

發明專利說明書

200413331

(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：92132755

※申請日期：92-11-21 ※IPC 分類：C07D 239/28

壹、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/505

小分子磷脂醯肌醇3(PI3)-激酶之抑制劑及其使用方法

SMALL MOLECULE PI 3-KINASE INHIBITORS AND METHODS OF THEIR USE

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

奇倫股份有限公司 / CHIRON CORPORATION C

代表人：(中文/英文)

柯利爾 史帝芬 W. / COLLIER, STEVEN W.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州艾蜜莉維勒·赫頓街4560號

4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916, USA

國籍：(中文/英文)

美國/U. S. A.

參、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 奈斯 約翰 M. / NUSS, JOHN M.

2. 佩奇 沙賓納 / PECCHI, SABINA

3. 倫霍威 保羅 A. / RENHOWE, PAUL A.

住居所地址：(中文/英文)

美國加州艾蜜莉維勒·赫頓街4560號

4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916, U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國/U. S. A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002/11/21；60/428,473
2. 美國；2003/01/07；60/438,568
3. 美國；2003/11/19；60/523,081

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案之交互引述

本申請案主張於2003年11月19日提出申請之第
 5 60/523,081號美國暫時申請案、於2003年1月7日提出申請之
 第60/438,568號美國暫時申請案及於2002年11月21日提出
 申請之第60/428,473號美國暫時申請案之利益，藉此依據35
 U.S.C. § 119主張其等申請日期之優先權。該等申請案中之
 各者在此併入本案以為參考資料。

10 發明所屬之技術領域

本發明整體上係有關疾病諸如癌症之治療，該等疾病
 之特徵在於生長因子、蛋白質絲胺酸/酰胺酸激 及磷脂激
 之異常活性。就其他方面而言，本發明提供磷脂醯肌醇
 (PI) 3-激 之小分子抑制劑；含有該抑制劑之藥學配方；使
 15 用該藥學配方治療病患之方法；及製備該等藥學配方與抑
 制劑之方法。

【先前技術】

發明背景

磷脂醯肌醇3-激 (PI3K)同時為一種磷脂激 與一種
 20 蛋白質絲胺酸/酰胺酸激 ，如Carpenter等人於Mol. Cell.
 Biol.第13期第1657-1665頁(1993年)乙文所述。PI3K係由生
 長因子所刺激之一種酵素，其負責磷脂醯肌醇(PI)在肌醇環
 的D-3'位置之磷醯化作用，如Whitman等人於Nature第332
 期第644-646頁(1988年)乙文所述。PI3K與Src類型或受器酪

胺酸激酶之結合作用，亦顯示PI3K涉及該等激酶所引發的
致癌或致有絲分裂反應，如述於Cantley等人於Cell第64期
第281-302頁(1991年)乙文；Escobedo與Williams於Nature第
335期第85-87頁(1988年)乙文；及Fantl等人於Cell第69期第
5 413-423頁(1992年)乙文。

先前，曾藉由建構用以改變PI3K的訊息轉導作用之受
器突變體，進行用於說明磷脂酰肌醇3-激酶活化作用的下
游效應之研究；或藉由建構突變致癌基因，而研究PI3K所
引發的致癌反應。血小板衍生型生長因子(PDGF)受器之受
10 器突變體未能活化PI3K之現象，係與在觸發致有絲分裂反
應時缺乏該受器突變體相關聯。類似地，特定致癌基因的
突變體未能觸發藉由母體致癌基因所引起的致癌轉形作
用。之後建構出必需生長因子活化作用即可直接促進PI3K
的下游效應之一種方法，以判定PI3K是否明確地涉及致癌
15 作用與致有絲分裂作用。該等結果闡明PI3K可直接或間接
負責多種細胞作用，諸如致有絲分裂作用與致癌作用以及
組織胺之分泌、嗜中性白血球之活化作用、血小板之活化
作用、細胞之遷移、葡萄糖之輸送、抗脂類分解作用及囊
泡分類作用。

20 許多的調節反應與磷脂酰肌醇3-激酶相關聯，及已知
PI3K涉及訊息級聯，而該訊息級聯涉及其他熟知的致癌蛋
白質諸如受器酪胺酸激酶(如VEGF-RTK)；因而若製造能調
節例如抑制磷脂酰肌醇3-激酶的活性之小分子，將非常適
合需要。

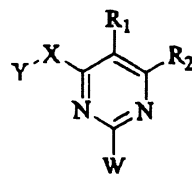
本發明之一目標係提供強力的PI3K抑制劑。本發明之另一目標係提供該化合物本身或與其他藥劑之組合物，以在需要的病患中調控細胞增殖作用。此外，本發明之一目標係提供用於治療癌症之藥物。

5 **【發明內容】**

發明概要

本發明提供新穎的以嘧啶為基礎之化合物，提供含有該化合物之藥學配方，提供抑制磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)之方法，及提供治療癌症之方法。

10 就一方面而言，本發明提供具化學式(I)的化合物：



(I)

其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受的鹽類、酯類及藥物前體，其中：

15 Y係選自下列群中：

- (1)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，
- (2)被取代或未被取代的C₂-C₆烯基，
- (3)被取代或未被取代的C₂-C₆炔基，
- (4)被取代或未被取代的芳基，
- 20 (5)被取代或未被取代的雜環基，及
- (6)被取代或未被取代的雜芳基；

X係選自下列群中：

- (1) 一個直接鍵結，
 (2) $-N(R^{1x})-$ ，
 (3) $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$ ，
 (4) 氧-，
 (5) 硫-，
 (6) $-SO-$ ，
 (7) $-SO_2-$ ，
 (8) $-C(R^{2x}, R^{3x})-$ ，及
 (9) ；

其中 R^{1x} 、 R^{2x} 與 R^{3x} 係選自下列群中：

- (a) 氫，
 (b) 被取代或未被取代的 C_1-C_6 烷基，
 (c) 被取代或未被取代的 C_2-C_6 烯基，
 (d) 被取代或未被取代的 C_2-C_6 炔基，
 (e) 被取代或未被取代的芳基，
 (f) 被取代或未被取代的雜環基，
 (g) 被取代或未被取代的雜芳基；及
 m 為 0、1、2、3 或 4；

R_1 係選自下列群中：

- (1) 氫，
 (2) 被取代或未被取代的 C_1-C_6 烷基，
 (3) $-COOH$ ，
 (4) 鹵代基，
 (5) $-OR^{1t}-$ ，及

(6)-NHR^{1t}-;

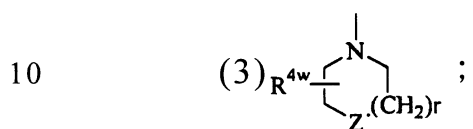
其中R^{1t}為氫或C₁-C₆烷基;

R₂係選自下列群中:

- 5 (1)被取代或未被取代的芳基，
 (2)被取代或未被取代的雜芳基，及
 (3)被取代或未被取代的雜環基；及

W係選自下列群中:

- (1)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，
 (2)-N(R^{1w}, R^{2w})-，及



其中R^{1w}與R^{2w}係選自下列群中:

- (a)氫，
 (b)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，
 (c)被取代或未被取代的芳基，
 15 (d)被取代或未被取代的雜環基，
 (e)被取代或未被取代的雜芳基，其中R^{1w}與R^{2w}並非同時為氫；

Z係選自下列群中:

- (a)-氧-，
 20 (b)-NR^z-，
 (c)-硫-，
 (d)-SO-，
 (e)-SO₂-，及

(f)-CH₂- ;

其中R^z為氫或被取代或未被取代的烷基；及R^{4w}係
選自下列群中：

(a) 氫，

5 (b) 被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，

(c)-COOR^{5w}，

(d)-CONH₂，

(e)-OR^{5w}，及

(f)-NHR^{5w}；

10 其中R^{5w}為氫或C₁-C₆烷基；及r為0、1或2；

前提在於當X為氧時，則Y為被取代或未被取代的芳
基、被取代或未被取代的雜環基或被取代或未被取代的雜
芳基；

前提在於當W為嗎啉代基、硫嗎啉代基、1-氧化基-硫
15 嗎啉代基、1,1-二氧化基嗎啉代基、哌嗪基或N-取代的哌嗪
基，R₂為嗎啉代基、硫嗎啉代基、1-氧化基-硫嗎啉代基、
1,1-二氧化基嗎啉代基、哌嗪基或N'-[乙醯基(具1至3個碳原
子的烷醯基)]哌嗪基，及X為NH時，則Y並非氫、具1至3個
碳原子的烷基、環己基、苯基、氯-苯基、羧基-苯基、羧甲
20 氧基-苯基或吡啶基；

前提在於當W為嗎啉代基、硫嗎啉代基、1-氧化基-硫
嗎啉代基、1,1-二氧化基嗎啉代基、哌嗪基或N-取代的哌嗪
基，R₂為嗎啉代基、硫嗎啉代基、1-氧化基-硫嗎啉代基、
1,1-二氧化基嗎啉代基、哌嗪基或N'-[乙醯基(具1至3個碳原

子的烷鹽基)]哌嗪基，及X為一個直接鍵結時，則Y並非苯基、被取代或未被取代的C₁-C₆烷基或1-氧化基-硫嗎啉代基；及

前提在於當R₂為獨立地被1至5個選自下列群中的取代基所取代之苯基：氫、環烷基、雜環烷基、鹵代基、硝基、氨基、磺鹽胺基或烷基磺鹽基胺基，R₁為氫、鹵代烷基、烷基或鹵代基，及X為NR^{1x}時，則Y為被取代或未被取代的雜芳基或為被取代或未被取代的雜環基。

在一實施例中，本發明提供具化學式(I)的化合物，其中：

Y係選自下列群中：

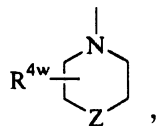
- (1)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，
- (2)被取代或未被取代的芳基，
- (3)被取代或未被取代的雜環基，及
- (4)被取代或未被取代的雜芳基；

X係選自下列群中：

- (1)一個直接鍵結，
- (2)-N(R^{1x})-，
- (3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及
- (4)-N $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$ N-；

其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基；及

W係選自下列群中：



其中Z為-氧-或-NR^Z-, 其中R^{4w}為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基。

在另一實施例中, 本發明提供具化學式(I)的化合物,

5 其中:

Y係選自下列群中:

- (1)被取代或未被取代的雜環基,
- (2)被取代或未被取代的雜芳基;

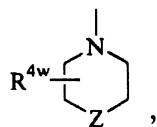
X係選自下列群中:

- 10 (1)一個直接鍵結,
- (2)-N(R^{1x})-,
- (3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-, 及
- (4)-N $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array}$ N-;

其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取

15 代的C₁-C₆烷基; 及

W係選自下列群中:



其中Z為-氧-或-NR^Z-, 其中R^{4w}為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基。

20 在另一實施例中, 本發明提供具化學式(I)的化合物, 其中:

Y為被取代或未被取代的芳基;

X係選自下列群中：

(1)一個直接鍵結，

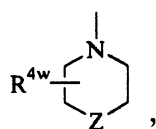
(2)-N(R^{1x})-，

(3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及

5 (4)-N-；

其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基；及

W係選自下列群中：



10 其中Z為-氧-或-NR^z-，其中R^{4w}為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基。

在另一實施例中，本發明提供具化學式(I)的化合物，其中：

Y為被取代或未被取代的烷基；

15 X係選自下列群中：

(1)一個直接鍵結，

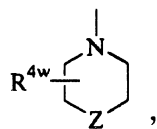
(2)-N(R^{1x})-，

(3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及

(4)-N-；

20 其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基；及

W係選自下列群中：



其中Z為-氧-或-NR^z，其中R^{4w}為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基。

在另一實施例中，本發明提供具化學式(I)的化合物，

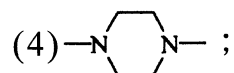
5 其中：

Y係選自下列群中：

- (1)被取代或未被取代的雜環基，
- (2)被取代或未被取代的雜芳基；

X係選自下列群中：

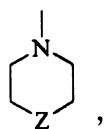
- 10 (1)一個直接鍵結，
- (2)-N(R^{1x})-，
- (3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及



- 15 其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基；

R₂為被取代或未被取代的芳基；及

W為



其中Z為-氧-或-NH-。

- 20 在另一實施例中，本發明提供具化學式(I)的化合物，

其中：

Y為被取代或未被取代的芳基；

X係選自下列群中：

(1)一個直接鍵結，

(2)-N(R^{1x})-，

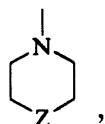
5 (3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及

(4)-NN-；

其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基；

R₂為被取代或未被取代的芳基；及

10 W為



其中Z為-氧-或-NH-。

在另一實施例中，本發明提供具化學式(I)的化合物，

其中：

15 Y為被取代或未被取代的烷基；

X係選自下列群中：

(1)一個直接鍵結，

(2)-N(R^{1x})-，

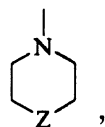
(3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及

20 (4)-NN-；

其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基；

R₂為被取代或未被取代的芳基；及

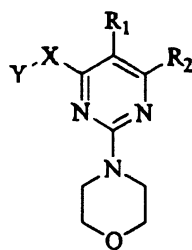
W 為



其中 Z 為 -氧- 或 -NH- 。

在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(II)之具化

5 學式(I)的化合物：



(II)

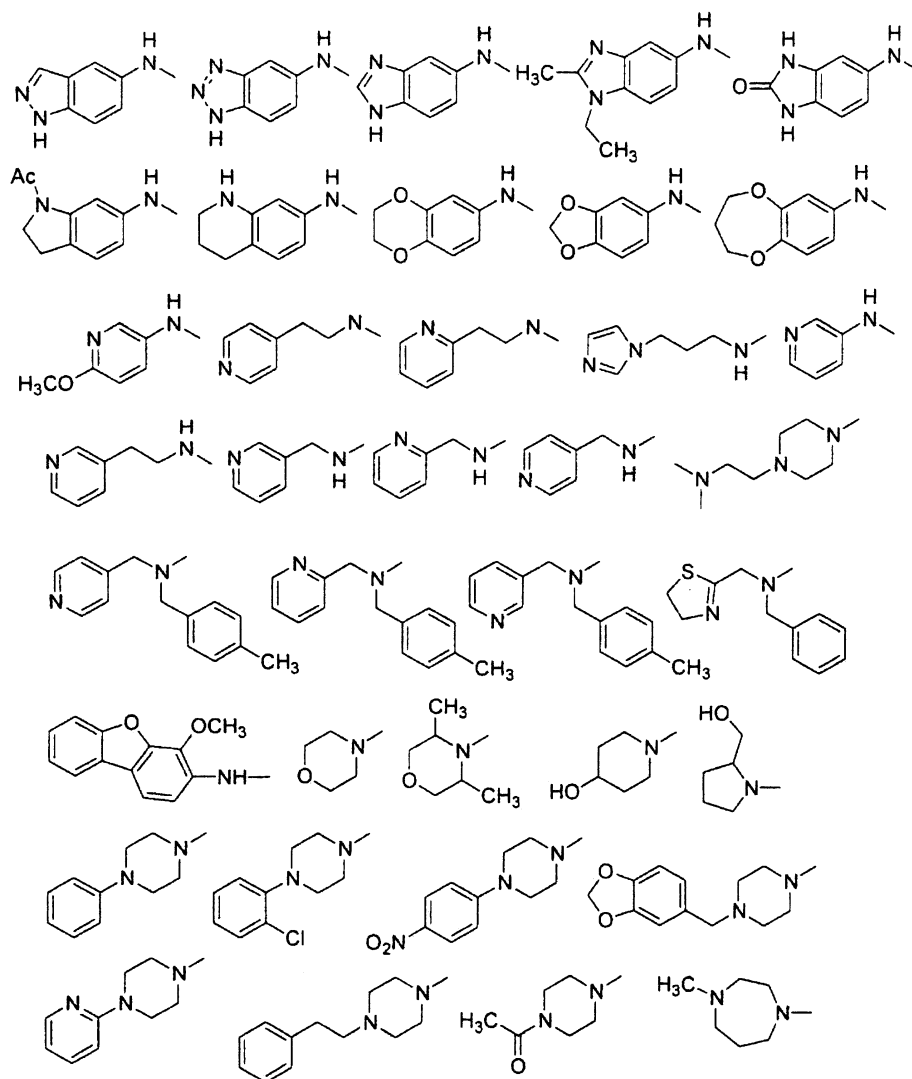
其中 Y 係選自下列群中：

- (1) 被取代或未被取代的 C₁-C₆ 烷基，
- 10 (2) 被取代或未被取代的芳基，
- (3) 被取代或未被取代的雜環基，及
- (4) 被取代或未被取代的雜環基；

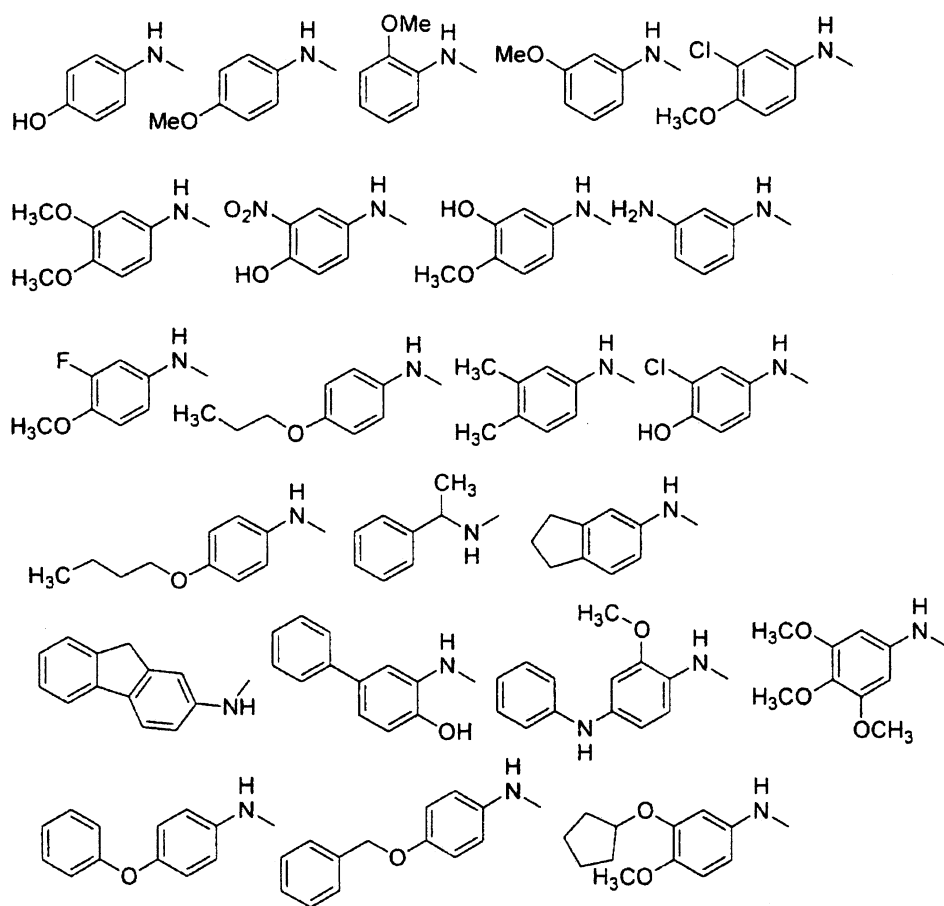
X 係選自下列群中：

- (1) 一個直接鍵結，
- 15 (2) -N(R^{1x})-，
- (3) -(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及
- (4) 。

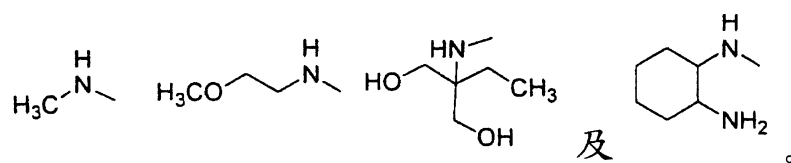
在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(II)之具化學式(I)的化合物，其中 Y 與 X 一起係選自下列群中：



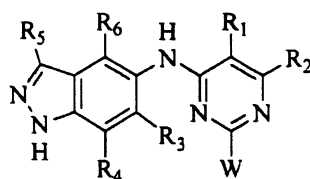
在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(II)之具化學式(I)的化合物，其中Y與X一起係選自下列群中：



在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(II)之具化學式(I)的化合物，其中Y與X一起係選自下列群中：



5 在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(III)之具化學式(I)的化合物：



(III)

其中 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 係選自下列群中：

(1) 氫，

(2) 被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基，

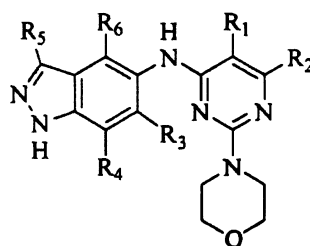
(3)-COOR^{1t}，

5 (4)-COONH₂，

(5)-OR^{1t}，及

(6)-NHR^{1t}。

在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(IV)之具化學式(I)的化合物：



10

(IV)

其中 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 係選自下列群中：

(1) 氫，

(2) 被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基，

15 (3)-COOR^{1t}，

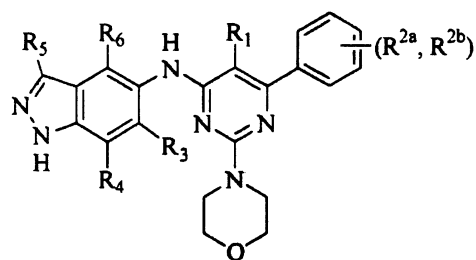
(4)-COONH₂，

(5)-OR^{1t}，及

(6)-NHR^{1t}。

在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(V)之具化學式(I)的化合物：

20



(V)

其中 R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 係選自下列群中：

(1) 氫，

5 (2) 被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基，

(3) $-COOR^{1t}$ ，

(4) $-COONH_2$ ，

(5) $-OR^{1t}$ ，及

(6) $-NHR^{1t}$ ；及

10 其中 R^{2a} 與 R^{2b} 係選自下列群中：

(1) 氫，

(2) 被取代或未被取代的烷基，

(3) 鹵代基，

(4) $-(CH_2)_q-N(R^{2c}, R^{2d})$ ，

15 (5) $-(CH_2)_q-N(R^{2c}, R^{2d})COR^{2e}$ ，

(6) $-(CH_2)_q-OR^{2e}$ ，

(7) $-(CH_2)_q-OCOR^{2e}$ ，

(8) $-(CH_2)_q-OCOOR^{2e}$ ，

(9) $-(CH_2)_q-COOR^{2e}$ ，

20 (10) $-(CH_2)_q-CONR^{2c}$ ，

(11) $-CN$ ，

(12)-NO₂ ,

(13)-SO₂NH₂ ,

(14)-NHSO₂CH₃ , 及

(15)-SO₂R^{2f} ,

5 其中R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}與R^{2f}係選自下列群中：

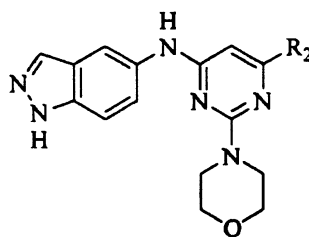
(a)氫 ,

(b)被取代或未被取代的烷基 , 及

(c)被取代或未被取代的苯基 ; 及

q為0、1、2、3或4。

10 在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(VI)之具化學式(I)的化合物：



(VI)

其中R₂係選自下列群中：

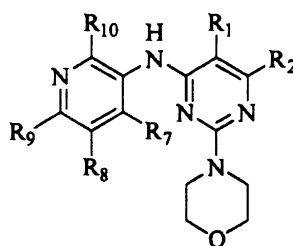
c1nc()c(NC2=NC(=C(C=C2)N*)C(=O)R)c(*)n1

5

(2)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，

- (3)-COOR^{1t} ,
 (4)-COONH₂ ,
 (5)-OR^{1t} , 及
 (6)-NHR^{1t} 。

5 在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(VIII)之具化學式(I)的化合物：

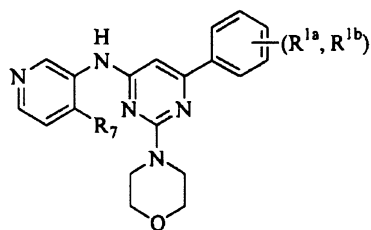


(VIII)

其中 R₇、R₈、R₉與 R₁₀係選自下列群中：

- 10 (1)氫，
 (2)被取代或未被取代的 C₁-C₆烷基，
 (3)-COOR^{1t}，
 (4)-CONH₂，
 (5)-OR^{1t}，及
 15 (6)-NHR^{1t}。

在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(IX)之具化學式(I)的化合物：



(IX)

其中 R^{1a} 與 R^{1b} 係選自下列群中：

- (1) 氫，
- (2) 被取代或未被取代的烷基，
- (3) 鹵代基，
- 5 (4) $-(CH_2)_q-N(R^{2c}, R^{2d})$ ，
- (5) $-(CH_2)_q-N(R^{2c}, R^{2d})COR^{2e}$ ，
- (6) $-(CH_2)_q-OR^{2e}$ ，
- (7) $-(CH_2)_q-OCOR^{2e}$ ，
- (8) $-(CH_2)_q-OCOOR^{2e}$ ，
- 10 (9) $-(CH_2)_q-COOR^{2e}$ ，
- (10) $-(CH_2)_q-CONR^{2c}$ ，
- (11) $-CN$ ，
- (12) $-NO_2$ ，
- (13) $-SO_2NH_2$ ，
- 15 (14) $-NHSO_2CH_3$ ，及
- (15) $-SO_2R^{2f}$ ，

其中 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 與 R^{2f} 係選自下列群中：

- (a) 氫，
- (b) 被取代或未被取代的烷基，及
- 20 (c) 被取代或未被取代的苯基；及

其中 R_7 係選自下列群中：

- (1) 氫，
- (2) 被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基，
- (3) $-COOR^{1t}$ ，

