

發明專利說明書

10年3月22日修正替換頁

(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)

公告本

※ 申請案號：96145999

※ 申請日期：96.12.4

※IPC 分類：A61K 31/519(2006.01)

C07D 487/4(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

可用於治療過度增殖疾病及伴隨血管生成的疾病之經取代的 2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉衍生物

SUBSTITUTED 2,3-DIHYDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLINE
DERIVATIVES USEFUL FOR TREATING HYPER-PROLIFERATIVE
DISORDERS AND DISEASES ASSOCIATED WITH ANGIOGENESIS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

拜耳智慧財產有限公司

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 包亞歷/BADER, AXEL

2. 奎格羅伯/KRIEG, ROBERT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國莫罕城艾諾貝耳街 10 號

ALFRED-NOBEL-STR. 10, 40789 MONHEIM, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 韓特曼/HENTEMANN, MARTIN

2. 伍吉爾/WOOD, JILL

3. 史考特/SCOTT, WILLIAM

4. 米希爾/MICHELS, MARTIN

5. 坎貝爾/CAMPBELL, ANN-MARIE

6. 布利恩/BULLION, ANN-MARIE

7. 布魯斯/ROWLEY, R. BRUCE

8. 雷德曼/REDMAN, ANIKO

國 籍：(中文/英文)

1.-3.及 5.-7.皆為美國/U.S.A.

4.為德國/GERMANY

8.為匈牙利/HUNGARY

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2006 年 12 月 05 日；60/873,090

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係有關新穎之 2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物、含此等化合物之醫藥組成物及使用呈單一製劑或與其他活性成分組合之彼等化合物或組成物抑制磷脂醯肌醇-3-激酶(PI3K)及治療與磷脂醯肌醇-3-激酶(PI3K)活性相關之疾病，特別是治療過度增殖及/或血管生成疾病。

六、英文發明摘要：

This invention relates to novel 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazoline compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of those compounds or compositions for phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibition and treating diseases associated with phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) activity, in particular treating hyper-proliferative and/or angiogenesis disorders, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

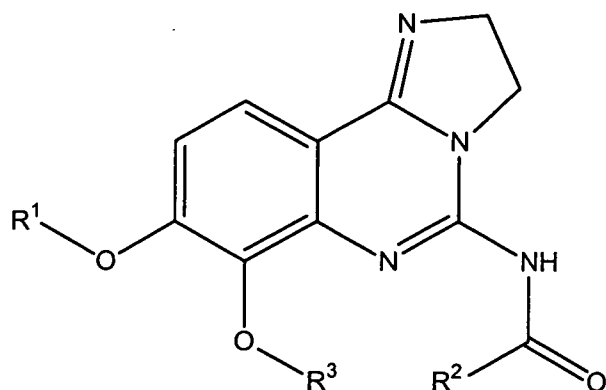
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關新穎之 2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉化
5 合物、含此等化合物之醫藥組成物及使用呈單一製劑或與
其他活性成分組合之彼等化合物或組成物抑制磷脂醯肌醇
-3-激酶(PI3K)及治療與磷脂醯肌醇-3-激酶(PI3K)活性相關
之疾病，特別是治療過度增殖及/或血管生成疾病。

10 【先前技術】

發明背景

最近十年來，開發以異常活性蛋白激酶為標靶的抗癌
藥物之觀念已達成一些成就。於產生關鍵性調控第二信使
中，除了蛋白激酶之作用外，脂質激酶亦扮演重要角色。
15 PI3K 族之脂質激酶產生 3'-磷脂醯肌醇
(phosphoinositides)，其結合及活化各種細胞標靶，起動寬
廣範圍之訊息傳導級聯(Vanhaesebroeck *et al.*, 2001; Toker,
2002; Pendaries *et al.*, 2003; Downes *et al.*, 2005)。彼等級
聯最後誘發多項細胞流程(包括細胞增殖、細胞存活、分化、
20 囊泡運輸、遷移、與化學趨向性)之變化。

PI3Ks 可根據結構及受質偏好二者分成三個不同類
別。儘管第 II 類 PI3Ks 族成員與調控腫瘤生長有所牽連
(Brown and Shepard, 2001; Traer *et al.*, 2006)，惟大量研究
係集中於第 I 類酵素及其在癌症中之角色(Vivanco And

Sawyers, 2002; Workman, 2004, Chen *et al.*, 2005; Hennessey *et al.*, 2005; Stauffer *et al.*, 2005; Stephens *et al.*, 2005; Cully *et al.*, 2006)。

第 I 類 PI3Ks 於傳統上根據蛋白次單元之組成被分為兩個不同之子類(sub-classes)。第 I_A 類 PI3Ks 由與 p85 調控次單元家族成員雜二聚化之催化性 p110 催化次單元(p110 α 、 β 或 δ)組成。對照之下，第 I_B 類 PI3K 催化次單元(p110 γ)與不同的 p101 調控次單元雜二聚化(由 Vanhaesebroeck and Waterfield, 1999; Funaki *et al.*, 2000; Katso *et al.*, 2001 綜述)。彼等蛋白質之 C 端區域含有與蛋白激酶具疏遠同質性之催化功能部位。PI3K γ 結構與第 I_A 類 p110s 類似，惟缺乏 N 端 p85 結合位點(Domin and Waterfield, 1997)。諸催化性 p110 次單元雖然整體結構相似，惟其間之同質性屬低度至中度。諸 PI3K 同功型間之最高同質性在激酶功能部位之激酶囊中。

第 I_A 類 PI3K 同功型，經由其產生脂質激酶活性之 p85 調控次單元而與活化之受體酪胺酸激酶(RTKs)(包括 PDGFR、EGFR、VEGFR、IGF1-R、c-KIT、CSF-R 與 Met)相關，或與酪胺酸磷酸化之協調蛋白(adaptor proteins)(例如 Grb2、Cbl、IRS-1 或 Gab1)相關。p110 β 與 p110 γ 同功型的脂質激酶活性之活化作用已被證實係回應與活化型 ras 致癌基因之結合而發生(Kodaki *et al.*, 1994)。事實上，彼等同功型之致癌基因活性可能需要與 ras 結合(Kang *et al.*, 2006)。對照之下，p110 α 與 p110 δ 同功型經由 Akt 構成分

子之活化作用展現致癌基因活性而不受 ras 結合作用之支配。

第 I 類 PI3Ks 催化 PI(4,5)P₂ [PIP₂] 成為 PI(3,4,5)P₃ [PIP₃] 之轉化作用。藉由 PI3K 之 PIP₃ 製造對調控及協調細胞增殖、細胞存活、分化與細胞遷移之生物學終點之多項傳訊
 5 流程發生作用。PIP₃ 被含有 Pleckstrin-同質性(PH)功能部位之蛋白質(包括磷醯肌醇依賴性激酶、PDK1 與 Akt 原始致癌基因產物)束縛，將彼等蛋白質定位於活性訊息傳導區域，亦對其活化作用有直接貢獻(Klippel *et al.*, 1997 ;
 10 Fleming *et al.*, 2000 ; Itoh and Takenawa, 2002 ; Lemmon, 2003)。PDK1 與 Akt 之此一起定位作用促進 Akt 之磷酸化與活化作用。Ser⁴⁷³ 上的 Akt 之羧基端磷酸化作用促進 Akt 活化環中的 Thr³⁰⁸ 之磷酸化作用(Chan and Tsichlis, 2001 ; Hodgekinson *et al.*, 2002 ; Scheid *et al.*, 2002 ; Hresko *et al.*,
 15 2003)。一旦活化後，Akt 即磷酸化且調控直接影響細胞週期進程及細胞存活途徑之多項調控激酶。

Akt 活化之許多效應係經由其影響細胞存活及通常於癌症中調控不良的途徑之負向調控所傳介。Akt 藉由調控細胞凋亡與細胞週期機構之諸成分，促進腫瘤細胞存活。Akt
 20 係磷酸化且使促細胞凋亡 BAD 蛋白失活之數種激酶之一者(del Paso *et al.*, 1997 ; Pastorino *et al.*, 1999)。Akt 可能亦經由利用磷酸化 Ser¹⁹⁶ 上之 Caspase 9 封阻依賴細胞色素 C 的卡斯蛋白酶(caspase)活化而促進細胞存活(Cardone *et al.*, 1998)。

Akt 影響多個層面之基因轉錄。Akt 傳介的 Ser¹⁶⁶ 與 Ser¹⁸⁶ 上之 MDM2 E3 泛激酶接合酶之磷酸化作用有助於 MDM2 之核輸入及泛激酶接合酶複合體之形成與活化。核 MDM2 以 p53 腫瘤壓抑劑為標靶使其降解，此為可被
5 LY294002 封阻之程序(Yap *et al.*, 2000; Ogarawa *et al.*, 2002)。MDM2 對 p53 之下降調節對 p53-調控的促細胞凋亡基因(例如 Bax、Fas、PUMA 與 DR5)之轉錄、細胞週期抑制劑、p21^{Cip1}、與 PTEN 腫瘤壓抑劑有負面影響(Momand *et al.*, 2000; Hupp *et al.*, 2000; Mayo *et al.*, 2002; Su *et al.*,
10 2003)。同樣地，Akt 傳介的 Forkhead 轉錄因子 FKHR、FKHRL 與 AFX 之磷酸化作用(Kops *et al.*, 1999; Tang *et al.*, 1999)有助於其與 14-3-3 蛋白質之結合，及自細胞核輸出至細胞溶質(Brunet *et al.*, 1999)。Forkhead 活性之此功能性失活亦影響促細胞凋亡與促血管生成基因轉錄作用包括 Fas
15 配位體(Ciechomska *et al.*, 2003) Bim [促細胞凋亡 Bcl-2 族成員(Dijkers *et al.*, 2000)]、與 Angiopoietin-1 (Ang-1)拮抗劑[Ang-2 (Daly *et al.*, 2004)]之轉錄。Forkhead 轉錄因子調控胞轉蛋白依賴性激酶(Cdk)抑制劑 p27^{Kip1} 之表現。的確，PI3K 抑制劑已被證實誘發 p27^{Kip1} 表現導致 Cdk1 抑制、細
20 胞週期阻滯及細胞凋亡(Dijkers *et al.*, 2000)。Akt 亦被報導將 Thr¹⁴⁵ 上之 p21^{Cip1} 與 Thr¹⁵⁷ 上之 p27^{Kip1} 磷酸化，促進其與 14-3-3 蛋白之結合，導致核輸出及細胞質保留，防止其對核 Cdks 之抑制作用(Zhou *et al.*, 2001; Motti *et al.*, 2004; Sekimoto *et al.*, 2004)。除了彼等作用之外，Akt 將 IKK 磷

酸化(Romashkova and Makarov, 1999)，導致 I κ B 之磷酸化與降解及接續之 NF κ B 核易位，導致存活基因例如 IAP 與 Bcl-X_L 之表現。

經由與誘發細胞凋亡有關的 JNK 與 p38^{MAPK} MAP 激酶，PI3K/Akt 途徑亦與抑制細胞凋亡相關連。Akt 被假設係透過磷酸化及抑制兩個 JNK/p38 調控激酶、細胞凋亡訊息調控激酶 1 (ASK1) (Kim *et al.*, 2001；Liao and Hung, 2003；Yuan *et al.*, 2003)、與 Mixed Lineage 激酶 3 (MLK3) (Lopez-Ilasaca *et al.*, 1997；Barthwal *et al.*, 2003；Figueroa *et al.*, 2003)而壓抑 JNK 與 p38^{MAPK} 傳訊。在以胞毒劑治療之腫瘤中觀察到 p38^{MAPK} 活性之誘導，此誘導作用為彼等製劑誘發細胞死亡所必需(由 Olson and Hallahan, 2004 綜述)。因此，PI3K 途徑之抑制劑可促進一起投與的胞毒藥劑之活性。

PI3K/Akt 傳訊之另一角色涉及透過調節糖原合成酶激酶 3 (GSK3)活性而調控細胞週期進展。GSK3 活性於靜止細胞中升高，其將 Ser²⁸⁶ 上之胞轉蛋白 D₁ 磷酸化，以該蛋白質為標靶進行泛激酶化及降解(Diehl *et al.*, 1998)並封阻進入 S-階段。Akt 透過 Ser⁹ 之磷酸化抑制 GSK3 活性(Cross *et al.*, 1995)；導致胞轉蛋白 D₁ 含量升高，促進細胞週期進展。抑制 GSK3 活性亦透過活化 wnt/ β -連環蛋白(catenin)傳訊途徑(Abbosh and Nephew, 2005；Naito *et al.*, 2005；Wilker *et al.*, 2005；Kim *et al.*, 2006；Segrelles *et al.*, 2006)影響細胞增殖。Akt 傳介 GSK3 之磷酸化，導致該 β -連環蛋白之穩定

及核定位，因而導使 c-myc 與胞轉蛋白 D1 (β -連環蛋白/Tcf 途徑之標靶)增加表現。

PI3K 傳訊雖然被與致癌基因以及腫瘤抑制劑二者相關之訊息傳導網路利用，惟 PI3K 及其活性一直與癌症直接相關連。於膀胱及結腸腫瘤與細胞株中已觀察到 p110 α 與 p110 β 同功型二者之大量表現，大量表現通常與 PI3K 活性增加相關(Bénistant *et al.*, 2000)。p110 α 之大量表現亦已於卵巢及子宮頸腫瘤與腫瘤細胞株，以及鱗狀細胞肺癌中被記述。子宮頸與卵巢腫瘤株中 p110 α 之大量表現與 PI3K 活性增加相關連(Shayesteh *et al.*, 1999; Ma *et al.*, 2000)。於結腸直腸癌中已觀察到 PI3K 活性升高(Phillips *et al.*, 1998)，且已於乳癌中觀察到其表現增加(Gershtein *et al.*, 1999)。

過去數年來，在許多癌症中已鑑定出編碼 p110 α (PIK3CA)的基因之體細胞突變。迄今收集到的資料顯示，PIK3CA 於大約 32%結腸直腸癌(Samuels *et al.*, 2004; Ikenoue *et al.*, 2005)、18-40%乳癌(Bachman *et al.*, 2004; Campbell *et al.*, 2004; Levine *et al.*, 2005; Saal *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2005)、27%神經膠母細胞瘤(Samuels *et al.*, 2004; Hartmann *et al.*, 2005, Gallia *et al.*, 2006)、25%胃癌(Byun *et al.*, 2003; Samuels *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2005)、36%肝癌(Lee *et al.*, 2005)、4-12%卵巢癌(Levine *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2005)、4%肺癌(Samuels *et al.*, 2004; Whyte and Holbeck, 2006)、及多達 40%子宮內膜癌(Oda *et*

al., 2005)中產生突變。PIK3CA 突變同樣已於寡樹突膠質瘤、星細胞瘤、神經管胚細胞瘤、與甲狀腺腫瘤中被記述 (Broderick *et al.*, 2004 ; Garcia-Rostan *et al.*, 2005)。根據所觀察之高頻率突變，PIK3CA 係與癌症相關的兩個最常突變之基因之一者，另一者為 K-ras。80%以上之 PIK3CA 突變群集於該蛋白質之二區域，螺旋狀功能部位(E545K)及催化功能部位(H1047R)。生化分析及蛋白質表現研究已證明，該二突變導使 p110 α 構成分子催化活性增加，事實上，具致癌性(Bader *et al.*, 2006 ; Kang *et al.*, 2005 ; Samuels *et al.*, 2005 ; Samuels and Ericson, 2006)。最近，已有報導指出，PIK3CA 剔除小鼠胚胎纖維母細胞在各種生長因子受體(IGF-1, Insulin, PDGF, EGF)傳訊下游有缺失，且對多種致癌基因 RTKs (IGFR、野生型 EGFR 及 EGFR、Her2/Neu 之體細胞活化變異體)(Zhao *et al.*, 2006)之轉形具抗性。

PI3K 活體內之功能研究已證明 siRNA 傳介的 p110 β 之向下調節於裸小鼠中抑制 Akt 磷酸化及 HeLa 細胞腫瘤生長二者(Czauderna *et al.*, 2003)。於類似實驗中，siRNA 傳介的 p110 β 之向下調節亦顯示抑制惡性神經膠質瘤細胞之試管內及活體內生長(Pu *et al.*, 2006)。由優勢負性 p85 調控次單元抑制 PI3K 功能可封阻細胞分裂及細胞轉形(Huang *et al.*, 1996 ; Rahimi *et al.*, 1996)。於一些癌症細胞中同樣已鑑定出導使脂質激酶活性升高之 PI3K p85 α 與 p85 β 調控次單元編碼基因之數個體細胞突變(Janssen *et al.*, 1998 ; Jimenez *et al.*, 1998 ; Philp *et al.*, 2001 ; Jucker *et al.*, 2002 ;

Shekar *et al.*, 2005)。諸中和 PI3K 抗體亦封阻細胞分裂且可誘發試管內細胞凋亡(Roche *et al.*, 1994；Roche *et al.*, 1998；Bénistant *et al.*, 2000)。使用 PI3K 抑制劑 LY294002 與瓦曼寧(wortmannin)之活體內原理驗證研究證明，抑制
 5 PI3K 傳訊延緩活體內腫瘤生長(Powis *et al.*, 1994；Shultz *et al.*, 1995；Semba *et al.*, 2002；Ihle *et al.*, 2004)。

第 I 類 PI3K 活性之大量表現，或其脂質激酶活性之激發，與對標靶物[例如伊馬替尼(imatinib)與措促阻單抗(tratsuzumab)]與胞毒化療法、以及輻射療法之抗性相關連
 10 (West *et al.*, 2002；Gupta *et al.*, 2003；Osaki *et al.*, 2004；Nagata *et al.*, 2004；Gottschalk *et al.*, 2005；Kim *et al.*, 2005)。於前列腺癌細胞中，亦已證實活化 PI3K 將導致多重藥物抗性蛋白-1 (MRP-1)之表現，接著誘發對化學療法之抗性(Lee *et al.*, 2004)。

15 由於發現 PTEN 腫瘤抑制劑，一種 PI(3)P 磷酸酶，屬於人類癌症中最常見之失活基因(Li *et al.*, 1997, Steck *et al.*, 1997；Ali *et al.*, 1999；Ishii *et al.*, 1999)，因此 PI3K 傳訊在腫瘤發生中之重要性更加被強調。PTEN 使 PI(3,4,5)P₃ 脫磷酸化成為 PI(4,5)P₂，因而拮抗依賴 PI3K 之傳訊作用。
 20 含有功能失活 PTEN 之細胞具有含量提升之 PIP₃、高度活性之 PI3K 傳訊(Haas-Kogan *et al.*, 1998；Myers *et al.*, 1998；Taylor *et al.*, 2000)、增殖潛能增加、及對促細胞凋亡刺激之敏感性降低(Stambolic *et al.*, 1998)。功能性 PTEN 之復原則壓制 PI3K 傳訊(Taylor *et al.*, 2000)、抑制細胞生

長並使細胞對促細胞凋亡刺激再敏化(Myers *et al.*, 1998 ; Zhao *et al.*, 2004)。同樣地，恢復缺乏功能性 PTEN 的腫瘤中之 PTEN 功能可抑制活體內腫瘤生長(Stahl *et al.*, 2003 ; Su *et al.*, 2003 ; Tanaka and Grossman, 2003)並使細胞對胞
5 毒劑敏感化(Tanaka and Grossman, 2003)。

第 I 類 PI3Ks 家族顯然於促進細胞存活與細胞增殖的多種訊息傳導途徑之調控上扮演重要角色，活化其脂質激酶活性明顯地有助於人類惡性疾病之進展。再者，抑制 PI3K 可能防止發生構成對化療劑抗性基礎之細胞機制。因此強
10 效之第 I 類 PI3K 活性抑制劑不僅具有抑制腫瘤生長，亦具有使腫瘤細胞於活體內對促細胞凋亡刺激敏感化之潛力。

源自化學吸引劑受體之訊息傳導途徑於炎症疾病中被認為係控制白血球移動性之重要標靶。白血球運輸被化學吸引劑因子控制，其活化雜三聚體 GPCRs，因而觸發種種
15 下游細胞內事件。順著導致自由 Ca^{2+} 移動、細胞骨架重組、及方向性移動之彼等途徑之一者之訊息傳導取決於脂質衍生之利用 PI3K 活性產生之第二信使(Wymann *et al.*, 2000 ; Stein and Waterfield, 2000)。

PI3K γ 調節 cAMP 基線量，及控制細胞中之收縮性。新
20 近之研究指示，cAMP 基線量之改變促成突變小鼠之收縮性增加。此研究因此證實 PI3K γ 抑制劑將可提供充血性心臟衰竭、局部缺血、肺動脈高血壓、腎衰竭、心臟肥大、動脈粥樣硬化、血栓性栓塞症、與糖尿病之潛在治療。

PI3K 抑制劑將被預期封阻自 GPCRs 之訊息傳導及封

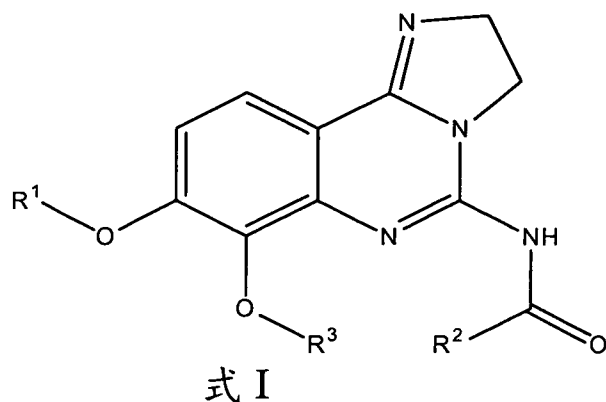
阻各種免疫細胞之活化，導使產生寬廣之抗炎性質而具有治療炎性與免疫調控疾病之潛力，該等疾病包括氣喘、異位性皮膚炎、鼻炎、過敏性疾病、慢性梗塞性肺疾(COPD)、敗血性休克、關節疾病、自體免疫性病變例如風濕性關節炎與葛瑞夫茲症(Graves' disease)、糖尿病、癌症、心肌收縮性疾病、血栓性栓塞症、與動脈粥樣硬化。

本文敘述之 PI3K 抑制劑化合物及組成物，包括其鹽、代謝物、溶劑合物、鹽之溶劑合物、水合物、及立體異構物型，展現抗-增殖活性，因此可用於預防或治療與過度增殖相關之疾病。

【發明內容】

發明說明

本發明之一具體實例涵蓋具下式(I)之化合物：



或其生理上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，式中：

R^1 為 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ ；

R^2 為視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代之雜芳基；

R^3 為烷基或環烷基；

R^4 為氫、羥基或烷氧基及 R^5 與 $R^{5'}$ 可相同或不同且獨立地為，氫、烷基、環烷基烷基、或烷氧烷基或 R^5 與 $R^{5'}$ 可和與彼等結合之氮原子一起形成視需要含有選自氧、氮或硫之至少一個額外雜原子之 3 至 7 員含氮雜環，其可視需要被 1 或多個 $R^{6'}$ 基團取代；或 R^4 與 R^5 可和與彼等結合之諸原子一起形成視需要含有 1 或多個氮、氧或硫原子之 5 至 6 員含氮雜環，其可視需要被 1 或多個 $R^{6'}$ 基團取代；

R^6 於各情形下可相同或不同且獨立地為鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環、雜環基烷基、烷基- OR^7 、烷基- SR^7 、烷基- $N(R^7)(R^{7'})$ 、烷基- COR^7 、-CN、- $COOR^7$ 、- $CON(R^7)(R^{7'})$ 、- OR^7 、- SR^7 、- $N(R^7)(R^{7'})$ 、或- NR^7COR^7 ，各者可視需要被 1 或多個 R^8 基團取代；

$R^{6'}$ 於各情形下可相同或不同，且獨立地為烷基、環烷基烷基、或烷基- OR^7 ；

R^7 與 $R^{7'}$ 於各情形下可相同或不同，且獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜環、雜環基烷基、或雜芳基烷基；

R^8 於各情形下獨立地為硝基、羥基、氰基、甲醯基、乙醯基、鹵素、胺基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜環、雜環基烷基、或雜芳基烷基；

n 為 1 至 4 之整數， m 為 0 至 4 之整數，惟當 R^4 與 R^5

和與彼等結合之諸原子一起形成 5 至 6 員含氮環時，則 $n + m \leq 4$ 。

於較佳具體實例中，本發明涵蓋具式(I)之化合物，其中 R^2 為視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代之含氮雜芳基。

5 於另一較佳具體實例中，本發明涵蓋具式(I)之化合物，其中 R^5 與 $R^{5'}$ 獨立地為烷基。

於又另一較佳具體實例中，本發明涵蓋具式(I)之化合物，其中 R^5 與 $R^{5'}$ 和與彼等結合之氮原子一起形成視需要含有選自氧、氮或硫之至少一個額外雜原子之 5 至 6 員含
10 氮雜環，其可視需要被 1 或多個 R^6 基團取代。

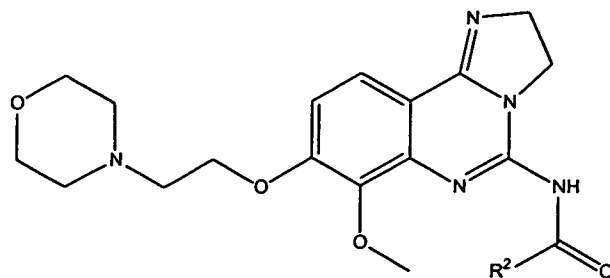
於又一較佳具體實例中，本發明涵蓋具式(I)之化合物，其中 R^4 為羥基。

於另一較佳具體實例中，本發明涵蓋具式(I)之化合物，其中 R^4 與 R^5 和與彼等結合之諸原子一起形成視需要含有 1 或多個氮、氧或硫原子之 5 至 6 員含氮雜環，其可視
15 需要被 1 或多個 R^6 基團取代。

於又一較佳具體實例中，本發明涵蓋具式(I)之化合物，其中 R^3 為甲基。

於又另一較佳具體實例中，本發明涵蓋具式(I)之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒吡、嘧啶、哌吡、吡咯、嘔唑、噻
20 唑、呋喃或噻吩，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代；更佳為吡啶、嗒吡、嘧啶、哌吡、吡咯、嘔唑或噻唑，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。

於其他不同具體實例中，本發明涵蓋具式(Ia)之化合物

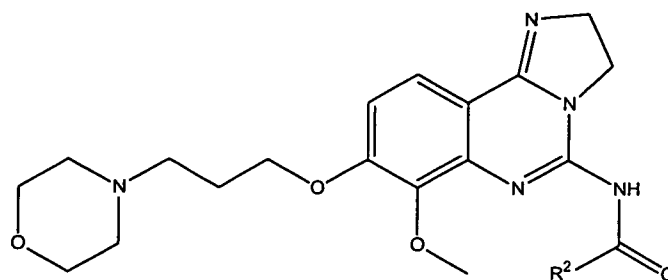


式 Ia

或其生理上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，

5 其中 R^2 如上文所界定。

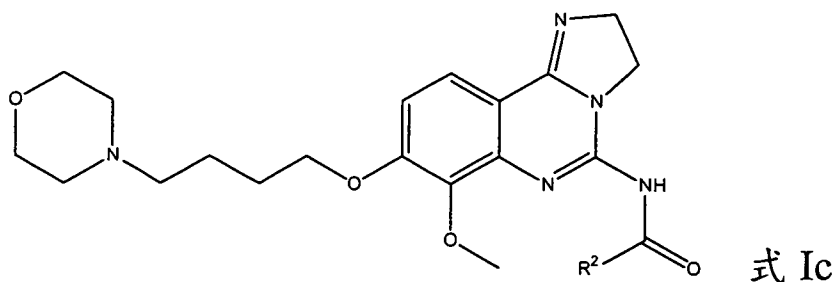
● 於另一不同具體實例中，本發明涵蓋具式(Ib)之化合物



式 Ib

10 或其生理上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，
其中 R^2 如上文所界定。

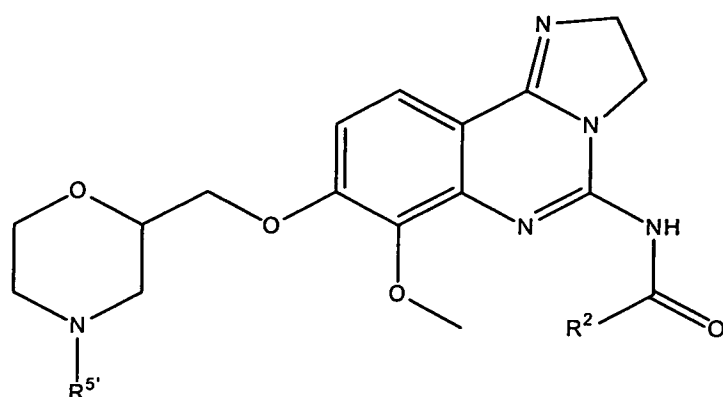
● 於又另一不同具體實例中，本發明涵蓋具式(Ic)之化合物



式 Ic

15 或其生理上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，
其中 R^2 如上文所界定。

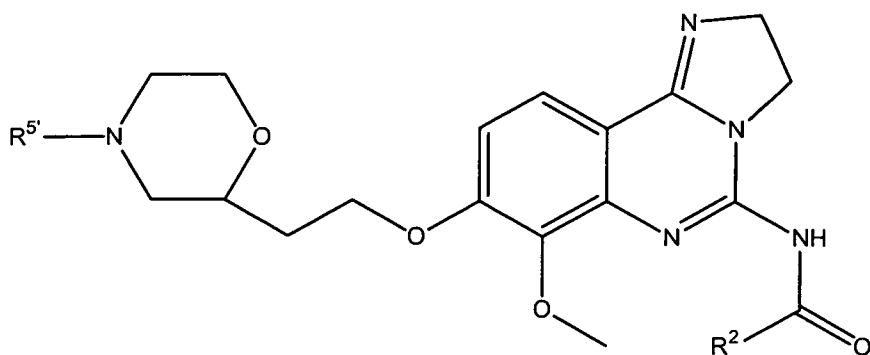
於又一不同具體實例中，本發明涵蓋具式(Id)之化合物：



式 Id

或其生理上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中 R^2 與 R^4 如上文所界定。

於又一不同具體實例中，本發明涵蓋具式(Ie)之化合物：



式 Ie

或其生理上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中 R^2 與 R^4 如上文所界定。

15 於較佳具體實例中，本發明涵蓋具式(I)至(V)之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒咭、嘧啶、哌咭、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻吩，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代；更

佳為其中 R^2 為吡啶、嗒咭、嘧啶、哌咭、吡咯、嘮唑或噻唑，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。

於又另一較佳具體實例中，本發明涵蓋具下式之化合物：

- 5 N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺；
N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼醯胺；
N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲
- 10 氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺；
2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺；
2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫
- 15 咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]異菸鹼醯胺；
2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺；
2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-丙基嘧啶-5-甲醯胺；
- 20 N-{8-[2-(4-乙基嗎福啉-2-基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼醯胺；
N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲醯胺；
N-(8-{3-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基

-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-(8-{3-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基

-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并
5 [1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺 1-氧化物；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫
咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(2-吡咯啉-1-基乙基)菸鹼鹽胺；

6-(環戊胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧
10 基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[8-(2-羥基-3-嗎福啉-4-基丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫
咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-{7-甲氧基-8-[3-(3-甲基嗎福啉-4-基)丙氧基]-2,3-二
15 氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-(8-{3-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基
-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-(8-{2-[4-(環丁基甲基)嗎福啉-2-基]乙氧基}-7-甲氧
基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-(7-甲氧基-8-{2-[4-(2-甲氧基乙基)嗎福啉-2-基]乙氧
20 基}-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-{8-[(4-乙基嗎福啉-2-基)甲氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫
咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-(7-甲氧基-8-{[4-(2-甲氧基乙基)嗎福啉-2-基]甲氧

基}-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-{7-甲氧基-8-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲氧基]-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

5

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-4-甲鹽胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-4-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1-甲基-1H-咪唑-4-甲鹽胺；

10

rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲鹽胺；

rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-6-甲基菸鹼鹽胺；

15

rel-6-乙鹽胺基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1-甲基-1H-咪唑-5-甲鹽胺；

20

6-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-甲基菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-甲基嘧啶-5-甲鹽胺；

6-氨基-5-溴-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噁唑-5-甲鹽胺；

5 N-[7-甲氧基-8-(嗎福啉-2-基甲氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

2-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲鹽胺；

10 2-氨基-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-1,3-噻唑-5-甲鹽胺；

rel-2-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲鹽胺；

15 rel-6-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

2-[(2-羥乙基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

20 N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-[(3-甲氧基丙基)氨基]嘧啶-5-甲鹽胺；

2-氨基-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹啉-5-基]-2-[(3-嗎福啉-4-基丙基)胺基]嘧啶
-5-甲醯胺；

5

2-[(2-甲氧基乙基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基
丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-5-甲
醯胺；

2- {[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉
-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶
-5-甲醯胺；

10

6-胺基-N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫
咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}菸鹼醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹啉-5-基]-2-吡咯啉-1-基嘧啶-5-甲醯胺；

15

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹啉-5-基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲醯
胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹啉-5-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

20

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹啉-5-基]-6-哌啶-1-基菸鹼醯胺鹽酸鹽；

6-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉
-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]菸鹼
醯胺鹽酸鹽水合物；

6-[(3R)-3-胺基吡咯啉-1-基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉

-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺鹽酸鹽；

6-[(4-氟苄基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺；

5 6-[(2-呋喃基甲基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺；

6-[(2-甲氧基乙基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺；

10 N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(1H-吡咯-1-基)菸鹼醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-嗎福啉-4-基菸鹼醯胺；

N-{7-甲氧基-8-[3-(甲基胺基)丙氧基]-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼醯胺；

15 6-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺；

6-[(環丙基羰基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺

20 N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(三氟甲基)菸鹼醯胺；

6-(異丁醯基胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧

基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-{7-甲氧基-8-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

5

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-{[(甲基胺基)羰基]胺基}-1,3-噻唑-4-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-{[(甲基胺基)羰基]胺基}菸鹼鹽胺；

10

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲基胺基)-1,3-噻唑-4-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

15

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲鹽胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-6-甲基菸鹼鹽胺；

6-{[(異丙胺基)羰基]胺基}-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

20

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-吡咯啉-1-基菸鹼鹽胺；

6-(二甲胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-哌啶-1-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

5 N-[7-甲氧基-8-(2-哌啶-1-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

6-{[(乙胺基)羰基]胺基}-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基
丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

6-氟-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪
10 唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢
咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噁唑-4-甲鹽胺；

2-(乙胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-
二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噻唑-4-甲鹽胺；

15 N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]哌啶-2-甲鹽胺；

N-[8-(2-胺基乙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]
喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

6-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢
20 咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]異菸鹼鹽胺；

N-{8-[3-(二乙胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-{8-[2-(二異丙胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-{8-[2-(二乙胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

5 N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

10 N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲基胺基)嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[8-(3-胺基丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺三氟乙酸鹽；

15 N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]噻吩-2-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲鹽胺；

20 2-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-3-呋喃鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]噻吩-3-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺；

6-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺；

5 5-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-甲基菸鹼醯胺；

6-(乙醯基胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧
10 基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺；

或其生理上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物。

於較佳具體實例中，本發明涵蓋具下式之化合物：

15 N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-甲基菸鹼醯胺；

5-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
20 氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼醯胺；

N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

5

6-{[(異丙胺基)羰基]胺基}-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

10

rel-6-胺基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

rel-2-胺基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲鹽胺；

15

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲鹽胺；

20

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

或其生理上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物。
當化學名稱與所繪化學結構不一致時，所繪化學結構高於指定之化學名稱。

不拘泥於理論或機制下，本發明化合物展現抑制磷脂
 醯肌醇-3-激酶之令人驚奇的活性，且其化學及結構穩定性
 優於先前技藝之彼等化合物。一般相信，此令人驚奇的活
 性係基於化合物之化學結構，特別是由於 R^1 為視需要被 R^5
 5 與 $R^{5'}$ 取代之胺基所得化合物之鹽基性。再者， R^3 及 R^2 之
 適當選擇提供對抗適當同功型之必需活性而給與活體內活
 性。

