



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201534598 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：103125395

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D473/16 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/07/24

歐洲專利局

13177827.6

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：因特曼 山謬 HINTERMANN, SAMUEL (CH)；厄斯 康斯坦斯 HURTH,

KONSTANZE (DE)；賈克貴爾 賽巴斯汀 (FR)；萊曼 韓斯裴格 LEHMANN,

HANSJOERG (DE)；莫比斯 韓瑞克 MOEBITZ, HENRIK (DE)；索德曼 尼克拉

斯 SOLDERMANN, NICOLAS (FR)；斯托珍諾維克 阿樂克山達 STOJANOVIC,

ALEKSANDAR (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 229 頁

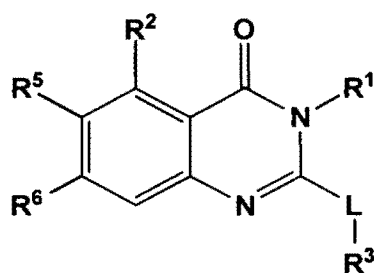
(54)名稱

經取代之喹唑啉-4-酮衍生物

SUBSTITUTED QUINAZOLIN-4-ONE DERIVATIVES

(57)摘要

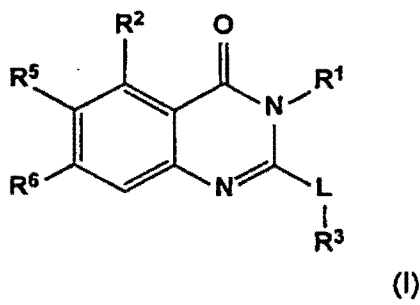
本發明係關於式(I)經取代之喹唑啉-4-酮化合物及/或其醫藥上可接受的鹽及/或溶劑化物，



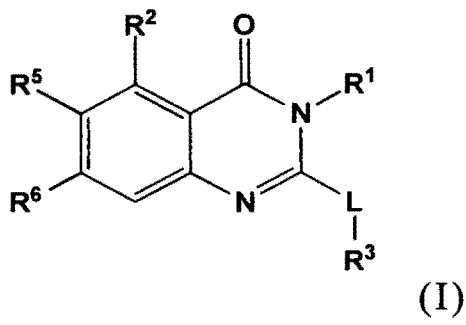
(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 及 L 係如說明書中所定義。此等化合物適合用於治療由 I 類 PI3K 激酶活性介導之病症或疾病。

The invention relates to substituted quinazolin-4-one compounds of the formula (I) and/or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof,



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 and L are as defined in the description. Such compounds are suitable for the treatment of a disorder or disease which is mediated by the activity of the class I PI3K kinases.



發明摘要

※ 申請案號：103125395

※ 申請日：103.7.24

※IPC 分類：

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 473/16 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

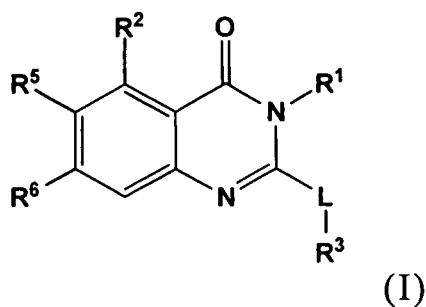
【發明名稱】

經取代之喹唑啉-4-酮衍生物

SUBSTITUTED QUINAZOLIN-4-ONE DERIVATIVES

【中文】

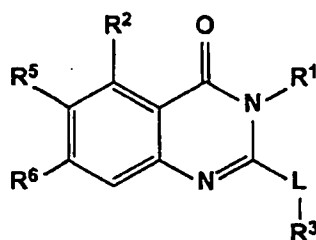
本發明係關於式(I)經取代的喹唑啉-4-酮化合物及/或其醫藥上可接受的鹽及/或溶劑化物，



其中R¹、R²、R³、R⁵、R⁶及L係如說明書中所定義。此等化合物適合用於治療由I類PI3K激酶活性介導之病症或疾病。

【英文】

The invention relates to substituted quinazolin-4-one compounds of the formula (I) and/or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof,



(I)

wherein R¹, R², R³, R⁵, R⁶ and L are as defined in the description. Such compounds are suitable for the treatment of a disorder or disease which is mediated by the activity of the class I PI3K kinases.

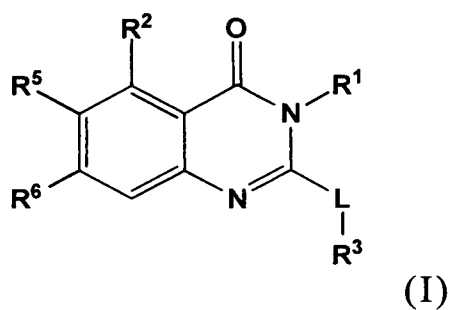
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

經取代之喹唑啉-4-酮衍生物

SUBSTITUTED QUINAZOLIN-4-ONE DERIVATIVES

【技術領域】

本發明係關於作為候選藥物之具有有價值之類似藥物性質(諸如(例如)代謝穩定性及適宜藥物動力學)之新穎經取代的喹唑啉-4-酮衍生物(呈游離形式或醫藥上可接受的鹽形式)之製法及用途，其用於調節(尤其抑制)磷酸肌醇3'OH激酶家族(下文稱PI3K)之活性或功能。

【先前技術】

磷酸肌醇-3激酶(PI3K)家族之成員參與細胞生長、分化、存活、細胞骨架重塑及許多種不同細胞之細胞內細胞器之運輸(Okkenhaug及Wymann, Nature Rev. Immunol. 3:317 (2003))。

迄今為止，已確定八種哺乳動物PI3K，依據其基因序列、結構、銜接分子、表現、激活模式及較佳受質被分為三大類(I、II及III類)。

最廣為瞭解的I類家族(包括同功異型物PI3K α 、 β 、 γ 及 δ)被進一步細分為亞類IA及IB。IA類PI3激酶(同功異型物PI3K α 、PI3K β 及PI3K δ)係由85 kDa調節/銜接蛋白及三個110 kDa催化亞單位(p110 α 、p110 β 及p110 δ)組成，其係在酪胺酸激酶系統中激活，而IB類係由單一p110 γ 同功異型物(PI3K γ)組成，其係由G蛋白偶聯受體激活。

PI3K δ 及PI3K γ 均係屬於I類PI3K家族(PI3K α 、 β 、 γ 及 δ)的脂質激酶。PI3K δ 在酪胺酸激酶偶聯受體的下流產生第二信使信號，而PI3K γ 主要係由G蛋白偶聯受體(GPCR)激活。

PI3K δ 及PI3K γ 分別係由銜接蛋白及將磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸(PtdInsP2)轉化為磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸(PtdInsP3)之p110 δ 或p110 γ 催化亞單位組成之雜二聚體。效應蛋白與PtdInsP3相互作用，並觸發涉及到細胞活化、分化、遷移及細胞存活之特異性訊號傳遞路徑。

白血球優先表現p110 δ 及p110 γ 催化亞單位。平滑肌細胞、肌細胞及內皮細胞中亦觀察到表現。相反地，所有類型的細胞均表現p110 α 及p110 β (Marone等人，*Biochimica et Biophysica Acta* 1784:159 (2008))。

PI3K δ 與B細胞發育及功能有關(Okkenhaug等人 *Science* 297:1031 (2002))。

B細胞在許多自體免疫及過敏性疾病之發病機制及移植排斥過程中亦起到關鍵作用(Martin及Chan, *Annu. Rev. Immunol.* 24:467 (2006))。

已顯示，PI3K γ 與諸如白血球趨化及肥大細胞去顆粒之過程存在聯繫，因此該標靶用於治療自體免疫及發炎病症係受到關注(Ghigo等人，*Bioessays*, 2010, 32, 185-196；Reif等人，*J. Immunol.*, 2004, 173, 2236-2240；Laffargue等人，*Immunity*, 2002, 16, 441-451)。亦有報導將PI3K γ 與癌症、糖尿病、心血管疾病及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)聯繫在一起。

趨化性與許多自體免疫或發炎疾病、血管生成、侵襲/轉移、神經退化或傷口癒合有關(Gerard等人 *Nat. Immunol.* 2:108 (2001))。白血球響應趨化因子進行遷移中之暫時不同事件完全取決於PI3K δ 及PI3K γ (Liu等人，*Blood* 110:1191 (2007))。

PI3K α 及PI3K β 在維持體內平衡方面起重要作用，且已將此等分子標靶之藥理抑制與癌症療法聯繫起來(Maira等人，*Expert Opin.*

Ther. Targets 12:223 (2008))。

PI3K α 係與胰島素信號傳遞及細胞生長路徑有關(Foukas等人 Nature 441:366(2006))。預期PI3K δ 及/或PI3K γ 同功異型物的選擇性抑制作用可避免潛在的副作用，諸如高血糖症及代謝或生長失調。

寄生蟲感染仍然係引起全世界致病及死亡最重要的原因之一。在引起人類及動物發病的寄生蟲中，頂複合器門包括一群媒介傳播寄生蟲，其係造成眾多嚴重疾病之原因，該等疾病包括(但不限於)瘧疾、利什曼病(leishmaniasis)及錐蟲病(trypanosomiasis)。僅瘧疾就感染5-10%人類，且每年導致約兩百萬人死亡。[Schofield等人，「Immunological processes in malaria pathogenesis」，Nat Rev Imm 2005]、[Schofield L, 「Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis」]、[Mishra等人，「TLRs in CNS Parasitic infections」，Curr Top Micro Imm 2009]、[Bottieau等人，「Therapy of vector-borne protozoan infections in nonendemic settings」，Expert Rev. Anti infect. Ther., 2011]。

類鐸受體(TLR)係可識別微生物病原體中之進化保守的結構相關分子(稱為病原體相關分子模式(PAMP))之胚源細胞(germ-line)編碼的系統發育古老的分子。各種不同類型的細胞(包括免疫系統細胞)表現TLR，且因此可檢測PAMP之存在。迄今為止，在人類中已描述10種功能性TLR家族成員(TLR1-10)，所有成員均可識別特異性PAMP分子。識別此等特異性PAMP後，TLR誘導並指導宿主針對細菌、病毒、真菌及寄生蟲感染作出免疫反應。[Hedayat等人，「Targeting of TLRs: a decade of progress in combating infectious disease」，review, Lancet Infectious disease 2011]、[Kwai等人，「TLRs and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity」，review, Immunity 2011年5月]。

受感染宿主之免疫系統藉助TLR誘導產生的促發炎細胞介素(主要係1型輔助性T細胞介素(Th1))對感染作出反應。雖然足量的此等細胞介素對清除感染係有益且必需，但此等介體的過量產生對宿主有害，且與免疫介導的病理(包括神經病理及組織損傷)有關，後果係嚴重且經常致命。該免疫介導的病理之一高度相關的顯著實例係急性腦型瘧疾(CM)，其導致嚴重臨床症狀且經常致命。[Schofield等人，「*Immunological processes in malaria pathogenesis*」, *Nat Rev Imm* 2005]、[Schofield L, 「*Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis*」、[Mishra等人，「*TLRs in CNS Parasitic infections*」, *Curr Top Micro Imm* 2009]、[Bottieau等人，「*Therapy of vector-borne protozoan infections in nonendemic settings*」, *Expert Rev. Anti infect. Ther.*, 2011]、[Hedayat等人，「*Targeting of TLRs: a decade of progress in combating infectious disease*」, review, *Lancet Infectious disease* 2011]。儘管在治療及根除瘧疾方面有所進展，但重症瘧疾(包括CM)相關死亡率仍然高得難以接受。因此，純粹針對根除宿主體內寄生蟲之策略可能不足以預防所有CM病例中的神經系統併發症及死亡。因此，開發有效降低部份由宿主介導的免疫病理所引起之CM相關死亡率及發病率之新型革命性輔助治療策略仍然係迫切的醫療需求。[Higgins等人，「*Immunopathogenesis of falciparum malaria: implications for adjunctive therapy in the management of severe and cerebral malaria*」, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2011]。

最近，另有證據顯示，TLR9在識別及響應寄生蟲(包括(但不限於)瘧原蟲(*Plasmodium*)、利什曼原蟲(*Leishmania*)、錐蟲(*Trypanosoma*)及弓形蟲(*Toxoplasma*))方面起關鍵作用[Gowda等人，「*The Nucleosome is the TLR9-specific Immunostimulatory component*

of plasmodium falciparum that activates DCs」, *PLoS ONE*, 2011年6月]、[Peixoto-Rangel 等人, 「*Candidate gene analysis of ocular toxoplasmosis in Brazil: evidence for a role for TLR9*」, *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009]、[Pellegrini 等人, 「*The role of TLRs and adoptive immunity in the development of protective or pathological immune response triggered by the Trypanosoma cruzi protozoan*」, *Future Microbiol* 2011], 且干擾TLR(包括TLR9)之活化代表一種預防重症腦型瘧疾中之有害發炎反應之有前景策略 [Franklin 等人, 「*Therapeutical targeting of nucleic acid-sensing TLRs prevents experimental cerebral malaria*」, *PNAS* 2011]。

瘧疾係一種由四種寄生性原生蟲所引起之傳染性疾病：惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)；間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)；卵形瘧原蟲(*Plasmodium ovale*)；及三日瘧原蟲(*Plasmodium malaria*)。此等四種寄生蟲通常係藉由受感染的雌性瘧蚊(*Anopheles mosquito*)叮咬傳染。在世界上的許多地方，瘧疾係問題，且在過去幾十年里，瘧疾負擔逐步增加。每年預計有1至3百萬人死於瘧疾，大多數係小於5歲的兒童。瘧疾死亡率之上升係部份由於除青蒿素衍生物以外惡性瘧原蟲(最致命的瘧原蟲)已獲得針對幾乎所有可用抗瘧疾藥物之抗性之事實。

利什曼病係由一或超過20種屬於利什曼原蟲屬之寄生性原生蟲引起，且係藉由沙蠅叮咬傳染。利什曼病係約88個國家(包括許多熱帶及亞熱帶地區)所特有。有四種主要形式的利什曼病。內臟性利什曼病(亦稱為黑熱病(*kala-azar*))係最嚴重的形式，且係由寄生蟲杜氏利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)引起。如果不接受治療，發展內臟性利什曼病之患者可在數月內死亡。針對內臟性利什曼病之兩種主要療法係銻衍生物葡萄糖酸銻鈉(Pentostam®)及葡甲胺銻酸鹽

(Glucantim®)。葡萄糖酸銻鈉已使用超過約70年，對該藥物之抗性成為日益嚴重的問題。此外，治療係相對長時間且痛苦，且可導致非所欲副作用。

非洲人類錐蟲病(Human African Trypanosomiasis)(亦稱為昏睡病)係一種經媒介傳播的寄生蟲疾病。涉及的寄生蟲係屬於錐蟲屬(Trypanosoma Genus)之原生蟲。其等係經由采采蠅(舌蠅屬(Glossina Genus))(其等已受到人類或具有人類致病性寄生蟲之動物之感染)叮咬傳染給人類。

查加斯病(Chagas disease)(亦稱為美洲錐蟲病(American Trypanosomiasis))係另一種人類寄生蟲疾病，其流行於美洲大陸的貧窮人群中。該疾病係由寄生性原生蟲克氏錐蟲(Trypanosoma cruzi)引起，其係藉由吸血昆蟲傳染給人類。人類疾病出現在兩個階段：出現在感染不久後之急性期及可在多年內發展之慢性期。慢性感染導致各種神經病症(包括癡呆)、心肌損傷及有時導致消化道擴張及體重減輕。若不進行治療，慢性疾病通常係致命。當前可用於治療查加斯病之藥物係硝呋莫司(Nifurtimox)及苺硝唑(benznidazole)。然而，此等當前療法之問題包括其各種各樣的副作用、治療長度及治療期間之醫療監督要求。此外，只有在疾病急性期期間進行時，治療才真正有效。已出現對兩種一線藥物之抗性。已提出使用抗真菌劑兩性黴素(Amphotericin)b作為二線藥物，但該藥物係昂貴且具有相對毒性。

弓蟲病流行於全球的許多地區，且可感染大量成年群體。然而，其流行程度因不同國家而異。預計其在北溫帶國家可感染至少10%成人，且在地中海及熱帶國家可感染超過一半成人。剛地弓形蟲(Toxoplasma gondii)(弓蟲病之致病原)係一種普遍存在的專性細胞內原生蟲，且被視為係人類感染性視網膜炎之最常見病因，其取決於各種因素，包括氣候、衛生及飲食習慣。免疫功能正常的成人之病程通

常無臨床症狀且具有自限性。一發生感染，寄生蟲就會在視網膜及人體其他器官中形成潛伏囊腫，其可在初次感染數年後重新活化，引起急性視網膜脈絡膜炎，並形成新的視網膜脈絡膜損傷。[Arevalo 等人，「*Ocular Toxoplasmosis in the developing world*」，*Internat. Ophthalm. Clin* 2010]。

神經囊蟲病係最常見的CNS寄生蟲病(全世界的發病人數為~250萬)，其係由有鉤條蟲(*Taenia solium*)之幼蟲引起。該疾病在人類中具有長無症狀期，其特徵在於在寄生蟲周圍無可檢測的發炎反應。無症狀期期間之總免疫反應係Th2表型。然而，藉由治療處置或藉由正常寄生蟲損耗消滅幼蟲可引起強烈發炎反應，通常包括慢性肉芽腫反應及表現該疾病之典型症狀。有症狀患者之CNS中之免疫反應包括明顯Th1表型或混合Th1、Th2及Th3反應，端視是否存在肉芽腫而定。在有症狀期期間，CNS中盛行之超級發炎反應係造成與神經囊蟲病相關之嚴重神經病理及死亡率之原因。[Mishra 等人，「*TLRs in CNS Parasitic infections*」，*Curr Top Micro Imm* 2009]。

【發明內容】

需要提供一種作為良好候選藥物之新型I類PI3激酶抑制劑。特定言之，本發明化合物應強力結合至I類PI3激酶，同時對其他受體顯示極小親和力，且顯示作為抑制劑之功能活性。其等應自胃腸道良好吸收，具有代謝穩定性，且具有有利的藥代動力學性質。當靶向中樞神經系統中的受體時，其等應自由地穿過血腦屏障，且當選擇性地靶向外周神經系統中的受體時，其等不應穿過血腦屏障。其等應無毒性，且顯示極少副作用。此外，理想的候選藥物將以穩定、不吸濕且容易調配之物理形式存在。

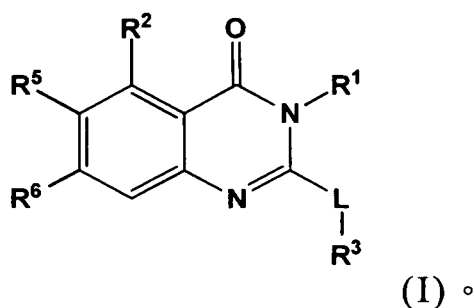
本發明化合物對不同旁系同源物PI3K α 、 β 、 γ 及 δ 顯示一定程度之選擇性。特定言之，對同功異型物PI3K δ 及PI3K γ 顯示一定程度的

超過PI3K α 同功異型物之選擇性。

因此，本發明化合物可能可用於治療一系列病症，尤其係包括(但不限於)自體免疫疾病、自體發炎及發炎疾病、過敏性疾病、與疾病或感染相關的免疫病理、呼吸道疾病(諸如哮喘及COPD)、移植排斥、(例如)造血起源性癌症或實體瘤之病症。

本文描述本發明之各種實施例。

在某些態樣中，本文提供一種式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽：



在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如式(I)或其子式所界定之化合物或其醫藥上可接受的鹽及一或多種醫藥上可接受的載劑。

在另一實施例中，本發明提供一種組合，特定言之，一種醫藥組合，其包含治療有效量之如式(I)或其子式所界定之化合物或其醫藥上可接受的鹽及一或多種治療活性劑。

在另一實施例中，本發明亦係關於單獨或與一或多種其他藥理活性化合物組合之治療，其包括治療其中B細胞之一或多種功能(諸如抗體產生、抗原呈遞、細胞介素產生或淋巴器官發生)係異常或不良之病狀、疾病或病症之方法，該等病狀、疾病或病症包括類風濕性關節炎及相關疾病(諸如強直性脊椎炎、銀屑病性關節炎、幼年性關節炎)、尋常天疱瘡及相關疾病、特發性血小板減少性紫癰、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、重症肌無力、修格蘭氏(Sjögren's)症候群(諸

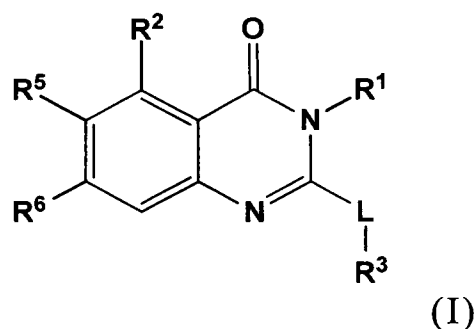
如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、移植物抗宿主病、自體免疫溶血性貧血、ANCA相關性血管炎(諸如韋格納(Wegener)病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司(Churg-Strauss)症候群)、冷凝球蛋白血症、血栓性血小板減少性紫癲、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、哮喘、古德巴斯德(Goodpasture's)症候群、不同類型之腎小球性腎炎、AMR(抗體介導型移植排斥)、B細胞介導的過急性、急性及慢性移植排斥及造血起源性癌症(包括(但不限於)多發性骨髓瘤；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；淋巴細胞性白血病；骨髓性白血病；非霍奇金(non-Hodgkin)淋巴瘤；淋巴瘤；真性紅細胞增多症；原發性血小板增多症；骨髓纖維化伴骨髓化生；及華氏病(Waldenstroem disease))以及與疾病或感染相關的免疫病理。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明提供式(I)經取代的喹啉-4-酮化合物及/或其醫藥上可接受的鹽及/或溶劑化物，



其中，

R¹係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取

代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

吡啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啶-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R²係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之C₄-C₇-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟

之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

或者

C₂-C₅-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羥基，

氰基，

氟，

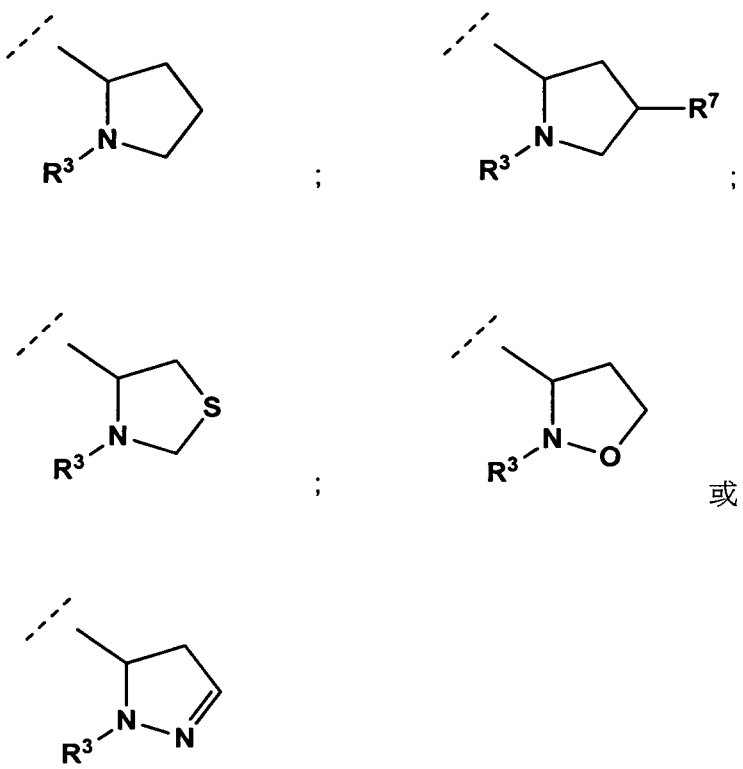
胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氖或氟；

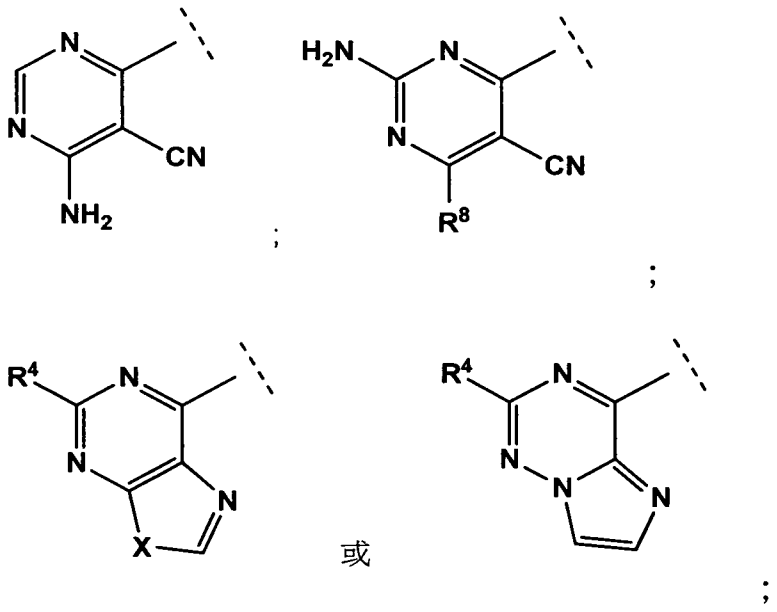
-L-R³係選自



其中

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲基磺醯胺基；且

R³係選自



其中

R⁴係選自氫或胺基，

R^8 係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且
 X 係選自NH、NMe或S。

除非另有規定，否則術語「本發明化合物」係指式(I)及其子式化合物、該化合物之鹽及所有立體異構體(包括非對映異構體及對映異構體)、旋轉異構體、互變異構體及同位素標記化合物(包括氘取代物及內在形成的部份)。當提及式(I)化合物時，此意在亦包含式(I)之互變異構體及N-氧化物。

藉由參考以下描述(包括以下術語表及結論性實例)可更充分瞭解本發明。如本文所使用，術語「包括」、「含有」及「包含」在本文中係採用其開放非限制性含義。

互變異構體(諸如嘌呤形式間之互變異構體)可存在於(例如)式(I)化合物之 R^3 部份中。含氮雜環基及雜芳基殘基可在(例如)式(I)化合物之 R^2 位置形成N-氧化物。

當使用化合物、鹽及類似物的複數形式時，此亦意指單一化合物、鹽及類似物。

除非另有說明，否則上文及下文所使用之一般術語在本文中較佳具有以下定義：

如本文所使用，術語「 C_3 - C_6 -環烷基」係指3至6員單環飽和環。

就 R^1 而言， C_3 - C_6 -環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基；

就 R^1 而言，1號位置經甲基取代之 C_3 - C_6 -環烷基之實例包括1-甲基環丙基、1-甲基環丁基、1-甲基環戊基及1-甲基環己基；

就 R_2 而言，在雜芳基或炔基上作為取代基之 C_3 - C_6 -環烷基之實例包括環丙基及環丁基。

如本文所使用，術語「 C_3 - C_6 -雜環烷基」係指含有1個、2個或3個選自N、O或S之雜原子之3至6員單環飽和環。

就 R_2 而言，在雜芳基或炔基上作為取代基之 C_3 - C_6 -雜環烷基之實例包括氧雜環丁烷、氮丙啶及嗎啉。

如本文所使用，術語「 C_4 - C_7 -雜芳基」係指含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之具有最大飽和度之4至7員單環環。

就 R^2 而言， C_4 - C_7 -雜芳基之實例包括吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噻嗪、吡嗪、噁唑、異噻唑、噻吩、呋喃、三唑、四唑。

如本文所使用，術語「 C_1 - C_4 -二烷基胺基」係經兩個獨立地選自 C_1 - C_4 -烷基之烷基取代之胺基。

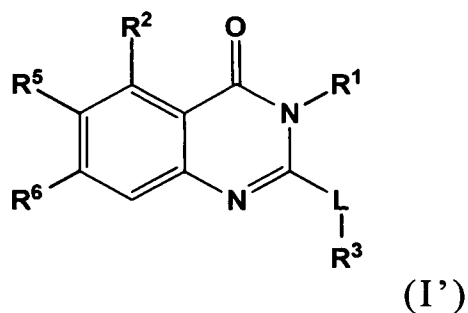
如本文所使用，術語「 C_1 - C_4 -氟烷基」係指部份或完全氟化之 C_1 - C_4 -烷基。

如本文所使用，術語「 C_1 - C_4 -氟烷氧基」係指部份或完全氟化之 C_1 - C_4 -烷氧基。

如本文所使用，所有取代基均係以顯示組成其等之官能基(基團)之次序的方式表述。該等官能基係定義在上文中。

本文描述本發明之各種實施例。應瞭解，各實施例中所指定的特徵可與其他指定特徵組合以提供本發明之其他實施例。

在一實施例中，本發明提供選自式(I')化合物之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽：



其中，

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

吡啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啶-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R^2 係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_4 - C_7 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之

取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

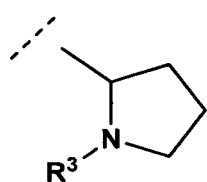
胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

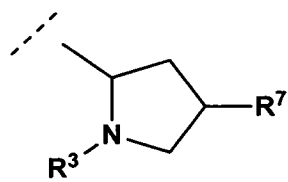
C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氘或氟；

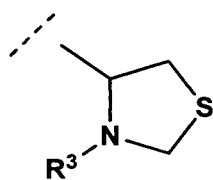
-L-R³係選自



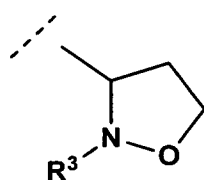
；



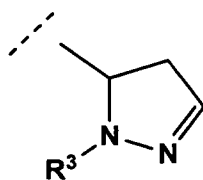
；



；



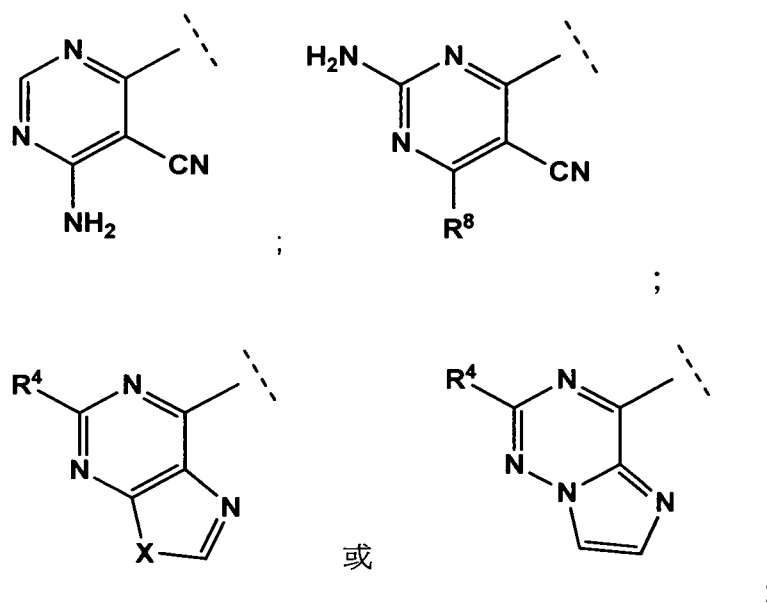
或



其中

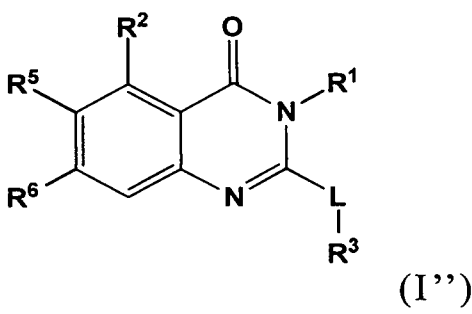
R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲基磺醯胺基；且

R³係選自



其中
R⁴係選自氫或胺基，
R⁸係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且
X係選自NH、NMe或S。

在另一實施例中，本發明提供選自式(I'')化合物之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽：



其中，
R¹係選自
苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；
吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取

代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

吡啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啶-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R²係

C₂-C₅-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羥基，

氰基，

氟，

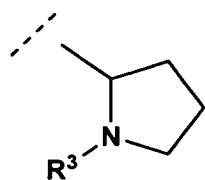
胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

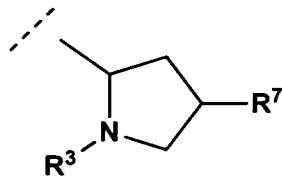
C₁-C₄-二烷基胺基；

R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氬或氟；

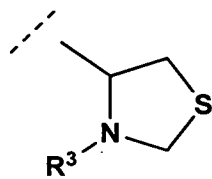
-L- R^3 係選自



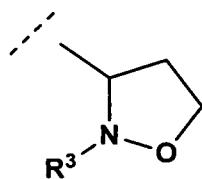
；



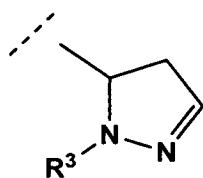
；



；



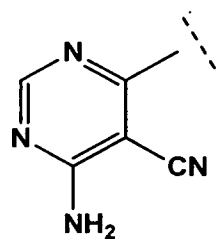
或



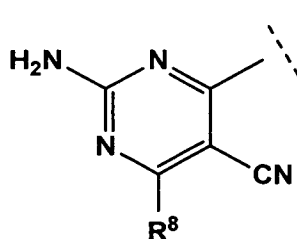
其中

R^7 係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲基磺醯胺基；且

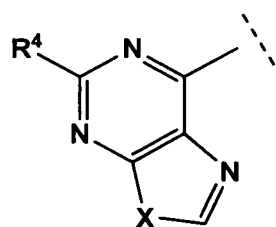
R^3 係選自



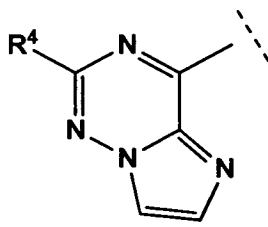
；



；



或



；

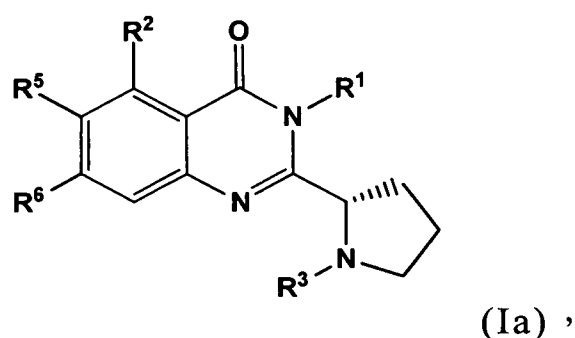
其中

R^4 係選自氫或胺基，

R^8 係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且

X係選自NH、NMe或S。

在另一實施例中，本發明提供選自式(Ia)化合物之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽：



其中

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

哌啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啶-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基

磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

· R^2 係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_4 - C_7 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C_1 - C_4 -烷基胺基，或

C_1 - C_4 -二烷基胺基；

或者

C_2 - C_5 -炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -氟烷基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之

取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羧基，

氰基，

氟，

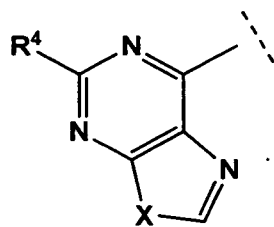
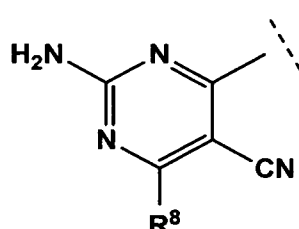
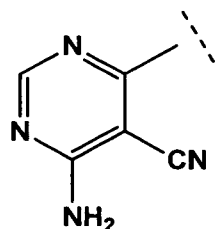
胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

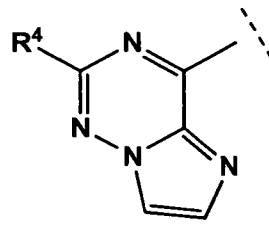
C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氘或氟；且

R³係選自



或



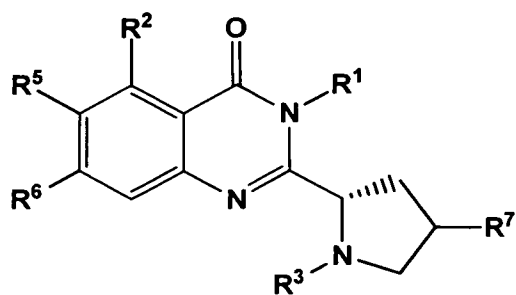
其中

R⁴係選自氫或胺基，

R⁸係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且

X係選自NH、NMe或S。

在另一實施例中，本發明提供選自式(Ib)化合物之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽：



(Ib) ,

其中

R¹係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

吡啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啉-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R²係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S

之雜原子之C₄-C₇-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

或者

C₂-C₅-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羥基，

氰基，

氟，

胺基，

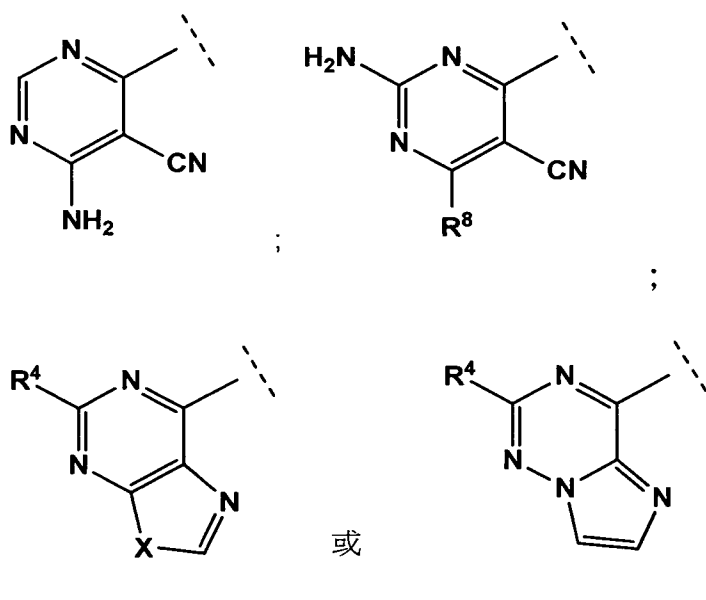
C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氘或氟；

