200804379

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：96105314

※ 申請日期：96.2.13

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

PI-3激酶抑制劑及其應用方法

PI-3 KINASE INHIBITORS AND METHODS OF THEIR USE

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商諾華公司
NOVARTIS AG

代表人：（中文/英文）

1. 美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士巴塞爾市利曲街35號
LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：（中文/英文）

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：（共 25 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 倪志傑
NI, ZHI-JIE

2. 賽賓那　派克屈
PECCHI, SABINA

3. 馬修　柏格
BURGER, MATTHEW

4. 韓宇錫
HAN, WOOSEOK

5. 亞倫　史密斯
SMITH, AARON

6. 戈達那　亞達拉
ATALLAH, GORDANA

7. 莎拉　巴圖利斯
BARTULIS, SARAH

8. 凱利　法瑟
FRAZIER, KELLY

9. 裘利　凡哈根
VERHAGEN, JOELLE

10. 張燕晨
ZHANG, YANCHEN

11. 艾德　伊娃諾威茲
IWANOWICZ, ED

12. 湯姆　漢德瑞克森
HENDRICKSON, TOM

13. 馬克　奈普
KNAPP, MARK

14. 漢恩　馬瑞特
MERRITT, HANNE

15. 查理斯　凡利
VOLIVA, CHARLES

16. 馬利恩　威斯曼
WIESMANN, MARION

17. 達林　馬克　里葛蘭
LEGRAND, DARREN MARK

18. 伊恩　布魯斯
BRUCE, IAN

19. 詹姆斯　戴爾
DALE, JAMES

20. 藍炯
LAN, JIONG

21. 貝瑞　萊維
LEVINE, BARRY

22. 亞柏恩　柯斯塔
COSTALES, ABRAN

23. 劉捷
LIU, JIE

24. 泰瑞莎　皮克
PICK, TERESA

25. 丹尼爾　密那茲
MENEZES, DANIEL

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 義大利　ITALY
3. 美國　U.S.A.
4. 韓國　REPUBLIC OF KOREA
5. 美國　U.S.A.
6. 加拿大　CANADA
7. 美國　U.S.A.

8. 美國	U.S.A.
9. 美國	U.S.A.
10. 中華人民共和國	P.R.C.
11. 美國	U.S.A.
12. 美國	U.S.A.
13. 美國	U.S.A.
14. 美國	U.S.A.
15. 美國	U.S.A.
16. 德國	GERMANY
17. 英國	U.K.
18. 英國	U.K.
19. 英國	U.K.
20. 中華人民共和國	P.R.C.
21. 美國	U.S.A.
22. 美國	U.S.A.
23. 中華人民共和國	P.R.C.
24. 美國	U.S.A.
25. 葡萄牙	PORTUGAL

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年02月14日；60/773,476

2. 美國；2006年12月22日；60/876,729

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎磷脂醯肌醇(PI)3-激酶抑制劑化合物，其醫藥學上可接受之鹽及前藥。本發明亦係關於此等化合物單獨或組合有至少一種另外治療劑及視情況醫藥學上可接受之載劑的組合物。本發明又係關於此等化合物單獨或組合有至少一種另外治療劑在預防或治療多種疾病，尤其由生長因子、受體酪胺酸激酶、蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶、G蛋白偶合受體及磷脂激酶及磷酸酯酶之異常活性中之一或多者介導之彼等疾病中的使用方法。

【先前技術】

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)包含催化磷酸根轉移至肌醇脂質的D-3'位以產生磷酸肌醇-3-磷酸酯(PIP)、磷酸肌醇-3,4-二磷酸酯(PIP_2)及磷酸肌醇-3,4,5-三磷酸酯(PIP_3)之脂質激酶之家族，該等磷酸酯轉而藉由將含有普列克底物蛋白(pleckstrin)-同源域、FYVE域、Phox域及其他磷脂-結合域之蛋白質對接至通常在質膜上之多種信號複合物中而在信號級聯中充當第二信使(Vanhaesebroeck等人，*Annu. Rev. Biochem* 70:535 (2001)；Katso等人，*Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615 (2001))。在兩種1類PI3K中，1A類PI3K為包含與可為p85α、p55α、p50α、p85β或p55γ之調節次單位構成性關聯之催化p110次單位(α、β、δ同功異型物)的異二聚體。1B類亞類具有一個家族成員，包含與兩種調節次單位p101或p84中之一者關聯之催化p110γ次單位的異二聚體

(Fruman等人，*Annu Rev. Biochem.* 67:481 (1998)；Suire等人，*Curr. Biol.* 15:566 (2005))。p85/55/50次單位之模組域包括Src同源(SH2)域，其結合活化受體上特定序列範圍內之磷酸酪胺酸殘基及細胞質酪胺酸激酶，從而使得1A類PI3K活化及定位。1B類PI3K直接由結合不同戲目之肽配位子及非肽配位子之G蛋白偶合受體活化(Stephens等人，*Cell* 89:105 (1997))；Katso等人，*Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615-675 (2001))。因此，I類PI3K之所得磷脂產物將上游受體與包括增殖、存活、趨化性、細胞運輸、活動性、代謝、發炎性及過敏反應、轉錄及轉譯之下游細胞活性相聯繫(Cantley等人，*Cell* 64:281 (1991)；Escobedo及Williams, *Nature* 335:85 (1988)；Fantl等人，*Cell* 69:413 (1992))。

在多種狀況下，PIP2及PIP3使病毒性致癌基因*v-Akt*之人類同系物之產物Akt募集至質膜中，在此其充當對生長及存活而言重要的多種細胞內信號轉導路徑之結點(Fantl等人，*Cell* 69: 413-423 (1992)；Bader等人，*Nature Rev. Cancer* 5:921 (2005)；Vivanco及Sawyer, *Nature Rev. Cancer* 2:489 (2002))。PI3K之異常調節(其通常經由Akt活化而增加存活)為人類癌症中最普遍事件之一且已展示以多個級別發生。腫瘤抑制基因*PTEN*(其使磷酸肌醇在該肌醇環之3'位上去磷酸化且因此拮抗PI3K活性)在多種腫瘤中經功能性缺失。在其他腫瘤中，p110α同功異型物之基因*PIK3CA*及*Akt*之基因擴增且其基因產物之蛋白質表現增加

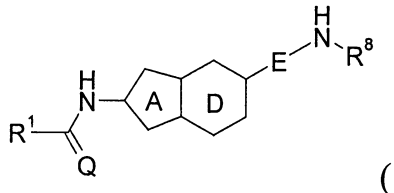
已在若干種人類癌症中證實。此外，起正調節p85-p110複合物作用之p85α之突變及易位已在少數人類癌症中加以描述。最後，活化下游信號轉導路徑之*PIK3CA*中之體細胞誤義突變已頻繁地在廣泛不同之人類癌症中加以描述(Kang等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:802 (2005)；Samuels等人，*Science* 304:554 (2004)；Samuels等人，*Cancer Cell* 7: 561-573 (2005))。此等觀察結果展示磷酸肌醇-3激酶及此信號轉導路徑之上游及下游組份的失調為與人類癌症及增生性疾病有關之最常見失調之一(Parsons等人，*Nature* 436:792 (2005)；Hennessey等人，*Nature Rev. Drug Disc.* 4:988-1004 (2005))。

鑒於上述，PI3K之抑制劑在治療增生性疾病及其他病症中將具有特定價值。

【發明內容】

較佳實施例提供新穎磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑化合物，包括該等化合物之醫藥調配物，抑制磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)之方法及治療增生性疾病之方法。

因此，提供一種式(A)之化合物：



(A)

其中：

環AD為5,6-雙環雜芳基環，其中A為含有一或多個O、S及N環原子之5員芳族雜環且與為含有1個、2個或3個氮環

原子之6員雜芳基環之環D稠合，其中環D經R^2、R^3、R^4及R^5取代；

E為經R^6、R^7及R^9取代之吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；

Q為O或S；

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

R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、亞胺基、硝基、SO_3H、經取代

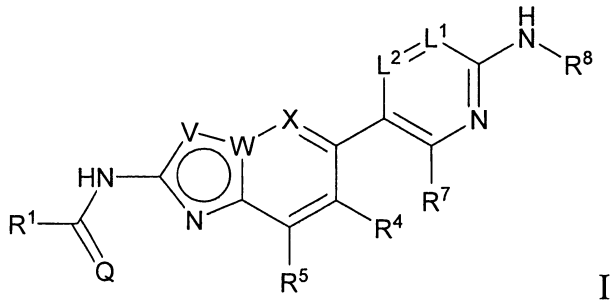
之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基；

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

R^{8a}係選自由下列各基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，包括其立體異構體及互變異構體。

特定言之，在一較佳實施例中，本發明係針對式I之化合物或其立體異構體、互變異構體或溶劑合物或其醫藥學上可接受之鹽及相關組合物及方法，其中式I為：



I

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

W為C或N；

V為CR^2、O或S；

L^1為CR^9或N；

L^2為CR^6或N；

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

R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、亞胺基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經

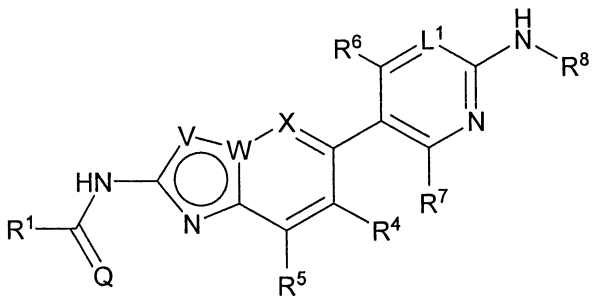
取代之烷基硫基；

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

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

在另一較佳實施例中，本發明係針對式Ia之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽及相關組合物及方法，其中式Ia為：



Ia

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

W為C或N；

V為CR^2、O或S；

L^1為CR^9或N；

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

R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基；

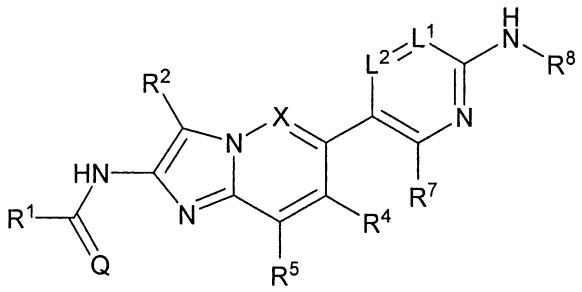
R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代

之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

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

在其他實施例中提供式II之化合物或其立體異構體、互變異構體或溶劑合物或其醫藥學上可接受之鹽及相關組合物及方法，其中式II為：



II

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

L^1為CR^9或N；

L^2為CR^6或N；

R^1係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、

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

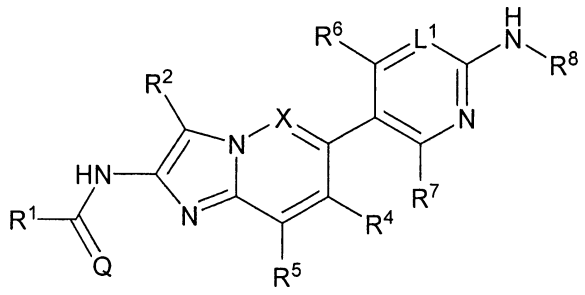
R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、亞胺基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基；

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

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

在其他實施例中提供式IIa之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽及相關組合物及方法，其中式IIa為：



IIa

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

L^1為CR^9或N；

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

R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：

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

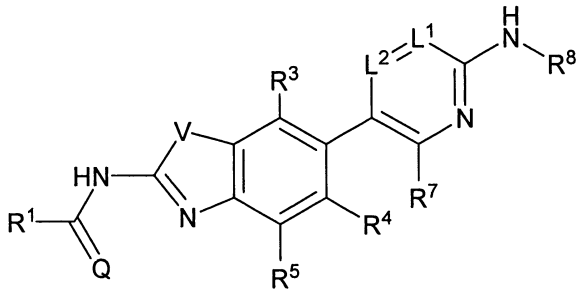
R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、羥基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

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

較佳實施例係針對式III之化合物或其立體異構體、互變異構體或溶劑合物或其醫藥學上可接受之鹽及相關組合物

及方法，其中式III為：



III

其中：

Q為O或S；

V為O或S；

L^1為CR^9或N；

L^2為CR^6或N；

R^1係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代

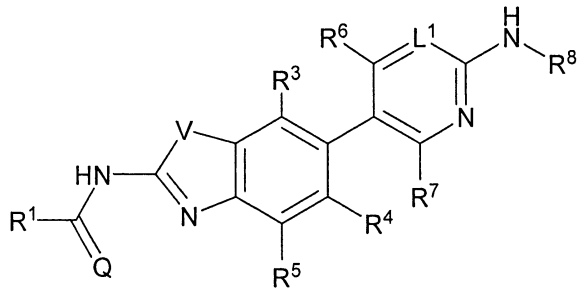
之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、亞胺基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基；

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

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

其他較佳實施例係針對式IIIa之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽及相關組合物及方法，其中式IIIa為：



IIIa

其中：

Q為O或S；

V為O或S；

L^1為CR^9或N；

R^1係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基及烷基胺基；R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、

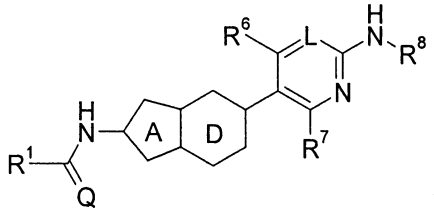
胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基；

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

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

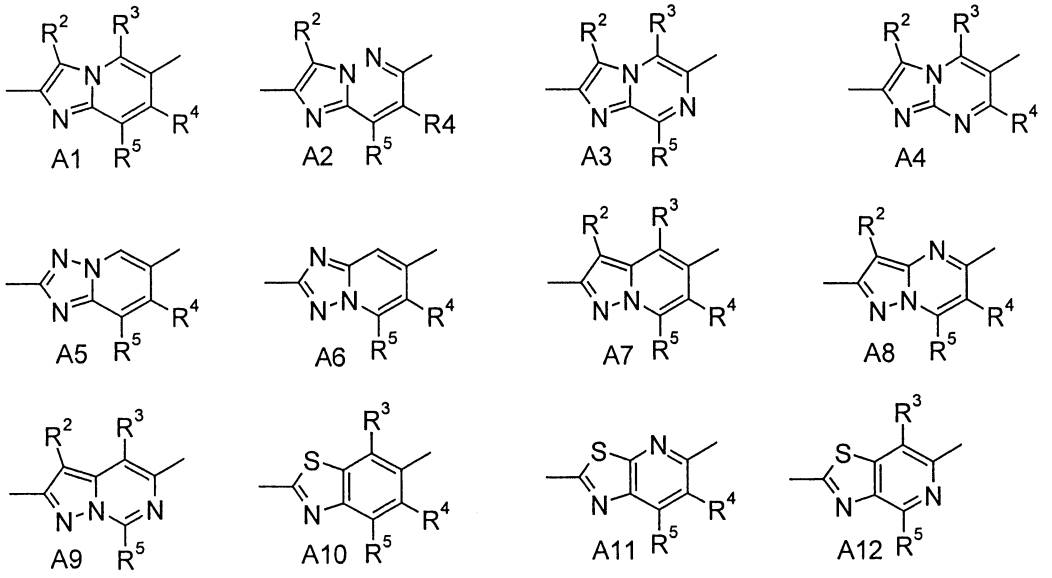
在式(A)之化合物之更佳實施例中，本發明提供式(IV)之化合物或其立體異構體、互變異構體或溶劑合物或其醫藥學上可接受之鹽，



IV

其中：

環AD係選自



；

Q為O或S；

L為CR^9或N；

R^1表示-Z-Y-R^{10}；

Z為$-NHCH_2C(R^{11})R^{12}-$；

Y為一鍵或$-CON(R^{13})-$；

R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧

基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基；

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

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

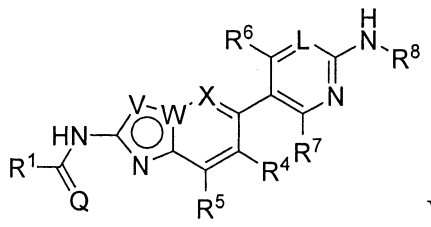
R^{10}為C_1-C_6烷基胺基羰基、C_1-C_6烷氧羰基，其中每一烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子的單環雜芳環，該環視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該等烷基及烷氧基視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代；

R^{11}及R^{12}獨立地選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代；且

R^{13}為氫或C_1-C_6烷基。

本發明之一更佳實施例提供式V之化合物或其立體異構

體、互變異構體或溶劑合物或其醫藥學上可接受之鹽：



V

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

W為C或N；

V為CR^2、O、N或S；

L為CR^9或N；

R^1表示-Z-Y-R^{10}；

Z為$-NHCH_2C(R^{11})R^{12}-$；

Y為一鍵或$-CON(R^{13})-$；

R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺

基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基；

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

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

R^{10}為C_1-C_6烷基胺基羰基、C_1-C_6烷氧羰基，其中每一烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子的單環雜芳環，該環視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該等烷基及烷氧基視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代；

R^{11}及R^{12}獨立地選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代；及

R^{13}為氫或C_1-C_6烷基。

【實施方式】

磷脂醯肌醇-3-激酶(PI3K)介導來自多種生長因子之信號以調節細胞增殖及存活。將絲胺酸/蘇胺酸(Ser/Thr或S/T)蛋白質激酶(稱為Akt)鑑別為PI 3-激酶之下游標靶。此蛋白質激酶藉由其普列克底物蛋白同源域與PI3K產物(磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸酯(PIP_3)及磷脂醯肌醇-3,4-二磷酸酯(PIP_2))之相互作用而募集至細胞膜中，其中其藉由其催化域經3-磷酸肌醇依賴性激酶-1(PDK-1)磷酸化而活化。Akt進一步藉由其C-末端疏水性基元中之絲胺酸經另一激酶(PDK-2)磷酸化而活化。Akt之活化起下游作用以調節另外激酶，該等激酶中之多者與控制存活、增殖、代謝及生長轉譯之細胞過程有關。PI3K亦可經由不涉及Akt之平行路徑來推動影響轉型、細胞增殖、細胞骨架重排及存活之細胞過程(Hennessy等人，*Nat. Rev. Drug Disc.* 4:988-1004 (2005))。此等路徑中之兩者為小GTP-結合蛋白Cdc42及Rac1之活化及血清及糖皮質激素-誘導性激酶(SGK)之活化。調節細胞骨架移動及細胞活動性且當過度表現時可充當致癌基因之Cdc42及Rac1亦與RAS路徑相連。因此，PI3K活性產生充當結點之3'-磷脂醯肌醇脂質以刺激不同下游信號轉導路徑。

此等路徑影響在癌症、增生性疾病、血栓性疾病及炎症等中常混亂之細胞特性-增殖、存活、活動性及形態指出抑制PI3K(及其同功異型物)之化合物作為單一劑或組合劑在治療此等疾病中具有效用。在癌症中，PI3K/Akt路徑之

失調得以廣泛證明，包括*PIK3CA*基因之過度表現、*PIK3CA*基因之活化突變、Akt之過度表現、*PDK-1*之突變及*PTEN*之缺失/失活(Parsons等人，*Nature* 436:792 (2005)；Hennessy等人，*Nat. Rev. Drug Disc.* 4:988 (2005)；Stephens等人，*Curr. Opin. Pharmacol.* 5:1 (2005)；Bonneau及Longy, *Human Mutation* 16:109 (2000)及Ali等人，*J. Natl. Can. Inst.* 91:1922 (1999))。近期發現指出*PIK3CA*經常在人類之多種實體腫瘤中突變(大於30%)(Samuels及Ericson, *Curr. Opin. Oncology* 18:77 (2005))且此等突變最經常促進細胞生長及侵入(Samuels等人，*Cancer Cell* 7:561 (2005))且轉型(Kang等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:802 (2005)，Zhao等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:18443 (2005))。因此，PI3K之抑制劑，尤其經*PIK3CA*及其突變編碼之p110α同功異型物之抑制劑將適用於治療由此等突變及失調所致的癌症。

在其化合物態樣中，實施例提供充當絲胺酸/蘇胺酸激酶、脂質激酶之抑制劑且更特定言之充當磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)功能抑制劑之新穎化合物。本文中所提供之化合物可調配成適用於治療需要PI3K抑制劑之患者的醫藥調配物，尤其在特定實施例中用以提供用於在治療癌症中減少細胞增殖且增加細胞死亡之組合物及方法。

貫穿本申請案，本文提及本發明之化合物、組合物及方法之多個實施例。所述之多個實施例意欲提供多個說明性實例且不應將其解釋為替代物之描述。相反應注意本文中

所提供之多個實施例之描述可具有重疊範疇。本文中所論述之實施例僅為說明性的且並不意欲限制本發明之範疇。

定義

以下定義申請專利範圍中所用之術語。

"烷基"係指具有1至10個碳原子且較佳1至6個碳原子之單價飽和脂族烴基。此術語包括(例如)直鏈及支鏈烴基，諸如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2$-)、異丙基($(CH_3)_2CH$-)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2$-)、異丁基($(CH_3)_2CHCH_2$-)、第二丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$-)、第三丁基($(CH_3)_3C$-)、正戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及新戊基($(CH_3)_3CCH_2$-)。

"經取代之烷基"係指具有1至5個，較佳1至3個，或更佳1至2個選自由下列各基團組成之群之取代基的烷基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、疊氮基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、氰酸根、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、羥基胺基、烷氧

基胺基、肼基、經取代之肼基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫代氰酸根、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基在本文中定義。

"烷氧基"係指基團-O-烷基，其中烷基在本文中定義。烷氧基包括(例如)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基及正戊氧基。

"經取代之烷氧基"係指基團-O-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基在本文中定義。

"醯基"係指基團H-C(O)-、烷基-C(O)-、經取代之烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、經取代之烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、經取代之炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、經取代之環烷基-C(O)-、環烯基-C(O)-、經取代之環烯基-C(O)-、芳基-C(O)-、經取代之芳基-C(O)-、雜芳基-C(O)-、經取代之雜芳基-C(O)-、雜環基-C(O)-及經取代之雜環基-C(O)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。醯基包括"乙醯基"$CH_3C(O)$-。

"醯基胺基"係指基團-NR^{20}C(O)烷基、-NR^{20}C(O)經取代

之烷基、-NR^{20}C(O)環烷基、-NR^{20}C(O)經取代之環烷基、-NR^{20}C(O)環烯基、-NR^{20}C(O)經取代之環烯基、-NR^{20}C(O)烯基、-NR^{20}C(O)經取代之烯基、-NR^{20}C(O)炔基、-NR^{20}C(O)經取代之炔基、-NR^{20}C(O)芳基、-NR^{20}C(O)經取代之芳基、-NR^{20}C(O)雜芳基、-NR^{20}C(O)經取代之雜芳基、-NR^{20}C(O)雜環基及-NR^{20}C(O)經取代之雜環基，其中R^{20}為氫或烷基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"醯氧基"係指基團烷基-C(O)O-、經取代之烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、經取代之烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、經取代之炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、經取代之芳基-C(O)O-、環烷基-C(O)O-、經取代之環烷基-C(O)O-、環烯基-C(O)O-、經取代之環烯基-C(O)O-、雜芳基-C(O)O-、經取代之雜芳基-C(O)O-、雜環基-C(O)O-及經取代之雜環基-C(O)O-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"胺基"係指基團-NH_2。

"經取代之胺基"係指基團-$NR^{21}R^{22}$，其中R^{21}及R^{22}獨立

地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、-SO_2-烷基、-SO_2-經取代之烷基、-SO_2-烯基、-SO_2-經取代之烯基、-SO_2-環烷基、-SO_2-經取代之環烷基、-SO_2-環烯基、-SO_2-經取代之環烯基、-SO_2-芳基、-SO_2-經取代之芳基、-SO_2-雜芳基、-SO_2-經取代之雜芳基、-SO_2-雜環基及-SO_2-經取代之雜環基，且其中R^{21}及R^{22}視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，其限制條件為R^{21}及R^{22}均不為氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。當R^{21}為氫且R^{22}為烷基時，該經取代之胺基在本文中有時稱為烷基胺基。當R^{21}及R^{22}為烷基時，該經取代之胺基在本文中有時稱為二烷基胺基。當提及經單取代之胺基時，其意謂R^{21}或R^{22}為氫但並非兩者均為氫。當提及經二取代之胺基時，其意謂R^{21}或R^{22}均不為氫。

"羥基胺基"係指基團-NHOH。

"烷氧基胺基"係指基團-NHO-烷基，其中烷基在本文中定義。

"胺基羰基"係指基團-C(O)$NR^{23}R^{24}$，其中R^{23}及R^{24}獨立

地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基，且其中R^{23}及R^{24}視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"胺基硫代羰基"係指基團-C(S)$NR^{23}R^{24}$，其中R^{23}及R^{24}獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基，且其中R^{23}及R^{24}視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"胺基羰基胺基"係指基團-NR^{20}C(O)$NR^{23}R^{24}$，其中R^{20}為氫或烷基，且R^{23}及R^{24}獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔

基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基，且其中R^{23}及R^{24}視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"胺基硫代羰基胺基"係指基團$-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$，其中$R^{20}$為氫或烷基，且$R^{23}$及$R^{24}$獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基，且其中R^{23}及R^{24}視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"胺基羰氧基"係指基團$-O-C(O)NR^{23}R^{24}$，其中R^{23}及R^{24}獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳

基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基，且其中R^{23}及R^{24}視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"胺基磺醯基"係指基團$-SO_2NR^{23}R^{24}$，其中R^{23}及R^{24}獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基，且其中R^{23}及R^{24}視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"胺基磺醯氧基"係指基團$-O-SO_2NR^{23}R^{24}$，其中R^{23}及R^{24}獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經

取代之雜環基，且其中R^{23}及R^{24}視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"胺基磺醯基胺基"係指基團$-NR^{20}-SO_2NR^{23}R^{24}$，其中$R^{20}$為氫或烷基，且$R^{23}$及$R^{24}$獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基，且其中R^{23}及R^{24}視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"甲脒基"係指基團$-C(=NR^{25})R^{23}R^{24}$，其中R^{25}、R^{23}及R^{24}獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基，且其中R^{23}及R^{24}視情況連同其所結合之氮

接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"芳基"或"Ar"係指具有6至14個碳原子之單價芳族碳環基團，其具有單一環(例如苯基)或多個稠環(例如萘基或蒽基)，該等稠環可能為或可能不為芳族稠環(例如，2-苯幷噁唑啉酮、2H-1,4-苯幷噁嗪-3(4H)-酮-7-基及其類似基團)，其限制條件為連接點在芳族碳原子上。較佳之芳基包括苯基及萘基。

"經取代之芳基"係指經1至5個，較佳1至3個，或更佳1至2個選自由下列各基團組成之群之取代基的芳基：烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、疊氮基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、氰酸根、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代

之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、羥基胺基、烷氧基胺基、肼基、經取代之肼基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫代氰酸根、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基在本文中定義。

"芳氧基"係指基團-O-芳基，其中芳基如本文中所定義，其包括(例如)苯氧基及萘氧基。

"經取代之芳氧基"係指基團-O-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基如本文中所定義。

"芳硫基"係指基團-S-芳基，其中芳基如本文中所定義。

"經取代之芳硫基"係指基團-S-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基如本文中所定義。

"烯基"係指具有2至6個碳原子且較佳2至4個碳原子且具有至少1個且較佳1至2個烯基不飽和位點之烯基。該等基團例如由乙烯基、烯丙基及丁-3-烯-1-基來例示。

"經取代之烯基"係指具有1至3個，且較佳1至2個選自由下列各基團組成之群之取代基的烯基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧

基、經取代之芳基氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基在本文中定義且其限制條件為任何羥基取代不與乙烯基(不飽和)碳原子連接。

"炔基"係指具有2至6個碳原子且較佳2至3個碳原子且具有至少1個且較佳1至2個炔基不飽和位點之炔基。

"經取代之炔基"係指具有1至3個，且較佳1至2個選自由下列各基團組成之群之取代基的炔基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環

烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基在本文中定義且其限制條件為任何羥基取代不與炔屬碳原子連接。

"疊氮基"係指基團$-N_3$。

"肼基"係指基團$-NHNH_2$。

"經取代之肼基"係指基團$-NR^{26}NR^{27}R^{28}$，其中R^{26}、R^{27}及R^{28}獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、$-SO_2$-烷基、$-SO_2$-經取代之烷基、$-SO_2$-烯基、$-SO_2$-經取代之烯基、$-SO_2$-環烷基、$-SO_2$-經取代之環烷基、$-SO_2$-環烯基、$-SO_2$-經取代之環烯基、$-SO_2$-芳基、$-SO_2$-經取代之芳基、$-SO_2$-雜芳基、$-SO_2$-經取代之雜芳基、$-SO_2$-雜環基及$-SO_2$-經取代之雜環基，且其中R^{27}及R^{28}視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經

取代之雜環基團，其限制條件為R^{27}及R^{28}均不為氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"氰酸根"係指基團-OCN。

"硫氰酸根"係指基團-SCN。

"羰基"係指相當於-C(=O)-之二價基團-C(O)-。

"羧基"係指-COOH或其鹽。

"羧基酯"係指基團-C(O)O-烷基、-C(O)O-經取代之烷基、-C(O)O-烯基、-C(O)O-經取代之烯基、-C(O)O-炔基、-C(O)O-經取代之炔基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-經取代之芳基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-經取代之環烷基、-C(O)O-環烯基、-C(O)O-經取代之環烯基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)O-經取代之雜芳基、-C(O)O-雜環基及-C(O)O-經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"(羧基酯)胺基"係指基團-NR^{20}-C(O)O-烷基、經取代之-NR^{20}-C(O)O-烷基、-NR^{20}-C(O)O-烯基、-NR^{20}-C(O)O-經取代之烯基、-NR^{20}-C(O)O-炔基、-NR^{20}-C(O)O-經取代之炔基、-NR^{20}-C(O)O-芳基、-NR^{20}-C(O)O-經取代之芳基、

-NR^{20}-C(O)O-環烷基、-NR^{20}-C(O)O-經取代之環烷基、-NR^{20}-C(O)O-環烯基、-NR^{20}-C(O)O-經取代之環烯基、-NR^{20}-C(O)O-雜芳基、-NR^{20}-C(O)O-經取代之雜芳基、-NR^{20}-C(O)O-雜環基及-NR^{20}-C(O)O-經取代之雜環基，其中R^{20}為烷基或氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"(羧基酯)氧基"係指基團-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-經取代之烷基、-O-C(O)O-烯基、-O-C(O)O-經取代之烯基、-O-C(O)O-炔基、-O-C(O)O-經取代之炔基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-經取代之芳基、-O-C(O)O-環烷基、-O-C(O)O-經取代之環烷基、-O-C(O)O-環烯基、-O-C(O)O-經取代之環烯基、-O-C(O)O-雜芳基、-O-C(O)O-經取代之雜芳基、-O-C(O)O-雜環基及-O-C(O)O-經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"氰基"及"腈"係指基團-CN。

"環烷基"係指具有3至10個碳原子，具有單環或多環(包括稠環、橋環及螺環系統)之環狀烷基。合適環烷基之實

例包括(例如)金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基及環辛基。

"環烯基"係指具有3至10個碳原子，具有單環或多環且具有至少一個>C=C<環不飽和位點且較佳1至2個>C=C<環不飽和位點之非芳族環狀烷基。

"經取代之環烷基"及"經取代之環烯基"係指具有1至5個或較佳1至3個選自由下列各基團組成之群之取代基的環烷基或環烯基：側氧基、硫酮基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、疊氮基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、氰酸根、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、羥基胺基、烷氧基胺基、肼基、經取代之肼基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、

SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫代氰酸根、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基，其中該等取代基在本文中定義。

"環烷基氧基"係指-O-環烷基。

"經取代之環烷基氧基"係指-O-(經取代之環烷基)。

"環烷基硫基"係指-S-環烷基。

"經取代之環烷基硫基"係指-S-(經取代之環烷基)。

"環烯基氧基"係指-O-環烯基。

"經取代之環烯基氧基"係指-O-(經取代之環烯基)。

"環烯基硫基"係指-S-環烯基。

"經取代之環烯基硫基"係指-S-(經取代之環烯基)。

"胍基"係指基團-$NHC(=NH)NH_2$。

"經取代之胍基"係指-$NR^{29}C(=NR^{29})N(R^{29})_2$，其中每一$R^{29}$獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基，且與一個共用胍基氮原子連接之兩個R^{29}基團視情況連同其所結合之氮接合以形成雜環基團或經取代之雜環基團，其限制條件為至少一個R^{29}不為氫，且其中該等取代基如本文中所定義。

"鹵基"或"鹵素"係指氟基、氯基、溴基及碘基。

"羥基"係指基團-OH。

"雜芳基"及"雜芳族"係指在該環內具有1至10個碳原子及1至4個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的芳族基團。該等雜芳基可具有單個環(例如，吡啶基或呋喃基)或多個

稠環(例如，吲嗪基或苯幷噻吩基)，其中該等稠環可能為或可能不為芳族稠環及/或含有雜原子，其限制條件為連接點係經由該芳族雜芳基之原子。在一實施例中，該雜芳基之該(等)氮及/或硫環原子視情況經氧化以提供N-氧化物(N→O)、亞磺醯基或磺醯基部分。較佳雜芳基包括吡啶基、吡咯基、吲哚基、噻吩基及呋喃基。

"經取代之雜芳基"係指經1至5個，較佳1至3個，或更佳1至2個選自由對於經取代之芳基所定義之取代基的相同群組成之群的取代基取代之雜芳基。

"雜芳氧基"係指-O-雜芳基。

"經取代之雜芳氧基"係指基團-O-(經取代之雜芳基)。

"雜芳基硫基"係指基團-S-雜芳基。

"經取代之雜芳基硫基"係指基團-S-(經取代之雜芳基)。

"雜環"或"雜環烷基"或"雜環基"係指具有單個環或多個稠環(包括稠環、橋環及螺環系統)，在該環內1至10個碳原子及1至4個選自由氮、硫或氧組成之群之雜原子的飽和或不飽和基團，其中在稠環系統中，該等環中之一或多者可為環烷基、芳基或雜芳基，其限制條件為連接點係經由非芳族環。在一實施例中，該雜環基之該(等)氮及/或硫原子視情況經氧化以提供N-氧化物、亞磺醯基、磺醯基部分。

"經取代之雜環基"或"經取代之雜環烷基"係指經1至5個，或較佳1至3個與對於經取代之環烷基所定義之相同取代基取代的雜環基。

"雜環基氧基"係指基團-O-雜環基。

"經取代之雜環基氧基"係指基團-O-(經取代之雜環基)。

"雜環基硫基"係指基團-S-雜環基。

"經取代之雜環基硫基"係指基團-S-(經取代之雜環基)。

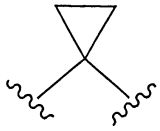
雜環基及雜芳基之實例包括(但不限於)吖丁啶基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、吲哚嗪基、異吲哚基、吲哚基、二氫吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹嗪基、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹喏啉基、喹唑啉基、啶啉基、喋啶基、卟唑基、卟啉基、啡啶基、吖啶基、啡啉基、異噻唑基、啡嗪基、異噁唑基、啡噁嗪基、啡噻嗪基、咪唑啶基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吲哚啉基、鄰苯二甲醯亞胺基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫苯幷[b]噻吩基、噻唑基、噻唑烷基、噻吩基、苯幷[b]噻吩基、嗎啉基、硫代嗎啉基(亦稱為噻嗎啉基)、1,1-二側氧基硫代嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基及四氫呋喃基。

"亞胺基"係指基團-CH=NR^a，其中R^{a}為氫、烷基、經取代之烷基、羥基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基或經取代之胺基。

"硝基"係指基團-NO_2。

"側氧基"係指原子(=O)。

"螺環烷基"係指3至10個碳原子，具有帶有如以下結構例示之螺連接(該連接係由為該等環之唯一共用成員之單個原子形成)之環烷基環的二價環基團：



。

"螺環基"係指具有帶有如對於螺環烷基所述之螺連接之環烷基或雜環基環的二價環基團。

"磺醯基"係指二價基團-$S(O)_2$-。

"經取代之磺醯基"係指基團-SO_2-烷基、-SO_2-經取代之烷基、-SO_2-烯基、-SO_2-經取代之烯基、-SO_2-環烷基、-SO_2-經取代之環烷基、-SO_2-環烯基、-SO_2-經取代之環烯基、-SO_2-芳基、-SO_2-經取代之芳基、-SO_2-雜芳基、-SO_2-經取代之雜芳基、-SO_2-雜環基、-SO_2-經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。經取代之磺醯基包括諸如甲基-SO_2-、苯基-SO_2-及4-甲基苯基-SO_2-之基團。

"磺醯氧基"係指基團-OSO_2-烷基、-OSO_2-經取代之烷基、-OSO_2-烯基、-OSO_2-經取代之烯基、-OSO_2-環烷基、-OSO_2-經取代之環烷基、-OSO_2-環烯基、-OSO_2-經取代之環烯基、-OSO_2-芳基、-OSO_2-經取代之芳基、-OSO_2-雜芳基、-OSO_2-經取代之雜芳基、-OSO_2-雜環、-OSO_2-經取代之雜環，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳

基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"硫代醯基"係指基團H-C(S)-、烷基-C(S)-、經取代之烷基-C(S)-、烯基-C(S)-、經取代之烯基-C(S)-、炔基-C(S)-、經取代之炔基-C(S)-、環烷基-C(S)-、經取代之環烷基-C(S)-、環烯基-C(S)-、經取代之環烯基-C(S)-、芳基-C(S)-、經取代之芳基-C(S)-、雜芳基-C(S)-、經取代之雜芳基-C(S)-、雜環基-C(S)-及經取代之雜環基-C(S)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

"硫醇基"係指基團-SH。

"硫代羰基"係指相當於-C(=S)-之二價基團-C(S)-。

"硫酮基"係指原子(=S)。

"烷基硫基"係指基團-S-烷基，其中烷基如本文中所定義。

"經取代之烷基硫基"係指基團-S-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基如本文中所定義。

"溶劑合物"係指與化學計量或非化學計量量之溶劑結合之化合物或其鹽。較佳溶劑可揮發，對於以痕量投與人類而言無毒及/或可接受。合適之溶劑合物包括水。

"立體異構體"係指一或多個立體中心之對掌性不同之化合物。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體。

"互變異構體"係指質子位置不同之互變形式之化合物，諸如烯醇-酮，及亞胺-烯胺互變異構體，或含有同時與環-NH-部分與環=N-部分連接之環原子之雜芳基的互變異構形式，諸如吡唑、咪唑、苯幷咪唑、三唑及四唑。

"患者"係指哺乳動物且包括人類及非人類哺乳動物。

"醫藥學上可接受之鹽"係指化合物之醫藥學上可接受之鹽，該等鹽係得自此項技術中所熟知的多種有機及無機平衡離子且包括(例如)鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽及四烷基銨鹽；及當該分子含有鹼性官能基時，有機酸或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽及乙二酸鹽。

"前藥"係指本發明化合物之任何衍生物，在投與至受檢者時其能夠直接或間接地提供本發明之化合物或其活性代謝物或殘基。尤其有利之衍生物及前藥為當將本發明之化合物投與至受檢者時增加該等化合物之生物可用性(例如，使得經口投與之化合物更易吸收至血液中)或其相對於母體物質增強母體化合物至生物代謝區(例如，腦或淋巴系統)之傳遞的彼等衍生物及前藥。前藥包括本發明之化合物之酯形式。酯前藥之實例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及乙基琥珀酸酯衍生物。前藥之一般綜述提供於T. Higuchi及V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. Symposium Series之第14卷及Edward B. Roche編，Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon

Press, 1987中，兩篇文獻均以引用的方式併入本文中。

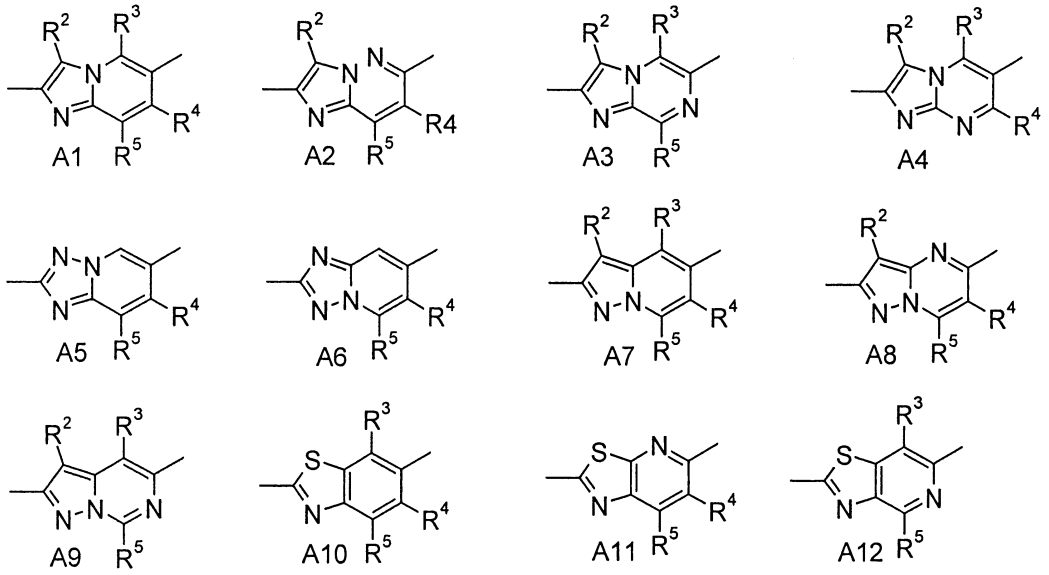
"治療"患者之疾病係指1)預防易患疾病或尚未顯示疾病症狀之患者產生該疾病；2)抑制該疾病或遏止其發展；或3)改善疾病或使疾病消退。

除非另外規定，否則本文中未明確定義之取代基之命名藉由命名該官能基之末端部分隨後命名相對於連接點之相鄰官能基來達成。舉例而言，取代基"芳基烷氧基羰基"係指基團(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。

應瞭解在上文所定義的所有經取代之基團中，藉由定義具有針對其自身之進一步取代基的取代基(例如經取代之芳基所具有的作為取代基的經取代之芳基，其自身經進一步由經取代之芳基取代的經取代之芳基所取代)所達成之聚合物並不意欲包括於本文中。在該等狀況下，該等取代之最大數目為3。舉例而言，經取代之芳基經兩個其他經取代之芳基取代的連續取代限於-經取代之芳基-(經取代之芳基)-經取代之芳基。

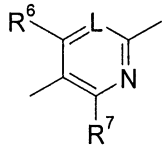
類似地，應瞭解上述定義並不意欲包括不允許的取代模式(例如，經5個氟基取代之甲基)。該等不允許的取代模式為熟練技工所熟知。

本發明之一實施例提供一種包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之式A之化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其中環AD適合選自：



。

在式A之化合物之另一合適實施例中，E適合選自以下群：



，

其中L為N或CR^9。

在另一實施例中及與所揭示之實施例中之任一者組合，提供一種具有(a)-(g)中之一或多者之化合物：

(a) R^8為氫；

(b) L^2為N或CR^6，其中R^6為H；

(c) R^7為氫、烷基或胺基；

(d) X為N或CR^3，其中R^3為氫、烷基、羥基或烷氧基；

(e) R^4為氫、鹵基或烷基；

(f) R^5為氫、鹵基或烷基；及

(g) Q為O。

在一實施例中，式I、Ia、II及IIa之化合物具有(a)-(g)中

之一或多者。

在另一實施例中，提供具有(a)-(g)之式I、Ia、II及IIa之化合物。

一實施例提供式II之化合物，其中R^1為甲基或三氟甲基。

一實施例提供式II之化合物，其中R^1為甲基。

一實施例提供式II之化合物，其中R^2係選自由下列各基團組成之群：氫、氯基、溴基、甲基醯胺基-*N*-苯基、氟苯基、苯基、苯基炔基、胺基甲基炔基及醯胺基苯基。

一實施例提供式II之化合物，其中R^2為溴基或醯胺基苯基。

一實施例提供式II之化合物，其中X為CR^3，更特定言之，R^3為氫。

一實施例提供式II之化合物，其中R^4為氫。

一實施例提供式II之化合物，其中R^5為氫。

一實施例提供式II之化合物，其中R^4與R^5均為氫。

一實施例提供式II之化合物，其中R^6為氫。

一實施例提供式II之化合物，其中R^7為氫。

一實施例提供式II之化合物，其中R^8為氫或乙醯基。

一實施例提供式II之化合物，其中R^8為氫。

一實施例提供式II之化合物，其中R^9係選自由下列各基團組成之群：氫、三氟甲基、甲氧基、氟基、甲基及溴基。

一實施例提供式II之化合物，其中R^9係選自由下列各基

團組成之群：氫、三氟甲基及甲氧基。

一實施例提供選自表1或3之化合物，其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

轉向式III及IIIa，提供較佳R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^9基團。

一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^1係選自由下列各基團組成之群：甲基、甲氧基、嗎啉基-*N*-丙基、哌啶基-*N*-甲基、嗎啉基-*N*-甲基、哌啶基-*N*-乙氧基、哌啶基-*N*-丙基、甲胺基及嗎啉基-*N*-乙氧基。

一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^1係選自由下列各基團組成之群：甲基、嗎啉基-*N*-丙基、哌啶基-*N*-丙基及甲胺基。

一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^3為氫。

一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^4為氫。

一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^5為氫。

一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^6係選自由下列各基團組成之群：氫、三氟甲基及甲基。

一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^6為氫。

一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^7為氫。

一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^8為氫、丙基、四氫哌喃基、哌啶基及乙醯基。

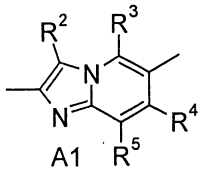
一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^8為氫。

一實施例提供式IIIa之化合物，其中R^9係選自由下列各基團組成之群：氫、甲基、氟基、三氟甲基、甲氧基、氰

基及二甲胺基甲基。

一實施例提供選自表2之化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，環AD適合為環A1



。

在式A或式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，Q適合為O。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，X適合為CH或N。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，W適合為N。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，V適合為CH。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，L適合為CR^9，其中R^9適合為氫、鹵基、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、氰基、硝基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、二-C_1-C_6烷基胺基、胺基羰基、C_1-C_6烷基胺基羰基、二-C_1-C_6烷基胺基羰基、側氧基羰基、C_1-C_6烷基羰基胺基、C_1-C_6烷基羰基(C_1-C_6烷基)胺基、羥基羰基、C_1-C_6烷氧基羰基、C_1-C_6烷基磺醯基、胺基磺醯基、C_1-C_6烷基胺基磺醯基、二-C_1-C_6烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基、C_1-C_6烷基磺醯基胺

基、C_1-C_6烷基磺醯基(C_1-C_6烷基)胺基，其中該等烷基及烷氧基視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代。(或雜環，例如咪唑)。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，R^9更適合為視情況經例如氟基之鹵基取代之C_1-C_6烷基，例如三氟甲基，或R^9為氰基。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，Z適合為-NH-CH_2-CH_2-，亦即伸乙基胺基。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，其中Y為-CON(R^{13})-，R^{13}適合為氫。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，其中R^1表示-Z-Y-R^{10}，Y表示一鍵且R^{10}為單環雜芳環，該環適合為視情況經取代之四唑基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基或異噁唑基，其中該視情況之取代基適合為視情況經例如氟基之鹵基取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基或異丙基)，例如2-氟乙基。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，其中R^1表示-Z-Y-R^{10}，Y表示CON(R^{13})，且R^{10}為單環雜芳環，該環適合為視情況經取代之異噁唑基，其中該視情況之取代基適合為C_1-C_6烷基，例如甲基、乙基或異丙基。

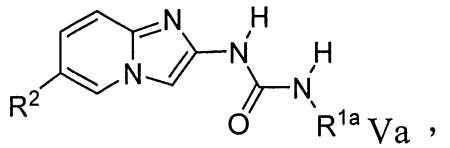
在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，其中R^1表示-Z-Y-R^{10}，Y為一鍵，R^{10}亦適合表示C_1-C_6烷基胺基羰基(例如第三丁基胺基羰基)，C_1-C_6烷氧基羰基(例如第三丁氧基羰基)，其中每一烷基獨立地視情況經一或多個鹵

基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代。

在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，R^1較佳為2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙胺基、2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙胺基、2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙胺基、2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙胺基、2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙胺基。

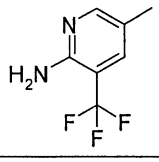
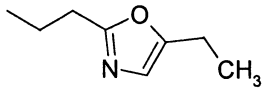
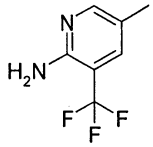
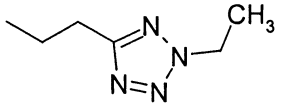
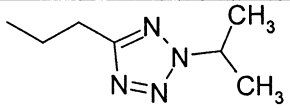
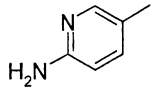
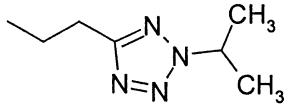
在式(IV)或式(V)之化合物之另一實施例中，R^4、R^5、R^6、R^7及R^8適合為氫。

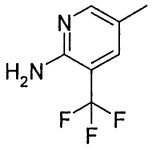
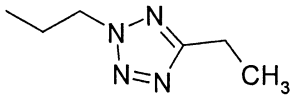
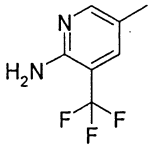
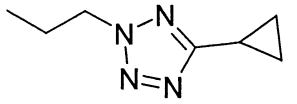
在其他實施例中，提供一種選自由式Va組成之群的式V之化合物：



Va，

其中R^1為NHR^{1a}且R^2如下表中所示，製備方法描述於下文中。實例呈其游離鹼形式。

實例	R^2	R^{1a}
1		
2		
3		
4		

實例	R^2	R^{1a}
5		
6		

另一實施例提供一種包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

另一實施例提供一種包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之選自表1或3之化合物、其立體異構體、互變異構體或溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

另一實施例提供一種包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之選自表2之化合物、其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

適應症

在其他態樣中，較佳實施例提供製造PI3K抑制劑化合物之方法。進一步預期，除式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V及Va之化合物以外，中間物及其相應合成方法包括於該等實施例之範疇內。

另一實施例提供一種抑制Akt磷酸化之方法，其包含將式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物投與至需要其之人類。另一實施例提供一種治療對抑制Akt磷酸化有反應之癌症的方法，其包含投與該化合物。另一實

施例提供一種抑制Akt磷酸化之方法，其包含使細胞與該化合物接觸。

另一實施例提供一種抑制選自磷脂醯肌醇(PI)、磷脂醯肌醇磷酸酯(PIP)或磷脂醯肌醇二磷酸酯(PIP_2)之受質磷酸化之方法，其包含使該受質及其激酶暴露於式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物。

另一實施例提供一種抑制Akt磷酸化之方法，其包含將式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物經口投與至需要其之人類。在一更特定實施例中，該人類罹患癌症。在一更特定實施例中，該癌症對以抑制Akt磷酸化之化合物的治療有反應。在另一實施例中，該化合物具有經口生物可用性。

另一實施例提供一種治療癌症之方法，其包含經口投與式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物，其中該化合物能夠抑制pAkt之活性。

在使用該等實施例之PI3K抑制劑化合物來抑制PI3K之方法的一些實施例中，該化合物關於PI3K之IC_{50}值小於或等於約1 mM。在其他該等實施例中，IC_{50}值小於或等於約100 μM，小於或等於約25 μM，小於或等於約10 μM，小於或等於約1 μM，小於或等於約0.1 μM，小於或等於約0.050 μM，或小於或等於約0.010 μM。

一些實施例提供抑制Akt磷酸化之方法，其使用該等實施例之關於抑制pAKT之EC_{50}值小於約10 μM的化合物。在另一更特定實施例中，該化合物關於抑制pAKT之EC_{50}值

小於約1 μM。在又一更特定實施例中，該化合物關於抑制pAKT之EC_{50}值小於約0.5 μM。在再一更特定實施例中，該化合物關於抑制pAKT之EC_{50}值小於約0.1 μM。

