

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：

96111947

※申請日期：

96.4.4

※IPC 分類：

C07D 513/04
A61K 31/429
~~C07D 513/04~~
A61P 11/00

一、發明名稱：(中文/英文)

噻唑基-二氫-環戊烷并吡唑

THIAZOLYL-DIHYDRO-CYCLOPENTAPYRAZOLE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街 173 號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 12 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史蒂芬 布雷特菲爾德
BREITFELDER, STEFFEN
2. 伍都 麥爾
MAIER, UDO
3. 克里斯多夫 侯恩柯
HOENKE, CHRISTOPH
4. 安 T. 猶庚森
JOERGENSEN, ANNE T.
5. 亞歷山德 鮑茲齊
PAUTSCH, ALEXANDER
6. 崔克西 布倫德
BRANDL, TRIXI
7. 瑪夏斯 葛勞爾特
GRAUERT, MATTHIAS
8. 瑪夏斯 霍夫曼
HOFFMANN, MATTHIAS
9. 史緹芬 史邱瑞爾
SCHEUERER, STEFAN
10. 卡路斯 爾伯
ERB, KLAUS
11. 麥可 P 派普
PIEPER, MICHAEL P.
12. 英果 普拉格斯特
PRAGST, INGO

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY

3. 德國 GERMANY
4. 丹麥 DENMARK
5. 德國 GERMANY
6. 德國 GERMANY
7. 德國 GERMANY
8. 德國 GERMANY
9. 德國 GERMANY
10. 美國 U.S.A.
11. 德國 GERMANY
12. 德國 GERMANY

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；2006 年 04 月 06 日；06112298.2

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】

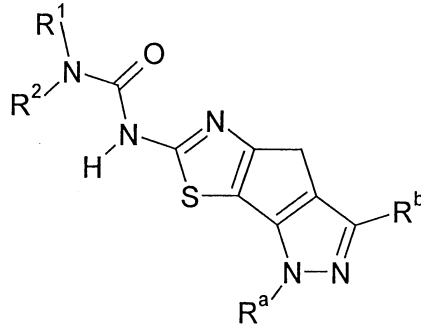
☐ 不須寄存生物材料者：

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：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎通式(I)噻唑基-二氫-環戊烷并吡唑



(I)

其中基團 R^1 , R^2 , R^a 及 R^b 均具有請求項與本專利說明書中所予之意義，其互變異構物、外消旋物、對掌異構物、非對映異構物及混合物，及視情況為其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及水合物，以及製備此等噻唑基-二氫-環戊烷并吡唑之方法，及其作為醫藥組合物之用途。

【先前技術】

磷脂醯肌醇-3-激酶 (PI3-激酶) 為脂質激酶之亞族群，其會催化磷酸根基團之轉移至磷酸肌醇之肌醇環之 3'-位置。

其在許多細胞過程中具有一項角色，譬如細胞生長與分化過程、細胞骨骼改變之控制及胞內輸送過程之調節 (Vanhaesebroeck 等人, Annu Rev Biochem. 2001; 70: 535-602)。

PI3-激酶可在許多腫瘤中，譬如乳癌、卵巢或胰癌瘤，在腫瘤型式中，譬如結腸、乳房或肺臟之癌瘤，但特別是在自身免疫疾病中，譬如克隆氏病或風濕性關節炎，或在心血管系統中，例如在心臟肥大之發展上，扮演一項角色 (Oudit 等人, 循環. 2003 年 10 月 28 日; 108(17): 2147-52)。PI3-

激酶調制劑可表示一種消炎治療之可能方法，具有比較上較少之副作用 (Ward 與 Finan, Curr Opin Pharmacol. 2003 年 8 月；3(4)：426-34)。

用於治療炎性疾病之 PI3-激酶抑制劑係為文獻上已知。因此，WO 03/072557 揭示 5-苯基噻唑衍生物，WO 04/029055 揭示經環結之唑嘧啶類，及 WO 04/007491 揭示唑啉酮-乙烯基連結之苯衍生物。再者，兩份專利說明書 WO 04/052373 與 WO 04/056820 係揭示苯并嘧啶與苯并嘧啶-3-酮衍生物。

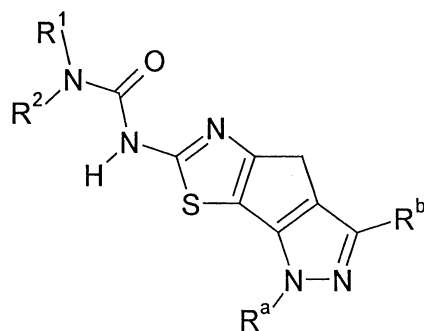
本發明之目的係為提供新穎化合物，由於其作為 PI3-激酶調制劑之醫藥活性，故其可於治療上用於治療炎性或過敏性疾病。其實例包括炎性與過敏性呼吸道病苦、炎性與過敏性皮膚病苦、炎性眼睛疾病、鼻黏膜之疾病、涉及自身免疫反應之炎性或過敏性疾病或腎臟發炎。

【發明內容】

令人驚訝的是，已發現上述問題係藉由式 (I) 化合物解決，其中 A 與基團 R^1 , R^2 , R^a 及 R^b 均具有後文所予之意義。

已特別發現式 (I) 化合物係充作 PI3-激酶之抑制劑，特別是作為 PI3-激酶 γ 之抑制劑。因此，根據本發明之化合物可用於例如治療呼吸道病苦。

因此，本發明係關於通式 (I) 化合物



(I)

其中

R^a 表示氫或視情況經取代之基團，選自 C₁-C₈-烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₃-C₈-環烷基、C₃-C₈-環烯基、C₁-C₆-鹵烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基、C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-環烯基-C₁-C₄-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基-C₁-C₄-烷基、C₉-C₁₃-螺環、C₃-C₈-雜環烷基及 C₃-C₈-雜環烷基-C₁-C₄-烷基之中，

R^b 表示氫、NH₂ 或 OH，

或

視情況經取代之基團，選自 C₁-C₈-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₃-C₈-環烯基、C₁-C₆-鹵烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基、C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-環烯基-C₁-C₄-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基-C₁-C₄-烷基、C₉-C₁₃-螺環、C₃-C₈-雜環烷基、CONH₂、C₆-C₁₄-芳基-NH、C₃-C₈-雜環烷基-NH- 及 OMe 之中，

R¹ 表示氫或視情況經取代之基團，選自 C₁-C₈-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基及 C₆-C₁₄-芳基

-C₁-C₅-烷基之中，

R² 表示氫或視情況經取代之基團，選自 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈-環烷基、C₂-C₈-烯基、C₃-C₈-環烯基、C₁-C₆-鹵烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基、C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-環烯基-C₁-C₄-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基-C₁-C₆-烷基、C₉-C₁₃-螺環、C₃-C₈-雜環烷基、C₃-C₈-雜環烷基-C₁-C₆-烷基-及 C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₆-烷基之中，

或

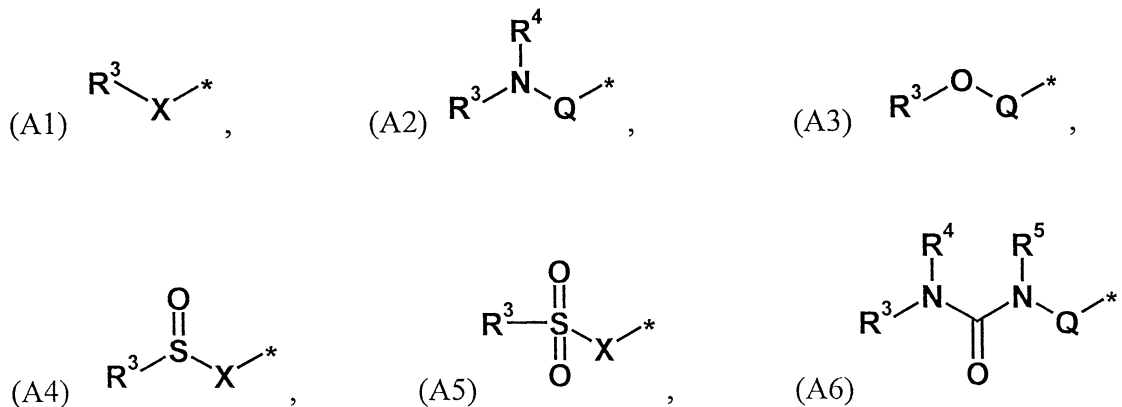
R¹與 R² 一起形成視情況經取代之五-，六-或七-員環，包含碳原子與視情況 1 至 2 個選自氧、硫及氮中之雜原子，

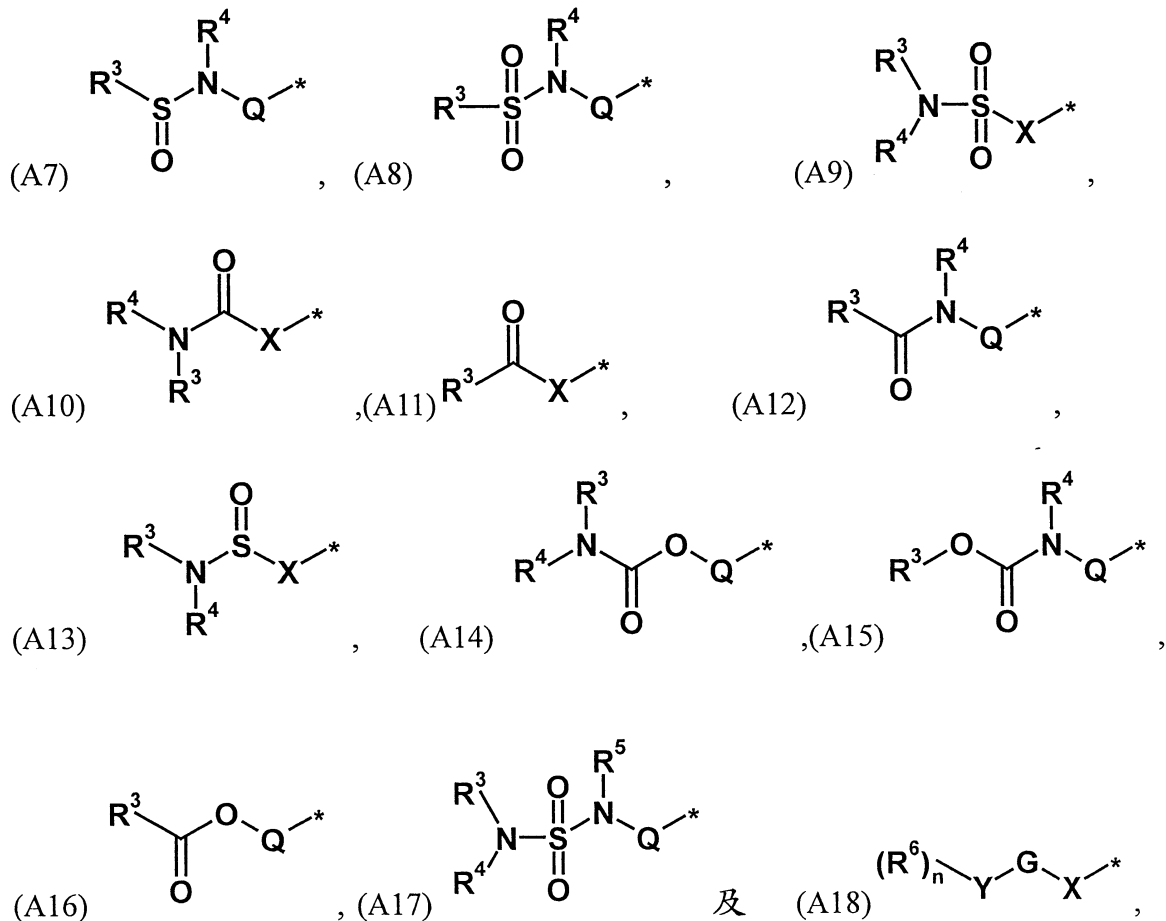
或

R¹與 R² 一起形成視情況經取代之九-至十三-員螺環狀環，

或

R² 表示選自通式 (A1) 至 (A18) 中之基團





其中

X與Y可被連結至G之相同或不同原子，且

X 表示一個鍵結或視情況經取代之基團，選自C₁-C₇-次烷基、C₃-C₇-次烯基及C₃-C₇-次炔基之中，
或

X 與R¹, R³或R⁴可一起形成C₁-C₇-次烷基橋基；

Y 表示一個鍵結或視情況經取代之C₁-C₄-次烷基；

Q 表示視情況經取代之基團，選自C₁-C₇-次烷基、C₃-C₇-次烯基及C₃-C₇-次炔基之中，

Q 與R¹, R³或R⁴可一起形成C₁-C₇-次烷基橋基；

R³, R⁴, R⁵ 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，選自C₁-C₈-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₂-C₆-鹵

烷基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_3 - C_8 -環烷基
 $-C_1$ - C_4 -烷基、 NR^7R^8 、 NR^7R^8 - C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -
 烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基
 及 C_5 - C_{10} -雜芳基之中，

或於各情況中，兩個以下取代基

R^3, R^4, R^5 一起形成視情況經取代之五-、六-或七-員環，
 包含碳原子與視情況1-2個選自氧、硫及氮中之
 雜原子；

G 表示飽和、部份飽和或不飽和環系統，包含3-10個C
 原子，其中視情況至高6個C原子係被選自氮、氧及
 硫中之雜原子置換；

R^6 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，
 選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_6 -
 鹵烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_5 - C_{10} -雜芳基及 C_3 - C_8 -雜環烷
 基之中，

或

選自 $=O$ 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基、 $-NR^7R^8$ 、 $-O-C_1-C_3$ -
 烷基、 $-NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基
 $-NR^7(CO)OR^8$ 、 $-O(CO)NR^7R^8$ 、 $NR^7(CO)NR^8R^9$ 、
 $NR^7(CO)OR^8$ 、 $(CO)OR^7$ 、 $-O(CO)R^7$ 、 COR^7 、 $(SO)R^7$ 、 $(SO_2)R^7$ 、
 $(SO_2)NR^7R^8$ 、 $NR^7(SO_2)R^8$ 、 $NR^7(SO_2)NR^8R^9$ 、 CN 、 $-C_1-C_3$ -
 烷基、 C_6-C_{14} -芳基、 $-NH-CO-NH-C_1-C_3$ -烷基及鹵素中之基
 團；

n 表示1、2或3，

R^7, R^8, R^9 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_6 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷基- C_3 - C_8 -環烷基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_3 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_1 - C_4 -烷基- C_6 - C_{14} -芳基、 C_6 - C_{14} -芳基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_8 -雜環烷基、 C_1 - C_5 -烷基- C_3 - C_8 -雜環烷基、 C_3 - C_8 -雜環烷基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷基(CO)-及 C_1 - C_4 -烷基-O(CO)-之中；

或於各情況中，兩個以下取代基

R^7, R^8, R^9 一起形成視情況經取代之五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況1-2個選自氧、硫及氮中之雜原子；

視情況呈其互變異構物、外消旋物、對掌異構物、非對映異構物及混合物，以及視情況為其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及水合物之形式，

其附帶條件是下列化合物係被排除在外：

- a) 1,1-二甲基-3-(4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基)-脲
- b) (4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基)-脲
- c) 1-(2-二甲胺基-乙基)-3-(4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基)-脲
- d) 1-(2-二甲胺基-乙基)-1-甲基-3-(4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基)-脲

- e) 4-甲基-六氫吡咩-1-羧酸(4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍園-2-基)-醯胺
- f) 1-[4-(2-氯苯基)-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍園-2-基]-3-(2-二甲胺基-乙基)-脲
- g) 3-[4-(2-氯苯基)-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍園-2-基]-1-(2-二甲胺基-乙基)-1-甲基-脲
- h) 1-[4-(2-氯苯基)-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍園-2-基]-3-甲基-脲
- i) 1-[4-(2-氯苯基)-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍園-2-基]-3-(2-咪唑-1-基-乙基)-脲
- j) 3-[4-(2-氯苯基)-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍園-2-基]-1,1-二甲基-脲，及
- k) 六氫吡啶-1-羧酸(4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍園-2-基)-醯胺

較佳為式(I)化合物，其中

X, Y, Q 及 G 可具有所指定之意義，且

R^a 表示氫或選自 C₁-C₈-烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₃-C₈-環烷基、C₃-C₈-環烯基、C₁-C₆-鹵烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基、C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-環烯基-C₁-C₄-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基-C₁-C₄-烷基、C₉-C₁₃-螺環、C₃-C₈-雜環烷基及 C₃-C₈-雜環烷基-C₁-C₄-烷基中之基團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自 C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₃-C₈-環烷基、

C_1-C_6 -鹵烷基、鹵素、OH、 C_1-C_4 -烷氧基、CN、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 COR^{10} 、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}(CO)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(CO)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(CO)OR^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{11}R^{12}$ 及 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 之中；

R^{10} , R^{11} , R^{12} 其可為相同或不同，表示氫或選自 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_8 -環烷基及 C_1-C_6 鹵烷基中之基團；

或

於各情況中，兩個以下基團

R^{10} , R^{11} , R^{12} 一起形成五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況 1-2 個選自氧、硫及氮中之雜原子；

R^b 表示氫、 NH_2 或 OH，

或

視情況經取代之基團，選自 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_2-C_8 -烯基、 C_2-C_8 -炔基、 C_3-C_8 -環烯基、 C_1-C_6 -鹵烷基、 C_6-C_{14} -芳基、 C_6-C_{14} -芳基- C_1-C_5 -烷基、 C_5-C_{10} -雜芳基、 C_3-C_8 -環烷基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -環烯基- C_1-C_4 -烷基、 C_5-C_{10} -雜芳基- C_1-C_4 -烷基、 C_9-C_{13} -螺環、 C_3-C_8 -雜環烷基、 $CONH_2$ 、 C_6-C_{14} -芳基-NH、 C_3-C_8 -雜環烷基-NH-及 OMe 之中，

其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_1-C_6 -鹵烷基、鹵素、OH、OMe、CN、 NH_2 、

NHMe 及 NMe₂ 之中；

R¹ 表示氫或選自 C₁-C₈-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基及 C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基中之基團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、NH₂、OH、CN、C₁-C₆-烷基、OMe、-NH(CO)-烷基及 -(CO)O-烷基之中，

R² 表示氫或選自 C₁-C₈烷基、C₃-C₈-環烷基、C₂-C₈-烯基、C₃-C₈-環烯基、C₁-C₆-鹵烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基、C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-環烯基-C₁-C₄-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基-C₁-C₆-烷基、C₉-C₁₃-螺環、C₃-C₈-雜環烷基、C₃-C₈-雜環烷基-C₁-C₆-烷基-及 C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₆-烷基中之基團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、NH₂、OH、CN、C₁-C₆-烷基、OMe、-NH(CO)-烷基及 -(CO)O-烷基之中，

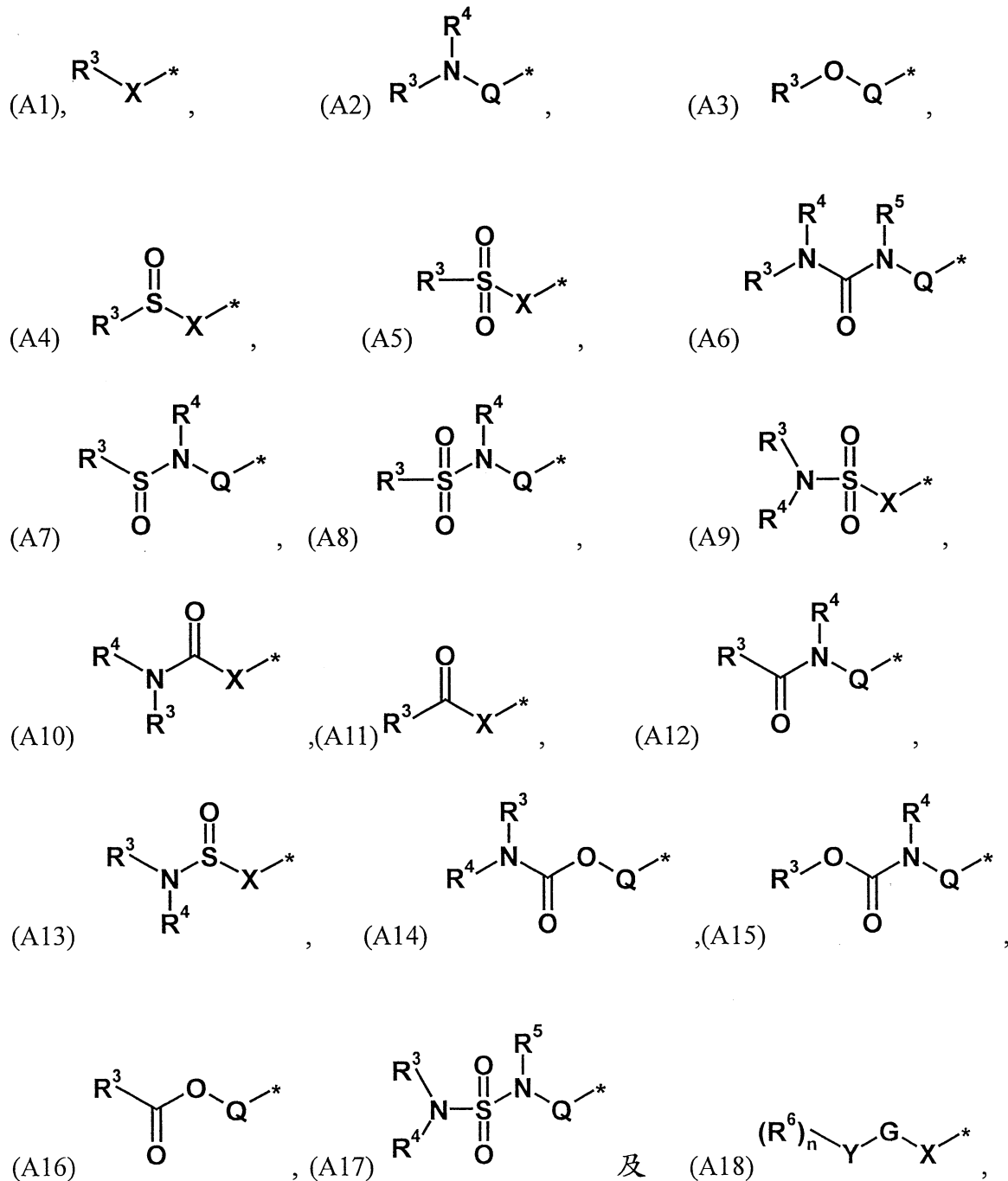
或

R¹與 R² 一起形成五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況 1 至 2 個選自氧、硫及氮中之雜原子，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自雜環烷基、鹵素、NH₂、OH、CN、C₁-C₆-烷基、OMe、-NH(CO)-烷基及 -(CO)O-烷基之中，

或

R¹與 R² 一起形成視情況經取代之九-至十三-員螺環狀環，

或

 R^2 表示選自通式 (A1) 至 (A18) 中之基團

其中

R^3, R^4, R^5 其可為相同或不同，表示氫或選自 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_2-C_6 -鹵烷基、 C_1-C_4 -烷基- C_3-C_8 -環烷基、 C_3-C_8 -環烷基- C_1-C_4 -烷基、 NR^7R^8 、

NR^7R^8 - C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基
- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基及 C_5 - C_{10} -雜芳基中之基
團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之
基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、
 NR^9R^{10} 、 $-\text{NH}(\text{CO})-\text{C}_1$ - C_4 -烷基及 MeO 之中，

或於各情況中，兩個以下取代基

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ 一起形成五-、六-或七-員環，包含碳原子與視
情況1-2個選自氧、硫及氮中之雜原子；其可視
情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，
取代基選自鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、 NR^9R^{10} 、
 $-\text{NH}(\text{CO})-\text{C}_1$ - C_4 -烷基及 MeO 之中，

R^6 其可為相同或不同，表示氫或選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_6 -
烯基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_6 -鹵烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、
 C_5 - C_{10} -雜芳基及 C_3 - C_8 -雜環烷基中之基團，其可視情
況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選
自 NH_2 、 NHMe 、 NMe_2 、 OH 、 OMe 、 CN 、 $-\text{C}_1$ - C_3 -烷基- C_6 - C_{14} -
芳基、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_3 -烷基及 C_1 - C_6 -烷基、 $-(\text{CO})\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 -
烷基之中，

或

選自 $=\text{O}$ 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 $-\text{CO}-\text{C}_1$ - C_3 -烷基- NR^7R^8 、 $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 -
烷基- NR^7R^8 、 CONR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 $-\text{CO}-\text{C}_1$ - C_3 -烷基
- $\text{NR}^7(\text{CO})\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7(\text{CO})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、
 $\text{NR}^7(\text{CO})\text{OR}^8$ 、 $(\text{CO})\text{OR}^7$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^7$ 、 COR^7 、 $(\text{SO})\text{R}^7$ 、 $(\text{SO}_2)\text{R}^7$ 、
 $(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 CN 及鹵素

中之基團；

n 表示 1、2 或 3，

R^7, R^8, R^9 其可為相同或不同，表示氫或選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_6 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷基- C_3 - C_8 -環烷基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_3 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_1 - C_4 -烷基- C_6 - C_{14} -芳基、 C_6 - C_{14} -芳基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_8 -雜環烷基、 C_1 - C_5 -烷基- C_3 - C_8 -雜環烷基、 C_3 - C_8 -雜環烷基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷基(CO)-及 C_1 - C_4 -烷基-O(CO)中之基團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、OH、CN、OMe、NHMe、NMe₂、 C_1 - C_6 -烷基及 (CO)OC₁- C_6 -烷基之中，

或於各情況中，兩個以下取代基

R^7, R^8, R^9 一起形成五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況 1-2 個選自氧、硫及氮中之雜原子；其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、OH、CN、OMe、NHMe、NMe₂、 C_1 - C_6 -烷基及 (CO)OC₁- C_6 -烷基之中。

亦較佳為式 (I) 化合物，其中

R^a 與 R^1 至 R^{12} 可具有所指定之意義，且

R^b 表示氫。

亦較佳為式 (I) 化合物，其中

R^1 至 R^{12} 可具有所指定之意義，且

R^a 表示 C_6 - C_{14} -芳基，或飽和環系統，包含 5-6 個 C 原子，

其中視情況至高4個C原子係被氮原子置換，其中 R^a 可視情況被一或多個可為相同或不同基團取代，取代基選自 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、鹵素、OH、 C_1 - C_4 -烷氧基、CN、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 COR^{10} 、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}(CO)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(CO)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(CO)OR^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{11}R^{12}$ 及 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 之中；

R^b 表示氫、 NH_2 或OH，

或選自 C_3 - C_8 -環烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_5 - C_{10} -雜芳基、 C_6 - C_{14} -芳基-NH、 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_2 - C_8 -炔基及 C_1 - C_6 鹵烷基中之基團，

其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、鹵素、OH、OMe、CN、 NH_2 、NHMe及NMe₂之中。

亦較佳為式(I)化合物，其中

R^a 與 R^b 可具有所指定之意義，且

R^1 表示氫、 C_1 - C_5 -烷基或 C_3 - C_8 -環烷基，

R^2 表示氫、 C_1 - C_5 -烷基或 C_3 - C_8 -環烷基，

或

R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之五-或六-員環，包含碳原子與視情況1至2個氮原子，

或

R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之九-至十三-員螺環狀環，

或

R^1, R^2 其可為相同或不同，表示選自通式 (A2)、(A3)、(A8)、(A10)、(A11) 及 (A12) 中之基團，其中

X 表示一個鍵結或視情況經取代之 C_1 - C_3 -次烷基，
或

X 與 R^1, R^3 或 R^4 可一起形成 5- 或 6-員雜環族基團；

Q 表示視情況經取代之 C_1 - C_3 -次烷基，
或

Q 與 R^1, R^3 或 R^4 可一起形成 C_1 - C_7 -次烷基橋基；

R^3, R^4, R^5 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_3 - C_6 -環烷基及 C_5 - C_{10} -雜芳基之中，

或於各情況中，兩個以下取代基

R^3, R^4, R^5 一起形成視情況經取代之五-或六-員環，包含碳原子與視情況 1-2 個選自氧與氮中之雜原子。

特佳為式 (I) 化合物，其中

R^a 與 R^b 可具有所指定之意義，且

R^1 表示 H、Me，

R^2 表示氫或通式 (A18) 之基團，
其中

X 表示一個鍵結或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_7 -次烷基、 C_3 - C_7 -次烯基及 C_3 - C_7 -次炔基之中，

或

X 與 R^1 可一起形成 C_1 - C_7 -次烷基橋基；

Y 表示一個鍵結或亞甲基、次乙基；

X 與 **Y** 可被連結至 **G** 之相同或不同原子，且

G 表示飽和、部份飽和或不飽和環系統，包含 3-10 個 **C** 原子，其中視情況至高 6 個 **C** 原子係被選自氮、氧及硫中之雜原子置換；

R^6 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，選自 $=O$ 、 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_5 - C_6 -雜環烷基及 C_5 - C_6 -雜芳基之中，

或

選自 OR^7 、 NR^7R^8 、 $-O-C_1-C_3$ -烷基- NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 、 $CO-C_1-C_3$ -烷基- NR^7R^8 、 NR^7COR^8 、 $NR^7(CO)OR^8$ 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基- $NR^7(CO)OR^8$ 、 $NR^7(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^7(CO)OR^8$ 、 $(CO)OR^7$ 、 COR^7 、 $(SO_2)R^7$ 及 CN 中之基團，

n 表示 1 或 2，

R^7 , R^8 , R^9 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_4 -烷基- C_6 - C_{14} -芳基、 C_3 - C_6 -雜環烷基及 C_1 - C_5 -烷基- C_3 - C_8 -雜環烷基之中，

或於各情況中，兩個以下取代基

R^7 , R^8 , R^9 一起形成視情況經取代之五-或六-員環，包含碳原子與視情況 1-2 個選自氧與氮中之雜原子。

本發明進一步關於式 (I) 化合物，作為醫藥組合物使用。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療在其病理學中牽連PI3-激酶活性之疾病，其中式(I)化合物之治療上有效劑量可賦予治療利益。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療氣道之炎性與過敏性疾病。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療疾病，其係選自慢性支氣管炎、因細菌或病毒感染或真菌或蠕蟲所造成之支氣管炎、過敏性支氣管炎、毒性支氣管炎、慢性阻塞支氣管炎(COPD)、氣喘(內因性或過敏性)、兒科氣喘、支氣管擴張、過敏性肺胞炎、過敏性或非過敏性鼻炎、慢性竇炎、膽囊纖維變性或膠稠性黏液病、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏、咳嗽、肺氣腫、組織間隙肺臟疾病、肺胞炎、反應過敏性氣道、鼻息肉、肺水腫，各種原因之肺炎，譬如輻射所引致或因呼吸或感染所造成者，成膠質病，譬如紅斑狼瘡、系統硬皮病、肉狀瘤病及Boeck氏病之中。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療皮膚之炎性與過敏性疾病。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療疾病，其係選自牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、簇狀禿髮(環狀毛髮掉落)、多形滲出性紅斑(Stevens-Johnson徵候簇)、疱疹性皮炎、硬皮病、白斑病、皮疹(蕁麻疹)、紅斑狼瘡、毛囊與表面膿皮病、內源與外源痤瘡、酒渣鼻及其他炎性與過敏性或增生皮膚病苦

之中。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療眼睛之發炎。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療疾病，其係選自不同種類之結合膜炎，譬如因真菌或細菌感染所造成者、過敏性結合膜炎、刺激性結合膜炎、因藥物所造成之結合膜炎、角膜炎及葡萄膜炎之中。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療鼻黏膜之疾病。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療疾病，其係選自過敏性鼻炎、過敏性竇炎及鼻息肉之中。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療涉及自身免疫反應之炎性或過敏性症狀。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療疾病，其係選自克隆氏病、潰瘍性結腸炎、系統性紅斑狼瘡、慢性肝炎、多發性硬化、風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、骨關節炎、風濕性脊椎炎之中。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療腎臟發炎。

本發明進一步關於式(I)化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療疾病，其係選自絲球體性腎炎、組織

間隙腎炎及原發性腎病徵候簇之中。

根據本發明特別重要的是含有式(I)化合物之醫藥配方。

較佳為含有式(I)化合物之吸入醫藥配方。

亦較佳為含有式(I)化合物之經口投予之醫藥配方。

所使用之術語與定義

所謂烷基以及作為其他基團一部份之烷基係意指分枝狀與未分枝烷基，具有1至10個碳原子，較佳為1-6個，特佳為1-4個碳原子，係意指例如：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基及癸基。除非另有述及，否則上文術語丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基及癸基，係包括所有可能之異構形式。例如，丙基一詞係包括兩種異構基團，正-丙基與異丙基，丁基一詞係包括正-丁基、異丁基、第二丁基及第三-丁基，戊基一詞係包括異戊基、新戊基等。

於上文所提及之烷基中，除非另有指明，否則一或多個氫原子可被其他基團置換。例如，此等烷基可被鹵原子氟、氯、溴或碘取代。取代基氟或氯係為較佳。烷基之所有氫原子亦可能被置換。

