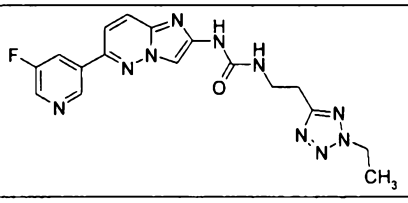
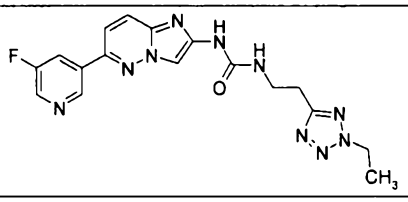
2-9			463.18	0.06
2-10			477.16	0.092
2-11			463.14	0.242
2-12			461.17	0.142

本發明其他實施例化合物係顯示於下表4。製備方法描述於下文。

表4

實施例	化學結構	化學名稱	M/s MH+	Ki μM γ
3-1		1-[2-(2H-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-脲	446.86	0.012
3-2		1-[6-(5-氰基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	403.41	0.031

3-3		1-[6-(吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	378.92	0.031
3-4		1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基]-脲	447.27	0.027
3-5		1-[6-(5-氰基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	404.23	0.098
3-6		1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-脲	379.33	0.082
3-7		1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-脲	447.17	0.376
3-8		1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-脲	378.16	0.099
3-9		1-[6-(5-氰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	404.74	0.418
3-10		1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-脲	447.80	0.884

3-11		1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基]-脲	461.81	
3-12		1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-脲	393.76	
3-13		1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-脲	460.38	
3-14		1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基)-脲	393.16	
3-15		1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-脲	379.20	0.502
3-16		1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[7-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-脲	447.13	0.640
3-17		1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-氟-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-脲	397.51	0.107
3-18		1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(4-甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-脲	393.51	0.248

所使用之縮寫如下：rt為室溫，CDI為1,1'-羰基二咪唑，DCM為二氯甲烷，DIPEA為二異丙基乙基胺，THF為四氫

呋喃，HPLC為高效液相層析，DMF為N,*N*-二甲基甲醯胺，DMSO為二甲基亞碸，TFA為三氟乙酸。HOBT為羥基苯并三唑，且HOAt為羥基氮雜苯并三唑。EDCl為N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽，EtOAc為乙酸乙酯，DME為1,2-二甲氧基乙烷，DEAD為偶氮基二甲酸二乙酯，DMAP為4-二甲基胺基吡啶，DCI為4,5-二氰基咪唑，NMP為1-甲基-2-吡咯啶酮。

特定實施例之製備：

典型實施例如下：

實施例1-1

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲

在微波管瓶中置入吡啶-3-硼酸(0.031克，0.25毫莫耳)、2 M碳酸鈉水溶液(1毫升)及DME (3毫升)，隨後於室溫以氬換氣30分鐘。添加1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(中間物E1)(0.05克，0.13毫莫耳)及氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)(0.016克，0.02毫莫耳)且反應混合物使用微波輻射於100℃加熱30分鐘。反應混合物經Celite ®(濾劑)過濾且以EtOAc充分洗滌。粗產物吸收於二氧化矽上且藉快速層析純化，以在DCM中之甲醇(3%)溶離產生標題化合物。

實施例1-2至1-18

此等化合物即

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-4-基-咪唑

并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-2)

1-[6-(5-氰基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(實施例1-3)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-嘧啶-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-4)

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-5)

1-[6-(5-乙氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(實施例1-6)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-7)

1-(6-苯并[1,3]二側氧基1-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(實施例1-8)

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-9)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-10)

N-第三丁基-3-[3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲基]-丙醯胺(實施例1-11)

1-[6-(5-氯-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(實施例1-12)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-{6-[5-(四氫-哌喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-脲(實施例1-13)

1-[6-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(實施例1-14)

N-第三丁基-3-{3-[6-(5-苯基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲基}-丙醯胺(實施例1-15)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-苯基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-16)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-{5-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-吡啶-3-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-17)

N-第三丁基-3-(3-{6-[5-(四氫-哌喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-脲基)-丙醯胺(實施例1-18)

係類似實施例1-1自適當之咪唑-脲溴基中間物及酮酸/酮酸酯製備。自反應混合物回收化合物且使用習用技術諸如例如快速層析、製備LC-MS純化。

實施例1-19：

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲

將三乙基胺(0.54毫升，3.26毫莫耳)添加至[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-胺基甲酸苯基酯(中間物C)(0.587克，1.63毫莫耳)及2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺鹽酸鹽(中間物D1)(0.275克，1.96毫莫耳)於NMP (5毫升)中之攪拌混合物中。形成之混合物於80℃攪拌2小時且隨之冷卻至室溫。添加水(100毫升)，過濾收集形成之灰色懸浮液，於真空爐中乾燥產生標題化合物。

實施例1-20

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲

此化合物係類似實施例1-19般以2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基胺(中間物D3)取代2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺鹽酸鹽(中間物D1)而製備。

實施例1-21至1-44：

此等化合物即

1-(2-乙基-2H-四唑-5-基甲基)-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-21)，

1-[6-(5-乙基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(實施例1-22)

1-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-23)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(6-甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-24)

1-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-25)

1-[6-(5-氰基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-脲(實施例1-26)

1-[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-27)

1-[6-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(實施例1-28)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-u (實施例1-29)

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-喹啉-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-30)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-31)

1-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-32)

3-[3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲基]-丙酸第三丁基酯(實施例1-33)

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-34)

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-35)

1-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-36)

1-[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-37)

1-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-38)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-鄰甲苯基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-39)

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-40)

1-[6-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(實施例1-41)

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-異喹啉-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-42)

1-[6-(5-乙醯基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(實施例1-43)

1-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-44)

係類似實施例1-1自適當之咪唑-脲溴基中間物及酮酸/酮酸酯製備。自反應混合物回收化合物且使用習用技術諸如例如快速層析、製備LC-MS純化。

實施例1-45

1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

此化合物係類似中間物E1般(描述於製備中間物之部分)，以2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺(中間物D2)取代2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺鹽酸鹽(中間物D1)而製備。

實施例1-46

3-[3-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲基]-N-(5-甲基-異噁唑-3-基)-丙醯胺

此化合物係類似中間物E1般(描述於製備中間物之部分)以**3-胺基-N-(5-甲基-異噁唑-3-基)-丙醯胺**(中間物D5)取代2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺鹽酸鹽(中間物D1)而製

備。

實施例1-47至1-49：

此等化合物即

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲(實施例1-47)

1-[6-(5-氟-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲(實施例1-48)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-喹啉-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲(實施例1-49)

係類似實施例1-1自適當之咪唑-脲溴基中間物及酮酸/酮酸酯製備。自反應混合物回收化合物且使用習用技術諸如例如快速層析、製備LC-MS純化。

實施例2-1至2-12：

此等化合物即

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-(6-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲(實施例2-1)

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲(實施例2-2)

1-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲(實施例2-3)

1-(2-羥基-乙基)-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲(實施例2-4)

1-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-3-吡啶-3-基甲基-脲(實施例2-5)

1-乙基-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲(實施例2-6)

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-{6-[5-(嗎啉-4-羰基)-吡啶-3-基]-苯并噻唑-2-基}-脲(實施例2-7)

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲(實施例2-8)

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲(實施例2-9)

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲(實施例2-10)

1-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲(實施例2-11)

1-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲(實施例2-12)

係類似實施例1-1自適當之噻唑-脲溴基中間物(F1-F7)及酮酸/酮酸酯製備。自反應混合物回收化合物且使用習用技術諸如例如快速層析、製備LC-MS純化。

實施例3-1至3-18

此等列於表3之化合物係類似實施例1.1以適當之咪唑或三唑-脲中間物(中間物E)取代6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺(中間物E1)且使用適當之酮酸/酮酸酯製備。自反應混合物回收化合物且使用習用技術諸如例如快速層析、製備LC-MS純化。

製備中間物：

中間物A1:

