200900405

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97117018

※ 申請日期：97.5.8

※IPC 分類：~~C07D;A61K~~ C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00

一、發明名稱：（中文/英文）

作為脂激酶抑制劑之經取代之咪唑并嗒哄

SUBSTITUTED IMIDAZOPYRIDAZINES AS LIPID KINASE INHIBITORS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：（中文/英文）

1. 美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：（中文/英文）

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 漢斯-葛洛格 卡雷諾
   CAPRARO, HANS-GEORG
2. 派翠西亞 艾巴哈
   IMBACH, PATRICIA
3. 喬吉歐 卡瑞維堤
   CARAVATTI, GIORGIO
4. 帕斯卡 弗瑞
   FURET, PASCAL

國　籍：（中文/英文）

1. 瑞士　SWITZERLAND
2. 瑞士　SWITZERLAND
3. 瑞士　SWITZERLAND
4. 法國　FRANCE

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年05月09日；07107833.1

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

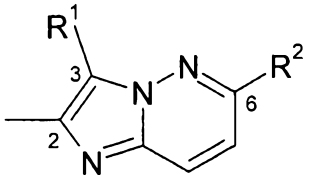
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎3-雜環基-6-芳基-取代之2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄，其製備方法，該等適用於治療人體或動物體之化合物，其單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物組合用以治療(該術語包括預防性及/或治療性治療)以下疾病的用途：諸如哮喘之發炎性或阻塞性氣管疾病，通常與移植相關聯發生之病症或增生性疾病，諸如可為實體或液體腫瘤之腫瘤疾病，尤其對PI3-激酶-相關蛋白質激酶家族之激酶、尤其脂激酶及/或PI3激酶(PI3K)及/或mTOR及/或DNA蛋白質激酶及/或ATM及/或ATR及/或hSMG-1活性的抑制具有反應之所提及疾病中之一或多種；一種用於治療動物、尤其人類之該疾病之方法，及該化合物單獨或與一或多種其他醫藥活性化合物組合用以製造用於治療動物、尤其人類之該等疾病的醫藥製劑之用途。

【發明內容】

3-雜環基-6-芳基-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄較佳為一或多種式I之化合物：



(I)

其中：

R^1為未經取代或經取代之芳基或雜環基；且

R^2為經取代之苯基或經取代之萘基；

及/或其N-氧化物，其溶劑合物及/或(較佳地醫藥學上可接受之)鹽。

除非另作指示，否則上文及下文中使用的通用術語在本揭示案之上下文中較佳地具有以下含義，其中任一處使用的更通用術語可彼此獨立地由更特定定義替換或保留，因此定義本發明之更佳實施例：

前綴"低碳"或"C_1-C_7"表示具有至多7且包括最大7、尤其至多4且包括最大4個碳原子之基團，所討論之基團為直鏈或具有單一或多個分枝的支鏈基團。

低碳烷基(或C_1-C_7烷基)較佳地為具有自1且包括1至至多7且包括7、較佳地自1且包括1至4且包括4個碳原子之烷基，且其為直鏈或支鏈烷基；較佳地低碳烷基為丁基，諸如正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基；丙基，諸如正丙基或異丙基；乙基或較佳為甲基。

在上文之式I中，藉由小寫數字2、3及6示範本揭示案中(例如在實例中)所給的中心2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄環系統處取代基位置之編號。

鹵素、鹵基(halogeno或halo)尤其為氟、氯、溴或碘，尤其為氟、氯或溴。

在未經取代或經取代之烷基中，烷基較佳具有至多20、更佳至多12個碳原子(在烷基氧基中亦如此)且尤其為C_1-C_7烷基；一或多次為直鏈或支鏈烷基；且未經取代或經一或多個選自以下對於芳基所述之取代基，尤其選自鹵基及氰

基之部分取代(在任一處，例如末端位置)。

單或二取代之胺基較佳為經如以上所定義未經取代或經取代之烷基、如下文所定義未經取代或經取代之環烷基或諸如C_1-C_7烷醯基之醯基(則較佳僅經一個醯基)、C_1-C_7烷基氧基羰基、苯基-及/或萘基-C_1-C_7烷氧基羰基取代的胺基；較佳為N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、羥基-C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基、苯基-C_1-C_7烷基、萘基-C_1-C_7烷基、C_3-C_8環烷基、C_3-C_8環烷基-C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷醯基、C_1-C_7烷基氧基羰基、苯基-及/或萘基-C_1-C_7烷氧基羰基)-胺基。

單或二取代之胺甲醯基較佳為經如以上所定義未經取代或經取代之烷基或如下文所定義未經取代或經取代之環烷基取代的胺甲醯基；較佳為N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、羥基-C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基、苯基-C_1-C_7烷基、萘基-C_1-C_7烷基、C_3-C_8-環烷基及/或C_3-C_8-環烷基-C_1-C_7烷基)-胺甲醯基。

在未經取代或經取代之雜環基中(亦在未經取代或經取代之雜環基羰基(雜環基-C(=O)-))中，雜環基較佳為不飽和(=環中帶有最大可能數目之共軛雙鍵，則雜環基為雜芳基)、飽和或部分飽和之雜環基，且較佳為單環或在本發明之更廣泛態樣中為雙環或三環；且具有3至24、更佳4至16、最佳4至10且最佳5或6個環原子；其中一或多個、較佳1至4個、尤其一或兩個碳環原子經選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子置換，鍵結環較佳具有4至12、尤其5至7

個環原子；該雜環基未經取代或經一或多個、尤其1至3個選自由下文對於經取代之芳基所定義的取代基組成之群的取代基取代；且其中雜環基尤其為選自由以下各基團組成之群的雜環基：氧吭基、氮丙呯基(azirinyl)、氮丙啶基、1,2-噁硫唳基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、哌喃基、硫代哌喃基、噻嗯基、異苯并呋喃基、苯并呋喃基、吭烯基、2H-吡咯基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑基、咪唑啶基、苯并咪唑基、吡唑基、吡呯基、吡唑啶基、噻唑基、異噻唑基、二噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡呯基、嘧啶基、哌啶基、哌呯基、嗒呯基、嗎啉基、硫代嗎啉基、(S-側氧基或S,S-二側氧基)-硫代嗎啉基、吲呯基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基(尤其1,4-二氮雜環庚烷基)、異吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基、香豆基、吲唑基、三唑基、四唑基、嘌呤基、4H-喹呯基、異喹啉基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噻吩基、二苯并噻吩基、呔呯基、嗪啶基、吡咯并-嘧啶基(尤其吡咯并[2,3-d]嘧啶-(例如1-)基)、1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]哌啶-1-基、吡咯并-吡啶基(例如吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基(意謂5-氮雜-吲哚-1-基))、喹喏啉基、喹唑啉基、喹唑啉基、啐喏啉基、喋啶基、卟唑基、β-咔啉基、啡啶基、吖啶基、呸啶基、啡啉基、呋呫基、啡呯基、啡噻呯基、啡噁呯基、吭烯基、異吭基、吭基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基及2,3-二氫-苯并[1,4]

二氧雜環己烯-6-基，此等基團各自未經取代或經一或多個、較佳至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自彼等下文對於經取代芳基所述之取代基且選自側氧基，尤其選自由以下各基團組成之群：未經取代或經以下基團取代之C_1-C_7烷基：羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基(例如在三氟甲基中)或氰基-C_1-C_7烷基，例如羥基-C_1-C_7烷基(諸如羥甲基)或C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基(諸如甲氧基甲基)；選自胺基-或C_1-C_7烷基胺基-C_1-C_7烷基、鹵基、羥基、(尤其C_1-C_7)烷氧基、側氧基、胺基、單或二-(C_1-C_7烷基、羥基-C_1-C_7烷基及/或C_3-C_8-環烷基)-胺基、C_1-C_7烷醯基胺基、C_1-C_7烷氧基羰基-胺基、苯甲醯基胺基、胺基苯甲醯基胺基、C_1-C_7烷氧基羰基胺基、(苯基或萘基)-C_1-C_7烷氧基羰基胺基、胺甲醯基、N-單或N,N-二取代之胺甲醯基(尤其N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、苯基-C_1-C_7烷基及/或C_3-C_8環烷基)-胺基羰基)、[雜環基(尤其吡唑基(諸如N-吡唑基)、吡咯啶基(諸如吡咯啶-1-基)、吡啶基(諸如吡啶-(2-,3-或4-)基、噠啶基(諸如噠啶-1-基)、側氧基噠啶基(諸如2-側氧基噠啶-1-基)、噠吩基(諸如噠吩-1-基)、三唑基(諸如1,2,4-三唑-1-基)、噻唑基、嗎啉基(諸如N-嗎啉基)、硫代嗎啉基(諸如硫代N-嗎啉基)、S-側氧基硫代嗎啉基(諸如S-側氧基硫代N-嗎啉基)、苯并咪唑(尤其1-)基、吡咯并-嘧啶基(尤其吡咯并[2,3-d]嘧啶-(例如1-)基)或1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]噠啶-1-基){其中雜環基未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等

取代基獨立地選自C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、鹵苯基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、C_1-C_7烷氧基羰基、胺甲醯基、苯基磺醯基，其中苯基未經取代或經一或多個、較佳至多三個獨立地選自C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、硝基及氰基的取代基取代，雜環基羰基(=雜環基-C(=O)-)，其中雜環基經由環氮與羰基結合，尤其N-哌啶基羰基、N-嗎啉基-羰基、硫代N-嗎啉基-羰基或S-側氧基-或S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基羰基，C_1-C_7烷醯基(諸如甲烷磺醯基)、胺磺醯基、N-單取代或N,N-二取代胺磺醯基，較佳為N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺磺醯基，氰基及硝基}]-胺基羰基、苯基胺基羰基、N-[N'-單-或N',N'-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷基]-胺基羰基、單-或二-[C_1-C_7烷氧基、N-吡咯啶基、N-哌啶基、N-哌啡基、噻唑基(例如噻唑-5-基)、羥基-C_1-C_7烷基胺基及/或N'-單-或N',N'-二-(C_1-C_7烷基)-胺基]-取代之苯基-胺基羰基、雜環基(尤其吡唑基、吡咯啶基、吡啶基、哌啶基、側氧基哌啶基、哌啡基、三唑基、嗎啉基、硫代嗎啉基、S-側氧基硫代嗎啉基、苯并咪唑基、吡咯并-嘧啶基或1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]哌啶-1-基(意謂5-氮雜-3,4,5,6-四氫吲唑-1-基))，其經由環碳原子或較佳經由環氮結合，且未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自：C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、鹵基苯基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、C_1-C_7烷氧基羰基、胺甲醯基、苯基磺醯基，其中苯基未經取代或經一或多個、較佳

至多三個獨立地選自C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、硝基及氰基的取代基取代，雜環基羰基(=雜環基-C(=O)-)，其中雜環基經由環氮與羰基結合，尤其N-哌啶基羰基、N-嗎啉基-羰基、硫代N-嗎啉基-羰基或S-側氧基-或S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基羰基，C_1-C_7烷醯基、未經取代或經取代之苯甲醯基，其中取代基較佳為一或多個、例如至多三個獨立地選自由羥基、C_1-C_7烷氧基及氰基組成之群的取代基，C_1-C_7烷磺醯基、未經取代或經取代之苯磺醯基，其中取代基較佳為一或多個、例如至多三個獨立地選自由羥基、C_1-C_7烷氧基及氰基組成之群的取代基，胺磺醯基、N-單-或N,N-二取代之胺磺醯基，較佳為N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺磺醯基，氰基及硝基；及/或在本發明之更廣泛態樣中，進一步選自未經取代或經取代之芳基、選自未經取代或經取代之環烷基及選自未經取代或經取代之雜環基，尤其在未經取代或經取代之雜環基R^1情況下，其中相對於結合胺基羰基，雜環基取代基較佳處於間位或對位。

經由N原子結合之未經取代或經取代之雜環基較佳為如前述段落中定義之未經取代或經取代之雜環基，其含有至少一個氮原子(其在未進一步質子化或N-氧化物形成之情況下較佳不帶電)，經由該氮原子相應部分與分子之剩餘部分結合，尤其前述段落中所提及的特定雜環基部分中之一者，其中在藉由自環NH移除氫來形成該部分之雜環化合物中，存在環NH。

N-單-或N,N-二取代之胺磺醯基較佳為經如以上所定義未經取代或經取代之烷基或如下文所定義未經取代或經取代之環烷基取代的胺磺醯基。較佳為N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、羥基-C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基、苯基-C_1-C_7烷基、萘基-C_1-C_7烷基、C_3-C_8環烷基及/或C_3-C_8環烷基-C_1-C_7烷基)-胺磺醯基。

未經取代或經取代之環烷基較佳為具有3至18、更佳3至10、最佳3至8個環碳原子且未經取代或經一或多個、尤其至多3個、更佳一或兩個取代基取代之環烷基，該或該等取代基獨立地選自彼等下文對於經取代之芳基所給的取代基。

在未經取代或經取代之芳基中，芳基較佳具有6至18個碳原子且為環中具有共軛雙鍵之單環、二環或多環(較佳至多三環，更佳至多二環)不飽和碳環部分，尤其為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基。萘基及較佳地苯基尤其較佳。芳基未經取代或(在經取代芳基之情況下)經一或多個、例如一至三個取代基取代，該或該等取代基較佳獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；C_2-C_7烯基；C_2-C_7炔基；C_6-C_{18}芳基-C_1-C_7烷基，其中芳基較佳為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基及蒽基且未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基(諸如甲基或乙基)、吡咯啶基(尤