除非另有述及，否則所謂烷基橋基係意謂分枝狀與未分枝雙重結合之烷基，具有4至7個碳原子，例如正-次丁基、異次丁基、第二次丁基及第三次丁基、次戊基、次異戊基、次新戊基等橋基。特佳者為正-次丁基或正-次戊基橋基。於上文所提及之烷基橋基中，1至2個C原子可視情況被一或多個選自氧或硫中之雜原子置換。

所謂 " C_{1-6} -次烷基" (包括作為其他基團之一部份者) 一詞係意指具有 1 至 6 個碳原子之分枝狀與未分枝次烷基，而所謂 " C_{1-4} -次烷基" 一詞係意指具有 1 至 4 個碳原子之分枝狀與未分枝次烷基。較佳為具有 1 至 4 個碳原子之次烷基。實例包括：亞甲基、次乙基、次丙基、1-甲基次乙基、次丁基、1-甲基次丙基、1,1-二甲基次乙基、1,2-二甲基次乙基、次戊基、1,1-二甲基次丙基、2,2-二甲基次丙基、1,2-二甲基次丙基、1,3-二甲基次丙基或次己基。除非另有述及，否則定義次丙基、次丁基、次戊基及次己基，係包括討論中具有相同碳數基團之所有可能異構形式。因此，例如丙基亦包括 1-甲基次乙基，而次丁基包括 1-甲基次丙基、1,1-二甲基次乙基、1,2-二甲基次乙基。

烯基(包括作為其他基團之一部份者)之實例為分枝狀與未分枝烯基，具有 2 至 10 個碳原子，較佳為 2-6 個碳原子，特佳為 2-3 個碳原子，條件是其具有至少一個雙鍵。實例包括：乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基等。除非另有述及，否則上文所提及之術語丙烯基、丁烯基等係包括所有可能之異構形式。例如，次丁基一詞包括正-丁烯基、1-甲基丙烯基、2-甲基丙烯基、1,1-二甲基乙烯基、1,2-二甲基乙烯基等。

於上文所提及之烯基中，除非另有述及，否則視情況一或多個氫原子可視情況被其他基團置換。例如，此等烷基可被鹵原子氟、氯、溴或碘取代。取代基氟與氯係為較佳。特佳者為取代基氯。烯基之所有氫原子可視情況被置換。

所謂 " C_{2-6} -次烯基" (包括作為其他基團之一部份者) 一詞係意指具有2至6個碳原子之分枝狀與未分枝次烯基，而所謂 " C_{2-4} -次烯基" 一詞係意指具有2至4個碳原子之分枝狀與未分枝次烯基。較佳為具有2至4個碳原子之次烯基。實例包括：次乙烯基、次丙烯基、1-甲基次乙烯基、次丁烯基、1-甲基次丙烯基、1,1-二甲基次乙烯基、1,2-二甲基次乙烯基、次戊烯基、1,1-二甲基次丙烯基、2,2-二甲基次丙烯基、1,2-二甲基次丙烯基、1,3-二甲基次丙烯基或次己烯基。除非另有述及，否則定義次丙烯基、次丁烯基、次戊烯基及次己烯基係包括討論中具有相同碳數基團之所有可能異構形式。因此，例如丙烯基亦包括1-甲基次乙烯基，而次丁烯基包括1-甲基次丙烯基、1,1-二甲基次乙烯基、1,2-二甲基次乙烯基。

炔基(包括作為其他基團之一部份者)之實例為分枝狀與未分枝炔基，具有2至10個碳原子，條件是其具有至少一個參鍵，例如乙炔基、炔丙基、丁炔基、戊炔基、己炔基等，較佳為乙炔基或丙炔基。

較佳為具有2至4個碳原子之炔基。實例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基。除非另有述及，否則定義丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基係包括討論中基團之所有可能異構形式。因此，例如丙炔基包括1-丙炔基與2-丙炔基，丁炔基包括1-、2-及3-丁炔基，1-甲基-1-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基等。

於上文所提及之炔基中，一或多個氫原子可視情況被其

他基團取代，除非另有述及。例如，此等烷基可被鹵原子氟、氯、溴或碘取代。取代基氟與氯係為較佳。炔基之所有氫原子可視情況被置換。

所謂" C_{2-6} -次炔基" (包括作為其他基團之一部份者) 一詞係意指具有2至6個碳原子之分枝狀與未分枝次炔基，而所謂" C_{2-4} -次炔基" 一詞係意指具有2至4個碳原子之分枝狀與未分枝次炔基。較佳為具有2至4個碳原子之次炔基。實例包括：次乙炔基、次丙炔基、1-甲基次乙炔基、次丁炔基、1-甲基次丙炔基、1,1-二甲基次乙炔基、1,2-二甲基次乙炔基、次戊炔基、1,1-二甲基次丙炔基、2,2-二甲基次丙炔基、1,2-二甲基次丙炔基、1,3-二甲基次丙炔基或次己炔基。除非另有述及，否則定義次丙炔基、次丁炔基、次戊炔基及次己炔基係包括討論中具有相同碳數基團之所有可能異構形式。因此，例如丙炔基亦包括1-甲基次乙炔基，而次丁炔基包括1-甲基次丙炔基、1,1-二甲基次乙炔基、1,2-二甲基次乙炔基。

所謂環烷基 (包括作為其他基團之一部份者) 係意指飽和環烷基，具有3-8個碳原子，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，較佳為環丙基、環戊基或環己基，同時各上文所述之環烷基可視情況帶有一或多個取代基，或被稠合至苯環。再者，環烷基可形成除了單環狀基團以外之雙環狀、橋接或螺環狀環系統。

所謂環烯基 (包括作為其他基團之一部份者) 係意指具有5至8，較佳為5或6個碳原子之環烷基，其含有一或兩個雙

鍵。實例包括：環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、環辛烯基或環辛二烯基。再者，環烯基可形成除了單環狀基團以外之雙環狀、橋接或螺環狀環系統。

所謂環炔基(包括作為其他基團之一部份者)係意指具有5至8，較佳為5或6個碳原子之環烷基，其含有一或兩個參鍵。其實例包括：環戊炔基、環戊二炔基、環己炔基、環己二炔基、環庚炔基、環庚二炔基、環辛炔基或環辛二炔基。再者，環炔基可形成除了單環狀環系統以外之雙環狀、橋接或螺環狀環系統。

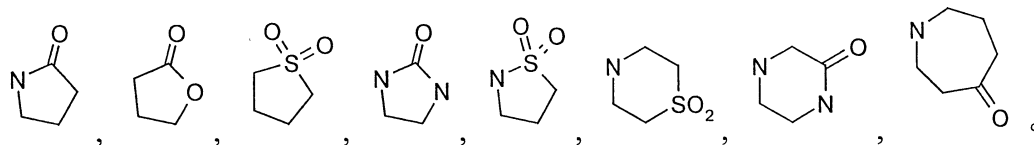
所謂鹵烷基(包括作為其他基團之一部份者)係意指具有1至6個碳原子之分枝狀與未分枝烷基，其中一或多個氫原子係被選自氟、氯或溴中之鹵原子置換，較佳為氟與氯。所謂" C_{1-4} -鹵烷基"一詞係意指具有1至4個碳原子之相應分枝狀與未分枝烷基，其中一或多個氫原子係如上述被置換。 C_{1-4} -鹵烷基為較佳。其實例包括： CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 。

芳基一詞表示芳族環系統，具有6至14個碳原子，較佳為6或10個碳原子，例如苯基或萘基，較佳為苯基，除非另有說明，否則其可具有例如一或多個取代基。再者，各上文所述之芳基系統可視情況被稠合至雜環烷基或環烷基。實例包括：2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯、苯并[1,3]二氧伍園烯、1,2,3,4-四氫-萘及3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。

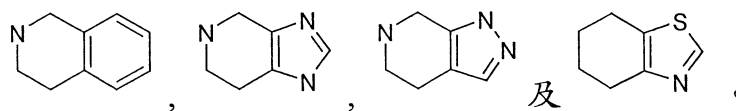
所謂雜環烷基，除非在定義中另有說明，否則係意謂5-, 6-或7-員飽和或不飽和經橋接之單-或雙環狀雜環，其中至高

四個C原子可被一或多個選自氧、氮或硫中之雜原子置換，例如四氫呋喃、四氫呋喃酮、 γ -丁內酯、 α -呋喃、 γ -呋喃、二氧伍圓、四氫呋喃、二氧陸圓、二氫噻吩、硫伍圓、二硫伍圓、二氫吡咯、四氫吡咯、二氫吡啶、四氫吡啶、二氫咪啶、四氫咪啶、四啶、六氫吡啶、嗒吡、噻啶、吡吡、六氫吡吡、三吡、四吡、嗎福啉、硫代嗎福啉、二氮七圓烷、噶吡、四氮-噶吡基、異噻啶、四氫吡啶，較佳為吡啶基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡啶基或四氮-噶吡基，然而雜環較佳可視情況被氟或甲基取代。此環可經過碳原子，或若可取用則經過氮原子被連結至分子。

除非另有指出，否則雜環可具有酮基。其實例包括



5-10-員雙環狀雜環之實例包括吡咯利吡、吡啶、吡啶、異吡啶、吡啶、噻吩、噻吩、異噻吩、苯并咪啶、苯并呋喃、苯并呋喃、苯并噻啶、苯并噻啶、苯并異噻啶、吡啶并噻啶、噻啶、噻啶并噻啶，

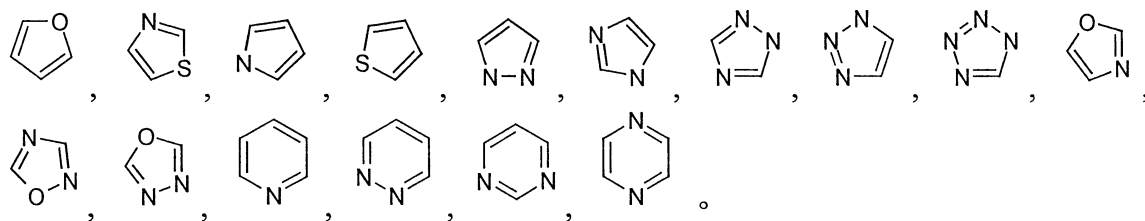


雜芳基之實例包括5-10-員單-或雙環狀雜芳基環，其中至高三個C原子可被一或多個選自氧、氮或硫中之雜原子置換，同時此等可含有許多共軛雙鍵，以致形成芳族系統。各上文所述之雜環亦可視情況被稠合至苯環。經稠合雜芳基之較佳實例為：苯并咪啶、吡啶及噻啶并噻啶。再者，

各上文所述之雜環可視情況被稠合至雜環烷基或環烷基。

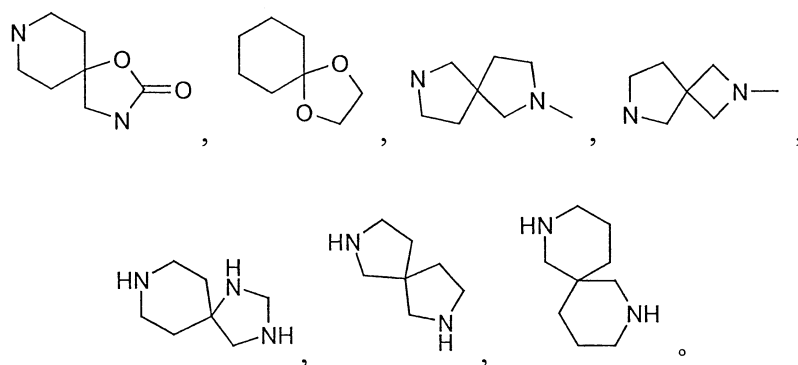
除非另有說明，否則雜芳基環可例如帶有一或多個取代基，較佳為鹵素或甲基。

此環可經過碳原子，或若存在時則經過氮原子，被連結至分子。下文係為五-或六-員雜環芳族基團之實例：



5-10-員雙環狀雜芳基環之實例包括吡咯利啉、吡啶、吡啶、異吡啶、吡啶、嘧啶、喹啉、異喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并吡喃、苯并噻唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、吡啶并嘧啶、嘧啶、嘧啶并嘧啶。

所謂雜環族螺環("螺")一詞係意謂5-13-員，較佳為9-10-員螺環狀環，其可視情況含有一、二或三個選自氧、硫及氮中之雜原子，同時此環可經由碳原子，或若存在時則經由氮原子，被連接至分子。除非另有述及，否則螺環狀環可具有酮基。實例包括：



除非另有述及，否則所謂"視情況經取代"一詞，在本發明範圍內係意指上文所提及之基團，視情況被低碳分子基

團取代。被認為是化學上有意義之低碳分子基團之實例為包含1-200個原子之基團。此種基團較佳係對化合物之藥理學功效未具有負面作用。例如，此等基團可包括：

- 直鏈或分枝狀碳鏈，視情況被雜原子插入，視情況被環、雜原子或其他一般官能基取代。
- 芳族或非芳族環系統，包含碳原子與視情況選用之雜原子，其可依次被官能基取代。
- 許多芳族或非芳族環系統，包含碳原子與視情況選用之雜原子，其可藉由一或多個碳鏈連結，視情況被雜原子插入，視情況被雜原子或其他一般官能基取代。

"=O"表示藉由雙鍵所連結之氧原子。

鹵素一詞通常表示氟、氯、溴或碘。

根據本發明之化合物可以個別光學異構物、個別對掌異構物之混合物、非對映異構物或外消旋物之形式，以互變異構物之形式，以及以自由態鹼，或具有藥理學上可接受酸類之相應酸加成鹽-例如具有氫鹵酸類之酸加成鹽，例如氫氯酸或氫溴酸，或有機酸類，例如草酸、反丁烯二酸、二乙醇酸或甲烷磺酸之形式存在。

其中在一側上開放之連字號"-"係使用於取代基之結構式中，應明瞭此連字號係為對此分子之其餘部份之連結點。取代基係置換其相應基團 R^2 、 R^6 等。若沒有在一側上開放之連字號被使用於取代基之結構式中，則對此分子之其餘部份之連結點係自結構式本身去除。

取代基 R^a 可為氫或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_2 - C_8 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_3 - C_8 -環烯基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_6 - C_{14} -芳基- C_1 - C_5 -烷基、 C_5 - C_{10} -雜芳基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_8 -環烯基- C_1 - C_4 -烷基、 C_5 - C_{10} -雜芳基- C_1 - C_4 -烷基、 C_9 - C_{13} -螺環、 C_3 - C_8 -雜環烷基及 C_3 - C_8 -雜環烷基- C_1 - C_4 -烷基之中，較佳為苯基，

其中 R^a 較佳可被選自 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、鹵素、OH、 C_1 - C_4 -烷氧基、CN、 NO_2 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 COR^{10} 、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}(CO)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(CO)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(CO)OR^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2NR^{11}R^{12}$ 及 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 中之基團取代，較佳為 C_1 - C_6 -鹵烷基、鹵素及 $CONR^{10}R^{11}$ ，特佳為 CF_3 、F、Cl、Br 及 $CONHCH_3$ 。

R^a 特佳係表示苯基，視情況被一或多個選自 CF_3 、F、Cl、Br 及 $CONHCH_3$ 中之基團取代。

取代基 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} ，其可為相同或不同，可表示氫或選自 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基及 C_1 - C_6 -鹵烷基中之基團；

或

於各情況中，兩個以下基團

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 一起形成五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況 1-2 個選自氧、硫及氮中之雜原子。

取代基 R^b 可表示氫、 NH_2 或 OH，

或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、

C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₃-C₈-環烯基、C₁-C₆-鹵烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基、C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-環烯基-C₁-C₄-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基-C₁-C₄-烷基、C₉₋₁₃-螺環、C₃-C₈-雜環烷基、CONH₂、C₆-C₁₄-芳基-NH、C₃-C₈-雜環烷基-NH-及O-Me之中，

其較佳為未經取代或被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₃-C₈-環烷基、C₁-C₆-鹵烷基、鹵素、OH、OMe、CN、NH₂、NHMe及NMe₂之中。

R^b較佳係表示氫、NH₂或OH，

或選自C₃-C₈-環烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₅-C₁₀-雜芳基、C₆-C₁₄-芳基-NH、C₁-C₈-烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₁-C₆鹵烷基中之基團，

其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₃-C₈-環烷基、C₁-C₆-鹵烷基、鹵素、OH、OMe、CN、NH₂、NHMe及NMe₂之中。

R^b特佳係表示氫。

取代基R¹可表示氫或視情況經取代之基團，選自C₁-C₈-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基及C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基之中。R¹較佳係表示氫、C₁-C₅-烷基或C₃-C₈-環烷基。取代基R¹特佳係表示氫或選自甲基、乙基、丙基、環丙基及六氫吡啶中之基團；R¹特佳係表示氫或甲基。

取代基R¹較佳可被一或多個可為相同或不同之基團取

代，取代基選自鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 OMe 、 -NH(CO)烷基 及 $\text{-(CO)O-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 之中。

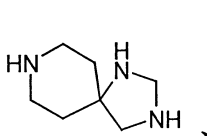
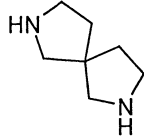
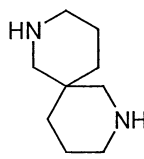
取代基 R^2 可表示氫或視情況經取代之基團，選自 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ -烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -鹵烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -芳基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -雜芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烯基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -雜芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_9\text{-C}_{13}$ -螺環、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -雜環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -雜環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基-及 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基-之中。 R^2 較佳係表示氫或選自 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -芳基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -雜環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基-及 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -雜芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基-中之基團。 R^2 特佳係表示氫或選自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、 $\text{-CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ -環烷基、 $\text{-CH}_2\text{-C}_5\text{-C}_6$ -雜芳基及 $\text{-CH}_2\text{-C}_3\text{-C}_6$ -雜環烷基中之基團。

取代基 R^2 較佳可被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 OMe 、 -NH(CO)烷基 及 $\text{-(CO)O-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 之中。

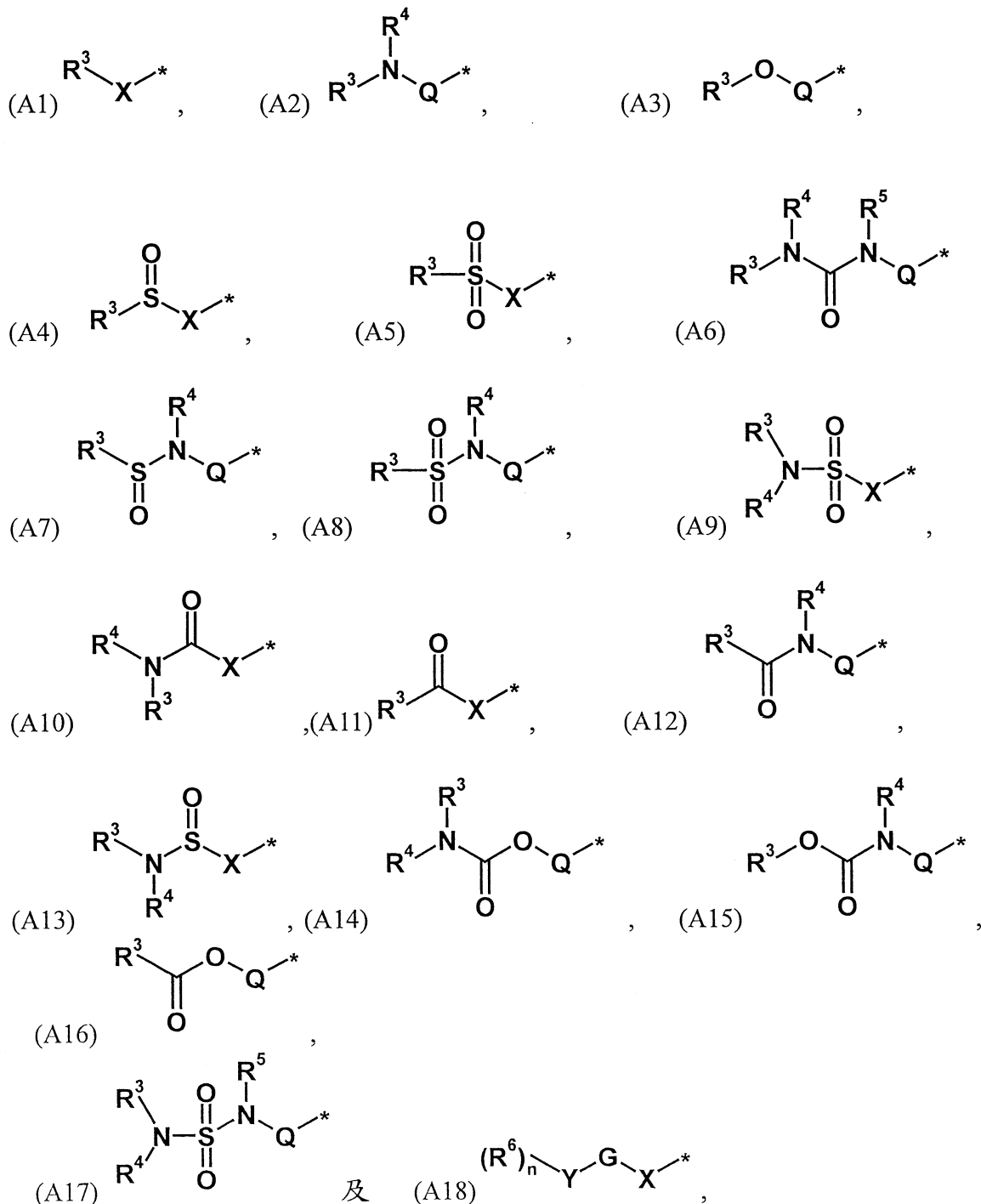
取代基 R^1 與 R^2 可一起形成視情況經取代之五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況1至2個雜原子，選自氧、硫及氮之中，較佳為氮。基團 NR^1R^2 特佳係表示視情況經取代之四氫吡咯基。

由取代基 R^1 與 R^2 所形成之環，較佳可被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自雜環烷基、鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 OMe 、 -NH(CO)烷基 及 $\text{-(CO)O-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 基之中。

取代基 R^1 與 R^2 可一起形成視情況經取代之九-至十三-員

螺環狀環，較佳為 、 或 ，其較佳係被選自甲基、乙基、OH、=O 及苯基中之基團取代。

取代基 R^2 可進一步表示選自通式 (A1) 至 (A18) 中之基團



較佳為(A1)、(A10)、(A11)及(A18)。

X與Y可被連結至G之相同或不同原子。

X可表示一個鍵結或視情況經取代之基團，選自C₁-C₇-次烷基、C₃-C₇-次烯基及C₃-C₇-次炔基之中，較佳為一個鍵結、甲基、乙基及丙基，最佳為一個鍵結或甲基。

X可與R¹、R³或R⁴一起形成5-或6-員雜環族基團，特佳可形成具有R³或R⁴之六氫吡啶酮或四氫吡咯酮環，其可視情況經取代。取代基R¹與X較佳係形成四氫吡咯或六氫吡啶基團。

Y可表示一個鍵結或視情況經取代之C₁-C₄-次烷基；較佳為一個鍵結、亞甲基或次乙基。

Q可表示視情況經取代之基團，選自C₁-C₇-次烷基、C₃-C₇-次烯基及C₃-C₇-次炔基之中；較佳為視情況經取代之C₁-C₃-次烷基，特佳為乙基與丙基。

Q與R¹、R³或R⁴可一起形成C₁-C₇-次烷基橋基。

取代基R³、R⁴、R⁵，其可為相同或不同，可表示氫或視情況經取代之基團，選自C₁-C₈-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₂-C₆-鹵烷基、C₁-C₄-烷基-C₃-C₈-環烷基、C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基、NR⁷R⁸、NR⁷R⁸-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₆-C₁₄-芳基及C₅-C₁₀-雜芳基之中；較佳為氫或視情況經取代之基團，選自C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基及C₃-C₆-環烷基之中，特佳為氫、甲基、甲氧基、乙氧基、丁氧基及環丙基。

取代基R³、R⁴、R⁵之兩個可一起形成視情況經取代之五-

六-或七-員環，較佳為5-或6-員環，包含碳原子與視情況1-2個雜原子，選自氧、硫及氮之中；較佳係形成氧或氮。基團 NR^3R^4 較佳係表示四氫吡咯酮或二氫四氫咪唑酮。

取代基 $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ 或由彼等所形成之環較佳可被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、 NR^9R^{10} 、 $-\text{NH}(\text{CO})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基及 MeO 之中。

G 可表示飽和、部份飽和或不飽和環系統，包含3-10個C原子，其中視情況至高4個C原子係被選自氮、氧及硫中之雜原子置換。 G 較佳可表示飽和、部份飽和或不飽和環系統，包含3-8個C原子，特佳為5-6個C原子，其中視情況至高6個C原子，特佳為至高4個C原子係被選自氮、氧及硫中之雜原子置換。 G 較佳係表示環系統，包含一或兩個5-6-員環，特佳係選自環己基、苯基、四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶、吡啶、咪唑、噻唑、三唑、嘔唑、嘔二唑、四唑、苯并咪唑、苯并吡咯及二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯之中，特佳為苯并咪唑、環己基、苯基、四氫吡咯、六氫吡啶、吡啶、咪唑、噻唑、嘔唑、嘔二唑及四唑。

取代基 R^6 ，其可為相同或不同，可表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1-C_8 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_2-C_6 -鹵烷基、 C_6-C_{14} -芳基、 C_5-C_{10} -雜芳基、 C_3-C_8 -雜環烷基之中，較佳為氫或視情況經取代之基團，選自 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基、 C_6-C_{14} -芳基、 C_5-C_6 -雜環烷基及 C_5-C_6 -雜芳基之中，特佳為氫或視情況經取代之基團，選自 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基、 C_5-C_6 -雜環烷基、 C_5-C_6 -雜芳基及苯基之中，特佳

為甲基、苯基、咪唑、四氫咪唑、吡唑、環丙基、環戊基及環己基，

或

表示選自 $=O$ 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基- NR^7R^8 、 $-O-C_1-C_3$ -烷基- NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 $NR^7(CO)OR^8$ 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基- $NR^7(CO)OR^8$ 、 $-O(CO)NR^7R^8$ 、 $NR^7(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^7(CO)OR^8$ 、 $(CO)OR^7$ 、 $-O(CO)R^7$ 、 COR^7 、 $(SO)R^7$ 、 $(SO_2)R^7$ 、 $(SO_2)NR^7R^8$ 、 $NR^7(SO_2)R^8$ 、 $NR^7(SO_2)NR^8R^9$ 、CN 及鹵素中之基團；

其較佳係表示選自 $=O$ 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基- NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 、 $NR^7(CO)OR^8$ 、 NR^7COR^8 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基- $NR^7(CO)OR^8$ 、 $NR^7(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^7(CO)OR^8$ 、 $(CO)OR^7$ 、 COR^7 、 $(SO_2)R^7$ 及 CN 中之基團，特佳為 $=O$ 、OMe、 $-NMe-CO-NH-C_1-C_3$ -烷基、 $-NH-CO-C_1-C_4$ -烷基、 $-NH-COO-C_1-C_4$ -烷基、 $-COO-C_1-C_4$ -烷基及 C_1-C_4 -烷基。

取代基 R^6 較佳可被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 OH 、 OMe 、 CN 、 C_1-C_3 -烷基、 $-C_6-C_{14}$ -芳基、 $-NH-CO-NH-C_1-C_3$ -烷基及 $-(CO)O-C_1-C_4$ -烷基。

n 表示 1、2 或 3，較佳為 1 或 2，特佳為 1。

取代基 R^7 、 R^8 、 R^9 ，其可為相同或不同，可表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_1-C_6 -鹵烷基、 C_1-C_4 -烷基- C_3-C_8 -環烷基、 C_3-C_8 -環烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_6-C_{14} -芳基、 C_1-C_4 -烷基- C_6-C_{14} -芳基、 C_6-C_{14} -芳基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -雜環烷基、 C_1-C_5 -烷基- C_3-C_8 -雜環烷基、 C_3-C_8 -

雜環烷基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基(CO)-及C₁-C₄-烷基-O(CO)之中，較佳為C₁-C₄-烷基、C₁-C₂-鹵烷基、C₁-C₄-烷基-C₃-C₈-環烷基、C₃-C₈-環烷基-C₁-C₃-烷基、苯基、C₁-C₄-烷基-C₆-C₁₄-芳基、C₃-C₈-雜環烷基、C₁-C₅-烷基-C₃-C₈-雜環烷基、C₁-C₄-烷基(CO)-及C₁-C₄-烷基-O(CO)，特佳為C₁-C₅-烷基、C₁-C₄-烷基-C₆-C₁₄-芳基、C₃-C₆-雜環烷基及C₁-C₅-烷基-C₃-C₈-雜環烷基，

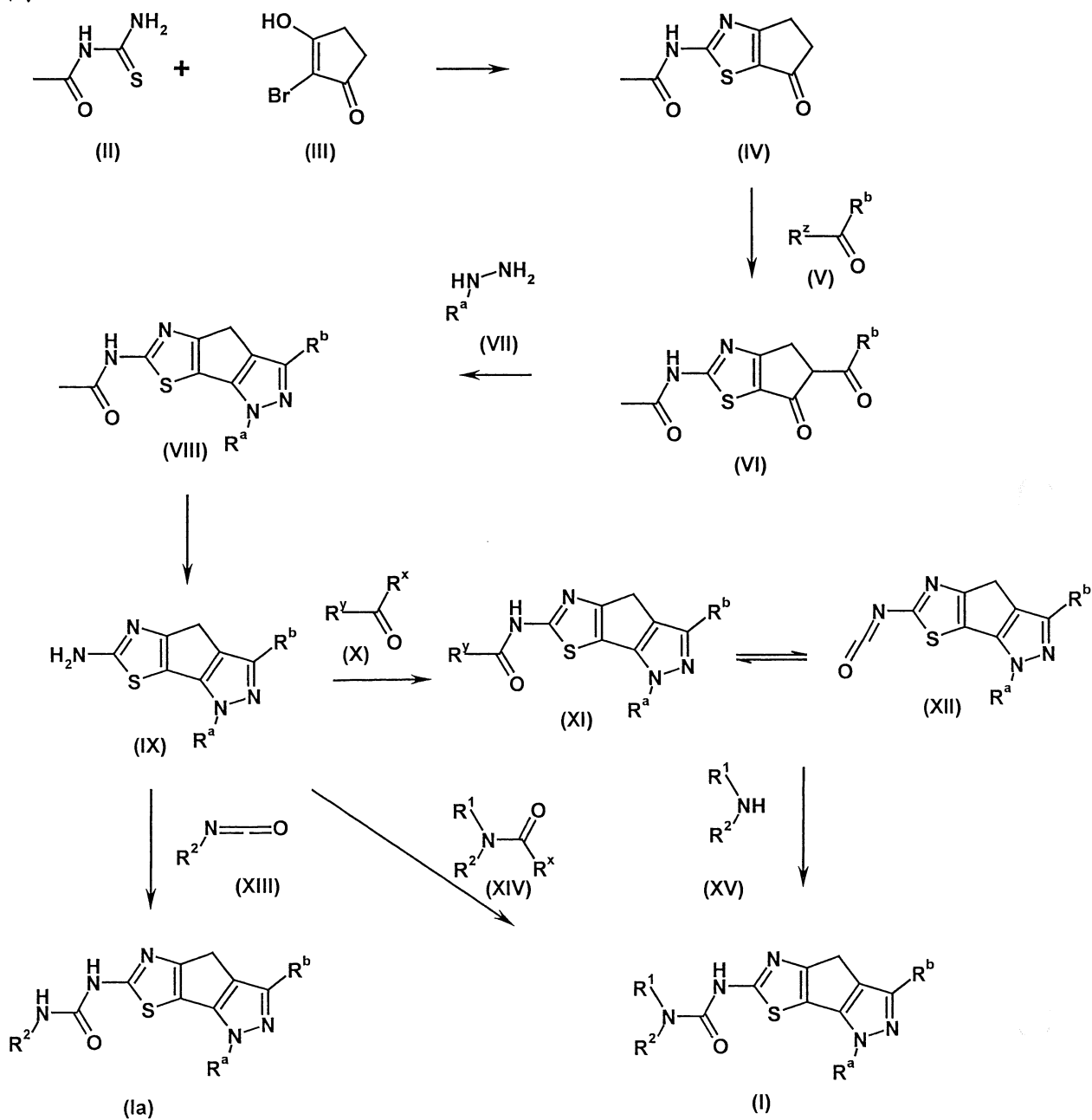
或於各情況中，取代基R⁷, R⁸, R⁹之兩個一起形成視情況經取代之五-, 六-或七-員環，包含碳原子與視情況1-2個選自氧、硫及氮中之雜原子，較佳為視情況經取代之五-或六-員環，包含碳原子與視情況1-2個雜原子，選自氧與氮之中；特佳為氮。

取代基R⁷, R⁸, R⁹或自其所形成之環系統較佳可被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、NH₂、OH、CN、OMe、NHMe、NMe₂、C₁-C₆-烷基及(CO)OC₁-C₆-烷基之中。