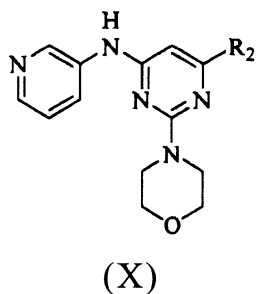
(4)-COONH₂ ,

(5)-OR^{1t} , 及

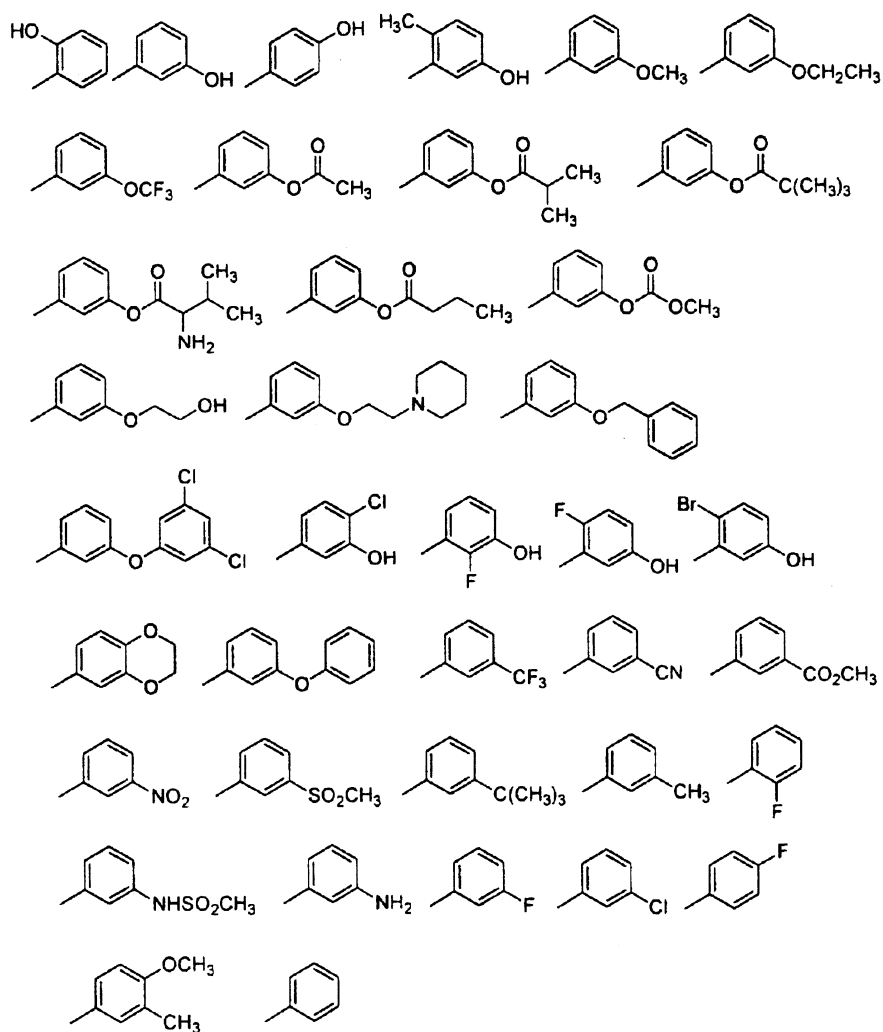
(6)-NHR^{1t} 。

在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(X)之具化

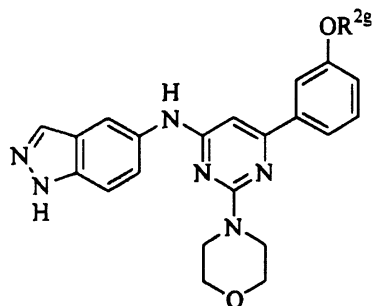
5 學式(I)的化合物：



其中R₂係選自下列群中：



在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(XI)之具化學式(I)的化合物：



(XI)

5 其中 R^{2g} 係選自下列群中：

(1) 氫，

(2) 被取代或未被取代的烷基，

(3) $-\text{CONHR}^{2h}$ ，

(4) $-\text{CON}(R^{2h})-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(R^{2h}, R^{2i})$ ，

10 (5) $-\text{COR}^{2j}$ ，

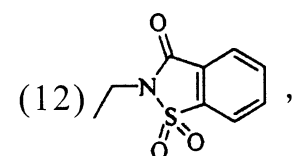
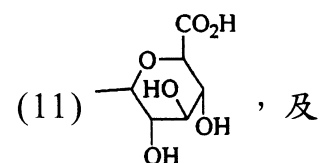
(6) $-\text{CO}_2R^{2j}$ ，

(7) $-\text{COC}_1\text{-C}_6\text{烷基}-\text{CO}_2\text{H}$ ，

(8) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})R^{2i}$ ，

(9) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCHR}^{2i}\text{CO}_2R^{2j}$ ，

15 (10) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2k}, \text{OR}^{2p})$ ，



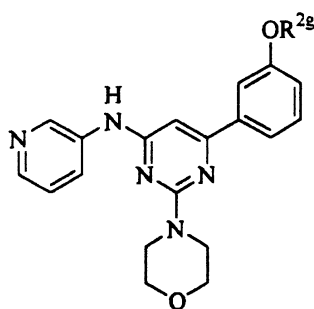
其中 R^{2h} 、 R^{2i} 、 R^{2j} 、 R^{2k} 與 R^{2p} 係選自下列群中：

(a) 氫，

(b) 被取代或未被取代的烷基，及

(c) 被取代或未被取代的芳基。

- 5 在另一實施例中，本發明提供具有化學結構(XII)之具化學式(I)的化合物：



(XII)

其中 R^{2g} 係選自下列群中：

10 (1) 氫，

(2) 被取代或未被取代的烷基，

(3) $-CONHR^{2h}$ ，

(4) $-CON(R^{2h})-(CH_2)_{2-3}-N(R^{2h}, R^{2i})$ ，

(5) $-COR^{2j}$ ，

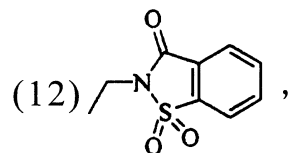
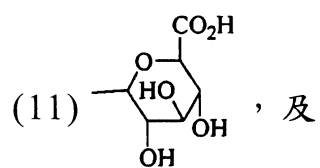
15 (6) $-CO_2R^{2j}$ ，

(7) $-COC_1-C_6$ 烷基 $-CO_2H$ ，

(8) $-CH_2-OC(=O)R^{2i}$ ，

(9) $-CH_2-OC(=O)NHCHR^{2i}CO_2R^{2j}$ ，

(10) $-P(=O)(OR^{2k}, OR^{2p})$ ，



其中 R^{2h} 、 R^{2i} 、 R^{2j} 、 R^{2k} 與 R^{2p} 係選自下列群中：

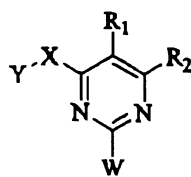
(a) 氫，

5

(b) 被取代或未被取代的烷基，及

(c) 被取代或未被取代的芳基。

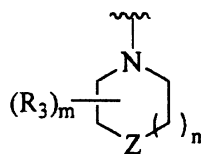
在另一實施例中，本發明提供具化學式(I)的化合物：



I

10

其中 W 為：



其中 Z 係選自下列群中：-CH₂-、-NH-、-氧-、-硫-及 -NR₆-，其中 R₆ 為烷基或被取代的烷基；

R₃ 不存在或選自下列群中：烷基、被取代的烷基、胺
15 基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基、
烷氧基、烯基、被取代的烯基、炔基、羰基胺基及烷氧基

羰基；及

m與n為0至2之一整數；

X為一個共價鍵或選自下列群中：-CH₂-、-CHF-、
-CF₂-、-NH-、-氧-、-硫-及-NR₅-，其中R₅為烷基或被取代

5 的烷基；

Y係選自下列群中：雜環基、被取代的雜環基、芳基、
被取代的芳基、雜芳基及被取代的雜芳基；

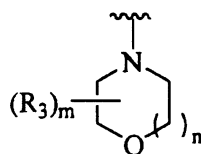
R₁係選自下列群中：氫、鹵素、羧酸及烷基；及

R₂係選自下列群中：雜環基、被取代的雜環基、芳基、
10 被取代的芳基、雜芳基及被取代的雜芳基；

其互變異構物；

及其藥學上可接受的鹽類、酯類或藥物前體。

就具化學式(I)的化合物之另一方面而言，W為如下所
示之一個嗎啉基：



15

其中R₃、m與n係如上所述。

在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，W係一個未
被取代的嗎啉基。

在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，X為-NH-。

20 在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，Y為選自吡
啶基與烷氧基吡啶基之一個雜芳基或被取代的雜芳基。

在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，R₁為氫。

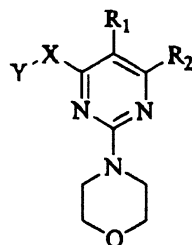
在化合物(I)之另一個更特定的實施例中， R_2 為一個芳基或被取代的芳基。

在化合物(I)之另一個更特定的實施例中， R_2 係選自下列群中：苯基、苯酚、苯胺、羥基苄基、苯基烷氧基羰基、

5 苯基羰基烷氧基、苯基胺基羰基及苯基羰基胺基。

在化合物(I)之另一個更特定的實施例中， R_3 不存在。

在另一個實施例中，提供具化學式(II)的化合物：



II

10 其中X係選自下列群中：-NH-、-氧-及-硫-；

Y係選自下列群中：雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基及被取代的雜芳基；

R_1 為氫、鹵素或一個羧酸基；

R_2 係選自下列群中：芳基、被取代的芳基、雜芳基及
15 被取代的雜芳基；

其互變異構物；

及其藥學上可接受的鹽類、酯類或藥物前體。

就具化學式(II)的化合物之另一方面而言，X為-NH-。

就具化學式(II)的化合物之另一方面而言，Y為選自吡
20 啉基與烷氧基吡啶基之一個雜芳基或被取代的雜芳基。

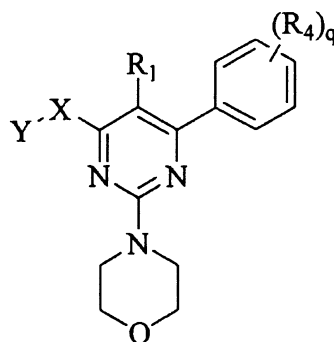
就具化學式(II)的化合物之另一方面而言， R_1 不存在。

就具化學式(II)的化合物之另一方面而言， R_2 為一個芳基或被取代的芳基。

就具化學式(II)的化合物之另一方面而言， R_2 係選自下列群中：苯基、苯酚、苯胺、羥基苄基、苯基烷氧基羰基、
5 苯基羰基烷氧基、苯基胺基羰基及苯基羰基胺基。

就具化學式(II)的化合物之另一方面而言， R_3 不存在。

在另一個實施例中，提供具化學式(XIII)的化合物：



XIII

10 其中

X係選自下列群中：-NH-、-氧-及-硫-；

Y係選自下列群中：雜環基、被取代的雜環基、芳基、
被取代的芳基、雜芳基及被取代的雜芳基；

R_1 為氫、鹵素或一羧酸；

15 R_4 係獨立地選自下列群中：氫、鹵素、烷基、被取代的烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基、芳基、雜芳基、雜環基、羰基胺基及烷氧基羰基；及

q為自1至5之一整數

20 其互變異構物；

及其藥學上可接受的鹽類、酯類或藥物前體。

就具化學式(XIII)的化合物之另一方面而言，X為-NH-，及R₁為氫。

就具化學式(XIII)的化合物之另一方面而言，R₄係選自
5 下列群中：氫、鹵素、烷基、被取代的烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基、羰基胺基及烷氧基羰基。

提供用於治療需要磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑的一病患之一種方法，其包括對於需要之一病患投予一有效
10 量之如本發明的藥學配方。

提供如本發明的藥學配方，其包括上述之任一化合物及組合使用一種藥學上可接受的載劑。

將自下列詳細說明中明瞭本發明的其他目標、特性與優點。

15 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明提供新穎的化合物，其作用為絲胺酸/酰胺酸激酶、磷脂激酶之抑制劑，及更詳細地作用為磷脂醯肌醇3-
激酶(PI3K)之抑制劑。可將在此所提供的化合物配製成藥
20 學配方，其適用於治療需要PI3K抑制劑之病患；特別在特定的實施例中，提供用於降低細胞增殖作用與治療癌症之組成物與方法。

下列縮寫與定義適用於整個申請案：

縮寫	含意
PI3K	磷脂酰肌醇3-激酶
AcOH	乙酸
ATP	腺嘌呤核苷三磷酸
BOC	特-丁氧基羰基
CPT 11	依利諾泰侃(irinotecan)
DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DCM	二氯甲烷
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氯基-1,4-苯醌
DIEA	二異丙基乙基胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EDTA	乙烯二胺四乙酸
縮寫	含意
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
5-FU	5-氟尿嘧啶
GCMS	氣相色層分析/質譜分析
HBTU	O-苯並三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基-脲陽離子六氟磷酸鹽
HPLC	高性能液相色層分析
IC ₅₀ 值	造成所測量活性降低50%之一抑制劑濃度
LCMS	液相色層分析/質譜分析
MeOH	甲醇
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
Rt	室溫 (25 °C)
THF	四氫呋喃
TLC	薄層色層分析

“烷基”一詞係指不含有雜原子之烷基。因此，該詞包括直鏈烷基，諸如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。該詞亦包括直鏈烷基的支鏈異構物，包括但不限於舉例說明用

5 之下列各者： $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 及其他。該詞亦包括環狀烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基與環辛基及被上所界定的直鏈與支鏈烷基取代的該等環。因而，“烷基”一詞

10 包括一級烷基、二級烷基及三級烷基。較佳的烷基包括具有1至12個碳原子之直鏈與支鏈烷基及環狀烷基。

“被取代的烷基”一詞係指如上所界定之一烷基，其中與碳或氫之一或多個鍵被與非氫及非碳原子之一鍵所取代；該非氫及非碳原子諸如但不限於一鹵素原子，諸如氟、氯、溴與碘；在諸如羥基、烷氧基、芳氧基及酯基中之氧原子；在諸如硫代基、烷基與芳基硫化物基、砒基、磺基及亞砒基中之硫原子；在諸如胺、鹽胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、亞胺及烯胺等基中之氮原子；在諸如三烷基甲矽烷基、二烷基

20

- 芳基甲矽烷基、烷基二芳基甲矽烷基及三芳基甲矽烷基中之矽原子；及在其他各種基中之其他雜原子。被取代的烷基亦包括其中與碳或氫原子之一或多個鍵被與一雜原子之一個更高階的鍵(如一個雙鍵或三鍵)所取代之烷基；該雜原子諸如在氧代基、羰基、羧基及酯基中之氧；在亞胺、肟、腙及脒等基中之氮。被取代的烷基進一步包括其中與碳或氫原子之一或多個鍵被與一芳基、雜環基或環烷基之一鍵所取代之烷基。較佳的被取代的烷基包括其中與碳或氫原子之一或多個鍵被與氟原子之一或多個鍵所取代之烷基。
- 10 另一種較佳的被取代的烷基為三氟甲基及其他含有三氟甲基之烷基。其他較佳的被取代的烷基包括其中與碳或氫原子之一或多個鍵被與氧原子之一鍵所取代之烷基，藉此被取代的烷基含有一個羥基、烷氧基或芳氧基。其他較佳的被取代的烷基包括具有一個胺或一個被取代或未被取代的
- 15 烷基胺、二烷基胺、芳基胺、(烷基)(芳基)胺、二芳基胺、雜環基胺、二雜環基胺、(烷基)(雜環基)胺或(芳基)(雜環基)胺基之烷基。

“鹵代基”係指氯代基、溴代基、碘代基或氟代基，“鹵素”係指氯、溴、碘或氟。

- 20 “烯基”一詞係指直鏈與支鏈及環狀基，諸如上所界定的烷基部份所述者，除了在二個碳原子之間存在至少一個雙鍵之外。實例包括但不限於乙烯基、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二

烯基、戊二烯基及己二烯基等。“被取代的烯基”一詞相對於烯基之含意，係相同於被取代的烷基相對於未被取代的烷基之含意。被取代的烯基包括其中一個非碳或非氫原子鍵結至一個與另一碳雙鍵鍵結的碳原子上之烯基，及其中
 5 非碳或非氫原子中之一者鍵結至一個未與另一碳雙鍵鍵結的碳原子上之烯基。

“炔基”一詞係指直鏈與支鏈基，諸如上所界定的烷基部份所述者，除了在二個碳原子之間存在至少一個三鍵之外。實例包括但不限於乙烯基、 $-\text{CH}\equiv\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、
 10 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 及
 $-\text{C}(\text{CH}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。“被取代的炔基”一詞相對於炔基之含意，係相同於被取代的烷基相對於未被取代的烷基之含意。被取代的炔基包括其中一個非碳或非氫原子鍵結至一個與另一碳三鍵鍵結的碳原子上之炔基，及其中一個非
 15 碳或非氫原子鍵結至一個未與其他碳三鍵鍵結的碳原子上之炔基。

“雜環基”一詞係指含有3個或更多的環員及其中一或多個為雜原子諸如但不限於氮、氧與硫之芳香族與非芳香族環化合物，包括單環、雙環及多環化合物，諸如但不限
 20 於奎寧環基。雖然“未被取代的雜環基”一詞包括縮合雜環諸如苯並咪唑基，其並不包括具有鍵結至一環員的其他基諸如烷基或鹵代基之雜環基，因為諸如2-甲基苯並咪唑基之化合物係被取代的雜環。雜環基的實例包括但不限於：含有1至4個氮原子之不飽和的3至8員環，諸如但不限於：

- 吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氫吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三唑基(如4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基(如1H-四唑基、2H-四唑基等)；含有1至4個氮原子之飽和的3至8員環，
- 5 諸如但不限於：吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基；含有1至4個氮原子之縮合不飽和雜環基，諸如但不限於：吲哚基、異吲哚基、吲哚滿基、吲嗪基、苯並咪唑基、喹啉基、異喹啉基、吲唑基、苯並三唑基；含有1至2個氧原子與1至3個氮原子之不飽和的3至8員環，諸如但不限於：
- 10 噁唑基、異噁唑基、噁二唑基(如1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等)；含有1至2個氧原子與1至3個氮原子之飽和的3至8員環，諸如但不限於：嗎啉基；含有1至2個氧原子與1至3個氮原子之不飽和的縮合雜環基，例如：
- 15 苯並噁唑基、苯並噁二唑基、苯並噁嗪基(如2H-1,4-苯並噁嗪基等)；含有1至3個硫原子與1至3個氮原子之不飽和的3至8員環，諸如但不限於：噻唑基、異噻唑基、噻二唑基(如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等)；含有1至2個硫原子與1至3個氮原子之飽和的3至8員環，諸如但不限於：噻唑烷基；含有1至2個硫原子
- 20 之飽和與不飽和的3至8員環，諸如但不限於：噻吩基、二氫二噻吩基、亞硫鹽基、四氫噻吩、四氫噻喃；含有1至2個硫原子與1至3個氮原子之不飽和的縮合雜環基，諸如但不限於：苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並噻嗪基(如2H-1,4-苯並噻嗪基等)、二氫苯並噻嗪基(如2H-3,4-二氫苯並噻嗪

基等)；含有氧原子之不飽和的3至8員環，諸如但不限於：呋喃基；含有1至2個氧原子之不飽和的縮合雜環基，諸如但不限於：苯並二噁茂基(如1,3-苯並二噁茂基等)；含有1個氧原子與1至2個硫原子之不飽和的3至8員環，諸如但不限於：二氫噁嗪吩基；含有1至2個氧原子與1至2個硫原子之飽和的3至8員環，諸如但不限於：1,4-噁嗪烷；含有1至2個硫原子之不飽和的縮合環，諸如苯並噻吩基、苯並二噻吩基；及含有1個氧原子與1至2個硫原子之不飽和的縮合雜環基，諸如苯並噁嗪吩基。雜環基亦包括其中該環中的一或多個硫原子與1或2個氧原子雙鍵鍵結之上述的該等基(亞砷或砷)。例如，雜環基包括四氫噻吩、四氫噻吩氧化物及四氫噻吩1,1-二氧化物。較佳的雜環基含有5或6個環員。更佳的雜環基包括嗎啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、硫代嗎啉、其中硫代嗎啉的硫原子與一或多個氧原子鍵結之硫代嗎啉、吡咯、高哌嗪、噁唑烷-2-酮、吡唑烷-2-酮、噁唑、奎寧環、噻唑、異噁唑、呋喃及四氫呋喃。

“被取代的雜環基”一詞係指如上所界定的一雜環基，其中環員與諸如上述被取代的烷基與被取代的芳基部份所述之一個非氫原子鍵結。實例包括但不限於2-甲基苯並咪唑、5-甲基苯並咪唑、5-氯苯並噻唑、1-甲基哌嗪基及2-氯吡啶基等。

“芳基”一詞係指不含有雜原子的芳基。因而，該詞包括但不限於諸如苯基、聯苯基、蒽基、萘基等基。雖然“被

取代的芳基”一詞包括諸如萘之含有縮合環之基，其並不包
括具有鍵結至一環員的其他基諸如烷基或鹵代基之芳基，
因諸如甲基之芳基在此視為後述之被取代的芳基。較佳
的未被取代的芳基為苯基。然而，未被取代的芳基可與母
5 體化合物的一或多個碳原子、氧原子、氮原子及/或硫原子
鍵結。

“被取代的芳基”一詞相對於芳基之含意，係相同於被
取代的烷基相對於未被取代的烷基之含意。然而，被取代
的芳基亦包括其中一芳香族碳與上述的一個非碳或非氮原
10 子鍵結之芳基，及亦包括其中該芳基的一或多個碳原子與
在此所界定的一個被取代及/或未被取代的烷基、烯基或炔
基鍵結之芳基。其包括其中一芳基的二個碳原子與一烷
基、烯基或炔基的二個原子鍵結之鍵結配置，以界定一個
稠合環系統(如二氫萘基或四氫萘基)。因而，“被取代的芳
15 基”一詞包括但不限於甲基與羥基苯基等。

“雜芳基”一詞係指在各環中含有5至10個環原子之一
環狀或雙環芳香族自由基，其中該環狀或雙環的一個原子
係選自硫、氧與氮；0、1或2個環原子係獨立地選自硫、氧
與氮之附加的雜原子；剩餘的環原子為碳；該自由基經由
20 任一環原子與該分子的剩餘部份結合，諸如吡啶基、吡嗪
基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、
異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉
基、異喹啉基及萘啶基等。

如用於此之“被取代的雜芳基”一詞係指在此所界定之

一雜芳基，其上的1、2或3個氫原子獨立地被下列各者取代：氯；溴；氟；碘；羥基；氰基；C₁-C₃烷基；C₁-C₆烷氧基；被芳基、鹵代芳基、硫代烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、巰基、硝基、羧醛、羧基、烷氧基羰基及羧
 5 醯胺取代之C₁-C₆烷氧基。此外，任一取代基可為芳基、雜芳基或雜環烷基。

“聯芳基”一詞係指非彼此縮合的二個芳基所鍵結之一基或取代基。聯芳基的實例例如包括：苯基苯、聯苯基二
 10 氮烯、4-甲基硫代-1-苯基苯、苯氧基苯、(2-苯基乙炔基)苯、聯苯基酮、(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯、苯基苄基胺、(苯基甲氧基)苯等。較佳之選擇性地被取代的聯芳基包括：
 2-(2-苯基胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、1,4-聯苯基苯、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[苄基胺基]乙醯胺、2-
 15 胺基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙醯胺、2-胺基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、2-(氯丙基胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、2-(乙基胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]
 乙醯胺、2-[(2-甲基丙基)胺基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、5-苯基-2H-苯並[d]1,3-二噁茂烯、2-氯-1-甲氧基-4-
 20 苯基苯、2-[(咪唑甲基)胺基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、4-苯基-1-苯氧基苯、N-(2-胺基乙基)[4-(2-苯基乙炔基)苯基]羧醯胺、2-{[(4-氟苯基)甲基]胺基}-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、2-{[(4-甲基苯基)甲基]胺基}-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、4-苯基-1-(三氟甲基)苯、1-丁基-4-
 苯基苯、2-(環己基胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯

胺、2-(乙基甲基胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、
 2-(丁基胺基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙醯胺、N-[4-(2-
 苯基乙炔基)苯基]-2-(吡啶基胺基)乙醯胺、N-[4-(2-苯基乙
 炔基)苯基]-2-(奎寧環-3-基胺基)乙醯胺、N-[4-(2-苯基乙
 炔基)苯基]-吡咯烷-2-基羧醯胺、2-胺基-3-甲基-N-[4-(2-苯基
 5 乙炔基)苯基]丁醯胺、4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基胺、
 2-(二甲基胺基)-N-[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]乙醯胺、
 2-(乙基胺基)-N-[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]乙醯胺、4-
 乙基-1-苯基苯、1-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙烷-1-酮、N-(1-
 10 胺基甲醯基-2-羥基丙基)[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]羧
 醯胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙醯胺、4-甲氧基苯基苯
 基酮、苯基N-苯甲醯胺、(特-丁氧基)-N-[(4-苯基苯基)甲基]
 羧醯胺、2-(3-苯基苯氧基)乙烷氧肟酸、3-苯基苯基丙酸酯、
 1-(4-乙氧基苯基)-4-甲氧基苯及[4-(2-苯基乙炔基)苯基]吡
 15 咯。

“雜芳基芳基”一詞係指其中芳基中的一者為雜芳基之
 一聯芳基。雜芳基芳基的實例例如包括：2-苯基吡啶、苯
 基吡咯、3-(2-苯基乙炔基)吡啶、苯基吡唑、5-(2-苯基乙炔
 基)-1,3-二氫嘧啶-2,4-二酮、4-苯基-1,2,3-噻二唑、2-(2-苯
 20 基乙炔基)吡嗪、2-苯基噻吩、苯基咪唑、3-(2-哌嗪基苯基)
 呋喃、3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基吡咯等。較佳之選擇性地被
 取代的雜芳基芳基包括：5-(2-苯基乙炔基)嘧啶-2-基胺、1-
 甲氧基-4-(2-噻吩基)苯、1-甲氧基-3-(2-噻吩基)苯、5-甲基
 -2-苯基吡啶、5-甲基-3-苯基異噁唑、2-[3-(三氟甲基)苯基]

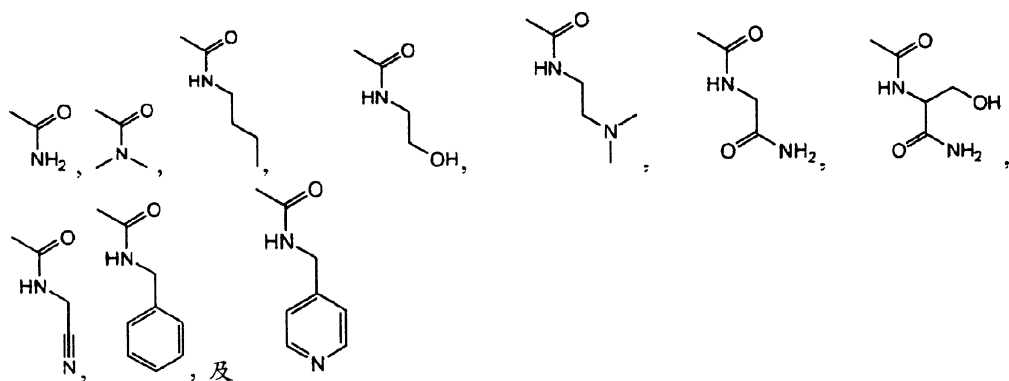
呋喃、3-氟-5-(2-呋喃基)-2-甲氧基-1-丙-2-烯基苯、(羥基亞
 胺基)(5-苯基(2-噻吩基))甲烷、5-[(4-甲基哌嗪基)甲基]-2-
 苯基噻吩、2-(4-乙基苯基)噻吩、4-甲基硫代基-1-(2-噻吩基)
 苯、2-(3-硝基苯基)噻吩、(特-丁氧基)N-[(5-苯基(3-吡啶基))
 5 甲基]羧醯胺、羥基-N-[(5-苯基(3-吡啶基))甲基]醯胺、2-(苯
 基甲基硫代基)吡啶及苄基咪唑。

“雜芳基雜芳基”一詞係指其中芳基中的二者皆為雜芳
 基之一聯芳基。雜芳基雜芳基的實例例如包括：3-吡啶咪
 唑、2-咪唑基吡嗪等。較佳之選擇性地被取代的雜芳基雜
 10 芳基包括：2-(4-哌嗪基-3-吡啶基)呋喃、二乙基(3-吡嗪-2-
 基(4-吡啶基))胺及二甲基{2-[2-(5-甲基吡嗪-2-基)乙炔
 基](4-吡啶基)}胺。