其N-吡咯啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)及/或鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)；[吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、N-嗎啉基、硫代N-嗎啉基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基或噻唑基]-C_1-C_7烷基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基或噻唑基未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基(諸如甲基或乙基)、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)、側氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)，例如N-吡咯啶基-C_1-C_7烷基、2-側氧基N-吡咯啶基-C_1-C_7烷基、N-哌啶基-C_1-C_7烷基、N-嗎啉基-C_1-C_7烷基、硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷基、N-C_1-C_7烷基-N-哌啡基-C_1-C_7烷基或N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-取代或未取代之N-吡咯啶基-C_1-C_7烷基；[吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基或噻唑基]-氧基-C_1-C_7烷基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基及噻唑基未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基(諸如甲基或乙基)、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧

基)、側氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)；[吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基或噻唑基]-羰基-C_1-C_7烷基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、嗒啡基、噁唑基或嗒啡基未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基(諸如甲基或乙基)、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)、側氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)；鹵基-C_1-C_7烷基，諸如三氟甲基；羥基-C_1-C_7烷基，諸如羥甲基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基，諸如3-甲氧基丙基或2-甲氧基乙基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基；苯基氧基-C_1-C_7烷基或萘基氧基-C_1-C_7烷基；苯基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基或萘基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基；胺基-C_1-C_7烷基，諸如胺基甲基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基及/或(單-或二-(C_1-C_7烷基)-胺基)-C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基胺基-C_1-C_7烷基；單-或二-[C_6-C_{18}芳基]-C_1-C_7烷基，其中芳基較佳為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基且未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基(諸如甲基或乙基)、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)及/或鹵基-C_1-C_7烷基(諸如

三氟甲基)；(萘基-或苯基-C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷醯基胺基-C_1-C_7烷基；羧基-C_1-C_7烷基；苯甲醯基-或萘甲醯基胺基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷基磺醯基胺基-C_1-C_7烷基；苯基-或萘基磺醯基胺基-C_1-C_7烷基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個，尤其一至三個C_1-C_7烷基部分取代；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基磺醯基胺基-C_1-C_7烷基；氰基-C_1-C_7烷基；鹵基，尤其氟(較佳)、氯(較佳)或溴；羥基；C_1-C_7烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基或丙氧基，其各自未經取代或經一或多個選自以下基團之取代基取代：吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)、鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)及/或環醚基團，諸如氧吭基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基或四氫哌喃基，尤其氧雜環丁烷-2-基或氧雜環丁烷-3-基，其中各環醚基團未經取代或在連接至該C_1-C_7烷氧基之同一碳原子處經獨立地選自以下基團的取代基取代(亦即在於3位經取代的氧雜環丁烷-3-基情況下形成(例如)氧雜環丁烷-3-二基)：吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷羰基胺基(例如甲基-、乙基-、丙基-、異丙基-甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_3-C_7環烷羰基胺基(例如環丙基甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7鹵烷羰基胺基(例如三氟甲基甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7-烷氧基羰基胺基(例如甲氧基羰基胺基、

第三丁基氧基羰基胺基及其類似基團)，其中N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷氧基羰基胺基之烷基未經取代或經以下基團取代：芳基，尤其苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基(例如，當N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷氧基羰基胺基為甲氧基羰基胺基且其甲基經為苯基之芳基取代時，提供苄氧基羰基胺基)，吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)，哌啶基(尤其N-哌啶基)，胺基，N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基，鹵基，羥基，C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)及/或鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)，鹵基，羥基，C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)，鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)；C_6-C_{18}芳基-C_1-C_7烷氧基，其中芳基較佳為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基，且未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基(諸如甲基或乙基)、C_1-C_7烷氧基、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)及/或鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)；羥基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基；鹵基-C_1-C_7烷氧基；胺基-C_1-C_7烷氧基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷氧基；N-C_1-C_7烷醯基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基或C_6-C_{14}-芳醯基-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基未經取

代或經一或多個、尤其至多三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基及氰基組成之群的取代基取代；N-未經取代-、N-單或N,N-二-(C_1-C_7烷基)胺甲醯基-C_1-C_7烷氧基；苯基-或萘基氧基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基氧基；[吡咯基、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、咪唑基(尤其N-咪唑基)、咪唑啶基(尤其N-咪唑啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌吩基(尤其N-哌吩基)、吡啶基、嘧啶基、吡吩基、嗒吩基、噁唑基、噻唑基、嗎啉基(尤其N-嗎啉基)、硫代嗎啉基(尤其硫代N-嗎啉基)、S-側氧基硫代嗎啉基(尤其S-側氧基硫代N-嗎啉基)或S,S-二側氧基硫代嗎啉基(尤其S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基)]-C_1-C_7烷氧基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌吩基、吡啶基、嘧啶基、吡吩基、嗒吩基、噁唑基及噻唑基未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基(諸如甲基或乙基)、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌吩基(尤其N-哌吩基)、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)、側氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)；[吡咯基、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、咪唑基(尤其N-咪唑基)、咪唑啶基(尤其N-咪唑啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌吩基(尤其N-哌吩基)、吡啶基、嘧啶基、吡吩基、嗒吩基、噁唑基、噻唑基、嗎啉基(尤其N-嗎啉基)、硫代嗎啉基(尤其硫代N-嗎啉基)、S-側氧基硫代嗎啉基(尤其S-側氧基硫代N-嗎啉基)或S,S-二側氧基硫代嗎啉基(尤其S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基)]-氧基-C_1-C_7烷氧基，

其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基及噻唑基未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基(諸如甲基或乙基)、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)、側氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)；C_3-C_8-環烷氧基；吡啶基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基、C_6-C_{14}芳基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-NH-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基及氰基組成之群的取代基取代；吡啶基胺基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷醯基氧基；苯甲醯基-或萘甲醯基氧基；胺基；單-或二-(C_1-C_7烷基、C_3-C_8-環烷基及/或羥基-C_1-C_7烷基)-胺基；單-或二-(萘基-或苯基-C_1-C_7烷基)-胺基；C_1-C_7-烷醯基胺基；未經取代或胺基-、N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基及/或苯基-或萘基-C_1-C_7烷基)胺基-取代之苯甲醯基-或萘甲醯基胺基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基；(苯基或萘基)-C_1-C_7烷氧基羰基胺基；C_1-C_7烷基磺醯基胺基；苯基-或萘基磺醯基胺基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個、尤其一至三個C_1-C_7烷基部分取代；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基磺醯基胺基；C_1-C_7烷醯基；未經取代或經取代之苯甲醯基，其中取代基較佳為一或多個、例如至多三個獨立地選自由羥基、C_1-C_7烷氧基及氰基組成之群的取代基；C_1-C_7烷基硫基；鹵基-C_1-C_7烷

基硫基，諸如三氟甲基硫基；C_1-C_7烷-磺醯基；C_3-C_8環烷基-磺醯基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基硫基；苯基-或萘基硫基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基硫基；C_1-C_7-烷醯基硫基；苯甲醯基-或萘基硫基；C_1-C_7烷醯基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷醯基；羧基(-COOH)；C_1-C_7烷氧基-羰基；苯氧基-或萘氧基羰基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷氧基羰基；C_1-C_{10}(尤其C_1-C_4)伸烷基二氧基，諸如亞甲基二氧基或1,2-伸乙基二氧基；胺甲醯基；N-單-或N,N-二-[C_1-C_7烷基、萘基-C_1-C_7烷基、苯基-C_1-C_7烷基、N'-單-或N',N'-二-(C_1-C_7烷基)胺基-C_1-C_7烷基、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)-C_1-C_7烷基、哌啶基(尤其N-哌啶基)-C_1-C_7烷基、哌啡基-或N-(C_1-C_7烷基)哌啡基(尤其N-哌啡基或4-C_1-C_7烷基N-哌啡基)-C_1-C_7烷基、單-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基、(N'-單-或N',N'-二-(C_1-C_7烷基)-胺基)-C_1-C_7烷基、苯基、吡啶基、噁唑基或噻唑基，其各自未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷氧基、鹵基(尤其氟)、N-吡咯啶基、N-哌啶基、N-哌啡基、羥基-C_1-C_7烷基胺基、羥基-C_1-C_7烷基、胺基或N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)胺基、C_3-C_8環烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、哌啡基、嘧啶基、吡啡基及/或嗒啡基]-胺基-羰基，諸如N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基羰基；N-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基胺甲醯基；吡咯啶-1-羰基；胺基-N-吡咯啶-1-羰基；N-單-或N,N-二(C_1-C_7烷基)胺基-吡咯啶-1-羰基；哌啶-1-羰基嗎啉-4-羰基；N-嗎啉基羰基、硫代N-嗎啉基羰基、S-側氧基-或S,S-二側氧基-硫代N-嗎啉基-羰

基、硫代嗎啉-4-羰基；S-側氧基-硫代嗎啉-4-羰基；S,S-二側氧基硫代嗎啉-4-羰基；哌啡-1-羰基；N-C_1-C_7烷基-哌啡-1-羰基；N-C_1-C_7烷氧基羰基-哌啡-1-羰基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-取代或未取代之吡咯啶基-C_1-C_7烷基-羰基；氰基；C_1-C_7伸烯基或伸炔基；C_1-C_7烷基磺醯基(=C_1-C_7烷-磺醯基)；苯基-或萘基磺醯基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個、尤其一至三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基及氰基組成之群的部分取代；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基磺醯基；胺磺醯基；N-單-或N,N-二-[C_1-C_7烷基，苯基-、萘基-、苯基-C_1-C_7烷基-、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)-C_1-C_7烷基，哌啶基(尤其N-哌啶基)-C_1-C_7烷基，哌啡基(尤其N-哌啡基)-C_1-C_7烷基，N-C_1-C_7烷基哌啡基(尤其4-C_1-C_7烷基N-哌啡基)-C_1-C_7烷基，萘基-C_1-C_7烷基，未經取代或經以下基團取代之苯基：C_1-C_7烷氧基、鹵基(尤其氟)、N-吡咯啶基、N-哌啶基、N-哌啡基、羥基-C_1-C_7烷基或N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-C_1-C_7烷基；吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基及/或噻唑基]-胺基磺醯基；吡唑基；吡唑啶基；吡咯基；未經取代或經以下基團取代之吡啶基：C_1-C_7烷氧基(諸如甲氧基)及/或鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)；吡咯啶基，諸如吡咯啶-1-基；側氧基-吡咯啶基，諸如2-側氧基-吡咯啶-1-基；哌啶基；側氧基-哌啶基，諸如2-側氧基哌啶-1-基；嗎啉基，諸如N-嗎啉基；硫代嗎啉

基，諸如硫代N-嗎啉基；S-側氧基-硫代嗎啉基，諸如S-側氧基-硫代N-嗎啉基；S,S-二側氧基硫代嗎啉基，諸如S,S-二側氧基-硫代N-嗎啉基；哌啡基；N-C_1-C_7烷基-哌啡基；4-(苯基-C_1-C_7烷基)-哌啡基；4-(萘基-C_1-C_7烷基)-哌啡基；4-(C_1-C_7烷氧基羰基)-哌啡基；4-(苯基-C_1-C_7烷氧基羰基)-哌啡基；4-(萘基-C_1-C_7烷氧基羰基)-哌啡基；噁唑基；噻唑基；三唑基，例如1,2,4-三唑-1-基；胺甲醯基-三唑基，例如胺甲醯基-1,2,4-三唑-1-基，諸如3-胺甲醯基-1,2,4-三唑-1-基；吡唑基，諸如吡唑-1-基；鹵基-C_1-C_7烷基-吡唑基，諸如3-三氟甲基-吡唑-1-基；鹵苯基-吡唑基，諸如3-(鹵苯基)-吡唑-1-基，例如3-(4-氯苯基)-吡唑-1-基；嘧啶-(2-、4-或5-)基；苯并咪唑(尤其1-)基；(例如5-)C_1-C_7烷氧基-取代之苯并咪唑(尤其1-)基；吡咯并-嘧啶基，尤其吡咯并[2,3-d]嘧啶-(例如1-)基；C_1-C_7烷基-取代之吡咯并-嘧啶基，例如2-C_1-C_7烷基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-(例如1-)基(意謂2-C_1-C_7烷基-5,7-二氮雜吲哚-1-基)；1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]哌啶-1-基(意謂5-氮雜-3,4,5,6-四氫吲唑-1-基)，其未經取代或經1或2個獨立地選自以下基團之取代基取代：C_1-C_7烷基(例如甲基，尤其在5-位)及鹵基-C_1-C_7烷基(例如三氟甲基，尤其在3-位)；硝基及/或進一步選自C_3-C_8-環烷基、苯基或萘基，其各自未經取代或經一或多個，例如至多2個獨立地選自由鹵基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7烷磺醯基、硝基及氰基組成之群的部分取代；四唑基，例如四唑-5-基；吲哚-(例如5-)基；

吲唑基，例如吲唑-5-基；(例如3-)C_1-C_7烷基-吲唑-(例如5-)基；及吡咯并-吡啶基，例如吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基(意謂5-氮雜-吲哚-1-基)。尤其較佳未經取代或經取代之芳基為苯基或萘基，其各自未經取代或如剛才所述般經取代，更佳經一或多個，例如至多三個獨立地選自彼等上述基團之取代基取代。