● 界定

10 「烷基」一詞係指完全由碳及氫原子組成、不含不飽
 和鍵、具有一至八個碳原子、利用單鍵連接於該分子其餘
 部分之直鏈或分支烴鏈基團，舉例而言，甲基、乙基、正
 丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、與 1,1-二甲
 基乙基(第三丁基)。

15 「烯基」一詞係指含有碳-碳雙鍵之脂族烴基，其可為
 具有約 2 至約 10 個碳原子之直鏈或分支鏈，例如，乙烯基、
 1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、
 1-丁烯基、與 2-丁烯基。

20 「炔基」一詞係指具有至少一個碳-碳參鍵及具有於約
 2 至多達 12 個範圍內之碳原子之直鏈或分支鏈烴基基團(目
 前以具有在約 2 至多達 10 個範圍內碳原子之基團較佳)，例
 如，乙炔基。

「烷氧基」一詞代表經由氧鍵結連接於分子其餘部分
 之如上文界定之烷基；其代表性實例為甲氧基與乙氧基。

「烷氧烷基」一詞代表經由氧鍵結連接於烷基，然後自烷基之產生穩定結構之任何碳與分子其餘部分主結構連接之如上文界定之烷氧基；其代表性實例為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 。

5 「環烷基」一詞代表具有約 3 至 12 個碳原子之非芳族單環或多環環系例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基，多環環烷基之實例包括全氫萘基、金剛烷基與降萘基橋聯之環狀基或螺旋雙環基例如螺(4,4)壬-2-基。

10 「環烷基烷基」一詞係指直接連接於烷基然後自烷基之產生穩定結構之任何碳亦連接於主結構之含有約 3 至多達 8 個範圍內的碳原子之含環狀環基團，例如環丙基甲基、環丁基乙基。

15 「芳基」一詞係指具有於 6 至多達 14 個範圍內的碳原子之芳族基，例如苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基、聯苯基。

「芳基烷基」一詞係指經直接連接於如上文界定之烷基然後自烷基之產生穩定結構之任何碳連接於分子其餘部分主結構之如上文界定之芳基，例如 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ 。

20 「雜環」一詞係指由碳原子及選自包括氮、磷、氧與硫之一至五個雜原子組成之穩定之 3 至 15 員環基團。欲達本發明之目的，雜環基團可為單環、雙環或三環環系，其可包含稠合、橋合或螺旋環系，及雜環基團中之氮、磷、碳、氧或硫原子可視需要被氧化成各種氧化狀態。此外，

20

32

「雜芳基烷基」一詞係指直接與烷基鍵結之如上文界定之雜芳環基團。該雜芳基烷基基團可自烷基之產生穩定結構之任何碳原子連接於主結構。

5 「雜環基」一詞係指如上文界定之雜環基團。該雜環基團可自產生穩定結構之任何雜原子或碳原子連接於主結構。

「雜環基烷基」一詞係指直接與烷基鍵結之如上文界定之雜環基團。該雜環基烷基基團可自烷基之產生穩定結構之碳原子連接於主結構。

10 「羰基」一詞係指利用雙鍵與該分子之碳子結合之氧原子。

「鹵素」一詞係指氟、氯、溴與碘等基團。

15 本文所用複數型之化合物、鹽類、多晶型物、水合物、溶劑合物等亦擬意指單一化合物、鹽、多晶型物、異構物、水合物、溶劑合物等。

● 視所需各種取代基之位置與性質而定，本發明化合物可含一或多個不對稱中心。不對稱碳原子可呈(R)或(S)組態出現，產生單一不對稱中心情形下之消旋混合物及多個不對稱中心情形下之非鏡像異構混合物。於特定實例中，由於特定鍵結(例如，鄰接特定化合物兩個經取代之芳族環之中心鍵結)四周旋轉受限，亦可能出現不對稱性。環上之取代基亦可呈順式或反式存在。所有此等組態(包括鏡像異構物與非鏡像異構物)均意欲涵蓋於本發明範圍之內。較佳之化合物為產生較多符合所需之生物活性者。本發明化合物

20

之所有經分離、純化或部分純化之異構物與立體異構物或消旋或非鏡像異構混合物，亦均涵蓋於本發明範圍之內。該等物質之純化與分離可利用此項技藝已知之標準技術達成。

5 本發明亦有關於本文揭示的化合物之有用形式，例如實例中所有化合物之醫藥上可接受之鹽、共沉澱物、代謝物、水合物、溶劑合物與前驅物。「醫藥上可接受之鹽」一詞係指本發明化合物之相當不具毒性之無機或有機酸加成鹽。例如，參閱 S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts," *J.*
10 *Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19。醫藥上可接受之鹽包含藉由使主化合物(其功能為鹼)與無機或有機酸反應形成鹽者，例如，鹽酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟腦磺酸、草酸、順丁烯二酸、琥珀酸與檸檬酸之鹽類。醫藥上可接受之鹽亦包含其中主化合物功能為酸而與適當鹼反應形成例如鈉、
15 鉀、鈣、鎂、銨、與氯等鹽類者。熟習此項技藝人士將進一步認知，所請求化合物之酸加成鹽可利用使化合物與適當無機或有機酸經由任何一些已知方法反應予以製備。替代地，本發明化合物之鹼金屬與鹼土金屬鹽類係利用使本發明化合物與適當鹼經由各種已知方法反應予以製備。

20 本發明化合物之代表性鹽包含，例如，利用此項技藝悉知之方法，以無機或有機酸或鹼形成之習知不具毒性之鹽及四級銨鹽。舉例而言，該等酸加成鹽包含乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟

腦磺酸鹽、肉桂酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、衣康酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、帕馬酸鹽(pamoate)、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、磺酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、及十一烷酸鹽。

10 鹼鹽包含鹼金屬鹽例如鉀與鈉鹽、鹼土金屬鹽例如鈣與鎂鹽，及與有機鹼(例如二環己胺與 N-甲基-D-葡糖胺)之銨鹽。此外，鹼性含氮基團可以下述試劑予以季銨化：低級烷基鹵化物例如甲基、乙基、丙基、或丁基氯化物、溴化物及碘化物；二烷基硫酸酯例如二甲基、二乙基、與二丁基硫酸酯、或二戊基硫酸酯、長鏈鹵化物例如癸基、月桂基、肉豆蔻基與硬脂基氯化物、溴化物及碘化物、芳烷基鹵化物例如苄基與苯乙基溴化物等。

20 供本發明用途之溶劑合物乃溶劑與呈固體狀態的本發明化合物之複合物。溶劑合物之具體實例包含，惟不限於，本發明化合物與乙醇或甲醇之複合物。水合物係特殊形式之溶劑合物其中該溶劑為水。

本發明化合物之醫藥組成物

本發明亦係有關含有一或多種本發明化合物之醫藥組

成物。彼等組成物藉由投與有其需要之病患而可用以達成所需之藥理效應。達成本發明目的之病患為需要治療特定症狀或疾病之哺乳類，包括人類。因此，本發明涵蓋一種醫藥組成物，其係由醫藥上可接受之載劑及醫藥上有效量之化合物、或其鹽所組成。醫藥上可接受之載劑較佳為於與活性成分有效活性一致之濃度下對病患較為無毒無害，俾使起因於載劑之任何副作用不損及活性成分的有利效應之載劑。化合物之醫藥有效量較佳為對所治療之特定症狀產生結果或發揮影響之量。本發明化合物可以任何有效習知劑量單位形式(包括立即、延緩及選擇時機釋放之製劑，經口、非經腸、局部、經鼻、眼睛、舌下、直腸、陰道等)，與此項技藝中悉知之醫藥上可接受之載劑一起投與。

供經口投與時，化合物可調配成固體或液體製劑例如，膠囊、丸劑、錠劑、片劑、酏劑、熔體、粉劑、溶液、懸浮液、或乳液，及可根據此項技藝中製造醫藥組成物之已知方法予以製備。固體單位劑量型可為含有例如界面活性劑、潤滑劑、及惰性填充劑(例如乳糖、蔗糖、磷酸鈣、與玉米澱粉)之一般硬-或軟-殼明膠型膠囊。

於另一具體實例中，本發明化合物可與習知錠劑基底(例如乳糖、蔗糖、與玉米澱粉)，組合黏合劑(例如阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠)；於投與後擬幫助破碎或溶解錠劑之崩解劑(例如馬鈴薯澱粉、海藻酸、玉米澱粉、關華豆膠、黃耆膠、阿拉伯膠)；擬增進錠劑粒化流速及防止錠劑物質黏著於製錠模具及衝壓機表面之潤滑劑(例如，滑石粉、硬

脂酸、或硬脂酸鎂、鈣或鋅)；染料；著色劑；及擬增加錠劑之美學品質使其更為病患所接受之調味劑(例如薄荷、冬青油、或櫻桃調味料)一起製錠。用於口服液體劑量型之適當賦形劑包括磷酸二鈣及稀釋劑例如水與醇類(例如乙醇、
5 苳醇、與聚乙烯醇類)、醫藥上可接受之界面活性劑(可添加或不添加)、懸浮劑或乳化劑。亦可存在多種其他物質作為塗層或者修飾劑量單位之物理形式；例如錠劑、丸劑或膠囊可以蟲膠、糖或二者予以塗覆。

可分散的粉劑及粒劑適用於製備水性懸浮液，其提供
10 活性成分與分散劑或潤濕劑、懸浮劑、及一或多種防腐劑之摻合物。適當之分散劑或潤濕劑與懸浮劑已如上述之例示。亦可存在其他賦形劑，例如上文敘述之增甜劑、調味劑與著色劑。

本發明醫藥組成物亦可呈水包油乳液之形式。其油相
15 可為植物油例如液態石蠟或植物油類之混合物。適當之乳化劑可為(1)天然存在之膠類例如阿拉伯膠與黃耆膠；(2)天然存在之磷脂類例如黃豆與卵磷脂；(3)衍生自脂肪酸與己糖醇酐之酯或部分酯，例如，山梨聚糖單油酸酯；(4)該部分酯與環氧乙烷之縮合產物，例如，聚氧乙烯山梨聚糖單
20 油酸酯。乳液中亦可含增甜劑與調味劑。

油性懸浮液可藉懸浮活性成分於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或無機油(例如液態石蠟)中予以調配。油性懸浮液中可含增稠劑，例如，蜂蠟、硬石蠟、或鯨蠟醇。懸浮液中亦可含一或多種防腐劑，例如，對羥

苯甲酸-乙酯或-正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種增甜劑例如蔗糖或糖精。

糖漿及醃劑可使用增甜劑例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、或蔗糖予以調配。此等調配劑亦可含鎮痛劑、與防腐劑(例如對羥苯甲酸甲酯與丙酯)、調味劑及著色劑。

本發明化合物亦可較佳為於生理上可接受之稀釋劑中，與醫藥載劑一起成為化合物之可注射劑量型供非經腸投與(亦即，經皮下、靜脈內、眼內、滑膜內、肌內、或腹膜內投與)，該等載劑可為無菌液體或液體混合物例如水、鹽液、葡萄糖水及相關糖溶液；醇例如乙醇、異丙醇、或十六基醇；二醇類例如丙二醇或聚乙二醇；甘油縮酮例如2,2-二甲基-1,1-二噁環戊烷-4-甲醇；醚類例如聚(乙二醇)400；油；脂肪酸；脂肪酸酯或甘油酯；或乙醯基化之脂肪酸甘油酯；添加或不添加醫藥上可接受之界面活性劑例如肥皂或清潔劑、懸浮劑例如果膠、增稠劑(carbomers)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、或羧甲基纖維素、或乳化劑及其他醫藥佐劑。

可用於本發明非經腸調配劑中的油類之具體實例為石油、動物油、植物油，或合成來源者，例如，花生油、黃豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄欖油、礦脂、與礦油。適當脂肪酸包含油酸、硬脂酸、異硬脂酸與肉豆蔻酸。適當脂肪酸酯為，例如，油酸乙酯及肉豆蔻酸異丙酯。適當皂類包含脂肪酸鹼金屬、銨、與三乙醇胺鹽及適當清潔劑包含陽離子性清潔劑，例如二甲基二烷基銨鹵化物、烷基

吡錠鹵化物、及烷基胺乙酸鹽；陰離子性清潔劑，例如，
 烷基、芳基、與烯烴磺酸酯，烷基、烯烴、醚、與單甘油
 酯硫酸鹽，及磺基琥珀酸酯；非離子性清潔劑，例如，脂
 肪胺氧化物、脂肪酸烷醇醯胺、與聚(氧乙烯-氧丙烯)類或
 5 環氧乙烷或環氧丙烷共聚物；及兩性清潔劑，例如，烷基- β -
 氨基丙酸酯、與 2-烷基咪唑啉季銨鹽，以及其混合物。

● 本發明之非經腸組成物可於溶液中典型地含有約 0.5
 至約 25 重量%活性成分；亦可有利地使用防腐劑與緩衝
 劑。為了減少或消除注射部位之刺激，該等組成物可含親
 10 水-親脂平衡值(HLB)較佳為約 12 至約 17 之非離子性界面
 活性劑。於該等調配劑中，界面活性劑之量可介於約 5 至
 約 15 重量%之間。該界面活性劑可為具有上述 HLB 值之單
 一成分或可為具有所需 HLB 值的二或多種成分之混合物。

● 非經腸調配劑中所用的界面活性劑實例為聚乙烯山梨
 15 聚糖脂肪酸酯族，例如，山梨聚糖單油酸酯及環氧乙烷與
 由環氧丙烷與丙二醇縮合形成的親脂基底之高分子量加合
 物。

20 醫藥組成物可呈無菌之可注射水性懸浮液。該等懸浮
 液可根據已知方法使用適當分散劑或潤濕劑及懸浮劑(例如
 羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻
 酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠與阿拉伯膠)予以調配；分
 散劑或潤濕劑可為天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與
 脂肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與
 長鏈脂族醇之縮合產物(例如，十七烯氧鯨蠟醇)、環氧乙

烷與衍生自脂肪酸及己糖醇的部分酯之縮合產物(例如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酐的部分酯之縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨聚糖單油酸酯)。

- 5 無菌注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌注射溶液或懸浮液。可使用之稀釋劑及溶劑為，例如，水、林格氏溶液、等張氯化鈉溶液與等張葡萄糖溶液。此外，可方便地使用無菌固定油類作為溶劑或懸浮介質。欲達此目的，可使用任何廠牌之固定油，包括合
- 10 成之單或二甘油酯。此外，可使用脂肪酸(例如油酸)製備注射劑。

本發明組成物亦可呈栓劑形式供藥物之經直腸投與。彼等組成物可利用混合藥物與一般溫度時為固體，惟於直腸溫度時為液體，因此於直腸中溶解而釋出藥物之適當無

15 刺激性賦形劑予以製備；該等物質為，例如，可可脂與聚乙二醇。

於本發明方法中使用之另一調配劑使用經皮之輸送裝置(「貼片」)。此等經皮貼片可用於提供控制量的本發明化合物之持續或非持續輸注。輸送醫藥劑的經皮貼片之建構

20 與用途為此項技藝所悉知(參閱，例如，1991年6月11日頒發之美國專利案 5,023,252，併入本文以資參考)。此等貼片可建構為持續性、脈動性、或依需要輸送醫藥劑。

供非經腸投與用之控制釋放調配劑包括此項技藝中已知之微脂體、聚合微球體與聚合凝膠調配劑。

亦可能需求或需要經由機械式輸送裝置將醫藥組成物引入病患體內。輸送醫藥劑之機械式輸送裝置之建構與用途為此項技藝所悉知。例如，直接投與藥物至腦部之直接技術通常包括放置藥物輸送導管於病患之腦室系統內，以繞過腦血管障壁。一種用於輸送藥劑至體內特定結構部位之該等植入式輸送系統敘述於 1991 年 4 月 30 日頒發之美國專利案 5,011,472。

本發明組成物亦可依需求或需要而含其他習知之醫藥上可接受之複合成分，通常稱為載劑或稀釋劑。可使用習知程序以製備呈適當劑量型之該等組成物。此等成分與程序包含下述文獻(均併入本文以資參考)敘述者：Powell, M.F. *et al*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311 ; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349 ; 及 Nema, S. *et al*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171。

適用於調配組成物供其意指投與途徑之常用醫藥成分包含：

酸化劑(例如惟不限於乙酸、檸檬酸、反丁烯二酸、鹽酸、硝酸)；

鹼化劑(例如惟不限於氨溶液、碳酸銨、二乙醇胺、單乙醇胺、氫氧化鉀、硼酸鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺、三乙醇胺水楊酸鹽(trolamine))；

吸附劑(例如惟不限於粉末狀纖維素與活性焦碳)；

- 5 氣溶膠推進劑(例如惟不限於二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ 與 CClF_3)；

空氣置換劑(例如惟不限於氮氣與氫氣)；

- 抗真菌防腐劑(例如惟不限於苯甲酸、對羥苯甲酸丁酯、對羥苯甲酸乙酯、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、苯甲
10 酸鈉)；

抗微生物防腐劑(例如惟不限於氯化苄烷銨、氯化苄乙氧銨、苄醇、氯化鯨蠟基吡錠、氯丁醇、酚、苯基乙醇、硝酸苯基汞與硫柳汞)；

- 抗氧化劑(例如惟不限於抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酸酯、丁
15 基化之羥基甲苯醚、丁基化之羥基甲苯、次亞磷酸、單硫甘油、五倍子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲醛硫羥酸鈉、偏亞硫酸鈉)；

- 黏合物質(例如惟不限於嵌段聚合物、天然與合成橡膠、聚
20 丙烯酸酯、聚胺基甲酸酯、矽酮類、聚矽氧烷類與苯乙烯-丁二烯共聚物)；

緩衝劑(例如惟不限於偏磷酸鉀、磷酸二氫鉀、乙酸鈉、無水檸檬酸鈉與檸檬酸鈉二水合物)；

載劑(例如惟不限於阿拉伯膠糖漿、芳香族糖漿、芳香族醣劑、櫻桃糖漿、可可糖漿、柑橘糖漿、糖漿、玉米油、礦

油、花生油、芝麻油、抑菌性氯化鈉注射劑與抑菌性注射用水)；

嵌合劑(例如惟不限於伸乙二胺四乙酸二鈉及伸乙二胺四乙酸)；

- 5 著色劑(例如惟不限於 FD&C 紅色 3 號、FD&C 紅色 20 號、FD&C 黃色 6 號、FD&C 藍色 2 色、D&C 綠色 5 號、D&C 橘色 5 號、D&C 紅色 8 號、焦糖與氧化鐵紅)；

澄清劑(例如惟不限於膨潤土)；

- 乳化劑(例如惟不限於阿拉伯膠、鯨蠟基聚乙二醇、鯨蠟醇、
10 單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、山梨聚糖單油酸酯、聚硬脂酸乙二酯 50)；

膠囊化劑(例如惟不限於明膠及纖維素乙酸酐酸酯)；

調味劑(例如惟不限於大茴香油、肉桂油、可可亞、薄荷醇、柑橘油、薄荷油與香草精)；

- 15 潤濕劑(例如惟不限於甘油、丙二醇與山梨糖醇)；

● 研磨劑(例如惟不限於礦油與甘油)；

油類(例如惟不限於花生油、礦油、橄欖油、芝麻油與植物油)；

- 20 軟膏基底(例如惟不限於羊毛脂、親水性軟膏、聚乙二醇軟膏、礦脂、親水性礦脂、白軟膏、黃軟膏、與玫瑰水軟膏)；

滲透增強劑(經皮輸送)(例如惟不限於單羥或多羥醇類、單或多價醇類、飽和或不飽和脂肪醇類、飽和或不飽和脂肪酯類、飽和或不飽和脂肪二羧酸類、精油、磷脂鹽基衍生物、腦磷脂、萜類、鹽胺類、醚類、酮類與脲類)；

增塑劑(例如惟不限於酞酸二乙酯與甘油)；

溶劑(例如惟不限於醇、玉米油、棉籽油、甘油、異丙醇、礦油、油酸、花生油、純水、注射用水、注射用無菌水與灌注用無菌水)；

- 5 硬化劑(例如惟不限於鯨蠟醇、鯨蠟酯蠟、微結晶蠟、石蠟、硬脂醇、白蠟與黃蠟)；

栓劑基底(例如惟不限於可可脂與聚乙二醇類(混合物))；

界面活性劑(例如惟不限於氯化苺烷銨、壬苯醇醚(nonoxynol)10、辛苯醇醚 9、聚山梨糖醇酯 80、硫酸十二酯鈉與山梨聚糖單棕櫚酸酯)；

- 10 懸浮劑(例如惟不限於洋菜、膨潤土、增稠劑、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、高嶺土、甲基纖維素、黃耆膠與矽酸鋁鎂(veegum))；

增甜劑(例如惟不限於阿斯巴甜、葡萄糖、甘油、甘露糖醇、丙二醇、糖精鈉、山梨糖醇與蔗糖)；

- 15 錠劑抗黏著劑(例如惟不限於硬脂酸鎂與滑石粉)；

錠劑黏合劑(例如惟不限於阿拉伯膠、海藻酸、羧甲基纖維素鈉、壓縮性糖、乙基纖維素、明膠、液態葡萄糖、甲基纖維素、非交聯性聚乙烯吡咯啉酮、與預糊化澱粉)；

- 20 錠劑與膠囊稀釋劑(例如惟不限於磷酸氫二鈣、高嶺土、乳糖、甘露糖醇、微晶纖維素、粉末狀纖維素、沉澱之碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉、山梨糖醇與澱粉)；

錠劑塗覆劑(例如惟不限於液態葡萄糖、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維

素、纖維乙酸酐酸酯與蟲膠)；

錠劑直接壓縮賦形劑(例如惟不限於磷酸氫二鈣)；

錠劑崩解劑(例如惟不限於海藻酸、羧甲基纖維素鈣、微晶纖維素、波拉林鉀(polacrillin potassium)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉、澱粉乙醇酸鈉與澱粉)；

錠劑滑移劑(例如惟不限於膠態矽石、玉米澱粉與滑石粉)；

錠劑潤滑劑(例如惟不限於硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦油、硬脂酸與硬脂酸鋅)；

錠劑/膠囊不透明劑(例如惟不限於二氧化鈦)；

10 錠劑拋光劑(例如惟不限於巴西棕櫚蠟與白蠟)；

增稠劑(例如惟不限於蜂蠟、鯨蠟醇與石蠟)；

張力劑(例如惟不限於葡萄糖與氯化鈉)；

黏度增加劑(例如惟不限於海藻酸、膨潤土、增稠劑、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉與黃耆膠)；及

潤濕劑(例如惟不限於十七烯氧基鯨蠟醇、卵磷脂、聚乙烯山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯、與聚氧乙烯硬脂酸酯)。

根據本發明之醫藥組成物可說明如下：

20 無菌 IV 溶液：本發明所需化合物之 5 毫克/毫升溶液可使用無菌、注射用水製造，需要時則調 pH。供投與時，以無菌 5% 葡萄糖溶液稀釋該溶液至 1 至 2 毫克/毫升，以約 60 分鐘呈 IV 輸注液投與。

供 IV 投與用之凍乾粉劑：可使用(i) 100 至 1000 毫克呈凍

乾粉劑之本發明所需化合物、(ii) 32 至 327 毫克/毫升檸檬酸鈉、與(iii) 300 至 3000 毫克葡萄糖聚糖 40 製備無菌製劑。以無菌、注射用鹽液或 5%葡萄糖液將該調配劑再組成至濃度為 10 至 20 毫克/毫升，並進一步以鹽液或 5%葡萄糖液稀釋至 0.2 至 0.4 毫克/毫升，以 15 至 60 分鐘呈 IV 推注劑或呈 IV 輸注液投與。

肌內懸浮液：可製備下述溶液或懸浮液供肌內注射用：

50 毫克/毫升本發明所需之水不溶性化合物

5 毫克/毫升羧甲基纖維素鈉

10 4 毫克/毫升 TWEEN 80

9 毫克/毫升氯化鈉

9 毫克/毫升苜醇

硬殼膠囊：標準之兩半硬明膠膠囊各以 100 毫克粉末狀活性成分、150 毫克乳糖、50 毫克纖維素與 6 毫克硬脂酸鎂裝填，以製備大量單位膠囊。

軟明膠膠囊：製備於易消化油(例如黃豆油、棉籽油或橄欖油)中之活性成分之混合物，以正排量泵將其注射入熔融明膠中以形成含有 100 毫克活性成分之軟明膠膠囊。洗滌該等膠囊，並予以乾燥。可將活性成分溶於聚乙二醇、甘油與山梨糖醇之混合物中以製備水可溶混之醫藥混合物。

錠劑：以習知程序製備大量錠劑俾使其劑量單位為 100 毫克活性成分、0.2 毫克膠態二氧化矽、5 毫克硬脂酸鎂、275 毫克微晶纖維素、11 毫克澱粉、與 98.8 毫克乳糖。可施敷適當水性及非水性塗層以增加美味、增進精緻與安定性或

延緩吸收。

立即釋放型錠劑/膠囊：彼等係以習知與新穎程序製造之固體口服劑量型。彼等單位口服時不需要水立即溶解及輸送藥物。活性成分於含有例如糖、明膠、果膠與增甜劑等組成之液體中混合。彼等液體利用冷凍乾燥及固態萃取技術固化成為固體錠劑或橢圓形膜衣片。該等藥物化合物可以黏糖性與熱彈性糖類及聚合物或發泡成分壓縮，以製造不需要水、供立即釋放用之多孔性介質。

治療過度增殖疾病之方法

10 本發明乃有關使用本發明化合物及其組成物治療哺乳類過度增殖疾病之方法。彼等化合物可用以抑制、封阻、減少、降低細胞增殖及/或細胞分裂、及/或產生細胞凋亡。此方法包括投與有其需要的哺乳動物，包括人類，治療該疾病有效量之本發明化合物、或其醫藥上可接受之鹽、異構物、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯等。過度增殖疾病包含，惟不限於，例如，牛皮癬、癰瘤、及影響皮膚之其他增殖、良性前列腺增殖(BPH)、硬塊腫瘤例如乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、尿道癌、眼部癌症、肝癌、皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌及其遠端轉移癌症；彼等疾病亦包含淋巴瘤、肉瘤、與白血病。

乳癌之實例包含，惟不限於，侵入性導管癌、侵入性小葉癌、原位導管癌、與原位小葉癌。

呼吸道癌之實例包含，惟不限於，小細胞與非小細胞

肺癌、以及支氣管腺瘤與肺臟原胚瘤。

腦癌之實例包含，惟不限於，腦幹與 hypophthalmic 神經膠質瘤、小腦與大腦星細胞瘤、神經管胚細胞瘤、室管膜瘤、以及神經外胚層與松果體腫瘤。

5 男性生殖器官腫瘤之實例包含，惟不限於，前列腺與睪丸癌。女性生殖器官腫瘤之實例包含，惟不限於，子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌、與外陰癌、以及子宮肉瘤。

10 消化道腫瘤之實例包含，惟不限於，肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰臟癌、直腸癌、小腸癌、與唾腺癌。

尿道腫瘤之實例包含，惟不限於，膀胱癌、陰莖癌、腎臟癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌與人類乳突腎臟癌。

15 眼部癌症之實例包含，惟不限於，眼內黑色素瘤與視網膜母細胞瘤。

肝癌之實例包含，惟不限於，肝細胞癌(具有或未具纖維板層變異之肝細胞癌)、膽管癌(肝內膽管癌)、與混合型肝細胞膽管癌。

20 皮膚癌之實例包含，惟不限於，鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑色素瘤、麥克氏(Merkel)細胞癌、與非黑色素瘤皮膚癌。

頭頸癌之實例包含，惟不限於，喉癌、咽下癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌與口腔癌及鱗狀細胞癌。淋巴瘤包含，惟不限於，AIDS 相關性淋巴瘤、非-何杰金氏(Hodgkin's)

淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、伯基特氏(Burkitt)淋巴瘤、何杰金氏症、與中樞神經系淋巴瘤。

甲狀腺癌之實例包含，惟不限於，肉瘤包含，惟不限於，軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉
5 瘤、與橫紋肌肉瘤。

白血病包含，惟不限於，急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血
病、與毛細胞白血病。

彼等疾病已於人體中被成功確認，惟於其他哺乳動物
10 中亦以類似病因存在，及可利用投與本發明醫藥組成物予以治療。

本說明書全文所述之「治療」一詞照慣例係指例如處理或照顧病患以達成對抗、緩解、減少、減輕、改善疾病或病症(例如癌症)症狀之目的。

15

治療激酶疾病之方法

本發明亦提供用於治療與異常激酶活性(例如酪胺酸激酶活性)(包括，磷脂醯肌醇-3-激酶)相關的疾病之方法。

有效量之本發明化合物亦可用於治療包括下述疾病：
20 血管新生疾病例如癌症；炎症性疾病(包括惟不限於慢性阻塞性肺疾(COPD))、自體免疫疾病、心血管疾病(包括惟不限於血栓症、肺動脈高血壓、心臟肥大、動脈粥樣硬化或心臟衰竭)、神經退化性疾病、代謝性疾病、感覺接受性疾病、眼部疾病，肺部疾病、或腎臟疾病。然而，不管激酶與疾

病間之作用機制及/或關聯性，該等癌症及其他疾病均可利用本發明化合物進行治療。

「異常激酶活性」或「異常酪胺酸激酶活性」等詞語包含編碼該激酶的基因或其編碼多肽之任何不正常之表現或活性。此等異常活性之實例包含，惟不限於，基因或多肽之大量表現；基因擴增；產生構成分活性或活動過度的激酶活性之突變；基因突變、缺失、置換、增添等。

本發明亦提供抑制激酶(尤其是磷脂醯肌醇-3-激酶)活性之方法，該方法包括投與有效量之本發明化合物，包括其鹽、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物、前驅物(例如：酯類)、及其非鏡像異構物型。激酶活性可於細胞中(例如，試管內)、或於哺乳類對象(尤其是需要治療的人類病患)細胞中被抑制。

15 治療血管新生疾病之方法

本發明亦提供治療與過度及/或異常血管生成相關之病症與疾病之方法。

不適當之血管生成及異常表現對生物體有害。一些病理上的症狀與外來血管之生長相關。彼等包括，例如，糖尿病性視網膜病變、缺血性視網膜靜脈阻塞、與早產兒視網膜病變(Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638)、老年黃斑病變(AMD; 參閱, Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855)、新生血管性青光眼、牛皮癬、晶狀體後纖維增生

症、血管纖維瘤、炎症、風濕性關節炎(RA)、血管再狹窄、
支架內血管再狹窄、血管移植血管再狹窄等。此外，伴隨
癌及贅瘤組織之血管供應增加將激發生長，導致腫瘤迅速
擴大及轉移。再者，腫瘤中新血管與淋巴管之生長將提供
5 變節細胞之逃脫途徑，助長轉移，結果使癌症擴散。因此，
本發明化合物可用於治療及/或預防任何前述血管生成疾
病，例如，藉由抑制及/或減少血管形成；藉由抑制、封阻、
減少、降低內皮細胞增殖或涉及血管生成之其他類型，以
及引發此等細胞類型之細胞死亡或細胞凋亡。

10

劑量及投與

根據評估治療過度增殖疾病及血管新生疾病之化合物
用之已知標準實驗室技術，利用標準毒性試驗及利用測定
哺乳動物中上文鑑定的症狀治療用之標準藥理學試驗，將
15 其結果與用於治療該等症狀的已知醫藥品之結果進行比
較，則易於決定治療各所需指徵之本發明化合物之有效劑
量。治療該等症狀之一者所投與的活性成分之用量，可根
據考量例如所用特定化合物及劑量單位、投與方式、治療
期間、所治療病患的年齡與性別、及所治療症狀的性質與
20 程度而有極大差異。

所投與活性成分之總量通常每天每公斤體重介於約
0.001 毫克至約 200 毫克之間，較佳為介於約 0.01 毫克至約
20 毫克之間。臨床有用之用藥規劃可從一天用藥一至三次
至每四週用藥一次不等。此外，於特定期間不讓病患用藥

之「藥物假期」將有利於藥理效應與容忍性間之整體平衡。單位劑量可含約 0.5 毫克至約 1500 毫克活性成分，每天可投與一或多次或少於一天一次。供注射(包括靜脈內、肌內、皮下與非經腸注射)及使用輸注技術投與之日劑量較佳為約 0.01 至約 200 毫克/公斤總體重。直腸療法之平均日劑量較佳為 0.01 至 200 毫克/公斤總體重。陰道療法之平均日劑量較佳為 0.01 至 200 毫克/公斤總體重。局部療法之平均日劑量較佳為 0.1 至 200 毫克，每天投與一至四次。經皮投與之濃度較佳為維持 0.01 至 200 毫克/公斤日劑量所需之濃度。吸入療法之平均日劑量較佳為 0.01 至 100 毫克/公斤總體重。

當然，各病患特定之起始與持續劑量療法將隨參與診斷者裁定之症狀性質與嚴重性、所用特定化合物之活性、病患年齡與一般狀況、投與時間、投與路徑、藥物排泄率、藥物組合等而不同。本發明化合物或其醫藥上可接受鹽或酯或組成物之治療所需模式與用劑次數可由熟習此項技藝人士使用習知治療試驗予以確定。

組合治療

本發明化合物可呈單一藥劑或組合一或多種其他藥劑投與(其中該組合不引發不被接受之不利效應)。例如，本發明化合物可組合已知之抗過度增殖劑、抗發炎劑、止痛劑、免疫調節劑、利尿劑、抗心律不整劑、抗高膽固醇血症劑、抗血脂異常劑、抗糖尿病劑或抗病毒劑等，以及其摻合物

與組合物。

附加之藥劑可為阿地白介素(aldesleukin)、阿侖磷酸(alendronic acid)、阿法非隆(alfaferone)、阿曲諾英(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、阿洛林(aloprim)、阿洛西(aloxi)、六甲嘧胺(altretamine)、胺基導眠能(aminogluthimide)、阿米福汀(amifostine)、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安滋昧(anzmet)、阿蘭內(aranesp)、阿格拉丙(arglabin)、三氧化砷、諾曼癌素(aromasin)、5-氮雜胞苷、硫唑嘌呤、BCG或 tice BCG、苯丁抑制素(bestatin)、乙酸倍他米松(betamethasone)、磷酸倍他米松鈉、蓓薩羅丁(bexarotene)、硫酸博來黴素、溴尿苷(broxuridine)、硼替佐米(bortezomib)、白血福恩(busulfan)、降鈣素、坎帕(campath)、截瘤達(capecitabine)、卡鉑錠(carboplatin)、可蘇多錠(casodex)、西非松(cefesone)、西莫白介素(celmoleukin)、紅比黴素(cerubidine)、苯丁酸氮芥、順鉑錠(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、氮烯咪胺(dacarbazine)、更生黴素、DaunoXome、地塞米松(decadron)、磷酸地塞米松、十一酸雌二醇(delestrogen)、地耐低托(denileukin diftitox)、狄波美(depo-medrol)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、二乙基己烯雌酚、泰復肯(diflucan)、多西他賽(docetaxel)、去氧氟尿(doxifluridine)、小紅莓(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、DW-166HC、乙酸亮