“選擇性地被取代”一詞係指選擇性地以一或多個單價
 或二價自由基取代氫。選擇性地被取代的基包括此述之該
 15 等基，其中就各基提供取代作用之獨特定義。此外，適宜
 的取代基例如包括：羥基、硝基、胺基、亞胺基、氰基、
 鹵代基、硫代基、硫代醯胺基、脒基、亞脒基、氧代基、
 甲氧脒基、亞脒基、胍基、磺醯胺基、羧基、甲醯基、烷
 基、被取代的烷基、鹵代低級烷基、低級烷氧基、鹵代低
 20 級烷氧基、低級烷氧基烷基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷
 基羰基、雜芳基羰基、雜芳烷基羰基、烷基硫代基、胺基
 烷基、氰基烷基、苄基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、噻吩、
 咪唑基等。

代表性之被取代的胺基羰基例如包括下列所示者。其

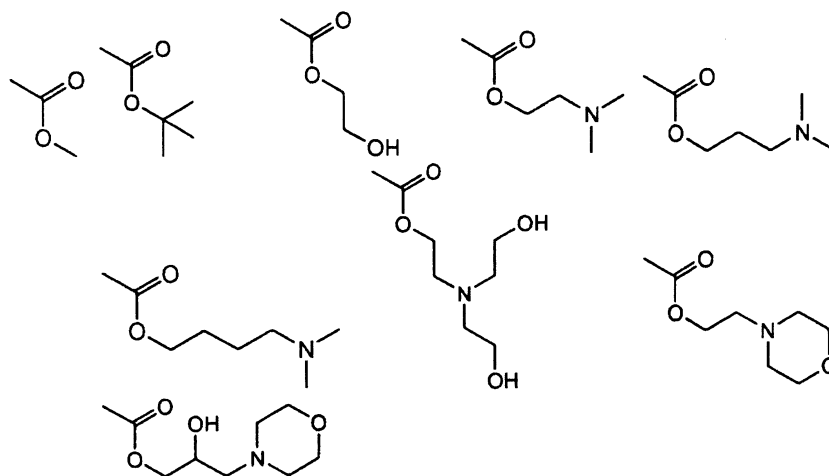
等可進一步被雜環基與雜芳基取代，如嫻熟有機與醫學化學技藝以及此述的揭露內容者所顯而易見的。較佳的胺基羰基包括：N-(2-氰基乙基)羧醯胺、N-(3-甲氧基丙基)羧醯胺、N-環丙基羧醯胺、N-(2-羥基-異丙基)羧醯胺、甲基-2-羧基胺基-3-羥基丙酸酯、N-(2-羥基丙基)羧醯胺、N-(2-羥基-異丙基)羧醯胺、N-[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]羧醯胺、N-(2-羧基胺基乙基)乙醯胺、N-(2-(2-吡啶基)乙基)羧醯胺、N-(2-吡啶基甲基)羧醯胺、N-(氧雜環戊烷-2-基甲基)羧醯胺、N-(4-羥基吡咯烷-2-基)羧醯胺、N-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]羧醯胺、N-(4-羥基環己基)羧醯胺、N-[2-(2-氧代-4-咪唑啉基)乙基]羧醯胺、N-(羧基胺基基甲基)乙醯胺、N-(3-吡咯烷基丙基)羧醯胺、N-[1-(羧基胺基基甲基)吡咯烷-3-基]乙醯胺、N-(2-嗎啉-4-基乙基)羧醯胺、N-[3-(2-氧代吡咯烷基)丙基]羧醯胺、4-甲基-2-氧代哌嗪羧基醛、N-(2-羥基-3-吡咯烷基丙基)羧醯胺、N-(2-羥基-3-嗎啉-4-基丙基)羧醯胺、N-{2-[(5-氰基-2-吡啶基)胺基]乙基}羧醯胺、3-(二甲基胺基)吡咯烷羧基醛、N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]羧醯胺、2,2,2-三氟-N-(1-甲醯基吡咯烷-3-基)乙醯胺、



代表性之被取代的烷氧基羰基例如包括下列所示者。
該等烷氧基羰基可進一步被取代，如嫻熟有機與醫學化學技藝以及此述的揭露內容者所顯而易見的。

代表性之被取代的烷氧基羰基例如包括下列所示者。

- 5 該等烷氧基羰基可進一步被取代，如嫻熟有機與醫學化學技藝以及此述的揭露內容者所顯而易見的。



- 針對於羥基、胺基與氫硫基之“被保護的”一詞，係指以嫻熟技藝者所知之一保護基保護該等官能度免於非所欲的反應之形式，及該等保護基可藉由在此所說明的程序加以移除；該等保護基諸如Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.之“有機合成作用中之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)”乙書第三版(美國紐約John Wiley & Sons公司於1999年出版)所述者。受到保護的羥基之實例包括但不限於：
- 10 於：甲矽烷基醚，諸如該等藉由羥基與一試劑的反應所製得者，該試劑諸如但不限於特-丁基二甲基-氯矽烷、三甲基氯矽烷、三異丙基氯矽烷、三乙基氯矽烷；受到保護的甲
- 15 基與乙基醚，諸如但不限於甲氧基甲基醚、甲基硫代甲基

醚、苄氧基甲基醚、特-丁氧基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、四氫吡喃醚、1-乙氧基乙基醚、烯丙基醚、苄基醚；酯類諸如但不限於苯甲醯基甲酸酯、甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯及三氟乙酸酯。受到保護的胺基之實例包括但不限於：

5 醯胺類諸如甲醯胺、乙醯胺、三氯乙醯胺及苯甲醯胺；醯亞胺類諸如鄰苯二甲醯亞胺與二硫代琥珀醯亞胺；及其他者。受到保護的氫硫基之實例包括但不限於：硫醚類諸如S-苄基硫醚及S-4-吡啶甲基硫醚；被取代的S-甲基衍生物諸如半硫代基、二硫代基及胺基硫代基；及其他者。

10 藥學上可接受的鹽類包括與一無機鹼、有機鹼、無機酸、有機酸或鹼性或酸性胺基酸所形成之一鹽類。本發明的無機鹼鹽類例如包括：鹼金屬諸如鈉或鉀；鹼土金屬諸如鈣與鎂或鋁；及氨。本發明的有機鹼鹽類例如包括三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺及

15 三乙醇胺。本發明的無機酸鹽類例如包括氫氯酸、氫硼酸、硝酸、硫酸及磷酸。本發明的有機酸鹽類例如包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、反式丁烯二酸、草酸、酒石酸、順式丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸及對-甲苯磺酸。本發明的鹼性胺基酸鹽類例如包括精胺酸、離

20 胺酸及鳥胺酸。酸性胺基酸例如包括天冬胺酸與麩胺酸。

如用於此之“藥學上可接受的酯”係指在活體內水解及該等在人體內即可分解而留下母體化合物或其鹽類之酯類。適宜的酯基例如包括該等自藥學上可接受的脂肪族羧酸特別是鏈烷酸、鏈烯酸、環鏈烷酸與鏈烷二酸所衍生者，

其中各烷基或烯基部份有利地具有少於6個的碳原子。特定酯類的代表性實例包括但不限於甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及乙基琥珀酸酯。

如用於此之“藥學上可接受的藥物前體”一詞係指本發明化合物的該等藥物前體以及在可能情況下之本發明化合物的兩性離子形式；在良好的醫學判斷範疇內，其係適於與人類組織接觸，及降低對於動物之過度的毒性、刺激性、過敏反應等，其伴隨具有合理的效益/風險比值，及在其等的規劃用途上具有效用。“藥物前體”一詞係指在活體內快速轉化產生具上述化學式的母體化合物之化合物，例如藉由血液中的水解作用。在T. Higuchi與V. Stella之A. C. S.研討會系列第14冊“作為新穎輸送系統之藥物前體”及Edward B. Roche編輯的“藥物設計中之生物可逆性載劑”(美國製藥學會與Pergamon Press公司於1987年出版)中，提供完整的論述；該二文獻在此併入本案以為參考資料。

如用於此之“限制”、“治療”、“治療作用”係可互換的辭彙，如同“限制性”與“治療性”一般，其包括防止性(如預防性)與減輕性治療，或者包括提供預防性與減輕性治療之動作。

在本發明內文中之“治療”，係指減輕與一病症或疾病相關聯的癥狀，或遏止該等癥狀之進一步發展或惡化，或防止或預防該疾病或病症。例如，在教導需要PI3K抑制劑的病患之內容中，成功的治療可能包括減少供給一腫瘤或罹病組織的微血管之增生作用；減輕與癌症生長或腫瘤、

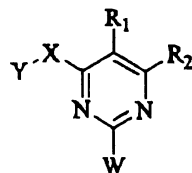
微血管增生作用或罹病組織相關之癥狀；遏止微血管增生作用；或遏止一疾病諸如癌症之發展或癌細胞的生長。治療亦可包括組合投予本發明的藥學配方與其他療法。例如，本發明的化合物與藥學配方可在手術及/或放射治療之前、期間或之後投予。本發明的化合物亦可與其他抗癌藥物共同投藥，包括該等用於反訊息與基因療法者。

此述之本發明的PI3K抑制劑，可以酸加成鹽類形式投藥。若一化合物為鹼性，則藉由該化合物與諸如上述者之一適宜酸反應，而方便地形成該等鹽類。在中等溫度以高產率迅速地形成該等鹽類，及通常在合成作用的最後步驟中，僅藉由自一適宜的酸性清洗液中分離該化合物而製備之。將該成鹽性酸溶於一適宜的有機溶劑或含水的有機溶劑中，諸如烷醇、酮或酯。另一方面，若本發明化合物的所欲形式為游離鹼形式，則依據慣用之操作，自一鹼性最終清洗步驟中分離之。用於製備鹽酸鹽之一較佳技術，係將游離鹼溶於一適宜的溶劑中及將該溶液完全乾燥，如在分子篩上，然後再通入氯化氫氣體。亦將瞭解可能投予非晶質形式的PI3K抑制劑。

本發明亦包括經同位素標記之PI3K抑制劑，其在結構上與上所揭露者相同，除了一或多個原子被原子質量或質量數不同於自然中常見的原子質量或質量數之一原子所置換之外。可納入本發明的化合物中之同位素實例，包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，其分別諸如：²氫、³氫、¹³碳、¹⁴碳、¹⁵氮、¹⁸氧、¹⁷氧、³¹磷、³²磷、³⁵硫、¹⁸

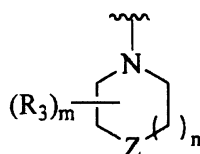
氟及³⁶氯。含有前述同位素及/或其他原子的同位素之本發明
 的化合物、其藥物前體及該化合物與該藥物前體之藥學
 上可接受的鹽類，係涵蓋於本發明的範疇內。本發明經特
 定同位素標記之化合物，例如該等納入放射性同位素諸如³
 5 氫與¹⁴碳者，係適用於藥物及/或受質之組織分布分析。就
 其等在製備上之容易性與可偵測性而言，以氚標記(即³氫)
 與碳-14(即¹⁴碳)同位素係為特佳者。更進一步，若以諸如氘
 (即²氫)之較重的同位素取代，可因較高的代謝安定性例如
 增加活體內之半衰期或降低所需之劑量，而提供治療上的
 10 優點，因此其在一些情況下係為較佳者。一般可藉由習知
 或參考製程，及以即可取得之經同位素標記的試劑取代未
 經同位素標記的試劑，而製備本發明之經同位素標記的化
 合物與其藥物前體。

一般而言，本發明提供具有化學結構I的化合物。本發
 15 明亦提供該化合物、藥學上可接受的鹽類、酯類及化合物的
 藥物前體之互變異構物，及該互變異構物之藥學上可接
 受的鹽類、酯類及藥物前體。結構式I具有下列化學式：



I

20 其中W為：



其中Z係選自下列群中：-CH₂-、-NH-、-氧-、-硫-及-NR₆-，其中R₆為烷基或被取代的烷基；

R₃不存在或選自下列群中：烷基、被取代的烷基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基、
5 烷氧基、烯基、被取代的烯基、炔基、羰基胺基及烷氧基羰基；及

m 與 n 為0至2之一整數；

X為一個共價鍵或選自下列群中：-CH₂-、-CHF-、
-CF₂-、-NH-、-氧-、-硫-及-NR₅-，其中R₅為烷基或被取代
10 的烷基；

Y係選自下列群中：雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基及被取代的雜芳基；

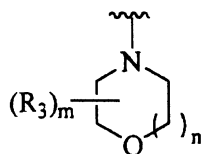
R₁係選自下列群中：氫、鹵素、羧酸及烷基；及

R₂係選自下列群中：雜環基、被取代的雜環基、芳基、
15 被取代的芳基、雜芳基及被取代的雜芳基；

其互變異構物；

及其藥學上可接受的鹽類、酯類或藥物前體。

就其化學式(I)的化合物之另一方面而言，X為一個共價鍵，及Y為如下所示之一個嗎啉基：



其中 R_3 、 m 與 n 係如上所述。

在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，X為一個共價

鍵，及Y為一個未被取代的嗎啉基。

在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，X為-NH-。

在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，Y為選自吡啶基與烷氧基吡啶基之一個雜芳基或被取代的雜芳基。

5 在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，R₁為氫。

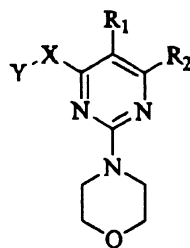
在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，R₂為一個芳基或被取代的芳基。

在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，R₂係選自下列群中：苯基、苯酚、苯胺、羥基苄基、苯基烷氧基羰基、

10 苯基羰基烷氧基、苯基胺基羰基及苯基羰基胺基。

在化合物(I)之另一個更特定的實施例中，R₃不存在。

在本發明的另一方面，提供具化學式(II)的化合物：



II

15 其中X係選自下列群中：-NH-、-氧-及-硫-；

Y係選自下列群中：雜環基、被取代的雜環基、芳基、被取代的芳基、雜芳基及被取代的雜芳基；

R₁為氫、鹵素或一個羧酸基；

R₂係選自下列群中：芳基、被取代的芳基、雜芳基及
20 被取代的雜芳基；

其互變異構物；

及其藥學上可接受的鹽類、酯類或藥物前體。

就具化學式(II)的化合物之另一方面而言，X為-NH-。

就具化學式(II)的化合物之另一方面而言，Y為選自吡啶基與烷氧基吡啶基之一個雜芳基或被取代的雜芳基。

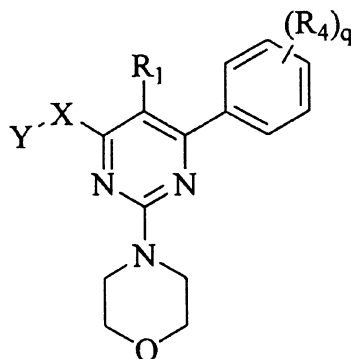
5 就具化學式(II)的化合物之另一方面而言，R₁為氫。

就具化學式(II)的化合物之另一方面而言，R₂為一個芳基或被取代的芳基。

就具化學式(II)的化合物之另一方面而言，R₂係選自下列群中：苯基、苯酚、苯胺、羥基苄基、苯基烷氧基羰基、
10 苯基羰基烷氧基、苯基胺基羰基及苯基羰基胺基。

就具化學式(II)的化合物之另一方面而言，R₃不存在。

在本發明的另一方面，提供具化學式(XIII)的化合物：



XIII

15 其中

X係選自下列群中：-NH-、-氧-及-硫-；

Y係選自下列群中：雜環基、被取代的雜環基、芳基、
被取代的芳基、雜芳基及被取代的雜芳基；

R₁為氫、鹵素或一羧酸；

20 R₄係獨立地選自下列群中：氫、鹵素、烷基、被取代

的烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基、芳基、雜芳基、雜環基、羰基胺基及烷氧基羰基；及

q為自1至5之一整數

5 其互變異構物；

及其藥學上可接受的鹽類、酯類或藥物前體。

就具化學式(XIII)的化合物之另一方面而言，X為-NH-，及R₁為氫。

就具化學式(XIII)的化合物之另一方面而言，R₄係選
10 自下列群中：氫、鹵素、烷基、被取代的烷基、羥基、烷氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基、羰基胺基及烷氧基羰基。

提供用於治療需要磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑的一病患之一種方法，其包括對於需要之一病患投予一有效
15 量之如本發明的藥學配方。

提供如本發明的藥學配方，其包括上述之任一化合物及組合使用一種藥學上可接受的載劑。

用於抑制一病患的腫瘤生長之一種方法，其包括對於具有腫瘤的一病患投予一有效量之該化合物或其藥學上可
20 接受的鹽類。

用於抑制一病患的微血管增生之一種方法，其包括對於需要的一病患投予一有效量之該化合物或其藥學上可接受的鹽類。

用於製備藥學配方之一種方法，其包括混合任一種上

述化合物與一種藥學上可接受的載劑及水或一種水溶液。

本發明的化合物與其他習知細胞毒性劑之組合物，該細胞毒性劑諸如依利諾泰侃(irinotecan)、拓撲泰侃(topotecan)、詹昔塔賓(gemcitabine)、格列衛(gleevec)、賀癌平(herceptin)、5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸、碳化氯氮鉑、順氯氮鉑、紫杉烷、泰扎西塔賓(tezacitabine)、環磷醯胺、長春花生物鹼、依麥替尼布(imatinib)、蒽環素(anthracycline)、里圖西馬(rituximab)、泰莫辛芬(tamoxifen)、CPT 11與川杜筑馬(trastuzumab)等，係視作涵
 10 蓋於本發明的範疇之內。

藥學組成物

本發明的藥學組成物包括與一或多種藥學上可接受的載劑配製在一起之一治療有效量之本發明的一化合物。如用於此之“藥學上可接受的載劑”一詞，係指一種無毒性的
 15 惰性固態、半固態或液態填料、稀釋劑、包膠物質或任一類型的配製助劑。可作為藥學上可接受的載劑之物質實例為：糖類諸如乳糖、葡萄糖與蔗糖；澱粉類諸如玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素乙酸酯；粉末狀西黃耆膠；麥芽；明
 20 膠；滑石；賦形劑諸如可可豆脂與栓劑蠟；油類諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油與大豆油；二元醇類諸如丙二醇；酯類諸如油酸乙基酯與月桂酸乙基酯；瓊脂；緩衝劑諸如氫氧化鎂與氫氧化鋁；褐藻酸；無致熱原的水；等滲壓鹽水；林格氏(Ringer)溶液；乙基醇與

磷酸鹽緩衝溶液；以及其他可相容的無毒性潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉與硬脂酸鎂；以及依據配製者之判斷，在該組成物中亦可存在著色劑、防黏劑、塗覆劑、調味劑與香料劑、防腐劑與抗氧化劑。本發明的藥學配方可依口服、
5 直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(以粉末、油膏或液滴形式)、頰、口或鼻噴劑、供吸入之液態氣霧或乾燥粉末配方而投藥至人類與其他動物。

用於口服投藥的液態劑型包括藥學上可接受的乳化液、微乳化液、溶液、懸浮液、稠漿液與酏劑。除了活性
10 化合物之外，該液態劑型可含有技藝中常用的惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑諸如乙醇、異丙基醇、碳酸乙基酯、乙酸乙酯、苜基醇、苯甲酸苜基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺；油類(特別是棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)；
15 甘油；四氫糠基醇；聚乙二醇與脫水山梨糖醇的脂肪酸酯；及其混合物。除了惰性稀釋劑之外，口服組成物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑與懸浮劑、增甜劑、調味劑與香料劑。

可依據已知技藝，使用適宜的分散或潤濕劑與懸浮
20 劑，而配製可注射式製劑，例如可注射式無菌水性或油性懸浮液。無菌的可注射式製劑，亦可為位於一種可接受的非經腸無毒性稀釋劑或溶劑中之可注射式無菌溶液或懸浮液，例如位於1,3-丁二醇中之一溶液。適用之可接受的載劑與溶劑為水、林格氏(Ringer)溶液、U.S.P.及等滲壓的氯化

鈉溶液。此外，習知使用無菌的定性油作為一溶劑或懸浮基質。就該目的而言，可使用任一溫合的定性油，包括合成的單甘油酯或雙甘油酯。此外，在可注射式製劑的製備作用中，亦可使用脂肪酸諸如油酸。

- 5 例如，可藉由過濾通過一個留置細菌的過濾器，或藉由納入無菌固態組成物形式的殺菌劑及其可在使用前溶於或分散於無菌水或其他無菌可注射性基質中，而進行可注射式配方的殺菌工作。

- 為了延長一藥物的效應，通常需要減緩自皮下或肌內
10 注射之藥物吸收作用。其可藉由使用水溶性不佳的晶質或非晶質物質之一液態懸浮液而達成。該藥物的吸收速率則依其溶解速率而定，溶解速率則進而依結晶尺寸與結晶形式而定。任擇地，可藉由將該藥物溶解或懸浮於一油性載劑中，而延遲以非經腸方式投藥的藥物形式之吸收作用。
15 藉由形成該藥物於生物可分解性聚合物諸如聚交酯-聚乙交酯中之微膠囊矩陣，而製造可注射式積存形式。可依據藥物相對於聚合物的比例及所用特定聚合物的性質，而控制藥物釋出速率。其他生物可分解性聚合物包括聚(原酸酯)與聚(酐)。亦可藉由將藥物截留於與身體組織相容的脂質體
20 或微乳化液中，而製備積存型可注射配方。

 用於直腸或陰道投藥之組成物較佳為栓劑，其可藉由將本發明的化合物與適宜的非刺激性賦形劑或載劑混合而製備之，賦形劑或載劑諸如可可豆脂、聚乙二醇或栓劑蠟，其在環境溫度為固態而在體溫為液態，及因此可在直腸或

陰道中溶化而釋出活性化合物。

用於口服投藥的固態劑型可包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在該等的固態劑型中，活性化合物係與至少一種藥學上可接受的惰性賦形劑或載劑諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣混合，及/或a)填料或增量劑諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙基吡咯烷酮、蔗糖與阿拉伯膠；c)濕潤劑諸如甘油；d)崩散劑諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯與木薯澱粉、褐藻酸、特定的矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑諸如石蠟；f)加速吸收劑諸如四級銨化合物；g)潤濕劑諸如乙醯基醇與單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑諸如高嶺土與膨潤土；及i)潤滑劑諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑與丸劑的情況下，該劑型亦可包括緩衝劑。

類似類型的固態組成物亦可作為軟式與硬式填充明膠膠囊中之填料，其使用乳糖以及高分子量聚乙二醇等作為賦形劑。

錠劑、糖錠劑、膠囊、丸劑與顆粒之固態劑型可以塗層或殼層製備之，諸如藥學製備技藝中所熟知的腸溶膜或其他塗層。其等可選擇性地含有遮光劑，及可為僅在或差示性地在腸道的一特定部份選擇性地以延遲方式釋出活性成份之一組成物。可使用之嵌入式組成物的實例包括聚合性物質與蠟。

類似類型的固態組成物亦可作為軟式與硬式填充明膠

膠囊中之填料，其使用乳糖以及高分子量聚乙二醇等作為賦形劑。

5 活性化合物亦可為與上述的一或多種賦形劑之微包膠形式。錠劑、糖錠劑、膠囊、丸劑與顆粒之固態劑型可以塗層或殼層製備之，諸如腸溶膜、控制釋出型塗層或藥學製備技藝中所熟知的其他塗層。在該等固態劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑諸如蔗糖、乳糖或澱粉摻合。依一般操作，該等劑型亦可包含除了惰性稀釋劑以外的附加物質，如製錠潤滑劑及其他製錠助劑諸如硬脂酸鎂
10 與微晶纖維素。在膠囊、錠劑與丸劑的情況下，該劑型亦可包括緩衝劑。其等可選擇性地含有遮光劑，及可為僅在或差示性地在腸道的一特定部份選擇性地以延遲方式釋出活性成份之一組成物。可使用之嵌入式組成物的實例包括聚合性物質與蠟。

15 用於以局部或透皮方式投藥本發明的一化合物之劑型，包括油膏、軟膏、乳霜、乳液、凝膠、粉末、溶液、噴劑、吸入劑或貼片。活性化合物在無菌條件下與一種藥學上可接受的載劑及任一所需的防腐劑或可能需要的緩衝劑摻合。亦可預期眼用配方、耳用滴劑等涵蓋於本發明的
20 範疇內。

油膏、軟膏、乳霜與凝膠除了含有本發明的一活性化合物之外，尚含有賦形劑諸如動物與植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、西黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽酮、斑脫土、矽酸、滑石及氧化鋅，或其混合物。

亦可配製本發明的組成物，以供以一液態氣膠或可吸入式乾燥粉末形式輸送之用。可將液態氣膠配方噴霧，使其大部分成為可輸送至末端與呼吸細支氣管之顆粒尺寸。

可使用一種氣膠形成裝置，諸如噴射器、振動式多孔板或超音波噴霧器，較佳選擇所形成之氣膠顆粒的質量中值平均直徑大部分介於1至5微米之間之一裝置，而輸送本發明的氣膠配方。再者，該配方較佳具有均衡的滲透壓離子強度與氯化物濃度，及具有能夠將本發明化合物的有效劑量輸送至感染位址之最小的可氣膠化體積。此外，該氣膠化配方較佳不損及氣道的功能性，及不造成不利的副作用。

適用於投予本發明的氣膠配方之氣膠化裝置，例如包括噴射器、振動式多孔板、超音波噴霧器及電動式乾燥粉末吸入器，其等可將本發明的配方噴霧，使得氣膠顆粒尺寸大部分介於自1至5微米之尺寸範圍。在本申請案中，“大部分”係指所產生的氣膠顆粒中之至少70%及較佳超過90%係介於1至5微米之範圍。噴射噴霧器係藉由空氣壓力而將液態溶液分散成為氣膠液滴。振動式多孔板噴霧器係藉由使用由一個快速振動的多孔板所產生的聲波真空，而經由一多孔板擠製出一溶劑液滴。超音波噴霧器藉由一個壓電晶體，而將一液體剪切為小型的氣膠液滴。可取得多種適宜的裝置，例如包括AeroNebTM與AeroDoseTM振動式多孔板噴霧器(美國加州桑尼維爾(Sunnyvale)的AeroGen公司)；Sidestream[®]噴霧器(英國加州西薩克斯(West Sussex)的

Medic-Aid有限公司); Pari LC[®]與Pari LC Star[®]噴設噴霧器
(美國維吉尼亞州利奇蒙(Richmond)的Pari 呼吸設備公
司); 及AerosonicTM(德國海頓(Heiden) GmbH的DeVilbiss
Medizinische Produkte (Deutschland)公司); 及UltraAire[®](美
5 國伊利諾州維農山莊(Vernon Hills)的Omron Healthcare公
司)。

本發明的化合物亦可配製作為局部粉末與噴劑之用，
除了本發明的化合物之外，其尚含有賦形劑諸如乳糖、滑
石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣與聚醯胺粉末，或該等物質
10 的混合物。噴劑可附加地含有常用的推進劑，諸如氟氯化
碳氫化合物。

透皮貼片具有以受控方式輸送一化合物至身體之附加
優點。可藉由將該化合物溶於或分散於適宜基質，而製造
該等劑型。亦可使用吸收增進劑，以增加該化合物通過皮
15 膚的通量。可藉由提供一個速率控制膜或藉由將該化合物
分散於一種聚合物基質或凝膠中，而控制該速率。

如本發明的治療方法，藉由對於一病患諸如人類或低
等哺乳類動物，以達成所欲結果所需之該量與該時間投予
一治療有效量之本發明的一化合物，而降低或預防該病患
20 中之腫瘤生長。本發明的一化合物之治療有效量，係指以
一合理的效益/風險比值施用於任一醫學療法之用於治療
腫瘤生長之一充分的化合物量。然而，應瞭解本發明的化
合物與組成物之每日總劑量，將由負責醫師所決定及位於
合理醫學判斷的範疇之內。用於任一特定病患之特定的治