在某些實施例中，一種化合物能夠抑制Akt磷酸化。在某些實施例中，一種化合物能夠抑制人類或動物受檢者體內(亦即，活體內)之Akt磷酸化。

在一實施例中，提供一種降低人類或動物受檢者體內pAkt活性之方法。在該方法中，較佳實施例之化合物係以有效降低pAkt活性之量投與。

在使用該等實施例之PI3K抑制劑化合物來抑制PI3K之方法的一些實施例中，該化合物之IC_{50}值介於約1 nM至約10 nM之間。在其他該等實施例中，IC_{50}值介於約10 nM至約50 nM之間，介於約50 nM至約100 nM之間，介於約100 nM至約1 μM之間，介於約1 μM至約10 μM之間，或介於約10 μM至25 μM之間，或介於約25 μM至約100 μM之間。

另一實施例提供治療PI3K介導之病症之方法。在一方法中，將有效量之PI3K抑制劑化合物投與至需要其之患者(例如人類或動物受檢者)以介導(或調節)PI3K活性。

較佳實施例之化合物適用於人類或獸醫用途之醫藥組合物中，在該等用途中指示抑制PI3K，例如用於治療由PI3K介導之細胞增生性疾病，諸如腫瘤及/或癌細胞生長。詳言之，該等化合物適用於治療人類或動物(例如鼠科動物)癌症，包括(例如)肺癌及支氣管癌；前列腺癌；乳腺癌；胰腺癌；結腸癌及直腸癌；甲狀腺癌；肝癌及肝內膽道

癌；肝細胞癌；胃癌；神經膠質瘤/神經膠母細胞瘤；子宮內膜癌；黑素瘤；腎癌及腎盂癌；泌尿系統膀胱癌；子宮體癌；子宮頸癌；卵巢癌；多發性骨髓瘤；食道癌；急性骨髓性白血病；慢性骨髓性白血病；淋巴細胞白血病；骨髓白血病；腦癌；口腔癌及咽癌；喉癌；小腸癌；非霍奇金(non-Hodgkin)淋巴瘤；黑素瘤；及絨毛狀結腸腺瘤。

本發明之藥劑(尤其彼等對PI3激酶γ抑制具有選擇性之藥劑)尤其適用於治療發炎性或阻塞性氣管疾病，例如使得組織損傷、氣管炎症、支氣管過度反應性、重塑作用或疾病進展降低。該等實施例可適用之發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何起源類型之哮喘，包括內因性(非過敏性)哮喘及外因性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管炎性哮喘、運動誘發性哮喘、職業性哮喘及細菌感染後所誘發之哮喘。哮喘之治療亦將理解為例如小於4歲或5歲，顯示喘鳴症狀且診斷或可診斷為"喘鳴嬰兒"，確定之主要醫藥相關之患者類別且現通常鑑別為初始或早期哮喘症("喘鳴嬰兒症候群")之受檢者的擁抱治療。

本發明之對一種PI3激酶同功異型物(α、β、γ、δ)之選擇性高於不同同功異型物之化合物為優先抑制一種同功異型物之化合物。舉例而言，相對於γ同功異型物，一種化合物可優先抑制α同功異型物。或者，相對於α同功異型物，一種化合物可優先抑制γ同功異型物。為確定化合物之選擇性，該化合物之活性係根據本文中所述之生物方法來確定。舉例而言，根據生物方法1-4所述之程序，確定化合

物對兩種或兩種以上PI3激酶同功異型物(例如，α與γ)之IC_{50}值、EC_{50}值或Ki值。隨後將所獲得之值相比較以確定所測試化合物之選擇性。較佳地，本發明之化合物對一種同功異型物之選擇性比對第二種同功異型物之選擇性高至少兩倍、五倍或十倍。甚至更佳地，本發明之化合物對一種同功異型物之選擇性比對第二種同功異型物之選擇性高至少五十倍或一百倍。甚至更佳地，本發明之化合物對一種同功異型物之選擇性比對第二種同功異型物之選擇性高至少一千倍。

該等實施例可適用之其他發炎性或阻塞性氣管疾病及病狀包括急性肺損傷(ALI)；成人呼吸窘迫綜合症(ARDS)；慢性阻塞性肺病或氣管疾病(COPD、COAD或COLD)，包括肺纖維化、慢性支氣管炎或與其有關之呼吸困難；肺氣腫；以及歸因於其他藥物療法(尤其其他吸入性藥物療法)之氣管過度反應性惡化。該等實施例亦適用於治療任何類型或起源之支氣管炎，包括(例如)急性支氣管炎、arachidic支氣管炎、卡他性(Catarrhal)支氣管炎、格魯布性(croupous)支氣管炎、慢性支氣管炎或結核性支氣管炎。該等實施例可適用之其他發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何類型或起源之塵肺病(發炎性，常為職業性肺病，通常伴隨慢性或急性氣管阻塞且由反覆吸入塵埃所致)，包括(例如)鋁塵肺、炭末肺、石棉肺、石末肺、駝鳥毛塵肺(ptilosis)、鐵塵肺、矽肺、肺煙草末沉著病及棉屑肺。

注意到其消炎活性，尤其關於對嗜伊紅血球活化之抑

制，較佳實施例之藥劑亦適用於治療嗜伊紅血球相關病症，例如，嗜伊紅血球增多，尤其嗜伊紅血球相關之氣管病症(例如涉及肺組織之病態嗜伊紅血球性浸潤)，包括嗜伊紅血球過高(由於其影響氣管及/或肺)以及(例如)呂弗勒氏症候群(Loffler's syndrome)所致或伴隨之嗜伊紅血球相關之氣管病症、嗜伊紅血球性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)感染(包括熱帶嗜伊紅血球增多)、支氣管肺麴菌病、結節性多動脈炎(包括徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome))、嗜伊紅血球性肉芽腫及由藥物反應所致的影響氣管之嗜伊紅血球相關病症。

該等實施例之藥劑亦適用於治療發炎性或過敏性皮膚病狀，例如牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑狼瘡、天疱瘡、後天性大皰性表皮鬆懈及其他發炎性或過敏性皮膚病狀。

該等實施例之藥劑亦可用於治療其他疾病或病狀，尤其具有發炎性成分之疾病或病狀，例如治療眼之疾病及病狀，諸如結膜炎、乾躁性角膜結膜炎及春季結膜炎；侵襲鼻之疾病，包括過敏性鼻炎；及其中與自體免疫反應有關或具有自體免疫成分或病原之發炎疾病，包括自體免疫血液病症(例如，溶血性貧血、再生障礙性貧血、單純紅細胞貧血及特發性血小板減少)、全身性紅斑性狼瘡症、多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉牙腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無

力、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、自體免疫發炎性腸道疾病(例如，潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease))、內分泌眼病變、格雷氏病(Grave's disease)、肉狀瘤病、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症、葡萄膜炎(前葡萄膜炎及後葡萄膜炎)、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎及絲球體腎炎(伴有或不伴有腎炎症候群，例如包括特發性腎炎症候群或微小變化腎炎)。

另一實施例提供一種抑制白血球(尤其嗜中性白血球及B淋巴細胞及T淋巴細胞)之方法。可治療之例示性醫學病狀包括以選自由受激超氧化物釋放、受激胞外分泌及趨化性遷移組成之群之不當嗜中性白血球功能為特徵的彼等病狀，較佳不抑制嗜中性白血球之吞噬細胞活性或殺菌作用。

另一實施例提供一種破壞蝕骨細胞功能及改善骨骼再吸收病症(諸如骨質疏鬆症)之方法。

另一實施例提供該等實施例之藥劑對疾病或病狀的治療，該等疾病或病狀為諸如(但不限於)敗血性休克；移植後同種異體移植排斥反應；骨骼病症，諸如(但不限於)類風濕性關節炎、強直性脊椎炎、骨關節炎；肥胖症；再狹窄；糖尿病，例如I型糖尿病(青少年糖尿病)及II型糖尿病；腹瀉病。

在其他實施例中，PI3K介導之病狀或病症係選自由下列各病狀或病症組成之群：心血管疾病、動脈粥樣硬化、高

血壓、深度靜脈血栓、中風、心肌梗塞、不穩定絞痛症、血栓栓塞、肺栓塞、血栓溶解性疾病、急性動脈缺血、周邊血栓性閉塞及冠狀動脈疾病、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發之視網膜病變)及以高眼內壓或眼水性液分泌為特徵之病狀，諸如青光眼。

如上所述，由於PI3K充當整合平行信號轉導路徑之第二信使節點，因此，表明PI3K抑制劑與其他路徑之抑制劑的組合將適用於治療人類之癌症及增生性疾病。

大約20-30%之人類乳腺癌過度表現藥物曲妥株單抗(trastuzumab)之標靶Her-2/neu-ErbB2。儘管曲妥株單抗已在一些表現Her2/neu-ErbB2之患者體內顯示持久性反應，但此等患者中僅一部分作出反應。近期研究已指示此有限之反應率可經曲妥株單抗與PI3K或PI3K/AKT路徑抑制劑之組合實質性改良(Chan等人，*Breast Can. Res. Treat.* 91:187 (2005)；Woods Ignatoski等人，Brit. *J. Cancer* 82:666 (2000)；Nagata等人，*Cancer Cell* 6:117 (2004))。

多種人類惡性疾病表現Her1/EGFR活化突變或含量增加且已開發許多對抗此受體酪胺酸激酶之抗體及小分子抑制劑，包括他賽瓦(tarceva)、吉非替尼(gefitinib)及爾必得舒(erbitux)。然而，儘管EGFR抑制劑在某些人類腫瘤(例如，NSCLC)內顯示抗腫瘤活性，但其不能增加所有患有EGFR-表現腫瘤之患者中的總患者存活。此可經Her1/EGFR之多種下游標靶在多種惡性疾病(包括PI3K/Akt路徑)中頻繁突變或失調而得以合理化。舉例而言，在活

體外檢定中，吉非替尼抑制腺癌細胞株之生長。然而，可選擇抵抗顯示PI3/Akt路徑活化增加之吉非替尼的此等細胞株之次純系。向下調節或抑制此等路徑使得抵抗性次純系對吉非替尼敏感(Kokubo等人，Brit. J. Cancer 92:1711 (2005))。此外，在具有含有PTEN突變且過度表現EGFR之細胞株的乳腺癌活體外模型中，PI3K/Akt路徑與EGFR之抑制產生協同效應(She等人，Cancer Cell 8:287-297 (2005))。此等結果指示吉非替尼與PI3K/Akt路徑抑制劑之組合將為癌症中有吸引力的治療策略。

諸如他莫西芬(tamoxifen)之抗雌激素經由誘發需要細胞週期抑制劑p27Kip作用之細胞週期停滯來抑制乳腺癌生長。近期，已展示Ras-Raf-MAP激酶路徑之活化改變p27Kip之磷酸化狀態以使得其在遏止細胞循環中之抑制活性衰減，藉此促成抗雌激素抗性(Donovan等人，*J. Biol. Chem.* 276:40888, (2001))。如由Donovan等人所報導，經由以MEK抑制劑治療來抑制MAPK信號轉導逆轉激素難治癒之乳腺癌細胞株中p27之異常磷酸化狀態且因此恢復激素敏感性。類似地，p27Kip經Akt磷酸化亦消除其遏止細胞週期之作用(Viglietto等人，*Nat Med.* 8:1145 (2002))。因此，在一態樣中，式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物可用於治療激素依賴性癌症(諸如乳腺癌及前列腺癌)以逆轉以習知抗癌劑治療此等癌症中通常所見之耐激素性。

在諸如慢性骨髓性白血病(CML)之血液癌症中，染色體

易位為造成構成性活化之BCR-Abl酪胺酸激酶之原因。受折磨之患者對小分子酪胺酸激酶抑制劑伊馬替尼(imatinib)有反應，此係由於抑制Abl激酶活性。然而，許多患有晚期疾病之患者起初對伊馬替尼有反應，但稍後又回復原狀，此係歸因於Abl激酶域中賦予抗性之突變。活體外研究已證實BCR-Abl使用Ras-Raf激酶路徑來引出其作用。此外，抑制同一路徑中一種以上激酶提供對抗賦予抗性之突變的另外保護。因此，在該等實施例之另一態樣中，式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物與至少一種另外藥劑(諸如Gleevec®)組合用於治療血液癌症(諸如慢性骨髓性白血病(CML))以逆轉或防止對至少一種另外藥劑之抗性。

由於PI3K/Akt路徑之活化促進細胞存活，因此該路徑之抑制與促進癌症細胞中細胞凋亡之療法(包括放射線療法及化學療法)組合將產生經改良之反應(Ghobrial等人，CA *Cancer J. Clin* 55:178-194 (2005))。舉例而言，PI3激酶抑制劑與卡鉑(carboplatin)之組合在活體外增殖及細胞凋亡檢定中以及在卵巢癌之異種移植模型中之活體內腫瘤功效中均顯示協同效應(Westfall及Skinner，*Mol. Cancer Ther.* 4:1764-1771 (2005))。

除癌症及增生性疾病以外，漸增之跡象表明1A類及1B類PI3激酶之抑制劑將治療性適用於其他疾病領域中。已展示PIK3CB基因之PI3K同功異型物產物p110β的抑制與剪切誘發之血小板活化有關(Jackson等人，*Nature Medicine*

11:507-514 (2005))。因此，抑制p110β之PI3K抑制劑將以單一藥劑或組合形式適用於抗血栓療法中。PIK3CD基因之產物同功異型物p110β在B細胞功能及分化(Clayton等人，*J. Exp. Med.* 196:753-763 (2002))、T-細胞依賴性及非依賴性抗原反應(Jou等人，*Mol. Cell. Biol.* 22:8580-8590 (2002))及肥大細胞分化(Ali等人，*Nature* 431:1007-1011 (2004))中至關重要。因此，預期p110β抑制劑將適用於治療B-細胞促進之自體免疫疾病及哮喘。最後，PI3KCG基因之同功異型物產物p110β的抑制使得T細胞反應而非B細胞反應減少(Reif等人，*J. Immunol.* 173:2236-2240 (2004))且其抑制證實在自體免疫疾病之動物模型中之功效(Camps等人，*Nature Medicine* 11:936-943 (2005)，Barber等人，*Nature Medicine* 11:933-935 (2005))。

較佳實施例提供包含至少一種式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物連同醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其適於單獨或連同其他抗癌劑投與至人類或動物受檢者。

另一實施例提供治療罹患細胞增生性疾病(諸如癌症)之人類或動物受檢者的方法。較佳實施例提供治療需要該治療之人類或動物受檢者之方法，其包含向該受檢者單獨或與其他抗癌劑組合投與治療有效量之式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物。

詳言之，組合物將一起調配為組合治療劑或單獨投與。與較佳實施例一起使用之抗癌劑包括(但不限於)下文所述

之以下各物中之一或多者：

A.激酶抑制劑

與較佳實施例之組合物聯合用作抗癌劑之激酶抑制劑包括表皮生長因子受體(EGFR)激酶之抑制劑，諸如小分子喹唑啉，例如吉非替尼(US 5,457,105、US 5,616,582及US 5,770,599)、ZD-6474(WO 01/32651)、埃羅替尼(erlotinib)(Tarceva®，US 5,747,498及WO 96/30347)及拉帕替尼(lapatinib)(US 6,727,256及WO 02/02552)；血管內皮生長因子受體(VEGFR)激酶抑制劑，包括SU-11248(WO 01/60814)、SU 5416(US 5,883,113及WO 99/61422)、SU 6668(US 5,883,113及WO 99/61422)、CHIR-258(US 6,605,617及US 6,774,237)、凡塔藍尼(vatalanib)或PTK-787(US 6,258,812)、VEGF-Trap(WO 02/57423)、B43-染料木素(Genistein)(WO-09606116)、芬維A胺(fenretinide)(視黃酸對羥基苯胺)(US 4,323,581)、IM-862(WO 02/62826)、貝伐單抗(bevacizumab)或Avastin®(WO 94/10202)、KRN-951、3-[5-(甲基磺醯基哌啶甲基)-吲哚基]-喹諾酮、AG-13736及AG-13925、吡咯幷[2,1-f][1,2,4]三嗪、ZK-304709、Veglin®、VMDA-3601、EG-004、CEP-701(US 5,621,100)、Cand5(WO 04/09769)；Erb2酪胺酸激酶抑制劑，諸如帕妥珠單抗(pertuzumab)(WO 01/00245)、曲妥珠單抗及利妥昔單抗(rituximab)；Akt蛋白質激酶抑制劑，諸如RX-0201；蛋白質激酶C(PKC)抑制劑，諸如LY-317615(WO 95/17182)及哌立福新(perifosine)(US 2003171303)；

Raf/Map/MEK/Ras激酶抑制劑，包括索拉非尼(sorafenib)(BAY 43-9006)、ARQ-350RP、LErafAON、BMS-354825、AMG-548及WO 03/82272中所揭示之其他Raf/Map/MEK/Ras激酶抑制劑；纖維母細胞生長因子受體(FGFR)激酶抑制劑；細胞依賴性激酶(CDK)抑制劑，包括CYC-202或瑞斯韋汀(roscovitine)(WO 97/20842及WO 99/02162)；血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)激酶抑制劑，諸如CHIR-258、3G3 mAb、AG-13736、SU-11248及SU6668；及Bcr-Abl激酶抑制劑及融合蛋白質，諸如STI-571或Gleevec®(伊馬替尼(imatinib))。

B.抗雌激素

與較佳實施例之組合物聯合用於抗癌療法中之雌激素靶向劑包括選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括他莫西芬、托瑞米芬(toremifene)、雷洛西芬(raloxifene)；芳香酶抑制劑，包括Arimidex®或安美達錠(anastrozole)；雌激素受體調降劑(ERD)，包括Faslodex®或氟維司群(fulvestrant)。

C.抗雄激素

與較佳實施例之組合物聯合用於抗癌療法中之雄激素靶向劑包括氟他胺(flutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、非那雄安(finasteride)、胺魯米特(aminoglutethamide)、酮康唑(ketoconazole)及皮質類固醇。

D.其他抑制劑

與較佳實施例之組合物聯合用作抗癌劑之其他抑制劑包

括蛋白質法呢基(farnesyl)轉移酶抑制劑，包括替匹法尼(tipifarnib)或R-115777(US 2003134846及WO 97/21701)、BMS-214662、AZD-3409及FTI-277；拓撲異構酶抑制劑，包括麥爾巴隆(merbarone)及氟替康(diflomotecan)(BN-80915)；有絲分裂驅動紡錘絲蛋白質(KSP)抑制劑，包括SB-743921及MKI-833；蛋白酶體調節劑，諸如硼替佐米(bortezomib)或Velcade®(US 5,780,454)、XL-784；及環加氧酶2(COX-2)抑制劑，包括非類固醇消炎藥I(NSAID)。

E.癌症化學治療藥物

與較佳實施例之組合物聯合用作抗癌劑之特定癌症化學治療劑包括安美達錠(Arimidex®)、比卡魯胺(Casodex®)、硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)(Blenoxane®)、白消安(busulfan)(Myleran®)、白消安注射劑(Busulfex®)、卡西他賓(capecitabine)(Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-脫氧-5-氟胞嘧啶核苷、卡鉑(Paraplatin®)、卡莫司汀(carmustine)(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(Leukeran®)、順鉑(cisplatin)(Platinol®)、克拉屈濱(cladribine)(Leustatin®)、環磷醯胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷(cytarabine、cytosine arabinoside)(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂質體注射劑(DepoCyt®)、達卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC-Dome®)、更生黴素(dactinomycin)(放線菌素D(Actinomycin D)，Cosmegan)、鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)(Cerubidine®)、檸檬酸道諾黴素脂質體注射劑(DaunoXome®)、地塞米松(dexamethasone)、多西他賽

(docetaxel)(Taxotere®，US 2004073044)、鹽酸羥道諾紅黴素(doxorubicin hydrochloride)(Adriamycin®，Rubex®)、足葉乙甙(etoposide)(Vepesid®)、磷酸氟達拉賓(fludarabine phosphate)(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®，Efudex®)、氟他胺(Eulexin®)、tezacitibine、吉西他濱(Gemcitabine)(二氟脫氧脫氧胸苷)、羥基脲(Hydrea®)、黃膽素(Idarubicin)(Idamycin®)、異環磷醯胺(ifosfamide)(IFEX®)、伊立替康(irinotecan)(Camptosar®)、L-天冬醯胺酶(ELSPAR®)、甲醯四氫葉酸鈣、美法侖(melphalan)(Alkeran®)、6-巰基嘌呤(Purinethol®)、甲胺喋呤(methotrexate)(Folex®)、米托蒽醌(mitoxantrone)(Novantrone®)、麥羅塔(mylotarg)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Taxol®)、菲尼克斯(phoenix)(Yttrium90/MX-DTPA)、噴司他丁(pentostatin)、聚苯丙生(polifeprosan)20與卡莫司汀植入物(Gliadel®)、檸檬酸他莫西芬(Nolvadex®)、替尼泊甙(teniposide)(Vumon®)、6-硫鳥嘌呤、塞替哌(thiotepa)、替拉紮明(tirapazamine)(Tirazone®)、注射用鹽酸拓朴替康(topotecan hydrochloride)(Hycamptin®)、長春鹼(vinblastine)(Velban®)、長春新鹼(vincristine)(Oncovin®)及長春瑞賓(vinorelbine)(Navelbine®)。

F.烷化劑

與較佳實施例之組合物聯合用於抗癌療法之烷化劑包括VNP-40101M或氯乙肼脲(cloretazine)、奧賽力鉑

(oxaliplatin)(US 4,169,846、WO 03/24978及WO 03/04505)、葡磷醯胺(glufosfamide)、馬磷醯胺(mafosfamide)、凡畢複(etopophos)(US 5,041,424)、潑尼莫司汀(prednimustine)；曲奧舒凡(treosulfan)；白消安；伊洛福芬(Irofulven)(醯基富烯)；五氯甲定(penclomedine)；吡唑啉吖啶(pyrazoloacridine)(PD-115934)；O6-苄基鳥嘌呤；地西他濱(decitabine)(5-氮雜-2-脫氧胞嘧啶核苷)；保司塔利(brostallicin)；絲裂黴素C(mitomycin C)(MitoExtra)；TLK-286(Telcyta®)；替莫唑胺(temozolomide)；塔貝特啶(trabectedin)(US 5,478,932)；AP-5280(順鉑之鉑酸鹽調配物)；甲基絲裂黴素(porfiromycin)；及克雷惡德(clearazide)(麥克伊胺(meclorethamine))。

G.螯合劑

與較佳實施例之組合物聯合用於抗癌療法之螯合劑包括四硫鉬酸鹽(WO 01/60814)；RP-697；嵌合T84.66(cT84.66)；加磷西特(gadofosveset)(Vasovist®)；去鐵胺(deferoxamine)；及視情況與伊賴泡申(electorporation)(EPT)組合之博萊黴素。

H.生物反應改質劑

與較佳實施例之組合物聯合用於抗癌療法之生物反應改質劑，諸如免疫調節劑包括星形孢菌素(staurosprine)及其巨環類似物，包括UCN-01、CEP-701及米哚妥林(midostaurin)(參見WO 02/30941、WO 97/07081、WO

89/07105、US 5,621,100、WO 93/07153、WO 01/04125、WO 02/30941、WO 93/08809、WO 94/06799、WO 00/27422、WO 96/13506及WO 88/07045)；角鯊胺(squalamine)(WO 01/79255)；DA-9601(WO 98/04541及US 6,025,387)；阿侖單抗(alemtuzumab)；干擾素(例如，IFN-a、IFN-b等)；介白素，尤其IL-2或阿地白介素(aldesleukin)以及IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12及其活性生物變異體(其胺基酸序列大於原生人類序列之70%)；六甲蜜胺(altretamine)(Hexalen®)；SU 101或來氟米特(leflunomide)(WO 04/06834及US 6,331,555)；咪唑幷喹啉，諸如雷西莫特(resiquimod)及咪喹莫特(imiquimod)(US 4,689,338、5,389,640、5,268,376、4,929,624、5,266,575、5,352,784、5,494,916、5,482,936、5,346,905、5,395,937、5,238,944及5,525,612)；及SMIP，包括吲哚、蒽醌、硫半卡巴腙及色胺酮(tryptanthrins)(WO 04/87153、WO 04/64759及WO 04/60308)。

I.癌症疫苗：

與較佳實施例之組合物聯合使用之抗癌疫苗包括Avicine®(*Tetrahedron Lett.* 26:2269-70 (1974))；歐韋麥布(oregovomab)(OvaRex®)；Theratope®(STn-KLH)；黑素瘤疫苗；GI-4000系列(GI-4014、GI-4015及GI-4016)，其針對Ras蛋白中之五種突變；GlioVax-1；MelaVax；Advexin®或INGN-201(WO 95/12660)；Sig/E7/LAMP-1，

編碼HPV-16 E7；MAGE-3疫苗或M3TK(WO 94/05304)；HER-2VAX；ACTIVE，其刺激腫瘤特異性T細胞；GM-CSF癌症疫苗；及基於單核球增多性李氏菌(Listeria monocytogenes)之疫苗。

J.反向療法：

與較佳實施例之組合物聯合使用之抗癌劑亦包括反義組合物，諸如AEG-35156(GEM-640)；AP-12009及AP-11014(TGF-β2-特異性反義寡聚核苷酸)；AVI-4126；AVI-4557；AVI-4472；奧利默森(oblimersen)(Genasense®)；JFS2；阿泊卡森(aprinocarsen)(WO 97/29780)；GTI-2040(R2核糖核苷酸還原酶mRNA反義寡聚物)(WO 98/05769)；GTI-2501(WO 98/05769)；脂質體囊封之c-Raf反義寡聚脫氧核苷酸(LErafAON)(WO 98/43095)；及Sirna-027(基於RNAi之治療靶向VEGFR-1 mRNA)。

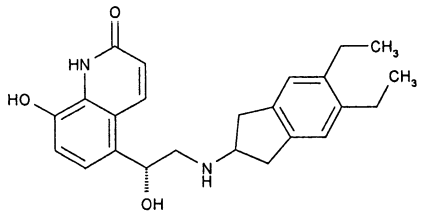
較佳實施例之化合物亦可與支氣管擴張(bronchiodilatory)藥物或抗組胺藥物組合於醫藥組合物中。該等支氣管擴張藥物包括抗膽鹼能劑或抗蕈毒鹼劑，尤其異丙托溴銨、氧托溴銨及噻托溴銨；及β-2-腎上腺素能受體促效劑，諸如沙丁胺醇(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)及尤其福莫特羅(formoterol)。輔助治療性抗組胺藥物包括鹽酸西替利嗪(cetirizine)、富馬酸氯馬斯汀(clemastine fumarate)、異丙嗪(promethazine)、氯雷他定(loratadine)、地氯雷他定(desloratadine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸非索非

那定(fexofenadine hydrochloride)。

本發明之藥劑抑制例如發炎性氣管疾病中之發炎性病狀的有效性可在氣管炎症或其他發炎性病狀之動物模型(例如小鼠或大鼠模型)中得以證實，例如如Szarka等人，J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57；Renzi等人，Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939；Tsuyuki等人，J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931；及Cernadas等人(1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8所述。

本發明之藥劑亦適用作輔助治療劑用於與諸如消炎藥物、支氣管擴張藥物或抗組胺藥物之其他藥物組合，尤其用於治療諸如上文所提及之彼等阻塞性或發炎性氣管疾病，例如作為該等藥物之治療活性增效劑或作為減少該等藥物之所需劑量或潛在副作用的方法。本發明之藥劑可與其他藥物混合於確定醫藥組合物中或其可單獨，在其他藥物之前，與其同時或在其之後投與。因此，本發明包括如上文所述之本發明之藥劑與消炎藥物、支氣管擴張藥物或抗組胺藥物之組合，本發明之該藥劑及該藥物在同一或不同醫藥組合物中。該等消炎藥物包括類固醇，尤其糖皮類固醇，諸如布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclomethasone)、氟替卡松(fluticasone)、環索奈德(ciclesonide)或莫米松(mometasone)；LTB4拮抗劑，諸如US5451700中所述之彼等LTB4拮抗劑；LTD4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；多巴胺受體促效劑，諸如卡麥角林(cabergoline)、溴麥角環肽

(bromocriptine)、羅匹尼洛(ropinirole)及4-羥基-7-[2-[[2-[[3-(2-苯基乙氧基)丙基]-磺醯基]乙基]-胺基]乙基]-2(3H)-苯幷噻唑酮及其醫藥學上可接受之鹽(鹽酸鹽為Viozan®-AstraZeneca)；及PDE4抑制劑，諸如Ariflo®(GlaxoSmith Kline)、羅氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)及PD189659(Parke-Davis)。該等支氣管擴張藥物包括抗膽鹼能劑或抗覃毒鹼劑，尤其異丙托溴銨、氧托溴銨及噻托溴銨；及β-2腎上腺素能受體促效劑，諸如沙丁胺醇、特布他林、沙美特羅及尤其福莫特羅，及其醫藥學上可接受之鹽；及PCT國際專利申請案第WO 00/75114號(該文獻以引用的方式併入本文中)之式I之化合物(呈游離或鹽或溶劑合物形式)，較佳其實例之化合物，尤其下式之化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽。輔助治療性抗組胺藥物包括鹽酸西替利嗪、乙醯胺基酚(acetaminophen)、富馬酸氯馬斯汀、異丙嗪、氯雷他定、地氯雷他定、苯海拉明及鹽酸非索非那定。本發明之藥劑與類固醇、β-2促效劑、PDE4抑制劑或LTD4拮抗劑之組合可用於(例如)治療COPD或尤其哮喘。本發明之藥劑與抗膽鹼能劑或抗覃毒鹼劑、PDE4

抑制劑、多巴胺受體促效劑或LTB4拮抗劑之組合可用於(例如)治療哮喘或尤其COPD。

本發明之藥劑與消炎藥之其他有用組合為與以下趨化因子受體拮抗劑之彼等組合：例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR-10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，尤其CCR-5拮抗劑，諸如Schering-Plough拮抗劑SC-351125、SCH-55700及SCH-D；Takeda拮抗劑，諸如氯化N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯幷環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-銨(TAK-770)；及US 6166037(尤其請求項18及19)、WO 00/66558(尤其請求項8)及WO 00/66559(尤其請求項9)中所述之CCR-5拮抗劑。

較佳實施例之化合物亦可與適用於治療溶血性疾病、心臟疾病、中風等之化合物(例如，阿司匹林(aspirin)、鏈激酶、組織纖維蛋白溶酶原活化因子、尿激酶、抗凝血劑、抗血小板藥物(例如，PLAVIX；氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate))、斯達汀(statin)(例如，LIPITOR或阿托伐他汀(Atorvastatin)鈣)、ZOCOR(斯伐他汀(Simvastatin))、CRESTOR(羅素他汀(Rosuvastatin))等)、β阻斷劑(例如，阿替洛爾(Atenolol))、NORVASC(胺氯地平苄磺酸鹽(amlodipine besylate))及ACE抑制劑(例如，賴諾普利(lisinopril))組合於醫藥組合物中。

較佳實施例之化合物亦可與適用於治療高血壓之化合物

組合於醫藥組合物中，該等抗高血壓藥劑諸如ACE抑制劑；降脂藥物，諸如斯達汀、LIPITOR(阿托伐他汀鈣)；鈣離子通道阻斷劑，諸如NORVASC(胺氯地平苯磺酸鹽)。較佳實施例之化合物亦可與纖維酸酯、β-阻斷劑、NEPI抑制劑、血管緊張素-2受體拮抗劑及血小板凝集抑制劑組合使用。

對於治療包括類風濕性關節炎之發炎性疾病而言，較佳實施例之化合物可與諸如以下之藥劑組合：TNF-α抑制劑，諸如抗-TNF-α單株抗體(諸如REMICADE，CDP-870)及D2E7(HUMIRA)及TNF受體免疫球蛋白融合分子(諸如ENBREL)；IL-1抑制劑；受體拮抗劑或可溶性IL-1Rα(例如，KINERET或ICE抑制劑)；非類固醇消炎劑(NSAIDS)，吡羅昔康(piroxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)、萘普生(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、布洛芬(ibuprofen)、芬那酸酯(fenamate)、甲芬那酸(mefenamic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、阿紮丙宗(apazone)、二氫吡唑酮(pyrazolone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、阿司匹林；COX-2抑制劑(諸如CELEBREX(塞來昔布(celecoxib))、PREXIGE(羅美昔布(lumiracoxib))；金屬蛋白酶抑制劑(較佳MMP-13選擇性抑制劑)；p2x7抑制劑；α2α抑制劑、NEUROTIN、普瑞巴林(pregabalin)、低劑量甲胺喋呤(methotrexate)、來氟米特(leflunomide)、羥氯奎、d-青黴胺(d-penicillamine)、金諾芬(auranofin)或注射

金或口服金。

較佳實施例之化合物亦可與用於治療骨關節炎之現有治療劑組合使用。適於組合使用之藥劑包括標準非類固醇消炎劑(下文NSAID's)，諸如吡羅昔康，雙氯芬酸，諸如萘普生、氟比洛芬、非諾洛芬、酮洛芬及布洛芬之丙酸類，諸如甲芬那酸之芬那酸酯類，吲哚美辛，舒林酸，阿紮丙宗，諸如苯基丁氮酮之二氫吡唑酮類，諸如阿司匹林之水楊酸鹽類；COX-2抑制劑，諸如塞來昔布、伐地昔布(valdecoxib)、羅美昔布及依託昔布(etoricoxib)；止痛劑及關節內療法，諸如皮質類固醇及玻糖醛酸，諸如膝爾康(hyalgan)及欣維可(synvisc)。

較佳實施例之化合物亦可與諸如奈非那韋(Viracept)、AZT、阿昔洛韋(acyclovir)及泛昔洛韋(famciclovir)之抗病毒劑及諸如瓦倫特(Valant)之抗菌化合物組合使用。

較佳實施例之化合物亦可與諸如以下之CNS劑組合使用：抗抑鬱劑(舍曲林(sertraline))；抗帕金森氏症藥物(anti-Parkinsonian drug)(諸如鹽酸司來吉蘭(deprenyl)，左旋多巴(L-dopa)，羅平尼咯(Requip)，米拉帕(Mirapex)，諸如思吉寧(selegine)及雷沙吉蘭(rasagiline)之MAOB抑制劑，諸如達是美(Tasmar)之comP抑制劑，A-2抑制劑，多巴胺再吸收抑制劑，NMDA拮抗劑，菸鹼拮抗劑，多巴胺促效劑及神經元氧化氮合成酶之抑制劑)；及抗阿茲海默氏症藥物(anti-Alzheimer's drug)，諸如多奈哌齊(donepezil)、他克林(tacrine)，α2δ抑制劑，NEUROTIN、

普瑞巴林，COX-2抑制劑，丙戊茶鹼(propentofylline)或麥甫耐特(metryfonate)。

較佳實施例之化合物亦可與諸如EVISTA(鹽酸雷洛西芬)、屈洛昔芬(droloxifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)或福善美(fosomax)之骨質疏鬆症劑及諸如FK-506及雷帕黴素(rapamycin)之免疫抑制劑組合使用。

在較佳實施例之另一態樣中，提供包括較佳實施例之一或多種化合物之套組。代表性套組包括較佳實施例之PI3K抑制劑化合物(例如式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物)及包括藉由投與PI3K抑制量之該化合物來治療細胞增生性疾病之指南的包裝說明書或其他標籤。

投藥及醫藥組合物

一般而言，較佳實施例之化合物將經由對於發揮類似效用之藥劑而言任何接受之投藥模式以治療有效量投與。較佳實施例之化合物(亦即活性成份)之實際量將視諸如以下之諸多因素而定：待治療疾病之嚴重程度、受檢者之年齡及相關健康狀況、所用化合物之效能、投藥途徑及投藥形式及其他因素。該藥物一天可投與一次以上，較佳一天投與一次或兩次。所有此等因素均處於主治醫師之技能範疇內。

式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之治療有效量可在每天每公斤接受者體重約0.05毫克至約50毫克，較佳約0.1-25毫克/公斤/天，更佳約0.5毫克/公斤/天至10毫克/公斤/天範圍內。因此，對於對70公斤的人投藥而言，

劑量範圍將最佳為每天約35-70毫克。

一般而言，較佳實施例之化合物將以醫藥組合物形式經由以下路徑中之任一者投與：經口投與、全身投與(例如經皮投與、鼻內投與或藉由栓劑投與)，或非經腸投與(例如肌內投與、靜脈內投與或皮下投與)。較佳投藥方式為使用可根據罹患程度調整之適宜日給藥方案經口投與。組合物可呈錠劑、丸劑、膠囊、半固體、散劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣霧劑或任何其他適當組合物形式。投與較佳實施例之化合物之另一較佳方式為吸入。此為將治療劑直接傳遞至呼吸道之有效方法(參見美國專利5,607,915)。

調配物之選擇視諸如投藥方式及藥物之生物可用性的多個因素而定。對於經由吸入傳遞而言，化合物可調配為液體溶液、懸浮液、氣霧劑推進劑或乾粉且載入適於投藥之施配器中。存在若干種類型之醫藥吸入裝置-噴霧器吸入器、計量給藥吸入器(MDI)及乾粉吸入器(DPI)。噴霧器裝置產生高速空氣流，該空氣流使得治療劑(其以液體形式調配)以霧形式噴灑，其被送入患者呼吸道中。MDI's通常為經壓縮氣體封裝之調配物。致動之後，該裝置經由壓縮氣體排出所測量之治療劑，藉此提供投與規定量藥劑的可靠方法。DPI分配呈自由流動粉末形式之治療劑，該治療劑在經裝置抽吸(breathing)期間可分散於患者之吸入空氣流中。為獲得自由流動粉末，使治療劑與諸如乳糖之賦形劑一起調配。所測量之治療劑以膠囊形式儲存且經每一次

致動分配。

近期，已開發出尤其用於展示不良生物可用性之藥物的醫藥調配物，其係基於生物可用性可藉由增加表面積(亦即減小粒徑)來增加的原則。舉例而言，美國專利第4,107,288號描述具有在約10 nm至1,000 nm之尺寸範圍內之顆粒的醫藥調配物，其中活性物質承載於巨分子之交聯基質上。美國專利第5,145,684號描述醫藥調配物之製備，其中在表面改質劑存在下將藥物粉碎成奈米粒子(平均粒徑為400 nm)且隨後將其分散於液體介質中以得到展示極高生物可用性之醫藥調配物。

該等組合物一般包含式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。可接受之賦形劑無毒，有助於投藥，且並不對式I、II或III之治療效益產生不利影響。該等賦形劑可為任何固體、液體、半固體或(在氣霧劑組合物之狀況下)氣體賦形劑，該氣體賦形劑一般可為熟習此項技術者所用。

固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂奶粉及其類似物。液體及半固體賦形劑可選自甘油；丙二醇；水；乙醇；及各種油，包括石油、動物、植物來源或合成來源之彼等油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。較佳之液體載劑，尤其用於可注射溶液之液體載劑，包括水、生理食鹽水、水性右旋糖及二醇。

壓縮氣體可用以分散呈氣霧劑形式之較佳實施例之化合物。適於此目的之惰性氣體為氮氣、二氧化碳等。其他合適之醫藥賦形劑及其調配物描述於Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin編(Mack Publishing Company，第18版，1990)中。

調配物中化合物之量可在熟悉此項技術者所用之全部範圍內。通常，調配物將含有(以重量百分比(重量%)計)約0.01-99.99重量%之式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物(以總調配物計)，其餘為一或多種合適之醫藥賦形劑。較佳地，該化合物以約1-80重量%之含量存在。

通用合成方法

較佳實施例之化合物可由易得起始物質使用以下通用方法及程序製備。應瞭解儘管給出典型或較佳製程條件(亦即反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)，但除非另外規定否則亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用之特定反應物或溶劑改變，但該等條件可由熟習此項技術者經常規最佳化程序來確定。

另外，如熟習此項技術者所顯而易見，習知保護基團可為防止某些官能基經受不當反應所必需。各種官能基之合適保護基以及保護及去保護特定官能基之合適條件為此項技術中所熟知。舉例而言，許多保護基描述於T. W. Greene及G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley, New York, 1999及其引用之參考

文獻中。

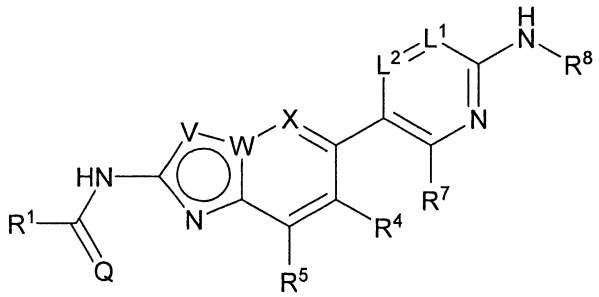
此外，較佳實施例之化合物含有一或多個對掌性中心。因此，若需要，該等化合物可製備或分離為純立體異構體，亦即個別對映異構體或非對映異構體，或立體異構體富化之混合物。除非另外規定，否則所有該等立體異構體(及富化混合物)均在較佳實施例之範疇內。純立體異構體(或富化混合物)可使用(例如)此項技術中熟知的光學活性起始物質或立體選擇性試劑來製備。或者，該等化合物之外消旋混合物可使用例如對掌性管柱層析、對掌性拆分劑等來分離。

以下反應之起始物質為大體上已知的化合物或可經由已知程序或其顯而易見之修改來製備。舉例而言，該等起始物質中之多者可自諸如Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem(Torrance, California, USA)、Emka-Chem或Sigma(St. Louis, Missouri, USA)之商業供應商獲得。其他起始物質可經由諸如以下之標準參考文獻正文中所述之程序或其顯而易見的修改來製備：Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*，第1-15卷(John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*，第1-5卷及增補本(Elsevier Science Publishers, 1989)、*Organic Reactions*，第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991)、March's *Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons，第4版)，及Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers

Inc., 1989)。

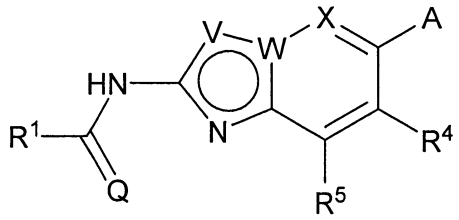
若適當，多種起始物質、中間物及較佳實施例之化合物可使用諸如沉澱、過濾、結晶、蒸發、蒸餾及層析之習知技術來分離及純化。此等化合物之特徵化可使用習知方法，諸如經由熔點、質譜、核磁共振及多種其他光譜分析來進行。

因此，在一實施例中，較佳實施例提供一種用於合成式I之化合物、立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽的方法，

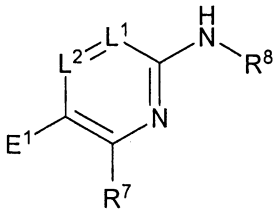


I

其中該方法包含使具有下式之化合物：



與具有下式之化合物：



在催化劑存在下偶合；

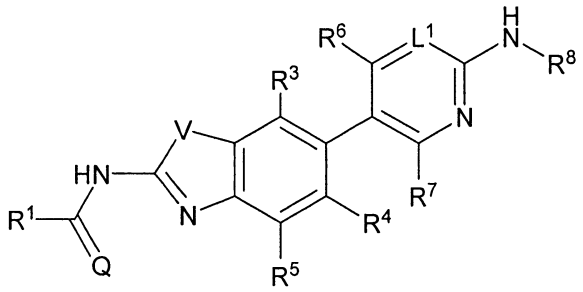
其中：

A為鹵素或其他合適之離去基團；

E^1為硼酸酯或硼酸；及

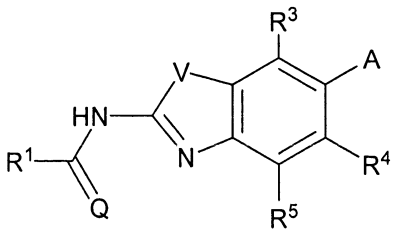
Q、V、W、X、L^1、L^2、R^1、R^4、R^5、R^7及R^8如先前對式I所定義。

在一實施例中，提供一種用於合成式IIIa之化合物、立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽的方法，

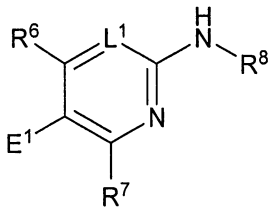


IIIa

其中該方法包含使具有下式之化合物：



與具有下式之化合物：



在催化劑存在下偶合；

其中：

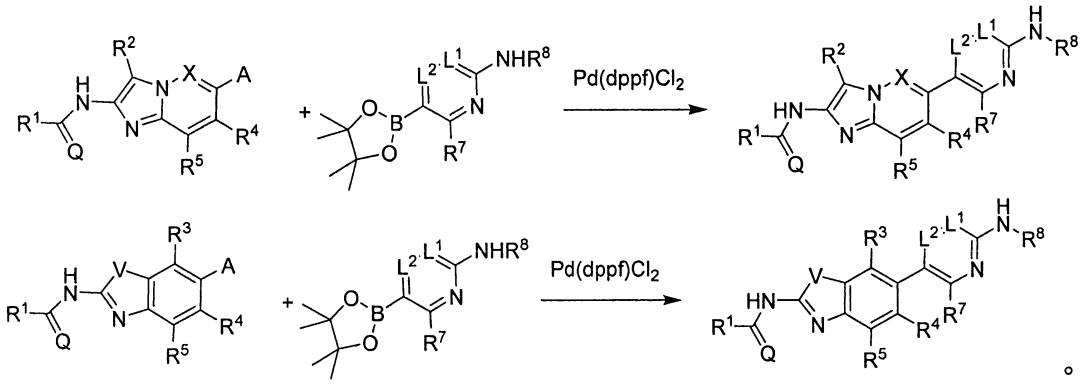
A為鹵素或其他合適之離去基團；

E^1為硼酸酯或硼酸；

Q、V、L^1、R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如先前對式IIIa所定義。

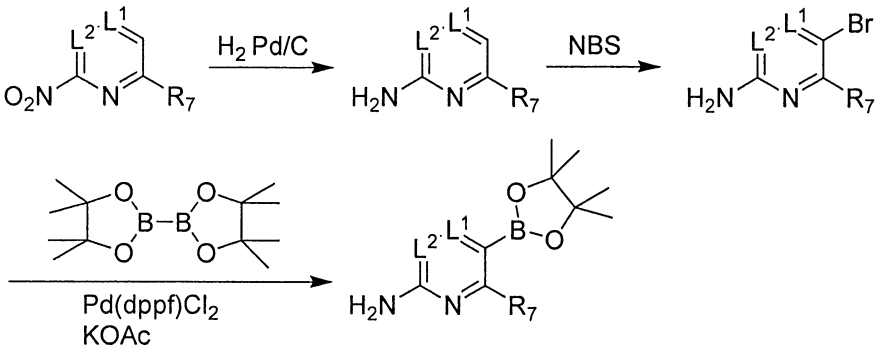
較佳實施例之化合物可藉由使用鈀介導之偶合反應(諸如鈴木偶合(Suzuki coupling)來製備。該等偶合可用以使雜環或芳基環系統在該環系統之每一位置上官能化，其限制條件為該環適合經活化或官能化。

鈴木偶合(Suzuki等人，*Chem. Commun.* (1979) 866)可用以形成最終產物且可在已知條件下，諸如藉由以如以下流程中官能化之硼酸酯處理來進行，其中，為達成說明之目的，展示式II及III之化合物且其中E^1為硼酸酯：



。

可購得吡啶基、吡嗪基或嘧啶基起始物質且可按以下流程中所示使其官能化。吡啶基、吡嗪基或嘧啶基核可包含可轉化成所要官能基之取代基且可包含具有可在適當配置中去除之保護基之取代基。

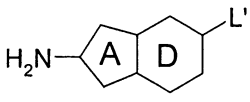


此等方法可適宜於製備式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物。對於式IIa之化合物而言，該等方法包括使鹵基-咪唑幷吡啶與含有反應性硼酸酯取代基之吡啶基或嘧啶基在鈀催化劑存在下反應。對於式III之化合物而言，該等方法包括使鹵基-苯幷噻唑與含有反應性硼酸酯取代基之吡啶基或嘧啶基在鈀催化劑存在下反應。

在一實施例中，該鈀催化劑為二氯化鈀。在一實施例中，該鈀催化劑為二氯(1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II)-二氯甲烷加合物($Pd(dppf)Cl_2$-DCM)。

較佳實施例之化合物，尤其式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之彼等化合物的更特定合成提供於以下方法及實例中：

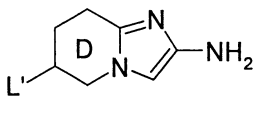
本發明之化合物，尤其式(A)及式(IV)之化合物可由式(VI)之化合物製備：



(VI)

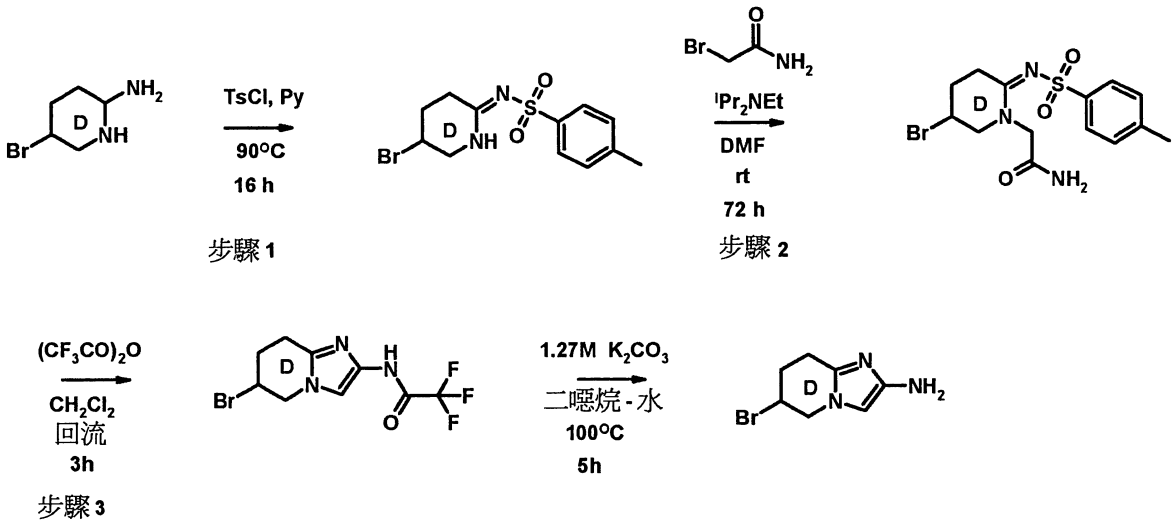
其中L'為鹵素或其他合適之離去基團，隨後進行胺基衍生化及如先前所述之鈴木偶合。

由式(VII)之化合物

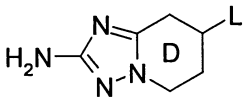


(VII)

表示之式(VI)之化合物可經由熟習此項技術者已知或顯而易見的方法，例如根據以下流程(其中L'由Br表示)來製備。

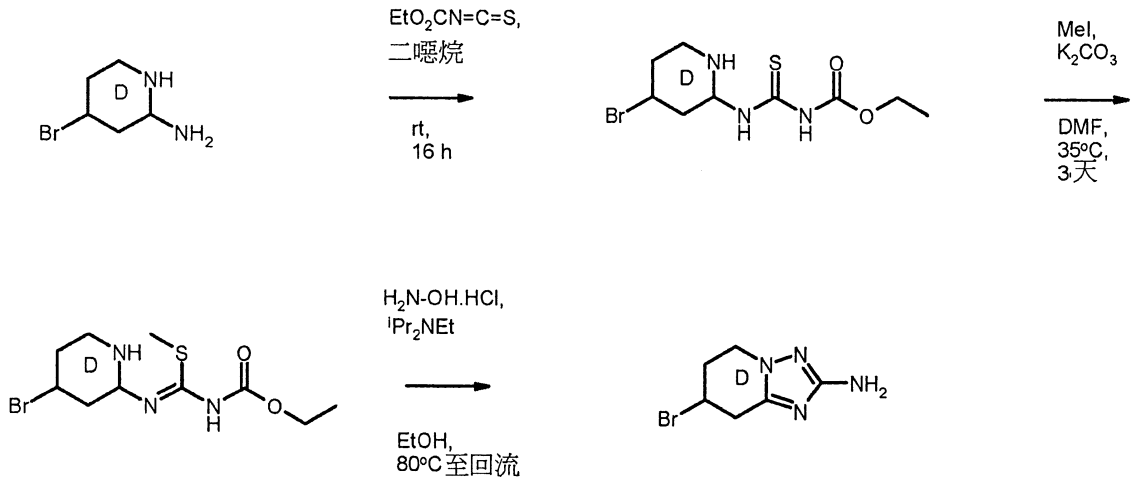


由式(VIII)之化合物



(VIII)