6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺

步驟1：N-[5-溴-1H-亞吡啶-(2Z)-基]-4-甲基-苯磺醯胺：

取甲苯磺醯氯(52.9克，277.4毫莫耳)緩緩添加於2-胺基-5-溴吡啶(40.0克，231毫莫耳)於無水吡啶(240毫升)中於0℃的攪拌溶液中。反應於90℃加熱16小時。於真空中移除溶劑且添加水(500毫升)，混合物於室溫攪拌30分鐘。過濾收集標題化合物且在50℃於真空爐中乾燥。

步驟2：2-{5-溴-2-[(Z)-甲苯-4-磺醯亞胺]-2H-吡啶-1-基}-乙醯胺：

N-[5-溴-1H-亞吡啶-(2Z)-基]-4-甲基-苯磺醯胺(80克，244.5毫莫耳)懸浮於無水DMF (350毫升)中。添加亨尼氏(Hunigs)鹼(46.8毫升，268.9毫莫耳)，接著添加2-溴乙醯胺(37.12克，268.9毫莫耳)且混合物於室溫攪拌72小時。將反應倒入水(1000毫升)中且混合物攪拌1小時。過濾收集產物，以更多水(300毫升)洗滌且於真空爐中在50℃乾燥產生標題化合物。

步驟3：N-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺

取三氟乙酸酐(100毫升)緩緩添加於2-{5-溴-2-[(Z)-甲苯-4-磺醯亞胺]-2H-吡啶-1-基}-乙醯胺(20克，52毫莫耳)於無水二氯甲烷(250毫升)中之攪拌懸浮液中。反應於回流下加熱 3小時且隨之冷卻至室溫。於真空中移除溶劑，產生由標題化合物之對甲苯磺酸鹽組成的黃色固體。將固體懸浮

於碳酸氫鈉水溶液中且攪拌15分鐘，接著過濾，產生標題化合物。^{1}H nmr ($CDCl_3$)：7.37 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, s), 10.2 (1H, s)。

步驟4：6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺

N-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(9.0克，29.2毫莫耳)於DME (90毫升)及1.27 M磷酸鉀水溶液(80.5毫升，102.3毫莫耳)中之攪拌溶液於90℃加熱隔夜。冷卻至室溫後，分離兩層，含水部分以EtOAc萃取。結合之有機萃取液於真空中濃縮，產生棕色油。將異己烷添加至油中，導致固體之形成。傾除過量之異己烷，其餘之DME與THF共沸(2×50毫升)，產生標題化合物之固體[MH+ 211.93]。

中間物A2：

7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

此中間物係根據WO 2006038116第21頁製備。

中間物A3：

6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

步驟1：

2-胺基-5-溴-吡啶(2.5克，14.45毫莫耳)溶於無水1,4-二噁烷(30毫升)中，經注射器添加異硫代氰酸乙酯基酯(1.70毫升，14.45毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌隔夜，之後發現沉澱物。於真空中移除溶劑，*殘留物溶於* MeOH/EtOAc且吸收於二氧化矽上。藉快速層析純化，以1:1 EtOAc/異己烷溶離，產生標題化合物。

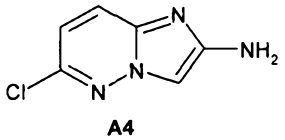
步驟2：

來自步驟1之中間物(2.0克，6.58毫莫耳)於無水DMF (15毫升)中之溶液以K_2CO_3 (1.18克，8.55毫莫耳)處理，接著以甲基碘(0.49毫升，7.90毫莫耳)處理，且反應混合物加熱至35℃歷經3日。反應混合物冷卻至室溫，於真空中濃縮。添加水(40毫升)，接著1:1 EtOAc/異己烷(150毫升)且分離水相。有機部分以水(2×40毫升)及鹽水(30毫升)洗滌、以$MgSO_4$乾燥且於真空中濃縮。藉於二氧化矽上快速層析純化，以EtOAc/異己烷溶離(20%增至50% EtOAc)產生標題化合物。

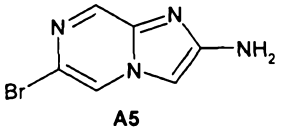
步驟3： 6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

羥基胺鹽酸鹽(0.330克，5.13毫莫耳)懸浮於EtOH (70毫升)中且添加DIPEA (0.89毫升，5.13毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌10分鐘，隨之藉注射器移至步驟2產物(0.726克，2.28毫莫耳)於EtOH (10毫升)中之懸浮液中，反應容器裝上回流冷凝器(連接至含有漂白劑之汽水閥)且反應混合物於室溫攪拌10分鐘，之後加熱至80歷經2小時。在冷卻將將反應混合物濃縮成原始體積之20%，形成白色沉澱物。混合物溶於DCM (75毫升)，以水(50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌。有機相以$MgSO_4$乾燥，過濾且於真空中濃縮*產生標題化合物*[MH+ 212.90]。

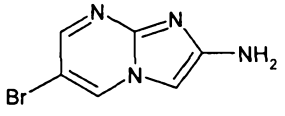
中間物A4-A11：



A4



A5



A6

此等化合物即

A4：6-氯-咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺

A5：6-溴-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基胺

A6：6-溴-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基胺

係如下製備：

A4-A6：係類似中間物A1個別以6-氯-3-噠嗪胺、2-胺基-5-溴吡嗪及2-胺基-5-溴嘧啶取代2-胺基-5-溴吡啶而製備。

中間物B1：

(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-胺基甲酸苯基酯

6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺(中間物A1)(6.2克，29.2毫莫耳)於THF (400毫升)中之溶液中添加2,4,6-三甲基吡啶(5.8毫升，43.9毫莫耳)。反應混合物冷卻至0℃(冰浴)，以15分鐘逐滴以氯甲酸苯酯(3.85毫升，30.7毫莫耳)於THF (50毫升)中之溶液處理。反應混合物於室溫攪拌隔夜，以水中止反應，再攪拌5分鐘，產生白色沉澱物。過濾收集固體且於真空下乾燥(40℃)隔夜產生標題化合物[MH+ 331.99及333.99]。

中間物B2：

咪唑-1-甲酸(6-溴-苯并噻唑-2-基)-醯胺

6-溴-苯并噻唑-2-基胺(5克，21.83毫莫耳)於DCM (250毫升)中之懸浮液以CDI (3.54克，21.83毫莫耳)處理且反應混合物加熱至回流歷經2小時。過濾反應混合物，形成之固體於真空爐中乾燥隔夜產生標題化合物。

中間物C：

[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-胺基甲酸苯基酯

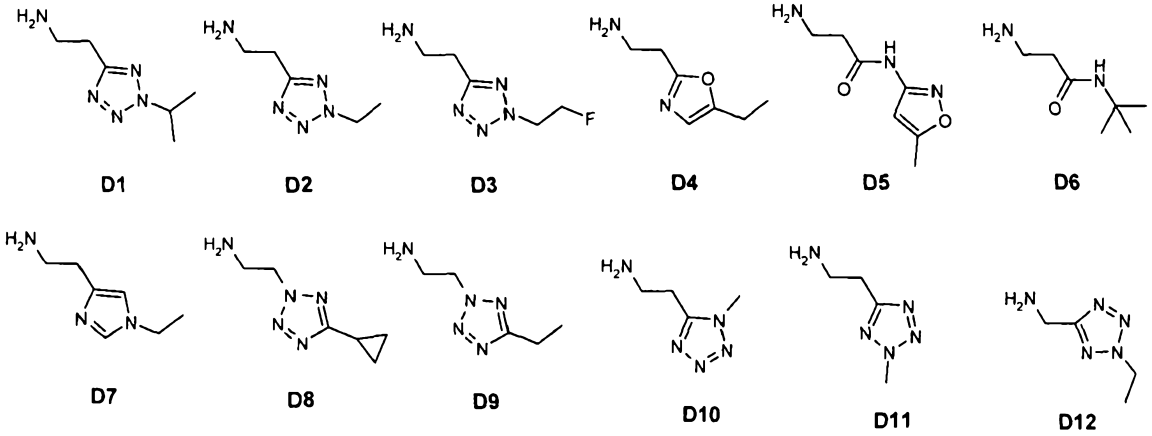
步驟1： 6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺

N-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(中間物A1，步驟3)(0.84克，2.72毫莫耳)、2-甲氧基-5-吡啶硼酸(0.50克，3.27毫莫耳)及無水1,4-二噁烷(10毫升)置入微波管瓶中且以氬換氣。添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.16克，0.14毫莫耳)，接著Cs_2CO_3水溶液(2.66克，8.16毫莫耳，3毫升)。反應混合物使用微波輻射於150℃加熱45分鐘，隨後留置於室溫隔夜。混合物經Celite®(濾劑)過濾且以EtOAc充分洗滌(100毫升)。有機濾液以$NaHCO_3$ (50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾且於真空中濃縮。藉於二氧化矽上快速層析純化，以於DCM中之MeOH溶離(1%增至10%)產生標題化合物[MH+241.07]。

步驟2： [6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-胺基甲酸苯基酯

此化合物類似中間物B1以6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺取代6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺(中間物A1)且以DIPEA取代2,4,6-三甲基吡啶地製備，產生標題化合物[MH+360.97]。反應係於DCM中進行。

中間物D1-D12：



此等中間物，即

D1　2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺

D2　2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺

D3　2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基胺

D4　2-(5-乙基-噁唑-2-基)-乙基胺

D5　3-胺基-N-(5-甲基-異噁唑-3-基)-丙醯胺

D6　3-胺基-N-第三丁基-丙醯胺

D7　2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基胺

D8　2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基胺

D9　2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基胺

D10　2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基胺

D11　2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基胺

D12　C-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-甲基胺

係如下製備：

中間物D1-D4係根據Bloomfield, Graham Charles；Bruce, Ian；Hayler, Judy；Leblanc, Catherine；Le Grand, Darren Mark；McCarthy, Clive. **Preparation of phenylthiazolylureas as inhibitors of phosphatidylinositol**

3-kinase. PCT Int. Appl. (2005)、88 pp. WO 2005021519製備。

中間物D5：

3-胺基-N-(5-甲基-異噁唑-3-基)-丙醯胺

DMAP (9.77克，0.08莫耳)、TEA (55.23毫升，0.396莫耳)及DCI (49.01毫升，0.317莫耳)於DCM (250毫升)中之溶液以5-甲基-異噁唑-3-基胺(28.8克，0.290莫耳)及Boc-B-Ala-OH (50g, 0.264莫耳)處理。反應混合物於室溫攪拌18小時，之後以DCM (1750毫升)稀釋。混合物以10%檸檬酸(2×500毫升)、飽和碳酸氫鈉溶液(2×500毫升)及鹽水(600毫升)洗滌。將有機部分乾燥($MgSO_4$)，於真空中濃縮 ，粗製殘留物與異己烷(750毫升)一起攪拌1小時。形成之固體溶於二噁烷(400毫升)，以4 M HCl二噁烷溶液(350毫升)處理。1小時後，過濾沉澱物，以二噁烷(100毫升)洗滌，產生標題化合物之鹽酸鹽[MH+169.84]。

中間物D6：

3-胺基-N-第三丁基-丙醯胺

步驟1：(2-第三丁基胺基甲醯基-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯

BOC-β-Ala-OH (25克，0.132莫耳)溶於DCM (500毫升)中，隨之以EDCI (30.4克，0.59莫耳)處理，接著以第三丁基胺(16.7毫升，0.159莫耳)處理，產生淡黃色溶液。反應混合物於室溫攪拌隔夜，隨後分溶於20%檸檬酸(400毫升)與DCM (250毫升)之間。分離有機部分且以水(400毫升)、

飽和$NaHCO_3$ (400毫升)、鹽水(400毫升)洗滌，以$MgSO_4$乾燥且於真空中濃縮，產生標題化合物之白色固體。

步驟2：3-胺基-N-第三丁基-丙醯胺

(2-第三丁基胺基甲醯基-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯(27.1克，0.111莫耳)溶於1,4-二噁烷(500毫升)中且以4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(69毫升)處理。反應混合物於室溫攪拌72小時，產生白色沉澱物。濾出固體，以1,4-二噁烷(50毫升)洗滌且於真空爐中乾燥(45℃)產生標題化合物之HCl鹽。

中間物D7：

2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基胺

此化合物係根據Bloomfield, Graham Charles；Bruce, Ian；Hayler, Judy；Leblanc, Catherine；Le Grand, Darren Mark；McCarthy, Clive. **Preparation of phenylthiazolylureas as inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase.** PCT Int. Appl. (2005)、88 pp. WO 2005021519製備。

中間物D8：

2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基胺

步驟1：[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯

5-環丙基-2H-四唑(0.5克，4.5毫莫耳)溶於無水乙腈(7毫升)及三乙基胺(9.5毫升，68毫莫耳)中。反應混合物於室溫攪拌10分鐘，之後添加2-(BOC-胺基)乙基溴，混合物加熱至回流3小時。反應混合物分溶於水與EtOAc之間，將有

機萃取液乾燥($MgSO_4$)且於真空中濃縮。於100克Jones二氧化矽柱匣上藉快速層析純化，以50% EtOAc：*異己烷*溶離產生標題化合物之無色油。

步驟2：2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基胺

[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.42克，1.65毫莫耳)溶於DCM (3毫升)中，添加4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(2毫升)。反應混合物於室溫攪拌隔夜，過濾形成之沉澱物且於真空下在30℃乾燥隔夜，產生標題化合物之HCl鹽。

中間物D9：

2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基胺

步驟1：5-乙烯基-2H-四唑

$AlCl_3$ (3.3克，25毫莫耳)於氬氛圍下置入烘乾之燒瓶中。緩緩添加50毫升無水THF，接著緩緩添加NaN_3 (6.4克，99毫莫耳)，最後丙烯腈(1.32克，25毫莫耳)。反應混合物於回流下攪拌2小時，冷卻至室溫，之後緩緩添加15% HCl (40毫升)，溶液以氬換氣5分鐘。反應混合物分溶於EtOAc與水之間，分離有機部分，以鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾且於真空中濃縮。藉由自$CHCl_3$再結晶加以純化產生標題化合物。

步驟2： 5-乙基-2H-四唑

5-乙烯基-2H-四唑(1.2克，12.5毫莫耳)於氬氛圍下溶於MeOH中。添加催化量之10%碳上鈀，燒瓶以氬換氣。於室溫攪拌1小時後，經Celite® (濾劑)濾除觸媒，溶劑於真

空中濃縮產生標題化合物。

步驟3：[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯

此化合物係類似中間物D8(步驟1)以5-乙基-2H-四唑取代5-環丙基-2H-四唑製備。藉於100克Jones二氧化矽柱匣上快速層析純化，以0至4% MeOH：CH_2Cl_2溶離，產生標題化合物之無色油。

步驟4：2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基胺

此化合物係類似中間物D8(步驟2)以[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯取代[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯而製備，產生標題化合物之HCl鹽。

中間物D10：

2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基胺

步驟1：(2-氰基-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯

(i) 3-胺基丙腈之反丁烯二酸鹽(128克，1莫耳)於水(375毫升)中之溶液以4 M NaOH (250毫升，1莫耳)處理且反應混合物攪拌1小時。溶液以DCM (3×250毫升)洗滌，含水部分添加至二-第三丁基二碳酸酯(218克，1莫耳)於1,4-二噁烷(500毫升)中之溶液中，接著以1小時之時間分批添加固體$NaHCO_3$。反應混合物於室溫攪拌隔夜，形成懸浮液。懸浮液以DCM (500毫升)洗滌，分層，水層以DCM (250毫升)再萃取。結合之有機萃取液以水(1公升)、飽和$NaHCO_3$(500毫升)、鹽水(500毫升)洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾且