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲基磺醯胺基；且

R³係選自



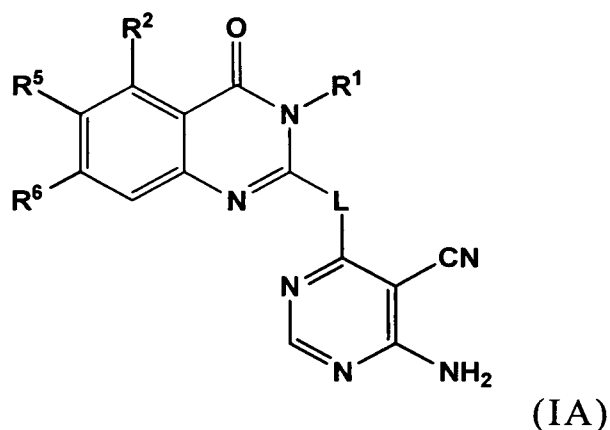
其中

R⁴係選自氫或胺基，

R⁸係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且

X係選自NH、NMe或S。

在一實施例中，本發明提供選自式(IA)化合物之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽：



其中，

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

哌啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啶-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R^2 係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_4 - C_7 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個

獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C_1 - C_4 -烷基胺基，或

C_1 - C_4 -二烷基胺基；

或者

C_2 - C_5 -炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -氟烷基，

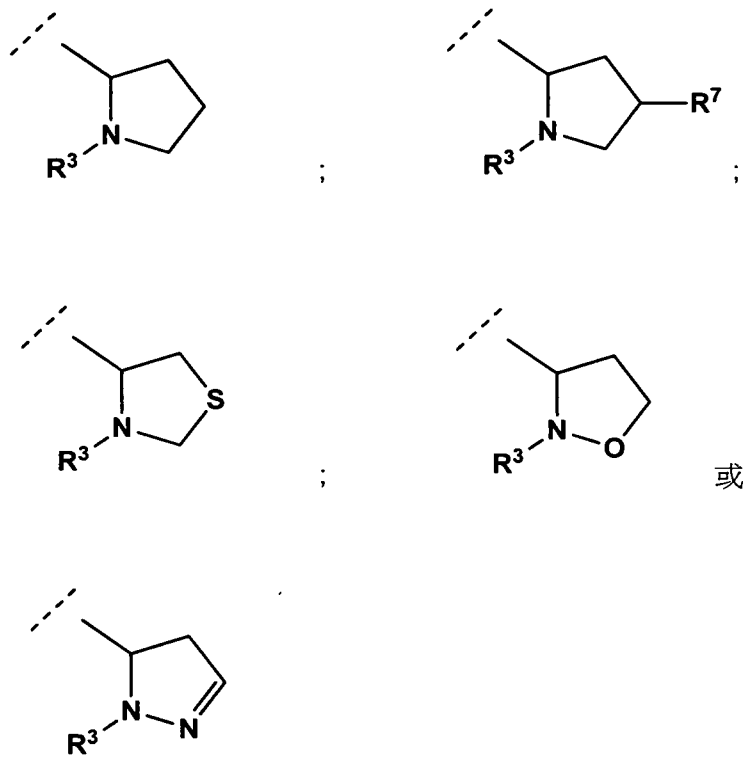
C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

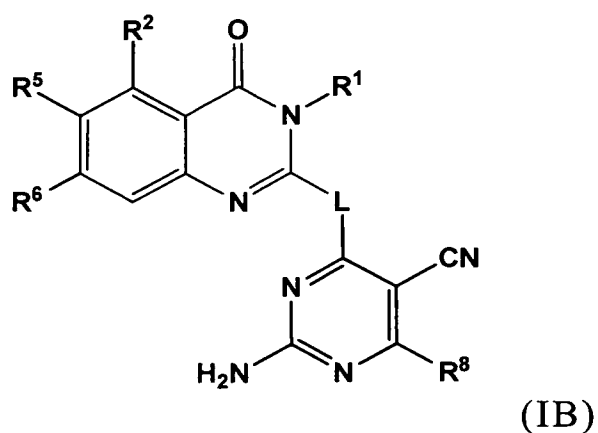
C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

經基，
氰基，
氟，
胺基，
C₁-C₄-烷基胺基，或
C₁-C₄-二烷基胺基；
R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氘或氟；
-L-R³係選自



其中
R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、經基、氟或甲基磺
醯胺基；且
R³係經由三價氮原子附接至L。
在另一實施例中，本發明提供選自式(1B)化合物之式(1)化合物及
/或其醫藥上可接受的鹽：



其中，

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

哌啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啶-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R^2 係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_4 - C_7 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個

獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

或者

C₂-C₅-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羥基，

氰基，

氟，

胺基，

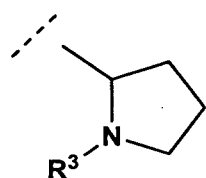
C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

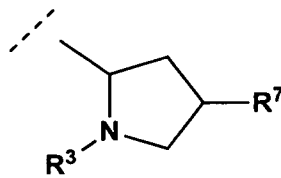
R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氘或氟；

R⁸係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基；

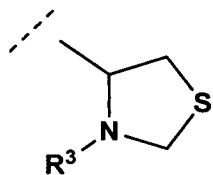
-L-R³係選自



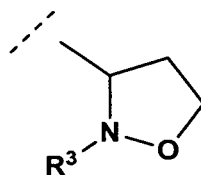
；



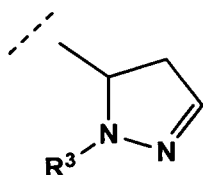
；



；



或

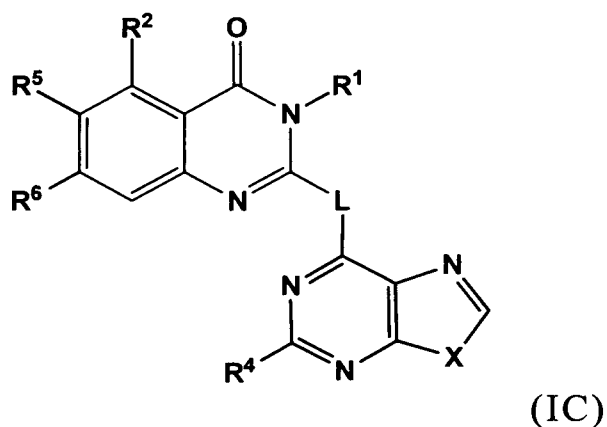


其中

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲基磺醯胺基；且

R³係經由三價氮原子附接至L。

在另一實施例中，本發明提供選自式(IC)化合物之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽：



其中，

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡唑-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

哌啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啉-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R^2 係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_4 - C_7 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個

獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

或者

C₂-C₅-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羥基，

氰基，

氟，

胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

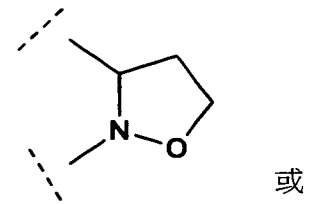
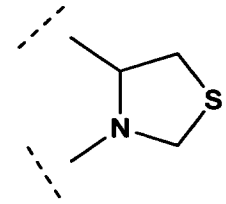
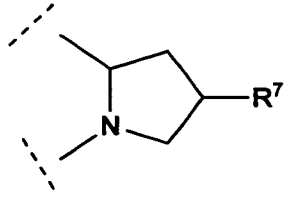
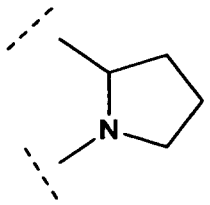
C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氘或氟；

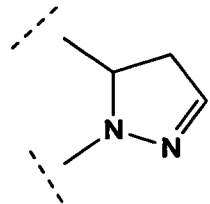
R⁴係選自氫或胺基；

X係選自NH、NMe或S；

-L-係選自



或



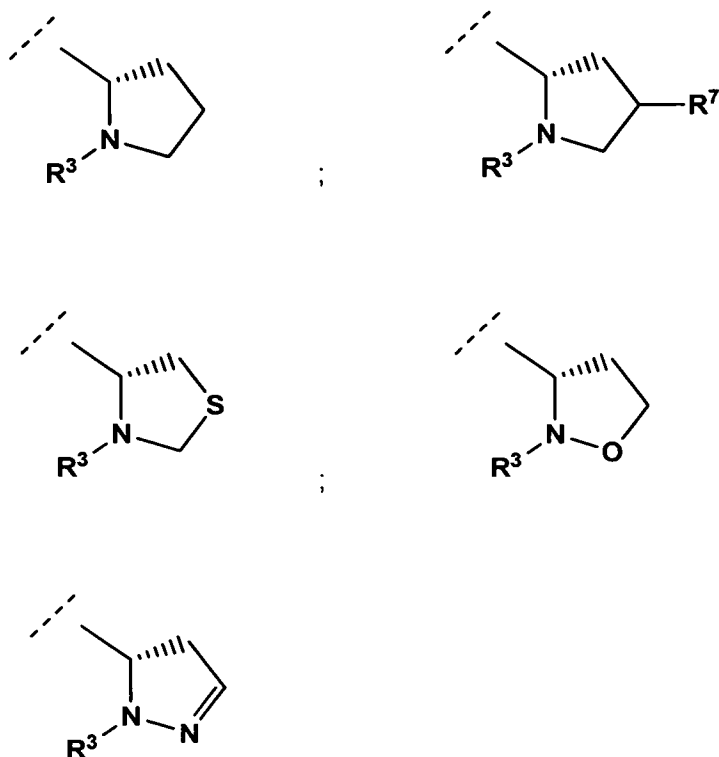
其中

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲基磺醯胺基；且

R³係經由三價氮原子附接至L。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

-L-R³係選自

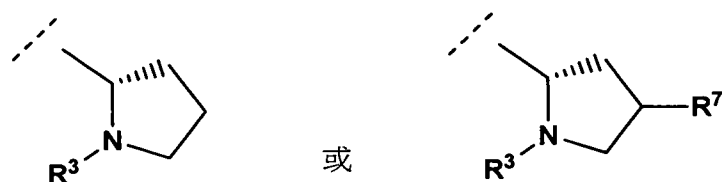


其中

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲基磺醯胺基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

-L-R³係選自

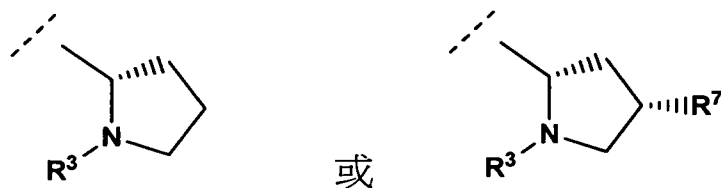


其中

R⁷係選自甲氧基、羥基或氟。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

-L-R³係選自



其中

R⁷係選自甲氧基、羥基或氟。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R⁵係選自氫或氟；且

R⁶係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R²係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之C₅-C₆-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或
 氟。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R²係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噻嗪、吡嗪、噁唑、異噻唑、噻吩、呋喃、三唑或四唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或
 氟。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R²係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噁唑或異噻唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或
氟。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R²係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑或噻唑，其係未經取代或經1個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，或

C₁-C₄-烷氧基。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R²係C₂-C₅-烷-1-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

經基，或
 氟。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^2 係經1個選自經基之取代基取代之 C_2-C_5 -烷-1-炔基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^2 係3-經基丙-1-炔-1-基。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

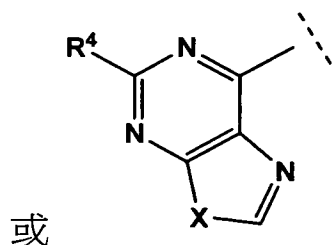
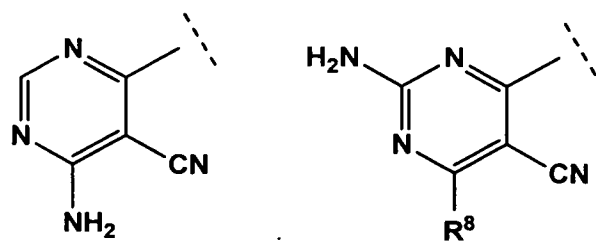
R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基或鄰甲苯基。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(I'')、(Ia)或(Ib)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^3 係選自



或

其中

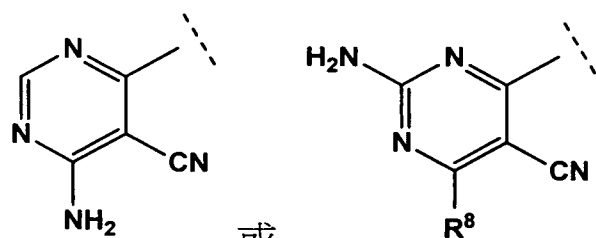
R^4 係胺基，

R^8 係甲基，且

X係選自NH。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(I'')、(Ia)或(Ib)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^3 係選自



或

其中

R^8 係選自甲基。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取

代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_5 - C_6 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙

基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噻嗪、吡嗪、噁唑、異噻唑、噻吩、呋喃、三唑或四唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噁唑或異噻唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑或噻唑，其係未經取代或經1個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

經基-C₁-C₄-烷基，或

C₁-C₄-烷氧基；

R⁵係選自氫或氟；且

R⁶係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R²係C₂-C₅-烷-1-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

經基，或

氟；

R⁵係選自氫或氟；且

R⁶係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、

(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係經1個選自羥基之取代基取代之 C_2-C_5 -烷-1-炔基；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係3-羥基丙-1-炔-1-基；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、

O或S之雜原子之C₅-C₆-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

R⁵係選自氫或氟；且

R⁶係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R²係選自吡啶、咪啶、吡啶、嘧啶、異噁啶、噻啶、噻吩、吡啶、噁啶、異噻啶、噻吩、呋喃、三唑或四唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

R⁵係選自氫或氟；且

R⁶係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R²係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噁唑或異噻唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

經基-C₁-C₄-烷基，

經基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑或噻唑，其係未經取代或經1個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，或

C_1 - C_4 -烷氧基；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係 C_2 - C_5 -烷-1-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -氟烷基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

經基，或

氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係經1個選自經基之取代基取代之 C_2-C_5 -烷-1-炔基；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係3-經基丙-1-炔-1-基；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基或鄰甲苯基；

R^2 係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_5-C_6 -雜芳基，其中 C_4-C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1-C_4 -烷基，

C_1-C_4 -氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

R⁵係選自氫或氟；且

R⁶係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基或鄰甲苯基；

R²係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噻吩、吡嗪、噁唑、異噻唑、噻吩、呋喃、三唑或四唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟

之取代基取代，或

氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基或鄰甲苯基；

R^2 係選自吡啶、咪啶、吡啶、嘧啶、異噁啶、噻啶、噁啶或異噻啶，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基或鄰甲苯基；

R^2 係選自吡啶、咪啶、吡啶、嘧啶、異噁啶或噻啶，其係未經取

代或經1個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，或

C₁-C₄-烷氧基；

R⁵係選自氫或氟；且

R⁶係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基或鄰甲苯基；

R²係C₂-C₅-烷-1-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羥基，或

氟；

R⁵係選自氫或氟；且

R⁶係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基或鄰甲苯基；

R²係經1個選自羥基之取代基取代之C₂-C₅-烷-1-炔基；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基或鄰甲苯基；

R^2 係3-羥基丙-1-炔-1-基；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_5 - C_6 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

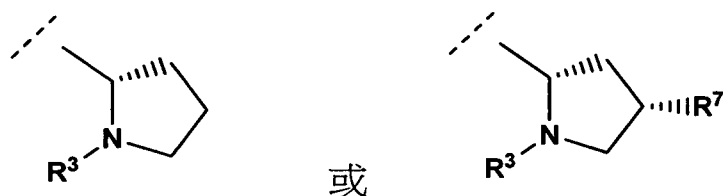
C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之

取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

-L-R³係選自



其中

R⁷係選自甲氧基、羥基或氟；

R⁵係選自氫或氟；且

R⁶係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R²係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噻吩、吡嗪、噁唑、異噻唑、噻吩、呋喃、三唑或四唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

經基-C₁-C₄-烷基，

經基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

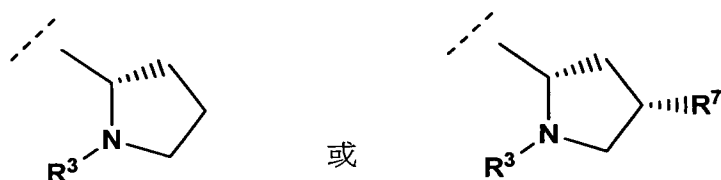
C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

-L-R³係選自



其中

R⁷係選自甲氧基、經基或氟；

R⁵係選自氫或氟；且

R⁶係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噁唑或異噻唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

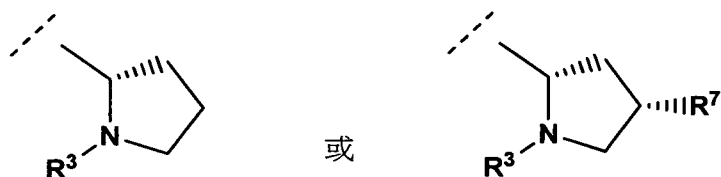
C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

- L - R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取

代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

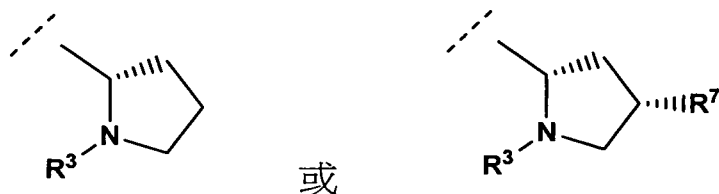
R^2 係選自吡啶、咪啶、吡啶、嘧啶、異噁啶或噻啶，其係未經取代或經1個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，或

C_1 - C_4 -烷氧基；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係 C_2 - C_5 -烷-1-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -氟烷基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

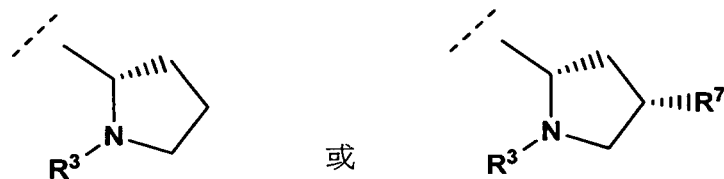
C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

羥基，或

氟；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

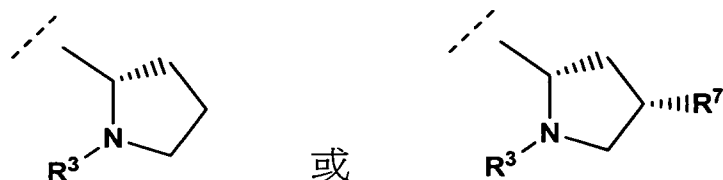
R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙

基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係經1個選自羥基之取代基取代之 C_2-C_5 -烷-1-炔基；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

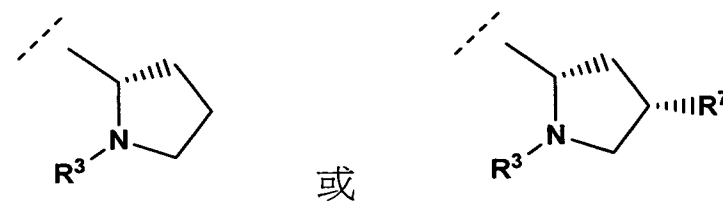
在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係3-羥基丙-1-炔-1-基；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在一實施例中，本發明提供(I)或(I')、(Ia)、(IA)、(IB)或(IC)化合物式及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_5 - C_6 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

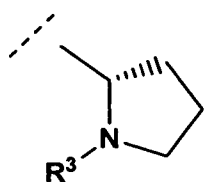
C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

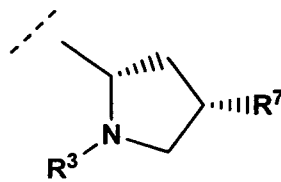
C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

-L- R^3 係選自



或



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噻嗪、吡嗪、噁唑、異噻唑、噻吩、呋喃、三唑或四唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

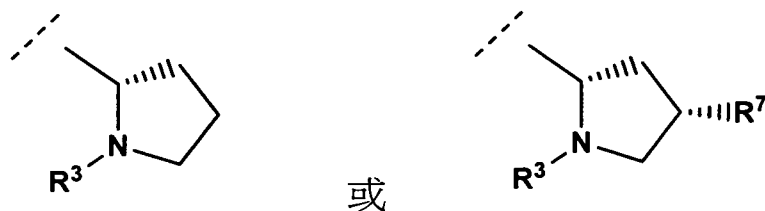
C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係選自吡啶、咪啶、吡啶、嘧啶、異噁啶、噻啶、噁啶或異噻啶，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

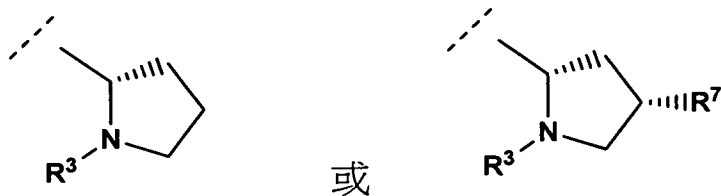
C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

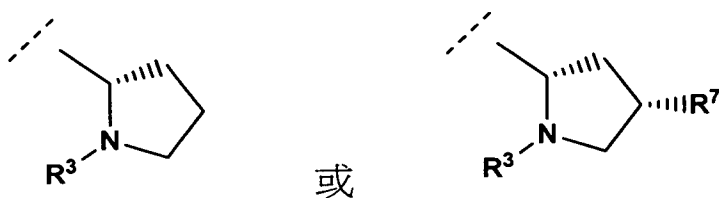
R^2 係選自吡啶、咪啶、吡啶、嘧啶、異噁啶或噻啶，其係未經取代或經1個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，或

C_1 - C_4 -烷氧基；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物

及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係 C_2 - C_5 -烷-1-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -氟烷基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

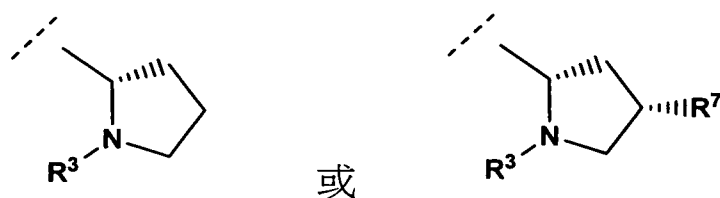
C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

羥基，或

氟；

- L - R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

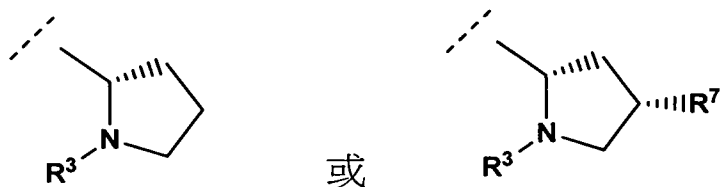
在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二

氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係經1個選自羥基之取代基取代之 C_2-C_5 -烷-1-炔基；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

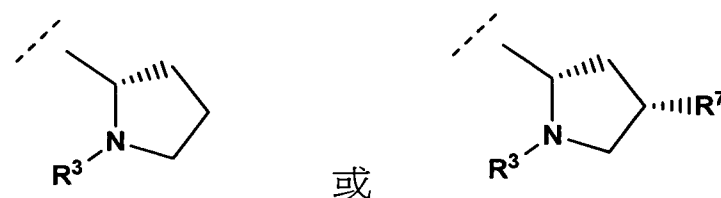
R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1或2個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

R^2 係3-羥基丙-1-炔-1-基；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基或鄰甲苯基；

R^2 係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_5 - C_6 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

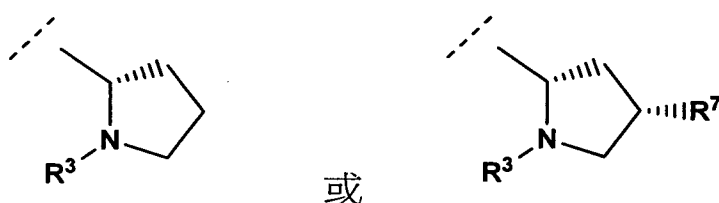
C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基或鄰甲苯基；

R^2 係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噻嗪、吡嗪、噁唑、異噻唑、噻吩、呋喃、三唑或四唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

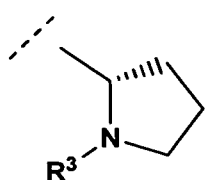
C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

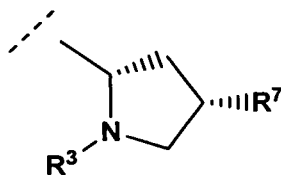
C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

-L- R^3 係選自



或



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基或鄰甲苯基；

R^2 係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、噻唑、噁唑或異噻唑，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

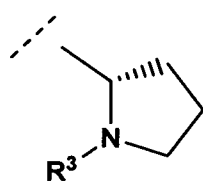
C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

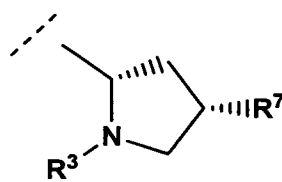
C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟；

-L- R^3 係選自



或



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基或鄰甲苯基；

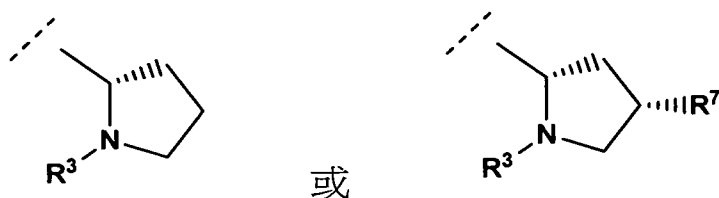
R^2 係選自吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、異噁唑或噻唑，其係未經取代或經1個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，或

C_1 - C_4 -烷氧基；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基或鄰甲苯基；

R^2 係 C_2 - C_5 -烷-1-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -氟烷基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

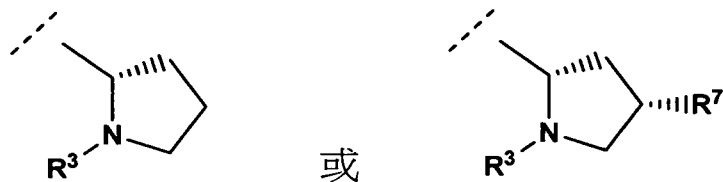
C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

羥基，或

氟；

-L-R³係選自



其中

R⁷係選自甲氧基、羥基或氟；

R⁵係選自氫或氟；且

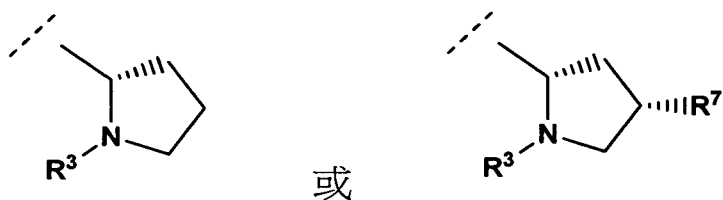
R⁶係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基或鄰甲苯基；

R²係經1個選自羥基之取代基取代之C₂-C₅-烷-1-炔基；

-L-R³係選自



其中

R⁷係選自甲氧基、羥基或氟；

R⁵係選自氫或氟；且

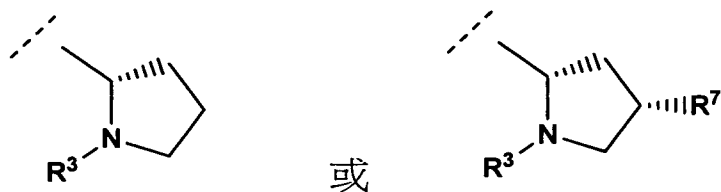
R⁶係選自氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(I'')、(IA)、(IB)或(IC)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基或鄰甲苯基；

R^2 係3-羥基丙-1-炔-1-基；

-L- R^3 係選自



其中

R^7 係選自甲氧基、羥基或氟；

R^5 係選自氫或氟；且

R^6 係選自氫。

在一實施例中，本發明提供選自下列之式(I)化合物及/或其醫藥上可接受的鹽：

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

(S)-4-胺基-6-(2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-2-胺基-4-(2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

4-胺基-6-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基噻唑-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-甲氧基-2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

2-((2S,4S)-1-(2-胺基-9H-嘌呤-6-基)-4-甲氧基吡咯啉-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-(鄰甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(4-側氧基-3-苯基-5-(嘧啶-5-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(5-(2-甲基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(4-側氧基-3-苯基-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(2-甲基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(4-側氧基-3-苯基-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(4-側氧基-3-苯基-5-(嘧啶-5-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(1-(2-羥乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-氟-2-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-咪啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

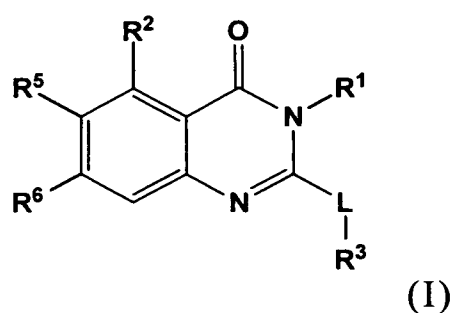
(S)-4-胺基-6-(2-(5-(3-羥基丙-1-炔-1-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈或

2-胺基-4-((2S,4S)-4-甲氧基-2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈。

在另一實施例中，個別本發明化合物係彼等以下實例部份中所列舉者。

以下列舉的實施例亦係本發明之實施例：

實施例1： 一種式(I)化合物



或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

哌啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啶-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R^2 係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_4 - C_7 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C_1 - C_4 -烷基胺基，或

C_1 - C_4 -二烷基胺基；

或者

C_2 - C_5 -炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -氟烷基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟

之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羥基，

氰基，

氟，

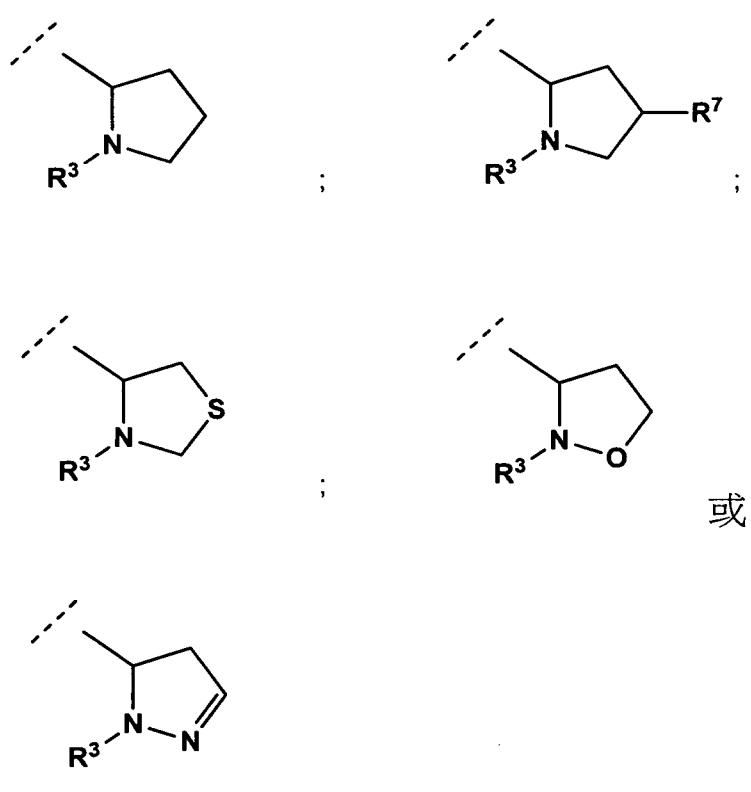
胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氘或氟；

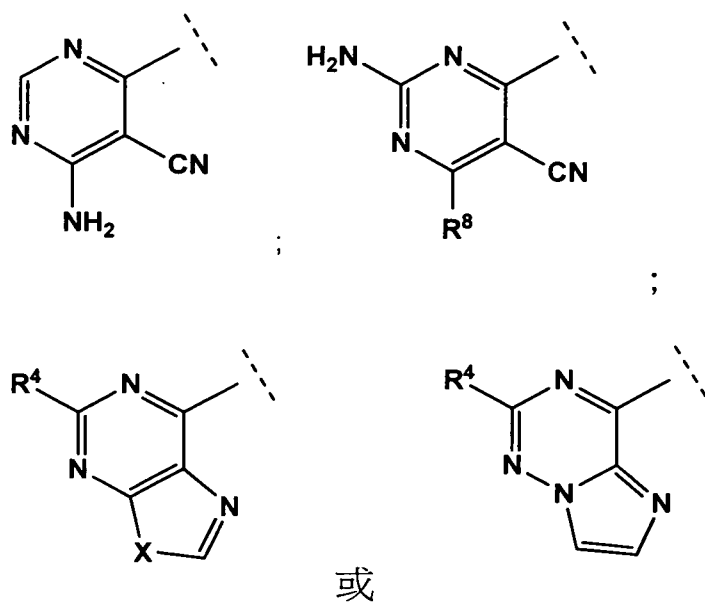
-L-R³係選自



其中

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲基磺醯胺基；且

R³係選自



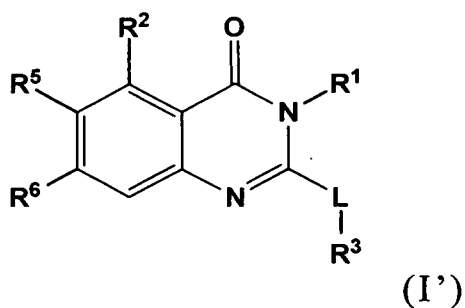
其中

R^4 係選自氫或胺基，

R^8 係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且

X係選自NH、NMe或S。

實施例2：如實施例1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係式(I')化合物



其中，

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取

代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

吡啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啶-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R²係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之C₄-C₇-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

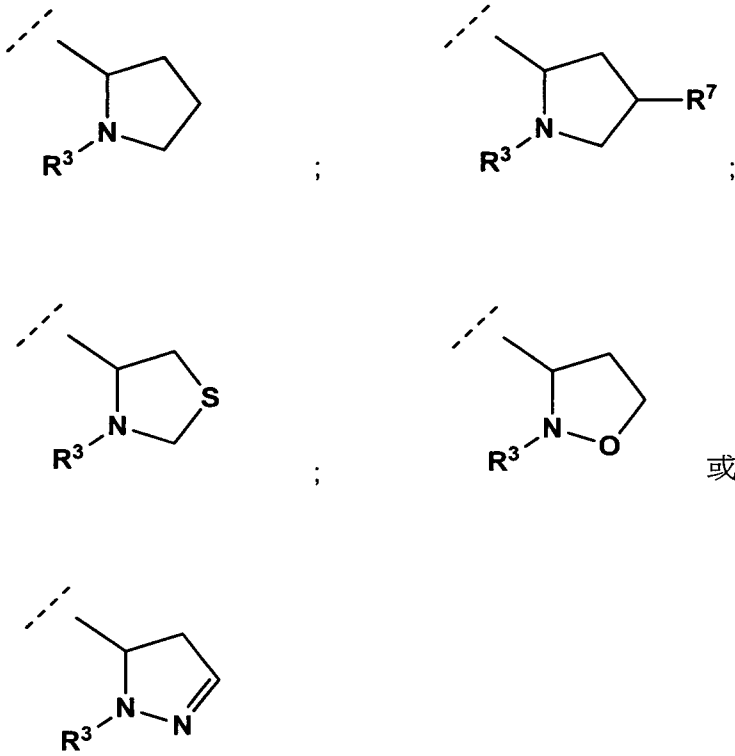
胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氖或氟；

-L-R³係選自

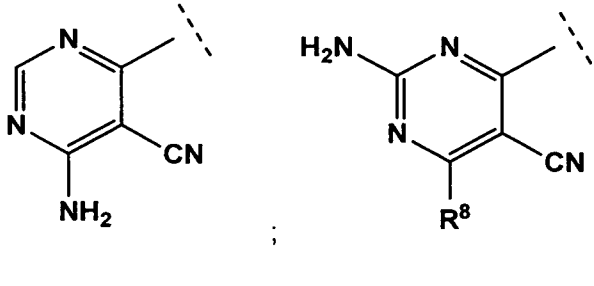


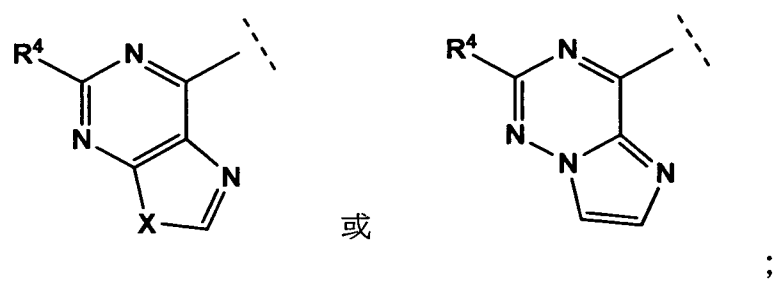
其中

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲基磺

醯胺基；且

R³係選自

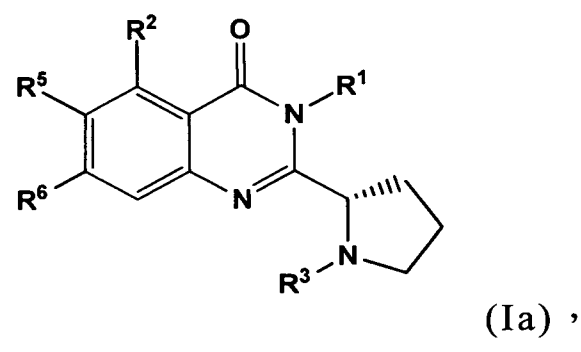




其中

R⁴係選自氫或胺基，
R⁸係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且
X係選自NH、NMe或S。