製備方法

通式(I)化合物可根據下列合成計劃(圖1-4)製備，其中通式(I)之取代基均具有上文所予之意義。此等方法係意欲作為本發明之說明，而非將其限制於其內容。

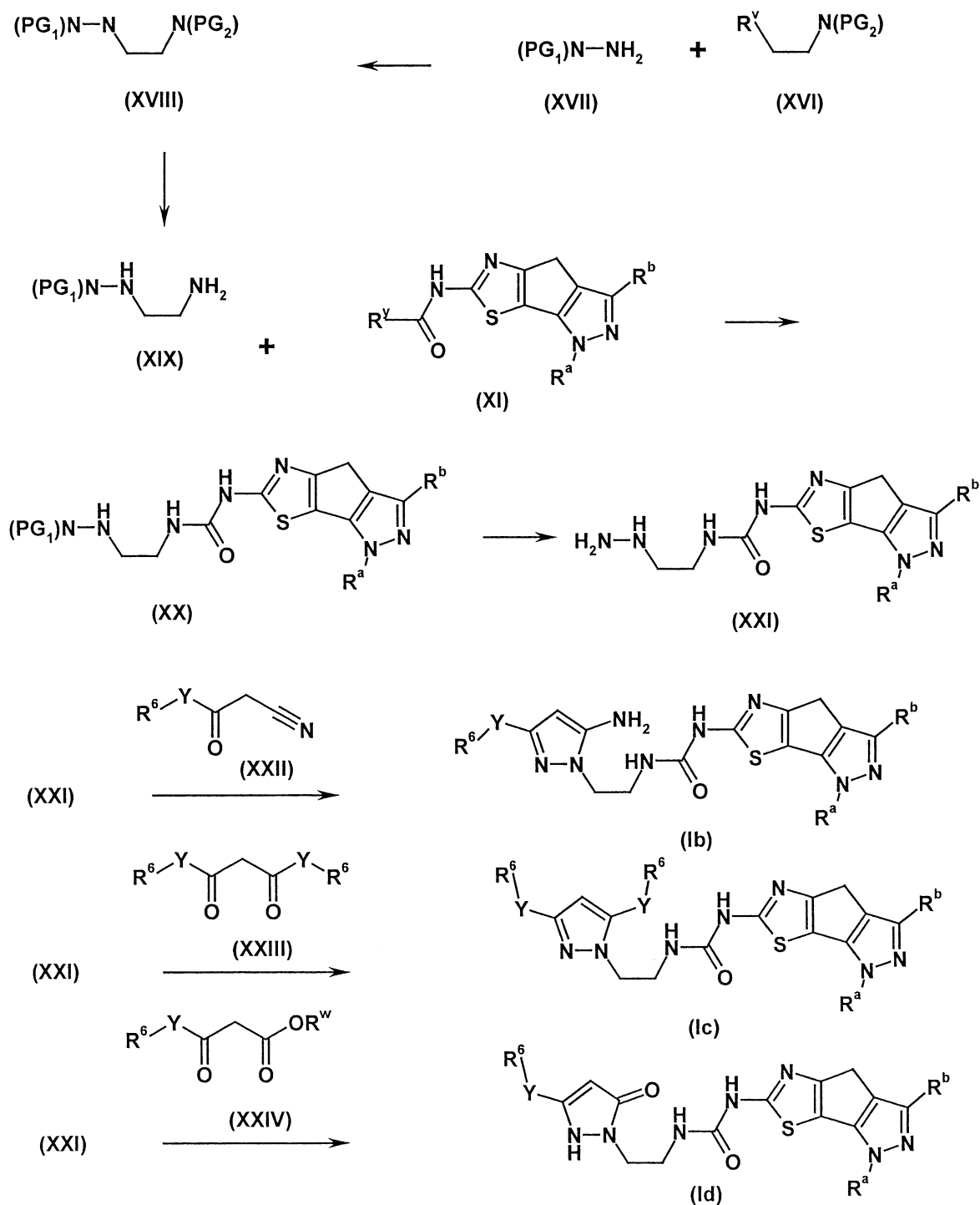
圖 1：



中間化合物 (IV) 係經由使 2-溴-環戊-1,3-二酮 (III) 與乙醯基硫脲 (II) 反應而獲得。在使用適當鹼，選自例如但不限於包括甲醇鈉、乙醇鈉、六甲基矽氮化鋰、氮化鈉之組群之去質子化作用後，其可以適當醯化試劑 (V)，被轉化成中間化合物 (VI)。R^b 具有前文所予之意義。R^z 為適當脫離基，選自

例如但不限於包括鹵素、S-烷基、S-芳基、O-烷基磺醯基、O-芳基磺醯基、O-烷基、咪唑、O-雜芳基、O-醯基、O-芳基之基團，其中O-芳基可視情況被適當電子吸引基團(例如硝基)取代。中間化合物(VIII)係經由與適當胍(VII)或其鹽之一反應而得。 R^a 具有前文所予之意義。如此獲得之化合物係接著被轉化成自由態胺基噻唑(IX)，其方式是使乙醯基分裂(例如藉由酸性或鹼性皂化作用，或與胍水合物反應)。為獲得通式(I)或(Ia)之脲類之反應係接著使用下述方法之一進行：與適當異氰酸酯(XIII)之直接反應，係直接導致式(Ia)化合物。與適當試劑(XIV)之反應會導致式(I)化合物，其中 R^x 表示適當脫離基，選自例如但不限於包括鹵素、S-烷基、S-芳基、O-烷基磺醯基、O-芳基磺醯基、O-烷基、咪唑、O-雜芳基、O-醯基、O-芳基之基團，其中O-芳基可視情況被適當電子吸引基團(例如硝基)取代。另一種可能性係為使胺基噻唑(IX)與通式(X)試劑反應，以形成經活化之中間化合物(XI)。 R^x 與 R^y 為相同或不同適當脫離基，例如選自但不限於包括鹵素、S-烷基、S-芳基、O-烷基磺醯基、O-芳基磺醯基、O-烷基、咪唑、O-雜芳基、O-醯基、O-芳基之基團，其中O-芳基可視情況被適當電子吸引基團(例如硝基)取代。依脫離基之性質與溫度而定，中間化合物(XI)係視情況與異氰酸酯(XII)呈平衡，其可經由從(XI)脫除脫離基 R^y 而形成。中間化合物(XI)、(XII)或此兩種之混合物與通式(XV)之適當胺類之進一步反應，會導致所要之通式(I)化合物。 R^1 與 R^2 均具有前文所予之意義。

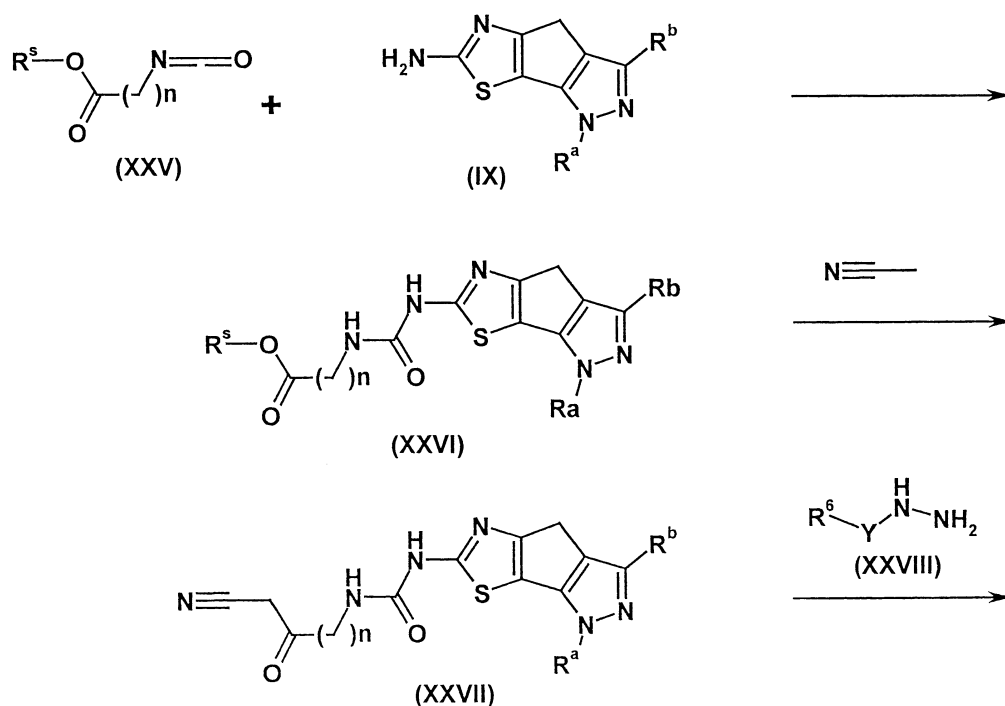
圖 2：

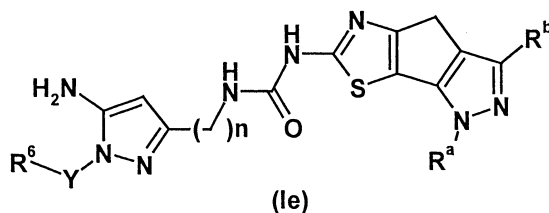


通式 (XIX) 之試劑可按下述製備：通式 (XVI) 試劑與通式 (XVII) 肼之反應，產生中間化合物 (XVIII)。R^v 為適當脫離基，例如選自但不限於包括鹵素、S-烷基、S-芳基、芳基-磺醯

基-、烷基-磺醯基-之基團。PG1與PG2為不同(正交)適當胺-保護基，例如選自但不限於包括烷羧基-(胺基甲酸酯類)、鄰苯二甲酸醯亞胺類、苄基-(視情況經取代，例如對-甲氧基苄基)之基團。在會完整留下保護基PG1之適當條件下，使保護基PG2分裂，導致試劑(XIX)。此試劑與前文所述中間化合物(XI)之反應，產生中間化合物(XX)，其可藉由關於移除保護基PG2之適當條件，被轉化成中間化合物(XXI)。經由使中間化合物(XXI)與通式(XXII)之 β -酮基腈反應，可獲得通式(Ib)之胺基吡唑。中間化合物(XXI)與通式(XXIII)之1,3-二酮基化合物之反應，產生式(Ic)之吡唑。通式(Id)之吡唑啉類，最後可經由使中間化合物(XXI)與式(XXIV)之 β -酮酯類反應而得。Y與R6均具有前文所予之意義。Rw表示烷基。

圖 3：





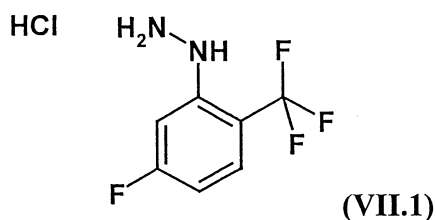
經由使通式 (XXV) 之試劑與前文所述之中間化合物 (IX) 反應，可獲得通式 (XXVI) 之中間化合物。R^s 為選自例如但不限於包括烷基、芳基之基團。如此獲得之中間化合物 (XXVI) 與乙腈之反應，其已預先使用適當鹼 (例如正-丁基鋰) 去質子化，產生 β -酮基腈化合物 (XXVII)。經由使此化合物與通式 (XXVIII) 之適當肼反應，係獲得通式 (Ie) 之胺基吡唑。

【實施方式】

新穎通式 (I) 化合物可以類似下述實例之方式製備。下文所述之實例係意欲作為本發明之說明，而非限制之。

試劑之合成

(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-肼鹽酸鹽 (VII.1) :

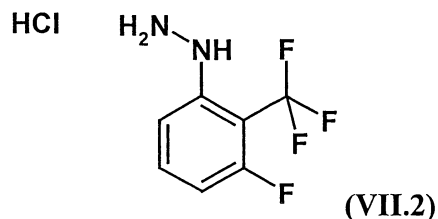


於環境溫度下，將 5.00 克 (27.46 毫莫耳) 2,4-二氟三氟化甲苯與 13.32 毫升 (275 毫莫耳) 肼水合物在 30 毫升二甲亞砜中攪拌 16 小時。然後，將反應混合物與水及 10% 氫氧化鈉溶液合併，並以甲基-第三-丁基醚萃取。使有機相蒸發至乾涸。使殘留物藉層析純化，接著以其鹽酸鹽沉澱。

產量：0.88 克 (理論值之 14%)

HPLC-MS：方法 B，RT = 1.46 分鐘，MH⁺ = 195

(3-氟基-2-三氟甲基-苯基)-肼鹽酸鹽 (VII.2)：

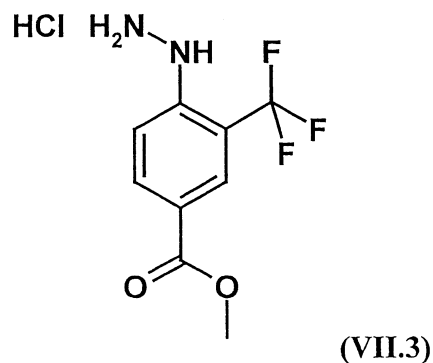


於環境溫度下，將 5.00 克 (27.46 毫莫耳) 2,6-二氟三氟化甲
 苯與 13.32 毫升 (275 毫莫耳) 肼水合物在 30 毫升二甲亞砜中
 攪拌 16 小時。然後，將反應混合物與水及 10% 氫氧化鈉溶
 液合併，並以甲基-第三-丁基醚萃取。以 10% 氫硫酸鉀溶液
 萃取有機相，使所形成之水相呈鹼性，並以甲基-第三-丁基
 醚萃取。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。殘留物係以
 其鹽酸鹽沉澱。

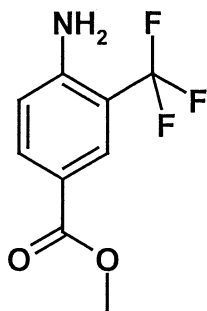
產量：4.22 克 (理論值之 67%)

HPLC-MS：方法 B，RT = 1.39 分鐘，MH⁺ = 195

4-肼基-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (VII.3)：



4-氨基-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯：



使 81.70 克 (439 毫莫耳) 4-胺基-3-三氟甲基-苯甲腈溶於 1000 毫升甲醇中，冷卻至 0°C。在 1.2 小時內，以氣體形式添加鹽酸。然後，使反應混合物回流 5 小時，並攪拌，接著以水稀釋，冷卻至 3°C，且抽氣過濾。將沉澱物以水洗滌，並乾燥。

產量：73.10 克 (理論值之 76%)

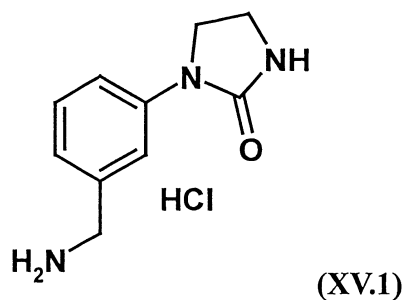
4-胺基-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (VII.3)：

使 6.54 克 (30 毫莫耳) 4-胺基-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯懸浮於 50 毫升 32% 鹽酸中，並冷卻至 -20°C。逐滴添加 2.28 克 (33 毫莫耳) 亞硝酸鈉在 20 毫升水中之溶液。將混合物於 -20° 至 -10°C 下攪拌 3 小時，然後，在 0.25 小時內，逐滴添加 30 毫升鹽酸中之 27.08 克 (120 毫莫耳) 氯化錫 -(II) 二水合物。將反應混合物在 -10°C 下攪拌 2 小時，接著酸化，並冷卻。使此懸浮液經過矽藻土抽氣過濾，並以氯仿洗滌。分離濾液相，以氯仿萃取水相。使合併之有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。殘留物係以其鹽酸鹽沉澱，然後與乙醚一起攪拌。

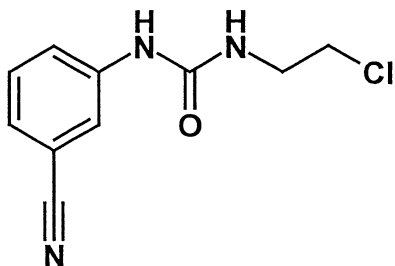
產量：4.02 克 (理論值之 50%)

通式 (XV) 之試劑

試劑 (XV.1) 之合成



1-(2-氯-乙基)-3-(3-氰基-苯基)-脲：

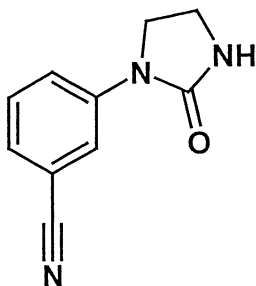


使 65.00 克 (550 毫莫耳) 3-氨基-苯甲腈溶於 450 毫升二氧陸圓中，逐滴添加已溶於 60 毫升二氧陸圓中之 56 毫升 (660 毫莫耳) 1-氯基-2-異氰酸基-乙烷。將反應混合物在 60°C 下攪拌 3 小時，並於環境溫度下 16 小時。然後，將沉澱物抽氣過濾，以乙醚洗滌，並乾燥。

產量：110.00 克 (理論值之 90%)

熔點：138°-139°C

3-(2-酮基-四氫咪唑-1-基)-苯甲腈：



於 50°C 下，使 110.00 克 (490 毫莫耳) 1-(2-氯-乙基)-3-(3-氰基-苯基)-脲溶於 2000 毫升乙醇中，並在 1.5 小時內，添加 42.00 克 (640 毫莫耳) 氫氧化鉀在 390 毫升乙醇中之溶液。將反應混

合物於環境溫度下攪拌16小時，然後，將所形成之沉澱物抽氣過濾，以水洗滌，並乾燥。

產量：68.00 克 (理論值之 75%)

熔點：149°-150°C

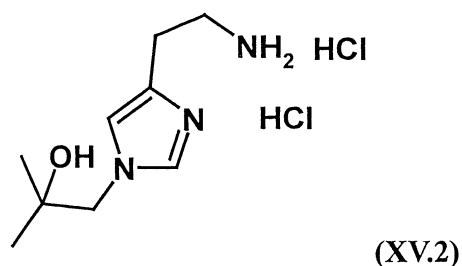
1-(3-胺基甲基-苯基)-四氫咪唑-2-酮鹽酸鹽 (XV.1)：

使 40.00 克 (210 毫莫耳) 3-(2-酮基-四氫咪唑-1-基)-苯甲腈懸浮於 1500 毫升甲醇中，添加 53 毫升 37% 鹽酸。於環境溫度及 7 巴壓力下，使混合物以 4.00 克鈀/炭氫化 20 小時。濾出觸媒，使濾液濃縮，並將所形成之沉澱物抽氣過濾，以丙酮洗滌，並乾燥。

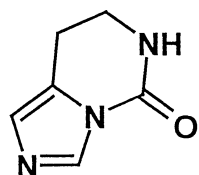
產量：42.00 克 (理論值之 88%)

熔點：238°-239°C

試劑 (XV.2) 之合成



7,8-二氫-6H-咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-酮：

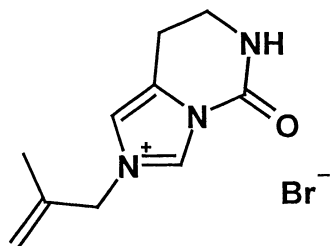


使 50.00 克 (450 毫莫耳) 組織胺溶於 1500 毫升二甲基甲醯胺中，添加 73.87 克 (450 毫莫耳) 羰基二咪唑。將反應混合物在 70°C 下攪拌 5 小時，並於環境溫度下 16 小時。然後蒸乾混合

物，將殘留物趁熱自乙腈萃取。

產量：53.73 克(理論值之 87%)

2-(2-甲基-烯丙基)-5-酮基-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,5-c]嘧啶-2-溴化鹽：



於 85°C 下，將 500 毫克(4 毫莫耳) 7,8-二氫-6H-咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-酮與 1.21 毫升(12 毫莫耳) 3-溴基-2-甲基丙烯在 5 毫升乙腈中攪拌 72 小時。使混合物蒸乾成殘留物。

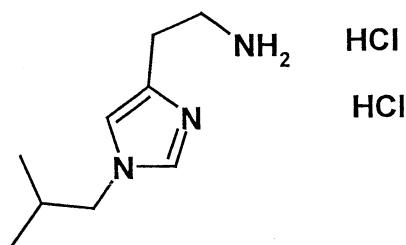
產量：1.14 克(理論值之 100%)

1-[4-(2-胺基-乙基)-咪唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇二鹽酸鹽 (XV.2)

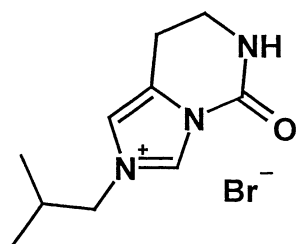
使 1.14 克(4 毫莫耳) 2-(2-甲基-烯丙基)-5-酮基-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,5-c]嘧啶-2-溴化鹽在 2 毫升(12 毫莫耳) 6 莫耳濃度鹽酸中回流 40 小時，並攪拌。然後，使溶液凍乾。

產量：1.15 克(理論值之 100%)

試劑 (XV.3) 之合成



2-異丁基-5-酮基-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,5-c]嘧啶-2-溴化鹽：



將 500 毫克 (2 毫莫耳) 2-(2-甲基-烯丙基)-5-酮基-5,6,7,8-四氫-咪唑并 [1,5-c] 嘧啶-2-溴化鹽置於 75 毫升甲醇中，添加 40 毫克鈦/炭 10%，並使混合物氫化。然後，使其蒸乾成殘留物。

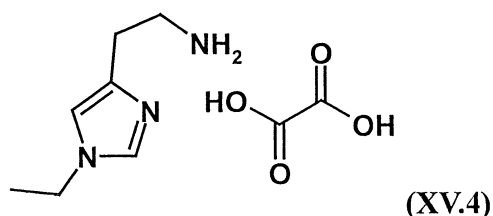
產量：510 毫克 (理論值之 100%)

2-(1-異丁基-1H-咪唑-4-基)-乙胺 (XV.3)：

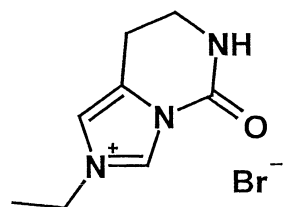
使 510 毫克 (2 毫莫耳) 2-異丁基-5-酮基-5,6,7,8-四氫-咪唑并 [1,5-c] 嘧啶-2-溴化鹽在 1 毫升 (6 毫莫耳) 6 莫耳濃度鹽酸中回流 72 小時，並攪拌。然後，使溶液凍乾。

產量：290 毫克 (理論值之 65%)

試劑 (XV.4) 之合成



2-乙基-5-酮基-5,6,7,8-四氫-咪唑并 [1,5-c] 嘧啶-2-溴化鹽：



於 80°C 下，將 1.00 克 (7 毫莫耳) 7,8-二氫-6H-咪唑并 [1,5-c] 嘧啶-5-酮與 1.57 毫升 (21 毫莫耳) 溴乙烷在 12 毫升乙腈中攪拌 16 小時。於冷卻後，將此懸浮液抽氣過濾，洗滌，並乾燥。

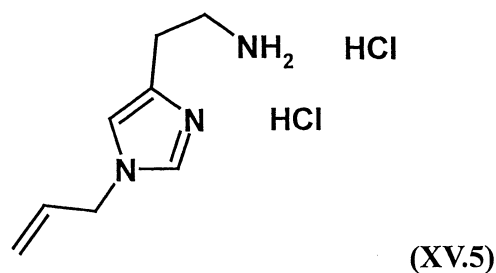
產量：1.40 克 (理論值之 78%)

2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙胺草酸鹽 (XV.4)：

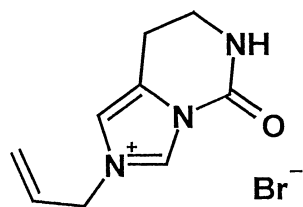
使 1.16 克 (5 毫莫耳) 2-乙基-5-酮基-5,6,7,8-四氫-咪唑并 [1,5-c] 嘧啶-2-溴化鹽在 7 毫升 (14 毫莫耳) 2 莫耳濃度鹽酸中回流 16 小時，並攪拌。然後蒸乾混合物，使殘留物自乙腈/乙醇再結晶。使所獲得之高度吸濕性結晶成為中性，並蒸乾。殘留物係以草酸鹽沉澱，並自乙醇再結晶。

產量：1.00 克 (理論值之 93%)

試劑 (XV.5) 之合成



2-烯丙基-5-酮基-5,6,7,8-四氫-咪唑并 [1,5-c] 嘧啶-2-溴化鹽：



於 85°C 下，將 100 毫克 (729 毫莫耳) 7,8-二氫-6H-咪唑并 [1,5-c] 嘧啶-5-酮與 189.25 微升 (2.19 毫莫耳) 3-溴丙烯在 5 毫升乙腈中攪拌 16 小時。於冷卻後，將此懸浮液抽氣過濾，並乾燥。

產量：113.50 毫克 (理論值之 60%)

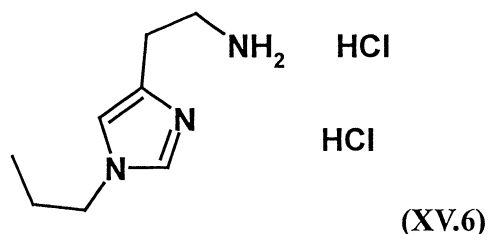
2-(1-烯丙基-1H-咪唑-4-基)-乙胺二氯化物 (XV.5)：

使 113 毫克 (438 毫莫耳) 2-烯丙基-5-酮基-5,6,7,8-四氫-咪唑并 [1,5-c] 嘧啶-2-溴化鹽在 219 微升 (1.31 毫莫耳) 6 莫耳濃度鹽

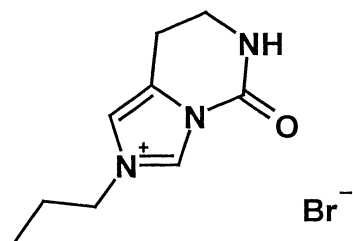
酸中回流 16 小時，並攪拌，添加 0.5 當量鹽酸，且將混合物於環境溫度下攪拌 16 小時。然後，使溶液凍乾。

產量：110 毫克 (理論值之 100%)

試劑 (XV.6) 之合成



5-酮基-2-丙基-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,5-c]嘧啶-2-溴化鹽：



於 85°C 下，將 2.00 克 (15 毫莫耳) 7,8-二氫-6H-咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-酮與 6.83 克 (75 毫莫耳) 溴丙烷在 20 毫升乙腈中攪拌 72 小時。於冷卻後，將此懸浮液抽氣過濾，洗滌，並乾燥。

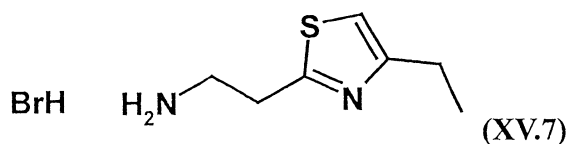
產量：3.48 克

2-(1-丙基-1H-咪唑-4-基)-乙胺 (XV.6)：

使 100 毫克 (0.384 毫莫耳) 5-酮基-2-丙基-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,5-c]嘧啶-2-溴化鹽在 192 微升 (1.15 毫莫耳) 6 莫耳濃度鹽酸中回流 16 小時，並攪拌。然後，使溶液凍乾。

產量：81.30 毫克 (理論值之 64%)

試劑 (XV.7) 之合成

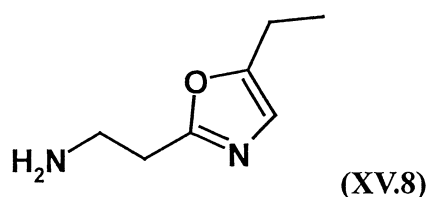


2-(4-乙基-噻唑-2-基)-乙胺氫溴酸鹽 (XV.7) :

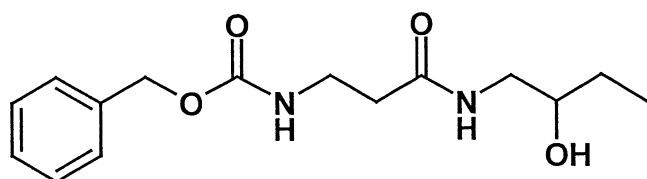
使 2.00 克 (9.50 毫莫耳) N-(3-胺基-3-硫酮基丙基)胺基甲酸第三-丁酯與 1.58 克 (10.45 毫莫耳) 1-溴基-2-丁酮在 40 毫升乙醇中回流 16 小時，並攪拌。蒸乾反應混合物，使殘留物藉層析純化。

產量：2.00 克 (理論值之 89%)

試劑 (XV.8) 之合成



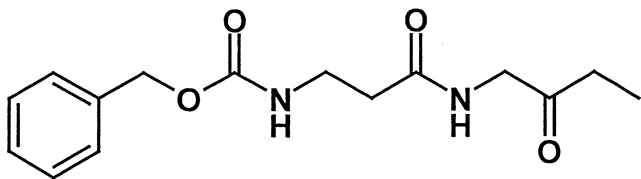
[2-(2-羥基-丁基胺甲醯基)-乙基]-胺基甲酸苄酯：



將 23.20 克 (103.93 毫莫耳) 3-苄氧羰基胺基-丙酸、14.10 克 (104.35 毫莫耳) 1-羥基苯并三唑、18.80 毫升 (135.07 毫莫耳) 三乙胺及 21.00 克 (135.27 毫莫耳) (乙基-3-(3-二甲胺基)-丙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDAC) 置於 150 毫升二氯甲烷中，冷卻至 0°C，並在此溫度下攪拌 0.75 小時。然後添加 10.50 克 (114.26 毫莫耳) 1-胺基-2-丁醇，並將混合物在 0°-5°C 下攪拌 2.5 小時。將反應混合物以水與 1 莫耳濃度碳酸鈉溶液萃取，使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。將殘留物以二氯甲烷與碳酸鈉溶液再萃取一次。

產量：12.30 克 (理論值之 40%)

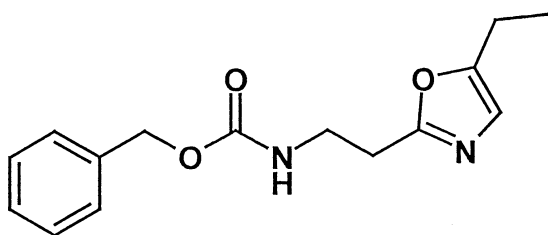
[2-(2-酮基-丁基胺甲鹽基)-乙基]-胺基甲酸苄酯：



將 2.20 毫升 (26.05 毫莫耳) 氯化草鹽置於 10 毫升二氯甲烷中，使溶液冷卻至 -53°C 。慢慢逐滴添加 5 毫升二氯甲烷中之 2.45 毫升 (34.49 毫莫耳) 二甲亞砷，將混合物攪拌 0.25 小時，然後添加 6.30 克 (21.40 毫莫耳) [2-(2-羥基-丁基胺甲鹽基)-乙基]-胺基甲酸苄酯在 30 毫升二氯甲烷中之溶液。將混合物於 -60°C 下攪拌 1.5 小時，接著逐滴添加 12.60 毫升三乙胺。將此懸浮液於 -50°C 下攪拌 1 小時，然後在 16 小時內，使其升溫至環境溫度。以二氯甲烷稀釋反應混合物，以 1 莫耳濃度鹽酸、1 莫耳濃度碳酸鈉溶液及水萃取。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。

產量：5.82 克 (理論值之 93%)

[2-(5-乙基-噁唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸苄酯：



使 23.07 克 (49.60 毫莫耳) PS-三苯膦懸浮於 200 毫升二氯甲烷中，添加 12.65 克 (49.82 毫莫耳) 碘。將其在環境溫度下攪拌 0.1 小時，然後逐滴添加 13.80 毫升 (99.28 毫莫耳) 三乙胺。添加已溶於 150 毫升二氯甲烷中之 5.80 克 (19.84 毫莫耳) [2-(2-酮基-丁基胺甲鹽基)-乙基]-胺基甲酸苄酯。將反應混合物在

環境溫度下攪拌 72 小時，接著濾出沉澱物。以水萃取濾液，使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。

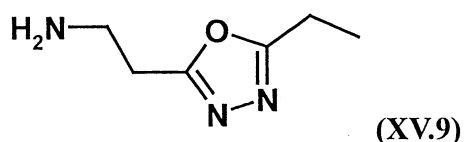
產量：3.35 克 (理論值之 31%)

2-(5-乙基-噁唑-2-基)-乙胺 (XV.8)：

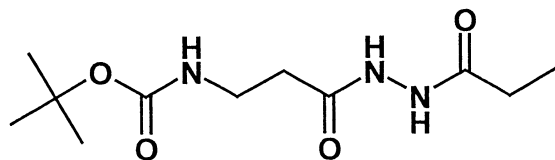
將 2.86 克 (10.43 毫莫耳) [2-(5-乙基-噁唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸苄酯置於 130 毫升甲醇中，添加 0.910 毫克鈀/炭 10%，然後，使混合物於環境溫度及 14 psi 壓力下氫化 5 小時。接著藉抽氣過濾移除觸媒，並蒸乾溶液。

產量：1.45 克 (理論值之 99%)

試劑 (XV.9) 之合成



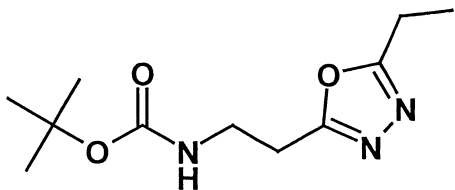
[3-酮基-3-(N'-丙醯基-胍基)-丙基]-胺基甲酸第三-丁酯：



於環境溫度下，將 25.00 克 (132 毫莫耳) 3-第三-丁氧羰基胺基-丙酸、11.45 克 (130 毫莫耳) 乙烷醯胍、50.91 克 (159 毫莫耳) 四氟硼酸 O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 (TBTU) 及 50 毫升二異丙基乙胺在 500 毫升四氫呋喃/二氯甲烷中攪拌 24 小時。然後蒸乾混合物，以醋酸乙酯與 10% 碳酸氫鉀溶液萃取殘留物。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物自異丙基醚結晶。