於真空中濃縮產生油。該油於真空下留置隔夜，產生結晶固體。固體於異己烷(500毫升)中攪拌1小時，過濾且於真空下乾燥產生標題化合物之白色固體。

步驟2：[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯

(2-氰基-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯(59.5克，0.35莫耳)溶於無水間二甲苯(460毫升)中且於室溫攪拌。添加疊氮基三丁基錫(140克，0.42莫耳)，且反應混合物加熱至115℃隔夜。冷卻至室溫時，反應混合物以2 M NaOH (500毫升)中止反應，分層，水相以6 M HCl酸化至pH 2，產生濃稠之沉澱物。添加DCM (500毫升)，之後IPA (50毫升)，產生澄清層，分離有機層，水層以9:1 DCM/IPA (2×250毫升)再萃取。結合有機層，以鹽水(500毫升)洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾且於真空中濃縮。形成之固體以異己烷(250毫升)濕磨，於室溫攪拌1小時，隨之再於5至10℃ 1小時，過濾，於真空下乾燥產生標題化合物。

步驟3：[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯

[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.5克，2.34毫莫耳)溶於無水乙腈(21毫升)中，分批添加NaH (60%分散於礦油中)(0.098克，2.46毫莫耳)，形成之懸浮液於室溫攪拌1小時。添加甲基碘(0.15毫升，2.34毫莫耳)，且反應混合物加熱至80℃歷經3小時，冷卻至室溫，隨後分溶於EtOAc (150毫升)與水(2毫升)之間。分離有機部分，以水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾且於真空中濃縮產

生 [2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯及[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯之混合物的橙色油。藉於二氧化矽上快速層析分離區位異構物，以1:1 EtOAc/異己烷溶離，產生標題化合物。

步驟4：2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基胺

[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.204克，0.9毫莫耳)溶於DCM (3.5毫升)中。此溶液中添加4 M HCl二噁烷溶液(0.9毫升，3.6毫莫耳)且反應混合物於室溫攪拌隔夜。於真空中移除溶劑產生標題化合物之鹽酸鹽。

中間物D11：

2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基胺

此化合物係類似中間物D10，將步驟3製備之第二區位異構物[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯單離並脫保護而製備。

中間物D12：

C-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-甲基胺

步驟1：將(2H-四唑-5-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯

C-(2H-四唑-5-基)-甲基胺(1克，10.1毫莫耳)、二-第三丁基二碳酸酯(2.2克，10.1毫莫耳)、4 M NaOH (2.5毫升)及H_2O (20毫升)混合且於室溫攪拌隔夜。反應混合物以5 M HCl酸化至pH 5，產生沉澱物，過濾收集此沉澱物且於真空下乾燥，產生標題化合物[MH+200.05]。

步驟2：(2-乙基-2H-四唑-5-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯

(2H-四唑-5-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯(0.9克，4.5毫莫耳)溶於無水DMF中，添加NaH (60%分散於礦油中)(0.18克，4.5毫莫耳)，且反應混合物於室溫攪拌5分鐘，之後添加乙基碘(0.35毫升，4.5毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌隔夜，分溶於EtOAc與水之間。有機相以$MgSO_4$乾燥，過濾且於真空中濃縮產生油。藉於二氧化矽上快速層析純化，以2:1 異己烷/EtOAc溶離，產生標題化合物。

步驟3：C-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-甲基胺

此化合物係類似中間物D10 (步驟4)，以(2-乙基-2H-四唑-5-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯取代[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯而製得，產生標題化合物之鹽酸鹽。

中間物E1-E13：

中間物E1

1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

三乙基胺(0.15毫升，1.1毫莫耳)添加至(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-胺基甲酸苯基酯(中間物B1)(0.30克，0.90毫莫耳)及2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺鹽酸鹽(中間物D1)(0.207克，1.1毫莫耳)於NMP (3毫升)中之攪拌混合物中。反應混合物於80℃攪拌2小時，冷卻且以水(100毫升)稀釋，產生灰色沉澱物。過濾收集固體且於真空爐中乾燥產生標題化合物[MH^+ 395.09]。

中間物E2-E13：

此等中間物，即

E2：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

E3：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-脲

E4：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(5-乙基-噁唑-2-基)-乙基]-脲

E5：3-[3-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲基]-N-(5-甲基-異噁唑-3-基)-丙醯胺

E6：3-[3-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲基]-N-第三丁基-丙醯胺

E7：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-脲

E8：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-脲

E9：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-脲

E10：3-[3-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲基]-丙酸第三丁基酯

E11：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-脲

E12：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

E13：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-(2-乙基-2H-四唑-

5-基甲基)-脲

係類似中間物E1藉由適當之四唑或噁唑(中間物D2-D12)與對應之胺進行反應而製備。非市售胺之製備係描述於本文。

中間物E之其他實施例：

此等化合物，即：

1-(6-溴-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基)-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

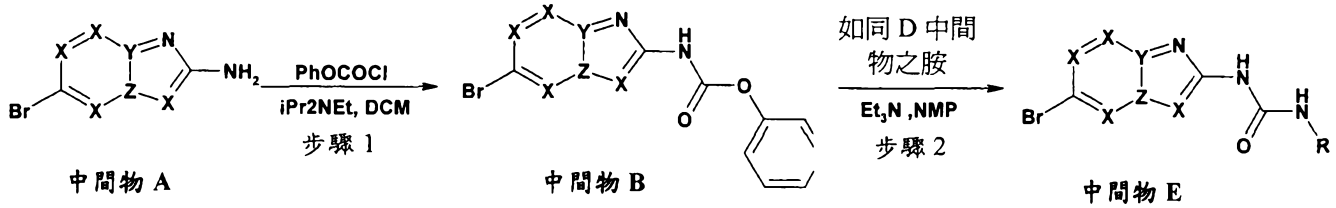
1-(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

1-(7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

1-(6-溴-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基)-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

係根據以下流程圖製備：



中間物 A　　中間物 B　　中間物 E

其中 X=C 或 N，
Y=N&Z=C
或
Y=C&Z=N

步驟1：中間物A之反應，如同用以製備中間物B1之方式，產生中間物B。

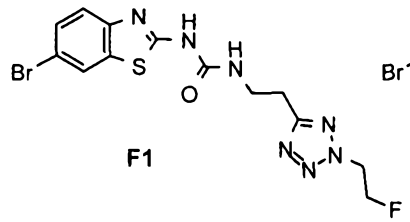
步驟2：中間物B個別與中間物D反應，依如同用以製備中間物E1之方式，產生中間物E。

中間物F1：

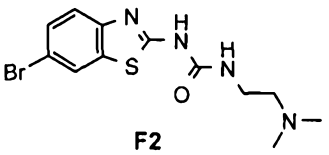
1-(6-溴-苯并噻唑-2-基)-3-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-脲

此化合物係類似中間物E1般，以咪唑-1-甲酸(6-溴-苯并噻唑-2-基)-醯胺(中間物B2)取代(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-胺基甲酸苯基酯(中間物B1)且以2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基胺(中間物D3)取代2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺鹽酸鹽(中間物D1)而製備。

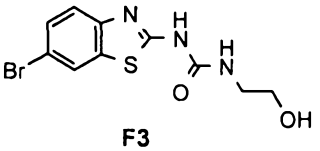
中間物F2-F7：



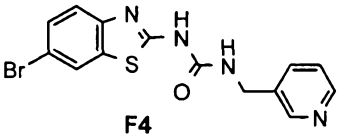
F1



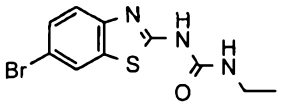
F2



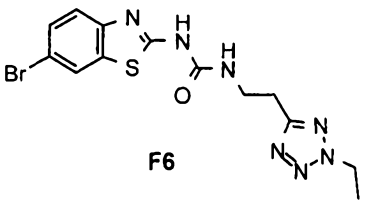
F3



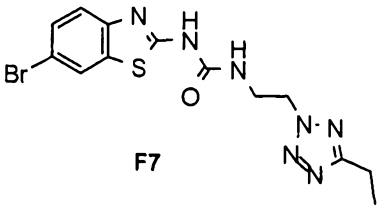
F4



F5



F6



F7

此等化合物即

F2： 1-(6-溴-苯并噻唑-2-基)-3-(2-二甲基胺基-乙基)-脲

F3： 1-(6-溴-苯并噻唑-2-基)-3-(2-羥基-乙基)-脲

F4： 1-(6-溴-苯并噻唑-2-基)-3-吡啶-3-基甲基-脲

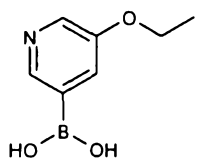
F5： 1-(6-溴-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲

F6： 1-(6-溴-苯并噻唑-2-基)-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲

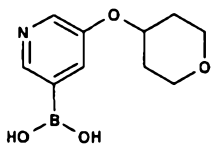
F7： 1-(6-溴-苯并噻唑-2-基)-3-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-脲

係類似中間物F1以適當之四唑/噁唑(中間物D)或市售胺取代2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基胺(中間物D3)而製得。

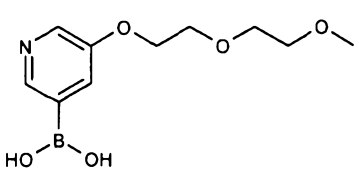
中間物G1-G7：



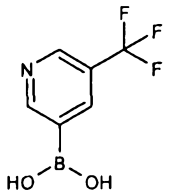
G1



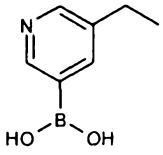
G2



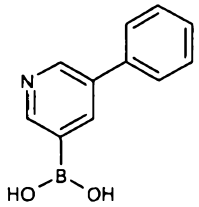
G3



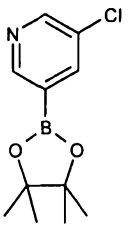
G4



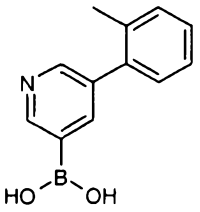
G5



G6



G7



G8

中間物G1：

5-甲氧基吡啶-3-酮酸

步驟1： 3-溴-5-乙氧基-吡啶

將三苯膦(0.461克，1.758毫莫耳)添加至3-溴-5-羥基吡啶(0.3克，1.724毫莫耳)於THF (10毫升)中之混合物中。添加乙醇(0.103毫升)，反應混合物冷卻至0℃(冰浴)。最後

添加DEAD (0.277毫升，1.758毫莫耳)，混合物溫至室溫且攪拌隔夜。粗製物藉著濕式放置於50克二氧化矽管柱上快速層析純化，以3:1 異己烷：EtOAc溶離，產生標題化合物之黃色油，[MH+ 201.88]。

步驟2： 5-甲氧基吡啶-3-硼酸

3-溴-5-乙氧基-吡啶(0.187克，0.926毫莫耳)於無水THF (7毫升)中之冷卻(-78℃)溶液以硼酸三乙酯(0.161毫升，0.945毫莫耳)處理，之後逐滴添加1.46 M n-BuLi之己烷溶液(0.7毫升，1.018毫莫耳)。反應混合物溫至室溫隔夜，隨後以5 M HCl (1毫升)處理。攪拌10分鐘後，於真空中移除THF，水層以EtOAc (10毫升)萃取。水層於真空中濃縮*且於真空下乾燥*隔夜產生標題化合物之HCl.LiCl鹽，[MH+ 168.01]。

中間物G2-G4：

此等化合物即

G2： 5-(四氫-哌喃-4-基氧基)吡啶-3- 硼酸

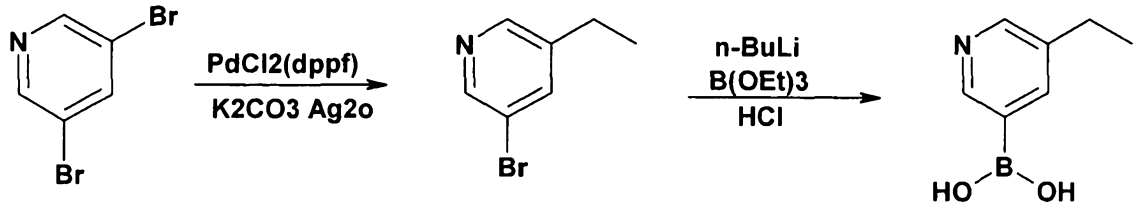
G3： 5-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]吡啶-3-硼酸

G4： 5-三氟甲基吡啶-3-硼酸

係類似中間物G1對應之芳基或雜芳基溴取代3-溴-5-乙氧基-吡啶而製備。

中間物G5：

5-乙基吡啶-3-硼酸



步驟1：3-溴-5-乙基-吡啶

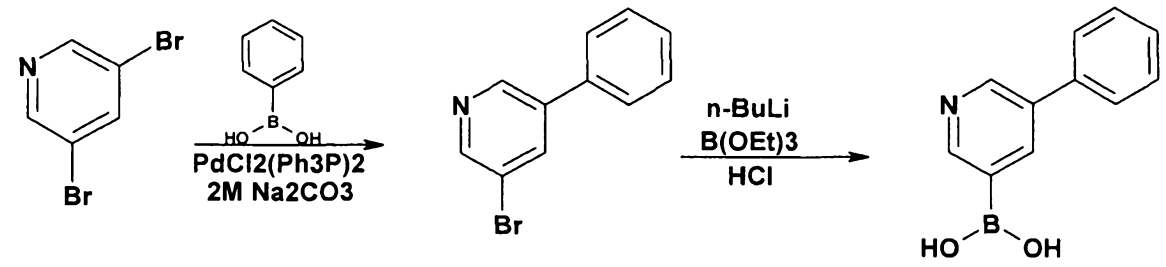
將3,5-二溴-吡啶(0.4克，1.688毫莫耳)、碳酸鉀(0.7克，5.064毫莫耳)、氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)(0.138克，0.169毫莫耳)、氧化銀(I)(0.902克，4.22毫莫耳)、乙基硼酸(0.150克，2.03毫莫耳)及THF (8毫升)混合，以氬換氣，加熱至回流隔夜。冷卻至室溫後，經Celite® (濾劑)過濾反應混合物，以DCM洗滌。DCM於真空中濃縮，殘留物置於20克二氧化矽管柱上藉快速層析純化，以DCM溶離，產生標題化合物，[MH+ 185.91及187.91]。

步驟2：5-乙基吡啶-3-硼酸

此化合物類似步驟2中間物G1，以3-溴-5-乙基-吡啶取代3-溴-5-乙氧基-吡啶而製得，產生標題化合物之HCl.LiCl鹽，[MH+ 152.03]。

中間物G6：

5-苯基吡啶-3-硼酸



步驟1：3-溴-5-苯基-吡啶

苯基硼酸(0.618克，5.065毫莫耳)於DME (20毫升)及2 M Na_2CO_3之混合物中攪拌20分鐘。添加3,5-二溴吡啶(1.0克，4.221毫莫耳)，之後$PdCl_2(Ph_3P)_2$ (0.296克，0.4221毫莫耳)，混合物加熱至100℃隔夜。取出DME層，以EtOAc稀釋，以5 M HCl (2×20毫升)洗滌，隨後以EtOAc (70毫升)逆萃取。酸性水相以6 M NaOH (50毫升)鹼化並以DCM (3×100毫升)萃取。結合之有機萃取液以$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發成油，此油於異己烷(15毫升)中攪拌，取出形成之固體，以另外10毫升異己烷洗滌。有機物於真空中濃縮，產生標題化合物之白色固體MH+[235.74]。

步驟2： 5-苯基吡啶-3-硼酸

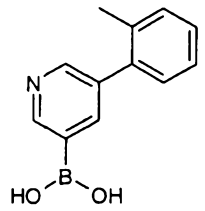
此化合物係類似步驟2中間物G1，以3-溴-5-苯基-吡啶取代3-溴-5-乙氧基-吡啶製得，產生標題化合物之HCl.LiCl鹽 [MH+200]。

中間物G7：

3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼胺-2-基)-吡啶

3-溴-3-氯吡啶(0.5克，2.6毫莫耳)、雙(頻那醇根基)二硼(0.79克，3/12毫莫耳)、氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)(0.127克，0.15毫莫耳)、乙酸鉀(0.77克，7.8毫莫耳)及DMF (10毫升)一起於氬氣泡通經溶液下在室溫攪拌10分鐘。反應混合物加熱至100℃歷經90分鐘，冷卻至室溫且藉由預吸收於二氧化矽而快速層析純化，以5:1 EtOAc：異己烷溶離，產生標題化合物。