經取代之苯基或經取代之萘基(尤其作為R^2)尤其為苯基或萘基，尤其為苯基，其中苯基或萘基經一或多個、較佳1至3個、更佳1或2個選自對於經取代之芳基所述的取代基之群(尤其在間及/或對位)，尤其選自由以下各基團組成之群的取代基取代：C_1-C_7烷基；未經取代或經1至3個獨立地選自以下基團之部分取代的苯基：羥基及C_1-C_7烷氧基，諸如甲氧基；鹵基，尤其氟；羥基，C_1-C_7烷氧基(極佳)，尤其甲氧基；羥基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基，尤其2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、2-或3-甲氧基丙氧基、2-或3-乙氧基丙氧基，或2-或3-丙氧基丙氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基，諸如2-(2-甲氧基乙氧基或2-乙氧基乙氧基)-乙氧基；胺基-C_1-C_7烷氧基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷氧基，例如2-二甲基-或2-二乙基-胺基-乙氧基或2-或3-二甲基-或2-或3-二乙基-胺基-丙氧基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基或C_6-C_{14}-芳醯基-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多三

個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基(尤其甲基或乙基)、鹵基-C_1-C_7烷基(尤其三氟甲基)、羥基、C_1-C_7烷氧基(尤其甲氧基)及鹵基(尤其氟)；吡咯基-C_1-C_7烷氧基；吡咯啶基-C_1-C_7烷氧基，其中吡咯啶基未經取代或經側氧基取代；吡咯啶基-C_1-C_7烷氧基；咪唑基-C_1-C_7烷氧基；咪唑啶基-C_1-C_7烷氧基，其中咪唑啶基未經取代或經側氧基取代；哌啶基-C_1-C_7烷氧基，例如N-哌啶基-C_1-C_7-烷氧基；哌吡基-C_1-C_7烷氧基，其中哌吡基未經取代或經C_1-C_7烷基取代；嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；S-側氧基-硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如S-側氧基硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；S,S-二側氧基硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；哌吡基-C_1-C_7烷氧基，例如N-哌吡基-C_1-C_7烷氧基、N'-C_1-C_7烷基-N-哌吡基-C_1-C_7烷氧基；C_3-C_8環烷氧基；吡啶基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-NH-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基如以上所定義，較佳為苯基或萘基，且在各情況下未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基(尤其甲基或乙基)、鹵基-C_1-C_7烷基(尤其三氟甲基)、羥基、C_1-C_7烷氧基(尤其甲氧基)及鹵基(尤其氟)；吡啶基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基；C_1-C_7烷-磺醯基，例如甲烷或乙烷

磺醯基；C_3-C_8環烷基-磺醯基；硝基及氰基。

較佳地，經取代之苯基或經取代之萘基R^2在對位帶有至少一個取代基(尤其如最後一段所定義)且在間位帶有甲氧基。

通常在經取代之雜環基中R^1取代基之情況下，在6員環情況下，R^1可處於鄰位或較佳處於間位或對位，或相對於結合至分子之剩餘部分的原子通常表示在2位或較佳地在3位或4位。

各式I化合物之N-氧化物衍生物或醫藥學上可接受之鹽亦在本發明之範疇內。舉例而言，在例如過氧化物，諸如間氯-過苯甲酸或過氧化氫之適當氧化劑存在下，含氮雜環(例如雜芳基)之氮環原子可形成N-氧化物。

無論在何處提及式I之化合物，則其亦進一步意欲包括(作為化合物之替代或另外)該等化合物之亦未明確說明的一或多種N-氧化物。

術語"其N-氧化物、其溶劑合物及/或其醫藥學上可接受之鹽"尤其意謂式I化合物可以原態或以與其N-氧化物之混合物形式或以基本上純之N-氧化物形式，以化合物或N-氧化物之溶劑合物形式或以式I化合物或其N-氧化物的鹽形式或以該鹽及/或N-氧化物之溶劑合物形式存在，該等形式中之每一者呈基本上純之形式或呈與一或多種其他形式之混合物的形式。

亦可藉由附加適當官能基以增強選擇性生物特性來改質式I化合物。在此項技術中已知此種改質，且其包括彼等

增加對於給定生物系統(例如血液、淋巴系統、中樞神經系統、睾丸)中之滲透、增加生物可用性、增加溶解性以允許非經腸投藥(例如注射、輸液)、改變新陳代謝及/或改變分泌速率之改質。此類型改質之實例包括(但不限於)(例如)以聚乙二醇酯化、以特戊醯氧基或脂肪酸取代基衍生化、轉化為胺基甲酸酯、芳環羥基化及芳環中之雜原子取代。無論何處提及式I化合物、其N-氧化物、溶劑合物及/或(尤其醫藥學上可接受之)鹽，則此包含該等經改質之式，儘管較佳地意謂原態式I分子、其N-氧化物、溶劑合物及/或(尤其醫藥學上可接受之)鹽。

鑒於在(例如)純化或鑑別新穎化合物中呈游離形式之式I新穎化合物與彼等呈其鹽形式(包括彼等可用作中間物之鹽)的化合物之間的密切關係，上文及下文中對式I化合物之任何提及應理解為亦提及一或多種鹽(若適當且有利)，以及一或多種溶劑合物，例如水合物。

溶劑合物意謂與包括於晶體結構中的溶劑分子呈結晶形式之(至少部分)結晶式I化合物或其鹽-此處術語溶劑合物包括水合物(晶體包括水分子)及/或任何其他與一或多種其他溶劑之(較佳地醫藥學上可接受之)溶劑合物。

較佳地由具有鹼性氮原子之式I化合物與有機或無機酸形成呈(例如)酸加成鹽形式之鹽，且鹽尤其為醫藥學上可接受之鹽。適當無機酸為(例如)諸如鹽酸之鹵酸、硫酸或磷酸。適當有機酸為(例如)羧酸、膦酸、磺酸或胺基磺酸，例如乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、乙醇酸、

乳酸、反丁烯二酸、丁二酸、丙二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、諸如麩胺酸或天冬胺酸之胺基酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、甲基順丁烯二酸、環己烷甲酸、金剛烷甲酸、苯甲酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、鄰苯二甲酸、苯基乙酸、扁桃酸、肉桂酸、甲烷磺酸或乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘-二磺酸、2-或3-甲基苯磺酸、甲基硫酸、乙基硫酸、十二烷基硫酸、N-環己基胺磺酸、N-甲基-胺基磺酸、N-乙基-胺基磺酸或N-丙基-胺基磺酸或其他有機質子酸，諸如抗壞血酸。

對於分離或純化目的，亦可能使用醫藥學上不可接受之鹽，例如苦味酸鹽或過氯酸鹽。對於治療用途，僅採用醫藥學上可接受之鹽或游離化合物(其中可以醫藥製劑之形式應用)，且因此此等形式較佳。

較佳為式I化合物，其中：

R^1為不飽和、部分飽和或飽和，較佳不飽和且具有4至10個環原子，其中1至3個為氮之雜環基，尤其吡啶基，更尤其吡啶-2-基或吡啶-3-基，嘧啶基，吡啡基，尤其吡啡-2-基，嗒啡基，吡唑基，尤其吡唑-3-基，或咪唑基，其各自(包括雜環基)未經取代或經一或多個、較佳1或2個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：如以上所定義之未經取代或經取代之烷基，尤其未經取代或經羥基、鹵基(例如在三氟甲基中)或氰

基-C_1-C_7烷基取代的C_1-C_7烷基；鹵基；羥基；烷基氧基，尤其C_1-C_7烷氧基，更尤其甲氧基；胺基；單或二取代之胺基，較佳N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基及/或C_3-C_8-環烷基)-胺基，尤其N-甲基胺基；C_1-C_7烷醯基胺基；C_1-C_7烷氧基羰基-胺基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷氧基羰基-胺基；胺甲醯基；單或二取代之胺甲醯基，較佳N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基及/或C_3-C_8環烷基)-胺甲醯基；雜環基(尤其吡唑基(諸如N-吡唑基)、吡咯啶基(諸如吡咯啶-1-基)、吡啶基(諸如吡啶-(2-,3-或4-)基)、哌啶基(諸如哌啶-1-基)、側氧基哌啶基(諸如2-側氧基哌啶-1-基)、哌吖基(諸如哌吖-1-基)、三唑基(諸如1,2,4-三唑-1-基)、嗎啉基(諸如N-嗎啉基)、硫代嗎啉基(諸如硫代N-嗎啉基)、S-側氧基硫代嗎啉基(諸如S-側氧基硫代N-嗎啉基)、苯并咪唑(尤其1-)基、吡咯并-嘧啶基(尤其吡咯并[2,3-d]嘧啶-(例如1-)基)或1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]哌啶-1-基(意謂5-氮雜-3,4,5,6-四氫吲唑-1-基))，其經由環碳原子或較佳環氮結合，且未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自：C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基(諸如三氟甲基)、鹵苯基(諸如4-氯苯基)、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、C_1-C_7烷氧基羰基、胺甲醯基、苯基磺醯基，其中苯基未經取代或經一或多個、較佳至多三個獨立地選自C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、硝基及氰基的取代基取代，雜環基羰基(=雜環基-C(=O)-)，其中雜環基經由環氮與羰基結合，尤其N-哌啶基羰基、N-嗎

啉基-羰基、硫代N-嗎啉基-羰基或S-側氧基-或S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基羰基，C_1-C_7烷醯基(諸如甲烷磺醯基)、胺磺醯基、N-單-或N,N-二取代之胺磺醯基，較佳N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺磺醯基，氰基及硝基；及/或在本發明之更廣泛態樣中，進一步選自未經取代或經取代之芳基、選自未經取代或經取代之環烷基及選自未經取代或經取代之雜環基；且

R^2為苯基或萘基，尤其為苯基，其中苯基或萘基經一或多個、較佳1至3個、更佳1或2個選自由以下各基團組成之群的取代基取代(尤其在間及/或對位)：C_1-C_7烷基；未經取代或經1至3個獨立的選自以下基團之部分取代的苯基：羥基及C_1-C_7烷氧基，諸如甲氧基；鹵基，尤其氟；羥基，C_1-C_7烷氧基(極佳)，尤其甲氧基；羥基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基，尤其2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、2-或3-甲氧基丙氧基、2-或3-乙氧基丙氧基，或2-或3-丙氧基丙氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基，諸如2-(2-甲氧基乙氧基或2-乙氧基乙氧基)-乙氧基；胺基-C_1-C_7烷氧基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、苯基-或萘基-C_1-C_7烷基及/或C_1-C_7烷醯基)-胺基-C_1-C_7烷氧基，例如2-二甲基-或2-二乙基-胺基-乙氧基或2-或3-二甲基-或2-或3-二乙基-胺基-丙氧基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基或C_6-C_{14}芳醯基-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多

三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基(尤其甲基或乙基)、鹵基-C_1-C_7烷基(尤其三氟甲基)、羥基、C_1-C_7烷氧基(尤其甲氧基)、鹵基(尤其氟)及氰基；吡咯基-C_1-C_7烷氧基；吡咯啶基-C_1-C_7烷氧基，其中吡咯啶基未經取代或經側氧基取代；吡唑基-C_1-C_7烷氧基；吡唑啶基-C_1-C_7烷氧基；咪唑基-C_1-C_7烷氧基；咪唑啶基-C_1-C_7烷氧基，其中咪唑啶基未經取代或經側氧基取代；哌啶基-C_1-C_7烷氧基，例如N-哌啶基-C_1-C_7烷氧基；哌吡基-C_1-C_7烷氧基，其中哌吡基未經取代或經C_1-C_7烷基取代；嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；S-側氧基-硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如S-側氧基硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；S,S-二側氧基硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；C_3-C_8環烷氧基；雜環基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基，其中雜環基具有3至10個環原子且具有一或多個選自O、S及N，尤其N之雜環原子，諸如吡啶基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-NH-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基如以上所定義，較佳為苯基或萘基，且在各情況下未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基(尤其甲基或乙基)、鹵基-C_1-C_7烷基(尤其三氟甲基)、羥基、C_1-C_7烷氧基(尤其甲氧基)、鹵基(尤其氟)及氰基；雜

環基胺基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基，其中雜環基具有3至10個環原子且具有一或多個選自O、S及N，尤其N之雜環原子，諸如吡啶基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基；C_1-C_7烷-磺醯基，例如甲烷磺醯基或乙烷磺醯基；C_3-C_8環烷基-磺醯基；硝基及氰基；

較佳地，限制條件為苯基R^2在間位經尤其甲氧基之C_1-C_7烷氧基取代，且在對位經一或多個獨立地選自上文對於經取代之苯基R^2所述的取代基，更佳以下取代基之群的取代基取代：C_1-C_7烷氧基，尤其甲氧基；羥基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基，尤其2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、2-或3-甲氧基丙氧基、2-或3-乙氧基丙氧基，或2-或3-丙氧基丙氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基，諸如2-(2-甲氧基乙氧基或2-乙氧基乙氧基)-乙氧基；胺基-C_1-C_7烷氧基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷氧基，例如2-二甲基-或2-二乙基-胺基-乙氧基或2-或3-二甲基-或2-或3-二乙基-胺基-丙氧基；吡咯啶基-C_1-C_7烷氧基；側氧基吡咯啶基-C_1-C_7烷氧基；咪唑啶基-C_1-C_7烷氧基；哌啶基-C_1-C_7烷氧基，例如N-哌啶基-C_1-C_7烷氧基；哌吩基-C_1-C_7烷氧基；N-C_1-C_7烷基哌吩基-C_1-C_7烷氧基；嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；S-側氧基-硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如S-側氧基硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；S,S-二側氧基硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，例如S,S-二側氧基硫代N-

嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；C_3-C_8環烷氧基；C_6-C_{14}芳基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基或C_6-C_{14}-芳醯基-NH-C_2-C_7烷氧基，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基(尤其甲基或乙基)、鹵基-C_1-C_7烷基(尤其三氟甲基)、羥基、C_1-C_7烷氧基(尤其甲氧基)、及鹵基(尤其氟)；吡啶基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-NH-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基(尤其甲基或乙基)、鹵基-C_1-C_7烷基(尤其三氟甲基)、羥基、C_1-C_7烷氧基(尤其甲氧基)及鹵基(尤其氟)；吡啶基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基；C_1-C_7烷-磺醯基，例如甲烷磺醯基或乙烷磺醯基；C_3-C_8環烷基-磺醯基；