產量：3.20 克 (理論值之 9%)

[2-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯：



將 11.49 克 (24.70 毫莫耳) PS-三苯膦置於 240 毫升二氯甲烷中，添加 6.27 克 (24.70 毫莫耳) 碘。將混合物在環境溫度下攪拌 0.1 小時，然後逐滴添加 7.00 毫升 (50.50 毫莫耳) 三乙胺。添加已溶於 150 毫升二氯甲烷中之 3.20 克 (12.34 毫莫耳) [3-酮基-3-(N'-丙醯基-胍基)-丙基]-胺基甲酸第三-丁酯。將反應混合物在環境溫度下攪拌 24 小時，接著濾出沉澱物。蒸乾濾液，並藉層析純化。

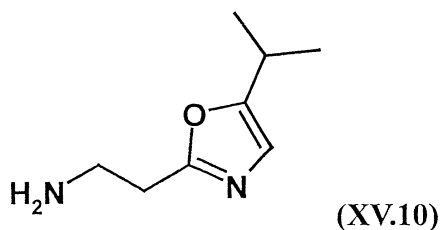
產量：2.95 克 (理論值之 99%)

2-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙胺 (XV.9)：

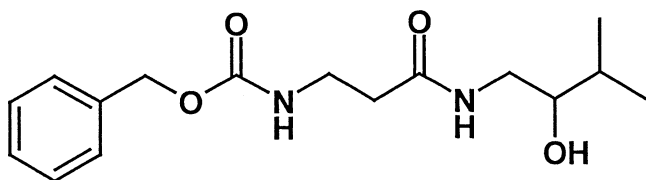
於環境溫度下，將 2.95 克 (12.23 毫莫耳) [2-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯與 10 毫升三氟醋酸在 100 毫升二氯甲烷中攪拌 24 小時。然後蒸乾混合物，使殘留物呈鹼性，並以醋酸乙酯萃取。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。

產量：0.410 克 (理論值之 24%)

試劑 (XV.10) 之合成



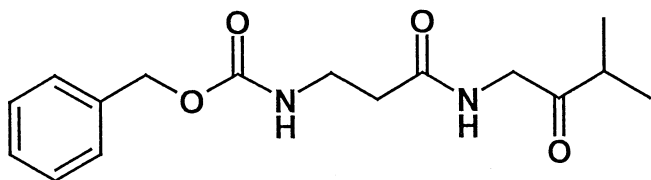
[2-(2-羥基-3-甲基-丁基胺甲醯基)-乙基]-胺基甲酸苄酯：



將 46.00 克 (206.07 毫莫耳) 3-苄氧羰基胺基-丙酸、51.37 克 (267.95 毫莫耳) 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、27.85 克 (206.07 毫莫耳) 羥基苯并三唑 (HOBT) 及 37.14 毫升 (267.95 毫莫耳) 三乙胺置於 700 毫升二氯甲烷中，將混合物在 0° 下攪拌 0.5 小時，然後添加 23.70 克 (229.73 毫莫耳) 1-胺基-3-甲基-丁-2-醇。將反應混合物於環境溫度下攪拌 16 小時。接著，將其以碳酸鉀溶液及二氯甲烷萃取。以 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液洗滌有機相，脫水乾燥，並蒸發至乾涸。將殘留物與乙醚一起攪拌，然後以乙腈再結晶。

產量：32.40 克 (理論值之 51%)

[2-(3-甲基-2-酮基-丁基胺甲醯基)-乙基]-胺基甲酸苄酯：

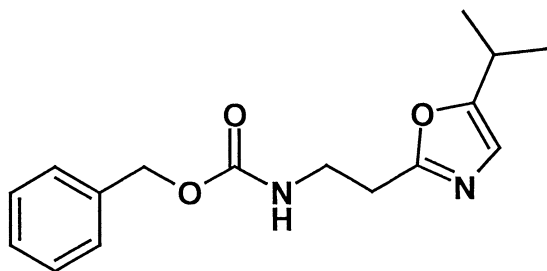


將 10.81 毫升 (126.08 毫莫耳) 氯化草醯置於 300 毫升二氯甲烷中，冷卻至 -70°C。慢慢逐滴添加 11.94 毫升 (168.11 毫莫耳) 二甲亞碲。將混合物攪拌 0.1 小時，然後添加 70 毫升二氯甲烷中之 32.40 克 (105.07 毫莫耳) [2-(2-羥基-3-甲基-丁基胺甲醯基)-乙基]-胺基甲酸苄酯。將混合物攪拌 1 小時，接著逐滴添加 62.48 毫升 (450.72 毫莫耳) 三乙胺。將反應混合物在 -70°C 下攪拌 1.5 小時，然後，使其慢慢升溫至環境溫度。將其以二氯甲烷稀釋，並以 1 莫耳濃度鹽酸、飽和碳酸鈉溶液、水

及飽和氯化鈉溶液洗滌。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。

產量：30.80 克 (理論值之 96%)

[2-(5-異丙基-噁唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸苄酯：



使 100.00 克 (215 毫莫耳) PS-三苯膦懸浮於 1000 毫升二氯甲烷中，添加 59.92 克 (236.06 毫莫耳) 碘。將混合物在環境溫度下攪拌 0.1 小時，然後逐滴添加 65.32 毫升 (470.24 毫莫耳) 三乙胺。添加已溶於 200 毫升二氯甲烷中之 28.80 克 (94.91 毫莫耳) [2-(3-甲基-2-酮基-丁基胺甲鹽基)-乙基]-胺基甲酸苄酯。將反應混合物在環境溫度下攪拌 16 小時。當反應尚未完成時，進一步添加 0.1 當量三苯膦與 0.1 當量碘。將混合物於環境溫度下攪拌 16 小時，接著濾出沉澱物。蒸乾濾液，以水與氯仿萃取殘留物，使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物藉層析純化。

產量：12.50 克 (理論值之 46%)

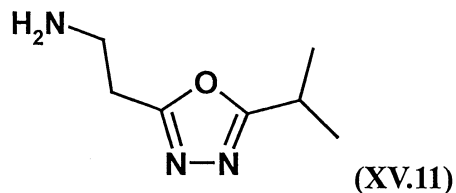
2-(5-異丙基-噁唑-2-基)-乙胺 (XV.10)：

將 6.50 克 (22.54 毫莫耳) [2-(5-異丙基-噁唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸苄酯置於 130 毫升甲醇中，添加 3.50 克鈀/炭 10%，然後，使混合物在環境溫度及 14 psi 壓力下氫化 5 小時。接著藉抽氣過濾移除觸媒，蒸乾溶液。以二氯甲烷與碳酸鉀溶液萃

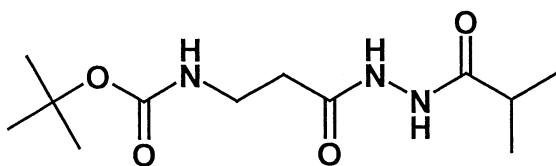
取殘留物，使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。

產量：3.20 克 (理論值之 92%)

試劑 (XV.11) 之合成



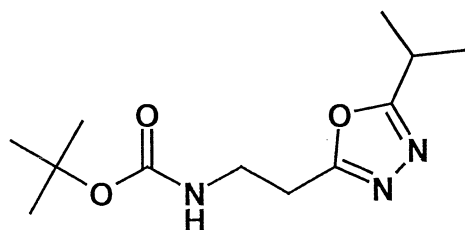
[3-(N'-異丁醯基-胥基)-3-酮基-丙基]-胺基甲酸第三-丁酯：



於環境溫度下，將 25.00 克 (132 毫莫耳) 3-第三-丁氧羰基胺基-丙酸、13.50 克 (132 毫莫耳) 異丁酸醯胥、50.91 克 (159 毫莫耳) 四氟硼酸 O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄 (TBTU) 及 50 毫升二異丙基乙胺在 500 毫升四氫呋喃/二氯甲烷中攪拌 24 小時。然後蒸乾混合物，以醋酸乙酯與 10% 碳酸氫鉀溶液萃取殘留物。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物自甲苯/異丙基醚結晶。

產量：16.55 克 (理論值之 46%)

[2-(5-異丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯：



將 20.00 克 (43.00 毫莫耳) PS-三苯膦置於 240 毫升二氯甲烷中，添加 10.88 克 (42.87 毫莫耳) 碘。將混合物在環境溫度下

攪拌 0.1 小時，然後逐滴添加 12.10 毫升 (87.29 毫莫耳) 三乙胺。添加已溶於 150 毫升二氯甲烷中之 5.83 克 (21.33 毫莫耳) [3-(N'-異丁醯基-胍基)-3-酮基-丙基]-胺基甲酸第三-丁酯。將反應混合物在環境溫度下攪拌 24 小時，接著濾出沉澱物。蒸乾濾液，並藉層析純化。

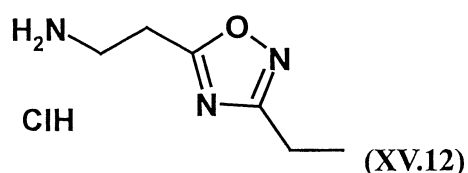
產量：5.40 克 (理論值之 99%)

2-(5-異丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙胺 (XV.11)：

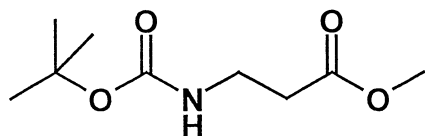
於環境溫度下，將 4.00 克 (15.67 毫莫耳) [2-(5-異丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯與 20 毫升三氟醋酸在 200 毫升二氯甲烷中攪拌 24 小時。然後蒸乾混合物，使殘留物呈鹼性，並以醋酸乙酯萃取。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。

產量：1.440 克 (理論值之 59%)

試劑 (XV.12) 之合成



3-第三-丁氧羰基胺基-丙酸甲酯：

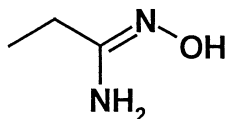


將 9.90 克 (70.93 毫莫耳) β -丙胺酸甲酯鹽酸鹽置於 200 毫升乙腈中，添加 10 毫升 (72.14 毫莫耳) 三乙胺。將混合物在環境溫度下攪拌 0.3 小時，首先添加 15.48 克 (70.93 毫莫耳) Boc-酐，接著為 1.65 克 (7.09 毫莫耳) 氯化鋯 (IV)。將反應混合物於

環境溫度下攪拌2小時，然後蒸乾。以醋酸乙酯與水萃取殘留物。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。

產量：12.50 克(理論值之 87%)

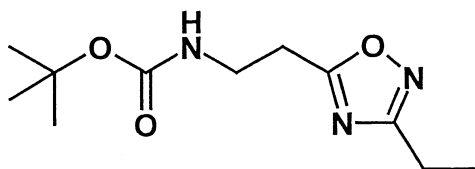
N-羥基-丙脒：



使 8.00 克(57.88 毫莫耳)碳酸鉀溶於 25 毫升水、80 毫升乙醇中，添加 4.00 克(57.56 毫莫耳)羥胺與 4.11 毫升(57.56 毫莫耳)丙腈。將反應混合物於環境溫度下攪拌 18 小時，然後蒸乾，並以甲苯再蒸發。將殘留物與乙醇混合，抽氣過濾，並使濾液蒸發至乾涸。

產量：3.70 克(理論值之 73%)

[2-(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯：



將 2.00 克(22.70 毫莫耳) N-羥基-丙脒置於 10 毫升二甲基甲醯胺與分子篩中。添加 0.999 克(24.97 毫莫耳)氫化鈉(60%，在礦油中)。將混合物於 50°C 下攪拌 0.1 小時，然後添加 20 毫升二甲基甲醯胺中之 5.00 克(24.60 毫莫耳) 3-第三-丁氧羰基胺基-丙酸甲酯。將反應混合物於 50°C 下攪拌 3 小時。於冷卻後，添加 15 毫升水，並使混合物經過矽藻土抽氣過濾。分離濾液之 2 相，蒸乾有機相。使殘留物藉層析純化。

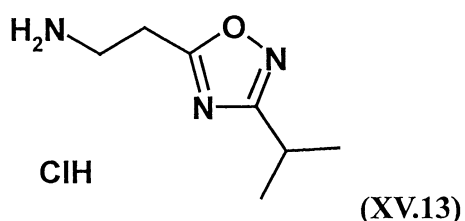
產量：2.05 克(理論值之 37%)

2-(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙胺鹽酸鹽 (XV.12) :

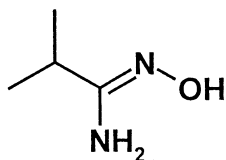
將 2.05 克 (8.50 毫莫耳) [2-(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯置於 20 毫升二氯甲烷中，添加 40 毫升 1 莫耳濃度含醚鹽酸。將反應混合物於環境溫度下攪拌 16 小時，並在 40°C 下 4 小時。於進一步添加 10 毫升含醚鹽酸後，將混合物於環境溫度下再攪拌 72 小時。蒸乾此懸浮液。

產量：1.50 克 (理論值之 99%)

試劑 (XV.13) 之合成



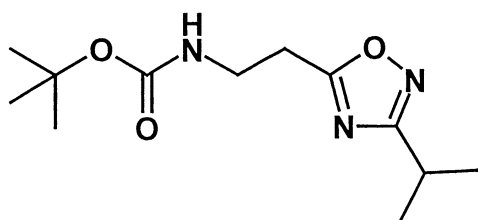
N-羥基-異丁脒：



使 6.00 克 (43.41 毫莫耳) 碳酸鉀溶於 19 毫升水、60 毫升乙醇中，添加 3.00 克 (43.17 毫莫耳) 羥胺與 3.95 毫升 (43.44 毫莫耳) 異丁腈。將反應混合物於環境溫度下攪拌 18 小時，然後蒸乾，並以甲苯再蒸發。將殘留物與乙醇混合，抽氣過濾，並使濾液蒸發至乾涸。

產量：3.70 克 (理論值之 84%)

[2-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯：



將 2.20 克 (21.54 毫莫耳) N-羥基-異丁脒置於 10 毫升二甲基甲醯胺與分子篩中。添加 0.948 克 (23.69 毫莫耳) 氫化鈉 (60%，在礦油中)。將混合物在 50°C 下攪拌 0.1 小時，然後添加 20 毫升二甲基甲醯胺中之 6.20 克 (30.51 毫莫耳) 3-第三-丁氧羰基胺基-丙酸甲酯。將反應混合物於 50°C 下攪拌 3 小時。於冷卻後，添加 15 毫升水，使混合物經過矽藻土抽氣過濾。分離濾液之 2 相，以醋酸乙酯萃取水相，蒸乾合併之有機相。使殘留物藉層析純化。

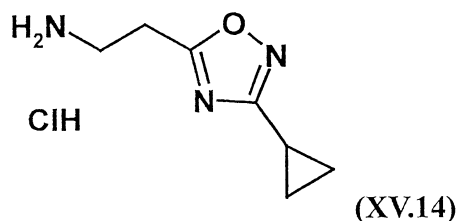
產量：0.900 克 (理論值之 16%)

2-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙胺鹽酸鹽 (XV.13)：

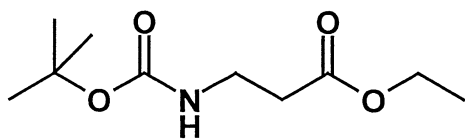
將 900 毫克 (3.53 毫莫耳) [2-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯置於 10 毫升二氯甲烷中，添加 20 毫升 1 莫耳濃度含醚鹽酸。將反應混合物在環境溫度下攪拌 16 小時。於進一步添加 10 毫升含醚鹽酸後，將混合物於環境溫度下再攪拌 72 小時，及在 40°C 下 4 小時。蒸乾此懸浮液。使殘留物溶於丙酮中，與乙醚混合，並抽氣過濾。

產量：530 毫克 (理論值之 78%)

試劑 (XV.14) 之合成



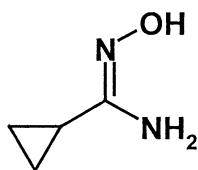
3-第三-丁氧羰基胺基-丙酸乙酯：



將 5.00 克 (32.55 毫莫耳) β -丙胺酸乙酯鹽酸鹽置於 100 毫升乙腈中，添加 4.75 毫升 (34.27 毫莫耳) 三乙胺。將混合物在環境溫度下攪拌 0.3 小時，首先添加 7.30 克 (33.45 毫莫耳) Boc-酐，接著為 0.759 克 (3.26 毫莫耳) 氯化鋇(IV)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 2 小時，然後蒸乾。以醋酸乙酯與水萃取殘留物。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。

產量：7.50 克 (理論值之 100%)

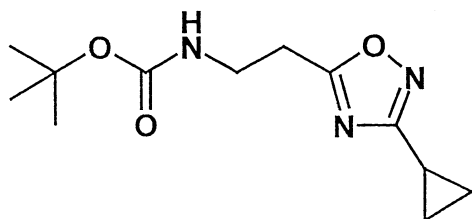
N-羥基-環丙烷羧甲脒：



使 6.00 克 (43.41 毫莫耳) 碳酸鉀溶於 19 毫升水、60 毫升乙醇中，添加 3.00 克 (43.17 毫莫耳) 羥胺與 3.25 毫升 (43.25 毫莫耳) 氰化環丙烷。將反應混合物在環境溫度下攪拌 18 小時，然後蒸乾，並以甲苯再蒸發。將殘留物與乙醇混合，抽氣過濾，並使濾液蒸發至乾涸。

產量：3.47 克 (理論值之 80%)

[2-(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯：



將 3.10 克 (30.96 毫莫耳) N-羥基-環丙烷羧甲脒置於 10 毫升二甲基甲醯胺與分子篩中。添加 1.32 克 (34.06 毫莫耳) 氫化鈉 (60%，在礦油中)。將混合物在 50°C 下攪拌 0.1 小時，然後添加 20 毫升二甲基甲醯胺中之 7.40 克 (34.06 毫莫耳) 3-第三-丁氧羰基胺基-丙酸乙酯。將反應混合物在 50°C 下攪拌 3 小時。於冷卻後，添加 15 毫升水，使混合物經過矽藻土抽氣過濾。分離濾液之 2 相，以醋酸乙酯萃取水相，蒸乾合併之有機相。使殘留物藉層析純化。

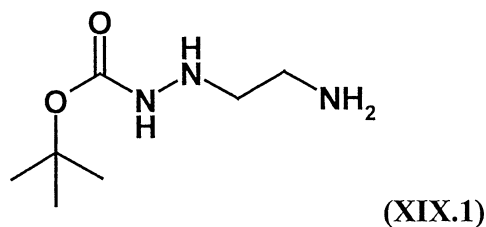
產量：4.00 克 (理論值之 51%)

2-(3-環丙基-[1,2,4]呋二唑-5-基)-乙胺鹽酸鹽 (XV.14)：

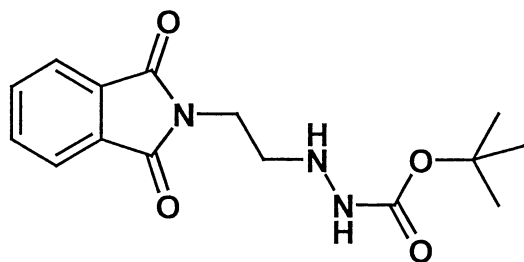
將 4.00 克 (15.79 毫莫耳) [2-(3-環丙基-[1,2,4]呋二唑-5-基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯置於 40 毫升二氯甲烷中，添加 80 毫升 1 莫耳濃度含醚鹽酸。將反應混合物在回流溫度下攪拌 3 小時，並於環境溫度下 72 小時，然後蒸乾。使殘留物溶於丙酮中，與乙醚混合，並抽氣過濾。

產量：1.30 克 (理論值之 43%)

試劑 (XIX.1) 之合成



N'-[2-(1,3-二酮基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-乙基]-胼羧酸丁酯：



於 60°C 下，將 10.00 克 (39.36 毫莫耳) N-(2-溴基乙基)-鄰苯二甲醯亞胺與 10.40 克 (78.72 毫莫耳) Boc-胍在 80 毫升二甲基甲醯胺中攪拌 24 小時。然後蒸乾混合物，以醋酸乙酯與氫硫酸鉀溶液萃取殘留物。以水洗滌有機相，脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物藉層析純化。

產量：6.20 克 (理論值之 52%)

N'-(2-氨基-乙基)-胍羧酸第三-丁酯 (XIX.1)：

將 6.20 克 (20.31 毫莫耳) N'-[2-(1,3-二酮基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙基]-胍羧酸丁酯置於 30 毫升乙醇中，添加 0.985 毫升 (20.31 毫莫耳) 胍水合物。使反應混合物回流 1.5 小時，並攪拌，然後冷卻至環境溫度。將所形成之沉澱物抽氣過濾，蒸乾濾液。在 5°C 下，將殘留物以 20 毫升 5N 醋酸研製，然後抽氣過濾。使濾液呈鹼性，並以醋酸乙酯萃取，接著以氯化鈉飽和，且以甲基-第三-丁基醚萃取。使所形成之有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。

產量：0.82 克 (理論值之 23%)

中間化合物之合成

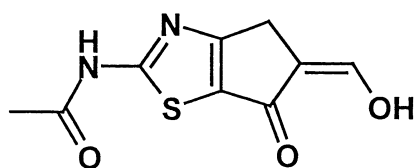
中間化合物 (IV) 之合成

使 100 克 (0.36 莫耳) 2-溴-環戊-1,3-二酮 (III) (參閱 M. Vanderwalle 等人, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1966, 75, 648-654) 溶於 370 毫

升二甲基甲醯胺中，並與43克(0.36莫耳) N-乙醯基硫脲(II)合併。將混合物在75°C下攪拌3小時，然後於50°C下，添加15克活性炭。在經過矽藻土過濾後，使濾液冷卻至10°C，並與1200毫升水合併。將所形成之沉澱物於環境溫度下攪拌16小時，抽氣過濾，並乾燥。

產量：20.4克(IV) (熔點：270-272°C)

中間化合物(VI.1)之合成

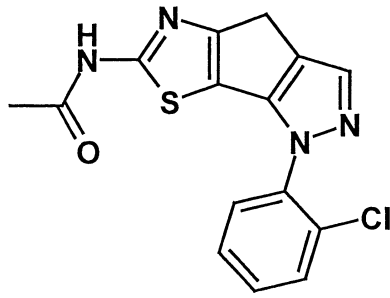


(VI.1)

使27.6克(0.51莫耳)甲醇鈉懸浮於50毫升二甲基甲醯胺中，並在環境溫度下，於0.25小時內，批次逐滴添加20.0克(0.10莫耳)(IV)在350毫升二甲基甲醯胺中之懸浮液。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，然後加熱至內部溫度60°C。逐滴添加41毫升(0.51莫耳)甲酸乙酯在40毫升苯中之溶液，並將混合物攪拌2小時。於冷卻至5°C後，添加100毫升半濃鹽酸，並將混合物以水稀釋成3000毫升。形成沉澱物，並將其抽氣過濾。以二氯甲烷萃取濾液，使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。將殘留物與二氯甲烷/乙醚1:5一起攪拌，抽氣過濾，及乾燥。

產量：12.3克(VI.1)

中間化合物(VIII.1)之合成



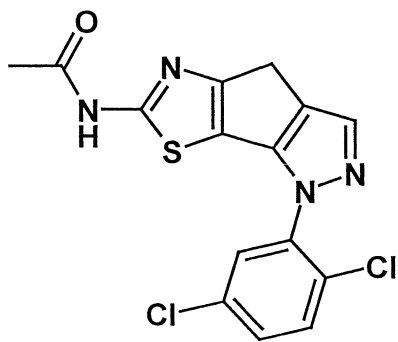
(VIII.1)

使 500 毫克 (0.00156 莫耳) 中間化合物 (VI.1) 懸浮於 8 毫升冰醋酸中，與 400 毫克 (0.00223 莫耳) 2-氯苯基肼-鹽酸鹽合併。將混合物在 60°C 下攪拌 0.25 小時，然後冷卻至環境溫度。於添加 50 毫升水後，獲得沉澱物。將其在 5°C 下攪拌 5 分鐘，抽氣過濾，並乾燥。自甲醇再結晶。

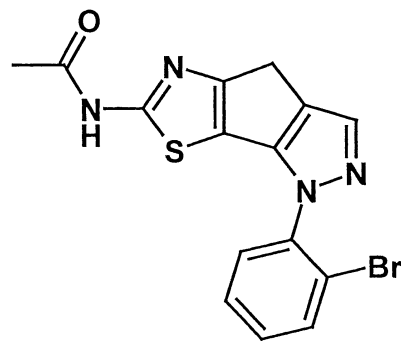
產量：214 毫克 (= 理論值之 41%) 中間化合物 (VIII.1)

熔點：255°-260°C

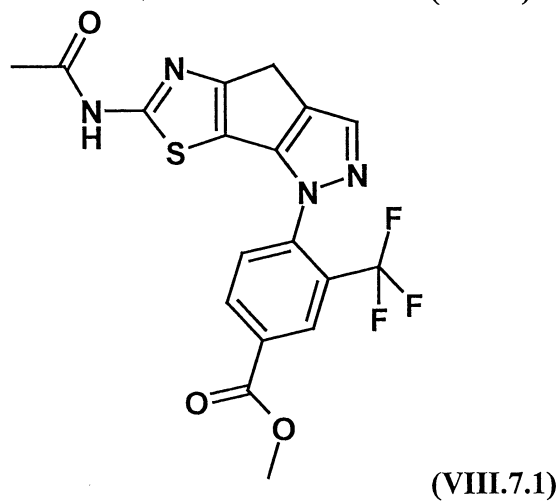
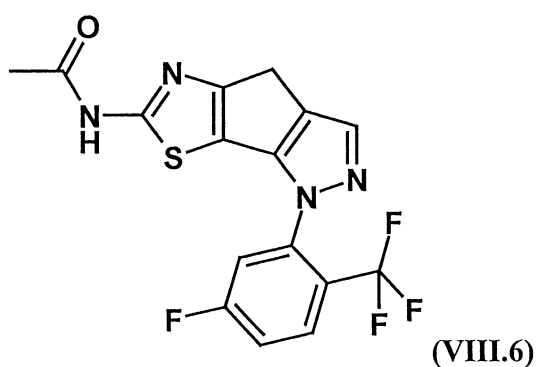
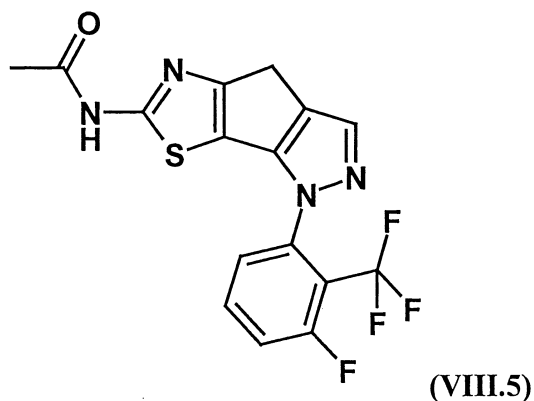
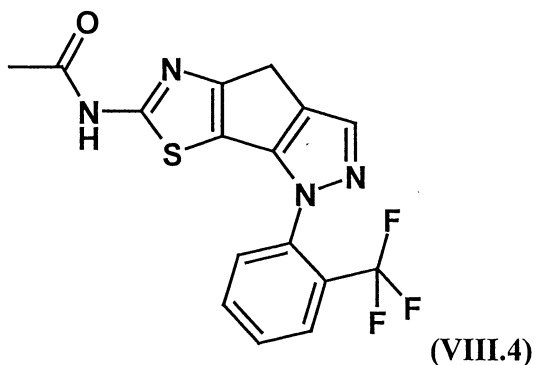
中間化合物 (VIII.2) 至 (VIII.6) 及 (VIII.7.1) 可以類似方式，使用中間化合物 VI.1 與適當肼製成。



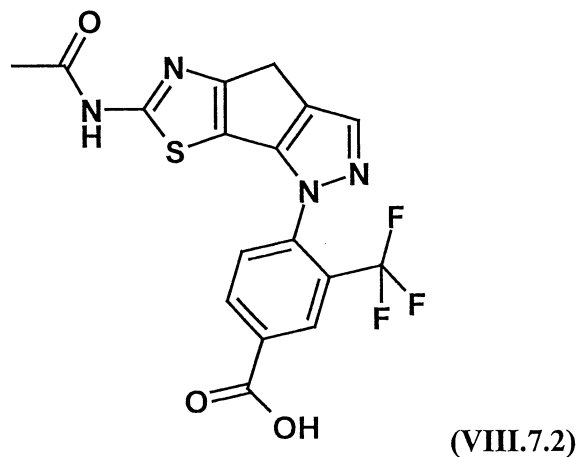
(VIII.2)



(VIII.3)



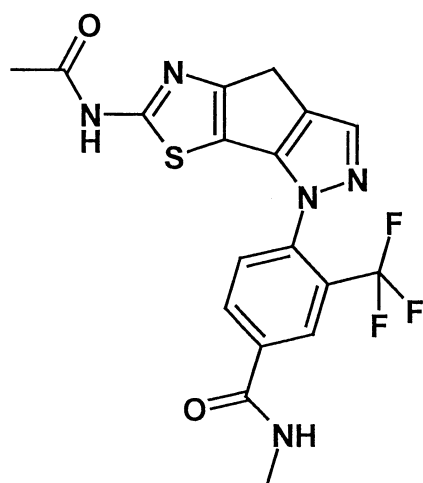
中間化合物 (VIII.7.2) 之合成



使 4.43 克 (8.39 毫莫耳) 中間化合物 (VIII.7.1) 溶於 30 毫升二氯甲烷與 150 毫升二氧陸園中，然後添加 0.603 克 (25.17 毫莫耳) 氫氧化鋰在 30 毫升水中之溶液。將反應混合物在環境溫度下攪拌 1 小時，然後蒸乾。以醋酸乙酯萃取含水殘留物。使水相酸化，將所形成之沉澱物抽氣過濾，並乾燥。

產量：3.69 克 (理論值之 100%) 中間化合物 (VIII.7.2)

中間化合物 (VIII.7.3) 之合成



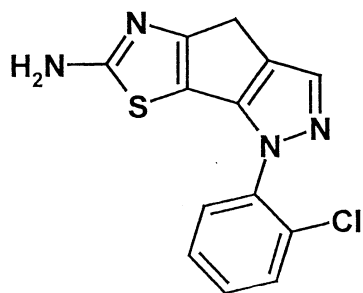
(VIII.7.3)

將 500 毫克 (1.22 毫莫耳) 中間化合物 (VIII.7.2) 置於 20 毫升二甲基甲醯胺中，添加 595.41 毫克 (3.67 毫莫耳) 羰基二咪唑。將混合物在環境溫度下攪拌 3 小時，然後添加 3 毫升 (6 毫莫耳) 甲胺。將反應混合物於環境溫度下攪拌 16 小時。接著，將其以水與二氯甲烷萃取，使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物藉層析純化，合併相應之溶離份，並蒸乾。自乙腈/乙醚萃取產物。

產量：310 毫克 (理論值之 60%) 中間化合物 (VIII.7.3)

HPLC-MS：方法 B，RT = 1.63 分鐘，MH⁺ = 422

中間化合物 (IX.1) 之合成



(IX.1)

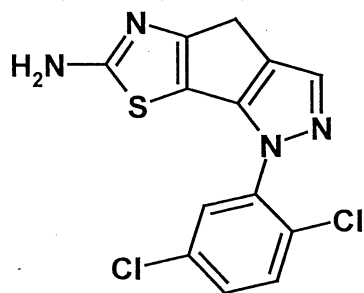
使 3.86 克 (0.0120 毫莫耳) 中間化合物 (VIII.1) 懸浮於 30 毫升水

與 30 毫升 32% 鹽酸中，並使混合物回流 2 小時，並攪拌。在冷卻至環境溫度後，將其以乙醚萃取，使水相呈鹼性。將所形成之沉澱物在 5°C 下攪拌 0.25 小時，抽氣過濾，並乾燥。

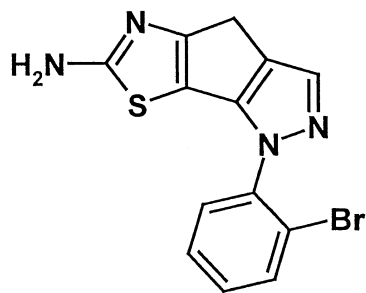
使粗產物懸浮於 150 毫升四氫呋喃中，並與 3 毫升濃鹽酸合併，然後在 65°C 下攪拌 16 小時。於冷卻至 5°C 後，將沉澱物抽氣過濾，並乾燥。

產量：2.50 克 (= 理論值之 64%) 中間化合物 (IX.1)

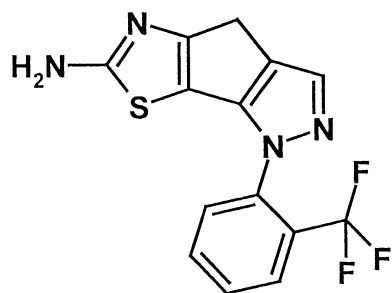
下列中間化合物可以類似方式，使用個別適當中間化合物 (VIII.2) 至 (VII.6) 或 (VIII.7.3) 製成：