中間物G8：



此化合物類似中間物G6，以2-甲基苯基硼酸取代苯基硼酸而製得，產生標題化合物之HCl.LiCl鹽。

中間物G9：

1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環-2-基)-吡啶-3-基]-乙酮

步驟1： 5-溴-菸醯氯

5-溴菸鹼酸(1克，4.950毫莫耳)置入100毫升圓底燒瓶中且以氬換氣。添加無水THF (20毫升)，形成之溶液以NaH (60%分散於礦油中)(0.202克，5.049毫莫耳)處理5分鐘之時間。反應混合物於室溫攪拌10分鐘，之後以5分鐘緩緩添加草醯氯(0.453毫升，5.198毫莫耳)，之後無水DMF (10微升)。反應混合物攪拌另外5分鐘，經濾紙過濾，於真空中濃縮且於真空下乾燥產生標題化合物。

步驟2： 1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酮

5-溴-菸醯氯(0.5克，2.268毫莫耳)於室溫在氬氛圍下懸浮於THF (24毫升)中。添加$Fe(acac)_3$ (0.04g, 0.113毫莫耳)，且反應混合物攪拌10分鐘，直至形成溶液。反應混合物冷卻至-78℃，在攪拌下於-78℃逐滴添加MeMgBr溶液(3 M之二乙醚溶液，0.907毫升，2.722毫莫耳) 2小時。溫至室溫時，將二氧化矽添加至反應混合物，於真空中濃縮溶劑。藉快速層析純化，以50:50 EtOAc/異己烷溶離，

產生標題化合物之黃色固體[MH+199.90及201.90]。

步驟3：1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼胺-2-基)-吡啶-3-基]-乙酮

此化合物係類似中間物G7，以1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酮取代3-溴-3-氯吡啶而製備，產生標題化合物[MH+166.01]。

本發明化合物係根據前文提供之實施例合成。根據生物方法1決定化合物之PI3K抑制劑(IC_{50})值。

表1所篩選之每一化合物對PI3K之抑制各具有低於約25 μM之IC_{50}值。表1中許多實施例對PI3K之抑制具有低於約10 μM、低於約1 μM且甚至低於約0.1 μM之IC_{50}值。是故，每一化合物各係較佳且較佳係群組之成員。

生物實施例

生物方法1：

磷酸化檢測

檢測1： 均勻溶液相檢測

待測試化合物溶於DMSO中且直接分置入384-孔閃板，1.25微升/孔。為開始反應，於每一孔添加20微升之6 nM PI3激酶，接著20微升之含微量放射標記ATP的400 nM ATP及900 nM 1-α-磷脂醯基肌醇(PI)。該板短時間離心以移除任何空氣間隙。反應進行15分鐘，隨後著添加20微升之100 mM EDTA終止。終止之反應於RT培育隔夜使得脂質受質藉由疏水性相互作用結合於閃板表面。隨後洗除孔中液體，以閃爍計數偵測經標記之受質。

檢測2： 單一步驟固相檢測

此方法類似檢測1，不同處係脂質受質(1-α-磷脂醯基肌醇(PI))先溶於塗覆緩衝劑中且於室溫在閃板上培育隔夜，使得脂質受質藉由疏水性相互作用結合於閃板表面。隨後洗除未結合受質。檢測日，於每一孔添加20微升之6 nM PI3激酶，接著20微升之含微量放射標記ATP的400 nM ATP。化合物連同酶及TAP一起添加於塗覆脂質之板。該板短時間離心以移除任何空氣間隙。反應進行二至三小時。藉由添加20微升之100 mM EDTA或藉由即時洗滌該板而終止反應。藉閃爍計數偵測經磷酸化脂質受質

檢測3： ATP耗竭檢測

待測試化合物溶於DMSO中且直接分置入黑色384孔板中，1.25微升/孔。為開始反應，於每一孔中添加25微升之10 nM PI3激酶及5微克/毫升1-α-磷脂醯基肌醇(PI)，接著25微升之2 μM ATP。反應進行至約消耗50% ATP，隨後藉添加25微升激酶Glo溶液而終止。終止之反應培育5分鐘，經由發光偵測其餘ATP。

生物方法2：

用以偵控PI3K路徑之pSer^{473} Akt檢測

此方法中，描述用以測量以代表性較佳具體實施例抑制劑化合物處理後的PI3K-中介pSer^{473}-Akt狀態之檢測。

在補充10% FBS、L-穀胺醯胺、丙酮酸鈉及抗生素之DMEM中培養2780細胞。以每孔15,000個細胞之密度將細胞接種於96孔組織培養皿內，空著外側之孔，並使之黏著

隔夜。

於DMSO中提供之試驗化合物進一步於DMSO內將稀釋前為所需最終濃度之500倍稀釋成2倍最終濃度。將等體積之2x化合物添加於96孔板之細胞，於37℃培育1小時。之後取出培養基及化合物，將板冷卻，細胞於補充有磷酸酶及蛋白酶抑制劑的溶解緩衝劑(150 mM NaCl，20 mM Tris pH 7.5，1 mM EDTA，1 mM EGTA，1% Triton X-100)中溶解。充分混合後，將溶胞物移至來自Meso Scale Discovery (MSD)之pSer473Akt及全Akt檢測板，於4℃迴盪下培育隔夜。該板以1xMSD洗滌緩衝劑洗滌，使用二次抗體偵測所捕集之分析物。於室溫以二次抗體培育1至2小時後，再次洗滌該板，將1.5x濃度之讀取緩衝劑T (MSD)添加於孔中。

於SECTOR Imager 6000儀器(Meso Scale Discovery)上讀取檢測。使用來自pSer473Akt及全Akt檢測之信號比校正任何變異，計算來自以化合物處理之細胞的整體信號相對於單獨使用DMSO的pSer473Akt抑制百分比且用以決定各化合物之EC_{50}值。

本發明所列之所有參考資料皆整體以引用方式併入本文。

雖已詳細描述 許多本發明較佳具體實施例及其變化形式，但熟習此技術者可立即明瞭在所附申請專利範圍內的其他修飾及方法。

五、中文發明摘要：

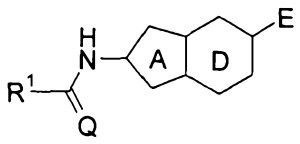
本發明揭示一種磷脂醯基肌醇$(PI)_3$-激酶抑制劑化合物、其醫藥上可接受之鹽及其前藥；該新穎化合物自身或與至少一種附加療劑組合及醫藥上可接受之載劑的組合物；及該新穎化合物自身或與至少一種附加療劑組合用於預防或治療增殖性疾病的用途，該增殖性疾病之特徵為生長因子、蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶及磷脂激酶之活性異常。

六、英文發明摘要：

Phosphatidylinositol (PI) 3-kinase inhibitor compounds, their pharmaceutically acceptable salts, and prodrugs thereof; compositions of the new compounds, either alone or in combination with at least one additional therapeutic agent, with a pharmaceutically acceptable carrier; and uses of the new compounds, either alone or in combination with at least one additional therapeutic agent, in the prophylaxis or treatment of proliferative diseases characterized by the abnormal activity of growth factors, protein serine/threonine kinases, and phospholipid kinases.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(A)之化合物



(A)

其中：

環AD為5,6-雙環芳族雜環性環，其中A為與環D稠合之含有一或多個O、S及N環原子的5-員芳族雜環性環，環D為苯基環或含有一、二或三個氮環原子的6-員芳族雜環性環，其中環AD係經R^2、R^3、R^4及R^5所取代；