療有效劑量水平，將依多種因子而定，包括所治療的病症與該病症的嚴重性；所用特定化合物的活性；所用的特定組成物；該病患的年齡、體重、整體健康狀況、性別與飲食；所用特定化合物的投藥時間、投藥途徑及排出速率；
5 治療的時間長度；與所用特定化合物組合或所同時使用之藥物；及醫學技藝中所熟知的類似因子。

以單一或分開劑量投予人類或其他哺乳類動物之本發明化合物的每日總劑量，例如自0.01至50毫克/公斤體重，或更常自0.1至25毫克/公斤體重。單一劑量組成物可含有該
10 量或其次倍量，以組成每日劑量。一般而言，本發明的治療方式包括對於需要之一病患每日投予約10毫克至約2000毫克的
本發明化合物，其係置於單一或多個劑量中。

配製方法係技藝中所熟知的，或例如揭露於“雷明頓：製劑學之科學與操作”乙書第19版(美國賓州伊斯頓(Easton)
15 之Mack出版公司於1995年出版)。用於本發明的藥學組成物可為無菌與非致熱原性液體溶液或懸浮液、經塗覆的膠囊、栓劑、冷凍乾燥粉末、透皮貼片之形式，或技藝中所知的其他形式。

如用於本申請案中之一“套組”，包含用於容納該藥學
20 組成物之一容器，及亦可包含分開的容器諸如分開的瓶或一分開的箔材包裝。該容器可為技藝中所知之任一習知形狀或形式，及係自藥學上可接受的材料製成，例如紙張、紙板盒、玻璃或塑膠瓶或罐、可重複密封袋(例如裝載再填充錠劑以供置入一個不同的容器中)或依據療程自包裝中

擠出個別劑量之泡殼包裝。所用的容器可依所涉及的實際劑型而定，例如，習知的紙板盒一般不會用於裝載一液體懸浮液。上市行銷的一種單一劑型，可能在單一包裝中使用一種以上的容器。例如，錠劑可裝在一瓶中，而該瓶係
5 裝在一盒中。

該套組之一實例係為所謂的泡殼包裝。泡殼包裝係包裝業界所熟知者，及被廣泛地用於包裝藥學單位劑型(錠劑、膠囊等)。泡殼包裝一般包括一剛性較高的材料薄層，其上由較佳為透明塑膠材料之一薄片所覆蓋。在包裝過程
10 中，在塑膠薄片形成凹槽。該凹槽具有待包裝的個別錠劑或膠囊之尺寸與形狀，或可具有容納多個待包裝的錠劑或膠囊之尺寸與形狀。接著，將錠劑或膠囊置於凹槽中，然後在與凹槽形成方向相反之薄片表面上，以一剛性較高的材料薄層密封該塑膠薄片。結果，錠劑或膠囊被被個別
15 地或集體地密封於該塑膠薄片與該薄層之間之凹槽中。該薄層所具有的強度，係當以人工方式在凹槽上施用壓力時，可在該薄層之凹槽處形成一開口，使得以自該泡殼包裝中取出錠劑或膠囊。該錠劑或膠囊然後可經由該開口取出。

20 在套組上提供一書寫式助記裝置可為有利的，其中書寫式助記裝置係具有供醫師、藥師或其他醫療從業人員或個體使用之資訊及/或說明之該種類型；如位於錠劑或膠囊旁之數字形式，藉此該數字係對應於應服用所指定錠劑或膠囊之療程日數，或具有相同類型資訊之一卡片。該助記

裝置之另一實例，係在一卡片上印上日程表，如“第一週：星期一、星期二、、、等；第二週：星期一、星期二、、、”等。其他的助記裝置之實例，係即可明瞭者。“每日劑量”可為在一特定日子須服用之單一錠劑或膠囊或數個錠劑或膠囊。當該套組含有不同的組成物時，該套組的一或多種組成物之每日劑量可包括一錠劑或膠囊，而該套組的另一個一或多種組成物之每日劑量可包括數個錠劑或膠囊。

在套組之另一特定具體例為一種給藥器，其設計係一次一個地供給每日劑量，以按規劃地服用。該給藥器較佳配備有助記裝置，藉此促進遵循該療法。該助記裝置之一實例，係一機械計數器，其可顯示已給藥之每日劑量數目。該助記裝置之另一實例，係一個由電池驅動的微晶片記憶體，其附有一液晶顯示裝置或一音響提醒訊號，例如讀出上次服用每日劑量之日期及/或提醒一個體何時服用下一劑量。

本發明的套組除了包含一種PI3K抑制劑之外，尚可包含一或多種附加的藥學活性化合物。該附加的化合物較佳為另一種PI3K抑制劑或適用於治療癌症、血管生成或腫瘤生長之另一種化合物。附加的化合物能以與PI3K抑制劑相同的劑量形式或不同的劑量形式投藥。類似地，附加的化合物能以與PI3K抑制劑相同的時間或不同的時間投藥。

在此所引述的所有參考文獻與專利案，皆在此併入本案以為參考資料。

藉由參照下列實例可更加瞭解前述所整體說明之本發

明，而該等實例之提供僅作為說明之用，而非意欲限制本發明。

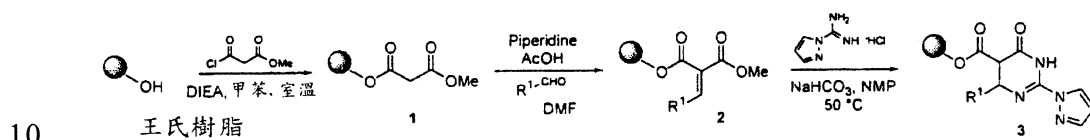
實例

實驗

- 5 一般使用嫻熟技藝者所熟知之程序，例如依據下列代表性方法(如下列的第1與第2方法)與反應流程圖，製備本發明的化合物。

第1方法

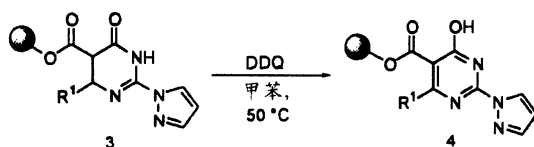
樹脂結合型2-(吡唑)三氫嘧啶-4-酮(第1步驟)



- 將王氏(Wang)樹脂(1.0克，0.55毫莫耳，1當量)懸浮於
 甲苯(10毫升)中，添加DIEA(0.377毫升，2.2毫莫耳，4.0當
 量)，接著添加甲基丙二醯氯(0.236毫升，2.2毫莫耳，4.0
 當量)。該混合物在室溫中振動過夜。將樹脂濾出，以二氯
 15 甲烷、甲醇、水、DMF、二氯甲烷清洗，然後乾燥而得樹
 脂結合型甲基丙二酸甲基酯1。將第1樹脂(300毫克，0.165
 毫莫耳，1.0當量)懸浮於哌啶(16.3微升，0.165毫莫耳，1.0
 當量)與乙酸(9.4微升，0.165毫莫耳，1.0當量)於DMF(3毫
 20 升)中之一溶液中，及添加醛(10當量)。該混合物在室溫中
 振動過夜。將樹脂濾出，以DMF與二氯甲烷清洗，然後乾
 燥而得樹脂結合型 α, β 不飽和二酯2，其毋需分析及用於
 下一步驟，因為自樹脂之切開作用造成廣泛的分解作用。
 將第2樹脂(300毫克，0.165毫莫耳，1.0當量)懸浮於NMP(3

毫升)中，及添加1-H-吡唑羧脒鹽酸鹽(121毫克，0.825毫莫耳，5.0當量)，接著添加碳酸氫鈉(35毫克，0.412毫莫耳，2.5當量)。反應混合物在50°C振動過夜，然後將樹脂濾出，以DMF、水、甲醇、二氯甲烷清洗，及乾燥而得所欲的樹脂結合型6-R¹-4-氧代-2-吡唑-3,5,6-三氫嘧啶-5-羧酸3。在室溫中以95% TFA/水處理樹脂1.5小時，加以過濾及在減壓下蒸發，而製得切開產物之一分析試樣。

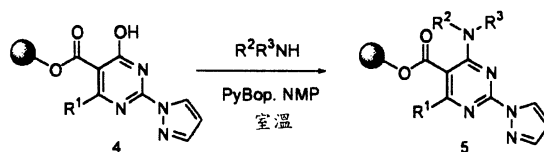
樹脂結合型2-吡唑嘧啶酮(第2步驟)



第2步驟

將第3樹脂(200毫克，0.11毫莫耳，1當量)懸浮於DDQ於甲苯(2.5毫升，253毫莫耳，2.3當量)中之0.1 M溶液中，該反應混合物在50°C振動過夜。將樹脂濾出，以DMF、20%乙酸水溶液、水、甲醇、二氯甲烷清洗，及乾燥而得所欲的樹脂結合型R¹-4-羥基-2-吡唑基嘧啶-5-羧酸4。在室溫中以95% TFA/水處理樹脂1.5小時，加以過濾及在減壓下蒸發，而製得切開產物之一分析試樣。

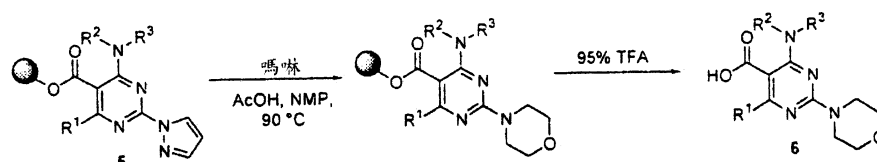
在第4位置以胺進行經PyBop調節的取代作用(第3步驟)



第3步驟

將第4樹脂(150毫克, 0.082毫莫耳, 1當量)、所選擇的
 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$
 胺(10當量)與PyBop(85毫克, 0.164毫莫耳, 2當量)於NMP
 中之一混合物, 置於室溫中振動過夜。將樹脂濾出, 以
 DMF、甲醇與二氯甲烷清洗, 及乾燥而得所欲的樹脂結合
 5 型6- R^1 -4-氨基烷基(或芳基)-2-吡嗪基嘧啶-5-羧酸5。在室溫
 中以95% TFA/水處理樹脂1.5小時, 加以過濾及在減壓下蒸
 發, 而製得切開產物之一分析試樣。

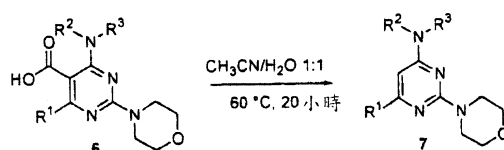
在第2位置以嗎啉進行 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (第4步驟)



10 第4步驟

將第5樹脂(100毫克, 0.055毫莫耳, 1當量)懸浮於NMP
 中, 添加嗎啉(144微升, 144毫克, 1.65毫莫耳, 3.0當量),
 接著添加乙酸(31微升, 31毫克, 0.55毫莫耳, 10當量)。反
 應混合物在90°C振動過夜。將樹脂濾出, 以DMF、水、甲
 15 醇、二氯甲烷清洗, 然後加以乾燥。在室溫中以95% TFA/
 水處理樹脂1.5小時。加以過濾及在減壓下蒸發, 而得
 6- R^1 -4-烷基(或芳基)氨基-2-嗎啉代嘧啶-5-羧酸6。

脫羧基作用(第5步驟)



20 第5步驟

將羧酸6溶於乙腈與水(1:1, 2毫升)之一混合物中, 該溶液於60°C加熱過夜。將該溶液冷卻至室溫, 然後加以冷凍乾燥。在藉由逆相液體色層分析法純化之後, 製得一固體形式的經三取代的嘧啶7。

5 第1例

3-[6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚之合成作用

6-(3-羥基苯基)-4-氧代-2-吡啶-3,5,6-三氫嘧啶-5-羧酸

將王氏(Wang)樹脂(1.0克, 0.55毫莫耳, 1當量)懸浮於
 10 甲苯(10毫升)中, 添加DIEA(0.377毫升, 2.2毫莫耳, 4.0當量), 接著添加甲基丙二醯氯(0.236毫升, 2.2毫莫耳, 4.0當量)。該混合物在室溫中振動過夜。將樹脂濾出, 以二氯甲烷、甲醇、水、DMF、二氯甲烷清洗, 然後乾燥而得樹脂結合型甲基丙二酸甲基酯(1)。將第1樹脂(300毫克, 0.165
 15 毫莫耳, 1.0當量)懸浮於吡啶(16.3微升, 0.165毫莫耳, 1.0當量)與乙酸(9.4微升, 0.165毫莫耳, 1.0當量)之一溶液中, 及添加3-羥基苯甲醛(201毫克, 1.65毫莫耳, 10.0當量)。該混合物在室溫中振動過夜。將樹脂濾出, 以DMF與二氯甲烷清洗, 加以乾燥, 懸浮於NMP中, 及添加1-H-吡啶羧胺
 20 鹽酸鹽(121毫克, 0.825毫莫耳, 5.0當量), 接著添加碳酸氫鈉(35毫克, 0.412毫莫耳, 2.5當量)。反應混合物在50°C振動過夜, 然後將樹脂濾出, 以DMF、水、甲醇、二氯甲烷清洗, 及加以乾燥。為製得一分析試樣, 在室溫中以95% TFA/水處理20毫克的樹脂1.5小時。過濾及在減壓下蒸發,

而得6-(3-羥基苯基)-4-氧代-2-吡唑-3,5,6-三氫嘧啶-5-羧酸。

HPLC(緩衝液A：0.1% TFA/水；緩衝液B：0.1% TFA/乙腈；管柱：C18，4.6 x 250毫米；流速：1毫升/分鐘；梯度：於36分鐘內2.1%、5%-80% B)： $R_t = 14.70$ 。LC/MS(離子噴霧，50 eV， m/z)：275 ($M+H_2O+H^+$)。

4-羥基-6-(3-羥基苯基)-2-吡唑基嘧啶-5-羧酸

將樹脂結合型6-(3-羥基苯基)-4-氧代-2-吡唑-3,5,6-三氫嘧啶-5-羧酸(200毫克，0.11毫莫耳，1當量)懸浮於DDQ於甲苯(2.5毫升，253毫莫耳，2.3當量)中之0.1 M溶液中，該反應混合物在50°C振動過夜。將樹脂濾出，以DMF、20%乙酸水溶液、水、甲醇、二氯甲烷清洗，及加以乾燥。為製得一分析試樣，在室溫中以95% TFA/水處理20毫克的樹脂1.5小時。過濾及在減壓下蒸發，而得4-羥基-6-(3-羥基苯基)-2-吡唑基嘧啶-5-羧酸。

HPLC(緩衝液A：0.1% TFA/水；緩衝液B：0.1% TFA/乙腈；管柱：C18，4.6 x 250毫米；流速：1毫升/分鐘；梯度：於36分鐘內2.1%、5%-80% B)： $R_t = 15.78$ 。LC/MS(離子噴霧，50 eV， m/z)：299 ($M+H^+$)。

樹脂結合型6-(3-羥基苯基)-4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-吡唑基嘧啶-5-羧酸

將樹脂結合型4-羥基-6-(3-羥基苯基)-2-吡唑基嘧啶-5-羧酸(150毫克，0.082毫莫耳，1當量)、5-氨基吡唑(110毫克，0.82毫莫耳，10當量)與PyBop(85毫克，0.164毫莫耳，2當量)於NMP中之一混合物，置於室溫中振動過夜。將樹脂濾

出，以DMF、甲醇與二氯甲烷清洗，及加以乾燥。為製得一分分析試樣，在室溫中以95% TFA/水處理20毫克的樹脂1.5小時。過濾及在減壓下蒸發，而得6-(3-羥基苯基)-4-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-吡啶基嘧啶-5-羧酸。

- 5 HPLC(緩衝液A：0.1% TFA/水；緩衝液B：0.1% TFA/乙腈；管柱：C18，4.6 x 250毫米；流速：1毫升/分鐘；梯度：於36分鐘內2.1%、5%-80% B)： $R_t = 20.72$ 。LC/MS(離子噴霧，50 eV， m/z)：414 ($M+H^+$)。

樹脂結合型6-(3-羥基苯基)-4-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-嗎啉

10 -4-基嘧啶-5-羧酸

將樹脂結合型6-(3-羥基苯基)-4-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-吡啶基嘧啶-5-羧酸(100毫克，0.055毫莫耳，1當量)懸浮於NMP中，添加嗎啉(144微升，144毫克，1.65毫莫耳，3.0當量)，接著添加乙酸(31微升，31毫克，0.55毫莫耳，10當量)。

- 15 反應混合物在90°C振動過夜。將樹脂濾出，以DMF、水、甲醇、二氯甲烷清洗，然後加以乾燥。在室溫中以95% TFA/水處理樹脂1.5小時。過濾及在減壓下蒸發，而得6-(3-羥基苯基)-4-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-5-羧酸。

- HPLC(緩衝液A：0.1% TFA/水；緩衝液B：0.1% TFA/乙腈；管柱：C18，4.6 x 250毫米；流速：1毫升/分鐘；梯度：於36分鐘內2.1%、5%-80% B)： $R_t = 16.97$ 。LC/MS(離子噴霧，50 eV， m/z)：433 ($M+H^+$)。

3-[6-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚

將6-(3-羥基苯基)-4-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基

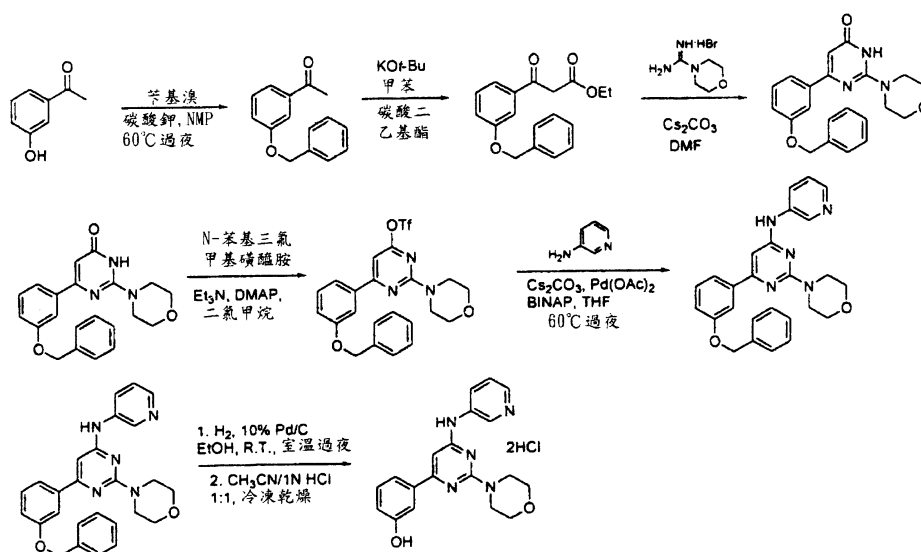
嘧啶-5-羧酸溶於乙腈與水(1:1, 2毫升)之一混合物中, 該
 溶液於60°C加熱過夜。將該溶液冷卻至室溫, 然後加以冷
 凍乾燥。在藉由逆相液體色層分析法(緩衝液A: 0.1% TFA/
 水; 緩衝液B: 0.1% TFA/乙腈; 管柱: C18, 5微米, 10 x 50
 5 毫米; 梯度: 於9分鐘內5% B至95% B)純化之後, 製得淡
 黃色固體形式之3-[6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶
 -4-基]苯酚的雙TFA鹽。

^1H NMR (鹽酸鹽, 60% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 300 MHz) δ 8.09 (s,
 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.61 (1H, d, $J=8.7$), 7.55 (bm, 1H), 7.38
 10 (app. t, 1H, $J=7.8$), 7.17 (bd, 1H, $J=7.8$), 7.10 (bs, 1H), 7.06
 (d, 1H, $J=8.7$), 6.42 (bs, 1H), 3.75 (app. s, 8H)。

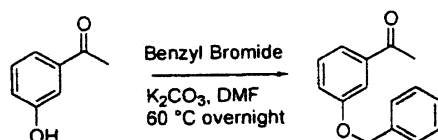
HPLC(緩衝液A: 0.1% TFA/水; 緩衝液B: 0.1% TFA/
 乙腈; 管柱: C18, 4.6 x 250毫米; 流速: 1毫升/分鐘; 梯
 度: 於36分鐘內2.1%、5%-80% B): $R_t = 18.17$ 。LC/MS(離
 15 子噴霧, 50 eV, m/z): 389 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

第2方法

3-[2-嗎啉-4-基-6-(3-吡啶基氨基)嘧啶-4-基]苯酚之溶液相
 合成作用



第1步驟

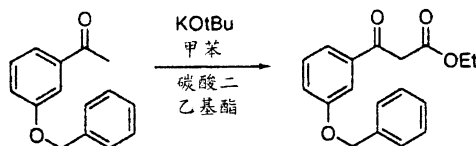


- 在氮氣下，在3'-羥基乙醯苯(1當量)與苄基溴(1.5當量)
- 5 於無水DMF中之經攪拌的一溶液中，一次添加固態的碳酸鉀(2當量)。該反應混合物於60°C攪拌3天，然後冷卻至室溫。在減壓下蒸餾除去大部分的DMF。將殘餘物溶於乙酸乙酯中，以1N鹽酸、水、鹽水清洗，及加以乾燥(硫酸鈉)。在減壓下蒸發除去溶劑，而得一褐色油，其為起始物質與
- 10 所欲產物之約1:1混合物。後者藉由矽膠(以1:1的乙酸乙酯/庚烷洗提)上的色層分析加以分離，而得所欲的3'-苄氧基乙醯苯(51%)。如見Schmidhammer, H.與Brossi, A.於J. Org. Chem. (1983年)第48期第1469頁乙文。

- TLC(矽膠，以1:2的乙酸乙酯/庚烷洗提，香草醛染色)
- 15 色): $R_f = 0.58$ ，橘褐色(R_f 起始物質=0.28)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.6-7.1 (9H, m), 5.11 (2H, s, CH_2Ph), 2.59 (3H, s, CH_3)。

第2步驟



- 5 在氮氣環境下，在經烘箱乾燥的一圓底燒瓶中裝入特-丁醇鉀(2.2當量)，及添加無水的甲苯。將懸浮液冷卻至0℃，及在劇烈的攪拌作用下，經由一滴液漏斗添加3'-苄氧基乙醯苯(1當量)與(2當量)於甲苯中之一溶液。在添加期間，溫度不應升高超過10℃。在添加完成之後，反應混合物在室溫中攪拌1小時，然後在60℃攪拌過夜。將反應混合物再度冷卻至室溫，及以乙酸與水的1:1混合物加以驟冷。該添加作用必須緩慢，及可能需要不時的加以冷卻，以將溫度維持在20℃以下。將二層分離，以乙酸乙酯(3次)萃取水層。收集有機萃取物，及加以乾燥(硫酸鈉)。在減壓下蒸發除去溶劑之後，製得粗製的3-氧代-3-[3-(苯基甲氧基)苯基]丙酸酯。該化合物毋需進一步的純化，即可進行下一步驟。

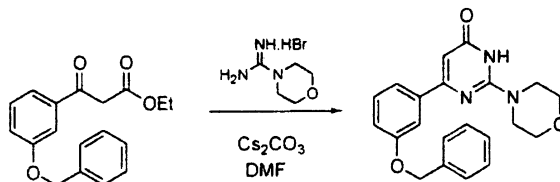
TLC(矽膠，以1:5的乙酸乙酯/庚烷洗提，香草醛染色)： R_f = 0.26，淡橘褐色。

- 20 LC-MS(離子噴霧，50 eV， m/z)：299 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.6-7.1 (9H, m), 5.10 (2H, s, CH_2Ph), 4.21 (2H, q, $J=7.2$ Hz, OCH_2), 3.96 (23H, s,

COCH₂), 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz, CH₃)。

第3步驟



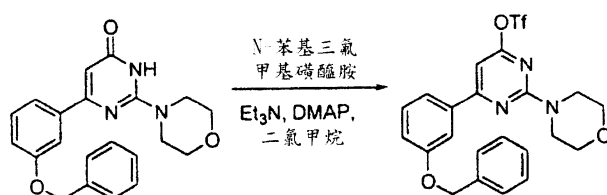
在氮氣環境下，在經烘箱乾燥的一圓底燒瓶中，將碳
 5 酸銨(1.5當量)懸浮於無水DMF中。添加嗎啉代基甲脒氫溴
 化物(1.2當量)，接著添加3-氧代-3-[3-(苯基甲氧基)苯基]丙
 酸酯(1當量)。該反應混合物在115°C拌過夜，然後冷卻至室
 溫。在減壓下蒸餾除去DMF，將殘餘物溶於水中，以5%鹽
 酸溶液中中和。以二氯甲烷(5次)萃取水層。收集有機萃取物，
 10 及加以乾燥(硫酸鈉)。在減壓下蒸發除去溶劑之後，製得灰
 白色固體形式之所欲的2-嗎啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯
 基]-3-氫嘧啶-4-酮(60%)。該粗製產物的純度已足以進行下
 一步驟，但其可藉由乙腈的研製作用而進一步純化。

TLC(矽膠，以1:10的二氯甲烷/甲醇洗提): $R_f = 0.32$ (R_f
 15 起始物質=0.9)。

LC-MS(離子噴霧，50 eV， m/z): 364 ($M+H^+$)。

¹H NMR (CDCl₃，300 MHz) δ 7.65-7.3 (8H, m)，7.06
 (1H, ddd, $J=8.4$ 、2.7、0.9 Hz)，6.25 (1H, s)，5.13 (2H, s,
 CH₂Ph)，3.83 (8H, bs, 嗎啉)。

第4步驟

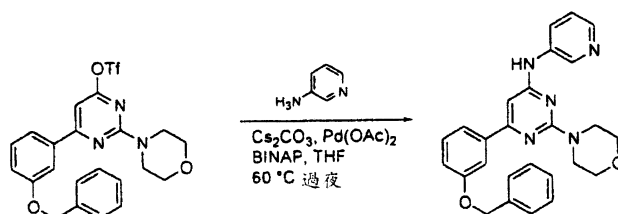


在經烘箱乾燥的一圓底燒瓶中，將2-嗎啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]-3-氫嘧啶-4-酮(1當量)溶於二氯甲烷中，及置於氮氣環境下。該化合物並非完全溶解。添加
 5 三乙基胺(1.4當量)，接著添加N-苄基三氟甲基磺酰胺(1.2當量)與DMAP(10莫耳%)。該反應混合物在室溫中攪拌過夜，而得一亮橘色溶液。在減壓下蒸發除去溶劑，殘餘物在矽膠(以1：5的乙酸乙酯/庚烷洗提)上藉由色層分析加以純化，而得所欲的2-嗎啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]嘧啶
 10 -4-基(三氟甲基)磺酸酯(99%)。

TLC(矽膠，以1：5的乙酸乙酯/庚烷洗提)： $R_f = 0.31$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ，300 MHz) δ 7.64 (1H, dd, $J=2.4$ 、1.5 Hz)，7.55 (1H, app. dt, $J=7.8$ 、1.2 Hz)，7.2-7.3 (6H, m)，7.12 (1H, ddd, $J=8.4$ 、2.4、0.9 Hz)，6.66 (1H, s, 嘧啶CH)，5.14 (2H, s, CH_2Ph)，3.86 (4H, bm, 嗎啉)，3.796 (4H, m, 嗎啉)。
 15