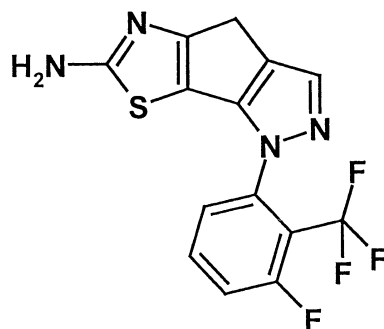
(IX.2)



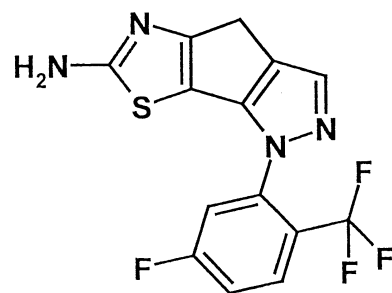
(IX.3)



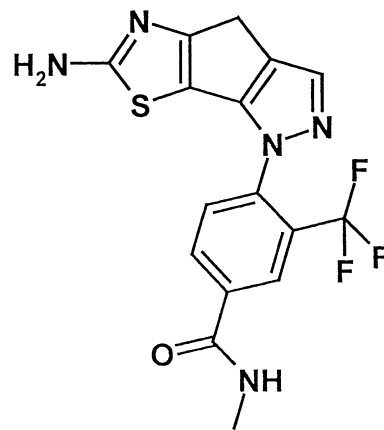
(IX.4)



(IX.5)



(IX.6)



(IX.7)

中間化合物 (IX.4) 之替代合成

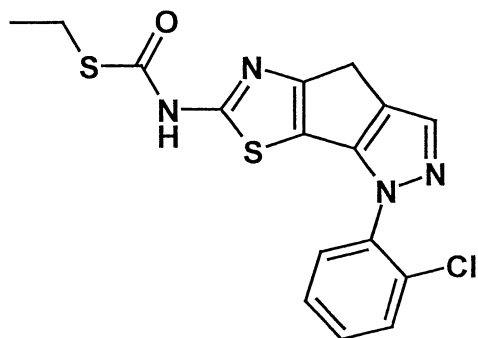
將 11.00 克 (30.19 毫莫耳) 中間化合物 (VIII.4) 置於 110 毫升四氫呋喃中，添加 49.94 毫升 (905.73 毫莫耳) 胍水合物。將反應混合物在 60°C 下攪拌 16 小時，並於環境溫度下 24 小時。在冷卻後，將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，並以飽和磷酸二氫鉀溶液萃取。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。將殘留物以石油醚研製。

產量：6.80 克 (理論值之 70%) 中間化合物 (IX.4)

HPLC-MS：方法 A，RT = 2.37 分鐘，MH⁺ = 323

中間化合物 (IX.2)、(IX.3) 及 (IX.7) 亦可以類似方式，使用中間化合物 (VIII.2)、(VIII.3) 及 (VIII.7) 獲得。

中間化合物 (XI.1) 之合成

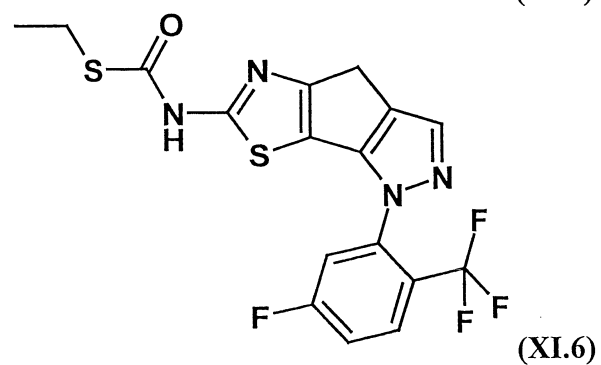
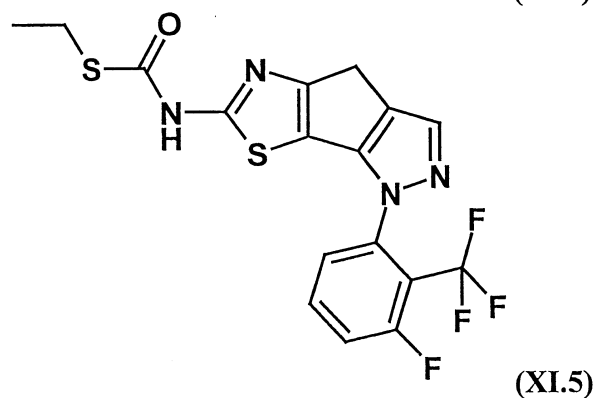
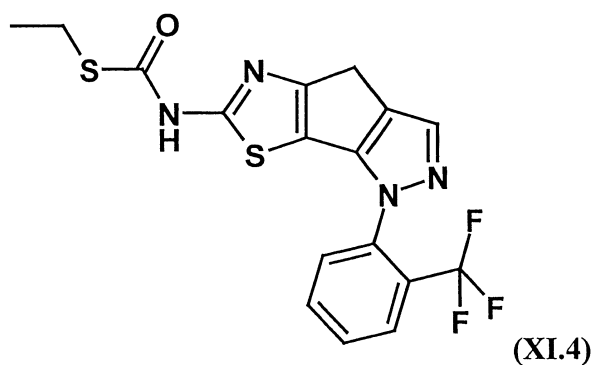
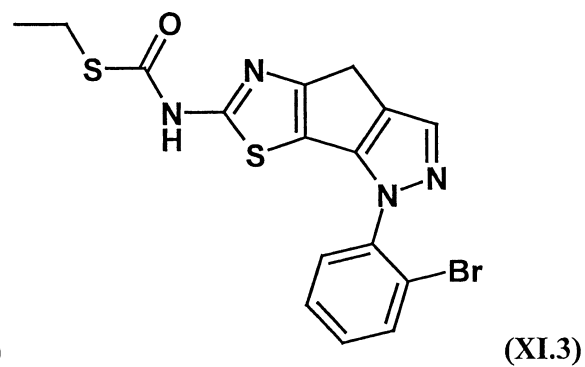
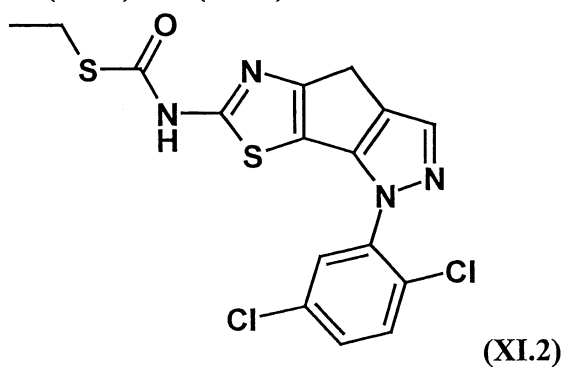


(XI.1)

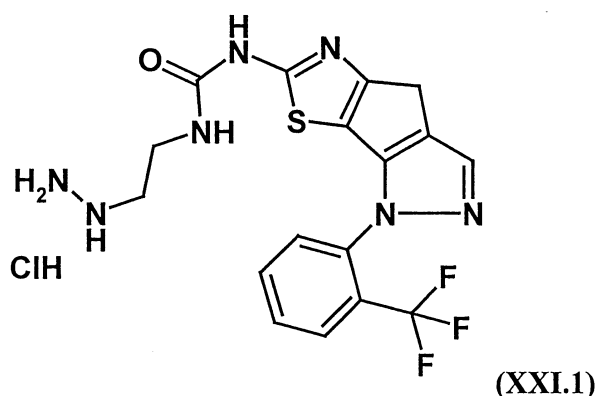
將中間化合物 (IX.1) 在 40 毫升吡啶中之懸浮液加熱至 50 °C，並逐滴添加 0.82 毫升 (0.00756 莫耳) 氯基硫醇甲酸乙酯。將反應混合物在內部溫度為 60°C 下攪拌 16 小時。於冷卻至環境溫度後，將反應混合物於 400 毫升水中攪拌，然後於 10 °C 下攪拌 1 小時。將所形成之沉澱物抽氣過濾，並乾燥。

產量：1.42 克中間化合物 (XI.1)，純度約 85%

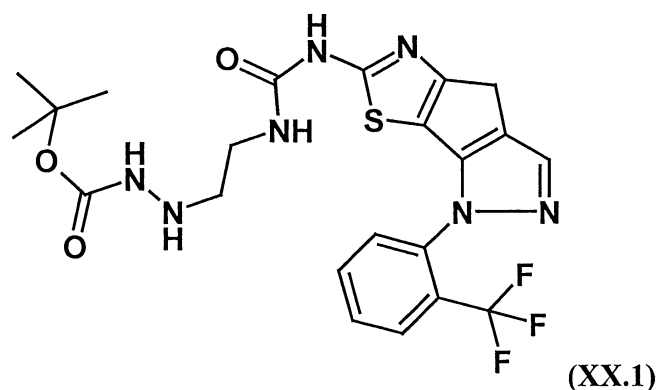
下列中間化合物可以類似方式，使用個別適當中間化合物 (IX.2) 至 (IX.6) 製成：



中間化合物 (XXI.1) 根據圖 2 之合成：



中間化合物 (XX.1)



於 70°C 下，將 954 毫克 (2.33 毫莫耳) 中間化合物 (XI.4) 與 611 毫克 (3.49 毫莫耳) N'-(2-胺基-乙基)-胼羧酸第三-丁酯 (XIX.1) 在 8 毫升乙醇中攪拌 16 小時。然後蒸乾混合物，並使殘留物藉層析純化。

產量：256 毫克 (理論值之 21%) 中間化合物 (XX.1)

HPLC-MS：方法 A，RT = 2.70 分鐘，MH⁺ = 524

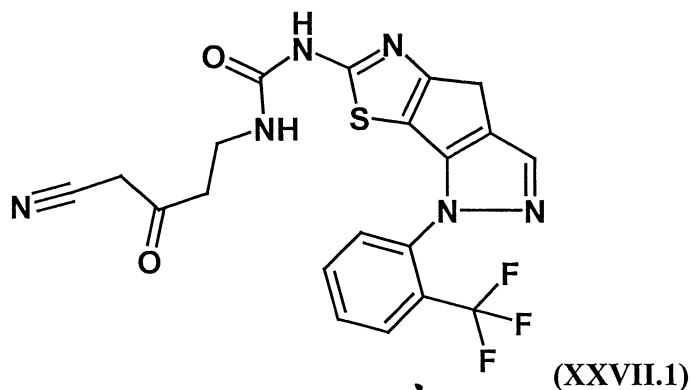
中間化合物 (XXI.1)

於環境溫度下，使 256 毫克 (0.489 毫莫耳) 中間化合物 (XX.1) 溶於 20 毫升乙醚與 3 毫升二氯甲烷中，並逐滴添加 2.45 毫升 (6.54 毫莫耳) 2 莫耳濃度含醚鹽酸。將反應混合物於環境溫度下攪拌 16 小時，並在 40°C 下 4 小時。若反應尚未完成，則進一步添加 0.3 當量含醚鹽酸，將混合物在 40°C 下

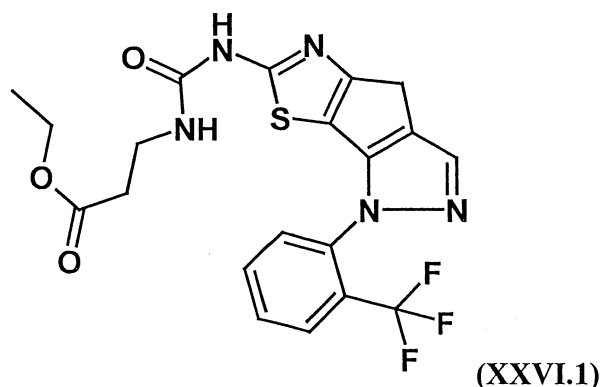
攪拌2小時，並於環境溫度下16小時。在冷卻至5℃後，將此懸浮液抽氣過濾，以乙醚洗滌沉澱物，並乾燥。

產量：180毫克(理論值之80%)中間化合物(XXI.1)

中間化合物(XXVII.1)根據圖3之合成：



中間化合物(XXVI)：



使3.00克(8.75毫莫耳)中間化合物(IX.4)與1.73毫升(13.12毫莫耳)3-異氰酸基-丙酸乙酯(XXV.1)在20毫升乙腈中回流4.5小時，並攪拌。然後蒸乾所形成之懸浮液，並使殘留物藉層析(MPLC)純化。合併相應之溶離份，並蒸發至乾涸，自乙腈/乙醚萃取。

產量：3.17克(理論值之78%)中間化合物(XXVI.1)

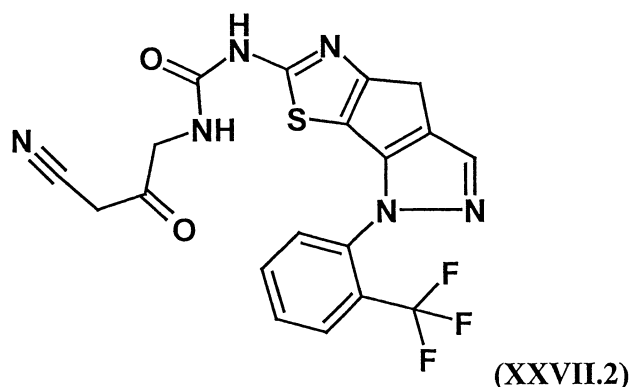
中間化合物(XXVII.1)

將0.36毫升(6.88毫莫耳)乙腈添加至4.30毫升(6.88毫莫耳)

丁基鋰溶液(1.6 莫耳濃度，在四氫呋喃中)在 60 毫升四氫呋喃中之已急冷至 -78°C 溶液內，然後，將混合物於此溫度下攪拌 1.5 小時。接著在 0.2 小時內，逐滴添加 0.800 克(1.72 毫莫耳)中間化合物 (XXVI.1) 在 15 毫升四氫呋喃中之溶液。將反應混合物在 -70°C 下攪拌 1 小時，並於 -30°C 下 3 小時。於添加 45 毫升 pH 7 之緩衝劑後，使混合物慢慢地解凍，以四氫呋喃稀釋，並萃取。使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物藉層析(HPLC)純化，使相應之溶離份凍乾。

產量：0.197 克(理論值之 24%)中間化合物 (XXVII.1)

中間化合物 (XXVII.2) 可以類似方式，使用 3-異氰酸基-醋酸乙酯 (XXV.2) 製成。



式 (I) 化合物之合成

方法 A 與 B：

Waters ZMD，Alliance 2690/2695 HPLC，Waters 2700 自動取樣器，Waters 996/2996 二極體陣列偵測器(波長範圍 210-400 毫微米)。固定相(柱溫：固定於 25°C 下)：

方法 A：管柱 XTerra[®]，MS C₁₈ 2.5 微米，4.6 毫米 x 30 毫米。

方法 B：管柱 Merck ChromolithTM SpeedROD RP-18e，4.6 毫米 x 50 毫米。

流動相：L1：具有 0.10% TFA 之水；L2：具有 0.10% TFA 之乙腈
流率：

方法 A：1.00 毫升 / 分鐘

方法 B：2.00 毫升 / 分鐘

時間 (分鐘)	%L1	%L2
0.0	95	5
0.1	95	5
3.1	2	98
4.5	2	98
5.0	95	5

方法 C 與 D：

Waters ZMD，Alliance 2790/2795 HPLC，Waters 2700 自動取樣器，
Waters 996/2996 二極體陣列偵測器 (波長範圍 210-500 毫微米)。

固定相 (柱溫：固定在 40°C 下)：

管柱 X-Terra MS C18 4.6 x 50 毫米，3.5 微米。

流動相：L1：具有 0.10% TFA 之水；L2：具有 0.10% TFA 之乙腈

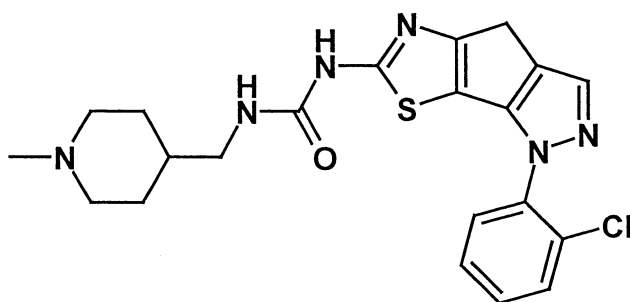
流率：1.00 毫升 / 分鐘

時間 (分鐘)	%L1	%L2
0.0	95	5
0.1	95	5
5.1	2	98
6.5	2	98
7.0	95	5

於表 A 中，在取代基之結構式中使用之符號 X，應明瞭係
為對此分子其餘部份之連結點。取代基係根據欄位之排
列，置換基團 R^a 與 R^b。

實例

實例 120 之合成：



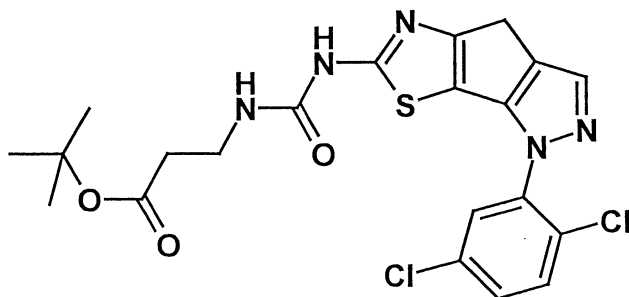
120

將 18.84 毫克 (0.050 毫莫耳) 中間化合物 (XII.7) 與 22.77 毫克 (0.225 毫莫耳) 三乙胺置於 1 毫升乙醇中，添加 1 毫升乙醇中之 9.62 毫克 (0.075 毫莫耳) (1-甲基-六氫吡啶-4-基)-甲胺。將反應混合物於 70°C 下攪拌 16 小時。然後蒸乾混合物，使殘留物藉層析 (LCMS) 純化。使相應之溶離份凍乾。

產量：15.70 毫克 (理論值之 56%)

實例 119 與 121 至 179 可以類似方式製成。

實例 38 之合成



38

使 70 毫克 (0.170 毫莫耳) 中間化合物 (XI.2) 溶於 8 毫升乙醇中，並添加 92.65 毫克 (0.510 毫莫耳) 3-胺基-丙酸第三-丁酯鹽酸鹽與 0.087 毫升 (0.510 毫莫耳) 二異丙基乙胺。將反應混合物在 70°C 下攪拌 16 小時，然後蒸乾。使殘留物藉層析純化。

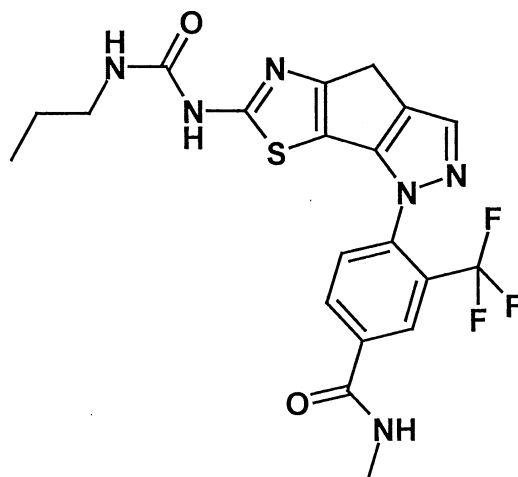
蒸乾相應之溶離份，並以乙醚研製。

產量：20 毫克(理論值之 24%)

熔點：275°-282°C

下述實例 2-37、39 及 41-118 可以類似方式，使用個別適當中間產物 (XI.1) 至 (XI.7) 與個別適當胺類(無論是文獻上已知或在"試劑之合成"中所述)合成：

實例 223 之合成



223

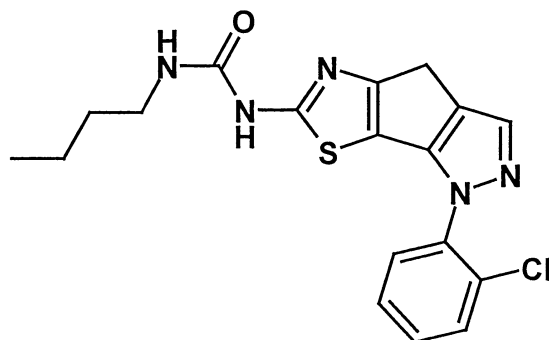
使 25 毫克 (0.060 毫莫耳) 中間化合物 (IX.7) 與 58.37 毫克 (0.360 毫莫耳) 羰基二咪唑懸浮於 1 毫升二氧陸園中，並加熱至 100°C，歷經 1.5 小時，然後冷卻。添加 1 毫升四氫呋喃中之 30.82 微升 (0.180 毫莫耳) 二異丙基乙胺與 49.53 微升 (0.600 毫莫耳) 丙胺。將反應混合物於環境溫度下攪拌 0.5 小時。然後，將其以水與醋酸乙酯萃取，使有機相脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物藉層析純化。

產量：3.7 毫克(理論值之 13%)

HPLC-MS：方法 B，RT = 1.76 分鐘，MH⁺ = 465

實例 40 亦可以類似方式，使用其相應之胺類製成。

實例 185 之合成



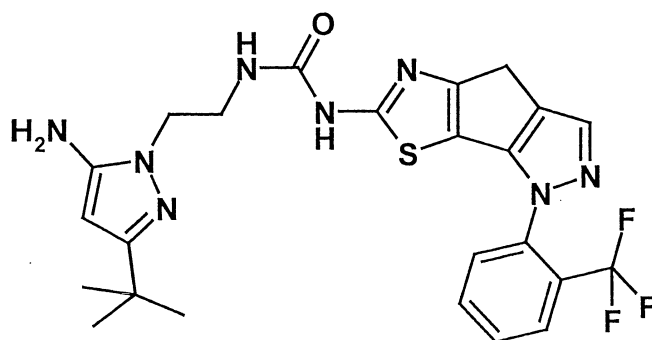
185

將 80 毫克 (0.277 毫莫耳) 中間化合物 (IX.1) 與 0.942 毫升 (8.34 毫莫耳) 1-異氰酸基-丁烷，在 5 毫升乙腈中，於回流溫度下攪拌 16 小時，並在環境溫度下 8 小時。然後蒸乾反應混合物，將殘留物以乙醚研製，並抽氣過濾，接著藉層析純化。蒸乾相應之溶離份，並以乙腈研製。

產量：7.4 毫克 (理論值之 7%)

實例 180-184 亦可以類似方式，經由使個別適當中間產物 (IX) 與個別適當異氰酸酯反應而獲得。

實例 186 之合成



186

將 60 毫克 (0.130 毫莫耳) 中間化合物 (XXI.1) 與 48.82 毫克 (0.390 毫莫耳) 4,4-二甲基-3-酮基戊酸腈在 6 毫升四氫呋喃中，

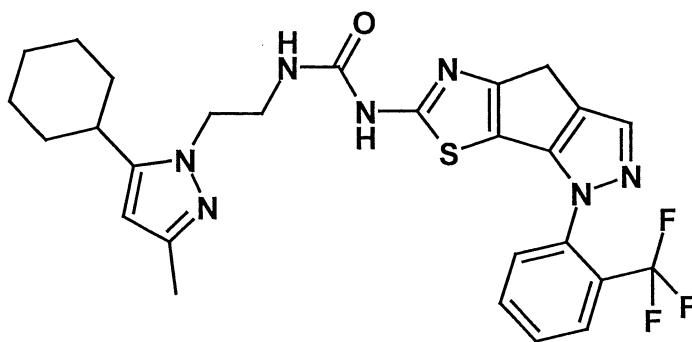
於環境溫度下攪拌16小時，並在70°C下16小時。然後蒸乾混合物，使殘留物藉層析純化。使其相應之溶離份凍乾。

產量：11毫克(理論值之16%)

HPLC-MS：方法A，RT = 2.60分鐘，MH⁺ = 531

實例187亦可以類似方式，使用適當β-酮基腈製成。

實例191之合成



191

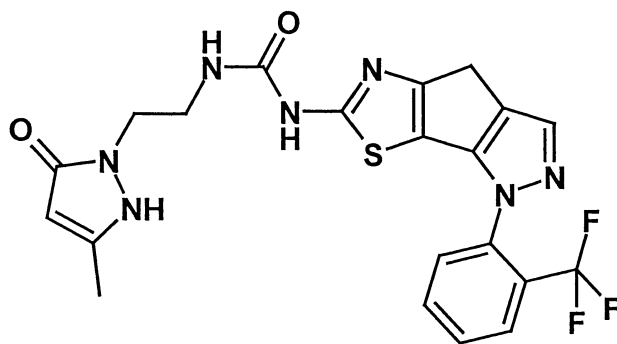
於環境溫度下，將100毫克(0.217毫莫耳)中間化合物(XXI.1)與109.52毫克(0.651毫莫耳)1-環己基-丁烷-1,3-二酮在8毫升四氫呋喃中攪拌2小時，然後添加催化量之對-甲苯磺酸水合物，並將混合物在60°C下攪拌16小時。接著蒸乾反應混合物，使殘留物藉層析(HPLC-MS)純化。使其相應之溶離份凍乾。

產量：52毫克(理論值之43%)

HPLC-MS：方法A，RT = 2.99分鐘，MH⁺ = 556

實例188-190及192-195亦可以類似方式，經由使中間化合物(XXI.1)與個別適當1,3-二酮基化合物反應而獲得。

實例 197 之合成



197

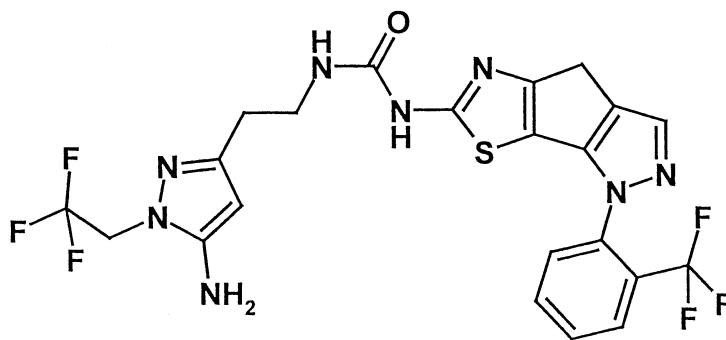
將 100 毫克 (0.217 毫莫耳) 中間化合物 (XXI.1)、0.0702 毫升 (0.651 毫莫耳) 乙醯醋酸甲酯及 50 毫克對-甲苯磺酸水合物在 6 毫升四氫呋喃中，於環境溫度下攪拌 1 小時，在 70°C 下 5 小時，及於環境溫度下 72 小時。然後蒸乾混合物，使殘留物藉層析 (HPLC-MS) 純化。使其相應之溶離份凍乾。

產量：30 毫克 (理論值之 28%)

HPLC-MS：方法 A，RT = 2.44 分鐘，MH⁺ = 490

實例 196 亦可以類似方式，經由使中間化合物 (XXI.1) 與適當 β -酮酯反應而製成。

實例 208 之合成



208

於環境溫度下，將 25 毫克 (0.054 毫莫耳) 中間化合物 (XXVII.1) 與 62 毫克 (0.544 毫莫耳) (2,2,2-三氟-乙基)-胍在 3 毫升

四氫呋喃中攪拌16小時。然後蒸乾反應混合物，使殘留物藉層析(HPLC-MS)純化。合併相應之溶離份，並凍乾。

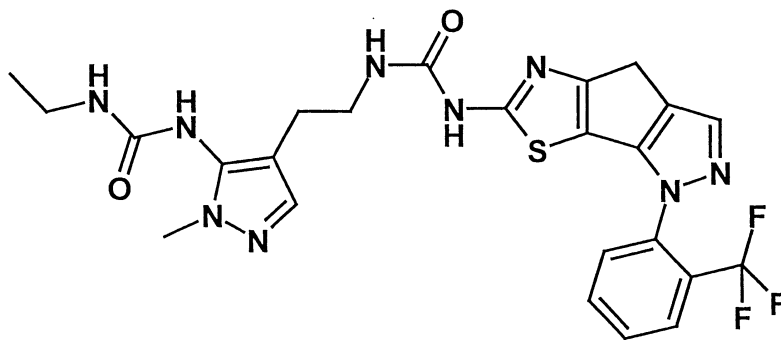
產量：21.4 毫克(理論值之71%)

HPLC-MS：方法A，RT = 2.56 分鐘，MH⁺ = 557

實例 198-207 及 209-215 亦可以類似方式，經由使中間化合物 (XXVII.1) 與個別適當胍反應而獲得。

實例 216-222 係以類似方式，經由使中間化合物 (XXVII.2) 與個別適當胍反應而獲得。

實例 1 之合成



1

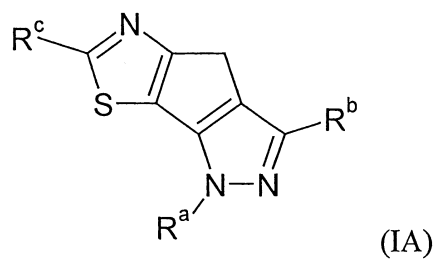
於環境溫度下，將25毫克(0.051毫莫耳)實例 198、30微升(0.03毫莫耳)異氰酸乙酯及42微升(0.31毫莫耳)三乙胺在2毫升四氫呋喃中攪拌2小時。使反應混合物回流48小時，並攪拌，接著蒸乾。將殘留物藉層析純化，使相應之溶離份凍乾。

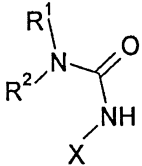
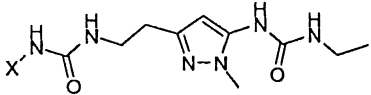
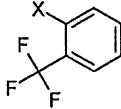
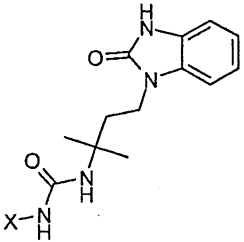
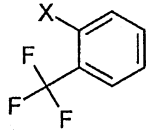
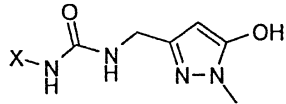
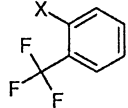
產量：7.80 毫克(理論值之27%)

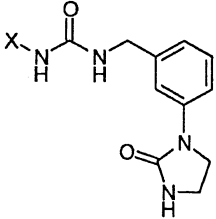
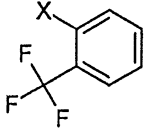
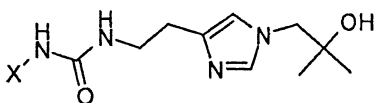
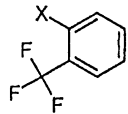
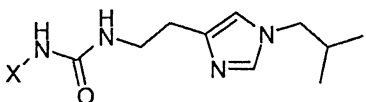
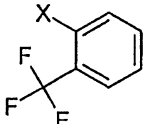
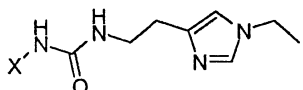
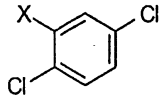
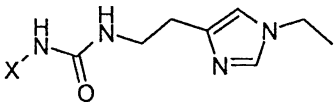
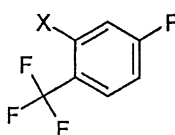
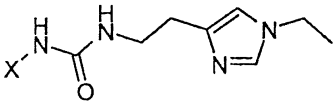
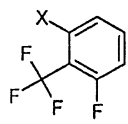
HPLC-MS：方法A，RT = 2.52 分鐘，MH⁺ = 560

下列化合物係以類似方式製成：

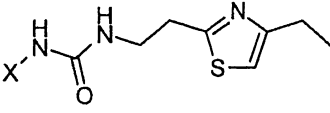
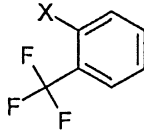
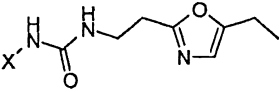
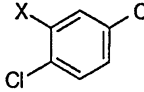
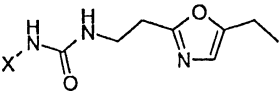
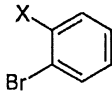
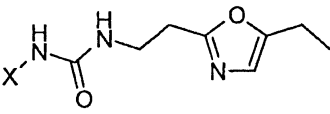
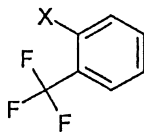
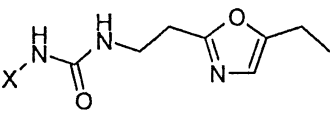
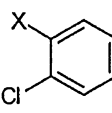
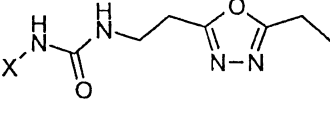
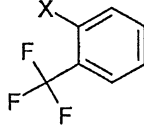
表 A