E為C_6-C_{10}-芳基、5至10-員雜芳基或鹵素，其中該等環係視情況經R^6、R^7及R^8所取代；

Q為O或S；

R^1係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取

代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

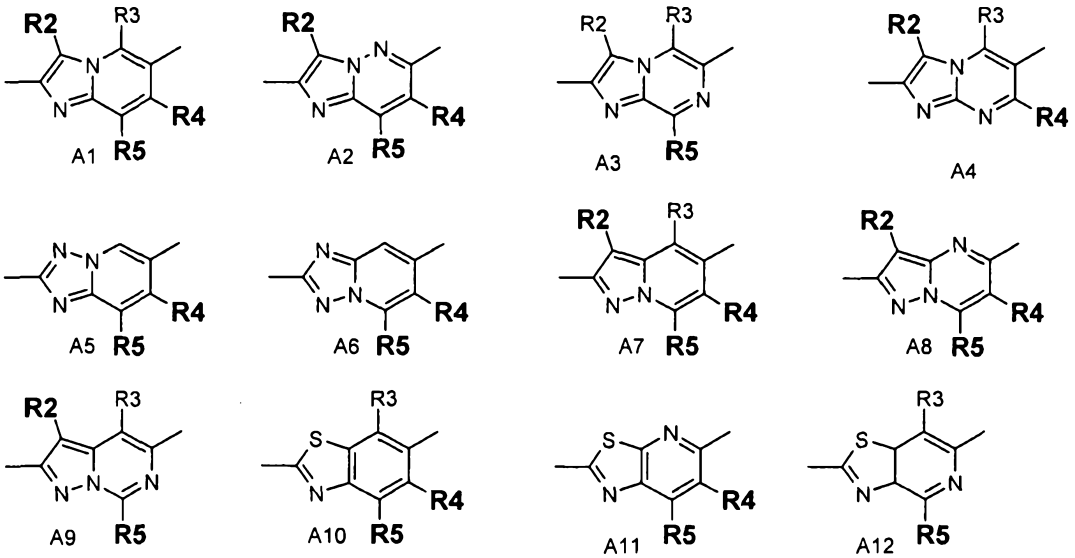
R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；且

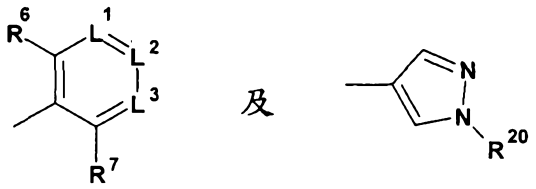
R^7及R^8係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基

磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；或R^7及R^8連同其所連接之環原子一起形成5至8員碳環性或雜環性基團。

2. 如請求項1之化合物，其中環AD係選自



3. 如請求項1之化合物，其中環E係選自



其中：

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；且

R^7係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷

基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、胍基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^{20}係選自由以下基團組成之群：C_{1-6}-烷基及經取代之C_{1-6}-烷基；

L^1為N或CR^9；

L^2為N或CR^8；

L^3為N或CR^{9a}；

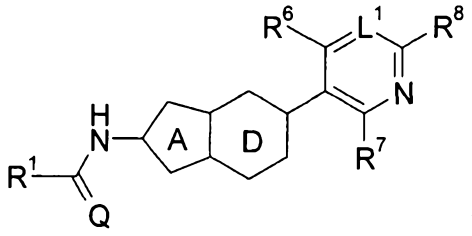
R^8及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、胍基、羧基、羧基酯、

(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；且

R^{9a}係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基，

其他選擇係當L^1為CR^9時，則R^9及R^6連同其所連接之碳原子一起可形成與環E稠合之5至8員環，其中該5至8員環係選自環烷基、芳基、雜環及雜芳基；且當L^1為CR^9且L^2為CR^8時，則R^8及R^9連同其所連接之碳原子一起可形成與環E稠合之5至8員環，其中該5至8員環係選自環烷基、芳基、雜環及雜芳基。

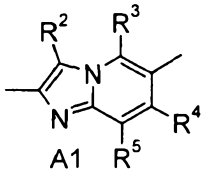
4. 如請求項1之具有式(IV)的化合物或其互變異構物或立體異構物或醫藥上可接受之鹽，



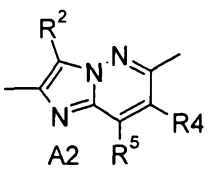
IV

其中，

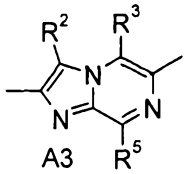
環AD係選自



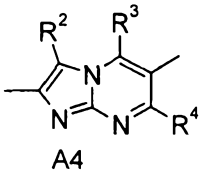
A1



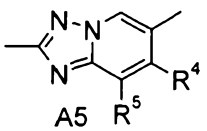
A2



A3



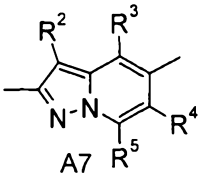
A4



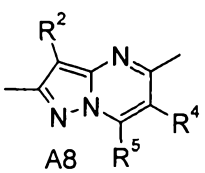
A5



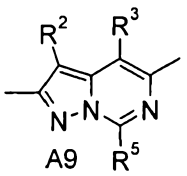
A6

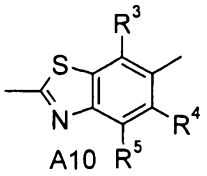


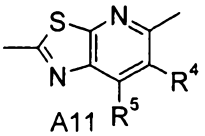
A7

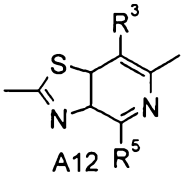


A8


A9


A10


A11


A12

Q為O或S；

L^1為CR^9或N；

R^1係表示-Z-Y-R^{10}；

Z為$NHCH_2C(R^{11})R^{12}$-

Y為鍵結或$-CON(R^{13})$-；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之

烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^7及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；

R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基；

R^{10}為C_1-C_6-烷基胺基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基，其中每一烷基各獨立視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-

烷氧基所取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫所組成之群的環雜原子之單環雜芳族環，該環係視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-烷氧基所取代，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；

R^{11}及R^{12}係獨立選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6-烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；且

R^{13}為氫或C_1-C_6-烷基。

5. 如請求項4之化合物，其中Q為O。

6. 如請求項4之化合物，其中L^1為CR^9且R^9為氫、鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、氰基、硝基、醯基、磺醯基、C_1-C_6-烷基磺醯基、胺基磺醯基、C_1-C_6-烷基胺基磺醯基、二-C_1-C_6-烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基或C_1-C_6-烷基磺醯基胺基，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個以下基團所取代：鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基。

7. 如請求項4之化合物，其中R^9為氫、甲氧基或三氟甲基。

8. 如請求項4之化合物，其中Z為伸乙基胺基。

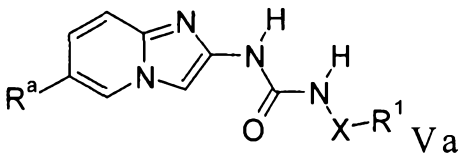
9. 如請求項4之化合物，其中R^1係表示-Z-Y-R^{10}，Y係表示鍵結且R^{10}為選自視情況經取代之四唑基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基及異噁唑基之單環性雜芳族環，其中該視情況存在之取代基係選自甲基、乙基、異丙基或2-氟乙

基。

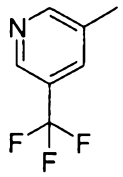
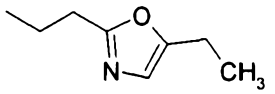
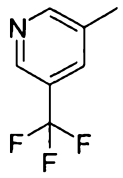
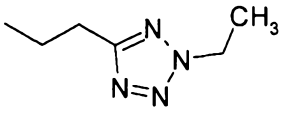
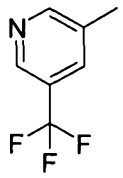
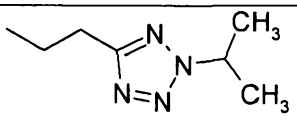
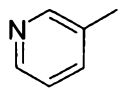
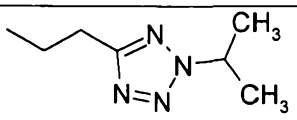
10. 如請求項4之化合物，其中R^1為2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺基、2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基胺基、2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基胺基、2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基胺基或2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基胺基。