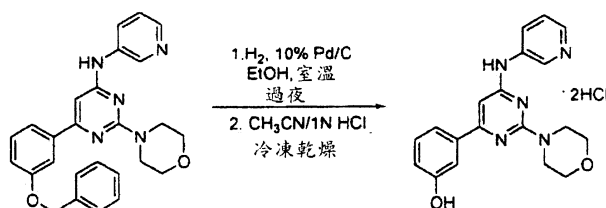
第5步驟



在氮氣環境下，在經烘箱乾燥的一圓底燒瓶中裝入碳酸銨(1.4當量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5莫耳%)與S-(-)-BINAP(鈀催化劑

的莫耳數之1.5倍)。在該燒瓶中通入氮氣約5至10分鐘，經由一注射器添加2-嗎啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]嘧啶-4-基(三氟甲基)磺酸酯(1當量)於無水THF(20毫升)中之一溶液，接著一次添加3-胺基吡啶(2當量)。該燒瓶配備有迴流冷凝器，再次通入氮氣約5分鐘，及該反應混合物迴流過夜。充分的攪拌作用非常重要。將反應混合物冷卻至室溫，及在減壓下蒸發除去溶劑。以水清洗殘餘物(2次)，以甲醇加以研製，而得所欲的{2-嗎啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]嘧啶-4-基}-3-吡啶胺。

10 第6步驟



在通入氮氣的一圓底燒瓶中，將{2-嗎啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]嘧啶-4-基}-3-吡啶胺(1當量)懸浮於乙醇中，添加10%鈀/碳(20%重量)。將燒瓶抽空與裝滿氫氣(包含於一氣球中)及總共進行5次，然後該反應混合物在氫氣下攪拌20小時。經由過濾通過一矽藻土墊而將催化劑濾出，以乙醇、甲醇、二氯甲烷及乙腈徹底地清洗(使用幾乎1公升的溶劑混合物以確保該產物的完全溶解)。在減壓下蒸發除去溶劑，殘餘物藉由逆相色層分析法(緩衝液A：位於水中的0.1% TFA；緩衝液B：位於乙腈中的0.1% TFA；管柱：華特斯(Waters) C18，47 x 300毫米；梯度：於45分鐘內1.1%、10%-60% B)加以純化。依此方式所製得的游離

鹼自乙腈與1N鹽酸的1:1混合物中冷凍乾燥，而得雙鹽酸鹽形式之所欲的3-[2-嗎啉-4-基-6-(3-吡啶基胺基)嘧啶-4-基]苯酚。光譜數據如下：

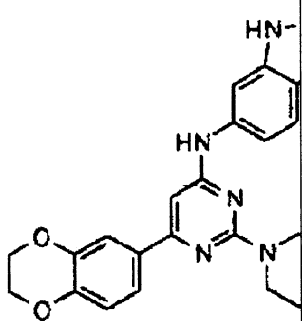
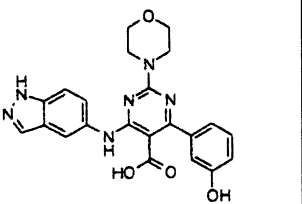
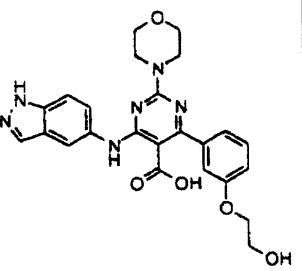
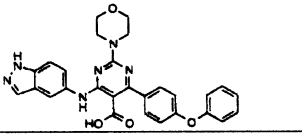
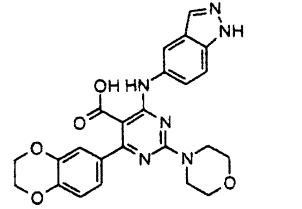
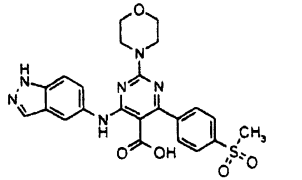
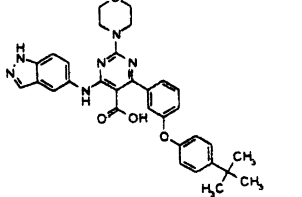
HPLC(緩衝液A：位於水中的0.1% TFA；緩衝液B：位於乙腈中的0.1% TFA；管柱：華特斯(Waters) C18, 4.6 x 250
5 毫米；梯度：於18分鐘內4.2%、5%-80% B)： $R_f = 4.47$ 。

LC-MS(離子噴霧，50 eV， m/z)：350 ($M+H^+$)。

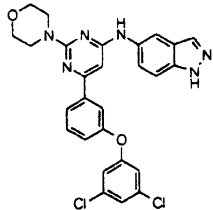
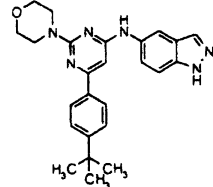
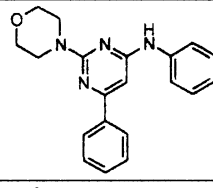
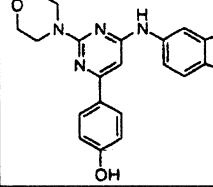
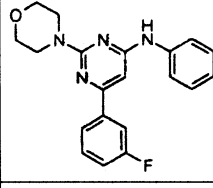
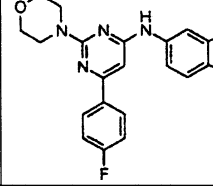
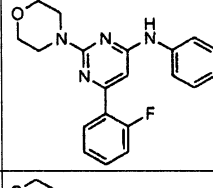
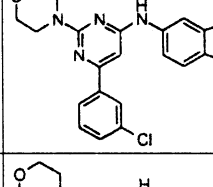
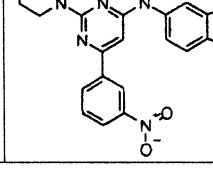
^1H NMR (DMSO+D₂O, 300 MHz) δ 9.22 (1H, bs), 8.37
(2H, app. d, $J=5.7$), 7.79 (1H, dd, $J=7.2$ 、5.4), 7.43 (2H, m),
10 7.30 (1H, app. t, $J=7.5$), 6.89 (1H, dd, $J=7.0$ 、2.1), 6.59 (1H, s), 3.6-3.8 (8H, m)。

依據上述第1與第2方法中所述之合成方法，合成下列實例中的化合物。嫻熟技藝者即可認知該等先質，及可自Aldrich公司(美國威斯康辛州密爾瓦基(Milwaukee))、Acros
15 Organics公司(美國賓州匹茲堡(Pittsburgh))、Biosynth International公司(美國伊利諾州納帕維爾(Naperville))、Asymchem International公司(美國北卡羅萊納州德翰(Durham))、Maybridge化學有限公司(康瓦爾(Cornwall))及/或UK Peakdale Molecular公司(英國高皮克(High Peak))以
20 商品取得。

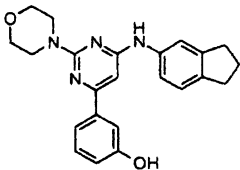
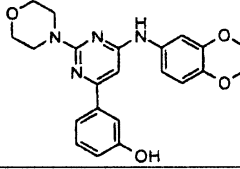
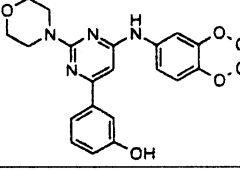
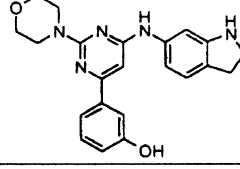
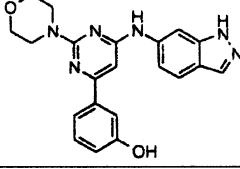
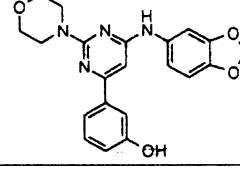
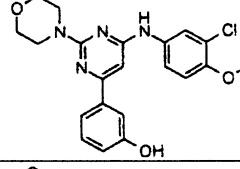
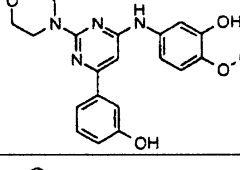
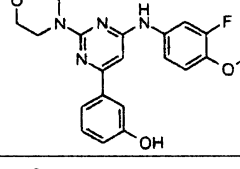
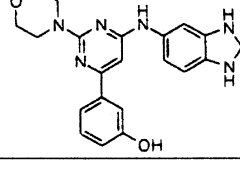
化合物之命名係使用來自ChemInovation軟體公司之ACD/命名第5.04版本(2000年)及命名者(Nomenclator)第6.0版本。

實例	化學結構	名稱	LC/MS m/z (MH ⁺)
2		N-[6-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-6-基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡唑-6-胺	431.5
3		4-(3-羥基苯基)-6-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-5-羧酸	433.4
4		4-[3-(2-羥基乙氧基)苯基]-6-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-5-羧酸	477.5
5		4-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基-6-(4-苯氧基苯基)嘧啶-5-羧酸	509.5
6		4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-6-基)-6-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-5-羧酸	475.5
7		4-(1H-吡唑-5-基胺基)-6-[4-(甲基磺醯基)苯基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-5-羧酸	495.5
8		4-[3-(4-特-丁基苯氧基)苯基]-6-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-5-羧酸	565.6

9		4-[3-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-6-(1H-吲唑-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-5-羧酸	578.4
10		4-(4-特-丁基苯基)-6-(1H-吲唑-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-5-羧酸	473.5
11		4-(1H-吲唑-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基-6-苯基嘧啶-5-羧酸	417.4
11a			
12		N-[6-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吲唑-5-胺	417.5
13		2-{3-[6-(1H-吲唑-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯氧基}乙醇	433.5
14		N-[2-嗎啉-4-基-6-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基]-1H-吲唑-5-胺	465.5
15		N-{6-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}-1H-吲唑-5-胺	451.5
16		N-{6-[3-(4-特-丁基苯氧基)苯基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}-1H-吲唑-5-胺	521.6

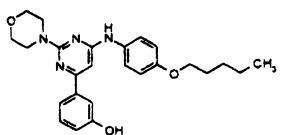
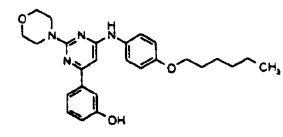
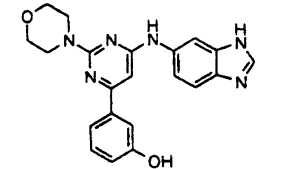
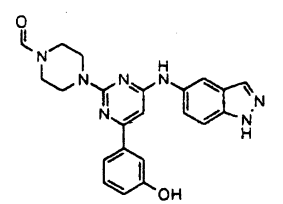
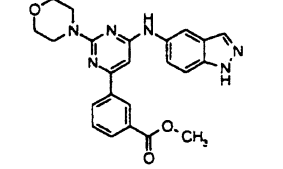
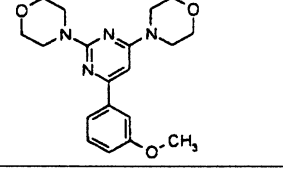
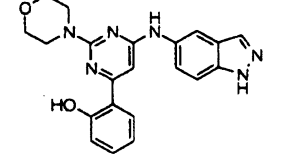
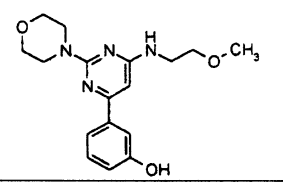
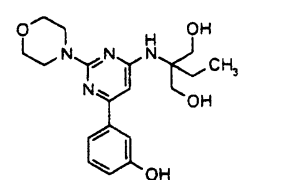
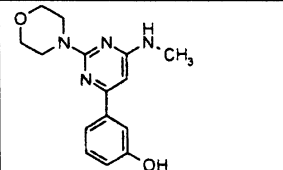
17		N-{6-[3-(3,5-二氯苯氧基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺}	534.4
18		N-[6-(4-特-丁基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	429.5
19		N-(2-嗎啉-4-基-6-苯基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺	373.4
20		4-[6-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	389.4
21		N-[6-(3-氟苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	391.4
22		N-[6-(4-氟苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	391.4
23		N-[6-(2-氟苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	391.4
24		N-[6-(3-氯苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	407.9
25		N-[2-嗎啉-4-基-6-(3-硝基苯基)嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	418.4

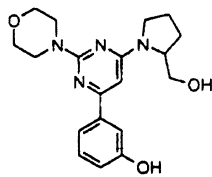
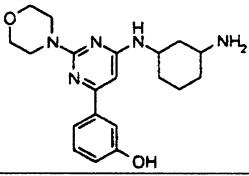
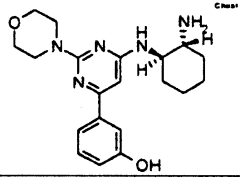
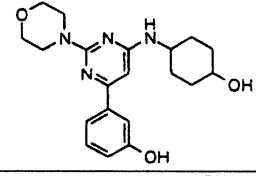
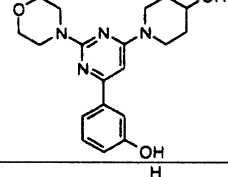
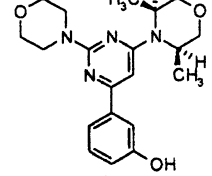
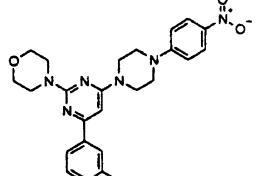
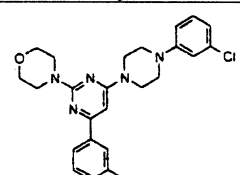
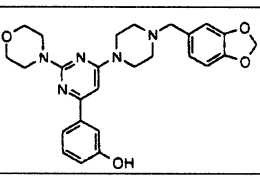
26		N-{2-嗎啉-4-基-6-[3-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-5-胺	457.4
27		N-{2-嗎啉-4-基-6-[3-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-5-胺	441.4
28		N-{6-[3-(苄氧基)苯基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}-1H-吡唑-5-胺	479.6
29		N-[6-(3-乙氧基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡唑-5-胺	417.5
30		3-[6-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯甲腈	398.4
31		N-[6-(3-甲基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡唑-5-胺	387.5
32		乙基 4-[4-(3-羥基苯基)-6-(1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-基羧酸酯	460.5
33		3-[2-(4-乙氧基哌嗪-1-基)-6-(1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	430.5
34		3-{6-[(1-乙氧基-2,3-二氫-1H-茛-6-基)氨基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	432.5
35		3-[6-(2,3-二氫-1H-萸-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	389.5

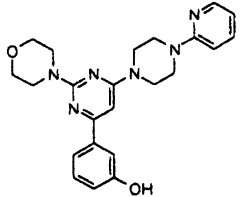
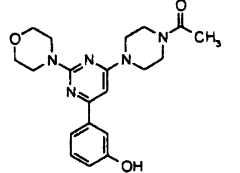
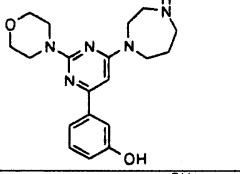
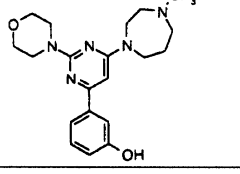
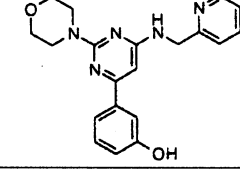
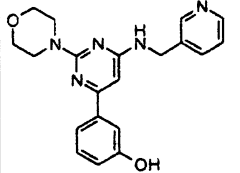
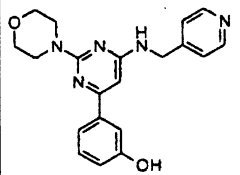
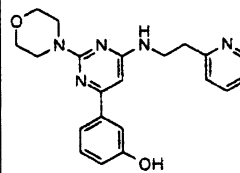
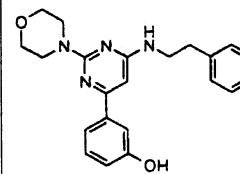
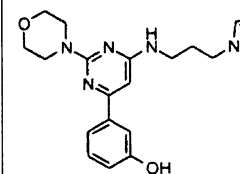
36		3-[6-(9H-芴-2-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	437.5
37		3-[6-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-6-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	407.4
38		3-{6-[(3,4-二甲氧基苯基)氨基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	409.5
39		3-[6-(2,3-二氫-1H-吲哚-6-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	390.5
40		3-[6-(1H-吲唑-6-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	389.4
41		3-[6-(1,3-苯並二噁茂-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	393.4
42		3-{6-[(3-氯-4-甲氧基苯基)氨基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	413.9
43		5-{[6-(3-羥基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]氨基}-2-甲氧基苯酚	395.4
44		3-{6-[(3-氟-4-甲氧基苯基)氨基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	397.4
45		5-{[6-(3-羥基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]氨基}-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮	405.4

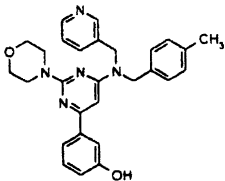
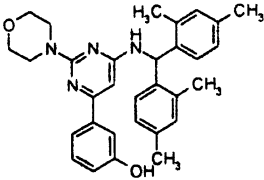
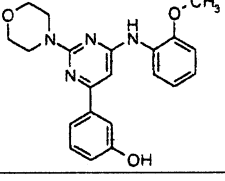
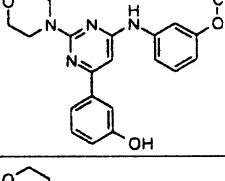
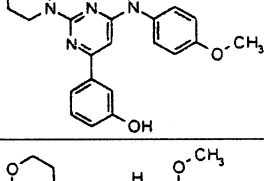
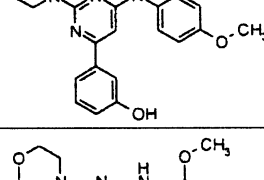
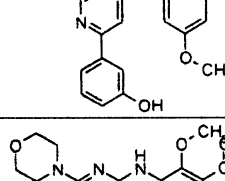
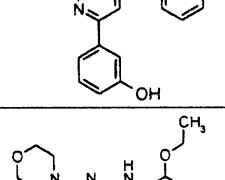
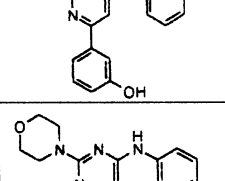
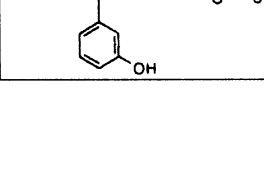
46		3-{6-[(3,4-二甲基苯基)胺基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	377.5
47		3-(2,6-二嗎啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	343.4
48		4-{[6-(3-羥基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]胺基}-2-硝基苯酚	410.4
49		2-氯-4-{[6-(3-羥基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]胺基}苯酚	399.8
50		3-{6-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-[(2-甲氧基乙基)胺基]嘧啶-4-基}苯酚	377.4
51		3-[2-azepanyl-1-基-6-(1H-吡啶-5-基胺基)嘧啶-4-基]苯酚	401.5
52		3-[2-(1,4-二azepanyl-1-基)-6-(1H-吡啶-5-基胺基)嘧啶-4-基]苯酚	402.5
53		3-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-6-(1H-吡啶-5-基胺基)嘧啶-4-基]苯酚	417.5
54		3-[6-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-硫代嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	405.5
55		N-[6-(3-甲氧基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	403.5

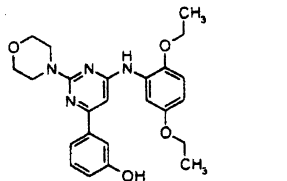
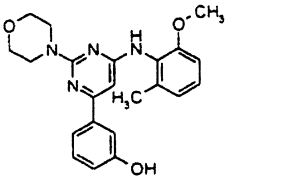
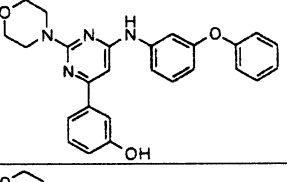
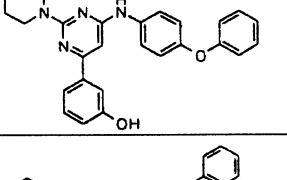
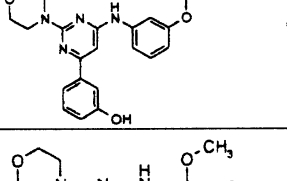
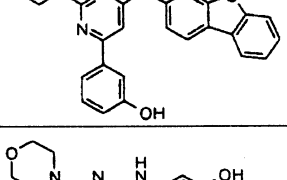
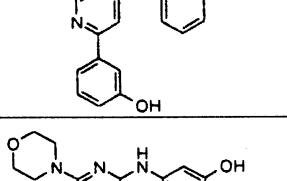
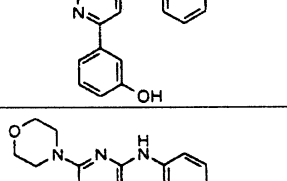
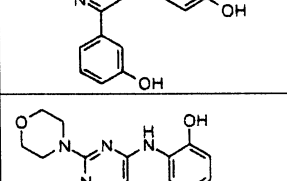
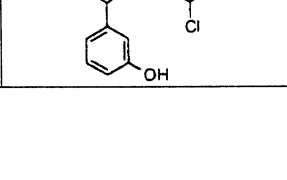
56		3-{6-[(4-甲基苄基)(吡啶-2-基甲基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	468.6
57		3-{2-吗啉-4-基-6-[(2-吡啶-4-基乙基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	378.4
58		3-{6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	380.4
59		3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	350.4
60		3-[6-(二苄基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	453.6
61		3-{6-[(苄基(1,3-噻唑-2-基甲基)氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	460.6
62		3-(2-吗啉-4-基-6-[(1R)-1-苯基乙基]氨基嘧啶-4-基)苯酚	377.5
63		3-(6-苯胺基-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	349.4
64		3-{2-吗啉-4-基-6-[(3,4,5-三甲氧基苄基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	439.5
65		3-{6-[(4-丁氧基苄基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	421.5

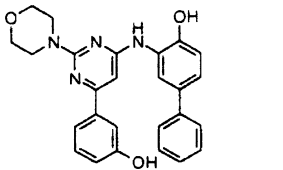
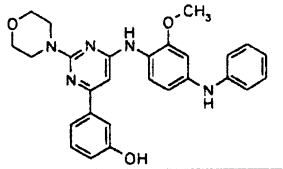
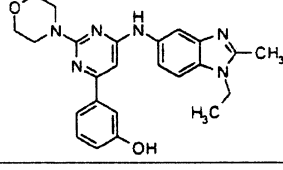
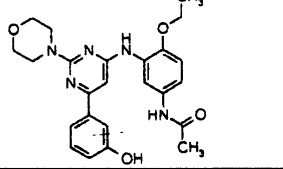
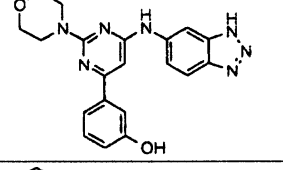
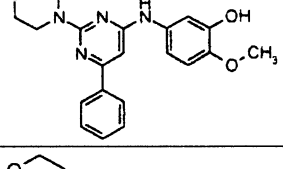
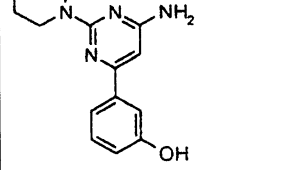
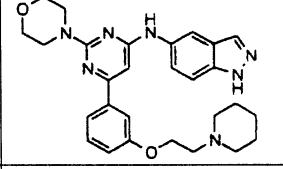
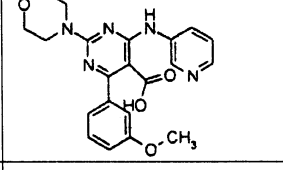
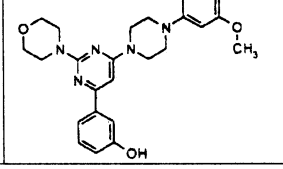
66		3-(2-嗎啉-4-基-6-{[4-(戊基氧)苯基]胺基}嘧啶-4-基)苯酚	435.5
67		3-(6-{[4-(己基氧)苯基]胺基}2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	449.6
68		3-[6-(1H-苯並咪唑-6-基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	389.4
69		4-[4-(3-羥基苯基)-6-(1H-吡唑-5-基胺基)嘧啶-2-基]吡嗪-1-羧醛	416.5
70		甲基3-[6-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯甲酸酯	431.5
71		4-[4-(3-甲氧基苯基)-6-嗎啉-4-基嘧啶-2-基]嗎啉	357.4
72		2-[6-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	389.4
73		3-{6-[(2-甲氧基乙基)胺基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	331.4
74		2-乙基-2-{[6-(3-羥基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]胺基}丙烷-1,3-二醇	375.4
75		3-[6-(甲基胺基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	287.3

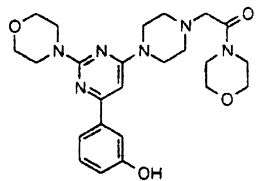
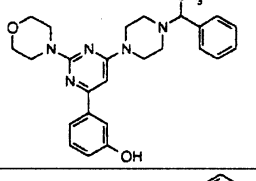
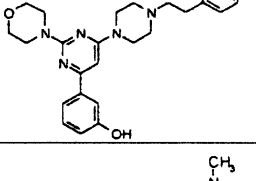
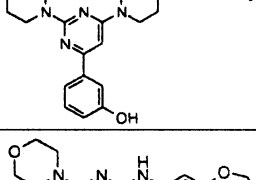
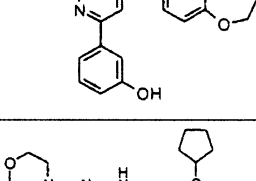
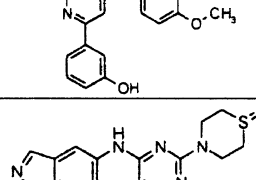
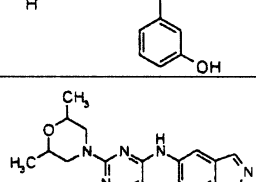
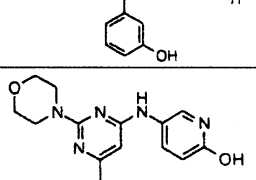
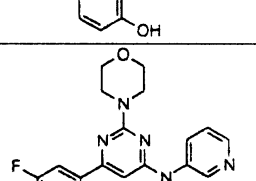
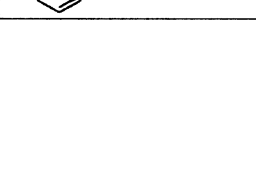
76		3-{6-[2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	357.4
77		3-{6-[(3-氨基环己基)胺基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	370.5
78		3-(6-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]胺基}-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	370.5
79		3-{6-[(4-羟基环己基)胺基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	371.4
80		1-[6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]哌啶-4-醇	357.4
81		3-{6-[(3R,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	371.4
82		3-{2-吗啉-4-基-6-[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}苯酚	463.5
83		3-{6-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	453.0
84		3-{6-[4-(1,3-苯并二噁茂-5-基甲基)哌嗪-1-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	476.5