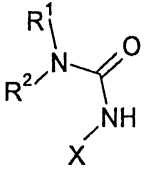
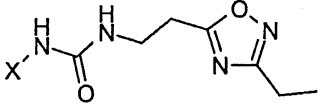
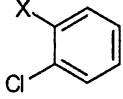
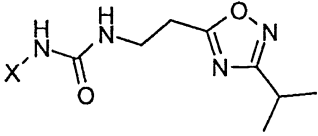
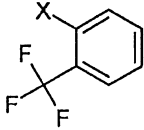
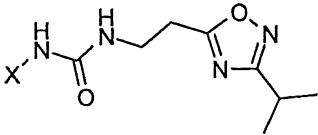
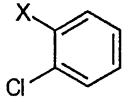
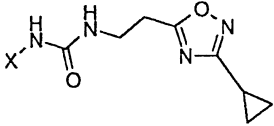
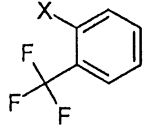
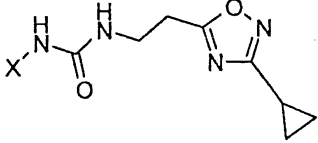
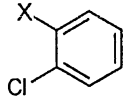
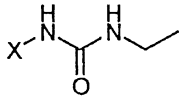
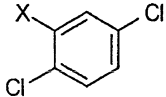
實例 編號	$R^c =$ 	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
1				A	2.52
2				A	3.02
3				B	1.65

實例 編號	$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$ $R^c =$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
4			245- 246	A	2.84
5				B	1.59
6			230- 234	A	2.53
7			242- 245		
8				A	2.49
9				B	1.72

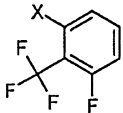
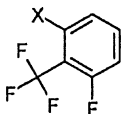
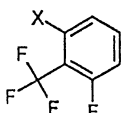
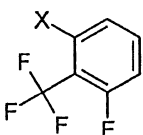
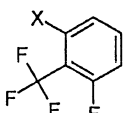
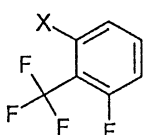
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
10			184-188		
11			258-263	A	2.37
12			229-234	A	2.37
13				A	2.39
14			194-200		
15			254-258		
16			198-201		

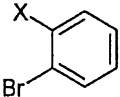
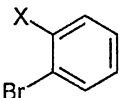
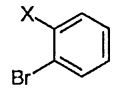
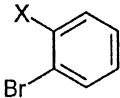
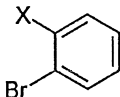
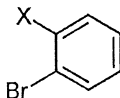
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
17			>300		
18			209- 211		
19			168- 171		
20			100- 110		
21			110- 126		
22				B	1.81

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
23			166- 171		
24					
25			162- 165		
26			270- 273		
27			276- 278		
28					

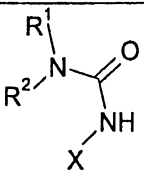
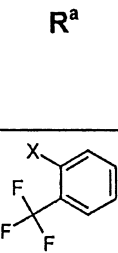
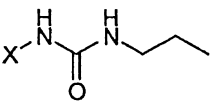
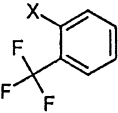
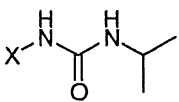
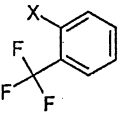
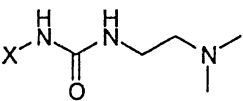
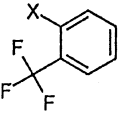
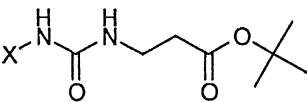
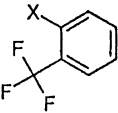
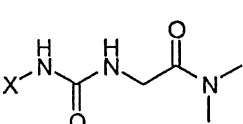
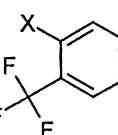
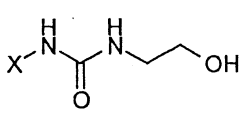
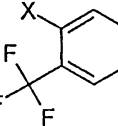
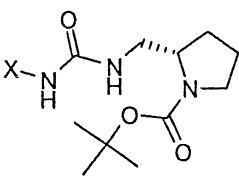
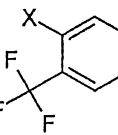
實例 編號	$R^c =$ 	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
29			162- 164		
30					
31			183- 185		
32			187- 193		
33			137- 140		
34			>300		

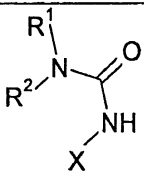
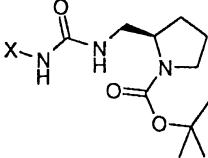
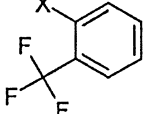
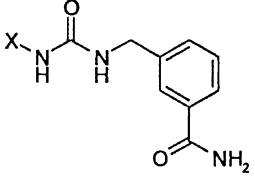
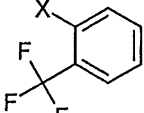
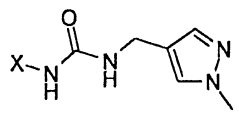
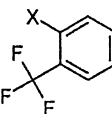
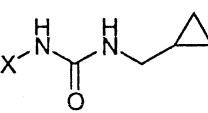
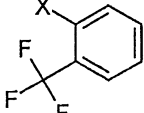
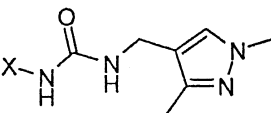
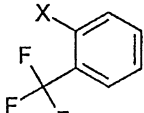
實例 編號	$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \\ R^c = \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
35			>300		
36			270- 281		
37			>300		
38			275- 282		
39			283- 286		
40				A	2.42
41				A	3.14

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O)-NH-X \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
42	$X-NH-C(=O)-NH-CH_3$			B	1.84
43	$X-NH-C(=O)-NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$			B	2.13
44	$X-NH-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-\text{cyclopropyl}$			B	2.05
45	$X-NH-C(=O)-NH-CH_2CH_3$			B	1.93
46	$X-NH-C(=O)-NH_2$			B	1.75
47	$X-NH-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-\text{1H-imidazole-4-yl}-\text{cyclopropyl}$			B	1.81

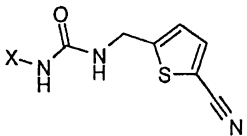
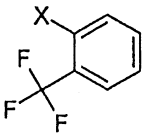
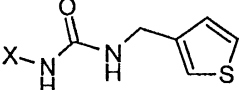
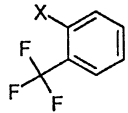
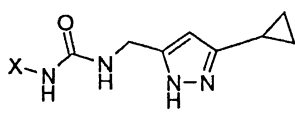
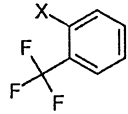
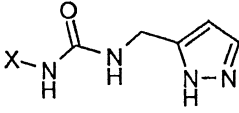
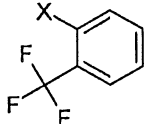
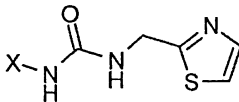
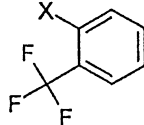
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 - N - C(=O) \\ \\ X - NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
48	$\begin{array}{c} X - NH \\ \\ C(=O) \\ \\ NH_2 \end{array}$		>300		
49	$\begin{array}{c} X - NH \\ \\ C(=O) \\ \\ N(CH_3) \end{array}$		216- 218		
50	$\begin{array}{c} X - NH \\ \\ C(=O) \\ \\ N(CH_3) \end{array}$		280- 300 ,		
51	$\begin{array}{c} X - NH \\ \\ C(=O) \\ \\ NHCH_2CH_3 \end{array}$		>230		
52	$\begin{array}{c} X - NH \\ \\ C(=O) \\ \\ NHCH_2CH_2C(=O)OC(CH_3)_3 \end{array}$		187- 189		
53	$\begin{array}{c} X - NH \\ \\ C(=O) \\ \\ NHCH_2CH_2C(=O)OCH_2CH_3 \end{array}$		186- 188	A	2.88

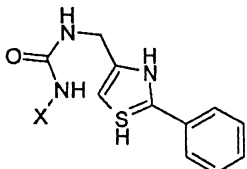
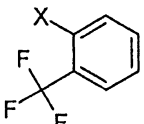
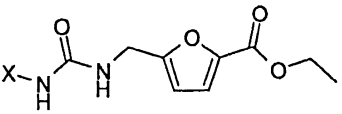
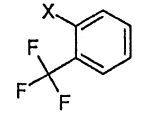
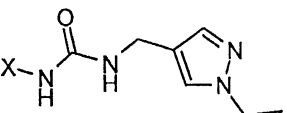
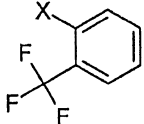
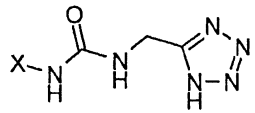
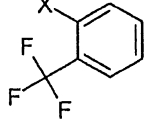
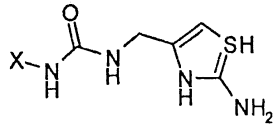
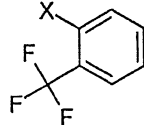
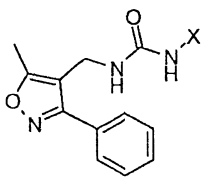
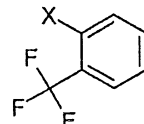
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
54				A	2.57
55				B	1.63
56			>300		
57			295- 299		
58			255- 258		
59			>300		

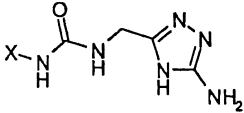
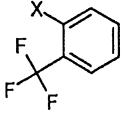
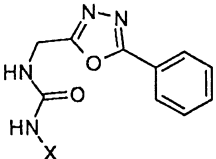
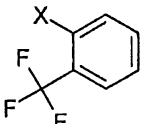
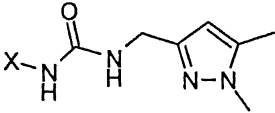
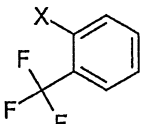
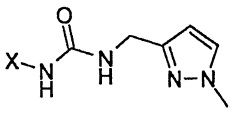
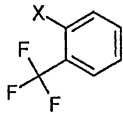
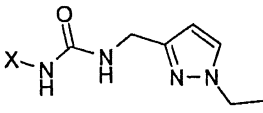
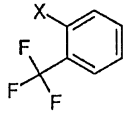
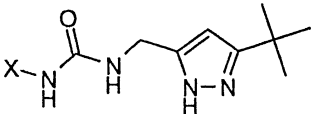
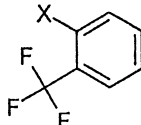
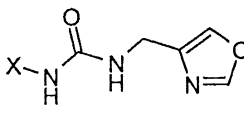
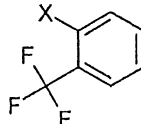
實例 編號	$R^c =$ 	R^a 	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
60			>200		
61			250- 265		
62			200- 203		
63			204- 208		
64			247- 249		
65			204- 208		
66					

實例 編號	$R^c =$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
67					
68					
69			199- 202	A	2.63
70				A	3.00
71			212- 215	A	2.55

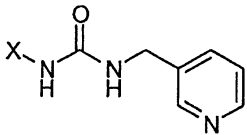
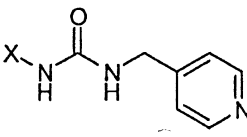
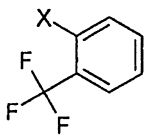
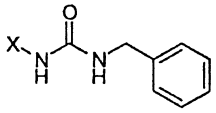
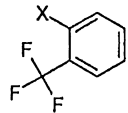
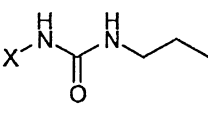
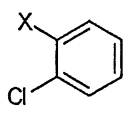
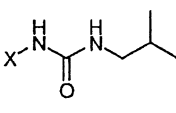
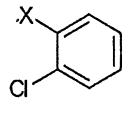
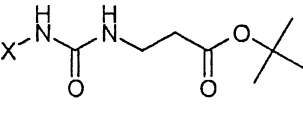
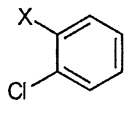
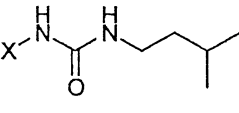
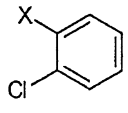
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O)-NH \\ \\ X \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
72				A	2.46
73				A	2.65
74				A	3.21
75				A	2.58
76				A	3.08
77				A	3.07
78				A	3.18

實例 編號	$R^c =$ R^1 $R^2-N-C(=O)-NH-X$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
79				A	3.14
80				A	3.18
81				A	2.68
82				B	1.72
83				B	1.83

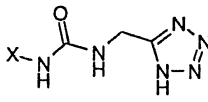
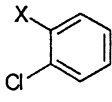
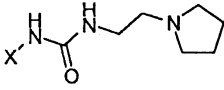
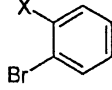
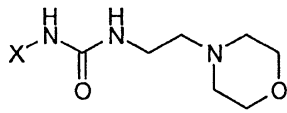
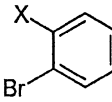
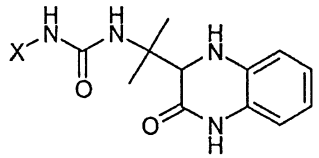
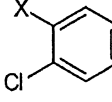
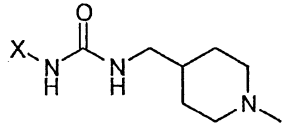
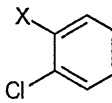
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
84				A	3.40
85				A	3,16
86				B	1.83
87				A	2.59
88				A	2,43
89				A	3.31

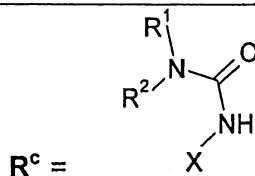
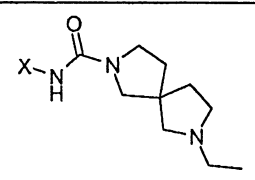
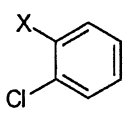
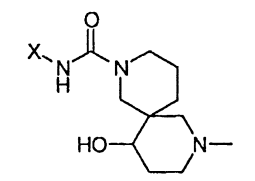
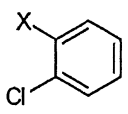
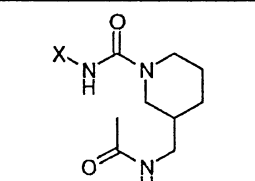
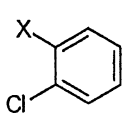
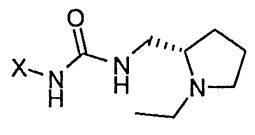
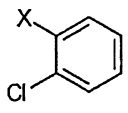
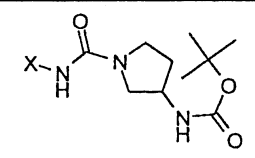
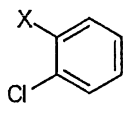
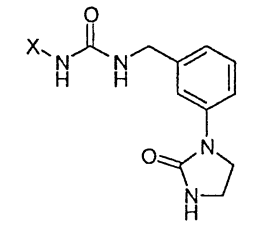
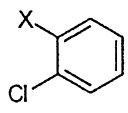
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
90				A	2.37
91				B	1.98
92				B	1.80
93				A	2.75
94				B	1.86
95				A	2.78
96				B	1.80

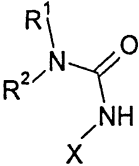
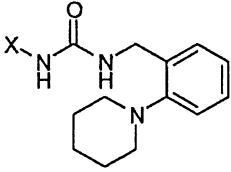
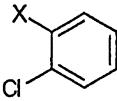
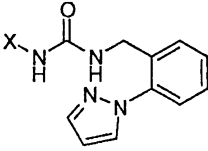
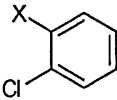
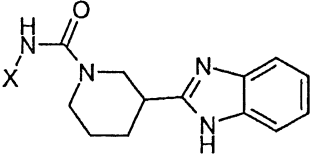
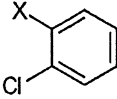
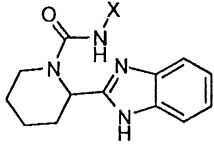
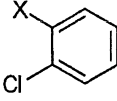
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 - N - C(=O) \\ \\ NH \\ \\ X \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
97				A	2.98
98				A	2.57
99				A	2.79
100				B	2.05
101				B	2.13
102				B	1.63

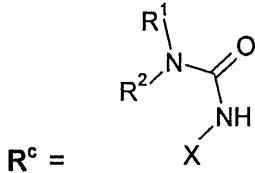
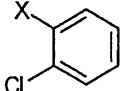
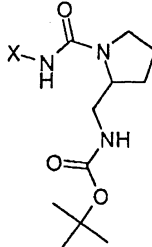
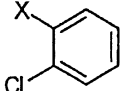
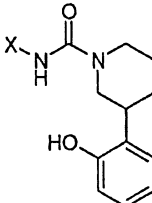
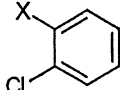
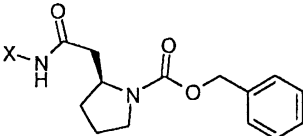
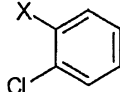
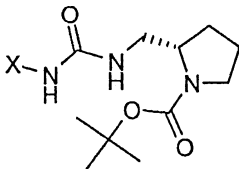
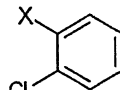
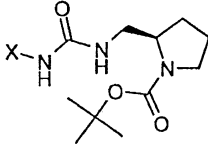
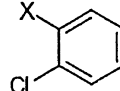
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 - N - C(=O) \\ \\ NH \\ \\ X \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
103				B	1.62
104				B	1.63
105				B	2.07
106			207- 209		
107			202- 206		
108			191- 193		
109					

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
110			220 -243		
111					
112			156 -169		
113					
114					
115				A	2.59

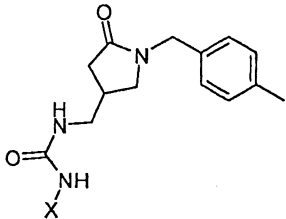
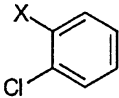
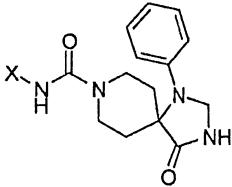
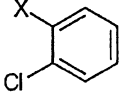
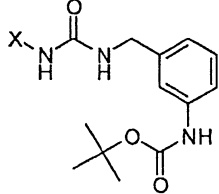
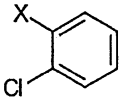
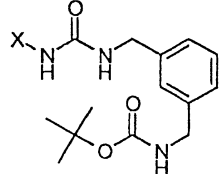
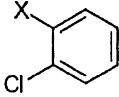
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 - N - C(=O) \\ \\ X - NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
116				B	1.64
117			206- 212		
118			132- 135		
119				C	4.28
120				C	3.27

實例 編號	$R^c =$ 	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
121				C	3.32
122				C	3.31
123				C	3.87
124				C	3.37
125				C	4.45
126				C	4.07

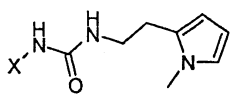
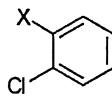
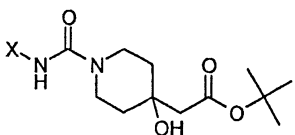
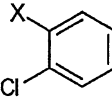
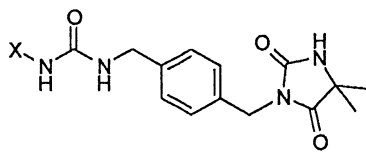
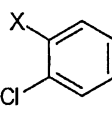
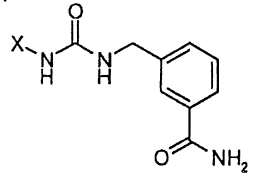
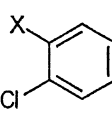
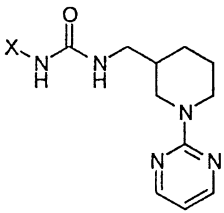
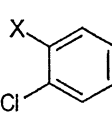
實例 編號	$R^c =$ 	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
127				C	3.81
128				C	4.58
129				C	3.64
130				C	3.67

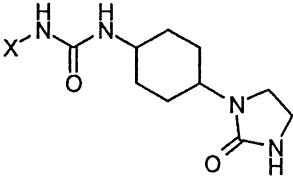
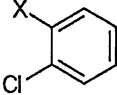
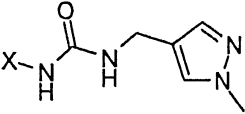
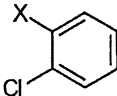
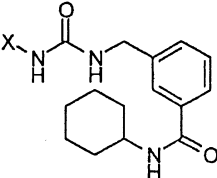
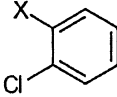
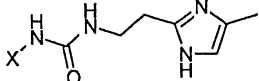
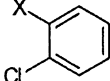
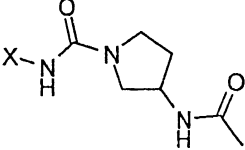
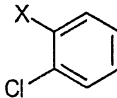
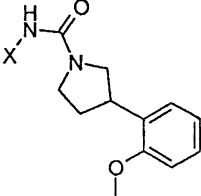
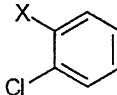
實例 編號	$R^c =$ 	R^a 	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
131				C	4.71
132				C	4.77
133				C	4.75
134				C	4.77
135				C	4.78

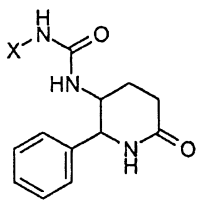
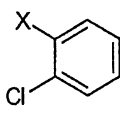
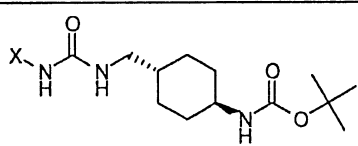
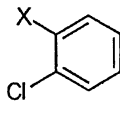
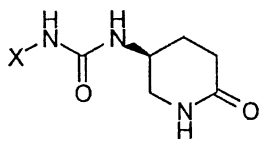
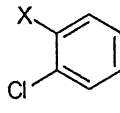
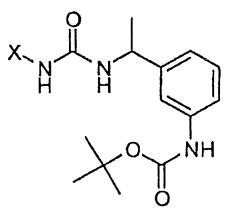
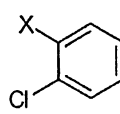
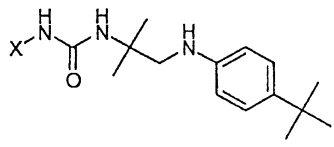
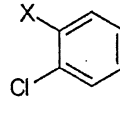
實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
136				C	4.43
137				C	4.51
138				C	4.74
139				C	3.37
140				C	4.96
141				C	4.41

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 - N - C(=O) \\ \\ NH \\ \\ X \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
142				C	4.38
143				C	4.46
144				C	4.81
145				C	4.72

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
146				C	4.85
147				C	4.86
148				C	3.78
149				C	4.36
150				C	4.01
151				C	4.3

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 - N - C(=O) \\ \\ X - NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
152				C	4.45
153				C	4.56
154				D	3.91
155				C	3.84
156				C	3.76

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
157				C	3.92
158				C	3.77
159				C	4.69
160				C	3.28
161				C	3.6
162				C	5.02

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ NH \\ \\ X \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
163				C	3.98
164				C	4.8
165				C	3.53
166				C	4.91
167				C	4.51

實例 編號	$ \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ NH-X \\ R^c = \end{array} $	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
168				C	3.69
169				C	3.62
170				C	3.25
171				C	3.26
172				C	3.26
173				D	4.29

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
174				C	4.8
175				C	3.61
176				C	3.16
177				C	3.7
178				C	3.51
179				D	4.36
180			275- 283		

實例 編號	$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X \end{array}$ $R^c =$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
181			>300		
182			219-222		
183			195-197	A	2.96
184			200-210		
185					
186				A	2.60

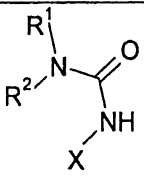
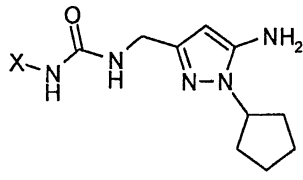
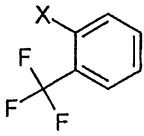
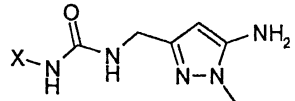
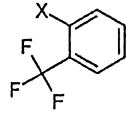
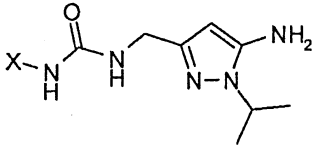
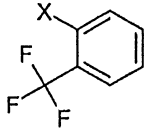
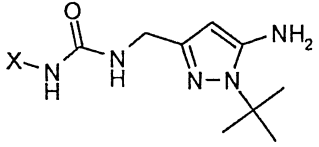
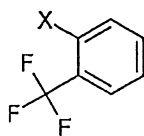
實例 編號	$R^c =$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
187				A	2.67
188				B	1.84
189				A	3.42
190				A	3.08
191				A	2.99

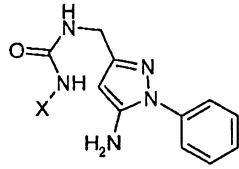
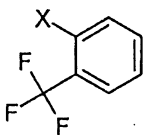
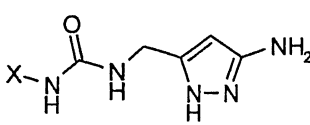
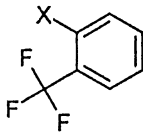
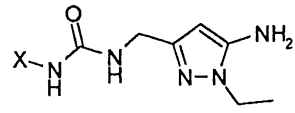
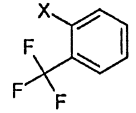
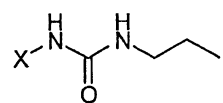
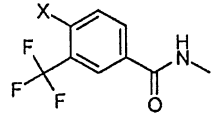
實例 編號	$R^c =$ 	R^a 	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
192				A	2.56
193				B	2.03
194				B	1.71
195				B	1.67
196				A	2.50
197				A	2.44

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ X-NH \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
198					
199				A	2.46
200				A	2.42
201				A	2.34
202				A	2.45
203				A	2.42

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O)-NH \\ \\ X \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
204				A	2.50
205				A	2.47
206				A	2.48
207				B	1.75
208				A	2.56
209				A	2.50

實例 編號	$R^c =$ 	R^a 	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
210				A	2.40
211				A	2.61
212				A	2.41
213			212- 215	A	2.62
214				A	2.63
215				A	2.48

實例 編號	$R^c =$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
216				A	2.62
217				A	2.43
218				B	1.72
219				B	1.74

實例 編號	$R^c = \begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-N-C(=O) \\ \\ NH \\ \\ X \end{array}$	R^a	熔點 [°C]	HPLC 方法	RT [分鐘]
220				B	1.79
221				B	1.62
222				A	2.48
223				B	1.76

生物學試驗

以實例方式指出之式 (I) 化合物，係藉由對 PI3-激酶之親和力，意即，在此項試驗中，藉由低於 800 毫微莫耳/升之 IC_{50} 值作為其特徵。

為測定化合物對於 PI3K γ 之抑制活性，係使用活體外激酶檢測。來自 Sf9-細胞 (草地黏蟲 (*Spodoptera frugiperda*) 9) 之 $G\beta_1\gamma_2$ -His 與 p101-GST/p110 γ 之表現與純化已被描述 (Maier 等人, J. Biol. Chem. 1999 (274) 29311-29317)。或者，使用下述方法以測定活性：

將 10 微升欲被測試之化合物放置在 96 井 PVDF 濾板 (0.45 μM) 上，並以含有 1-3 毫微克 PI3K γ 與 20-60 毫微克 $G\beta_1\gamma_2$ -His 之 30 微升脂質泡囊 (PIP₂ (0.7 微克 / 井)、磷脂醯乙醇胺 (7.5 微克 / 井)、磷脂醯絲胺酸 (7.5 微克 / 井)、神經鞘磷脂 (0.7 微克 / 井) 及磷脂醯膽鹼 (3.2 微克 / 井)) 培養 20 分鐘。反應係藉由添加 10 微升反應緩衝劑 (40 mM Hepes, pH 7.5, 100 mM NaCl, 1 mM EGTA, 1 mM β -甘油磷酸酯, 1 mM DTT, 7 mM MgCl₂ 及 0.1% BSA; 1 μM ATP 與 0.2 μCi [γ -³³P]-ATP) 開始，並於環境溫度下培養 120 分鐘。反應溶液係藉由施加真空而被吸入經過濾器，並以 200 微升 PBS 洗滌。在板已於 50°C 下乾燥後，留在板中之放射活性係於添加 50 微升閃爍液體後，使用頂部計數度量裝置測得。

適應徵之範圍

已發現式 (I) 化合物之特徵為在治療領域上之多種可能應用。應特別指出的是，較佳地使用根據本發明式 (I) 化合物之應用，係由於其作為 PI3-激酶調制劑之醫藥活性。

一般而言，此等係為於其病理學中牽連 PI3-激酶之疾病，特別是炎性與過敏性疾病。應特別指出者為炎性與過敏性呼吸道病苦、胃腸道之炎性疾病、運動神經裝置之炎性疾病、炎性與過敏性皮膚病、炎性眼睛疾病、鼻黏膜之疾病、涉及自身免疫反應之炎性或過敏性病痛或腎臟發炎。此治療可為徵狀性、適應性、治癒性或預防性。

值得特別指出之呼吸道病苦為慢性及 / 或阻塞呼吸道病苦。根據本發明之式 1 化合物，由於其藥理學性質，故可導

致降低

- 組織傷害
- 氣道之發炎
- 枝氣管反應過敏性
- 由於發炎所造成肺臟改造之過程
- 疾病之惡化(進展)。

根據本發明之化合物特佳係用於製備藥劑，以治療慢性枝氣管炎、急性枝氣管炎、因細菌或病毒感染或真菌或蠕蟲所造成之枝氣管炎、過敏性枝氣管炎、毒性枝氣管炎、慢性阻塞肺病(COPD)、氣喘(內因性或過敏性)、兒科氣喘、枝氣管擴張、過敏性肺胞炎、過敏性或非過敏性鼻炎、慢性竇炎、膽囊纖維變性或膠稠性黏液病、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏、咳嗽、肺氣腫，組織間隙肺臟疾病，譬如肺纖維變性、石棉沉著病與矽土沉著病及肺胞炎；反應過敏性氣道、鼻息肉，肺水腫，譬如毒性肺水腫與ARDS/IRDS，不同起源之肺炎，例如輻射所引致或因呼吸所造成者，或感染性肺炎，成膠質病，譬如紅斑狼瘡、系統硬皮病、肉狀瘤病或Boeck氏病。

式(I)化合物亦適合用於治療皮膚之疾病，譬如牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮炎、簇狀禿髮(環狀毛髮掉落)、多形滲出性紅斑(Stevens-Johnson徵候簇)、疱疹性皮炎、硬皮病、白斑病、皮疹(蕁麻疹)、紅斑狼瘡、毛囊與表面膿皮病、內源與外源痤瘡、酒渣鼻及其他炎性或過敏性或增生皮膚病。

再者，式 (I) 化合物在涉及自身免疫反應之炎性或過敏性病苦之情況中，係適合治療用途，譬如炎性腸疾病，例如克隆氏病或潰瘍性結腸炎；關節炎類型之疾病，譬如風濕性或牛皮癬關節炎、骨關節炎、風濕性脊椎炎及其他關節炎症狀或多發性硬化。

下列一般炎性或過敏性疾病亦可被指出，其可以含有式 (I) 化合物之藥劑治療：

- 眼睛之發炎，譬如不同種類之結合膜炎，例如因被真菌或細菌感染所造成者、過敏性結合膜炎、刺激性結合膜炎、藥物所引致之結合膜炎、角膜炎、葡萄膜炎
- 鼻黏膜之疾病，譬如過敏性鼻炎/竇炎或鼻息肉
- 炎性或過敏性症狀，譬如系統性紅斑狼瘡、慢性肝炎，腎臟發炎，譬如絲球體性腎炎、組織間隙腎炎或原發性腎病徵候簇。

可以含有式 (I) 化合物之藥物，以其藥理學活性為基礎治療之其他疾病，包括毒性或敗血性休克徵候簇、動脈粥瘤硬化、中耳感染(中耳炎)、心臟肥大、心臟機能不全、中風、絕血性再灌注損傷，或神經變性疾病，譬如巴金森氏病或阿耳滋海默氏病。

組合

式 (I) 化合物可獨自使用或併用式 (I) 之其他活性物質。若需要則式 (I) 化合物亦可與 W 合併使用，其中 W 表示具藥理學活性之物質，且(例如)係選自 β 擬似物、抗膽鹼能藥、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、LTD4-拮抗劑、EGFR-抑制劑、

多巴胺催動劑、H1-抗組織胺類、PAF-拮抗劑及PI3-激酶抑制劑之中，較佳為PI3- γ 激酶抑制劑。再者，W之雙重或參重組合可與式(I)化合物併用。W之組合可為例如：

- W表示 β 擬似物，與選自抗膽鹼能藥、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑及LTD4-拮抗劑中之活性物質合併，
- W表示抗膽鹼能藥，與選自 β 擬似物、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑及LTD4-拮抗劑中之活性物質合併，
- W表示皮質類固醇，與選自PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑及LTD4-拮抗劑中之活性物質合併，
- W表示PDE4-抑制劑，與選自EGFR-抑制劑與LTD4-拮抗劑中之活性物質合併，
- W表示EGFR-抑制劑，與LTD4-拮抗劑合併。