其中在一更佳實施例中，R^2為3,4-二甲氧基苯基；

或其N-氧化物，其溶劑合物及/或(較佳醫藥學上可接受之)鹽。

高度較佳地，本發明係關於式I化合物，其中：

R^1為吡啶基，尤其吡啶-2-基或吡啶-3-基，嘧啶基，吡畊基，尤其吡畊-2-基，吡唑基，尤其吡唑-3-基，或咪唑基，其各自未經取代或經一或多個、較佳1或2個取代基取代，該或該等取代基獨立地自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基，諸如甲基；鹵基-C_1-C_7烷基，諸如三氟甲基；

羥基；C_1-C_7烷氧基，諸如甲氧基或乙氧基；鹵基，尤其氟、氯或溴；胺基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基，諸如第三丁氧基羰基胺基；未經取代或經一或多個、較佳1或2個獨立地選自由以下各基團組成之群的部分取代之吡啶基(尤其吡啶-2-基)：諸如甲基之C_1-C_7烷基，羥基，諸如甲氧基或乙氧基之C_1-C_7烷氧基，例如氟、氯或溴之鹵基，胺基，諸如第三丁氧基羰基胺基之C_1-C_7烷氧基羰基胺基及氰基；哌啶基，尤其N-哌啶基或哌啶-4-基；1-(C_1-C_7烷氧基)-哌啶-4-基；N-哌啡基；4-(C_1-C_7烷氧基羰基)-N-哌啡基；N-嗎啉基；硫代N-嗎啉基；S-側氧基或S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基；(未經取代或氰基及/或羥基取代之苯基)-磺醯基；及氰基，較佳為吡啶-3-基、3-甲基-吡啶-2-基、6-羥基-吡啶-3-基、6-乙氧基-吡啶-3-基、6-氟-吡啶-3-基、6-氯-吡啶-3-基、6-胺基-吡啶-3-基、5-氰基-吡啶-3-基、6-氰基-吡啶-3-基、6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基、6-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基、6-(哌啡-1-基)-吡啶-3-基、6-(4-第三丁氧基羰基-哌啡-1-基)-吡啶-3-基、6-N-嗎啉基-吡啶-3-基、6-(6-氰基吡啶-3-基)-吡啶-3-基、吡唑-3-基、1-(4-羥基苯基磺醯基)-吡唑-2-基、1-(3-或4-氰基苯基磺醯基)-吡唑-2-基或吡啡-2-基；且

R^2為苯基或萘基，尤其為苯基，其各自未經取代或經一或多個、尤其1或2個選自由以下各基團組成之群的取代基取代：C_1-C_7烷基；未經取代或經1至3個獨立的選自以下基團之部分取代的苯基：羥基及C_1-C_7烷氧基，諸如甲氧

基；C_1-C_7烷氧基，尤其甲氧基或乙氧基；羥基-C_2-C_7烷氧基，尤其2-羥基乙氧基或3-羥基丙氧基；C_1-C_7烷氧基-C_2-C_7烷氧基；(C_1-C_7烷氧基-C_2-C_7烷氧基)-C_2-C_7烷氧基，尤其2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基；胺基-C_1-C_7烷氧基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)胺基-C_1-C_7烷氧基，尤其2-二乙基胺基-乙氧基或3-二乙基胺基-丙氧基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基，尤其2-第三丁氧基羰基胺基-乙氧基或3-第三丁氧基羰基胺基-丙氧基；C_1-C_7烷醯基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基或C_6-C_{14}-芳醯基-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基(其較佳為苯基或萘基)未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基(尤其甲基或乙基)、鹵基-C_1-C_7烷基(尤其三氟甲基)、羥基、C_1-C_7烷氧基(尤其甲氧基)、鹵基(尤其氟)及氰基，尤其2-苯甲醯基胺基-乙氧基，3-苯甲醯基胺基丙氧基，2-(3-三氟甲基苯甲醯基胺基)-乙氧基，3-(3-三氟甲基苯甲醯基胺基)-丙氧基，2-(3-甲氧基苯甲醯基、3,4-二甲氧基苯甲醯基胺基、2,3,4-三甲氧基苯甲醯基胺基或3,4,5-三甲氧基苯甲醯基胺基)-乙氧基，3-(3-甲氧基苯甲醯基、3,4-二甲氧基苯甲醯基胺基、2,3,4-三甲氧基苯甲醯基胺基或3,4,5-三甲氧基苯甲醯基胺基)-丙氧基，2-(3,4-二氟苯甲醯基胺基)-乙氧基，3-(3,4-二氟苯甲醯基胺基)-丙氧基；吡啶基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基，尤其2-(吡啶-4-羰基胺基)-乙氧基、2-(吡

啶-3-羰基胺基)-乙氧基、3-(吡啶-4-羰基胺基)-丙氧基或3-(吡啶-3-羰基胺基)-丙氧基；C_1-C_7烷基胺基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基，諸如2-第三丁基胺基羰基胺基-乙氧基或3-第三丁基胺基羰基胺基-丙氧基；C_6-C_{14}芳基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-NH-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基(其較佳為苯基或萘基)未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基(尤其甲基或乙基)、鹵基-C_1-C_7烷基(尤其三氟甲基)、羥基、C_1-C_7烷氧基(尤其甲氧基)、鹵基(尤其氟)及氰基，尤其2-苯基胺基羰基胺基-乙氧基，3-苯基胺基羰基胺基-丙氧基，2-(3-三氟甲基、3-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基或3,4-二氟苯基)-胺基羰基胺基-乙氧基，3-(3-三氟甲基、3-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基或3,4-二氟苯基)-胺基羰基胺基-丙氧基；吡啶基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基，尤其吡啶-3-或吡啶-4-基胺基羰基-C_2-C_7烷氧基，諸如2-[吡啶-3-或吡啶-4-基]-胺基羰基胺基)-乙氧基或3-[吡啶-3-或吡啶-4-基]-胺基羰基胺基)-丙氧基；吡咯基-C_1-C_7烷氧基；吡咯啶基-C_1-C_7烷氧基，其中吡咯啶基未經取代或經側氧基取代，尤其2-(吡咯啶-1-基或2-側氧基吡咯啶-1-基)-乙氧基或3-(吡咯啶-1-基或2-側氧基吡咯啶-1-基)-丙氧基；咪唑基-C_1-C_7烷氧基，諸如2-咪唑-1-基-乙氧基或3-咪唑-1-基-丙氧基；咪唑啶基-C_1-C_7烷氧基，其

中咪唑啶基未經取代或經側氧基取代；嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，尤其2-N-嗎啉基-乙氧基或3-N-嗎啉基-丙氧基；硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基，尤其2-硫代N-嗎啉基-乙氧基或3-硫代N-嗎啉基-丙氧基；S-側氧基硫代嗎啉基；S,S-二側氧基硫代嗎啉基；哌啶基-C_1-C_7烷氧基，其中哌啶基未經取代或經C_1-C_7烷基取代；哌吩基-C_1-C_7烷氧基，其中哌吩基未經取代或經C_1-C_7烷基取代，尤其2-(4-甲基-哌吩基1-基)-乙氧基或3-(4-甲基-哌吩基1-基)-丙氧基；鹵基，尤其氟；C_1-C_7烷基磺醯基(C_1-C_7烷基-$S(=O)_2$-)，尤其甲烷磺醯基(H_3C-$S(=O)_2$)-)或乙烷磺醯基(H_3C-CH_2-$S(=O)_2$-)；硝基及氰基；其中R^2更佳為4'-甲氧基-聯苯-4-基、3,4-二甲氧基-苯基、4-(2-羥基乙基或3-羥基丙基)-3-甲氧基-苯基、4-乙氧基-3-甲氧基苯基、4-[(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-(2-胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(2-(第三丁氧基羰基胺基)-乙氧基-3-甲氧基-苯基、4-(3-胺基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(3-(第三丁氧基羰基胺基)-丙氧基-3-甲氧基-苯基、4-(2-(二乙基胺基)-乙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(3-(二乙基胺基)-丙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(2-N-吡咯啶基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(3-N-吡咯啶基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(2-(2-側氧基N-吡咯啶基)-乙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(3-(2-側氧基N-吡咯啶基)-丙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(2-咪唑啶-1-基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(3-咪唑啶-1-基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(2-N-嗎啉基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(3-N-嗎啉基-丙氧

基)-3-甲氧基-苯基、4-(2-硫代N-嗎啉基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(3-硫代N-嗎啉基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-[2-(4-甲基N-哌啡基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-[3-(4-甲基N-哌啡基)-丙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-(2-苯甲醯基胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(3-苯甲醯基胺基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-[2-((3-三氟甲基苯甲醯基、3-甲氧基苯甲醯基、3,4-二甲氧基苯甲醯基、2,3,4-三甲氧基苯甲醯基、3,4,5-三甲氧基苯甲醯基或3,4-二氟苯甲醯基)-胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-[3-((3-三氟甲基苯甲醯基、3-甲氧基苯甲醯基、3,4-二甲氧基苯甲醯基、2,3,4-三甲氧基苯甲醯基、3,4,5-三甲氧基苯甲醯基或3,4-二氟苯甲醯基)-胺基)-丙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-[2-(吡啶-4-羰基胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-[3-(吡啶-4-羰基胺基)-丙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-[2-(吡啶-3-羰基胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-(3-[吡啶-3-羰基胺基)-丙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-(2-苯基胺基羰基胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-(3-苯基胺基羰基胺基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基、4-[2-((3-三氟甲基苯基-胺基羰基、3-甲氧基苯基-胺基羰基、3,4-二甲氧基苯基-胺基羰基、2,3,4-三甲氧基苯基-胺基羰基、3,4,5-三甲氧基苯基-胺基羰基或3,4-二氟苯基-胺基羰基)-胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-[3-((3-三氟甲基苯基-胺基羰基、3-甲氧基苯基-胺基羰基、3,4-二甲氧基苯基-胺基羰基、2,3,4-三甲氧基苯基-胺基羰基、3,4,5-三甲氧基苯基-胺基羰基或3,4-二氟苯基-胺基羰基)-胺基)-丙氧

基]-3-甲氧基-苯基、4-[2-(吡啶-4-基胺基-羰基胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-[3-(吡啶-4-基羰基胺基)-丙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-[2-(吡啶-3-基胺基羰基胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基、4-[3-(吡啶-3-基胺基羰基胺基)-丙氧基)-3-甲氧基-苯基或4-甲烷磺醯基-苯基；

或其N-氧化物，其溶劑合物及/或(較佳醫藥學上可接受之)鹽。

極佳亦為本發明之在申請專利範圍中表示的實施例，因此將其以引用的方式併入本文中。

本文中所給的任何式意欲表示具有由結構式所描繪之結構以及某些變更或形式的化合物。詳言之，本文中所給之任何式的化合物可具有不對稱中心且因此以不同鏡像異構形式存在。若式I化合物中存在至少一個不對稱碳原子，則該化合物可以光學活性形式存在或以光學異構體之混合物的形式，例如以外消旋混合物之形式存在。所有光學異構體及其混合物，包括外消旋混合物屬於本發明。因此，本文中所給之任何給定式意欲表示外消旋體、一或多種鏡像異構形式、一或多種非對映異構形式、一或多種滯轉異構形式及其混合物。此外，某些結構可以幾何異構體(亦即順及反式異構體)形式、以互變異構體形式或以滯轉異構體形式存在。

本文中所給的任何式意欲表示該等化合物之水合物、溶劑合物及多晶型物及其混合物。

本文中所給的任何式亦意欲表示該等化合物之未標記形

式以及同位素標記形式。同位素標記化合物具有由本文中所給之式描繪的結構，其例外為一或多個原子經具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{125}I。本發明之各種同位素標記化合物，例如併有諸如^{3}H、^{13}C及^{14}C之放射性同位素的彼等化合物。該等同位素標記化合物適用於代謝研究(較佳使用^{14}C)，反應動力學研究(使用例如^{2}H或^{3}H)、偵測或成像技術[諸如，正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或受質組織分布檢定]或適用於患者之放射性治療。詳言之，對於PET或SPECT研究，^{18}F或標記化合物可尤其較佳。另外，以諸如氘(亦即^{2}H)之較重同位素取代可提供由於較大代謝穩定性而產生之某些治療優勢，例如體內半衰期增加或劑量要求降低。一般而言可藉由執行流程或實例中所揭示之程序及如下所述藉由以可得同位素標記試劑取代非同位素標記試劑的製備法製備本發明之同位素標記化合物及其前藥。

本發明尤其分別係關於如下在實例中藉由其名稱所述的式I化合物，較佳地展示為式之異構體，或其醫藥學上可接受之鹽，或其根據本發明之用途。

相當出乎意料地，目前已發現式I化合物具有有利藥理學特性且抑制脂激酶之活性，該等脂激酶諸如PI3激酶及/或PI3激酶相關蛋白質激酶家族(亦稱為PIKK且包括DNA-