實施例3：如實施例1或2之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係式(Ia)化合物



其中

R¹係選自
苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；
吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；
1-甲基吡啶-5-基；
2-甲基噻吩-5-基；

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

吡啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啉-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R²係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之C₄-C₇-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

或者

C₂-C₅-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

經基，

氰基，

氟，

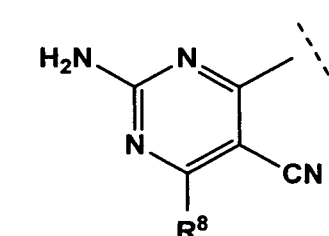
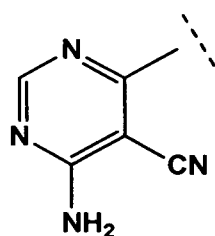
胺基，

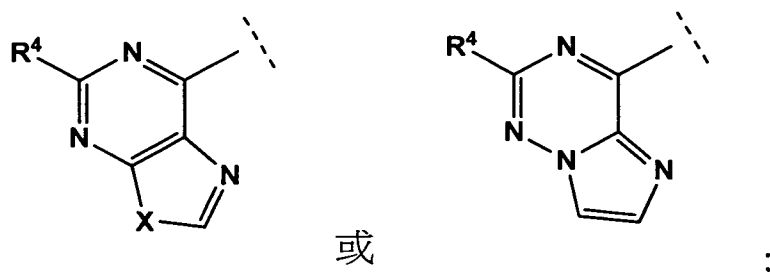
C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氘或氟；且

R³係選自





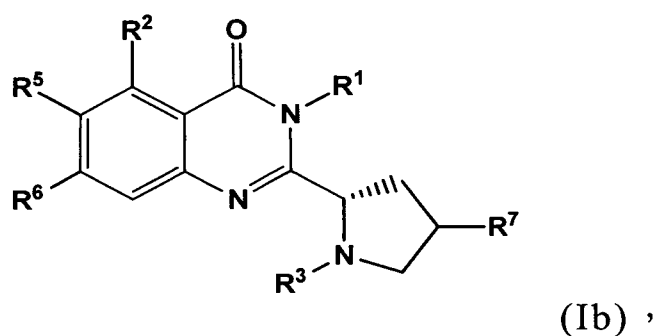
其中

R^4 係選自氫或胺基，

R^8 係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且

X係選自NH、NMe或S。

實施例4：如實施例1或2之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係式(Ib)化合物



其中

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

吡啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啉-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R²係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之C₄-C₇-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

或者

C₂-C₅-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羥基，

氰基，

氟，

胺基，

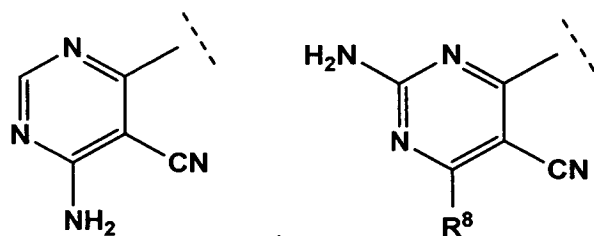
C₁-C₄-烷基胺基，或

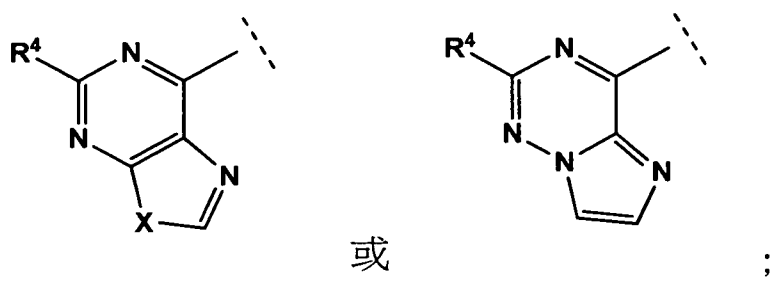
C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氖或氟；

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲基磺醯胺基；且

R³係選自





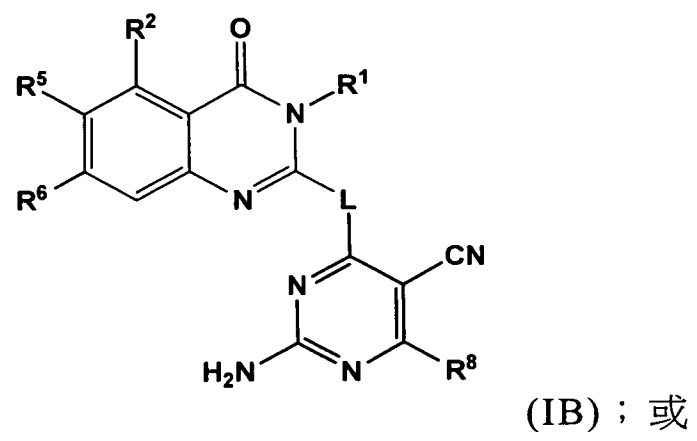
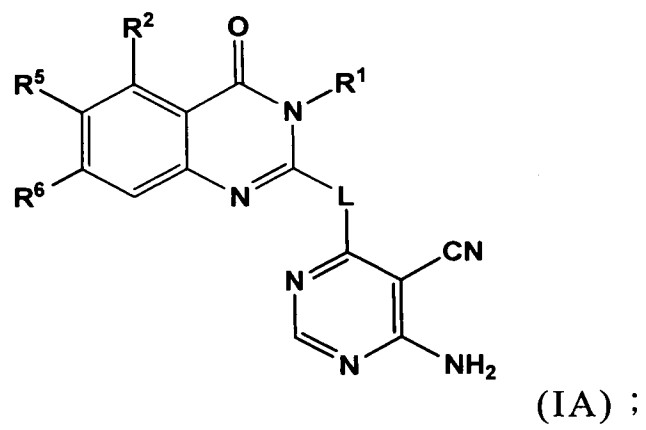
其中

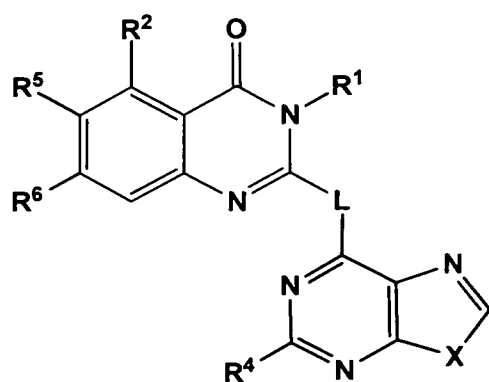
R⁴係選自氫或胺基，

R⁸係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟代甲基或胺基，且

X係選自NH、NMe或S。

實施例5：如實施例1至4中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係式(IA)、(IB)或(IC)化合物：





(IC)。

實施例6：如實施例1至5中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^2 係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_5 - C_6 -雜芳基，其中 C_4 - C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1 - C_4 -烷基，

C_1 - C_4 -氟烷基，

羥基- C_1 - C_4 -烷基，

羥基- C_1 - C_4 -氟烷基，

C_1 - C_4 -烷氧基，

C_1 - C_4 -氟烷氧基，

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C_3 - C_6 -雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟。

實施例7：如實施例1至6中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取

代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代。

實施例8：如實施例1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係選自：

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-4-胺基-6-(2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-(2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

4-胺基-6-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基噻唑-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-甲氧基-2-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-((2S,4S)-1-(2-胺基-9H-嘌呤-6-基)-4-甲氧基吡咯啉-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-(鄰甲基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(4-側氧基-3-苯基-5-(嘧啶-5-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(5-(2-甲基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(4-側氧基-3-苯基-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(2-甲基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(4-側氧基-3-苯基-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(4-側氧基-3-苯基-5-(嘧啶-5-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(1-(2-羥乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-氟-2-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-咪啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(3-羥基丙-1-炔-1-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，或

2-胺基-4-((2S,4S)-4-甲氧基-2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈。

實施例9：一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如實施例1至8中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽及一或多種醫藥上可接受的載劑。

實施例10：一種組合，其包含治療有效量之如實施例1至8中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽及一或多種治療活性輔劑。

實施例11：一種調節個體之I類PI3激酶活性之方法，其中該方法

包括向該患者投與治療有效量之如實施例1至8中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽。

實施例12：一種治療選自類風濕性關節炎(RA)、尋常天庖瘡(PV)、巴西地方性天庖瘡(Fogo selvagem)、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、血栓性血小板減少性紫癰(TTP)、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、後天性A型血友病(AHA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化症(MS)、重症肌無力(MG)、修格蘭氏症候群(SS)、ANCA相關性血管炎、冷凝球蛋白血症、慢性自身免疫性蕁麻疹(CAU)、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎)、古德巴斯德症候群、移植排斥、造血起源性癌症、重症腦型瘧疾、錐蟲病、利什曼病、弓蟲病及神經囊蟲病之病症或疾病之方法，其包括向個體投與治療有效量之如實施例1至8中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽。

實施例13：如實施例1至8中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係用作藥劑。

實施例14：如實施例1至8中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係用於治療選自以下之病症或疾病：類風濕性關節炎(RA)、尋常天庖瘡(PV)、巴西地方性天庖瘡(Fogo selvagem)、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、血栓性血小板減少性紫癰(TTP)、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、後天性A型血友病(AHA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化症(MS)、重症肌無力(MG)、修格蘭氏症候群(SS)、ANCA相關性血管炎、冷凝球蛋白血症、慢性自身免疫性蕁麻疹(CAU)、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎)、古德巴斯德症候群、移植排斥、造血起源性癌症、重症腦型瘧疾、錐蟲病、利什曼病、弓蟲病及神經囊蟲病。

實施例15：一種如實施例1至8中任一者之化合物或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係製造用於治療選自以下之病症或疾病之藥劑：

5

類風濕性關節炎(RA)、尋常天疱瘡(PV)、巴西地方性天疱瘡(Fogo selvagem)、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、血栓性血小板減少性紫癰(TTP)、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、後天性A型血友病(AHA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化症(MS)、重症肌無力(MG)、修格蘭氏症候群(SS)、ANCA相關性血管炎、冷凝球蛋白血症、慢性自身免疫性蕁麻疹(CAU)、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎)、古德巴斯德症候群、移植排斥、造血起源性癌症、重症腦型瘧疾、錐蟲病、利什曼病、弓蟲病及神經囊蟲病。

根據所選擇的起始物質及步驟，該等化合物可以可能異構體中一者之形式或以其混合物形式(例如呈純光學異構體或其混合物，諸如外消旋物及非對映異構體混合物，端視不對稱碳原子之數量而定)存在。本發明意欲包括所有此等可能異構體，包括外消旋混合物、非對映異構混合物及光學純形式。光活性(*R*)-及(*S*)-異構體可使用對掌性合成子或對掌性試劑製備或使用習知技術離析。若該化合物包含雙鍵，則該取代基可係E或Z構型。若該化合物包含二取代環烷基，則該環烷基取代基可具有順式-或反式構型。亦希望包括所有互變異構形式。

如本文所使用，術語「鹽」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包括「醫藥上可接受的鹽」。術語「醫藥上可接受的鹽」係指保持本發明化合物之生物有效性及性質，且通常在生物學上或其他方面不會不適宜之鹽。在許多情形下，本發明化合物可藉助胺基及/或羧基或類似基團之存在形成酸性及/或鹼性鹽。

醫藥上可接受的酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成。

可衍生出鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

可衍生出鹽之有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃

酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸等。

醫藥上可接受的鹼加成鹽可用無機及有機鹼形成。

可衍生出鹽之無機鹼包括(例如)銨鹽及週期表第I至XII欄之金屬。在某些實施例中，該等鹽係衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；尤其適宜的鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

可衍生出鹽之有機鹼包括(例如)一級、二級及三級胺、經取代胺(天然生成的經取代胺)、環狀胺、鹼離子交換樹脂等。某些有機胺包括異丙胺、苺星(benzathine)、膽鹼鹽(choline)、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌嗪及胺丁三醇。

在另一態樣中，本發明提供呈以下鹽形式之式(I)化合物：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物鹽/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物鹽/氫氯酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、乙醇酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物鹽、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲硫酸鹽、黏酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽(trifenate)、三氟乙酸鹽或羥萘酸鹽。

本文所給定之任何式亦意欲代表該等化合物之未標記形式及同位素標記形式。除一或多個原子經具有選定原子量或質量數之原子置換以外，同位素標記化合物具有本文所給定式所描繪之結構。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯₅

(諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I)。本發明包括如本文所定義之各種同位素標記化合物，例如彼等其中存在放射性同位素(諸如 ^3H 及 ^{14}C)者或彼等其中存在非放射性同位素(諸如 ^2H 及 ^{13}C)者。此等同位素標記化合物可用於代謝研究(藉助 ^{14}C)、反應動力學研究(藉助例如 ^2H 或 ^3H)、檢測或成像技術(諸如正子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)或用於患者之放射治療。特定言之， ^{18}F 或標記化合物尤其可用於PET或SPECT研究。經同位素標記的式(I)化合物通常可藉由熟習此項技術者所知之習知技術，或藉由類似於彼等隨附實例及製法中所述之方法，使用適宜同位素標記試劑代替先前使用之未標記試劑而製得。

另外，以較重同位素(尤其係氘(亦即， ^2H 或D))進行取代可產生某些由更高代謝穩定性所產生之治療優勢，例如，提高活體內半衰期或降低劑量需求或改良治療指數。應瞭解，氘在本文中被視為式(I)化合物之取代基。此較重同位素(尤其是氘)之濃度可藉由同位素富集因子界定。如本文所使用之術語「同位素富集因子」意指指定同位素之同位素豐度與天然豐度間之比例。若本發明化合物中之取代基表示氘，則該化合物之各指定氘原子之同位素富集因子為至少3500(在各指定氘原子下併入52.5%氘)、至少4000(併入60%氘)、至少4500(併入67.5%氘)、至少5000(併入75%氘)、至少5500(併入82.5%氘)、至少6000(併入90%氘)、至少6333.3(併入95%氘)、至少6466.7(併入97%氘)、至少6600(併入99%氘)或至少6633.3(併入99.5%氘)。

本發明之醫藥上可接受的溶劑化物包括彼等其中結晶溶劑可經同位素取代(例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 DMSO-d_6)之溶劑化物。

含有可充當氫鍵供體及/或受體之基團之本發明化合物(亦即式(I)化合物)可與適宜的共晶體形成劑形成共晶體。此等共晶體可自式(I)化合

物藉由已知共晶體形成步驟製得。此等步驟包括研磨、加熱、共昇華、共熔或在結晶條件下使式(I)化合物與共晶體形成劑在溶液中接觸及分離由此形成之共晶體。適宜的共晶體形成劑包括彼等WO 2004/078163中所述者。因此，本發明另外提供包含式(I)化合物之共晶體。

如本文所使用，術語「醫藥上可接受的載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗料、表面活性劑、抗氧化劑、保存劑(例如，抗菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥品穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料及類似物及其組合，其係為熟習此項技術者所知(參見(例如)Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Printing Company, 1990，第1289-1329頁)。除與活性成分不相容之任何習知載劑以外，其可用於治療或醫藥組合物中。

術語本發明化合物之「治療有效量」係指將引起個體之生物或醫學反應(例如降低或抑制酶或蛋白質活性、或改善症狀、減輕病狀、減緩或延遲疾病進展或預防疾病等)之本發明化合物之量。在一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指在投與至個體時有效(1)至少部份減輕、抑制、預防及/或改善(i)由I類PI3激酶所介導或(ii)與I類PI3激酶活性有關或(iii)以I類PI3激酶之活性(正常或異常)為特徵之病狀或病症或疾病，或(2)降低或抑制I類PI3激酶活性，或(3)降低或抑制I類PI3激酶之表現之本發明化合物之量。在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指在投與至細胞或組織或非細胞生物材料或介質時有效地至少部份降低或抑制I類PI3激酶活性；或至少部份降低或抑制I類PI3激酶之表現之本發明化合物之量。如以上實施例中針對I類PI3激酶所述之術語「治療有效量」之定義亦以相同方式適用於任何其他相關蛋白質/肽/酶。

如本文所使用，術語「個體」係指動物。通常，動物係哺乳動

物。個體亦係指(例如)靈長類(例如，男性或女性人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥等。在某些實施例中，該個體係靈長類。在其他實施例中，該個體係人類。

如本文所使用，術語「抑制」係指減輕或抑制特定病狀、症狀或病症或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

在一實施例中，如本文所使用，術語「治療」任何疾病或病症係指改善該疾病或病症(亦即，減緩、阻止或減少該疾病或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療」係指減輕或緩解至少一種身體參數，包括彼等患者無法察覺的參數。在另一實施例中，「治療」係指在身體上(例如，穩定可識別的症狀)、在生理上(例如，穩定身體參數)或在兩方面調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療」係指預防或延遲疾病或病症之發作或發展或進展。

如本文所使用，「需要」治療之個體係指通過此治療此個體將在生物學上、醫學上或生活品質方面能夠受益。

如本文所使用，除非文中另有說明或明顯與上下文矛盾，否則術語「一」、「該」及本發明語境中(尤其係在申請專利範圍之語境中)所使用之類似術語應視為涵蓋單數形式及複數形式。

除非文中另有指示或除非明顯與上下文矛盾，否則本文所述所有方法可以任何適宜次序進行。本文所提供之任何及所有實例或示例性語言(例如「諸如」)之用途僅係為了更好地闡述本發明，而不對另外主張之本發明範圍構成限制。

本發明化合物之任何不對稱原子(例如，碳或類似物)可以外消旋或對映體富集形式(例如(R)-、(S)-或(R,S)-構型)存在。在某些實施例中，各不對稱原子在(R)-或(S)-構型中具有至少50%對映體超量、至少60%對映體超量、至少70%對映體超量、至少80%對映體超量、至少90%對映體超量、至少95%對映體超量或至少99%對映體超量。若可能，具有

不飽和雙鍵之原子上之取代基可以順式-(*Z*)-或反式-(*E*)-形式存在。

因此，如本文所使用，本發明化合物可呈可能的異構體、旋轉異構體、阻轉異構體、互變異構體或其混合物(例如，呈實質上純的幾何(順式或反式)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋物或其混合物)中之一者之形式。某些式(I)化合物中可存在非對映異構阻轉異構體，例如相對於N-R¹鍵周圍之位阻旋轉。

任何所得之異構體混合物均可依據組分之物理化學差異，藉由層析及/或分步結晶分離成純的或實質上純的幾何或光學異構體、非對映異構體、外消旋物。

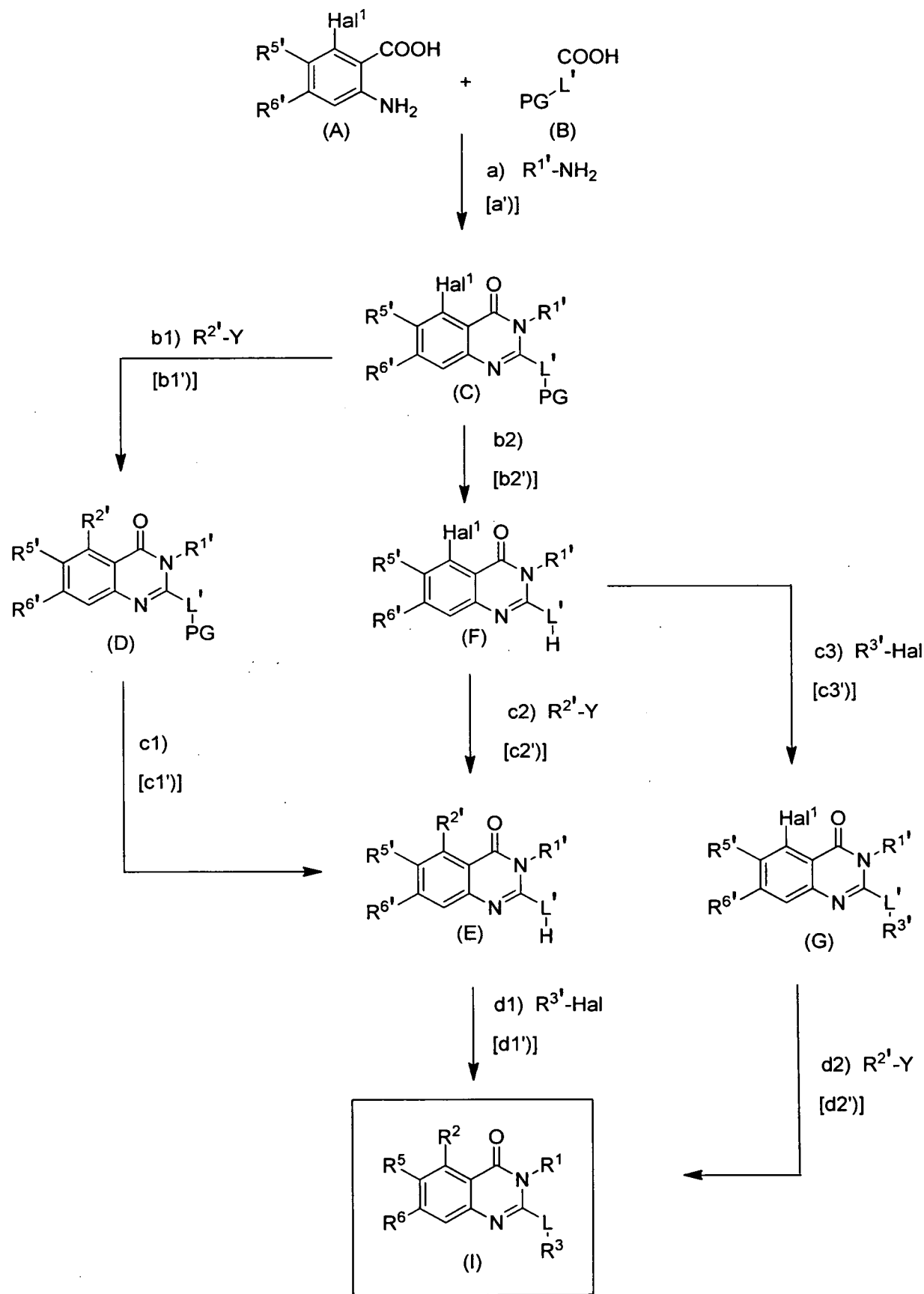
任何所得之最終產物或中間物之外消旋物均可藉由已知方法離析成光學對映體，例如，藉由分離利用光學活性酸或鹼獲得之其非對映異構體鹽及釋放光學活性酸性或鹼性化合物。特定言之，因此可使用鹼性部份將本發明化合物離析成其光學對映體，例如，藉由使與光學活性酸(例如，酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對甲苯醯酒石酸、扁桃酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽分步結晶。外消旋產物亦可藉由使用對掌性吸附劑之對掌性層析(例如，高壓液相層析(HPLC))進行離析。

此外，本發明化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式得到，或包含用於其結晶之其他溶劑。本發明化合物可固有地或被設計成與醫藥上可接受的溶劑(包括水)形成溶劑化物；因此，本發明意欲包括溶劑化及非溶劑化形式。術語「溶劑化物」係指本發明化合物(包括其醫藥上可接受的鹽)與一或多種溶劑分子之分子複合物。此等溶劑分子係彼等常用於醫藥領域且已知對接受者無害者，例如，水、乙醇等。術語「水合物」係指其中該溶劑分子係水之複合物。

本發明化合物(包括其鹽、水合物及溶劑化物)可固有地或經由設計形成多晶型。

通常，可根據下文所提供之方法製備式(I)化合物。

流程圖A

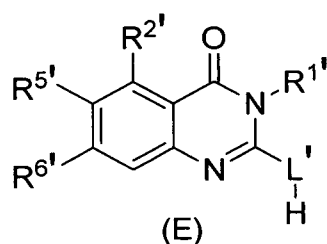


在一實施例中，本發明係關於一種根據步驟a、a'、b1、b1'、c1、c1'、d1及d1'(流程圖A)製造式(I)化合物之方法，其中a'、b1'、c1'及d1'表示視需要選用之官能化步驟或官能基調整步驟。

在另一實施例中，本發明係關於一種根據步驟a、a'、b2、b2'、c2、c2'、d1及d1'(流程圖A)製造式(I)化合物之方法，其中a'、b2'、c2'及d1'表示視需要選用之官能化步驟或官能基調整步驟。

在另一實施例中，本發明係關於一種根據步驟a、a'、b2、b2'、c3、c3'、d2及d2'(流程圖A)製造式(I)化合物之方法，其中a'、b2'、c3'及d2'表示視需要選用之官能化步驟或官能基調整步驟。

在一實施例中，式(I)化合物係經由式(E)化合物



其中

R^{1'}係如上文針對式(I)化合物所定義之R¹，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R¹之取代基；

R^{2'}係如上文針對式(I)化合物所定義之R²，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R²之取代基；

R^{5'}係如上文針對式(I)化合物所定義之R⁵，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R⁵之取代基；

R^{6'}係如上文針對式(I)化合物所定義之R⁶，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R⁶之取代基；且

L'係如上文針對式(I)化合物所定義之L，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為L之取代基；

與

$R^{3'}$ -Hal之偶合反應步驟d1獲得，

其中

$R^{3'}$ 係如上文針對式(I)化合物所定義之 R^3 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^3 之取代基；且

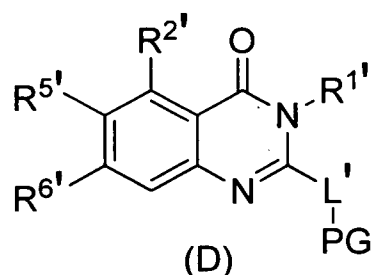
Hal表示鹵素，諸如氯、溴或碘；

其中在一實施例中，該偶合反應係在胺鹼(諸如N,N-二異丙基乙胺)存在下進行。該反應係如下進行：在有機溶劑(諸如醇)存在下，在微波中加熱30分鐘至8小時或以習知方式在溫度為120-160°C之油浴中加熱30分鐘至6天；

或者，該反應係在習知布赫瓦爾德-哈特維希(Buchwald-Hartwig)條件下進行，其使用適宜Pd觸媒/配體組合(諸如 $Pd_2(dba)_3/2$ -(二環己基膦基)聯苯或 $Pd_2(dba)_3/2$ -二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-聯苯、 $Pd_2(dba)_3/Xphos$ 、 $Pd_2(dba)_3/(rac)$ -BINAP、 $Pd(OAc)_2/(rac)$ -BINAP或雙(三第三丁基膦)鈀)及適宜鹼(諸如NaOtBu、 Cs_2CO_3 或 K_3PO_4)及適宜溶劑(諸如甲苯、二噁烷或THF)。該反應係在約60-140°C之溫度下(例如在100°C至110°C下)攪拌，且視情況係在微波反應器中進行。該反應較佳係在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟d1'。

式(E)化合物係經由去除PG對式(D)化合物之保護之步驟c1得到，



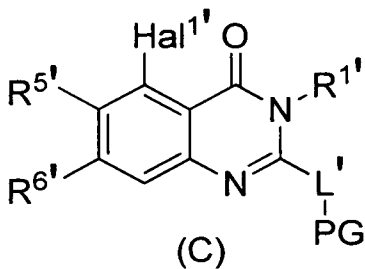
其中PG表示適宜保護基(諸如Boc基團)，且其他取代基係如上文

所定義；

其中在一實施例中，其中PG係Boc基團，去保護反應係如下進行：在有機溶劑(諸如THF或DCM)中，在有機酸(諸如三氟乙酸)存在下，在室溫下進行1-18小時；或在無機酸(諸如HCl或H₃PO₄)存在下，視情況在水存在下，在室溫下進行24小時至6天；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟c1'。

式(D)化合物係經由式(C)化合物



其中PG表示適宜保護基(諸如Boc基團)，Hal¹表示鹵素(諸如溴或氯)或假鹵素(諸如三氟甲磺酸根)，且其他取代基係如上文所定義；

與

R^{2'}-Y之偶合步驟b1得到，

-其中當R^{2'}係如上文針對式(I)化合物定義為R²之C₄-C₇-雜芳基，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為C₄-C₇-雜芳基之取代基時

Y表示酮酸殘基或環狀或非環狀硼雜戊烷基，諸如-B(OH)₂或頻哪醇根基-硼；或烷基錫烷基，諸如三丁基錫烷基

-其中當R^{2'}係如上文針對式(I)化合物定義為R²之C₂-C₅-炔基，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為C₂-C₅-炔基之取代基時

Y係H(對應末端炔烴)，或Y表示烷基錫烷基(非末端炔烴)

該步驟係在以下反應之習知反應條件下進行：鈴木反應(Y係酮酸殘基或者環狀或非環狀酮酸酯)、施蒂勒反應(Y係烷基錫烷基)或索諾

格席拉偶合(Y係末端炔烴之H)，典型的反應條件係該領域中所已知，且可應用於本發明方法中。

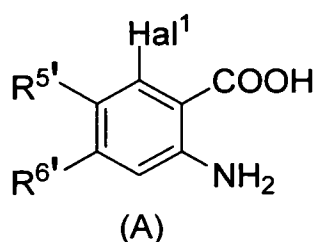
鈴木反應之典型條件包括(例如)存在鈀觸媒(諸如Pd(0)觸媒如Pd(PPh₃)₄，或Pd(II)觸媒如PdCl₂(PPh₃)₂；Pd(OAc)₂，視情況存在膦配體如BrettPhos；或Brettphos環鈀化合物，視情況存在一或多種反應助劑(諸如鹼，例如NaOEt、Na₂CO₃固體或呈水溶液)，視情況存在一或多種稀釋劑(尤其係非極性溶劑如苯或甲苯或者極性溶劑如乙腈或N-甲基-2-吡咯啉酮)。該反應係在約100-180℃之溫度下攪拌，例如在微波烘箱中。該反應可在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行。

施蒂勒反應之典型條件包括(例如)存在鈀觸媒，諸如Pd(0)觸媒(例如雙(三第三丁基膦)鈀)或Pd₂(dba)₃，視情況存在一或多種反應助劑(諸如氯化鋰)，存在溶劑(例如二噁烷或DMF)。該反應係在約80-160℃(通常80-100℃)之溫度下攪拌。該反應係在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行。

索諾格席拉偶合之典型條件包括存在鈀觸媒(諸如Pd(0)觸媒(例如Pd(PPh₃)₄)或Pd₂(dba)₃)及銅(I)鹽(諸如鹵化銅，諸如CuI)，視情況存在一或多種反應助劑(諸如鹼，通常係胺鹼(諸如二乙胺或三乙胺)或碳酸鉀或碳酸鈉)，視情況存在溶劑(例如DMF)或醚溶劑。該反應係在約室溫-130℃之溫度下(通常為80℃)攪拌。該反應可在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行。

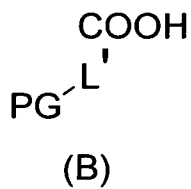
步驟b1後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟b1'。

式(C)化合物係經由步驟a得到，該步驟係使式(A)化合物



其中該等取代基係如上文所定義；

與式(B)化合物反應，



其中該等取代基係如上文所定義；

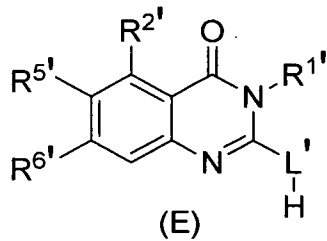
隨後與 $R^{1'}-NH_2$ 反應

其中 $R^{1'}$ 係如上文所定義；

其中在一實施例中，步驟a係在吡啶及亞磷酸三苯酯存在下，在高溫(諸如50-100°C，通常為70°C)下進行0.5至30 h(例如2至18 h)；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟a'。

在另一實施例中，式(I)化合物係經由式(E)化合物



其中

$R^{1'}$ 係如上文針對式(I)化合物所定義之 R^1 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^1 之取代基；

$R^{2'}$ 係如上文針對式(I)化合物所定義之 R^2 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^2 之取代基；

$R^{5'}$ 係如上文針對式(I)化合物所定義之 R^5 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^5 之取代基；

$R^{6'}$ 係如上文針對式(I)化合物所定義之 R^6 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^6 之取代基；且

L'係如上文針對式(I)化合物所定義之L，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為L之取代基；

與

R^{3'}-Hal之偶合反應步驟d1得到，

其中

R^{3'}係如上文針對式(I)化合物所定義之R³，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R³之取代基；且

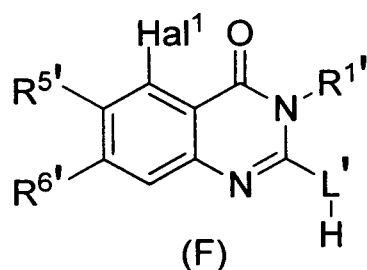
Hal表示鹵素，諸如氯、溴或碘；

其中在一實施例中，該偶合反應係在胺鹼(諸如N,N-二異丙基乙胺)存在下進行。該反應係如下進行：在有機溶劑(諸如醇)存在下，在微波中加熱或以習知方式在溫度為120-160℃之油浴中加熱30分鐘至6天；

或者，該反應係在習知布赫瓦爾德-哈特維希(Buchwald-Hartwig)條件下進行，其使用適宜Pd觸媒/配體組合(諸如Pd₂(dba)₃/2-(二環己基膦基)聯苯或Pd₂(dba)₃/2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-聯苯、Pd₂(dba)₃/Xphos、Pd₂(dba)₃/(rac)-BINAP、Pd(OAc)₂/(rac)-BINAP或雙(三第三丁基膦)鈀)及適宜鹼(諸如NaOtBu、Cs₂CO₃或K₃PO₄)及適宜溶劑(諸如甲苯、二噁烷或THF)。該反應係在約60-140℃之溫度下(例如在100℃至110℃下)攪拌，且視情況係在微波反應器中進行。該反應較佳係在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟d1'。

式(E)化合物係經由式(F)化合物



其中Hal¹表示鹵素(諸如溴或氯)或假鹵素(諸如三氟甲磺酸根)，
且其他取代基係如上文所定義；

與

R^{2'}-Y之偶合步驟c2得到，

-其中當R^{2'}係如上文針對式(I)化合物定義為R²之C₄-C₇-雜芳基，
或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為C₄-C₇-雜芳基之取代基
時，

Y表示酮酸殘基或環狀或非環狀硼雜戊烷基，諸如-B(OH)₂或頻
哪醇根基-硼；或烷基錫烷基，諸如三丁基錫烷基

-其中當R^{2'}係如上文針對式(I)化合物定義為R²之C₂-C₅-炔基，或
可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為C₂-C₅-炔基之取代基時，

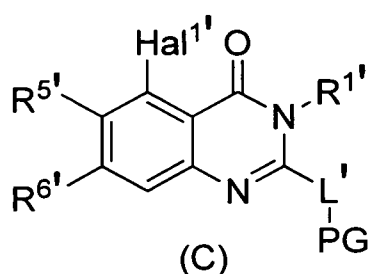
Y係H(對應末端炔烴)，或Y表示烷基錫烷基(非末端炔烴)。

該步驟係在以下反應之習知反應條件下進行：鈴木反應(Y係酮酸
殘基或環狀或非環狀硼雜戊烷基)、施蒂勒反應(Y係烷基錫烷基)或索
諾格席拉偶合(Y係末端炔烴之H)，典型的反應條件係該領域中所已
知，且可應用於本發明方法中。鈴木反應之典型條件包括(例如)存在
鈀觸媒(諸如Pd(0)觸媒如Pd(PPh₃)₄，或Pd(II)觸媒如PdCl₂(PPh₃)₂)；
Pd(OAc)₂，視情況存在膦配體如BrettPhos；或Brettphos環鈀化合物，
視情況存在一或多種反應助劑(諸如鹼，例如NaOEt、Na₂CO₃固體或
呈水溶液)，視情況存在一或多種稀釋劑(尤其係極性溶劑如苯、甲
苯、乙腈或N-甲基-2-吡咯啉酮)。該反應係在約100-180℃之溫度下攪
拌，例如在微波烘箱中。該反應可在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進
行。施蒂勒反應之典型條件包括(例如)存在鈀觸媒，諸如Pd(0)觸媒
(例如雙(三第三丁基膦)鈀)或Pd₂(dba)₃，視情況存在一或多種反應助
劑(諸如氯化鋰)，存在溶劑(例如DMF)。該反應係在約100-160℃之溫
度下攪拌。該反應係在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行。索諾格席

拉偶合之典型條件包括存在鈀觸媒(諸如Pd(0)觸媒(例如Pd(PPh₃)₄)或Pd₂(dba)₃)及銅(I)鹽(諸如鹵化銅，諸如CuI)，視情況存在一或多種反應助劑(諸如鹼，通常係胺鹼(諸如二乙胺或三乙胺)或碳酸鉀或碳酸鈉)，視情況存在溶劑(例如DMF)或醚溶劑。該反應係在約60-130°C之溫度下攪拌。該反應可在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行。

步驟c2後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟c2'。

式(F)化合物係經由去除PG對式(C)化合物之保護之步驟b2得到，

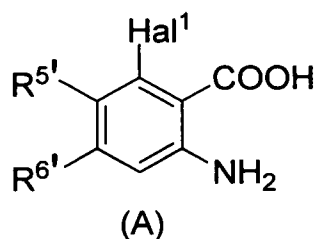


其中PG表示適宜保護基(諸如Boc基團)，且其他取代基係如上文所定義；

其中在一實施例中，其中PG係Boc基團，該去保護反應係在有機溶劑(諸如THF或DCM)中，在有機酸(諸如三氟乙酸)存在下或在無機酸(諸如HCl或H₃PO₄)存在下，視情況在水存在下進行。該反應在室溫下攪拌約60-140°C，例如100°C至110°C；

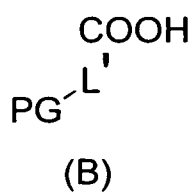
隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟b2'。

式(C)化合物係經由步驟a得到，該步驟係使式(A)化合物



其中該等取代基係如上文所定義；

與式(B)化合物反應



其中該等取代基係如上文所定義；

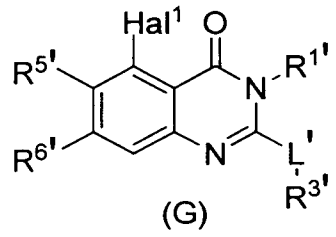
隨後與R^{1'}-NH₂反應

其中R^{1'}係如上文所定義；

其中在一實施例中，步驟a係在吡啶及亞磷酸三苯酯存在下，在高溫(諸如50-100℃)下進行0.5至30 h(例如2至18 h)；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟a'。