表示之式(VI)之化合物可經由熟習此項技術者已知或顯而易見的方法，例如根據以下流程(其中L'表示Br)，例如如WO 2006/038116中所述來製備。



式VI-VIII之化合物可藉由熟習此項技術者熟知的方法在氮基團上經進一步取代及衍生化以製備本發明之化合物。舉例而言，其中R^1為Z-Y-R^{10}及其較佳基團之式IV之化合物可根據WO 05/021519中所述之類似方法來製備。

實例

參看以下實例，較佳實施例之化合物係使用本文中所述之方法或此項技術中已知的其他方法來合成。

該等化合物及/或中間物係藉由高效液相層析(HPLC)使用具有2695分離模組之Waters Millenium層析系統(Milford，MA)來特徵化。分析管柱為逆相Phenomenex Luna C18-5 μ，4.6×50 mm，來自Alltech(Deerfield, IL)。使用梯度溶離(流速2.5 mL/min)，通常以5%乙腈/95%水開始，且經10分鐘進展為100%乙腈。所有溶劑均含有0.1%三氟乙酸(TFA)。化合物係藉由在220 nm或254 nm下紫外光(UV)吸收來偵測。HPLC溶劑係來自Burdick and Jackson(Muskegan, MI)或Fisher Scientific(Pittsburgh, PA)。

在某些情況下，純度係藉由薄層層析(TLC)使用玻璃或塑膠襯底之矽膠板(諸如Baker-Flex矽膠1B2-F可撓性薄板)來評定。TLC結果易於在紫外光下或藉由使用熟知的碘蒸氣及其他各種染色技術在視覺上偵測。

質譜分析係經由兩種LCMS儀器中之一者進行：Waters系統(Alliance HT HPLC及Micromass ZQ質譜儀；管柱：Eclipse XDB-C18，2.1×50 mm；梯度：於含有0.05% TFA之水中的5-95%(或35-95%或65-95%或95-95%)乙腈歷經4 min；流速0.8 mL/min；分子量範圍200-1500；進樣錐電壓20 V；管柱溫度40℃)或Hewlett Packard系統(1100系列HPLC；管柱：Eclipse XDB-C18，2.1×50 mm；梯度：於含有0.05% TFA之水中的5-95%乙腈歷經4 min；流速0.8 mL/min；分子量範圍150-850；進樣錐電壓50 V；管柱溫度30℃)。所有質量均報導為質子化母離子之彼等質量。

GCMS分析係經由Hewlett Packard儀器進行(具有質譜選擇性偵測器5973之HP6890系列氣相色譜儀；注入器體積：1 μL；初始管柱溫度：50℃；最終管柱溫度：250℃；勻變時間：20分鐘；氣體流速：1 mL/min；管柱：5%苯基甲基矽氧烷，型號HP 190915-443，尺寸：30.0 m×25 m×0.25 m)進行。

核磁共振(NMR)分析係以Varian 300 MHz NMR(Palo Alto, CA)對一些化合物進行。光譜參照為TMS或該溶劑之已知化學位移。一些化合物樣品係在高溫(例如75℃)下進行以促進樣品溶解度增加。

一些化合物之純度係藉由元素分析(Desert Analytics, Tucson, AZ)來評定。

熔點係經由實驗室裝置Mel-Temp設備(Holliston, MA)測定。

製備分離係使用急驟40層析系統及KP-Sil，60A (Biotage, Charlottesville, VA)，或藉由急驟管柱層析使用矽膠(230-400目)填料，或藉由HPLC使用Waters 2767樣品管理器，C-18逆相管柱，30×50 mm，流速75 mL/min來進行。急驟40 Biotage系統及急驟管柱層析所用之典型溶劑為二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、己烷、丙酮、氨水(或氫氧化銨)及三乙胺。逆相HPLC所用之典型溶劑為不同濃度之乙腈及含有0.1%三氟乙酸之水。

應瞭解根據較佳實施例之有機化合物可展示互變異構現象。由於本說明書中之化學結構僅可表示可能之互變異構形式之一，因此，應瞭解較佳實施例包涵所繪結構之任何互變異構形式。

應瞭解本發明並不限於本文中為達成說明之目的所述之實施例，而涵蓋如處於以上揭示內容之範疇內的其所有該等形式。

以下實例中以及貫穿整個申請案，以下縮寫具有以下含義。如未定義，則術語具有普遍接受之含義。

縮寫

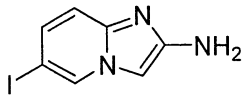
ACN	乙腈
CDI	1,1'-羰基二咪唑

DCM	二氯甲烷
DIC	*N,N'*-二異丙基碳化二醯亞胺
DIEA	二異丙基乙胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DPPF	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDCI(EDC)	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	六氟磷酸2-(7-氮雜-1H)-苯幷三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基異鎓
HOBt	羥基苯幷三唑
MeOH	甲醇
NBS	*N*-溴琥珀醯亞胺
NCS	*N*-氯琥珀醯亞胺
NMP	*N*-甲基-2-吡咯啶酮
RT(rt)	室溫
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸

以下方法係用於式A、I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、V或Va之化合物：

方法1

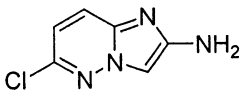
6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-2-胺之製備



在室溫下，向2,2,2-三氟-*N*-(6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(Hamodouchi, C.；Sanchez, C.；Ezquerra, J. *Synthesis* **1998**, 867；4.8 g，13.5 mmol)於THF、MeOH及H_2O(1:1:1，45 mL，0.3 M)中之溶液中添加無水K_2CO_3(18.6 g，0.135 mol)。使反應混合物回流12 h。冷卻之後，將反應混合物以EtOAc(150 mL)及H_2O(100 mL)稀釋。將有機層分離，以鹽水(100 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈棕色固體狀之6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-2-胺(1.8 g，51%)。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：259.9 (MH^+)，R_t：1.23 min；HPLC R_t：1.05 min。

方法2

6-氯咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-胺之製備

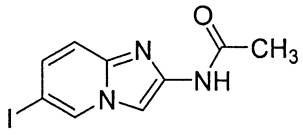


根據方法1，由*N*-(6-氯咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(Hamodouchi, C.；Sanchez, C.；Ezquerra, J. *Synthesis* **1998**, 867)獲得6-氯咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-胺，產率為66%。LC/MS (*m/z*)：168.9 (MH^+)，R_t：1.29 min；

HPLC R_t：1.14 min。

方法3

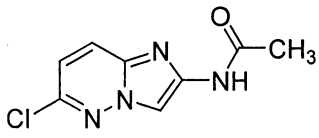
N-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



在室溫下，向6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-胺(1.0 g，3.8 mmol)於CH_2Cl_2(13 mL)中之溶液中相繼添加Et_3N(0.587 mL，4.2 mmol)、DMAP(46 mg，0.38 mmol)及Ac_2O(0.396 mL，4.2 mmol)。將反應混合物攪拌5 h且將沉澱濾出，洗滌且乾燥以得到呈棕色固體狀之*N*-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(0.95 g，83%)。LC/MS (*m/z*)：302.0 (MH^+)，R_t：1.40 min；HPLC R_t：1.60 min；^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.72 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61(d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.45 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 2.18 (s, 3H)。

方法4

6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-胺之製備

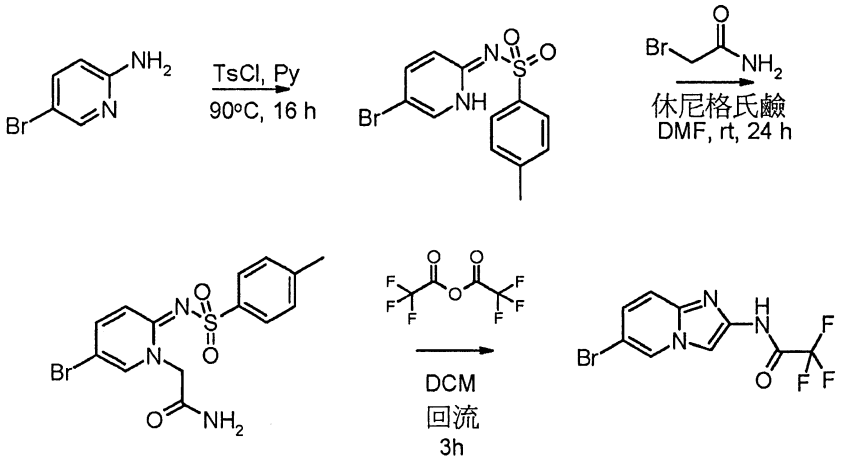


根據方法3，由6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-胺獲得*N*-(6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺，產率為99%。LC/MS (*m/z*)：211.0 (MH^+)，R_t：1.77 min；HPLC R_t：2.06 min；^1H NMR (DMSO-d^6, 300 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,

J = 9.3 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 0.9 Hz及9.3 Hz), 2.10 (s, 3H)。

方法5

N-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺之合成



步驟1：*N*-[5-溴-1H-亞吡啶-(2Z)-基]-4-甲基-苯磺醯胺：

在0℃下，將甲苯磺醯氯(52.9 g，277.4 mmol)緩緩添加至2-胺基-5-溴吡啶(40.0 g，231 mmol)於無水吡啶(240 mL)中之經攪拌之溶液中。將反應在90℃下加熱16小時。隨後將混合物在真空中濃縮且添加水(500 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。將標題化合物藉由過濾移出且在真空烘箱中50℃下乾燥。

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

將N-[5-溴-1H-亞吡啶-(2Z)-基]-4-甲基-苯磺醯胺(80 g，244.5 mmol)懸浮於無水DMF(350 ml)中。添加休尼克氏鹼(Hünig's base)(46.8 ml，268.9 mmol)，隨後添加2-溴乙醯胺(37.12 g，268.9 mmol)且將混合物在室溫下攪拌72小

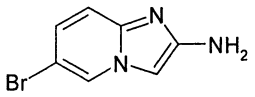
時。將反應物倒入水(1000 ml)中且攪拌1小時。將產物藉由過濾收集，再以水(300 ml)洗滌且在真空烘箱中50℃下乾燥以得到標題化合物。

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

將三氟乙酸酐(100 ml)緩緩添加至2-{5-溴-2-[(Z)-甲苯-4-磺醯基亞胺基]-2H-吡啶-1-基}-乙醯胺(20 g，52 mmol)於無水二氯甲烷(250 ml)中之經攪拌之懸浮液中。將反應在回流下加熱3小時且隨後在真空中濃縮以得到由標題化合物之對甲苯磺酸鹽組成之黃色固體。將該固體懸浮於碳酸氫鈉水溶液中且攪拌15分鐘以得到標題化合物。^{1}H NMR ($CDCl_3$)：7.37 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, s), 及10.2 (1H, s)。

方法6

6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺之合成

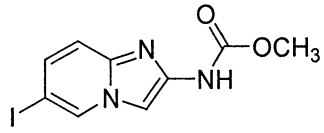


將N-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(方法5)(9.0 g，29.2 mmol)於DME(90 ml)及磷酸鉀水溶液(1.27 M，80.5 ml，102.3 mmol)中之經攪拌之溶液在90℃下加熱隔夜。使該混合物冷卻且分離兩層。將水層以EtOAc萃取且將有機層在真空下濃縮成棕色油。將異己烷添加至殘餘物中以得到固體。傾析出過量異己烷且將剩餘DME與THF(2×50 ml)共沸以得到呈固體狀之標題化合物，

LC/MS (*m/z*)：211.9 (MH^+)。

方法7

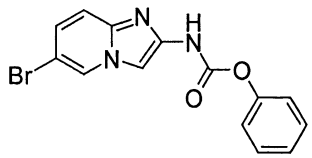
6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸甲酯之製備



在室溫下，向6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-胺(0.5 g，1.9 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中相繼添加DIEA(0.664 mL，3.8 mmol)及氯甲酸甲酯(0.162 mL，2.1 mmol)。將反應混合物攪拌15 h，將沉澱濾出，洗滌且乾燥以得到6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸酯(LC/MS (*m/z*)：317.9 (MH^+)，R_t：1.65 min；HPLC R_t：1.81 min)與1,3-雙(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)脲(LC/MS (*m/z*)：544.9 (MH^+)，R_t：2.09 min；HPLC R_t：2.56 min)之混合物。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。

方法8

(6-溴-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-胺基甲酸苯酯之合成

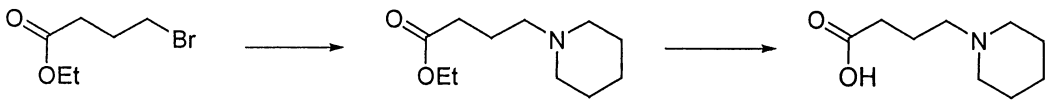


向6-溴-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺(6.2 g，29.2 mmol)於THF(400 ml)中之溶液中添加2,4,6-三甲基吡啶(5.8 ml，43.9 mmol)。使反應混合物冷卻至0℃(冰浴)且經15分鐘逐滴添加氯甲酸苯酯(3.85 ml，30.7 mmol)於THF(50 ml)中之溶液。將反應混合物攪拌隔夜且隨後以水中止且再攪拌5

分鐘以得到懸浮液。將固體藉由過濾收集且在真空(40℃)下乾燥隔夜以得到標題化合物。LC/MS (*m/z*)：331.99及333.99 (MH^+)。

方法9

4-(哌啶-1-基)丁酸之製備

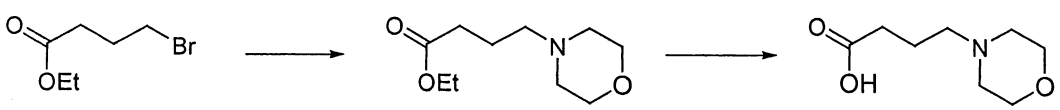


將4-溴丁酸乙酯(3.9 g，20 mmol)及哌啶(4.2 mL，42 mmol)於ACN(30 mL)中之溶液在100℃下加熱3 h。在減壓下移除ACN，且將殘餘物以乙酸乙酯稀釋，以水及鹽水洗滌，經由硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到4-(哌啶-1-基)丁酸乙酯(3.82 g，96%)。LC/MS (*m/z*)：200.1 (MH^+)，R_t：0.31 min。

將4-(哌啶-1-基)丁酸乙酯(2 g，10 mmol)與濃鹽酸(40 mL)之混合物在100℃下加熱16小時。移除水及過量HCl以得到白色固體，將該白色固體以乙醇濕磨且過濾。將該固體以乙醇洗滌且乾燥以得到呈其鹽酸鹽形式之4-(哌啶-1-基)丁酸(1.52 g，73%)。LC/MS (*m/z*) 172.1 (MH^+)，R_t：0.32 min。

方法10

4-嗎啉基丁酸之製備



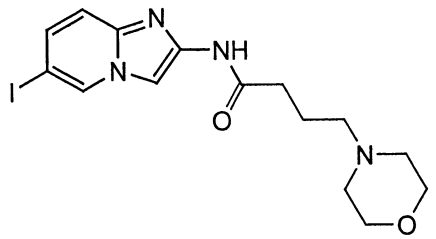
將4-溴丁酸乙酯(3.9 g，20 mmol)及嗎啉(3.67 mL，42

mmol)於ACN(30 mL)中之溶液在100℃下加熱3 h。移除ACN，且將殘餘物以乙酸乙酯稀釋，以水及鹽水洗滌，經由硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到4-嗎啉基丁酸乙酯(3.78 g，93%)。LC/MS (*m/z*)：202.1 (MH^+)，R_t：0.78 min。

將4-嗎啉基丁酸乙酯(2 g，9.9 mmol)與濃鹽酸(40 mL)之混合物在100℃下加熱16小時。移除水及過量HCl，且將殘餘物以乙醇濕磨以得到白色固體。將該固體過濾，以乙醇洗滌，且乾燥以得到呈其鹽酸鹽形式之4-嗎啉基丁酸(1.2 g，58%)。LC/MS (*m/z*)：174.1 (MH^+)，R_t：0.34 min。

方法11

N-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-4-嗎啉基丁醯胺之製備

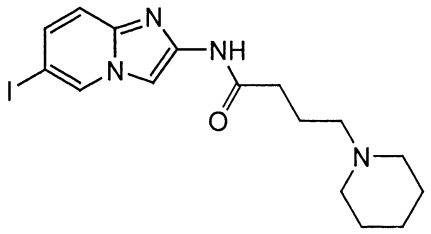


將4-嗎啉基丁酸鹽酸鹽(50 mg，0.24 mmol)、6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-胺(50 mg，0.19 mmol)、EDCI(60 mg，0.31 mmol)及DIEA(0.114 mL)於DCM(4 mL)中之混合物攪拌隔夜。將混合物以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌且經由硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到*N*-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-4-嗎啉基丁醯胺(76 mg，95%)。LC/MS (*m/z*)：414.9 (MH^+)，R_t：1.59 min。

方法12

N-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁醯胺之

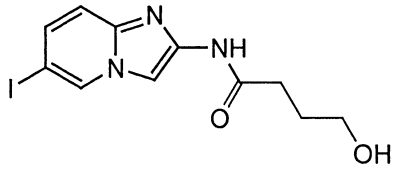
製備



根據方法11由4-(哌啶-1-基)丁酸-鹽酸鹽製備*N*-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁醯胺，產率為85%。LC/MS (*m/z*)：412.9 (MH^+)，R_t：1.70 min。

方法13

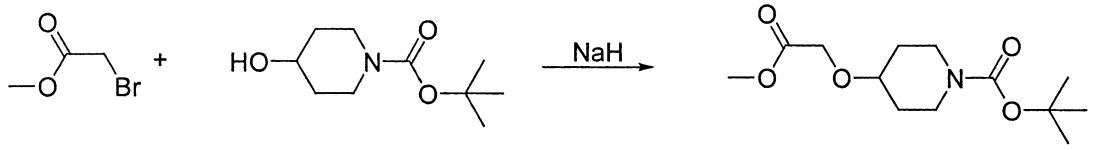
4-羥基-*N*-(6-碘咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基)丁醯胺之製備



在室溫下，向6-碘咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-胺(100 mg，0.39 mmol)於DCM中之懸浮液中添加氯化二甲基鋁(1 M於己烷中，0.72 mL，0.72 mmol)。10分鐘之後，添加γ-丁內酯(0.06 mL，0.63 mmoL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後將其倒入甲醇(30 mL)中。將溶液濃縮以得到所要產物，使用該產物而無需進一步純化。LC/MS (*m/z*)：346.0 (MH^+)，R_t：1.63 min。

方法14

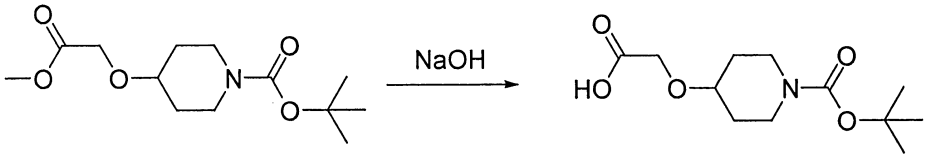
4-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



在0℃下氮氣氛下，向4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.75 g，18 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加氫化鈉(384 mg，15 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時之後，逐滴添加2-溴乙酸甲酯(2.02 g，10 mmol)。且將混合物在室溫下攪拌2天。隨後將反應混合物以乙酸乙酯(300 mL)稀釋且以飽和氯化銨水溶液、鹽水洗滌，經由$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下蒸發以得到粗產物，該粗產物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯及己烷)純化以得到標題化合物。LC/MS (*m/z*)：296.1 (M+Na), R_t：2.55 min。

方法15

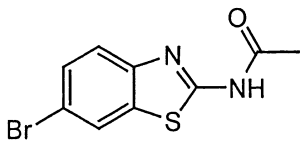
2-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基氧基)乙酸之製備



向4-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(280 mg，1 mmol)於2 mL甲醇、1 mL四氫呋喃及1 mL水中之溶液中添加氫氧化鈉水溶液(10 N，2 mL，20 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時之後，藉由逐滴添加3 N HCl將pH值調整為7。將所得混合物以乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將經組合之有機層以鹽水洗滌，隨後經由$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以得到標題化合物，將該標題化合物在未進一步純化下使用於下一步驟。

方法16

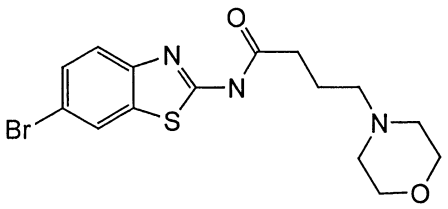
N-(6-溴苯幷[*d*]噻唑-2-基)乙醯胺之製備



向2-胺基-6-溴苯幷噻唑(3.0 g，13.04 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加乙酸酐(4 mL，42.3 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌2天。移除THF以得到白色固體，使該白色固體自熱乙酸乙酯中再結晶以得到*N*-(6-溴苯幷[*d*]噻唑-2-基)乙醯胺(2.49 g，71%)。LC/MS (*m/z*)：270.9/272.9 (MH^+)，R_t：2.57 min。

方法17

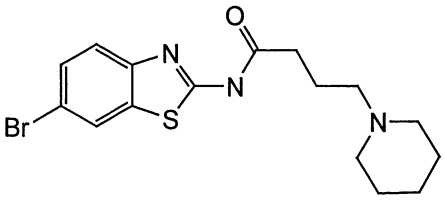
N-(6-溴苯幷[*d*]噻唑-2-基)-4-嗎啉基丁醯胺之製備



將4-嗎啉基丁酸(250 mg，1.2 mmol)、2-胺基-6-溴苯幷噻唑(230 mg，1.0 mmol)、HATU(456 mg，1.4 mmol)及DIEA(0.53 mL，3.0 mmol)於THF(20 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。移除THF，且將殘餘物以乙酸乙酯洗滌，以飽和氯化銨(水溶液)、鹽水洗滌，乾燥且濃縮以得到*N*-(6-溴苯幷[d]噻唑-2-基)-4-嗎啉基丁醯胺。LC/MS (*m/z*)：384.0/386.0 (MH^+)，R_t：2.13 min。

方法18

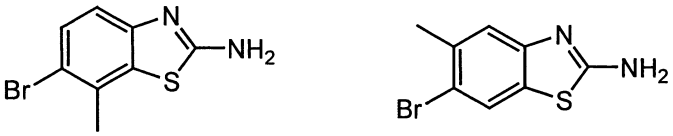
N-(6-溴苯幷[d]噻唑-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁醯胺之製備



以與方法17類似之方式製備*N*-(6-溴苯幷[d]噻唑-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁醯胺。LC/MS (*m/z*)：381.9/384.0 (MH^+)，R_t：2.30 min。

方法19

6-溴-7-甲基苯幷[*d*]噻唑-2-胺及6-溴-5-甲基苯幷[*d*]噻唑-2-胺之合成



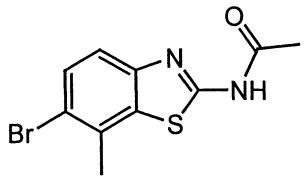
在室溫下，向4-溴-3-甲基苯胺(1 g，5.38 mmol)及硫氰酸四丁基銨(1.6 g，5.38 mmol)於DCM中之溶液中添加三溴化苄基三甲基銨(2.1 g，5.38 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且將由此形成之白色固體濾出，以DCM(15 mL)、水(15 mL)濕磨，過濾，以EtOH(2×)洗滌，且乾燥以得到6-溴-7-甲基苯幷[*d*]噻唑-2-胺。LC/MS (*m/z*)：(244.9，MH^+)，R_t：2.04 min；^1H NMR (DMSO-d^6, 300 MHz) δ 7.59 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.42 (s, 3H)。

將來自反應之第一份濾液以飽和碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌，乾燥且濃縮以得到殘餘物，將該殘餘物以DCM濕磨以得到6-溴-5-甲基苯幷[*d*]噻唑-2-胺(453 mg，35%)。LC/MS (*m/z*)：(244.9，MH^+)，R_t：2.04 min；^1H NMR (DMSO-d^6,

300 MHz) δ 8.22 (1H, bs), 7.94 (1H, bs), 2.34 (s, 3H)。

方法20

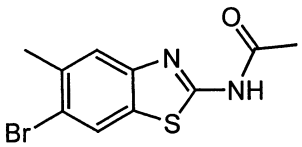
N-(6-溴-7-甲基苯幷[*d*]噻唑-2-基)乙醯胺之合成



根據方法16，由6-溴-7-甲基苯幷[*d*]噻唑-2-胺來製備N-(6-溴-7-甲基苯幷[*d*]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：(286.9，MH^+)，R_t：2.79 min；HPLC R_t：3.65 min。

方法21

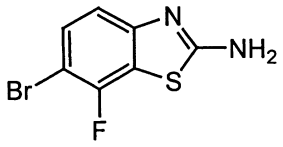
N-(6-溴-5-甲基苯幷[*d*]噻唑-2-基)乙醯胺之合成



根據方法16，由6-溴-5-甲基苯幷[*d*]噻唑-2-胺來製備N-(6-溴-5-甲基苯幷[*d*]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：(286.9，MH^+)，R_t：2.80 min；HPLC R_t：3.66 min。

方法22

6-溴-7-氟苯幷[*d*]噻唑-2-胺之合成

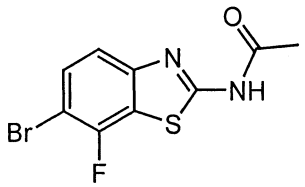


根據方法19由4-溴-3-氟苯胺來製備6-溴-7-氟苯幷[*d*]噻唑-2-胺。LC/MS (*m/z*)：(248.0，MH^+)，R_t：2.24 min；HPLC R_t：2.72 min；^1H NMR (DMSO-d^6, 300 MHz) δ 7.85

(2H, bs), 7.45 (1H, dd, J = 7.4及8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz)。

方法23

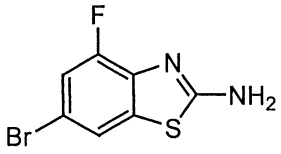
N-(6-溴-7-氟苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺之合成



根據方法16，由6-溴-7-氟苯幷[d]噻唑-2-胺來製備N-(6-溴-7-氟苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS (m/z)：(288.9，MH^+)，R_t：2.73 min；HPLC R_t：3.68 min。

方法24

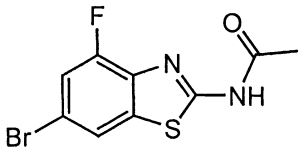
6-溴-4-氟苯幷[d]噻唑-2-胺之合成



根據方法19由4-溴-2-氟苯胺來製備6-溴-4-氟苯幷[d]噻唑-2-胺。LC/MS (m/z)：(248.9，MH^+)，R_t：2.29 min；HPLC R_t：2.86 min。

方法25

N-(6-溴-4-氟苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺之合成

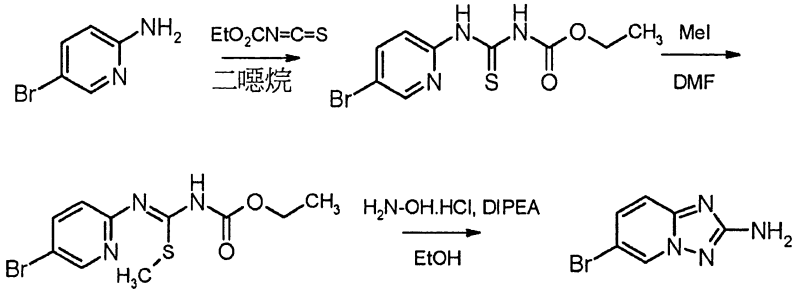


根據方法16，由6-溴-4-氟苯幷[d]噻唑-2-胺來製備N-(6-溴-4-氟苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS (m/z)：(288.9，

MH^+)，R_t：2.30 min；HPLC R_t：3.63 min。

方法26

6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺之合成



步驟1：

將5-溴-吡啶-2-基胺(2.5 g，14.5 mmol)溶解於無水二噁烷(30 ml)中且經由注射器添加異硫氰酸乙氧羰酯。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後在真空中濃縮。將殘餘物藉由二氧化矽層析以1:1 EtOAc/異己烷溶離來純化以得到呈白色固體狀之標題化合物。

步驟2：

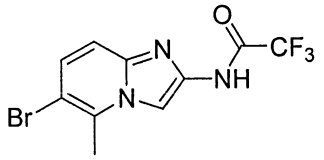
將來自步驟1之產物(2.0 g，6.58 mmol)溶解於無水DMF(15 ml)中，且添加K_2CO_3(1.18 g，8.55 mmol)，隨後添加碘代甲烷(0.49 ml，7.90 mmol)。將所得混合物在35℃下攪拌3天。使反應冷卻至室溫，在真空中濃縮且添加水(40 ml)，隨後添加1:1 EtOAc/異己烷(150 ml)。將水相分離且將有機物以水(2×40 ml)及鹽水(30 ml)洗滌。將經組合之有機部分乾燥($MgSO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析以20% EtOAc/異己烷溶離來純化得到標題化合物。

步驟3：6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺：

將羥胺鹽酸鹽(0.328 g，5.13 mmol)懸浮於EtOH(60 ml)中。添加DIPEA(0.81 ml，5.13 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘。隨後將此溶液經注射器轉移且添加至來自步驟2之產物(0.726 g，2.28 mmol)於EtOH(10 ml)中之懸浮液中。將反應混合物在室溫下再攪拌10分鐘且隨後加熱至80℃(使用與含有漂白劑之收集器連接之回流冷凝器)歷時2小時，隨後使其冷卻至室溫隔夜。將混合物濃縮至約20%體積，隨後添加DCM(75 ml)且將混合物以水(50 ml)及鹽水(50 ml)洗滌。將有機萃取物乾燥($MgSO_4$)，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物。

方法27

N-(6-溴-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製備



步驟1：N-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基苯磺醯胺

將5-溴-6-甲基吡啶-2-胺(10.0 g，53.5 mmol)、對甲苯磺醯氯(30.5 g，160.4 mmol)於吡啶(120 mL)中之溶液在85℃下加熱18小時。冷卻之後，將深棕色溶液添加至水(1.5 L)中。將該溶液傾析離黏性固體，且將該黏性固體溶解於乙酸乙酯中，轉移且在真空中移除揮發物。添加1:1乙酸乙酯/己烷溶液(200 mL)且在超音波處理之後形成棕色固體且將其濾出。使此棕色固體大體上雙苯磺酸化。將乙酸乙酯/

己烷濾液濃縮，從而得到粗N-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基苯磺醯胺(8.86 g，49%)。LC/MS (*m/z*)：340.9 (MH^+)，R_t：2.94 min；HPLC R_t：4.07 min。

步驟2：(Z)-2-(5-溴-6-甲基-2-(甲苯磺醯基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)乙醯胺

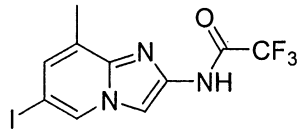
向N-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基苯磺醯胺(8.86 g，26.1 mmol)於DMF(100 mL)中之溶液中添加DIEA(5.44 mL，31.3 mmol)且隨後添加2-碘乙醯胺(5.79 g，31.3 mmol)。將該溶液在氬氣下攪拌15小時，此時再添加2-碘乙醯胺(0.58 g，3.13 mmol)。再攪拌18小時之後，將深棕色溶液添加至水(1.5 L)中。傾析去溶液且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中。將該乙酸乙酯溶液以1:1 10% $NaHSO_3/NaHCO_{3(飽和)}$洗滌，且隨後以$NaCl_{(飽和)}$(50 mL)洗滌。經由$MgSO_4$乾燥之後，在真空中移除揮發物且將物質藉由SiO_2層析(25-50-100% EtOAc/己烷)純化以得到(Z)-2-(5-溴-6-甲基-2-(甲苯磺醯基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)乙醯胺(561 mg，5%)。LC/MS (*m/z*)：398.0 (MH^+)，R_t：2.09 min；HPLC R_t：2.62 min。亦獲得異構化烷基化產物2-(N-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基苯基磺醯胺基)乙醯胺(3.22 g，31%)。LC/MS (*m/z*)：398.0 (MH^+)，R_t：2.63 min；HPLC R_t：3.65 min。

步驟3：N-(6-溴-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺

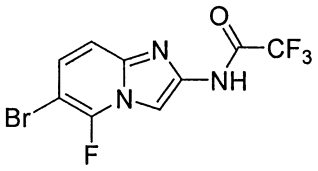
向(Z)-2-(5-溴-6-甲基-2-(甲苯磺醯基亞胺基)吡啶-1(2H)-

基)乙醯胺(500 mg，1.26 mmol)於CH_2Cl_2(30 mL)中之溶液中添加三氟乙酸酐(10 mL)。將所得溶液在50℃油浴中回流7小時。冷卻之後，在真空中移除揮發物且使殘餘物在乙酸乙酯(200 mL)與$NaHCO_{3(飽和)}$(50 mL)之間分溶。將兩相分離，將有機相再以$NaCl_{(飽和)}$洗滌，經由Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到N-(6-溴-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(420 mg，99%)，該化合物在未進一步純化下使用。LC/MS (*m/z*)：321.9 (MH^+)，R_t：2.30 min；HPLC R_t：3.23 min。

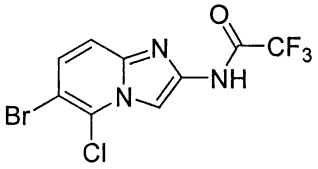
根據方法27，以下化合物係由相應2-胺基吡啶製備：



由5-碘-3-甲基吡啶-2-胺製備2,2,2-三氟-N-(6-碘-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：369.8 (MH^+)，R_t：1.91 min；HPLC R_t：2.07 min。



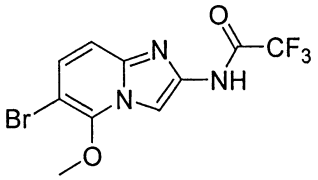
由5-溴-6-氟吡啶-2-胺製備N-(6-溴-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：327.9 (MH^+)，R_t：2.03 min；HPLC R_t：2.29 min。



由5-溴-6-氯吡啶-2-胺製備N-(6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：343.9 (MH^+)，R_t：2.13 min；HPLC R_t：2.44 min。

方法28

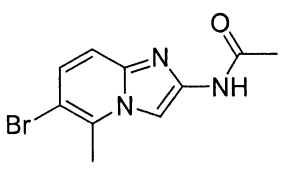
N-(6-溴-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製備



將N-(6-溴-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(159 mg，0.49 mmol)與碳酸鉀(202 mg，1.5 mmol)於甲醇(1 mL)中之混合物在微波輻射下在120℃下加熱20分鐘。將反應混合物以甲醇(5 mL)稀釋，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc(30 mL)中且以水(20 mL)洗滌。將水洗液以EtOAc(50 mL)萃取兩次且將有機相組合，以40 mL飽和NaCl洗滌且經由硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮得到粗棕色油(47 mg)，將該油用於下一步驟中而無需進一步純化。LC/MS (*m/z*)：340.0 (MH^+)，R_t：1.89 min；HPLC R_t：1.98 min。

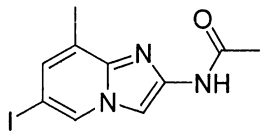
方法29

N-(6-溴-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備

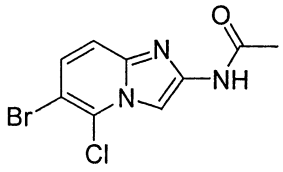


將N-(6-溴-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(420 mg，1.30 mmol)與K_2CO_3(1.8 g，13.0 mmol)於30 mL 1:1:1(MeOH、THF、H_2O)中之溶液在80℃下加熱16小時。冷卻之後分層，將有機層經由Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中移除揮發物。添加二氯甲烷(10 mL)、DMAP(63 mg，0.52 mmol)、DIEA(0.45 mL，2.6 mmol)及乙酸酐(0.245 mL，2.6 mmol)且將該溶液攪拌24小時。在真空中移除揮發物之後，將物質藉由製備HPLC純化。將產物溶離份添加至乙酸乙酯(500 mL)中且添加固體Na_2CO_3(3 g)。將有機層分離，以$NaCl_{(飽和)}$(50 mL)洗滌，經由$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中移除揮發物以得到*N*-(6-溴-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：267.9 (MH^+)，R_t：1.42 min；HPLC R_t：1.73 min。

根據方法29，以下化合物係由相應三氟乙醯胺製備：



由2,2,2-三氟-N-(6-碘-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙醯胺製備*N*-(6-碘-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：316.0 (MH^+)，R_t：1.53 min；

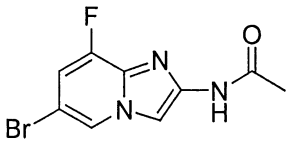


由*N*-(6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺製備*N*-(6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。

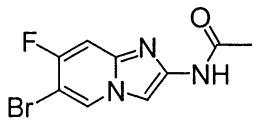
LC/MS (*m/z*)：289.9 (MH^+)，R_t：1.29 min；HPLC R_t：1.07 min。

方法30

N-(6-溴-8-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



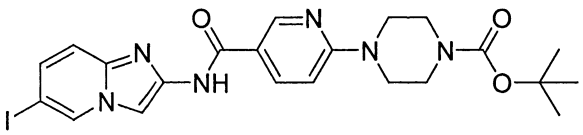
將5-溴-3-氟吡啶-2-胺(1.0 g，5.24 mmol)與N-乙醯基-2-溴乙醯胺(1.4 g，7.85 mmol)於六甲基磷醯胺(5 mL)中之溶液在100℃下加熱隔夜。冷卻至RT之後，添加水(35 mL)。將固體自混合物中濾出且在空氣流下乾燥4 h以得到棕色粉末(616 mg，43%)。LC/MS (*m/z*)：273.9 (MH^+)，R_t：2.01 min；HPLC R_t：2.34 min。



根據方法30製備*N*-(6-溴-7-氟*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：273.0 (MH^+)，R_t：1.74 min。

方法31

4-(5-(6-碘咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯之製備



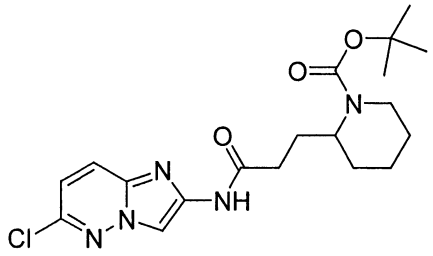
根據方法11，由6-碘咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-胺及6-氟菸鹼酸製備6-氟-N-(6-碘咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)菸鹼醯胺。

LC/MS (*m/z*)：383.0 (MH^+)，R_t：2.11 min；HPLC R_t：2.41 min。

將6-氟-N-(6-碘咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基)菸鹼醯胺(35 mg，0.092 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(64 mg，0.34 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液在室溫下攪拌2天。將粗品濃縮且在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：549.1 (MH^+)，R_t：2.42 min；HPLC R_t：2.83 min。

方法32

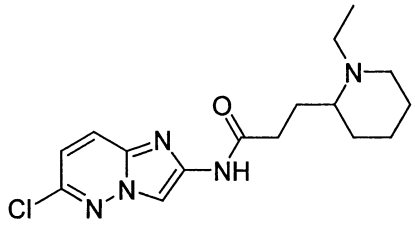
2-(3-(6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



向6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-胺(250 mg，1.48 mmol)及3-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-2-基)丙酸(571 mg，2.22 mmol)於30 mL DCM中之溶液中添加HATU(620 mg，1.63 mmol)及DIEA(0.772 mL，4.44 mmol)。攪拌隔夜之後，添加DCM(50 mL)且將該溶液以水(2×60 mL)、飽和碳酸氫鈉(40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌。將該溶液經由硫酸鈉乾燥，在真空下濃縮且用於下一步驟中而無需進一步純化(509 mg，84%)。LC/MS (*m/z*)：408.2 (MH^+)，R_t：3.06 min；HPLC R_t：4.07 min。

方法33

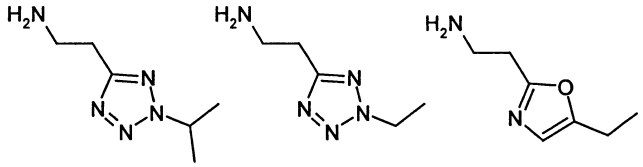
N-(6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)-3-(1-乙基哌啶-2-基)丙醯胺之製備



使用TFA/DCM由2-(3-(6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯來製備N-(6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)-3-(哌啶-2-基)丙醯胺。LC/MS (*m/z*)：308.0 (MH^+)，R_t：1.81 min；HPLC R_t：1.86 min。

將N-(6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)-3-(哌啶-2-基)丙醯胺以乙酸及乙醛於甲醇中處理，隨後以氰基硼氫化鈉處理以得到*N*-(6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)-3-(1-乙基哌啶-2-基)丙醯胺。LC/MS (*m/z*)：336.1 (MH^+)，R_t：1.88 min；HPLC R_t：1.98 min。

方法34



此等化合物，亦即：

2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙胺、

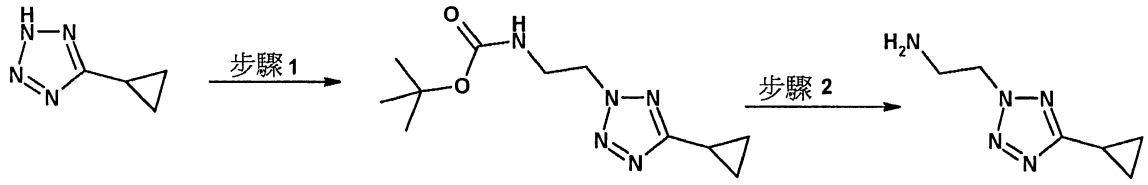
2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙胺及

2-(5-乙基-噁唑-2-基)-乙胺係根據Bloomfield, Graham Charles；Bruce, Ian；Hayler, Judy；Leblanc, Catherine；Le Grand, Darren Mark；McCarthy, Clive. Preparation of

phenylthiazolylureas as inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase. PCT國際申請案(2005)，88頁WO 2005021519來製備。

方法35

2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙胺之合成



步驟1：[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯

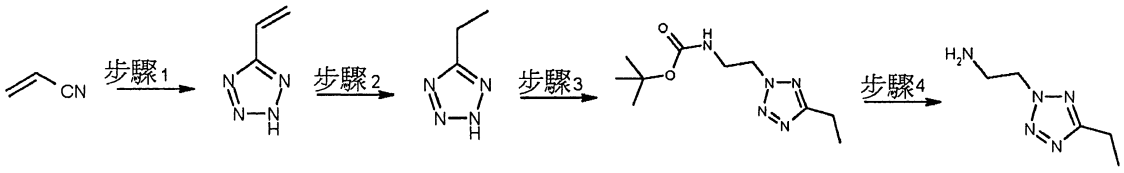
將5-環丙基-2H-四唑(0.5 g，4.5 mmol)溶解於無水乙腈(7 ml)及三乙胺(9.5 ml，68 mmol)中。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，隨後添加2-(Boc-胺基)乙基溴且將混合物加熱至回流3小時。使反應混合物在水與EtOAc之間分溶且將有機萃取物乾燥($MgSO_4$)且在真空中濃縮。藉由經由100 g Jones二氧化矽濾筒管柱層析以50% EtOAc:異己烷溶離來純化得到呈無色油狀之標題化合物。

步驟2：2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙胺

將[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯(0.42 g，1.65 mmol)溶解於CH_2Cl_2(3 mL)中且添加於1,4-二噁烷(2 mL)中之4 M HCl。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將所得沉澱過濾且在真空下30℃下乾燥隔夜以得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物。

方法36

2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙胺之合成



步驟1：5-乙烯基-2H-四唑

在氬氣氛下，將$AlCl_3$(3.3 g，25 mmol)置於經烘乾之燒瓶中。緩緩添加50 mL無水THF，隨後緩緩添加NaN_3(6.4 g，99 mmol)，且最後添加丙烯腈(1.32 g，25 mmol)。將反應混合物在回流下加熱2小時，使其冷卻至室溫且隨後以15% HCl(40 mL)處理，同時使氬氣經由該溶液鼓泡5分鐘。使反應混合物在EtOAc與水之間分溶，且將有機部分以鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且在真空中濃縮。藉由再結晶($CHCl_3$)純化得到標題化合物。

步驟2：5-乙基-2H-四唑

在氬氣氛下，將5-乙烯基-2H-四唑(1.2 g，12.5 mmol)於MeOH中之溶液以催化量之10%鈀/碳處理且將該燒瓶以氫氣淨化。將反應混合物在室溫下攪拌1小時且隨後經由矽藻土(過濾劑)塞過濾。在真空中移除溶劑以得到標題化合物。

步驟3：[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯

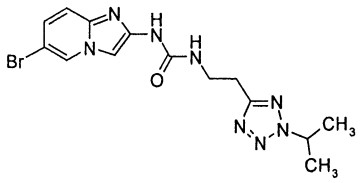
此化合物類似於2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯(方法35步驟1)藉由以5-乙基-2H-四唑代替5-環丙基-2H-四唑來製備。藉由經由100 g Jones二氧化矽濾筒管柱層析，以0至4% MeOH:CH_2Cl_2溶離來純化得到呈無色油

狀之標題化合物。

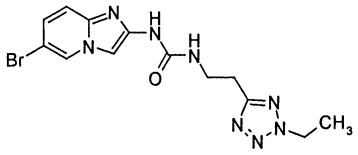
步驟4：2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙胺

此化合物類似於2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙胺(方法35步驟2)藉由以[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯代替[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯以得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物來製備。

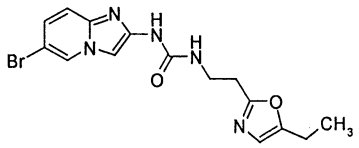
方法37



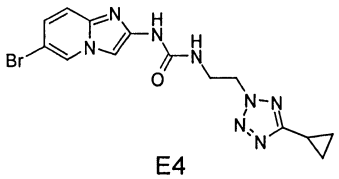
E1



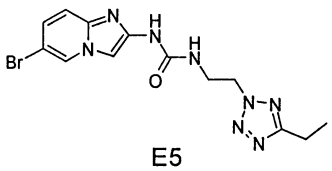
E2



E3



E4



E5

中間物E1

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

將三乙胺(0.15 ml，1.1 mmol)添加至(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-胺基甲酸苯酯(方法8)(0.30 g，0.90 mmol)與2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙胺鹽酸鹽(方法34)(0.207 g，1.1 mmol)於NMP(3 ml)中之經攪拌之混合物中。將反應在80℃下攪拌2小時。將有色混合物以水(100 ml)稀釋且將所得懸浮液過濾且在真空烘箱中乾燥以得到標題化合物。

LC/MS (*m/z*)：395.1 (MH^+)。

中間物E2-E5

此等中間物，亦即

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

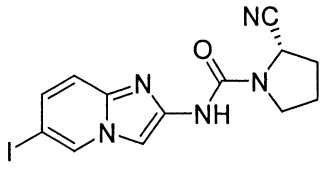
E3：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-{2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-脲、

E4：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-脲，及

E5：1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-脲類似於中間物E1，藉由以適當四唑或噁唑代替2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙胺鹽酸鹽(方法34)來製備。

方法38

(S)-2-氰基-*N*-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯啶-1-甲醯胺之製備

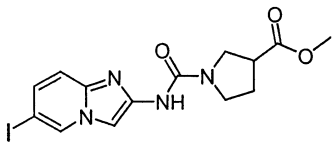


在0℃下，向6-碘-*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-胺(260 mg，1.0 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加CDI(243 mg，1.5 mmol)。所得溶液變得不均勻且將其攪拌2 h，同時使其溫至室溫。為有助於溶解，添加DMF(1.5 mL)，隨後添加

(S)-吡咯啶-2-腈鹽酸鹽(318 mg，2.4 mmol)及DIEA(0.357 mL，2 mmol)。使反應混合物保持在室溫下16 h。將粗反應混合物以EtOAc(100 mL)及H_2O(50 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以EtOAc(2×75 mL)萃取。將經組合之有機部分以水(2×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈棕色固體狀之*(S)*-2-氰基-*N*-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯啶-1-甲醯胺。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：382.0 (MH^+)，R_t：1.85 min。

方法39

1-(6-碘-*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸甲酯之製備

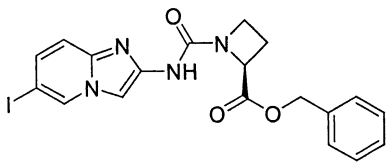


在0℃下，向6-碘-*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-胺(260 mg，1.0 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加CDI(243 mg，1.5 mmol)。所得溶液變得不均勻且將其攪拌2 h，同時使其溫至室溫。為有助於溶解，添加DMF(1.5 mL)，隨後添加吡咯啶-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(400 mg，2.4 mmol)及iPr_2Net(0.357 mL，2 mmol)。使反應混合物保持在室溫下16 h。將粗反應混合物以EtOAc(100 mL)及H_2O(50 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以EtOAc(2×75 mL)萃取。將經組合之有機部分以水(2×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經由無水

Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈棕色固體狀之1-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：415.0 (MH^+)，R_t：1.89 min。

方法40

(S)-1-(6-碘H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-2-甲酸苄酯之製備



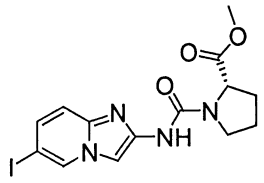
(S)-吖丁啶-2-甲酸苄酯：將對甲苯磺酸(228 mg，1.2 mmol)添加至*(S)*-吖丁啶-2-甲酸(101 mg，1.0 mmol)與苄醇(0.518 mL，5.0 mmol)於甲苯(5 mL)中之經攪拌之混合物中。將反應燒瓶密封，隨後將其在油浴中80℃下加熱4 h。冷卻至室溫之後，將粗反應混合物用於下一步驟中。

在0℃下，向6-碘-*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-胺(260 mg，1.0 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加CDI(243 mg，1.5 mmol)。所得溶液變得不均勻且將其攪拌2 h，同時使其溫至室溫。為有助於溶解，添加DMF(1.5 mL)，隨後添加粗*(S)*-吖丁啶-2-甲酸苄酯及iPr_2NEt(0.446 mL，2.5 mmol)。使反應混合物保持在室溫下16 h。將粗反應混合物以EtOAc(100 mL)及H_2O(50 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以EtOAc(2×75 mL)萃取。將經組合之有機部分以水

(3×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗產物藉由矽膠層析，以1:1己烷/EtOAc(1×250 mL)、1:2己烷/EtOAc(1×250 mL)之梯度溶離來純化以得到*(S)*-1-(6-碘*H*-咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-2-甲酸苄酯。LC/MS (*m/z*)：477.1 (MH^+)，R_t：2.31 min。

方法41

(S)-1-(6-碘*H*-咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-2-甲酸甲酯之製備

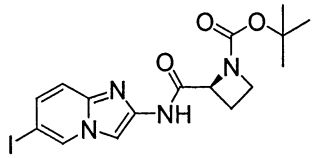


在0℃下，向6-碘-*H*-咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-胺(260 mg，1.0 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加CDI(243 mg，1.5 mmol)。所得溶液變得不均勻且將其攪拌2 h，同時使其溫至室溫。為有助於溶解，添加1.5 mL DMF，隨後添加*(S)*-吡咯啶-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(397 mg，2.4 mmol)及*i*Pr_2NEt(0.357 mL，2 mmol)。使反應混合物保持在室溫下16 h。將粗反應混合物以EtOAc(100 mL)及H_2O(50 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以EtOAc(2×75 mL)萃取。將經組合之有機部分以水(2×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈棕色固體狀之*(S)*-1-(6-碘*H*-咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-2-甲酸甲酯。將粗產物在未進一步純化下使用

於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：382.0 (MH^+)，R_t：1.85 min。

方法42

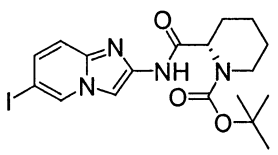
(S)-2-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備



將DIC(0.172 mL，1.1 mmol)添加至6-碘-H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-胺(260 mg，1.0 mmol)及(*S*)-1-(第三丁氧基羰基)吖丁啶-2-甲酸(201 mg，1 mmol)於CH_2Cl_2中之經攪拌之溶液中。使反應保持在室溫下16 h。將粗反應混合物以CH_2Cl_2(50 mL)及H_2O(30 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以CH_2Cl_2(2×50 mL)萃取。將經組合之有機萃取物以鹽水(80 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈棕色固體狀之*(S)*-2-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：443.0 (MH^+)，R_t：2.33 min。