PK、ATM、ATR、hSMG-1及mTOR)之成員，諸如DNA蛋白質激酶，且其可用以治療依賴於該等激酶之活性的疾病或病症。

磷脂醯肌醇-3'-OH激酶(PI3K)途徑為中樞信號轉導途徑中之一者，其對包括細胞週期進程、增生、運動性、新陳代謝及存活的許多細胞功能行使作用。受體酪胺酸激酶之活化引起PI3K將磷脂醯肌醇-(4,5)-二磷酸磷酸化，產生膜結合磷脂醯肌醇-(3,4,5)三磷酸。後者藉由磷脂醯肌醇-(3,4,5)-三磷酸與激酶之血小板-白細胞C激酶受質同源(pleckstrin-homology，PH)域之結合促進多種蛋白質激酶由細胞質轉移至質膜。為PI3K之關鍵下游標靶之激酶包括磷酸肌醇依賴型激酶1(PDK1)及AKT(亦稱為蛋白質激酶B)。該等激酶之磷酸化接著允許許多其他途徑之活化或失活，該等途徑包括諸如GSK3、mTOR、PRAS40、FKHD、NF-κB、BAD、卡斯蛋白酶-9及其類似物之介體。PI3K途徑之重要負反饋機制為PTEN，催化磷脂醯肌醇-(3,4,5)-三磷酸去磷酸化以將磷脂醯肌醇-(4,5)-二磷酸磷酸化的磷酸酯酶。在大於60%之所有實體腫瘤中，PTEN係突變為非活性形式，從而允許PI3K途徑之組成性活化。由於大多數癌症為實體腫瘤，因此該觀察結果提供以下證據：靶向PI3k本身或PI3K途徑之個別下游激酶提供減輕或甚至消除許多癌症中之調節異常且因此恢復正常細胞功能及行為的有前景之方法。然而，此並不排除其他機制可促成諸如彼等本發明之PI3K活性改質劑之有利效應。

鑒於本發明化合物對磷脂醯肌醇3-激酶之抑制效應，呈游離或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物適用於治療由PI3激酶家族的一或多個成員、尤其PI3激酶之活化(包括正常活性或尤其過度活性)所介導的病狀，諸如增生、發炎性或過敏性病狀，阻塞性氣管疾病及/或通常與移植相關聯發生的病症。

根據本發明"治療"可為治療性治療，例如症狀性及/或預防性治療。較佳治療溫血動物，尤其人類。

較佳為用於治療增生性疾病之式I化合物或其治療增生性疾病的用途，該疾病係選自良性或惡性腫瘤，腦癌、腎癌、肝癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、胃腫瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、陰道癌或甲狀腺癌，肉瘤、神經膠母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌，尤其結腸癌或結腸直腸腺瘤或頸部及頭部腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、瘤形成、上皮特徵之瘤形成、淋巴瘤、乳腺癌或白血病。其他疾病包括考登症候群(Cowden syndrome)、萊米特-杜斯症(Lhermitte-Dudos disease)及白-棕氏症候群(Bannayan-Zonana syndrome)，或PI3K/PKB途徑異常活化之疾病。

根據本發明之化合物亦用於治療發炎性或阻塞性氣管(呼吸道)疾病，使得(例如)組織損傷、呼吸道炎症、支氣管過度反應、重塑或疾病進行降低。其他本發明適用之發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何類型或成因之哮喘，其包括內在性(非過敏性)哮喘及外在性(過敏性)哮喘，例如輕

度哮喘、中度哮喘、嚴重哮喘、支氣管炎哮喘、運動誘發性哮喘、職業性哮喘及細菌感染誘發性哮喘。亦應理解哮喘治療包含治療(例如)顯示氣喘症狀且經診斷為或可診斷為"氣喘嬰兒"之小於4或5歲的受檢者，經確定之醫學上主要關注之患者類型且目前通常鑑別為初期或早期哮喘患者。(為方便起見，將此特定哮喘病狀稱為"氣喘嬰兒症候群")。

可藉由(例如)急性哮喘患者之症狀發作或支氣管收縮發作的頻率或嚴重程度降低、肺功能之改善或氣管過度反應改善來證明治療哮喘中之預防性功效。其可進一步藉由對於其他症狀療法(亦即用於或意欲(當發生時)限制或中斷症狀性發作之療法，例如消炎劑(例如皮質類固醇)或支氣管擴張劑)的需求降低來證明。哮喘之預防性益處在傾向於"晨間肺功能下降"的受檢者中可尤其明顯。"晨間肺功能下降"為公認哮喘症候群，為實質百分數之哮喘患者所共有且以(例如)在早晨約4至6點之間的時間內(亦即在通常實質上遠離任何先前投與之症狀性哮喘療法的時間段內)哮喘發作為特徵。

式I化合物可用於本發明適用且包括以下疾病之其他發炎性或阻塞性氣管疾病及病狀：急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺部、氣管或肺部疾病(COPD、COAD或COLD)(包括慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難)、肺氣腫以及由其他藥物療法(尤其其他吸入式藥物療法)而引起之氣管過度反應惡化。

本發明亦係關於對任何類型或成因的支氣管炎之治療，該等支氣管炎包括例如急性支氣管炎、花生仁吸入性支氣管炎(arachidic bronchitis)、卡他性支氣管炎(catarrhal bronchitis)、格魯布性支氣管炎(croupus bronchitis)、慢性支氣管炎或結核性支氣管炎。本發明適用之其他發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何類型或成因之肺塵埃沈著病(一種常見職業性發炎性肺病，常常伴隨慢性或急性氣管阻塞，且藉由反覆吸入粉塵引起)，其包括(例如)礬土沈著病、炭末沈著病、石綿沈著病、石硝沈著病、鴕鳥毛塵肺病、鐵質沈著病、矽粉沈著病、煙草末沈著病及棉屑沈著病。

鑒於其消炎活性，尤其關於對嗜伊紅血球活化之抑制，本發明之化合物亦適用於治療嗜伊紅血球相關病症(例如嗜伊紅血球增多)，尤其嗜伊紅血球相關氣管病症(例如包括肺部組織之病態嗜伊紅血球浸潤)，其包括因其影響氣管及/或肺而造成之嗜伊紅血球過多、以及(例如)與呂弗勒症候群(Löffler's syndrome)相因而生或伴生之嗜伊紅血球相關氣管病症、嗜伊紅血球性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)侵染(包括熱帶嗜伊紅血球增多)、支氣管肺麴黴症、結節性多動脈炎(包括謝格-司托司症候群(Churg-Strauss syndrome))、嗜酸性球性肉芽腫及由藥物反應引起影響氣管之嗜伊紅血球相關病症。

本發明之化合物亦適用於治療發炎性或過敏性皮膚病狀，例如牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮膚炎、斑禿、多

形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑性狼瘡、天疱瘡、後天性大皰性表皮鬆懈及其他發炎性或過敏性皮膚病狀。

本發明之化合物亦可用於治療其他疾病或病狀，諸如具有發炎性組份之疾病或病狀，例如治療眼部疾病及病狀，諸如結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎；影響鼻之疾病，包括過敏性鼻炎；及牽涉自體免疫反應或具有自體免疫組份或病因之發炎性疾病，包括自體免疫血液學病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅細胞貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑性狼瘡症、多軟骨炎、硬皮病、韋格納(Wegener)肉牙腫病、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、史蒂文斯-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、自體免疫發炎性腸道疾病(例如潰瘍性結腸炎及克隆氏病(Crohn's disease))、內分泌性眼病、格雷夫斯氏病(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化症、葡萄膜炎(前部及後部)、乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎、肺間質纖維化、牛皮癬性關節炎及絲球體腎炎(有或無腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或最小變化腎病)。

此外，本發明提供根據本文之定義的化合物、其N-氧化物、醫藥學上可接受之鹽及/或水合物或溶劑合物用於製備用以治療增生性疾病、發炎性疾病、阻塞性呼吸道疾病或通常與移植相關聯發生的病症之藥物之用途。

本發明尤其係關於式I化合物(或包含式I化合物之醫藥調配物)在治療上文及下文提及之一或多種疾病中之用途，其中該或該等疾病對PI3激酶相關蛋白質激酶家族中之一或多種激酶、最尤其PI3激酶(PI3K)(尤其其中激酶展示(在其他調節機制環境中)不當地高或更佳高於正常(例如組成性)活性)的抑制具有反應(以有利方式，例如藉由部分或完全去除一或多種症狀，直至完全治癒或好轉)。

無論何處提及術語"使用"或"所用"或尤其用途，此意欲包括式I之化合物(亦包括自上文及申請專利範圍中本身保護化合物中排除者)，其用於預防性及/或治療性治療溫血動物、尤其人類疾病，較佳地一或多種上文或下文所述之疾病；包含以預防性及/或治療性治療如上文或下文所述的疾病之有效量將式I化合物投與需要該治療之人員的使用方法或治療方法；用於預防性及治療性治療上文及下文所述的疾病之醫藥調配物/製劑之製備或製備方法，其尤其包括混合式I化合物(作為治療活性成份)與至少一種醫藥學上可接受之載劑物質，包括使其易用於該治療(例如增補用法說明書插頁(例如封裝活頁或其類似物)、調配物、適當製劑、用於特定用途之改適、定製及其類似物)；及式I化合物用於該製備之用途，及/或上文及下文提及的所有其他預防性或治療性用途。所有此等態樣均為本發明之實施例。

式I化合物及其鹽作為PI3激酶抑制劑之功效可如下證明：

以半區域COSTAR 96孔板之每孔50 μL最終體積進行激酶反應。檢定中ATP及磷脂醯肌醇之最終濃度分別為5 μM及6 μg/mL。藉由添加PI3激酶，例如PI3激酶起始反應。

p110β.檢定之組份每孔添加如下：

- 在第2-1行中每孔10 μL於5% DMSO中之測試化合物。
- 藉由在第1行之前4個孔及第12行之最後4個孔中添加10 μL 5% vol/vol DMSO測定總活性。
- 藉由將10 μM對照化合物添加至第1行之最後4個孔及第12行之前4個孔測定背景。
- 每個板製備2 mL '檢定混合物'：

  1.912 mL HEPES檢定緩衝液；

  8.33 μL 3 mM ATP儲備液，提供每孔5 μM之最終濃度；

  1 μL活性期內之[^{33}P]ATP，提供每孔0.05 μCi；

  30 μL 1 mg/mL PI儲備液，提供每孔6 μg/mL之最終濃度；

  5 μL 1 M儲備液$MgCl_2$，提供每孔1 mM之最終濃度；

- 每孔添加20 μL檢定混合物。
- 每板製備2 mL '酶混合物'(x* μL於2 mL激酶緩衝液中之PI3激酶p110β)。在添加至檢定板期間將'酶混合物'保持在冰上。
- 每孔添加20 μl '酶混合物'以起始反應。
- 接著將板在室溫下培育90分鐘。

- 藉由每孔添加50 μL WGA-SPA珠粒(麥胚凝集素塗佈之閃爍親近檢定珠粒)懸浮液終止反應。
- 使用TopSeal-S(用於聚苯乙烯微板之熱封口，PerkinElmer LAS (Deutschland) GmbH, Rodgau, Germany)密封檢定板且在室溫下培育至少60分鐘。
- 接著使用Jouan桌上型離心機(Jouan Inc., Nantes, France)在1500 rpm下將檢定板離心2分鐘。
- 使用Packard TopCount將檢定板計數，各孔計數20秒。

*酶之體積視所用批次之酶活性而定。

在一更佳檢定中，以每個低體積非結合CORNING 384孔黑色檢定板(目錄號3676)之孔10 μL之最終體積進行激酶反應。檢定中ATP及磷脂醯肌醇(PI)之最終濃度分別為1 μM及10 μg/mL。藉由添加ATP起始反應。

檢定之組份每孔添加如下：

在第1-20行中，每孔50 nL於90% DMSO中之測試化合物，單列8個濃度(1/3及1/3.33連續稀釋步驟)。

- 低對照：在第23-24行之半數孔中50 nL 90% DMSO(最終0.45%)。
- 高對照：於第23-24行之另一半中50 nL參考化合物(例如WO 2006/122806實例7之化合物，將彼方面以引用的方式併入本文中)(最終2.5 μM)。
- 標準：如剛才所提及的50 nL參考化合物在第21-22行中作為測試化合物。
- 每個檢定製備20 mL '緩衝液'：

200 μL 1 M TRIS HCl pH 7.5(最終10 mM)

60 μL 1 M $MgCl_2$(最終3 mM)

500 μL 2 M NaCl(最終50 mM)

100 μL 10% CHAPS(最終0.05%)

200 μL 100 mM DTT(最終1 mM)

18.94 mL超純水(nanopure water)

- 每個檢定製備10 mL 'PI'：

  200 μL在3%辛基糖苷中製備之1 mg/ml L-α-磷脂醯肌醇(Liver Bovine, Avanti Polar Lipids目錄號840042C MW=909.12)(最終10 μg/ml)

  9.8 mL '緩衝液'

- 每個檢定製備10 mL 'ATP'：

  6.7 μL 3 mM ATP儲備液，提供每孔1 μM之最終濃度

  10 mL '緩衝液'

- 每個檢定在'PI'中以以下最終濃度製備2.5 mL各PI3K構築體：

  10 nM PI3K α BV-1075

  25 nM β BV-949

  10 nM δ BV-1060

  150 nM γ BV-950

- 每孔添加5 μL 'PI/PI3K'。
- 每孔添加5 μl 'ATP'以起始反應。
- 接著，將檢定板在室溫下培育60分鐘(α、β、δ)或120分鐘(γ)。

- 藉由添加10 μL激酶-Glo(Promega目錄號6714號)終止反應。
- 在Synergy 2讀取器(BioTek, Vermont USA)中10分鐘後以100毫秒之積分時間及設定為191的敏感性讀取檢定板。
- 輸出：高對照為約60'000計數且低對照為30'000或30'000以下。
- 此發光檢定提供介於0.4與0.7之間的適用Z'比率