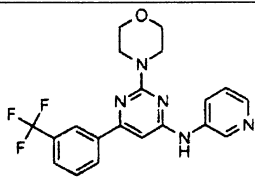
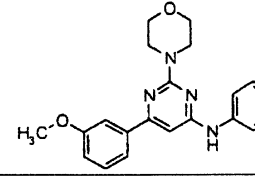
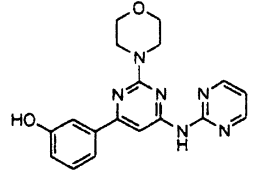
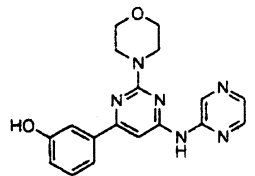
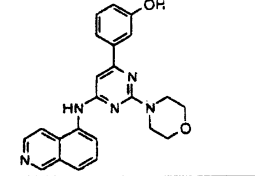
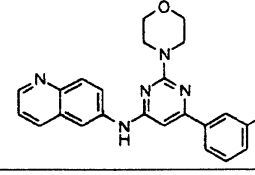
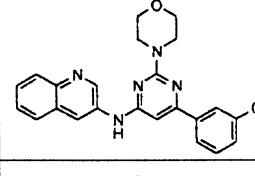
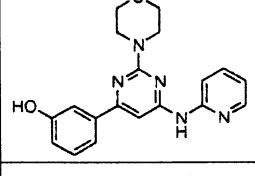
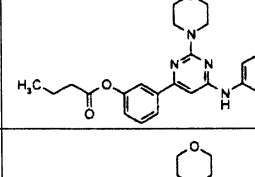
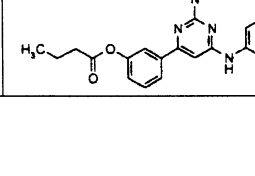
85		3-[2-嗎啉-4-基-6-(4-吡啶-2-基)-2-基-咪嗪-1-基]嘧啶-4-基]苯酚	419.5
86		3-[6-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基]苯酚	384.4
87		3-[6-(1,4-二azepanyl-1-基)-2-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基]苯酚	356.4
88		3-[6-(4-甲基-1,4-二azepanyl-1-基)-2-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基]苯酚	370.5
89		3-{2-嗎啉-4-基-6-[(吡啶-2-基甲基)胺基]嘧啶-4-基}苯酚	364.4
90		3-{2-嗎啉-4-基-6-[(吡啶-3-基甲基)胺基]嘧啶-4-基}苯酚	364.4
91		3-{2-嗎啉-4-基-6-[(吡啶-4-基甲基)胺基]嘧啶-4-基}苯酚	364.4
92		3-{2-嗎啉-4-基-6-[(2-吡啶-2-基乙基)胺基]嘧啶-4-基}苯酚	378.4
93		3-{2-嗎啉-4-基-6-[(2-吡啶-3-基乙基)胺基]嘧啶-4-基}苯酚	378.4
94		3-(6-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}-2-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基)苯酚	381.4

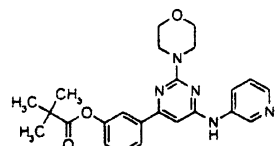
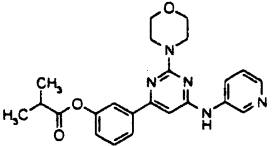
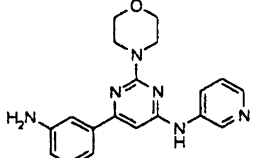
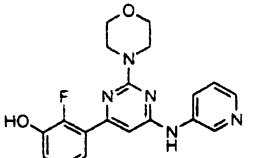
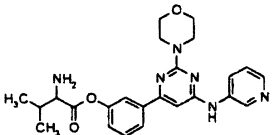
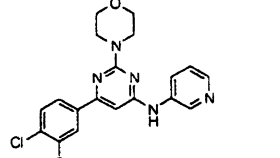
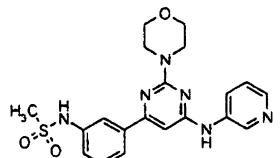
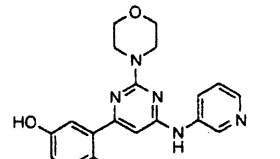
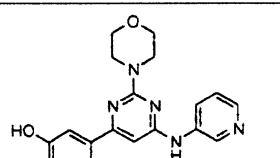
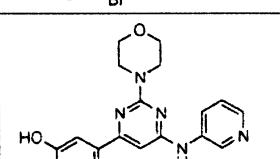
95		3-{6-[(4-甲基苄基)(吡啶-2-基氨基)-3-基甲基]胺基}-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	468.6
96		3-(6-{[雙(2,4-二甲基苄基)甲基]胺基}-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	495.6
97		3-{6-[(2-甲氧基苄基)胺基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	379.4
98		3-{6-[(3-甲氧基苄基)胺基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	379.4
99		3-{6-[(4-甲氧基苄基)胺基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	379.4
100		3-{6-[(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	409.5
101		3-{6-[(2,5-二甲氧基苄基)胺基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	409.5
102		3-{6-[(2,3-二甲氧基苄基)胺基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	409.5
103		3-{6-[(2-乙氧基苄基)胺基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	393.5
104		3-{6-[(4-乙氧基苄基)胺基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	393.5

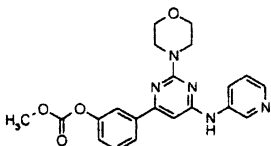
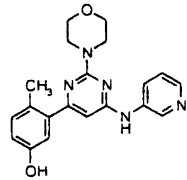
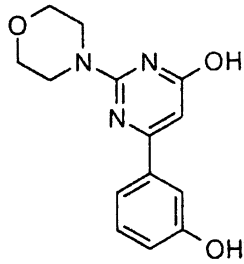
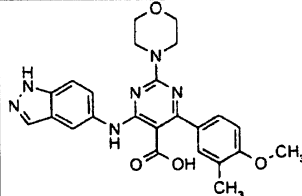
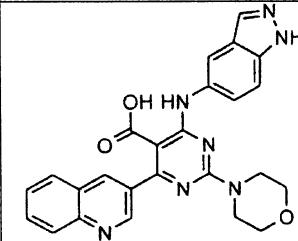
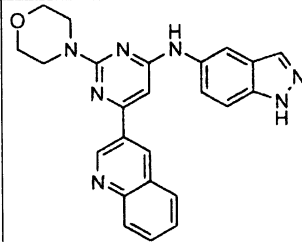
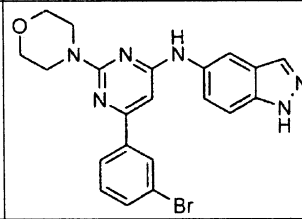
105		3-{6-[(2,5-二乙氧基苯基)氨基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	437.5
106		3-{6-[(2-甲氧基-6-甲基苯基)氨基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	393.5
107		3-{2-嗎啉-4-基-6-[(3-苯氧基苯基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	441.5
108		3-{2-嗎啉-4-基-6-[(4-苯氧基苯基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	441.5
109		3-(6-{[3-(苄氧基)苯基]氨基}-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	455.5
110		3-{6-[(4-甲氧基二苯並[b,d]呋喃-3-基)氨基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	469.5
111		2-{[6-(3-羥基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]氨基}苯酚	365.4
112		3-{[6-(3-羥基苯基)氨基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	365.4
113		3-{[6-(4-羥基苯基)氨基]-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	365.4
114		4-氯-2-{[6-(3-羥基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]氨基}苯酚	399.8

115		3-([6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基]胺基)-1,1'-联苯基-4-醇	441.5
116		3-([6-(4-苯胺基-2-甲氧基苯基)胺基]-2-吗啉-4-基)苯酚	470.5
117		3-([6-(1-乙基-2-甲基-1H-4-苯並咪唑-5-基)胺基]-2-吗啉-4-基)苯酚	431.5
118		N-(4-乙氧基-3-([6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基]胺基)苯基)乙酰胺	450.5
119		3-[6-(1H-1,2,3-苯並三唑-6-基胺基)-2-吗啉-4-基]苯酚	390.4
120		2-甲氧基-5-[(2-吗啉-4-基-6-苯基)胺基]苯酚	379.4
121		3-(6-胺基-2-吗啉-4-基)苯酚	273.3
122		N-{2-吗啉-4-基-6-[3-(2-吡啶-1-基乙氧基)苯基]胺基}苯酚	500.6
123		4-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基)胺基-5-羧酸	408.4
124		3-([6-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-吗啉-4-基]胺基)苯酚	448.5

125		3-{2-嗎啉-4-基-6-[4-(2-嗎啉-4-基-2-氧雜乙基)吡嗪-1-基]嘧啶-4-基}苯酚	496.6
126		3-{2-嗎啉-4-基-6-[4-(1-苯基乙基)吡嗪-1-基]嘧啶-4-基}苯酚	446.6
127		3-{2-嗎啉-4-基-6-[4-(2-苯基乙基)吡嗪-1-基]嘧啶-4-基}苯酚	446.6
128		3-(6-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]吡嗪-1-基}-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	413.5
129		3-[6-(3,4-二氫-2H-1,5-苯並二氧雜環庚三烯-7-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	421.5
130		3-(6-{[3-(環戊基氧)-4-甲氧基苯基]胺基}-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	463.5
131		3-[6-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-(1-氧化基硫代嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]苯酚	421.5
132		3-[2-(2,6-二甲基嗎啉-4-基)-6-(1H-吡啶-5-基胺基)嘧啶-4-基]苯酚	417.5
133		5-{[6-(3-羥基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]胺基}吡啶-2-醇	366.4
134		6-(3-氟苯基)-2-嗎啉-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-4-胺	352.4

135		2-嗎啉-4-基-N-吡啶-3-基-6-[3-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-胺	402.4
136		6-(3-甲氧基苯基)-2-嗎啉-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-4-胺	364.4
137		3-[2-嗎啉-4-基-6-(嘧啶-2-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	351.4
138		3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	351.4
139		3-[6-(異喹啉-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	400.5
140		3-[2-嗎啉-4-基-6-(喹啉-6-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	400.5
141		3-[2-嗎啉-4-基-6-(喹啉-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	400.5
142		3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	350.4
143		3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯基丁酸酯	420.5
144		3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯基乙酸酯	392.4

145		3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯基特戊酸酯	434.5
146		3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯基2-甲基丙酸酯	420.5
147		6-(3-氨基苯基)-2-嗎啉-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-4-胺	349.4
148		2-氟-3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	368.4
149		3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯基纈胺酸酯	449.5
150		2-氯-5-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	384.8
151		N-{3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯基}甲磺醯胺	427.5
152		4-氟-3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	368.4
153		4-溴-3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	429.3
154		2-甲基-5-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	364.4

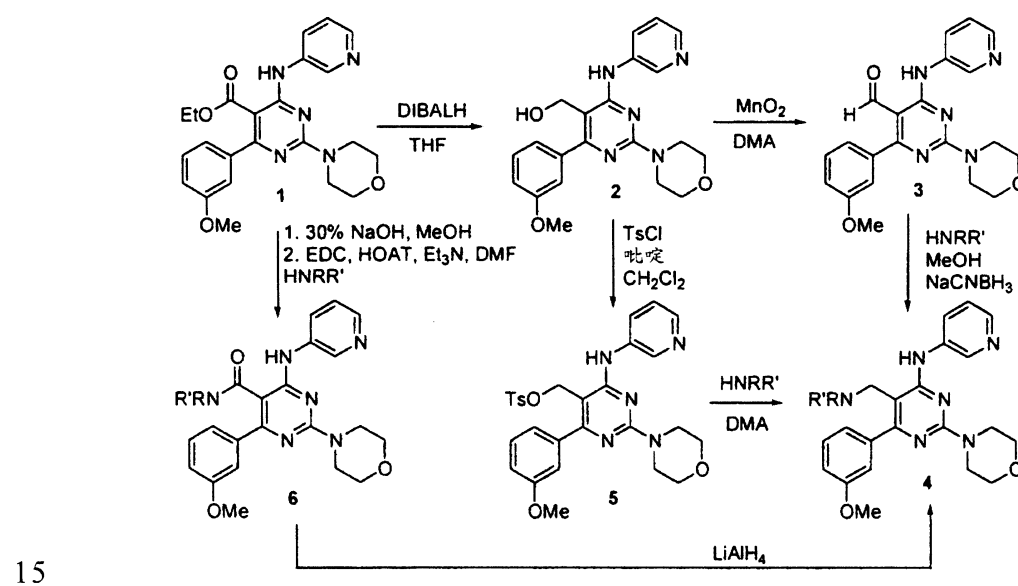
155		甲基-3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯基碳酸酯	408.4
156		4-甲基-3-[2-嗎啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	364.4
157		6-(3-羥基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-醇	274.3
158		4-(1H-吡唑-5-基氨基)-6-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-5-羧酸	461
159		4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-嗎啉-4-基-6-喹啉-3-基嘧啶-5-羧酸	468
160		N-(2-嗎啉-4-基-6-喹啉-3-基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺	424
161		N-[6-(3-溴苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡唑-5-胺	452

第162例

經4-取代之嘧啶基化合物

如下列第1流程圖所示，可自4-酯部份開始，而達成在嘧啶基核心的第4位置之修飾作用。可將酯1還原為醇2，然

後再度氧化成為對應的醛3。該醛可在以一級或二級胺所進行的還原性胺化作用中作為一受質，而得經4-烷基(或二烷基)取代的嘓啶4(代表性程序如後所示)。就一任擇的途徑而言，可將醇2轉化為一個良好的離去基諸如甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲基磺酸鹽等，及與適宜的親核劑諸如一級或二級胺、醇類、硫醇反應。就另一任擇的途徑而言，可將該酯水解為羧酸，然後可輕易地與多種一級或二級胺偶合而得4-醯胺6。藉由醯胺的還原作用，而製得所欲之經4-烷基(或二烷基)胺基甲基取代的嘓啶4(見第1流程圖)。可經由適宜的醛類與乙酸乙酯之諾文葛爾(Knoevenagel)縮合作用，接著藉由二氫嘓啶核心與DDQ之氧化作用，以實質上與該類型化合物的固相合成作用中所用者相同之一程序(亦可在芳化步驟中使用其他已知試劑如CAN)，而製得化合物1及其類似物。



用於合成{[6-(3-甲氧基苯基)-2-嗎啉-4-基-4-(3-吡啶胺基)]

嘧啶-5-基]甲基}二烷基胺之通用程序

[6-(3-甲氧基苯基)-2-嗎啉-4-基-4-(3-吡啶胺基)嘧啶-5-基]

甲醛(3)

將酯1懸浮於THF中，及經由一注射器逐滴添加
 5 DIBALH(位於THF中之1.6 N溶液，3當量)。該反應混合物
 在50°C攪拌過夜，然後冷卻至室溫及以水加以驟冷。沈澱
 出產物2，將其濾出、乾燥及用於後續步驟中。將醇2溶於
 DMA中，及添加二氧化錳(xs)。反應混合物在室溫中攪拌
 過夜，及將固體物濾出。澄清溶液在減壓下濃縮，以蒸餾
 10 除去溶劑，及添加水。將所製得的沈澱物濾出，以更多的
 水研製，及乾燥而得醛3，其未進一步地純化。

{[6-(3-甲氧基苯基)-2-嗎啉-4-基-4-(3-吡啶胺基)嘧啶-5-基]

甲基}二烷基胺(4)

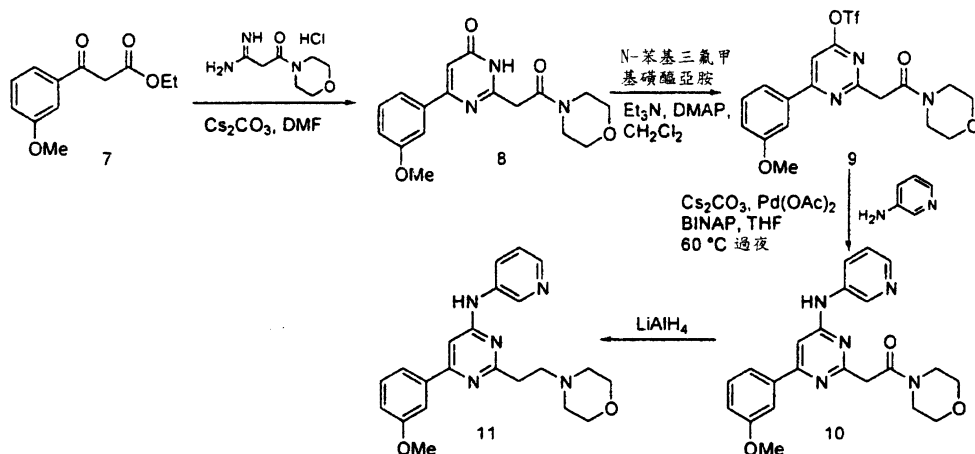
將醛3(1當量)、所欲的胺(2.5至3當量)及NaCNBH₃於甲
 15 醇中之一混合物，進行迴流過夜。將反應混合物冷卻至室
 溫，及添加2 N的碳酸鈉水溶液。將混合物攪拌1小時，以
 氯仿萃取數次。收集有機萃取物，及加以乾燥(硫酸鈉)。將
 溶劑蒸發，及藉由逆相製備級HPLC純化該殘餘物，而得所
 欲的化合物4。

20 第163例

在第2位置具有碳-碳鍵結之嘧啶基化合物

藉由在以經適宜取代的乙酸苯甲醯基酯進行的環化反
 應中使用多種脘，可製得在第2位置具有碳-碳鍵結之嘧
 啶。在下列第1與第2流程圖中說明一些實例。所欲的脘能

以商品取得，或可經由嫺熟技藝者所知的程序自可取得的先質製得。



第2流程圖

5 6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-嗎啉-4-基-2-氧代乙基)-3-氫嘧啶-4-酮(8)

- 在氮氣下，在經烘箱乾燥的一圓底燒瓶中，將碳酸鉀(1.5當量)懸浮於DMF中。添加3-嗎啉-4-基-3-氧代丙脒(1.2當量)，接著添加3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代丙酸酯7(1當量)。
- 10 反應混合物在115°C攪拌過夜，然後冷卻至室溫。在減壓下將DMF蒸餾除去，將殘餘物溶於水中，以5%鹽酸溶液中中和。然後以二氯甲烷萃取水層(5次)。收集有機萃取物，及加以乾燥(硫酸鈉)。在減壓下蒸發除去溶劑之後，製得所欲的6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-嗎啉-4-基-2-氧代乙基)-3-氫嘧啶
- 15 -4-酮8。

6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-嗎啉-4-基-2-氧代乙基)嘧啶-4-基(三氟甲基)磺酸酯(9)

在經烘箱乾燥的一圓底燒瓶中，將6-(3-甲氧基苯

基)-2-(2-嗎啉-4-基-2-氧代乙基)-3-噻啉-4-酮(1當量)懸浮於二氯甲烷中，及置於氮氣下。添加三乙基胺(1.4當量)，接著添加N-苯基三氟甲磺酸鹽亞胺(1.2當量)與DMAP(10莫耳%)。反應混合物在室溫中攪拌過夜。在減壓下蒸發除去溶劑，殘餘物藉由矽膠(以1:5的乙酸乙酯/庚烷洗提)上的色層分析加以純化，而得所欲的6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-嗎啉-4-基-2-氧代乙基)噻啉-4-基(三氟甲基)磺酸酯9。

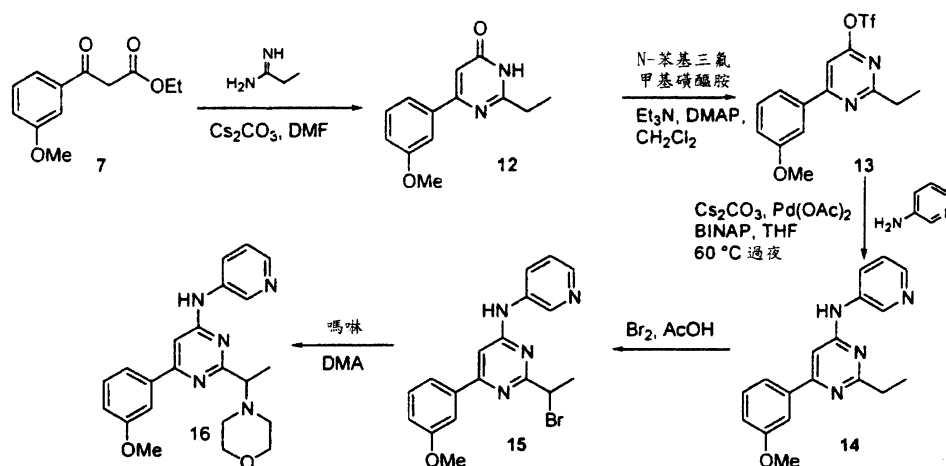
2-[6-(3-甲氧基苯基)-4-(3-吡啶基胺基)噻啉-2-基]-1-嗎啉-4-基乙-1-酮(10)

10 在氮氣下，在經烘箱乾燥的一圓底燒瓶中裝入碳酸鉀(1.4當量)、Pd(OAc)₂(5莫耳%)與S-(-)-BINAP(7.5莫耳%)。在該燒瓶中通入氮氣約5至10分鐘，經由一注射器添加化合物9(1當量)於無水THF中之一溶液，接著一次添加3-胺基吡啉(2當量)。該燒瓶配備有迴流冷凝器，再次通入氮氣約5分鐘，及該反應混合物迴流過夜。將反應混合物冷卻至室溫，及在減壓下蒸發除去溶劑。以水清洗殘餘物(2次)，以甲醇加以研製，而得所欲的2-[6-(3-甲氧基苯基)-4-(3-吡啶基胺基)噻啉-2-基]-1-嗎啉-4-基乙-1-酮10。

15 [6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-嗎啉-4-基乙基)噻啉-4-基]-3-吡啶基胺(11)

20 在一個乾燥的圓底燒瓶中裝入氫化鋁鋰(4當量)與無水THF。將該懸浮液冷卻至0°C，及逐滴添加化合物10於THF中之一溶液。該反應混合物在室溫中攪拌4小時，然後冷卻至0°C及依序以水、10%氫氧化鈉及再度以水加以驟冷。將

混合物攪拌過夜，及將固體物濾出。以二氯甲烷萃取水層，收集有機萃取物及加以乾燥(硫酸鈉)。在減壓下蒸發除去溶劑之後，藉由製備級HPLC純化而製得[6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-嗎啉-4-基乙基)嘧啶-4-基]-3-吡啶基胺11。



5

第3流程圖

[2-(溴乙基)-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]-3-吡啶基胺(15)

將[2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]-3-吡啶基胺14(以類似於前述的一程序合成，1當量)溶於乙酸，然後添加
10 加乙酸钠(2當量)。在該混合物中逐滴添加溴(1當量)於乙酸中之一溶液。該反應在室溫中攪拌3小時。反應混合物在減壓下濃縮，添加水，及以飽和的碳酸鈉水溶液鹼化(pH值約10-11)。沈澱出產物15，將其濾出與乾燥，及用於下一步驟。

[6-(3-甲氧基苯基)-2-(嗎啉-4-基乙基)嘧啶-4-基]-3-吡啶基胺(16)

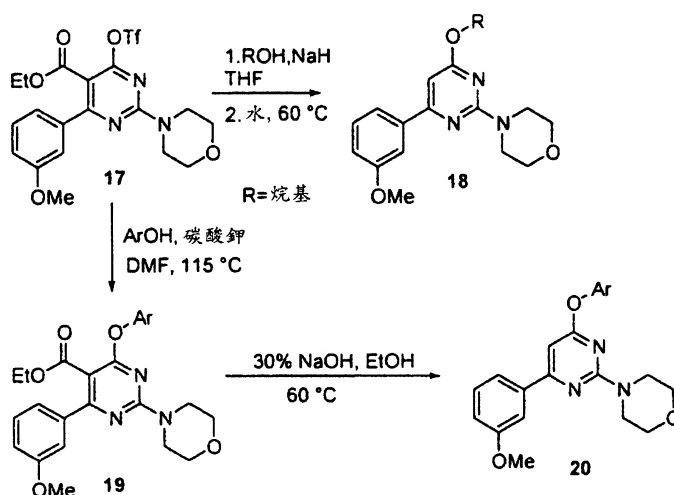
將化合物15溶於3毫升的二甲基乙醯胺，及添加嗎啉(5當量)。反應混合物在60°C攪拌4小時，然後冷卻至室溫。在混合物中添加水，將沈澱物濾出，以水清洗及藉由逆相

製備級HPLC加以純化，而得[6-(3-甲氧基苯基)-2-(嗎啉-4-基乙基)嘧啶-4-基]-3-吡啶基胺16。

第164例

在4-碳與4-氧被取代的嘧啶基化合物

- 5 如第163例所述，在第4位置的取代作用並不限於胺基。第4位置亦可能具有一個氧或一個碳連接基。可經由嫻熟技藝者所知及由下列第4與5流程圖所例示的標準程序(亦即S_NAr、鈴木(Suzuki)、史戴爾(Stille)、海克(Heck)與索諾蓋虛拉(Sonogashira)偶合作用)，製得醚與4-芳基、烷
- 10 基或4-取代的烷基嘧啶。



第4流程圖

用於合成4-烷氧基-6-(3-甲氧基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶(18)之通用程序

- 15 將氫化鈉(位於礦物油中之60%，約1.2當量)懸浮於無水NMP中，及添加所欲的醇。反應混合物在室溫中攪拌1小時，然後一次添加三氟甲基磺酸鹽17，及該混合物在100 °C加熱2小時。將該反應冷卻至室溫，以水驟冷，及於60 °C

加熱。以二氯甲烷萃取水，將有機萃取物乾燥(硫酸鈉)，加以蒸發，及藉由逆相製備級HPLC純化，而得化合物18。

用於合成6-(3-甲氧基苯基)-2-嗎啉-4-基-4-芳基(或雜芳基)氧嘧啶(20)之通用程序

- 5 將所欲之經羥基取代的芳香族或雜芳香族化合物(1當量)與三氟甲基磺酸鹽17(1當量)溶於DMF中，及一次添加固態碳酸鉀(2當量)。反應混合物在115°C加熱過夜。將反應混合物冷卻至室溫，蒸餾除去大部分的DMF，在殘餘物中添加水，而得一沈澱物。將固體物濾出，加以乾燥，及藉由
- 10 逆相製備級HPLC純化，而得化合物19。將酯19溶於乙醇與30%氫氧化鈉之1:1的混合物中，該溶液於60°C加熱過夜。將溶液冷卻至室溫，及加以濃縮。藉由逆相製備級HPLC純化，而得化合物20。