方法43

(S)-2-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備

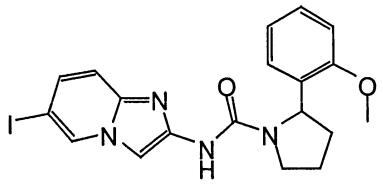


將DIC(0.172 mL，1.1 mmol)添加至6-碘-*H*-咪唑并[1,2-

a]吡啶-2-胺(260 mg，1.0 mmol)及(*S*)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸(254 mg，1.1 mmol)於CH_2Cl_2中之攪拌溶液中。使反應混合物保持在室溫下16 h。將粗反應混合物以CH_2Cl_2(50 mL)及H_2O(30 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以CH_2Cl_2(2×50 mL)萃取。將經組合之有機萃取物以鹽水(80 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈棕色固體狀之*(S)*-2-(6-碘*H*-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：471.1 (MH^+)，R_t：2.68 min。

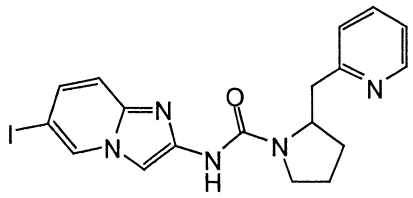
方法44

N-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基苯基)吡咯啶-1-甲醯胺之製備

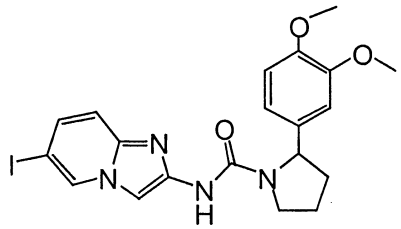


將6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-胺(0.05 g，0.19 mmol)、DIEA(0.50 mL，0.29 mmol)及CDI(60 mg，0.31 mmol)於THF(3 mL)中之溶液攪拌隔夜，隨後添加2-(2-甲氧基苯基)吡咯啶(34 mg，0.19 mmol)。在室溫下攪拌5 h之後，將反應混合物濃縮以得到N-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基苯基)吡咯啶-1-甲醯胺(LC/MS (*m/z*)：462.9 (MH^+)，R_t：2.38 min。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。

根據方法44，以下化合物係由6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-胺及相應胺製備：



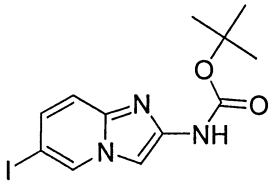
由2-(吡咯啶-2-基甲基)吡啶製備N-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-1-甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：448.0 (MH^+)，R_t：1.65 min。



由2-(3,4-二甲氧基苯基)吡咯啶製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯啶-1-甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：493.0 (MH^+)，R_t：2.18 min。

方法45

6-碘-*H*-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯之製備

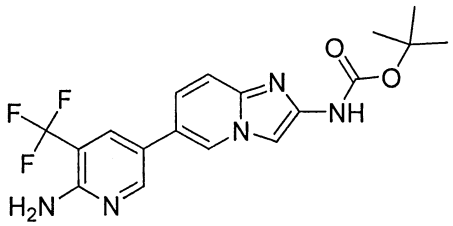


在氮氣下在室溫下，向經火焰乾燥之圓底燒瓶中饋入6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-胺(1.43 g，5.52 mmol)、二碳酸二第三丁酯(0.84 g，3.86 mmol)及THF(60 mL)。使所得反應混合物回流隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，以水中止且

以EtOAc萃取。將有機萃取物以鹽水洗滌，經由硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到呈橙色油狀之6-碘-H-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：360.1 (MH^+)。

方法46

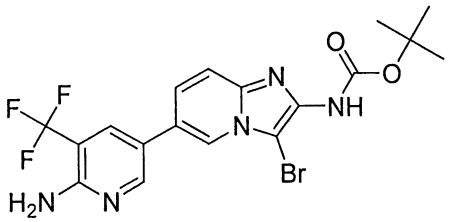
6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯之製備



向玻璃壓力容器中饋入6-碘-H-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯(930 mg，2.59 mmol)、3-(三氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-胺(821 mg，2.85 mmol)、碳酸鈉(1.09 g，10.36 mmol)、DME(10 mL)、水(5 mL)及Pd(dppf)Cl_2-DCM(106 mg，0.13 mmol)。將反應混合物以氮氣脫氣10分鐘且將該容器密封。隨後將反應混合物在油浴中110℃下加熱15分鐘。隨後使反應混合物冷卻至室溫，且添加水及EtOAc。將兩相分離且將有機相以水、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到呈黑色油狀之6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：394.1 (MH^+)。

方法47

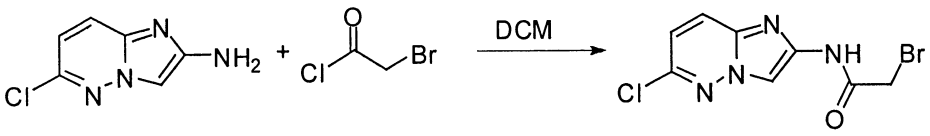
6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-溴-H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯之製備



向圓底燒瓶中饋入6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯(768 mg，1.95 mmol)及乙腈(30 mL)。將乾燥管置於該圓底燒瓶之頂部且使反應混合物在冰浴中冷卻至0℃。經2分鐘向冷反應混合物中逐份添加N-溴琥珀醯亞胺(416 mg，2.34 mmol)。在0℃下攪拌10分鐘之後，添加水，隨後添加EtOAc。將兩相分離且將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮成紅色殘餘物。隨後將殘餘物經由SiO_2管柱層析(丙酮/己烷)純化以得到6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-溴H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：472.1 (MH^+)。

方法48

2-溴-N-(6-氯咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺之製備

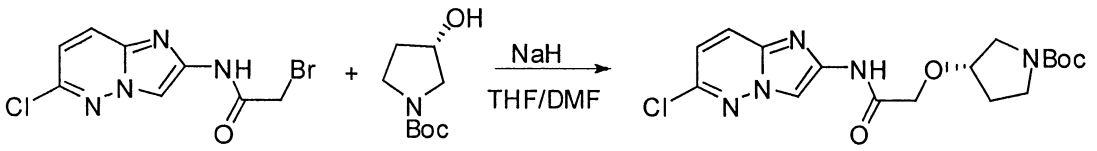


將6-氯咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-胺(500 mg，2.9 mmol)懸浮於DCM(20 mL)中且使混合物冷卻至0℃。隨後在劇烈攪拌下逐滴添加2-溴乙醯氯(0.27 mL，3.3 mmol)。使反應混合

物溫至室溫且攪拌隔夜。添加水，隨後再添加DCM。將兩相分離且在減壓下移除溶劑。將由此獲得的粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LCMS (*m/z*)：290.9 (MH^+)，R_t：2.17 min。^1H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz)：δ 11.4 (1H, bs, NH), 8.28 (1H, s), 8.02 (1H, d, *J*= 8.9 Hz), 7.34 (1H, d, *J*= 8.9 Hz), 4.32 (2H, s)。

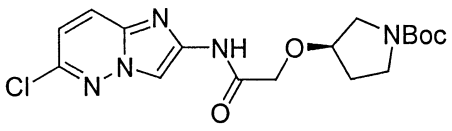
方法49

(*S*)-3-(2-(6-氯咪唑幷[1,2-*b*]噠嗪-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯之製備



使在經火焰乾燥之圓底燒瓶中且在N_2下之NaH(22 mg，0.55 mmol)於THF(2 mL)中之懸浮液冷卻至0℃。逐滴添加(*S*)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(62 mg，0.33 mmol)與2-溴-N-(6-氯咪唑幷[1,2-*b*]噠嗪-2-基)乙醯胺(80 mg，0.28 mmol)於DMF/THF(1:1，2 mL)中之混合物。反應混合物變成黃色且隨後變成暗橙色。將反應混合物在室溫下攪拌，隨後謹慎地逐滴以水，隨後以1 N HCl中止直至中性pH值。添加EtOAc，將兩相分離且將水相以EtOAc萃取。將有機萃取物組合，以水(1×)、鹽水(1×)洗滌且乾燥(Na_2SO_4)。在減壓下移除溶劑且將由此獲得的粗產物用於下一步驟中而無需進一步純化。LC/MS (*m/z*)：396.1 (MH^+)，R_t：3.70 min。

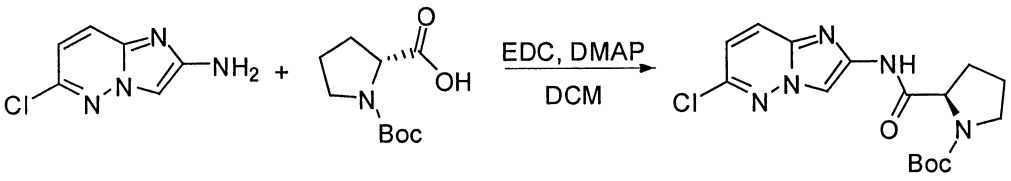
以下化合物係根據方法49製備：



(*R*)-3-(2-(6-氯咪唑幷[1,2-*b*]噠嗪-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯LC/MS (*m/z*)：396.1 (MH^+)，R_t：3.70 min。

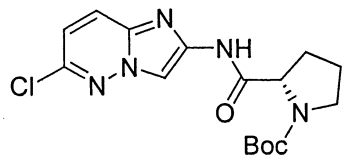
方法50

(R)-2-(6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯之製備



將EDC(114 mg，0.6 mmol)添加至6-氯咪唑幷[1,2-*b*]噠嗪-2-胺(50 mg，0.3 mmol)、(*R*)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-2-甲酸(77 mg，0.36 mmol)及DMAP(4 mg，0.03 mmol)於DCM(2 mL)中之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水，將混合物再以DCM稀釋且將兩相分離。將有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下移除溶劑。將由此獲得的粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：366.0 (MH^+)，R_t：2.58 min。

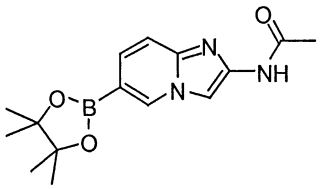
以下化合物係根據方法50製備：



(S)-2-(6-氯咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯LC/MS (*m/z*)：366.0 (MH^+)，R_t：2.58 min。

方法51

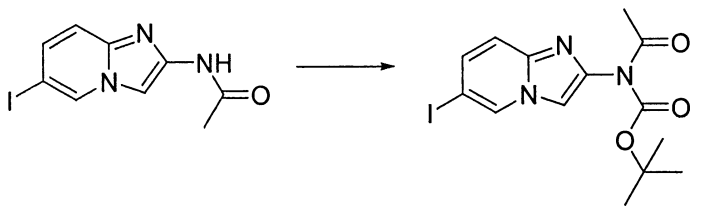
N-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



根據方法7由*N*-(6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺製備[*N*-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：301.9 (MH^+)，R_t：1.64 min。

方法52

乙醯基-6-碘H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯之製備

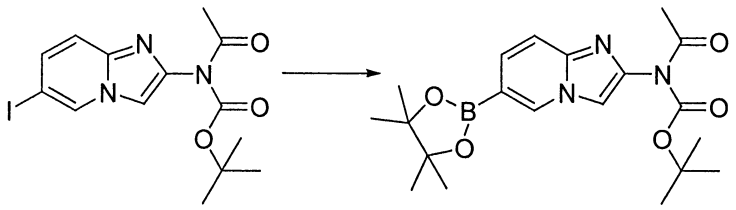


在氮氣下向經火焰乾燥之裝有攪拌棒之圓底燒瓶中饋入N-(6-碘H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(968 mg，3.22 mmol)、二碳酸二第三丁酯(1.05 g，4.82 mmol)、4-(二甲胺)吡啶(39 mg，0.322 mmol)及THF(30 mL)。將反應混合物加熱至回流歷時15分鐘，使其冷卻至室溫且以水中止。將水性混合物以EtOAc萃取，將有機相組合且以鹽水洗

滌，以硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到黃色發泡體。將粗物質藉由矽膠急驟層析(丙酮:己烷)純化以得到呈黃色固體狀之乙醯基-6-碘H-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：402.2 (MH^+)。

方法53

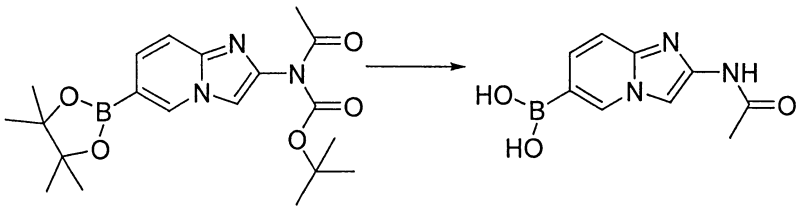
乙醯基(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



使乙醯基(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(2.34 g，5.8 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(2.17 g，8.54 mmol)、乙酸鉀(1.75 g)、三環己基膦(158 mg，10 mol%)、雙(鈀)參(二亞苄基丙酮)(261 mg，5 mol%)及1,4-二噁烷(25 mL)之混合物經受四次冷凍/抽吸/融化循環至0.1 mmHg°，隨後在真空中密封且將其浸入經預平衡之浴中在110℃下歷時24小時。隨後使該系統冷卻至RT。將混合物稀釋(EtOAc)，經由矽藻土過濾且濃縮成紅色油(4.5 g)。藉由矽膠急驟管柱層析(100%二氯甲烷至於二氯甲烷中之25%乙腈)純化得到所要產物(1.7 g，73%)。LC/MS (*m/z*)：220 (MH^+)，R_t：1.81 min。

方法54

2-乙醯胺基咪唑幷[1,2-a]吡啶-6-基硼酸

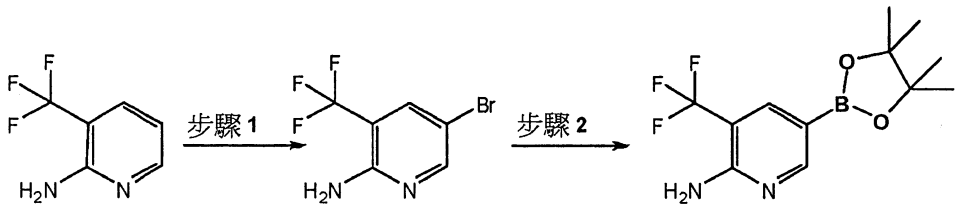


在室溫下將乙醯基(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.64 g，4.0 mmol)溶解於三氟乙酸(10 mL)中。25分鐘之後，將反應混合物以無水二乙醚(100 mL)稀釋且冷卻至0℃。將由此形成之固體收集，洗滌(乙醚)且以空氣乾燥，從而獲得呈白色晶體狀之所要產物之TFA鹽(937 mg，70%)。LC/MS (*m/z*)：220 (MH^+)。

硼酸/硼酸酯：芳基及雜芳基硼酸/硼酸酯為市售的或由相應芳基或雜芳基溴化物按照用於由芳基或雜芳基鹵化物製備硼酸/硼酸酯之通用程序來製備。

方法55

5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺之合成



步驟1：5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺：

使2-胺基-3-三氟甲基吡啶(0.980 g，5.92 mmol)於$CHCl_3$(7 ml)及AcOH(5 ml)中之溶液冷卻至0-10℃(冰浴)且謹慎地逐滴添加溴於$CHCl_3$(0.424 ml，8.3 mmol)中之溶

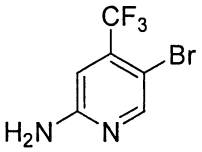
液。將反應在此溫度下攪拌1小時，隨後使其溫至室溫。在真空中移除溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc中。將溶液以飽和$NaHCO_3$洗滌，經由$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以得到標題化合物。

步驟2：5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喏-2-基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺

將包含5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(步驟1)(1.0 g，4.14 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.26 g，4.98 mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$(0.90 g，0.12 mmol)及乙酸鉀(1.14 g，11.6 mmol)於無水DMF(20 ml)中之混合物以氬氣吹拂且使用微波輻射在150℃下加熱2小時。冷卻至室溫之後，將混合物經由矽藻土(過濾劑)過濾且在真空中濃縮以得到黑色殘餘物。將殘餘物溶解於EtOAc中，裝載至SCX管柱(基於二氧化矽之陽離子交換吸附劑)上，且以EtOAc(200 ml)、於甲醇(200 ml)中之0.35 M NH_3洗滌，且濃縮以得到標題化合物。

方法56

5-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基胺之製備

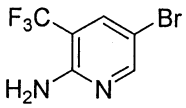


向2-胺基-4-三氟甲基吡啶(10.0 g，62.1 mmol)於氯仿(200 mL)中之溶液中添加NBS(12.0 g，67.4 mmol)。將該溶液在黑暗中攪拌2小時，此時將其添加至CH_2Cl_2

(200 mL)及1 N NaOH(200 mL)中。分層且將有機層以$NaCl_{(飽和)}$(100 mL)洗滌，經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將粗物質藉由矽膠層析(0-5% EtOAc/CH_2Cl_2)純化，從而得到12.0 g(80%)5-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基胺。LC/MS (*m/z*)：241/243 (MH^+)；^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)：δ 8.28(s, 1H), 6.77(s, 1H), 4.78(bs, 2H)。

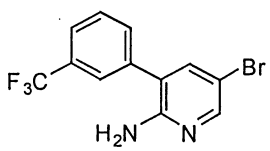
方法57

5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基胺之製備

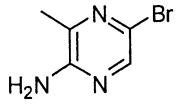


向2-胺基-3-三氟甲基吡啶(15.4 g，95 mmol)於ACN(300 mL)中之溶液中添加NBS(18.6 g，104 mmol)。將該溶液在黑暗中攪拌6小時。移除溶劑且添加乙酸乙酯(500 mL)及水。將兩相分離且將有機層以$NaCl_{(飽和)}$(200 mL)洗滌，經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，從而得到22.8 g(99%)5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基胺，將該化合物用於下一步驟中而無需進一步純化。LC/MS (*m/z*)：241/243 (MH^+)；^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)：δ 8.28 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.78 (bs, 2H)。

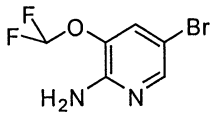
根據方法57，以下溴化物係由相應2-胺基吡啶或2-胺基吡嗪之溴化來製備：



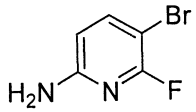
5-溴-3-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-胺係由3-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-胺來製備。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：318.9 (MH^+)，R_t：2.43 min。



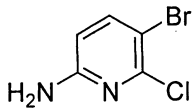
5-溴-3-甲基吡嗪-2-胺係由粗3-甲基吡嗪-2-胺來製備。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：187.8 (MH^+)，R_t：1.34 min。



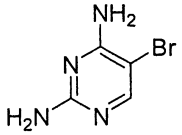
5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺係由3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺來製備。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：238.8 (MH^+)，R_t：1.50 min。



5-溴-6-氟吡啶-2-胺係由6-氟吡啶-2-胺來製備。LC/MS (*m/z*)：190.9 (MH^+)，R_t：2.13 min；HPLC R_t：2.71 min。



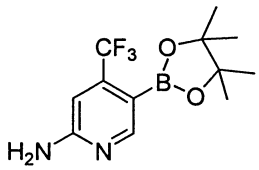
5-溴-6-氯吡啶-2-胺係由6-氯吡啶-2-胺來製備。LC/MS (*m/z*)：208.9 (MH^+)，R_t：2.26 min；HPLC R_t：2.88 min。



5-溴嘧啶-2,4-二胺係由2,4-二胺基嘧啶來製備。LCMS (*m/z*)：189/191 (MH^+)。^{1}H NMR (DMSO-d_6)：δ 7.78 (s, 1H), 6.58 (bs, 2H), 6.08 (bs, 2H)。

方法58

5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼喃-2-基))-4-(三氟甲基)-2-吡啶基胺之製備

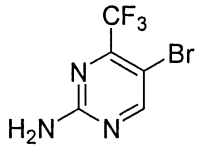


向乾燥500 mL燒瓶中添加5-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基胺(11.8 g，49.0 mmol)、乙酸鉀(14.4 g，146.9 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1,3,2-二氧硼喃(13.6 g，53.9 mmol)及二噁烷(300 mL)。使氬氣經由該溶液鼓泡15分鐘，此時添加氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)二氯甲烷加合物(2.0 g，2.45 mmol)。將反應在115℃油浴中在氬氣下回流8小時。冷卻至室溫之後，在真空中移除二噁烷。添加EtOAc(500 mL)，且將所得漿料進行超音波處理且過濾。再使用EtOAc(500 mL)來洗滌該固體。將經組合之有機萃取物濃縮且將粗物質藉由SiO_2層析(30-40% EtOAc/己烷)部分純化。移除溶劑之後，添加己烷(75 mL)；超音波處理之後，將所得固體過濾且經由高真空乾燥3天，從而得到2.4 g乳白色固體。經由^{1}H NMR，該物質為硼酸酯與2-胺基-4-三氟甲基吡啶副產物之5:1混合物。將該物質用於隨後之鈴木反應中。LC/MS

(*m/z*)：207(經由LC原位產物水解得到之硼酸之MH^+)；^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)：δ 8.50 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.80 (bs, 2H), 1.34 (s, 12H)。

方法59

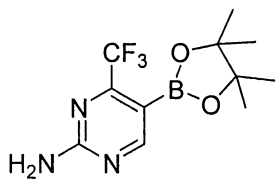
5-溴-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺之製備



向2-胺基-4-三氟甲基嘧啶(8.0 g，49.1 mmol)於氯仿(300 mL)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(8.9 g，50 mmol)。將該溶液在黑暗中攪拌16小時，此時再添加N-溴琥珀醯亞胺(4.0 g，22.5 mmol)。再攪拌4小時之後，將該溶液添加至CH_2Cl_2(200 mL)及1 N NaOH(200 mL)中。分層且將有機層以$NaCl_{(飽和)}$(100 mL)洗滌，經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，從而得到10.9 g(82%)5-溴-4-(三氟甲基)-2-嘧啶基胺。LC/MS (*m/z*)：242/244 (MH^+)；^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)：δ 8.52 (s, 1H), 5.38 (bs, 2H)。

方法60

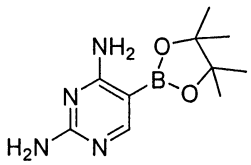
5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼喃-2-基))-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基胺之製備



向乾燥500 mL燒瓶中添加5-溴-4-(三氟甲基)-2-嘧啶基胺

(10.1 g，41.7 mmol)、乙酸鉀(12.3 g，125.2 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1,3,2-二氧硼烷(11.6 g，45.9 mmol)及二噁烷(150 mL)。使氬氣經由該溶液鼓泡15分鐘，此時添加氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(1.7 g，2.1 mmol)。將反應在115℃油浴中在氬氣下回流6小時。冷卻至室溫之後，在真空中移除二噁烷。添加EtOAc(500 mL)，且將所得漿料進行超音波處理且過濾。再使用EtOAc(500 mL)來洗滌該固體。將經組合之有機萃取物濃縮且將粗物質藉由矽膠層析(30-40% EtOAc/己烷)純化，從而得到4.40 g乳白色固體。經由^{1}H NMR，該物質為硼酸酯與2-胺基-4-三氟甲基嘧啶副產物之1:1混合物。將該物質用於隨後之鈴木反應中。LC/MS (*m/z*)：208(經由LC原位產物水解得到之硼酸之MH^+)；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)：δ 8.72 (s, 1H), 5.50 (bs, 2H), 1.34 (s, 12H)。

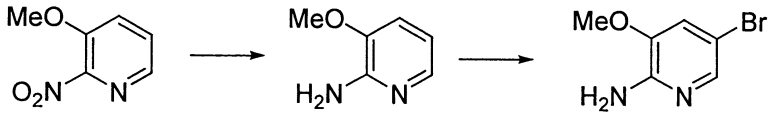
根據方法60，以下硼酸酯係由相應溴化物製備：



5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)嘧啶-2,4-二胺。LCMS (*m/z*)：155(硼酸之MH^+)。^{1}H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD)：δ 8.16 (s, 1H), 1.34 (s, 12H)。

方法61

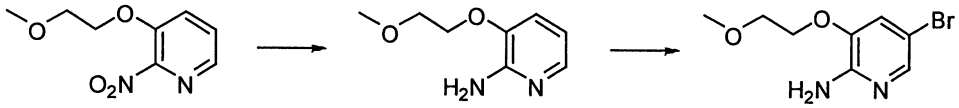
5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基胺之製備



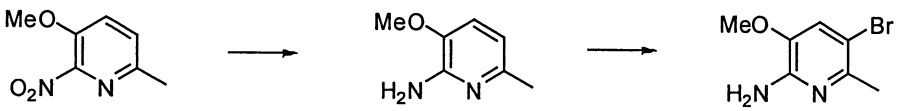
向3-甲氧基-2-硝基吡啶(462 mg，3.0 mmol)於乙醇(15 mL)中之經氬氣淨化之溶液中添加10% Pd/碳(4.0 mmol)。將反應容器置於低真空下且隨後以氫氣填充。攪拌隔夜之後，將混合物以氬氣淨化，過濾且濃縮以得到3-甲氧基吡啶-2-胺(330 mg，88%)。LC/MS (*m/z*)：125.0 (MH^+)，R_t：0.33 min。

將NBS(8.6 g，47 mmol)添加至2-胺基-3-甲氧基吡啶(6.0 g，47 mmol)於ACN(200 mL)中之溶液中。將該溶液在黑暗中攪拌6小時。移除溶劑且添加EtOAc(400 mL)及水。將兩相分離且將有機層以鹽水(200 mL)洗滌，經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，從而得到4.5 g(46%)5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基胺。LC/MS (*m/z*)：203/205 (MH^+)；^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)：δ 8.28 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.78 (bs, 2H)。

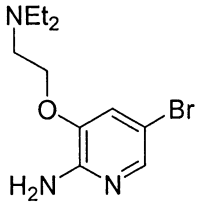
根據方法61，以下胺係由相應2-硝基吡啶製備：



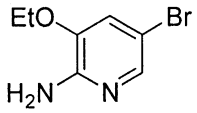
5-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-胺：LC/MS (*m/z*)：246.9 (MH^+)，R_t：1.26 min。



5-溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶-2-胺：LC/MS (*m/z*)：216.9 (MH^+)，R_t：1.30 min。



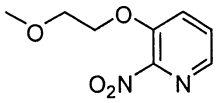
5-溴-3-(2-(二乙胺基)乙氧基)吡啶-2-胺 LC/MS (*m/z*)：288.1 (MH^+)，R_t：0.79 min。



5-溴-3-乙氧基吡啶-2-胺 LC/MS (*m/z*)：216.0/218.0 (MH^+)，R_t：1.51 min。

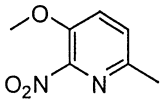
方法62

3-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基吡啶之替代性製備



將無水碳酸鉀(2.76 g，20 mmol)添加至微波反應容器中之2-硝基吡啶-3-醇(1.8 g，13.0 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(1.47 mL，16 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液中。隨後將反應混合物置於微波反應器中且加熱至90℃歷時1200秒。將反應混合物以EtOAc(20 mL)萃取。將有機萃取物以H_2O(3×20 mL)及鹽水洗滌。將經組合之有機層經由無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈深棕色油狀之5-溴-3-嗎啉基吡嗪-2-胺(540 mg，21%)。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：198.9 (MH^+)，R_t：1.69 min；HPLC R_t：2.26 min。

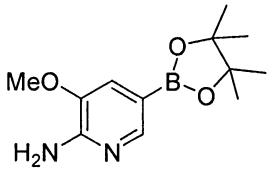
根據方法62，以下化合物係由市售之烷基鹵化物製備：



3-甲氧基-6-甲基-2-硝基吡啶係由6-甲基-2-硝基吡啶-3-醇及碘代甲烷來製備。LC/MS (*m/z*)：168.9 (MH^+)，R_t：1.80 min。

方法63

5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼烷-2-基))-3-甲氧基-2-吡啶基胺之製備

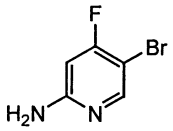


向乾燥1 L圓底燒瓶中饋入5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基胺(4 g，19.7 mmol)、乙酸鉀(5.8 g，59 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1,3,2-二氧硼烷(6.5 g，25.6 mmol)及二噁烷(200 mL)。使氬氣經由該溶液鼓泡15分鐘，且添加氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)二氯甲烷加合物(0.48 g，5.9 mmol)。使反應在Ar下在115℃下回流8小時。冷卻至室溫之後，將反應物過濾。使用EtOAc(400 mL)來洗滌該固體。將經組合之有機物濃縮且將粗物質藉由矽膠層析(於含有0.1% TEA之二氯甲烷中之50-100% EtOAc)純化。移除溶劑之後，將殘餘物以氯仿(2 mL)及己烷(150 mL)處理，攪拌且超音波處理30分鐘。將所得固體過濾以得到所要硼酸酯(1.5 g，35%)。LC/MS (*m/z*)：167(經由LC原位水解成酸之MH^+)；^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)：δ 8.55 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 5.24 (bs,

2H), 1.33 (s, 12H)。此物質含有由硼酸酯衍生之UV活性副產物，其可藉由^{1}H NMR譜中其CH_3共振(δ=1.26 ppm)來鑑別。此雜質並不影響隨後之反應步驟。因此使用該物質而無需進一步純化。

方法64

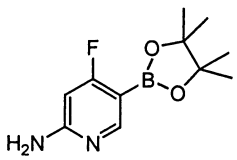
5-溴-4-氟吡啶-2-胺之製備



將NBS(126 mg，0.71 mmol)添加至處於暗罩中之鋁箔包覆之燒瓶中的4-氟吡啶-2-胺TFA鹽(162 mg，0.72 mmol)於乙腈(4 mL)中之溶液中。將反應溶液在黑暗中在室溫下攪拌2小時。蒸發溶劑之後，將粗產物經由矽膠管柱，以EtOAc溶離來純化以得到呈奶白色固體狀之5-溴-4-氟吡啶-2-胺(92 mg，67%)。LC/MS (*m/z*)：190.9/192.9 (MH^+)，R_t：1.02 min。

方法65

4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-吡啶-2-胺之製備



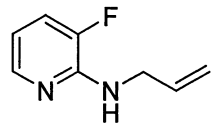
在氬氣下，在可密封之Pyrex壓力容器中，將5-溴-4-氟吡啶-2-胺(25 mg，0.13 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1,3,2-二氧硼喃(40 mg，0.16

mmol)、乙酸鉀(51 mg，0.52 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)-二氯甲烷加合物(16 mg，0.019 mmol)之混合物懸浮於二噁烷(1.7 mL)中。將壓力容器密封且將反應混合物在110℃下攪拌2小時。經由LC/MS判斷反應完成之後，使反應混合物冷卻至室溫且將4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-胺用於隨後之反應中而無需進一步純化，假定定量產生(0.13 mmol)。LC/MS (*m/z*)：157.0(經由LC由產物水解形成之酮酸之MH^+)，R_t：0.34 min。

方法66

3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-胺之製備

N-烯丙基-3-氟吡啶-2-胺之合成



向$Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2(41 mg，0.05 mmol)、dppf(83 mg，0.15 mmol)及NaO*t*-Bu(1.4 g，15 mmol)於THF(20 mL)中之預先形成之亮黃色複合物中添加2-氯-3-氟吡啶(1.32 g，10 mmol)及烯丙胺(1.2 mL，15 mmol)。將混合物以氮氣充氣且將壓力容器加蓋且密封。將反應在65-70℃下加熱16小時。將冷卻之反應經由矽藻土塞過濾且將該墊以EtOAc(30 mL)洗滌。在減壓下移除溶劑以得到棕色稠油。將粗產物藉由矽膠層析，以於EtOAc中之5% MeOH溶離來純化。將含有產物之溶離份以EtOAc(100 mL)稀釋且以1 M

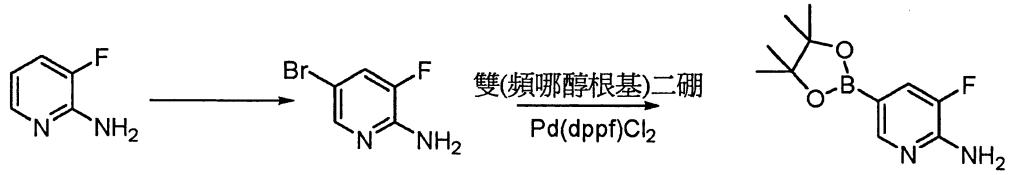
HCl(2×50 mL)萃取。將酸性水溶液凍乾成淺棕色固體，從而得到呈鹽酸鹽形式之*N*-烯丙基-3-氟吡啶-2-胺(1.6 g，85%)。LC/MS (*m/z*)：153.1 (MH^+)，R_t 0.5 min。

3-氟吡啶-2-胺之合成



在氮氣下在RT下，一次性將10% Pd/C(1.23 g)添加至*N*-烯丙基-3-氟吡啶-2-胺(1.62 g，7.18 mmol)及BF_3•Et_2O(0.9 mL，7.18 mmol)於EtOH(20 mL)中之溶液中。在80℃下攪拌2天之後，將反應混合物經由矽藻土塞過濾且將該墊以EtOH(20 mL)洗滌。將6 N HCl添加至淺黃色濾液中直至該溶液呈酸性。3-氟吡啶-2-胺之鹽酸鹽比游離鹼較不易揮發。將濾液在減壓下濃縮。將鹽殘餘物在真空中乾燥以得到呈淺黃色玻璃狀固體之3-氟吡啶-2-胺(1.66 g，定量產率)。LC/MS (*m/z*)：113.0 (MH+)，R_t 0.41 min。

5-溴-3-氟吡啶-2-胺及3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-胺之合成



在RT下在攪拌下，將固體NBS(750 mg，4.2 mmol)添加至3-氟吡啶-2-胺鹽酸鹽(1.66 g，7.18 mmol)於ACN(30 mL)中之溶液中。使反應避光且將其在氮氣下攪拌。1 h之後，再將一定量之NBS(250 mg，1.4 mmol)添加至反應

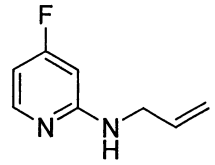
中。1 h之後，在減壓下移除溶劑且將殘餘物藉由矽膠急驟層析，以70% EtOAc/己烷，隨後100% EtOAc溶離來純化以得到呈黃棕色固體狀之5-溴-3-氟吡啶-2-胺(1.26 g，92%產率)。LC/MS (*m/z*)：191.0/193.0 (MH^+)，R_t 1.18 min。

在方法65中所述之條件下將溴化物轉化成頻哪醇硼烷酯。LC/MS (*m/z*)：157.0 (MH^+)，R_t 0.36 min。

方法67

4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-胺之合成

N-烯丙基-4-氟吡啶-2-胺



向$Pd(dppf)Cl_2$(817 mg，1.0 mmol)、dppf(1.66 g，3.0 mmol)及NaOtBu(2.9 g，30 mmol)於甲苯(30 mL)中之紅棕色複合物中添加2-氯-4-氟吡啶(2.16 g，20 mmol)及烯丙胺(1.2 mL，15 mmol)。將混合物以氮氣充氣且將壓力容器加蓋且密封。將反應在120-125℃下加熱18小時。將冷卻之深棕色反應經由矽藻土塞過濾且將該墊以EtOAc(60 mL)洗滌。在減壓下緩緩移除溶劑以得到棕色稠油，該油可在真空下昇華。將粗混合物以6 N HCl(10 mL)酸化且凍乾以得到呈鹽酸鹽形式之棕色粉末。使粗產物在EtOAc(100 mL)與飽和$NaHCO_3$(80 mL)之間分溶。分層且將水層再以

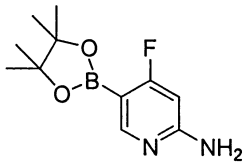
EtOAc(100 mL)萃取。將經組合之有機層以鹽水(100 mL)洗滌，經由硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到棕色固體*N*-烯丙基-4-氟吡啶-2-胺(690 mg，25%)。LC/MS (*m/z*)：153.0 (MH+)，R_t 1.13 min。

4-氟吡啶-2-胺之合成



在氮氣下，在RT下，一次性將10% Pd/C(552 mg)添加至*N*-烯丙基-4-氟吡啶-2-胺(690 mg，3.07 mmol)及$BF_3 \cdot Et_2O$(0.386 mL，3.07 mmol)於無水EtOH(12 mL)中之溶液中。在80℃下攪拌24 h之後，將反應混合物經由矽藻土塞過濾且將該墊以MeOH(100 mL)洗滌。將6 N HCl(2 mL)添加至黑色濾液中直至該溶液呈酸性。4-氟吡啶-2-胺之鹽酸鹽比游離鹼較不易揮發。將濾液在減壓下濃縮且在真空中乾燥。將粗產物藉由製備HPLC純化以得到呈棕色粉末狀之4-氟吡啶-2-胺TFA鹽(162 mg，23%)。LC/MS (*m/z*)：113.0 (MH+)，R_t 0.40 min。

5-溴-4-氟吡啶-2-胺及4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-胺之合成



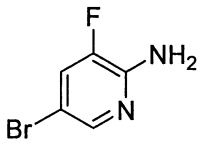
在RT下在攪拌下，將固體NBS(78 mg，0.43 mmol)添加至3-氟吡啶-2-胺鹽酸鹽(162 mg，0.72 mmol)於ACN(4 mL)

中之溶液中。使反應避光且將其在氮氣下攪拌。1.5 h之後，再將一定量之NBS(15 mg，0.084 mmol)添加至反應中。1.5 h之後再檢查反應，再將一定量之NBS(15 mg，0.084 mmol)添加至反應中直至經由LC/MS證實起始物質耗盡。1 h之後，在減壓下移除溶劑且將殘餘物藉由矽膠急驟層析，以50%乙酸乙酯/己烷溶離來純化以得到呈奶白色固體狀之5-溴-4-氟吡啶-2-胺(92 mg，68%)。LC/MS (*m/z*)：190.9/192.9 (MH^+)，R_t 1.02 min。

在方法65中所述之條件下將溴化物轉化成頻哪醇硼烷。LC/MS (*m/z*)：157.0 (MH^+)，R_t 0.34 min。

方法68

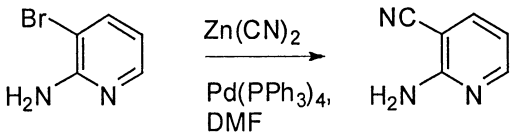
5-溴-3-氟吡啶-2-胺之製備



向於乙腈(75 mL)中之粗3-氟吡啶-2-胺(2.17 g，19.4 mmol)中添加N-溴琥珀醯亞胺(1.38 g，7.8 mmol)。攪拌隔夜之後，將反應混合物濃縮以得到殘餘物，將該殘餘物溶解於DCM(20 mL)中。將此溶液在冷凍器中冷藏隔夜且過濾以得到白色晶體(1.0 g，27%)。LC/MS (*m/z*)：193.0 (MH^+)，R_t：1.33 min。

方法69

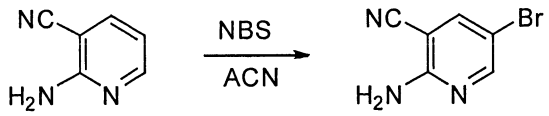
3-氰基吡啶-2-胺之製備



將3-溴吡啶-2-胺(300 mg，1.73 mmol)溶解於微波安全容器中之DMF(2.5 mL)中，且一次性添加$Zn(CN)_2$(203 mg，1.73 mmol)。將反應混合物以N_2淨化5分鐘，隨後添加$Pd(PPh_3)_4$(100 mg，0.086 mmol)。將容器密封且使反應混合物經受120℃下微波輻射20分鐘。將水及EtOAc添加至反應混合物中。將兩相分離且將水相以EtOAc萃取。將有機萃取物組合，且以水(1×)、鹽水(1×)洗滌且乾燥(Na_2SO_4)。在減壓下移除溶劑且將所得粗3-氰基吡啶-2-胺用於下一步驟中而無需進一步純化。LC/MS (*m/z*)：119 (MH^+)，R_t：0.35 min。

方法70

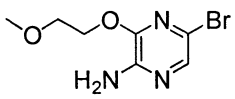
5-溴-3-氰基吡啶-2-胺之製備



所要化合物係根據方法57中之溴化程序由3-氰基吡啶-2-胺獲得。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/己烷至50% EtOAc/己烷)純化得到5-溴-3-氰基吡啶-2-胺。LCMS (*m/z*)：199.0/201.0 (MH^+)，R_t：1.90 min。

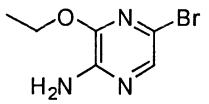
方法71

3-(2-甲氧基乙氧基)-5-溴吡嗪-2-胺之製備

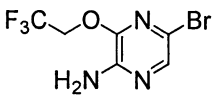


將100 mL圓底燒瓶在N_2下以火焰乾燥且冷卻至室溫，且向其中饋入95% NaH(235 mg，10.3 mmol)於無水THF(40 mL)中之懸浮液。使混合物在冰水浴中冷卻至0℃，且逐滴添加2-甲氧基乙醇(0.750 mL，9.5 mmol)。在0℃下攪拌30分鐘之後，添加3,5-二溴吡嗪-2-胺(2 g，7.9 mmol)且將反應攪拌，同時使其溫至室溫。隨後將燒瓶密封，且在50℃油浴中加熱16 h。將粗混合物以水中止且以EtOAc稀釋。將有機層分離且將水相以EtOAc(2×100 mL)萃取。將經組合之有機萃取物以鹽水(2000 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到3-(2-甲氧基乙氧基)-5-溴吡嗪-2-胺。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：250.0 (MH^+)，R_t：1.98 min。

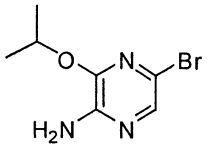
根據方法71，以下化合物係由市售之醇及3,5-二溴吡嗪-2-胺製備：



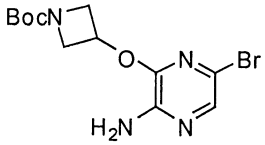
5-溴-3-乙氧基吡嗪-2-胺係由乙醇製備。LC/MS (*m/z*)：217.8 (MH^+)，R_t：1.94 min。



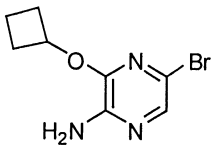
3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-溴吡嗪-2-胺係由2,2,2-三氟乙醇製備，LC/MS (*m/z*)：274.0 (MH^+)，R_t：2.64 min。



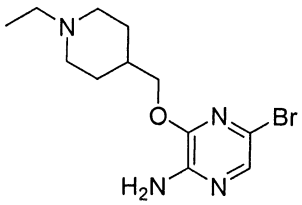
5-溴-3-異丙氧基吡嗪-2-胺係由異丙醇製備。LC/MS (*m/z*)：231.9 (MH^+)，R_t：2.29 min。



3-(3-胺基-6-溴吡嗪-2-基氧基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯係由3-羥基吖丁啶-1-甲酸第三丁酯製備。LC/MS (*m/z*)：344.7 (MH^+)，R_t：2.58 min。



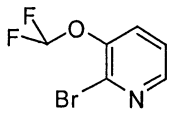
5-溴-3-環丁氧基吡嗪-2-胺係由環丁醇製備。LC/MS (*m/z*)：244.0 (MH^+)，R_t：2.52 min。



5-溴-3-((1-乙基哌啶-4-基)甲氧基)吡嗪-2-胺係由3,5-二溴吡嗪-2-胺及(1-乙基哌啶-4-基)甲醇製備。LC/MS (*m/z*)：381.1 (MH^+)，R_t：2.00 min；HPLC R_t：2.23 min。

方法72

2-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶之製備

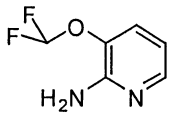


將無水碳酸鉀(1.7 g，12 mmol)添加至2-溴吡啶-3-醇(1.74 g，10.0 mmol)及二氟氯乙酸鈉(3.0 g，20 mmol)於

DMF(18 mL)及H_2O(2 mL)中之溶液中。隨後將反應混合物加熱至100℃歷時2 h，使其冷卻至室溫且以EtOAc(100 mL)萃取。將有機萃取物以H_2O(100 mL×3)及鹽水洗滌。將經組合之有機層經由無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗品藉由管柱層析純化以得到2-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶，產率為44%(980 mg)。LC/MS (*m/z*)：223.8 (MH^+)，R_t：2.14 min。

方法73

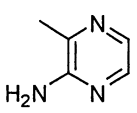
3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺之製備



將2-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶(980 mg，0.044 mol)懸浮於飽和NH_4OH溶液中且將其置於高壓容器中。將反應混合物加熱至150℃(240 psi)歷時2天。蒸發揮發性物質且將殘餘物在真空中乾燥以得到含有NH_4Br鹽之粗3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(415 mg)。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：160.9 (MH^+)，R_t：2.16 min。

方法74

3-甲基吡嗪-2-胺之製備

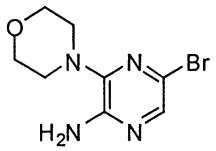


將2-氯-3-甲基吡嗪(1.5 g，0.012 mol)懸浮於飽和NH_4OH溶液中且將其置於高壓容器中。將反應混合物加熱至150℃(200 psi)歷時3天。將白色固體過濾，以過量水洗

滌，且在真空中乾燥以得到粗3-甲基吡嗪-2-胺，產率為66%(0.84 g)。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：110.0 (MH^+)，R_t：0.43 min。

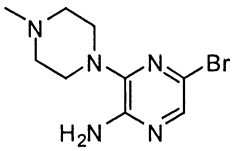
方法75

5-溴-3-嗎啉基吡嗪-2-胺之製備



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(0.5 g，2.0 mmol)於NMP(6 mL)中之溶液中添加無水碳酸銫(1.5 g，5.0 mmol)。隨後將反應混合物加熱至85℃歷時15 h。將反應混合物以EtOAc(20 mL)萃取且將經組合之有機萃取物以H_2O(20 mL×3)、鹽水洗滌，經由無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈棕色固體狀之粗5-溴-3-嗎啉基吡嗪-2-胺(370 mg，71%)。LC/MS (*m/z*)：259.0 (MH^+)，R_t：1.89 min。

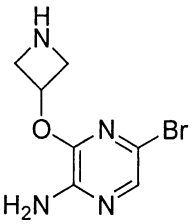
根據方法75，以下化合物係由市售之胺製備：



5-溴-3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-胺係由1-甲基哌嗪製備。LC/MS (*m/z*)：271.6 (MH^+)，R_t：1.25 min。

方法76

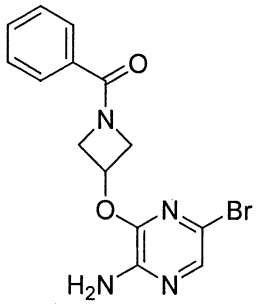
3-(吖丁啶-3-基氧基)-5-溴吡嗪-2-胺之製備



將於DCM(4 mL)中之30% TFA添加至3-(3-胺基-6-溴吡嗪-2-基氧基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(169 mg，0.49 mmol，如方法71中製備)中。45分鐘之後，將溶液在真空中濃縮，從而產生琥珀色油。LC/MS (*m/z*)：247.0 (MH^+)，R_t：1.28 min；HPLC R_t：1.23 min。

方法77

(3-(3-胺基-6-溴吡嗪-2-基氧基)吖丁啶-1-基)(苯基)甲酮之製備

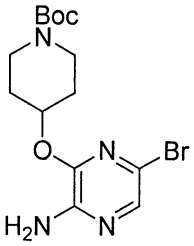


將苯甲酸酐(600 mg，2.25 mmol)添加至3-(吖丁啶-3-基氧基)-5-溴吡嗪-2-胺(60 mg，0.25 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液中。攪拌隔夜之後，將反應混合物在真空中濃縮且溶解於EtOAc(30 mL)中。將有機溶液以飽和碳酸氫鈉(20 mL)洗滌，以1 M HCl(2×20 mL)萃取。將酸性水性萃取物收集，以碳酸氫鈉鹼化且以EtOAc(2×20 mL)萃取。將有機溶液以鹽水洗滌，經由硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，從而得到乳白色固體(87 mg，99%)。LC/MS (*m/z*)：349.1

(MH^+)，R_t：2.43 min；HPLC R_t：3.02 min。

方法78

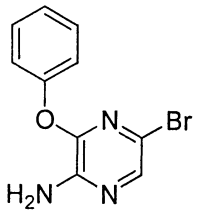
4-(3-胺基-6-溴吡嗪-2-基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



將於礦物油中之氫化鈉(60%，180 mg，4.5 mmol)懸浮於THF(10 mL)中。添加4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(754 mg，3.75 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨後添加3,5-二溴吡嗪-2-胺(949 mg，3.75 mmol)。攪拌5天且再次分兩次添加氫化鈉(180 mg，4.5 mmol)之後，將反應混合物濃縮，冷卻至0℃，以EtOAc(40 mL)稀釋，中止且以水(2×30 mL)洗滌。將有機層分離且以飽和NaCl(30 mL)洗滌，經由硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮以得到黑色油。藉由矽膠層析(於己烷中之15-40% EtOAc)純化得到標題化合物(318 mg，23%)。LC/MS (*m/z*)：375.1 (MH^+)，R_t：3.02 min。

方法79

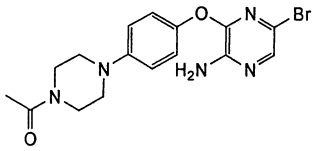
5-溴-3-苯氧基吡嗪-2-胺之製備



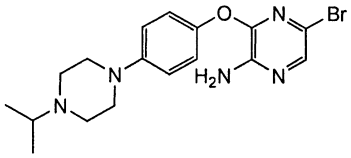
將3,5-二溴吡嗪-2-胺(200 mg，0.79 mmol)、苯酚(89

mg，0.95 mmol)及碳酸鉀(273 mg，1.98 mmol)於NMP(2 mL)中之混合物在微波反應器中在150℃下加熱10分鐘。將反應混合物過濾，藉由逆相製備HPLC純化且隨後凍乾以得到所要產物(130 mg，62%)。LC/MS (*m/z*)：268.0 (MH^+)，R_t：2.66 min。

根據方法79，以下化合物係由市售之經取代之苯酚製備：



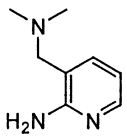
1-(4-(4-(3-胺基-6-溴吡嗪-2-基氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙酮係由1-(4-(4-羥基苯基)哌嗪-1-基)乙酮製備。LC/MS (*m/z*)：392.1 (MH^+)，R_t：2.16 min。



5-溴-3-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯氧基)吡嗪-2-胺係由4-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯酚製備。LC/MS (*m/z*)：394.1 (MH^+)，R_t：2.01 min。

方法80

3-((二甲胺基)甲基)吡啶-2-胺之製備

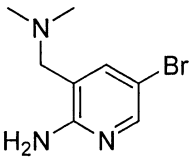


向於二氯甲烷(6 mL)中之2-胺基吡啶-3-甲醛(500 mg，

4.1 mmol)中添加二甲胺(4.1 mL，2 M於乙醇中，8.2 mmol)，隨後添加冰醋酸(3 mL)。攪拌30分鐘之後，添加硼烷-吡啶(0.414 mL，4.1 mmol)。在室溫下5小時之後，將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液處理。將水層以二氯甲烷(10 mL)萃取。將經組合之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥且濃縮以得到粗3-((二甲胺基)甲基)吡啶-2-胺，將該化合物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：152.1 (MH^+)，R_t：0.33 min。

方法81

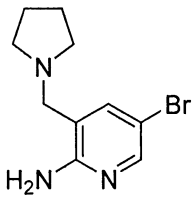
5-溴-3-((二甲胺基)甲基)吡啶-2-胺之製備



5-溴-3-((二甲胺基)甲基)吡啶-2-胺係根據方法6中概述之程序由3-((二甲基-胺基)甲基)吡啶-2-胺藉由NBS溴化來製備。LC/MS (*m/z*)：232.0 (MH^+)，R_t：0.43 min。

方法82

5-溴-3-(吡咯啶-1-基甲基)吡啶-2-胺之製備

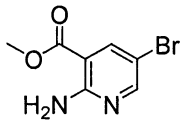


向吡咯啶(0.317 mL，3.8 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加乙酸(0.04 mL)、2-胺基-5-溴菸鹼醛(500 mg，2.5 mmol)及氰基硼氫化鈉(138 mg，2.2 mmol)。攪拌隔夜之