在另一實施例中，式(I)化合物係經由式(G)化合物



其中

Hal¹表示鹵素(諸如溴或氯)或假鹵素(諸如三氟甲磺酸根)；

R^{1'}係如上文針對式(I)化合物所定義之R¹，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R¹之取代基；

R^{5'}係如上文針對式(I)化合物所定義之R⁵，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R⁵之取代基；

R^{6'}係如上文針對式(I)化合物所定義之R⁶，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R⁶之取代基；且

L'係如上文針對式(I)化合物所定義之L，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為L之取代基；

與

$R^{2'}$ -Y之偶合反應步驟d2得到，

-其中當 $R^{2'}$ 係如上文針對式(I)化合物定義為 R^2 之 C_4 - C_7 -雜芳基，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 C_4 - C_7 -雜芳基之取代基時，

Y表示酮酸殘基或環狀或非環狀硼雜戊烷基，諸如 $-B(OH)_2$ 或頻哪醇根基-硼；或烷基錫烷基，諸如三丁基錫烷基

-其中當 $R^{2'}$ 係如上文針對式(I)化合物定義為 R^2 之 C_2 - C_5 -炔基，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 C_2 - C_5 -炔基之取代基時，

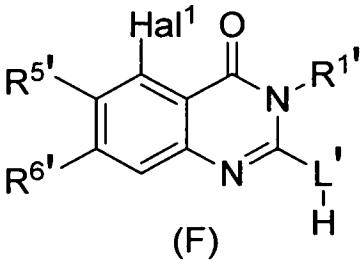
Y係H(對應末端炔烴)，或Y表示烷基錫烷基(非末端炔烴)。

該步驟係在以下反應之習知反應條件下進行：鈴木反應(Y係酮酸殘基或環狀或非環狀硼雜戊烷基)、施蒂勒反應(Y係烷基錫烷基)或索諾格席拉偶合(Y係末端炔烴之H)，典型的反應條件係該領域中所已知，且可應用於本發明方法中。鈴木反應之典型條件包括(例如)存在鈀觸媒(諸如Pd(0)觸媒如 $Pd(PPh_3)_4$ ，或Pd(II)觸媒如 $PdCl_2(PPh_3)_2$ ； $Pd(OAc)_2$ ，視情況存在膦配體如BrettPhos；或Brettphos環鈀化合物，視情況存在一或多種反應助劑(諸如鹼，例如NaOEt、 Na_2CO_3 固體或呈水溶液)，視情況存在一或多種稀釋劑(尤其係極性溶劑如苯、甲苯、乙腈或N-甲基-2-吡咯啉酮)。該反應係在約100-180°C之溫度下攪拌，例如在微波烘箱中。該反應可在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行。施蒂勒反應之典型條件包括(例如)存在鈀觸媒，諸如Pd(0)觸媒(例如雙(三第三丁基膦)鈀)或 $Pd_2(dba)_3$ ，視情況存在一或多種反應助劑(諸如氯化鋰)，存在溶劑(例如DMF)。該反應係在約100-160°C之溫度下攪拌。該反應係在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行。索諾格席拉偶合之典型條件包括存在鈀觸媒(諸如Pd(0)觸媒(例如 $Pd(PPh_3)_4$)或 $Pd_2(dba)_3$)及銅(I)鹽(諸如鹵化銅，諸如CuI)，視情況存在一或多種反

應助劑(諸如鹼，通常係胺鹼(諸如二乙胺或三乙胺)或碳酸鉀或碳酸鈉)，視情況存在溶劑(例如DMF)或醚溶劑。該反應係在約60-130℃之溫度下攪拌。該反應可在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行。

步驟c2後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟d2'。

式(G)化合物係經由式(F)化合物



其中該等取代基係如上文所定義；

與

R^{3'}-Hal之偶合步驟c3得到，

其中

R^{3'}係如上文針對式(I)化合物所定義之R³，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R³之取代基；且

Hal表示鹵素，諸如氯、溴或碘；

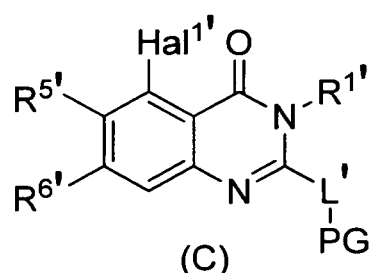
其中在一實施例中，該偶合反應係在胺鹼(諸如N,N-二異丙基乙胺)存在下進行。該反應係如下進行：在有機溶劑(諸如醇)存在下，在微波中加熱或以習知方式在溫度為120-160℃之油浴中加熱30分鐘至6天；

或者，該反應係在習知布赫瓦爾德-哈特維希(Buchwald-Hartwig)條件下進行，其使用適宜Pd觸媒/配體組合(諸如Pd₂(dba)₃/2-(二環己基膦基)聯苯或Pd₂(dba)₃/2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-聯苯、Pd₂(dba)₃/Xphos、Pd₂(dba)₃/(rac)-BINAP、Pd(OAc)₂/(rac)-BINAP或雙(三第三丁基膦)鈀)及適宜鹼(諸如NaOtBu、Cs₂CO₃或K₃PO₄)及適宜溶

劑(諸如甲苯、二噁烷或THF)。該反應係在約60-140°C之溫度下(例如在100°C至110°C下)攪拌，且視情況係在微波反應器中進行。該反應較佳係在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)下進行；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟c3'。

式(F)化合物係經由去除PG對式(C)化合物之保護之步驟b2得到

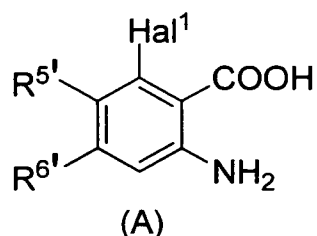


其中PG表示適宜保護基(諸如Boc基團)，且其他取代基係如上文所定義；

其中在一實施例中，其中PG係Boc基團，該去保護反應係在有機溶劑(諸如THF或DCM)中，在有機酸(諸如三氟乙酸)存在下或在無機酸(諸如HCl或H₃PO₄)存在下，視情況在水存在下進行。該反應在室溫下攪拌約 60-140°C，例如100°C至110°C；

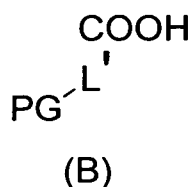
隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟b2'。

式(C)化合物係經由步驟a得到，該步驟係使式(A)化合物



其中該等取代基係如上文所定義；

與式(B)化合物反應



其中該等取代基係如上文所定義；

隨後與 $\text{R}^{1'}\text{-NH}_2$ 反應，

其中 $\text{R}^{1'}$ 係如上文所定義；

其中在一實施例中，步驟a係在吡啶及亞磷酸三苯酯存在下，在高溫(諸如50-100°C)下進行0.5至30 h(例如2至18 h)；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟a'。

如本文所述之術語「保護基」係指保護存在於起始物質中且不希望參與反應之官能基之基團。在視需要進行之其他製程步驟中，起始化合物之不應參加該反應之官能基可以未保護形式存在或可藉由(例如)一或多個保護基加以保護。然後根據一種已知方法完全或部份移除該等保護基。保護基以及其引入及移除方式係描述在(例如)「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, London, New York 1973及「Methoden der organischen Chemie」, Houben-Weyl, 第4版, 第15/1卷, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974及Theodora W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sons, New York 1981中。保護基之特徵在於, 其等可容易地(例如)藉由溶劑分解、還原、光分解或在生理條件下移除, 亦即不會發生非所需的副反應。

中間物及最終產物可根據標準方法加以處理及/或純化, 例如利用層析分離法、分配法、(再)結晶等。

以下內容大體上適用於上文及下文所提及之所有方法。

上述所有方法步驟均可在熟習此項技術者所知之反應條件下進

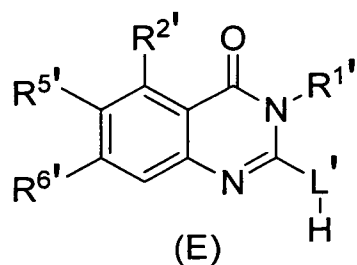
行，包括彼等具體提及者，在不存在或(通常)存在溶劑或稀釋劑(包括例如對所用試劑而言係惰性並使其等溶解之溶劑或稀釋劑)下，在不存在或存在觸媒、縮合或中和劑(例如離子交換劑，諸如陽離子交換劑，例如呈 H^+ 形式，端視反應本質而定)，在低溫、常溫或高溫下(例如，在約 $-100^{\circ}C$ 至約 $190^{\circ}C$ 之溫度範圍內，包括(例如)約 $-80^{\circ}C$ 至約 $150^{\circ}C$ ，例如在 $-80^{\circ}C$ 至 $-60^{\circ}C$ 下，在室溫下，在 $-20^{\circ}C$ 至 $40^{\circ}C$ 下或在回流溫度下)，在大氣壓下或在密閉容器中(在適當情況下，在加壓下)及/或在惰性氣氛下(例如在氬氣或氮氣氣氛下)。

在所有反應階段下，所形成之異構體混合物可(例如)類似於上文所述方法分離成個別異構體(例如非對映異構體或對映異構體)或分離成人和所需的異構體混合物(例如外消旋物或非對映異構體混合物)。

除非在該等方法之描述中另有說明，否則可選出適用於任何特定反應之溶劑之溶劑包括彼等具體提及者或(例如)水、酯(諸如 C_1 - C_8 -烷基- C_1 - C_8 -烷酸酯，例如乙酸乙酯)、醚(諸如脂族醚，例如二乙醚)或環醚(例如四氫呋喃或二噁烷)、液態芳族烴(諸如苯或甲苯)、醇(諸如甲醇、乙醇或1-或2-丙醇)、腈(諸如乙腈)、鹵代烴(諸如二氯甲烷或氯仿)、醯胺(諸如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺)、鹼(諸如雜環含氮鹼(例如吡啶或*N*-甲基吡咯啶-2-酮)、羧酸酐(諸如 C_1 - C_8 -鏈烷酸酐，例如乙酸酐)、直鏈或分支鏈烴(諸如環己烷、己烷或異戊烷、甲基環己烷)或彼等溶劑之混合物。此等溶劑混合物亦可用於處理，例如藉由層析或分配。

該等化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式獲得，或其晶體可(例如)包含用於結晶之溶劑。可存在不同晶形。

在另一態樣中，本發明提供式(E)中間物



其中

$R^{1'}$ 係如上文針對式(I)化合物所定義之 R^1 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^1 之取代基；

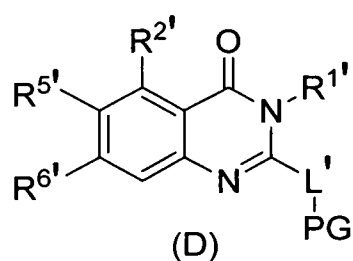
$R^{2'}$ 係如上文針對式(I)化合物所定義之 R^2 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^2 之取代基；

$R^{5'}$ 係如上文針對式(I)化合物所定義之 R^5 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^5 之取代基；

$R^{6'}$ 係如上文針對式(I)化合物所定義之 R^6 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^6 之取代基；且

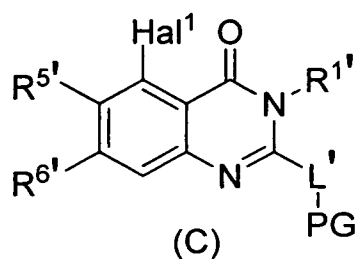
L' 係如上文針對式(I)化合物所定義之 L 或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 L 之取代基。

在另一態樣中，本發明提供式(D)中間物



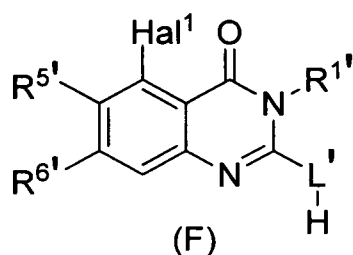
其中 PG 表示適宜保護基(諸如 Boc 基團)，且其他取代基係如上文所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(C)中間物，



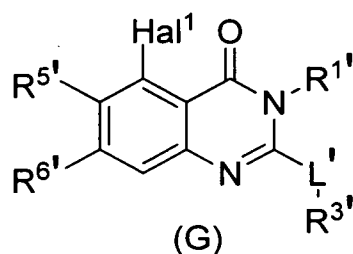
其中Hal¹表示鹵素(諸如溴或氯)或假鹵素(諸如三氟甲磺酸根)，
且其他取代基係如上文所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(F)中間物，



其中該等取代基係如上文所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(G)中間物，



其中該等取代基係如上文所定義。

本發明另外包括本發明方法之任何變體，其中其任何階段可得到之中間產物係用作起始物質，且進行剩餘的步驟，或其中起始物質係在反應條件下原位形成，或其中反應組分係以其鹽或光學純材料形式使用。

本發明化合物及中間物亦可根據熟習此項技術者通常所知之方法相互轉化。

在另一態樣中，本發明提供包含本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽及醫藥上可接受的載劑之醫藥組合物。在另一實施例中，該組合物包含至少兩種醫藥上可接受的載劑，諸如彼等文中所述者。出於本發明之目的，除非另有指定，否則溶劑化物及水合物通常視為組合物。較佳地，醫藥上可接受的載劑係無菌。醫藥組合物可調配用於特定投與途徑，諸如經口投與、非經腸投與及直腸投與等。此外，本發明醫藥組合物可製成固體形式(包括(但不限於)膠囊、錠劑、丸劑、粒劑、粉劑或栓劑)或液體形式(包括(但不限於)溶液、懸浮劑或乳劑)。該等醫藥組合物可經習知製藥操作(諸如滅菌)處理及/或可包含習知惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑及佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑及緩衝劑等。

通常，該等醫藥組合物係包含活性成分及以下一或多者之錠劑或明膠膠囊：

a)稀釋劑，例如，乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素及/或甘胺酸；

b)潤滑劑，例如，二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；就錠劑而言還可包含：

c)黏合劑，例如，矽酸鋁鎂、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；若需要還可包含：

d)崩解劑，例如，澱粉、瓊脂、藻酸或其鈉鹽或泡騰混合物；及

e)吸收劑、著色劑、調味劑或甜味劑。

錠劑可根據此項技術中已知之方法包覆膜衣或腸溶衣。

適用於口服之組合物包含有效量之本發明化合物，其可呈錠劑、口含片、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿或酞劑之形式。欲口服使用之組合物係根據製造醫藥組合物領域中已知之任何方法來製備，且此等組合物可包含一或多種選

自由甜味劑、著色劑及防腐劑組成之群之製劑，以提供醫藥上精緻且可口的製備物。錠劑可包含與適於製造錠劑之醫藥上可接受的無毒賦形劑混合之活性成分。此等賦形劑係(例如)惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；製粒及崩解劑，例如玉米澱粉或藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。該等錠劑可未經塗覆或藉由已知技術塗覆以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，且由此在更長時間內提供持久作用。例如，可使用延時材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。口服用調配物可作為硬明膠膠囊(其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合)或軟明膠膠囊(其中活性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合)提供。

某些可注射組合物係等滲水溶液或懸浮液，且栓劑係有利地自脂肪乳液或懸浮液製得。該等組合物可經滅菌及/或包含佐劑，諸如保存劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶液促進劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。此外，其等亦可包含其他有治療價值的物質。該等組合物分別係根據習知混合、製粒或塗佈方法製得，其包含約0.1-75%或包含約1-50%之活性成分。

適用於經皮施用之組合物包括有效量之本發明化合物及適宜載劑。適合經皮遞送之載劑包括有助於通過宿主皮膚之藥理上可接受的可吸收性溶劑。例如，經皮裝置係呈繃帶形式，其包括襯底構件、含有該化合物及視情況之載劑之貯存器、視情況之用於在長時間內以控制及預定速率經由宿主皮膚遞送該化合物之控速屏障以及將該裝置固定在皮膚上之構件。

適用於局部施用至(例如)皮膚及眼睛之組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳霜、凝膠或可噴塗調配物(例如，藉由氣霧劑或類似物遞送)或類似物。此等局部遞送系統將尤其適用於皮膚施用(例如，用

於治療皮膚癌)，例如，以防曬霜、乳液、噴霧及類似物形式作預防用。因此，其等尤其適用於此項技術中所熟知之局部(包括化妝)調配物。此等調配物可包含增溶劑、穩定劑、滲透增強劑、緩衝劑及保存劑。

如本文所使用，局部施用亦可關於吸入或鼻內施用。其等可方便地以乾燥粉末(單獨、作為混合物(例如具有乳糖之乾燥摻合物)或與(例如)磷脂混合之組分顆粒)形式自乾粉吸入器遞送或以氣霧劑噴霧形式自使用或不使用適宜推進劑之加壓容器、泵、噴霧器(spray)、霧化器或噴霧器(nebuliser)遞送。

呈游離形式或醫藥上可接受的鹽形式之式(I)化合物展現寶貴的藥理性質(例如I類PI3激酶調節性)(例如在接下來的部份中所提供之活體外及活體內測試中所顯示)，且因此適用於療法或作為研究化學品，例如作為工具化合物。

本發明化合物可用於治療其中B細胞之一或多種功能(諸如抗體產生、抗原呈遞、細胞介素產生或淋巴器官發生)異常或不良之病狀、疾病或病症(包括與疾病或感染相關的免疫病理)，所述病狀、疾病或病症包括類風濕性關節炎及相關疾病(諸如強直性脊椎炎、銀屑病性關節炎、幼年性關節炎)、尋常天疱瘡及相關疾病、特發性血小板減少性紫癜、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、重症肌無力、修格蘭氏症候群(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、移植物抗宿主病、自體免疫溶血性貧血、ANCA相關性血管炎(諸如韋格納病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司症候群)、冷凝球蛋白血症、血栓性血小板減少性紫癰、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德症候群、不同類型之腎小球性腎炎、AMR(抗體介導型移植排斥)、B細胞介導的過急性、急性及慢性移植排斥及造血起源

性癌症包括(但不限於)多發性骨髓瘤；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；淋巴細胞性白血病；骨髓性白血病；非霍奇金淋巴瘤；淋巴瘤；真性紅細胞增多症；原發性血小板增多症；骨髓纖維化伴骨髓化生；及華氏病。

本發明包括治療其中中性粒細胞之一或多種功能(諸如超氧化物釋放、刺激胞外分泌或趨化遷移)異常或不良之病狀、疾病或病症(包括類風濕性關節炎、肺部或呼吸道疾病(諸如哮喘)、炎性皮膚病(諸如牛皮癬)以及與疾病或感染相關的免疫病理及其他)之方法。

本發明包括治療其中嗜鹼性粒細胞及肥大細胞之一或多種功能(趨化遷移或變應原-IgE-介導的去顆粒)異常或不良之病狀、疾病或病症(包括過敏性疾病(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘、慢性過敏性蕁麻疹)及其他疾病(諸如COPD、哮喘或肺氣腫))之方法。

本發明包括治療其中T細胞之一或多種功能(諸如細胞介素產生或細胞介導的細胞毒性)異常或不良之病狀、疾病或病症(包括類風濕性關節炎、多發性硬化症、急性或慢性細胞組織或器官移植排斥或造血起源性癌症以及與疾病或感染相關的免疫病理)之方法。

另外，本發明包括治療神經退行性疾病、心血管疾病及血小板凝集之方法。

另外，本發明包括治療皮膚病(諸如遲發性皮膚卽淋症、多形性日光疹、皮炎、日光性蕁麻疹、口腔扁平苔蘚、脂膜炎、硬皮病、蕁麻疹性血管炎)之方法。

另外，本發明包括治療慢性發炎疾病(諸如結節病、環狀肉芽腫)之方法。

在其他實施例中，該病狀或病症(例如I類PI3激酶介導的)係選自由下列組成之群：真性紅細胞增多症、原發性血小板增多症、骨髓纖

維化伴骨髓化生、哮喘、COPD、ARDS、呂弗勒氏(Loffler's)症候群、嗜伊紅血球性肺炎、寄生蟲(特定言之後生動物(metazoan))感染(包括熱帶性嗜伊紅血球過多症)、支氣管肺麴菌病、結節性多動脈炎(包括徹奇-斯全司症候群)、嗜伊紅血球肉芽腫、由藥物反應引起之影響呼吸道之嗜伊紅血球相關疾病、牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮病、白斑病、過敏性血管炎、蕁麻疹、大疱性類天疱瘡、紅斑狼瘡、天疱瘡、後天性大疱性表皮鬆懈、自體免疫性血液學病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅細胞貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑狼瘡、多軟骨炎、硬皮病、韋格納(Wegener)肉芽腫病、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜(Steven-Johnson)症候群、特發性脂肪瀉、自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏(Crohn's)病)、內分泌性眼病變、格雷武司氏(Grave's)症、結節病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、葡萄膜炎(前葡萄膜炎及後葡萄膜炎)、肺間質纖維化、銀屑病性關節炎、腎小球性腎炎、心血管疾病、動脈粥樣硬化、高血壓、深部靜脈栓塞、中風、心肌梗塞、不穩定性心絞痛、血栓性栓塞、肺栓塞、血栓溶解疾病、急性動脈缺血、外周血栓阻塞及冠狀動脈疾病、再灌注損傷、視網膜病變(諸如糖尿病性視網膜病變或高壓氧誘導型視網膜病變)。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療、預防或改善自體免疫疾病及發炎性病狀，特別係病因包括自體免疫組分之發炎性病狀，諸如關節炎(例如類風濕性關節炎、慢性進育型關節炎及變形性關節炎)及風濕性疾病(包括涉及骨質流失之發炎性病狀及風濕性疾病)、炎性痛、脊椎關節病(包括強直性脊椎炎)、萊特氏(Reiter)症候群、反應性關節炎、銀屑病性關節炎及腸病變性(enteropathics)關節

炎、超敏反應(包括呼吸道超敏反應及皮膚超敏反應)及過敏。可使用本發明化合物之具體自體免疫疾病包括自體免疫性血液病(包括(例如)溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅細胞貧血及特發性血小板減少症)、獲得性血友病A、冷凝集素病、冷凝球蛋白血症、血栓性血小板減少性紫癩、修格蘭氏症候群、全身性紅斑狼瘡、炎性肌肉疾病、多軟骨炎、硬皮病、抗中性粒細胞胞質抗體相關性血管炎、IgM介導的神經病、眼陣攣肌陣攣症候群、韋格納肉芽腫病、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、牛皮癬、史蒂芬-約翰遜症候群、尋常天疱瘡、葉狀天疱瘡、特發性脂肪瀉、自體免疫發炎性腸病(包括(例如)潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病及大腸激燥症候群)、內分泌性眼病、格雷武司氏症、結節病、多發性硬化症、視神經脊髓炎、原發性膽汁性肝硬化、幼年型糖尿病(I型糖尿病)、葡萄膜炎(前葡萄膜炎、中間葡萄膜炎及後葡萄膜炎以及全葡萄膜炎)、乾燥性角結膜炎及春季角結膜炎、肺間質纖維化、銀屑病性關節炎、強直性脊椎炎及腎小球性腎炎(伴有或不伴有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小病變腎病)、腫瘤、皮膚及角膜發炎疾病、肌炎、骨植入物鬆動、代謝疾病(諸如動脈粥樣硬化、糖尿病及血脂異常)。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療選自由下列組成之群之病症或疾病：原發性皮膚B細胞淋巴瘤、免疫性大疱病、尋常天疱瘡、葉狀天疱瘡、巴西地方性天疱瘡(Fogo selvagem)、副腫瘤性天疱瘡、大疱性類天疱瘡、黏膜類天疱瘡、後天性大疱性表皮鬆解、慢性移植物抗宿主病、皮肌炎、全身性紅斑狼瘡、血管炎、小血管炎、低補體血症性蕁麻疹性血管炎、抗中性粒細胞胞質抗體血管炎、冷凝球蛋白血症、施尼茨勒(Schnitzler)症候群、華氏(Waldenstrom's)巨球蛋白血症、血管性水腫、白斑病、全身性紅斑狼瘡、特發性血小板減少性紫癩、多發性硬化症、冷凝集素病、自體免疫溶血性貧血、抗中

性粒細胞胞質抗體相關性血管炎、移植物抗宿主病、冷凝球蛋白血症及血栓性血小板減少性紫癰。

因此，作為另一實施例，本發明提供式(I)或(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)在療法中之用途。在另一實施例中，該療法係選自可藉由抑制I類PI3激酶進行治療之疾病。在另一實施例中，該疾病係選自上述疾病列表，適宜地選自自體免疫疾病、自體發炎或發炎疾病、過敏性疾病、呼吸道疾病(諸如哮喘及COPD)、移植排斥；抗體產生、抗原呈遞、細胞介素產生或淋巴器官發生異常或不良之疾病，包括類風濕性關節炎及相關疾病(諸如強直性脊椎炎、銀屑病性關節炎、幼年性關節炎)、尋常天疱瘡及相關疾病、特發性血小板減少性紫癰、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、重症肌無力、修格蘭氏症候群(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、移植物抗宿主病、自體免疫溶血性貧血、ANCA相關性血管炎(諸如韋格納病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司症候群)、冷凝球蛋白血症、血栓性血小板減少性紫癰、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德症候群、不同類型之腎小球性腎炎、AMR(抗體介導型移植排斥)、B細胞介導的過急性、急性及慢性移植排斥及造血起源性癌症包括(但不限於)多發性骨髓瘤；白血病；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；淋巴細胞性白血病；骨髓性白血病；非霍奇金淋巴瘤；淋巴瘤；真性紅細胞增多症；原發性血小板增多症；骨髓纖維化伴骨髓化生；及華氏病；更適宜地係選自類風濕性關節炎(RA)、尋常天疱瘡(PV)、特發性血小板減少性紫癰(ITP)、血栓性血小板減少性紫癰(TTP)、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、後天性A型血友病(AHA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化症(MS)、重症肌無力(MG)、修格蘭氏症候群(SS)(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、

ANCA相關性血管炎(諸如韋格納病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司症候群)、冷凝球蛋白血症、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹(CAU)、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德症候群、移植排斥及造血起源性癌症以及與疾病或感染相關的免疫病理(例如重症腦型瘧疾、錐蟲病、利什曼病、弓蟲病及神經囊蟲病)。

因此，作為另一實施例，本發明提供式(I)或(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)於療法中之用途。在另一實施例中，該療法係選自可藉由抑制I類PI3激酶進行治療之疾病。在另一實施例中，該疾病係選自上述疾病列表，適宜地選自自體免疫疾病、自體發炎或發炎疾病、過敏性疾病、呼吸道疾病(諸如哮喘及COPD)、移植排斥；抗體產生、抗原呈遞、細胞介素產生或淋巴器官發生異常或不良之疾病，包括類風濕性關節炎及相關疾病(諸如強直性脊椎炎、銀屑病性關節炎、幼年性關節炎)、尋常天疱瘡及相關疾病、特發性血小板減少性紫癜、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、重症肌無力、修格蘭氏症候群(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、移植物抗宿主病、自體免疫溶血性貧血、ANCA相關性血管炎(諸如韋格納病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司症候群)、冷凝球蛋白血症、血栓性血小板減少性紫癜、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德症候群、不同類型之腎小球性腎炎、AMR(抗體介導型移植排斥)、B細胞介導的過急性、急性及慢性移植排斥及造血起源性癌症包括(但不限於)多發性骨髓瘤；白血病；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；淋巴細胞性白血病；骨髓性白血病；非霍奇金淋巴瘤；淋巴瘤；真性紅細胞增多症；原發性血小板增多症；骨髓纖維化伴骨髓化生；及華氏病；更適宜地係選自類風濕性關節炎(RA)、尋

常天庖瘡(PV)、特發性血小板減少性紫癍(ITP)、血栓性血小板減少性紫癍(TTP)、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、後天性A型血友病(AHA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化症(MS)、重症肌無力(MG)、修格蘭氏症候群(SS)(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、ANCA相關性血管炎(諸如韋格納病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司症候群)、冷凝球蛋白血症、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹(CAU)、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德症候群、移植排斥及造血起源性癌症以及與疾病或感染相關的免疫病理(例如重症腦型瘧疾、錐蟲病、利什曼病、弓蟲病及神經囊蟲病)。

在另一實施例中，本發明提供一種治療藉由抑制I類PI3激酶進行治療之疾病之方法，其包括投與治療可接受量之式(I)或(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物。在另一實施例中，該疾病係選自上述疾病列表，適宜地選自自體免疫疾病、自體發炎或發炎疾病、過敏性疾病、呼吸道疾病(諸如哮喘及COPD)、移植排斥；抗體產生、抗原呈遞、細胞介素產生或淋巴器官發生異常或不良之疾病，包括類風濕性關節炎及相關疾病(諸如強直性脊椎炎、銀屑病性關節炎、幼年性關節炎)、尋常天庖瘡及相關疾病、特發性血小板減少性紫癍、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、重症肌無力、修格蘭氏症候群(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、移植物抗宿主病、自體免疫溶血性貧血、ANCA相關性血管炎(諸如韋格納病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司症候群)、冷凝球蛋白血症、血栓性血小板減少性紫癍、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德症候群、不同類型之腎小球性腎炎、AMR(抗體介導型移植排斥)、B細胞介導的過急性、急性及慢性移植排斥及造血起源性癌症

包括(但不限於)多發性骨髓瘤；白血病；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；淋巴細胞性白血病；骨髓性白血病；非霍奇金淋巴瘤；淋巴瘤；真性紅細胞增多症；原發性血小板增多症；骨髓纖維化伴骨髓化生；及華氏病；更適宜地係選自類風濕性關節炎(RA)、尋常天疱瘡(PV)、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、血栓性血小板減少性紫癰(TTP)、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、後天性A型血友病(AHA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化症(MS)、重症肌無力(MG)、修格蘭氏症候群(SS)(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、ANCA相關性血管炎(諸如韋格納病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司症候群)、冷凝球蛋白血症、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹(CAU)、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德症候群、移植排斥及造血起源性癌症以及與疾病或感染相關的免疫病理(例如重症腦型瘧疾、錐蟲病、利什曼病、弓蟲病及神經囊蟲病)。

因此，作為另一實施例，本發明提供一種式(I)或(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(IA)、(IB)或(IC)化合物於製造藥劑之用途。在另一實施例中，該藥劑係用於治療可藉由抑制I類PI3激酶進行治療之疾病。在另一實施例中，該疾病係選自上述疾病列表，適宜地選自自體免疫疾病、自體發炎或發炎疾病、過敏性疾病、呼吸道疾病(諸如哮喘及COPD)、移植排斥；抗體產生、抗原呈遞、細胞介素產生或淋巴器官發生異常或不良之疾病，包括類風濕性關節炎及相關疾病(諸如強直性脊椎炎、銀屑病性關節炎、幼年性關節炎)、尋常天疱瘡及相關疾病、特發性血小板減少性紫癜、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、重症肌無力、修格蘭氏症候群(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、移植抗宿主病、自體免疫溶血性貧血、ANCA相關性血管炎(諸如韋格納病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司症候群)、冷凝球蛋白血症、血栓

性血小板減少性紫癩、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德症候群、不同類型之腎小球性腎炎、AMR(抗體介導型移植排斥)、B細胞介導的過急性、急性及慢性移植排斥及造血起源性癌症包括(但不限於)多發性骨髓瘤；白血病；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；淋巴細胞性白血病；骨髓性白血病；非霍奇金淋巴瘤；淋巴瘤；真性紅細胞增多症；原發性血小板增多症；骨髓纖維化伴骨髓化生；及華氏病；更適宜地係選自類風濕性關節炎(RA)、尋常天疱瘡(PV)、特發性血小板減少性紫癩(ITP)、血栓性血小板減少性紫癩(TTP)、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、後天性A型血友病(AHA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化症(MS)、重症肌無力(MG)、修格蘭氏症候群(SS)(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、ANCA相關性血管炎(諸如韋格納病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司症候群)、冷凝球蛋白血症、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹(CAU)、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德症候群、移植排斥及造血起源性癌症以及與疾病或感染相關的免疫病理(例如重症腦型瘧疾、錐蟲病、利什曼病、弓蟲病及神經囊蟲病)。

就約50-70 kg之個體而言，本發明醫藥組合物或組合可呈含有約1-1000 mg活性成分或約1-500 mg、約1-250 mg或約1-150 mg或約0.5-100 mg活性成分之單位劑量形式。化合物、其醫藥組合物或其組合之治療有效劑量取決於個體類型、體重、年齡及個別狀況、所治療的病症或疾病或其嚴重性。一般的醫師、臨床醫師或獸醫可容易地確定各活性成分用於預防、治療或抑制病症或疾病之進展所需要之有效量。

上述劑量性質可方便地使用哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、狗、猴)或其單離器官、組織及製備物進行活體外及活體內論證測試。本

發明化合物可在活體外以溶液形式(例如，水溶液)施加，及在活體內以經腸、非經腸、有利地以靜脈內方式(例如，作為懸浮液)或以水溶液形式施加。活體外之劑量可介於約 10^{-3} 莫耳與 10^{-9} 莫耳濃度之範圍內。依據投與途徑，活體內之治療有效量可介於約0.1-500 mg/kg或約1-100 mg/kg之範圍內。

本發明化合物可與一或多種其他治療劑同時投與，或在一或多種其他治療劑之前或之後投與。本發明化合物可藉由相同或不同投與途徑分開投與或與其他藥劑在相同醫藥組合物中一起投與。治療劑係(例如)具有治療活性或在與本發明化合物組合投與至患者時提高治療活性之化合物、肽、抗體、抗體片段或核酸。

在一實施例中，本發明提供一種包含式(I)化合物及至少一種其他治療劑作為組合製劑，以同時、分別或依次用於療法中之產品。在一實施例中，該療法係治療I類PI3激酶之活性所介導之疾病或病狀。以組合製劑提供之產品包括式(I)化合物及其他治療劑一起包含在相同醫藥組合物中之組合物，或呈獨立形式之式(I)化合物及其他治療劑(例如呈套組之形式)。

在一實施例中，本發明提供一種包含式(I)化合物及另一治療劑之醫藥組合物。視情況地，該醫藥組合物可包含如上所述之醫藥上可接受的載劑。

在一實施例中，本發明提供一種包含兩種或更多種獨立醫藥組合物之套組，其中至少一者包含式(I)化合物。在一實施例中，該套組包括分別容納該等組合物之構件，諸如容器、分隔瓶或分隔箔包裝。此套組之實例係常用於包裝錠劑、膠囊及類似物之泡罩包裝。

本發明套組可用於投與不同劑型(例如，口服及非經腸)，以不同劑量間隔投與不同組合物，或相互滴定不同組合物。為協助規範使用，本發明套組通常包括投與說明書。

在本發明組合療法中，本發明化合物及其他治療劑可藉由相同或不同製造商製造及/或調配。此外，本發明化合物及其他治療劑可(i)在向醫師發放組合產品(例如在套組包含本發明化合物及其他治療劑之情形下)之前；(ii)在緊接著投與之前藉由醫師本人(或在醫師指導下)；(iii)藉由患者本人(例如在依次投與本發明化合物及其他治療劑期間)一起放在組合療法中。

因此，本發明提供式(I)化合物於治療I類PI3激酶之活性所介導之疾病或病狀之用途，其中該藥劑準備與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑於治療I類PI3激酶之活性所介導之疾病或病狀之用途，其中該藥劑準備與式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供式(I)化合物於治療I類PI3激酶活性所介導之疾病或病狀之方法中之用途，其中該式(I)化合物轉杯與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑於治療I類PI3激酶活性所介導之疾病或病狀之方法中之用途，其中該另一治療劑準備與式(I)化合物一起投與。本發明亦提供式(I)化合物於治療I類PI3激酶活性所介導之疾病或病狀之方法中之用途，其中該式(I)化合物係與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑於治療I類PI3激酶活性所介導之疾病或病狀之方法中之用途，其中該另一治療劑係與式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供式(I)化合物於治療I類PI3激酶活性所介導之疾病或病狀之方法中之用途，其中患者先前(例如24小時內)已用另一治療劑進行治療。本發明亦提供另一治療劑於治療I類PI3激酶活性所介導之疾病或病狀之方法中之用途，其中患者先前(例如24小時內)已用式(I)化合物進行治療。

式(I)化合物可作為唯一活性成分投與或聯合其他藥物(免疫抑制或免疫調節劑或其他抗炎劑)(例如作為佐劑)或化療劑(例如惡性細胞抗增生劑)進行投與，(例如)以治療或預防同種移植或異種移植急性或

慢性排斥或者發炎性或自體免疫疾病。例如，式(I)化合物可與以下藥物組合使用：鈣調磷酸酶抑制劑，例如環孢菌素(cyclosporin)A或FK 506；mTOR抑制劑，例如雷帕黴素(rapamycin)，40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素、CCI779、ABT578、AP23573、TAFA-93、biolimus-7或biolimus-9；具有免疫抑制性之子囊黴素(ascomycin)，例如ABT-281、ASM981等；腎上腺皮質類固醇；環磷醯胺；咪唑硫嘌呤(azathioprine)；甲胺喋呤；來氟米特(leflunomide)；咪唑立賓(mizoribine)；麥考酚(mycophenolic)酸或鹽；嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil)；15-脫氧精脒菌素或其抑制相似物、類似物或衍生物；PKC抑制劑，例如如WO 02/38561或WO 03/82859中所揭示者，例如實例56或70化合物；JAK3激酶抑制劑，例如N-苄基-3,4-二羥基-亞苄基-氰基乙醯胺 α -氰基-(3,4-二羥基)-N-苄基肉桂醯胺(酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490)、靈菌紅素(prodigiosin)25-C(PNU156804)、[4-(4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹啉](WHI-P131)、[4-(3'-溴-4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹啉](WHI-P154)、[4-(3',5'-二溴-4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹啉] WHI-P97、KRX-211、3-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基]-3-側氧基-丙腈(呈游離形式或醫藥上可接受的鹽形式，例如單檸檬酸(亦稱為CP-690,550))或如WO 04/052359或WO 05/066156中所揭示之化合物；免疫抑制單株抗體，例如，白血球受體之單株抗體，例如，MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD40、CD45、CD52、CD58、CD80、CD86或其配體；其他免疫調節化合物，例如具有至少部份CTLA4胞外域之重組分子或其突變體，例如與非CTLA4蛋白序列結合之CTLA4之至少胞外部份或其突變體，例如CTLA4Ig(例如，稱為ATCC 68629)或其突變體，例如LEA29Y；黏附分子抑制劑，例如LFA-1拮抗劑、ICAM-1或-3拮抗劑、VCAM-4拮