丙瑞林(eligard)、依利泰(elitek)、依倫斯(ellence)、依曼
 (emend)、依匹紅菌素(epirubicin)、阿法依伯汀(epoetin α)、
 依伯健(epogen)、依他鉑錠(eptaplatin)、厄加密索
 (ergamisol)、雌瑞斯(estrace)、雌二醇、磷酸雌莫司汀
 5 (estramustine)鈉、炔雌醇、益護爾(ethyol)、羥乙膦酸、依
 托泊松(etopophos)、依托泊苷(etoposide)、法屈唑
 (fadrozole)、法斯通(farston)、非格司亭(filgrastim)、非那
 雄胺(finasteride)、福利司亭(fligrastim)、氟尿苷
 (floxuridine)、氟康唑(fluconazole)、氟達拉濱(fludarabine)、
 10 單磷酸 5-氟脫氧尿苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲羰酮、氟他
 胺(flutamide)、福美坦(formestane)、福替濱(fosteabine)、
 福莫司汀(fotemustine)、呋維串(fulvestrant)、伽馬加
 (gammagard)、健澤(gemcitabine)、吉杜單抗(gemtuzumab)、
 基立克(gleevec)、葛立代(gliadel)、戈舍瑞林(goserelin)、
 15 格拉司瓊(granisetron) HCl、組胺瑞林(histrelin)、癌康定
 (hycamtin)、氫化可酮(hydrocortone)、紅-羥壬基腺嘌呤、
 羥基脲、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星
 (idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、干擾素 α 、干擾素
 - α 2、干擾素 α -2A、干擾素 α -2B、干擾素 α -n1、干擾素 α -n3、
 20 干擾素 β 、干擾素 γ -1a、介白素-2、內含子 A、伊瑞沙(iressa)、
 伊立替康(irinotecan)、康泉(kytril)、硫酸香菇多醣
 (lentinan)、來曲唑(letrozole)、白葉素(leucovorin)、柳培林
 (leuprolide)、乙酸柳培林、左旋咪索(levamisole)、左亞葉
 酸鈣、左甲狀腺素(levothroid、levoxyl)、洛莫司汀

(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬利諾(marinol)、氮芥(mechlorethamine)、甲鈷胺(mecobalamin)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、乙酸甲地孕酮(megestrol)、美法侖(melphalan)、酯化之雌激素(menest)、6-巰基嘌呤、美司
5 鈉(Mesna)、胺甲喋呤、胺基酮戊酸甲酯、米替福新(miltefosine)、美諾四環素(minocycline)、絲裂黴素 C、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、Modrenal、Myocet、奈達鉑(nedaplatin)、聚乙二醇化非格司亭(neulasta)、血小板生成素(neumega)、寧補強(neupogen)、
10 尼魯米特(nilutamide)、他莫昔芬(nolvadex)、NSC-631570、OCT-43、奧曲肽(octreotide)、昂丹司瓊(ondansetron) HCl、歐拉瑞(orapred)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇、沛代瑞(pediapred)、培門冬酶(pegaspargase)、Pegasys、噴司他汀(pentostatin)、必醫你舒(picibanil)、毛果芸香鹼(pilocarpine)
15 HCl、吡柔比星(pirarubicin)、普卡黴素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)鈉、潑尼莫司汀(prednimustine)、氫化潑尼松、潑尼松、普力馬林(premarin)、丙卡巴肼(procarbazine)、普洛利(procrit)、雷替曲塞(raltitrexed)、利比(rebif)、羥乙磷酸銻-186、利妥昔單抗(rituximab)、羅飛龍(roferon)-A、羅
20 莫肽(romurtide)、舒樂津(salagen)、善寧(sandostatin)、沙格司亭(sargramostim)、西莫司汀(semustine)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、舒汝-美卓佑(solu-medrol)、司帕松酸(sparfosic acid)、幹細胞療法、鏈佐星(streptozocin)、氯化鋇-89、合成甲狀腺素(synthroid)、

他莫昔芬 (tamoxifen)、坦洛新 (tamsulosin)、塔索明 (tasonermin)、他斯多內酯 (tastolactone)、剋癌易 (taxotere)、替西白介素 (teceleukin)、替莫唑胺 (temozolomide)、替尼泊苷 (teniposide)、丙酸睾酮、甲基睾酮 (testred)、硫代鳥嘌呤、
 5 噻替哌 (thiotepa)、促甲狀腺激素、替魯麟酸 (tiludronic acid)、拓撲替康 (topotecan)、托瑞米芬 (toremifene)、妥昔莫單抗 (tositumomab)、搓杜滋單抗 (trastuzumab)、曲奧舒凡 (treosulfan)、維生素 A 酸 (tretinoin)、摧雜爾 (trexall)、三甲基蜜胺、三甲曲沙 (trimetrexate)、乙酸曲普瑞林
 10 (triptorelin)、帕馬酸曲普瑞林、UFT、尿苷、伐紅菌素 (valrubicin)、維司力農 (vesnarinone)、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛 (vindesine)、長春瑞濱 (vinorelbine)、維魯利胼 (virulizin)、淨卡 (zinecard)、淨司他汀斯酯 (zinostatin stimalamer)、卓弗蘭 (zofran)、ABI-007、阿可必芬
 15 (acolbifene)、干擾素 γ -1b (actimmune)、阿非寧塔 (affinitak)、胺基喋呤、阿佐昔芬 (arzoxifene)、阿索利尼 (asoprisnil)、阿他美坦 (atamestane)、阿措森坦 (atrasentan)、BAY 43-9006 (索拉非尼 (sorafenib))、癌思停 (avastin)、CCI-779、CDC-501、塞勒昔布 (celebrex)、西妥昔單抗
 20 (cetuximab)、克里斯妥 (crisnatol)、乙酸環丙氯地孕酮 (cyproterone)、地西他濱 (decitabine)、DN-101、小紅莓-MTC、dSLIM、度他雄胺 (dutasteride)、依度卡林 (edotecarin)、依氟鳥胺酸 (eflornithine)、依喜替康 (exatecan)、芬瑞亭奈 (fenretinide)、組胺酸二鹽酸鹽、組胺

瑞林(histreltin)水膠植入物、鈦-166 DOTMP、伊班膦酸(ibandronic acid)、干擾素 γ 、內含子-PEG、依沙貝酮(ixabepilone)、鎖眼帽貝血藍質、L-651582、蘭瑞泰(lanreotide)、拉索昔芬(lasofloxifene)、里布拉(libra)、洛那法尼(lonafarnib)、米潑昔芬(miproxifene)、密諾雙膦酸(minodronate、MS-209、微脂體 MTP-PE、MX-6、那法瑞林(nafarelin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、鯊癌靈(neovastat)、諾拉曲特(nolatrexed)、奧利默森(oblimersen)、onco-TCS、歐西登(osidem)、多麩胺酸紫杉醇、帕米雙膦酸(pamidronate)二鈉、PN-401、QS-21、夸西泮(quazepam)、R-1549、雷洛昔芬(raloxifene)、蘭匹那斯(ranpirnase)、13-順式-視黃酸、沙措鉑錠(satraplatin)、西卡昔妥(seocalcitol)、T-138067、得舒緩(tarceva)、紫杉瑞新(taxoprexin)、胸腺 α 1、噻唑呋林(tiazofurine)、替匹法尼(tipifarnib)、替拉扎明(tirapazamine)、TLK-286、托瑞米芬(toremifene)、TransMID-107R、瓦波達(alspodar)、伐普肽(vapreotide)、伐他尼(vatalanib)、維替泊芬(verteporfin)、長春氟寧(vinflunine)、Z-100、唑來膦酸(zoledronic acid)或其組合物。

附加之藥劑亦可為健擇、紫杉醇、順鉑錠、卡鉑錠、丁酸鈉、5-FU、小紅莓、他莫昔芬、依托泊苷、曲杜馬扎(trastumazab)、吉非替尼(gefitinib)、內含子 A、雷帕黴素(rapamycin)、17-AAG、U0126、胰島素、胰島素衍生物、PPAR 配位體、磺醯脲藥物、 α -葡糖苷酶抑制劑、雙縮脲、PTP-1B 抑制劑、DPP-IV 抑制劑、11- β -HSD 抑制劑、GLP-1、

GLP-1 衍生物、GIP、GIP 衍生物、PACAP、PACAP 衍生物、小腸內泌素或小腸內泌素衍生物。

可添加於組成物中之視需要之抗過度增殖劑包含惟不限於 11th Edition the *Merck Index*, (1996), 其內容併入本文以資參考)之癌症化學治療藥物療法中列舉之化合物，例如天冬醯胺酶、博來黴素、卡鉑錠、亞硝脲氮芥、苯丁酸氮芥、順鉑錠、左旋天冬醯胺酶、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素、紅比黴素、小紅莓(adriamycine)、依匹紅菌素、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、六甲基蜜胺、羥基脲、異環磷醯胺、伊立替康、白葉素、洛莫司汀、氮芥、6-巰基嘌呤、美司鈉、胺甲喋呤、絲裂黴素 C、米托蒽醌、氫化潑尼松、潑尼松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、鏈佐星、他莫昔芬、硫代鳥嘌呤、拓撲替康、長春花鹼、長春新鹼、與長春地辛。

適於與本發明組成物一起使用之其他抗過度增殖劑包含惟不限於 *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis Therapeutics* (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996)(其內容併入本文以資參考)中用於治療腫瘤疾病公認之彼等化合物，例如胺基導眠能、L-天冬醯胺酶、硫唑嘌呤、5-氮雜胞苷、克拉屈濱、白血福恩、二乙基己烯雌酚、2',2'-二氟脫氧尿苷、多西他賽、紅羥壬基腺嘌呤、炔雌醇、5-氟脫氧尿苷、5-氟脫氧尿苷單磷酸鹽、氟達拉濱磷酸鹽、氟甲孕酮、氟他胺、己酸羥基孕酮、伊達比星、干擾素、乙酸甲羥孕酮、

乙酸甲地孕酮、美法倫、米托坦、紫杉醇、噴司他汀、N-麟酸乙醯基-L-天冬胺酸(PALA)、普卡黴素、西莫司汀、替尼泊苷、丙酸羰酮、噻替哌、三甲基蜜胺、尿苷、與長春瑞濱。

- 5 適於與本發明組成物一起使用之其他抗過度增殖劑包含惟不限於其他抗癌劑例如埃坡黴素(epothilone)及其衍生物、伊立替康、雷洛昔芬與拓撲替康。

概括而言，組合使用胞毒劑及/或細胞抑制劑與本發明之化合物或組成物可提供：

- 10 (1) 相較於投與單獨製劑可獲得腫瘤生長降低或甚至消除腫瘤等較佳效應；
- (2) 得以投與較少量之所投與治療劑；
- (3) 相較於單一製劑化療及特定之其他組合療法，提供頗能為病患容忍之具較少傷害藥理併發症之化療處理；
- 15 (4) 提供哺乳動物(尤其是人類)較廣譜的不同癌症類型之治療；
- (5) 於所治療病患中，提供較高之響應率；
- (6) 相較於標準化療處理，於所治療病患中，提供較長之存活時間；
- 20 (7) 提供較長期之腫瘤進展；
- (8) 相較於產生拮抗作用的其他抗癌劑組合物之已知情況，得到至少與單獨使用製劑一樣好的效力及容忍性結果。

【實施方式】

實驗縮寫及頭字語

熟習一般技藝的有機化學家所用縮寫之綜合表見述於

5 The ACS Style Guide (第三版)或 the Guidelines for Authors
for the *Journal Organic Chemistry*。該表所含之縮寫語，及
熟習一般技藝的有機化學家所用之所有縮寫語均併入本文
以資參考。欲達本發明之目的，諸化學元素係根據 Periodic
Table of the Elements, CAS version, Handbook Chemistry and
10 Physics, 67th Ed., 1986-87 進行鑑定。

詳言之，本揭示內容全文所用之縮寫具有下述意義：

acac	醋酮酸乙醯酯
Ac ₂ O	乙酸酐
AcO (或 OAc)	乙酸酯
9-BBN	9-硼烷雙環[3.3.1]壬基
BINAP	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘
br s	寬單峰
CAN	硝酸鈾銨
Cbz	苄氧基羰基
CDI	羰基二咪唑
CD ₃ OD	甲醇-d ₄
Celite®	矽藻土過濾劑，Celite ® Corp.
CI-MS	化學電離質譜測定法

^{13}C NMR	碳-13 核磁共振
<i>m</i> -CPBA	間氯過氧苯甲酸
d	雙峰
dd	雙雙峰
DABCO	1,4-二吡雙環[2.2.2]辛烷
DBU	1,8-二吡雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCC	<i>N,N'</i> -二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
dec	分解
DIA	二異丙胺
DIBAL	氫化二異丁鋁
DMAP	4-(<i>N,N</i> -二甲胺基)吡啶
DME	1,2-二甲氧乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDCI 或	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞
EDCI · HCl	胺鹽酸鹽
ee	鏡像異構物過量
EI	電子撞擊
ELSD	蒸發光散射檢測器
ES-MS	電噴灑質譜測定法
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇(100%)

EtSH	乙硫醇
Et ₂ O	乙醚
Et ₃ N	三乙胺
Fmoc	9-芴基甲氧羰基
GC	氣相層析法
GC-MS	氣相層析法-質譜測定法
¹ H NMR	質子核磁共振
HMPA	六甲基磷醯胺
HMPT	六甲基磷醯三胺
HOBT	羥基苯并三唑
HPLC	高效能液相層析法
IPA	異丙胺
<i>i</i> PrOH	異丙醇
IR	紅外線
<i>J</i>	偶合常數(NMR 光譜術)
LAH	氫化鋰鋁
LC	液相層析法
LC-MS	液相層析法-質譜測定法
LDA	二異丙胺鋰
M	mol L ⁻¹ (莫耳濃度)
m	多峰
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MHz	兆赫

μM	微莫耳濃度
MS	質譜、質譜測定法
Ms	甲磺醯基
m/z	質荷比
N	equiv L ⁻¹ (當量濃度)
NBS	<i>N</i> -溴琥珀醯亞胺
nM	奈莫耳濃度
NMM	4-甲基嗎福啉
NMR	核磁共振
PdCl ₂ dppf	[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀
pH	氫離子濃度之負對數值
Ph	苯基
pK	平衡常數之負對數值
pK _a	結合平衡常數之負對數值
PPA	多(磷酸)
PS-DIEA	聚苯乙烯-結合之二異丙基乙胺
PyBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參-吡咯啉基-鎘
q	四峰
R _f	遲滯因子(TLC)
RT	滯留時間(HPLC)
s	單峰
t	三峰

TBDMS, TBP	第三丁基二甲基矽烷基
TBDPS, TPS	第三丁基二苯基矽烷基
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
Tf	三氟甲磺醯基
TFA	三氟乙酸
TFFH	六氟磷酸氟-N,N,N',N'-四甲基甲銻
TLC	薄層色析法
TMAD	N,N,N',N'-四甲基伸乙二胺
TMSCI	三甲基矽烷基氯
Ts	對甲苯磺醯基
v/v	容積比
w/v	重量容積比
w/w	重量比

下文實例記述之百分比係以使用最低莫耳量之起始物質計之。對大氣與水分敏感之液體及溶液經由注射器或插管移送，通過橡膠隔膜引入反應容器中。工業級試劑與溶劑不需進一步純化直接使用。「減壓濃縮」一詞係指於大約 15 mmHg 下，使用 Buchi 旋轉式蒸發器。所記述之所有溫度為未經校正之攝氏溫度(°C)。薄層色析法(TLC)係於預先塗覆以玻璃為襯的矽膠之 60 A F-254 250 μ m 盤上進行。

本發明化合物之結構係使用一或多個下述方法予以確

10 認。

NMR

獲取每一化合物之 NMR 光譜，彼等與所示結構相符合。

於 300 或 400 MHz Varian® Mercury-plus 光譜儀上進行
5 例行之單面 NMR 光譜分析法。使試樣溶於氘化溶劑中。以 ppm 為單位記述化學位移，並述及適當溶劑訊息，例如 ^1H 光譜使用 DMSO- d_6 為 2.49 ppm；使用 CD_3CN 為 1.93 ppm；使用 CD_3OD 為 3.30 ppm；使用 CD_2Cl_2 為 5.32 ppm 及使用 CDCl_3 為 7.26 ppm。

GC/MS

以備有具 J & W HP-5 管柱 (0.25 μM 塗層；30 米 x 0.32 毫米) 的 Hewlett Packard 6890 Gas Chromatograph 之 Hewlett Packard 5973 質譜儀獲得電子撞擊質譜 (EI-MS)。使離子源
15 維持於 250 °C，進行 50 至 550 amu 之光譜掃描，每次掃描時間為 0.34 秒。

LC/MS

除非另行指明，否則所有滯留時間均以 LC/MS 獲得及
20 對應於該分子離子。高壓液相層析法-電噴灑質譜 (LC/MS) 係使用下述方法之一獲得：

方法 A (LCQ)

使用具下述裝備之 Hewlett-Packard 1100 HPLC：四溶

媒梯度泵；設定於 254 nm 之可變波長檢測器；Waters Sunfire C18 管柱(2.1 x 30 毫米, 3.5 微米)；Gilson 自動取樣器及具電噴灑離子化作用之 Finnigan LCQ 離子阱質譜儀。根據來源離子數，使用各種離子時間，進行 120 至 1200 amu 之光譜掃描。溶洗液為 A：2%乙腈之含 0.02% TFA 之水溶液，B：2%水之含 0.018% TFA 之乙腈溶液。1.0 毫升/分鐘流速下，從 10% B 至 95% B 進行 3.5 分鐘之梯度溶洗；初始溶洗時間 0.5 分鐘，最終溶洗時間為 95% B 0.5 分鐘；總共進行 6.5 分鐘。

10

方法 B (LCQ5)

Agilent 1100 HPLC 系；Agilent 1100 HPLC 系備有 Agilent 1100 自動取樣器、四溶媒梯度泵、設定於 254 nm 之可變波長檢測器。所用 HPLC 管柱為 Waters Sunfire C-18 管柱(2.1 x 30 毫米, 3.5 微米)。直接連接 HPLC 溶洗液而不切分至具電噴灑離子作用之 Finnigan LCQ DECA 離子阱質譜儀。根據來源離子數(使用正離子模式)，使用各種離子時間，進行 140 至 1200 amu 之光譜掃描。溶洗液為 A：2%乙腈之含 0.02% TFA 之水溶液，B：2%水之含 0.018% TFA 之乙腈溶液。1.0 毫升/分鐘流速下，從 10% B 至 90% B 進行 3.0 分鐘之梯度溶洗；初始溶洗時間 1.0 分鐘，最終溶洗時間為 95% B 1.0 分鐘；總共進行 7.0 分鐘。

方法 C (LTQ)

Agilent 1100 HPLC 系；Agilent 1100 HPLC 系備有 Agilent 1100 自動取樣器、四溶媒梯度泵、及一光電二極體陣列。所用 HPLC 管柱為 Waters Sunfire C-18 管柱(2.1 x 30 毫米，3.5 微米)。直接連接 HPLC 溶洗液，以 1:4 切分至具
5 電噴灑離子作用之 Finnigan LTQ 離子阱質譜儀。根據來源離子數(使用正或負離子模式)，使用各種離子時間，進行 50 至 800 amu 之光譜掃描。溶洗液為 A：具 0.1% 甲酸之水溶液，B：具 0.1% 甲酸之乙腈溶液。1.0 毫升/分鐘流速下，從 10% B 至 90% B 進行 3.0 分鐘之梯度溶洗；初始溶洗時
10 間 2.0 分鐘，最終溶洗時間為 95% B 1.0 分鐘；總共進行 8.0 分鐘。

方法 D

使用具下述裝備之 Gilson HPLC 系：設定於 254 nm 之
15 可變波長檢測器；YMC pro C-18 管柱(2 x 23 毫米，120A)；及具電噴灑離子化作用之 Finnigan LCQ 離子阱質譜儀。根據來源離子數，使用各種離子時間，進行 120 至 1200 amu 之光譜掃描。溶洗液為 A：2% 乙腈之含 0.02% TFA 之水溶液，B：2% 水之含 0.018% TFA 之乙腈溶液。1.0 毫升/分鐘
20 流速下，從 10% B 至 95% B 進行 3.5 分鐘之梯度溶洗；初始溶洗時間 0.5 分鐘，最終溶洗時間為 95% B 0.5 分鐘；總共進行 6.5 分鐘。

方法 E

Agilent 1100 HPLC 系；Agilent 1100 HPLC 系備有 Agilent 1100 自動取樣器、四溶媒梯度泵、及一光電二極體陣列。所用 HPLC 管柱為 Waters Sunfire (2.1 x 30 毫米，3.5 微米)。直接連接 HPLC 溶洗液，以 1:4 切分至具電噴灑離子作用之 Finnigan LTQ 離子阱質譜儀。根據來源離子數(使用正或負離子模式)，使用各種離子時間，進行 50 至 1000 amu 之光譜掃描。溶洗液為 A：具 0.1% 甲酸之水溶液，B：具 0.1% 甲酸之乙腈溶液。1.0 毫升/分鐘流速下，從 10% B 至 90% B 進行 3.0 分鐘之梯度溶洗；初始溶洗時間 2.0 分鐘，最終溶洗時間為 95% B 1.0 分鐘；總共進行 8.0 分鐘。

製備性 HPLC:

以逆相方式進行製備性 HPLC，典型地使用具下述裝備之 Gilson HPLC 系：兩個 Gilson 322 泵、Gilson 215 自動取樣器、Gilson 光電二極體陣列檢測器、及 C-18 管柱(例如 YMC Pro 20 x 150 毫米，120 Å)。梯度溶洗係以含 0.1% TFA 之水溶液為溶劑 A，含 0.1% TFA 之乙腈為溶劑 B。將試樣溶液注入管柱後，典型地以混合溶劑梯度進行化合物溶洗，例如，流速 25 毫升/分鐘下，以於溶劑 A 中之 10-90% 溶劑 B 溶洗 15 分鐘。於 254 或 220 nm 進行 UV 偵測，收集含有所需產物之諸溶離份。

製備性 MPLC:

以標準矽膠「急驟層析法」技術(例如，Still, W. C. et al.

J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-5)、或以使用矽膠匣與例如 Biotage Flash 系之裝置進行製備性中壓液相層析法 (MPLC)。如實驗流程中所述，使用各種不同之溶洗溶劑。

5 一般製備法

製備本發明具體實例所用化合物之特定方法視所需特定化合物而異。諸如選擇諸特定取代基之因素於隨後製備本發明特定化合物途徑中扮演重要角色。彼等因素易於為一般熟習此項技藝人士認知。

10 本發明化合物可使用已知反應及程序予以製備。然而，茲於下文敘述實施例之實驗部分中提出更具細節之特定實例，以概括性製備方法幫助讀者瞭解本發明化合物之合成。

15 本發明化合物可根據習知及/或如下述之化學方法，以市售可得或根據例行、習知化學方法可製造之起始物質予以製造。茲於下文示出製備諸化合物之概括性方法，並於實例中詳細說明代表性化合物之製備。

20 於合成本發明化合物及於涉及本發明化合物合成的中間產物之合成中所用之合成轉化作用係已知或易由熟習此項技藝人士理解。該等合成轉化作用之收集見述於下述文獻，例如：

J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed.; John Wiley: New York (1992)

R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd

ed.; Wiley-VCH: New York (1999)

F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*,
2nd ed.; Plenum Press: New York (1984)

T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic*
5 *Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley: New York (1999)

L.S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of*
Complex Organic Molecules, 2nd ed.; University Science
Books: Mill Valley, CA (1994)

L.A. Paquette, Ed. *The Encyclopedia of Reagents for*
10 *Organic Synthesis*; John Wiley: New York (1994)

A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds.
Comprehensive Organic Functional Group Transformations;
Pergamon Press: Oxford, UK (1995)

G. Wilkinson; F.G. A. Stone; E.W. Abel, Eds.
15 *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press:
Oxford, UK (1982)

B.M. Trost; I. Fleming. *Comprehensive Organic Synthesis*;
Pergamon Press: Oxford, UK (1991)

A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. *Comprehensive*
20 *Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1984)

A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds.
Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Pergamon Press:
Oxford, UK (1996)

C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. *Comprehensive*

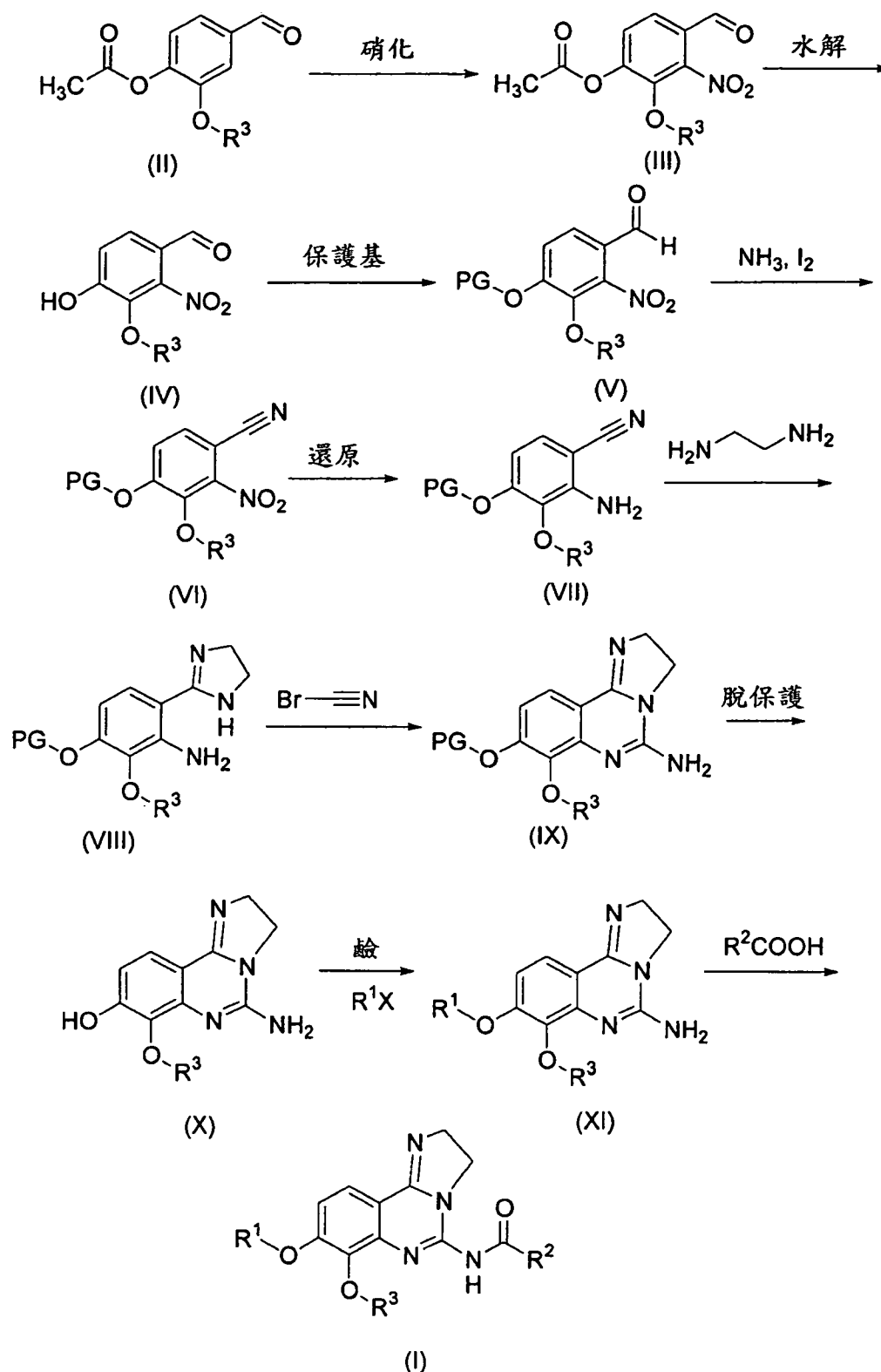
Medicinal Chemistry: Pergamon Press: Oxford, UK (1990)。

此外，合成方法及相關主題之再現綜述包括 *Organic Reactions*; John Wiley: New York; *Organic Syntheses*; John Wiley: New York; *Reagents for Organic Synthesis*: John Wiley: New York; *The Total Synthesis of Natural Products*; John Wiley: New York; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; John Wiley: New York; *Annual Reports in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego CA; and *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl); Thieme: Stuttgart, Germany。再者，合成轉化作用之資料庫包括 *Chemical Abstracts* 可使用 CAS OnLine 或 SciFinder 搜尋，*Handbuch der Organischen Chemie* (Beilstein) 可使用 SpotFire、與 REACCS 搜尋。

於反應圖式 1 中，香草醛乙酸鹽可經由硝化條件(例如於另一強酸如硫酸存在下之純發煙硝酸或硝酸)轉化為中間產物(III)。於質子溶劑例如甲醇中，鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鋰、或氫氧化鉀存在下，預期中間產物(III)中的乙酸根發生水解。保護中間產物(IV)以產生式(V)化合物可利用標準方法(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999)達成。式(V)化合物轉化為式(VI)化合物可於質子惰性溶劑例如 THF 或二噁烷中，碘存在下，使用氮而達成。式(VI)中的硝基之還原反應可於適當鈮、鉑或鎳觸媒存在下，於乙酸或氫氣中，使用鐵達成。式(VII)化合物成為式(VIII)咪唑之轉

化反應最好於加熱、觸媒例如元素硫存在下，使用伸乙二胺達成。式(VIII)化合物成為式(IX)化合物之環化反應係於鹵化溶劑例如 DCM 或二氯乙烷中，胺鹼例如三乙胺、二異丙基乙胺、或吡啶存在下，使用溴化氰達成。式(IX)中保護
5 基之去除視所選擇基團而異，可利用標準方法達成(Greene, T.W. ; Wuts, P.G.M. ; *Protective Groups in Organic Synthesis* ; Wiley & Sons : New York, 1999)。

反應圖式 1

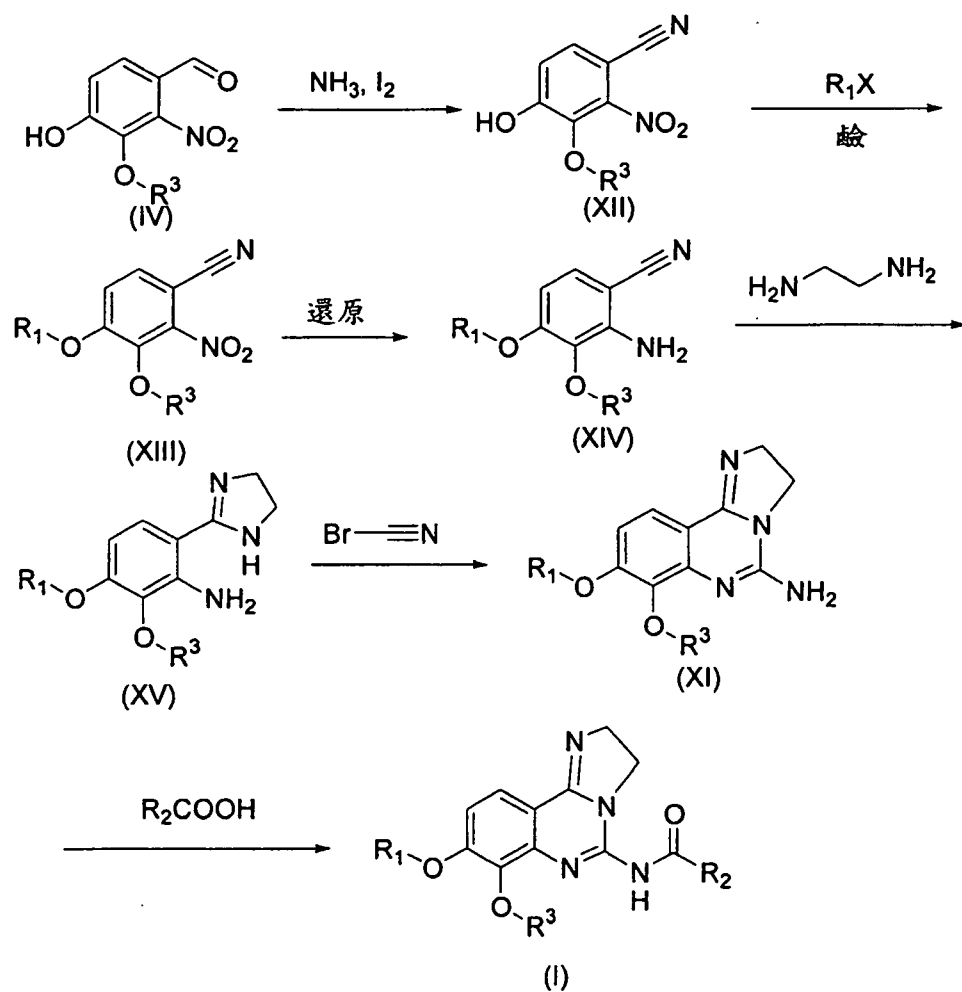


式(X)中的苯酚之烷基化反應可於極性質子惰性溶劑例如DMF或DMSO中，使用鹼例如碳酸鉀、氫化鈉、或第三丁醇鉀，引入帶有適當釋離基(例如鹵離子、或磺酸根)之側鏈

而達成。最後，式(I)醯胺類可於極性質子惰性溶劑中，使用活性酯例如醯基氯與酸酐類，或替代地使用羧酸類及適當偶合劑例如 PYBOP、DCC、或 EDCI 而形成。

5

反應圖式 2

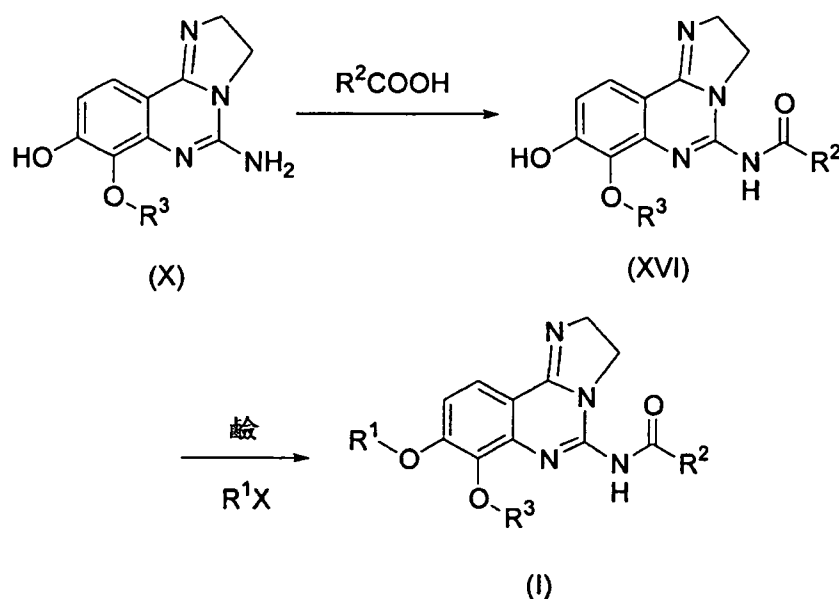


10

於反應圖式 2 中，如上述製備之式(IV)化合物可於質子溶劑例如 THF 或二噁烷中，碘存在下，使用氨轉化為式(XII)之結構。式(XII)中的苯酚之烷基化反應可於極性質子惰性溶劑例如 DMF 或 DMSO 中，使用鹼例如碳酸鉀、氫化鈉、

或第三丁醇鉀，引入帶有適當釋離基(例如鹵離子、或磺酸根)之側鏈而達成。式(XIII)中的硝基之還原反應可於適當鈹、鉑或鎳觸媒存在下，於乙酸或氫氣中，使用鐵達成。式(XIV)化合物成為式(XV)咪唑之轉化反應最好於加熱、觸媒例如元素硫存在下，使用伸乙二胺達成。式(XV)化合物成為式(XVI)化合物之環化反應係於鹵化溶劑例如 DCM 或二氯乙烷中，胺鹼例如三乙胺、二異丙基乙胺、或吡啶存在下，使用溴化氰達成。最後，式(I)醯胺類可於極性質子惰性溶劑中，使用活性酯例如醯基氯與酸酐類，或替代地使用羧酸類及適當偶合劑例如 PYBOP、DCC、或 EDCI 而形成。