作為 β 擬似物使用之化合物較佳係為選自以下之中之化合物，舒喘寧(albuterol)、阿弗莫特醇(arformoterol)、巴布特醇(bambuterol)、必托特醇(bitolterol)、布沙特醇(broxaterol)、脈喘寧、胺哮素(clenbuterol)、芬忒醇、弗莫特醇(formoterol)、己雙腎上腺素、異丁特醇(ibuterol)、新異丙腎上腺素、異丙腎上腺素、左旋羥甲第三丁腎上腺素(levosalbutamol)、馬丁特醇(mabuterol)、美路阿林(meluadrine)、間丙特瑞醇(metaproterenol)、間羥異丙腎上腺素、吡丁特醇(pirbuterol)、普魯卡特羅(procaterol)、瑞丙特醇(reproterol)、羥哌甲苯二酚、利托得林(ritodrine)、沙美發莫(salmefamol)、沙美特醇(salmeterol)、羥甲磺胺心定、沙風特醇(sulphonterol)、間羥第三丁腎上腺素(terbutaline)、提芳醯胺(tiaramide)、甲苯丁特醇(tolubuterol)、金

特羅 (zinterol)、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248 及

- 3-(4-{6-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-己氧基}-丁基)-苄基-磺醯胺
- 5-[2-(5,6-二乙基-氮茛-2-基胺基)-1-羥基-乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮
- 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
- 1-(2-氟基-4-羥苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基胺基]乙醇
- 1-[3-(4-甲氧基苄基-胺基)-4-羥苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基胺基]乙醇
- 1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并噁吡-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲胺基苯基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇
- 1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并噁吡-8-基]-2-[3-(4-甲氧基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇
- 1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并噁吡-8-基]-2-[3-(4-正-丁基氧基苯基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇
- 1-[2H-5-羥基-3-氧基-4H-1,4-苯并噁吡-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁基胺基}乙醇
- 5-羥基-8-(1-羥基-2-異丙基胺基丁基)-2H-1,4-苯并噁吡-3-(4H)-酮
- 1-(4-胺基-3-氯基-5-三氟甲基苯基)-2-第三-丁基胺基)乙醇
- 6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮

- 6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-苯氧基-醋酸乙酯)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮
- 6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-苯氧基-醋酸)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮
- 8-{2-[1,1-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯基)-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮
- 6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-羥基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮
- 6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-異丙基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮
- 8-{2-[2-(4-乙基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮
- 8-{2-[2-(4-乙氧基苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮
- 4-(4-{2-[2-羥基-2-(6-羥基-3-氧基,酮基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-8-基)-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯氧基)-丁酸
- 8-{2-[2-(3,4-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮
- 1-(4-乙氧基羰基胺基-3-氟基-5-氟苯基)-2-(第三-丁基胺基)乙醇

視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明， β 擬似物之酸加成鹽較佳係選自其鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、

氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。

所使用之抗膽鹼能藥較佳為選自提歐多平(tiotropium)鹽，較佳為溴化物鹽，奧克西多平(oxitropium)鹽，較佳為溴化物鹽，弗多平(flutropium)鹽，較佳為溴化物鹽，依普拉多平(ipratropium)鹽，較佳為溴化物鹽，糖吡鎗(glycopyrronium)鹽，較佳為溴化物鹽，搓斯平(trospium)鹽，較佳為氯化物鹽，托帖洛定(tolterodine)中之化合物。於上文所提及之鹽中，陽離子為具藥理學活性之成份。作為陰離子者，上文所提及之鹽較佳可含有氯根、溴根、碘根、硫酸根、磷酸根、甲烷磺酸根、硝酸根、順丁烯二酸根、醋酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根或對-甲苯磺酸根，而氯根、溴根、碘根、硫酸根、甲烷磺酸根或對-甲苯磺酸根係較佳作為抗衡離子。在所有此等鹽中，氯化物、溴化物、碘化物及甲烷磺酸鹽為特佳。

其他所指定之化合物為：

- 2,2-二苯基丙酸水解顛茄醇酯溴化甲烷
- 2,2-二苯基丙酸東莨菪醇酯溴化甲烷
- 2-氟基-2,2-二苯基醋酸東莨菪醇酯溴化甲烷
- 2-氟基-2,2-二苯基醋酸水解顛茄醇酯溴化甲烷
- 3,3',4,4'-四氟基二苯基乙醇酸水解顛茄醇酯溴化甲烷
- 3,3',4,4'-四氟基二苯基乙醇酸東莨菪醇酯溴化甲烷
- 4,4'-二氟二苯基乙醇酸水解顛茄醇酯溴化甲烷

- 4,4'-二氟二苯基乙醇酸東莨菪醇酯溴化甲烷
- 3,3'-二氟二苯基乙醇酸水解顛茄醇酯溴化甲烷
- 3,3'-二氟二苯基乙醇酸東莨菪醇酯溴化甲烷
- 9-羥基-萸-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷
- 9-氟-萸-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷
- 9-羥基-萸-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷
- 9-氟-萸-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷
- 9-甲基-萸-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷
- 9-甲基-萸-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷
- 二苯基乙醇酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷
- 2,2-二苯基丙酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷
- 9-羥基-黃嘌呤素-9-羧酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷
- 9-甲基-萸-9-羧酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷
- 9-甲基-黃嘌呤素-9-羧酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷
- 9-羥基-萸-9-羧酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷
- 甲基4,4'-二氟二苯基乙醇酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷
- 9-羥基-黃嘌呤素-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷
- 9-羥基-黃嘌呤素-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷
- 9-甲基-黃嘌呤素-9-羧酸水解顛茄醇酯-溴化甲烷
- 9-甲基-黃嘌呤素-9-羧酸東莨菪醇酯-溴化甲烷
- 9-乙基-黃嘌呤素-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷
- 9-二氟甲基-黃嘌呤素-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷
- 9-羥甲基-黃嘌呤素-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷

作為皮質類固醇，較佳係使用以下化合物，選自氫化潑

尼松、潑尼松、丁氧可體丙酸鹽(butixocort propionate)、氟尼梭來、貝可美塞松(beclomethasone)、氟羥脫氫皮質甾醇、布蝶松化物、福路替卡松(fluticasone)、莫美塔松(mometasone)、西列松奈得(ciclesonide)、若弗澎奈得(rofleponide)、地塞米松、 β -美塞松、地弗雜可(deflazacort)、RPR-106541、NS-126、ST-26及

- (S)-6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羥基-16-甲基-3-酮基-雄甾-1,4-二烯-17-碳硫代酸氟甲酯，
- (S)-6,9-二氟-11-羥基-16-甲基-3-酮基-17-丙醯氧基-雄甾-1,4-二烯-17-碳硫代酸(2-酮基-四氫-呋喃-3S-基)酯，
- 本潑尼醇-二氯醋酸鹽

視情況呈其外消旋物、對掌異構物或非對映異構物形式，及視情況呈其鹽與衍生物，其溶劑合物及/或水合物形式。任何對類固醇之指稱係包括指稱任何其可存在之鹽或衍生物、水合物或溶劑合物。類固醇之可能鹽與衍生物之實例可為：鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽，磺酸基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、醋酸鹽、丙酸鹽、二氫磷酸鹽、棕櫚酸鹽、三甲基醋酸鹽或呋喃甲酸鹽。

可使用之PDE4-抑制劑較佳為以下化合物，選自安丙非林(enprofyllin)、茶鹼、洛弗拉斯特(roflumilast)、阿利弗洛(ariflo)(西若米拉斯特(cilomilast))、托非米拉斯特(tofomilast)、撲馬吩林(pumafentrin)、利里米拉特(lirimilast)、阿洛非林(arofyllin)、阿提左蘭(atizoram)、D-4418、Bay-198004、BY343、CP-325.366、D-4396 (Sch-351591)、AWD-12-281 (GW-842470)、NCS-613、

CDP-840、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、V-11294A、Cl-1018、
CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370 及

- N-(3,5-二氯-1-酮基-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-3-環丙基甲氧基苯甲醯胺
- (-)-對-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a10b-六氫-8-甲氧基-2-甲基苯并[s][1,6]噻啶-6-基]-N,N-二異丙基苯甲醯胺
- (R)-(+)-1-(4-溴基苄基)-4-[(3-環戊氧基)-4-甲氧基苄基]-2-四氫吡咯酮
- 3-(環戊氧基-4-甲氧基苄基)-1-(4-N'-[N-2-氟基-S-甲基-異硫脲基]苄基)-2-四氫吡咯酮
- 順式[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苄基)環己烷-1-羧酸]
- 2-甲氧羰基-4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)環己-1-酮
- 順式[4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苄基)環己-1-醇]
- (R)-(+)-[4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苄基)亞四氫吡咯-2-基]醋酸乙酯
- (S)-(-)-[4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苄基)亞四氫吡咯-2-基]醋酸乙酯
- 9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(2-噻吩基)-9H-吡啶并[3,4-c]-1,2,4-三唑并[4.3-a]吡啶
- 9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(第三-丁基)-9H-吡啶并[3,4-c]-1,2,4-三唑并[4.3-a]吡啶

視情況呈其外消旋物、對掌異構物或非對映異構物形式，
且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、其溶劑合物及/
或水合物形式。根據本發明， β 擬似物之酸加成鹽較佳係

選自其鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。

所使用之LTD4-拮抗劑較佳為以下化合物，選自蒙帖路卡斯特(montelukast)、普朗路卡斯特(pranlukast)、雜呋路卡斯特(zafirlukast)、MCC-847 (ZD-3523)、MN-001、MEN-91507 (LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707、L-733321及

- 1-(((R)-(3-(2-(6,7-二氟-2-喹啉基)乙烯基)苯基)-3-(2-(2-羥基-2-丙基)苯基)硫基)甲基環丙烷-醋酸
- 1-(((1 (R)-3 (3-(2-(2,3-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)-(E)-乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫基)甲基)環丙烷醋酸
- [2-[[2-(4-第三-丁基-2-噻唑基)-5-苯并呋喃基]氧基甲基]苯基]醋酸

視情況呈其外消旋物、對掌異構物或非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及/或水合物形式。根據本發明， β 擬似物之酸加成鹽較佳係選自其鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。所謂LTD-4拮抗劑可視情況能夠形成之鹽或衍生物，係意謂例如：鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽，鹼土金屬鹽、磺酸基苯甲

酸鹽、磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、醋酸鹽、丙酸鹽、二氫磷酸鹽、棕櫚酸鹽、三甲基醋酸鹽或呋喃甲酸鹽。

可使用之EGFR-抑制劑較佳為以下化合物，選自些圖西馬伯(cetuximab)、搓史圖諸馬伯(trastuzumab)、ABX-EGF、MabICR-62及

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二乙胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-(嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-((R)-2-甲氧基甲基-6-酮基-嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲

- 基-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹啉
 - 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-(N,N-雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹啉
 - 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹啉
 - 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹啉
 - 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(四氫呋喃-4-基)-N-甲基-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹啉
 - 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹啉
 - 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹啉
 - 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環戊氧基-喹啉
 - 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N-環丙基-N-甲基-胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹啉
 - 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉
 - 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉
 - 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6,7-雙-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉

啉

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(嗎福啉-4-基)-丙氧基]-6-[(乙烯基-羰基)胺基]-喹啉

- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-(4-羥基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

- 3-氯基-4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-乙氧基喹啉

- 4-{[3-氯基-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]胺基}-6-(5-{[(2-甲氧磺基)-乙基]胺基}甲基)-呋喃-2-基)喹啉

- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-甲氧基-喹啉

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]-胺基}-7-[(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N,N-雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-[(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{[4-(5,5-二甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-喹啉

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-酮基-嗎福啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹啉

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-酮基-嗎福啉-4-基)-乙氧基]-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-7-[2-(2,2-二甲基-6-酮基-嗎福啉-4-基)-乙氧基]-6-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹啉

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{2-[4-(2-酮基-嗎福啉-4-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[1-(第三-丁氧羰基)-六氫吡啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-甲烷磺醯基胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫呋喃-3-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(嗎福啉-4-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(甲氧基甲基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(六氫吡啶-3-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[1-(2-乙醯胺基-乙基)-六氫吡啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫呋喃-4-基氧基)-7-乙氧基-喹啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-7-羥基-喹啉

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫呷喃-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{反式-4-[(二甲胺基)磺醯基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{反式-4-[(嗎福啉-4-基)羰基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{反式-4-[(嗎福啉-4-基)磺醯基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫呷喃-4-基氧基)-7-(2-乙醯胺基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫呷喃-4-基氧基)-7-(2-甲烴磺醯基胺基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(六氫吡啶-1-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-胺基羰基甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(四氫呷喃-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(嗎福啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(嗎福啉-4-基)磺醯基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-乙烴磺醯基胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺酰基-六氢吡啶-4-基氧基)-7-乙氧基喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺酰基-六氢吡啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙基)-六氢吡啶-4-基氧基]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(顺式-4-乙基胺基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(第三-丁氧羰基)-六氢吡啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(四氢呋喃-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(顺式-4-{N-[(六氢吡啶-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(顺式-4-{N-[(4-甲基-六氢吡啶-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{顺式-4-[(吗福啉-4-基)羰基胺基]-环己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[2-(2-酮基四氢吡咯-1-基)乙基]-六氢吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(吗福啉-4-基)羰基]-六氢吡啶-4-基氧基}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-乙基-六氢吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-異丙氧羰基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-甲胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{順式-4-[N-(2-甲氧基-乙醯基)-N-甲基-胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-六氫吡啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎福啉-4-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(順式-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲基-嗎福啉-4-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(S,S)-(2-氧-5-氮-雙環并[2,2,1]庚-5-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧基乙基-胺基)羰基]-六氢吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-乙基-六氢吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲氧基乙基)羰基]-六氢吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(3-甲氧基丙基-胺基)-羰基]-六氢吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[顺式-4-(N-甲烷磺酰基-N-甲基-胺基)-环己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[顺式-4-(N-乙基-N-甲基-胺基)-环己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-甲胺基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[反式-4-(N-甲烷磺酰基-N-甲基-胺基)-环己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-二甲胺基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-{N-[(吗福啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-酮基-吗福啉-4-基)-乙氧基]-7-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺酰基-六氢吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯基-4-氯苯基)胺基]-6-(1-氯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉

視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明， β 擬似物之較佳酸加成鹽係選自其鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。

所使用之多巴胺催動劑較佳為以下化合物，選自溴可利普汀(bromocriptin)、卡伯哥林(cabergoline)、 α -二氫麥角卡里鹼、利蘇來得(lisuride)、伯郭內酯(pergolide)、普拉米佩索(pramipexol)、洛克辛啉(roxindol)、洛品尼羅(ropinirol)、塔利培索(talipexol)、特古利得(tergurid)及維歐簡(viozan)，視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明， β 擬似物之較佳酸加成鹽係選自其鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。

可使用之H1-抗組織胺類較佳為以下化合物，選自依平那斯汀(epinastine)、西替利啉(cetirizine)、阿皆拉斯汀(azelastine)、非克索吩拿定(fexofenadine)、左旋卡巴斯汀(levocabastine)、羅

拉他汀 (loratadin)、米唑拉斯汀 (mizolastine)、酮替吩 (ketotifen)、也美達斯汀 (emedastine)、代美汀定 (dimetindene)、克列馬斯汀 (clemastine)、巴米平 (bamipine)、色氯吩胺 (cexchlorpheniramine)、苯吡胺 (pheniramine)、苯吡拉明 (doxylamine)、氯吩氧胺 (chlorophenoxamine)、乘暈寧 (dimenhydrinate)、苯海拉明 (diphenhydramine)、異丙吡 (promethazine)、也巴斯汀 (ebastine)、地斯若拉提定 (desloratidine) 及美可洛吡 (meclozine)，視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明， β 擬似物之較佳酸加成鹽係選自其鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。

所使用之 PAF-拮抗劑較佳為以下化合物，選自

- 4-(2-氯苯基)-9-甲基-2-[3-(4-嗎福啉基)-3-丙酮-1-基]-6H-噻吩并-[3,2-f]-[1,2,4]三唑并[4,3-][1,4]二氮七園烯
- 6-(2-氯苯基)-8,9-二氮-1-甲基-8-[(4-嗎福啉基)羰基]-4H,7H-環-戊-[4,5]噻吩并-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-][1,4]二氮七園烯

視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明， β 擬似物之較佳酸加成鹽係選自其鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、

氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。

所使用之 PI3-激酶- δ -抑制劑較佳為選自以下中之化合物：IC87114、2-(6-胺基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-氯苯基)-6,7-二甲氧基-3H-喹啉-4-酮；2-(6-胺基嘌呤-O-基甲基)-6-溴基-3-(2-氯苯基)-3H-喹啉-4-酮；2-(6-胺基嘌呤-O-基甲基)-3-(2-氯苯基)-7-氟基-3H-喹啉-4-酮；2-(6-胺基嘌呤-9-基甲基)-6-氯基-3-(2-氯苯基)-3H-喹啉-4-酮；2-(6-胺基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-氯苯基)-5-氟基-3H-喹啉-4-酮；2-(6-胺基嘌呤-O-基甲基)-5-氯基-3-(2-氯苯基)-3H-喹啉-4-酮；2-(6-胺基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-氯苯基)-5-甲基-3H-喹啉-4-酮；2-(6-胺基嘌呤-9-基甲基)-8-氯基-3-(2-氯苯基)-3H-喹啉-4-酮；2-(6-胺基嘌呤-9-基甲基)-3-聯苯-2-基-5-氯基-3H-喹啉-4-酮；5-氯基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-鄰-甲苯基-3H-喹啉-4-酮；5-氯基-3-(2-氟苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹啉-4-酮；2-(6-胺基嘌呤-9-基甲基)-5-氯基-3-(2-氟苯基)-3H-喹啉-4-酮；3-聯苯-2-基-5-氯基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹啉-4-酮；5-氯基-3-(2-甲氧苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-5-氟基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-6,7-二甲氧基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹啉-4-酮；6-溴基-3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-8-三氟甲基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-苯并[g]喹啉-4-酮；6-氯基-3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹啉

-4-酮；8-氯基-3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-7-氟基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-7-硝基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-6-羥基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；5-氯基-3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-6,7-二氟-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-6-氟基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-異丙基苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氟苯基)-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-氯基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-氯基-3-(2-甲氧基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3-環丙基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；3-環丙基甲基-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-環丙基甲基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3-環丙基甲基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-苯乙基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-5-甲基-3-苯乙基-3H-喹唑啉-4-酮；3-環戊基-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-環戊基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯基吡啶-3-基)-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-

氯基吡啶-3-基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；3-甲基-4-[5-甲基-4-酮基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-4H-喹唑啉-3-基]-苯甲酸；3-環丙基-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-環丙基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-(4-硝基苄基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-環己基-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-環己基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-環己基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-(E-2-苯基環丙基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苄基)-5-氟基-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)甲基]-3H-喹唑啉-4-酮；2-[(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)甲基]-3-(2-氯苄基)-5-氟基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)甲基]-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-[(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)甲基]-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-[(2-氟基-9H-嘌呤-6-基氨基)甲基]-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；(2-氯苄基)-二甲氨基-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；5-(2-苄氧基乙氧基)-3-(2-氯苄基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；甲基-6-氨基嘌呤-9-羧酸-3-(2-氯苄基)-5-氟基-4-酮基-3,4-二氫-喹唑啉-2-基酯；N-[3-(2-氯苄基)-5-氟基-4-酮基-3,4-二氫-喹唑啉-2-基甲基]-2-(9H-嘌呤-6-基硫基)-乙醯胺；2-[1-(2-氟基-9H-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-二甲氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(2-甲基-6-酮基-1,6-二氫-

嘌呤-7-基甲基)-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(2-甲基-6-酮基-1,6-二氢-嘌呤-9-基甲基)-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(胺基-二甲胺基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-胺基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(4-胺基-1,3,5-三唑-2-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(2-酮基-1,2-二氢-嘧啶-4-基硫基甲基)-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-嘌呤-7-基甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-嘌呤-9-基甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(9-甲基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2,6-二胺基-嘧啶-4-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-]嘧啶-7-基硫基甲基)-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(2-甲基硫基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-羧基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-邻-甲基苯基-2-(H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-胺基-6-氯-嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-胺基嘌呤-7-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(7-胺基-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基-甲基)-5-甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(7-胺基-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-1-基-甲基)-5-甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-胺基-9H-嘌呤-2-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲基苯基-3H-喹唑啉-4-

酮；2-(2-氨基-6-乙氨基-嘧啶-4-基硫基甲基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(3-氨基-5-甲基硫基-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(5-氨基-3-甲基硫基-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(6-甲氨基嘌呤-9-基-甲基)-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-苄氨基嘌呤-9-基-甲基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2,6-二氨基嘌呤-9-基-甲基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；3-異丁基-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；N-{2-[5-甲基-4-酮基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-4H-喹唑啉-3-基]-苯基}-乙醯胺；5-甲基-3-(E-2-甲基-環己基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-[5-甲基-4-酮基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-4H-喹唑啉-3-基]-苯甲酸；3-{2-[(2-二甲氨基乙基)甲氨基]苯基}-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-5-甲氧基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-5-(2-嗎福啉-4-基-乙氨基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-苄基-5-甲氧基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基-甲基)-3-(2-苄氧基苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基-甲基)-3-(2-羥苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(1-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(1-(2-氟基-9H-嘌呤-6-基氨基)丙基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(1-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)丙

基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-苄氧基-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-5-甲基-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-{2-(2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)-乙氧基)-苯基}-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-(2-丙-2-炔基氧基苯基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-(1-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-4-酮基-4H-喹唑啉-3-基]-苯氧基)-乙醯胺；5-氯基-3-(3,5-二氟-苯基)-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-丙基]-3H-喹唑啉-4-酮；3-苯基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-丙基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-氟基-3-苯基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-丙基]-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2,6-二氟-苯基)-5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-丙基]-3H-喹唑啉-4-酮；6-氟基-3-苯基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；3-(3,5-二氟-苯基)-5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-氟基-3-苯基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2,3-二氟-苯基)-5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-苯基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；3-(3-氯苯基)-5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-苯基-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3H-喹唑啉-4-酮；2-[(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3-(3,5-二氟-苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；3-{2-[(2-二乙氨基-乙基)-甲基-氨基]-苯基}-5-甲基-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-氯基-3-(2-氟苯基)-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-氯基-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3-鄰-甲苯基-3H-喹唑啉-4-

酮；5-氯基-3-(2-氯苯基)-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3H-噻唑啉-4-酮；6-氯基-3-(3-氯苯基)-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-噻唑啉-4-酮；2-[1-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-5-氯基-3-(3-氯苯基)-3H-噻唑啉-4-酮；及其藥學上可接受之鹽與溶劑合物。

配方

根據本發明之化合物可藉由口腔、經皮、吸入、非經腸或舌下途徑投予。根據本發明之化合物係作為活性成份存在於習用製劑中，例如在基本上包含惰性醫藥載劑與有效劑量之活性物質之組合物中，例如片劑、塗層片劑、膠囊、錠劑、粉末、溶液、懸浮液、乳化液、糖漿、栓劑、經皮系統等。根據本發明化合物之有效劑量係在0.1與5000之間，較佳係在1與500之間，更佳係在5-300毫克/劑量之間，供口服投藥，而在0.001與50之間，較佳係在0.1與10毫克/劑量之間，供靜脈內、皮下或肌內投藥。可吸入配方之實例包括可吸入粉末、含推進劑之經計量劑量之氣溶膠或不含推進劑之可吸入溶液。在本發明之範圍內，不含推進劑之可吸入溶液一詞亦包括濃縮液或無菌立即可用之可吸入溶液。關於藉吸入之用途，較佳係使用粉末、含乙醇或含水溶液。對於吸入而言，根據本發明，含有0.01至1.0，較佳為0.1至0.5%活性物質之溶液係為適當。亦可使用根據本發明之化合物，作為供灌注之溶液，較佳係在生理食鹽水或營養物鹽水溶液中。

根據本發明之化合物可獨自使用或搭配其他根據本發明

之活性物質，視情況亦搭配其他具藥理學活性之物質。適當配方包括例如片劑、膠囊、栓劑、溶液、糖漿、乳化液或可分散粉末。相應之片劑可經由例如將活性物質與已知賦形劑混合而獲得，該賦形劑例如惰性稀釋劑，譬如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖，崩解劑，譬如玉米澱粉或海藻酸，黏合劑，譬如澱粉或白明膠，潤滑劑，譬如硬脂酸鎂或滑石，及/或用於延遲釋出之作用劑，譬如羧甲基纖維素、纖維素醋酸酐酸酯或聚醋酸乙烯酯。片劑亦可包含數層。

塗層片劑可因此藉由以常用於片劑塗層之物質塗覆類似片劑所製成之核芯而製成，該物質例如可力酮或蟲膠、阿拉伯膠、滑石、二氧化鈦或糖。為達成延遲釋出或防止不相容性，核心亦可包含許多層。同樣地，片劑塗層可包含數層，以達成延遲釋出，可使用上文關於片劑所提及之賦形劑。

含有根據本發明活性物質或其組合之糖漿，可另外含有增甜劑，譬如糖精、環己胺基磺酸鹽、甘油或糖，與矯味增強劑，例如矯味劑，譬如香草醛或橘子萃液。其亦可含有懸浮佐劑或增稠劑，譬如羧甲基纖維素鈉，潤濕劑，例如脂肪醇類與環氧乙烷之縮合產物，或防腐劑，譬如對-羥基苯甲酸酯類。

注射用溶液係以常用方式製備，例如藉由添加防腐劑，譬如對-羥基苯甲酸酯，或安定劑，譬如乙二胺四醋酸之鹼金屬鹽，且被轉移至注射小玻璃瓶或安瓿瓶中。

含有一或多種活性物質或活性物質組合之膠囊可經由例

如將活性物質與惰性載劑譬如乳糖或花楸醇混合，並將其填充至明膠膠囊中而製成。

適當栓劑可經由例如與針對此項目的所提供之載劑混合而製成，譬如中性脂肪類或聚乙二醇或其衍生物。

可根據本發明使用之可吸入粉末可含有根據本發明之活性物質，無論是獨自或與適當生理學上可接受之賦形劑混合。

若根據本發明之活性物質係與生理學上可接受之賦形劑混合而存在，則下述生理學上可接受之賦形劑可用以製備根據本發明之可吸入粉末：單醣(例如葡萄糖或阿拉伯糖)、雙醣(例如乳糖、蔗糖、麥芽糖)、寡與多醣(例如右旋醣酐)、多元醇(例如花楸醇、甘露醇、木糖醇)、鹽(例如氯化鈉、碳酸鈣)，或此等賦形劑之混合物。較佳情況是，單-或雙醣係被使用，而較佳係使用乳糖或葡萄糖，特別是，但並非排外地，呈其水合物形式。對本發明之目的而言，乳糖為特佳賦形劑，而乳糖單水合物為最特佳。

在根據本發明可吸入粉末之範圍內，賦形劑係具有最高平均粒子大小為至高250微米，較佳係在10與150微米之間，最佳係在15與80微米之間。在一些情況中，似乎可適當地添加具有平均粒子大小為1至9微米之較微細賦形劑部份至上文所述之賦形劑中。此等較微細賦形劑亦選自前文所列示可能賦形劑之組群。最後，為製備根據本發明之可吸入粉末，係將根據本發明之微粉化活性物質，較佳具有平均粒子大小為0.5至10微米，更佳為1至5微米，添加至賦形

劑混合物中。關於經由研磨與微粉化，及最後將諸成份一起混合以製造根據本發明可吸入粉末之方法，係得知自先前技藝。

根據本發明之可吸入粉末可使用得知自先前技藝之吸入器投予。

根據本發明含有推進劑氣體之吸入氣溶膠可含有已溶於推進劑氣體中或呈分散形式之根據本發明活性物質。可用以製備吸入氣溶膠之推進劑氣體係得知自先前技藝。適當推進劑氣體係選自烴類，譬如正-丙烷、正-丁烷或異丁烷，與鹵基烴類，譬如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、環丙烷或環丁烷之氟化衍生物。上文所提及之推進劑氣體可獨自或呈互混物使用。特佳推進劑氣體為鹵化烷衍生物，選自TG134a與TG227，及其混合物。

推進劑驅動之吸入氣溶膠亦可含有其他成份，譬如共溶劑、安定劑、界面活性劑、抗氧化劑、潤滑劑及pH值調節劑。所有此等成份均為此項技藝中已知。

上文所指出根據本發明之推進劑驅動之吸入氣溶膠，可使用此項技藝中已知之吸入器投予(MDI = 經計量之劑量吸入器)。

再者，根據本發明之活性物質可以不含推進劑之可吸入溶液與懸浮液形式投予。所使用之溶劑可為水性或醇性，較佳為含乙醇溶液。溶劑可獨自為水，或水與乙醇之混合物。與水比較，乙醇之相對比例並不受限，但最高較佳係高達70體積百分比，更特別是高達60體積百分比，而最佳

為高達30體積百分比。體積之其餘部份係由水構成。含有根據本發明活性物質之溶液或懸浮液，係使用適當酸類調整至pH值2至7，較佳為2至5。pH可使用選自無機或有機酸之酸類調整。特別適合無機酸類之實例包括鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸及/或磷酸。特別適合有機酸類之實例包括抗壞血酸、檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、順丁烯二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、醋酸、甲酸及/或丙酸等。較佳無機酸類為鹽酸與硫酸。亦可使用已與活性物質之一形成酸加成鹽之酸類。於有機酸類之中，抗壞血酸、反丁烯二酸及檸檬酸為較佳。若需要，可使用上述酸類之混合物，特別是在酸類具有其酸化品質以外之其他性質之情況中，例如作為矯味劑、抗氧化劑或錯合劑，譬如檸檬酸或抗壞血酸。根據本發明，特佳係使用鹽酸以調整pH。

可在此等配方中視情況省略添加作為安定劑或錯合劑之乙底酸(EDTA)或其已知鹽之一，乙底酸鈉。其他具體實施例可含有此化合物或此等化合物。於一項較佳具體實施例中，以乙底酸鈉為基礎之含量係低於100毫克/100毫升，較佳係低於50毫克/100毫升，更佳係低於20毫克/100毫升。一般而言，其中乙底酸鈉之含量為0至10毫克/100毫升之可吸入溶液係為較佳。

可將共溶劑及/或其他賦形劑添加至不含推進劑之可吸入溶液中。較佳共溶劑為含有羥基或其他極性基團者，例如醇類-特別是異丙醇，二醇類-特別是丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、二醇醚，甘油、聚氧化乙烯醇類及聚氧化乙烯

脂肪酸酯類。就此而論，賦形劑與添加劑術語係表示任何藥理學上可接受之物質，其並非活性物質，但其可與一或多種活性物質一起調配在藥理學上適當之溶劑中，以改良活性物質配方之定性性質。此等物質較佳係未具有藥理學作用，或關於所要之療法，沒有少許或至少沒有不想要之藥理學作用。賦形劑與添加劑包括例如界面活性劑，譬如大豆卵磷脂、油酸，花楸聚糖酯類，譬如聚花楸酸酯，聚乙烯基四氫吡咯酮，其他安定劑、錯合劑、抗氧化劑及/或防腐劑，其係保證或延長最後完成之醫藥配方之存放期，矯味劑、維生素及/或其他此項技藝中已知添加劑。添加劑亦包括藥理學上可接受之鹽，譬如氯化鈉，作為等滲劑。

較佳賦形劑包括抗氧化劑，譬如抗壞血酸，條件是其尚未被使用以調整pH值，維生素A、維生素E、母育酚，及存在於人類身體中之類似維生素與維生素原。

防腐劑可用以保護配方免於被病原污染。適當防腐劑係為此項技藝中已知，特別是氯化鯨蠟基吡錠、氯化苄烷氧銨或苯甲酸或苯甲酸鹽，譬如苯甲酸鈉，以先前技藝已知之濃度。上文所述之防腐劑較佳係以至高50毫克/100毫升之濃度存在，更佳係在5與20毫克/100毫升之間。

較佳配方，除了溶劑水與根據本發明之活性物質以外，僅含有氯化苄烷氧銨與乙底酸鈉。在另一項較佳具體實施例中，沒有乙底酸鈉存在。

治療上有效日服劑量，每一成人係在1與2000毫克之間，較佳為10-500毫克。

下述實例係說明本發明而非限制其範圍：

醫藥配方之實例

A)	片劑	每片劑
	活性物質	100 毫克
	乳糖	140 毫克
	玉米澱粉	240 毫克
	聚乙炔基四氫吡咯酮	15 毫克
	硬脂酸鎂	<u>5 毫克</u>
		500 毫克

將微細研磨過之活性物質、乳糖及一些玉米澱粉混合在一起。將混合物篩濾，然後以聚乙炔基四氫吡咯酮在水中之溶液濕潤，捏合，趁潮濕造粒，及乾燥。將此顆粒、其餘玉米澱粉及硬脂酸鎂篩濾，並混合在一起。將混合物壓縮以形成適當形狀與大小之片劑。

B)	片劑	每片劑
	活性物質	80 毫克
	玉米澱粉	190 毫克
	乳糖	55 毫克
	微晶性纖維素	35 毫克
	聚乙炔基四氫吡咯酮	15 毫克
	羧甲基澱粉鈉	23 毫克
	硬脂酸鎂	<u>2 毫克</u>
		400 毫克

將微細研磨過之活性物質、一些玉米澱粉、乳糖、微晶性纖維素及聚乙炔基四氫吡咯酮混合在一起，將混合物篩濾，並與其餘玉米澱粉和水一起作業以形成顆粒，使其乾燥與篩濾。添加羧甲基澱粉鈉與硬脂酸鎂，並混合，及將