抗劑或VLA-4拮抗劑；或抗組織胺；或止咳藥或支氣管擴張藥；或血管緊張素受體阻斷劑；或抗感染藥物。

當式(I)化合物與其他免疫抑制/免疫調節、抗炎、化療或抗感染療法聯合投與時，共同投與之免疫抑制劑、免疫調節、抗炎、化療或抗感染化合物之劑量自然將因使用的共同投與藥物種類(例如，其係類固醇或鈣調磷酸酶抑制劑)、使用的具體藥物、所治療之病狀等而變化。

式(I)化合物亦可有利地相互組合使用或與其他治療劑(特別係其他抗增生劑)組合使用。此等抗增生劑包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓撲異構酶I抑制劑；拓撲異構酶II抑制劑；微管活性劑；烷基化劑；組蛋白脫乙酰酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環氧合酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗腫瘤性抗代謝物；鉑化合物；治療/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；性腺釋放素激動劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺肽酶抑制劑；雙磷酸鹽；生物反應調節劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療惡性血液病之藥劑；靶向、降低或抑制Flt-3活性之化合物；Hsp90抑制劑；替莫唑胺(temozolomide)(TEMODAL[®])；及亞葉酸。

如本文所使用之術語「芳香酶抑制劑」係指可抑制雌激素生產(亦即，分別將底物雄烯二酮及辜酮轉化為雌酮及雌二醇)之化合物。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其係阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美坦(formestane)；及尤其，非類固醇，特別係安魯米特(aminoglutethimide)、羅利米特(rogletimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、辜內酯、酮康唑(ketoconazole)、伏氯唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑

(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦可以其在(例如)商標AROMASIN下銷售之形式投與。福美坦可以其在(例如)商標LENTARON下銷售之形式投與。法屈唑可以其在(例如)商標AFEMA下銷售之形式投與。阿那曲唑可以其在(例如)商標ARIMIDEX下銷售之形式投與。來曲唑可以其在(例如)商標FEMARA或FEMAR下銷售之形式投與。安魯米特可以其在(例如)商標ORIMETEN下銷售之形式投與。包含芳香酶抑制劑化療劑之本發明組合尤其可用於治療激素受體陽性腫瘤，例如乳腺腫瘤。

如本文所使用之術語「抗雌激素」係指拮抗雌激素受體水平之雌激素之效應之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)及鹽酸雷洛昔芬。他莫昔芬可以其在(例如)商標NOLVADEX下銷售之形式投與。鹽酸雷洛昔芬可以其在(例如)商標EVISTA下銷售之形式投與。氟維司群可如美國專利案第4,659,516號中所揭示的進行調配，或其可以其在(例如)商標FASLODEX下銷售之形式投與。包含抗雌激素化療劑之本發明組合尤其可用於治療雌激素受體陽性腫瘤，例如乳腺腫瘤。

如本文所使用之術語「抗雄激素」係指可抑制雄性激素之生物效應之任何物質，且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide)(CASODEX)，其可(例如)如美國專利案第4,636,505號中所揭示的進行調配。

如本文所使用之術語「性腺釋放素激動劑」包括(但不限於)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及醋酸戈舍瑞林。戈舍瑞林係揭示於美國專利案第4,100,274號中，且可(例如)以其在(例如)商標ZOLADEx下銷售之形式投與。阿巴瑞克可(例如)如美國專利案第5,843,901號中所揭示的進行調配。

如本文所使用之術語「拓撲異構酶I抑制劑」包括(但不限於)拓

撲替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼及其類似物(9-硝基喜樹鹼及喜樹鹼大分子共軛物PNU-166148(WO 99/17804中之化合A1物)。伊立替康可以其在(例如)商標CAMPTOSAR下銷售之形式投與。拓撲替康可以其在(例如)商標HYCAMTIN下銷售之形式投與。

如本文所使用之「拓撲異構酶II抑制劑」包括(但不限於)蔥環類抗生素，諸如阿黴素(doxorubicin)，包括脂質體調配物，例如，CAELYX；柔紅黴素(daunorubicin)；表柔比星(epirubicin)；伊達比星(idarubicin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；蔥醌類(米托蔥醌(mitoxantrone)及洛索蔥醌(losoxantrone))；及鬼臼毒素類(podophillotoxines)(依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide))。依託泊苷可以其在(例如)商標ETOPOPHOS下銷售之形式投與。替尼泊苷可以其在(例如)商標VM 26-BRISTOL下銷售之形式投與。阿黴素可以其在(例如)商標ADRIBLASTIN或ADRIAMYCIN下銷售之形式投與。表柔比星可以其在(例如)商標FARMORUBICIN下銷售之形式投與。伊達比星可以其在(例如)商標ZAVEDOS下銷售之形式投與。米托蔥醌可以其在(例如)商標NOVANTRON下銷售之形式投與。

術語「微管活性劑」係指微管穩定劑、微管去穩定劑及微管蛋白聚合抑制劑，包括(但不限於)紫杉烷類，例如，紫杉醇及多西他賽(docetaxel)；長春花生物鹼，例如，長春鹼(vinblastine)，尤其係硫酸長春鹼；長春新鹼(vincristine)，尤其係硫酸長春新鹼及長春瑞濱(vinorelbine)；盤形德莫利得(discodermolide)；秋水仙鹼；及埃坡黴素(epothilone)及其衍生物，例如，埃坡黴素B或D或其衍生物。紫杉醇可以(例如)TAXOL銷售之形式投與。多西他賽可以其在(例如)商標TAXOTERE下銷售之形式投與。硫酸長春鹼可以其在(例如)商標VINBLASTIN R.P下銷售之形式投與。硫酸長春新鹼可以其在(例如)

商標FARMISTIN下銷售之形式投與。盤形德莫利得可(例如)如美國專利案第5,010,099號中所揭示的得到。亦包括埃坡黴素衍生物，其係揭示在WO 98/10121、美國專利案第6,194,181號、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461及WO 00/31247中。以埃坡黴素A及/或B為特佳。

如本文所使用之術語烷基化劑包括(但不限於)環磷醯胺、異環磷醯胺、美法侖或亞硝基脲(BCNU或Gliadel)。環磷醯胺可以其在(例如)商標CYCLOSTIN下銷售之形式投與。異環磷醯胺可以其在(例如)商標HOLOXAN下銷售之形式投與。

術語「組蛋白脫乙酰酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係指抑制組蛋白脫乙酰酶且具有抗增生活性之化合物。此包括WO 02/22577中所揭示之化合物，特別係*N*-羥基-3-[4-[[2-(2-羥乙基)[2-(1*H*-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2*E*-2-丙烯醯胺、*N*-羥基-3-[4-[[2-(2-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2*E*-2-丙烯醯胺及其醫藥上可接受的鹽。另外特別包括辛二醯基苯胺異羧酸(SAHA)。

術語「抗腫瘤性抗代謝物」包括(但不限於)5-氟尿嘧啶或5-FU；卡培他濱(capecitabine)；吉西他濱(gemcitabine)；DNA去甲基劑，諸如5-氮雜胞苷及地西他濱(decitabine)；甲胺喋呤及依達曲沙(edatrexate)；及葉酸拮抗劑，諸如培美曲塞(pemetrexed)。卡培他濱可以其在(例如)商標XELODA下銷售之形式投與。吉西他濱可以其在(例如)商標GEMZAR下銷售之形式投與。亦包括單株抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)，其可以其在(例如)商標HERCEPTIN下銷售之形式投與。

如本文所用之術語「鉑化合物」包括(但不限於)卡鉑、順鉑(*cis*-platin)、順鉑(cisplatinum)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。卡鉑可以其在(例如)商標CARBOPLAT下銷售之形式投與。奧沙利鉑可以其在(例如)商

標ELOXATIN下銷售之形式投與。

如本文所使用之術語「治療/降低蛋白質或脂質激酶活性；或蛋白或脂質磷酸酶活性之化合物；或其他抗血管生成化合物」包括(但不限於)蛋白酪氨酸激酶及/或絲氨酸及/或蘇氨酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，例如，

a)靶向、降低或抑制血小板衍生生長因子-受體(PDGFR)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR活性之化合物，特別係抑制PDGF受體之化合物，例如，*N*-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如，伊馬替尼(imatinib)、SU101、SU6668及GFB-111；

b)靶向、降低或抑制成纖維細胞生長因子-受體(FGFR)活性之化合物；

c)靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體I(IGF-IR)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制IGF-IR活性之化合物，特別係抑制IGF-IR受體之化合物，諸如彼等WO 02/092599中所揭示之化合物；

d)靶向、降低或抑制Trk受體酪氨酸激酶家族活性之化合物；

e)靶向、降低或抑制Axl受體酪氨酸激酶家族活性之化合物；

f)靶向、降低或抑制c-Met受體活性之化合物；

g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪氨酸激酶活性之化合物；

h)靶向、降低或抑制C-kit受體酪氨酸激酶-(PDGFR家族之一部份)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Kit受體酪氨酸激酶家族活性之化合物，特別係抑制c-Kit受體之化合物，例如，伊馬替尼；

i)靶向、降低或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物(例如，BCR-Abl激酶)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物活性之化合物，例如，*N*-苯基-2-嘧啶-胺衍生物(例如伊馬替尼)、PD180970、AG957、NSC 680410或ParkeDavis之PD173955；

j) 靶向、降低或抑制以下物質活性之化合物：蛋白激酶C(PKC)成員及絲胺酸/蘇胺酸激酶之Raf家族成員，MEK、SRC、JAK、FAK、PDK及Ras/MAPK家族成員，或PI(3)激酶家族成員或PI(3)激酶相關激酶家族成員，及/或細胞週期蛋白依賴性激酶家族(CDK)成員，且特別係彼等美國專利案第5,093,330號中所揭示之星孢菌素(staurosporine)衍生物(例如，米哌妥林(midostaurin))；其他化合物之實例包括(例如)：UCN-01；沙芬戈(safingol)；BAY 43-9006；苔蘚抑素(Bryostatin)1；哌立福辛(Perifosine)；伊莫福辛(Ilmofofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物，諸如彼等WO 00/09495中所揭示者；FTIs；PD184352；或QAN697(P13K抑制劑)；

k) 靶向、降低或抑制蛋白酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制蛋白酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物包括甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC)或酪胺酸磷酸化抑制劑。酪胺酸磷酸化抑制劑較佳係低分子量($M_r < 1500$)化合物或其醫藥上可接受的鹽，特別係選自選自苯亞甲基丙二腈類或者S-芳基苯丙二腈或雙底物喹啉類之化合物，更特別係選自以下組成之群之任何化合物：酪胺酸磷酸化抑制劑A23/RG-50810、AG 99、酪胺酸磷酸化抑制劑AG 213、酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1748、酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490、酪胺酸磷酸化抑制劑B44、酪胺酸磷酸化抑制劑B44(+)對映異構體、酪胺酸磷酸化抑制劑AG 555、AG 494、酪胺酸磷酸化抑制劑AG 556、AG957及阿達福汀(adaphostin)(4-{[(2,5-二羥苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯、NSC 680410、阿達福汀；及

l) 靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶(作為同源或異源二聚體之EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)之表皮生長因子家族活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制表皮生長因子受體家族活性之化合物特別係抑

制EGF受體酪胺酸激酶家族成員(例如，EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4)或結合EGF或EGF相關配體之化合物、蛋白質或抗體，且尤其係彼等概括地及具體地揭示在以下文獻中之化合物、蛋白質或單株抗體：WO 97/02266(例如，實例39之化合物)或EP 0 564 409；WO 99/03854；EP 0520722；EP 0 566 226；EP 0 787 722；EP 0 837 063；美國專利案第5,747,498號；WO 98/10767；WO 97/30034；WO 97/49688；WO 97/38983及特別係WO 96/30347，例如，稱為CP 358774之化合物；WO 96/33980，例如，化合物ZD 1839；及WO 95/03283，例如，化合物ZM105180，例如，曲妥珠單抗(HERCEPTIN)、西妥昔單抗(cetuximab)、易瑞沙(Iressa)、特羅凱(Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3；及WO 03/013541中所揭示之7*H*-吡咯并-[2,3-*d*]嘧啶衍生物。

其他抗血管生成化合物包括具有另一種活性機制(例如與蛋白質或脂質激酶抑制無關)之化合物，例如，沙利度胺(thalidomide)(THALOMID)及TNP-470。

靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物係例如磷脂酶1、磷脂酶2A、PTEN或CDC25之抑制劑，例如，岡田酸或其衍生物。

誘導細胞分化過程之化合物係例如視黃酸、 α -、 γ -或 δ -生育酚或 α -、 γ -或 δ -生育三烯酚。

如本文所使用之術語環氧合酶抑制劑包括(但不限於)例如Cox-2抑制劑、5-烷基取代之2-芳基胺基苯基乙酸及衍生物(諸如塞來昔布(celecoxib)(CELEBREX)、羅非考昔(rofecoxib)(VIOXX)、艾托考昔(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib))或5-烷基-2-芳基胺基苯基乙酸(例如，5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸或羅美昔布

(lumiracoxib))。

如本文所使用之術語「雙膦酸鹽」包括(但不限於)依替膦酸(etridonic)、氯膦酸(clodronic)、替魯膦酸(tiludronic)、帕米膦酸(pamidronic)、阿侖膦酸(alendronic)、伊班膦酸(ibandronic)、利塞膦酸(risedronic)及唑來膦酸(zoledronic)。「依替膦酸」可(例如)以其在(例如)商標DIDRONEL下銷售之形式投與。「氯膦酸」可(例如)以其在(例如)商標BONEFOS下銷售之形式投與。「替魯膦酸」可(例如)以其在(例如)商標SKELID下銷售之形式投與。「帕米膦酸」可(例如)以其在(例如)商標AREDIA™下銷售之形式投與。「阿侖膦酸」可(例如)以其在(例如)商標FOSAMAX下銷售之形式投與。「伊班膦酸」可(例如)以其在(例如)商標BONDRANAT下銷售之形式投與。「利塞膦酸」可(例如)以其在(例如)商標ACTONEL下銷售之形式投與。「唑來膦酸」可(例如)以其在(例如)商標ZOMETA下銷售之形式投與。

術語「mTOR抑制劑」係指可抑制哺乳動物雷帕黴素(mTOR)標靶且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(sirolimus)(Rapamune®)、依維莫司(everolimus)(Certican™)、CCI-779及ABT578。

如本文所使用之術語「肝素酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解之化合物。該術語包括(但不限於)PI-88。

如本文所使用之術語「生物反應調節劑」係指淋巴因子或干擾素，例如，干擾素 γ 。

如本文所使用之術語「Ras致癌同功異型物抑制劑」(例如，H-Ras、K-Ras或N-Ras)係指靶向、降低或抑制Ras之致癌活性之化合物，例如，「法尼基轉移酶抑制劑」，例如，L-744832、DK8G557或R115777(Zarnestra)。

如本文所使用之術語「端粒酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制

端粒酶活性之化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性之化合物特別係抑制之化合物端粒酶受體之化合物，例如，端粒抑素(telomestatin)。

如本文所使用之術語「甲硫胺酸胺肽酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺肽酶活性之化合物。靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺肽酶活性之化合物係例如海綿類生物鹼(bengamide)或其衍生物。

如本文所使用之術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物包括(例如)PS-341及MLN 341。

如本文所使用之術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或「MMP抑制劑」包括(但不限於)膠原擬肽(peptidomimetic)及非擬肽抑制劑；四環素衍生物，例如，異羧肟酸鹽擬肽抑制劑巴馬司他(batimastat)及其口服生物可利用的類似物馬立司他(marimastat)(BB-2516)、普淋司他(prinomastat)(AG3340)、麥特司他(metastat)(NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

如本文所使用之術語「用於治療惡性血液病之藥劑」包括(但不限於)FMS-樣酪胺酸激酶抑制劑，例如，靶向、降低或抑制FMS-羊酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物；干擾素、1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)及白消安(bisulfan)；及ALK抑制劑，例如，靶向、降低或抑制間變性淋巴瘤激酶之化合物。

靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物特別係抑制Flt-3R受體激酶家族成員之化合物、蛋白或抗體，例如，PKC412、米喏妥林、星孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

如本文所使用之術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向、降低或抑制HSP90的內源性ATP酶活性之化合物；經由泛素蛋白酶體途徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向、降低或抑制HSP90的內源性ATP酶活性之化合物特別係抑制HSP90的ATP酶活

性之化合物、蛋白或抗體，例如，17-烯丙基胺基、17-脫甲氧基格爾德黴素(demethoxygeldanamycin)(17AAG)、格爾德黴素衍生物、其他格爾德黴素相關化合物、根赤殼菌素(radicicol)及HDAC抑制劑。

如本文所使用之術語「抗增生抗體」包括(但不限於)曲妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、埃羅替尼(erlotinib)(Tarceva™)、貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)、利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)、PRO64553(抗CD40)及2C4抗體。所謂抗體意指例如完整單株抗體、多株抗體、由至少兩種完整抗體形成之多特異性抗體及抗體片段，只要其等具有所需生物活性即可。

就急性骨髓性白血病(AML)之治療而言，式(I)化合物可與標準白血病療法組合使用，特別係與治療AML的療法組合使用。特定言之，式(I)化合物可與例如法尼基轉移酶抑制劑及/或其他可用於治療AML之藥物(諸如柔紅黴素、阿黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊達比星、卡鉑及PKC412)組合投與。

式(I)化合物亦可有利地相互組合使用或與其他治療劑(特別係其他抗瘧疾藥物)組合使用。此等抗瘧疾藥物包括(但不限於)氯胍、氯丙胍、三甲氧苄二胺嘧啶(trimethoprim)、氯喹(chloroquine)、甲氟喹(mefloquine)、苯芴醇(lumefantrine)、阿托伐醌(atovaquone)、乙嘧啶-周效磺胺、乙嘧啶-胺苯磺、鹵泛曲林(halofantrine)、奎寧(quinine)、奎尼定(quinidine)、阿莫地喹(amodiaquine)、阿莫吡喹(amopyroquine)、磺胺類藥物、青蒿素、阿替夫林(arteflene)、青蒿甲醚、青蒿琥酯、伯胺喹啉(primaquine)、吸入NO、L-精胺酸、二亞丙基三胺NONOate(NO供體)、羅格列酮(Rosiglitzone)(PPAR γ 激動劑)、活性炭、紅細胞生成素、左旋咪唑(Levamisole)及咯萘啶(pyronaridine)。

式(I)化合物亦可有利地相互組合使用或與(諸如)用於治療利什曼

病、錐蟲病、弓蟲病及神經囊蟲病之其他治療劑組合使用。此等治療劑包括(但不限於)硫酸氯喹、阿托伐醌-氯胍、青蒿甲醚-苯芴醇、硫酸奎寧、青蒿琥酯、奎寧、去氧羥四環素(doxycycline)、克林達霉素(clindamycin)、銻酸葡甲胺、葡萄糖酸銻鈉、米替福新(miltefosine)、(酮康唑)、噴他脒(pentamidine)、兩性黴素B(AmB)、脂質體-AmB、巴龍黴素(paromomycine)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、硝呋莫司、蘇拉明(suramin)、美拉脾醇(melarsoprol)、潑尼松龍(prednisolone)、苧硝唑、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、乙嘧啶、克林達霉素、甲氧苄啶(trimetopim)、環胺甲噁唑、阿奇黴素(azitromycin)、阿托伐醌、地塞米松(dexamethasone)、帕芝奎(praziquantel)、阿苯達唑(albendazole)、 β -內醯胺、氟喹諾酮(fluoroquinolones)、大環內酯(macrolides)、胺基糖苷類(aminoglycosides)、磺胺嘧啶及乙嘧啶。

經由編碼號、通用名或商品名識別的活性成分的結構可以參考現行版的標準匯編「默克索引(The Merck Index)」或者獲自數據庫，例如國際專利(Patents International)，如IMS World Publications。

可與式(I)化合物組合使用之上述化合物可如此項技術中(諸如上述文件中)所述進行製備及投與。

式(I)化合物亦可有利地與已知治療方法(例如投與激素或特別係放療)組合使用。

式(I)化合物尤其可用作放射增敏劑(radiosensitizer)，特別係用於治療對放療敏感性差之腫瘤。

實例

實驗細節：

以下實例意欲說明本發明，而不應視為對其進行限制。溫度係以攝氏度給出。如果沒有另外說明，所有蒸發均係在減壓下，通常在約15 mm Hg與100 mm Hg(= 20-133 mbar)之間進行。最終產物、中間

物及起始物質之結構係由標準分析方法(例如，微量分析)及光譜特性(例如，MS、IR、NMR)確定。所用縮寫詞係此項技術中約定俗成者。

所有用於合成本發明化合物之起始物質、基礎材料、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及觸媒均可在市面上購得或可藉由一般技術者已知之有機合成方法製得(Houben-Weyl第4版，1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme，第21卷)。另外，本發明化合物可藉由以下實例中所示之一般技術者已知之有機合成方法製得。

縮寫詞

ACN	乙腈
aq.	水性
Boc	第三丁氧基羰基
br.	寬峰
Brettphos	2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯
Brettphos環鈣化合物	[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺基乙基)苯基]氯化鈣(II)
CuI	碘化銅(I)
CuSO ₄	硫酸銅(II)
d	天數，雙重態
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
eq.	當量

ESI	電噴霧電離
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HNO ₃	硝酸
HPLC	高效液相層析
H ₃ PO ₄	磷酸
H ₂ SO ₄	硫酸
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
LCMS	液相層析-質譜分析
MeOH	甲醇
m	多重態
min	分鐘
MS	質譜分析
mw	微波
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
nBuOH	正丁醇
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮
NMR	核磁共振光譜法
Pd(OAc) ₂	二乙酸鈹
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈹(0)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	雙(三苯基膦)氯化鈹(II)
RP	逆相

rpm	每分鐘轉數
Rt	滯留時間
rt	室溫
sat.	飽和
SFC	超臨界流體層析
soln.	溶液
t-丁基	第三丁基
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
UPLC	超高效液相層析

所使用的微波設備係Biotage Initiator[®]。

所有化合物均係利用ChemDraw[®] Ultra軟體命名或已使用商業名稱。

一般層析資訊

所有實例所使用之LCMS方法

HPLC管柱尺寸： 2.1 x 50 mm

HPLC管柱類型： Acquity UPLC HSS T3, 1.8 μ m

HPLC溶離液： A)水+ 0.05體積%甲酸+ 3.75 mM乙酸銨 B)
ACN + 0.04體積%甲酸

HPLC梯度： 5 - 98% B，在1.4 min內，98% B 0.4 min，流
速= 1.0 ml/min

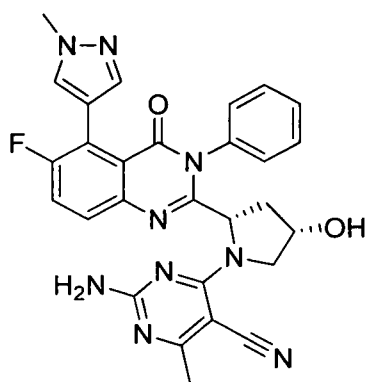
HPLC管柱溫度： 60°C

實例之製法

當陳述化合物係以針對早先實例所述之方式製備時，專業人士將瞭解，可針對各具體反應改變反應時間、反應物當量數及反應溫度，且儘管如此，可有必要或需要採用不同的處理或純化條件。在N-

R1鍵周圍顯示阻轉異構現象之化合物可作為非對映異構阻轉異構體混合物得到，該混合物可藉由層析分離條件分離。此等化合物係以混合物形式例示，且若可以，此外可以獨立非對映異構阻轉異構體形式例示，各實例中詳述分離條件。

實例1：2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈



a) 2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸

將2-溴-3-氟苯甲酸(CAS登錄號132715-69-6)(5 g, 22.83 mmol)之濃H₂SO₄(15.82 ml, 297 mmol)溶液冷卻至0℃，並用發煙HNO₃(1.36 ml, 27.4 mmol)逐滴處理。形成白色沈澱物。在0℃下攪拌所得懸浮液1.5 h。將混合物傾倒於冰水上，並攪拌30 min。用水稀釋該混合物，並用DCM萃取。然後，在Na₂SO₄上乾燥有機相，並在減壓下濃縮。此得到灰白色固體(5.67 g, 94%)，其係2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸(位向異構體1)及2-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸(位向異構體2)之混合物(比例為約2:1)，其無需分離即可用於下一步驟。

HPLC第一位向異構體(69%) Rt= 0.33 min；HPLC第二位向異構體(30%) Rt= 0.52 min。

b) 6-胺基-2-溴-3-氟苯甲酸

將2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸及2-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸(5.60 g，

21.21 mmol，比例為約2:1)之混合物溶解於THF(140 ml)中，並連續脫氣並用氫氣清洗(5x)。然後，用10%碳載鈀(1.13 g，1.06 mmol)處理黃色溶液。清洗黑色混合物，然後用氫氣回填，並容許在室溫氫氣氛下攪拌18 h。使反應混合物濾過hyflo，並用EtOAc漂洗墊子(2x)。在真空中蒸發收集到的濾液，以得到淺棕色固體(5.4 g，90%)，其係6-氨基-2-溴-3-氟苯甲酸(位向異構體1)及5-氨基-2-溴-3-氟苯甲酸(位向異構體2)之約2:1混合物。無需進一步純化，將粗製混合物用於下一步驟。

HPLC第一位向異構體(67%) Rt= 0.50 min；ESIMS: 234, 236 [(M+H)⁺]

HPLC第二位向異構體(33%) Rt= 0.51 min；ESIMS: 234, 236 [(M+H)⁺]

c)(2S,4S)-2-(5-溴-6-氟-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

用亞磷酸三苯酯(CAS登錄號101-02-0)(9.1 ml，34.6 mmol)處理6-氨基-2-溴-3-氟苯甲酸及5-氨基-2-溴-3-氟苯甲酸(5.4 g，13.84 mmol，比例為約2:1)之混合物及(2S,4S)-1-(第三丁氧基羰基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啉-2-羧酸(CAS登錄號401564-17-8)(7.97 g，60%含量，13.84 mmol)之吡啶(25 ml)無水溶液。在70℃下攪拌淺棕色溶液18 h，然後逐滴添加苯胺(CAS登錄號62-53-3)(1.69 ml，18.55 mmol)。在70℃下再攪拌該反應混合物3 h後，在減壓下移除吡啶，然後用EtOAc稀釋殘餘物，用飽和NaHCO₃水溶液(2x)及鹽水清洗。在Na₂SO₄上乾燥有機相，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(0至15%EtOAc/庚烷)純化粗產物，以提供呈橙色油之標題化合物(1.70 g，17%產率，85%純度)，無需進一步純化，將其用於下一步驟。

HPLC Rt= 1.60 min；ESIMS: 618, 620 [(M+H)⁺]。

d)(2S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

用1-甲基-4-(三丁基錫烷基)-1H-吡唑(CAS登錄號179055-21-1)(93 μ l, 0.27 mmol)處理(2S,4S)-2-(5-溴-6-氟-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(160 mg, 0.22 mmol, 85%含量)之DMF(2 ml)溶液。然後，用氬氣給反應混合物脫氣5 min，並用雙(三第三丁基膦)鈹(0)(CAS登錄號53199-31-8)(11.24 mg, 0.022 mmol)處理。在密封容器中，在80℃氬氣氛下攪拌反應混合物18 h，然後用EtOAc稀釋，濾過Biotage通用相分離柱，並在減壓下濃縮合併有機相。藉由矽膠層析法(0至15%MeOH/DCM)純化粗產物，以得到呈黃色膠狀物之標題化合物(127 mg, 75%產率, 80%純度)，無需進一步純化，將其用於下一步驟。

HPLC Rt= 1.51 min ; ESIMS: 620 [(M+H)⁺]。

e) 6-氟-2-((2S,4S)-4-羥基吡咯啉-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮

在室溫下，用H₃PO₄水溶液(0.8 ml, 85重量%)處理(2S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(127 mg, 0.16 mmol, 80%純度)之THF(0.7 ml)溶液。在室溫下攪拌該混合物18 h。添加水，並用飽和NaHCO₃水溶液將該混合物鹼化至pH~9。用EtOAc(2x)及DCM(2x)萃取該混合物，然後在Na₂SO₄上乾燥合併有機層，並在真空中濃縮得到黃色膠狀物(80 mg, 96%產率, 80%純度)，無需進一步純化，將其用於下一步驟。

HPLC Rt= 0.49 min ; ESIMS: 406 [(M+H)⁺]。

f) 2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈

用DIPEA(0.022 ml, 0.12 mmol)處理6-氟-2-((2S,4S)-4-羥基吡咯啉-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮(25 mg, 0.062 mmol)及2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲腈(CAS登錄號99586-66-0)(10.40 mg, 0.062 mmol)之EtOH(1 ml)溶液，並在120℃mw中照射45 min。

在減壓下蒸發該反應混合物。將油溶解於DCM中，並用飽和NaHCO₃水溶液清洗，在Na₂SO₄上乾燥有機層，並在真空中濃縮。在RP-HPLC(管柱SunFire C18, 100 x 30 mm, 5 μm, 流速30 ml/min; 梯度: ACN + 0.1% TFA含於H₂O + 0.1% TFA/自12%至32%, 在16 min內, 總運行時間: 20 min)上純化粗物質，以得到呈游離鹼形式之標題化合物，其係藉由溶離通過Varian ipe PL-HCO₃ MP柱(22.2 mg, 67%產率)及隨後蒸發獲得。

HPLC Rt= 0.81 min; ESIMS: 538 [(M+H)⁺]。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.75 - 7.83(m, 1 H) 7.62 - 7.74(m, 2 H) 7.46 - 7.60(m, 4 H) 7.34 - 7.45(m, 2 H) 6.33 - 7.18(br. m, 2 H) 5.09 - 5.40(m, 1 H) 4.47 - 4.76(m, 1 H) 4.15(d, 2 H) 3.81(s, 3 H) 3.61 - 3.75(m, 1 H) 2.27(s, 3 H) 1.94 - 2.09(m, 1 H) 1.80 - 1.93(m, 1 H)。

實例2至33：藉由類似於實例1中所使用之程序製備表1至3中所列舉之化合物。R²部份之交叉偶合可作為該順序之第二、第三或第四步驟進行(分別參見流程圖1、2及3)。

實例7之替代物：2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈

a) 2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸

將2-溴-3-氟苯甲酸(CAS登錄號132715-69-6)(155 g, 0.672 mol)之濃H₂SO₄(750 ml, 14 mol)溶液冷卻至0℃，並歷時1小時逐滴添加發煙HNO₃(39 ml, 0.864 mol)，並將溫度保持在0-5℃之間。形成白色沉澱物。使所得懸浮液升溫至環境溫度，並攪拌3 h。將該混合物傾倒於冰水(3 L)上，攪拌30 min並用3 x 1 L DCM萃取。合併有機相，用鹽水清洗，並在硫酸鈉上乾燥。蒸發溶劑後，得到160 g灰白色固體，其係2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸(位向異構體1)及2-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸(位向異構體2)(比例為約2:1)之混合物。將粗產物溶解於2N NaOH(2 L)中，並藉由添加濃HCl將pH調節至2。以4 x 2 L乙酸乙酯萃取導致位向異構體2分離於有機相中，而位向異構體1基本上留在水相中。移除位向異構體2後，藉由添加更多濃HCl將水相pH設定為1，並用2 x 1 L乙酸乙酯萃取兩次。用鹽水清洗有機相，在硫酸鈉上乾燥，並蒸發得到米黃色固體(92 g, 47%)，其包含91%位向異構體1及6%位向異構體2。

HPLC第一位向異構體(91%) Rt= 0.33 min；HPLC第二位向異構體(6%) Rt= 0.52 min。

¹H NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.34 – 8.37(dd, 1 H) 7.73 – 7.76(t, 1 H)

b) 6-胺基-2-溴-3-氟苯甲酸

將2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸(87 g, 0.3 mol, 91%位向異構體1)溶解於THF(870 ml)中，並連續脫氣，並用氫氣吹掃(5x)。然後，用10%碳載鈀(26 g)處理黃色溶液。吹掃黑色混合物，然後回充氫氣，並在室溫氫氣壓下攪拌16 h。使反應混合物通過hyflo過濾，並用THF漂洗濾墊(2x)。取收集到的濾液在真空中蒸發，得到米黃色固體(76 g)，將其懸浮於二乙醚(300 ml)中，並在0℃下攪拌1 h。過濾該懸浮液，並在真空中乾燥固體，得到60 g(85%)呈單一異構體形式之6-胺基-2-

溴-3-氟苯甲酸。

HPLC(100%) Rt= 0.47 min ; ESIMS: 234, 236 [(M+H)⁺]

¹H NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.14 - 7.17(t, 1 H) 6.74 - 6.77(dd, 1 H)

c)(2S,4S)-2-(5-溴-6-氟-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

用亞磷酸三苯酯(CAS登錄號101-02-0)(159 ml, 606 mmol)處理6-胺基-2-溴-3-氟苯甲酸(63 g, 242 mmol)及(2S,4S)-1-(第三丁氧基羰基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啉-2-羧酸(CAS登錄號401564-17-8)(120 g, 70%含量, 243 mmol)之混合物之吡啶(370 ml)無水溶液。在80℃下攪拌該淺棕色溶液4 h, 然後逐滴添加苯胺(CAS登錄號62-53-3)(26.5 ml, 291 mmol)。在80℃下再攪拌該反應混合物1 h後, 在減壓下移除吡啶, 然後用EtOAc稀釋殘餘物, 用1N NaOH(2x 1L)及鹽水清洗。在Na₂SO₄上乾燥有機相, 並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(0至15%EtOAc/庚烷)純化粗產物, 以得到呈黃色發泡體之標題化合物(53 g, 35%產率, >90%純度), 無需進一步純化, 將其用於下一步驟。

HPLC Rt= 1.57 min ; ESIMS: 618, 620 [(M+H)⁺]。

d)(2S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

向(2S,4S)-2-(5-溴-6-氟-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(53 g, 86 mmol, >90%含量)之NMP(600 ml)溶液添加(2-甲氧基嘧啶-5-基)酮酸(CAS登錄號628692-15-9)(19.8 g, 129 mmol)、乙酸鈣(II)(CAS登錄號3375-31-3)(1.92 g, 8.6 mmol)、碳酸鈉(27.2 g, 257 mmol)及X-

Phos(CAS登錄號564483-18-7)(8.17 g, 17.1 mmol)。將該反應混合物加熱至140℃，並攪拌1 h。冷卻至環境溫度後，將該混合物分配於乙酸乙酯(1 L)與水(1 L)之間。用乙酸乙酯(1 L)萃取水相，並用鹽水(1 L)清洗合併有機相，在硫酸鈉上乾燥並蒸發。藉由矽膠層析法(0至40%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，以提供黃色發泡體(37 g)，將其再溶解於DCM(300 ml)中，並用PL-TMT MP樹脂(0.66 mmol/g)處理18 h。過濾並在真空中蒸發後，得到呈白色發泡體之標題化合物(35 g, 63%產率)。

HPLC Rt= 1.52 min; ESIMS: 648 [(M+H)⁺]。

e) 6-氟-2-((2S,4S)-4-羥基吡咯啉-2-基)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮

在室溫下，用H₃PO₄水溶液(600 ml, 85重量%)處理(2S,4S)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(35 g, 54 mmol)之THF(400 ml)溶液。在室溫下攪拌該混合物3 h。添加水，並用飽和Na₂CO₃水溶液將該混合物鹼化至pH~10。用EtOAc(2x 5L)及DCM(2x 5L)萃取該混合物，然後在Na₂SO₄上乾燥合併有機層，並在真空中濃縮，以得到淺黃色固體(22.3 g, 90%產率)，無需進一步純化，將其用於下一步驟。

HPLC Rt= 0.60 min; ESIMS: 434 [(M+H)⁺]。

f) 2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈

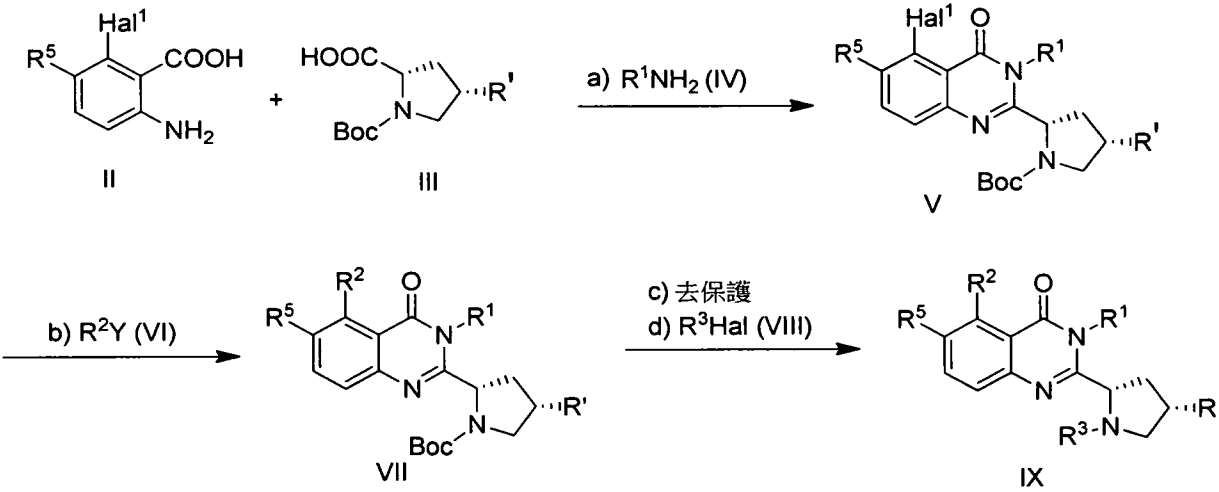
用DIPEA(17.7 ml, 102 mmol)處理6-氟-2-((2S,4S)-4-羥基吡咯啉-2-基)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮(22 g, 50.8 mmol)及2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲腈(CAS登錄號99586-66-0)(9 g, 50.8 mmol)之EtOH(600 ml)溶液，並在120℃mw中照射60 min。