反應圖式 3

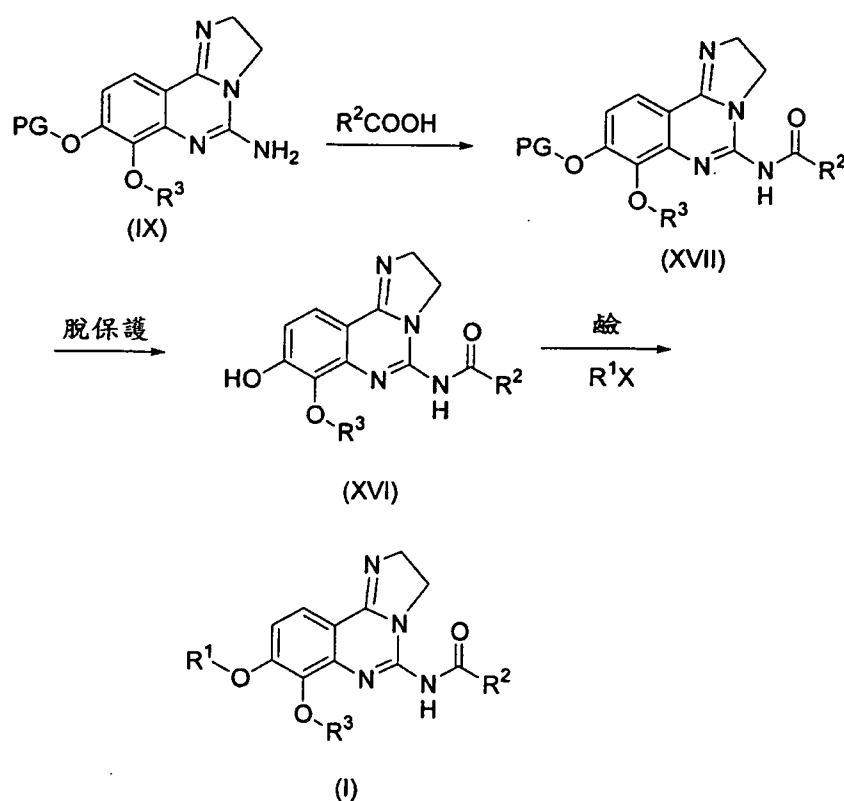


於反應圖式 3 中，如上述製備之式(X)化合物可於極性質子惰性溶劑中，使用活性酯例如醯基氯與酸酐類，或替代地使用羧酸類及適當偶合劑例如 PYBOP、DCC、或

EDCI，轉化為醯胺(XVI)；接著可使醯胺(XVI)於極性質子惰性溶劑例如 DMF 或 DMSO 中，使用鹼例如碳酸銨、氫化鈉、或第三丁醇鉀，引入帶有適當釋離基(例如鹵離子、或磺酸根)之側鏈，轉化為式(I)化合物。

5

反應圖式 4

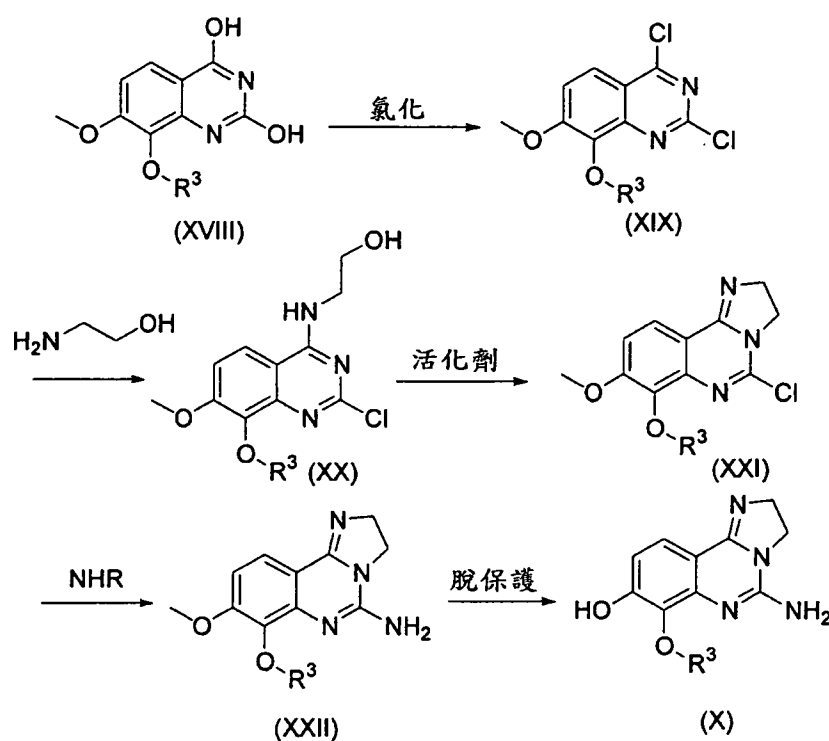


10

於反應圖式 4 中，如上述製備之式(IX)化合物可於極性質子惰性溶劑中，使用活性酯例如醯基氯與酸酐類，或替代地使用羧酸類及適當偶合劑例如 PYBOP、DCC、或 EDCI，轉化為醯胺(XVII)。式(XVII)中保護基之去除視所選擇基團而異，可利用標準方法達成(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999)。式(XVI)中的苯酚之烷基化反應可於極性質子惰性溶劑例如

DMF 或 DMSO 中，使用鹼例如碳酸銨、氫化鈉、或第三丁醇鉀，引入帶有適當釋離基(例如鹵離子、或磺酸根)之側鏈而達成。

反應圖式 5



5

於反應圖式 5 中，式 XVIII 化合物可於質子惰性溶劑中，使用氯化劑例如 POCl_3 或 COCl_2 ，轉化為式 XIX 之雙氯化化合物。如此製得之氯化物可經由與適量乙醇胺或經適當保護之替代物反應，隨後以適當活化劑例如磺醯氯、 PPh_3 、或鹵化劑例如 SOCl_2 予以活化，而轉化為式 XXI 之咪唑啉類。氯化物 XXI 可於極性溶劑例如 DMF 或 DMSO 中，經由使用任何來源之親核性胺例如氨、酞醯亞胺、或經保護之胺類例如苄基胺，轉化為胺 XXII。式 X 所述苯酚之形成可經由使用文獻中概述之任何條件進行甲醚之脫保護反應而達成 (Greene, T.W.; Wuts,

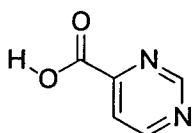
P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999)。

為了更瞭解本發明，茲提出下述實例。彼等實例僅供說明之目的，決不擬對本發明範圍構成局限。本文述及之所有公告
5 文獻之內容均併入本文以資參考。

● 中間產物

● 中間產物 A

嘧啶 4-甲酸之製備

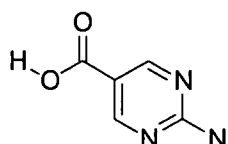


10

於水(90 毫升)中稀釋 4-甲基嘧啶(1.00 克，10.6 毫莫耳)。添加高錳酸鉀(4.20 克，26.5 毫莫耳)與氫氧化鉀(4.20 克，74.8 毫莫耳)，此混合物於 75 °C 加熱 1.5 小時。逐滴添加乙醇，通過矽藻土過濾去除沉澱。減壓濃縮濾液，以
15 水稀釋，以濃 HCl 溶液處理至呈酸性。標題化合物呈細粉沉澱下來，真空過濾予以收集，並於真空烘箱中乾燥(770 毫克，58%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 13.92 (1H, br s), 9.35 (1H, d), 9.05 (1H, d), 7.99 (1H, dd)。

20 中間產物 B

2-氨基嘧啶-5-甲酸之製備



如 Zhichkin et al. (*Synthesis* 2002, 6, p. 7720)所述製備 (1Z)-2-(二甲氧基甲基)-3-甲氧基-3-酮基丙-1-烯-1-醇鈉。

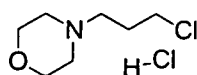
於 DMF (12 毫升)中稀釋 (1Z)-2-(二甲氧基甲基)-3-甲氧基-3-酮基丙-1-烯-1-醇鈉 (1.37 克, 7.8 毫莫耳), 添加胍鹽
5 酸鹽 (640 毫克, 6.7 毫莫耳)。此混合物於 100 °C 攪拌 1 小時, 然後冷卻至室溫, 以水稀釋。2-胺基嘧啶-5-甲酸甲酯呈淡黃色固體沉澱下來, 真空過濾予以分離 (510 毫克, 50%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.67 (s, 2H), 7.56 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H)。

10 於含數滴水之甲醇 (5 毫升)中稀釋 2-胺基嘧啶-5-甲酸甲酯 (300 毫克, 2.0 毫莫耳)。添加氫氧化鋰 (122 毫克, 5.1 毫莫耳), 此反應混合物於 60 °C 攪拌隔夜。減壓濃縮混合物, 接著以水稀釋, 並以 1 M HCl 調至 pH 4。2-胺基嘧啶-5-甲酸呈白色固體沉澱下來, 真空過濾予以分離 (244 毫
15 克, 90%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.73 (1H, br s), 8.63 (2H, s), 7.44 (2H, br s)。

中間產物 C

4-(3-氯丙基)嗎福啉鹽酸鹽之製備

20

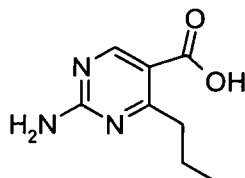


於 1-溴-3-氯丙烷 (45 克, 0.29 莫耳)之甲苯 (100 毫升)溶液中, 添加嗎福啉 (38 克, 0.44 莫耳)。此溶液於 84 °C 攪拌 3 小時, 其間產生沉澱。冷卻至室溫後, 真空過濾分離沉澱, 以乙醚洗滌, 丟棄固體。其母液以 HCl (4 M 之二

噁烷溶液，72 毫升，0.29 莫耳)酸化，導使所需產物呈 HCl 鹽沉澱下來。減壓去除溶劑，乾燥所得固體，得到標題化合物(53 克，90%)： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.45 (1H, br s), 3.94-3.77 (4H, m), 3.74 (2H, t), 3.39 (2H, m), 3.15 (2H, m), 5 3.03 (2H, m), 2.21 (2H, m)。

中間產物 D

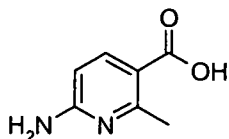
2-胺基-4-丙基嘧啶-5-甲酸之製備



10 於 2-胺基-4-丙基 1 嘧啶-5-甲酸乙酯(1.0 克，4.8 毫莫耳)之 MeOH (20 毫升)與 THF (30 毫升)溶液中，添加 2 N NaOH 溶液(10 毫升)。此溶液於室溫攪拌隔夜，然後以 1 N HCl (20 毫升)中和；接著減壓濃縮至 30 毫升，過濾，乾燥，得到所需產物，直接使用不需進一步純化(0.6 克，69%)。

中間產物 E

6-胺基-2-甲基菸鹼酸之製備

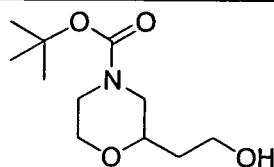


20 於回流溫度加熱 6-胺基-2-甲基菸鹼甲腈(1.0 克，7.5 毫莫耳)於 KOH 水溶液(20%，12 毫升)中之懸浮液 3 天。然後，將其冷卻至室溫，以濃 HCl 中和，過濾，乾燥，得到

所需產物，直接使用不需進一步純化(1.1 克，96%)。

中間產物 F

2-(2-羥乙基)嗎福啉-4-甲酸第三丁酯之製備



5

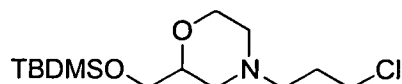
以 THF (10 毫升)與水(10 毫升)稀釋嗎福啉-2-基乙酸甲酯(5.0 克，31.4 毫莫耳)，並以碳酸鉀(4.34 克，31.4 毫莫耳)處理。此混濁懸浮液逐漸成為溶液。添加二碳酸二第三丁酯(6.85 克，31.4 毫莫耳)，於室溫攪拌反應混合物隔夜。然後以 THF 與 EtOAc 萃取反應混合物。乾燥(MgSO₄)有機層，減壓濃縮。以乙醚研製該黏稠油，真空過濾收集所得固體(3.7 克，45%)。此混合物以 THF (20 毫升)稀釋，並以氫氧化鈉溶液(2 N，5 毫升)處理，攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，然後以水與 EtOAc 稀釋。調整水層之 pH 至 5，分離有機層，乾燥(MgSO₄)，減壓濃縮。然後使該固體(2 克，8.15 毫莫耳)溶於 THF (10 毫升)中，以硼烷溶液(於 THF 中之 1 M 溶液，16 毫升，16.4 毫莫耳)處理，此混合物於室溫攪拌 12 小時。接著以甲醇(100 毫升)稀釋反應混合物，於室溫攪拌隔夜。然後減壓濃縮該溶液，再以 DCM 稀釋。通過一層矽石過濾該溶液以去除硼烷鹽，減壓濃縮濾液，得到油狀物(1.8 克，96%)：HPLC MS RT = 2.22 分鐘，MH⁺ = 232.2；¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ：4.46 (1H, t), 3.81-3.73 (2H, m), 3.72-3.64 (1H, br d), 3.45 (2H, t), 3.40-3.29 (3H, m),

2.93-2.73 (1H, br s), 1.55-1.48 (2H, m), 1.39 (9H, s)。

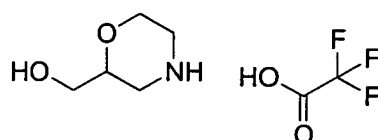
中間產物 G

2-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4-(3-氯丙基)嗎

5 福啉之製備

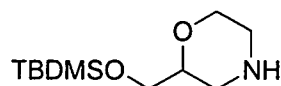


步驟 1：嗎福啉-2-基甲醇三氟乙酸鹽之製備



10 以三氟乙酸(2.5 毫升，10.1 毫莫耳)處理 2-(羥甲基)嗎福啉-4-甲酸第三丁酯(1.1 克，5.06 毫莫耳)之 DCM (15 毫升)溶液，於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，得到黏稠油(1.1 克，94%)：NMR (DMSO-*d*₆) δ：9.30 (1H, s), 4.95 (1H, s), 4.19-4.06 (1H, br s), 3.93 (1H, dd), 3.76-3.63 (2H, m),
15 3.47-3.32 (2H, m), 3.22-3.09 (3H, m), 3.92 (1H, td), 2.76 (1H, t)。

步驟 2：2-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)嗎福啉之製備

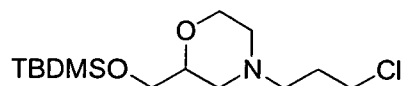


20

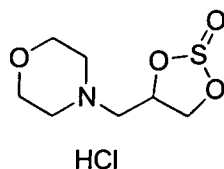
以三乙胺(1.67 毫升，12.1 毫莫耳)與第三丁基二甲基矽烷基氯(0.91 克，6.06 毫莫耳)處理嗎福啉-2-基甲醇三氟乙酸鹽(0.7 克，3.03 毫莫耳)之 DCM 溶液。此混合物於室溫

攪拌 2 小時，然後過濾。減壓濃縮濾液，使殘留物懸浮於氫氧化鈉稀溶液(10%，5 毫升)中，攪拌此混合物 30 分鐘。接著以 DCM 萃取此混合物，將其減壓濃縮成為泡沫物。此產物不需進一步純化直接於下一步驟使用：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 5.40-5.14 (1H, br s), 3.69 (1H, m), 3.56-3.50 (1H, m), 3.46-3.3 (3H, m), 3.27-2.97 (1H, br s), 2.78 (1H, dd), 2.68-2.55 (2H, m), 2.35 (1H, m), 0.87-0.82 (9H, m), 0.02 (6H, s)。

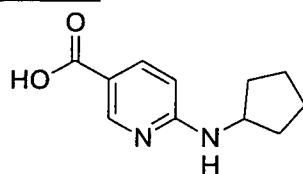
10 步驟 3：2-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)-4-(3-氯丙基)嗎福啉之製備



以三乙胺(3.8 毫升，27.2 毫莫耳)與 1-氯-3-碘丙烷(1.95 毫升，18.1 毫莫耳)處理 2-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)甲基)嗎福啉(2.1 克，9.07 毫莫耳)之 DCM (20 毫升)溶液。此反應混合物於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物然後利用 MPLC 進行純化(ISCO，0% MeOH/100% DCM 至 25% MeOH/75% DCM)；分離出呈油狀物之產物(560 毫克，20%)：HPLC MS RT = 2.66 分鐘，MH⁺ = 308.4, 310.4；¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.79-3.69 (1H, m), 3.63 (2H, t) 3.59-3.52 (1H, m), 3.50-3.36 (3H, m), 2.73 (1H, d), 2.61 (1H, d), 2.35 (2H, t), 1.94 (1H, td), 1.83 (2H, qt), 1.73 (1H, t), 0.83 (9H, s), 0.00 (6H, s)。

中間產物 H4-[(2-氧離子基-1,3,2-二噁嗪烷-4-基)甲基]嗎福啉鹽酸鹽之製備

- 5 使 3-嗎福啉-4-基丙烷-1,2-二醇(2.1 克, 9.07 毫莫耳)
 溶於 DCM (15 毫升)中, 並冷卻至 0 °C。冷卻後之溶液以亞
 ● 硫醯氯(1.81 毫升, 24.8 毫莫耳)處理, 然後於回流溫度加熱
 1 小時。減壓濃縮反應混合物至得到固體(2.5 克, 97%): ¹H
 NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11.4 (1H, br s), 5.64-5.55 (1H, m) 4.82
 10 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 4.02-3.71(4H, m), 3.55-3.33(4H, m),
 3.26-3.06 (2H, br s)。

中間產物 I6-(環戊胺基)菸鹼酸之製備

- 15 使 6-氟菸鹼酸(300 毫克, 2.13 毫莫耳)與環戊胺(0.84
 毫升, 8.50 毫莫耳)合併於無水 THF (5 毫升) and 三乙胺
 (0.59 毫升, 4.25 毫莫耳)中。此混合物於 60 °C 加熱 3 天。
 減壓濃縮混合物, 使殘留物懸浮於水中。以磷酸將該水性
 20 混合物帶至 pH 3。真空過濾收集所得沉澱, 以水洗滌, 於
 50 °C 真空烘箱中乾燥 1 小時, 得到呈固體之標題化合物(63

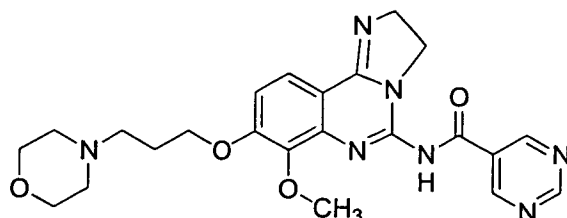
毫克, 14%): HPLC MS RT = 1.14 分鐘, $MH^+ = 207.2$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.29 (1H, broad s), 8.50 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.16 (1H, broad s), 1.90 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.43 (2H, m)。

5

實例

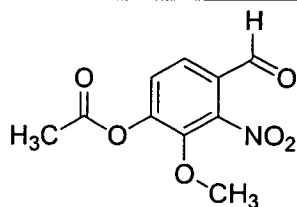
實例 1

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺之製備



10

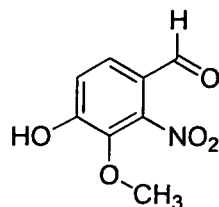
步驟 1: 4-甲醯基-2-甲氧基-3-硝苯基乙酸鹽之製備



氮氣下, 冷卻發煙硝酸(2200 毫升)至 0 °C, 其間, 保持內部溫度於 10 °C 以下, 逐滴添加香草醛乙酸鹽(528 克, 2.7 莫耳)。2 小時後, 於攪拌下將所得混合物傾於冰上。過濾該漿狀物, 所得固體以水洗滌(3 x 100 毫升), 並予以風乾。2 天後, 於 DCM (3000 毫升)中加熱該固體至完全溶解。逐滴添加己烷(3000 毫升)下, 令溶液冷卻至室溫。過濾固體, 以己烷(500 毫升)洗滌, 風乾, 得到所需產物(269 克, 41%): 1H NMR, (DMSO- d_6) δ : 9.90 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75

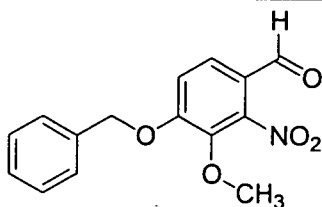
(d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

步驟 2：4-羥基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛之製備



5 於室溫攪拌 4-甲醯基-2-甲氧基-3-硝基苯基乙酸鹽 438 克 (1.8 莫耳) 與碳酸鉀 (506 克, 3.7 莫耳) 於 MeOH (4000 毫升) 中之混合物 16 小時。減壓濃縮反應混合物, 得到黏稠油。使其溶於水, 使用 HCl 溶液 (2 N) 酸化並以 EtOAc 萃取。其有機層以鹽液洗滌, 乾燥 (MgSO₄) 及過濾。減壓濃縮溶劑至 10 1/3 容積, 過濾所得固體, 風乾, 得到標題化合物 (317 克, 88%) : ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.69 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.19 (1H, d), 3.82 (3H, s)。

步驟 3：4-(苄氧基)-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛之製備

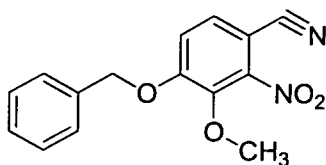


15 使 4-羥基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (155 克, 786 毫莫耳) 溶於 DMF (1500 毫升) 中, 攪拌後之溶液以碳酸鉀 (217 克, 1.57 莫耳)、隨後以苄基溴 (161 克, 0.94 莫耳) 處理。攪拌 16 小時後, 減壓濃縮反應混合物, 使其於水 (2 升) 與 EtOAc (2 升) 間分離。其有機層以鹽液 (3 x 2 升) 洗滌, 乾燥 (硫酸 20

鈉)，減壓濃縮。所得固體以 Et_2O (1 升) 研製，得到標題化合物 (220 克，97%)： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.77 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.51 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.39 (3H, m), 5.36 (2H, s), 3.05 (3H, s)。

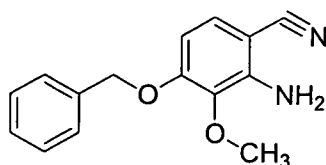
5

步驟 4：4-(苄氧基)-3-甲氧基-2-硝基苯甲腈之製備



添加碘 (272 克，1.1 毫莫耳) 至溶於 THF (5 升) 之 4-(苄氧基)-3-甲氧基-2-硝基苯甲腈 (220 克，766 毫莫耳) 與氫氧化銨 (28% 溶液，3 升) 之混合物中。16 小時後，以亞硫酸鈉 (49 克，383 毫莫耳) 處理反應混合物，減壓濃縮，得到黏稠漿狀物。過濾該漿狀物，以水 (250 毫升) 洗滌，乾燥，得到呈固體 (206 克，95%) 之標題化合物： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.89 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.49 (2H, m), 7.40 (3H, m), 5.35 (2H, s), 3.91 (3H, s)。

步驟 5：2-胺基-4-(苄氧基)-3-甲氧基苯甲腈之製備

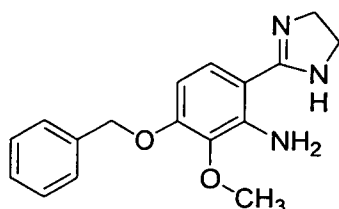


冷卻 4-(苄氧基)-3-甲氧基-2-硝基苯甲腈 (185 克，651 毫莫耳) 之冰乙酸 (3500 毫升) 與水 (10 毫升) 之除氣溶液至 5°C ，以鐵粉 (182 克，3.25 莫耳) 進行處理。3 天後，通過矽

藻土過濾反應混合物，減壓濃縮濾液。如此所得之油以鹽液處理，以碳酸氫鈉溶液中中和，並萃取入 DCM 中。通過矽藻土過濾所得乳液，然後分離有機層，以鹽液洗滌，乾燥(硫酸鈉)，減壓濃縮，得到呈固體之標題化合物(145 克，88%)：

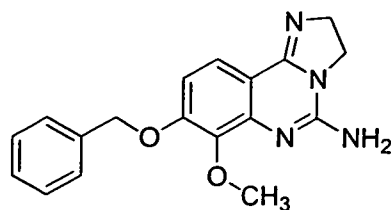
5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.32-7.44 (5H, m), 7.15 (1H, d), 6.47 (1H, d), 5.69 (2H, s), 5.15 (2H, s), 3.68 (3H, s)。

● 步驟 6：3-(苄氧基)-6-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧苯胺之製備



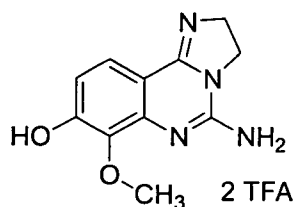
10 使 2-胺基-4-(苄氧基)-3-甲氧苯甲腈(144 克，566 毫莫耳)與硫(55 克，1.7 莫耳)於伸乙二胺(800 毫升)中之混合物除氣 30 分鐘，然後加熱至 100 °C。16 小時後，冷卻反應混合物至室溫然後過濾。減壓濃縮濾液，以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋並以 EtOAc 洗滌。其有機層以鹽液洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾，減壓濃縮。所得固體以 EtOAc 與己烷再結晶，得到標題化合物(145 克，86%)： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.27-7.48 (5H, m), 7.14 (1H, d), 6.92 (2H, m), 6.64 (1H, m), 6.32 (1H, d), 5.11 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.33 (2H, s)。

20 步驟 7：8-(苄氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺之製備



冷卻 3-(苄氧基)-6-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧苯胺 (100 克, 336 毫莫耳) 與三乙胺 (188 毫升) 於 DCM (3 升) 中之混合物至 0 °C, 以溴化氰 (78.4 克, 740 毫莫耳) 進行處理。攪拌
 5 反應混合物, 令其逐漸回升至室溫。16 小時後, 以飽和碳酸氫
 鈉溶液稀釋反應混合物, 並以 DCM 萃取。其有機層以飽和碳
 酸氫鈉溶液洗滌 3 次, 隨後以鹽液洗滌多次。乾燥 (硫酸鈉)
 有機層, 減壓濃縮, 得到半固體 (130 克, 帶有三乙胺鹽污染
 物): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.30-7.48 (7H, m), 5.31 (2H, s), 4.32
 10 (2H, m), 4.13 (2H, m), 3.81 (3H, s)。

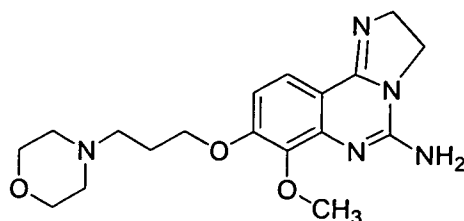
步驟 8: 5-胺基-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-醇雙
 (三氟乙酸鹽)之製備



15 以 1 小時分數次添加 3-(苄氧基)-6-(4,5-二氫-1H-咪唑
 -2-基)-2-甲氧苯胺 (30 克, 93 毫莫耳) 至以冰浴預冷之含 TFA
 (400 毫升) 之圓底燒瓶中。加熱反應混合物至 60 °C, 令其
 於此溫度攪拌 17 小時, 其間冷卻至室溫, 減壓濃縮反應混
 合物。使所得殘留物混於 DCM 與己烷中, 減壓濃縮。使如
 20 此獲得之物質溶於 MeOH 與 DCM (250 毫升, 1:1) 中, 減壓

濃縮。微加熱下，真空乾燥所得固體隔夜，得到標題化合物(44.7 克，>100%)：¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ：7.61 (1H, m), 6.87 (1H, m), 4.15 (2H, br t), 4.00 (2H, m), 3.64 (3H, s)。

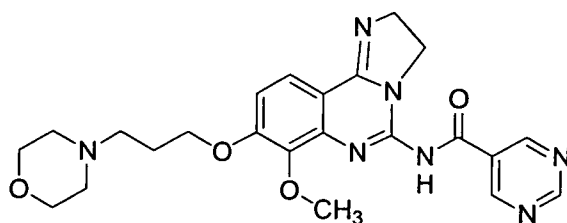
5 步驟 9：7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺之製備



以 DCM (10 毫升)稀釋 5-胺基-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-醇雙(三氟乙酸鹽) (500 毫克，1.1 毫莫耳)，添加三乙胺(0.75 毫升，5.4 毫莫耳)。此懸浮液於室溫攪拌 1.5 小時，其後，分離出 5-胺基-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-醇三氟乙酸鹽。使如此製備之化合物(1.1 毫莫耳)溶於 DMF (10 毫升)中。添加碳酸銨(1.41 克，4.3 毫莫耳)與中間產物 C (218 毫克，1.1 毫莫耳)，此混合物於 70 °C 攪拌 30 分鐘。添加附加之中間產物 C (109 毫克，0.55 毫莫耳)與碳酸銨(350 毫克，1.1 毫莫耳)，持續攪拌 1 小時。添加另一份中間產物 C (109 毫克，0.55 毫莫耳)，將溫度提升至 75 °C。3 小時後，冷卻反應混合物至室溫，通過矽藻土墊予以過濾，以甲醇與 DCM 洗滌。減壓濃縮濾液，乾填於矽膠上，利用矽膠層析法(biotage)進行純化，以 5-10%甲醇之 DCM 溶液、隨後以 5-15%甲醇化氫(2.0 M，Aldrich)之 DCM 溶液溶洗。所得油以己烷:EtOAc 之 1:1 混

合物(15 毫升)研製，得到呈固體之所需產物(171 毫克，44%)：HPLC MS RT = 1.07 分鐘， $MH^+ = 360.3$ ； 1H NMR (DMSO- d_6) δ ：7.43 (1H, d), 6.73 (3H, m), 4.03 (2H, t), 3.88 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.55 (4H, m), 2.42 (2H, t), 2.35 (4H, m), 1.87 (2H, m)。

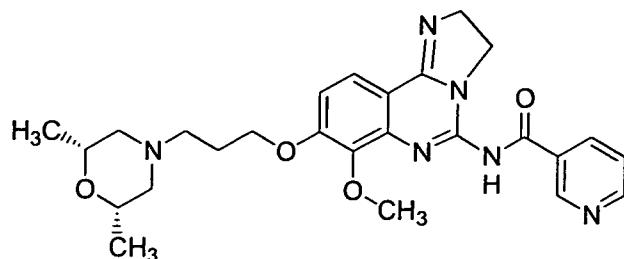
步驟 10：N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺之製備



10 使 7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
[1,2-c]喹唑啉-5-胺(100 毫克，0.22 毫莫耳)溶於 DMF (5 毫升)
中，添加嘧啶-5-甲酸(41 毫克，0.33 毫莫耳)。接著添加
PYBOP (173 毫克，0.33 毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.16 毫升，
0.89 毫莫耳)，此混合物於室溫攪拌隔夜。添加 EtOAc，真
15 空過濾分離沉澱，得到標題化合物(12 毫克，11%)：HPLC MS
RT = 1.07 分鐘， $MH^+ = 466.2$ ； 1H NMR (DMSO- d_6 + 2 滴
TFA- d) δ ：9.48 (2H, s), 9.39 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.47 (1H,
d), 4.59 (2H, m), 4.35 (2H, br t), 4.26 (2H, m), 4.02 (3H, s),
4.00 (2H, m), 3.67 (2H, br t), 3.52 (2H, m), 3.33 (2H, m),
20 3.16 (2H, m), 2.27 (2H, m)。

實例 2

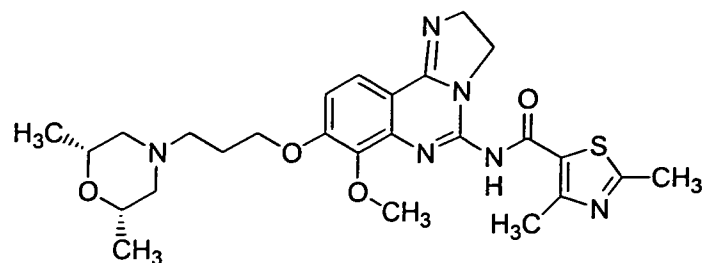
N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺之製備



使 8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲
 5 氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺(200 毫克, 0.52 毫
 ● 莫耳)溶於 DMF (2.0 毫升)中, 添加菸鹼酸(76 毫克, 0.62
 毫莫耳)。接著添加 PYBOP (322 毫克, 0.62 毫莫耳)與二異
 丙基乙胺(0.33 毫升, 1.55 毫莫耳), 此混合物於室溫攪拌隔
 夜。添加 EtOAc, 真空過濾分離沉澱, 得到標題化合物(156
 10 毫克, 61%): HPLC MS RT = 1.34 分鐘, $MH^+ = 493.3$; 1H NMR
 (DMSO- d_6 + 2 滴 TFA- d) δ : 9.53 (1H, s), 9.03 (1H, d), 9.00
 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.01 (1 H, dd), 7.49 (1H, d), 4.58 (2H,
 m), 4.34 (2H, t), 4.27 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.81 (2H, m),
 ● 3.53 (2H, d), 3.29 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.27 (2H, m), 1.15
 15 (6H, d)。

實例 3

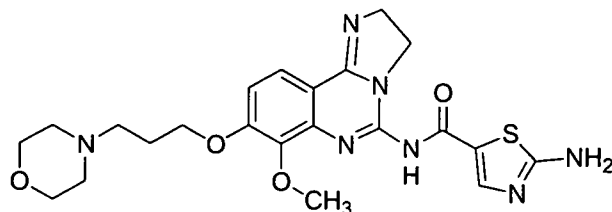
N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-2,4-二甲基-1,3-噻
 20 唑-5-甲鹽胺之製備



使 8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲
 氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺(120 毫克, 0.31 毫
 莫耳)溶於 DMF (1.5 毫升)中, 添加 2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-
 5 甲酸(58 毫克, 0.37 毫莫耳)。接著添加 PYBOP (193 毫克,
 0.37 毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.16 毫升, 0.93 毫莫耳), 此
 混合物於室溫攪拌隔夜。添加 EtOAc, 真空過濾分離沉澱,
 得到標題化合物(131 毫克, 80%): HPLC MS RT = 2.05 分
 鐘, $MH^+ = 527.1$; 1H NMR (DMSO- d_6 + 2 滴 TFA- d) δ : 8.02
 10 (1H, d), 7.43 (1H, d), 4.38 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.22 (2H,
 m), 4.00 (3H, s), 3.81 (2H, m), 3.53 (2H, d), 3.28 (2H, m),
 2.72- 2.63 (8H, m), 2.26 (2H, m), 1.13 (6H, d)。

實例 4

15 2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪
 唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺之製備

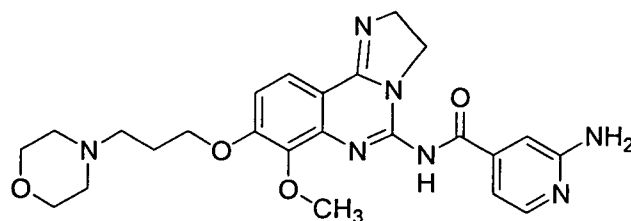


使 7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
 [1,2-c]喹唑啉-5-胺(250 毫克, 0.70 毫莫耳)溶於 DMF (4 毫升)
 20 中, 添加 2-胺基-1,3-噻唑-5-甲酸 (110 毫克, 0.76 毫莫耳)。

接著添加 PYBOP (543 毫克, 1.04 毫莫耳)與二異丙基乙胺 (0.61 毫升, 3.50 毫莫耳), 此混合物於室溫攪拌隔夜。利用 HPLC 分離所需產物, 得到標題化合物 (80.0 毫克, 24%): HPLC MS RT = 1.03 分鐘, $MH^+ = 486.3$; 1H NMR (MeOH- d_4 + 2 滴 TFA- d) δ : 7.90 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.50-7.60 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.30 (2H, d), 3.20 (2H, q), 2.10 (2H, s), 1.35 (10H, m)。