Z'值為檢定穩定性之通用量度。Z'介於0.5與1.0之間視為良好檢定。

對於此檢定，所提及的PI3K構築體製備如下：

分子生物學：

使用兩種不同構築體BV-1052及BV-1075產生PI3激酶，其為用於化合物篩選之蛋白質。

PI3Kα BV-1052 p85(iSH2)-Gly連接子-p110a(D20aa)-C-末端His標籤

產生p85亞單元之內部SH2域(iSH2)及p110-a亞單元(前20個胺基酸缺失)的PCR產物且藉由重疊PCR融合。

初始使用引子gwG130-p01(5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO:1)及gwG130-p02(5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3')(SEQ ID NO: 2)由第一股cDNA產生iSH2 PCR產物。隨後在第二PCR反應中，使用以下引子分別在p85 iSH2片段之5'端及3'端添加Gateway(Invitrogen AG, Basel, Switzerland)重組AttB1位點及連接子序列：

gwG130-p03(5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATAT-GCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO: 3)及

gwG152-p04(5'-TACCATAATTCCACCACCACCACCGGAAATTCCCCCTGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3')(SEQ ID NO: 4)。

初始使用引子gwG152-p01(5'-CTAGTGGAATGTTTACTACCAAATGG-3')(SEQ ID NO: 5)及gwG152-p02(5'-GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3')(SEQ ID NO: 6)，亦由第一股cDNA產生p110-a片段。

在後續PCR反應中，使用以下引子分別在p110-a之5'端及3'端添加連接子序列及組胺酸標籤：

gw152-p03(5'-GGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTATGGTAC-TAGTGGAATGTTTACTACC-AAATGGA-3')(SEQ ID NO: 7)及

gwG152-p06(5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCGTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3')(SEQ ID NO: 8)。

在第三個PCR反應中藉由使用上述gwG130-p03引子及以下含有重疊組胺酸標籤及AttB2重組序列的引子使iSH2片段之3'端及p110-a片段之5'端處的連接子重疊來裝配p85-iSH2/p110-a融合蛋白：

(5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTGATGGTGAT-GTGCTCC-3')(SEQ ID NO:

9)。

在(Invitrogen)OR反應中將此最終產物重組至供體載體pDONR201中以產生ORF318進入純系。藉由定序驗證此純系且將其用於Gateway LR反應以將插入物轉移至Gateway改適之pBlueBac4.5(Invitrogen)載體中以供產生桿狀病毒表現載體LR410。

PI3Kα BV-1075 p85(iSH2)-12 XGly連接子-p110a(D20aa)-C-末端His標籤

藉由包含選殖於載體pBlueBac4.5中之p85片段及p110-a片段的三部分連接反應產生桿狀病毒BV-1075之構築體。p85片段獲自經Nhe/Spe消化之質體p1661-2。p110-a片段以SpeI/HindIII片段形式獲自LR410(參見上文)。以Nhe/HindIII消化選殖載體pBlueBac4.5(Invitrogen)。此舉得到構築體PED 153.8。

藉由PCR使用以下各物產生p85組份(iSH2)：使用ORF318(上文所述)作為模板，及一種正向引子：

KAC1028(5'-GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAATATACC)(SEQ ID NO: 10)及兩種反向引子，

KAC1029(5'-GCCTCCACCACCTCCGCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC)(SEQ ID NO: 11)及

KAC1039(5'-TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTCCACCACCTCCGCC)(SEQ ID NO: 12)。

兩個反向引子重疊且將p110a基因之12x Gly連接子及N末端序列併入至SpeI位點中。12x Gly連接子置換BV1052

構築體中之連接子。將PCR片段選殖入pCR2.1 TOPO(Invitrogen)中。所得純系中，確定p1661-2為正確的。以Nhe及SpeI消化此質體且將所得片段凝膠分離且純化以供次選殖。

藉由用Spe I及HindIII的酶促消化純系LR410(參見上文)產生p110-a選殖片段。SpeI位點位於p110a基因之編碼區域中。將所得片段凝膠分離且純化以供次選殖。

藉由以Nhe及HindIII酶促消化製備選殖載體pBlueBac4.5(Invitrogen)。以Qiagen(Quiagen N.V, Venlo, Netherlands)管柱純化切割之載體，且隨後以小牛腸鹼性磷酸酶(Calf Intestine alkaline phosphatase，CIP)(New England BioLabs, Ipswich, MA)去磷酸化。CIP反應完成後，再次管柱純化切割之載體以產生最終載體。使用Roche Rapid連接酶及供應商說明書進行3部分連接反應。

PI3Kβ BV-949 p85(iSH2)-Gly連接子-p110b(全長)-C-末端His標籤

產生p85亞單元之內部SH2域(iSH2)及全長p110-b亞單元的PCR產物且藉由重疊PCR融合。

初始使用引子gwG130-p01(5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO: 1)及gwG130-p02(5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3')(SEQ ID NO: 2)由第一股cDNA產生iSH2 PCR產物。隨後在第二PCR反應中，使用以下引子分別在p85 iSH2片段之5'端及3'端添加Gateway(Invitrogen)重組AttB1位點及連接子序列：

gwG130-p03(5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA-TACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO: 3)及

gwG130-p05(5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAAT-GCTGTTCATACGTTTGTC-3')(SEQ ID NO: 13)。

初始亦使用以下引子由第一股cDNA產生p110-b片段：

gwG130-p04(5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT-3')(SEQ ID NO: 4)

其含有p110-b之連接子序列及5'端；及

gwG130-p06(5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAACTGTGTG-3')(SEQ ID NO: 14)

其含有與組胺酸標籤融合的p110-b之3'端序列。

使用上述gwG130-p03引子及以下含有重疊組胺酸標籤及AttB2重組序列的引子，藉由重疊PCR進行iSH2片段之3'端及p110-b片段之5'端處之連接子之反應，裝配p85-iSH2/p110-b融合蛋白：(5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3')(SEQ ID NO: 15)。

在Gateway(Invitrogen)OR反應中將此最終產物重組至供體載體pDONR201中以產生ORF253進入純系。藉由定序驗證此純系且將其用於Gateway LR反應以將插入物轉移至

Gateway改適之pBlueBac4.5(Invitrogen)載體中以供產生桿狀病毒表現載體LR280。

PI3Kδ BV-1060 p85(iSH2)-Gly連接子-p110d(全長)-C-末端His標籤

產生p85亞單元之內部SH2域(iSH2)及全長p110-d亞單元的PCR產物且藉由重疊PCR融合。

初始使用引子gwG130-p01(5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO: 1)及gwG130-p02(5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3')(SEQ ID NO: 2)由第一股cDNA產生iSH2 PCR產物。隨後在第二PCR反應中，使用以下引子分別在p85 iSH2片段之5'端及3'端添加Gateway(Invitrogen)重組AttB1位點及連接子序列：

gwG130-p03(5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACAT-ATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(SEQ ID NO: 3)及

gwG154-p04(5'-TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC-3')(SEQ ID NO: 16)。

初始使用引子gwG154-p01(5'-ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT-3')(SEQ ID NO: 17)及gwG154-p02(5'-CTACTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT-3')(SEQ ID NO: 18)，亦由第一股cDNA產生p110-a片段。

在後續PCR反應中，使用以下引子分別在p110-d之5'端及3'端添加連接子序列及組胺酸標籤：

gw154-p03(5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGACCCCCTGGGGTGGAC-TGCCCCATGGA-3')(SEQ ID NO: 19) 及 gwG154-p06(5'-AGCTCCGTGATGGTGAT-GGTGATGTGCT-CCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT-3')(SEQ ID NO: 20)。

在第三個PCR反應中藉由使用上述gwG130-p03引子及以下含有重疊組胺酸標籤及Gateway(Invitrogen)AttB2重組序列的引子使iSH2片段之3'端及p110-d片段之5'端處之連接子重疊來裝配p85-iSH2/p110-d融合蛋白：(5'-GGGACCACTTTGTA-CAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3')(SEQ ID NO: 21)。

在Gateway(Invitrogen)OR反應中將此最終產物重組至供體載體pDONR201中以產生ORF319進入純系。藉由定序驗證此純系且將其用於Gateway LR反應以將插入物轉移至Gateway改適之pBlueBac4.5(Invitrogen)載體中以供產生桿狀病毒表現載體LR415。

PI3Kγ BV-950 p110g(D144aa)-C-末端His標籤

此構築體獲自英國劍橋，分子生物學實驗室，羅傑·威廉姆斯實驗室(Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK)(2003年11月)。關於構築體之描述，請參見：Pacold M. E.等人(2000)Cell 103, 931-943。

表現：

產生PI3K同功異型物的重組桿狀病毒及蛋白質的方法：

使用供應商推薦之方法，將含有不同PI3激酶基因之pBlue-Bac4.5(用於a、b及d同功異型物)或pVL1393(用於g)質體與BaculoGold WT染色體組DNA(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA)共轉染。隨後，將獲自轉染之重組桿狀病毒以Sf9昆蟲細胞進行斑塊純化以得到數種表現重組蛋白質之分離株。藉由抗HIS或抗同功異型物抗體西方檢定(western)選擇陽性純系。對於PI3K α及δ同功異型物，以PI3K之第一純系病毒儲備液進行第二斑塊純化。在低病毒感染劑量(multiplicity of infection，moi)下進行所有桿狀病毒分離株之擴增以產生用於蛋白質製備的高效價低繼代儲備液。將桿狀病毒指定為BV1052(α)及BV1075(α)、BV949(β)、BV1060(δ)及BV950(γ)。

蛋白質製備包括在2 L玻璃Erlenmyer燒瓶(110 rpm)或搖擺式生物反應器(22-25 rpm)中以2-10之moi感染在無蛋白質培養基中懸浮之Tn5(粉紋夜蛾(Trichoplusia ni))或TiniPro(Expression Systems, LLC, Woodland, CA, USA)細胞(第3繼代或更低繼代)39-48小時。最初，以3e5個細胞/毫升之密度以一半容量(5 L)接種10 L工作體積搖擺式生物反應器。在72小時細胞生長期期間以15 rpm搖晃反應器，補充與空氣混合之5%氧(每分鐘0.2 L)。感染前不久，分析搖擺式反應器培養物之密度、存活力且稀釋至約1.5e6個細胞/毫升。再培養2-4小時後添加100-500 ml高效價、低繼代病毒。在39-48小時感染期間將氧增至35%且將搖晃平台rpm增至25。感染期間，藉由Vicell存活力分析器

(Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA)生物過程監控細胞之存活力、直徑及密度。每12-18小時取各種參數及代謝物(pH值、O_2飽和度、葡萄糖等)之Nova Bioanalyzer (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, USA)讀數，直至收集。在感染後40小時內收集搖擺式生物反應器細胞。藉由離心(4℃ 1500 rpm)收集細胞，且隨後在彙集用於溶解及純化之細胞塊期間保持在冰上。以少量冷的未補充之格雷氏(Grace's)培養基(w/o蛋白酶抑制劑)製備細胞塊池。

HTS(BV1052)之PI3K α純化方案

以三個層析步驟純化PI3K α：以Ni瓊脂糖樹脂(GE Healthcare，屬於General Electric Company, Fairfield, CT, USA)進行固定化金屬親和力層析，使用Superdex 200 26/60管柱(GE Healthcare)進行凝膠過濾及最終以SP-XL管柱(GE Healthcare)進行陽離子交換步驟。將所有緩衝液冷卻至4℃且在冰上冷卻進行溶解。在室溫下快速進行管柱分離。

通常在高滲溶解緩衝液中溶解冷凍昆蟲細胞且將其加載至製備型IMAC管柱。以3-5管柱體積之溶解緩衝液、接著3-5管柱體積之含有45 mM咪唑的洗滌緩衝液洗滌樹脂，且接著以含有250 mM咪唑的緩衝液溶離標靶蛋白質。藉由庫馬斯(Coomassie)染色之SDS-PAGE凝膠分析溶離份，且彙集含有標靶蛋白質之溶離份且將其加載至製備型GFC管柱。藉由庫馬斯染色之SDS-PAGE凝膠分析來自GFC管柱之溶離份，且彙集含有標靶蛋白質之溶離份。將來自GFC

管柱之池稀釋至低鹽緩衝液中且加載至製備型SP-XL管柱。以低鹽緩衝液洗滌管柱直至獲得穩定A280基線吸光率，且使用20管柱體積0 mM NaCl至500 mM NaCl之梯度溶離。又，藉由庫馬斯染色之SDS-PAGE凝膠分析來自SP-XL管柱之溶離份，且彙集含有標靶蛋白質之溶離份。將最終池透析至含有50%甘油之儲存緩衝液中且在-20℃下儲存。在磷酸肌醇激酶檢定中檢定最終池之活性。

HTS(BV949)之PI3K β純化方案

以2個層析步驟純化PI3K β：以Ni瓊脂糖樹脂(GE Healthcare)進行固定化金屬親和力層析(IMAC)及使用Superdex 200 26/60管柱(GE Healthcare)進行凝膠過濾(GFC)。將所有緩衝液冷卻至4℃且在冰上冷卻進行溶解。在室溫下快速進行管柱分離。

通常在高滲溶解緩衝液中溶解冷凍昆蟲細胞且將其加載至製備型IMAC管柱。以3-5管柱體積之溶解緩衝液、接著3-5管柱體積之含有45 mM咪唑的洗滌緩衝液洗滌樹脂，且接著以含有250 mM咪唑的緩衝液溶離標靶蛋白質。藉由庫馬斯染色之SDS-PAGE凝膠分析溶離份，且彙集含有標靶蛋白質之溶離份且加載至製備型GFC管柱。藉由庫馬斯染色之SDS-PAGE凝膠分析來自GFC管柱之溶離份，且彙集含有標靶蛋白質之溶離份。將最終池透析至含有50%甘油之儲存緩衝液中且在-20℃下儲存。在磷酸肌醇激酶檢定中檢定最終池之活性。