後，將反應混合物在真空中濃縮，與10 mL水混合且以15 mL EtOAc萃取兩次。將有機相以10 mL 1 M HCl萃取兩次。將經組合之有機層以6 N NaOH鹼化且以EtOAc(2×10 mL)萃取兩次。將有機相以飽和NaCl洗滌，經由硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮且在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：255.9 (MH^+)，R_t：0.67 min；HPLC R_t：0.85 min。

方法83

2-胺基-5-溴吡啶-3-甲酸甲酯之製備

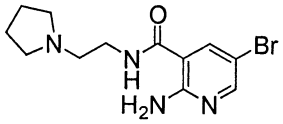


將2-胺基-5-溴吡啶-3-甲酸(500 mg，2.3 mmol)於THF(10 mL)中之懸浮液在冰水浴中冷卻至0℃。添加Et_3N(1.92 mL，13.8 mmol)，隨後添加Me_2SO_4(0.878 mL，9.2 mmol)。將反應混合物保持在0℃歷時1 h，使其溫至室溫且攪拌16 h。將粗反應混合物濃縮，隨後以EtOAc(100 mL)及H_2O(50 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以EtOAc(2×75 mL)萃取。將經組合之有機萃取物以水(2×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到2-胺基-5-溴吡啶-3-甲酸甲酯。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：230.9 (MH^+)，R_t：2.03 min。

方法84

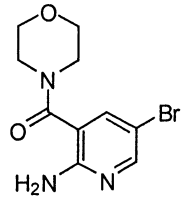
2-胺基-5-溴-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)吡啶-3-甲醯胺之

製備

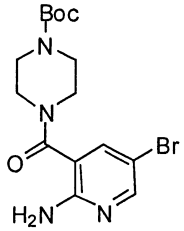


將1-(2-胺基乙基)吡咯啶(0.264 mL，2.1 mmol)添加至2-胺基-5-溴吡啶-3-甲酸(325 mg，1.5 mmol)、iPr$_2$NEt(0.536 mL，3.0 mmol)、EDC(345 mg，1.8 mmol)及HOBt(243 mg，1.8 mmol)於DMF(0.030 mL)中之經攪拌之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌16 h，隨後以EtOAc(100 mL)及H_2O(50 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以EtOAc(2×75 mL)萃取。將經組合之有機萃取物以鹽水(100 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到2-胺基-5-溴-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)吡啶-3-甲醯胺。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (m/z)：315.0 (MH^+)，R_t：0.91 min。

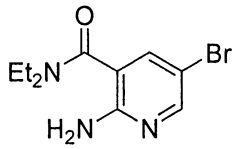
根據方法84，以下化合物係由相應胺製備：



(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)(嗎啉基)甲酮係由嗎啉製備。LC/MS (m/z)：285.9, 287.9 (MH^+)，R_t：1.35 min。



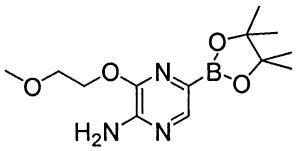
4-(2-胺基-5-溴菸鹼醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯係由Boc-哌嗪製備。LC/MS (*m/z*)：387.0 (MH^+)，R_t：2.25 min。



2-胺基-5-溴-*N,N*-二乙基菸鹼醯胺係由二甲胺製備。LC/MS (*m/z*%)：272/274 (M+H)，R_t：1.74 min。

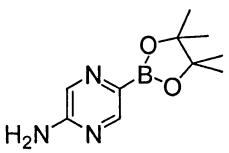
方法85

3-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡嗪-2-胺之製備



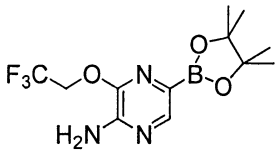
向微波反應容器中之3-(2-甲氧基乙氧基)-5-溴吡嗪-2-胺(310 mg，1.25 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(635 mg，2.5 mmol)、$Pd(dba)_2$(58 mg，0.063 mmol)、PCy_3(26 mg，0.094 mmol)及KOAc(368 mg，3.75 mmol)。隨後將反應混合物兩次在微波反應器中110℃下加熱歷時600秒。LC/MS (*m/z*)：214.1/296.1 (MH^+)，R_t：0.70 min。

根據方法85，以下化合物係由相應溴化物製備：

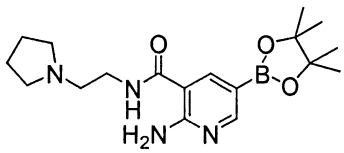


5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡嗪-2-胺。

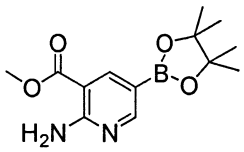
LC/MS (*m/z*)：140.1 (MH^+)，R_t：0.37 min。



3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡嗪-2-胺 LC/MS (*m/z*)：238.1 (MH^+)，R_t：0.92 min。



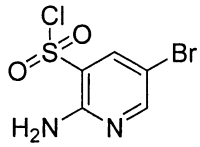
2-胺基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-*N*-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)吡啶-3-甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：279.2 (MH^+)，R_t：0.31 min。



2-胺基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-3-甲酸甲酯。LC/MS (*m/z*)：197.1 (MH^+)，R_t：0.46 min。

方法86

2-胺基-5-溴吡啶-3-磺醯氯之製備

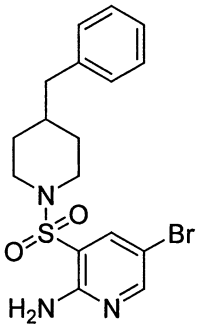


2-胺基-5-溴吡啶-3-磺醯氯(Dorogov, M. V.等人，俄國專利，RU2263667, (2005))：將氯磺酸(30 mL)在氮氣下冷卻至-30℃。在氮氣流下經5分鐘緩緩添加2-胺基-5-溴吡啶

(6.0 g，34.68 mmol)。將所得懸浮液在200℃下回流4小時且冷卻至室溫。在攪拌下，將反應混合物謹慎地滴入冰/HCl中。將固體收集，以水洗滌，空氣乾燥且在真空中乾燥以得到2-胺基-5-溴吡啶-3-磺醯氯(3.36 g，35.7%)。

方法87

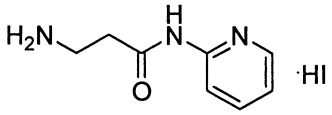
3-(4-苄基哌啶-1-基磺醯基)-5-溴吡啶-2-胺之製備



向4-苄基哌啶(0.25 g，1.43 mmol)與2-胺基-5-溴吡啶-3-磺醯氯(0.25 g，0.92 mmol)於吡啶(2 mL)中之混合物中添加DIEA(0.5 mL)。將懸浮液在室溫下震盪14小時。添加$NaHCO_3$(飽和水溶液，1 mL)及乙酸乙酯(4 mL)且將結晶產物收集，以乙醚洗滌，且空氣乾燥以得到3-(4-苄基哌啶-1-基磺醯基)-5-溴吡啶-2-胺(0.38 g，60%)。

方法88

3-胺基-N-(吡啶-2-基)丙醯胺氫碘酸鹽



步驟1：[2-(吡啶-2-基胺甲醯基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯。將TEA(2.2 ml，16 mmol)添加至BOC-â-丙胺酸(2.4 g，12.7 mmol)、HOAt(0.68 g，5.0 mmol)、EDCl.HCl(2.43

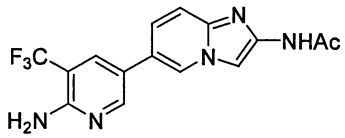
g，12.7 mmol)於DCM中之經攪拌之溶液中且在室溫下攪拌。1小時之後，添加2-胺基吡啶(1.0 g，10.6 mmol)且將該混合物在室溫下再攪拌3小時。隨後將混合物以DCM(200 ml)稀釋且以0.1 M HCl洗滌，隨後以1 M NaOH洗滌。將有機部分乾燥($MgSO_4$)，且在真空中濃縮以得到呈白色結晶固體狀之標題化合物(1.78 g，63%)。

步驟2：3-胺基-N-吡啶-2-基-丙醯胺氫碘酸鹽：向經攪拌之[2-(吡啶-2-基胺甲醯基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯(1.0 g，3.8 mmol)於MeCN(20 ml)中之懸浮液中逐滴添加TMSI(0.65 ml，4.5 mmol)。30分鐘之後，添加MeOH(1 ml)且再繼續攪拌20分鐘，於是產物黃色結晶固體沉澱(1.06 g，95%)。

式II之化合物

實例1

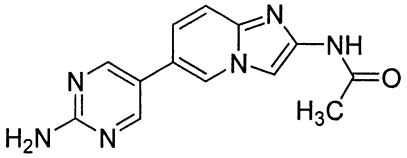
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



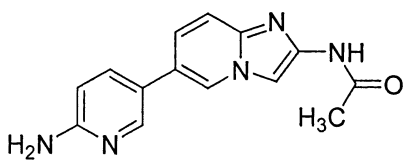
將*N*-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(30.1 mg，0.1 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(86.4 mg，0.3 mmol)與2 mL DME及2 M Na_2CO_3水溶液(3:1)在微波反應容器中混合。將反應混合物以無水N_2氣流脫氣15 min，隨後添加Pd(dppf)Cl_2-DCM

(12.2 mg，0.015 mmol)。隨後將反應混合物在微波反應器中100℃下加熱600秒。添加過量無水Na_2SO_4，且將反應混合物以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(7.2 mg，21%)。LC/MS (*m/z*)：336.1 (MH^+)，R_t：1.59 min；HPLC R_t：1.69 min；^1H NMR (游離鹼，DMSO-d^6, 300 MHz) δ 8.90 (m, 1H), 8.55 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 8.06 (1H, s), 8.02 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.57 (dd, 1H, *J* = 1.8及9.3 Hz), 7.54 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.63 (2H, s), 2.08 (s, 3H)；^{13}C NMR(游離鹼，DMSO-d^6, 75 MHz)167.6, 154.9, 150.1, 142.2, 140.0, 133.0 (2C), 123.6, 122.9, 121.2, 120.5, 119.5, 115.2, 100.7, 22.9。

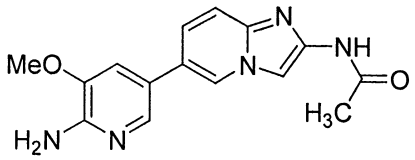
根據實例1，以下化合物係由相應市售之酮酸或酯製備：



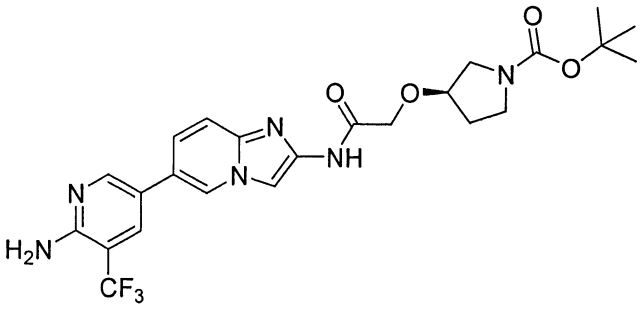
N-(6-(6-胺基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺，TFA鹽(產率5.0%)。LC/MS (*m/z*)：268.1 (MH^+)，R_t：1.16 min；HPLC R_t：1.16 min。



N-(6-(6-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺，TFA鹽(產率9.2%)。LC/MS (*m/z*)：271.0 (MH^+)，R_t：1.46 min；HPLC R_t：1.73 min；^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.78 (m, 1H), 8.25 (dd, 1H, *J* = 2.4及9.3 Hz), 8.158 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.665 (dd, 1H, *J* = 1.8及9.6 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 7.125 (dd, 1H, *J* = 0.6及9.3 Hz), 2.19 (s, 3H)。

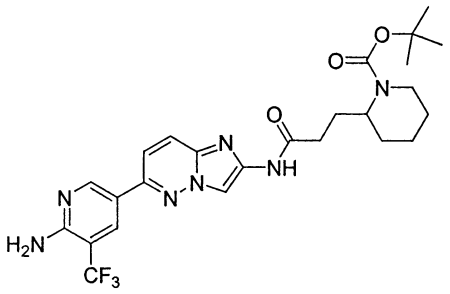


N-(6-(6-胺基-5-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺，TFA鹽(產率24.0%)。LC/MS (*m/z*)：298.2 (MH^+)，R_t：1.25 min；HPLC R_t：1.33 min；^1H NMR (DMSO-d^6, 300 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.20 (bs, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

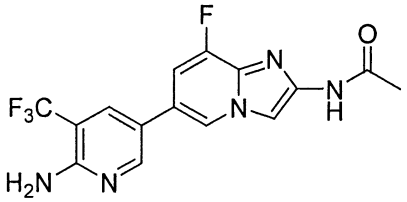


(*R*)-3-(2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯係由(*R*)-3-(2-(6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯製備。LC/MS (*m/z*)：521.2

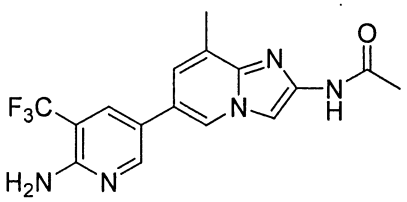
(MH^+)，R_t：2.36 min；HPLC R_t：2.76 min。



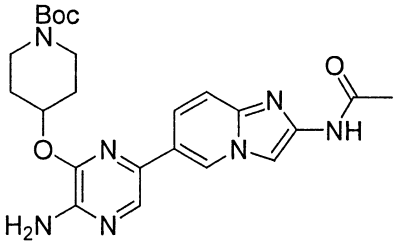
2-(3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：534.1 (MH^+)，R_t：2.89 min；HPLC R_t：3.74 min。



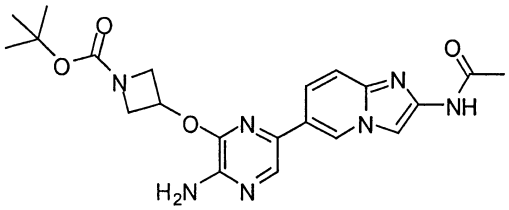
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：354.1 (MH^+)，R_t：1.93 min；HPLC R_t：2.13 min。



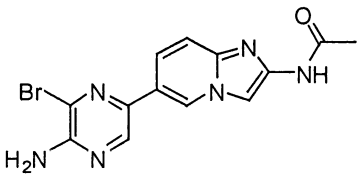
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：361.2 (MH^+)，R_t：1.98 min；HPLC R_t：2.15 min。



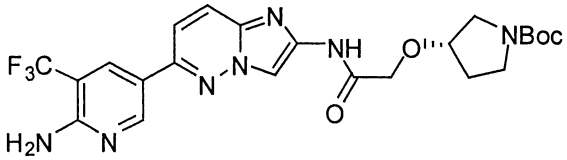
4-(6-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-胺基吡嗪-2-基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：468.3 (MH^+)，R_t：2.16 min；HPLC R_t：2.43 min。



3-(6-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-胺基吡嗪-2-基氧基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：440.1 (MH^+)，R_t：1.81 min；HPLC R_t：1.30 min。

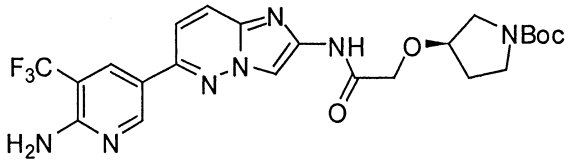


N-(6-(5-胺基-6-溴吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺TFA鹽係由3,5-二溴吡嗪-2-胺與*N*-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺反應來製備。LC/MS (*m/z*)：346.7 (MH^+)，R_t：1.56 min；HPLC R_t：1.89 min。

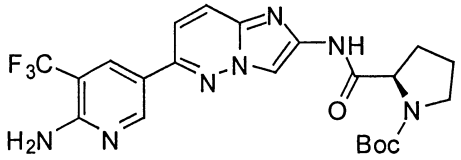


(S)-3-(2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-

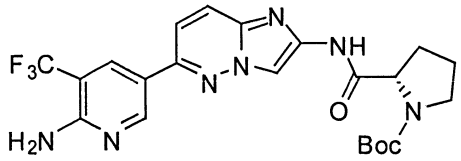
b]噠嗪-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：522.1 (MH^+)，R_t：2.64 min。



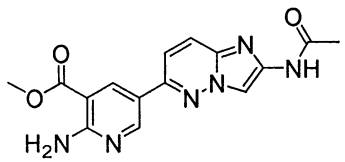
(*R*)-3-(2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：522.1 (MH^+)，R_t：2.64 min。



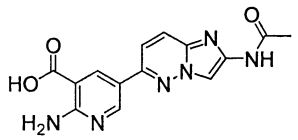
(*R*)-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(產率40%)。LC/MS (*m/z*)：492.1 (MH^+)，R_t：2.51 min。



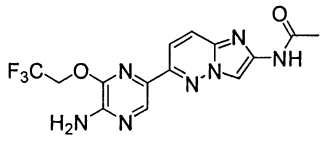
(S)-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：492.1 (MH^+)，R_t：2.51 min。



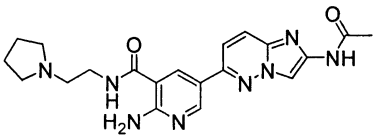
5-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-b]噠嗪-6-基)-2-胺基吡啶-3-甲酸酯。LC/MS (*m/z*)：327.1 (MH^+)，R_t：1.74 min。



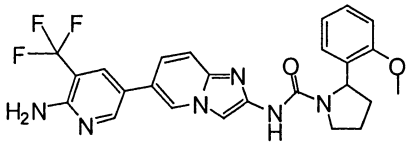
5-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-b]噠嗪-6-基)-2-胺基吡啶-3-甲酸。LC/MS (*m/z*)：313.1 (MH^+)，R_t：1.46 min。



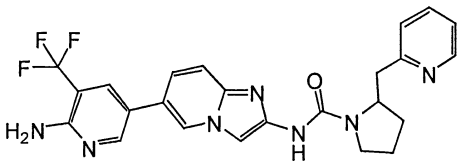
N-(6-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-胺基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：368.1 (MH^+)，R_t：2.09 min。



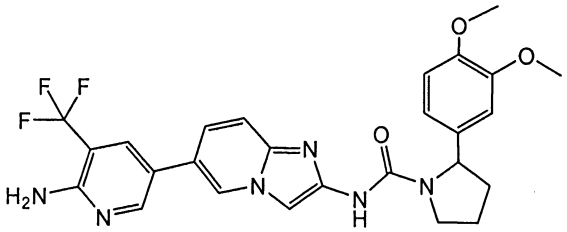
5-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-6-基)-2-胺基-*N*-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)吡啶-3-甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：409.2 (MH^+)，R_t：1.53 min。



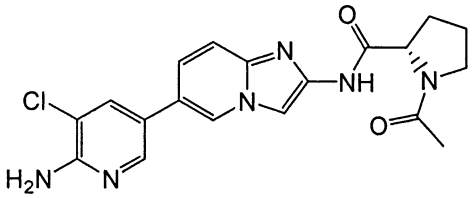
製備呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基苯基)吡咯啶-1-甲醯胺(4.9 mg，4%)。LC/MS (*m/z*)：497.0 (MH^+)，R_t：2.24 min；HPLC R_t：2.90 min。



製備呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-1-甲醯胺(17%)。LC/MS (*m/z*)：482.0 (MH^+)，R_t：1.53 min，HPLC R_t：1.75 min。



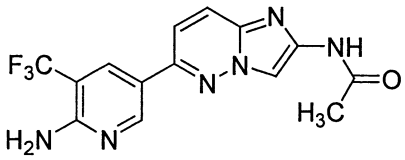
製備呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)吡咯啶-1-甲醯胺(8%)。LC/MS (*m/z*)：527.0 (MH^+)，R_t：2.04 min，HPLC R_t：2.55 min。



製備呈其TFA鹽形式之*(S)*-1-乙醯基-*N*-(6-(6-胺基-5-氯吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺(12%)。LC/MS (*m/z*)：399.1 (MH^+)，R_t：1.48 min。

實例2

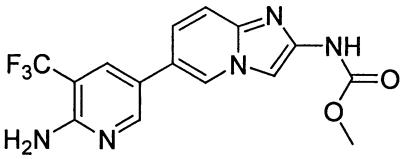
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-*b*]噠嗪-2-基)乙醯胺之製備



根據實例1(微波：125℃，10 min)，由*N*-(6-氯咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺與5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼烷-2-基))-3-(三氟甲基)-2-吡啶基胺之反應來製備*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺TFA鹽，產率為6.0%。LC/MS (*m/z*)：337.0 (MH^+)，R_t：1.79 min；HPLC R_t：2.15 min。

實例3

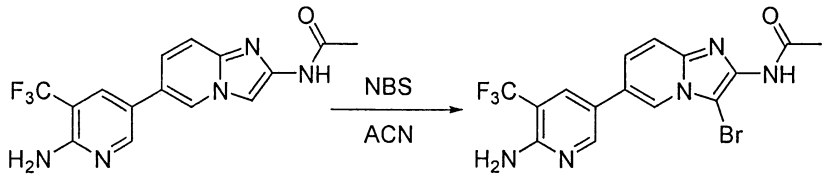
6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸甲酯之製備



根據實例1，由6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸酯與1,3-雙(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)脲之混合物與5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧硼烷-2-基))-3-(三氟甲基)-2-吡啶基胺之反應來製備6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基甲酸甲酯TFA鹽，產率為8.0%。LC/MS (*m/z*)：352.0 (MH^+)，R_t：1.68 min；HPLC R_t：1.86 min。

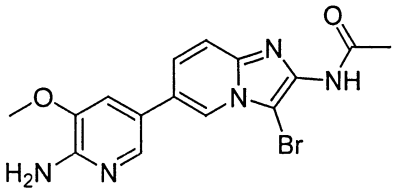
實例4

N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-溴-咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



將*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-乙醯胺(50 mg，0.15 mmol)溶解於圓底燒瓶中之ACN(3 ml)中。在0℃下添加NBS(26.5 mg，0.15 mmol)且將該溶液攪拌5分鐘。將極少量$Na_2S_2O_3$添加至反應中。向該混合物中添加水(10 mL)及乙酸乙酯(10 mL)，且分層。將有機層以鹽水(10 mL)洗滌，經由$NaSO_4$乾燥且蒸發以得到*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(61.5 mg，78%)。LC/MS (*m/z*)：414.0 (MH^+)，R_t：1.71 min；HPLC R_t：1.79 min。

以下化合物係根據實例4製備：



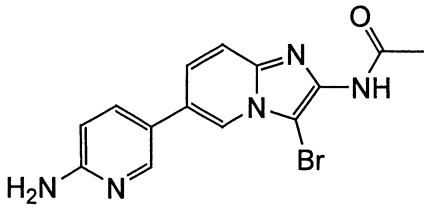
N-(6-(6-胺基-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙醯胺TFA鹽係由*N*-(6-(6-胺基-5-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺與NBS之反應來製備，產率12%：LC/MS (*m/z*)：377.9 (MH^+)，R_t：1.42 min；HPLC R_t：1.31 min。

實例5

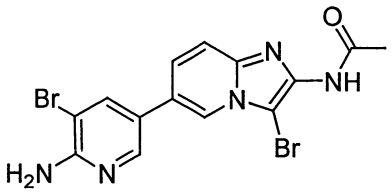
N-(6-(6-胺基吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺及*N*-(6-(6-胺基-5-溴吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-

2-基)乙醯胺之製備

根據實例4，*N*-(6-(6-胺基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺與NBS反應得到*N*-(6-(6-胺基吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺及*N*-(6-(6-胺基-5-溴吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。該兩種化合物藉由逆相製備HPLC來分離。

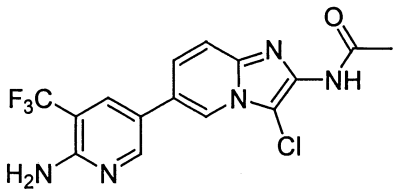


N-(6-(6-胺基吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺，TFA鹽(產率8.6%)。LC/MS (*m/z*)：346.0 (MH^+)，R_t：1.28 min；HPLC R_t：1.18 min。



N-(6-(6-胺基-5-溴吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺，TFA鹽(產率2.7%)。LC/MS (*m/z*)：423.9 (MH^+)，R_t：1.46 min；HPLC R_t：1.44 min。

實例6

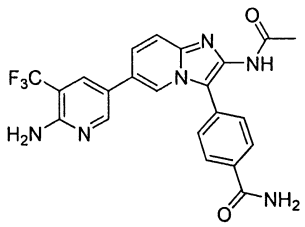


根據實例4，*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑

幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺與NCS反應(30 min，室溫)得到呈TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氯-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(22.4%)。LC/MS (*m/z*)：370.0 (MH^+)，R_t：1.63 min；HPLC R_t：1.79 min；^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.73 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 2.24 (s, 3H)。

實例7

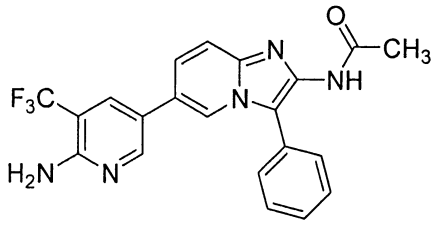
4-(2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-咪唑幷[1,2-a]吡啶-3-基)苯甲醯胺之製備



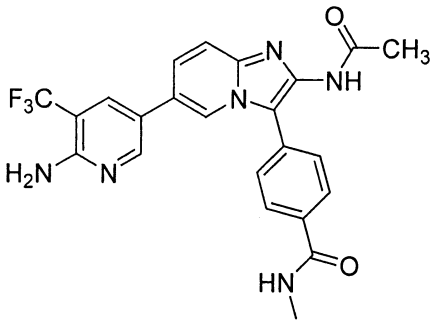
將*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-溴-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(20.7 mg，0.05 mmol)與4-胺甲醯基苯基硼酸(24.8 mg，0.15 mmol)於DME(0.750 mL)及Na_2CO_3水溶液(2 M，0.250 mL)中之混合物以氮氣淨化5分鐘。向該混合物中添加氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)-DCM(6.1 mg，0.0075 mmol)。將該瓶加蓋且在100℃下加熱600秒。添加過量無水Na_2SO_4且將反應混合物以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到4-(2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-咪唑幷[1,2-a]吡啶-3-基)

苯甲醯胺(7.8 mg，27.4%)。LC/MS (*m/z*) 455.2 (MH^+)，1.58 min；HPLC R_t：1.71 min。

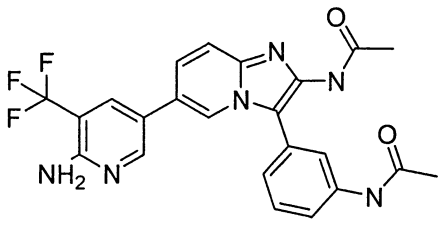
根據實例7，以下化合物係由相應酮酸或酯製備。



N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺，TFA鹽(產率18.7%)。LC/MS (*m/z*)：412.1 (MH^+)，R_t：1.90 min；HPLC R_t：2.14 min。

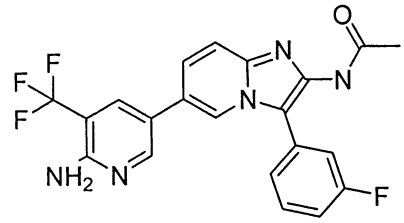


4-(2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺，TFA鹽(產率11.5%)。LC/MS (*m/z*)：469.1 (MH^+)，R_t：1.64 min；HPLC R_t：1.80 min。



N-(3-(2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯基)乙醯胺(產率32%)。LC/MS

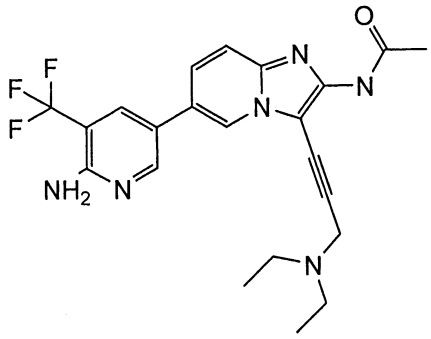
(*m/z*)：469.1 (MH^+)，R_t：1.89 min；HPLC R_t：1.89 min。



N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(3-氟苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(產率39%)。LC/MS (*m/z*)：430.1 (MH^+)，R_t：2.06 min；HPLC R_t：2.21 min。

實例8

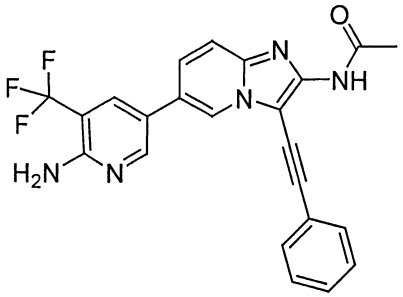
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(3-(二乙胺基)丙-1-炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



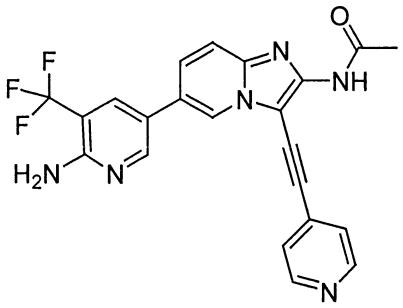
向*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(25 mg，0.06 mmol)、N,N-二乙基丙-2-炔-1-胺(13 mg，0.12 mmol)及幾滴DMF於三乙胺(0.200 mL)中之混合物中添加碘化亞銅(I)(1 mg，0.006 mmol)。將該溶液以氮氣淨化5分鐘。添加肆(三苯膦)鈀(0)(3.5 mg，0.003 mmol)。將混合物在65℃下加熱5小時，以乙酸乙酯及水處理。將有機層以鹽水洗滌，經由硫酸鈉乾燥且蒸發以得到棕色粗物質。藉由矽膠管柱層析使用於

二氯甲烷中之2%甲醇來純化得到呈白色固體狀之*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(3-(二乙胺基)丙-1-炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS *m/z* 445.1 (MH^+)，R_t：1.69 min。

根據實例8，以下化合物係由相應芳基炔烴製備。



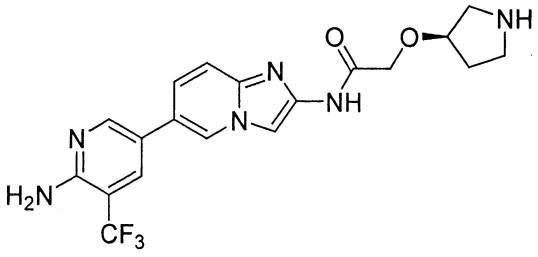
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(苯基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：436.2 (MH^+)，R_t：2.37 min。



N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：437.0 (MH^+)，R_t：1.49 min；HPLC R_t：1.84 min。

實例9

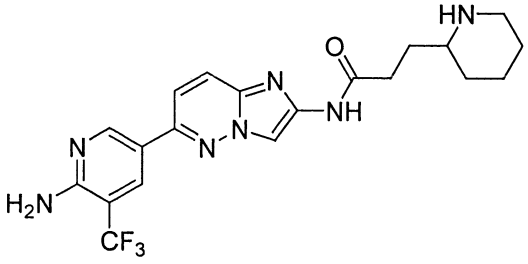
(*R*)-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(吡咯啶-3-基氧基)乙醯胺之製備



向(*R*)-3-(2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(38 mg，0.09 mmol，如實例1及方法49中製備)於DCM(2 mL)中之溶液中添加3滴TFA及1滴水。4 h之後，將反應混合物濃縮，經由逆相管柱純化，且凍乾以得到所要產物(12 mg，43%)。LC/MS (*m/z*)：421.1 (MH^+)，R_t：1.65 min；HPLC R_t：1.58 min。

實例10

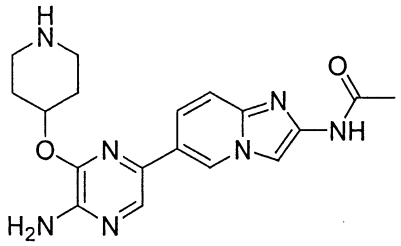
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-3-(哌啶-2-基)丙醯胺之製備



向2-(3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(10 mg，0.02 mmol)中添加1 mL於二噁烷中之4 *N* HCl。1 h之後，使該溶液體積減小，經由逆相管柱純化，且隨後凍乾以得到所要產物(3.5 mg，40%)。LC/MS (*m/z*)：434.1 (MH^+)，R_t：1.88 min；HPLC R_t：1.94 min。

實例11

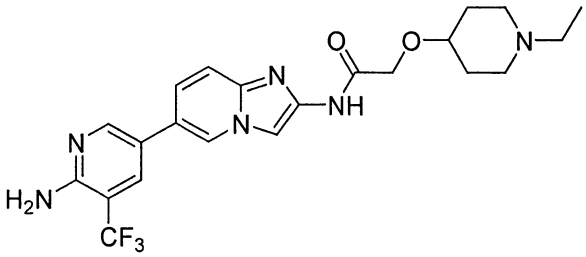
N-(6-(5-胺基-6-(哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



向4-(6-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-胺基吡嗪-2-基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(10 mg，0.02 mmol)中添加於DCM(1 mL)中之20% TFA。15 min之後，將該溶液在真空中濃縮，經由逆相管柱純化，且隨後凍乾以得到所要產物(2 mg，27%)。LC/MS (*m/z*)：368.2 (MH^+)，R_t：1.43 min；HPLC R_t：1.28 min。

實例12

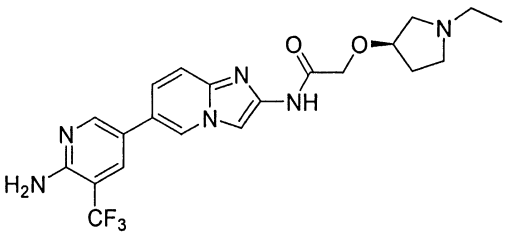
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(1-乙基哌啶-4-基氧基)乙醯胺之製備



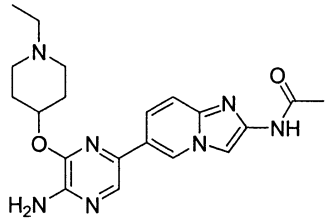
向*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(哌啶-4-基氧基)乙醯胺(8 mg，0.018 mmol)於甲醇(0.300 mL)中之溶液中添加乙酸(0.002 mL)、乙醛(0.003 mL，0.06 mmol)及氰基硼氫化鈉(1.5 mg，0.02 mmol)。攪拌隔夜之後，將反應混合物濃縮，藉由逆相製

備HPLC純化且凍乾以得到所要產物(1.9 mg，24%)。LC/MS (*m/z*)：463.2 (MH^+)，R_t：1.75 min；HPLC R_t：1.68 min。

根據實例12，以下化合物係由胺之還原性烷基化來製備：



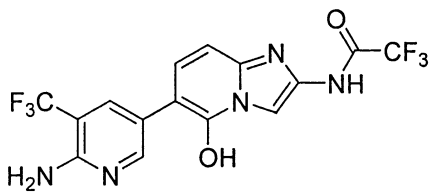
(*R*)-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(1-乙基吡咯啶-3-基氧基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：449.2 (MH^+)，R_t：1.72 min；HPLC R_t：1.63 min。



N-(6-(5-胺基-6-(1-乙基哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：396.2 (MH^+)，R_t：1.50 min；HPLC R_t：1.39 min。

實例13

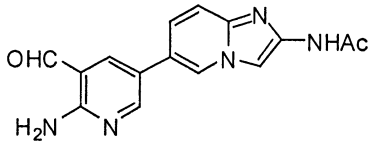
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製備



將$Pd(dppf)_2Cl_2$-DCM(50 mg，0.06 mmol)添加至*N*-(6-溴-5-氟咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(40 mg，0.12 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(71 mg，0.25 mmol)及碳酸鈉(2 M，0.5 mL)於DME(1.3 mL)中之混合物中，該混合物先前經氮氣吹拂。在105℃下微波加熱10 min之後，將有機層傾析，在真空中濃縮，經由逆相管柱純化且隨後凍乾以得到*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-羥基咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(2 mg，4%)。LC/MS (*m/z*)：406.0 (MH^+)，R_t：2.20 min；HPLC R_t：2.55 min。

實例14

N-(6-(6-胺基-5-甲醯基吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備

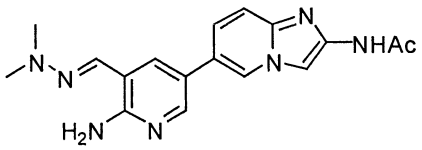


向微波反應容器中之2-胺基-5-溴菸鹼醛(503 mg，2.5 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加雙頻哪醇根基二硼(762 mg，3.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$-DCM(204 mg，0.25 mmol)及無水KOAc(368 mg，3.75 mmol)。隨後將反應混合物兩次在微波反應器中95℃下加熱歷時1200秒。移除固體殘餘物之後，將於二噁烷中之粗2-胺基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)菸鹼醛添加至密封反應容器中之*N*-(6-碘咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(600 mg，2.0 mmol)於20

mL DME及2 M Na_2CO_3水溶液(3:1)中之溶液中。將反應混合物以無水N_2氣流脫氣15 min，隨後添加Pd(dppf)Cl_2-DCM(163 mg，0.2 mmol)。隨後將反應混合物加熱至100℃歷時15 h。向反應混合物中添加過量無水Na_2SO_4且以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-甲醯基吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺，將該化合物以飽和$NaHCO_3$(200 mL)溶液處理且以EtOAc(300 mL)萃取，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中乾燥以得到游離胺(88 mg，15%)。LC/MS (*m/z*)：296.0 (MH^+)，R_t：1.16 min；HPLC R_t：1.26 min。

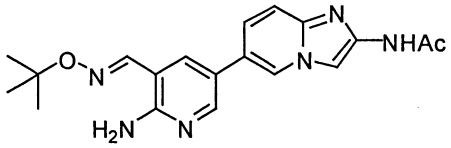
實例15

N-(6-(6-胺基-5-((2,2-二甲基亞肼基)甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



向微波反應容器中之*N*-(6-(6-胺基-5-甲醯基吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(16.3 mg，0.06 mmol)及二甲肼(16.6 mg，0.28 mmol)於EtOH(0.7 mL)中之溶液中添加哌啶(23 mg，0.28 mmol)。隨後將反應混合物在微波反應器中150℃下加熱1800秒。蒸發揮發性物質之後，將粗化合物藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-((2,2-二甲基亞肼基)甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-

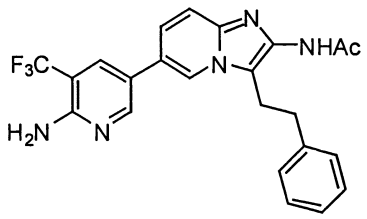
a]吡啶-2-基)乙醯胺(5.1 mg，43%)。LC/MS (*m/z*)：338.1 (MH^+)，R_t：1.39 min；HPLC R_t：1.67 min。



根據實例15，呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-((第三丁氧基亞胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺係由*N*-(6-(6-胺基-5-甲醯基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺及相應市售之肟製備(產率4.0%)。LC/MS (*m/z*)：367.1 (MH^+)，R_t：1.68 min；HPLC R_t：2.11 min。

實例16

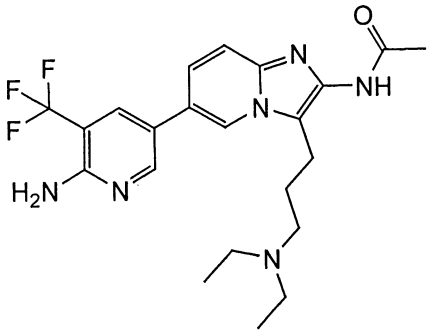
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-苯乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



向*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(苯基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺三氟乙酸鹽(10 mg，0.018 mmol，如實例8中製備)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加鈀/木炭(5 mg，50%重量/重量)。將反應以氫氣球充氣，且在室溫下攪拌5 h。經由矽藻土墊移除鈀催化劑之後，將有機層濃縮且將粗產物藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-苯乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(1.9 mg，20%)。LC/MS

(*m/z*)：440.1 (MH^+)，R_t：1.90 min；HPLC R_t：2.45 min。

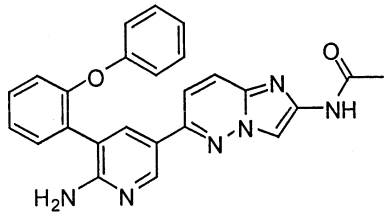
以下化合物係根據實例16製備：



N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(3-(二乙胺基)丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：225.1 (MH^{++})，R_t：1.51 min。

實例17

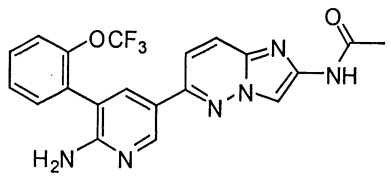
N-(6-(6-胺基-5-(2-苯氧基苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺之製備



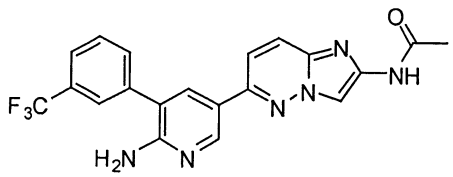
將*N*-(6-(6-胺基-5-氯吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺(15 mg，0.05 mmol)、2-苯氧基苯基硼酸(32 mg，0.15 mmol)及氯化1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)-二氯甲烷複合物(40 mg，0.05 mmol)於DME及2 M碳酸鈉水溶液(3:1)之0.5 mL溶液中之混合物在微波中125℃下加熱900秒。將粗產物藉由逆相製備HPLC純化以得到*N*-(6-(6-胺基-5-(2-苯氧基苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：437.1 (MH^+)，R_t：1.98 min；HPLC

R_t：2.61 min。

根據實例17，以下化合物係由相應硼酸酯及*N*-(6-(6-胺基-5-氯吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺製備：



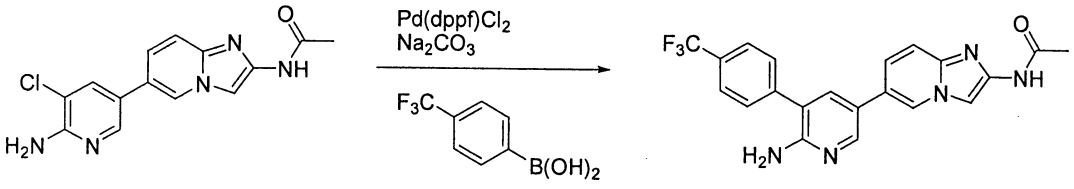
N-(6-(6-胺基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：429.1 (MH^+)，R_t：1.84 min；HPLC R_t：2.28 min。



N-(6-(6-胺基-5-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺(微波：125℃，10 min)。LC/MS (*m/z*)：412.9 (MH^+)，R_t：1.90 min；HPLC R_t：2.46 min。

實例18

N-(6-(6-胺基-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備

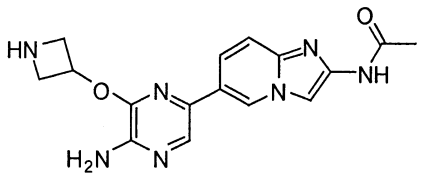


將N-(6-(6-胺基-5-氯吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(15 mg，0.050 mmol)、4-(三氟甲基)苯基硼酸(95 mg，0.50 mmol)及氯化1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)(20

mg，0.025 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)及0.25 mL 2 M碳酸鈉水溶液中之混合物在微波中125℃下加熱1500秒。將粗產物藉由逆相製備HPLC純化以得到標題化合物。LC/MS (*m/z*)：412.4 (MH^+)，R_t：2.02 min；HPLC R_t：2.225 min。

實例19

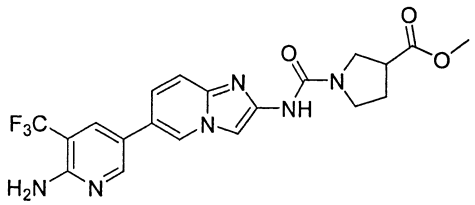
N-(6-(5-胺基-6-(吖丁啶-3-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



向3-(6-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-胺基吡嗪-2-基氧基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯TFA鹽(5 mg，0.01 mmol)於CH_2Cl_2(1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。蒸發揮發性物質且將粗物質藉由製備HPLC純化以得到*N*-(6-(5-胺基-6-(吖丁啶-3-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺TFA鹽。LC/MS (*m/z*)：340.1 (MH^+)，R_t：1.14 min；HPLC R_t：1.21 min。

實例20

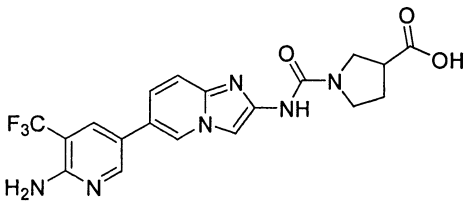
1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸甲酯之製備



將1-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(414 mg，1.0 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(345 mg，1.2 mmol)與DME(5 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(3:1)在微波反應容器中混合。將反應混合物以無水N_2氣流脫氣5 min，隨後添加Pd(dppf)Cl_2-DCM(81 mg，0.1 mmol)。隨後將反應混合物在微波反應器中110℃下加熱600秒。向反應混合物中添加過量無水Na_2SO_4，且以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸甲酯。LC/MS (*m/z*)：449.2 (MH^+)，R_t：1.94 min。

實例21

1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸之製備

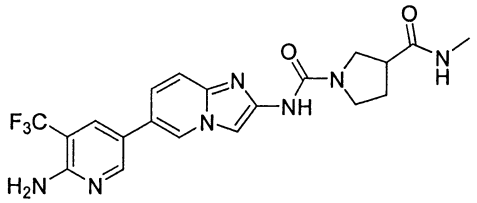


向1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(200 mg，0.45 mmol)於THF(4 mL)中之經攪拌之懸浮液中添加1.0 M

LiOH溶液(0.5 mL)。2 h之後，將粗反應混合物濃縮且將殘餘物藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸。LC/MS (*m/z*)：435.1 (MH^+)，R_t：1.77 min。

實例22

N^1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基)-N^3-甲基吡咯啶-1,3-二甲醯胺之製備

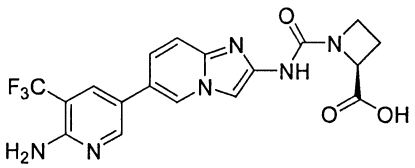


向1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸(30 mg，0.07 mmol)於DMF(1 mL)中之經攪拌之懸浮液中添加iPr$_2$NEt(0.1 mL，0.56 mmol)，緊接著添加EDC(67 mg，0.35 mmol)及HOBt(47 mg，0.35 mmol)。在室溫下攪拌2 h之後，添加甲胺於THF(0.2 mL)中之2.0 M溶液且將反應在室溫下保持16 h。將粗反應混合物以EtOAc(50 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以EtOAc(2×30 mL)萃取。將經組合之有機部分以鹽水(50 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之N^1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-N^3-甲

基吡咯啶-1,3-二甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：448.2 (MH^+)，R_t：1.70 min。

實例23

(S)-1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-2-甲酸之製備

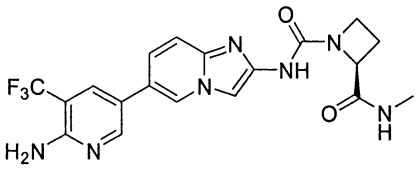


將*(S)*-1-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-2-甲酸苄酯(20 mg，0.042 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(18 mg，0.063 mmol)與1 mL的DME及2 M Na_2CO_3水溶液(3:1)在微波反應容器中混合。將反應混合物以無水N_2氣流脫氣15 min，且添加$Pd(dppf)_2Cl_2$-DCM(5 mg，0.004 mmol)。隨後將反應混合物在微波反應器中110℃下加熱600秒。添加過量無水Na_2SO_4，且將反應混合物以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*(S)*-1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-2-甲酸。LC/MS (*m/z*)：421.1 (MH^+)，R_t：1.72 min。

實例24

(S)-N^1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]

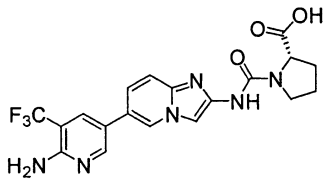
吡啶-2-基)-N^2-甲基吖丁啶-1,2-二甲醯胺之製備



向*(S)*-1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-2-甲酸(17 mg，0.07 mmol)於THF(0.3 mL)中之經攪拌之懸浮液中添加*i*Pr$_2$NEt(0.015 mL，0.56 mmol)，緊接著添加EDC(67 mg，0.35 mmol)、HOBt(47 mg，0.08 mmol)及甲胺於THF(0.030 mL)中之2.0 M溶液。使反應混合物保持在室溫下16 h。將粗反應混合物在真空中濃縮，將殘餘物溶解於DMSO中且藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*(S)*-N^1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N^2-甲基吖丁啶-1,2-二甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：434.1 (MH^+)，R_t：1.68 min。

實例25

(S)-1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-2-甲酸之製備

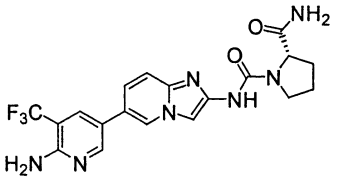


將*(S)*-1-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(212 mg，0.51 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼喃-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(221 mg，0.77 mmol)與3 mL的DME及2 M Na_2CO_3水溶液(3:1)在微波反應容器中混合。將反應混合物以無水N_2氣流脫氣15 min，隨後添加Pd(dppf)Cl_2-DCM(63 mg，0.077 mmol)。隨後將反應混合物在微波反應器中110℃下加熱600秒。向反應混合物中添加過量無水Na_2SO_4，且以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*(S)*-1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-2-甲酸。LC/MS (*m/z*)：435.1 (MH^+)，R_t：1.79 min。

實例26

(S)-N^1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基)吡咯啶-1,2-二甲醯胺之製備

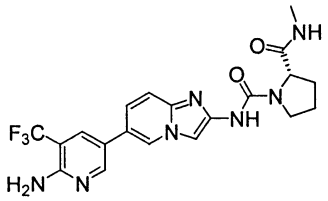


將CDI(24 mg，0.15 mmol)添加至*(S)*-1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基)胺甲醯基)吡咯啶-2-甲酸(43 mg，0.1 mmol)於DMF(0.3 mL)中之溶液中。將所得混合物在油浴中40℃下加熱30分鐘。冷卻至室溫之後，添加NH_4OH(0.035 mL)於DMF(0.065 mL)中之溶液且將反應混合物在油浴中80℃下加熱16 h。將粗混合物

溶解於DMSO中且藉由逆相製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*(S)*-N^1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)吡咯啶-1,2-二甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：434.2 (MH^+)，R_t：1.68 min。

實例27

(S)-N^1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)-N^2-甲基吡咯啶-1,2-二甲醯胺之製備

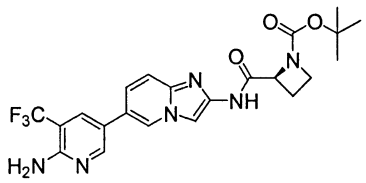


向*(S)*-1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)胺甲醯基)吡咯啶-2-甲酸(23 mg，0.05 mmol)於THF(0.300 mL)中之溶液中添加DIEA(0.019 mL，0.1 mmol)，緊接著添加EDC(13 mg，0.065 mmol)、HOBt(9 mg，0.065 mmol)及甲胺於THF(0.040 mL)中之2.0 M溶液。在室溫下攪拌3 h之後，添加DMF(0.5 mL)有助於溶解且將反應保持在室溫下16 h。將粗混合物以DMSO稀釋且藉由逆相製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*(S)*-N^1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)-N^2-甲基吡咯啶-1,2-二甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：448.2 (MH^+)，R_t：1.72 min。

實例28

(S)-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]

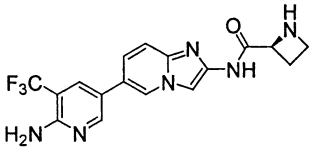
吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備



將*(S)*-2-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(442 mg，1 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(345 mg，1.2 mmol)與5 mL的DME及2 M Na_2CO_3水溶液(3:1)在微波反應容器中混合。將反應混合物以無水N_2氣流脫氣15 min，隨後添加Pd(dppf)Cl_2-DCM(81 mg，0.1 mmol)。隨後將反應混合物在微波反應器中110℃下加熱600秒。添加過量無水Na_2SO_4，且將反應混合物以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*(S)*-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：477.2 (MH^+)，R_t：2.26 min。

實例29

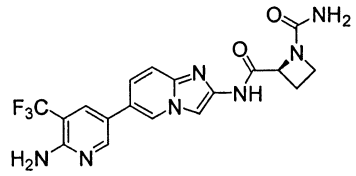
(S)-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺之製備