鈴木(Suzuki)偶合作用之通用程序：3-甲氧基-1-(2-嗎啉-4-

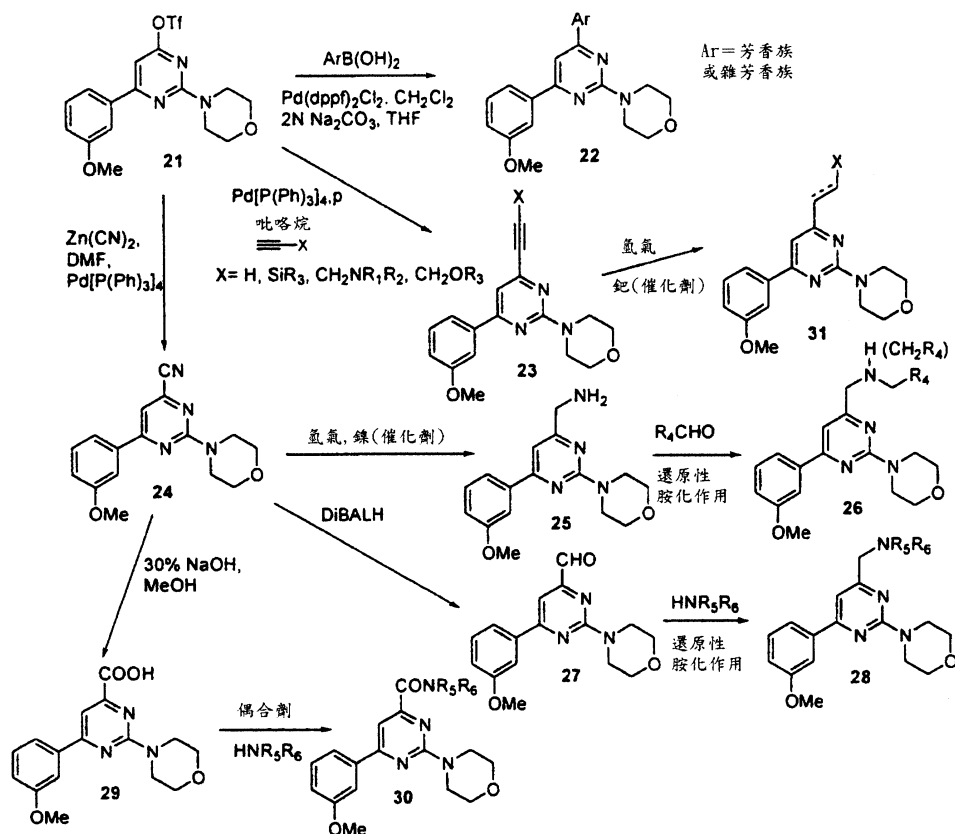
- 15 基-6-芳基(或雜芳基)嘧啶-4-基)苯(22)之合成作用

- 在一圓底燒瓶中裝入2 N碳酸鈉溶液(4當量)與THF，及經由一分散管在該混合物中通入氮氣。依序添加三氟甲基磺酸鹽21(1當量)與所欲的二羥基硼酸或二羥基硼酸鹽(1.2當量)，接著添加Pd(dppf)₂Cl₂(2.5莫耳%)。該反應混合物迴
- 20 流過夜，冷卻至室溫，及以乙酸乙酯稀釋之。將二層分離，以2N碳酸鈉水溶液、鹽水清洗有機層，及加以乾燥(硫酸鈉)。在減壓下蒸發除去溶劑，藉由矽膠上的色層分析加以純化，而得所欲的化合物22。

索諾蓋虛拉(Sonogashira)偶合作用之通用程序：3-甲氧基

-1-(2-嗎啉-4-基-6-炔基嘧啶-4-基)苯(23)之合成作用

在一圓底燒瓶中裝入THF，及使用一分散管在該溶劑中通入氮氣10分鐘。添加炔(1當量)、吡咯烷(2當量)與三氟甲基磺酸鹽21(1當量)，同時在該溶液中通入氮氣。最後添加Pd[P(Ph)₃]₄(2.5莫耳%)，及停止通入氣體。該燒瓶配備有一迴流冷凝器，及該反應混合物在氮氣下進行迴流過夜，然後冷卻至室溫。將THF蒸發，以水與乙醚研製該殘餘物，及藉由逆相製備級HPLC純化，而得化合物23。



10

第5流程圖

6-(3-甲氧基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-腈(24)

在一個乾燥的圓底燒瓶中裝入三氟甲基磺酸鹽21(1當量)與氰化鋅(2當量)，及添加DMF。在該溶液中通入氮氣5

分鐘，及一次添加Pd[P(Ph)₃]₄(2.5莫耳%)。該反應混合物在90°C振動過夜。在冷卻至室溫之後，添加飽和的碳酸氫鈉，及以乙酸乙酯萃取該混合物。收集有機萃取物，及加以乾燥(硫酸鈉)。在減壓下蒸發除去溶劑，及藉由矽膠(以位於
5 二氯甲烷中的10%甲醇洗提)上的色層分析加以純化，而得所欲的產物24。

6-(3-甲氧基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-羧酸(29)

將化合物24溶於乙醇與30%氫氧化鈉水溶液之1:1混合物中。該溶液在100°C加熱2小時。將混合物冷卻至室溫，
10 加以濃縮及以1N鹽酸中和。以水清洗所形成的沈澱物2次，及乾燥而得所欲的產物25。

N,N-雙取代的[6-(3-甲氧基苯基)-2-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]羧基醯胺之合成作用(30)

將羧酸29(1當量)懸浮於DMF中。添加Et₃N(2當量)與所
15 欲的胺(1.3當量)，接著添加EDC(1.2當量)HOAT與(1.2當量)。反應混合物在室溫中攪拌2天。添加水，以乙酸乙酯萃取該混合物。殘餘物藉由逆相製備級HPLC純化，而得所欲的產物30。

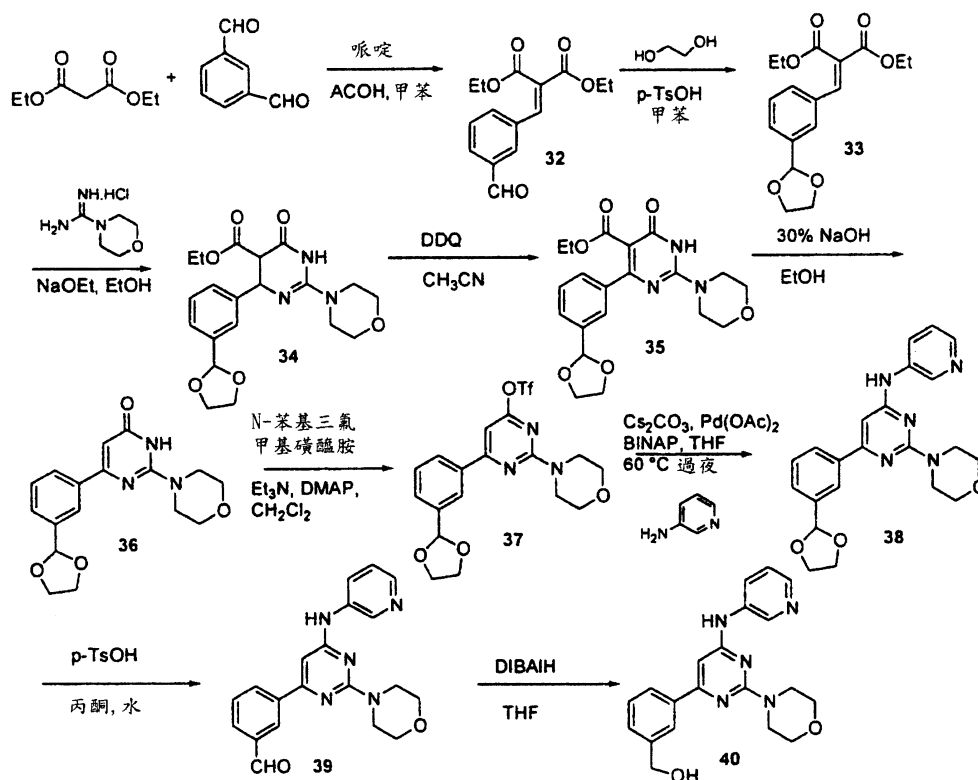
可進一步經由嫻熟技藝者所知之合成方法，而修飾上
20 述的化合物。在化合物23中，可在氫化條件下，藉由適宜地選擇催化劑諸如鎳、10%鈀/碳、5%鈀/碳或林德勒(Lindlar)催化劑，而完全或部份還原該三鍵。可在不同的條件下，將腓24還原為4-胺基甲基嘧啶25或成為醛27，其可經由還原性胺化作用(在25與27上)覆蓋羧酸(在25上)而進一步官

能化，而製得多種經4-胺基甲基取代的嘧啶。

第165例

6-取代的嘧啶基化合物

- 如第6流程圖所例示者，當在諾文葛爾(Knoevenagel)
- 5 縮合步驟中使用芳香族1,2-二醛、1,3-二醛與1,4-二醛作為受質時，可在形成一先進的中間產物之後，在第6位置上進行合成修飾作用。然後可將甲醯基直接還原為羥基甲基，或作為還原性胺化作用之一柄。



10

第6流程圖

二乙基2-[(3-甲醯基苯基)亞甲基]丙烷-1,3-二酸酯(32)

將苯1,3-二羧醛(1當量)溶於甲苯中，及添加丙二酸二乙基酯(1當量)，接著添加哌啶(0.1當量)與AcOH(0.1當量)。該燒瓶配備有一個迪恩-史塔克(Dean Stark)截留器，及該反

應混合物進行迴流過夜。將反應混合物冷卻至室溫，以水、2%鹽酸水溶液、飽和的碳酸氫鈉水溶液、鹽水清洗，及加以乾燥。在減壓下蒸發除去溶劑，及藉由矽膠上的色層分析分離而得產物32。

5 二乙基2-[(3-(1,3-二噁茂烷-2-基)苯基)亞甲基]丙烷-1,3-二酸酯(33)

將來自前一反應之產物32於甲苯中的溶液過濾，轉移至一個圓底燒瓶中，添加乙二醇(2.4當量)，接著添加對-甲苯磺酸(0.5當量)。該反應混合物以一個迪恩-史塔克(Dean
10 Stark)截留器進行迴流過夜，然後冷卻至室溫，以飽和的碳酸氫鈉水溶液、鹽水清洗，及加以乾燥(硫酸鈉)。產物33未經進一步純化即用於後續步驟。

乙基4-(3-(1,3-二噁茂烷-2-基)苯基)-6-嗎啉-4-基-2-氧代-1,3,4-三氫吡啶-3-羧酸酯(34)

15 在一個圓底燒瓶中裝入無水乙醇，及添加鈉(3當量)。攪拌該反應混合物，直至鈉完全溶解為止，然後添加嗎啉羧基醯胺鹽酸鹽(2當量)，接著添加化合物33(1當量)。該反應混合物在室溫中攪拌過夜。在減壓下除去溶劑，及在殘餘物中添加水。將所製得的固體物濾出，以水清洗及加以
20 乾燥，而得粗製的34，其未經進一步純化即用於下一步驟。

4-(3-(1,3-二噁茂烷-2-基)苯基)-6-嗎啉-4-基氫吡啶-2-酮(36)

將受質34(1當量)溶於乙腈中。添加DDQ(1.2當量)。反應混合物在室溫中攪拌過夜。將溶劑蒸發，殘餘物藉由矽膠(以位於二氯甲烷中之10%甲醇洗提)上的管柱色層分析

加以純化，而得所欲的酯35，其在類似於前述化合物20所述之條件下，進行水解作用與脫羧基作用，而成為化合物36。

5 4-(3-(1,3-二噁茂烷-2-基)苯基)-6-嗎啉-4-基-2-吡啶基(三氟甲基)磺酸酯(37)

依據與前述化合物9所使用之相同程序，製備標題化合物。

4-(3-(1,3-二噁茂烷-2-基)苯基)-6-嗎啉-4-基(2-吡啶基)]-3-吡啶基胺(38)

- 10 在經烘箱乾燥及置於在氮氣環境下之一圓底燒瓶中，裝入碳酸鉀(1.4當量)、Pd(OAc)₂(5莫耳%)與S-(-)-BINAP(7.5莫耳%)。在該燒瓶中通入氮氣約5至10分鐘，經由一注射器添加化合物37(1當量)於無水THF中之一溶液，接著一次添加3-胺基吡啶(2當量)。該燒瓶配備有迴流冷凝器，再
- 15 次通入氮氣約5分鐘，及該反應混合物迴流過夜。將反應混合物冷卻至室溫，及在減壓下蒸發除去溶劑。以水清洗殘餘物(2次)，以甲醇加以研製，而得化合物38。

3-[2-嗎啉-4-基-6-(3-吡啶基胺基)-4-吡啶基]苯甲醛(39)

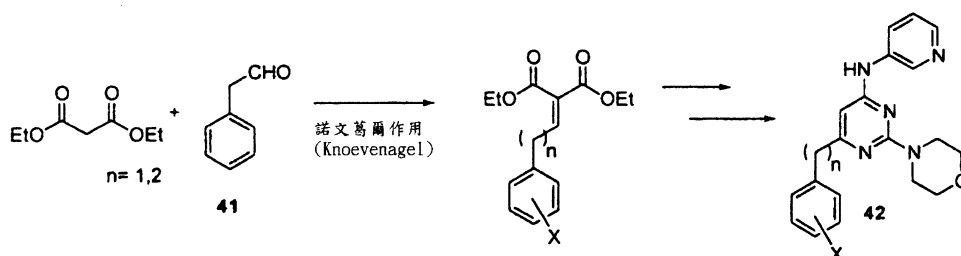
- 將化合物38懸浮於含水丙酮，及添加對-甲苯磺酸(0.2
- 20 當量)。該反應混合物迴流過夜，然後在減壓下濃縮。殘餘物以二乙基醚、水與甲醇研製，而得所欲的醛39。

{3-[2-嗎啉-4-基-6-(3-吡啶基胺基)-4-吡啶基]苯基}甲-1-醇(40)

將醛39懸浮於THF中，添加Et₃N(2當量)與所欲的胺(1.3

當量)，經由一注射器逐滴添加DIBALH(位於THF中之1.6 N
 溶液，3當量)。反應混合物在室溫中攪拌過夜，然後以水
 加以驟冷。以乙酸乙酯重複萃取水層。收集有機萃取物，
 及加以乾燥(硫酸鈉)。在減壓下蒸發除去溶劑，及藉由逆相
 5 製備級HPLC純化而得化合物40。

如前述，可藉由在諾文葛爾(Knoevenagel)步驟中使用
 適宜的醛，而變化第6位置的取代基。該等受質不需要侷限
 於芳香族醛。該合成路徑可擴及雜芳香族、雜環狀及脂肪
 族醛。更詳細地，如第7流程圖所示，被取代的苯基乙醛
 10 (41, $n=1$)及3-苯基丙醛(41, $n=2$)可製成諸如化合物42之該
 等化合物，其中被取代的芳香族基藉由一個單一的碳或一
 個二碳間隔區而與嘧啶核心連接。



第7流程圖

15 第166例

PI3K分析程序

第1方法：均質溶液相分析

將待試驗的化合物溶於DMSO中，及以每槽1.25微升直
 接分裝至384槽式閃爍平皿。為起始反應，在各槽中添加20
 20 微升的6 nM磷脂醯肌醇3-激酶，接著添加20微升之含有微
 量放射性標記的ATP之400 nM ATP及900 nM 1- α -磷脂醯

肌醇(PI)。將平皿短暫離心，以除去任一空氣間隙。反應進行15分鐘，然後藉由添加20微升的100 mM EDTA而終止。停止後的反應在室溫中培養過夜，以容許脂質受質藉由疏水性交互作用而與閃爍平皿的表面結合。然後清洗除去槽中的液體，及藉由閃爍計數而偵測經標記的受質。

第2方法：單一步驟固相分析

該方法係類似於第1方法，除了脂質受質(1- α -磷脂醯肌醇)首先溶於一塗覆緩衝液之外，及在閃爍平皿上在室溫中培養過夜，以容許脂質受質藉由疏水性交互作用而與閃爍平皿的表面結合。然後清洗除去未結合的受質。在分析當日，在各槽中添加20微升的6 nM磷脂醯肌醇3-激酶，接著添加20微升之含有微量放射性標記的ATP之400 nM ATP。化合物與酵素及ATP一起添加至經脂質塗覆的平皿。將平皿短暫離心，以除去任一空氣間隙。反應進行2至3小時。藉由添加20微升的100 mM EDTA，或藉由立即清洗平皿，而終止該反應。藉由閃爍計數而偵測經磷醯化的脂質受質。

當在上述的均質溶液分析(第1方法)試驗時，第11a、13、19、34-39、51-53、55、57-59、61-64、68、71-76、79、81、82、85-87、89-91、118、119、121、122、124與133-156例之化合物所展現之相對於PI3K的IC₅₀數值小於20 μ M。當在上述的單一步驟固相分析(第2方法)試驗時，第20、21、23、47、55-60、62、63、65、70、71-75、77-95、97-120、122-125、127、129、130、133、137與143-155例之化合物

所展現之相對於PI3K的IC₅₀數值小於20 μ M。

應瞭解如本發明的有機化合物可展現互變異構現象。
當本說明書內的化學結構僅能代表可能的互變異構形式中
之一者時，應瞭解本發明涵蓋所示結構之任一互變異構形
5 式。

應瞭解本發明不侷限於在此所述之說明用的實施例，
反而涵蓋位於上述揭露內容的範疇內之其所有該等形式。

雖然曾說明與述及本發明的較佳實施例，應瞭解可在
其中進行各種的變化，而不偏離本發明的精神與範疇。

10 【圖式簡單說明】

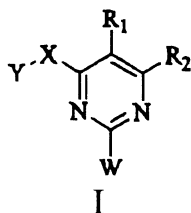
(無)

【圖式之主要元件代表符號表】

(無)

伍、中文發明摘要：

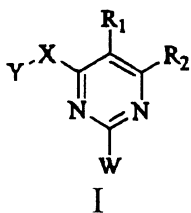
提供具化學式I的有機化合物，其中之變項具有此述之數值。



包含該有機化合物或其藥學上可接受的鹽類以及一種其藥學上可接受的載劑之藥學配方，以及與其他藥劑之組合物。一種治療一病患之方法，其包括對於需要之一病患投予如本發明之一藥學配方。

陸、英文發明摘要：

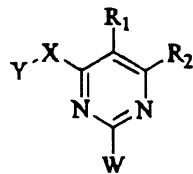
Organic compounds having formula I are provided where the variables have the values described herein.



Pharmaceutical formulations include the organic compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof and a pharmaceutically acceptable carrier and combinations with other agents. A method of treating a patient comprises administering a pharmaceutical formulation according to the invention to a patient in need thereof.

拾、申請專利範圍：

1. 一種具化學式I的化合物：



(I)

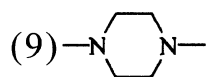
5 或其一立體異構物、互變異構物、藥學上可接受的鹽類、酯類及藥物前體，其中：

Y係選自下列群中：

- (1)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，
- (2)被取代或未被取代的C₂-C₆烯基，
- 10 (3)被取代或未被取代的C₂-C₆炔基，
- (4)被取代或未被取代的芳基，
- (5)被取代或未被取代的雜環基，及
- (6)被取代或未被取代的雜芳基；

X係選自下列群中：

- 15 (1)一個直接鍵結，
- (2)-N(R^{1x})-，
- (3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，
- (4)-氧-，
- (5)-硫-，
- 20 (6)-SO-，
- (7)-SO₂-，
- (8)-C(R^{2x}, R^{3x})-，及



其中 R^{1x} 、 R^{2x} 與 R^{3x} 係選自下列群中：

- (a) 氫，
- (b) 被取代或未被取代的 C_1-C_6 烷基，
- 5 (c) 被取代或未被取代的 C_2-C_6 烯基，
- (d) 被取代或未被取代的 C_2-C_6 炔基，
- (e) 被取代或未被取代的芳基，
- (f) 被取代或未被取代的雜環基，
- (g) 被取代或未被取代的雜芳基；及
- 10 m 為 0、1、2、3 或 4；

R_1 係選自下列群中：

- (1) 氫，
- (2) 被取代或未被取代的 C_1-C_6 烷基，
- (3) $-COOH$ ，
- 15 (4) 鹵代基，
- (5) $-OR^{1t}$ ，及
- (6) $-NHR^{1t}$ ；

其中 R^{1t} 為氫或 C_1-C_6 烷基；

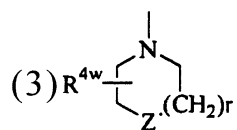
R_2 係選自下列群中：

- 20 (1) 被取代或未被取代的芳基，
- (2) 被取代或未被取代的雜芳基，及
- (3) 被取代或未被取代的雜環基；及

W 係選自下列群中：

- (1) 被取代或未被取代的 C_1-C_6 烷基，

(2)-N(R^{1w}, R^{2w})-, 及



其中 R^{1w} 與 R^{2w} 係選自下列群中：

(a) 氫，

5 (b) 被取代或未被取代的 C₁-C₆ 烷基，

(c) 被取代或未被取代的芳基，

(d) 被取代或未被取代的雜環基，

(e) 被取代或未被取代的雜芳基，其中 R^{1w} 與 R^{2w}

並非同時為氫；

10 Z 係選自下列群中：

(a) -氧-，

(b) -NR^z-，

(c) -硫-，

(d) -SO-，

15 (e) -SO₂-，及

(f) -CH₂-；

其中 R^z 為氫或被取代或未被取代的烷基；及

R^{4w} 係選自下列群中：

(a) 氫，

20 (b) 被取代或未被取代的 C₁-C₆ 烷基，

(c) -COOR^{5w}，

(d) -CONH₂，

(e) -OR^{5w}，及

(f)-NHR^{5w} ;

其中R^{5w}為氫或C₁-C₆烷基；及r為0、1或2；

前提在於當X為氧時，則Y為被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的雜環基或被取代或未被取代的雜芳基；

5

前提在於當W為嗎啉代基、硫嗎啉代基、1-氧化基-硫嗎啉代基、1,1-二氧化基嗎啉代基、哌嗪基或N-取代的哌嗪基，R₂為嗎啉代基、硫嗎啉代基、1-氧化基-硫嗎啉代基、1,1-二氧化基嗎啉代基、哌嗪基或N'-[乙醯基(具1至3個碳原子的烷醯基)]哌嗪基，及X為NH時，則Y並非氫、具1至3個碳原子的烷基、環己基、苯基、氯-苯基、羧基-苯基、羧甲氧基-苯基或吡啶基；

10

前提在於當W為嗎啉代基、硫嗎啉代基、1-氧化基-硫嗎啉代基、1,1-二氧化基嗎啉代基、哌嗪基或N-取代的哌嗪基，R₂為嗎啉代基、硫嗎啉代基、1-氧化基-硫嗎啉代基、1,1-二氧化基嗎啉代基、哌嗪基或N'-[乙醯基(具1至3個碳原子的烷醯基)]哌嗪基，及X為一個直接鍵結時，則Y並非苯基、被取代或未被取代的C₁-C₆烷基或1-氧化基硫嗎啉代基；及

15

前提在於當R₂為獨立地被1至5個選自下列群中的取代基所取代之苯基：氫、環烷基、雜環烷基、鹵代基、硝基、胺基、磺醯胺基或烷基磺醯基胺基，R₁為氫、鹵代烷基、烷基或鹵代基，及X為NR^{1x}時，則Y為被取代或未被取代的雜芳基或為被取代或未被取代的雜環基。

20

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

Y係選自下列群中：

- 5 (1)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，
 (2)被取代或未被取代的芳基，
 (3)被取代或未被取代的雜環基，及
 (4)被取代或未被取代的雜芳基；

X係選自下列群中：

- (1)一個直接鍵結，
 (2)-N(R^{1x})-，
 10 (3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及
 (4)-N $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$ -，

其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基；及

W係選自下列群中：



其中Z為-氧-或-NR^z，其中R^{4w}為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

Y係選自下列群中：

- 20 (1)被取代或未被取代的雜環基，
 (2)被取代或未被取代的雜芳基；

X係選自下列群中：

- (1)一個直接鍵結，

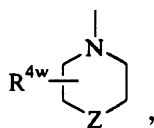
(2)-N(R^{1x})- ,

(3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})- , 及

(4)-N  - ,

5 其中 R^{1x}、R^{2x}與 R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的 C₁-C₆烷基；及

W係選自下列群中：



其中 Z 為 -氧- 或 -NR^z- , 其中 R^{4w} 為氫或被取代或未被取代的 C₁-C₆烷基。

10 4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

Y 為被取代或未被取代的芳基；

X 係選自下列群中：

(1)一個直接鍵結，

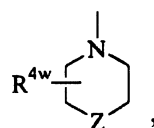
(2)-N(R^{1x})- ,

15 (3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})- , 及

(4)-N  - ,

其中 R^{1x}、R^{2x}與 R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的 C₁-C₆烷基；及

W係選自下列群中：



20

其中 Z 為 -氧- 或 -NR^z- , 其中 R^{4w} 為氫或被取代或未被取代的 C₁-C₆烷基。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

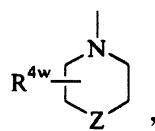
Y為被取代或未被取代的烷基；

X係選自下列群中：

- 5 (1)一個直接鍵結，
 (2)-N(R^{1x})-，
 (3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及
 (4)-NN-

其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基；及

10 W係選自下列群中：



其中Z為-氧-或-NR^z，其中R^{4w}為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

15 Y係選自下列群中：

- (1)被取代或未被取代的雜環基，
 (2)被取代或未被取代的雜芳基；

X係選自下列群中：

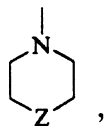
- 20 (1)一個直接鍵結，
 (2)-N(R^{1x})-，
 (3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及
 (4)-NN-

其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被

取代的C₁-C₆烷基；

R₂為被取代或未被取代的芳基；及

W為



5 其中Z為-氧-或-NH-。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

Y為被取代或未被取代的芳基

X係選自下列群中：

(1)一個直接鍵結，

10 (2)-N(R^{1x})-，

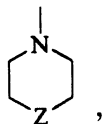
(3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-，及

(4)-NN-，

其中R^{1x}、R^{2x}與R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被取代的C₁-C₆烷基；

15 R₂為被取代或未被取代的芳基；及

W為



其中Z為-氧-或-NH-。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

20 Y為被取代或未被取代的烷基

X係選自下列群中：

(1)一個直接鍵結，

(2)-N(R^{1x})- ,

(3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})- , 及

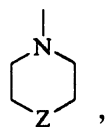
(4)-NN- ,

其中 R^{1x}、R^{2x}與 R^{3x}係獨立地為氫或被取代或未被

5 取代的 C₁-C₆烷基；

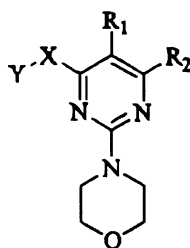
R₂為被取代或未被取代的芳基；及

W為



其中 Z為-氧-或-NH-。

10 9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式II：



(II)

Y係選自下列群中：

(1)被取代或未被取代的 C₁-C₆烷基，

15 (2)被取代或未被取代的芳基，

(3)被取代或未被取代的雜環基，及

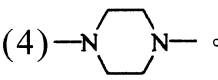
(4)被取代或未被取代的雜芳基；及

X係選自下列群中：

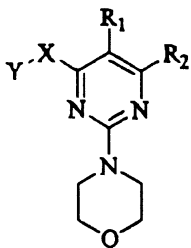
(1)一個直接鍵結，

20 (2)-N(R^{1x})- ,

(3)-(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-, 及

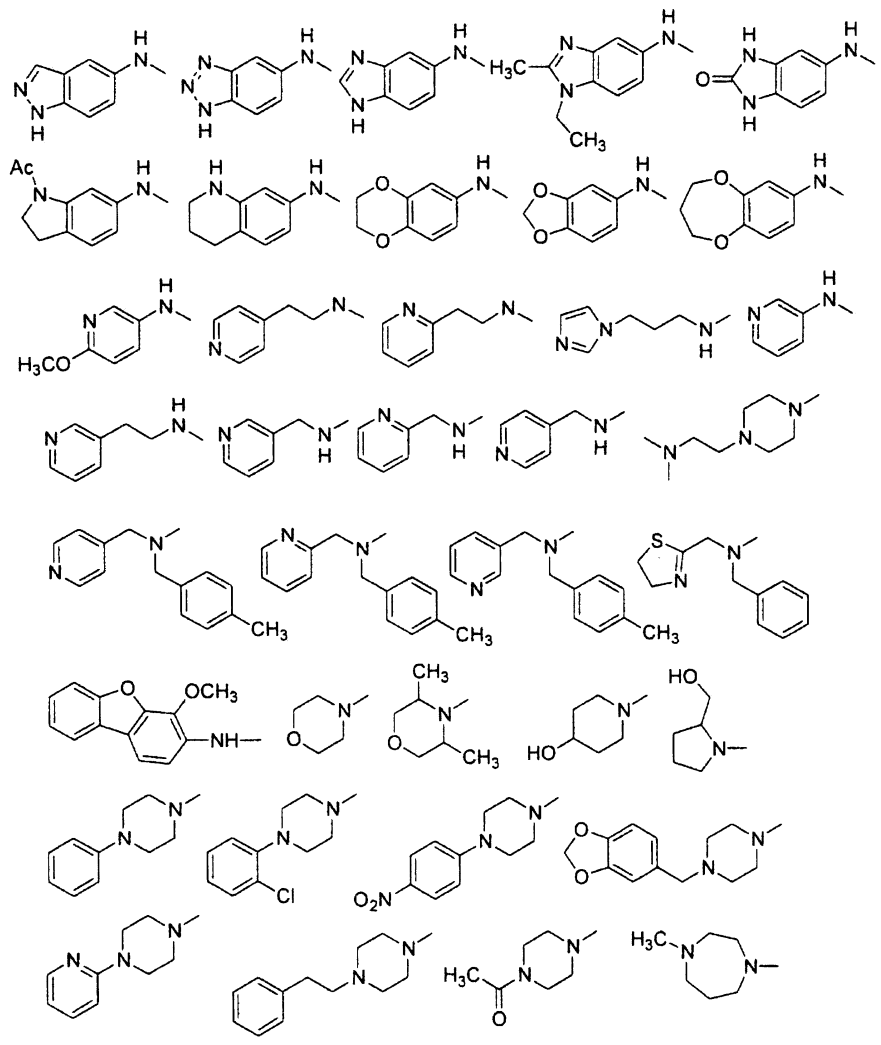


10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式II：

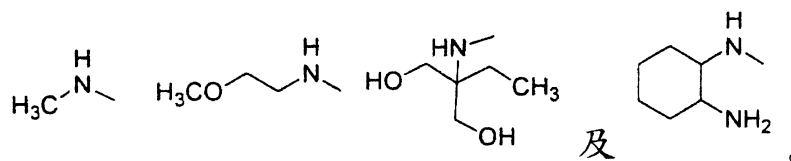


5 (II)