在減壓下蒸發該反應混合物。將油溶解於DCM中，並用飽和NaHCO₃水溶液清洗，在Na₂SO₄上乾燥有機層，並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法(10至100% 乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，以得到18 g(63%產率)呈無色固體之標題化合物。

HPLC Rt= 0.85 min；ESIMS: 566 [(M+H)⁺]。

¹H NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55(br. s, 2H), 7.83 – 7.78(m, 2H), 7.73(dd, 1H), 7.58 – 7.52(m, 2H), 7.52 – 7.48(t, 1H), 7.41(d, 1H), 7.05(br. s, 1H), 6.65(br. s., 1H), 5.32(br. s., 1H), 4.61(br. s., 1H), 4.18(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.73(br. s, 1H), 2.29(s, 3H), 2.04(br. s, 1H), 1.91 – 1.85(m, 1H)。

表1：根據流程圖1所製備之化合物(芳基交叉偶合在第二步驟中)
 流程圖1：



R¹、R²、R³、R⁵係如上文針對式(I)化合物所定義，Hal¹係鹵素如溴或氯，R係H或如上文針對式(I)化合物所定義之R⁷；R'係R或可經由一或多個官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R之取代基。

a)在室溫下，用亞磷酸三苯酯(2.5當量)處理鄰胺基苯甲酸衍生物II(1當量)及對映體純的環狀胺基酸衍生物III(1當量)之吡啶(0.83 M)無水溶液，並在70℃下攪拌該反應混合物2至18 h，然後用胺基化合物

IV處理。在70至80℃下攪拌該反應混合物2至18 h。

b1)施蒂勒(Stille)偶合

在氬氣氛下，用雜芳基三丁基錫烷VI(1.1至1.5當量)及雙(三第三丁基膦)鈀(0)(0.1當量)處理氯化或溴化中間物V(1當量)之DMF(0.07至0.1 M)溶液。密封管，並在80℃至100℃下攪拌該反應混合物3 h至4 d。

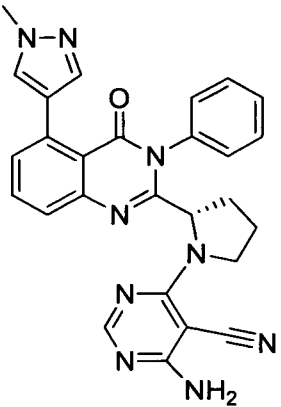
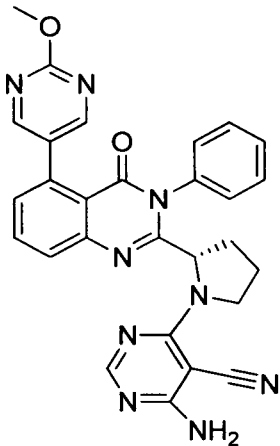
或b2)鈴木(Suzuki)偶合

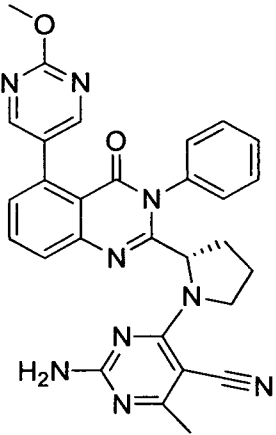
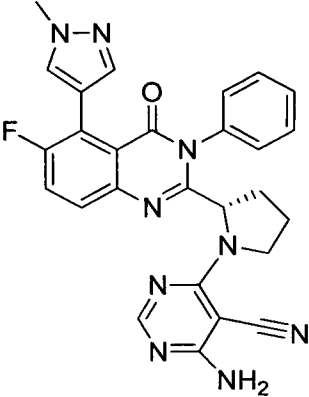
使氯化或溴化中間物V(1當量)、雜芳基硼酸VI(2當量)、Pd(OAc)₂(0.2當量)/BrettPhos(0.6當量)或Brettphos環鈀化合物(CAS登錄號1148148-01-9)(0.2當量)及Na₂CO₃(3當量)之NMP(0.094 M)溶液脫氣，並用氬氣回填(3x)。在正常吸收下，在150℃至160℃ mw中照射反應混合物1至3 h，若有必要，再裝入觸媒及配體。

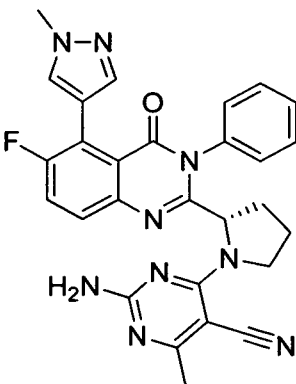
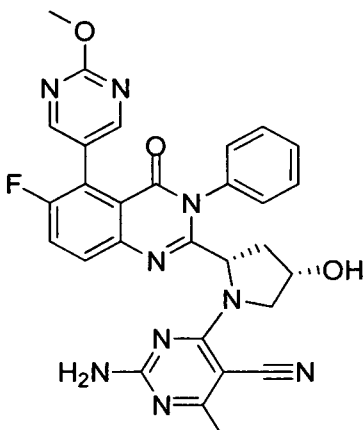
c)在室溫下，用TFA(10當量)、H₃PO₄水溶液(85重量%)過先後用H₃PO₄水溶液及TFA處理受保護中間物VII(1當量)之THF或DCM(0.1至0.6 M)無水溶液，並在室溫下攪拌該反應混合物1 h至5 d。

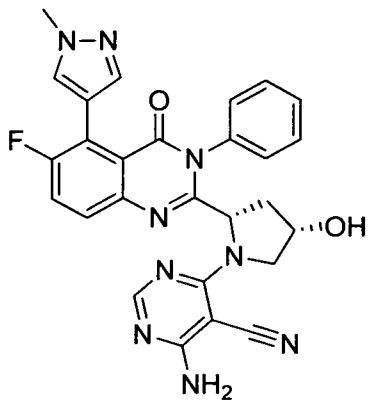
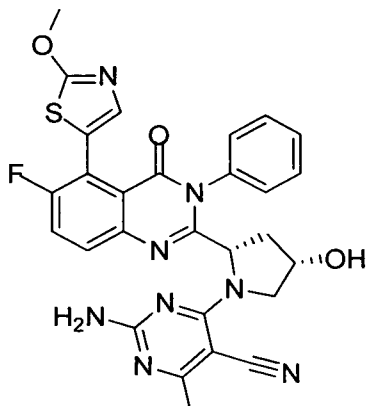
d)在室溫下，用DIPEA(2至5當量)處理去保護中間物(1當量)及芳基鹵化物VIII(1至2.5當量)之醇(nBuOH或EtOH，0.08M至0.1M)溶液，並在微波反應器中照射，或在120-160℃油浴中加熱0.5 h至6 d。

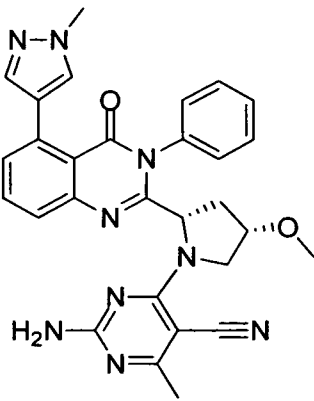
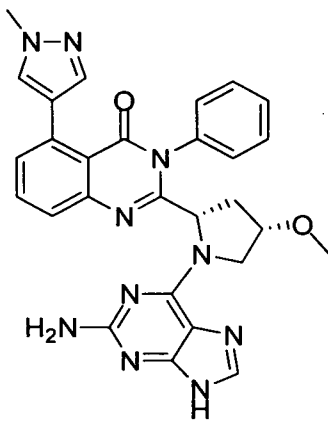
藉由急驟層析、HPLC或SFC純化中間物及最終產物IX。

實例	化合物	HPLC Rt [min]	MS [m/z; (M+1) ⁺]
2	 (S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB1、IC1、ID1、IE1 條件：CB1、CD1	0.93	490
3	 (S)-4-胺基-6-(2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB1、IC1、ID1、IE6 條件：CB1、CD2	0.98	518

4	 (S)-2-胺基-4-(2-(5-(2-甲氧基咪啑-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基咪啑-5-甲腈 前驅物：IA1、IB1、IC1、ID2、IE6 條件：CB1、CD2	1.00	532
5	 (S)-4-胺基-6-(2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)咪啑-5-甲腈 前驅物：IA1、IB3、IC1、ID1、IE1 條件：CB1、CD1	0.93	508

6	 (S)-2-胺基-4-(2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB3、IC1、ID2、IE1 條件：CB1、CD1	0.96	522
7	 2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB3、IC1、ID2、IE6 條件：CB2、CD2	0.87	566

8	 4-胺基-6-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB3、IC1、ID1、IE1 條件：CB2、CD1	0.78	524
9	 2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基噻唑-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB3、IC1、ID2、IE4 條件：CB2、CD1	0.93	571

10	 2-胺基-4-((2S,4S)-4-甲氧基-2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脞 前驅物：IA4、IB2、IC1、ID2、IE1 條件：CB1、CD1	0.91	534
11	 2-((2S,4S)-1-(2-胺基-9H-嘌呤-6-基)-4-甲氧基吡咯啉-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮 前驅物：IA4、IB2、IC1、ID3、IE1 條件：CB1、CD1	0.72	535

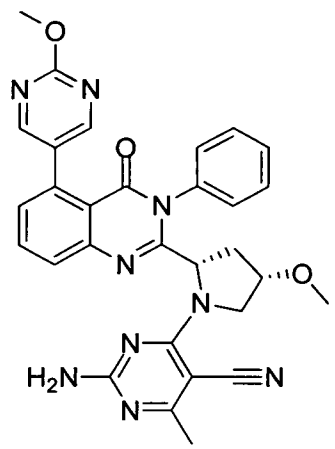
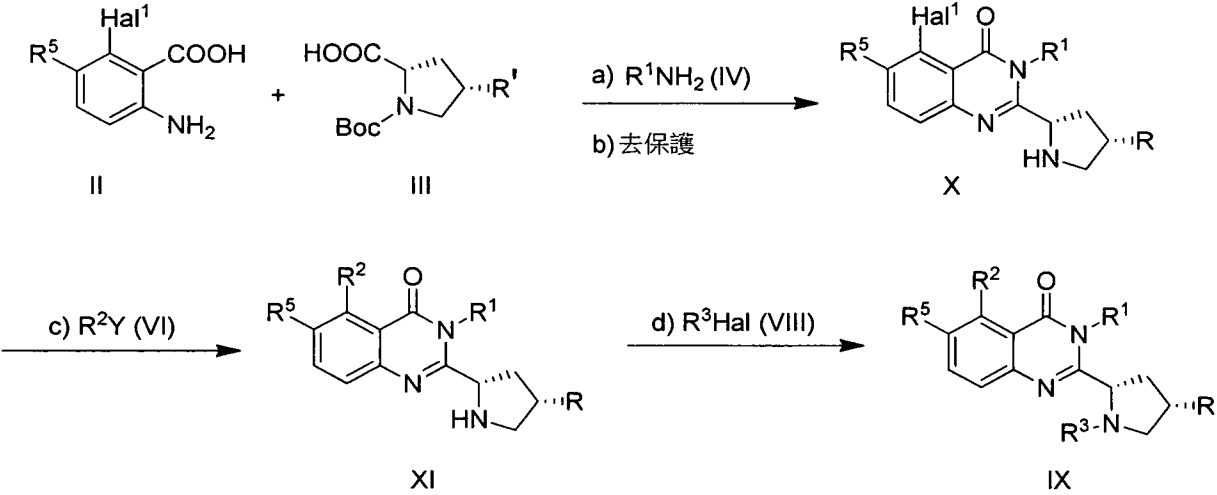
12		0.97	562
2-胺基-4-((2S,4S)-4-甲氧基-2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA4、IB2、IC1、ID2、IE6 條件：CB1、CD2			

表2：根據流程圖2所製備之化合物(芳基交叉偶合在第三步驟中)
流程圖2：



R¹、R²、R³、R⁵係如上文針對式(I)化合物所定義，Hal¹係鹵素(諸如溴或氯)，R係H或如上文針對式(I)化合物所定義之R⁷；R'係R或可經由一或多個官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R之取代基。

a)在室溫下，用亞磷酸三苯酯(2.5當量)處理鄰胺基苯甲酸衍生物II(1當量)及對映體純的環狀胺基酸衍生物III(1當量)之吡啶(0.83 M)無水溶液，並在70℃下攪拌該反應混合物2至18 h，然後用胺基化合物IV處理。在70至80下攪拌該反應混合物2至18 h。

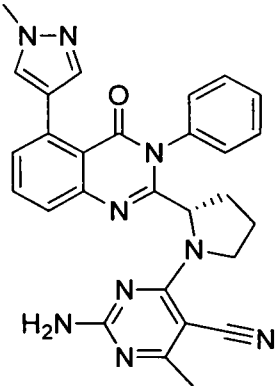
b)在室溫下，用TFA(10當量)、H₃PO₄水溶液(85重量%)或先後用H₃PO₄水溶液及TFA處理受保護中間物(1當量)之THF或DCM(0.1至0.6 M)無水溶液，並在室溫下攪拌該反應混合物1 h至5 d。

c)施蒂勒偶合

在氬氣氛下，用雜芳基三丁基錫烷VI(1.1至1.5當量)及雙(三第三丁基磷)鈹(0)(0.1當量)處理氯化或溴化中間物X(1當量)之DMF(0.07至0.1 M)溶液。密封管，並在80℃至100℃下攪拌該反應混合物3 h至4 d。

d)在室溫下，用DIPEA(2至5當量)處理中間物XI(1當量)及芳基鹵化物VIII(1至2.5當量)之醇(nBuOH或EtOH，0.08M至0.1M)溶液，並在微波反應器中照射或在120-160℃油浴中加熱0.5 h至6 d。

藉由急驟層析、HPLC或SFC純化中間物及最終產物IX。

實例	化合物	HPLC Rt [min]	MS [m/z; (M+1) ⁺]
13	 (S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB1、IC1、ID2、IE1 條件：CB1、CD1	0.96	504

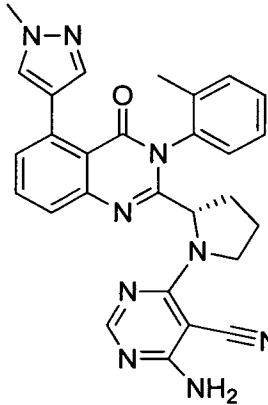
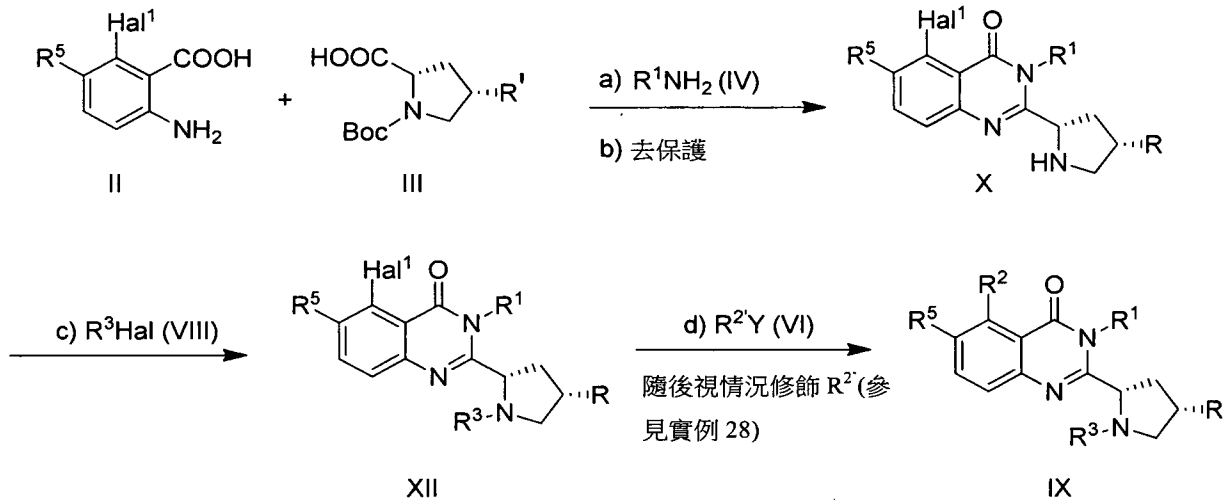
14	 (S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-(鄰甲苯基)-3,4-二氫嘍啶啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB1、IC2、ID1、IE1 條件：CB1、CD1 非對映異構阻轉異構體之 1:1 混合物	0.97, 0.99	504
----	---	------------	-----

表3：根據流程圖3所製備之化合物(芳基偶合在第四步驟中)

流程圖3



R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 係如上文針對式(I)化合物所定義， Hal^1 係鹵素(諸如溴或氯)， R 係H或如上文針對式(I)化合物所定義之 R^7 ； R' 係R或可經由一或多個官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R之取代基。

a)在室溫下，用亞磷酸三苯酯(2.5當量)處理鄰胺基苯甲酸衍生物II(1當量)及對映體純的環狀胺基酸衍生物III(1當量)之吡啶(0.83 M)無水溶液，並在70℃下攪拌該反應混合物2至18 h，然後用胺基化合物IV處理。在70至80℃下攪拌該反應混合物2至18 h。

b)在室溫下，用TFA(10當量)、 H_3PO_4 水溶液(85重量%)或先後用 H_3PO_4 水溶液及TFA處理受保護中間物(1當量)之THF或DCM(0.1至0.6 M)無水溶液，並在室溫下攪拌1 h至5 d。

c)在室溫下，用DIPEA(2至5當量)處理去保護中間物X(1當量)及芳基鹵化物VIII(1至2.5當量)之醇(nBuOH 或 EtOH ，0.08M至0.1M)溶液，並在微波反應器中照射或在120-160°C油浴中加熱0.5 h至6 d。

d1)施蒂勒偶合

在氬氣氛下，用雜芳基三丁基錫烷VI(1.1至1.5當量)及雙(三第三丁基膦)鈀(0)(0.1當量)處理氯化或溴化中間物XII(1當量)之DMF(0.07至0.1 M)溶液。密封管，並在80°C至100°C下攪拌該反應混合物3 h至4 d。

或d2)鈴木偶合

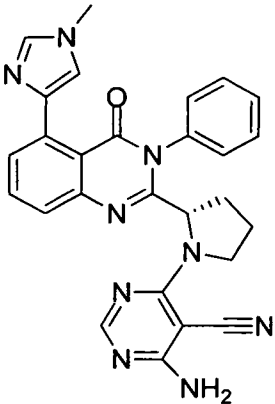
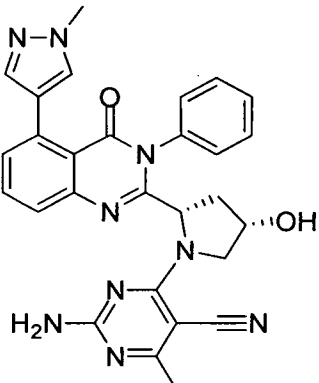
使氯化或溴化中間物XII(1當量)、雜芳基酮酸或雜芳基酮酸酯VI(1.2-2當量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2當量)/BrettPhos(0.6當量)、Brettphos環鈀化合物(CAS登錄號1148148-01-9)(0.2當量)或 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.07當量)及 Na_2CO_3 (2.4-3當量)之NMP(0.094 M)或乙腈(0.125 M)溶液脫氣，並回填氬氣(3x)。在150°C至160°C mw中照射該反應混合物5 min至3 h，若有必要，再裝入觸媒及配體。

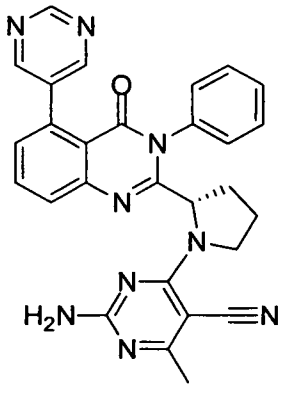
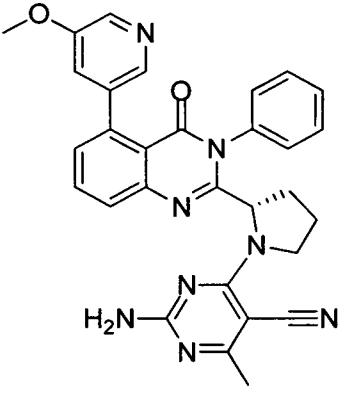
或d3)索諾格席拉偶合

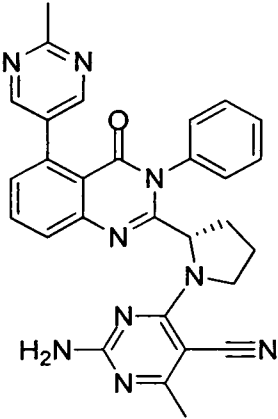
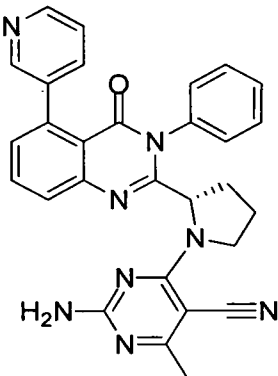
在密閉小瓶中，在100°C下加熱溴化中間物XII(1當量)、炔烴VI(3當量)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0.05當量)、 CuI (0.1當量)及 Et_3N (3當量)之DMF(0.1 M)溶液18 h。再裝入等量的 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ 、 CuI 及炔烴以使轉化完全，並在100°C下另外攪拌該反應混合物4 d。

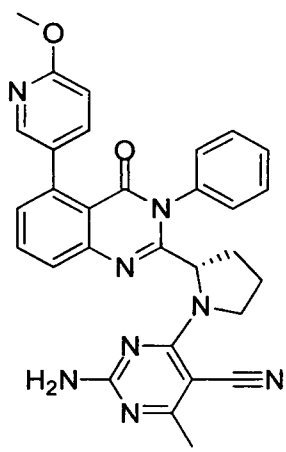
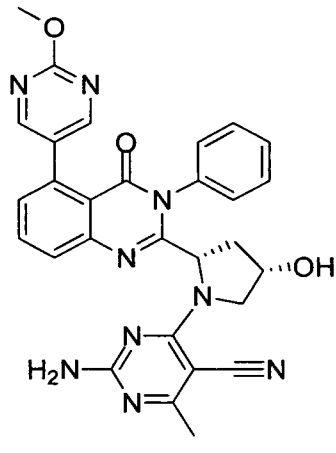
存在於 $\text{R}^{2'}$ 中之任何官能基可在如下文所示的個別實例中所述之其他步驟中進一步官能化。

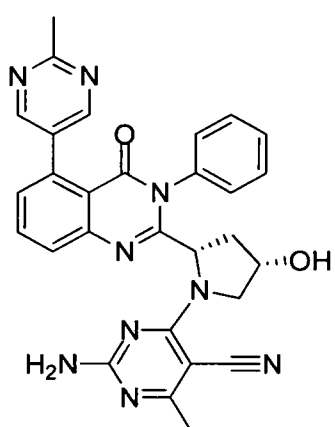
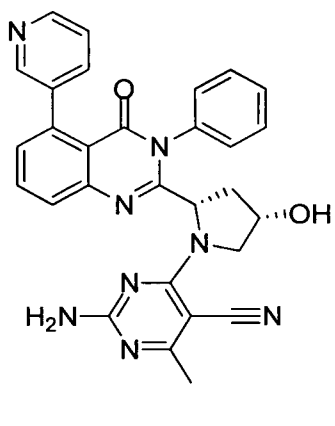
藉由急驟層析、HPLC或SFC純化中間物及最終產物IX。

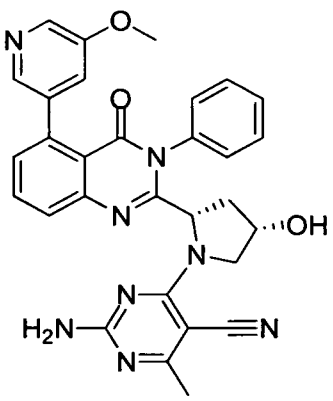
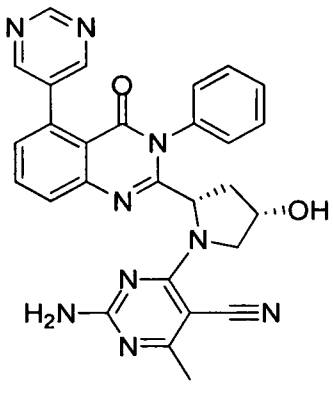
實 例	化 合 物	HPLC Rt [min]	MS [m/z; (M+1) ⁺]
15	 (S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二 氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB1、IC1、ID1、IE2 條件：CB1、CD1	0.70	490
16	 2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3- 苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB1、IC1、ID2、IE1 條件：CB2、CD1	0.79	520

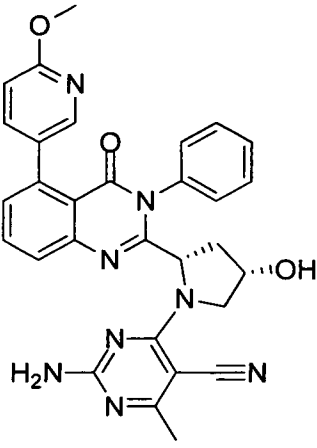
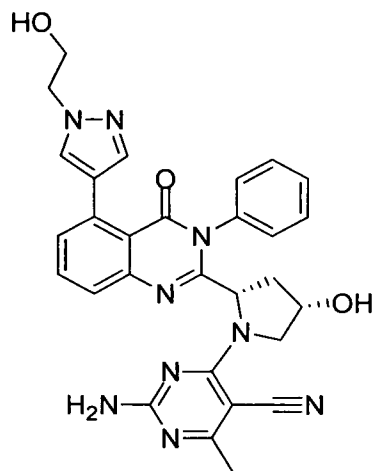
17	 (S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(4-側氧基-3-苯基-5-(嘧啶-5-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啟-1-基)嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB2、IC1、ID2、IE7 條件：CB1、CD2	0.91	502
18	 (S)-2-胺基-4-(2-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啟-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB2、IC1、ID2、IE8 條件：CB1、CD2	1.11	531

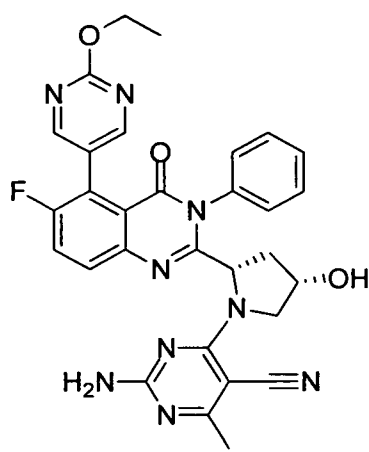
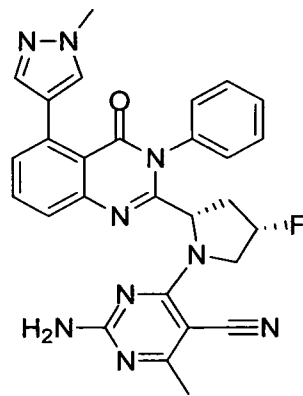
19	 (S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(5-(2-甲基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB2、IC1、ID2、IE9 條件：CB1、CD2	0.94	516
20	 (S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(4-側氧基-3-苯基-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB2、IC1、ID2、IE10 條件：CB1、CD2	0.90	501

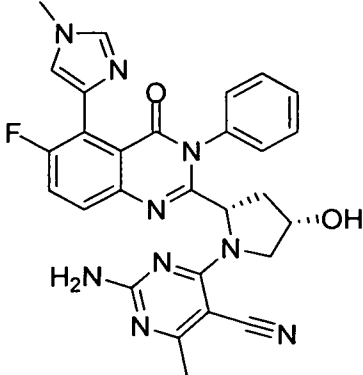
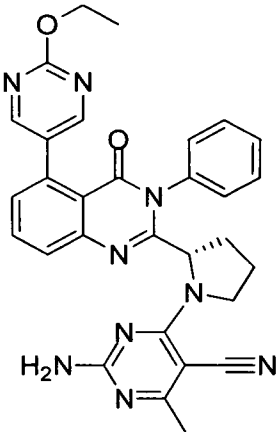
21	 (S)-2-胺基-4-(2-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB2、IC1、ID2、IE11 條件：CB1、CD2	1.11	531
22	 2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB2、IC1、ID2、IE6 條件：CB3 後接著 CB1、CD2	0.84	548

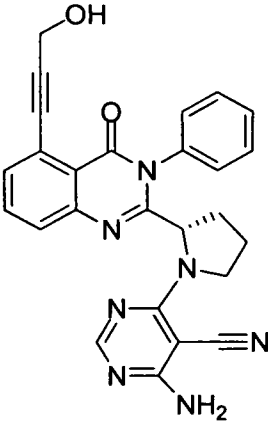
23	 2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(2-甲基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫嘧啶-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB2、IC1、ID2、IE9 條件：CB3 後接著 CB1、CD2	0.77	532
24	 2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(4-側氧基-3-苯基-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氫嘧啶-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB2、IC1、ID2、IE10 條件：CB3 後接著 CB1、CD2	0.72	517

25	 2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB2、IC1、ID2、IE8 條件：CB3 後接著 CB1、CD2	0.81	547
26	 2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(4-側氧基-3-苯基-5-(嘧啶-5-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB2、IC1、ID2、IE7 條件：CB3 後接著 CB1、CD2	0.75	518

27	 2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB2、IC1、ID2、IE11 條件：CB3、CD2	0.94	547
28	 2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB2、IC1、ID2、IE5 條件：CB2、CD2 使用方法 CE 進行後續去保護	0.74	550

29	 2-胺基-4-((2S,4S)-2-(5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羟基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB3、IC1、ID2、IE3 條件：CB2、CD1	0.94	580
30	 2-胺基-4-((2S,4S)-4-氟-2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA3, IB2、IC1、ID2、IE1 條件：CB2、CD1	0.88	522

31	 2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA2、IB3、IC1、ID2、IE2 條件：CB2、CD1	0.60	538
32	 (S)-2-胺基-4-(2-(5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB1、IC1、ID2、IE3 條件：CB1、CD1	1.07	546

33	 (S)-4-胺基-6-(2-(5-(3-羥基丙-1-炔-1-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈 前驅物：IA1、IB2、IC1、ID1、IE12 條件：CB1、CD3	0.87	464
----	---	------	-----

用於製備表格中實例之一般程序：

CA)環化作用，使用POPh₃

在室溫下，用亞磷酸三苯酯(2.5當量)處理胺基酸衍生物(1當量)及鄰胺基苯甲酸衍生物(1當量)之吡啶(0.83 M)無水溶液，並在70℃下攪拌該反應混合物2至18 h，然後用胺基或肼衍生物處理。在70℃下攪拌該反應混合物2至18 h。用EtOAc稀釋該反應混合物，用飽和NaHCO₃水溶液(2x)、飽和CuSO₄水溶液及鹽水清洗。在Na₂SO₄上乾燥有機相，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(庚烷/EtOAc)純化粗產物。

CB)去保護條件

CB1)使用TFA

在室溫下，用TFA(10當量)處理Boc中間物(1當量)之DCM(0.1至0.25 M)無水溶液，並在室溫下攪拌該反應混合物1至18 h。用飽和NaHCO₃水溶液將該反應混合物鹼化至pH~9。用DCM(2x)萃取該混合物，然後在Na₂SO₄上乾燥合併有機層，並在真空中濃縮。

CB2)使用H₃PO₄

在室溫下，用H₃PO₄水溶液(85重量%，購自Aldrich)(體積與溶劑

相同)處理胺基酸衍生物(1當量)之THF(0.2至0.6 M)無水溶液。在室溫下攪拌該反應混合物24 h至6 d。添加水，並用飽和NaHCO₃水溶液將該混合物鹼化至pH~9。用EtOAc(2x)及DCM(2x)萃取該混合物，然後在Na₂SO₄上乾燥合併有機層，並在真空中濃縮。

CB3)使用H₃PO₄及TFA

在室溫下，用處H₃PO₄水溶液(85重量%，購自Aldrich)(10當量)理胺基酸衍生物(1當量)之THF(0.085 M)無水溶液。在室溫下攪拌該反應混合物24 h，然後添加TFA(13當量)及DCM(0.042 M)，並在室溫下攪拌該反應混合物 3 d。進行鹼處理，濃縮有機層後，用DCM(0.14 M)稀釋殘餘物，並再用TFA(13當量)處理，並在室溫下攪拌18 h。用飽和NaHCO₃水溶液將該反應混合物鹼化至pH~9。用DCM(2x)萃取該混合物，然後在Na₂SO₄上乾燥合併有機層，並在真空中濃縮。

CC)R³部份之偶合

在室溫下，用DIPEA(2至5當量)處理去保護中間物(1當量)及芳基鹵化物(1至2.5當量)之醇(nBuOH或EtOH，0.08 M至0.1 M)溶液，並在微波反應器或120-160℃油浴中加熱0.5 h至6 d。在減壓下蒸發該反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中，並用飽和NaHCO₃水溶液清洗，在Na₂SO₄上乾燥有機層，並在真空中濃縮。以急驟層析、SFC或製備型RP-HPLC純化粗物質。

CD)R²部份之偶合

CD1)使用中間物IE1)-IE4)

在氬氣氛下，用IE(1.1至1.5當量)及雙(三第三丁基膦)鈹(0)(0.1當量)處理氯化或溴化中間物(1當量)之DMF(0.07至0.1 M)溶液。密封管，並在80℃至100℃下攪拌該反應混合物3 h至4 d。用EtOAc稀釋該反應混合物，並用水清洗，在Na₂SO₄上乾燥有機層並在真空中濃縮。以急驟層析、SFC或製備型RP-HPLC純化粗物質。

CD2)使用中間物IE5)-IE11)

就IE5)而言：先後用IE5)(1.2當量)及1 M Na_2CO_3 水溶液(2.4當量)及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.07當量)處理氯化或溴化中間物(1當量)之乙腈(0.125 M)溶液。在正常吸收下，在150 °C mw烘箱中加熱該反應混合物5 min。用EtOAc稀釋該反應混合物，並用水清洗，在 Na_2SO_4 上乾燥有機層，並在真空中濃縮。以急驟層析、SFC或製備型RP-HPLC純化粗物質。

就IE6)-IE11)而言：使氯化或溴化中間物(1當量)、IE(2當量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2當量)/BrettPhos(0.6當量)或Brettphos環鈀化合物(CAS登錄號1148148-01-9)(0.2當量)、 Na_2CO_3 (3當量)之NMP(0.094 M)溶液脫氣並回填氬氣(3x)。在正常吸收下，在150 °C至160 °C mw中照射該反應混合物1至3 h，若有必要再裝入觸媒及配體。用EtOAc稀釋該反應混合物，並用水清洗，在 Na_2SO_4 上乾燥有機層，並在真空中濃縮。以急驟層析、SFC或製備型RP-HPLC純化粗物質。

CD3)使用中間物IE12)

在密閉小瓶中，在100 °C下加熱溴化中間物(1當量)、IE12(3當量)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0.05當量)、CuI(0.1當量)、 Et_3N (3當量)之DMF(0.1 M)溶液18 h。再裝入等量的 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ 、CuI及IE12以使轉化完全，並另在100 °C下攪拌該反應混合物4 d。用EtOAc稀釋該反應混合物，並用水清洗，在 Na_2SO_4 上乾燥有機層，並在真空中濃縮。以急驟層析(SFC)或製備型RP-HPLC純化粗物質。

CE)實例28之脫鹽基作用

用 K_2CO_3 (3當量)處理相應乙鹽衍生物(1當量)之無水MeOH(0.1 M)溶液。在室溫下攪拌該懸浮液2 h。在減壓下蒸發，並將殘餘物溶解於EtOAc中，並用1 N HCl水溶液清洗，在 Na_2SO_4 上乾燥有機層，並在真空中濃縮。以SFC純化粗物質。

表格實例之中間物

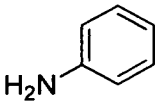
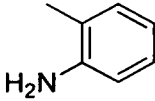
IA)胺基酸衍生物

中間物編號	結構	名稱	CAS 號或合成註釋
IA1		(S)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-2-羧酸	15761-39-4
IA2		(2S,4S)-1-(第三丁氧基羰基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啉-2-羧酸	401564-17-8
IA3		(2S,4S)-1-(第三丁氧基羰基)-4-氟-吡咯啉-2-羧酸	203866-13-1
IA4		(2S,4S)-1-(第三丁氧基羰基)-4-甲氧基吡咯啉-2-羧酸	83623-93-2

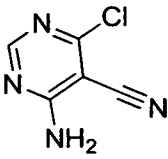
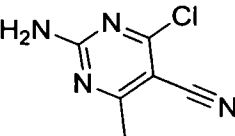
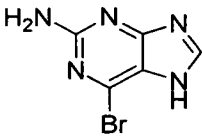
IB)鄰胺基苯甲酸衍生物

中間物編號	結構	名稱	CAS 號或合成註釋
IB1		2-胺基-6-氯苯甲酸	2148-56-3
IB2		2-胺基-6-溴苯甲酸	20776-48-1
IB3		6-胺基-2-溴-3-氟苯甲酸	CAS 132715-69-6 之 2 個步驟(參見實例 1)