將TFA(0.750 mL)添加至*(S)*-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.52 mmol)於CH_2Cl_2(3 mL)中之經攪拌之溶液中。使反應混合物保持在室溫下16 h。將粗混合物以飽和碳酸鈉水溶液(5 mL)中和，隨後以CH_2Cl_2(10 mL)及H_2O(10 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以CH_2Cl_2(2×20 mL)萃取。將經組合之有機部分以鹽水(40 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈棕色固體狀之*(S)*-*N*-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：377.1 (MH^+)，R_t：1.61 min。

實例30

(S)-N^2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)吖丁啶-1,2-二甲醯胺之製備

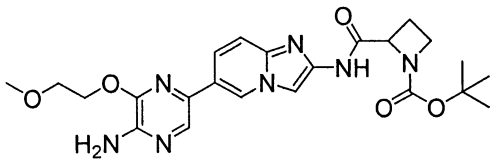


將KCNO(60 mg，0.72 mmol)添加至微波反應容器中*(S)*-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺(30 mg，0.08 mmol)於DMF(0.3 mL)中之經攪拌之溶液中。隨後將反應混合物在微波反應器中100℃下加熱1200秒。將粗反應混合物以DMSO稀釋且

藉由逆相製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*(S)*-N^2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)吖丁啶-1,2-二甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：420.1 (MH^+)，R_t：1.70 min。

實例31

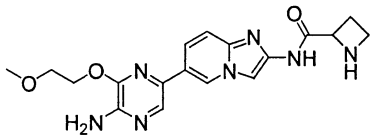
2-(6-(6-(2-甲氧基乙氧基)-5-胺基吡嗪-2-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備



將2-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(442 mg，1 mmol)及粗3-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡嗪-2-胺(1.25 mmol)與2 M Na_2CO_3水溶液(1 mL)及DME(3 mL)在微波反應容器中混合。將反應混合物以無水N_2氣流脫氣15 min，且添加$Pd(dppf)_2Cl_2$-DCM(81 mg，0.1 mmol)。隨後將反應混合物在微波反應器中110℃下加熱600秒。添加過量無水Na_2SO_4，且將反應混合物以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由逆相製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之2-(6-(6-(2-甲氧基乙氧基)-5-胺基吡嗪-2-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：484.2 (MH^+)，R_t：2.09 min。

實例32

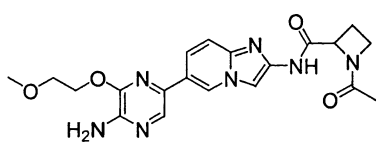
N-(6-(6-(2-甲氧基乙氧基)-5-胺基吡嗪-2-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺之製備



將TFA(0.2 mL)添加至2-(6-(6-(2-甲氧基乙氧基)-5-胺基吡嗪-2-基)*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(64 mg，0.133 mmol)於CH_2Cl_2(0.8 mL)中之經攪拌之溶液中。使反應混合物保持在室溫下16 h。將粗混合物以飽和碳酸鈉水溶液(5 mL)中和，隨後以CH_2Cl_2(10 mL)及H_2O(10 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以CH_2Cl_2(2×20 mL)萃取。將經組合之有機部分以鹽水(40 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈棕色固體狀之*N*-6-(6-(2-甲氧基乙氧基)-5-胺基吡嗪-2-基)*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：384.2 (MH^+)，R_t：1.44 min。

實例33

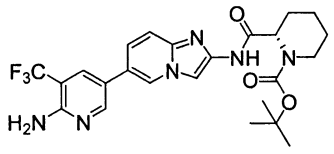
N-(6-(6-(2-甲氧基乙氧基)-5-胺基吡嗪-2-基)*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-乙醯基吖丁啶-2-甲醯胺之製備



將Et_3N(0.010 mL)添加至*N*-(6-(6-(2-甲氧基乙氧基)-5-胺基吡嗪-2-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺(20 mg，0.052 mmol)於CH_2Cl_2(0.5 mL)中之經攪拌之溶液中，緊接著添加乙酸酐(0.006 mL，0.063 mmol)。使反應混合物保持在室溫下2 h。將反應混合物濃縮，將粗殘餘物溶解於DMSO中且藉由逆相製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-(2-甲氧基乙氧基)-5-胺基吡嗪-2-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-乙醯基吖丁啶-2-甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：426.2 (MH^+)，R_t：1.61 min。

實例34

(S)-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備

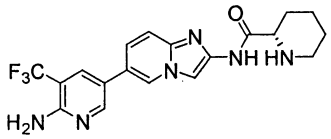


將*(S)*-2-(6-碘*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(470 mg，1 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(432 mg，1.5 mmol)與DME(5 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(3:1)在微波反應容器中混合。將反應混合物以無水N_2氣流脫氣15 min，隨後添加$Pd(dppf)_2Cl_2$-DCM(81 mg，0.1 mmol)。隨後將反應混合物在微波反應器中110℃下加熱600秒。添加過量無水Na_2SO_4，且將反應混合物以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層

過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*(S)*-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (*m/z*)：505.2 (MH^+)，R_t：2.51 min。

實例35

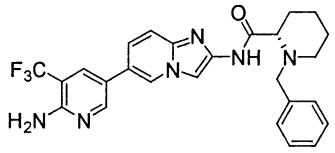
(S)-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-2-甲醯胺之製備



將TFA(0.3 mL)添加至*(S)*-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑幷[1,2-*a*]吡啶-2-基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(112 mg，0.22 mmol)於CH_2Cl_2(1 mL)中之經攪拌之溶液中。使反應混合物保持在室溫下1 h。將粗混合物以飽和碳酸鈉水溶液(5 mL)中和，隨後以CH_2Cl_2(10 mL)及H_2O(10 mL)稀釋。將有機層分離且將水相以CH_2Cl_2(2×20 mL)萃取。將經組合之有機部分以鹽水(40 mL)洗滌，經由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以得到呈棕色固體狀之*(S)*-*N*-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-2-甲醯胺。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：405.2 (MH^+)，R_t：1.68 min。

實例36

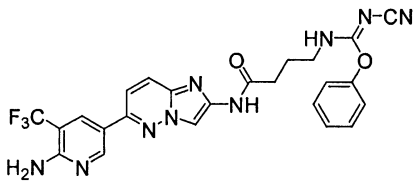
(S)-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-苄基哌啶-2-甲醯胺之製備



將苄基溴(0.010 mL，0.068 mmol)添加至*(S)*-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)哌啶-2-甲醯胺(25 mg，0.062 mmol)及Et_3N(0.010 mL，0.075 mmol)於CH_2Cl_2(0.5 mL)中之經攪拌之溶液中。使反應混合物保持在室溫下16 h。將反應混合物濃縮，且將粗殘餘物溶解於DMSO中，隨後藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*(S)*-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-苄基哌啶-2-甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：495.2 (MH^+)，R_t：2.02 min。

實例37

(3*Z*)-1-(3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)丙基)-3-氰基-2-苯基異脲之製備

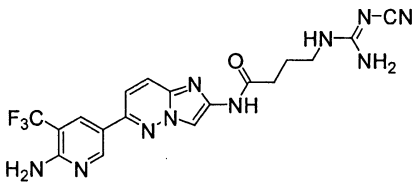


將氰基甲醯亞胺酸二苯酯(63 mg，0.26 mmol)添加至4-胺基-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)丁醯胺(100 mg，0.26 mmol)於MeOH(5 mL)中之

攪拌溶液中。將反應在60℃油浴中加熱2 h。冷卻至室溫之後，將CH_2Cl_2(10 mL)添加至粗反應混合物中以形成沉澱。傾析出液體且將其濃縮以得到呈淺色固體狀之(3*Z*)-1-(3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)丙基)-3-氰基-2-苯基異脲。將粗產物在未進一步純化下使用於下一步驟。LC/MS (*m/z*)：524.1 (MH^+)，R_t：2.44 min。

實例38

(2*E*)-(3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)丙基)-2-氰基胍之製備

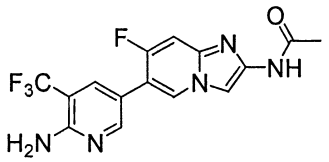


將(3*Z*)-1-(3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)丙基)-3-氰基-2-苯基異脲(40 mg，0.076 mmol)與NH_4OH(1.2 mL)於EtOH(0.4 mL)中之混合物在60℃油浴中加熱1 h。將反應混合物濃縮且將粗殘餘物溶解於DMSO中，隨後藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之(2*E*)-(3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)丙基)-2-氰基胍。LC/MS (*m/z*)：447.2 (MH^+)，R_t：1.92 min。

實例39

N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-7-氟*H*-咪唑并[1,2-*a*]

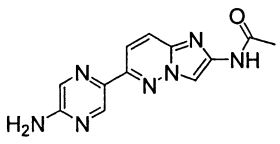
吡啶-2-基)乙醯胺之製備



將*N*-(6-溴-7-氟*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(32 mg，0.11 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(63 mg，0.22 mmol)與DME及2 M Na_2CO_3水溶液(3:1，1.2 mL)在微波反應容器中混合。將反應混合物以無水N_2氣流脫氣15 min，隨後添加$Pd(dppf)Cl_2$-DCM(10 mg，0.011 mmol)。隨後將反應混合物在微波反應器中110℃下加熱600秒。添加過量無水Na_2SO_4，且將反應混合物以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-7-氟*H*-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：354.0 (MH^+)，R_t：1.83 min。

實例40

N-(6-(5-胺基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺之製備

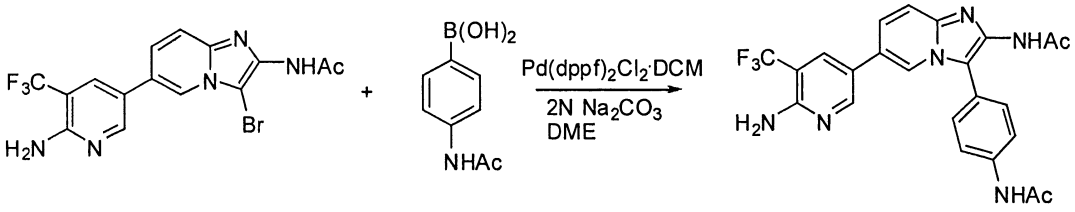


將*N*-(6-氯咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺(32 mg，0.15 mmol)及粗5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡嗪-2-

胺(0.2 mmol)與2 M Na_2CO_3水溶液(0.5 mL)於微波反應容器中混合。將反應混合物以無水N_2氣流脫氣15 min，隨後添加Pd(dppf)Cl_2-DCM(12 mg，0.015 mmol)。隨後將反應混合物在微波反應器中110℃下加熱600秒。添加過量無水Na_2SO_4，且將反應混合物以EtOAc(3 mL)稀釋。將有機層過濾，濃縮且在真空中乾燥。將粗固體藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(5-胺基吡嗪-2-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：270.1 (MH^+)，R_t：1.57 min。

實例41

N-(4-(2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-3-基)苯基)乙醯胺之製備

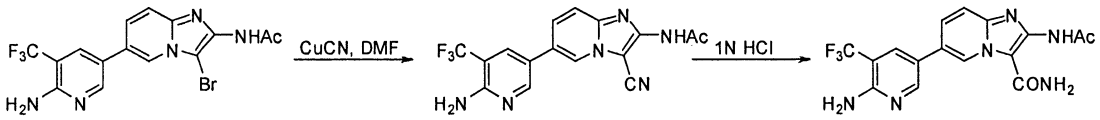


將*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-溴咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(18 mg，0.043 mmol)溶解於DME(1 mL)中。添加4-乙醯胺基苯基硼酸(0.087 mmol)，隨後添加2 M Na_2CO_3水溶液(0.3 mL)。將反應混合物以N_2淨化2 min，隨後添加Pd(dppf)$_2Cl_2$二氯甲烷加合物(2 mg，0.002 mmol)。將反應混合物在95℃下攪拌3 h。將水及EtOAc添加至反應混合物中。將兩相分離且將水相以EtOAc萃取。將有機萃取物組合，且以水(1×)、鹽水(1×)洗滌且乾燥(Na_2SO_4)。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解

於DMSO中且藉由逆相製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*N*-(4-(2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯基)乙醯胺(5.7 mg，23%)。LC/MS (*m/z*)：469.1 (MH^+)，R_t：1.85 min。

實例42

N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺及*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(胺基氧基羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備

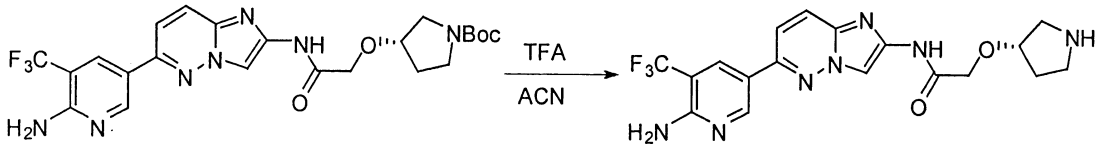


將*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(130 mg，0.31 mmol，1當量)溶解於DMF(3 mL)中且添加CuCN(56 mg，0.62 mmol，2當量)。將反應混合物在微波輻射下200℃下加熱5 min。將DMF在減壓下濃縮，將殘餘物以水濕磨且藉由逆相製備HPLC純化以獲得N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺TFA鹽。LC/MS (*m/z*)：361.0 (MH^+)，R_t：1.88 min。

將腈以1.5 mL ACN/H_2O/1 N HCl(1:1:1)處理且凍乾以得到*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(胺基氧基羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(產率6%)。LC/MS (*m/z*)：379.0 (MH^+)，R_t：1.50 min。(注意：該腈即使在痕量TFA存在下亦水解成醯胺)

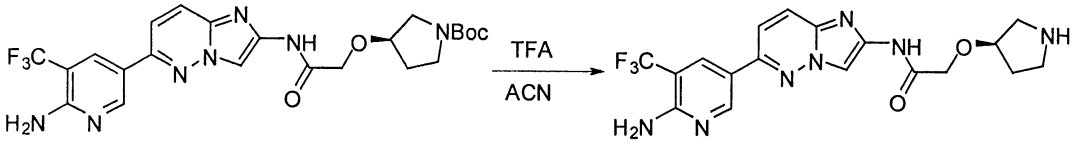
實例43

(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-2-(吡咯啶-3-基氧基)乙醯胺之製備

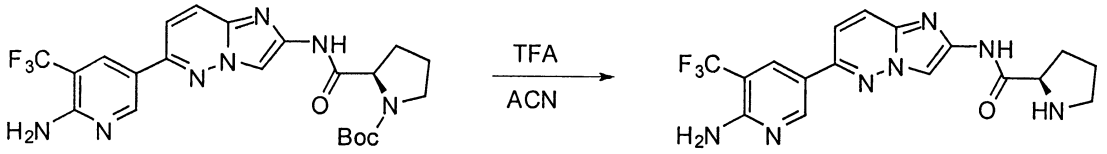


將*(S)*-3-(2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(4.5 mg，0.008 mmol)懸浮於CAN(0.30 mL)中且添加三氟乙酸(0.1 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(0.2 mL)且將該混合物直接凍乾以獲得呈TFA鹽形式之所要產物(定量，99%純度)。LC/MS (*m/z*)：422.1 (MH^+)，R_t：1.81 min。

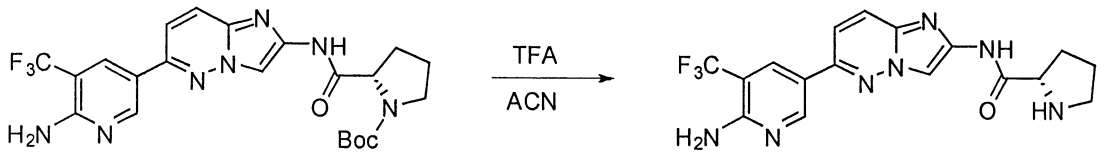
以下化合物係根據實例43由相應經Boc保護之胺製備：



(R)-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-2-(吡咯啶-3-基氧基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：422.1 (MH^+)，R_t：1.81 min。



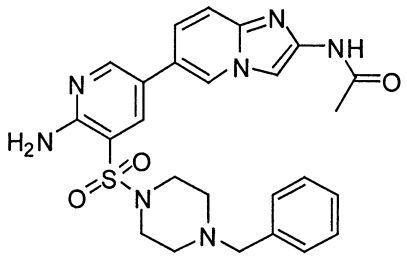
(*R*)-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺LC/MS (*m/z*)：392.1 (MH^+)，R_t：1.76 min。



(S)-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺。LC/MS (*m/z*)：392.2 (MH^+)，R_t：1.81 min。

實例44

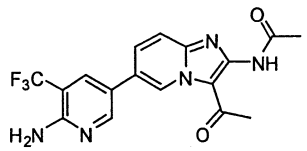
N-(6-(6-胺基-5-(4-苄基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺



將2-乙醯胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基硼酸(25.4 mg，0.07 mmol)、3-(4-苄基哌嗪-1-基磺醯基)-5-溴吡啶-2-胺(21 mg，0.05 mmol)、$PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(4 mg，10 mol%)、2 M Na_2CO_3水溶液(0.3 mL)於1,2-二甲氧基乙烷(1 mL)中之混合物以氮氣短暫地脫氣，密封且經受在110℃下微波輻射600秒。將該混合物以乙酸乙酯稀釋，且將兩相分離。將有機相乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗物質經由逆相製備HPLC純化，從而得到呈TFA鹽形式之所要產物。LC/MS (*m/z*)：506.1 (MH^+)，R_t：1.68 min。

實例45

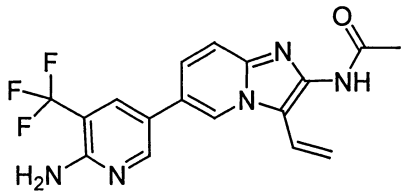
N-(3-乙醯基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



將碘化亞銅(I)(0.8 mg，0.004 mmol)及二氯(雙-三苯膦)鈀(2.8 mg，0.004 mmol)添加至*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-溴-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(35 mg，0.084 mmol)與三甲基矽烷基乙炔(0.024 ml，0.17 mmol)於三乙胺(0.08 mL)及DMF(0.16 mμL)中之混合物中。將該混合物在80℃下加熱15 h，隨後使其在乙酸乙酯與水之間分溶。將有機層以鹽水洗滌，經由硫酸鈉乾燥且蒸發以得到粗物質。在逆相製備HPLC之後獲得*N*-(3-乙醯基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺TFA鹽。LC/MS *m/z* 378.0 (MH^+)，R_t：1.71 min，HPLC R_t：1.83 min。

實例46

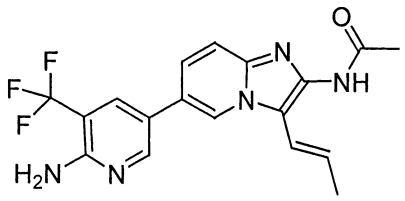
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-乙烯基咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺之製備



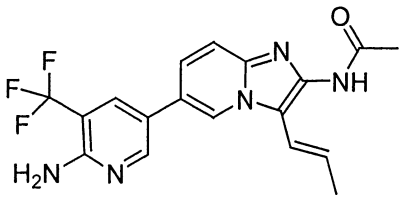
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-乙烯基咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺係由*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-溴-咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺(參見實例4)與市售之乙烯基硼酸頻哪醇酯之鈴木偶合反應製備。

根據實例46製備以下化合物：

N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-乙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：362.0 (MH^+)，R_t：1.47 min；HPLC R_t：1.74 min。



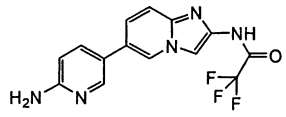
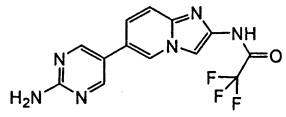
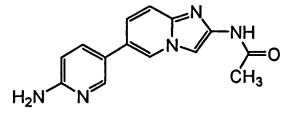
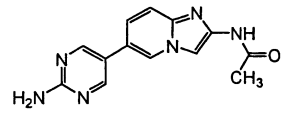
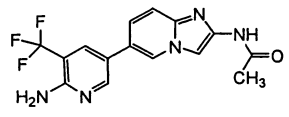
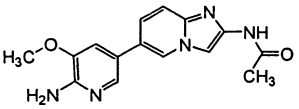
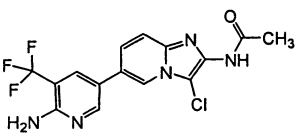
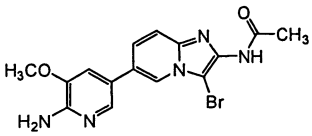
(*E*)-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(丙-1-烯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：376.0 (MH^+)，R_t：1.60 min；HPLC R_t：1.96 min。

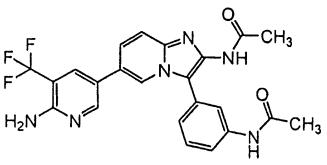
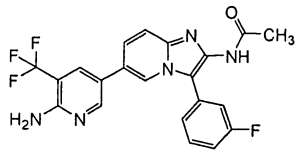
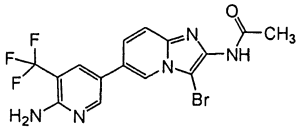
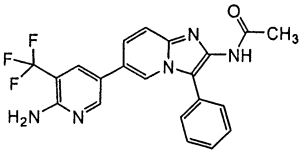
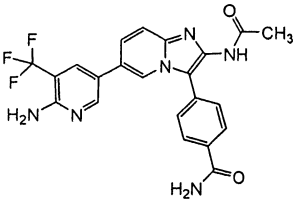
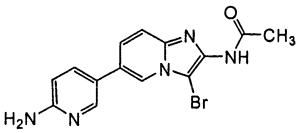
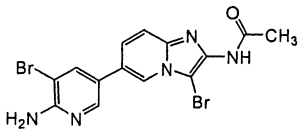
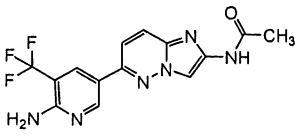
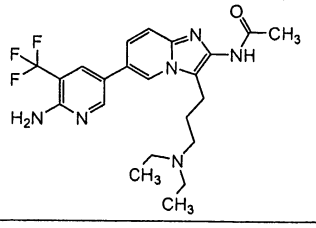


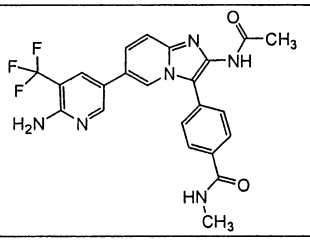
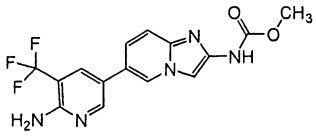
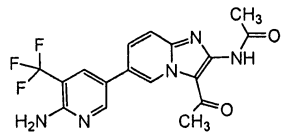
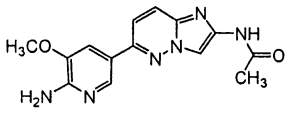
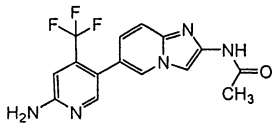
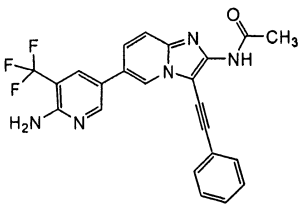
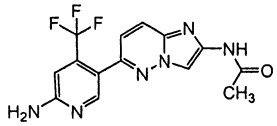
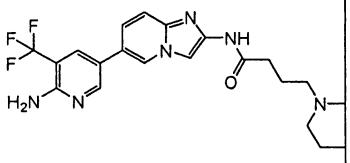
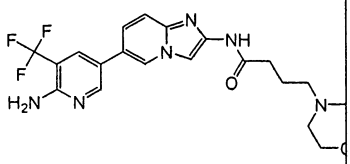
(*Z*)-*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(丙-1-烯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：376.0 (MH^+)，R_t：1.53 min；HPLC R_t：1.82 min。

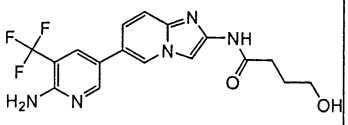
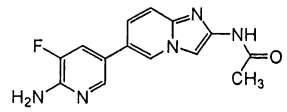
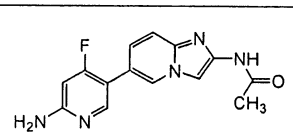
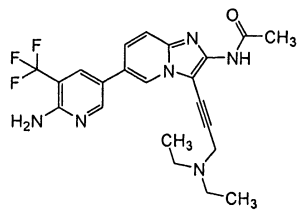
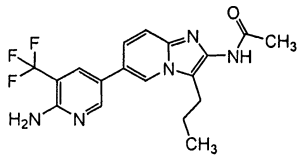
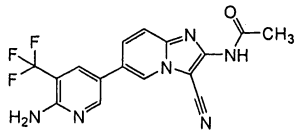
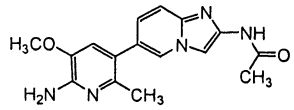
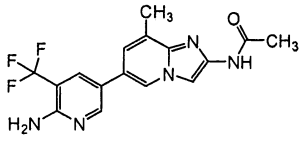
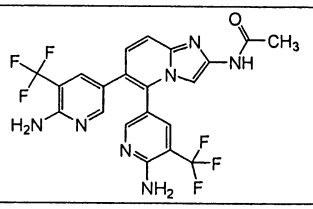
表1中之化合物係根據上文提供之實例合成。該等化合物之PI3K抑制(IC_{50})值係根據生物方法1-3中所述之多種檢定來測定。表1、2及3中，"+"表示該化合物具有大於或等於25 μM之IC_{50}值或EC_{50}值，"++"表示該化合物具有低於25 μM之IC_{50}值或EC_{50}值，"+++"表示該化合物具有低於10 μM之IC_{50}值或EC_{50}值，"++++"表示該化合物具有低於1 μM之IC_{50}值或EC_{50}值，且N/D表示未對於指定檢定測定活性。

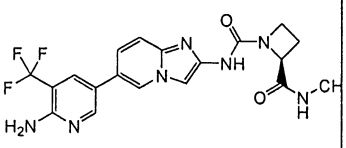
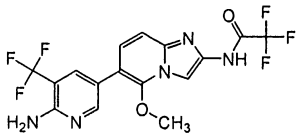
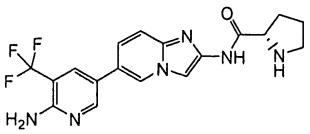
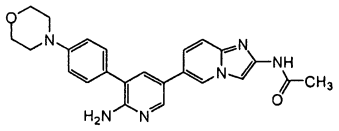
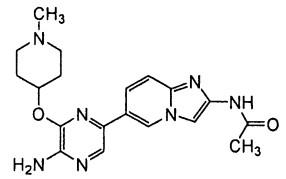
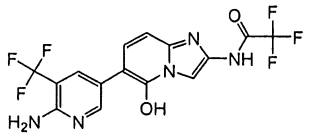
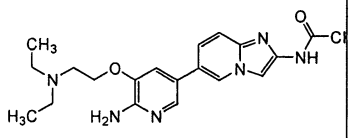
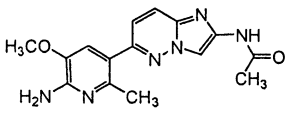
表 1

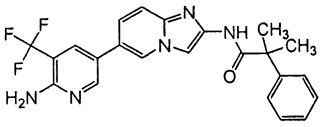
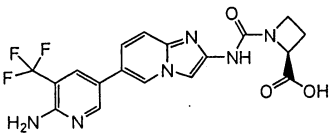
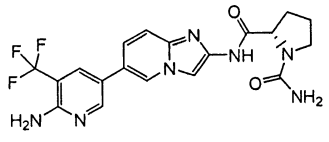
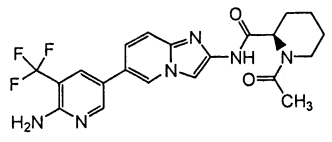
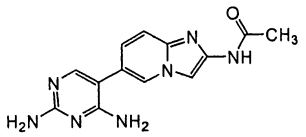
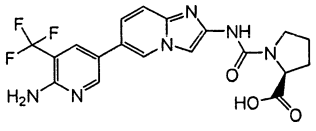
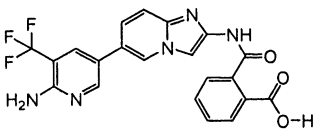
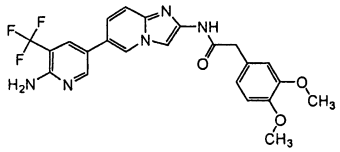
化合物 #	結構	PI3K α IC50	A2780 pAKT473 EC50	A2780 細胞增殖 EC50	名稱	LC/MS (m/z, Rt) min
1		++++	+++	++	N-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺	322.1, 1.67
2		++++	++	++	N-[6-(2-胺基-嘧啶-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺	323.2, 1.48
3		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	271.0, 1.46
4		++++	+++	++	N-[6-(2-胺基-嘧啶-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	268.1, 1.16
5		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	336.1, 1.59
6		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	298.2, 1.25
7		++++	+++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-3-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	370.0, 1.63
8		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-甲氧基-吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	375.9/ 377.9, 1.31

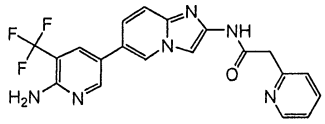
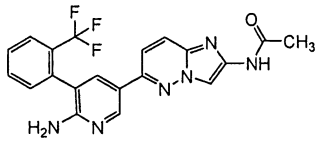
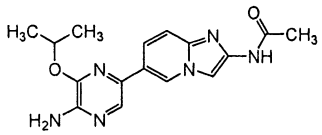
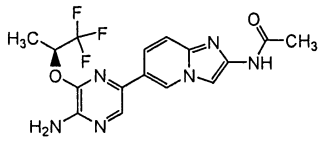
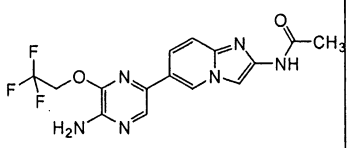
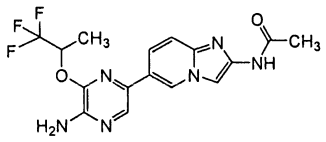
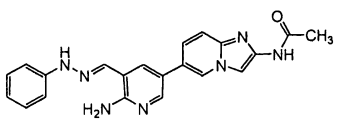
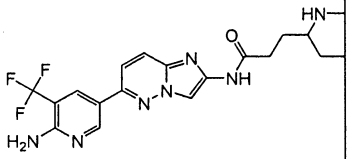
9		++++	N/D	++	N-[3-(3-乙醯胺基-苯基)-6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	469.1, 1.93
10		++++	N/D	++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-3-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	430.1, 2.21
11		++++	+++	++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	414.0, 1.71
12		++++	+++	++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	412.1, 1.90
13		++++	++	++	4-[2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯甲醯胺	455.2, 1.58
14		+++	N/D	N/D	N-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	346.0, 1.28
15		++++	N/D	+++	N-[6-(6-胺基-5-溴-吡啶-3-基)-3-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	423.9, 1.46
16		++++	++++	++++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基]-乙醯胺	337.0, 1.79
17		+++	N/D	N/D	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-3-(3-二乙胺基-丙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	225.1, 1.51

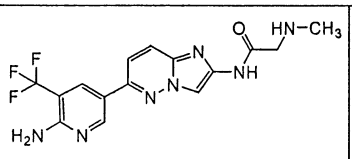
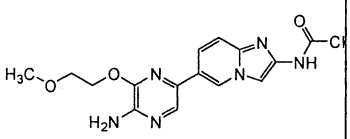
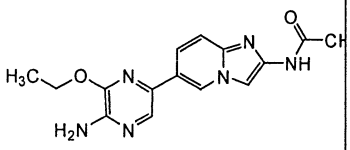
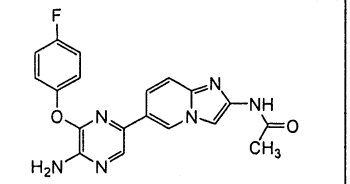
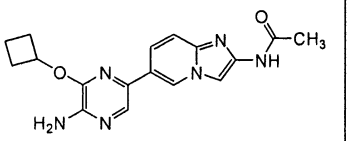
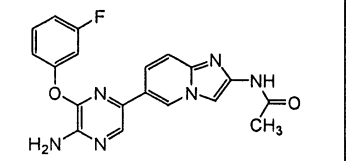
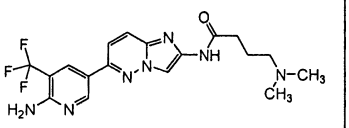
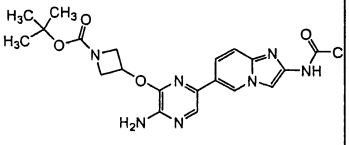
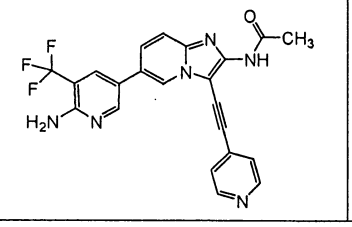
18		++++	+++	++	4-[2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-甲基-苯甲醯胺	469.1, 1.64
19		++++	++++	+++	[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-胺基甲酸甲酯	352.0, 1.68
20		+++	N/D	N/D	N-[3-乙醯基-6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	378.0, 1.71
21		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基]-乙醯胺	299.1, 1.67
22		+++	N/D	N/D	N-[6-(6-胺基-4-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	336.1, 1.63
23		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-3-苯基乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	436.2, 2.37
24		++++	N/D	++	N-[6-(6-胺基-4-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基]-乙醯胺	337.2, 1.63
25		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-4-哌啶-1-基-丁醯胺	447.1, 1.74
26		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-4-嗎啉-4-基-丁醯胺	449.1, 1.63

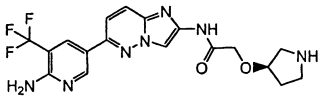
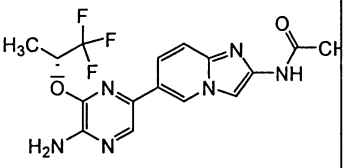
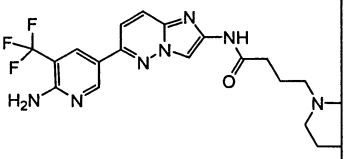
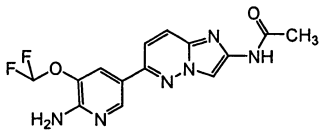
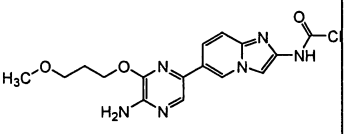
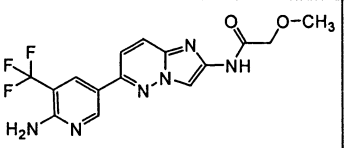
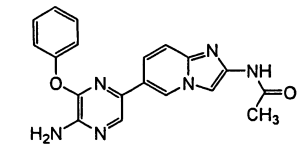
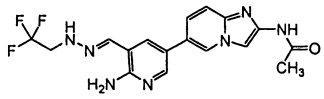
27		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-4-羥基-丁醯胺	380.1, 1.70
28		++++	++++	++	N-[6-(6-胺基-5-氟-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	286.0, 1.26
29		++++	+++	++	N-[6-(6-胺基-4-氟-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	286.0, 1.21
30		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-3-(3-二乙胺基-丙-1-炔基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	445.1, 1.66
31		++++	N/D	++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-3-丙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	378.0, 1.97
32		++++	++++	++++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-3-氰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-乙醯胺	361.0, 2.06
33		+	++	+++	N-(6-(6-胺基-5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	312.0, 1.13
34		+	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	350.1, 1.64
35		+	N/D	N/D	N-(5,6-雙(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	496.0, 1.77

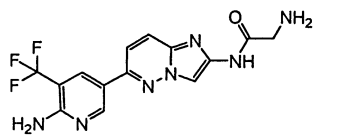
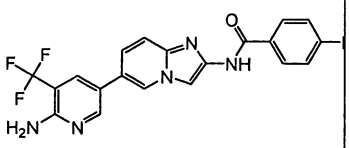
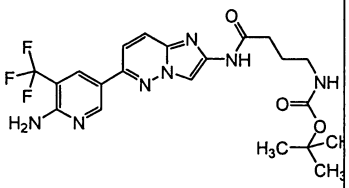
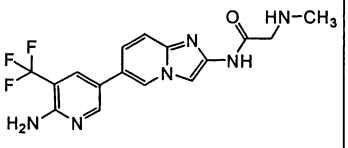
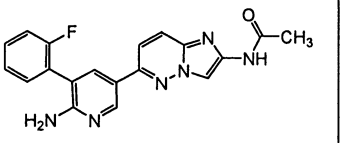
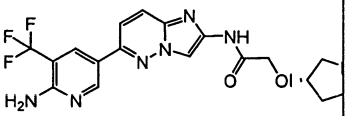
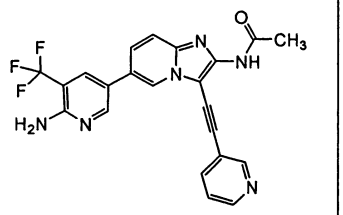
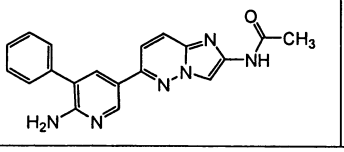
36		++	N/D	++	(S)-N1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N2-甲基吖丁啶-1,2-二甲醯胺	434.2, 1.64
37		++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺	420.1, 2.03
38		++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺	391.1, 1.66
39		+++	+++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(4-嗎啉基苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	429.2, 1.76
40		+++	N/D	++	N-(6-(5-胺基-6-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	382.1, 1.49
41		+++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺	406.0, 2.20
42		+++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(2-(二乙胺基)乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	383.2, 1.31
43		+++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	313.0, 1.27

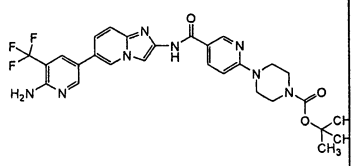
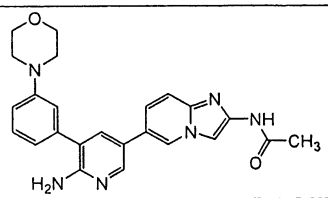
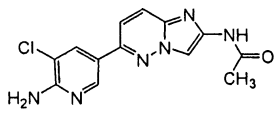
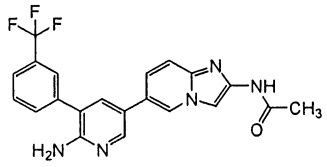
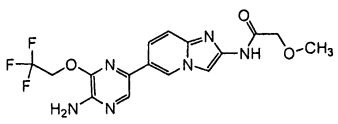
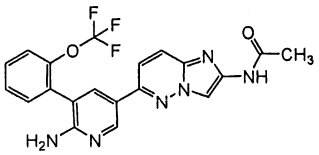
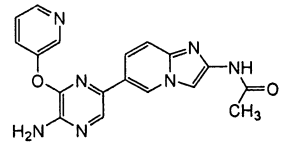
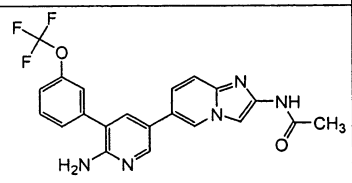
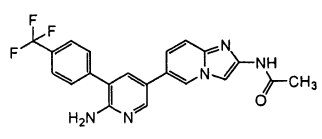
44		+++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2-甲基-2-苯基丙醯胺	440.1, 2.42
45		+++	N/D	++	(S)-1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-2-甲酸	421.1, 1.72
46		+++	N/D	+++	(S)-N2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯啶-1,2-二甲醯胺	434.2, 1.76
47		+++	N/D	N/D	(R)-1-乙醯基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-2-甲醯胺	447.1, 1.94
48		+++	N/D	N/D	N-(6-(2,4-二胺基嘧啶-5-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	284.0, 0.83
49		+++	N/D	N/D	(S)-1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-2-甲酸	435.1, 1.79
50		+++	N/D	N/D	2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)苯甲酸	442.0, 1.92
51		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙醯胺	472.1, 2.16

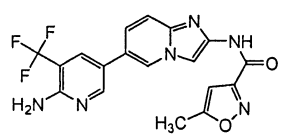
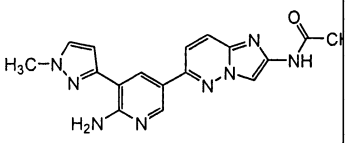
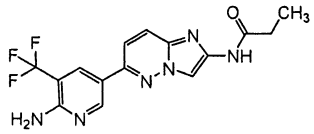
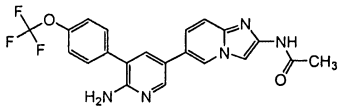
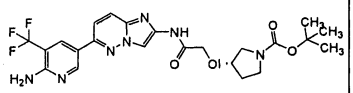
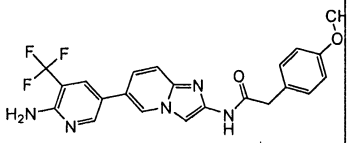
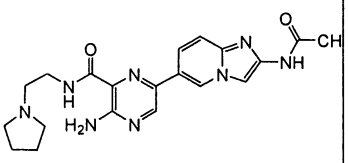
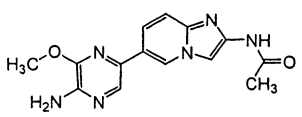
52		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺	413.1, 1.70
53		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	413.1, 1.67
54		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-異丙氧基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	327.1, 1.46
55		++++	++++	++++	(S)-N-(6-(5-胺基-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	381.1, 2.04
56		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	367.1, 1.92
57		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	381.1, 1.76
58		++++	+++	++++	(E)-N-(6-(6-胺基-5-((2-苯基亞肼基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	385.9, 1.75
59		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-3-(哌啶-2-基)丙醯胺	434.1, 1.88

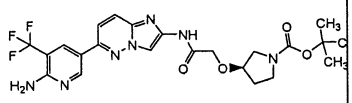
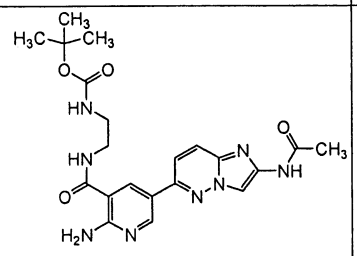
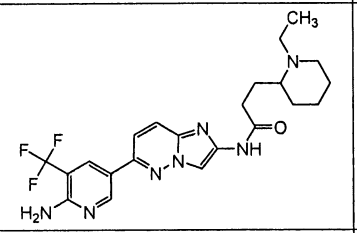
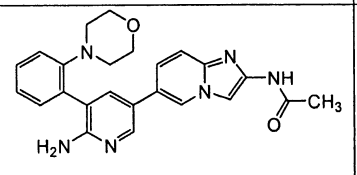
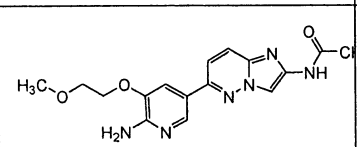
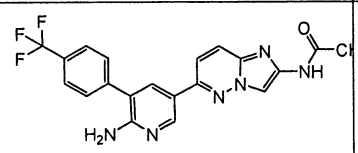
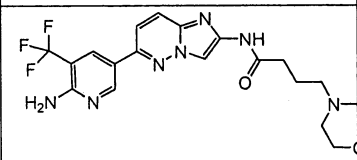
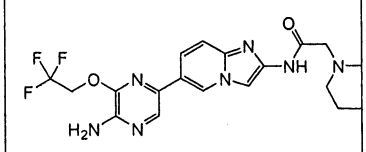
60		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-2-(甲胺基)乙醯胺	365.9, 1.39
61		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	343.1, 1.63
62		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-乙氧基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	313.0, 1.37
63		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-(4-氟苯氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	379.1, 2.05
64		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-環丁氧基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	339.1, 1.57
65		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-(3-氟苯氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	379.1, 2.04
66		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-4-(二甲胺基)丁醯胺	408.1, 1.79
67		++++	++++	++++	3-(6-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-胺基吡嗪-2-基氧基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	440.1, 1.81
68		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	437.0, 1.49

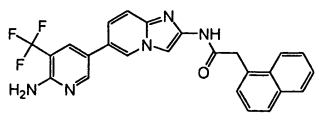
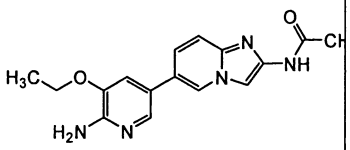
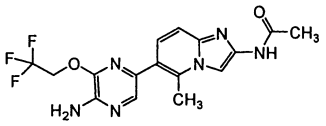
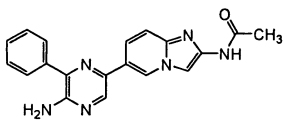
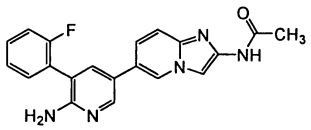
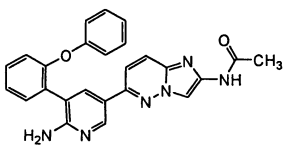
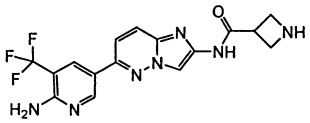
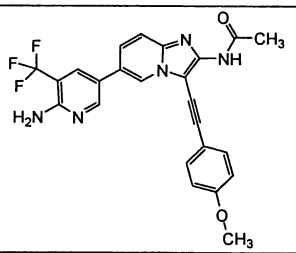
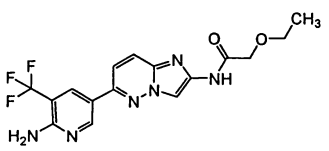
69		++++	++++	++++	(R)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-2-(吡咯啶-3-基氧基)乙醯胺	469, 1.81
70		++++	++++	++++	(R)-N-(6-(5-胺基-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	381.1, 2.01
71		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁醯胺	448.2, 1.60
72		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	335.0, 1.42
73		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	357.1, 1.42
74		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-2-甲氧基乙醯胺	366.9, 1.75
75		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-苯氧基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	361.1, 1.98
76		++++	++++	++++	(E)-N-(6-(6-胺基-5-((2-(2,2,2-三氟乙基)亞肼基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	391.8, 1.46

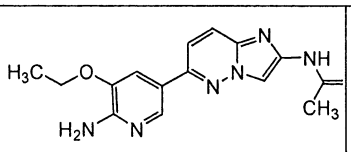
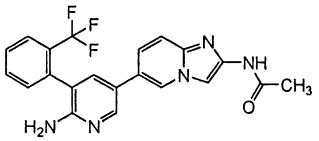
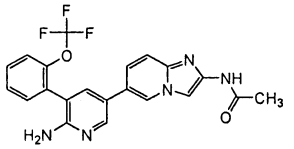
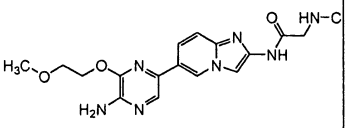
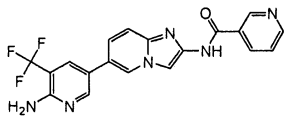
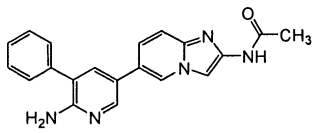
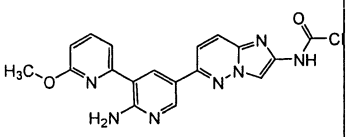
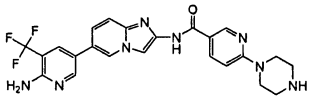
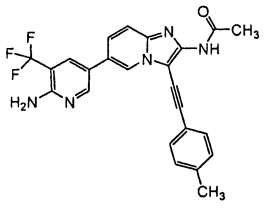
77		++++	++++	++++	2-胺基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	352.0, 1.33
78		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-氟苯甲醯胺	416.1, 2.13
79		++++	+++	++++	4-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-4-側氧基丁基胺基甲酸第三丁酯	480.1, 2.46
80		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(甲胺基)乙醯胺	365.0, 1.26
81		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	363.1, 1.63
82		++++	++++	++++	(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-2-(吡咯啶-3-基氧基)乙醯胺	469, 1.81
83		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(吡啶-3-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	437.0, 1.53
84		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-苯基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	345.1, 1.58

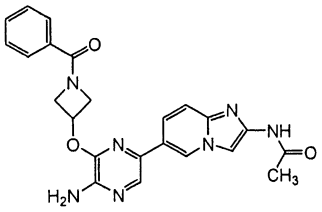
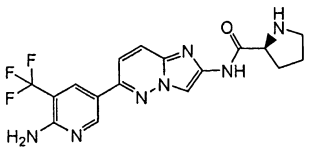
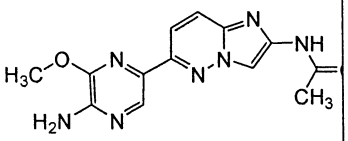
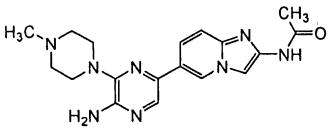
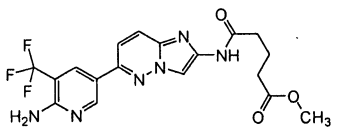
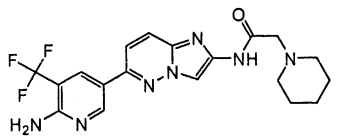
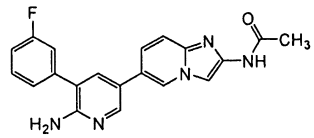
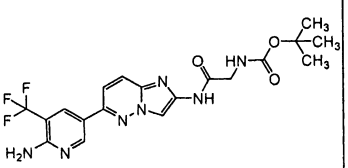
85		++++	++++	++++	4-(5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯	583.2, 2.36
86		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(3-嗎啉基苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	429.2, 1.76
87		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-氯吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	302.9, 1.37
88		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	412.2, 1.92
89		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-甲氧基乙醯胺	397.0, 1.75
90		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	429.1, 1.83
91		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-(吡啶-3-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	362.2, 1.51
92		++++	+++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	428.1, 2.05
93		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	412.4, 2.02

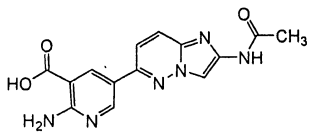
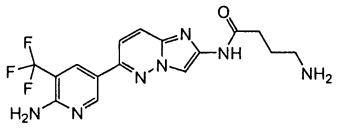
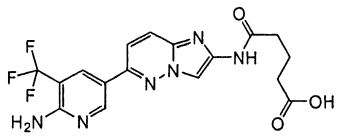
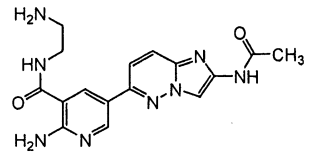
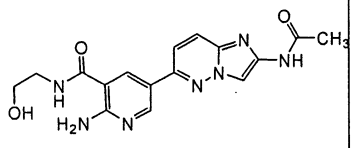
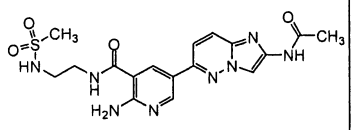
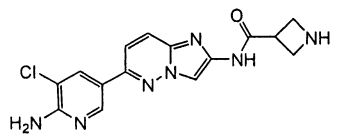
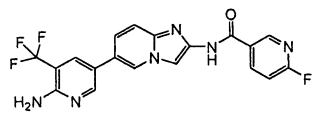
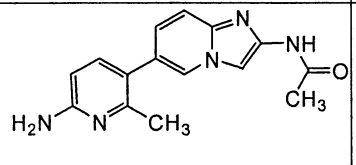
94		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-5-甲基異噁唑-3-甲醯胺	403.0, 2.04
95		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	349.1, 1.54
96		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)丙醯胺	351.0, 1.80
97		++++	+++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	428.1, 2.07
98		++++	++++	++++	(S)-3-(2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯	522.1, 2.64
99		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯基)乙醯胺	442.2, 2.18
100		++++	++++	++++	6-(2-乙醯胺基咪唑幷[1,2-a]吡啶-6-基)-3-胺基-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲醯胺	409.2, 1.63
101		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-甲氧基吡嗪-2-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	299.0, 1.25