HTS(BV950)之PI3K γ純化方案

以2個層析步驟純化PI3K γ：以Ni瓊脂糖樹脂(GE Healthcare)進行固定化金屬親和力層析(IMAC)及使用Superdex 200 26/60管柱(GE Healthcare)進行凝膠過濾(GFC)。將所有緩衝液冷卻至4℃且在冰上冷卻進行溶解。在室溫下快速進行管柱分離。通常在高滲溶解緩衝液中溶解冷凍昆蟲細胞且將其加載至製備型IMAC管柱。以3-5管柱體積之溶解緩衝液、接著3-5管柱體積之含有45 mM咪唑的洗滌緩衝液洗滌樹脂，且接著以含有250 mM咪唑的緩衝液溶離標靶蛋白質。藉由庫馬斯染色之SDS-PAGE凝膠分析溶離份，且彙集含有標靶蛋白質之溶離份且加載至製備型GFC管柱。藉由庫馬斯染色之SDS-PAGE凝膠分析來自GFC管柱之溶離份，且彙集含有標靶蛋白質之溶離份。將最終池透析至含有50%甘油之儲存緩衝液中且在-20℃下儲存。在磷酸肌醇激酶檢定中檢定最終池之活性。

HTS(BV1060)之PI3K δ純化方案

以三個層析步驟純化PI3K δ：以Ni瓊脂糖樹脂(GE Healthcare)進行固定化金屬親和力層析，使用Superdex 200 26/60管柱(GE Healthcare)進行凝膠過濾及最終以Q-HP管柱(GE Healthcare)進行陰離子交換步驟。將所有緩衝液冷卻至4℃且在冰上冷卻進行溶解。在室溫下快速進行管柱分離。通常在高滲溶解緩衝液中溶解冷凍昆蟲細胞且將其加載至製備型IMAC管柱。以3-5管柱體積之溶解緩衝液、接著3-5管柱體積之含有45 mM咪唑的洗滌緩衝液洗滌樹脂，且接著以含有250 mM咪唑的緩衝液溶離標靶蛋白

質。藉由庫馬斯染色之SDS-PAGE凝膠分析溶離份，且彙集含有標靶蛋白質之溶離份且加載至製備型GFC管柱。藉由庫馬斯染色之SDS-PAGE凝膠分析來自GFC管柱之溶離份，且彙集含有標靶蛋白質之溶離份。將來自GFC管柱之池稀釋至低鹽緩衝液中且加載至製備型Q-HP管柱。以低鹽緩衝液洗滌管柱直至獲得穩定A280基線吸光率，且使用20管柱體積0 mM NaCl至500 mM NaCl之梯度溶離。又，藉由庫馬斯染色之SDS-PAGE凝膠分析來自Q-HP管柱之溶離份，且彙集含有標靶蛋白質之溶離份。將最終池透析至含有50%甘油之儲存緩衝液中且在-20℃下儲存。在磷酸肌醇激酶檢定中檢定最終池之活性。

藉由"excel擬合"自帶的常規4參數曲線擬合測定IC_{50}值。使用4參數對數方程計算各化合物在8個濃度(通常10、3.0、1.0、0.3、0.1、0.030、0.010及0.003 μM)下的抑制百分數之IC_{50}值(IDBS XLfit)。或者，使用為4參數對數模型的idbsXLfit模型204計算IC_{50}值。

或者，對於ATP消耗檢定，將待測試的式I化合物溶解於DMSO中且以每孔0.5 μL直接分配入白色384孔板中。為起始反應，將10 μL 10 nM PI3激酶及5 μg/mL 1-α-磷脂醯肌醇(PI)添加至各孔中，接著添加10 μL 2 μM ATP。進行反應直至消耗約50%之ATP，且隨後藉由添加20 μL激酶-Glo溶液(Promega Corp., Madison, WI, USA)終止。將終止之反應培育5分鐘且接著經由發光偵測剩餘ATP。接著測定IC_{50}值。

某些化合物展示某一水準之針對不同旁系同源PI3Kα、β、γ及δ之選擇性。

在上文描述之檢定中表示為IC_{50}值之活性範圍較佳介於1 nM與約10 μM之間、較佳介於1 nM與約3 μM之間。

對DNA-PK生物化學檢定之描述：

使用來自Promega之在純化酶製劑與細胞核提取物中測定DNA-依賴型蛋白質激酶活性的量之套組V7870 (SignaTECT® DNA依賴型蛋白質激酶系統(SignaTECT® DNA-Dependent Protein Kinase Syste)，包含DNA-PK、生物素標記肽受質及其他成份，Promega, Madison, Wisconsin, USA)進行檢定。DNA-PK為其活性要求雙股DNA (dsDNA)的核絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶。dsDNA與酶之結合使得活性酶形成且亦使受質與酶更靠近，從而允許磷酸化反應進行。

按1/5將DNA-PK X5反應緩衝液(250 mM HEPES、500 mM KCl、50 mM $MgCl_2$、1 mM EGTA、0.5 mM EDTA、5 mM DTT、以KOH將pH值調節至7.5)稀釋於去離子水中，且添加BSA(儲備液=10 mg/mL)至0.1 mg/mL之最終濃度。

自於對照緩衝液(10 mM Tris-HCl(pH 7.4)、1 mM EDTA(pH 8.0))中之100 μg/ml小牛胸腺DNA製備活化緩衝液。每個管中，反應混合物包含：2.5 μl活化或對照緩衝液、5 μl X5反應緩衝液、2.5 μl p53來源之生物素標記肽受質(儲備液=4 mM)、0.2 μl BSA(10 mg/mL儲備液)及5 μl [γ-^{32}P] ATP(5 μl 0.5 mM冷ATP+0.05 μl Redivue [γ-^{32}P]

ATP=Amersham AA0068-250 μCi、3000 Ci/mmol、10 μCi/μl(現為GE Gealthcare Biosciences AB, Uppsala, Sweden))。

按1/10將DNA-PK酶(Promega V5811，濃度=100 U/μL)稀釋於X1反應緩衝液中且保持在冰上直至臨使用前。在室溫下將10.8 μl稀釋酶與1.2 μl 100 μM化合物(自於純DMSO中之10 mM儲備液按1/100稀釋於水中)一起培育10分鐘。彼時，將15.2 μl反應混合物添加至Perspex有機玻璃後的螺紋閥帽封蓋之管中。接著，將9.8 μl酶轉移至含有反應混合物的管中，且在30℃下培育5分鐘後，藉由添加12.5 μl終止緩衝液(7.5 M鹽酸胍)終止反應。

充分混合後，將各管之10 μl等分試樣點樣於SAM2®生物素捕獲膜(Promega, Madison, Wisconsin, USA)上，使其乾燥數分鐘。接著廣泛地洗滌膜，以移除過量游離[γ-^{32}P]ATP及非生物素化蛋白質：在200 ml 2 M NaCl中一次，30秒；在200 ml 2 M NaCl中3次，各2分鐘；在於1% H_3PO_4中之2 M NaCl中4次，各2分鐘；且在100 ml去離子水中兩次，各30秒。隨後使膜在室溫下風乾30-60分鐘。

使用鑷子及剪刀分離各膜方塊且置於閃爍瓶中，接著添加8 ml閃爍液(Flo-Scint 6013547，來自Perkin-Elmer)。接著藉由液體閃爍計數測定併入DNA-PK生物素標記肽受質中之^{32}P的量。在此測試系統中，可展示式I化合物具有範圍在10 nM至50 μM，例如10 nM至10 μM內的IC_{50}值。

可如下在細胞環境中證明本發明化合物阻斷PI3K/PKB

途徑活化之功效：

藉由Elisa偵測U87MG細胞中之磷酸-PKB的方案：

將U87MG細胞(人類神經膠母細胞瘤，ATCC第HTB-14號)胰蛋白酶化，在CASY細胞計數器(Schärffe systems, Göttingen, Germany)中計數，稀釋於新鮮完全DMEM高葡萄糖培養基中以每孔負荷150 μL含有4×10^4個細胞的細胞懸浮液，且將測試板培育18小時。平行地，在ELISA板之各孔中負荷50 μL於PBS/O中具有所需濃度的塗佈抗體且將板在室溫下保持2 h。在以檢定板密封器(Costar-Corning，參考3095)密封的黑平底96孔板(Microtest™, Falcon Becton-Dickinson，參考：353941)中進行此ELISA檢定。拋棄板中的培養基且用含有0.1% DMSO或於DMSO中效價(7)介於10 mM與0.156 mM之間的0.1%抑制劑之完全DMEM高葡萄糖培養基置換。接觸30分鐘後，藉由抽吸迅速移除培養基，接著將板置於冰上且立即以70 μL溶解緩衝液溶解細胞。平行地，以含有0.05%吐溫20(Tween 20)及0.1% Top-Block®(阻斷表面上的非特異性結合位點之明膠衍生物；Sigma-Aldrich, Fluka, Buchs, Switzerland，參考：37766)的PBS/O將以塗佈抗體(1/250稀釋(於PBS/O中)之抗-Akt1 C-20、山羊、Santa-Cruz-1618，Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, California, USA)製備的96孔板洗滌3次，1分鐘，且在室溫下將剩餘蛋白結合位點阻斷2 h以防止與200 μL含有3% Top Block®的PBS非特異性相互作用。以來自經處理細胞的50 μL試樣置換孔內含物且將板在4℃下培

育3 h。總是與以下對照平行以6個重複進行ELISA檢定：U87MG(未經處理之對照)或僅溶解緩衝液(LB)。3x15分鐘洗滌後，所有孔接受50 μL二級抗體(1/250稀釋(於3% top block中)之抗-S473P-PKB、兔、Cell Signaling-9271，Cell Signaling Technologies, Inc., Danvers, Massachusetts, USA)，且在4℃下培育16 h。洗滌3次後，在室溫下以第三且接合之抗體(1/1000稀釋(於3% top block中)之抗兔(HRP)Jackson Immuno Research 111-035-144)將板培育2小時。最終，以PBS/O/吐溫20/top block將免疫複合物洗滌2次，15秒；以200 μl水洗滌1次，且最終在各測試孔中留下200 μl水，隨後在黑暗中培育45分鐘。接著以(SuperSignal® ELISA微微級化學發光受質(SuperSignal® ELISA pico Chemiluminescent substrate)，Pierce, 參考：27070, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, Illinois, USA)對板進行檢定。添加100 μL受質且將板搖晃1 min。立即在Top-Count NXT(Packard Bioscience)光度計上讀取發光。使用此測試系統，可發現作為測試化合物之式I化合物之IC_{50}值在10 μM至5 nM、更佳5 μM至10 nM範圍內。

亦存在可證明式(I)化合物的活體內抗腫瘤活性之實驗。

舉例而言，可使用具有皮下(s.c.)移植之人類神經膠母細胞瘤U87MG腫瘤的雌性Harlan(Indianapolis, Indiana, USA)無胸腺nu/nu小鼠來測定PI3激酶抑制劑之抗腫瘤活性。在第0天，以經口Forene®(1-氯-2,2,2-三氟乙基二氟甲基醚，Abbot, Wiesbaden, Germany)麻醉動物，將約25 mg之腫瘤

塊放置在動物左側的皮膚下，且藉助於縫合夾使小型切割傷口閉合。當腫瘤達到100 mm^3之體積時，將小鼠隨機地分成6-8隻動物之組且開始治療。以每日一次(或更低頻率)經口、靜脈內或腹膜內投與於適當媒劑中的確定劑量之式(I)化合物進行治療歷時2-3週之時段。以游標卡尺每週兩次量測腫瘤且計算腫瘤體積。

作為細胞株U87MG之替代，亦可以相同方式使用其他細胞株，例如：

- MDA-MB 468乳房腺癌細胞株(ATCC第HTB 132號；亦參見In Vitro **14**, 911-15 [1978])；
- MDA-MB 231乳癌細胞株(ATCC第HTB-26號；亦參見In Vitro **12**, 331 [1976])；
- MDA-MB 453乳癌細胞株(ATCC第HTB-131號)；
- Colo 205結腸癌細胞株(ATCC第CCL 222號；亦參見Cancer Res. **38**, 1345-55 [1978])；
- DU145前列腺癌細胞株DU 145(ATCC第HTB 81號；亦參見Cancer Res. **37**, 4049-58 [1978])；
- PC-3前列腺癌細胞株PC-3(尤其較佳；ATCC第CRL 1435號；亦參見Cancer Res. **40**, 524-34 [1980])及PC-3M前列腺癌細胞株；
- A549人類肺腺癌(ATCC第CCL 185號；亦參見Int. J. Cancer **17**, 62-70 [1976])；
- NCI-H596細胞株(ATCC第HTB 178號；亦參見**246**, 491-4 [1989])；

- 胰腺癌細胞株SUIT-2(參見Tomioka等人，Cancer Res. **61**, 7518-24 [2001])。

本發明化合物顯示T細胞抑制活性。更特定言之，例如，如根據以下測試方法所證明，本發明化合物防止T細胞在例如水性溶液中之活化及/或增生。根據標準程序進行雙向MLR(two-way MLR)(J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279及Meo T.等人，Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39)。簡言之，在含有10% FCS、100 U/ml青黴素、100 μg/ml鏈黴素(Gibco BRL, Basel, Switzerland)、50 μM 2-巯基乙醇(Fluka, Buchs, Switzerland)及連續稀釋之化合物的RPMI培養基中培育來自CBA及BALB/c小鼠的脾臟細胞(來自平底組織培養微量滴定板中每孔各菌株的1.6×10^5個細胞，總計3.2×10^5個)。以每種測試化合物雙重複進行7個三倍稀釋步驟。培育4天後，添加1 μCi 3H-胸苷。再培育5小時之時段後收集細胞，且根據標準程序測定併入之3H-胸苷。MLR之背景值(低對照)為僅BALB/c細胞增生。自所有值扣除低對照。將無任何試樣之高對照取為100%增生。計算試樣之抑制百分數且測定50%抑制(IC50值)所需的濃度。在此檢定中，本發明之化合物較佳地具有在10 nM至5 μM、較佳地10 nM至500 nM範圍內之IC50值。