混合物壓縮以形成適當大小之片劑。

C)	塗層片劑	每塗層片劑
	活性物質	5 毫克
	玉米澱粉	41.5 毫克
	乳糖	30 毫克
	聚乙烯基四氫吡咯酮	3 毫克
	硬脂酸鎂	<u>0.5 毫克</u>
		80 毫克

將活性物質、玉米澱粉、乳糖及聚乙烯基四氫吡咯酮充分混合，並以水濕潤。將潮濕團塊推送經過具有1毫米網目大小之篩網，於約45°C下乾燥，然後使顆粒通過相同篩網。在硬脂酸鎂已被混合於其中之後，將具有直徑為6毫米之凸片劑核芯在製錠機中壓縮。將經如此製成之片劑核芯以已知方式，使用基本上含糖與滑石之覆蓋物塗覆。最後完成之塗層片劑係以蠟拋光。

D)	膠囊	每膠囊
	活性物質	50 毫克
	玉米澱粉	268.5 毫克
	硬脂酸鎂	<u>1.5 毫克</u>
		320 毫克

將物質與玉米澱粉混合，並以水濕潤。將潮濕團塊篩濾，並乾燥。將無水顆粒篩濾，並與硬脂酸鎂混合。將最後完成之混合物裝填至1號硬明膠膠囊中。

E)	安瓿瓶溶液	
	活性物質	50 毫克
	氯化鈉	50 毫克
	注射用水	5 毫升

使活性物質溶於水中，在其自有之pH下，或視情況在pH 5.5至6.5下，並添加氯化鈉，使其成為等滲性。將所獲得之溶液過濾除去熱原，並將濾液在無菌條件下轉移至安瓿瓶中，然後將其殺菌及藉由熔融密封。此等安瓿瓶含有5毫克、25毫克及50毫克活性物質。

F) 栓劑

活性物質	50 毫克
固體脂肪	<u>1650 毫克</u>
	1700 毫克

使硬質脂肪熔解。於40°C下，使經磨碎之活性物質均勻地分散。使其冷卻至38°C，並倒入稍微經冷卻之栓劑模具中。

G) 口服懸浮液

活性物質	50 毫克
羥乙基纖維素	50 毫克
花楸酸	5 毫克
花楸醇(70%)	600 毫克
甘油	200 毫克
矯味劑	15 毫克
水至	5 毫升

將蒸餾水加熱至70°C。使羥乙基纖維素溶解於其中，並攪拌。於添加花楸醇溶液與甘油之後，使混合物冷卻至環境溫度。於環境溫度下，添加花楸酸、矯味劑及物質。為自懸浮液排除空氣，將其抽氣並攪拌。

H) 經計量之劑量氣溶膠(懸浮液)

活性物質	0.3 重量 %
三油酸花楸醇酯	0.6 重量 %

HFA134A : HFA227 2 : 1

99.1 重量 %

將此懸浮液轉移至具有計量閥之習用氣溶膠容器中。較佳係為每次噴霧傳輸 50 微升懸浮液。若需要，活性物質亦可以較高劑量作計量。

I) 經計量之劑量氣溶膠(溶液)

活性物質	0.3 重量 %.
無水乙醇	20 重量 %
HCl 水溶液 0.01 莫耳 / 升	2.0 重量 %
HFA134A	77.7 重量 %

溶液係以常用方式，經由將個別成份混合在一起而製成。

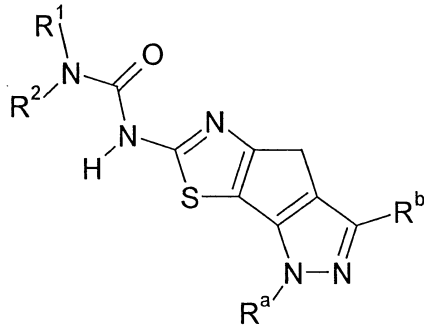
j) 可吸入粉末

活性物質	80 微克
乳糖單水合物	至 10 毫克

供吸入之粉末係以常用方式，經由將個別成份混合在一起而製成。

五、中文發明摘要：

本發明係關於通式(I)化合物



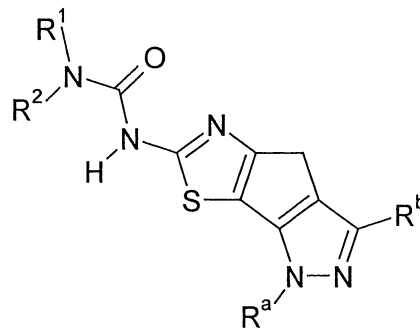
(I)

其中基團 R¹, R², R^a 及 R^b 均具有請求項與本專利說明書中所予之意義，其互變異構物、外消旋物、對掌異構物、非對映異構物及混合物，及視情況為其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及水合物，以及製備此等噻唑基-二氫-環戊烷并吡唑之方法，及其作為醫藥組合物之用途。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)化合物



(I)

其中

R^a 表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_2 - C_8 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_3 - C_8 -環烯基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_6 - C_{14} -芳基- C_1 - C_5 -烷基、 C_5 - C_{10} -雜芳基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_8 -環烯基- C_1 - C_4 -烷基、 C_5 - C_{10} -雜芳基- C_1 - C_4 -烷基、 C_9 - C_{13} -螺環、 C_3 - C_8 -雜環烷基及 C_3 - C_8 -雜環烷基- C_1 - C_4 -烷基之中，

R^b 表示氫、 NH_2 或 OH ，

或

視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_2 - C_8 -炔基、 C_3 - C_8 -環烯基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_6 - C_{14} -芳基- C_1 - C_5 -烷基、 C_5 - C_{10} -雜芳基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_8 -環烯基- C_1 - C_4 -烷基、 C_5 - C_{10} -雜芳基- C_1 - C_4 -烷基、 C_9 - C_{13} -螺環、 C_3 - C_8 -雜環烷基、 $CONH_2$ 、 C_6 - C_{14} -芳基- NH 、 C_3 - C_8 -雜環烷基- NH -及 OMe 之中，

R^1 表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_2 - C_8 -炔基及 C_6 - C_{14} -芳基- C_1 - C_5 -烷基-之中；

或

R^2 表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_3 - C_8 -環烯基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_6 - C_{14} -芳基- C_1 - C_5 -烷基、 C_5 - C_{10} -雜芳基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_8 -環烯基- C_1 - C_4 -烷基、 C_5 - C_{10} -雜芳基- C_1 - C_6 -烷基、 C_9 - C_{13} -螺環、 C_3 - C_8 -雜環烷基、 C_3 - C_8 -雜環烷基- C_1 - C_6 -烷基-及 C_6 - C_{14} -芳基- C_1 - C_6 -烷基-之中；

或

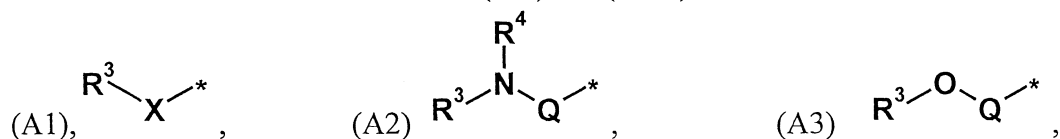
R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況 1 至 2 個選自氧、硫及氮中之雜原子，

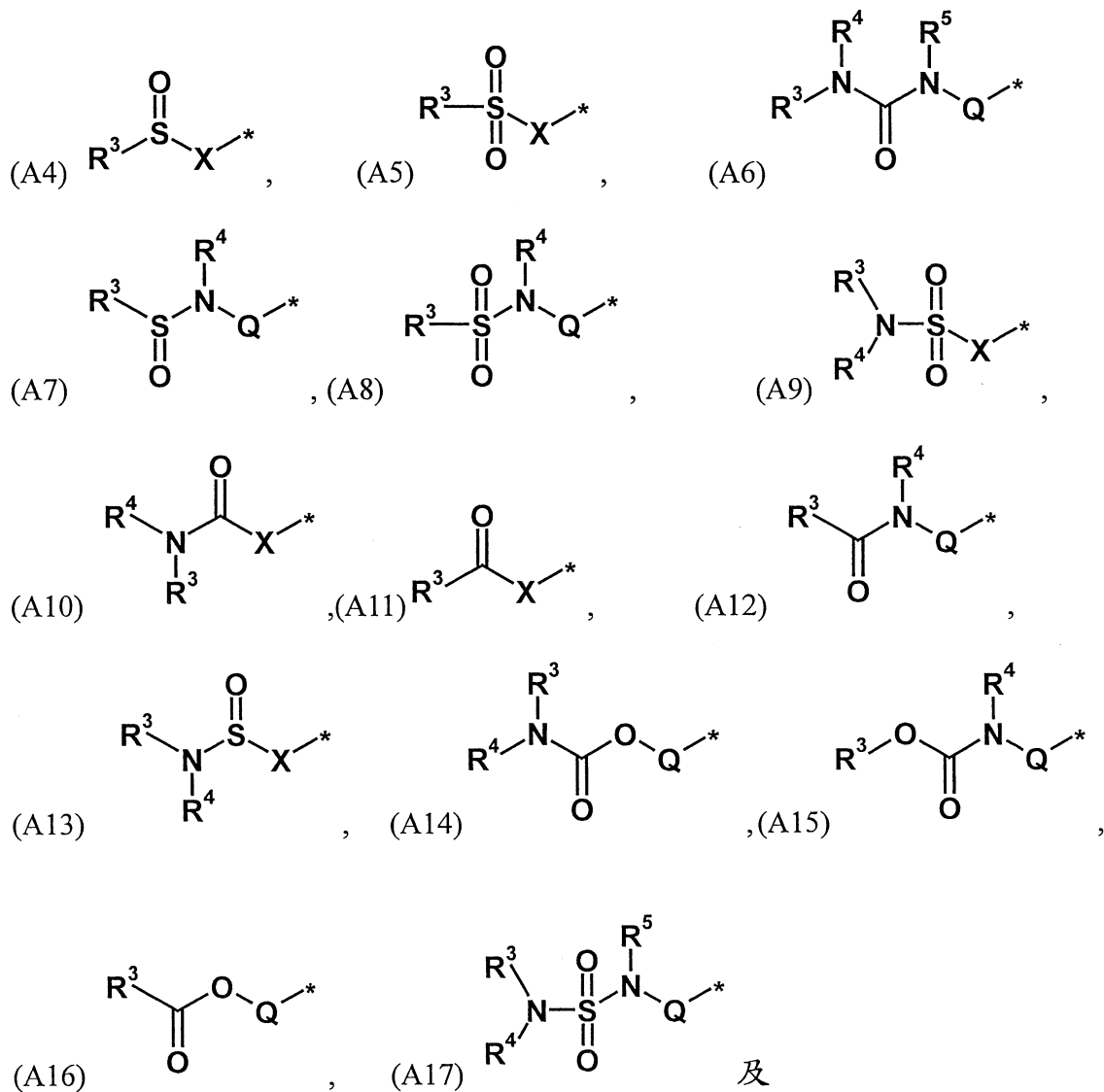
或

R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之九-至十三-員螺環狀環，

或

R^2 表示選自通式 (A1) 至 (A18) 中之基團





其中

X 與 **Y** 可被連結至 **G** 之相同或不同原子，且

X 表示一個鍵結或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_7 -次烷基、 C_3 - C_7 -次烯基及 C_3 - C_7 -次炔基之中，

或

X 與 R^1 , R^3 或 R^4 可一起形成 C_1 - C_7 -次烷基橋基；

Y 表示一個鍵結或視情況經取代之 C_1 - C_4 -次烷基；

Q 表示視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_7 -次烷基、 C_3 - C_7 -

次烯基及 C_3 - C_7 -次炔基之中；或

Q 與 R^1 , R^3 或 R^4 可一起形成 C_1 - C_7 -次烷基橋基；

R^3 , R^4 , R^5 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_6 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷基- C_3 - C_8 -環烷基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基、 NR^7R^8 、 NR^7R^8 - C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基及 C_5 - C_{10} -雜芳基之中；

或於各情況中，兩個以下取代基

R^3 , R^4 , R^5 一起形成視情況經取代之五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況1-2個選自氧、硫及氮中之雜原子；

G 表示飽和、部份飽和或不飽和環系統，包含3-10個C原子，其中視情況至高6個C原子係被選自氮、氧及硫中之雜原子置換；

R^6 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，選自 $=O$ 、 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_6 -鹵烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_5 - C_{10} -雜芳基、 C_3 - C_8 -雜環烷基之中，

或

選自 NR^7R^8 、 OR^7 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基- NR^7R^8 、 $-O-C_1-C_3$ -烷基- NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基- $NR^7(CO)OR^8$ 、 $-O(CO)NR^7R^8$ 、 $NR^7(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^7(CO)OR^8$ 、 $(CO)OR^7$ 、 $-O(CO)R^7$ 、 COR^7 、 $(SO)R^7$ 、 $(SO_2)R^7$ 、

$(\text{SO}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7(\text{SO}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 CN 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -
 烷基- C_6-C_{14} -芳基、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基及鹵素中之基
 團；

n 表示 1、2 或 3，

R⁷, R⁸, R⁹ 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之
 基團，選自 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_1-C_6 -
 鹵烷基、 C_1-C_4 -烷基- C_3-C_8 -環烷基、 C_3-C_8 -環烷
 基- C_1-C_3 -烷基、 C_6-C_{14} -芳基、 C_1-C_4 -烷基- C_6-C_{14} -
 芳基、 C_6-C_{14} -芳基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -雜環烷
 基、 C_1-C_5 -烷基- C_3-C_8 -雜環烷基、 C_3-C_8 -雜環烷
 基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷基(CO)-及 C_1-C_4 -烷基
 -O(CO)- 之中；

或於各情況中，兩個以下取代基

R⁷, R⁸, R⁹ 一起形成視情況經取代之五-、六-或七-員環，
 包含碳原子與視情況 1-2 個選自氧、硫及氮中之
 雜原子；

視情況呈其互變異構物、外消旋物、對掌異構物、非
 對映異構物及混合物，以及視情況為其藥理學上可接
 受之酸加成鹽、溶劑合物及水合物之形式，

其附帶條件是下列化合物係被排除在外：

- a) 1,1-二甲基-3-(4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并
 [a]雙五環-2-基)-脲
- b) (4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙五環-2-
 基)-脲

- c) 1-(2-二甲胺基-乙基)-3-(4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基)-脲
- d) 1-(2-二甲胺基-乙基)-1-甲基-3-(4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基)-脲
- e) 4-甲基-六氫吡咩-1-羧酸(4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基)-醯胺
- f) 1-[4-(2-氯苯基)-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基]-3-(2-二甲胺基-乙基)-脲
- g) 3-[4-(2-氯苯基)-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基]-1-(2-二甲胺基-乙基)-1-甲基-脲
- h) 1-[4-(2-氯苯基)-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基]-3-甲基-脲
- i) 1-[4-(2-氯苯基)-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基]-3-(2-咪唑-1-基-乙基)-脲
- j) 3-[4-(2-氯苯基)-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基]-1,1-二甲基-脲，及
- k) 六氫吡啶-1-羧酸(4-苯基-4,7-二氫-3-硫-1,4,5-三氮-環戊烷并[a]雙伍圓-2-基)-醯胺。

2. 如請求項1之化合物

其中

X, Y, Q及**G**可具有所指定之意義，且

R^a 表示氫或選自 C₁-C₈-烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₃-C₈-環烷基、C₃-C₈-環烯基、C₁-C₆-鹵烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基、C₃-C₈-

環烷基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-環烯基-C₁-C₄-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基-C₁-C₄-烷基、C₉-C₁₃-螺環、C₃-C₈-雜環烷基及C₃-C₈-雜環烷基-C₁-C₄-烷基中之基團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₃-C₈-環烷基、C₁-C₆-鹵烷基、鹵素、OH、C₁-C₄-烷氧基、CN、NO₂、NR¹⁰R¹¹、OR¹⁰、COR¹⁰、COOR¹⁰、CONR¹⁰R¹¹、NR¹⁰COR¹¹、NR¹⁰(CO)NR¹¹R¹²、O(CO)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰(CO)OR¹¹、SO₂R¹⁰、SOR¹⁰、SO₂NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰SO₂NR¹¹R¹²及NR¹⁰SO₂R¹¹之中；

R¹⁰, R¹¹, R¹² 其可為相同或不同，表示氫或選自C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₃-C₈-環烷基及C₁-C₆-鹵烷基中之基團；

或

於各情況中，兩個以下基團

R¹⁰, R¹¹, R¹² 一起形成五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況1-2個選自氧、硫及氮中之雜原子；

R^b 表示氫、NH₂或OH，

或

視情況經取代之基團，選自C₁-C₈-烷基、C₃-C₈-環烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₃-C₈-環烯基、C₁-C₆-鹵烷基、C₆-C₁₄-芳基、C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基、C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-環烯基-C₁-C₄-烷基、C₅-C₁₀-雜芳基-C₁-C₄-烷基、C₉-C₁₃-螺環、C₃-C₈-雜環烷

基、 CONH_2 、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -芳基-NH、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -雜環烷基-NH-及OMe之中；

其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -鹵烷基、鹵素、OH、OMe、CN、 NH_2 、NHMe及 NMe_2 之中；

R¹ 表示氫或選自 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ -烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ -炔基及 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -芳基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基中之基團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、OH、CN、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、OMe、-NH(CO)-烷基及-(CO)O-烷基之中，

R² 表示氫或選自 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ -烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -鹵烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -芳基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -雜芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -環烯基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -雜芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_9\text{-C}_{13}$ -螺環、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -雜環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -雜環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基-及 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基中之基團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、OH、CN、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、OMe、-NH(CO)-烷基、=O、COOH及-(CO)O-烷基之中，

或

R¹與R² 一起形成五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況1至2個選自氧、硫及氮中之雜原子，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取

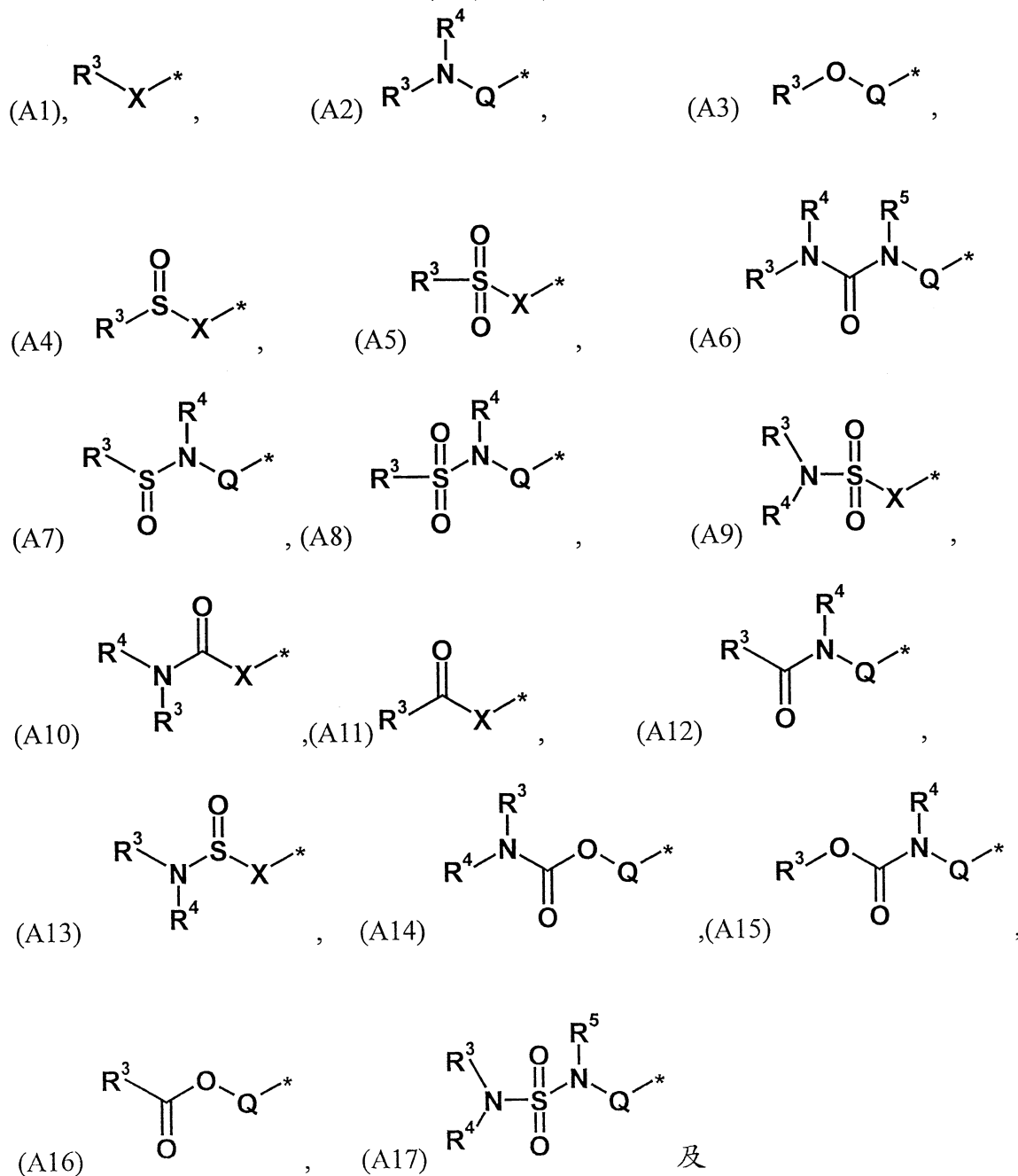
代基選自鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、 C_1 - C_6 -烷基、 OMe 、 $-\text{NH}(\text{CO})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基及 $-(\text{CO})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基之中，

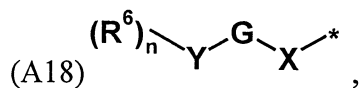
或

R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之九-至十三-員螺環狀環，

或

R^2 表示選自通式(A1)至(A18)中之基團





其中

R^3, R^4, R^5 其可為相同或不同，表示氫或選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_6 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷基- C_3 - C_8 -環烷基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基、 NR^7R^8 、 NR^7R^8 - C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基及 C_5 - C_{10} -雜芳基中之基團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、 NR^9R^{10} 、 $-NH(CO)-C_1$ - C_4 -烷基及 MeO 之中，

或於各情況中，兩個以下取代基

R^3, R^4, R^5 一起形成五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況 1-2 個選自氧、硫及氮中之雜原子；其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、 NR^9R^{10} 、 $-NH(CO)-C_1$ - C_4 -烷基及 MeO 之中，

R^6 其可為相同或不同，表示氫或選自 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基 C_3 - C_8 -環烷基、 C_2 - C_6 -鹵烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_5 - C_{10} -雜芳基及 C_3 - C_8 -雜環烷基中之基團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 OH 、 OMe 、 CN 、 $-C_1$ - C_3 -烷基- C_6 - C_{14} -芳基、 $-NH-CO-NH-C_1$ - C_3 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基及 $-(CO)O-C_1$ - C_6 -烷基之中，

或

選自 $=O$ 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基、 $-NR^7R^8$ 、 $-O-C_1-C_3$ -烷基、 $-NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 $-CO-C_1-C_3$ -烷基、 $-NR^7(CO)OR^8$ 、 $-O(CO)NR^7R^8$ 、 $NR^7(CO)NR^8R^9$ 、 $NR^7(CO)OR^8$ 、 $(CO)OR^7$ 、 $-O(CO)R^7$ 、 COR^7 、 $(SO)R^7$ 、 $(SO_2)R^7$ 、 $(SO_2)NR^7R^8$ 、 $NR^7(SO_2)R^8$ 、 $NR^7(SO_2)NR^8R^9$ 、CN 及鹵素中之基團；

n 表示 1、2 或 3，

R^7, R^8, R^9 其可為相同或不同，表示氫或選自 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_2-C_6 -鹵烷基、 C_1-C_4 -烷基、 $-C_3-C_8$ -環烷基、 C_3-C_8 -環烷基- C_1-C_3 -烷基、 C_6-C_{14} -芳基、 C_1-C_4 -烷基- C_6-C_{14} -芳基、 C_6-C_{14} -芳基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 -雜環烷基、 C_1-C_5 -烷基- C_3-C_8 -雜環烷基、 C_3-C_8 -雜環烷基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷基(CO)-及 C_1-C_4 -烷基- $O(CO)$ 中之基團，其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、 OMe 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 C_1-C_6 -烷基及 $(CO)OC_1-C_6$ -烷基之中，

或於各情況中，兩個以下取代基

R^7, R^8, R^9 一起形成五-、六-或七-員環，包含碳原子與視情況 1-2 個選自氧、硫及氮中之雜原子；其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自鹵素、 NH_2 、 OH 、 CN 、 OMe 、 $NHMe$ 、

NMe_2 、 C_1 - C_6 -烷基及 $(\text{CO})\text{OC}_1$ - C_6 -烷基之中。

3. 如請求項1或2之化合物，

其中

R^a 與 R^1 至 R^{12} 可具有所指定之意義，且

R^b 表示氫。

4. 如請求項1或2之化合物，

其中

R^1 至 R^{12} 可具有所指定之意義，且

R^a 表示 C_6 - C_{14} -芳基，或飽和環系統，包含5-6個C原子，其中視情況至高4個C原子係被氮原子置換，其中 R^a 可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、鹵素、OH、 C_1 - C_4 -烷氧基、CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 OR^{10} 、 COR^{10} 、 COOR^{10} 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}(\text{CO})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}(\text{CO})\text{OR}^{11}$ 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 及 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 之中；

R^b 表示氫、 NH_2 或OH，

或選自 C_3 - C_8 -環烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_5 - C_{10} -雜芳基、 C_6 - C_{14} -芳基-NH、 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_2 - C_8 -炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基中之基團，

其可視情況被一或多個可為相同或不同之基團取代，取代基選自 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、鹵素、OH、OMe、CN、 NH_2 、

NHMe、NMe₂之中。

5. 如請求項1或2之化合物，

其中

R^a與R^b可具有所指定之意義，且

R¹ 表示氫、C₁-C₅-烷基或C₃-C₈-環烷基，

R² 表示氫或視情況經取代之基團，選自C₁-C₅烷基、
C₆-C₁₄-芳基-C₁-C₅-烷基、C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基、
C₅-C₁₀-雜芳基-C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-雜環烷基及C₃-C₈-雜
環烷基-C₁-C₆-烷基之中，

或

R¹與R² 一起形成視情況經取代之五-或六-員環，包含碳
原子與視情況1至2個氮原子，

或

R¹與R² 一起形成視情況經取代之九-至十三-員螺環狀
環，

或

R¹, R² 其可為相同或不同，表示選自通式(A2)、(A3)、
(A8)、(A10)、(A11)及(A12)中之基團，

其中

X 表示一個鍵結或視情況經取代之C₁-C₃-次烷基，

或

X 與R¹, R³或R⁴可一起形成5-或6-員雜環族基團；

Q 表示視情況經取代之C₁-C₃-次烷基，

Q 與R¹, R³或R⁴可一起形成C₁-C₇-次烷基橋基；

R^3, R^4, R^5 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_3 - C_6 -環烷基及 C_5 - C_{10} -雜芳基之中，

或於各情況中，兩個以下取代基

R^3, R^4, R^5 一起形成視情況經取代之五-或六-員環，包含碳原子與視情況1-2個選自氧與氮中之雜原子。

6. 如請求項1或2之化合物，

其中

R^a 與 R^b 可具有所指定之意義，且

R^1 表示 H、Me，

R^2 表示氫或通式(A18)之基團，

其中

X 表示一個鍵結或視情況經取代之基團，選自 C_1 - C_7 -次烷基、 C_3 - C_7 -次烯基及 C_3 - C_7 -次炔基之中，

或

X 與 R^1 可一起形成 C_1 - C_7 -次烷基橋基；

Y 表示一個鍵結、亞甲基或次乙基；

X 與 Y 可被連結至G之相同或不同原子，且

G 表示飽和、部份飽和或不飽和環系統，包含3-10個C原子，其中視情況至高6個C原子係被選自氮、氧及硫中之雜原子置換；

R^6 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，選自 $=O$ 、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_5 - C_6 -雜環烷基及 C_5 - C_6 -雜芳基之中，

或

選自 NR^7R^8 、 OR^7 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 CONR^7R^8 、 $\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 NR^7COR^8 、 $\text{NR}^7(\text{CO})\text{OR}^8$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基 $-\text{NR}^7(\text{CO})\text{OR}^8$ 、 $\text{NR}^7(\text{CO})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^7(\text{CO})\text{OR}^8$ 、 $(\text{CO})\text{OR}^7$ 、 COR^7 、 $(\text{SO}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基 $-\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基及 CN 中之基團，

n 表示 1 或 2，

R^7 , R^8 , R^9 其可為相同或不同，表示氫或視情況經取代之基團，選自 C_1-C_5 -烷基、 C_1-C_4 -烷基 $-\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基、 C_3-C_6 -雜環烷基、 C_1-C_5 -烷基 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ -雜環烷基之中，

或於各情況中，兩個以下取代基

R^7 , R^8 , R^9 一起形成視情況經取代之五-或六-員環，包含碳原子與視情況 1-2 個選自氧與氮中之雜原子。

7. 如請求項 1 或 2 之化合物，其係作為醫藥組合物使用。
8. 一種如請求項 1 至 6 其中一項之化合物製備醫藥組合物之用途，該組合物係用於治療其病理學涉及 PI3-激酶活性之疾病，其中治療上有效劑量之式 (I) 化合物可提供治療利益。
9. 如請求項 8 之用途，其特徵在於其係為氣道之炎性與過敏性疾病。
10. 如請求項 8 或 9 之用途，其特徵在於疾病係選自慢性支氣管炎、急性支氣管炎、因細菌或病毒感染或真菌或蠕蟲所造成之支氣管炎、過敏性支氣管炎、毒性支氣管炎、慢性

阻塞枝氣管炎(COPD)、氣喘(內因性或過敏性)、兒科氣喘、枝氣管擴張、過敏性肺胞炎、過敏性或非過敏性鼻炎、慢性竇炎、膽囊纖維變性或膠稠性黏液病、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏、肺氣腫、組織間隙肺臟疾病、肺胞炎、反應過敏性氣道、鼻息肉、肺水腫，不同起源之肺炎，例如輻射引致或因呼吸所造成者，或感染性肺炎，成膠質病，譬如紅斑狼瘡、系統硬皮病、肉狀瘤病及Boeck氏病之中。

11. 如請求項8之用途，其特徵在於其係關於皮膚之炎性與過敏性疾病。
12. 如請求項8或11之用途，其特徵在於其係關於以下疾病，選自牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮炎、簇狀禿髮(環狀毛髮掉落)、多形滲出性紅斑(Stevens-Johnson徵候簇)、疱疹性皮炎、硬皮病、白斑病、皮疹(蕁麻疹)、紅斑狼瘡、毛囊與表面膿皮病、內源與外源痤瘡、酒渣鼻，及其他炎性與過敏性或增生皮膚病之中。
13. 如請求項8之用途，其特徵在於其係關於眼睛之發炎。
14. 如請求項8或13之用途，其特徵在於其係關於以下中之疾病，選自不同種類之結合膜發炎(結合膜炎)，譬如因被真菌或細菌感染所造成者、過敏性結合膜炎、刺激性結合膜炎、藥物所引致之結合膜炎、角膜炎及葡萄膜炎。
15. 如請求項8之用途，其特徵在於其係關於鼻黏膜之疾病。
16. 如請求項8或15之用途，其特徵在於其係關於選自過敏性鼻炎、過敏性竇炎及鼻息肉中之疾病。
17. 如請求項8之用途，其特徵在於其係關於涉及自身免疫反

應之炎性或過敏性症狀。

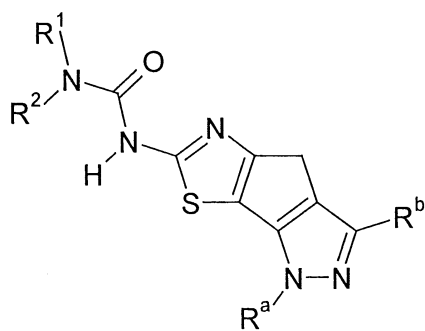
18. 如請求項8或17之用途，其特徵在於其係關於選自克隆氏病、潰瘍性結腸炎、系統性紅斑狼瘡、慢性肝炎、多發性硬化、風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、骨關節炎、風濕性脊椎炎中之疾病。
19. 如請求項8之用途，其特徵在於其係關於腎臟發炎。
20. 如請求項8或19之用途，其特徵在於其係關於選自絲球體性腎炎、組織間隙腎炎及原發性腎病徵候簇中之疾病。
21. 一種醫藥配方，其含有如請求項1至6其中一項之式(I)化合物。
22. 如請求項21之醫藥配方，其含有如請求項1至6其中一項之式(I)化合物，供吸入投藥用。
23. 如請求項21醫藥配方，其含有如請求項1至6其中一項之式(I)化合物，供口服投藥用。
24. 一種藥劑組合，其除了一或多種如請求項1至6其中一項之式(I)化合物以外，含有一或多種化合物作為其他活性物質，選自 β 擬似物、抗膽鹼能藥、皮質類固醇、其他PDE4-抑制劑、LTD4-拮抗劑、EGFR-抑制劑、多巴胺催動劑、H1-抗組織胺類、PAF-拮抗劑及PI3-激酶抑制劑之種類，或其雙重或參重組合。

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：



(I)