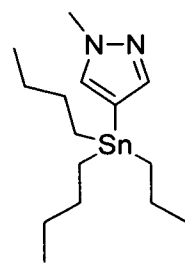
IC)胺或胍

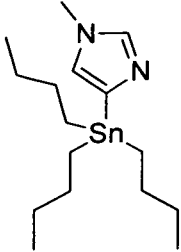
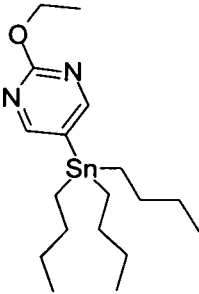
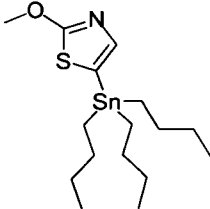
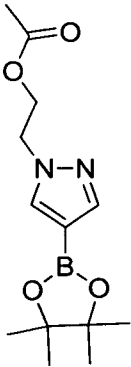
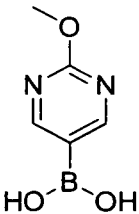
中間物編號	結構	名稱	CAS 號或合成註釋
IC1		苯胺	62-53-3
IC2		鄰甲苯胺	95-53-4

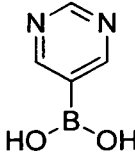
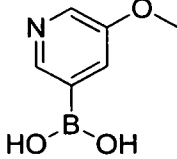
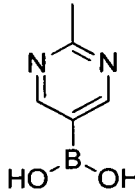
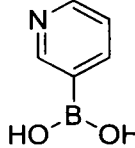
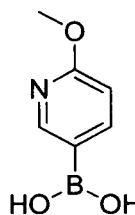
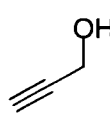
ID) R³前驅物

中間物編號	結構	名稱	CAS 號或合成註釋
ID1		4-胺基-6-氯嘧啶-5-甲腈	60025-09-4
ID2		2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲腈	99586-66-0
ID3		6-溴-7H-嘌呤-2-胺	82499-03-4

IE) R²前驅物

中間物編號	結構	名稱	CAS 號或合成註釋
IE1		1-甲基-4-(三丁基錫烷基)-1H-吡唑	179055-21-1

IE2		1-甲基-4-(三丁基錫烷基)-1H-咪唑	446285-73-0
IE3		2-乙氧基-5-(三丁基錫烷基)嘧啶	1025746-10-4
IE4		2-甲氧基-5-(三丁基錫烷基)噻唑	1025744-42-6
IE5		乙酸 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酯	1251731-71-1
IE6		(2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸	628692-15-9

IE7		嘧啶-5-基硼酸	109299-78-7
IE8		(5-甲氧基吡啶-3-基)硼酸	850991-69-4
IE9		(2-甲基嘧啶-5-基)硼酸	1034924-06-5
IE10		吡啶-3-基硼酸	1692-25-7
IE11		(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸	163105-89-3
IE12		丙-2-炔-1-醇	107-19-7

生物評估

藉由以下活體外及活體內方法可評估本發明化合物之活性。

生物分析

1 PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 及PI3K δ 同功異型物之酶促抑制作用之測定

1.1 基因構築體產生、蛋白質表現及純化

就酶促分析而言，PI3K基因構築體之製備、HTS之蛋白質表現及純化係描述在WO2012/004299中。

1.2 PI3K α 、PI3K β 之生化分析(激酶-Glo格式)

實例1-117化合物作為PI3激酶抑制劑之功效可如下進行證實：

在半面積COSTAR 96孔板中，以50 μ l/孔之最終體積進行激酶反應。在該分析中，ATP及磷脂醯肌醇之最終濃度分別為5 μ M及6 μ g/mL。藉由添加PI3激酶(例如PI3激酶 α)開始該反應。

p110 δ 。該分析之組分係如下添加至每個孔中：

- 在縱列2-1之每個孔中添加10 μ l含於5%DMSO中之測試化合物。
- 藉由將10 μ l 5體積%DMSO添加至縱列1之最初4個孔及縱列12之最後4個孔中測定總活性。
- 藉由將10 μ M對照化合物添加至縱列1之最後4個孔及縱列12之最初4個孔中測定背景。

- 每個板準備2 mL「分析混合物」：

1.912 mL HEPES分析緩衝液

8.33 μ l 3 mM ATP原液得到5 μ M/孔之最終濃度

活性日期之1 μ l [33 P]ATP得到0.05 μ Ci/孔

30 μ l 1 mg/mL PI原液得到6 μ g/mL/孔之最終濃度

5 μ l 1 M MgCl₂原液得到1 mM/孔之最終濃度

- 每個孔添加20 μ l分析混合物。
- 每個板準備2 mL「酶混合物」(x^* μ l PI3激酶p110 α ，含於2 mL激酶緩衝液中)。該「酶混合物」在添加至分析板期間保持在冰上。
- 每個孔添加20 μ l「酶混合物」以開始反應。
- 然後在室溫下培育該平板90分鐘。
- 藉由添加50 μ l WGA-SPA珠粒(塗覆麥胚凝集素之閃爍接近式分析(Scintillation Proximity Assay)珠粒)懸浮液/孔終止反應。

- 使用 TopSeal-S(聚苯乙烯微板之熱密封劑，PerkinElmer LAS [Deutschland] GmbH, Rodgau, Germany)，並在室溫下培育至少60分鐘。
- 然後使用 Jouan 台上型離心機(Jouan Inc., Nantes, France)以 1500 rpm對分析板離心2分鐘。
- 使用 Packard TopCount 為分析板計數，各孔計數20秒。

*酶體積取決於所使用批次之酶促活性。

在一更佳分析中，該激酶反應係在低容量非結合 CORNING 384 孔黑板(目錄號#3676)中以 10 μ L/孔之最終體積進行。在該分析中，ATP及磷脂醯肌醇(PI)之最終濃度分別為1 μ M及10 μ g/mL。藉由添加 ATP開始反應。

該分析之組分係如下添加至每個孔中：

在縱列1-20中，50 nl測試化合物含於90%DMSO/孔，8種濃度(1/3及1/3.33連續稀釋步驟)，一式一份。

- 低對照：縱列23-24之一半孔中，50 nl 90%DMSO(0.45%最終濃度)。
- 高對照：縱列23-24之另一半孔中，50 nl 參照化合物(例如 WO 2006/122806中之實例7化合物)(2.5 μ M最終濃度)。
- 標準：在縱列21-22中，50 nl參照化合物係如剛提及的測試化合物一樣稀釋。
- 每個分析準備20 mL「緩衝液」：

200 μ l 1M TRIS HCl pH7.5(10 mM最終濃度)

60 μ l 1M $MgCl_2$ (3 mM最終濃度)

500 μ l 2M NaCl(50 mM最終濃度)

100 μ l 10% CHAPS(0.05%最終濃度)

200 μ l 100mM DTT(1 mM最終濃度)

18.94 mL nanopure水

- 每個分析準備10 mL「PI」：

在3%辛基葡萄糖苷中製備200 μ l 1 mg/mL之1- α -磷脂醯肌醇(Liver Bovine, Avanti Polar Lipids目錄號840042C MW=909.12)(10 μ g/mL最終濃度)

9.8 mL「緩衝液」

- 每個分析準備10 mL「ATP」：

6.7 μ l 3 mM ATP原液得到1 μ M /孔之最終濃度

10 mL「緩衝液」

- 每個分析在以下最終濃度之「PI」中製備2.5 mL各PI3K構築體：

10 nM PI3K α EMV B1075

25 nM β EMV BV949

- 每個孔添加5 μ l「PI/PI3K」。

- 每個孔添加5 μ l「ATP」以開始反應。

- 然後在室溫下培育該等平板60分鐘(α 、 β 、 δ)或120分鐘(γ)。

- 藉由添加10 μ l激酶-Glo(Promega目錄號#6714)終止反應。

- 10分鐘後，在Synergy 2讀數器(BioTek, Vermont USA)中讀取分析板，積分時間為100毫秒，且靈敏度設定為191。

- 輸出：高對照係約60'000計數，且低對照係30'000或更低

- 該發光分析得到有益Z'比例，在0.4與0.7之間

Z'值係分析可靠性之通用量度。Z'在0.5與1.0之間被視為係極佳分析。

1.3 PI3K δ 、PI3K γ 之生化分析(Adapta格式)

TR-FRET Adapta™ 通用激酶分析套組係自 Invitrogen Corporation(Carlsbad/CA, USA)(目錄號PV5099)購得。該套組包含以下試劑：Adapta Eu-抗ADP抗體(經銷標記的抗ADP抗體，含於HEPES緩衝生理鹽水中，目錄號PV5097)、經Alexa Fluor® 647標記的ADP示

蹤物(經Alexa Fluor® 647標記的ADP示蹤物，含於HEPES緩衝生理鹽水中，目錄號PV5098)、專屬TR-FRET稀釋緩衝液pH7.5(目錄號PV3574)。

PIK3CD的受質磷脂醯肌醇係獲自Invitrogen(由2 mM PI組成的微脂粒，含於50mM HEPES(pH7.5)中；目錄號PV5371)。PIK3CG的受質磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸鹽(PIP(4,5)2係獲自Invitrogen(PIP2:PS大型單層微脂粒，其係由1 mM PIP2: 19 mM PS組成，含於50 mM HEPES(pH7.5)、3 mM MgCl₂、1 mM EGTA中；目錄號PV5100)。

時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)係一種基於兩種相鄰染料間之能量轉移之技術，其係從其中一種染料(供體)之受激發電子轉移能量至相鄰染料(受體)之電子，然後以光子形式釋放。藉由受體螢光發射增加及供體螢光發射減少來檢測此能量轉移。蛋白激酶之TR-FRET分析法使用長壽命鐳系鈹或鈳螯合物作為供體物質，其藉由在以閃光燈激發源激發後引入延遲，來克服化合物自發螢光或沈澱化合物之光散射之干擾。通常以受體及供體螢光團之強度比表示其結果。此數值之比例性質可校正各孔間之分析體積差異，同時校正由有色化合物所引起之淬滅效應。Adapta™分析可分為兩個階段：激酶反應階段及ADP檢測階段。在激酶反應階段中，將所有的激酶反應組分添加至孔中，並依各激酶所指定的時間期培養該反應。反應後，向分析孔添加含經Eu標記的抗ADP抗體、經Alexa Fluor® 647標記的ADP示蹤物及EDTA之檢測溶液(使激酶反應停止)。激酶反應所形成之ADP將置換該抗體之Alexa Fluor® 647標記型ADP示蹤物，從而導致TR-FRET信號降低。在抑制劑存在下，該激酶反應所形成之ADP之量減少，且所得之完整抗體-示蹤物相互作用保持高TR-FRET信號。在Adapta™分析中，供體(鈳-抗ADP抗體)係在340 nm下被激發，且將其能量轉移至受體(經Alexa Fluor® 647標記的ADP示蹤物)。可利用中心在665 nm之

濾波器監測Alexa Fluor® 647之發射，因為其位於供體之發射峰之間(在615/620 nm下測定)。

如章節2.2中所述，將50 nL化合物稀釋液分配至白色之384孔小體積聚苯乙烯分析板上。然後，在RT下，先後培育5 μ L PI3K γ 及PI3K δ 及脂質受質(PI或PIP2:PS)以及5 μ L ATP(最終的分析體積10 μ L)。Adapta™ TR-FRET分析之標準反應緩衝液包含10 mM Tris-HCl(pH7.5)、3 mM MgCl₂、50 mM NaCl、1 mM DTT、0.05% CHAPS。用5 μ L含有含於TR-FRET稀釋緩衝液(IVG所專有)中之Eu標記型抗ADP抗體及Alexa Fluor® 647標記型ADP示蹤物之EDTA混合物使反應停止。15至60分鐘後，在Synergy 2讀數器中讀取該等平板之讀數，所使用的積分時間為0.4秒，且延遲為0.05秒。藉由以標準反應緩衝液置換PI3K得到100%抑制激酶反應之對照。0%抑制之對照係由化合物之溶劑媒劑(90%DMSO/H₂O)提供。

使用Excel擬合軟體或Graphpad Prism分析數據。EC₅₀值係藉由將S型劑量反應曲線擬合至分析讀數-抑制劑濃度曲線導出。所有擬合均係利用程式XLfit4(ID Business Solutions, Guildford, UK)進行。測定各化合物在8種濃度(通常為10、3.0、1.0、0.3、0.1、0.030、0.010及0.003 μ M)下之抑制百分比之EC₅₀值(n=2)，EC₅₀值係藉由將S型劑量反應曲線擬合至分析讀數-抑制劑濃度曲線導出。所有擬合係利用程式XLfit4(ID Business Solutions, Guildford, UK)進行。

在本發明之一實施例中，I類PI3激酶抑制劑，其中該抑制劑對PI3K同功異型物 δ 具有抑制作用，其中在酶促PI3K δ 分析中，活性範圍(以IC₅₀表示)係在1 nM與500 nM之間。

在本發明之另一實施例中，I類PI3激酶抑制劑，其中該抑制劑對PI3K同功異型物 δ 具有抑制作用，其中在酶促PI3K δ 分析中，活性範圍(以IC₅₀表示)係在1 nM與100 nM之間。

在本發明之另一實施例中，I類PI3激酶抑制劑，其中該抑制劑對PI3K同功異型物 δ 具有抑制作用，其中在酶促PI3K δ 分析中，活性範圍(以IC₅₀表示)係在0.5 nM與10 nM之間。

在本發明之一實施例中，I類PI3激酶抑制劑，其中該抑制劑對PI3K同功異型物 γ 具有抑制作用，其中在酶促PI3K γ 分析中，活性範圍(以IC₅₀表示)係在1 nM與500 nM之間。

在本發明之另一實施例中，I類PI3激酶抑制劑，其中該抑制劑對PI3K同功異型物 γ 具有抑制作用，其中在酶促PI3K γ 分析中，活性範圍(以IC₅₀表示)係在1 nM與100 nM之間。

在本發明之一實施例中，I類PI3激酶抑制劑，其中該抑制劑對PI3K同功異型物 δ 具有抑制作用，其中在細胞PI3K δ 分析中，活性範圍(以IC₅₀表示)係在1 nM與1000 nM之間。

在本發明之另一實施例中，I類PI3激酶抑制劑，其中該抑制劑對PI3K同功異型物 δ 具有抑制作用，其中在細胞PI3K δ 分析中，活性範圍(以IC₅₀表示)係在1 nM與500 nM之間。

在本發明之一實施例中，I類PI3激酶抑制劑，其中該抑制劑對PI3K同功異型物 γ 具有抑制作用，其中在細胞PI3K γ 分析中，活性範圍(以IC₅₀表示)係在1 nM與1000 nM之間。

在本發明之另一實施例中，I類PI3激酶抑制劑，其中該抑制劑對PI3K同功異型物 γ 具有抑制作用，其中在細胞PI3K δ γ 分析中，活性範圍(以IC₅₀表示)係在1 nM與500 nM之間。

2.細胞分析

在本發明之另一實施例中，I類PI3激酶抑制劑在細胞分析中之選擇性超過PI3K同功異型物 α 至少10倍。

在本發明之另一實施例中，I類PI3激酶抑制劑在細胞分析中之選擇性超過PI3K同功異型物 α 至少20倍。

2.1 Rat-1細胞中磷酸肌醇-3激酶(PI3K)-介導之Akt 1/2(S473)磷酸化

以7500個(PI3K α)、6200個(PI3K β)或4000個(PI3K δ)細胞之密度將穩定地過度表現豆蔻醯化形式之人類磷酸肌醇-3激酶(PI3K) α 、 β 或 δ 催化亞單位之Rat-1細胞接種於384孔板中之30 μ l完全生長培養基(杜貝卡氏改良依格培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)(DMEM高葡萄糖)，該培養基補充有10%(體積/體積)胎牛血清、1%(v/v)MEM非必需胺基酸、10 mM HEPES、2mM L-穀胺醯胺、10 μ g/mL嘌呤黴素(puromycin)及1%(體積/體積)盤尼西林(Penicillin)/鏈黴素(Streptomycin)中，並在37°C/5%CO₂/95%濕度下培育24 h。在384孔化合物板(化合物母板)中稀釋化合物，以得到40種含於90%DMSO中之測試化合物之8點連續稀釋液，以及4種參照化合物外加16種高對照及16種低(抑制)對照。藉由使用Hummingwell奈升分配器將250 μ l化合物溶液分配至384孔聚丙烯板(子板)中製備預稀釋板。藉由添加49.75 μ l完全生長培養基預稀釋化合物。使用384孔移液器將10 μ l預稀釋化合物溶液轉移至細胞板中，得到0.11%之最終DMSO濃度。在37°C/5%CO₂/95%濕度下培育細胞1 h。移除上清液，在20 μ l裂解緩衝液中使細胞裂解，以進行AlphaScreen® SureFire®檢測。

就檢測p-AKT(Ser473)而言，使用SureFire® p-Akt 1/2(Ser473)分析套組(PerkinElmer, U.S.A)。使用384孔移液器將5 μ l細胞裂解物轉移至384孔低容量Proxiplate中，以進行檢測。根據製造商方案添加AlphaScreen® SureFire®試劑。第一，添加含AlphaScreen®受體珠粒之5 μ l反應緩衝液加活化緩衝液混合物，密封該平板，並在室溫下於平板振盪器上培育2小時。第二，添加2 μ l含AlphaScreen®供體珠粒之稀釋緩衝液，並如上文所述在平板振盪器上再培育該平板2小時。在AlphaScreen®兼容平板讀數器上讀取該平板，該讀數器使用標準

AlphaScreen®設置。

或者，用CisBio HTRF分析套組檢測p-AKT(Ser473)：作為陽性對照，將0.9 mM 1-(3-(三氟甲基)-4-(哌嗪-1-基)苯基)-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮馬來酸鹽(含於90%(體積/體積)DMSO中)添加至化合物母板中。就化合物測試而言，以4000個(Rat-1_PI3K δ)、8000個(Rat-1_PI3K α)或6500個(Rat-1_PI3K β)細胞之密度將該等細胞接種於384孔板中之30 μ l完全生長培養基中(該平板具有促進細胞黏著及其生長(分析板)之塑膠表面)，並在37 $^{\circ}$ C /5%CO₂/90%濕度下生長24 h。然後將來自子板之約10 μ l化合物預稀釋液轉移至該等細胞中。用化合物處理1 h後，移除培養基，並藉由添加補充有封閉緩衝液之20 μ l裂解緩衝液使細胞裂解。根據製造商說明，用HTRF pAKT(Ser473)分析套組檢測p-AKT(Ser473)，其中使用16 μ l細胞裂解物，總檢測體積為20 μ l。

2.2 測定鼠B細胞活化

眾所周知，當細胞經由B細胞受體(BCR)受到刺激時，PI3K δ 可調節B細胞功能(Okkenhaug等人Science 297:1031(2002))。為評估化合物對B細胞活化之抑制性質，測量衍生自小鼠脾抗體之鼠B細胞上之活化標記物CD86及CD69在經抗IgM刺激後之上調。眾所周知，CD69係B及T細胞之活化標記物(Sancho等人，Trends Immunol. 26:136(2005))。CD86(亦稱為B7-2)主要在抗原呈遞細胞(包括B細胞)上表現。休眠B細胞表現低水平CD86，但其在受到(例如)BCR或IL-4受體刺激後上調。B細胞上之CD86係與T細胞上之CD28相互作用。此相互作用係最佳T細胞活化及產生最佳IgG1反應所必需(Carreno等人Annu Rev Immunol. 20:29(2002))。

收集Balb/c小鼠之脾臟，單離出脾細胞，並用含10%胎牛血清(FBS)、10 mM HEPES、100單位/mL盤尼西林/鏈黴素之RPMI清洗兩

次。後續將以此方式補充之RPMI稱為培養基。在培養基中，將該等細胞調整為 2.5×10^6 個細胞/mL，並將200 μ l細胞懸浮液(5×10^6 個細胞)添加至適宜的96孔板中。

然後，藉由在培養基中添加50 μ l抗IgM mAb(最終濃度：30 μ g/mL)刺激該等細胞。在37°C下培育24小時後，用以下抗體混合物使該等細胞染色：就評估B細胞而言，使用抗小鼠CD86-FITC、抗小鼠CD69-PerCP-Cy5.5、抗小鼠CD19-PerCP，及就評估T細胞而言，使用抗小鼠CD3-FITC、抗小鼠CD69-PE(2 μ l各抗體/孔)。在黑暗及室溫(rt)下保持一小時後，將該等細胞轉移至96深孔板中。用1 mL含2%FBS之PBS清洗該等細胞一次，並在再懸浮於200 μ l中後，在FACS Calibur流式細胞儀上分析樣品。根據大小及粒度圈選FSC/SSC點陣圖內之淋巴細胞，並進一步分析CD19、CD3及活化標記物(CD86、CD69)之表現。使用BD CellQest軟體，自點陣圖計算出CD19+或CD3+群體內活化標記物之染色呈陽性之細胞的百分比數據。

為評估化合物之抑制性質，首先將化合物溶解並稀釋於DMSO中，隨後以1:50稀釋於培養基中。如上所述單離出Balb/c小鼠之脾細胞，再懸浮，並轉移至96孔板(200 μ l/孔)中。將稀釋化合物或溶劑添加至該等平板(25 μ l)中，並在37°C下培育1小時。然後，在37°C下以25 μ l抗IgM mAb/孔(最終濃度30 μ g/mL)刺激培養物24小時，並用抗小鼠CD86-FITC及抗小鼠CD19-PerCP染色(2 μ l各抗體/孔)。藉由如上所述的流式細胞術定量分析CD19陽性B細胞上之CD86表現。

2.3 測定大鼠B細胞活化

眾所周知，當細胞經由B細胞受體(BCR)受到刺激時，PI3K δ 可調節B細胞功能(Okkenhaug等人，Science 297:1031(2002)。為評估化合物對B細胞活化之抑制性質，測量衍生自全血之大鼠B細胞上之活化標記物CD86在經抗IgM及重組IL-4刺激後之上調。該CD86分子(亦稱

為B7-2)主要在抗原呈遞細胞(包括B細胞)上表現。休眠B細胞表現低水平CD86，但其在受到(例如)BCR或IL-4受體刺激後上調。B細胞上之CD86係與T細胞上之CD28相互作用。此相互作用係最佳T細胞活化及產生最佳IgG1反應所必需(Carreno等人，Annu Rev Immunol. 20:29(2002))。

大鼠血液採集

藉由使用皮下注射針經肝素鈉預塗覆之10 ml注射器自成年雄性路易斯(Lewis)大鼠(LEW/HanHsd)腹部主動脈採集全血。將血液轉移至50 ml Falcon管中，並將抗凝血劑濃度調節至100 U/ml。

刺激大鼠B細胞及用特異性抑制劑進行治療

為評估免疫抑制藥物之活體外效應，用培養基將肝素化血液預稀釋至50%。提供補充有100 U/ml盤尼西林、100 mg/ml鏈黴素、2 mM L-穀胺醯胺、50 mg/ml聚葡萄糖40及5%胎牛血清(FCS, Fetaclone I, Gibco #10270-106)之DMEM高葡萄糖(Animed目錄號1-26F01-I)作為培養基。然後，使190 μ l預稀釋血液與96孔U型底微量滴定板(Nunc)中之10 μ l預稀釋測試化合物混合，從而得到濃度範圍為20至0.0003 μ M的3倍連續稀釋液。用DMSO預處理對照孔，以得到0.5%DMSO之最終濃度。一式兩份地供應培養物，藉由在平板振盪器(Heidolph Titramax 101；30秒，速度900)上搖動充分混合，用移液管反復吸吐培養物，並再次在平板振盪器上搖動。在37°C/5% CO₂下培育培養物1 hr。然後，添加20 μ l多株山羊抗大鼠IgM Ab(Serotec,目錄號302001)及10 μ l稀釋重組rIL-4(Immunotools 340085號)，以分別得到30 μ g/ml及5 ng/ml之最終濃度。藉由在上述平板振盪器上搖動混合平板，並在37°C/5%CO₂下培育24小時。

藉由流式細胞術測定B細胞活化

培育後，每孔添加15 μ l 25 mM EDTA溶液，並振盪15 min，以使

附著細胞分離。為分析表面活化標記物，然後用PE-Cy5標記型抗大鼠CD45RA(BD目錄號557015)使樣品染色，以允許在FACS分析中圈選B細胞。此外，用PE標記型抗大鼠CD86(BD目錄號551396)使樣品染色。所有的染色步驟均係在黑暗中及室溫下進行30 min。培育後，將樣品轉移至含有2 ml/孔BD裂解溶液(BD 349202號)之96深孔V型底微量滴定板(Corning 396096號)中。紅血球裂解後，用2 ml CellWASH(BD 349524號)清洗樣品。在分別使用Cellquest Plus或DIVA(版本6.1.1)軟體之LSRII或FACScalibur流式細胞儀(BD Biosciences)上獲得數據。根據大小及粒度圈選FSC/SSC點陣圖內之淋巴細胞，並進一步分析CD45RA及活化標記物之表現。自點陣圖或柱形圖計算出CD45RA+群體內活化標記物之染色呈陽性之細胞的百分比數據。

統計評估

B細胞活化在接觸藥物後之抑制百分比係藉由以下公式算得：

$$\text{抑制}\% = 100 \times \frac{\text{無藥物刺激} - \text{有藥物刺激}}{\text{無藥物刺激} - \text{無刺激}}$$

使用ORIGIN 7軟體(OriginLab Corporation, Northampton, MA)進行非線性回歸曲線擬合。藉由將希爾(Hill)方程擬合至抑制數據得到產生50%抑制之藥物濃度(IC₅₀)。

2.4 PI 3-激酶 γ 之細胞U937 AKT分析

將U937單核細胞株維持在補充有10%熱失活FCS、100U/ml盤尼西林、100 ug/ml鏈黴素及2 mM L-穀胺醯胺(Invitrogen)之RPMI 1640基礎培養基中。藉由每隔三或四天以0.125x10⁶個細胞/ml之密度接種在新培養基中維持U937懸浮培養物。在37°C/5%CO₂下培育細胞。在分析前的三或四天，以0.25x10⁶個細胞/ml之密度將細胞接種於T175培養燒瓶中，總體積為40 ml。

在開始進行下文所述的細胞操作之前，藉由添加150 ul/孔所提供

之封閉緩衝液封閉MSD(Meso Scale Discovery)分析板並在室溫下振盪培育至少一小時。所有的分析步驟必須快速進行，精確控制培育期時間，並在指明之處觀測溫度控制。

抽出在分析前3或4天以 $0.25 \times 10^6/\text{ml}$ 接種之細胞，並轉移至50 ml Falcon管中，計數，並在室溫下以300 g離心八分鐘。抽出上清液，使細胞小球再懸浮，並在HBSS(漢克斯(Hank's)平衡鹽溶液)中藉由在室溫下以300 g離心八分鐘清洗一次。將細胞小球再懸浮於HBSS中達 $4 \times 10^6/\text{ml}$ 之濃度，並將100 μL 細胞懸浮液添加至平底96孔組織培養板之各孔中。在 $37^\circ\text{C}/5\%\text{CO}_2$ 下培育分析板1.5小時，以在化合物刺激步驟之前降低背景AKT磷酸化。

在100%DMSO中製備5 mM原液濃度的化合物；由此在HBSS中進行1比125稀釋，以得到40 μM 之最高化合物濃度(0.8%DMSO)。在新的平底96孔板中準備化合物滴定，以10倍連續稀釋將40 μM 稀釋於HBSS 0.8%DMSO中；每次稀釋後替換吸液頭。此階段的化合物濃度係分析板中所需最終濃度之4倍。藉由直接自化合物稀釋平板轉移50 μL /孔，以化合物或HBSS 0.8%DMSO刺激細胞。然後，在 37°C 下培育含有化合物處理細胞之分析板30分鐘。所有實驗均使用標準板佈局。

除陽性對照孔(「max MIP1 α 」)以外，以50 μL /孔之40 ng/ml MIP1 α (R&D Systems目錄號270-LD，以PBS 0.1%BSA將凍乾原料復水至50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)刺激化合物處理細胞。以50 μL /孔之缺乏MIP1 α 之HBSS刺激陰性對照孔(「min HBSS」)。現將最終的化合物濃度稀釋4倍，得到10 μM 之最高濃度；若添加MIP1 α 的話，其最終濃度為10 ng/ml。在 $37^\circ\text{C}/5\%\text{CO}_2$ 下，將細胞與MIP1 α 一起培育3分鐘。三分鐘刺激期後，使分析板一直保持冰冷。在 4°C 下，以300 g離心分析板2分鐘，並藉由輕輕倒置移除上清液，然後在紙巾上將該平板吸乾。然後藉由緩和添加150 μL /孔冰冷HBSS清洗細胞，並在 4°C 下以300 g離心5分鐘。抽

出上清液，並如上所述將該平板吸乾。將該平板置於冰上，並立即以 35 μ L/孔冰冷裂解緩衝液處理細胞，該緩衝液係根據套組說明書製得(每個分析板，向 5 ml Tris裂解緩衝液添加 100 μ l 50x蛋白酶抑制劑溶液及各 50 μ l 的 100x磷酸酶抑制劑溶液 I 及 II)。在冰上培育平板 20 分鐘，然後在 4°C 下以 841 g 離心 5 分鐘。吸取 MSD 平板之封閉緩衝液，並以 300 μ l/孔 Tris 清洗緩衝液清洗該平板四次。然後自分析板轉移 25 μ L 細胞裂解物至清洗過的 MSD 平板，將該平板密封，並在室溫下振盪培育 1 小時。以 300 μ L/孔 Tris 清洗緩衝液清洗該平板四次，接著添加 25 μ L/孔磷基標記型抗總 AKT/pAKT 檢測抗體(將 60 μ l 50x 抗體原液稀釋於 1 ml 封閉緩衝液與 2 ml 清洗緩衝液之混合物中)，並在室溫下振盪培育 1 小時。以 300 μ L/孔 Tris 清洗緩衝液清洗該平板四次，並添加 150 μ L/孔讀數緩衝液(注意避免引入氣泡)。立即使用 MSD SECTOR Imager 6000 讀取該平板。

在 Excel 中記錄結果，並利用等式 % 磷蛋白 = ((2 * 磷信號) / (磷信號 + 總信號)) * 100 計算出磷酸化 AKT 之百分比。利用 Prism V Graphpad 軟體分析由化合物所介導的 AKT 磷酸化之抑制作用。

2.5 測定小鼠脾細胞中 TLR9 誘導之 IL-6

自小鼠脾製備單細胞懸浮液

在實施安樂死後立即切除 C57BL/6 小鼠之脾臟。去除脾臟之過量脂肪，然後使用 5 ml 注射器的柱塞使脾臟通過 0.4 μ M 細胞過濾器以將其搗碎。製備單細胞懸浮液，並在 50 ml Falcon 管中利用冷 PBS 將體積調整為 15 ml。在 4°C 下以 1500 rpm 離心細胞 5 分鐘，然後移除上清液，並再懸浮於 5 ml 紅血球裂解緩衝液/脾臟中，並在室溫下培育 5 分鐘。向該等細胞添加冰冷 PBS (30 ml)，然後在 4°C 下以 1500 rpm 離心 5 分鐘。移除上清液，並用 40 ml 鼠脾細胞培養基 (MSCM) 清洗細胞兩次。MSCM 係由補充有 100 單位/ml 盤尼西林及 100 μ g/ml 鏈黴素、1 x

5

非必需胺基酸、1 mM丙酮酸鈉、0.05 mM β -巰基乙醇及10%熱失活胎牛血清(FBS)之RPMI組成。將細胞再懸浮於10-20 ml MSCM 中，並用Countess細胞計數器計數。自單個C57BL/6小鼠脾臟得到約 60×10^6 個脾細胞。

刺激鼠脾細胞及用特異性抑制劑進行治療

以 2×10^5 個細胞/孔之最終密度及100 μ l之體積將脾細胞接種於96孔平底板中，並在37°C增濕培養箱中培育2-4小時。然後，使用自動化液體處理機器，使用先前準備的化合物原液板分配待測試化合物。原液板係由用2-或3倍稀釋液以8至10點排列之化合物(含於90%/10%DMSO/ddH₂O中)組成。該液體處理機器將1 μ l各稀釋液自先前準備的化合物源平板分配至該96孔板中之適宜目標孔中。該等化合物在細胞培養物中之最終起始濃度係10 μ M。DMSO在細胞培養物中之最終濃度係0.5%。用化合物培育細胞1小時，然後添加TLR配體。然後，添加10倍20 μ l體積之EC₈₀濃度之CpG1826(最終培養物體積為200 μ l)，隨後在37°C增濕培養箱中隔夜培育培養物。

藉由ELISA測定介白素-6

隔夜培養後，在室溫下以2000 rpm離心平板5分鐘。隨後將150 μ l各培養物轉移至96孔V型底平板中，並用市售小鼠IL-6夾心ELISA套組測定IL-6濃度。簡而言之，以捕獲抗體塗覆平板過夜，隨後以PBS/0.1%BSA封閉1小時。添加體積為50 μ l之樣品及標準物，並在室溫下培育該平板2小時。移除該等標準物/樣品後，用PBS/0.05% Tween清洗該平板，然後添加50 μ l生物素化檢測抗體，隨後在室溫下振盪培育該平板2小時。再次清洗平板，然後歷時20分鐘添加50 μ l鏈黴親和素-辣根過氧化物酶/孔。另外清洗平板後，向各孔添加50 μ l TMB受質，並培育平板20分鐘，然後添加25 μ l/孔停止溶液。使用SpectraMax 190平板讀數器(450 nm)測定IL-6濃度，並使用SoftMax

Pro及GraphPad Prism軟體加以分析。

2.6 測定人類外周血單核細胞(PBMC)中之TLR9誘導之IFN α 自新鮮人類血液製備PBMC

將人類血液(約75 ml)收集在含肝素之10個S-Monovette管(S-Monovette 7.5 mL NH肝素16 IU/mL血液; Starstedt)中。藉由添加15 ml淋巴細胞分離介質LSM1077™/管(#J15-004; PAA Laboratories)準備Leucosep™管(30 mL #227290; Greiner Bio-one), 並以1000 g離心30 sec。以等份PBS(不含Ca²⁺/Mg²⁺; #14190-094)稀釋後, 將約25 ml血液轉移至Leucosep™管中。在22℃下使用無制動Eppendorf 5810R離心機以800 g離心樣品20 min。小心移除血漿:分離介質界面之PBMC層, 並轉移至清潔的50 ml試管中。藉由添加PBS(至多45 ml)清洗細胞一次, 並用Eppendorf 5810R在制動下(設定為速度9)離心(1400 rpm, 10 min, 在22℃下)。將球狀細胞小心地再懸浮於介質(RPMI 1640+GlutaMAX-I、0.05 mM 2-巰基乙醇、10 mM HEPES及5體積%FCS)中, 並收集樣品。介質組分2-巰基乙醇(#31350-010; 50 mM)、Hepes(#15630-056, 1M)及RPMI 1640(1x) + GlutaMAX-I(#61870-010)係獲自Gibco。FCS(#2-01F36-1)係獲自Amimed。使用Countess®自動化細胞計數器對PBMC(樣品預先在介質中以1:10進行稀釋, 然後添加等體積(10 μ l)錐蟲藍)進行計數。將細胞稀釋至4 x 10⁶個細胞/ml, 並接種在384孔板(#353962; Becton Dickinson AG)中, 以得到25 μ l之最終體積(亦即1 x 10⁵個細胞/孔)。

刺激PBMC及用特異性抑制劑進行治療

在100體積%DMSO(#41640-100mL; Sigma-Aldrich)中預先稀釋化合物, 隨後轉移至介質中(以使DMSO之最終濃度為0.25%)。以適宜化合物稀釋液(5 μ l)或媒劑對照(5 μ l)處理細胞, 並在37℃下於空氣中含有5%(體積/體積)CO₂之增濕培養箱中培育30 min。以CpG2216(0.3

μM ; #tlrl-hodna; Invivogen)或媒劑對照($10\ \mu\text{l}/\text{孔}$)刺激細胞，並培育20 h。對平板進行簡單離心($200\ \text{x}\ \text{g}$ ，2 min，在 22°C 下)，並移出上清液樣品($30\ \mu\text{l}$)以量化IFN α 濃度。

用AlphaLisa技術量化IFN α

使用PerkinElmer之人類干擾素 AlphaLISA 套組(#AL264F)量化IFN α 。新製備含有抗IFN α 受體珠粒(最終為 $5\ \mu\text{g}/\text{ml}$)及生物素化抗體抗IFN α (最終為 $0.5\ \text{nM}$)之抗體混合物，並分配($5\ \mu\text{l}$)至384孔 Optiplates™(#6007299; PerkinElmer)中。製備已知IFN α 標準物(人類IFN α B(2b))之稀釋液，並連同細胞上清液($5\ \mu\text{l}$)一起添加至上述平板中。對平板進行簡單離心(以 $200\ \text{g}$ 快速啟動)，用黏著密封膜覆蓋，震盪混合並在黑暗中於室溫下培育1 h。製備塗覆有鏈黴親和素的供體珠粒(最終為 $20\ \mu\text{g}/\text{ml}$)，並在暗亮區域中添加至各孔($5\ \mu\text{l}$)中(光敏混合物)。在室溫下培育平板30 min(平板不可經離心或塗覆)。培育後，用配備有ALPHA選項之EnVision™多板讀數器讀取該等平板，該選項使用儀器自帶的「AlphaScreen標準設置」(例如，總測量時間： $550\ \text{ms}$ ，雷射 $680\ \text{nm}$ 激發時間： $180\ \text{ms}$ ，反射鏡： D640 as ，濾光片： M570w ，中心波長 $570\ \text{nm}$ ，帶寬 $100\ \text{nm}$ ，透射率75%)。收集數據以分析及量化IFN α 濃度。

數據評估及分析

使用帶有XLfit插件(IDBS；版本4.3.2)之Excel XL fit 4.0(Microsoft)分析數據。在使用人類IFN α B(2b)外推至標準曲線後，測定具體IFN α 濃度。在擬合出實驗數據之曲線後，藉由非線性回歸測定化合物之個別 IC_{50} 值。