實例 5

10 2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]異菸鹼鹽胺之製備

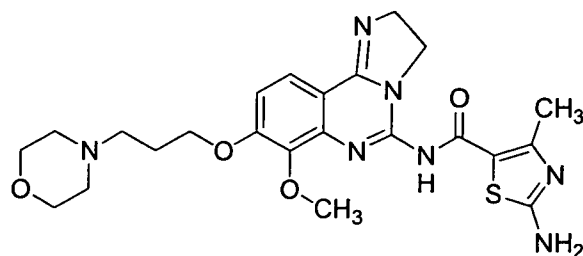


使 7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并 [1,2-c]喹唑啉-5-胺 (100 毫克, 0.28 毫莫耳) 溶於 DMF (3 毫升) 中, 添加 2-胺基吡啶-4-甲酸 (38 毫克, 0.28 毫莫耳)。接著添加 PYBOP (217 毫克, 0.42 毫莫耳)與二異丙基乙胺 (0.15 毫升, 0.83 毫莫耳), 此混合物於室溫攪拌隔夜。利用 HPLC 純化混合物, 得到標題化合物 (50 毫克, 37%)。LC MS RT = 1.02 分鐘, $MH^+ = 480.3$ 。 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.25 (1H, br s), 10.15 (1H, br s), 8.42 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 4.50 (2H, dd), 4.35 (2H, br t), 4.27 (2H, dd), 4.01 (3H, s),

3.99 (2H, br s), 3.66 (2H, t), 3.50 (2H, d), 3.31 (2H, br t), 3.13 (2H, m), 2.25 (2H, m)。

實例 6

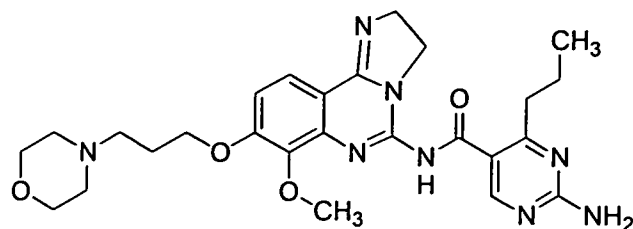
5 2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺之製備



使 7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺(100 毫克, 0.28 毫莫耳)溶於 DMF (3 毫升) 中, 添加 2-胺基-4-甲基噻唑-5-甲酸(44 毫克, 0.28 毫莫耳)。接著添加 PYBOP (217 毫克, 0.42 毫莫耳)與二異丙基乙胺 (0.15 毫升, 0.83 毫莫耳), 此混合物於室溫攪拌隔夜。利用 HPLC 純化混合物, 得到標題化合物(6 毫克, 4%): LC MS RT = 1.06 分鐘, $MH^+ = 500.1$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.59 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.47 (1H, s), 6.98 (1H, d), 4.13 (2H, t), 3.93 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.55 (4H, t), 2.47 (3H, s), 2.45 (2H, t), 2.33 (4H, m), 1.93 (2H, m)。

實例 7

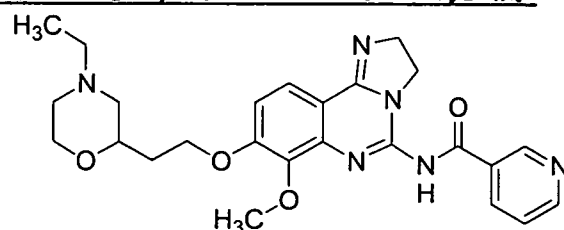
20 2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-丙基嘧啶-5-甲醯胺



使 7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
 [1,2-c]喹唑啉-5-胺(100 毫克, 0.28 毫莫耳)溶於 DMF (3 毫升)
 中, 添加中間產物 D (50 毫克, 0.28 毫莫耳)。接著添加
 5 PYBOP (217 毫克, 0.42 毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.15 毫升,
 ● 0.83 毫莫耳), 此混合物於室溫攪拌隔夜。過濾所得沉澱,
 以 MeOH 洗滌, 得到標題化合物(76 毫克, 52%): LC MS RT
 = 1.64 分鐘, $MH^+ = 523.3$; 1H NMR (DMSO- d_6 with 2 滴
 TFA- d) δ : 10.04 (1H, br s), 9.14 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.43
 10 (1H, d), 4.48 (2H, dd), 4.33 (2H, t), 4.21 (2H, dd), 4.01 (2H,
 m) 3.98 (3H, s), 3.65 (2H, t), 3.52 (2H, d), 3.30 (2H, br t),
 3.13 (4H, m), 2.24 (2H, m), 1.68 (2H, m), 0.95 (3H, t)。

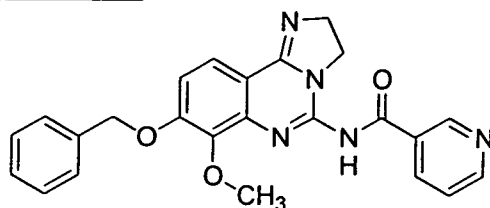
● 實例 8

15 N-{8-[2-(4-乙基嗎福啉-2-基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪
唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺之製備



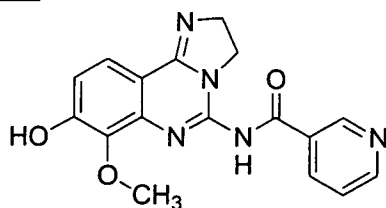
步驟 1: N-[8-(苄氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑

啞-5-基]菸鹼鹽胺之製備



使 8-(苄氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉
 -5-胺(21 克, 65 毫莫耳)與菸鹼酸(12 克, 97.7 毫莫耳)懸浮
 5 於 DMF (240 毫升)中。添加二異丙基乙胺(33.7 克, 260.4
 毫莫耳), 接著添加 PYBOP (51 克, 97.7 毫莫耳), 常溫下,
 所得混合物以高架攪拌器攪拌 3 天。然後, 真空過濾分離
 所得沉澱。重複以 EtOAc 洗滌後, 稍微加熱下, 真空乾燥
 該物質, 得到標題化合物(27.3 克, 98%): HPLC MS RT = 1.09
 10 分鐘, $MH^+ = 481.2$; 1H NMR (DMSO- d_6 + 2 滴 TFA- d) δ :
 9.32 (1H, s), 8.89 (1H, br m), 8.84 (1H, d), 7.89 (1H, br m),
 7.82 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.16 (6H, m), 5.18
 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.04 (2H, t), 3.78 (3H, s)。

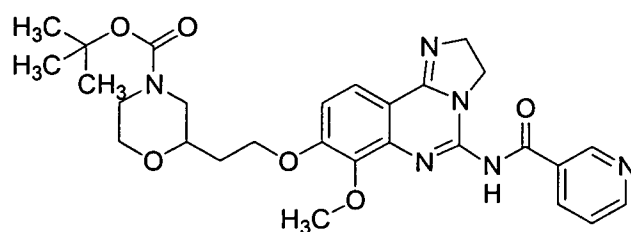
15 步驟 2: N-(8-羥基-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉
-5-基)菸鹼鹽胺之製備



以 1 小時分數次添加 N-[8-(苄氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫
 咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]菸鹼鹽胺(20 克, 45.1 毫莫耳)至
 20 以冰浴預冷之含有 TFA (400 毫升)之圓底燒瓶中。加熱反應

混合物至 60 °C，令其於此溫度攪拌 17 小時，其間冷卻至室溫，減壓濃縮反應混合物。使所得殘留物混於 DCM 與己烷中，減壓濃縮。使如此獲得之物質溶於 MeOH 與 DCM (250 毫升，1:1) 中，減壓濃縮。微加熱下，真空乾燥所得固體隔夜，得到標題化合物 (17.3 克，66%)：HPLC MS RT = 1.09 分鐘， $MH^+ = 481.2$ ； 1H NMR (DMSO- d_6 + 2 滴 TFA- d) δ ：13.41 (1H, s), 12.21 (1H, br s), 9.38 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.53 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.59 (1H, m), 7.17 (1H, d), 4.54 (2H, m), 4.21 (2H, m), 3.98 (3H, s)。

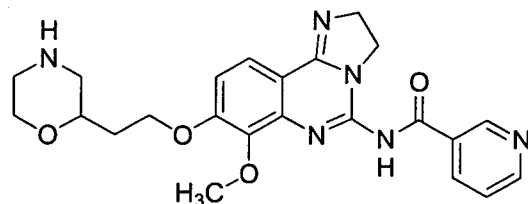
步驟 3：2-[2-({7-甲氧基-5-[(吡啶-3-基羰基)胺基]-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉-8-基}氧基)乙基]嗎福啉-4-甲酸第三丁酯之製備



以三乙胺 (340 微升，2.44 毫莫耳) 與甲磺醯氯 (141 微升，1.83 毫莫耳) 處理中間產物 F (420 毫克，1.83 毫莫耳) 之 DMF (5 毫升) 溶液，此混合物於室溫攪拌 1.5 小時。以碳酸銨 (2.0 克，6.10 毫莫耳) 處理實例 8 步驟 2 製備的化合物 (650 毫克，1.22 毫莫耳) 於 DMF (20 毫升) 中之懸浮液，攪拌 1.5 小時後，添加預先形成並過濾之上述甲磺醯鹽。於 60 °C 攪拌該反應混合物隔夜，然後減壓濃縮，其殘留物以 20% 異丙醇 / 80% 氯仿溶液萃取，以碳酸氫鈉飽和溶液洗

滌。乾燥(MgSO₄)有機層，減壓濃縮。殘留物以 EtOAc 研製，過濾，得到呈固體之標題化合物(850 毫克，84%)：HPLC MS RT = 2.48 分鐘，MH⁺ = 551.2；¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ：12.7 (1H, s), 9.32 (1H, dd), 8.72 (1H, dd), 8.46 (1H, dt), 7.60 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 4.23-4.19 (2H, m), 4.15-4.10 (2H, m), 4.04-4.02 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.91-3.78 (2H, m), 3.75-3.66 (1H, m) 3.56-3.48 (1H, m), 3.41-3.35 (1H, td), 2.97-2.76 (1H, br s), 2.74-2.55 (1H, br s), 2.04-1.94 (1H, br m) 1.94-1.84 (1H, br m), 1.39 (9H, s)。

步驟 4：N-[7-甲氧基-8-(2-嗎福啉-2-基乙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺之製備

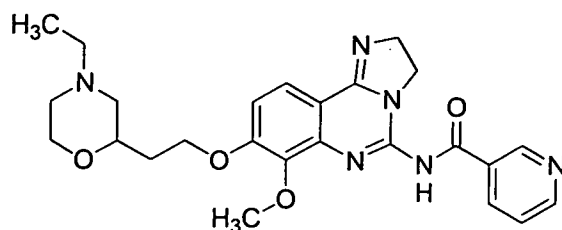


使 2-[2-({7-甲氧基-5-[(吡啶-3-基羰基)胺基]-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-基}氧基)乙基]嗎福啉-4-甲酸第三丁酯(650 毫克，1.44 毫莫耳)溶於三氟乙酸(10 毫升)中，於室溫攪拌 4 小時。減壓濃縮反應混合物，所得油以甲醇(1 毫升)稀釋，使其通過結合矽石之 NH₂ 匣。減壓濃縮該溶液，得到呈固體之標題化合物(45 毫克，69%)：HPLC MS RT = 0.21 分鐘，MH⁺ = 451.1；¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ：12.8-12.7 (1H, br s), 9.32 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.46 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.54-7.49 (1H, m), 7.06 (1H, d) 4.22-3.99 (6H, m), 3.94 (3H,

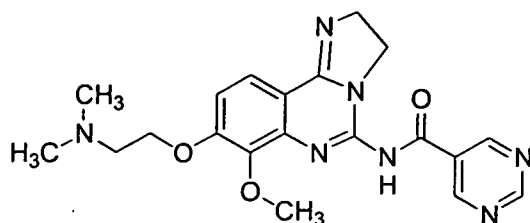
s), 3.78 (1H, d), 3.66-3.58 (1H, m), 3.47 (1H, t), 2.95 (1H, d), 2.82-2.65 (2H, m), 1.98-1.78 (2H, m)。

步驟 5: N-{8-[2-(4-乙基嗎福啉-2-基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-

5 二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺之製備



以乙醛(30 微升, 0.53 毫莫耳)處理 N-[7-甲氧基-8-(2-嗎福啉-2-基乙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺三氟乙酸鹽(100 毫克, 0.18 毫莫耳)之 THF 溶液, 添加
 10 三乙醯氧硼氫化鈉(113 毫克, 0.53 毫莫耳)與乙酸(13 微升, 0.23 毫莫耳)之前, 先攪拌 30 分鐘。此反應混合物於 60 C 攪拌隔夜, 然後以甲醇及一滴 2 N 鹽酸稀釋, 使所有固體溶解。此粗溶液利用 HPLC (Gilson, 5% MeCN / 95% H₂O 至 50% MeCN / 50%H₂O 梯度, 0.1% TFA)進行純化。減壓
 15 濃縮諸溶離份, 然後以最少量甲醇稀釋, 使其通過結合矽石之 NH₂ 匣, 得到呈固體之標題化合物(17 毫克, 20%):
 HPLC MS RT = 0.21 分鐘, MH⁺ = 479.1; ¹H NMR (DMSO-*d*₆)
 δ: 12.75 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.45 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.54-7.47 (1H, m), 7.06 (2H, d), 4.23-4.08 (3H, m),
 20 4.06-3.98 (2H, m) 3.92 (3H, s), 3.77 (1H, d), 3.67-3.57 (1H, m), 3.46 (1H, t), 2.84 (1H, d), 2.68 (1H, d), 2.30 (2H, q), 1.99-1.79 (3H, m), 1.74 (1H, t), 0.99 (3H, t)。

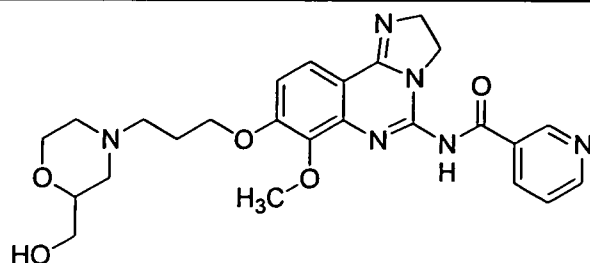
實例 9N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲醯胺之製備

- 5 以 DMF (35 毫升)稀釋氫化鈉(865 毫克，22 毫莫耳，
 於礦油中之 60%分散液)。添加 N-(8-羥基-7-甲氧基-2,3-二
 氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)
 (1.75 克，3.1 毫莫耳)，隨後添加 2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸
 鹽(890 毫克，6.2 毫莫耳)。此反應混合物於室溫攪拌至氣
 10 體停止逸出，然後加熱至 50 °C 2 小時。其後，冷卻混合物
 至室溫，添加附加當量之 2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽(445
 毫克，3.1 毫莫耳)。所得反應混合物於 50 °C 攪拌隔夜。冷
 卻至室溫後，藉添加水小心抑制過量氫化鈉，此混合物以
 DCM 萃取數次。乾燥(硫酸鈉)合併之有機層，減壓濃縮。
 15 所得固體以 EtOAc 與己烷研製，得到呈固體之標題化合物
 (710 毫克，56%)：HPLC MS RT = 1.09 分鐘，MH⁺ = 410.1；
¹H NMR (DMSO-*d*₆ + 2 滴 TFA-*d*) δ：9.47 (2H, s), 9.39 (1H,
 s), 8.12 (1H, d), 7.52 (1H, d), 4.61 (4H, m), 4.26 (2H, m),
 4.03 (3H, s), 3.67 (2H, br t), 2.93 (6H, s)。

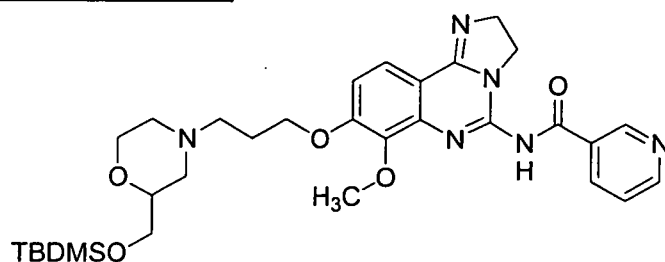
20

實例 10

N-(8-{3-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺之製備



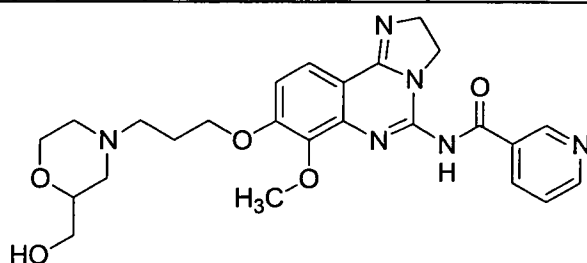
5 步驟 1: N-(8-{3-[2-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺之製備



以碳酸鉀(2.0 克, 6.10 毫莫耳)處理 N-(8-羥基-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺雙-三氟乙酸鹽(650 毫克, 1.22 毫莫耳)於 DMF (20 毫升)中之懸浮液, 於添加中間產物 G (0.56 克, 1.83 毫莫耳)與三乙胺(0.34 毫升, 2.44 毫莫耳)之前, 先攪拌 1.5 小時。此反應混合物於 60 °C 攪拌隔夜, 然後將其減壓濃縮, 殘留物以 20%異丙醇/80%氯仿溶液萃取, 以碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。乾燥 (MgSO₄)有機層, 減壓濃縮。其殘留物以 EtOAc 研製, 過濾, 得到呈固體之標題化合物(260 毫克, 35%): HPLC MS RT = 2.36 分鐘, MH⁺ = 609.2; ¹H NMR (CD₃OD-*d*₄) δ: 9.24

(1H, d), 8.60 (1H, dd), 8.48 (1H, dt), 7.53 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 6.94 (1H, d), 4.21-4.05 (6H, m), 3.88 (1H, br d), 3.74-3.55 (4H, m), 2.95 (1H, d), 2.82 (1H, d), 2.60 (2H, t) 2.22-2.13 (1H, m), 2.05 (2H, qt), 1.94 (1H, t), 0.91 (9H, s),
5 0.08 (6H, s)。

步驟 2：N-(8-{3-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺之製備

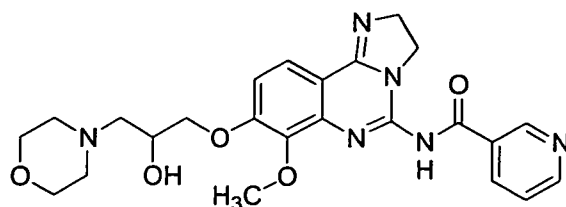


10 使 N-(8-{3-[2-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺(260 毫克, 0.43 毫莫耳)懸浮於 THF (2 毫升)中, 以氟化四-正丁銨(1N, 0.64 毫升, 0.64 毫莫耳)之
15 THF 溶液處理。所得混合物於室溫攪拌 4 小時, 然後以水稀釋, 以 20%異丙醇/80%氯仿萃取, 乾燥(MgSO₄), 減壓濃縮。其殘留物以甲醇研製, 過濾, 得到呈固體之產物(100 毫克, 47%): HPLC MS RT = 0.19 分鐘, MH⁺ = 495.2; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 12.7 (1H, s), 9.33 (1H, dd), 8.73 (1H, dd), 8.46 (1H, dt), 7.60 (1H, d), 7.54-7.49 (1H, m), 7.06 (1H, d) 4.66
20 (1H, t), 4.20-4.09 (4H, m), 4.07-3.98 (2H, m) 3.93 (3H, s), 3.76 (1H, br d), 3.48 (1H, td), 3.42-3.26 (4H, m), 2.83 (1H, d),

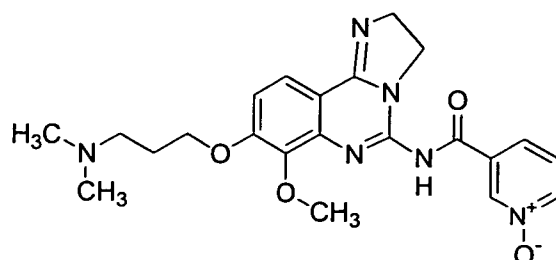
2.70 (1H, d), 2.47 (2H, t), 2.03-1.91 (3H, m)。

實例 11

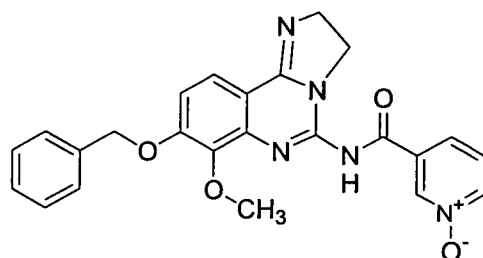
N-(8-{3-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二 5 氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺之製備



添加碳酸鉍(3 克，9.37 毫莫耳)至 N-(8-羥基-7-甲氧基
-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺雙-三氟乙酸
鹽(1.0 克，1.88 毫莫耳)之 DMF (40 毫升)懸浮液中，攪拌
10 1.5 小時後，添加中間產物 H (0.39 克，1.88 毫莫耳)。3 小
時後，反應混合物以另一份同量中間產物 H 處理，於 60 °C
攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，以 20%異丙醇/80%氯仿
溶液萃取產物，以碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。乾燥(MgSO₄)
有機層，減壓濃縮，所得殘留物以 EtOAc 研製，過濾。然
15 後利用 HPLC (Gilson，5% MeOH/95% H₂O 至 50%
MeOH/50% H₂O 梯度，0.1% NH₄OH)純化該固體，得到標題
化合物(160 毫克，18%)：HPLC MS RT = 0.19 分鐘，MH⁺=
495.2；¹H NMR (DMSO-*d*₆ + 1 滴 TFA-*d*) δ: 13.40-13.38 (1H,
br s), 9.45 (1H, d), 8.90 (1H, dd), 8.72 (1H, d), 8.06 (1H, d),
20 7.77 (1H, dd), 7.51 (1H, d) 4.59 (2H, t), 4.49-4.41 (1H, br s),
4.33-4.22 (4H, m), 4.06 (3H, s) 4.05-3.92 (2H, m), 3.86-3.67
(2H, m), 3.51 (2H, d), 3.43-3.13 (4H, m)。

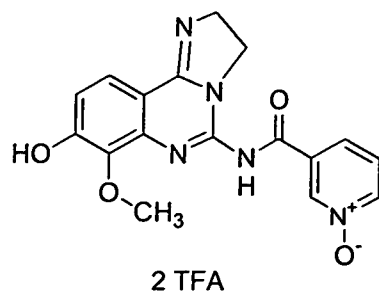
實例 12N-[8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]噻唑啉-5-基]菸鹼鹽胺 1-氧化物之製備

5 步驟 1: N-[8-(苄氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]噻唑啉-5-基]菸鹼鹽胺 1-氧化物之製備



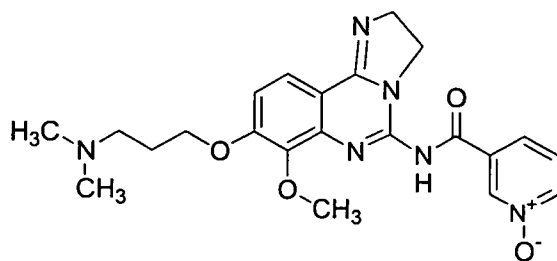
如實例 8，步驟 1 所述，以 8-(苄氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]噻唑啉-5-胺合成標題化合物(1.31 克，95%)：HPLC MS RT = 2.38 分鐘，MH⁺ = 444.1；¹H NMR (DMSO-*d*₆ + 2 滴 TFA-*d*) δ：4.00 (3H, s), 4.22-4.28 (2H, m), 4.53-4.60 (2H, m), 5.42 (2H, s), 7.36-7.46 (3H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.93-8.94 (1H, m)。

15 步驟 2: N-(8-羥基-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]噻唑啉-5-基)菸鹼鹽胺 1-氧化物雙三氟乙酸鹽之製備



如實例 8，步驟 2 所述，以 N-[8-(苄氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]菸鹼鹽胺 1-氧化物合成標題化合物(1.41 克，94%)：HPLC MS RT = 0.35 分鐘， $MH^+ = 354.2$ ； 1H NMR (DMSO- d_6 + 2 滴 TFA- d) δ ：3.97 (3H, s), 4.17-4.24 (2H, m), 4.51-4.57 (2H, m), 7.17 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.53-8.56 (1H, m), 8.93-8.94 (1H, m)。

10 步驟 3：N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}菸鹼鹽胺 1-氧化物之製備



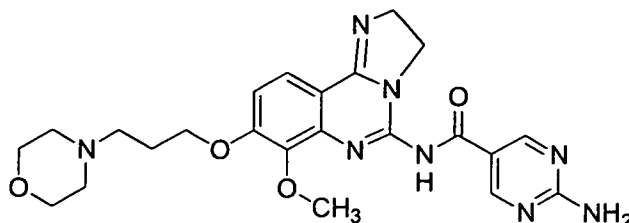
如實例 9 所述，以 N-(8-羥基-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)菸鹼鹽胺 1-氧化物雙三氟乙酸鹽合成標題化合物(42 毫克，37%)：HPLC MS RT = 1.08 分鐘， $MH^+ = 439.2$ ； 1H NMR (DMSO- d_6 + 2 滴 TFA- d) δ ：2.19-2.25 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.23-3.28 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.22-4.35 (4H, m), 4.54-4.61 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.66-7.71 (1H, m), 8.06

(1H, d), 8.19 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.95 (1H, bs)。

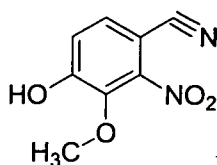
實例 13

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪

5 唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺之製備

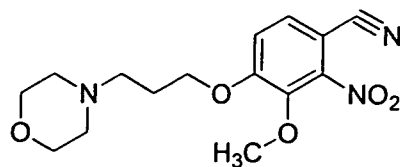


步驟 1：4-羥基-3-甲氧基-2-硝基苯甲腈之製備



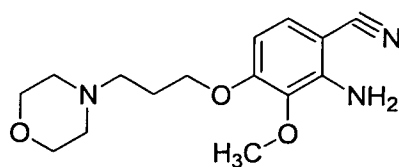
使 4-羥基-3-甲氧基-2-硝基苯甲腈(200 克，1.01 莫耳)
 10 溶於 THF (2.5 升)中，添加氫氧化銨(2.5 升)，隨後添加碘(464
 克，1.8 莫耳)。令所得混合物攪拌 2 天，此時將其減壓濃
 縮。殘留物以 HCl (2 N)酸化，並萃取入乙醚中。其有機層
 以鹽液洗滌，乾燥(硫酸鈉)，減壓濃縮。殘留物以乙醚洗滌，
 真空乾燥，得到標題化合物(166 克，84%)：¹H NMR
 15 (DMSO-*d*₆) δ：11.91 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.20 (1H, d), 3.88
 (3H, s)。

步驟 2：3-甲氧基-4-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2-硝基苯甲腈之 製備



於 4-羥基-3-甲氧基-2-硝基苯甲腈(3.9 克, 20.1 毫莫耳)之 DMF (150 毫升)溶液中, 添加碳酸鉍(19.6 克, 60.3 毫莫耳)與中間產物 C (5.0 克, 24.8 毫莫耳)。於 75 °C 加熱反應
5 混合物隔夜, 然後冷卻至室溫, 通過矽膠墊予以過濾, 減壓濃縮。如此獲得之物質直接使用不需進一步純化。

步驟 3: 2-胺基-3-甲氧基-4-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)苯甲腈之製備

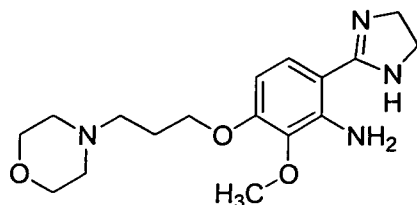


10

使 3-甲氧基-4-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2-硝基苯甲腈(7.7 克, 24.1 毫莫耳)懸浮於乙酸(170 毫升)中, 並冷卻至 0 °C。添加水(0.4 毫升), 隨後添加鐵粉(6.7 克, 120 毫莫耳), 所得混合物於室溫攪拌 4 小時, 然後通過矽藻土墊過濾反應
15 混合物, 以乙酸(400 毫升)洗滌。減壓濃縮濾液至 100 毫升, 以 EtOAc (200 毫升)稀釋, 其間緩緩添加碳酸鉀。通過矽藻土墊過濾所得漿狀物, 以 EtOAc 與水洗滌。分離諸層, 有機層以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。分離有機層, 使其通過矽膠墊。減壓濃縮所得溶液, 得到標題化合物(6.5 克,
20 92%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.13 (1H, d), 6.38 (1H, d), 5.63 (2H, br s), 4.04 (2H, t), 3.65 (3H, s), 3.55 (4H, br t), 2.41 (2H,

t), 2.38 (4H, m), 1.88 (2H, 五峰)。

步驟 4: 6-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基-3-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)苯胺之製備



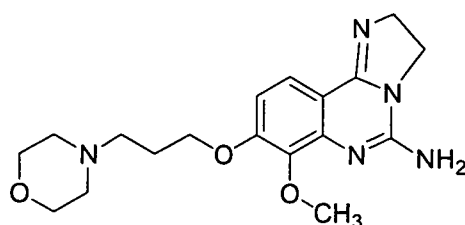
5

於 2-胺基-3-甲氧基-4-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)苯甲腈 (6.5 克, 22.2 毫莫耳) 與伸乙二胺 (40 毫升) 之除氣混合物中, 添加硫 (1.8 克, 55.4 毫莫耳)。此混合物於 100 °C 攪拌 3 小時, 其間加水於反應混合物。收集形成之沉澱, 以水洗滌, 然後真空乾燥隔夜, 得到標題化合物 (3.2 克, 43%):

HPLC MS RT = 1.25 分鐘, $MH^+ = 335.2$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.15 (1H, d), 6.86 (2H, br s), 6.25 (1H, d), 4.02 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.57 (8H, m), 2.46 (2H, t), 2.44 (4H, m), 1.89 (2H, 五峰)。

15

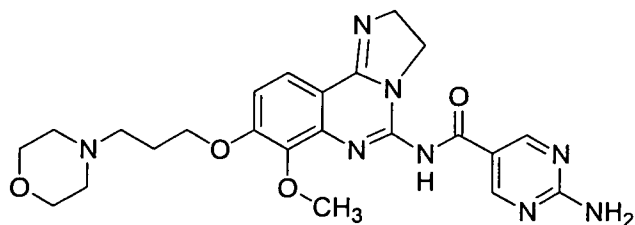
步驟 5: 7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺之製備



添加溴化氫 (10.9 克, 102.9 毫莫耳) 至預冷至 0 °C 之

6-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基-3-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)苯胺(17.2 克, 51.4 毫莫耳)與 TEA (15.6 克, 154.3 毫莫耳)之 DCM (200 毫升)混合物中。1 小時後, 減壓濃縮反應混合物, 所得殘留物於室溫與 EtOAc (300 毫升)一起攪拌隔
 5 夜。過濾所得漿狀物, 產生被三乙胺氫溴酸鹽污染之標題化合物(26.2 克, 71%): HPLC MS RT = 0.17 分鐘, $MH^+ = 360.2$ 。

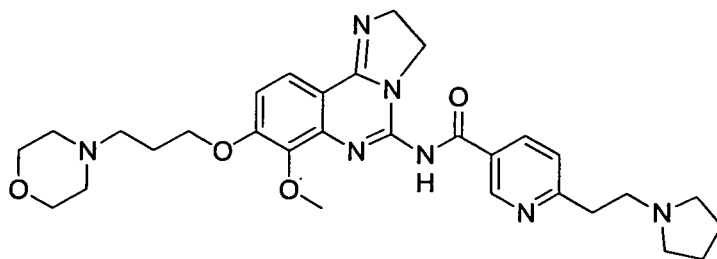
● 步驟 6: 2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-
 10 二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺之製備



使 7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
 [1,2-c]喹唑啉-5-胺(100 毫克, 0.22 毫莫耳)溶於 DMF (5 毫升)
 ● 中, 添加中間產物 B (46 毫克, 0.33 毫莫耳)。接著添加
 15 PYBOP (173 毫克, 0.33 毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.16 毫升,
 0.89 毫莫耳), 此混合物於室溫攪拌隔夜。添加 EtOAc, 真
 空過濾分離該等固體, 得到標題化合物(42.7 毫克, 40%):
 HPLC MS RT = 1.09 分鐘, $MH^+ = 481.2$; 1H NMR (DMSO- d_6
 + 2 滴 TFA- d) δ : 9.01 (2H, s), 8.04 (1H, d), 7.43 (1H, d), 4.54
 20 (2H, m), 4.34 (2H, br t), 4.23 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.00 (3H,
 s), 3.65 (2H, br t), 3.52 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.18 (2H, m),
 2.25 (2H, m)。

實例 14

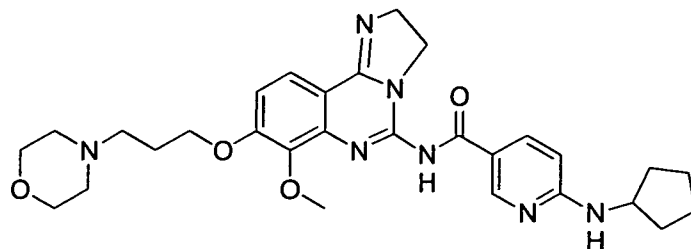
N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(2-吡咯啶-1-基乙基)菸鹼鹽胺之製備



使 7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺(150 毫克, 0.21 毫莫耳)溶於 DMF (2 毫升)中, 添加 6-(2-吡咯啶-1-基乙基)菸鹼酸(92 毫克, 0.42 毫莫耳)。接著添加 PYBOP (217 毫克, 0.42 毫莫耳)與二異丙基乙胺(73 微升, 0.42 毫莫耳), 此混合物於室溫攪拌隔夜。真空過濾分離形成之固體, 以大量乙酸乙酯洗滌, 得到標題化合物(81 毫克, 69%): HPLC MS RT = 1.05 分鐘, $MH^+ = 562.2$; 1H NMR (DMSO- d_6 + 2 滴 TFA- d) δ : 9.30 (1H, s), 8.99 (0.5H, m), 8.50 (1H, d), 8.24 (0.5H, m), 8.06 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.46 (1H, d), 4.55 (2H, t), 4.35 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.00 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.60 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.29 (4H, m), 3.11 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.02 (3H, m), 1.87 (3H, m)。

實例 15

6-(環戊胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺之製備

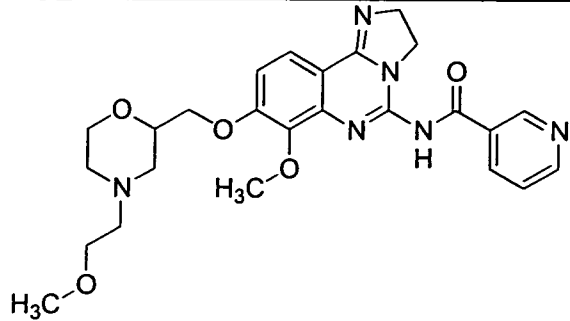
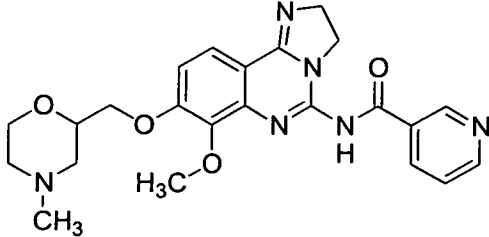
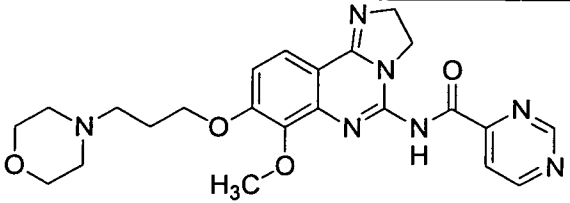
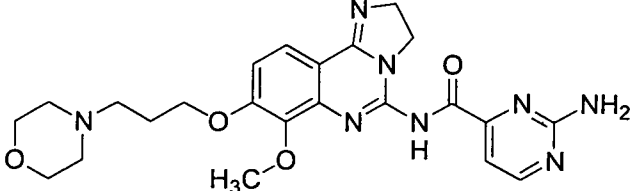
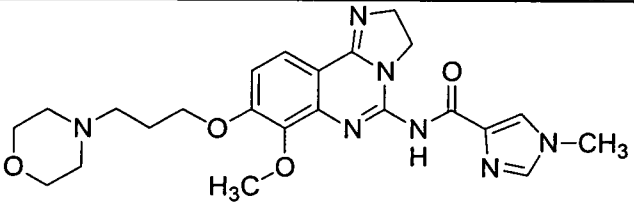
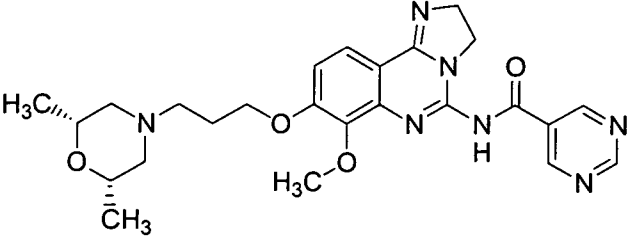
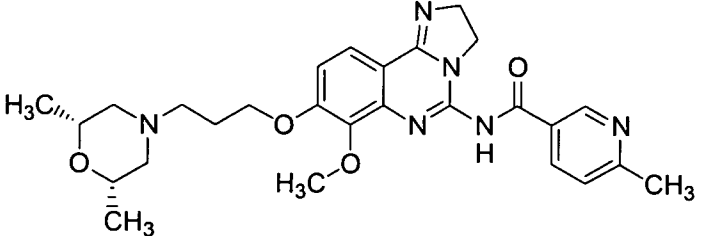