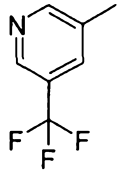
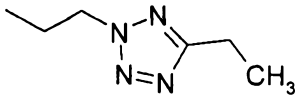
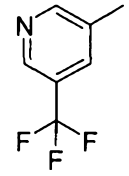
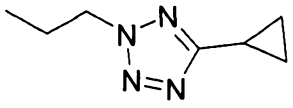
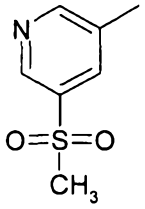
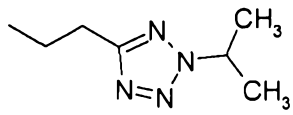
11. 如請求項4之化合物，其中R^4、R^5、R^6、R^7及R^8為氫。

12. 如請求項4之化合物，其係選自由式Va組成之群：

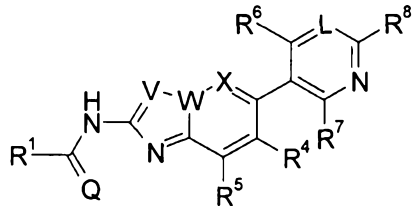


Va

R^a	XR^1
	
	
	
	

R^a	XR^1
	
	
	

13. 如請求項1之具有式I的化合物、其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，



I

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

W為C或N；

V為CR^2、O或S；

L為CR^9或N；

R^1係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環

烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

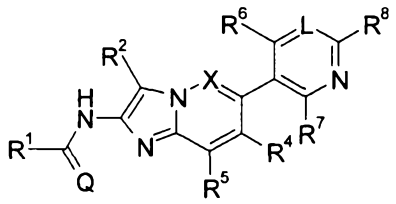
R^7及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、

經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；且

R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基。

14. 如請求項1之具有式II的化合物、其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，



II

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

L為CR^9或N；

R^1係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；

R^2及R^3係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯

基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^7及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；且

R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及

烷基胺基。

15. 如請求項1之化合物，其中R^1為-Z-Y-R^{10}，其中

Z為$NHCH_2C(R^{11})R^{12}$，

Y為鍵結或$-CON(R^{13})-$

R^{10}為C_1-C_6-烷基胺基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基，其中每一烷基各獨立視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫所組成之群的環雜原子之單環雜芳族環，該環係視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-烷氧基所取代，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；

R^{11}及R^{12}係獨立選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6-烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；且

R^{13}為氫或C_1-C_6-烷基。

16. 如請求項15之化合物，其中R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫所組成之群的環雜原子之單環雜芳族環，該環係視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-烷氧基所取代，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代。

17. 如請求項1之化合物，其中R^2為氫。

18. 如請求項13之化合物，其中X為CR^3。

19. 如請求項18之化合物，其中R^3為氫。

20. 如請求項1之化合物，其中R^4及R^5兩者皆為氫。

21. 如請求項1之化合物，其中R^6為氫。

22. 如請求項1之化合物，其中R^7為氫。

23. 如請求項1之化合物，其中R^8為氫、烷基或烷氧基。

24. 如請求項23之化合物，其中R^8為氫。

25. 如請求項1之化合物，其中R^9係選自由以下基團組成之群：氫、三氟甲基、氰基、烷氧基、氯、醯基、苯基、經C_{1-3}烷基取代之苯基、雜環基氧基、氟、甲基、乙基及溴。

26. 如請求項25之化合物，其中R^9係選自由以下基團組成之群：氫、三氟甲基、甲氧基、氟、甲基及溴。

27. 如請求項26之化合物，其中R^9係選自由以下基團組成之群：氫、三氟甲基及甲氧基。

28. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[6-(5-氰基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-嘧啶-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[6-(5-乙氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-

[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-(6-苯并[1,3]二側氧基l-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

N-第三丁基-3-[3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲基]-丙醯胺；

1-[6-(5-氯-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-{6-[5-(四氫-哌喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-脲；

1-[6-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

N-第三丁基-3-{3-[6-(5-苯基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲基}-丙醯胺；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-苯基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-{5-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-吡啶-3-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

N-第三丁基-3-(3-{6-[5-(四氫-哌喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-脲基)-丙醯胺；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-(2-乙基-2H-四唑-5-基甲基)-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[6-(5-乙基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(6-甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[6-(5-氰基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-脲；

1-[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[6-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-喹啉-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

3-[3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲基]-丙酸第三丁基酯；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-鄰甲苯基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[6-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-異喹啉-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[6-(5-乙醯基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

3-[3-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲基]-N-(5-甲基-異噁唑-3-基)-丙醯胺；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[6-(5-氟-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-喹啉-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[2-(2H-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-脲；

1-[6-(5-氰基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[6-(吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基]-脲；

1-[6-(5-氰基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-脲；

1-[6-(5-氰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基)-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-(7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-脲；

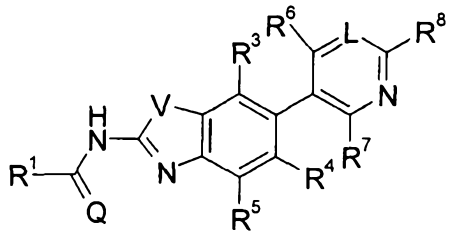
1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[7-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-氟-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-脲；及

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(4-甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒嗪-2-基]-脲；

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

29. 如請求項1之具有式III的化合物、其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽；



III

其中：

Q為O或S；

V為O或S；

L為CR^9或N；

R^1係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；

R^3係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之

烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^4及R^5係獨立選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^6係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素，氰基、硝基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^7及R^9係獨立選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧

基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基氧基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫代醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^8係選自由以下基團組成之群：氫、烷基、$-CO-R^{8a}$、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基所組成之群的三至七員環；且

R^{8a}係選自由以下基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基。

30. 如請求項29之化合物，其中R^1為$-Z-Y-R^{10}$，其中

Z為$NHCH_2C(R^{11})R^{12}$，

Y為鍵結或$-CON(R^{13})-$

R^{10}為C_1-C_6-烷基胺基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基，其中每一烷基各獨立視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫所組成之群的環雜原子之單環雜芳族環，該環係視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-烷氧基所取代，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；

R^{11}及R^{12}係獨立選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6-烷基，其

中該烷基係視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代；且

R^{13}為氫或C_1-C_6-烷基。

31. 如請求項30之化合物，其中R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫所組成之群的環雜原子之單環雜芳族環，該環係視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6-烷基或C_1-C_6-烷氧基所取代，其中該烷基及烷氧基係視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6-烷氧基所取代。

32. 如請求項29之化合物，其中X為CR^3且R^3為氫。

33. 如請求項29之化合物，其中R^4為氫。

34. 如請求項29之化合物，其中R^5為氫。

35. 如請求項29之化合物，其中R^6係選自由以下基團組成之群：氫、三氟甲基及甲基。

36. 如請求項35之化合物，其中R^6為氫。

37. 如請求項29之化合物，其中R^7為氫。

38. 如請求項29之化合物，其中R^8為氫或C_{1-3}烷氧基。

39. 如請求項38之化合物，其中R^8為氫。

40. 如請求項29之化合物，其中L為CR^9且R^9係選自由以下基團組成之群：氫、甲基、氟、三氟甲基、甲氧基、氰基及醯基。

41. 如請求項29之化合物，其係選自由以下組成之群：

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-(6-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲；

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-[6-(6-甲氧

基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲；

1-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲；

1-(2-羥基-乙基)-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲；

1-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-3-吡啶-3-基甲基-脲；

1-乙基-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲；

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-{6-[5-(嗎啉-4-羰基)-吡啶-3-基]-苯并噻唑-2-基}-脲；

1-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲；

1-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲；

1-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲；

1-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲；及

1-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-3-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-脲，

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

42. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及治療有效量之如請求項1至41所定義之化合物、其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

43. 如請求項1至41任一項所定義之化合物，其係使用於治療癌症。

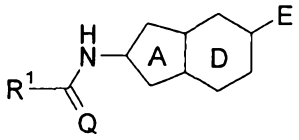
44. 一種如請求項1至41任一項所定義之化合物的用途，其係用於製造供治療癌症、呼吸性疾病、過敏、類風濕性關節炎、骨關節炎、風濕性病症、牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、敗血性休克、增殖性病症諸如癌症、動脈粥樣硬化、移植後之同種移植排斥、糖尿病、中風、肥胖或再狹窄。

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：



(A)