3. 測定羊紅血球(SRBC)之抗體產生。

簡而言之，在d0對OFA大鼠靜脈內注射羊紅血球，並連續四天(d0至d3)以研究中的化合物經口處理。在d4時製備脾細胞懸浮液，並

在指示細胞(SRBC)及補體存在下將淋巴細胞接種於軟瓊脂上。由於分泌SRBC特異性抗體(主要係IgM亞類)及存在補體，該等指示細胞裂解產生斑塊。計算每個平板之斑塊數，並表示為斑塊數/脾臟。

免疫接種：在第0天，藉由靜脈內注射給五個雌性OFA大鼠之小組接種 2×10^8 /ml SRBC(獲自Laboratory Animal Services LAS, Novartis Pharma AG)，接種量為0.5 ml/大鼠。

化合物處理：自免疫接種之日開始，連續4天(第0、1、2及3天)用懸浮於0.5%CMC、0.5%Tween80中之化合物處理動物。每天經口投與化合物兩次，給藥間隔為12小時，施用量為5 ml/kg體重。

製備脾細胞懸浮液：

在第4天，用CO₂對動物實施安樂死。移除脾臟，稱重，並將各大鼠脾臟保存在含有10 ml冷(4℃)漢克斯平衡鹽溶液(HBSS; Gibco, pH7.3；含有1 mg酚紅/100ml)之塑膠管中。用玻璃陶瓷使脾臟勻化，在冰上停留5分鐘，並將1 ml上清液轉移至新試管中。在4 ml HBSS中清洗細胞一次，然後棄去上清液，並將球狀細胞再懸浮於1 ml HBSS中。藉由自動化細胞計數器測定每個脾臟之淋巴細胞數，並將脾細胞懸浮液之細胞濃度調整為 30×10^6 /ml。

斑塊形成分析：

準備具有0.7%瓊脂糖(SERVA)/HBSS之軟瓊脂皮氏(petri)培養皿。

此外，在塑膠管中製備1 ml 0.7%瓊脂糖，並水浴中保持在48℃下。添加約50 μ l 30×10^6 /ml脾細胞懸浮液及50 μ l SRBC(40×10^8 /ml)，快速混合(Vortex)，並傾倒於準備好的瓊脂糖培養皿中。略微傾斜皮氏培養皿，以使細胞混合物在瓊脂糖層上均勻分佈。使該等培養皿在室溫下靜置15分鐘，然後在37℃下培育60分鐘。然後，添加1.4 ml天竺鼠補體(Harlan; 10%)，且繼續在37℃下另外培育60分鐘。由析出的

B細胞所釋放之SRBC特異性抗體結合附近的抗原(SRBC)。此等抗原-抗體複合物使補體活化，並導致SRBC裂解，從而在紅色紅血球層中留下明亮斑點(斑塊)。用顯微鏡計算斑塊數。

使用以下公式測定斑塊形成之抑制作用： $\%抑制 = C \times 100 / V - 100$

其中：V=媒劑組之平均斑塊數/脾臟；C=化合物處理組之平均斑塊數/脾臟

參考文獻：

N.K. Jerne & A.A. Nordin(1963) Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. Science 140:405。

N.K. Jerne, A.A. Nordin & C. Henry(1963) The agar plaque technique for recognizing antibody-producing cells. In: 「Cell Bound Antibodies」, B. Amos & H. Koprowski, Eds., Wistar Inst. Press, Philadelphia pp.109-125。

生物數據

酶促分析

實例號	PI3K α IC50 [umol l-1]	PI3K δ IC50 [umol l-1]	PI3K γ IC50 [umol l-1]
1	0.074	0.008	0.028
2	1.3	n.d.	0.15
3	1.4	0.008	1.2
4	0.32	0.006	0.082
5	0.23	0.004	0.085
6	0.13	0.009	0.056
7	0.21	0.006	0.11
8	1.1	0.014	0.75
9	0.053	0.008	0.018
10	1.3	0.006	0.038
11	2.3	0.045	0.23
12	1.2	0.005	0.21
13	0.26	0.007	0.12
14	0.92	0.074	0.33
15*	> 10	> 10	> 10
16	0.18	0.007	0.048

17	1.2	0.021	0.94
18	0.056	0.014	0.089
19	0.82	0.017	0.39
20	0.26	0.015	0.14
21	0.26	0.024	0.27
22	0.58	0.005	0.13
23	n.d.	n.d.	n.d.
24	0.17	0.005	0.081
25	0.048	0.005	0.065
26	0.53	0.006	0.41
27	0.086	0.010	0.058
28	0.24	0.010	0.021
29	0.37	0.004	0.013
30	0.45	0.014	0.024
31	0.57	0.013	0.11
32	0.49	0.005	0.14
33	0.62	0.013	0.081

細胞分析

實例號	細胞 PI3K α IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	細胞 PI3K δ IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	細胞 PI3K γ IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
1	2.2	0.003	0.032
2	1.3	0.003	n.d.
3	6.8	0.011	0.43
4	2.8	< 0.003	0.040
5	3.0	0.007	0.22
6	1.4	0.005	0.041
7	4.7	0.009	0.025
8	3.2	0.006	0.029
9	0.67	< 0.003	0.056
10	3.9	0.060	0.038
11	> 10	0.66	0.34
12	5.9	0.028	0.12
13	1.1	0.012	n.d.
14	3.3	0.008	0.21
15*	> 10	5.4	> 10
16	2.7	0.008	0.055
17	5.8	< 0.003	0.29
18	0.42	< 0.003	0.016
19	5.4	< 0.003	0.22
20	1.5	< 0.003	0.27
21	2.5	0.013	1.1

22	> 10	0.007	0.018
23	> 10	0.013	0.011
24	5.0	< 0.003	0.009
25	1.9	0.004	0.049
26	> 6.5	0.007	0.17
27	1.3	0.006	0.063
28	> 10	0.090	0.12
29	2.7	0.006	0.038
30	2.3	< 0.010	0.011
31	> 10	0.12	0.24
32	2.4	< 0.003	0.72
33	6.5	0.014	0.12

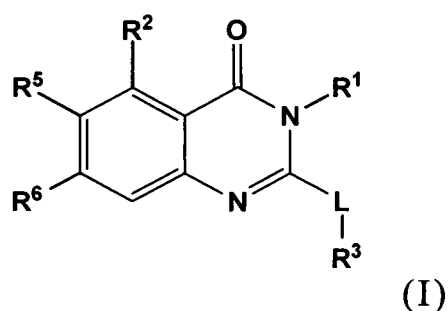
*在酶促及細胞分析中，據信實例15之生物數據係人為現象。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物



或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C_3 - C_6 -環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

哌啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啶-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R^2 係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之C₄-C₇-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

或者

C₂-C₅-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

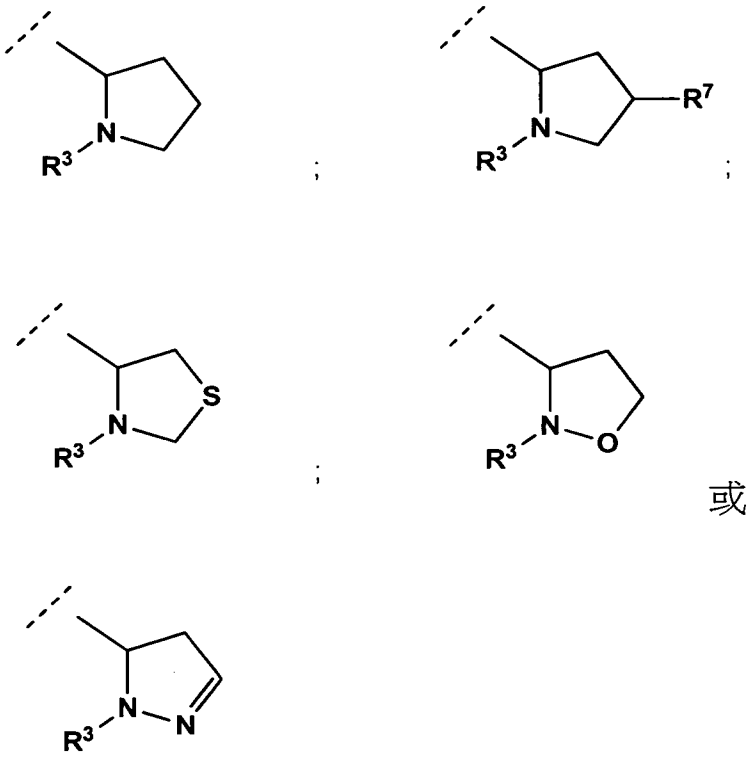
C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，
C₁-C₄-氟烷氧基，
羥基，
氰基，
氟，
胺基，
C₁-C₄-烷基胺基，或
C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氘或氟；

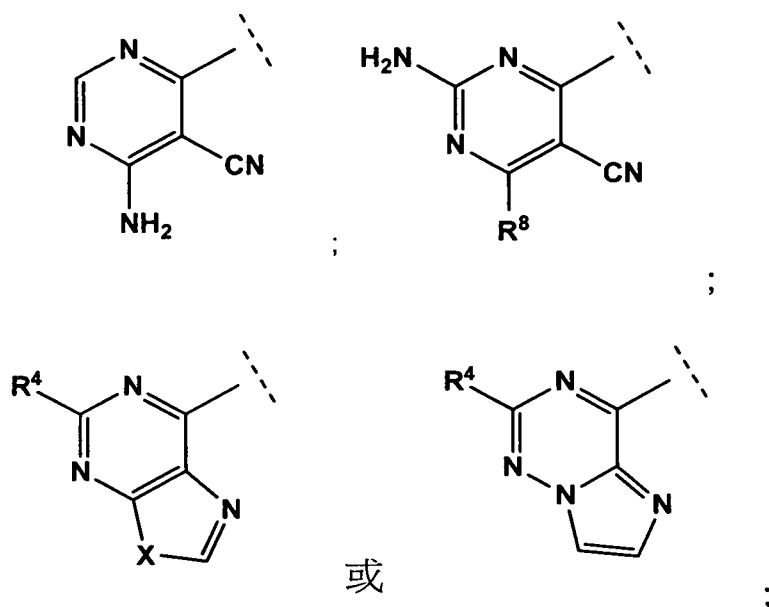
-L-R³係選自



其中

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲
基磺醯胺基；且

R³係選自



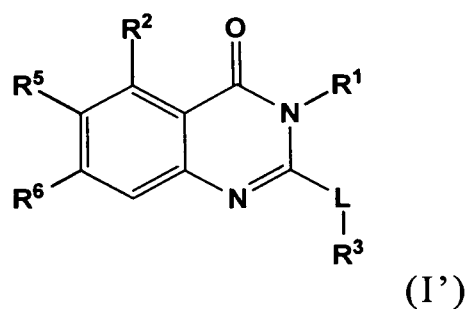
其中

R^4 係選自氫或胺基，

R^8 係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且

X係選自NH、NMe或S。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係式(I')化合物：



其中，

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取

代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

哌啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啶-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R²係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之C₄-C₇-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

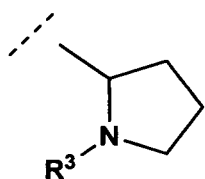
胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

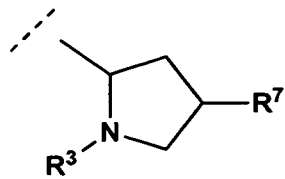
C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氘或氟；

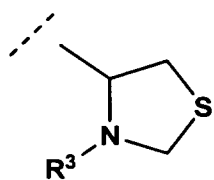
-L-R³係選自



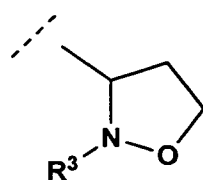
;



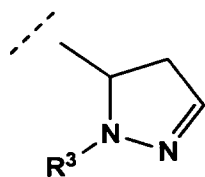
;



;



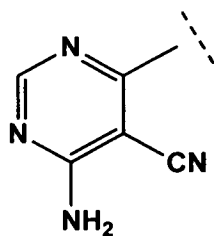
或



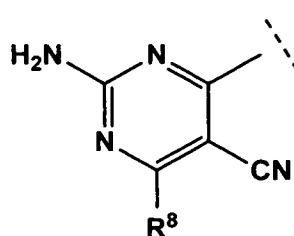
其中

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基、氟或甲
基磺醯胺基；且

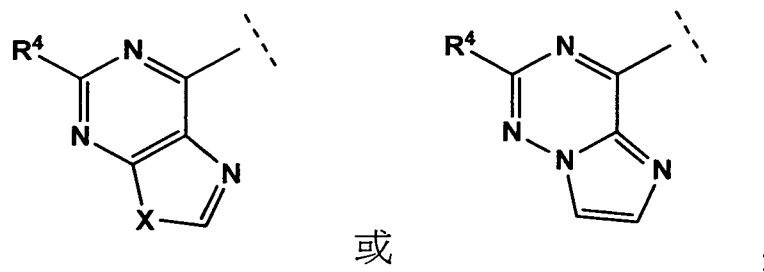
R³係選自



;



;



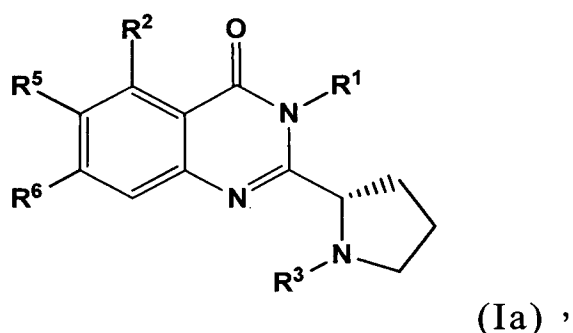
其中

R^4 係選自氫或胺基，

R^8 係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且

X係選自NH、NMe或S。

3. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係式(Ia)化合物：



其中

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

吡啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啉-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R²係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之C₄-C₇-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

或者

C₂-C₅-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羧基，

氰基，

氟，

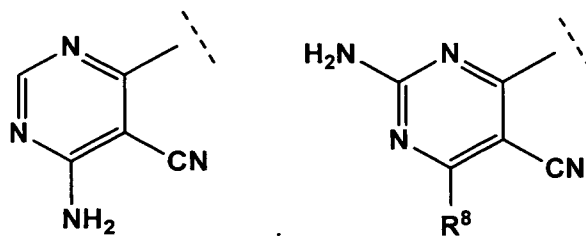
胺基，

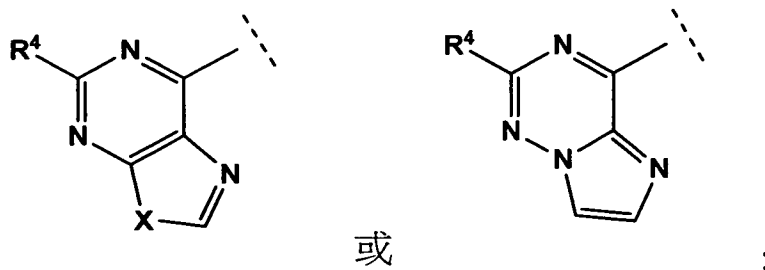
C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氖或氟；且

R³係選自





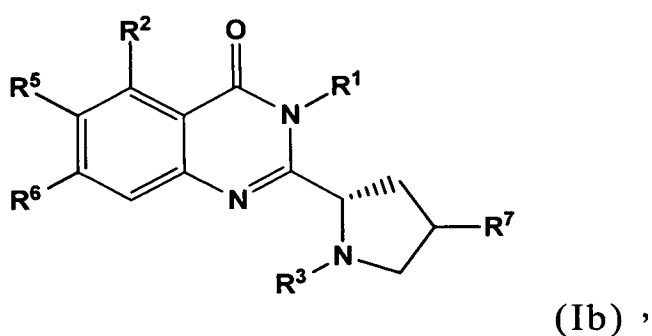
其中

R^4 係選自氫或胺基，

R^8 係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且

X係選自NH、NMe或S。

4. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係式(Ib)化合物：



其中

R^1 係選自

苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；

1-甲基吡啶-5-基；

2-甲基噻吩-5-基；

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或1號位置經甲基取代；

四氫吡喃-4-基；

吡啶-1-基；

嗎啉-4-基；

吡咯啉-3-基，其係未經取代或1號位置經選自甲氧基羰基、甲基磺醯基、甲基或甲基羰基之取代基取代；或

二甲胺；

R²係選自

含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之C₄-C₇-雜芳基，其中C₄-C₇-雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-烷基，

C₁-C₄-氟烷基，

羥基-C₁-C₄-烷基，

羥基-C₁-C₄-氟烷基，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

氰基，

氟，

胺基，

C₁-C₄-烷基胺基，或

C₁-C₄-二烷基胺基；

或者

C₂-C₅-炔基，其係未經取代或經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：

C₁-C₄-氟烷基，

C₃-C₆-環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，

C₁-C₄-烷氧基，

C₁-C₄-氟烷氧基，

羧基，

氰基，

氟，

胺基，

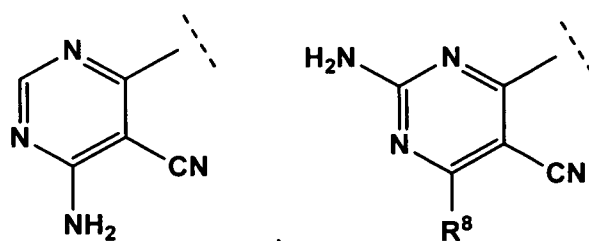
C₁-C₄-烷基胺基，或

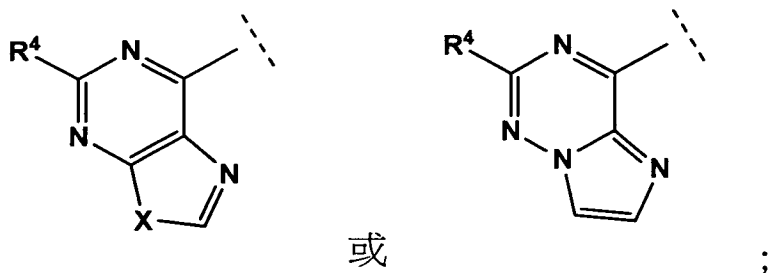
C₁-C₄-二烷基胺基；

R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氖或氟；

R⁷係選自甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羧基、氟或甲基磺醯胺基；且

R³係選自





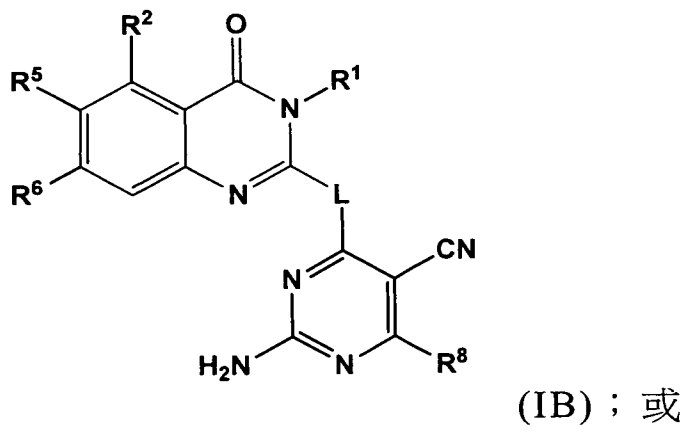
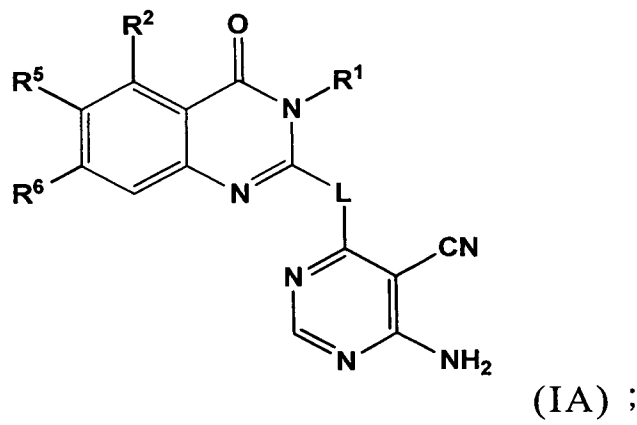
其中

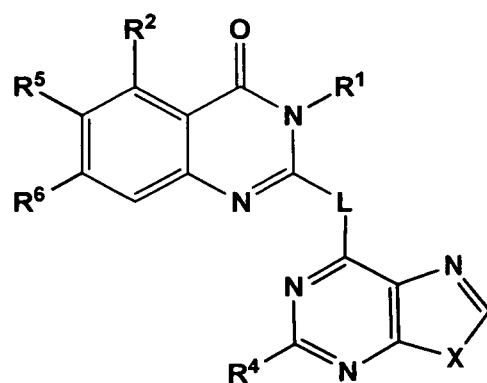
R⁴係選自氫或胺基，

R⁸係選自氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氘代甲基或胺基，且

X係選自NH、NMe或S。

5. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係式(IA)、(IB)或(IC)化合物：

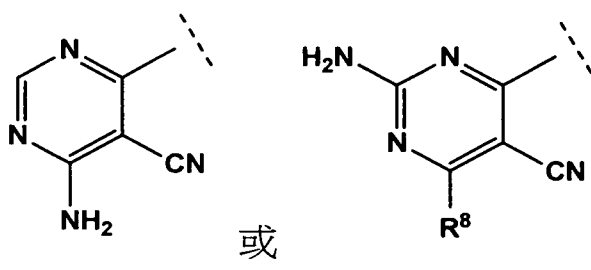




(IC)。

6. 如請求項4之化合物，其中

R^3 係選自



；

其中

R^8 係選自甲基。

7. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中

R^2 係含有一個氮原子及另外0個、1個、2個或3個獨立地選自N、O或S之雜原子之 C_5-C_6 -雜芳基，其中 C_4-C_7 -雜芳基係未經取代或經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：

C_1-C_4 -烷基，

C_1-C_4 -氟烷基，

羥基- C_1-C_4 -烷基，

羥基- C_1-C_4 -氟烷基，

C_1-C_4 -烷氧基，

C_1-C_4 -氟烷氧基，

C_3-C_6 -環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或

氟之取代基取代，

C₃-C₆-雜環烷基，其係未經取代或經1至3個獨立地選自甲基或氟之取代基取代，或

氟。

8. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中

R¹係苯基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代；或

吡啶基，其係未經取代或經1個、2個或3個獨立地選自甲基、乙基、二氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、環丙基、氯或氟之取代基取代。

9. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係選自：

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-4-胺基-6-(2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-(2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-

苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

4-胺基-6-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(2-甲氧基噻唑-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-甲氧基-2-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

2-((2S,4S)-1-(2-胺基-9H-嘌呤-6-基)-4-甲氧基吡咯啉-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-苯基噻唑啉-4(3H)-酮，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-(鄰甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(4-側氧基-3-苯基-5-(嘧啶-5-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(5-(2-甲基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-

3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-甲基-6-(2-(4-側氧基-3-苯基-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(2-甲基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(4-側氧基-3-苯基-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(4-側氧基-3-苯基-5-(嘧啶-5-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-羥基-2-(5-(1-(2-羥乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-4-氟-2-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

2-胺基-4-((2S,4S)-2-(6-氟-5-(1-甲基-1H-咪啶-4-基)-4-側氧基-

3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-4-羥基吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-2-胺基-4-(2-(5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈，

(S)-4-胺基-6-(2-(5-(3-羥基丙-1-炔-1-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈或

2-胺基-4-((2S,4S)-4-甲氧基-2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈。

10. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽及一或多種醫藥上可接受的載劑。
11. 一種組合，其包含治療有效量之如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽及一或多種治療活性輔劑。
12. 一種調節個體之I類PI3激酶活性之方法，其中該方法包括向該個體投與治療有效量之如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽。
13. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係用作藥劑。
14. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係用於治療選自以下之病症或疾病：類風濕性關節炎(RA)、尋常天疱瘡(PV)、巴西地方性天疱瘡(Fogo selvagem)、特發性血小板減少性紫癰(ITP)、血栓性血小板減少性紫癰(TTP)、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、後天性A型血友病(AHA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化症(MS)、重症肌無力(MG)、修格蘭氏(Sjögren's)症候群(SS)(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、ANCA相關性血管炎

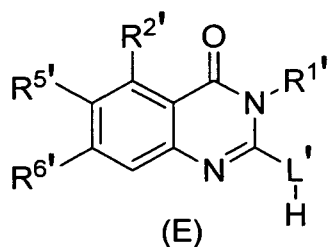
(諸如韋格納病(Wegener disease)、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司(Churg-Strauss)症候群)、冷凝球蛋白血症、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹(CAU)、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德(Goodpasture's)症候群、移植排斥、造血起源性癌症、重症腦型瘧疾、錐蟲病、利什曼病、弓蟲病及神經囊蟲病。

15. 一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製造供治療選自以下之病症或疾病的藥劑：類風濕性關節炎(RA)、尋常天疱瘡(PV)、巴西地方性天疱瘡(Fogo selvagem)、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、血栓性血小板減少性紫癰(TTP)、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、後天性A型血友病(AHA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化症(MS)、重症肌無力(MG)、修格蘭氏症候群(SS)(諸如原發性修格蘭氏症候群(pSS))、ANCA相關性血管炎(諸如韋格納病、顯微性多血管炎或徹奇-斯全司症候群)、冷凝球蛋白血症、缺血-再灌注損傷、慢性自身免疫性蕁麻疹(CAU)、過敏(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性鼻炎相關性哮喘)、古德巴斯德症候群、移植排斥、造血起源性癌症、重症腦型瘧疾、錐蟲病、利什曼病、弓蟲病及神經囊蟲病。

16. 一種製造如請求項1之式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽之製程或方法，

其包括方法A之步驟：

d1)使式(E)化合物



其中

$R^{1'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^1 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^1 之取代基；

$R^{2'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^2 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^2 之取代基；

$R^{5'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^5 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^5 之取代基；

$R^{6'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^6 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^6 之取代基；且

L' 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 L ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 L 之取代基；

與

$R^{3'}$ -Hal 偶合，

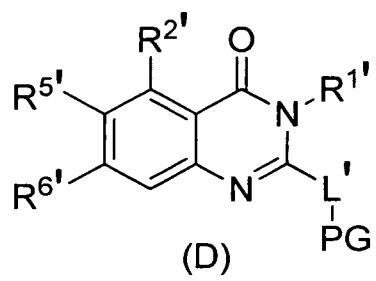
其中 $R^{3'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^3 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^3 之取代基；且Hal表示鹵素；

該步驟係如下進行：在胺鹼存在下加熱；或在習知布赫瓦爾德-哈特維希(Buchwald-Hartwig)條件下，使用適宜Pd觸媒/配體組合及適宜鹼及有機溶劑；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟d1)；

其中製備該式(E)化合物，其包括步驟c1)：去除式(D)化合物

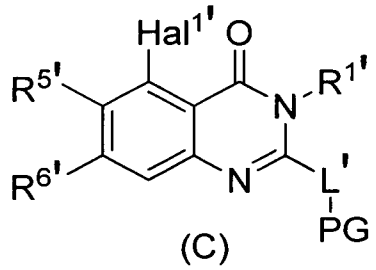
之保護基PG，



其中PG表示適宜保護基，且其他取代基係如針對式(E)化合物所定義；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟c1')，

其中製備該式(D)化合物，其包括步驟b1)：使式(C)化合物



其中Hal¹表示鹵素或假鹵素，且其他取代基係如針對式(D)化合物所定義；

與

R^{2'}-Y偶合，

其中當R^{2'}係如請求項1中針對式(I)化合物之R²所定義之C₄-C₇-雜芳基或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為C₄-C₇-雜芳基之取代基時，

Y表示酮酸殘基或環狀或非環狀硼雜戊烷基；或烷基錫烷基；或者

其中當R^{2'}係如請求項1中針對式(I)化合物之R²所定義之C₂-C₅-炔基或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為C₂-C₅-炔基之

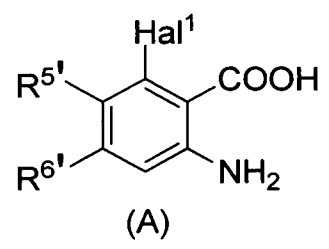
取代基時，

Y係H(對應末端炔烴)，或Y表示烷基錫烷基(非末端炔烴)

該步驟係在以下反應之習知反應條件下進行：鈴木(Suzuki)反應(Y係酮酸殘基或者環狀或非環狀酮酸酯)、施蒂勒(Stille)反應(Y係烷基錫烷基)或索諾格席拉(Sonogashira)偶合(Y係末端炔烴之H)；

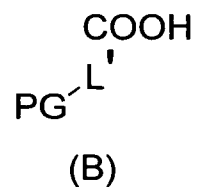
隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟b1')；

其中製備該式(C)化合物，其包括步驟a)：使式(A)化合物



其中該等取代基係如針對式(C)化合物所定義；

與式(B)化合物反應，



其中該等取代基係如針對式(C)化合物所定義；

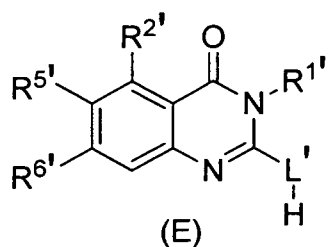
隨後與R^{1'}-NH₂反應，

其中R^{1'}係如針對式(E)化合物所定義；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟a')；

或者包括方法B之步驟：

d1)使式(E)化合物



其中

$R^{1'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^1 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^1 之取代基；

$R^{2'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^2 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^2 之取代基；

$R^{5'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^5 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^5 之取代基；

$R^{6'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^6 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^6 之取代基；且

L' 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 L ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 L 之取代基；

與

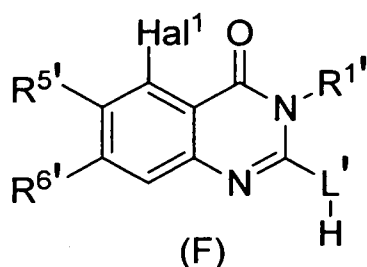
$R^{3'}$ -Hal 偶合，

其中 $R^{3'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^3 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^3 之取代基；且Hal表示鹵素；

該步驟係如下進行：在胺鹼存在下加熱；或在習知布赫瓦爾德-哈特維希(Buchwald-Hartwig)條件下，使用適宜Pd觸媒/配體組合及適宜鹼及有機溶劑；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟d1)；

其中製備該式(E)化合物，其包括步驟c2)：使式(F)化合物



其中 Hal^1 表示鹵素或假鹵素，且其他取代基係如針對式(E)化合物所定義；

與

$\text{R}^{2'}$ -Y 偶合

其中當 $\text{R}^{2'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物之 R^2 所定義之 C_4 - C_7 -雜芳基，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 C_4 - C_7 -雜芳基之取代基時，

Y 表示酮酸殘基或環狀或非環狀硼雜戊烷基；或烷基錫烷基；

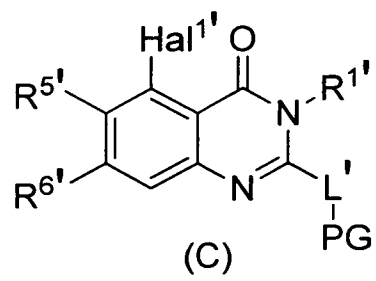
其中當 $\text{R}^{2'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物之 R^2 所定義之 C_2 - C_5 -炔基，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 C_2 - C_5 -炔基之取代基時，

Y 係 H (對應末端炔烴)，或 Y 表示烷基錫烷基 (非末端炔烴)；

該步驟係在以下反應之習知反應條件下進行：鈴木反應 (Y 係酮酸殘基或環狀或非環狀硼雜戊烷基)、施蒂勒反應 (Y 係烷基錫烷基) 或索諾格席拉偶合 (Y 係末端炔烴之 H)；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟 c2')；

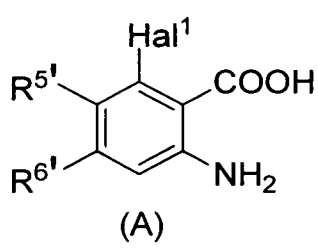
其中製備該式(F)化合物，其包括步驟 b2)：去除式(C)化合物之保護基 PG，



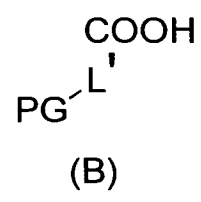
其中PG表示適宜保護基，且其他取代基係如針對式(F)化合物所定義；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟b2')；

其中製備該式(C)化合物，其包括步驟a)：使式(A)化合物



其中該等取代基係如針對式(C)化合物所定義；
與式(B)化合物反應，



其中該等取代基係如針對式(C)化合物所定義；

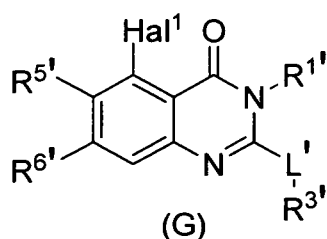
隨後與R^{1'}-NH₂反應，

其中R^{1'}係如針對式(E)化合物所定義；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟a')；

或者包括方法C之步驟：

d2)使式(G)化合物



其中

Hal¹表示鹵素或假鹵素；

R^{1'}係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之R¹，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R¹之取代基；

R^{5'}係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之R⁵，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R⁵之取代基；

R^{6'}係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之R⁶，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為R⁶之取代基；且

L'係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之L，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為L之取代基；

與

R^{2'}-Y偶合，

其中當R^{2'}係如請求項1中針對式(I)化合物之R²所定義之C₄-C₇-雜芳基，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為C₄-C₇-雜芳基之取代基時，

Y表示酰胺殘基或環狀或非環狀硼雜戊烷基；或烷基錫烷基；

其中當R^{2'}係如請求項1中針對式(I)化合物之R²所定義之C₂-C₅-炔基，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為C₂-C₅-炔基之取代基時，

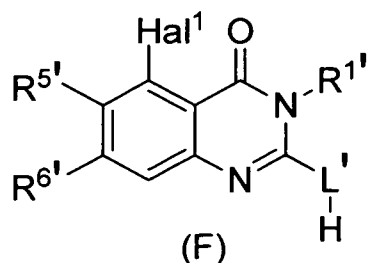
Y係H(對應末端炔烴)，或Y表示烷基錫烷基(非末端炔烴)；

該步驟係在以下反應之習知反應條件下進行：鈴木反應(Y係

酮酸殘基或環狀或非環狀硼雜戊烷基)、施蒂勒反應(Y係烷基錫烷基)或索諾格席拉偶合(Y係末端炔烴之H)；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟d2')；

其中製備該式(G)化合物，其包括步驟c3)：使式(F)化合物



其中該等取代基係如針對式(G)化合物所定義；

與

$R^{3'}$ -Hal偶合，

其中

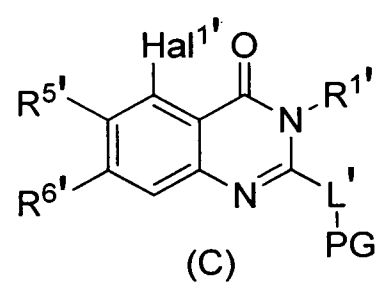
$R^{3'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^3 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^3 之取代基；且

Hal表示鹵素；

該步驟係如下進行：在胺鹼存在下加熱；或在習知布赫瓦爾德-哈特維希(Buchwald-Hartwig)條件下，使用適宜Pd觸媒/配體組合及適宜鹼及有機溶劑；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟c3')；

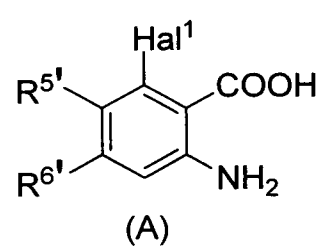
其中製備該式(F)化合物，其包括步驟b2)：去除式(C)化合物之保護基PG，



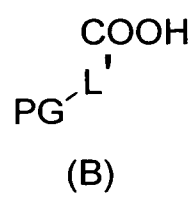
其中PG表示適宜保護基，且其他取代基係如針對式(F)化合物所定義；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟b2’)

其中製備該式(C)化合物，其包括步驟a)：使式(A)化合物



其中該等取代基係如針對式(C)化合物所定義；
與式(B)化合物反應，

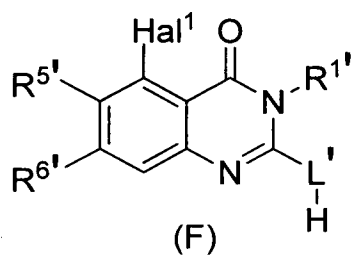
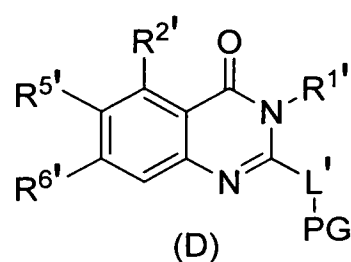
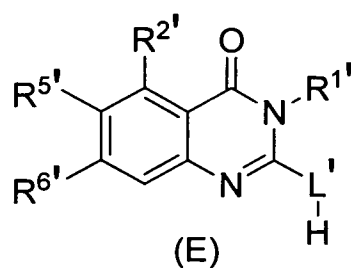


其中該等取代基係如針對式(C)化合物所定義；
隨後與R^{1'}-NH₂反應

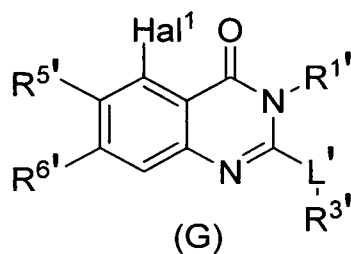
其中R^{1'}係如針對式(C)化合物所定義；

隨後視情況進行官能化步驟或官能基調整步驟a’)

17. 一種中間物，其係選自下式化合物：



或



其中

$R^{1'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^1 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^1 之取代基；

$R^{2'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^2 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^2 之取代基；

$R^{5'}$ 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^5 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^5 之取代基；

R^6 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 R^6 ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為 R^6 之取代基；且

L' 係如請求項1中針對式(I)化合物所定義之 L ，或可經由官能化步驟或官能基調整步驟轉化為之取代基；

PG表示適宜保護基；

Hal^1 表示鹵素。