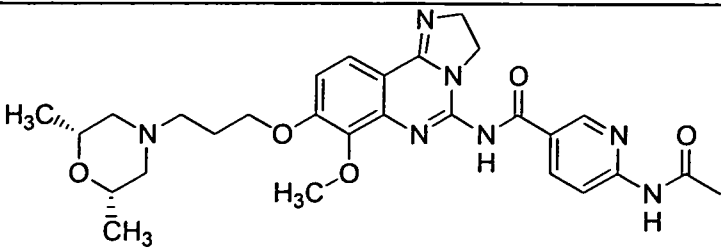
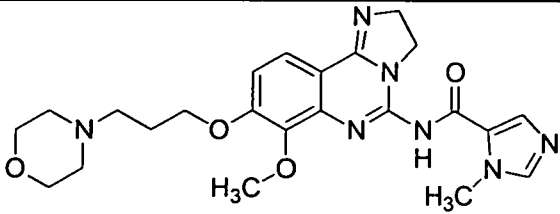
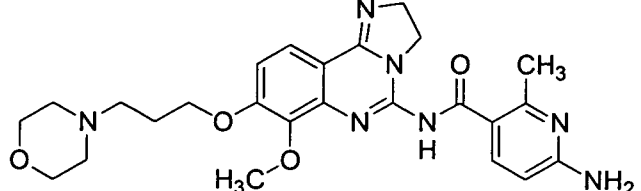
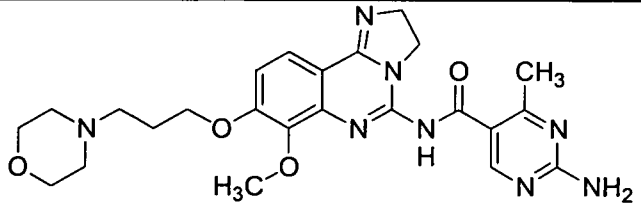
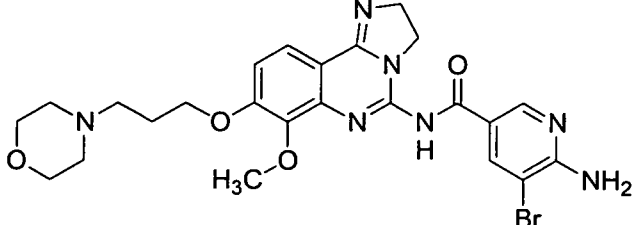
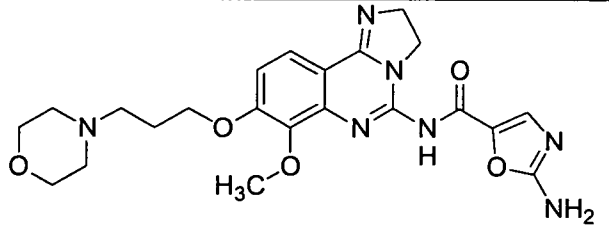
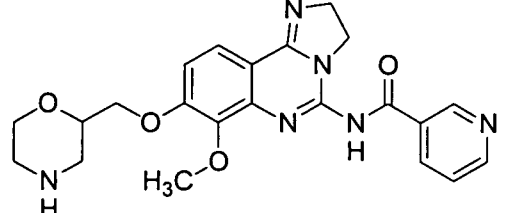
使 7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并
5 [1,2-c]喹唑啉-5-胺(150 毫克, 0.21 毫莫耳)溶於 DMF (2 毫
● 升)中, 添加中間產物 I (60 毫克, 0.29 毫莫耳)。接著添加
PYBOP (217 毫克, 0.42 毫莫耳)與二異丙基乙胺(73 微升,
0.42 毫莫耳), 此混合物於室溫攪拌隔夜。真空過濾分離形
成之固體, 以大量乙酸乙酯洗滌, 得到標題化合物(80 毫
10 克, 69%): HPLC MS RT = 1.74 分鐘, $MH^+ = 548.2$; 1H NMR
(DMSO- d_6 + 2 滴 TFA- d) δ : 8.71 (1H, broad s), 8.39 (1H,
broad s), 8.03 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.04 (1H, broad s), 4.51
(2H, t), 4.34 (2H, t), 4.25 (2H, t), 4.13 (1H, m), 4.03 (2H, m),
● 4.00 (3H, s), 3.67 (2H, t), 3.52 (2H, d), 3.32 (2H, t), 3.15 (2H,
15 t), 2.26 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.61 (4H, m)。

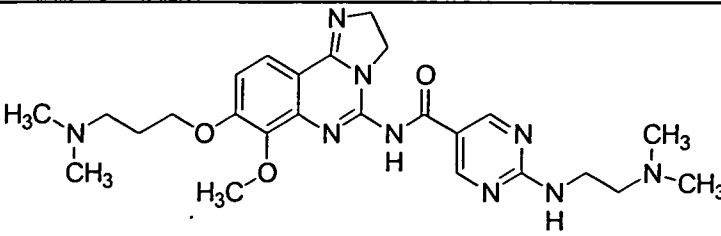
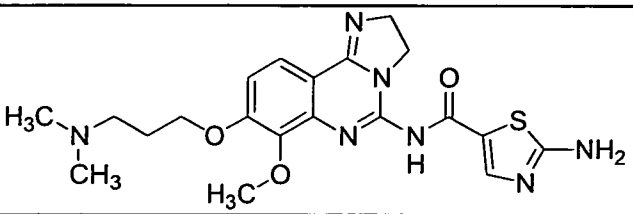
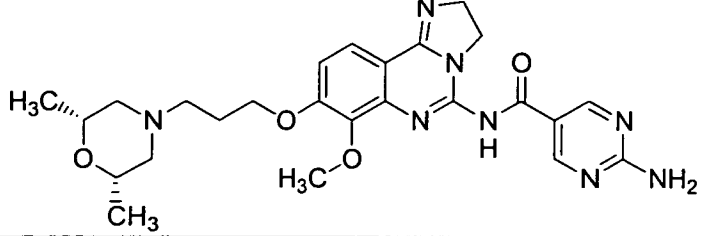
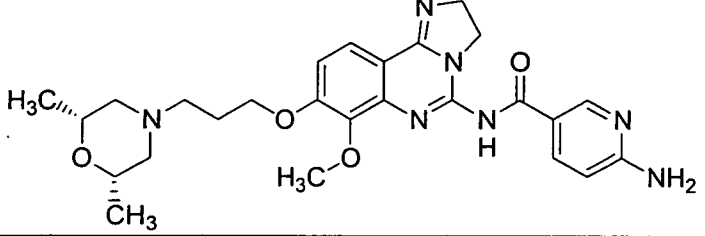
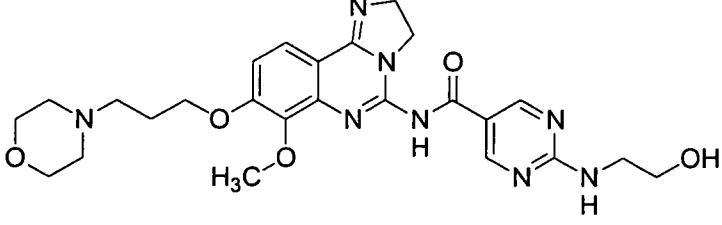
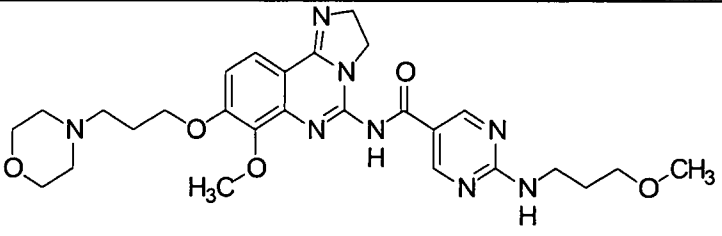
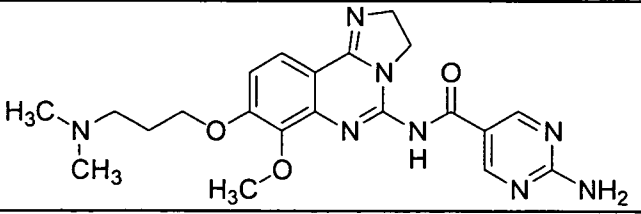
使用上文實例 1 至 15 敘述之方法, 並替換適當起始物
質, 同樣地製備下文表中所示之實例 16-104 化合物。

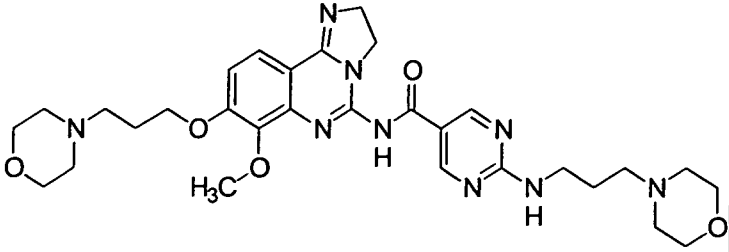
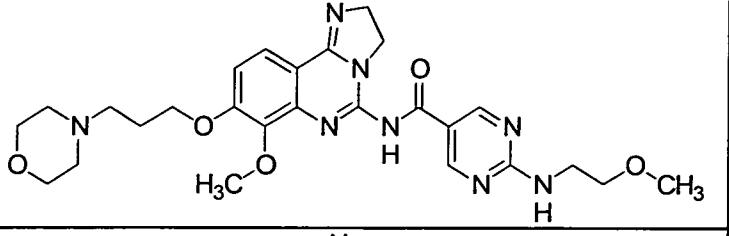
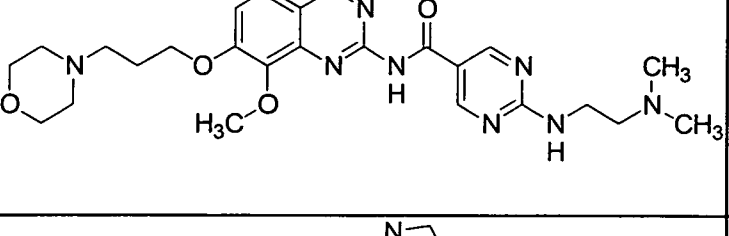
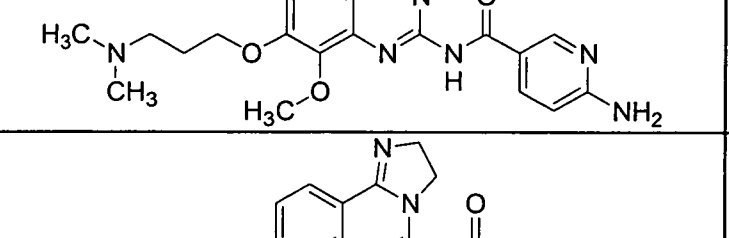
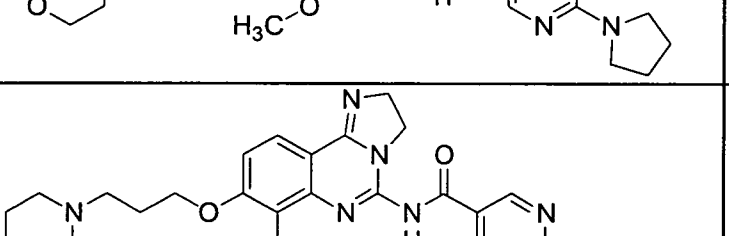
表 1

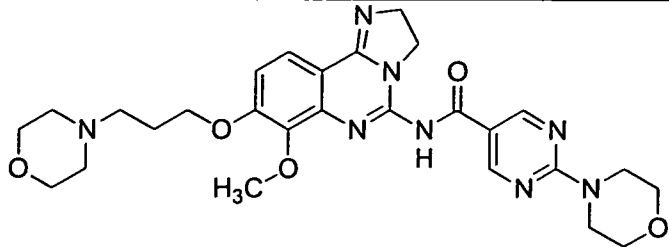
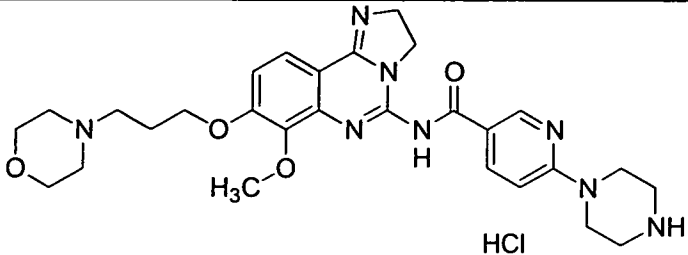
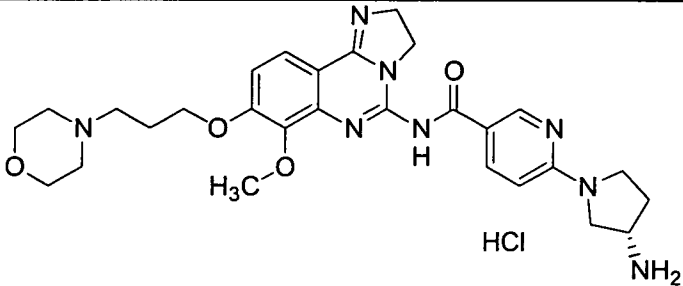
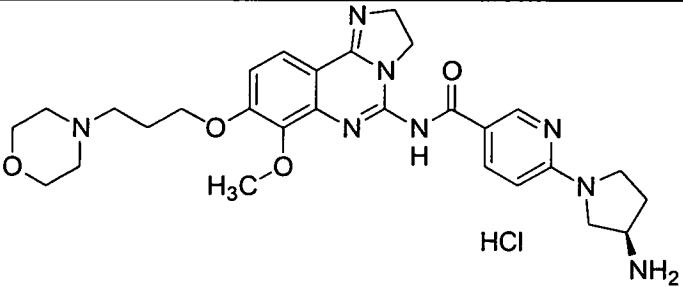
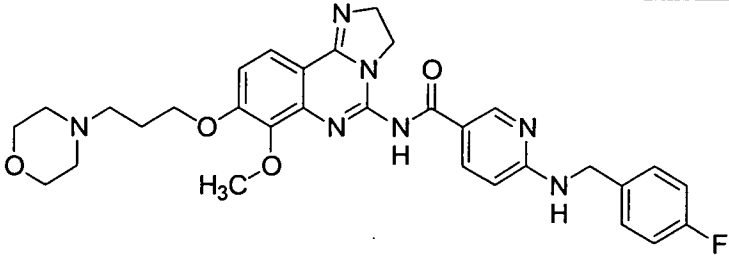
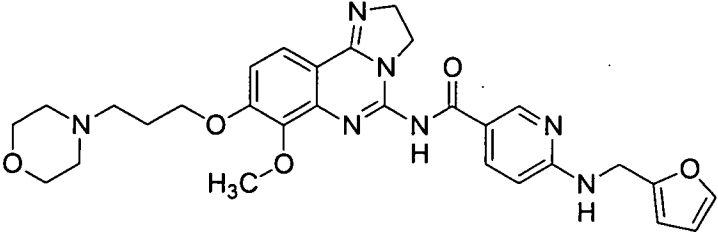
Ex	結構	LC-MS <i>m/z</i> 方法
16		RT=1.13 分鐘 MH ⁺ = 481.4 途徑 4
17		RT=1.12 分鐘 MH ⁺ = 479.1 途徑 4
18		RT=0.19 分鐘 MH ⁺ = 495.1 途徑 4
19		RT=0.21 分鐘 MH ⁺ = 519.1 途徑 4
20		RT=0.20 分鐘 MH ⁺ = 509.1 途徑 4
21		RT=0.23 分鐘 MH ⁺ = 465.2 途徑 4

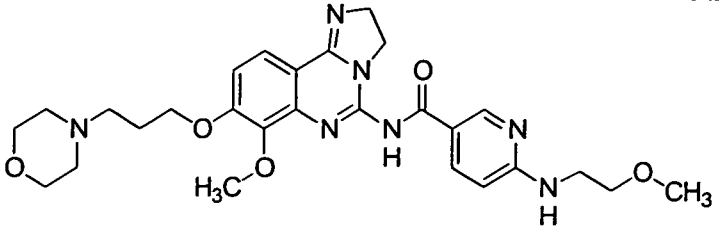
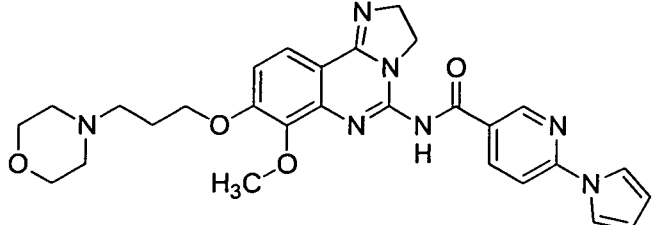
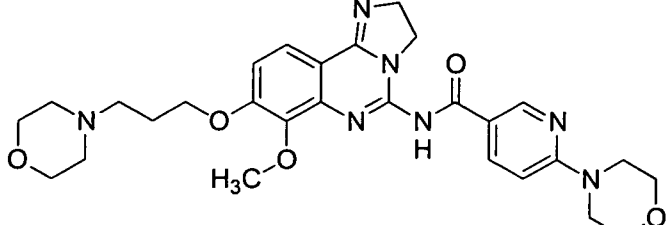
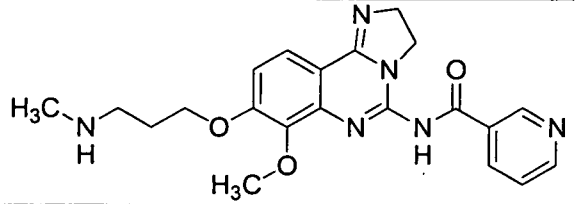
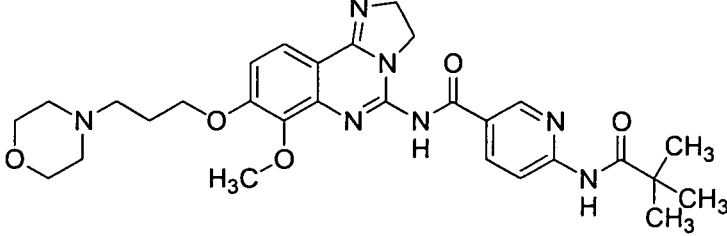
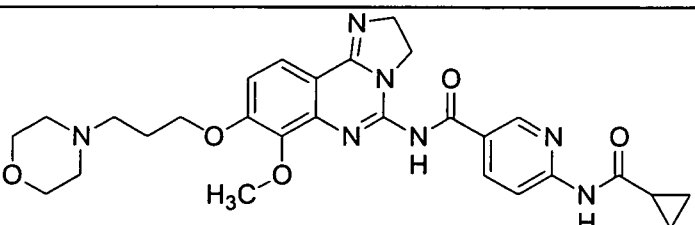
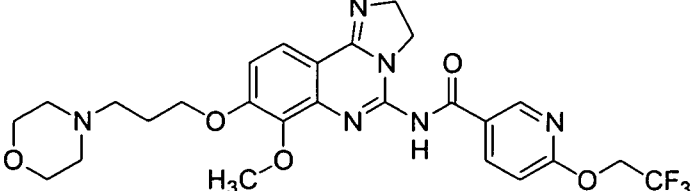
22		RT=1.12 分鐘 MH ⁺ = 495.3 途徑 4
23		RT=1.03 分鐘 MH ⁺ = 451.4 途徑 4
24		RT=0.32 分鐘 MH ⁺ = 466.3 途徑 1
25		RT=0.34 分鐘 MH ⁺ = 481.3 途徑 1
26		RT=1.11 分鐘 MH ⁺ = 468.4 途徑 1
27		RT=1.54 分鐘 MH ⁺ = 494.3 途徑 1
28		RT=1.23 分鐘 MH ⁺ = 507.2 途徑 1

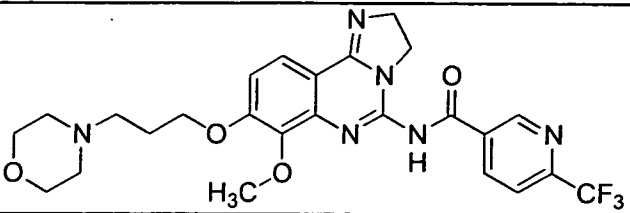
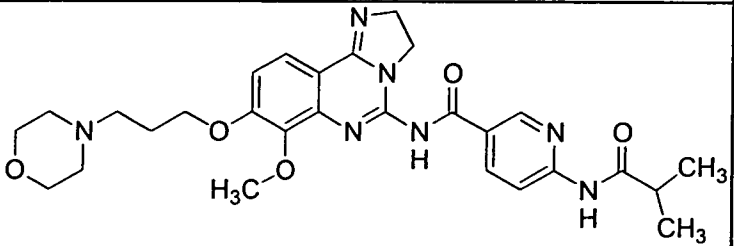
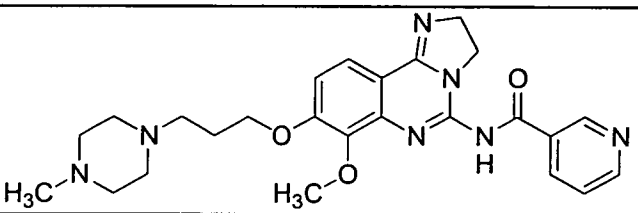
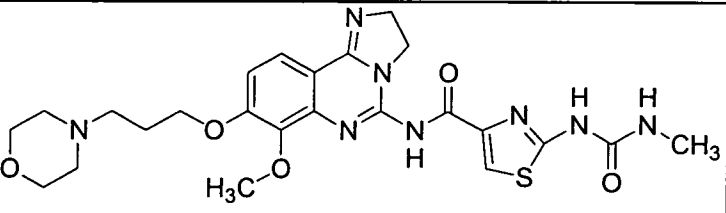
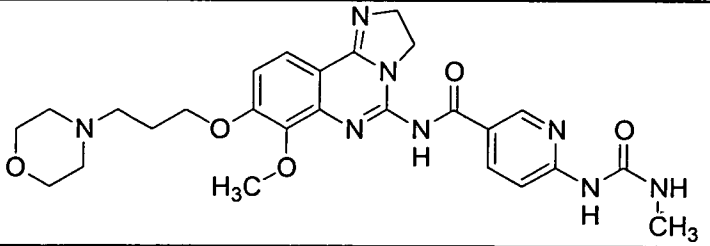
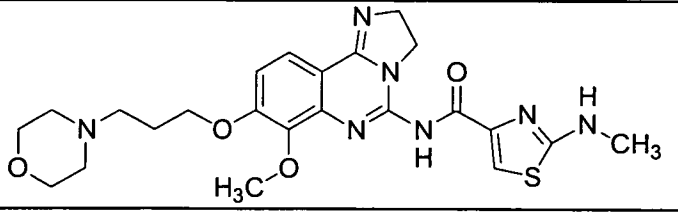
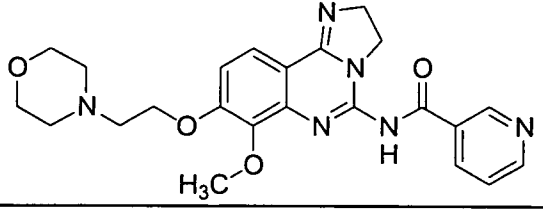
29		RT=1.95 分鐘 MH ⁺ = 550.2 途徑 1
30		RT=1.09 分鐘 MH ⁺ = 468.4 途徑 1
31		RT=1.13 分鐘 MH ⁺ = 494.4 途徑 1
32		RT=1.20 分鐘 MH ⁺ = 495.3 途徑 1
33		RT=1.69 分鐘 MH ⁺ = 558.2 途徑 1
34		RT=1.05 分鐘 MH ⁺ = 470.3 途徑 1
35		RT=1.00 分鐘 MH ⁺ = 437.2 途徑 4

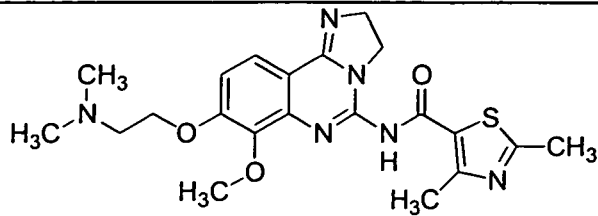
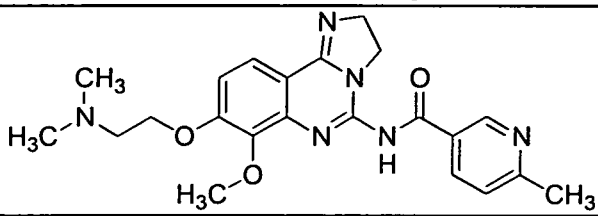
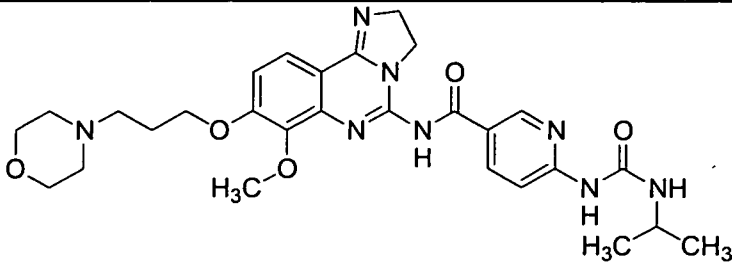
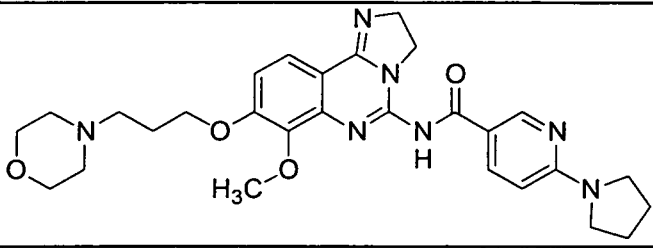
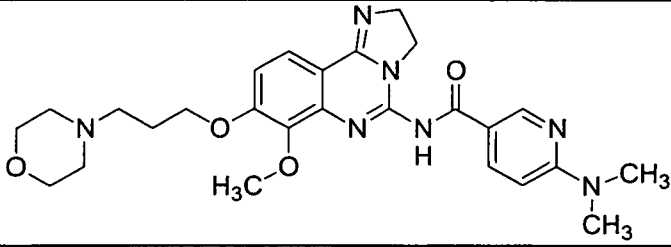
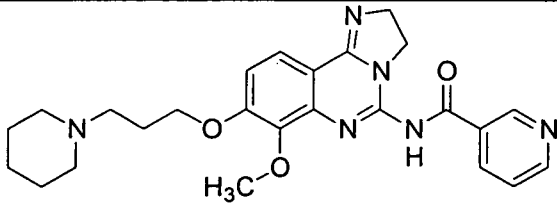
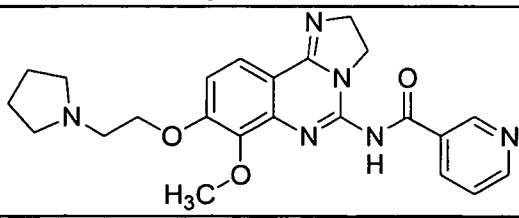
36		RT=0.27 分鐘 MH ⁺ = 510.3 途徑 2
37		RT=0.24 分鐘 MH ⁺ = 444.1 途徑 1
38		RT=1.36 分鐘 MH ⁺ = 508.8 途徑 1
39		RT=1.07 分鐘 MH ⁺ 508.2 途徑 1
40		RT=1.34 分鐘 MH ⁺ = 525.2 途徑 2
41		RT=1.90 分鐘 MH ⁺ = 553.2 途徑 2
42		RT=1.17 分鐘 MH ⁺ = 439.1 途徑 1

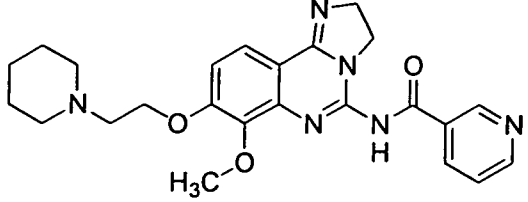
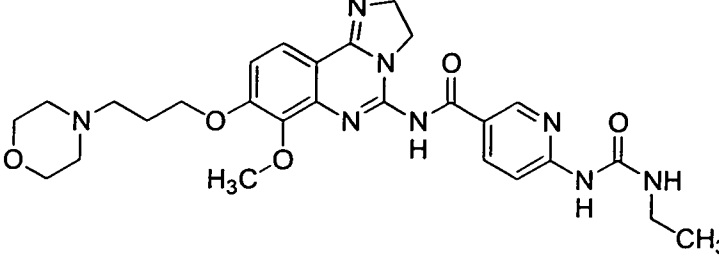
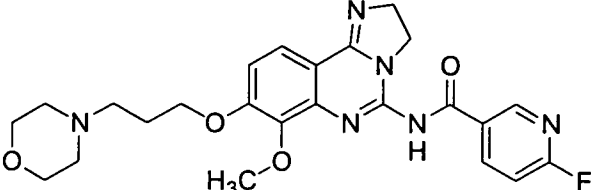
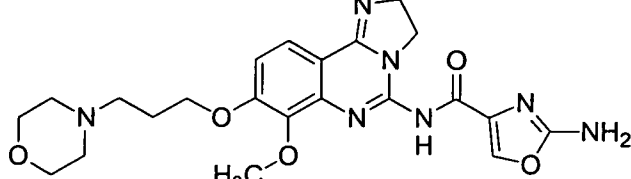
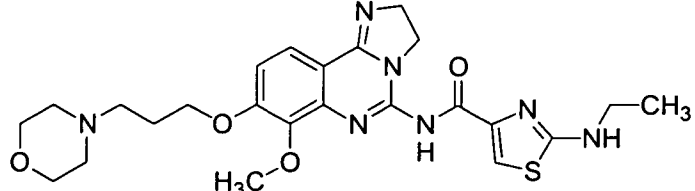
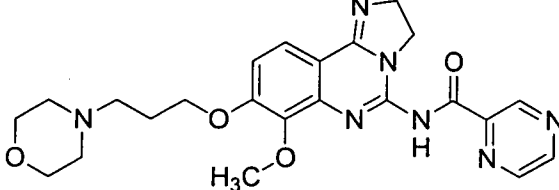
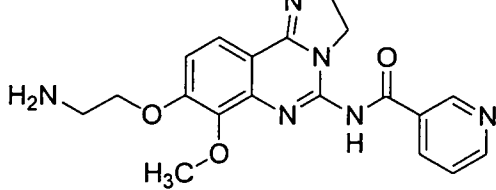
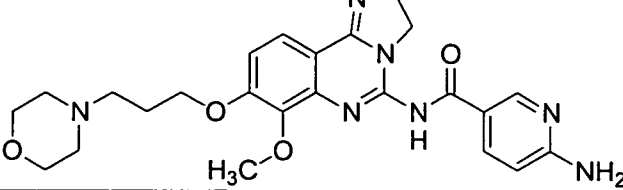
43		RT=1.14 分鐘 MH ⁺ = 608.3 途徑 2
44		RT=1.66 分鐘 MH ⁺ = 539.2 途徑 2
45		RT=1.14 分鐘 MH ⁺ = 552.3 途徑 2
46		RT=1.04 分鐘 MH ⁺ = 438.1 途徑 1
47		RT=0.48 分鐘 MH ⁺ = 535.3 途徑 2
48		RT=0.33 分鐘 MH ⁺ = 564.3 途徑 2

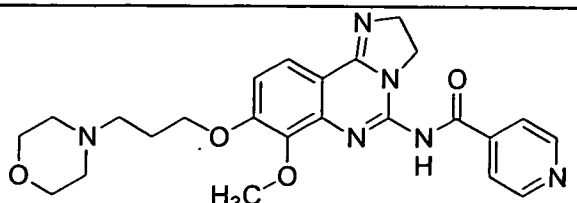
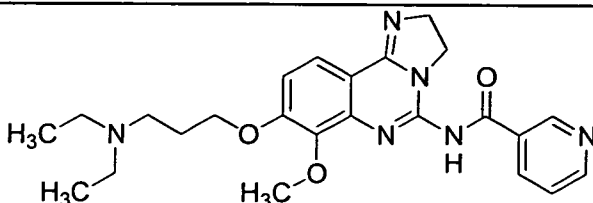
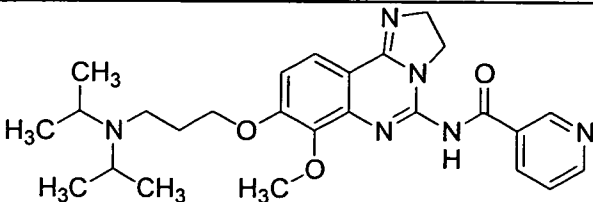
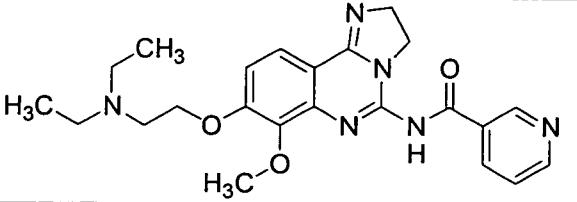
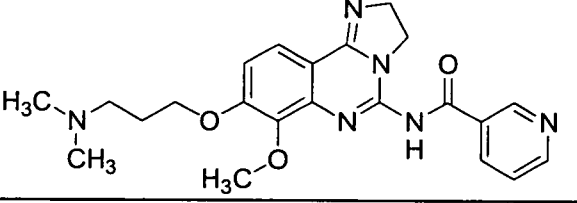
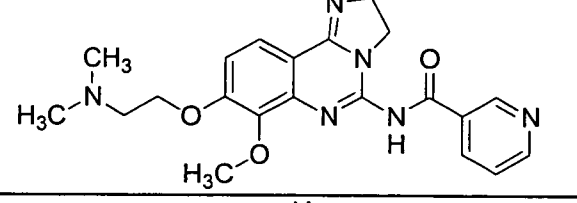
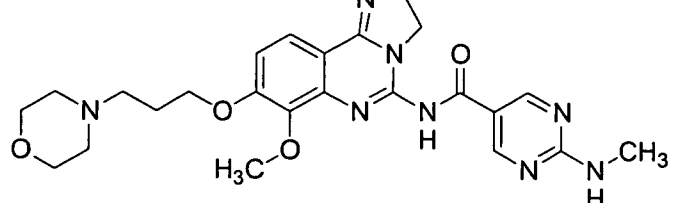
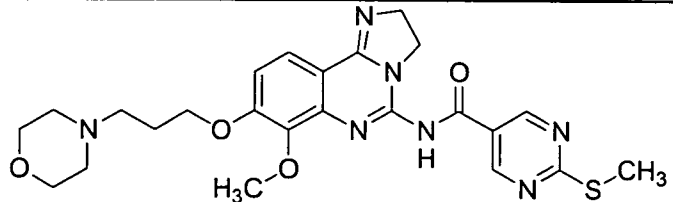
49		RT=1.93 分鐘 MH ⁺ = 551.2 途徑 2
50		RT=1.03 分鐘 MH ⁺ = 549.1 途徑 2
51		RT=0.99 分鐘 MH ⁺ = 549.2 途徑 2
52		RT=0.98 分鐘 MH ⁺ = 549.2 途徑 2
53		RT=1.84 分鐘 MH ⁺ = 588.2 途徑 2
54		RT=1.48 分鐘 MH ⁺ = 560.2 途徑 2