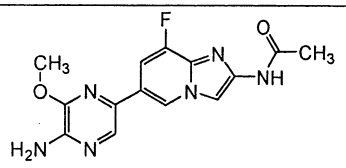
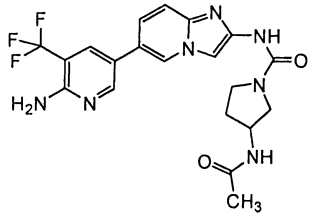
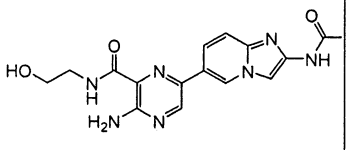
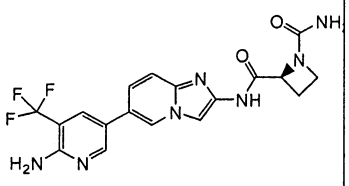
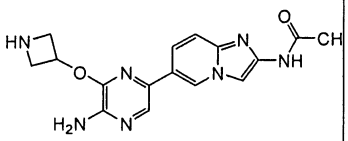
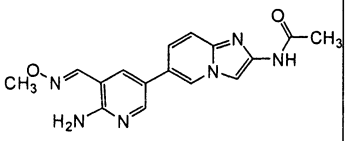
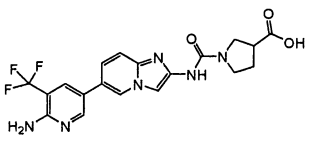
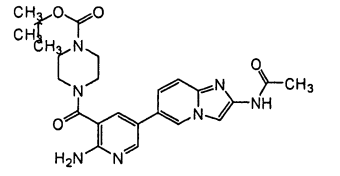
102		++++	++++	++++	(R)-3-(2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯	522.1, 2.64
103		++++	++++	++++	2-(5-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-b]噠嗪-6-基)-2-胺基菸鹼醯胺基)乙基胺基甲酸第三丁酯	455.2, 1.94
104		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-3-(1-乙基哌啶-2-基)丙醯胺	462.1, 1.90
105		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(2-嗎啉基苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	429.2, 1.83
106		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	343.0, 1.38
107		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	413.1, 1.94
108		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-4-嗎啉基丁醯胺	450.1, 1.49
109		++++	N/D	++++	N-(6-(5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(哌啶-1-基)乙醯胺	450.2, 1.87

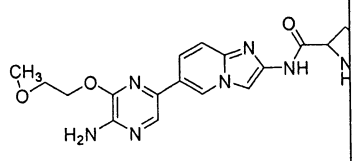
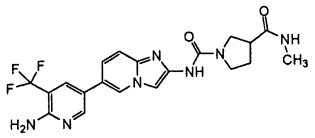
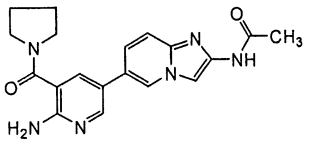
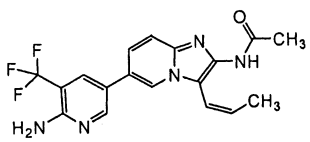
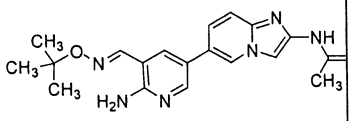
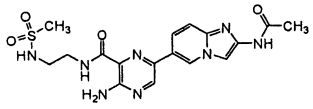
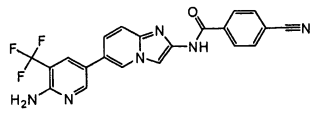
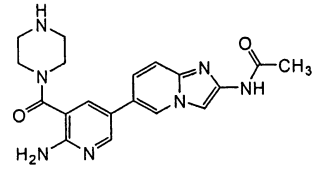
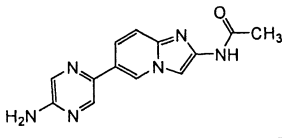
110		++++	++++	++++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(萘-1-基)乙醯胺	462.1, 2.44
111		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-乙氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	312.1, 1.57
112		++++	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	381.1, 1.94
113		++++	++++	+++	N-(6-(5-胺基-6-苯基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	345.1, 1.70
114		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(2-氟苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	362.2, 1.74
115		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(2-苯氧基苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	437.1, 1.98
116		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)吖丁啶-3-甲醯胺	378.0, 1.44
117		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-((4-甲氧基苯基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	466.1, 2.07
118		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-2-乙氧基乙醯胺	381, 1.92

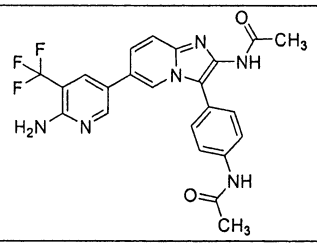
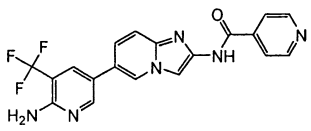
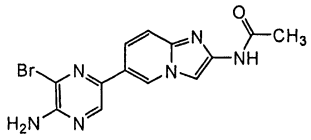
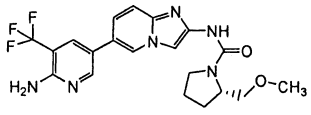
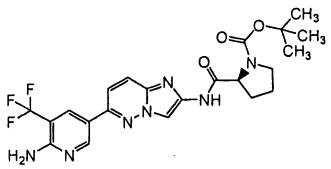
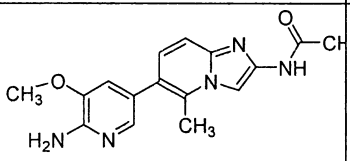
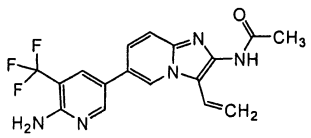
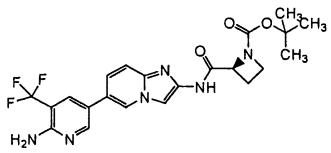
119		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-乙氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	313.0, 1.41
120		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	412.2, 1.83
121		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	428.2, 1.87
122		++++	++++	+++	N-(6-(5-胺基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(甲胺基)乙醯胺	372.0, 1.17
123		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)菸鹼醯胺	399.1, 1.75
124		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-苯基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	344.1, 1.51
125		++++	++++	+++	N-(6-(2'-胺基-6-甲氧基-2,3'-聯吡啶-5'-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	376.1, 1.74
126		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-6-(哌嗪-1-基)菸鹼醯胺	483.2, 1.79
127		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(對甲苯基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	450.1, 2.19

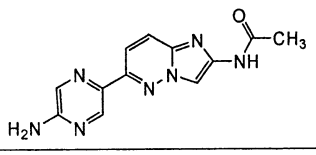
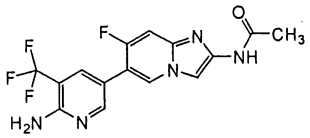
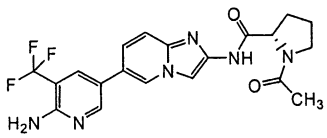
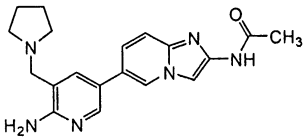
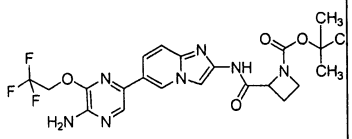
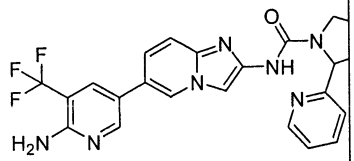
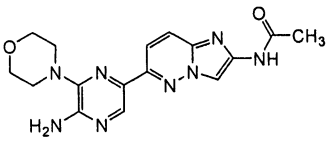
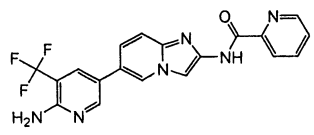
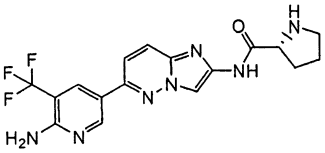
128		++++	++++	+++	N-(6-(5-胺基-6-(1-苄醯基吖丁啶-3-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	444.1, 1.93
129		++++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺	392.2, 1.81
130		++++	++++	+++	N-(6-(5-胺基-6-甲氧基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	300.0, 1.36
131		++++	++++	+++	N-(6-(5-胺基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	367.1, 1.16
132		++++	++++	+++	5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-5-側氧基戊酸甲酯	423.1, 2.16
133		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-2-(哌啶-1-基)乙醯胺	420.2, 1.87
134		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(3-氟苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	362.2, 1.77
135		++++	++++	+++	2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯	452.1, 2.08

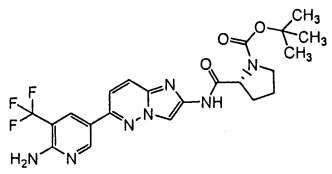
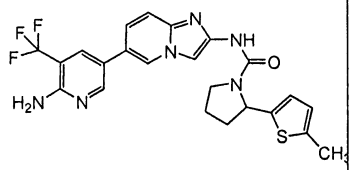
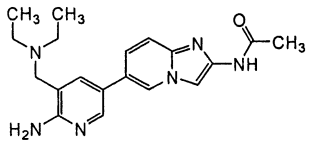
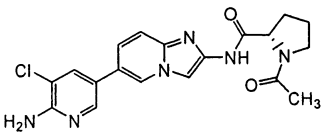
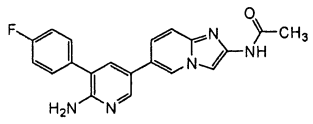
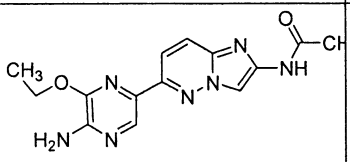
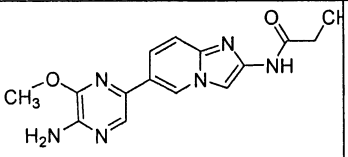
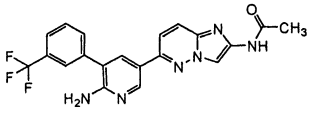
136		++++	++	++	5-(2-乙醯胺基咪唑幷[1,2-b]噠嗪-6-基)-2-胺基菸鹼酸	313.0, 1.46
137		++++	N/D	++	4-胺基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)丁醯胺	380.0, 1.68
138		++++	N/D	++	5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-5-側氧基戊酸	409.0, 1.98
139		++++	N/D	++	5-(2-乙醯胺基咪唑幷[1,2-b]噠嗪-6-基)-2-胺基-N-(2-胺基乙基)菸鹼醯胺	355.1, 1.39
140		++++	N/D	++	5-(2-乙醯胺基咪唑幷[1,2-b]噠嗪-6-基)-2-胺基-N-(2-羥基乙基)菸鹼醯胺	356.1, 1.44
141		++++	N/D	++	5-(2-乙醯胺基咪唑幷[1,2-b]噠嗪-6-基)-2-胺基-N-(2-(甲基磺醯胺基)乙基)菸鹼醯胺	433.1, 1.57
142		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-氯吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)吖丁啶-3-甲醯胺	343.7, 1.21
143		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-6-氟菸鹼醯胺	417.1, 2.07
144		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	282.1, 1.19

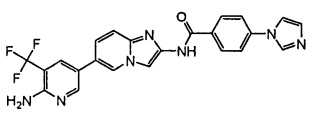
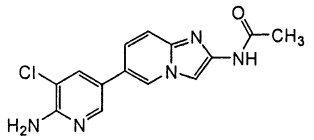
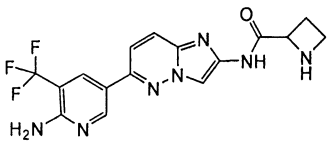
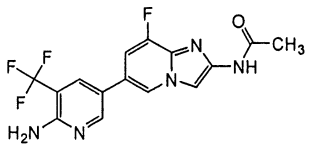
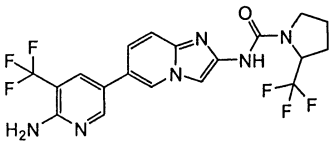
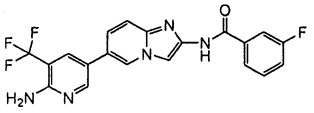
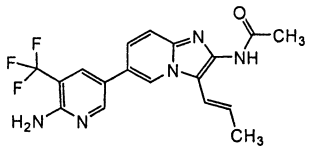
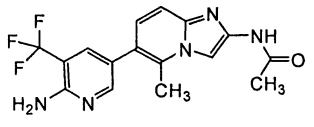
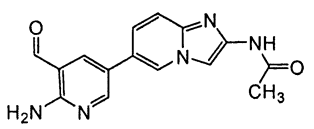
145		++++	N/D	++	N-(6-(5-胺基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	317.1, 1.70
146		++++	N/D	++	3-乙醯胺基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯啶-1-甲醯胺	448.2, 1.71
147		++++	N/D	++	6-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-胺基-N-(2-羥基乙基)吡嗪-2-甲醯胺	356.2, 1.63
148		++++	N/D	++	(S)-N2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吖丁啶-1,2-二甲醯胺	420.1, 1.70
149		++++	N/D	++	N-(6-(5-胺基-6-(吖丁啶-3-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	340.1, 1.14
150		++++	N/D	++	(E)-N-(6-(6-胺基-5-((甲氧基亞胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	325.0, 1.34
151		++++	N/D	++	1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸	435.1, 1.77
152		++++	N/D	++	4-(5-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-胺基菸鹼醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯	380.2, 1.90

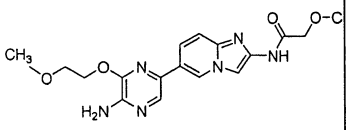
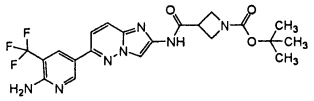
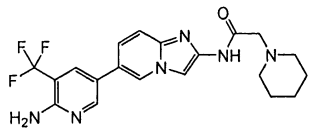
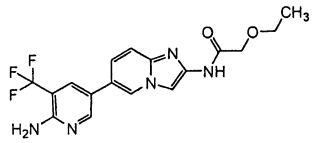
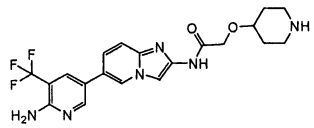
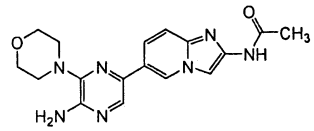
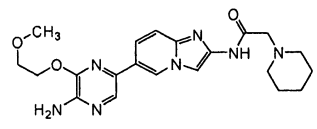
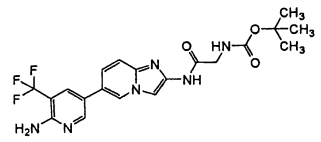
153		++++	N/D	++	N-(6-(5-胺基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺	384.2, 1.44
154		++++	N/D	++	N1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N3-甲基吡咯啶-1,3-二甲醯胺	448.1, 1.70
155		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(吡咯啶-1-羰基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	365.1, 1.48
156		++++	N/D	++	(Z)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(丙-1-烯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	376.0, 1.53
157		++++	N/D	++	(E)-N-(6-(6-胺基-5-((第三丁氧基亞胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	367.1, 1.68
158		++++	N/D	++	6-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-胺基-N-(2-(甲基磺醯胺基)乙基)吡嗪-2-甲醯胺	433.2, 1.72
159		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-氰基苯甲醯胺	423.2, 2.21
160		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	380.1, 1.06
161		++++	N/D	++	N-(6-(5-胺基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	270.1, 1.57

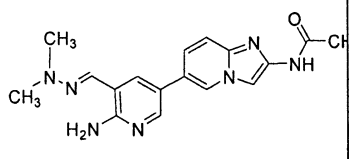
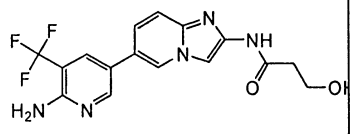
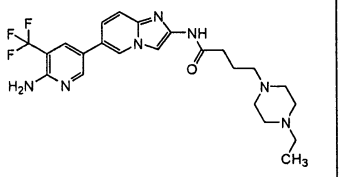
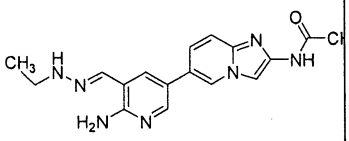
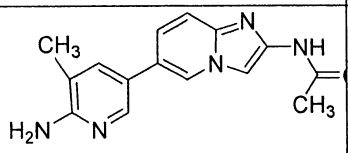
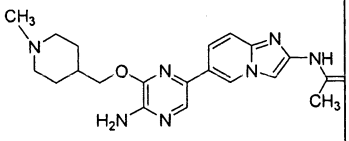
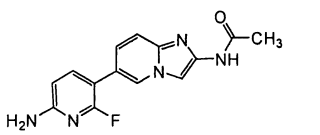
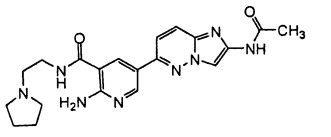
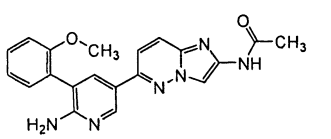
162		++++	N/D	++	N-(4-(2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-3-基)苯基)乙醯胺	469.0, 1.83
163		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)異菸鹼醯胺	399.1, 1.74
164		++++	N/D	++	N-(6-(5-胺基-6-溴吡嗪-2-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	346.7, 1.56
165		++++	N/D	++	(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲醯胺	435.1, 2.13
166		++++	N/D	++	(S)-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯	492.1, 2.50
167		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	312.0, 1.12
168		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-乙烯基咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	362.0, 1.47
169		++++	N/D	++	(S)-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	477.2, 2.20

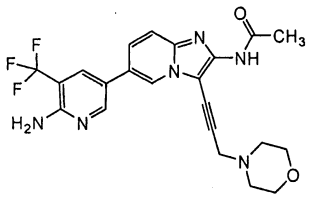
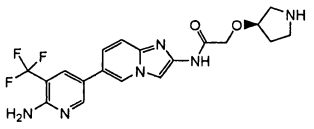
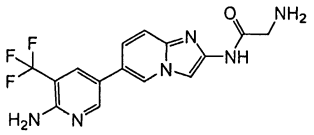
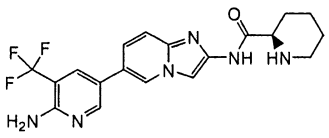
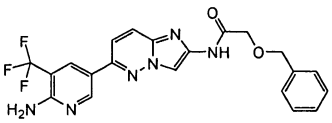
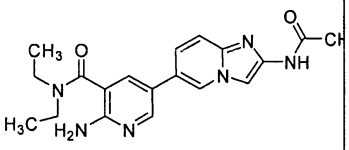
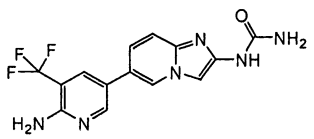
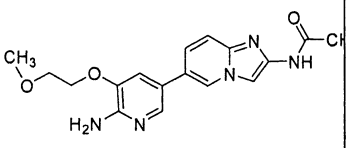
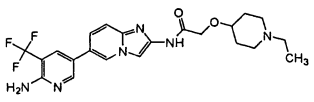
170		++++	N/D	++	N-(6-(5-胺基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	270.1, 1.57
171		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	354.0, 1.83
172		++++	N/D	++	(S)-1-乙醯基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺	433.2, 1.83
173		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(吡咯啶-1-基甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	351.1, 1.26
174		++++	N/D	++	2-(6-(5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	508.2, 2.42
175		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(吡啶-2-基)吡咯啶-1-甲醯胺	468.2, 1.72
176		++++	N/D	++	N-(6-(5-胺基-6-嗎啉基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	355.1, 1.75
177		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡啶醯胺	399.1, 2.05
178		++++	N/D	++	(R)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺	392.1, 1.76

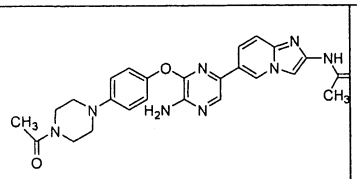
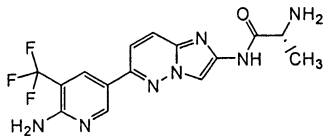
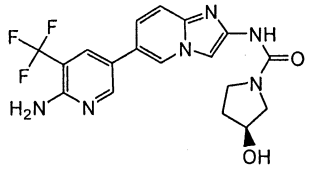
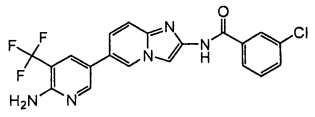
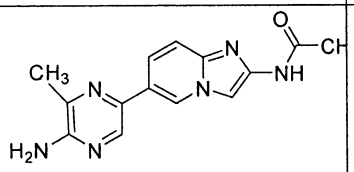
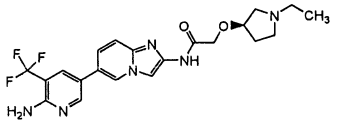
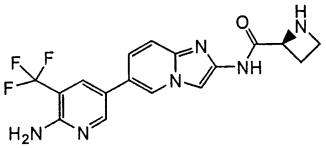
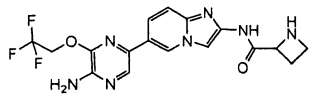
179		++++	N/D	++	(R)-2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯	492.1, 2.50
180		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(5-甲基噻吩-2-基)吡咯啶-1-甲醯胺	487.1, 2.42
181		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-((二乙胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	353.2, 1.30
182		++++	N/D	++	(S)-1-乙醯基-N-(6-(6-胺基-5-氯吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺	399.1, 1.48
183		++++	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(4-氟苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	362.2, 1.79
184		++++	++++	+++	N-(6-(5-胺基-6-乙氧基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	314.0, 1.50
185		++++	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-甲氧基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙醯胺	312.7, 1.40
186		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	412.9, 1.90

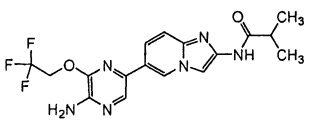
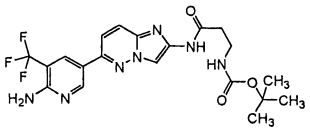
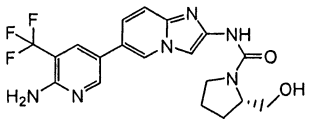
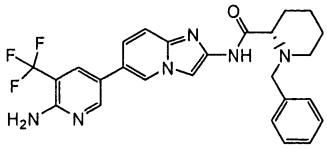
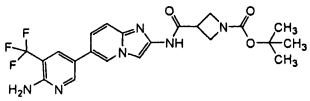
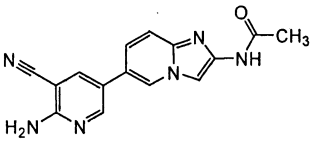
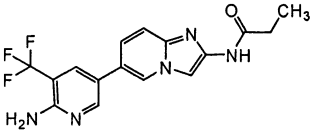
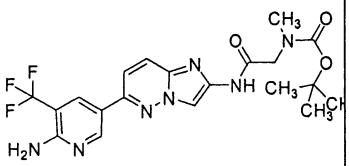
187		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯胺	464.1, 1.81
188		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-氯吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	302.0, 1.50
189		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺	377.9, 1.42
190		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氟咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	354.0, 1.94
191		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲醯胺	459.1, 2.22
192		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氟苯甲醯胺	416.1, 2.17
193		++++	+++	+++	(E)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(丙-1-烯基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	376.0, 1.60
194		++++	+++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-甲基咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	350.1, 1.41
195		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-甲醯基吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	296.0, 1.16

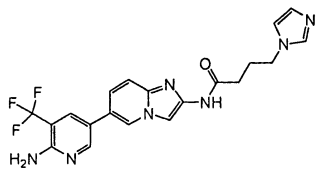
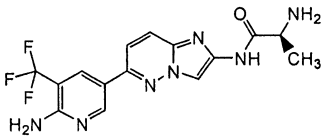
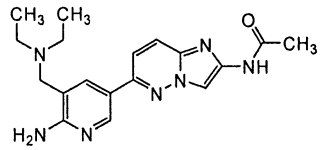
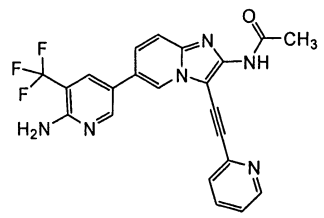
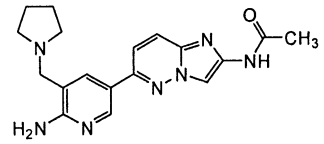
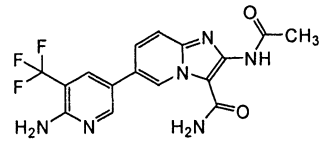
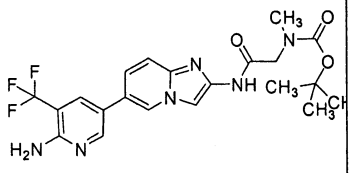
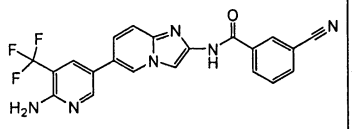
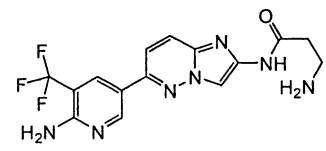
196		++++	++++	+++	N-(6-(5-胺基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-甲氧基乙醯胺	373.0, 1.40
197		++++	N/D	+++	3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	478.1, 2.50
198		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(哌啶-1-基)乙醯胺	419.2, 1.74
199		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-乙氧基乙醯胺	379.9, 1.62
200		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(哌啶-4-基氧基)乙醯胺	435.2, 1.66
201		++++	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-嗎啉基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	354.1, 1.65
202		++++	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(哌啶-1-基)乙醯胺	426.2, 1.63
203		++++	N/D	+++	2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯	451.1, 1.88

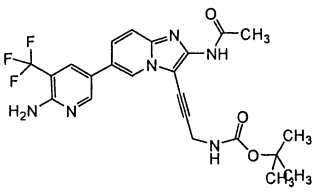
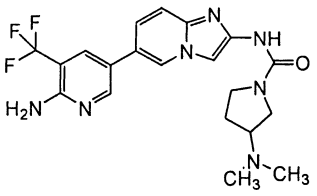
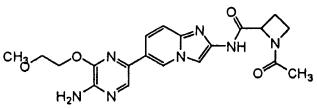
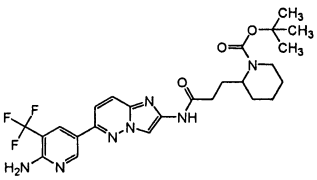
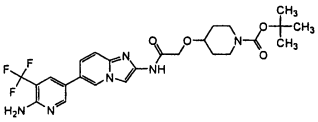
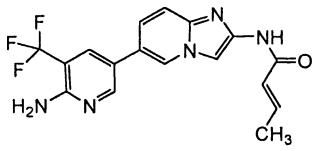
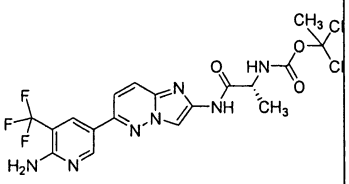
204		++++	++++	+++	(E)-N-(6-(6-胺基-5-((2,2-二甲基亞肼基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	338.1, 1.39
205		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-羥基丙醯胺	366.1, 1.64
206		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-(4-乙基哌嗪-1-基)丁醯胺	476.1, 1.62
207		++++	N/D	+++	(E)-N-(6-(6-胺基-5-((2-乙基亞肼基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	337.8, 1.38
208		++++	++++	+++	N-(6-(6-胺基-5-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	282.1, 1.44
209		++++	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	396.2, 1.47
210		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-2-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	285.9, 1.35
211		++++	N/D	+++	5-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-b]噠嗪-6-基)-2-胺基-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)菸鹼醯胺	409.1, 1.48
212		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(2-甲氧基苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	374.8, 1.67

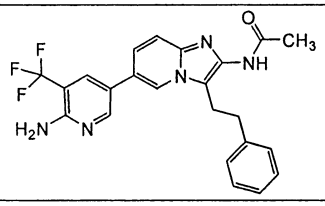
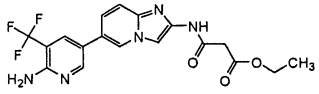
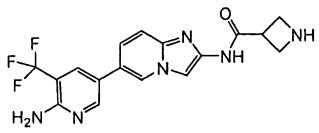
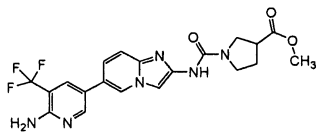
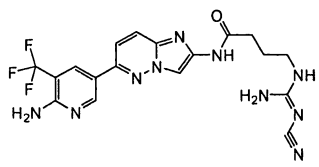
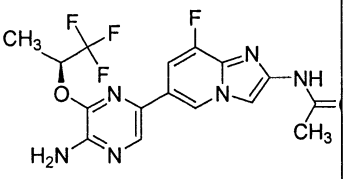
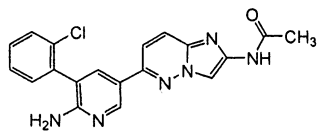
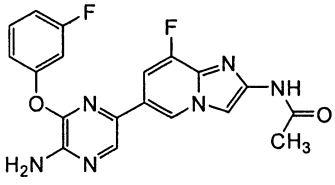
213		++++	+++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(3-嗎啉基丙-1-炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	459.2, 1.43
214		++++	N/D	+++	(R)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(吡咯啶-3-基氧基)乙醯胺	421.1, 1.65
215		++++	+++	+++	2-胺基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	351.0, 1.19
216		++++	N/D	+++	(R)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-2-甲醯胺	405.1, 1.64
217		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-2-(苄基氧基)乙醯胺	443.0, 2.62
218		++++	++++	+++	5-(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-胺基-N,N-二乙基菸鹼醯胺	367.1, 1.59
219		++++	N/D	+++	1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)脲	337.1, 1.61
220		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	342.0, 1.24
221		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(1-乙基哌啶-4-基氧基)乙醯胺	463.2, 1.73

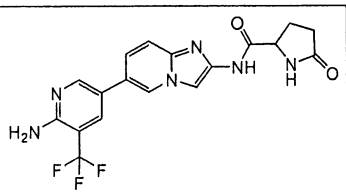
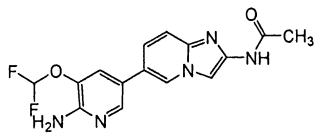
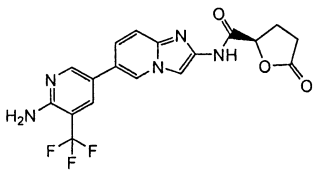
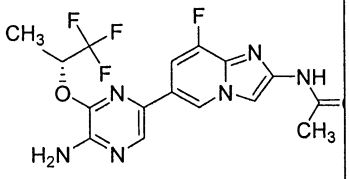
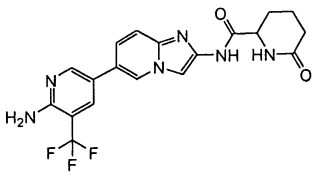
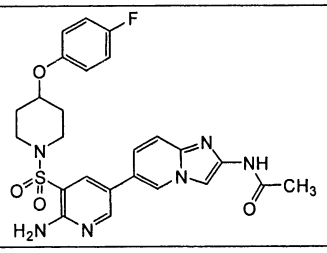
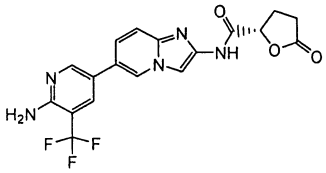
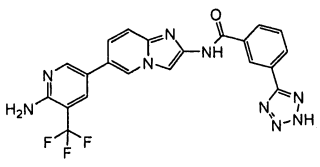
222		++++	N/D	+++	N-(6-(6-(4-(4-乙醯基哌嗪-1-基)苯氧基)-5-胺基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	487.2, 1.78
223		++++	N/D	+++	(R)-2-胺基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)丙醯胺	366.1, 1.70
224		++++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-羥基吡咯啶-1-甲醯胺	407.1, 1.68
225		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氯苯甲醯胺	432.1, 2.45
226		++++	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-甲基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	282.9, 1.23
227		++++	N/D	+++	(R)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(1-乙基吡咯啶-3-基氧基)乙醯胺	449.2, 1.72
228		++++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺	377.0, 1.59
229		++++	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺	408.1, 1.76

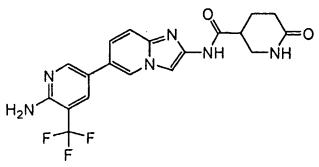
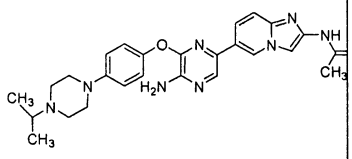
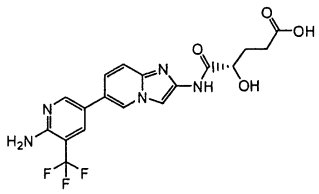
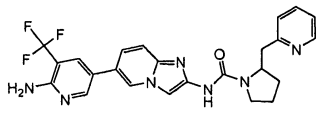
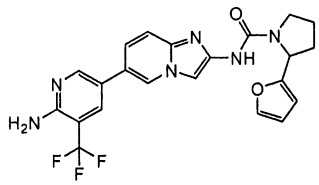
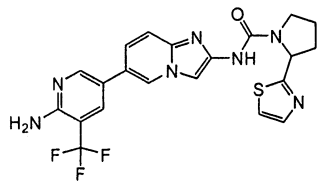
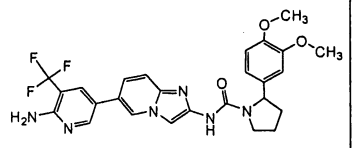
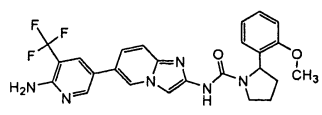
230		++++	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)異丁醯胺	395.1, 1.97
231		++++	N/D	+++	3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯	466.1, 2.40
232		++++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲醯胺	421.1, 1.82
233		++++	N/D	+++	(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-苄基哌啶-2-甲醯胺	495.2, 1.96
234		++++	N/D	+++	3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	477.1, 2.24
235		++++	+++	+++	N-(6-(6-胺基-5-氰基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	293.1, 1.59
236		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙醯胺	350.0, 1.55
237		++++	N/D	+++	2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-2-側氧基乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯	466.0, 2.19

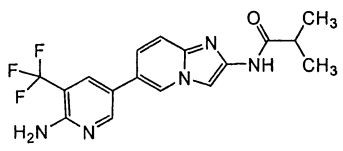
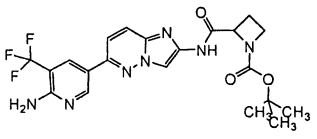
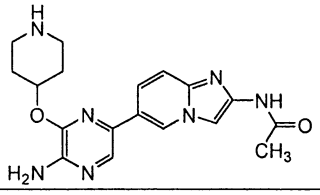
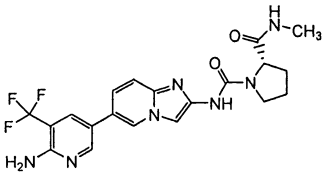
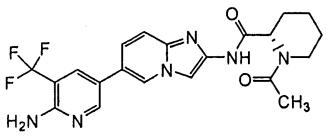
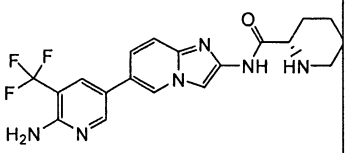
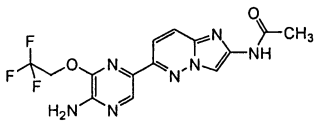
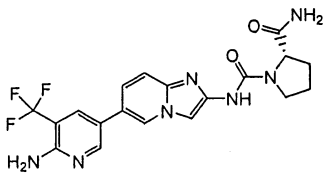
238		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-(1H-咪唑-1-基)丁醯胺	430.1, 1.63
239		++++	N/D	+++	(S)-2-胺基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)丙醯胺	366.1, 1.66
240		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-((二乙胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	354.1, 1.43
241		++++	+++	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(吡啶-2-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	437.1, 1.67
242		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(吡咯啶-1-基甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	352.1, 1.35
243		++++	N/D	+++	2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	379.0, 1.50
244		++++	N/D	+++	2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基)-2-側氧基乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯	465.0, 1.93
245		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氰基苯甲醯胺	423.1, 2.19
246		++++	N/D	+++	3-胺基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)丙醯胺	366.1, 1.68

247		++++	N/D	+++	3-(2-乙醯胺基-6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-炔基胺基甲酸第三丁酯	289.2, 1.99
248		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-甲醯胺	434.2, 1.59
249		++++	N/D	+++	1-乙醯基-N-(6-(5-胺基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)吖丁啶-2-甲醯胺	426.2, 1.61
250		++++	N/D	+++	2-(3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-3-側氧基丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯	534.1, 2.89
251		++++	N/D	+++	4-(2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基胺基)-2-側氧基乙氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯	535.2, 2.48
252		++++	N/D	+++	(E)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-a]吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺	362.0, 1.80
253		++++	N/D	+++	(R)-1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑幷[1,2-b]噠嗪-2-基胺基)-1-側氧基丙-2-基胺基甲酸第三丁酯	466.1, 2.46

254		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-苯乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	440.1, 1.90
255		++++	N/D	+++	3-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基)-3-側氧基丙酸乙酯	408.1, 1.96
256		++++	N/D	+++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吖丁啶-3-甲醯胺	376.9, 1.30
257		++++	N/D	+++	1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吡咯啶-3-甲酸甲酯	449.5, 1.92
258		++++	N/D	N/D	(E)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)-4-(2-氰基胍基)丁醯胺	447.2, 1.92
259		++++	N/D	N/D	(S)-N-(6-(5-胺基-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-基)-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	399.1, 2.27
260		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	379.0, 1.72
261		++++	N/D	N/D	N-(6-(5-胺基-6-(3-氟苯氧基)吡嗪-2-基)-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	397.1, 2.31

262		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	405.1, 1.66
263		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	333.8, 1.26
264		++++	N/D	N/D	(R)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-側氧基四氫呋喃-2-甲醯胺	406.0, 1.79
265		++++	N/D	N/D	(R)-N-(6-(5-胺基-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-基)-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	399.1, 2.25
266		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺	419.0, 1.74
267		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基磺醯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	394.1
268		++++	N/D	N/D	(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-5-側氧基四氫呋喃-2-甲醯胺	406.1, 1.75
269		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-(2H-四唑-5-基)苯甲醯胺	466.1, 2.09

270		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-6-側氧基哌啶-3-甲醯胺	419.1, 1.68
271		++++	N/D	N/D	N-(6-(5-胺基-6-(4-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	487.2, 1.74
272		++++	N/D	N/D	(S)-5-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺基)-4-羥基-5-側氧基戊酸	424.2, 1.68
273		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-1-甲醯胺	482.0, 1.53
274		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(呋喃-2-基)吡咯啶-1-甲醯胺	457.1, 2.19
275		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(噻唑-2-基)吡咯啶-1-甲醯胺	474.0, 1.98
276		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)吡咯啶-1-甲醯胺	527.0, 2.04
277		++++	N/D	N/D	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基苯基)吡咯啶-1-甲醯胺	497.0, 2.24

278		N/D	N/D	++	N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)異丁醯胺	363.9, 1.70
279		N/D	N/D	++	2-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	478.0, 2.26
280		N/D	N/D	++	N-(6-(5-胺基-6-(哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	368.2, 1.43
281		N/D	N/D	++	(S)-N1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N2-甲基吡咯啶-1,2-二甲醯胺	448.2, 1.70
282		N/D	N/D	++	(S)-1-乙醯基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-2-甲醯胺	447.2, 1.96
283		N/D	++++	+++	(S)-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-2-甲醯胺	405.2, 1.64
284		N/D	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	368.1, 2.05
285		N/D	N/D	+++	(S)-N1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯啶-1,2-二甲醯胺	434.2, 1.63

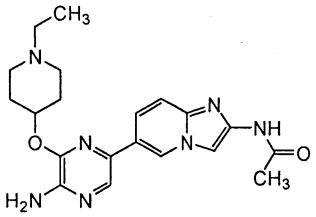
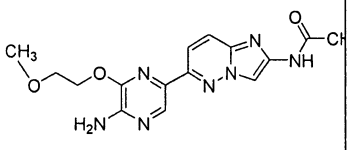
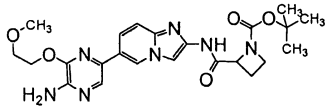
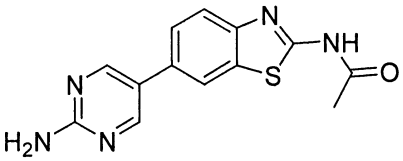
286		N/D	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-(1-乙基哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙醯胺	396.2, 1.50
287		N/D	N/D	+++	N-(6-(5-胺基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)乙醯胺	344.1, 1.68
288		N/D	N/D	N/D	2-(6-(5-胺基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基胺甲醯基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	484.2, 2.05

表1中所包含之每一化合物關於抑制PI3K均展示小於約10 μM之IC_{50}值。表1之多個實例關於抑制PI3K展示小於約1 μM且甚至小於約0.1 μM之IC_{50}值。出於此原因，每一化合物個別較佳且較佳作為一群之成員。

式III之化合物

實例47

N-(6-(2-胺基嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)乙醯胺之製備

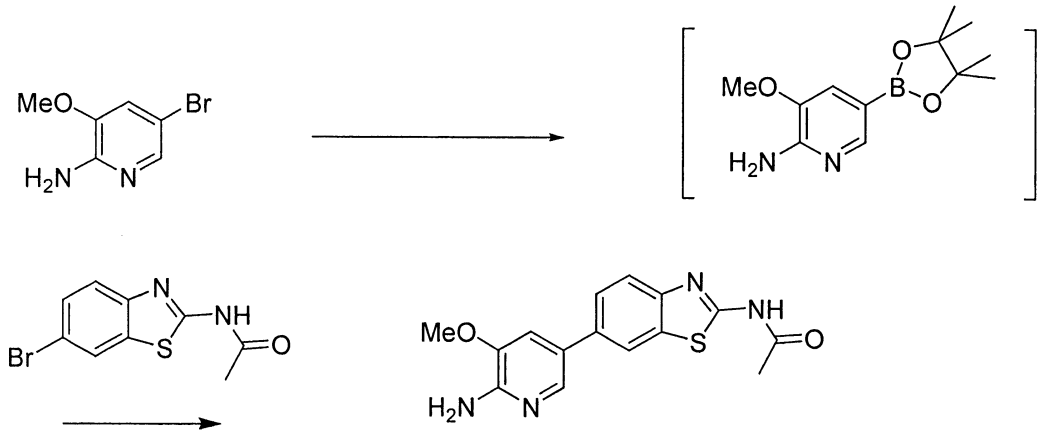


向*N*-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)乙醯胺(15 mg，0.06 mmol)與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(26 mg，0.11 mmol)於DME(1.5 mL)及碳酸鈉水溶液(2 M，0.6 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl_2-DCM(23 mg，0.03 mmol)。將此混合物在微波中120℃下加熱800秒。將兩相

分離且將有機層濃縮，溶解於DMSO中，過濾且藉由製備HPLC純化以得到呈TFA鹽形式之*N*-(6-(2-胺基嘧啶-5-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：286.0 (MH^+)，R_t：1.63 min。

實例48

N-(6-(6-胺基-5-甲氧基吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺之製備

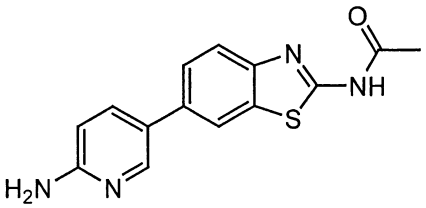


向5-溴-3-甲氧基吡啶-2-胺(118 mg，0.58 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(160 mg，0.63 mmol)及乙酸鉀(169 mg，1.73 mmol)於二噁烷(1 mL)中之經氮氣充氣之混合物中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(1:1)(24 mg，0.03 mmol)。將該溶液在115℃下加熱4小時且冷卻至室溫。將硼酸酯中間物在未進一步純化下使用於下一步驟。

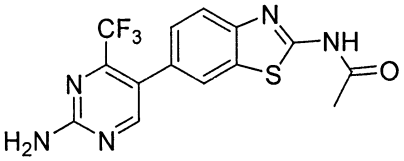
將一半該溶液(500 μL，0.3 mmol)添加至於1.3 mL DME中之*N*-(6-溴苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺(24 mg，0.09 mmol)中。以氮氣吹拂之後，添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(1:1)(37 mg，0.05 mmol)，

且將該混合物在微波中115℃下加熱700秒。隨後使有機層體積減小，將其溶解於DMSO中，過濾且藉由製備HPLC純化以得到呈其TFA鹽形式之*N*-(6-(6-胺基-5-甲氧基吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS (*m/z*)：315.1 (MH^+)；HPLC R_t：1.87 min。

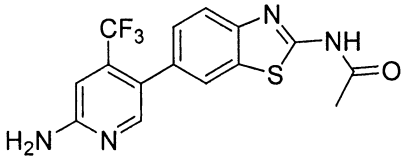
呈其TFA鹽形式之以下化合物係根據實例48由相應醚酸酯(市售或根據方法7或8製備或由溴化物原位製備)製備。



N-(6-(6-胺基吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS *(m/z)* 285.0 (MH^+)，R_t：1.73 min；HPLC R_t：1.69 min。

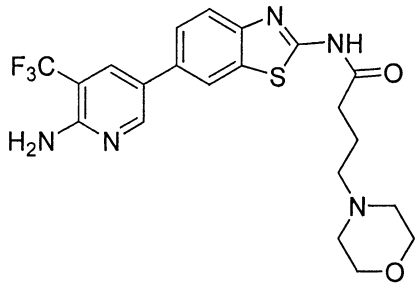


N-(6-(2-胺基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺：LC/MS *(m/z)* 354.0 (MH^+)，R_t：2.23 min；HPLC R_t：2.76 min。

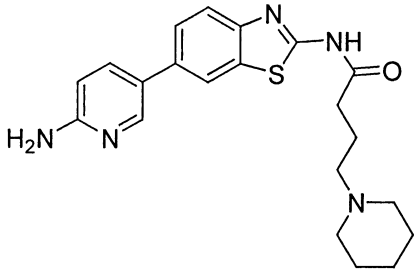


N-(6-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS *(m/z)* 352.9 (MH^+)，R_t：1.68 min；HPLC

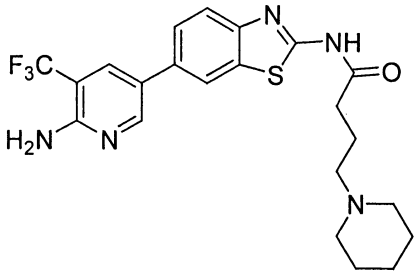
R_t：2.09 min。



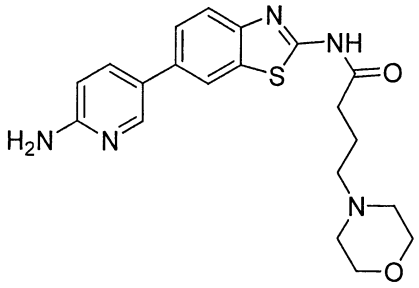
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-4-嗎啉基丁醯胺。LC/MS *(m/z)* 466.0 (MH^+)，R_t：1.87 min；HPLC R_t：1.92 min。



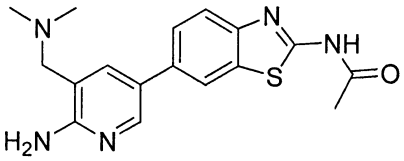
N-(6-(6-胺基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁醯胺。LC/MS *(m/z)* 396.1 (MH^+)，R_t：1.67 min；HPLC R_t：1.56 min。



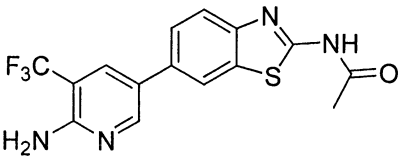
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁醯胺。LC/MS *(m/z)* 464.0 (MH^+)，R_t：1.98 min；HPLC R_t：2.13 min。



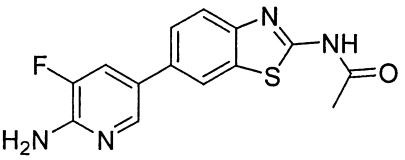
N-(6-(6-胺基吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)-4-嗎啉基丁醯胺。LC/MS *(m/z)* 398.1 (MH^+)，R_t：1.58 min；HPLC R_t：1.49 min。



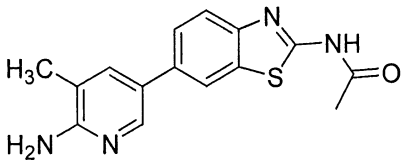
N-(6-(6-胺基-5-((二甲胺基)甲基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS *(m/z)* 342.1 (MH^+)，R_t：1.52 min；HPLC R_t：1.41 min。



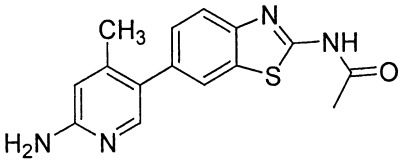
N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺：LC/MS *(m/z)* 353.0 (MH^+)，R_t：2.10 min；HPLC R_t：2.36 min。



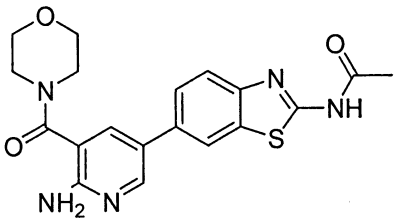
N-(6-(6-胺基-5-氟吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS *(m/z)* 303.0 (MH^+)，R_t：1.76 min；HPLC R_t：1.78 min。



N-(6-(6-胺基-5-甲基吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS *(m/z)* 299.1 (MH^+)，1.80 min；HPLC R_t：1.89 min。



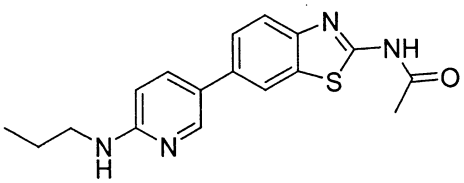
N-(6-(6-胺基-4-甲基吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS *(m/z)* 299.1 (MH^+)，R_t：1.78 min；HPLC R_t：1.89 min。



N-(6-(6-胺基-5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺。LC/MS *(m/z)* (MH^+)，R_t：1.72 min；HPLC R_t：1.65 min。

實例49

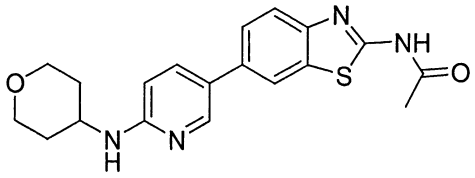
N-(6-(6-(丙胺基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺之製備



向*N*-(6-(6-氟吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺(6

mg，0.02 mmol)及丙胺(0.14 mL，1.73 mmol)於NMP(0.35 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(29 mg，0.21 mmol)。將此混合物在油浴中120℃下加熱2天，過濾且經由逆相製備HPLC純化，從而得到呈TFA鹽形式之所要化合物。LC/MS (*m/z*) 327.1 (MH^+)；HPLC R_t：2.17 min。

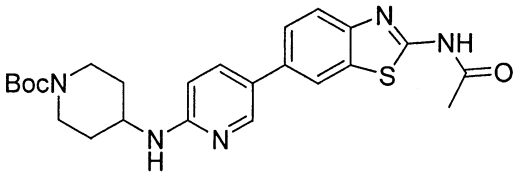
以下化合物係根據實例47製備：



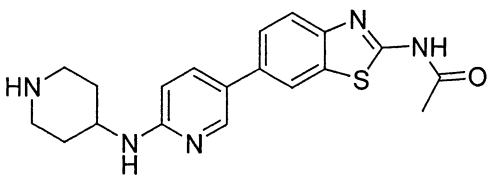
N-(6-(6-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺(TFA鹽)。LC/MS *(m/z)* 369.1 (MH^+)，R_t：1.82 min；HPLC R_t：2.04 min。

實例50

N-(6-(6-(哌啶-4-基胺基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺之製備



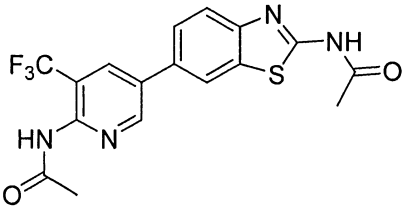
4-(5-(2-乙醯胺基苯幷[d]噻唑-6-基)吡啶-2-基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯係根據實例11製備。LC/MS *(m/z)* 468.1 (MH^+)，R_t：2.36 min。



向4-(5-(2-乙醯胺基苯幷[d]噻唑-6-基)吡啶-2-基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4 mg，0.009 mmol)中添加於二噁烷中之HCl(4 *N*，1 mL)。3小時之後，將反應混合物濃縮，將殘餘物溶解於1 mL乙腈/水(1:1)中且凍乾以得到*N*-(6-(6-哌啶-4-基胺基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺(1.9 mg)。LC/MS *(m/z)* 368.1 (MH^+)，R_t：1.66 min；HPLC R_t：1.56 min。