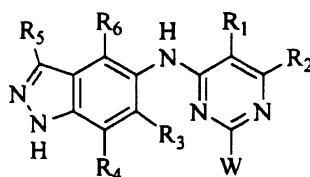
其中Y與X一起係選自下列群中：



其中Y與X一起係選自下列群中：



13. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式III：



(III)

其中R₃、R₄、R₅與R₆係選自下列群中：

(1) 氫，

(2) 被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，

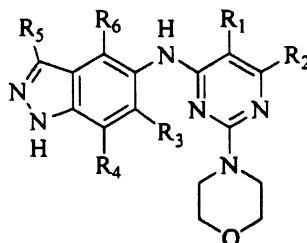
(3) -COOR¹，

(4) -COONH₂，

(5) -OR^{1t}，及

(6) -NHR^{1t}。

14. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式IV：



(IV)

其中R₃、R₄、R₅與R₆係選自下列群中：

(1) 氫，

(2)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，

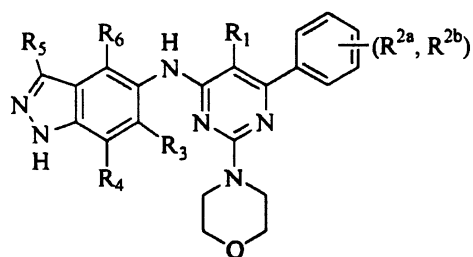
(3)-COOR^{1t}，

(4)-COONH₂，

(5)-OR^{1t}，及

5 (6)-NHR^{1t}。

15. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式V：



(V)

其中R₃、R₄、R₅與R₆係選自下列群中：

10 (1)氫，

(2)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，

(3)-COOR^{1t}，

(4)-COONH₂，

(5)-OR^{1t}，及

15 (6)-NHR^{1t}；及

其中R^{2a}與R^{2b}係選自下列群中：

(1)氫，

(2)被取代或未被取代的烷基，

(3)鹵代基，

20 (4)-(CH₂)_q-N(R^{2c}, R^{2d})，

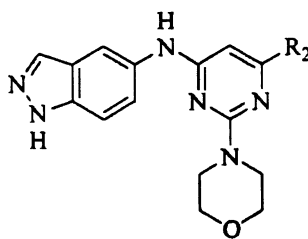
(5)-(CH₂)_q-N(R^{2c}, R^{2d})COR^{2e}，

- 5 (6)-(CH₂)_q-OR^{2e} ,
 (7)-(CH₂)_q-OCOR^{2e} ,
 (8)-(CH₂)_q-OCOOR^{2e} ,
 (9)-(CH₂)_q-COOR^{2e} ,
 10 (10)-(CH₂)_q-CONR^{2c} ,
 (11)-CN ,
 (12)-NO₂ ,
 (13)-SO₂NH₂ ,
 (14)-NH₂SO₂CH₃ , 及
 15 (15)-SO₂R^{2f} ,

其中R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}與R^{2f}係選自下列群中：

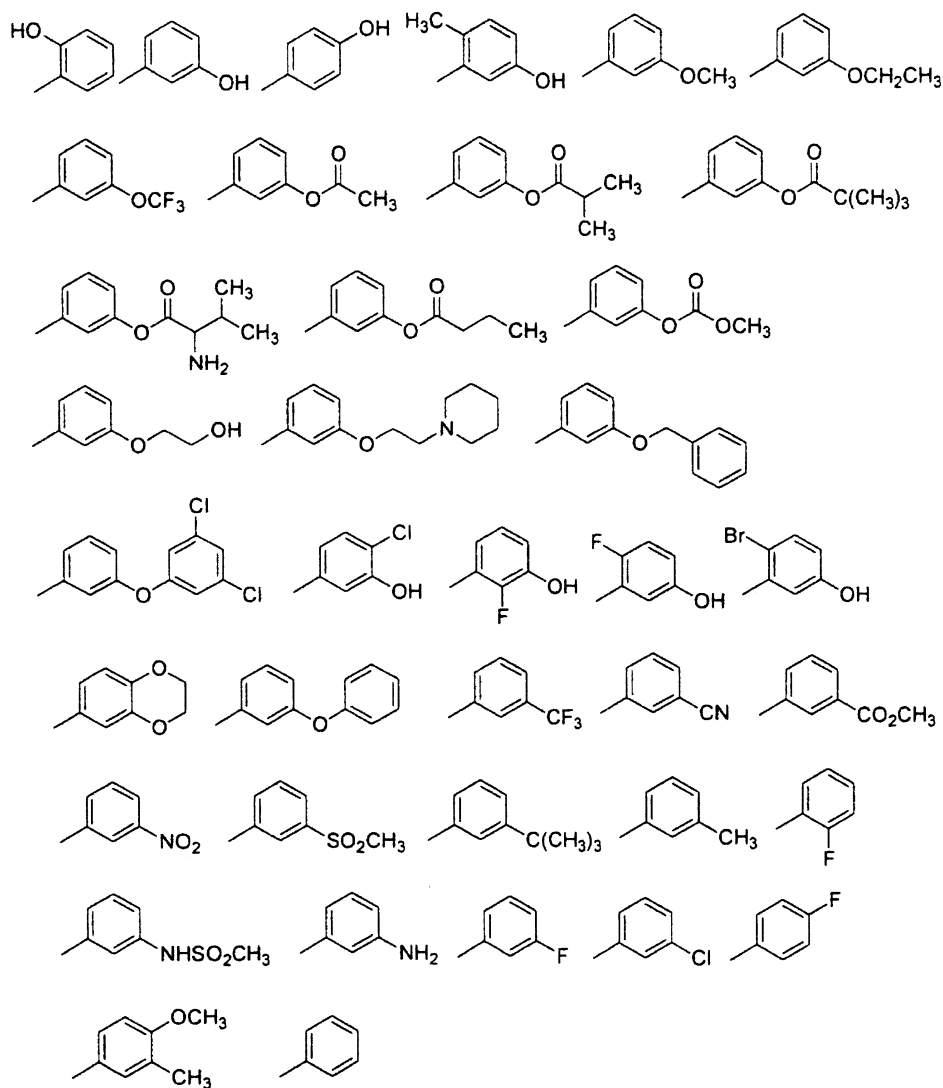
- (a) 氫 ,
 (b) 被取代或未被取代的烷基 , 及
 (c) 被取代或未被取代的苯基 ; 及
 15 q為0、1、2、3或4。

16. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式VI：

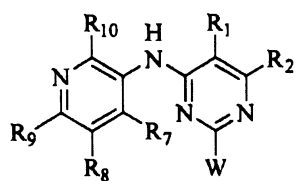


(VI)

其中R₂係選自下列群中：



17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式VII：



(VII)

5

其中 R_7 、 R_8 、 R_9 與 R_{10} 選自下列群中：

(1) 氫，

(2) 被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基，

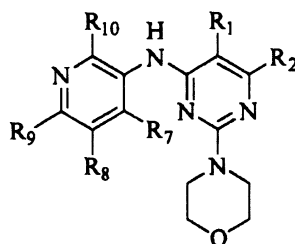
(3) $-COOR^{1t}$ ，

(4)-COONH₂ ,

(5)-OR^{1t} , 及

(6)-NHR^{1t} 。

18. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式VIII：



(VIII)

其中R₇、R₈、R₉與R₁₀係選自下列群中：

(1) 氫，

(2) 被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，

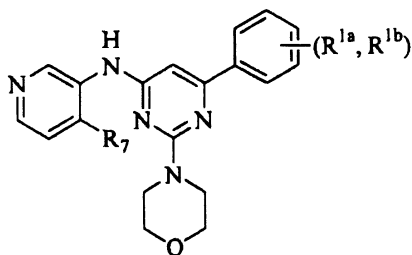
(3)-COOR^{1t}，

(4)-CONH₂，

(5)-OR^{1t}，及

(6)-NHR^{1t} 。

19. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式IX：



(IX)

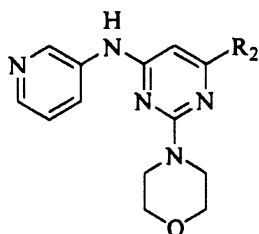
其中R^{1a}與R^{1b}係選自下列群中：

(1) 氫，

- (2)被取代或未被取代的烷基，
- (3)鹵代基，
- (4) $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{2c}, \text{R}^{2d})$ ，
- (5) $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{2c}, \text{R}^{2d})\text{COR}^{2e}$ ，
- 5 (6) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OR}^{2e}$ ，
- (7) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCOR}^{2e}$ ，
- (8) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCOOR}^{2e}$ ，
- (9) $-(\text{CH}_2)_q-\text{COOR}^{2e}$ ，
- (10) $-(\text{CH}_2)_q-\text{CONR}^{2c}$ ，
- 10 (11) $-\text{CN}$ ，
- (12) $-\text{NO}_2$ ，
- (13) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ，
- (14) $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ，及
- (15) $-\text{SO}_2\text{R}^{2f}$ ，
- 15 其中 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 與 R^{2f} 係選自下列群中：
- (a)氫，
- (b)被取代或未被取代的烷基，及
- (c)被取代或未被取代的苯基；及
- 其中 R_7 係選自下列群中：
- 20 (1)氫，
- (2)被取代或未被取代的 C_1 - C_6 烷基，
- (3) $-\text{COOR}^{1t}$ ，
- (4) $-\text{CONH}_2$ ，
- (5) $-\text{OR}^{1t}$ ，及

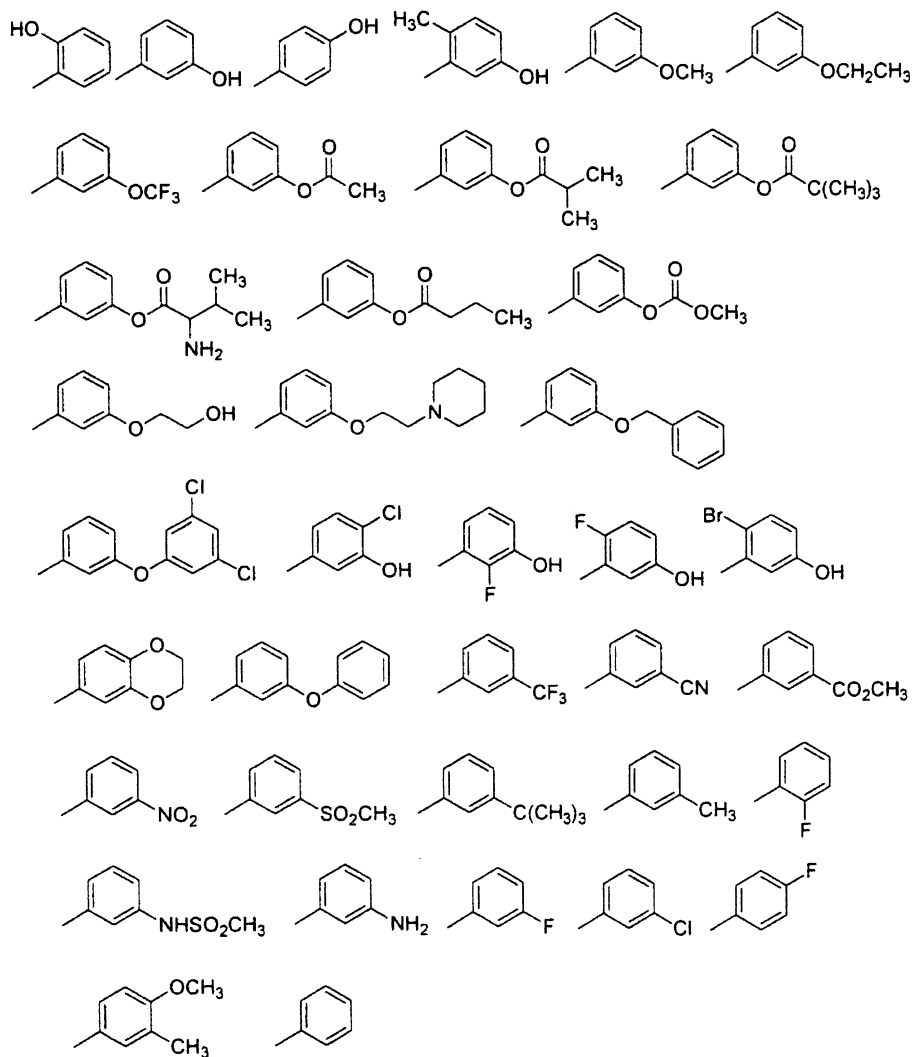
(6)-NHR^{1t}。

20. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式X：

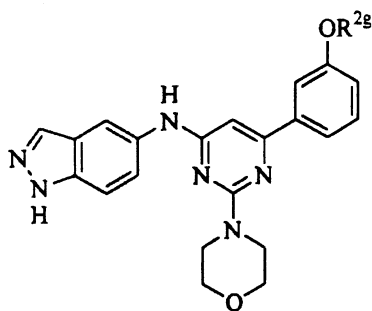


(X)

5

其中R₂係選自下列群中：

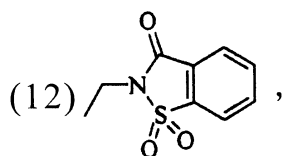
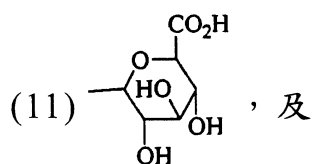
21. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式XI：



(XI)

其中 R^{2g} 係選自下列群中：

- (1) 氫，
- (2) 被取代或未被取代的烷基，
- (3) $-\text{CONHR}^{2h}$ ，
- (4) $-\text{CON}(\text{R}^{2h})-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^{2h}, \text{R}^{2i})$ ，
- (5) $-\text{COR}^{2j}$ ，
- (6) $-\text{CO}_2\text{R}^{2j}$ ，
- (7) $-\text{COC}_1\text{-C}_6\text{烷基}-\text{CO}_2\text{H}$ ，
- (8) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2i}$ ，
- (9) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCHR}^{2i}\text{CO}_2\text{R}^{2j}$ ，
- (10) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2k}, \text{OR}^{2p})$ ，



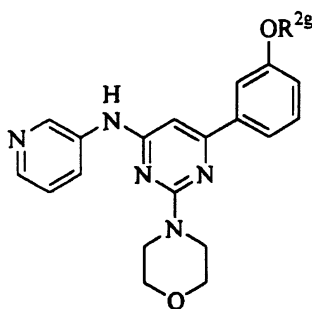
其中 R^{2h} 、 R^{2i} 、 R^{2j} 、 R^{2k} 與 R^{2p} 係選自下列群中：

(a) 氫，

(b) 被取代或未被取代的烷基，及

(c) 被取代或未被取代的芳基。

22. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有化學式XII：



(XII)

其中 R^{2g} 係選自下列群中：

(1) 氫，

(2) 被取代或未被取代的烷基，

10 (3) $-\text{CONHR}^{2h}$ ，

(4) $-\text{CON}(R^{2h})-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(R^{2h}, R^{2i})$ ，

(5) $-\text{COR}^{2j}$ ，

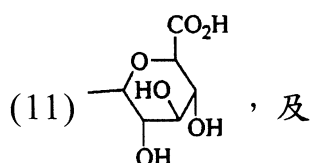
(6) $-\text{CO}_2R^{2j}$ ，

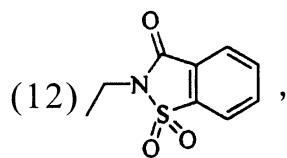
(7) $-\text{COC}_1\text{-C}_6\text{烷基}-\text{CO}_2\text{H}$ ，

15 (8) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})R^{2i}$ ，

(9) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCHR}^{2i}\text{CO}_2R^{2j}$ ，

(10) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2k}, \text{OR}^{2p})$ ，





其中 R^{2h} 、 R^{2i} 、 R^{2j} 、 R^{2k} 與 R^{2p} 係選自下列群中：

(a) 氫，

(b) 被取代或未被取代的烷基，及

5 (c) 被取代或未被取代的芳基。

23. 一種組成物，其包括一種藥學上可接受的載劑與一量之
如申請專利範圍第1項之一化合物，其當投藥至一人類
或動物個體時，可有效抑制磷脂醯肌醇(PI) 3-激酶活性。

24. 如申請專利範圍第23項之組成物，其進一步包括用於治
療癌症之至少一種附加的藥劑。

25. 如申請專利範圍第24項之組成物，其中該用於治療癌症
之至少一種附加的藥劑係選自：依利諾泰侃
(irinotecan)、拓撲泰侃(topotecan)、詹昔塔賓
(gemcitabine)、格列衛(gleevec)、賀癌平(herceptin)、5-
15 氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸、碳化氯氮鉑、順氯氮鉑、紫
杉烷、泰扎西塔賓(tezacitabine)、環磷醯胺、長春花生
物鹼、依麥替尼布(imatinib)、蒽環素(anthracycline)、里
圖西馬(rituximab)、泰莫辛芬(tamoxifen)、CPT 11與川
杜筑馬(trastuzumab)。

20 26. 一種藉由調控磷脂醯肌醇(PI) 3-激酶活性而治療一病況
之方法，其包括對於需要該項治療之一人類或動物個體
投予一有效量之如申請專利範圍第1項之一化合物。

27. 如申請專利範圍第26項之方法，其中該化合物在一種細胞增殖分析中之 IC_{50} 數值小於約20 μM 。
28. 如申請專利範圍第26項之方法，其中該病況為癌症。
29. 一種用於抑制一人類或動物個體中的磷脂酰肌醇(PI) 3-
5 激酶活性之方法，其包括對於該人類或動物個體投予一組成物，其包括有效抑制該人類或動物個體中的磷脂酰肌醇(PI) 3-激酶活性之一量之如申請專利範圍第1項之一化合物。
30. 一種用於治療一人類或動物個體中的一癌症病症之方
10 法，其包括對於該人類或動物個體投予一組成物，其包括有效抑制該人類或動物個體中的磷脂酰肌醇(PI) 3-激酶活性之一量之如申請專利範圍第1項之一化合物。
31. 如申請專利範圍第30項之方法，其進一步包括對於該人類或動物個體投予用於治療癌症之至少一種附加的藥
15 劑。
32. 如申請專利範圍第31項之方法，其中該用於治療癌症之至少一種附加的藥劑係選自：依利諾泰侃(irinotecan)、拓撲泰侃(topotecan)、詹昔塔賓(gemcitabine)、格列衛(gleevec)、賀癌平(herceptin)、5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉
20 酸、碳化氮鉑、順氮鉑、紫杉烷、泰扎西塔賓(tezacitabine)、環磷酰胺、長春花生物鹼、依麥替尼布(imatinib)、蒽環素(anthracycline)、里圖西馬(rituximab)、泰莫辛芬(tamoxifen)、CPT 11與川杜筑馬(trastuzumab)。

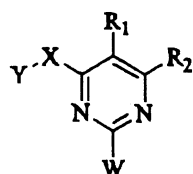
33. 一種用於抑制一人類或動物個體中的腫瘤生長之方法，其包括對於需要之該人類或動物個體投予一有效量之如申請專利範圍第1項之一化合物。

34. 一種用於抑制一人類或動物個體中的微血管增生之方法，其包括對於需要之該人類或動物個體投予一有效量之如申請專利範圍第1項的。

35. 一種用於治療癌症之如申請專利範圍第1項之化合物。

36. 如申請專利範圍第1項之化合物在製造用於治療癌症的一藥物之用途。

37. 一種具化學式I之化合物：



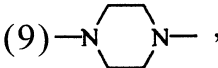
(I)

或其一立體異構物、互變異構物、藥學上可接受的鹽類、酯類及藥物前體，其中：

Y係選自下列群中：

- (1)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，
- (2)被取代或未被取代的C₂-C₆烯基，
- (3)被取代或未被取代的C₂-C₆炔基，
- (4)被取代或未被取代的芳基，
- (5)被取代或未被取代的雜環基，及
- (6)被取代或未被取代的雜芳基；

X係選自下列群中：

- (1) 一個直接鍵結，
 (2) $-N(R^{1x})-$ ，
 (3) $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$ ，
 (4) 氧-，
 5 (5) 硫-，
 (6) $-SO-$ ，
 (7) $-SO_2-$ ，
 (8) $-C(R^{2x}, R^{3x})-$ ，及
 (9) ，

10 其中 R^{1x} 、 R^{2x} 與 R^{3x} 係選自下列群中：

- (a) 氫，
 (b) 被取代或未被取代的 C_1-C_6 烷基，
 (c) 被取代或未被取代的 C_2-C_6 烯基，
 (d) 被取代或未被取代的 C_2-C_6 炔基，
 15 (e) 被取代或未被取代的芳基，
 (f) 被取代或未被取代的雜環基，
 (g) 被取代或未被取代的雜芳基；及

m 為 0、1、2、3 或 4；

R_1 係選自下列群中：

- 20 (1) 氫，
 (2) 被取代或未被取代的 C_1-C_6 烷基，
 (3) $-COOH$ ，
 (4) 鹵代基，
 (5) $-OR^{1t}-$ ，及

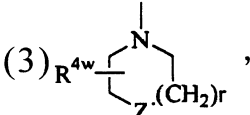
(6)-NHR^{1t}-;

其中R^{1t}為氫或C₁-C₆烷基;

R₂係選自下列群中:

- 5
- (1)被取代或未被取代的芳基,
 - (2)被取代或未被取代的雜芳基, 及
 - (3)被取代或未被取代的雜環基; 及

W係選自下列群中:

- 10
- (1)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基,
 - (2)-N(R^{1w}, R^{2w})-, 及
 - (3) ,

其中R^{1w}與R^{2w}係選自下列群中:

- 15
- (a)氫,
 - (b)被取代或未被取代的C₁-C₆烷基,
 - (c)被取代或未被取代的芳基,
 - (d)被取代或未被取代的雜環基,
 - (e)被取代或未被取代的雜芳基, 其中R^{1w}與R^{2w}

並非同時為氫;

Z係選自下列群中:

- 20
- (a)-氧-,
 - (b)-NR^z-,
 - (c)-硫-,
 - (d)-SO-,
 - (e)-SO₂-, 及

(f)-CH₂- ;

其中R^z為氫或被取代或未被取代的烷基；及

R^{4w}係選自下列群中：

(a) 氫，

5 (b) 被取代或未被取代的C₁-C₆烷基，

(c)-COOR^{5w}，

(d)-CONH₂，

(e)-OR^{5w}，及

(f)-NHR^{5w}；

10 其中R^{5w}為氫或C₁-C₆烷基；及r為0、1或2。

38. 一種組成物，其包括一種藥學上可接受的載劑與一量之
如申請專利範圍第37項之一化合物，其當投藥至一人類
或動物個體時，可有效抑制磷脂醯肌醇(PI) 3-激酶活性。

39. 如申請專利範圍第38項之組成物，其進一步包括用於治
15 療癌症之至少一種附加的藥劑。

40. 如申請專利範圍第39項之組成物，其中該用於治療癌症
之至少一種附加的藥劑係選自：依利諾泰侃
(irinotecan)、拓撲泰侃(topotecan)、詹昔塔賓
(gemcitabine)、格列衛(gleevec)、賀癌平(herceptin)、5-
20 氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸、碳化氯氨鉑、順氯氨鉑、紫
杉烷、泰扎西塔賓(tezacitabine)、環磷醯胺、長春花生
物鹼、依麥替尼布(imatinib)、蒽環素(anthracycline)、里
圖西馬(rituximab)、泰莫辛芬(tamoxifen)、CPT 11與川
杜筑馬(trastuzumab)。

41. 一種藉由調控磷脂醯肌醇(PI) 3-激酶活性而治療一病況之方法，其包括對於需要該項治療之一人類或動物個體投予一有效量之如申請專利範圍第37項之一化合物。
42. 如申請專利範圍第41項之方法，其中該化合物在一種細胞增殖分析中之IC₅₀數值小於約20 μ M。
43. 如申請專利範圍第41項之方法，其中該病況為癌症。
44. 一種用於抑制一人類或動物個體中的磷脂醯肌醇(PI) 3-激酶活性之方法，其包括對於該人類或動物個體投予一組成物，其包括有效抑制該人類或動物個體中的磷脂醯肌醇(PI) 3-激酶活性之一量之如申請專利範圍第37項之一化合物。
45. 一種用於治療一人類或動物個體中的一癌症病症之方法，其包括對於該人類或動物個體投予一組成物，其包括有效抑制該人類或動物個體中的磷脂醯肌醇(PI) 3-激酶活性之一量之如申請專利範圍第37項之一化合物。
46. 如申請專利範圍第45項之方法，其進一步包括對於該人類或動物個體投予用於治療癌症之至少一種附加的藥劑。
47. 如申請專利範圍第46項之方法，其中該用於治療癌症之至少一種附加的藥劑係選自：依利諾泰侃(irinotecan)、拓撲泰侃(topotecan)、詹昔塔賓(gemcitabine)、格列衛(gleevec)、賀癌平(herceptin)、5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸、碳化氯氮鉑、順氯氮鉑、紫杉烷、泰扎西塔賓(tezacitabine)、環磷醯胺、長春花生物鹼、依麥替尼布

(imatinib)、蒽環素 (anthracycline)、里圖西馬 (rituximab)、泰莫辛芬 (tamoxifen)、CPT 11與川杜筑馬 (trastuzumab)。

- 5 48. 一種用於抑制一人類或動物個體中的腫瘤生長之方法，其包括對於需要之該人類或動物個體投予一有效量之如申請專利範圍第37項的一化合物。
49. 一種用於抑制一人類或動物個體中的微血管增生之方法，其包括對於需要之該人類或動物個體投予一有效量之如申請專利範圍第37項的。
- 10 50. 一種用於治療癌症之如申請專利範圍第37項之化合物。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