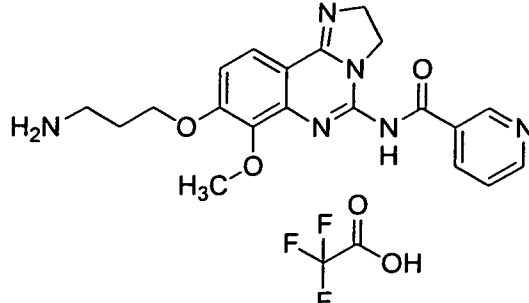
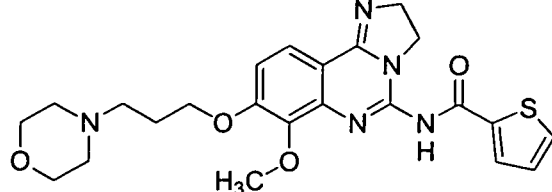
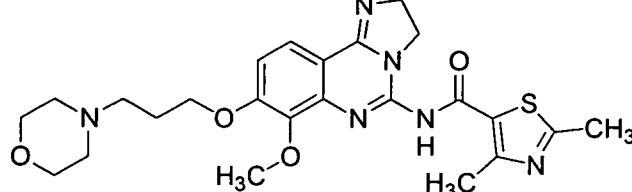
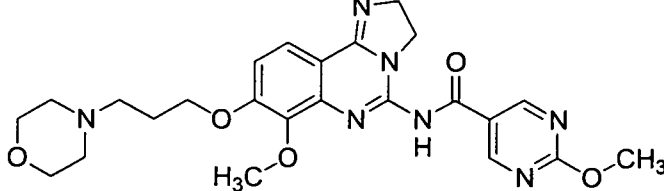
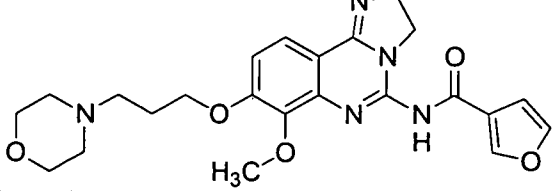
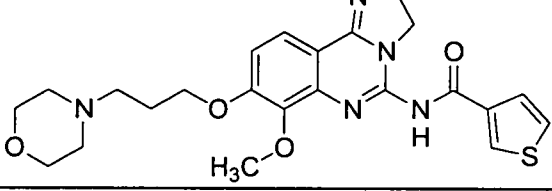
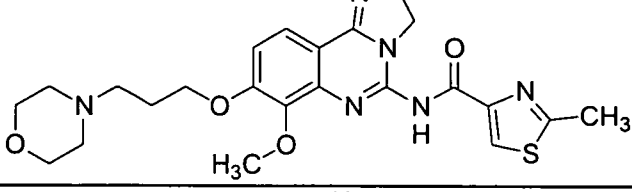
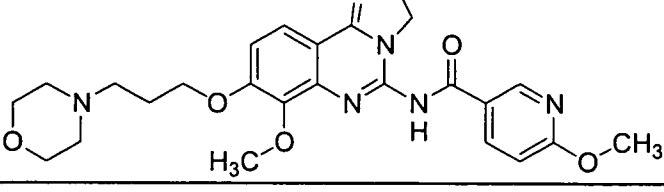
55		RT=1.07 分鐘 MH ⁺ = 538.2 途徑 2
56		RT=2.10 分鐘 MH ⁺ = 530.1 途徑 2
57		RT=1.43 分鐘 MH ⁺ = 550.2 途徑 2
58		RT=0.31 分鐘 MH ⁺ = 409.2 途徑 4
59		RT=2.06 分鐘 MH ⁺ = 564.2 途徑 2
60		RT=1.90 分鐘 MH ⁺ = 548.2 途徑 2
61		RT=2.15 分鐘 MH ⁺ = 563.1 途徑 2

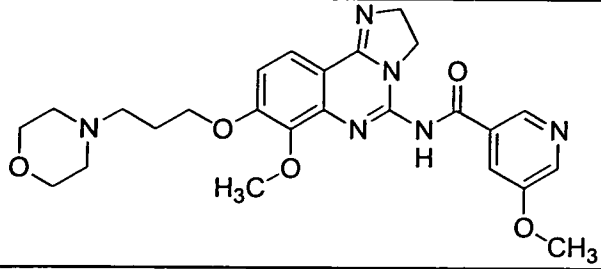
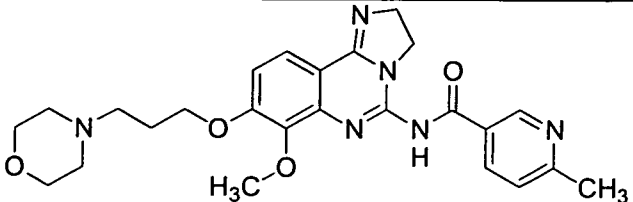
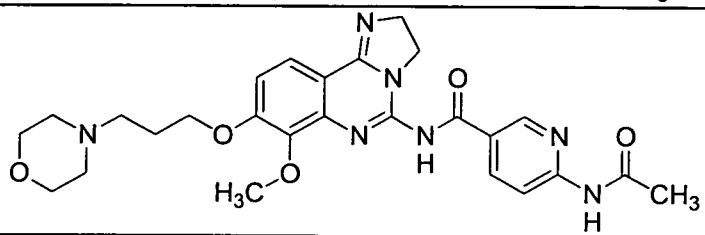
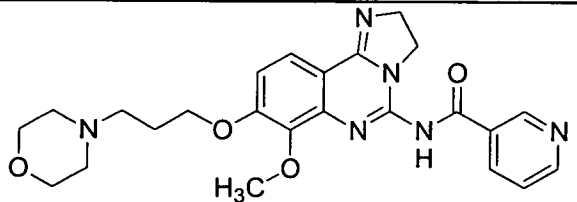
62		RT=1.94 分鐘 MH ⁺ = 533.1 途徑 2
63		RT=1.93 分鐘 MH ⁺ = 550.2 途徑 2
64		RT=1.04 分鐘 MH ⁺ = 478.1 途徑 4
65		RT=1.25 分鐘+ MH ⁺ = 543.1 途徑 2
66		RT=1.53 分鐘 MH ⁺ = 537.0 途徑 2
67		RT=1.07 分鐘 MH ⁺ = 500.1 途徑 2
68		RT=1.02 分鐘 MH ⁺ = 451 途徑 4

69		RT=1.38 分鐘 MH ⁺ = 443.0 途徑 4
70		RT= 1.03 分鐘 MH ⁺ = 423 途徑 4
71		RT=1.91 分鐘 MH ⁺ = 565.2 途徑 2
72		RT=1.11 分鐘 MH ⁺ = 534.2 途徑 2
73		RT=1.05 分鐘 MH ⁺ = 508.2 途徑 2
74		RT=1.15 分鐘 MH ⁺ = 463.1 途徑 4
75		RT=1.05 分鐘 MH ⁺ = 435.0 途徑 4

76		RT=1.09 分鐘 MH ⁺ = 449.0 途徑 4
77		RT=1.81 分鐘 MH ⁺ = 555.1 途徑 2
78		RT=1.76 分鐘 MH ⁺ = 483.0 途徑 2
79		RT=1.07 分鐘 MH ⁺ = 470.2 途徑 2
80		RT=1.28 分鐘 MH ⁺ = 514.3 途徑 2
81		RT=1.07 分鐘 MH ⁺ = 466.0 途徑 2
82		RT=1.89 分鐘 MH ⁺ = 381.4 途徑 4
83		RT= 0.23 分鐘 MH ⁺ = 480.2 途徑 1

84		RT=0.21 分鐘 MH ⁺ = 465 途徑 2
85		RT=0.25 分鐘 MH ⁺ = 451.3 途徑 4
86		RT=1.19 分鐘 MH ⁺ = 465.2 途徑 4
87		RT=1.07 分鐘 MH ⁺ = 437.1 途徑 4
88		RT=1.04 分鐘 MH ⁺ = 423.2 途徑 4
89		RT=1.03 分鐘 MH ⁺ = 409.3 途徑 4
90		RT=1.28 分鐘 MH ⁺ = 495.2 途徑 2
91		RT=1.27 分鐘 MH ⁺ = 512.3 途徑 2

92		RT=0.95 分鐘 MH ⁺ = 395.1 途徑 4
93		RT=1.86 分鐘 MH ⁺ = 470.2 途徑 2
94		RT=1.74 分鐘 MH ⁺ = 499.1 途徑 2
95		RT=1.55 分鐘 MH ⁺ = 496.1 途徑 2
96		RT=0.61 分鐘 MH ⁺ = 454.2 途徑 2
97		RT=1.09 分鐘 MH ⁺ = 470.1 途徑 2
98		RT=0.35 分鐘 MH ⁺ = 485.3 途徑 2
99		RT=1.91 分鐘 MH ⁺ = 495.1 途徑 2

100		RT=1.38 分鐘 MH ⁺ = 495.1 途徑 2
101		RT=1.03 分鐘 MH ⁺ = 479.2 途徑 4
102		RT=1.60 分鐘 MH ⁺ = 522.1 途徑 4
103		RT=1.04 分鐘 MH ⁺ = 465.2 途徑 2

生物學評估

本發明化合物之效用舉例而言，可利用其於下文敘述的試管內腫瘤細胞增殖試驗中之試管內活性予以闡明。試管內腫瘤細胞增殖試驗中之活性與抗腫瘤活性間的關係已於此項技藝中完全確立。例如，紫杉醇(Silvestrini et al. *Stem Cells* 1993, 11(6), 528-35)、剋癌易(Bissery et al. *Anti Cancer Drugs* 1995, 6(3), 339)、與拓撲異構酶抑制劑(Edelman et al. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1996, 37(5), 385-93)之治療效用均使用試管內腫瘤增殖試驗證明。本發明化合物活性之證明可經由此項技藝中悉知之試管內、活體外、及活體內試驗達成。例如，欲證明本發明化合物之活性，可使用

下述試驗。

生物學試驗

本發明化合物之效力係利用下述試驗進行診察。

5 [PI3K α 激酶試驗中諸化合物 IC₅₀ 值之測定]

化學藥劑與試驗材料

● 磷脂醯肌醇 (PtdIns) 與磷脂醯絲胺酸 (PtdSer) 係購自 DOOSAN SERDARY RESEARCH LABORATORIES (Toronto, Canada)。具 N 端 His₆-標記的人類 p110 α 與 p110 α 次單元之重組平截型 (Δ N 1-108) 係於草地黏蟲 (*S. frugiperda* 9) 昆蟲細胞中表現。重組體人類 PI3K γ (於草地黏蟲昆蟲細胞中表現之 C 端與 His₆-標記融合之全長人類 PI3K p110 γ) 係得自 ALEXIS BIOCHEMICALS (#201-055-C010 ; San Diego, CA)。[γ ³³P]ATP 與未標記之 ATP 分別係購自 AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH (Buckinghamshire, UK) 與 ROCHE DIAGNOSTICS (Mannheim, Germany)。閃爍計數液與 MicroScint PSTM 購自 PACKARD (Meriden, CT)。MaxisorpTM 盤購自 NALGE NUNC INTERNATIONAL K.K. (Tokyo, Japan)。

● 未進一步詳述之所有其他化學藥劑係得自 WAKO PURE CHEMICALS (Osaka, Japan)。

固相脂質激酶試驗

為了評估化合物對 PI3K α 之抑制作用，於 MaxisorpTM

盤上每槽塗覆 50 微升含有溶於氯仿:乙醇(3:7)中之 50 微克/毫升 PtdIns 與 50 微克/毫升 PtdSer 之溶液。接著於通風櫥中培育至少 2 小時以風乾諸盤。於預塗覆脂質之盤中混合 25 微升/槽試驗緩衝液 2x (100 mM MOPSO/NaOH、0.2 M NaCl、pH 7.0、8 mM MgCl₂、2 毫克/毫升 BSA (不含脂肪酸))與 7.5 奈克/槽 PI3K α ，使反應就緒。添加 10x 測試化合物至 2% DMSO 中。每槽利用添加 20 微升 ATP 混合物(最後為 10 μ M ATP；0.05 μ Ci/槽 [γ ³³P]ATP)起始反應。於室溫培育 2 小時後，藉添加 50 微升/槽終止溶液(50 mM EDTA, pH 8.0)停止反應。然後以 Tris-緩衝鹽液(TBS, pH 7.4)洗滌諸盤兩次。每槽添加 100 微升 MicroScint PSTM (PACKARD)閃爍混合液，使用 TopCountTM (PACKARD)閃爍計數器計算放射活性。

計算每一濃度化合物之抑制百分比，由抑制曲線測定 IC₅₀ 值。

於 p110 α 試驗中，下述化合物展現小於 10 奈莫耳濃度之平均 IC₅₀ 值：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、13、16、18、19、20、22、23、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、42、44、45、46、51、52、54、55、58、60、63、66、68、69、71、73、74、75、76、78、83、85、87、88、89、92、94、100、101 與 103；下述化合物展現介於 10 奈莫耳濃度與 100 奈莫耳濃度間之平均 IC₅₀ 值：14、15、17、21、25、26、41、43、47、49、50、53、56、57、61、62、93 與 98；下述化合物展現大於

100 奈莫耳之平均 IC_{50} 值：12、24、48 與 59。

[PI3K 中之同功酶選擇性試驗]

化學藥劑與試驗材料

- 5 具 N 端 His₆-標記的人類 p110 β 次單元之重組平截型 (Δ N 1-108)係於草地黏蟲昆蟲細胞中表現。重組體人類 PI3K γ (於草地黏蟲昆蟲細胞中表現之 C 端與 His₆-標記融合之全長人類 PI3K p110 γ)係得自 ALEXIS BIOCHEMICALS (#201-055-C010；San Diego, CA)。
- 10 *PI3K β 與 PI3K γ 激酶試驗中諸化合物 IC_{50} 值之測定*

以如 [PI3K α 激酶試驗中諸化合物 IC_{50} 值之測定]一節所述之相同方法進行使用重組平截之 p110 β 或全長 p110 γ 之激酶試驗；惟彼等同功型每槽分別係使用 7.5 奈克與 25.0 奈克蛋白質。
- 15 於 p110 β 試驗中，下述化合物展現小於 10 奈莫耳濃度之平均 IC_{50} 值：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、13、16、18、19、20、22、23、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、42、44、45、46、51、52、54、55、58、60、63、66、68、69、71、73、74、75、76、78、83、85、87、88、89、92、94、100、101 與 103；下述化合物展現介於 10 奈莫耳濃度與 100 奈莫耳濃度間之平均 IC_{50} 值：14、15、17、21、25、26、41、43、47、49、50、53、56、57、61、62、93 與 98；下述化合物展現大於 100 奈莫耳之平均 IC_{50} 值：12、24、48 與 59。
- 20

[PI3K α 活性之細胞系試驗中諸化合物 IC₅₀ 值之測定]

化學藥劑與試驗材料

以膠原處理之透明底/黑側壁 Costar96 槽盤係購自 CORNING LIFE SCIENCES (Corning, NY ; at.#3904)。Gibco
 5 RPMI 培養基(Cat.# 11875)、Biosource 抗-磷醯基-AKT(Ser 473)抗體(Cat.# 44-621G)及重組體 IGF-1 (Cat.# PHG0074) 係購自 INVITROGEN (Carlsbad, CA)。二次驢抗-兔 IgG 辣根
 過氧化酶接合體(Cat. # NA934V)與 ECL 化學發光試劑 (Cat.# RPN2209)係購自 AMERSHAM (Buckinghamshire,
 10 UK)。經細胞培養物測試之牛血清白蛋白溶液(35% in DPBS ; Cat.# A7979)及所有其他化學藥劑購自 SIGMA (St. Louis, MO)。The Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS 計數器購自 PERKINELMER (Wellesley, MA)。

15 *IGF-1* 誘發之 *AKT* 磷酸化試驗

為了測試化合物對 IGF-1 誘發的 AKT 磷酸化之抑制作用，將 A549 細胞(5×10^4 cells/槽)接種在置於以膠原處理的透明底/黑側壁 Costar96 槽盤之 RPMI 培養基之 100 微升 0.1%牛血清白蛋白(BSA)中，並於 37 °C，5% CO₂ 保溫箱中
 20 培育隔夜。於盤中添加 10x 化合物溶液(於 RPMI 中之 0.1% BSA)，繼續於 37 °C 培育 1 小時。接著於 37 °C，5% CO₂ 保溫箱中，以 25 奈克/毫升 IGF-1 (無 IGF-1 之對照組除外)處理 10 分鐘。去除上澄液並以 TBS (含有 138 mM NaCl 與 27 mM KCl 之 50 mM Tris pH 8.0)洗滌諸槽後，添加 200 微

升 3.7% 甲醛之 TBS 溶液於各槽，於 4 °C 培育該盤 10 分鐘。再去除上澄液，以 50 微升甲醇(-20 °C)置換，於 4 °C 培育該盤 5 分鐘。然後添加 200 微升 0.1% BSA 之 TBS 溶液於各槽，於室溫培育該盤 ½ 小時。去除上澄液，添加由原始抗-磷醯基-AKT(Ser 473)抗體於含有 0.1% BSA 之 TBS 溶液中經 1:250 稀釋組成之 50 微升溶液至各槽(惟對照/背景槽除外)。接著於室溫培育該盤 1½ 小時。去除上澄液，各槽以 200 微升 TBS 與 100 微升含有於 TBS-T (含有 0.1% 氫核之 TBS 溶液)中經 1:100 稀釋之二次驢抗-兔 IgG 抗體 HRP-接合體之溶液洗滌 3 次。再於室溫培育諸盤 1 小時。去除該二次抗體後，以冷 TBS-T 洗滌各槽 6 次，添加 100 微升 ECL 於各槽，將槽盤置於迴旋振盪器上 1 分鐘。然後於 Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS 計數器上使用冷光儀視窗(於 428 nM 測量最大光檢測)計讀槽盤。由抑制曲線測定 IC₅₀ 值。

於 A549 細胞試驗中，下述化合物展現小於 100 奈莫耳濃度之平均 IC₅₀ 值：2、3、6、7、8、10、11、13、16、18、19、20、21、22、23、27、28、29、31、32、33、35、37、38、39、42、46、47、52、60、63、66、68、69、70、71、74、75、76、77、83、85、90、91、94、95、99、101 與 103；下述化合物展現介於 100 奈莫耳濃度與 1000 奈莫耳濃度間之平均 IC₅₀ 值：1、4、5、9、30、34、36、40、41、45、51、54、55、57、58、61、62、64、67、72、73、78、80、82、84、86、87、88、89、93、96、97 與 100；下述

化合物展現大於 1000 奈莫耳之平均 IC_{50} 值：12、14、15、24、25、26、43、44、48、50、53、56、59、65、79、81、92 與 98。

5 小鼠

為了評估 PI3K 抑制劑之活體內抗-腫瘤作用，乃於 NCr 無胸腺母小鼠 (Taconic, NY) 中進行效力研究。使用 Trypsin-EDTA (Gibco)，自對數中期培養物獲取多種病理類型之人類癌細胞。將細胞製成丸狀，清洗兩次，使其再懸浮於無菌 HBSS (Hank 氏平衡鹽溶液) 中至最終濃度為 2.5×10^6 個細胞/毫升。皮下植入 (s.c.) 0.2 毫升容積 (5×10^6 個細胞) 至右脅腹中。當腫瘤達到平均大小為 ~100-125 毫克時，開始進行小鼠之隨機處理。各實驗組別由 10 隻小鼠組成，用藥容積為 10 毫升/公斤體重。使化合物溶於供靜脈內以及經口投與用之相容載劑中。靜脈內投與時，小鼠置於加熱燈下加溫 5 分鐘，然後放入束縛裝置中，使用無菌之 27 號 $\frac{1}{2}$ 吋針進行尾靜脈注射。經口用藥時使用得自 Popper and Sons, New Hyde Park, NY 之無菌拋棄式餵飼針 (20 號/ $1 \frac{1}{2}$ 吋)。以電子式卡鉗測量腫瘤生長，每週 2-3 次，根據下式計算腫瘤重量 (毫克)： $[長(毫米) \times 寬(毫米)^2]/2$ 。於測量日使用下式計算抑制百分比或腫瘤生長抑制作用 (TGI)： $(100 - 處理組(T)之平均腫瘤值/對照組(C)之平均腫瘤值 \times 100) = \% T/C$ 。備註：計算中使用之對照組係提供最具保守的數據代表性之「未處理組」或「載劑組」。

大鼠

為了評估 PI3K 抑制劑之活體內抗-腫瘤作用，乃於 HSD 無胸腺母大鼠 (Harlan, ID) 中進行效力研究。使用 Trypsin-EDTA (Gibco)，自對數中期培養物獲取多種病理類型之人類癌細胞。將細胞製成丸狀，清洗兩次，使其再懸浮於無菌 HBSS (Hank 氏平衡鹽溶液) 中至最終濃度為 2.5×10^6 個細胞/毫升。皮下植入 (s.c.) 0.2 毫升容積 (5×10^6 個細胞) 至右脅腹中。當腫瘤達到平均大小為 ~200-400 毫克時，開始進行小鼠之隨機處理。各實驗組別由 10 隻裸大鼠組成。使化合物溶於供靜脈內以及經口投與用之相容載劑中。靜脈內投與時，大鼠置於加熱燈下加溫 5 分鐘，然後放入束縛裝置中，使用無菌之 27 針進行尾靜脈注射，用藥容積自 2 毫升/公斤至 5 毫升/公斤不等。經口用藥時使用得自 Popper and Sons, New Hyde Park, NY 之無菌拋棄式餵飼針 (18 號/2 吋)。以電子式卡鉗測量腫瘤生長，每週 2-3 次，根據下式計算腫瘤重量 (毫克)：[長 (毫米) x 寬 (毫米)²]/2。於測量日使用下式計算抑制百分比或腫瘤生長抑制作用 (TGI)：(100 - 處理組 (T) 之平均腫瘤值 / 對照組 (C) 之平均腫瘤值 x 100) = % T/C。備註：計算中使用之對照組係提供最具保守的數據代表性之「未處理組」或「載劑組」。

一般相信，熟習此項技藝者使用前文資訊及此項技藝中可用資訊可運用本發明至其極致。熟習此項技藝人士將認知，可將本文揭示之結構式、材料、組成物與方法加以變化實施而不偏離本文提出之本文精神或範疇，該等變化

被視為屬於本發明範圍之內。實例中敘述之化合物意欲作為本發明之典型代表，一般將瞭解本發明範圍不受該等實例範圍所侷限。上文提及之主題標題係作為特定資訊可於本申請案中尋得之指引，惟不擬成為本申請案中可尋得該等主題資訊之唯一來源。上文引用之所有公告文獻與專利案均併入本文以資參考。

參考文獻:

1. Abbosh, P. H.; Nephew, K. P. Multiple signaling pathways converge on b-catenin in thyroid cancer. *Thyroid* 2005, 15, 551-561.
2. Ali, I. U.; Schriml, L. M.; Dean, M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 1922-1932.
3. Bachman, K. E.; Argani, P.; Samuels, Y.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Konishi, H.; Karakas, B.; Blair, B. G.; Lin, C.; Peters, B. A.; Velculescu, V. E.; Park, B. H. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol. Therap.* 2004, 3, 772-775.
4. Bader, A. G.; Kang, S.; Vogt, P. K. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1475-1479.
5. Barthwal, M. K.; Sathyanarayana, P.; Kundu, C. N.; Rana, B.; Pradeep, A.; Sharma, C.; Woodgett, J. R.; Rana, A. Negative Regulation of Mixed Lineage Kinase 3 by Protein Kinase B/AKT Leads to Cell Survival. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 3897-3902.
6. Bénistant, C.; Chapuis, H.; Roche, S. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase a (p85a-p110a) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells. *Oncogene* 2000, 19, 5083-5090.
7. Broderick, D. K.; Di, C.; Parrett, T. J.; Samuels, Y. R.; Cummins, J. M.; McLendon, R. E.; Fults, D. W.; Velculescu, V. E.; Bigner, D. D.; Yan, H. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res.* 2004, 64, 5048-5050.
8. Brown, R. A.; Shepherd, P. R. Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide 3-kinases. *Biochem. Soc. Trans.* 2001, 29, 535-537.

9. Brunet, A.; Bonni, A.; Zigmond, M. J.; Lin, M. Z.; Juo, P.; Hu, L. S.; Anderson, M. J.; Arden, K. C.; Blenis, J.; Greenberg, M. E. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999, 96, 857-868.
10. Byun, D.-S.; Cho, K.; Ryu, B.-K.; Lee, M.-G.; Park, J.-I.; Chae, K.-S.; Kim, H.-J.; Chi, S.-G. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma. *Int. J. Cancer* 2003, 104, 318-327.
11. Campbell, I. G.; Russell, S. E.; Choong, D. Y. H.; Montgomery, K. G.; Ciavarella, M. L.; Hooi, C. S. F.; Cristiano, B. E.; Pearson, R. B.; Phillips, W. A. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681.
12. Cardone, M. H.; Roy, N.; Stennicke, H. R.; Salvesen, G. S.; Franke, T. F.; Stanbridge, E.; Frisch, S.; Reed, J. C. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998, 282, 1318-1321.
13. Chen, Y. L.; Law, P.-Y.; Loh, H. H. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 575-589.
14. Ciechomska, I.; Pyrzynska, B.; Kazmierczak, P.; Kaminska, B. Inhibition of Akt kinase signalling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression in apoptosis of glioma cells. *Oncogene* 2003, 22, 7617-7627.
15. Cross, D. A. E.; Alessi, D. R.; Cohen, P.; Andjelkovich, M.; Hemmings, B. A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995, 378, 785-9.
16. Cully, M.; You, H.; Levine, A. J.; Mak, T. W. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 184-192.
17. Czauderna, F.; Fechtner, M.; Aygun, H.; Arnold, W.; Klippel, A.; Giese, K.; Kaufmann, J. Functional studies of the PI(3)-kinase signalling pathway employing synthetic and expressed siRNA. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 670-682.
18. del Peso, L.; González-García, M.; Page, C.; Herrera, R.; Nunez, G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997, 278, 687-689.
19. Diehl, J. A.; Cheng, M.; Roussel, M. F.; Sherr, C. J. Glycogen synthase kinase-3b regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511.
20. Dijkers, P. F.; Medema, R. H.; Lammers, J.-W. J.; Koenderman, L.; Coffey, P. J. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FKHR-L1. *Curr. Biol.* 2000, 10, 1201-1204.
21. Domin, J.; Waterfield, M. D. Using structure to define the function of phosphoinositide 3-kinase family members. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95.

22. Downes, C. P.; Gray, A.; Lucocq, J. M. Probing phosphoinositide functions in signaling and membrane trafficking. *Trends Cell Biol.* 2005, 15, 259-268.
23. Figueroa, C.; Tarras, S.; Taylor, J.; Vojtek, A. B. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927.
- 5 24. Fleming, I. N.; Gray, A.; Downes, C. P. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and -independent components. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182.
25. Funaki, M.; Katagiri, H.; Inukai, K.; Kikuchi, M.; Asano, T. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase. *Cell. Signal.* 2000, 12, 135-142.
- 10 26. Gallia, G. L.; Rand, V.; Siu, I. M.; Eberhart, C. G.; James, C. D.; Marie, S. K. N.; Oba-Shinjo, S. M.; Carlotti, C. G.; Caballero, O. L.; Simpson, A. J. G.; Brock, M. V.; Massion, P. P.; Carson, B. S., Sr.; Riggins, G. J. PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714.
- 15 27. Gershtein, E. S.; Shatskaya, V. A.; Ermilova, V. D.; Kushlinsky, N. E.; Krasil'nikov, M. A. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67.
28. Gottschalk, A. R.; Doan, A.; Nakamura, J. L.; Stokoe, D.; Haas-Kogan, D. A. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 1221-1227.
- 20 29. Gupta, A. K.; Cerniglia, G. J.; Mick, R.; Ahmed, M. S.; Bakanauskas, V. J.; Muschel, R. J.; McKenna, W. G. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 846-853.
- 25 30. Haas-Kogan, D.; Shalev, N.; Wong, M.; Mills, G.; Yount, G.; Stokoe, D. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC. *Curr. Biol.* 1998, 8, 1195-1198.
31. Hartmann, C.; Bartels, G.; Gehlhaar, C.; Holtkamp, N.; von Deimling, A. PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol.* 2005, 109, 639-642.
32. Hennessy, B. T.; Smith, D. L.; Ram, P. T.; Lu, Y.; Mills, G. B. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, 4, 988-1004.
- 30 33. Hodgkinson, C. P.; Sale, E. M.; Sale, G. J. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma. *Biochemistry* 2002, 41, 10351-10359.
34. Hresko, R. C.; Murata, H.; Mueckler, M. Phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 21615-21622.

35. Huang, C.; Ma, W.-Y.; Dong, Z. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+ cells. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16, 6427-6435.
36. Hupp, T. R.; Lane, D. P.; Ball, K. L. Strategies for manipulating the p53 pathway in the
5 treatment of human cancer. *Biochem. J.* 2000, 352, 1-17.
37. Ihle, N. T.; Williams, R.; Chow, S.; Chew, W.; Berggren, M. I.; Paine-Murrieta, G.; Minion, D. J.; Halter, R. J.; Wipf, P.; Abraham, R.; Kirkpatrick, L.; Powis, G. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling. *Mol. Cancer Therap.* 2004, 3, 763-772.
38. Ikenoue, T.; Kanai, F.; Hikiba, Y.; Obata, T.; Tanaka, Y.; Imamura, J.; Ohta, M.; Jazag, A.; Guleng, B.; Tateishi, K.; Asaoka, Y.; Matsumura, M.; Kawabe, T.; Omata, M. Functional
10 analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567.
39. Ishii, N.; Maier, D.; Merlo, A.; Tada, M.; Sawamura, Y.; Diserens, A.-C.; Van Meir, E. G. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human
15 glioma cell lines. *Brain Pathol.* 1999, 9, 469-479.
40. Itoh, T.; Takenawa, T. Phosphoinositide-binding domains. Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signalling. *Cell. Signal.* 2002, 14, 733-743.
41. Janssen, J. W. G.; Schleithoff, L.; Bartram, C. R.; Schulz, A. S. An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative
20 deubiquitinating enzyme. *Oncogene* 1998, 16, 1767-1772.
42. Jimenez, C.; Jones, D. R.; Rodriguez-Viciana, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J. L.; R.-Borlado, L.; Calvo, V.; Copin, S. G.; Albar, J. P.; Gaspar, M. L.; Diez, E.; Marcos, M. A. R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A. C. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of
25 phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753.
43. Jucker, M.; Sudel, K.; Horn, S.; Sickel, M.; Wegner, W.; Fiedler, W.; Feldman, R. A. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in a Hodgkin's lymphoma-derived cell line (CO). *Leukemia* 2002, 16, 894-901.
44. Kang, S.; Bader, A. G.; Vogt, P. K. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in
30 human cancer are oncogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005, 102, 802-807.
45. Kang, S.; Denley, A.; Vanhaesebroeck, B.; Vogt, P. K. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and -d isoforms of class I phosphoinositide 3-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1289-1294.

46. Katso, R.; Okkenhaug, K.; Ahmadi, K.; White, S.; Timms, J.; Waterfield, M. D. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001, 17, 615-675.
47. Kim, A. H.; Khursigara, G.; Sun, X.; Franke, T. F.; Chao, M. V. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901.
48. Kim, D.; Dan, H. C.; Park, S.; Yang, L.; Liu, Q.; Kaneko, S.; Ning, J.; He, L.; Yang, H.; Sun, M.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. *Front. Biosci.* 2005, 10, 975-987.
49. Klippel, A.; Kavanaugh, W. M.; Pot, D.; Williams, L. T. A specific product of phosphatidylinositol 3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-44.
50. Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciana, P.; Downward, J.; Parker, P. J. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806.
51. Kops, G. J. P. L.; De Ruiter, N. D.; De Vries-Smits, A. M. M.; Powell, D. R.; Bos, J. L.; Burgering, B. M. T. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. *Nature* 1999, 398, 630-634.
52. Lee, J. T., Jr.; Steelman, L. S.; McCubrey, J. A. Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1 Expression and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells. *Cancer Res.* 2004, 64, 8397-8404.
53. Lee, J. W.; Soung, Y. H.; Kim, S. Y.; Lee, H. W.; Park, W. S.; Nam, S. W.; Kim, S. H.; Lee, J. Y.; Yoo, N. J.; Lee, S. H. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480.
54. Lemmon, M. A. Phosphoinositide recognition domains. *Traffic* 2003, 4, 201-213.
55. Levine, D. A.; Bogomolny, F.; Yee, C. J.; Lash, A.; Barakat, R. R.; Borgen, P. I.; Boyd, J. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 2875-2878.
56. Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S. I.; Puc, J.; Miliaresis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S. H.; Giovanella, B. C.; Ittmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M. H.; Parsons, R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997, 275, 1943-1947.
57. Li, V. S. W.; Wong, C. W.; Chan, T. L.; Chan, A. S. W.; Zhao, W.; Chu, K.-M.; So, S.; Chen, X.; Yuen, S. T.; Leung, S. Y. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2005, 5, 29.

58. Liao, Y.; Hung, M.-C. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23, 6836-6848.
59. Lopez-Illasaca, M.; Li, W.; Uren, A.; Yu, J.-c.; Kazlauskas, A.; Gutkind, J. S.; Heidaran, M. A. Requirement of phosphatidylinositol-3 kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 273-277.
60. Ma, Y.-Y.; Wei, S.-J.; Lin, Y.-C.; Lung, J.-C.; Chang, T.-C.; Whang-Peng, J.; Liu, J. M.; Yang, D.-M.; Yang, W. K.; Shen, C.-Y. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000, 19, 2739-2744.
61. Mayo, L. D.; Dixon, J. E.; Durden, D. L.; Tonks, N. K.; Donner, D. B. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 5484-5489.
62. Momand, J.; Wu, H.-H.; Dasgupta, G. MDM2 - master regulator of the p53 tumor suppressor protein. *Gene* 2000, 242, 15-29.
63. Motti, M. L.; De Marco, C.; Califano, D.; Fusco, A.; Viglietto, G. Akt-dependent T198 phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in breast cancer. *Cell Cycle* 2004, 3, 1074-1080.
64. Myers, M. P.; Pass, I.; Batty, I. H.; Van Der Kaay, J.; Stolarov, J. P.; Hemmings, B. A.; Wigler, M. H.; Downes, C. P.; Tonks, N. K. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998, 95, 13513-13518.
65. Nagata, Y.; Lan, K.-H.; Zhou, X.; Tan, M.; Esteva, F. J.; Sahin, A. A.; Klos, K. S.; Li, P.; Monia, B. P.; Nguyen, N. T.; Hortobagyi, G. N.; Hung, M.-C.; Yu, D. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004, 6, 117-127.
66. Naito, A. T.; Akazawa, H.; Takano, H.; Minamino, T.; Nagai, T.; Aburatani, H.; Komuro, I. Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling. *Circ. Res.* 2005, 97, 144-151.
67. Oda, K.; Stokoe, D.; Taketani, Y.; McCormick, F. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes in Endometrial Carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673.
68. Ogawara, Y.; Kishishita, S.; Obata, T.; Isazawa, Y.; Suzuki, T.; Tanaka, K.; Masuyama, N.; Gotoh, Y. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 21843-21850.
69. Olson, J. M.; Hallahan, A. R. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129.

70. Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676.
71. Pastorino, J. G.; Tafani, M.; Farber, J. L. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositide-3-OH kinase-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416.
72. Pendaries, C.; Tronchere, H.; Plantavid, M.; Payrastre, B. Phosphoinositide signaling disorders in human diseases. *FEBS Lett.* 2003, 546, 25-31.
73. Phillips, W. A.; St. Clair, F.; Munday, A. D.; Thomas, R. J. S.; Mitchell, C. A. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors. *Cancer* 1998, 83, 41-47.
74. Philp, A. J.; Campbell, I. G.; Leet, C.; Vincan, E.; Rockman, S. P.; Whitehead, R. H.; Thomas, R. J. S.; Phillips, W. A. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors. *Cancer Res.* 2001, 61, 7426-7429.
75. Powis, G.; Bonjouklian, R.; Berggren, M. M.; Gallegos, A.; Abraham, R.; Ashendel, C.; Zalkow, L.; Matter, W. F.; Dodge, J. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419-23.
76. Pu, P.; Kang, C.; Zhang, Z.; Liu, X.; Jiang, H. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006, 5, 271-280.
77. Rahimi, N.; Tremblay, E.; Elliott, B. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 24850-24855.
78. Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S. A. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin- and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129.
79. Roche, S.; Koegl, M.; Courtneidge, S. A. The phosphatidylinositol 3-kinase a is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994, 91, 9185-9.
80. Romashkova, J. A.; Makarov, S. S. Nf-kB is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signalling. *Nature* 1999, 401, 86-90.
81. Saal, L. H.; Holm, K.; Maurer, M.; Memeo, L.; Su, T.; Wang, X.; Yu, J. S.; Malmstroem, P.-O.; Mansukhani, M.; Enoksson, J.; Hibshoosh, H.; Borg, A.; Parsons, R. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559.

82. Samuels, Y.; Diaz, L. A., Jr.; Schmidt-Kittler, O.; Cummins, J. M.; DeLong, L.; Cheong, I.; Rago, C.; Huso, D. L.; Lengauer, C.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V. E. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell* 2005, 7, 561-573.
83. Samuels, Y.; Ericson, K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77-82.
84. Samuels, Y.; Wang, Z.; Bardelli, A.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Yan, H.; Gazdar, A.; Powell, S. M.; Riggins, G. J.; Willson, J. K. V.; Markowitz, S.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V. E. Brevia: High frequency of mutations of the PIK3Ca gene in human cancers. *Science* 2004, 304, 554.
85. Scheid, M. P.; Marignani, P. A.; Woodgett, J. R. Multiple phosphoinositide 3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247-6260.
86. Schultz, R. M.; Merriman, R. L.; Andis, S. L.; Bonjouklian, R.; Grindey, G. B.; Rutherford, P. G.; Gallegos, A.; Massey, K.; Powis, G. In vitro and in vivo antitumor activity of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin. *Anticancer Res.* 1995, 15, 1135-9.
87. Segrelles, C.; Moral, M.; Lara, M. F.; Ruiz, S.; Santos, M.; Leis, H.; Garcia-Escudero, R.; Martinez-Cruz, A. B.; Martinez-Palacio, J.; Hernandez, P.; Ballestin, C.; Paramio, J. M. Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation. *Oncogene* 2006, 25, 1174-1185.
88. Sekimoto, T.; Fukumoto, M.; Yoneda, Y. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine 157-phosphorylated p27Kip1. *EMBO J.* 2004, 23, 1934-1942.
89. Semba, S.; Itoh, N.; Ito, M.; Youssef, E. M.; Harada, M.; Moriya, T.; Kimura, W.; Yamakawa, M. Down-regulation of PIK3CG catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-OH kinase by CpG hypermethylation in human colorectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 3824-3831.
90. Shayesteh, L.; Lu, Y.; Kuo, W.-L.; Baldocchi, R.; Godfrey, T.; Collins, C.; Pinkel, D.; Powell, B.; Mills, G. B.; Gray, J. W. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nat. Genet.* 1999, 21, 99-102.
91. Shekar, S. C.; Wu, H.; Fu, Z.; Yip, S.-C.; Nagajyothi; Cahill, S. M.; Girvin, M. E.; Backer, J. M. Mechanism of Constitutive Phosphoinositide 3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85 Regulatory Subunit. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 27850-27855.
92. Stahl, J. M.; Cheung, M.; Sharma, A.; Trivedi, N. R.; Shanmugam, S.; Robertson, G. P. Loss of PTEN Promotes Tumor Development in Malignant Melanoma. *Cancer Res.* 2003, 63, 2881-2890.
93. Stambolic, V.; Suzuki, A.; De La Pompa, J. L.; Brothers, G. M.; Mirtsos, C.; Sasaki, T.; Ruland, J.; Penninger, J. M.; Siderovski, D. P.; Mak, T. W. Negative regulation of PKB/Akt-Dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998, 95, 29-39.

94. Stauffer, F.; Holzer, P.; Garcia-Echeverria, C. Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 449-462.
95. Steck, P. A.; Pershouse, M. A.; Jasser, S. A.; Yung, W. K. A.; Lin, H.; Ligon, A. H.; Langford, L. A.; Baumgard, M. L.; Hattier, T.; Davis, T.; Frye, C.; Hu, R.; Swedlund, B.; Teng, D. H. F.; Tavtigian, S. V. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat. Genet.* 1997, 15, 356-362.
96. Stein, R. C.; Waterfield, M. D. PI3-kinase inhibition: a target for drug development? *Mol. Med. Today* 2000, 6, 347-358.
97. Stephens, L.; Williams, R.; Hawkins, P. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5, 357-365.
98. Su, J. D.; Mayo, L. D.; Donner, D. B.; Durden, D. L. PTEN and Phosphatidylinositol 3'-Kinase Inhibitors Up-Regulate p53 and Block Tumor-induced Angiogenesis: Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment. *Cancer Res.* 2003, 63, 3585-3592.
99. Tanaka, M.; Grossman, H. B. In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin. *Gene Ther.* 2003, 10, 1636-1642.
100. Tang, E. D.; Nunez, G.; Barr, F. G.; Guan, K.-L. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 16741-16746.
101. Taylor, V.; Wong, M.; Brandts, C.; Reilly, L.; Dean, N. M.; Cowser, L. M.; Moodie, S.; Stokoe, D. 5' Phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 6860-6871.
102. Toker, A. Phosphoinositides and signal transduction. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002, 59, 761-779.
103. Traer, C. J.; Foster, F. M.; Abraham, S. M.; Fry, M. J. Are class II phosphoinositide 3-kinases potential targets for anticancer therapies? *Bull. Cancer (Paris)*. 2006, 93, E53-8.
104. Vanhaesebroeck, B.; Leivers, S. J.; Ahmadi, K.; Timms, J.; Katso, R.; Driscoll, P. C.; Woscholski, R.; Parker, P. J.; Waterfield, M. D. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535-602.
105. Vanhaesebroeck, B.; Waterfield, M. D. Signaling by Distinct Classes of Phosphoinositide 3-Kinases. *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 239-254.
106. Vivanco, I.; Sawyers, C. L. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 489-501.
107. Wang, Y.; Helland, A.; Holm, R.; Kristensen Gunnar, B.; Borresen-Dale, A.-L. PIK3CA mutations in advanced ovarian carcinomas. *Hum. Mutat.* 2005, 25, 322.

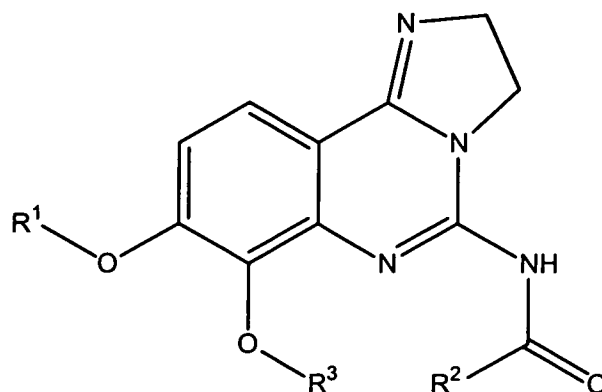
108. West, K. A.; Castillo, S. S.; Dennis, P. A. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance. *Drug Resist. Update.* 2002, 5, 234-48.
109. Whyte, D. B.; Holbeck, S. L. Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI-60 cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475.
- 5 110. Wilker, E.; Lu, J.; Rho, O.; Carbajal, S.; Beltran, L.; DiGiovanni, J. Role of PI3K/Akt signaling in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145.
111. Workman, P. Inhibiting the phosphoinositide 3-kinase pathway for cancer treatment. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396.
- 10 112. Wu, G.; Xing, M.; Mambo, E.; Huang, X.; Liu, J.; Guo, Z.; Chatterjee, A.; Goldenberg, D.; Gollin, S. M.; Sukumar, S.; Trink, B.; Sidransky, D. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, R609-R616.
113. Wymann, M. P.; Sozzani, S.; Altruda, F.; Mantovani, A.; Hirsch, E. Lipids on the move: phosphoinositide 3-kinases in leukocyte function. *Immunol. Today* 2000, 21, 260-264.
- 15 114. Yap, D. B.; Hsieh, J. K.; Lu, X. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-302.
115. Yuan, Z.-q.; Feldman, R. I.; Sussman, G. E.; Coppola, D.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 in Chemoresistance. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 23432-23440.
- 20 116. Zhao, H.; Dupont, J.; Yakar, S.; Karas, M.; LeRoith, D. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression in prostate cancer cells. *Oncogene* 2004, 23, 786-794.
117. Zhao, J. J.; Cheng, H.; Jia, S.; Wang, L.; Gjoerup, O. V.; Mikami, A.; Roberts, T. M. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 16296-300.
- 25 118. Zhou, B. P.; Liao, Y.; Xia, W.; Spohn, B.; Lee, M.-H.; Hung, M.-C. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells. *Nat. Cell Biol.* 2001, 3, 245-252.

十、申請專利範圍：

1. 一種具下式之化合物：

102年3月18日修(更)正本

公告本



或其生理上可接受之鹽或立體異構物，式中：

R^1 為 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ ；

R^2 為視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代之雜芳基；

R^3 為 C_{1-8} 烷基或環烷基；

R^4 為氫、羥基或烷氧基及 R^5 與 $R^{5'}$ 可相同或不同且獨立地為，氫、 C_{1-8} 烷基、環烷基 C_{1-8} 烷基、或烷氧 C_{1-8} 烷基或 R^5 與 $R^{5'}$ 可和與彼等結合之氮原子一起形成視需要含有選自氧、氮或硫之至少一個額外雜原子之 3 至 7 員含氮雜環，其可視需要被 1 或多個 $R^{6'}$ 基團取代；或 R^4 與 R^5 可和與彼等結合之諸原子一起形成視需要含有 1 或多個氮、氧或硫原子之 5 至 6 員含氮雜環，其可視需要被 1 或多個 $R^{6'}$ 基團取代；

R^6 於各情形下可相同或不同且獨立地為鹵

素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、環烷基、環烷基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-8} 烷基、雜環、雜環基 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基- OR^7 、 C_{1-8} 烷基- SR^7 、 C_{1-8} 烷基- $N(R^7)(R^{7'})$ 、 C_{1-8} 烷基- COR^7 、 $-CN$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CON(R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、或 $-NR^7COR^7$ ，各者可視需要被 1 或多個 R^8 基團取代；

$R^{6'}$ 於各情形下可相同或不同，且獨立地為 C_{1-8} 烷基、環烷基 C_{1-8} 烷基、或 C_{1-8} 烷基- OR^7 ；

R^7 與 $R^{7'}$ 於各情形下可相同或不同，且獨立地為氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、環烷基、環烷基 C_{1-8} 烷基、環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、雜芳基、雜環、雜環基 C_{1-8} 烷基、或雜芳基 C_{1-8} 烷基；

R^8 於各情形下獨立地為硝基、羥基、氰基、甲醯基、乙醯基、鹵素、胺基、 C_{1-8} 烷基、烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、環烷基、環烷基 C_{1-8} 烷基、環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基、雜芳基、雜環、雜環基 C_{1-8} 烷基、或雜芳基 C_{1-8} 烷基；

其中雜芳基為芳族 3 至 15 員單環、雙環或三環，其由碳原子及 1 至 5 個選自氮、磷、氧及硫組成之群組之雜原子構成；且雜環為 3 至 15

員單環、雙環或三環，其由碳原子及 1 至 5 個選自由氮、磷及硫組成之群組之雜原子構成；

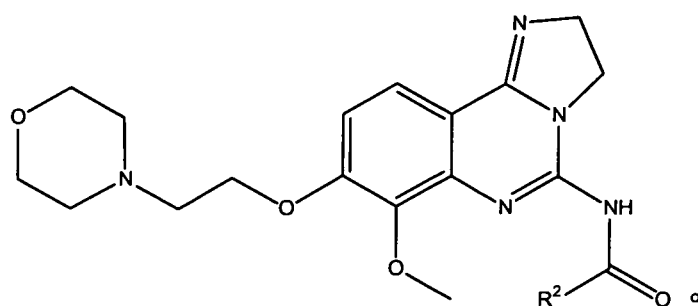
n 為 1 至 4 之整數， m 為 0 至 4 之整數，惟當 R^4 與 R^5 和與彼等結合之諸原子一起形成 5 至 6 員含氮環時，則 $n + m \leq 4$ 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 為視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代之含氮雜芳基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^5 與 $R^{5'}$ 獨立地為 C_{1-8} 烷基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^5 與 $R^{5'}$ 和與彼等結合之氮原子一起形成視需要含有選自氧、氮或硫之至少一個額外雜原子之 5 至 6 員含氮雜環，其可視需要被 1 或多個 $R^{6'}$ 基團取代。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^4 為羥基。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^4 與 R^5 和與彼等結合之諸原子一起形成視需要含有 1 或多個氮、氧或硫原子之 5 至 6 員含氮雜環，其可視需要被 1 或多個 $R^{6'}$ 基團取代。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 為甲基。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒吡、嘧啶、哌吡、吡咯、嘔唑、噻唑、呋

喃或噻吩，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。

9. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒吡、嘧啶、哌吡、吡咯、噁唑或噻唑，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。

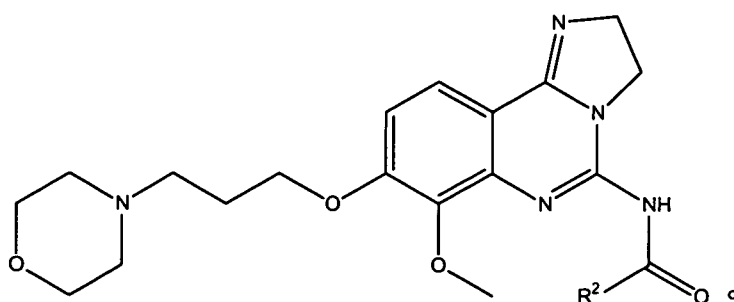
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具下式：



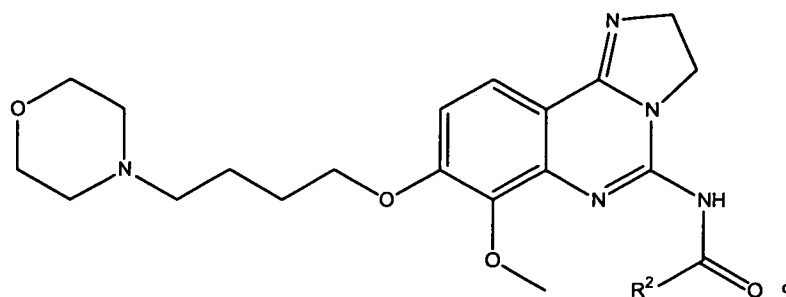
11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒吡、嘧啶、哌吡、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻吩，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒吡、嘧啶、哌吡、吡咯、噁唑或噻唑，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。

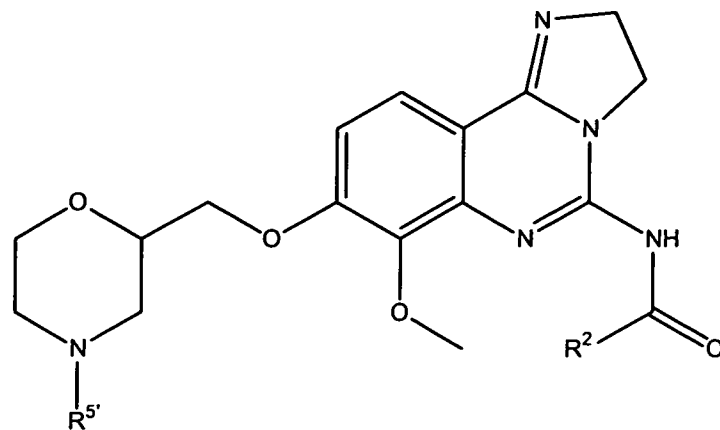
13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具下式：



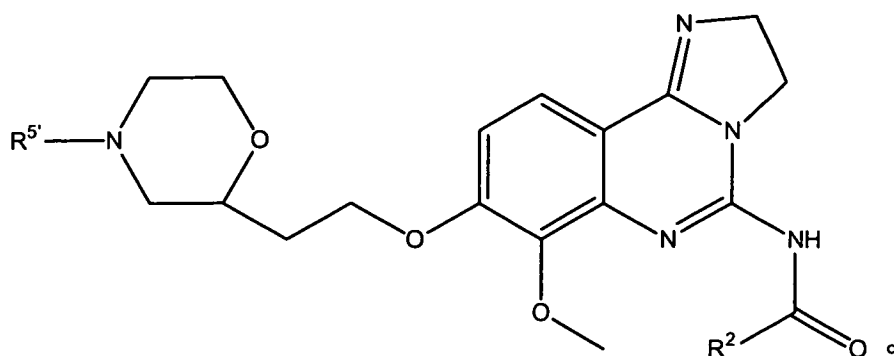
14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒咭、嘧啶、哌咭、吡咯、嘮唑、噻唑、呋喃或噻吩，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。
15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒咭、嘧啶、哌咭、吡咯、嘮唑或噻唑，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。
16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具下式：



17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒咭、嘧啶、哌咭、吡咯、嘮唑、噻唑、呋喃或噻吩，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。
18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒咭、嘧啶、哌咭、吡咯、嘮唑或噻唑，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。
19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具下式：



20. 如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒咩、嘧啶、哌咩、吡咯、嘮唑、噻唑、呋喃或噻吩，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。
21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 R^2 為吡啶、嗒咩、嘧啶、哌咩、吡咯、嘮唑或噻唑，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。
22. 如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 $R^{5'}$ 為 C_{1-8} 烷基。
23. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具下式：



24. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R^2 為吡

啖、嗒咩、嘑啖、哌咩、吡咯、嘑唑、噻唑、
呋喃或噻吩，視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。

25. 如申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R^2 為吡啖、嗒咩、嘑啖、哌咩、吡咯、嘑唑或噻唑，
視需要被 1、2 或 3 個 R^6 基團取代。

26. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 $R^{5'}$ 為
 C_{1-8} 烷基。

27. 根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物，其為：

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘑啖-5-甲醯胺；

N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧
基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-
基)菸鹼醯胺；

N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧
基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-
基)-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧
基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噻
唑-5-甲醯胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧
基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]異菸鹼
醯胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧

基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-丙基嘧啶-5-甲醯胺；

N-{8-[2-(4-乙基嗎福啉-2-基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼醯胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲醯胺；

N-(8-{3-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼醯胺；

N-(8-{3-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼醯胺；

N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼醯胺 1-氧化物；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(2-吡咯啉-1-基乙基)菸鹼醯胺；

6-(環戊胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[8-(2-羥基-3-嗎福啉-4-基丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-{7-甲氧基-8-[3-(3-甲基嗎福啉-4-基)丙氧基]-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-(8-{3-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-(8-{2-[4-(環丁基甲基)嗎福啉-2-基]乙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-(7-甲氧基-8-{2-[4-(2-甲氧基乙基)嗎福啉-2-基]乙氧基}-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-{8-[(4-乙基嗎福啉-2-基)甲氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-(7-甲氧基-8-{[4-(2-甲氧基乙基)嗎福啉-2-基]甲氧基}-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-{7-甲氧基-8-[(4-甲基嗎福啉-2-基)甲氧基]-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-4-甲鹽胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-4-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1-甲基-1H-咪唑-4-甲鹽胺；

rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲鹽胺；

rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-6-甲基菸鹼鹽胺；

rel-6-乙鹽胺基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1-甲基-1H-咪唑-5-甲鹽胺；

6-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)

基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-甲基菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-甲基嘧啶-5-甲鹽胺；

6-胺基-5-溴-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噁唑-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(嗎福啉-2-基甲氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲鹽胺；

2-胺基-N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-1,3-噻唑-5-甲鹽胺；

rel-2-胺基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲鹽胺；

rel-6-胺基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]

喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

2-[(2-羥乙基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-[(3-甲氧基丙基)胺基]嘧啶-5-甲鹽胺；

2-胺基-N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-[(3-嗎福啉-4-基丙基)胺基]嘧啶-5-甲鹽胺；

2-[(2-甲氧基乙基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

6-胺基-N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-吡咯啶-1-基嘧

啖-5-甲醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(4-甲基哌啶-1-
基)啖-5-甲醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-嗎福啉-4-基啖
啖-5-甲醯胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-哌啶-1-基菸鹼
醯胺鹽酸鹽；

6-[(3S)-3-胺基吡咯啖-1-基]-N-[7-甲氧基-8-(3-
嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹
唑啉-5-基]菸鹼醯胺鹽酸鹽水合物；

6-[(3R)-3-胺基吡咯啖-1-基]-N-[7-甲氧基-8-(3-
嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹
唑啉-5-基]菸鹼醯胺鹽酸鹽；

6-[(4-氟苄基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉
-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-
基]菸鹼醯胺；

6-[(2-呋喃基甲基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎
福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑
啉-5-基]菸鹼醯胺；

6-[(2-甲氧基乙基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎
福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑

啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-6-(1H-吡咯-1-基)
菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-6-嗎福啉-4-基菸
鹼鹽胺；

N-{7-甲氧基-8-[3-(甲基胺基)丙氧基]-2,3-二氫
咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}菸鹼鹽胺；

6-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-
嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹
啉-5-基]菸鹼鹽胺；

6-[(環丙基羰基)胺基]-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福
啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉
-5-基]菸鹼鹽胺

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-6-(2,2,2-三氟乙
氧基)菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二
氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-6-(三氟甲基)菸
鹼鹽胺；

6-(異丁醯基胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-
基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]
菸鹼鹽胺；

N-{7-甲氧基-8-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-{[(甲基胺基)羰基]胺基}-1,3-噻唑-4-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-{[(甲基胺基)羰基]胺基}菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲基胺基)-1,3-噻唑-4-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲鹽胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-6-甲基菸鹼鹽胺；
6-{[(異丙胺基)羰基]胺基}-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-吡咯啉-1-基菸

鹼 鹼 胺 ；

6-(二甲胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹼胺 ；

N-[7-甲氧基-8-(3-哌啶-1-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹼胺 ；

N-[7-甲氧基-8-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹼胺 ；

N-[7-甲氧基-8-(2-哌啶-1-基乙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹼胺 ；

6-{[(乙胺基)羰基]胺基}-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹼胺 ；

6-氟-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹼胺 ；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噁唑-4-甲鹼胺 ；

2-(乙胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噁唑-4-甲鹼胺 ；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]哌啶-2-甲鹼胺 ；

N-[8-(2-胺基乙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

6-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]異菸鹼鹽胺；

N-{8-[3-(二乙胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-{8-[2-(二異丙胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-{8-[2-(二乙胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲基胺基)嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[8-(3-胺基丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并

[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺三氟乙酸鹽；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]噻吩-2-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲鹽胺；

2-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-3-呋喃鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]噻吩-3-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲鹽胺；

6-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

5-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-甲基菸鹼鹽

胺；

6-(乙醯基胺基)-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

或其生理上可接受之鹽或立體異構物。

28. 根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物，其為：

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-甲基菸鹼鹽胺；

5-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲鹽胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

N-{8-[3-(二甲胺基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}菸鹼鹽胺；

6-{[(異丙胺基)羰基]胺基}-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]菸鹼鹽胺；

rel-6-胺基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)菸鹼鹽胺；

rel-2-胺基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲鹽胺；

2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

N-{8-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲鹽胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲鹽胺；

或其生理上可接受之鹽或立體異構物。

29. 一種醫藥組成物，其含有根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其生理上可接受之鹽或立體異構

物及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

30. 如申請專利範圍第 29 項之醫藥組成物，其中該化合物以治療有效量存在。
31. 如申請專利範圍第 29 項之醫藥組成物，其進一步含有至少一種另外之活性化合物。
32. 如申請專利範圍第 29 項之醫藥組成物，其中該另外之活性化合物為抗過度增殖劑、抗發炎劑、止痛劑、免疫調節劑、利尿劑、抗心律不整劑、抗高膽固醇血症劑、抗血脂異常劑、抗糖尿病劑或抗病毒劑。
33. 如申請專利範圍第 32 項之醫藥組成物，其中該另外之活性化合物為健擇(gemcitabine)、紫杉醇、順鉑錠(cisplatin)、卡鉑錠(carboplatin)、丁酸鈉、5-FU、小紅莓、他莫昔芬(tamoxifen)、依托泊苷(etoposide)、曲杜馬扎(trastumazab)、吉非替尼(gefitinib)、內含子 A、雷帕黴素(rapamycin)、17-AAG、U0126、胰島素、胰島素衍生物、PPAR 配位體、磺醯脲藥物、 α -葡糖苷酶抑制劑、雙縮脲、PTP-1B 抑制劑、DPP-IV 抑制劑、11- β -HSD 抑制劑、GLP-1、GLP-1 衍生物、GIP、GIP 衍生物、PACAP、PACAP 衍生物、小腸內泌素、小腸內泌素衍生物、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖磷酸(alendronic acid)、阿法非隆(alfaferone)、阿曲諾英(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、

阿洛林(aloprim)、阿洛西(aloxi)、六甲嘧胺(altretamine)、胺基導眠能(aminogluthimide)、阿米福汀(amifostine)、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安滋昧(anzmet)、阿蘭內(aranesp)、阿格拉丙(arglabin)、三氧化砷、諾曼癌素(aromasin)、5-氮雜胞苷、硫唑嘌呤、BCG 或 tice BCG、苯丁抑制素(bestatin)、乙酸倍他米松(betamethasone)、磷酸倍他米松鈉、蓓薩羅丁(bexarotene)、硫酸博來黴素、溴尿苷(broxuridine)、硼替佐米(bortezomib)、白血福恩(busulfan)、降鈣素、坎帕(campath)、截瘤達(capecitabine)、卡鉑錠、可蘇多錠(casodex)、西非松(cefesone)、西莫白介素(celmoleukin)、紅比黴素(cerubidine)、苯丁酸氮芥、順鉑錠、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、氮烯咪胺(dacarbazine)、更生黴素、DaunoXome、地塞米松(decadron)、磷酸地塞米松、十一酸雌二醇(delestrogen)、地耐低托(denileukin diftitox)、狄波美(depo-medrol)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、二乙基己烯雌酚、泰復肯(diflucan)、多西他賽(docetaxel)、去氧氟尿(doxifluridine)、小紅莓(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、

DW-166HC、乙酸亮丙瑞林(eligard)、依利泰(elitek)、依倫斯(ellence)、依曼(emend)、依匹紅菌素(epirubicin)、阿法依伯汀(epoetin α)、依伯健(epogen)、依他鉑錠(eptaplatin)、厄加密索(ergamisol)、雌瑞斯(estrace)、雌二醇、磷酸雌莫司汀(estramustine)鈉、炔雌醇、益護爾(ethyol)、羥乙膦酸、依托泊松(etopophos)、依托泊苷、法倔唑(fadrozole)、法斯通(farston)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、福利司亭(fligrastim)、氮尿苷(floxuridine)、氟康唑(fluconazole)、氟達拉濱(fludarabine)、單磷酸5-氟脫氧尿苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲羰酮、氟他胺(flutamide)、福美坦(formestane)、福替濱(fosteabine)、福莫司汀(fotemustine)、呋維串(fulvestrant)、伽馬加(gammagard)、健澤、吉杜單抗(gemtuzumab)、基立克(gleevec)、葛立代(gliadel)、戈舍瑞林(goserelin)、格拉司瓊(granisetrone) HCl、組胺瑞林(histrelin)、癌康定(hycamtin)、氫化可酮(hydrocortone)、紅-羥壬基腺嘌呤、羥基脲、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、干擾素 α 、干擾素- $\alpha 2$ 、干擾素 α -2A、干擾素 α -2B、干擾素 α -n1、干擾素 α -n3、干擾素 β 、干擾素 γ -1a、介白素-2、內含子A、伊瑞

沙(iressa)、伊立替康(irinotecan)、康泉(kytril)、
硫酸香菇多醣(lentinan)、來曲唑(letrozole)、白
葉素(leucovorin)、柳培林(leuprolide)、乙酸柳
培林、左旋咪索(levamisole)、左亞葉酸鈣、左
甲狀腺素(levothroid、levoxyl)、洛莫司汀
(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬利諾
(marinol)、氯芥(mechlorethamine)、甲鈷胺
(mecobalamin)、乙酸甲羥孕酮
(medroxyprogesterone)、乙酸甲地孕酮
(megestrol)、美法侖(melphalan)、酯化之雌激素
(menest)、6-巰基嘌呤、美司鈉(Mesna)、胺甲喋
呤、胺基酮戊酸甲酯、米替福新(miltefosine)、
美諾四環素(minocycline)、絲裂黴素 C、米托坦
(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、Modrenal、
Myocet、奈達鉑(nedaplatin)、聚乙二醇化非格
司亭(neulasta)、血小板生成素(neumega)、寧補
強(neupogen)、尼魯米特(nilutamide)、他莫昔芬
(nolvadex)、NSC-631570、OCT-43、奧曲肽
(octreotide)、昂丹司瓊(ondansetron) HCl、歐拉
瑞(orapred)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇、
沛代瑞(pediapred)、培門冬酶(pegaspargase)、
Pegasys、噴司他汀(pentostatin)、必醫你舒
(picibanil)、毛果芸香鹼(pilocarpine) HCl、吡柔
比星(pirarubicin)、普卡黴素(plicamycin)、吡吩

姆(prednimer)鈉、潑尼莫司汀(prednimustine)、氫化潑尼松、潑尼松、普力馬林(premarin)、丙卡巴肼(procarbazine)、普洛利(procrit)、雷替曲塞(raltitrexed)、利比(rebif)、羥乙磷酸銻-186、利妥昔單抗(rituximab)、羅飛龍(roferon)-A、羅莫肽(romurtide)、舒樂津(salagen)、善寧(sandostatin)、沙格司亭(sargramostim)、西莫司汀(semustine)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、舒汝-美卓佑(solu-medrol)、司帕松酸(sparfosic acid)、幹細胞療法、鏈佐星(streptozocin)、氯化鋇-89、合成甲狀腺素(synthroid)、他莫昔芬、坦洛新(tamsulosin)、塔索明(tasonermin)、他斯多內酯(tastolactone)、剋癌易(taxotere)、替西白介素(teceleukin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、丙酸睪酮、甲基睪酮(testred)、硫代鳥嘌呤、噻替哌(thiotepa)、促甲狀腺激素、替魯膦酸(tiludronic acid)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、妥昔莫單抗(tositumomab)、搓杜滋單抗(trastuzumab)、曲奧舒凡(treosulfan)、維生素A酸(tretinoin)、摧雜爾(trexall)、三甲基蜜胺、三甲曲沙(trimetrexate)、乙酸曲普瑞林(triptorelin)、帕馬酸曲普瑞林、UFT、尿苷、伐紅菌素(valrubicin)、維司力農(vesnarinone)、長

春花鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維魯利胼(virulizin)、淨卡(zinecard)、淨司他汀斯酯(zinostatin stimalamer)、卓弗蘭(zofran)、ABI-007、阿可必芬(acolbifene)、干擾素 γ -1b (actimmune)、阿非寧塔(affinitak)、胺基喋呤、阿佐昔芬(arzoxifene)、阿索利尼(asoprisnil)、阿他美坦(atamestane)、阿措森坦(atrasentan)、BAY 43-9006 (索拉非尼(sorafenib))、癌思停(avastin)、CCI-779、CDC-501、塞勒昔布(celebrex)、西妥昔單抗(cetuximab)、克里斯妥(crisnatol)、乙酸環丙氯地孕酮(cyproterone)、地西他濱(decitabine)、DN-101、小紅莓-MTC、dSLIM、度他雄胺(dutasteride)、依度卡林(edotecarin)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、依喜替康(exatecan)、芬瑞亭奈(fenretinide)、組胺酸二鹽酸鹽、組胺瑞林(histrelin)水膠植入物、鈦-166 DOTMP、伊班麟酸(ibandronic acid)、干擾素 γ 、內含子-PEG、依沙貝酮(ixabepilone)、鎖眼帽貝血藍質、L-651582、蘭瑞泰(lanreotide)、拉索昔芬(lasofloxifene)、里布拉(libra)、洛那法尼(lonafarnib)、米潑昔芬(miproxifene)、密諾雙麟酸(minodronate、MS-209、微脂體 MTP-PE、MX-6、那法瑞林(nafarelin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、鯊癌靈(neovastat)、諾拉曲特(nolatrexed)、奧利

默森(oblimersen)、onco-TCS、歐西登(osidem)、多麩胺酸紫杉醇、帕米雙膦酸(pamidronate)二鈉、PN-401、QS-21、夸西泮(quazepam)、R-1549、雷洛昔芬(raloxifene)、蘭匹那斯(ranpirnase)、13-順式-視黃酸、沙措鉑錠(satraplatin)、西卡昔妥(seocalcitol)、T-138067、得舒緩(tarceva)、紫杉瑞新(taxoprexin)、胸腺 α 1、噻唑呋林(tiazofurine)、替匹法尼(tipifarnib)、替拉扎明(tirapazamine)、TLK-286、托瑞米芬(toremifene)、TransMID-107R、瓦波達(alspodar)、伐普肽(vapreotide)、伐他尼(vatalanib)、維替泊芬(verteporfin)、長春氟寧(vinflunine)、Z-100、唑來膦酸(zoledronic acid)或其組合物。

34. 一種套組，其包含容器、如申請專利範圍第 29 項之醫藥組成物及使用該醫藥組成物治療哺乳動物疾病或症狀之用法說明。
35. 一種使用如申請專利範圍第 1 項中一或多種化合物製造用於抑制細胞中之磷脂酰肌醇-3-激酶之醫藥劑之用途。
36. 一種使用治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之一或多種化合物製造用於治療哺乳動物中由磷脂酰肌醇-3-激酶傳介的疾病之醫藥劑之用途。
37. 如申請專利範圍第 36 項之用途，其中該由磷脂

醯肌醇-3-激酶傳介之疾病為血管新生疾病、炎症性疾病、自體免疫疾病、心血管疾病、神經退化性疾病、代謝性疾病、感覺接受性疾病、眼部疾病、肺部疾病、或腎臟疾病。

38. 如申請專利範圍第 37 項之用途，其中該心血管疾病為血栓症、肺動脈高血壓、心臟肥大、動脈粥樣硬化或心臟衰竭。
39. 如申請專利範圍第 37 項之用途，其中該炎症疾病為 COPD。
40. 如申請專利範圍第 37 項之用途，其中該血管新生疾病為糖尿病性視網膜病變、缺血性視網膜靜脈阻塞、早產兒視網膜病變、黃斑病變、新生血管性青光眼、牛皮癬、晶狀體後纖維增生症、血管纖維瘤、炎症、風濕性關節炎、血管再狹窄、支架內血管再狹窄、或血管移植血管再狹窄。
41. 一種使用治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之一或多種化合物製造用於治療哺乳動物過度增殖疾病之醫藥劑之用途。
42. 如申請專利範圍第 41 項之用途，其中該過度增殖疾病為癌症。
43. 如申請專利範圍第 42 項之用途，其中該癌症為乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、尿道癌、眼部癌症、肝癌、皮膚癌、頭頸

癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌或硬塊腫瘤之遠端轉移癌症。

44. 如申請專利範圍第 42 項之用途，其中該癌症為淋巴瘤、肉瘤、或白血病。