實例51

N-(6-(6-乙醯胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺之製備



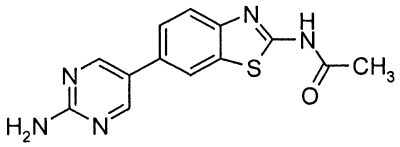
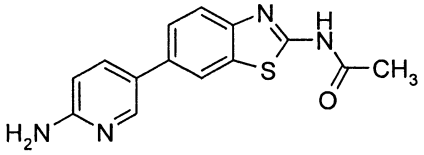
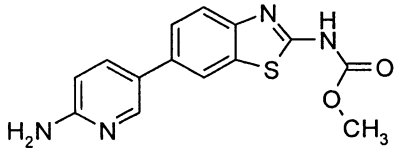
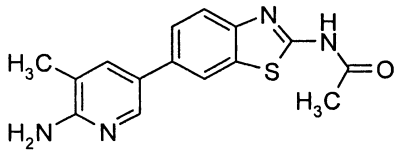
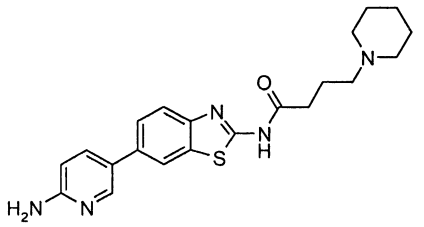
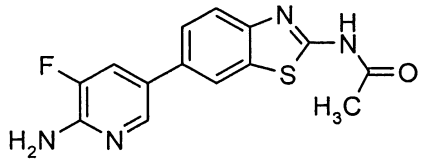
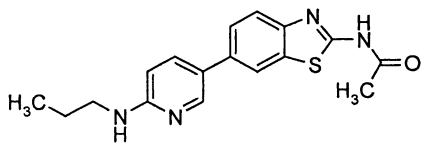
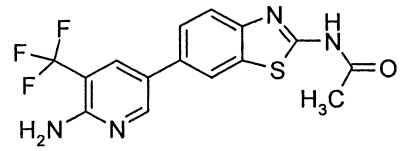
向於DMA(0.5 mL)中之*N*-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺(17 mg，0.05 mmol)中添加乙酸酐(0.2 mL，2.12 mmol)及二異丙基乙胺碳酸鉀(0.250 mL，1.43 mmol)。將此溶液在100℃下加熱1天，過濾且經由逆相製備HPLC純化，從而獲得所要產物(1.9 mg)。LC/MS *(m/z)* 395.0 (MH^+)，R_t：2.16 min；HPLC R_t：2.53 min。

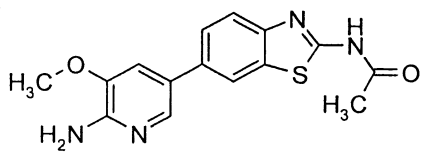
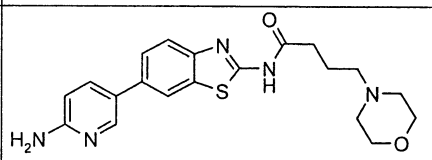
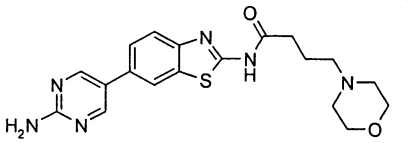
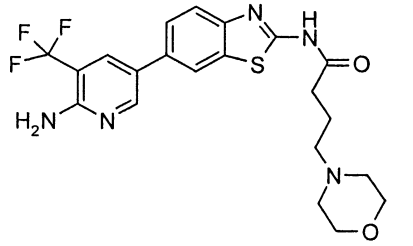
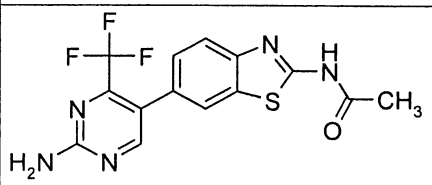
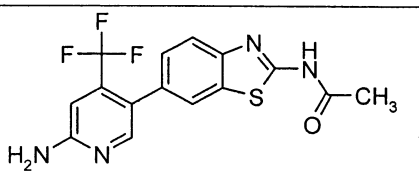
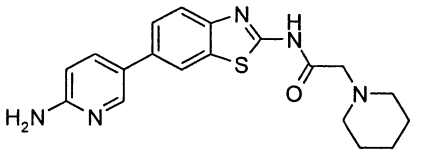
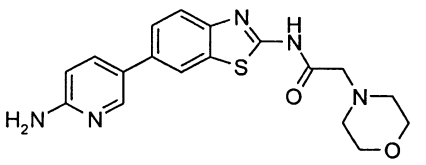
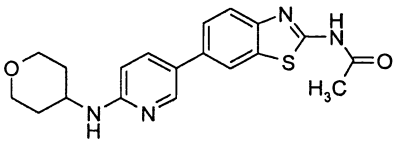
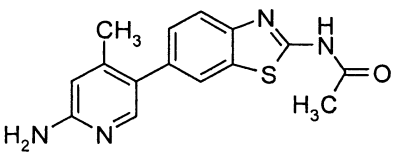
此外，式III之苯幷噁唑化合物係根據苯幷噻唑實例及方法使用5-鹵基-2-醯胺基苯幷噁唑上之鈴木偶合來製備，如Kalcheva V.等人，Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii

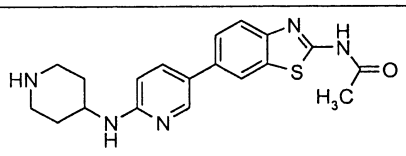
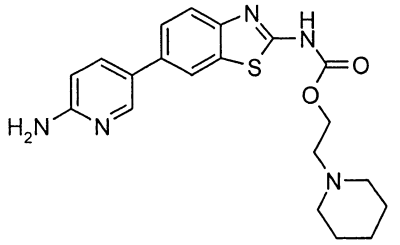
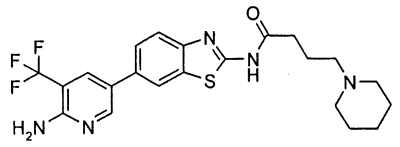
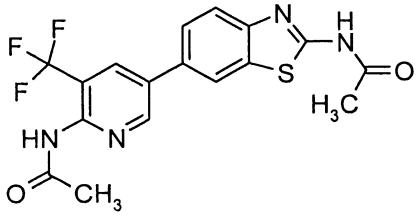
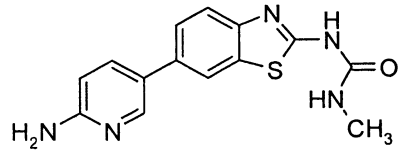
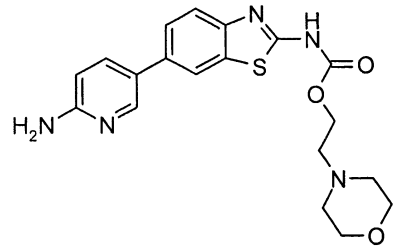
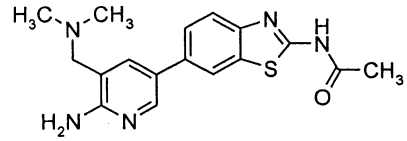
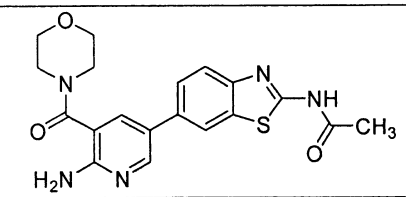
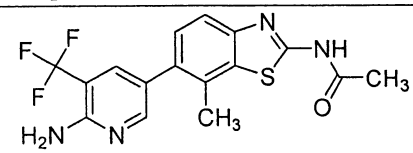
(1984), 11, 1467-71中所提供。

表2中之化合物係根據上文提供之實例合成。該等化合物之PI3K抑制(IC_{50})值係根據生物方法1來測定。

表2

化合物 #	結構	PI3K α IC50	A2780 pAKT473 EC50	A2780 細胞增殖 EC50	名稱	LC/MS (m/z, Rt) min
2-1		++++	++++	+++	N-[6-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	286.0, 1.63 min
2-2		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	285.0, 1.73
2-3		++++	++++	+++	[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-胺基甲酸甲酯	301.1, 1.81
2-4		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-甲基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	299.1, 1.80
2-5		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-4-哌啶-1-基-丁醯胺	396.1, 1.67
2-6		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-氟-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	303.0, 1.76
2-7		++++	++++	++	N-[6-(6-丙胺基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	327.1, 1.99
2-8		++++	++++	++++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	353.0, 2.10

2-9		++++	++++	++++	N-[6-(6-胺基-5-甲氧基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	315.1, 1.78
2-10		++++	++++	++	N-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-4-嗎啉-4-基-丁醯胺	398.1, 1.58
2-11		++++	++++	+++	N-[6-(2-胺基-嘧啶-5-基)-苯幷噻唑-2-基]-4-嗎啉-4-基-丁醯胺	399.1, 1.55
2-12		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-4-嗎啉-4-基-丁醯胺	466.0, 1.87
2-13		++++	N/D	++	N-[6-(2-胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	354.0, 2.23
2-14		++++	N/D	N/D	N-[6-(6-胺基-4-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	352.9, 1.68
2-15		++++	N/D	N/D	N-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-2-哌啶-1-基-乙醯胺	368.1, 1.61
2-16		++++	++++	++	N-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-2-嗎啉-4-基-乙醯胺	370.1, 1.47
2-17		++++	N/D	N/D	N-{6-[6-(四氫-哌喃-4-基胺基)-吡啶-3-基]-苯幷噻唑-2-基}-乙醯胺	369.1, 1.82
2-18		++++	+++	++	N-[6-(6-胺基-4-甲基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	299.1, 1.78

2-19		++++	N/D	N/D	N-{6-[6-(哌啶-4-基胺基)-吡啶-3-基]-苯幷噻唑-2-基}-乙醯胺	368.1, 1.66
2-20		++++	N/D	N/D	[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-胺基甲酸2-哌啶-1-基-乙酯	398.1, 1.64
2-21		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-4-哌啶-1-基-丁醯胺	464.0, 1.98
2-22		++++	N/D	N/D	N-[6-(6-乙醯胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	395.0, 2.16
2-23		++++	++++	+++	1-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-3-甲基-脲	300.0, 1.69
2-24		++++	+++	++	[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-胺基甲酸2-嗎啉-4-基-乙酯	400.0, 1.56
2-25		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-二甲胺基甲基-吡啶-3-基)-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	342.1, 1.52
2-26		++++	++++	+++	N-{6-[6-胺基-5-(嗎啉-4-羰基)-吡啶-3-基]-苯幷噻唑-2-基}-乙醯胺	398.1, 1.72
2-27		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-7-甲基-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	367.0, 2.17

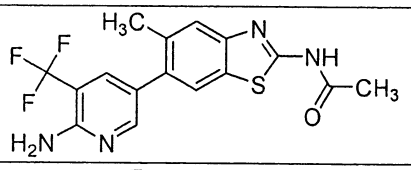
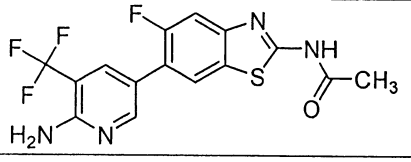
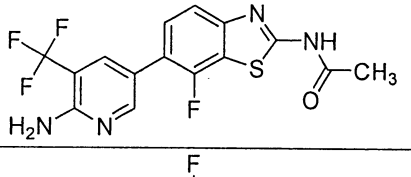
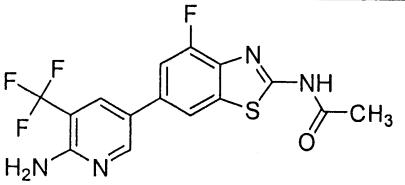
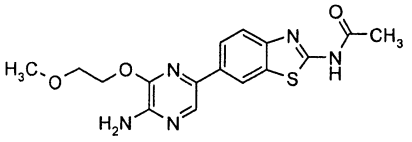
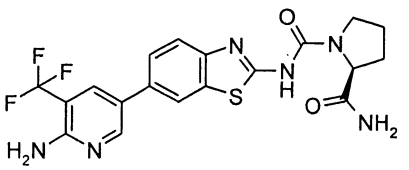
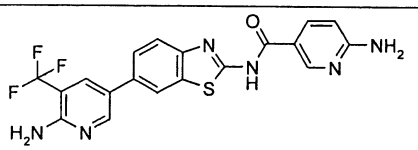
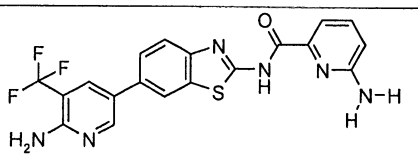
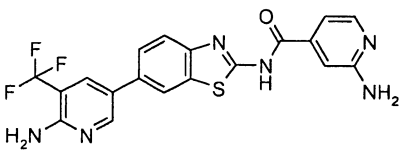
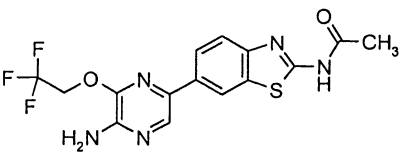
2-28		++++	N/D	++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5-甲基-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	366.9, 21.4
2-29		++++	N/D	++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-5-氟-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	371.0, 2.25
2-30		++++	++++	+++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-7-氟-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	371.0, 2.30
2-31		++++	++++	++	N-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-4-氟-苯幷噻唑-2-基]-乙醯胺	371.0, 2.25
2-32		++++	++++	+++	N-(6-(5-胺基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺	359.8, 1.67
2-33		++++	++++	+++	(S)-N1-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)吡咯啶-1,2-二甲醯胺	451.0, 1.96
2-34		++++	N/D	++++	6-胺基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)菸鹼醯胺	431.0, 1.94
2-35		+++	N/D	N/D	6-胺基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)吡啶醯胺	431.0, 2.14
2-36		++++	N/D	N/D	2-胺基-N-(6-(6-胺基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯幷[d]噻唑-2-基)異菸鹼醯胺	431.0, 1.98
2-37		++++	++++	++++	N-(6-(5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基)苯幷[d]噻唑-2-基)乙醯胺	384.0, 2.07

表2中所包含之每一化合物關於抑制PI3K均展示小於25 μM之IC_{50}值。表2中之多個實例關於抑制PI3K展示小於約

10 μM，且小於約1 μM，且甚至小於約0.1 μM之IC_{50}值。出於此原因，每一化合物個別較佳且較佳作為一群之成員。

式IV及V之化合物

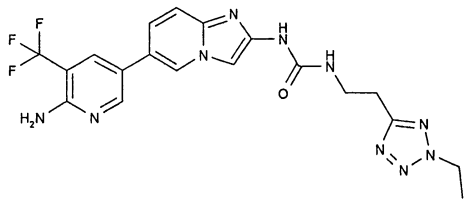
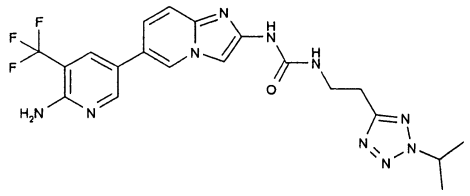
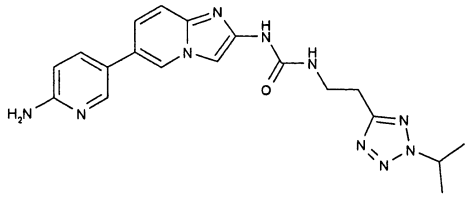
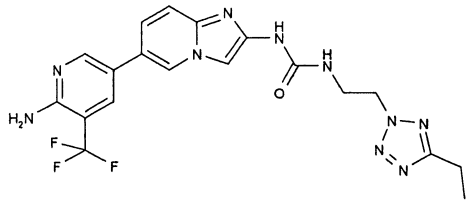
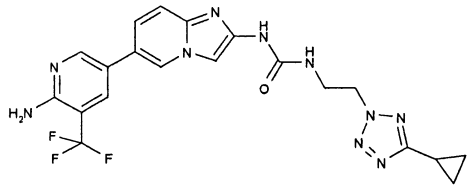
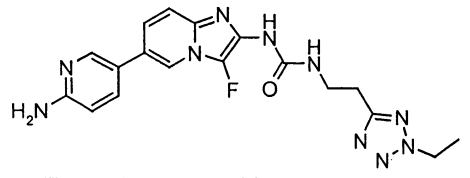
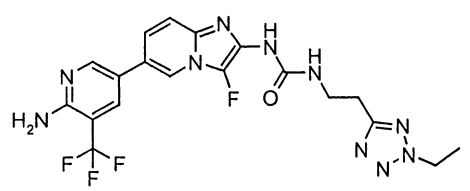
實例52

1-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(5-乙基-噁唑-2-基)-乙基]-脲)之製備

向微波瓶中饋入5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(0.046 g，0.16 mmol)、碳酸鈉水溶液(2 M，0.5 mL)及DME(2 mL)。在室溫下將氬氣經由經攪拌之混合物鼓泡30分鐘。添加1-(6-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-[2-(5-乙基-噁唑-2-基)-乙基]-脲(中間物E4)(0.05 g，0.13 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2.DCM$(0.016 g，0.02 mmol)且將反應混合物在微波烘箱中100℃下加熱15分鐘。將反應混合物以EtOAc(150 ml)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(30 ml)洗滌，隨後以鹽水(30 ml)洗滌，且乾燥($MgSO_4$)。使粗產物吸收於二氧化矽上且藉由二氧化矽層析，以於DCM中之甲醇(2.5%增至10%)溶離來純化以得到標題化合物。

表3之化合物類似於實例50由適當咪唑-脲溴中間物及硼酸/硼酸酯來製備。

表 3

化合物	結構	名稱	LC/MS (m/z)
3-1		1-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	460.69
3-2		1-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	475.17
3-3		1-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	407.22
3-4		1-[6-(6-胺基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-脲	460.97
3-5		1-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(5-環丙基-四唑-2-基)-乙基]-脲	473.12
3-6		1-[6-(6-胺基-吡啶-3-基)-3-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	
3-7		1-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-3-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	

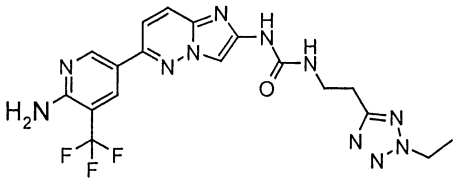
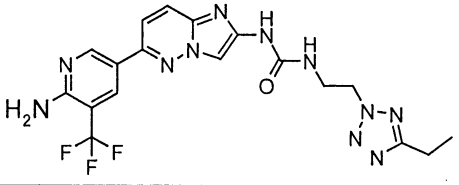
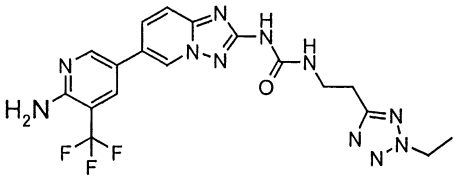
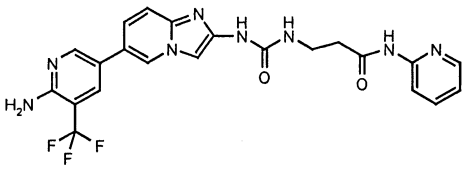
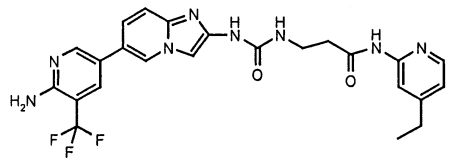
3-8		1-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	
3-9		1-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基]-3-[2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙基]-脲	
3-10		1-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-脲	
3-11		3-{3-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲基}-N-吡啶-2-基-丙醯胺	
3-12		3-{3-[6-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-脲基}-N-(4-乙基-吡啶-2-基)-丙醯胺	

表3中之化合物之Ki值係根據生物方法4測定且展示於表4中，在就對於PI3激酶同功異型物α、β、γ及δ之抑制進行檢定時，其中****表示小於1 μM之Ki，且***表示小於10 μM之Ki。

表4

化合物	γ	α	δ	β
實例52	****	****	****	****
3-1	****	****	****	****
3-2	****	****	****	****
3-3	****	***	****	****
3-4	****	****	****	****
3-5	****	****	****	****

表4中所列之每一化合物關於抑制PI3K均展示小於10 μM之IC_{50}值。表1之多數實例關於抑制PI3K展示小於約1 μM，且有些甚至小於約0.1 μM之IC_{50}值。出於此原因，每一化合物個別較佳且較佳作為一群之成員。詳言之，發現表4之化合物對γ同功異型物之選擇性均相當於α同功異型物之約19倍至91倍，相當於δ同功異型物之約5倍至54倍，且相當於β同功異型物之約1.5倍至5倍。

生物實例

生物方法1：

磷酸化檢定

檢定1：均勻溶液相檢定

將待測試之化合物溶解於DMSO中且以1.25微升/孔直接分配至384-孔閃爍板中。為啟始反應，將20 μL 6 nM PI3激酶添加至每孔中，隨後添加20 μL含有痕量放射性標記之ATP之400 nM ATP及900 nM 1-α-磷脂醯肌醇(PI)。將板短暫離心以移除任何氣隙。使反應進行15分鐘且隨後藉由添加20 μL 100 mM EDTA來停止。將停止之反應在RT下培養隔夜以使得脂質受質經由疏水性相互作用與閃爍板之表面結合。隨後洗去孔中之液體，且以閃爍計數來偵測經標記之受質。

檢定2：一步固相檢定

除首先將脂質受質(1-α-磷脂醯肌醇(PI)溶解於包覆緩衝液中且在室溫下在閃爍板上培養隔夜以使得該脂質受質經由疏水性相互作用與該閃爍板之表面結合以外，此方法與

檢定1類似。隨後洗去未結合之受質。在檢定當日，將20 μL 6 nM PI3激酶添加至每孔中，隨後添加20 μL含有痕量放射性標記之ATP之400 nM ATP。將化合物連同酶及ATP一起添加至經脂質包覆之板中。將板短暫離心以移除任何氣隙。使反應進行2至3小時。藉由添加20 μL 100 mM EDTA或藉由直接板洗滌來停止反應。藉由閃爍計數來偵測磷酸化脂質受質。

檢定3：ATP耗盡檢定

將待測試之化合物溶解於DMSO中且以1.25微升/孔直接分配至黑色384-孔板中。為啟始反應，將25 μL 10 nM PI3激酶及5 μg/mL 1-α-磷脂醯肌醇(PI)添加至每孔中，隨後添加25 μL 2 μM ATP。進行反應直至耗盡約50% ATP，且隨後藉由添加25 μL激酶Glo溶液來停止。將停止之反應培養5分鐘且隨後經由發光來偵測剩餘ATP。隨後測定IC50值且將其展示於表1及2中標記為"PI3 K α IC50"之欄中。

生物方法2：

監測PI3K路徑之pSer^{473}Akt檢定

在此方法中，描述一種用於量測以較佳實施例之代表性抑制劑化合物處理之後PI3K介導之pSer^{473}-Akt狀態的檢定。

將A2780細胞在補充有10% FBS、L-麩胺醯胺、丙酮酸鈉及抗生素之DMEM中培養。將同一培養基中之細胞以15,000個細胞/孔之密度塗至96孔組織培養板中(其中外孔為空白)，且使其黏附隔夜。

將提供於DMSO中之測試化合物進一步以500倍所要最終濃度稀釋至DMSO中，隨後稀釋至培養基中成2倍最終濃度。將等體積之2×培養基中之化合物添加至96孔板中之細胞中且在37℃下培養1小時。隨後移除培養基及化合物，使板冷卻且細胞溶解於補充有磷酸酯酶及蛋白酶抑制劑之溶解緩衝液(150 mM NaCl、20 mM Tris pH 7.5、1 mM EDTA、1 mM EGTA、1% Triton X-100)中。徹底混合之後，將溶解產物轉移至來自Meso Scale Discovery(MSD)之pSer473Akt與總Akt檢定板中，且在震盪下在4℃下培養隔夜。將板以1×MSD洗滌緩衝液洗滌且以二次抗體來偵測所截取之分析物。在與二次抗體一起在室溫下培養1-2小時之後，將板再次洗滌且將1.5×濃度之讀取緩衝液T(MSD)添加至孔中。

經由SECTOR Imager 6000儀器(Meso Scale Discovery)讀取檢定。使用來自pSer473Akt與總Akt檢定之信號比來校正任何可變性，且計算來自以化合物處理之細胞中所見之總信號的pSer473Akt抑制對單獨以DMSO處理之細胞中所見之總信號的pSer473Akt抑制百分比且將其用以測定展示於表1及2中標記為"A2780 pAKT473 EC50"之欄中的每一化合物的EC_{50}值。

生物方法3：

A2780中之生存能力檢定

以細胞效價Glo檢定，Promega來評定細胞生存能力。以1,000(A2780細胞)/孔之密度將於含有10% FBS、1%丙酮酸

鈉及1%盤尼西林(Penicillin)鏈黴素之DMEM中之細胞接種於經TC處理之96-孔板中至少2小時，隨後添加化合物。將測試化合物於DMSO中連續稀釋(3倍)成500×最終濃度。對於每一濃度之測試化合物而言，將2 μL(500×)化合物或100% DMSO(對照)之等分試樣於500 μL培養基中稀釋成2×最終濃度，隨後於細胞上稀釋1×。將細胞在37℃，5% CO_2下培養72小時。隨後添加細胞效價Glo以測定活細胞，該檢定係根據製造商之用法說明(Promega Corporation, Madison,WI. USA)進行。每一實驗條件進行兩次。將原始數據輸入Abase中且以XL-擬合數據分析軟體計算EC50且展示於表1及2中標記為"A2780細胞增殖EC50"之欄中。

生物方法4：

使用以下測試程序來測定表4中之化合物之活性，表示為抑制結合之解離常數Ki。

表現桿狀病毒之與GST稠合之PI3Kγ的不同片段先前已由Stoyanova, S.、Bulgarelli-Leva, G.、Kirsch, C.、Hanck, T.、Klinger, R.、Wetzker, R.、Wymann, M.P. (1997) Lipid- and protein kinase activities of G protein-coupled PI 3-kinase γ: structure-activity analysis and interactions with wortmannin. *Biochem. J.*, 324:489加以描述。將人類PI3Kγ之殘基38-1102次選殖於轉移載體pAcG2T(Pharmingen)之BamH1及EcoR1位點中以產生缺乏前37個PI3Kγ殘基之GST-PI3Kγ。為表現重組蛋白，將Sf9(草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)9)昆蟲細胞以介於3×10^5個細胞/毫

升與3×10^6個細胞/毫升之間的密度常規供養於含血清之TNMFH培養基(Sigma)中。使2×10^6密度之Sf9細胞以1之病毒感染劑量(m.o.i.)感染人類GST-PI3KγΔ34桿狀病毒歷時72小時。藉由在4℃下以1400 g離心4分鐘來收集受感染之細胞且將細胞小球在-80℃下冷凍。Sf9細胞與Sf21細胞同等有效。將Sf9細胞(1×10^9)再懸浮於100 ml冷(4℃)溶解緩衝液(50 mM Tris-HCl pH 7.5、1% Triton X-100、150 mM NaCl、1 mM NaF、2 mM DTT及蛋白酶抑制劑)中。將細胞在冰上培養30分鐘，隨後在4℃下以15000 g離心20分鐘。上清液樣品之純化係在4℃下藉由親和性層析法使用與麩胱甘肽偶合之SEPHAROSE™瓊脂糖凝膠珠粒(來自Amersham Pharmacia Biotech)來進行。使用50:1之細胞溶解產物/GST樹脂比。首先將GST樹脂預沖洗以移除乙醇防腐劑且隨後以溶解緩衝液平衡。添加細胞溶解產物(上清液)(通常為50 ml試管中50 ml溶解產物比1 ml GST樹脂)且將其在混合器中在4℃下輕輕旋轉2-3小時。藉由使用DENLEY™離心機在4℃下以1000 g離心5分鐘來收集經由樣品之未結合流。將1 ml含有結合物質之GST樹脂轉移至15 ml FALCON™離心管中用於隨後之洗滌及溶離步驟。首先，以15 ml冰冷洗滌緩衝液A(50 mM Tris-HCl pH 7.5、1% Triton X-100、2 mM DTT)進行一系列3次洗滌循環，其間交替進行在4℃下以1000 g離心5分鐘。最後以15 ml冰冷洗滌緩衝液B(50 mM Tris-HCl pH 7.5、2 mM DTT)進行單一洗滌步驟且隨後在4℃下以1000 g離心5分鐘。最後將

經洗滌之GST樹脂以1 ml冰冷溶離緩衝液(50 mM Tris-HCl pH 7.5、10 mM還原麩胱甘肽、2 mM DTT、150 mM NaCl、1 mM NaF、50%乙二醇及蛋白酶抑制劑)進行4次溶離循環，其間交替進行在4℃下以1000 g離心5分鐘。將樣品製成等分試樣且儲存於-20℃下。表4中之同功異型物類似地進行純化。

確立量測三磷酸腺苷之末端磷酸根至磷脂醯肌醇之轉移的活體外激酶檢定。激酶反應係根據閃爍親近檢定在白色96孔微量滴定板中進行。每一孔含有10 μl於5%二甲亞碸中之測試化合物及20 μl檢定混合物(40 mM Tris、200 mM NaCl、2 mM乙二醇-胺基乙基-四乙酸(EGTA)、15 μg/ml磷脂醯肌醇、12.5 μM三磷酸腺苷(ATP)、25 mM $MgCl_2$、0.1 μCi [^{33}P]ATP)。藉由添加20 μl酶混合物(40 mM Tris、200 mM NaCl、2 mM含有重組GST-p110γ之EGTA)來啟始反應。將板在室溫下培養60分鐘且藉由將150 μl WGA-珠粒停止溶液(40 mM Tris、200 mM NaCl、2 mM EGTA、1.3 mM乙二胺四乙酸(EDTA)、2.6 μM ATP及0.5 mg麥胚凝集素-SPA珠粒)(Amersham Biosciences)添加至每孔中來終止反應。將板密封，在室溫下培養60分鐘，以1200 rpm離心且隨後使用閃爍計數器計數1分鐘。藉由添加10 μl 5%二甲亞碸(DMSO)代替測試化合物來測定總活性且藉由添加10 μl 50 mM EDTA代替測試化合物來測定非特異性活性。

生物方法5：

活體內檢定

在裸鼠體內之A2780(PTEN突變)人類卵巢異種移植模型中概述化合物57之藥理學。

將化合物57(3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg)對帶有A2780腫瘤之小鼠進行經口給藥，且在給藥後在選定時間收集腫瘤。亦收集來自經媒劑處理之小鼠之腫瘤作為對照。圖1展示化合物57抗A2780異種移植腫瘤模型之功效。化合物57(30 mg/kg)顯著抑制腫瘤生長(第6天：79%，p小於0.001對媒劑，ANOVA)。

本文中引用之所有參考文獻、專利及專利申請案均以全文引用的方式併入本文中。

儘管已詳細描述本發明之許多較佳實施例及其變化，但其他修改及使用方法對於熟習此項技術者而言將顯而易見。因此，應瞭解在不偏離本發明之精神或申請專利範圍之範疇的情況下多種應用、修改及取代可由均等物組成。

【圖式簡單說明】

圖1展示化合物57抗皮下A2780卵巢異種移植腫瘤之抗腫瘤活性。將A2780(5×10^6個細胞/小鼠，於0.1 ml HBSS中)細胞皮下植入雌性裸鼠(6-8週齡；Charles River)之右脅腹中。當腫瘤達到約200 mm^3時將小鼠隨機分組(n=10/組)且將其以媒劑(100% PEG400)或調配於媒劑中之化合物57處理，在第1-6天每日以指定劑量(mg/kg)口服。量測腫瘤體積(SE為平均值的標準誤差)。

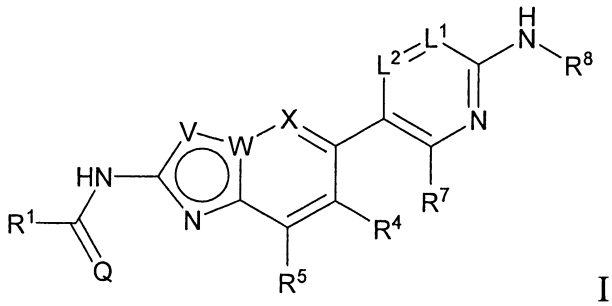
五、中文發明摘要：

本發明提供磷脂醯肌醇(PI)3-激酶抑制劑化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前藥；該等新穎化合物單獨或組合有至少一種另外治療劑及醫藥學上可接受之載劑之組合物；及該等新穎化合物單獨或組合有至少一種另外治療劑在預防或治療以生長因子、蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶、磷脂激酶、G-蛋白偶合受體及磷酸酯酶之異常活性為特徵之增生性疾病中的用途。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物或其立體異構體、互變異構體或溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽：



I

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

W為C或N；

V為CR^2、O或S；

L^1為CR^9或N；

L^2為CR^6或N；

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

R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：

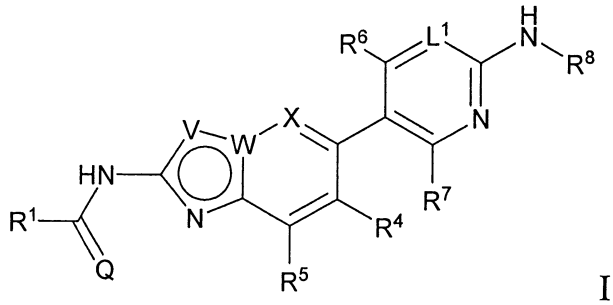
氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、亞胺基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基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

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

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

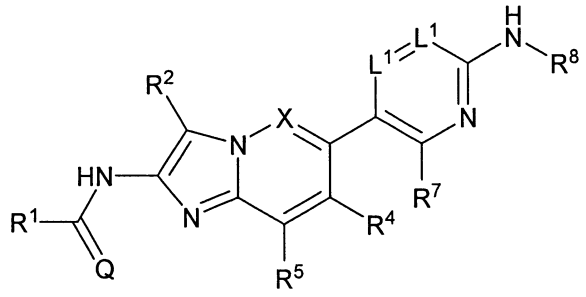
2. 如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式Ia：



Ia

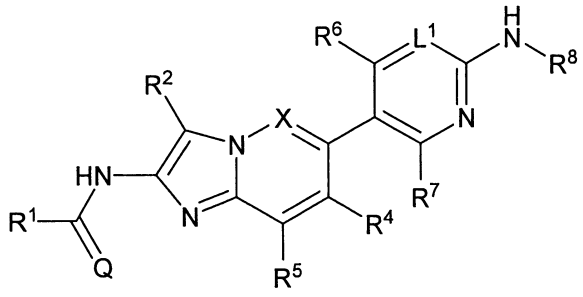
其中R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基。

3. 如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式II：



II。

4. 如請求項3之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式IIa：



IIa

其中R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯

基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基。

5. 如請求項4之化合物，其具有(a)-(g)中之一或多者：

(a) R^8為氫；

(b) L^2為N或CR^6，其中R^6為H；

(c) R^7為氫、烷基或胺基；

(d) X為N或CR^3，其中R^3為氫、烷基、羥基或烷氧基；

(e) R^4為氫、鹵基或烷基；

(f) R^5為氫、鹵基或烷基；及

(g) Q為O。

6. 如請求項4之化合物，其中R^1為甲基或三氟甲基。

7. 如請求項6之化合物，其中R^1為甲基。

8. 如請求項4之化合物，其中R^2係選自由下列各基團組成之群：氫、氯基、溴基、甲基醯胺基-*N*-苯基、氟苯基、苯基、苯基炔基、胺基甲基炔基及醯胺基苯基。

9. 如請求項8之化合物，其中R^2為溴基或醯胺基苯基。

10. 如請求項4之化合物，其中X為CR^3。

11. 如請求項10之化合物，其中R^3為氫。

12. 如請求項4之化合物，其中R^4與R^5均為氫。

13. 如請求項4之化合物，其中R^6為氫。

14. 如請求項4之化合物，其中R^7為氫。

15. 如請求項4之化合物，其中R^8為氫或乙醯基。

16. 如請求項15之化合物，其中R^8為氫。

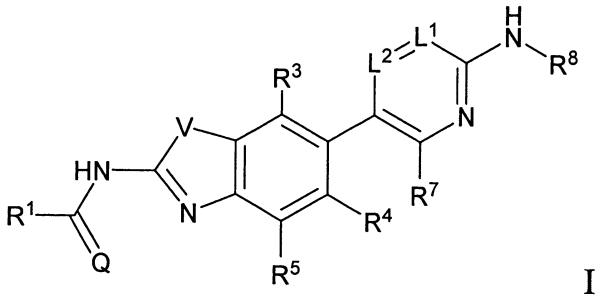
17. 如請求項4之化合物，其中R^9係選自由下列各基團組成

之群：氫、三氟甲基、甲氧基、氟基、甲基及溴基。

18. 如請求項17之化合物，其中R^9係選自由下列各基團組成之群：氫、三氟甲基及甲氧基。

19. 如請求項1之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，該化合物為選自表1或3之化合物。

20. 一種式III之化合物或其立體異構體、互變異構體或溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽：



III

其中：

Q為O或S；

V為O或S；

L^1為CR^9或N；

L^2為CR^6或N；

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

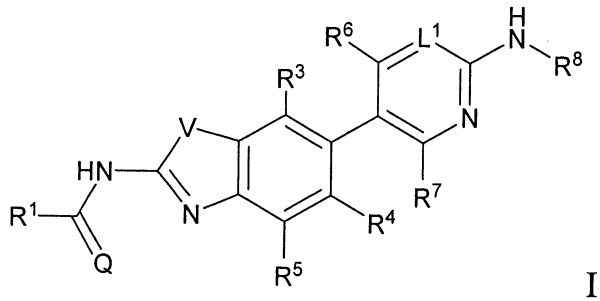
代之環烷基氧基及烷基胺基；R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、亞胺基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基；

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

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

21. 如請求項20之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式IIIa：



IIIa

其中R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基。

22. 如請求項21之化合物，其中R^1係選自由下列各基團組成之群：甲基、甲氧基、嗎啉基-*N*-丙基、哌啶基-*N*-甲基、嗎啉基-*N*-甲基、哌啶基-*N*-乙氧基、哌啶基-*N*-丙

基、甲胺基及嗎啉基-*N*-乙氧基。

23. 如請求項22之化合物，其中R^1係選自由下列各基團組成之群：甲基、嗎啉基-*N*-丙基、哌啶基-*N*-丙基及甲胺基。

24. 如請求項21之化合物，其中X為CR^3且R^3為氫。

25. 如請求項21之化合物，其中R^4為氫。

26. 如請求項21之化合物，其中R^5為氫。

27. 如請求項21之化合物，其中R^6係選自由下列各基團組成之群：氫、三氟甲基及甲基。

28. 如請求項27之化合物，其中R^6為氫。

29. 如請求項21之化合物，其中R^7為氫。

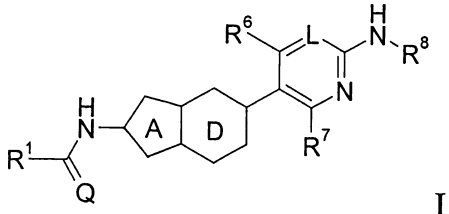
30. 如請求項21之化合物，其中R^8為氫、丙基、四氫哌喃基、哌啶基及乙醯基。

31. 如請求項30之化合物，其中R^8為氫。

32. 如請求項21之化合物，其中R^9係選自由下列各基團組成之群：氫、甲基、氟基、三氟甲基、甲氧基、氰基及二甲胺基甲基。

33. 如請求項21之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，該化合物為選自表2之化合物。

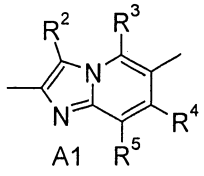
34. 一種式IV之化合物或其立體異構體、互變異構體或溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽：

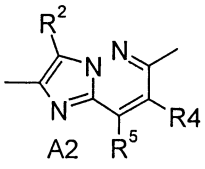


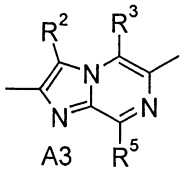
IV

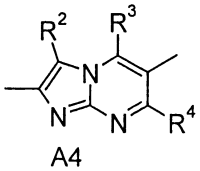
其中：

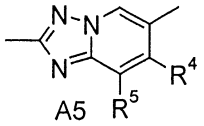
環AD係選自

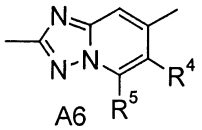

A1

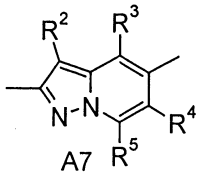

A2

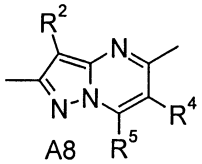

A3

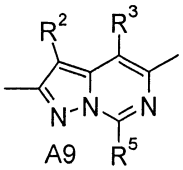

A4

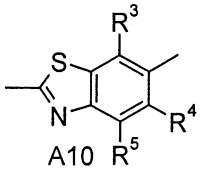

A5

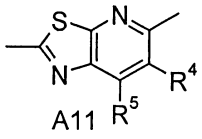

A6


A7


A8


A9


A10


A11


A12

；

Q為O或S；

L為CR^9或N；

R^1表示-Z-Y-R^{10}；

Z為-$NHCH_2C(R^{11})R^{12}$-；

Y為一鍵或-$CON(R^{13})$-；

R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基

硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基；

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

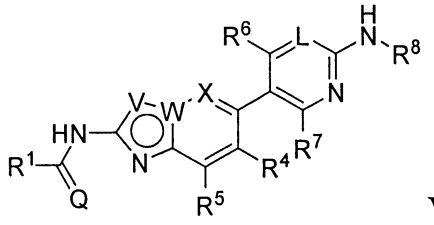
R^{8a}係選自由下列各基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基，

R^{10}為C_1-C_6烷基胺基羰基、C_1-C_6烷氧羰基，其中每一烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子的單環雜芳環，該環視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該等烷基及烷氧基視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代；

R^{11}及R^{12}獨立地選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代；且

R^{13}為氫或C_1-C_6烷基。

35. 如請求項34之化合物或其立體異構體、互變異構體或溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式V：



V

其中：

Q為O或S；

X為CR^3或N；

W為C或N；

V為CR^2、O、N或S；

L為CR^9或N；

R^1表示-Z-Y-R^{10}；

Z為-$NHCH_2C(R^{11})R^{12}$-；

Y為一鍵或-$CON(R^{13})$-；

R^2、R^3、R^7及R^9獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、環烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、芳氧基、經取代之芳氧基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之

胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫代醯基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基；

R^4、R^5及R^6獨立地選自由下列各基團組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、經取代之胺基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基及經取代之烷基；

R^8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、-CO-R^{8a}、經取代之烷基及選自由環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群的三員至七員環；且

R^{8a}係選自由下列各基團組成之群：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及烷基胺基，

R^{10}為C_1-C_6烷基胺基羰基、C_1-C_6烷氧羰基，其中每一烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代，或R^{10}為具有一或多個選自由氧、氮及硫組成之群之環雜原子的單環雜芳環，該環視情況經一或多個鹵基、羥基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該等烷基及烷氧基視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代；

R^{11}及R^{12}獨立地選自氫、鹵基、羥基及C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取

代；且

R^{13}為氫或C_1-C_6烷基。

36. 如請求項35之化合物，其中Q為O。

37. 如請求項35或36之化合物，其中X為CH或N。

38. 如請求項35至37中任一項之化合物，其中W為N。

39. 如請求項35至38中任一項之化合物，其中V為CH。

40. 如請求項35至39中任一項之化合物，其中L為CR^9，其中R^9為氫、鹵基、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、氰基、硝基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、二-C_1-C_6烷基胺基、胺基羰基、C_1-C_6烷基胺基羰基、二-C_1-C_6烷基胺基羰基、側氧基羰基、C_1-C_6烷基羰基胺基、C_1-C_6烷基羰基(C_1-C_6烷基)胺基、羥基羰基、C_1-C_6烷氧羰基、C_1-C_6烷基磺醯基、胺基磺醯基、C_1-C_6烷基胺基磺醯基、二-C_1-C_6烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基、C_1-C_6烷基磺醯基胺基、C_1-C_6烷基磺醯基(C_1-C_6烷基)胺基，其中該等烷基及烷氧基視情況進一步經一或多個鹵基、羥基或C_1-C_6烷氧基取代。

41. 如請求項35至40中任一項之化合物，其中R^9為氫或三氟甲基。

42. 如請求項35至41中任一項之化合物，其中Z為伸乙基胺基。

43. 如請求項35至42中任一項之化合物，其中Y為-CON(H)-。

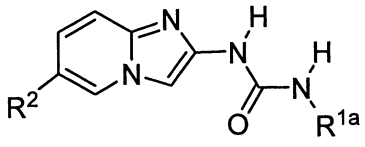
44. 如請求項35至43中任一項之化合物，其中R^1表示-Z-Y-R^{10}，Y表示一鍵且R^{10}為選自視情況經取代之四唑基、咪

唑基、噁唑基、噁二唑基及異噁唑基之單環雜芳環，其中該視情況之取代基係選自甲基、乙基、異丙基或2-氟乙基。

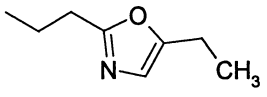
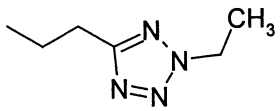
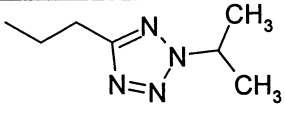
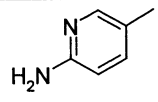
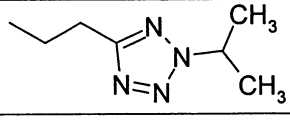
45. 如請求項35至44中任一項之化合物，其中R^1為2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-乙胺基、2-(2-異丙基-2H-四唑-5-基)-乙胺基、2-(5-乙基-四唑-2-基)-乙胺基、2-[2-(2-氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-乙胺基或2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙胺基。

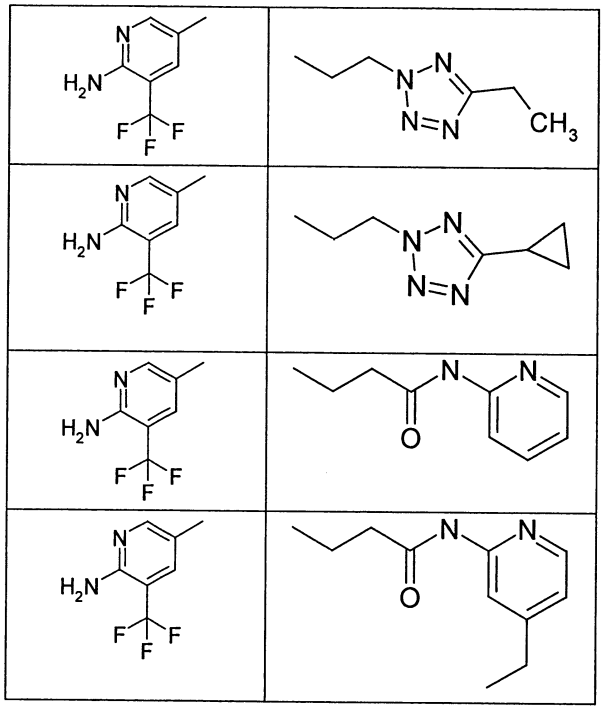
46. 如請求項35至45中任一項之化合物，其中R^4、R^5、R^6、R^7及R^8為氫。

47. 如請求項35之化合物，其係選自由其中R^1為NHR^{1a}之式Va組成之群：



Va

R^2	R^{1a}
	
	
	
	



。

48. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之如請求項1或19之化合物。

49. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之如請求項21或33之化合物。

50. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之如請求項34之化合物。

51. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之如請求項35或47之化合物。

52. 一種抑制患者體內Akt磷酸化之方法，其包含向該患者投與有效量之如請求項1至47中任一項之化合物。

53. 一種抑制選自磷脂醯肌醇(PI)、磷脂醯肌醇磷酸酯(PIP)或磷脂醯肌醇二磷酸酯(PIP_2)之受質磷酸化之方法，其包含使該受質及其激酶暴露於如請求項1至47中任一項之化合物。

54. 如請求項53之方法，其中該受質係選自磷脂醯肌醇、磷脂醯肌醇-4-磷酸酯、磷脂醯肌醇-5-磷酸酯或磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸酯且該激酶為PI3-K。

55. 一種藉由調節PI3-K活性來治療病狀之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之如請求項1至47中任一項之化合物。

56. 一種抑制患者體內PI3-K活性之方法，其包含向該患者投與包含有效抑制PI3-K活性之量的如請求項1至47中任一項之化合物的組合物。

57. 一種用於治療患者之癌症之方法，其包含向該患者投與包含有效抑制PI3-K活性之量的如請求項1至47中任一項之化合物的組合物。

58. 一種調節Akt磷酸化之方法，其包含使如請求項1至47中任一項之化合物與細胞接觸。

59. 如請求項1至47中任一項之化合物，其係用於治療癌症。

60. 一種如請求項1至47中任一項之化合物之用途，其係用於製造治療癌症之藥劑。

61. 一種如請求項1至47中任一項之化合物之用途，其係用於製造治療以下疾病之藥劑：呼吸道疾病；過敏；類風濕性關節炎；骨關節炎；風濕性病症；牛皮癬；潰瘍性結腸炎；克羅恩氏病(Crohn's disease)；敗血性休克；增生性病症，諸如癌症；動脈粥樣硬化；移植後同種異體移植排斥反應；糖尿病；中風；肥胖或再狹窄。

十一、圖式：

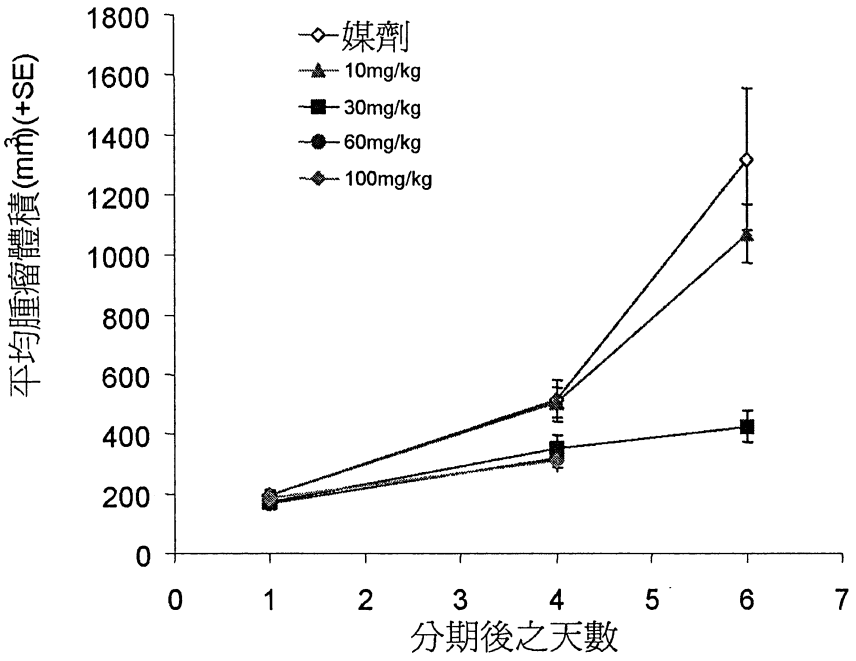

媒劑
10mg/kg
30mg/kg
60mg/kg
100mg/kg
平均腫瘤體積(mm³)(+SE)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
1
2
3
4
5
6
7
分期後之天數

圖1

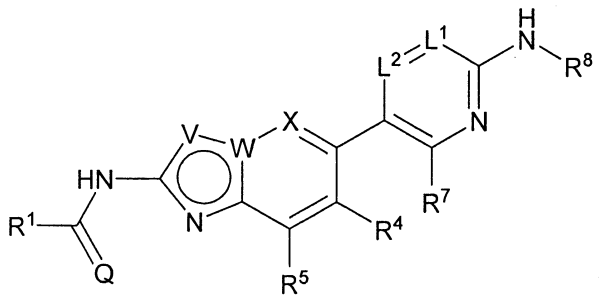
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I