亦可有利地與其他抗增生化合物組合使用式(I)化合物。該等抗增生化合物包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓撲異構酶I抑制劑；拓撲異構酶II抑制劑；微管活性

化合物；烷基化化合物；組蛋白脫乙醯基酶抑制劑；誘導細胞分化過程的化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酯酶之活性的化合物；性腺釋素促效劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；雙膦酸酯；生物反應改質劑；抗增生性抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液學惡性疾病之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3之活性的化合物；Hsp90抑制劑，諸如17-AAG(17-烯丙基胺基格爾德黴素(17-allylaminogeldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG(17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010(來自Conforma Therapeutics)；替莫唑胺(temozolomide)(TEMODAL®)；驅動蛋白(kinesin)紡錘體蛋白質抑制劑，諸如來自GlaxoSmithKline的SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx的噴他脒(pentamidine)/氯丙啡(chlorpromazine)；MEK抑制劑，諸如來自Array PioPharma的ARRY142886、來自AstraZeneca的AZD6244、來自Pfizer的PD181461、甲醯四氫葉酸、EDG結合劑、抗白血病化合物、核糖核苷酸還原酶抑制劑、S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑、抗增生性抗體或其他化學療法化合物。此外，或者或另外，其可與其他腫瘤治療方法組合使用，

該等方法包括手術，電離輻射，光動力學療法，與(例如)皮質類固醇、激素一起植入，或其可用作輻射敏化劑。又，在消炎及/或抗增生性治療中，包括與消炎藥之組合。亦可能與抗組織胺藥物、支氣管擴張藥物、NSAID或趨化激素受體之拮抗劑組合。

如本文中所用之術語"芳香酶抑制劑"係關於抑制雌激素產生，亦即受質雄烯二酮及睾酮分別向雌酮及雌二醇轉化之化合物。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)，且尤其非類固醇，尤其胺基格魯米特(aminoglutethimide)、羅穀亞胺(roglethimide)、比多穀亞胺(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、安美達錠(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。可以(例如)如以(例如)商標AROMASIN銷售之形式投與依西美坦。可以(例如)如以(例如)商標LENTARON銷售之形式投與福美司坦。可以(例如)如以(例如)商標AFEMA銷售之形式投與法屈唑。可以(例如)如以(例如)商標ARIMIDEX銷售之形式投與安美達錠。可以(例如)如以(例如)商標FEMARA或FEMAR銷售之形式投與來曲唑。可以(例如)如以(例如)商標ORIMETEN銷售之形式投與胺基格魯米特。本發明之包含為芳香酶抑制劑的化療劑之組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，例如乳房腫瘤。

如本文中所用之術語"抗雌激素"係關於在雌激素受體層面拮抗雌激素效應之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷諾昔酚(raloxifene)及雷諾昔酚(raloxifene)鹽酸鹽。可以(例如)如以(例如)商標NOLVADEX銷售之形式投與他莫昔芬。可以(例如)如以(例如)商標EVISTA銷售之形式投與雷諾昔酚鹽酸鹽。可如US 4,659,516所揭示調配氟維司群或其可以(例如)如以(例如)商標FASLODEX銷售之形式投與。本發明之包含為抗雌激素的化療劑之組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，例如乳房腫瘤。

如本文中所用之術語"抗雄激素"係關於能夠抑制雄激素之生物效應之任何物質且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide)(CASODEX)，其可如(例如)US 4,636,505所揭示調配。

如本文中所用之術語"性腺釋素促效劑"包括(但不限於)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林揭示於US 4,100,274中且其可以(例如)如以(例如)商標ZOLADEX銷售之形式投與。可如(例如)US 5,843,901所揭示調配阿巴瑞克。

如本文中所用之術語"拓撲異構酶I抑制劑"包括(但不限於)拓朴替康(topotecan)、吉脈替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecian)及其類似物，9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼接合物PNU-166148(WO 99/17804中之化合物A1)。可以(例如)如以(例如)商標CAMPTOSAR

銷售之形式投與伊立替康。可以(例如)如以(例如)商標HYCAMTIN銷售之形式投與拓朴替康。

如本文中所用之術語"拓撲異構酶II抑制劑"包括(但不限於)蒽環黴素(anthracycline)，諸如阿黴素(doxorubicin)(包括脂質調配物，例如CAELYX)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、黃膽素(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)，蒽醌(anthraquinone)米托蒽醌(mitoxantrone)及洛索蒽醌(losoxantrone)，及鬼臼脂素(podophillotoxines)依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。可以(例如)如以(例如)商標ETOPOPHOS銷售之形式投與依託泊苷。可以(例如)如以(例如)商標VM 26-BRISTOL銷售之形式投與替尼泊苷。可以(例如)如以(例如)商標ADRIBLASTIN或ADRIAMYCIN銷售之形式投與阿黴素。可以(例如)如以(例如)商標FARMORUBICIN銷售之形式投與表柔比星。可以(例如)如以(例如)商標ZAVEDOS銷售之形式投與黃膽素。可以(例如)如以(例如)商標NOVANTRON銷售之形式投與米托蒽醌。

術語"微管活性化合物"係關於使微管穩定、使微管去穩定之化合物及微管聚合抑制劑，其包括(但不限於)紫杉烷(taxane)，例如紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel)；長春花生物鹼，例如長春花鹼(vinblastine)、尤其硫酸長春花鹼；長春新鹼(vincristine)，尤其硫酸長春新鹼，及長春瑞賓(vinorelbine)、迪斯德莫來(discodermolides)、秋水仙鹼(colchicine)及埃坡黴素(epothilones)，及其衍生物，例如埃坡黴素B或D或其衍生物。可以(例如)銷售形式(例

如TAXOL)投與紫杉醇。可以(例如)如以(例如)商標TAXOTERE銷售之形式投與多西他賽。可以(例如)如以(例如)商標VINBLASTIN R.P.銷售之形式投與硫酸長春花鹼。可以(例如)如以(例如)商標FARMISTIN銷售之形式投與硫酸長春新鹼。可如(例如)US 5,010,099所揭示獲得迪斯德莫來。亦包括揭示於WO 98/10121、US 6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461及WO 00/31247中之埃坡黴素衍生物。尤其較佳為埃坡黴素A及/或B。

如本文中所用之術語"烷基化化合物"包括(但不限於)環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(BCNU或Gliadel)。可以(例如)如以(例如)商標CYCLOSTIN銷售之形式投與環磷醯胺。可以(例如)如以(例如)商標HOLOXAN銷售之形式投與異環磷醯胺。

術語"組蛋白脫乙醯基酶抑制劑"或"HDAC抑制劑"係關於抑制組蛋白脫乙醯基酶且具有抗增生活性的化合物。此包括WO 02/22577中所揭示的化合物，尤其為N-羥基-3-[4-[[(2-羥基乙基)[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺、N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺及其醫藥學上可接受之鹽。此外，其尤其包括辛二醯苯胺氧肟酸(Suberoylanilide hydroxamic acid，SAHA)。

術語"抗贅生性抗代謝物"包括(但不限於)5-氟尿嘧啶或

5-FU、卡西他賓(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA脫甲基化化合物，諸如5-氮胞苷及地西他濱(decitabine)、甲胺喋呤(methotrexate)及依達曲沙(edatrexate)，及諸如培美曲唑(pemetrexed)之葉酸拮抗劑。可以(例如)如以(例如)商標XELODA銷售之形式投與卡西他賓。可以(例如)如以(例如)商標GEMZAR銷售之形式投與吉西他濱。

如本文中所用之術語"鉑化合物"包括(但不限於)卡波鉑(carboplatin)、順鉑(cis-platin)、順鉑(cisplatinum)及奧賽力鉑(oxaliplatin)。可以(例如)如以(例如)商標CARBOPLAT銷售之形式投與卡波鉑。可以(例如)如以(例如)商標ELOXATIN銷售之形式投與奧賽力鉑。

如本文中所用之術語"靶向/降低蛋白質或脂激酶活性之化合物"或"蛋白質或脂質磷酸酶活性"或"其他抗血管生成化合物"包括(但不限於)蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂激酶抑制劑，例如：

a) 靶向、降低或抑制血小板來源生長因子受體(PDGFR)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR之活性的化合物，尤其抑制PDGF受體之化合物，例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如伊馬替尼(imatinib)、SU101、SU6668及GFB-111；

b) 靶向、降低或抑制纖維母細胞生長因子受體(FGFR)之活性的化合物；

c) 靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體I(IGF-IR)

之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制IGF-IR之活性的化合物，尤其抑制IGF-I受體之激酶活性的化合物，諸如彼等揭示於WO 02/092599中的化合物或靶向IGF-I受體之胞外域或其生長因子的抗體；

d) 靶向、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族或腎上腺素B4抑制劑之活性的化合物；

e) 靶向、降低或抑制Axl受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物；

f) 靶向、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶之活性的化合物；

g) 靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶之活性的化合物，例如伊馬替尼；

h) 靶向、降低或抑制C-kit受體酪胺酸激酶(PDGFR家族之部分)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Kit受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物，尤其抑制c-Kit受體之化合物，例如伊馬替尼；

i) 靶向、降低或抑制c-Abl家族之成員、其基因融合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體的活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物之活性的化合物，例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如伊馬替尼或尼絡替尼(nilotinib)(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；來自ParkeDavis之PD173955；或達沙替尼(dasatinib)(BMS-354825)；

j) 靶向、降低或抑制蛋白質激酶C(PKC)及絲胺酸/蘇胺

酸激酶之Raf家族之成員、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt之成員及Ras/MAPK家族成員，及/或細胞週期素依賴型激酶家族(CDK)之成員的活性之化合物，且尤其為彼等揭示於US 5,093,330中之星形孢菌素(staurosporin)衍生物，例如米哚妥林(midostaurin)；其他化合物之實例包括(例如)UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚蟲素1(Bryostatin 1)、哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(Ilmofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉(isochinoline)化合物，諸如彼等揭示於WO 00/09495中者；FTI；PD184352或QAN697(P13K抑制劑)或AT7519(CDK抑制劑)；

k) 靶向、降低或抑制蛋白質酪胺酸激酶抑制劑之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制蛋白質酪胺酸激酶抑制劑之活性的化合物，包括甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC)或酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)。酪胺酸磷酸化抑制劑較佳為低分子量(Mr < 1500)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，尤其選自亞苄基丙二腈類或S-芳基苯丙二腈或雙受質喹啉類之化合物，更尤其為選自由以下各物組成之群的任何化合物：酪胺酸磷酸化抑制劑A23/RG-50810；AG 99；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 213；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1748；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490；酪胺酸磷酸化抑制劑B44；酪胺酸磷酸化抑制劑B44 (+)鏡像異構物；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 555；AG 494；

酪胺酸磷酸化抑制劑AG 556、AG957及酪胺酸磷酸化抑制劑(adaphostin)(4-{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷酯；NSC 680410酪胺酸磷酸化抑制劑)；

l) 靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶(呈均或雜二聚體形式之EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其突變體的上皮生長因子家族之活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制上皮生長因子受體家族之活性的化合物，尤其為抑制EGF受體酪胺酸激酶家族之成員(例如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4)或結合EGF或EGF相關配位體的化合物、蛋白質或抗體，且尤其為彼等一般性且特定揭示於WO 97/02266中之化合物、蛋白質或單株抗體，例如實例39之化合物，或揭示於EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、US 5,747,498、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983及尤其WO 96/30347(例如稱為CP 358774的化合物)、WO 96/33980(例如化合物ZD 1839)及WO 95/03283(例如化合物ZM105180)中之化合物；例如曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin™)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux™)、易瑞沙(Iressa)、它賽瓦(Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3，及揭示於WO 03/013541中之7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；及

m) 靶向、降低或抑制c-Met受體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Met之活性的化合物，尤其抑制c-Met受體之激酶活性的化合物或靶向c-Met之胞外域或結合HGF的抗體。

其他抗血管生成化合物包括關於其活性具有另一活性機制(例如無關於蛋白質或脂激酶抑制)的化合物，例如沙力度胺(thalidomide)(THALOMID)及TNP-470。

靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酯酶之活性的化合物為(例如)磷酸酯酶1、磷酸酯酶2A或CDC25之抑制劑，例如岡田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

誘導細胞分化過程之化合物為(例如)視黃酸，α-、γ-或δ-生育酚(tocopherol)或α-、γ-或δ-生育三烯酚(tocotrienol)。

如本文中所用之術語環加氧酶抑制劑包括(但不限於)例如Cox-2抑制劑、5-烷基取代之2-芳基胺基苯基乙酸及衍生物，諸如賽利克西(celecoxib)(CELEBREX)、羅非考昔(rofecoxib)(VIOXX)、依託昔布(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或5-烷基-2-芳基胺基苯基乙酸，例如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、盧米羅可(lumiracoxib)。

如本文中所用之術語"雙膦酸酯"包括(但不限於)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸

(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。可以(例如)如以(例如)商標DIDRONEL銷售之形式投與"依替膦酸"。可以(例如)如以(例如)商標BONEFOS銷售之形式投與"氯膦酸"。可以(例如)如以(例如)商標SKELID銷售之形式投與"替魯膦酸"。可以(例如)如以(例如)商標AREDIA™銷售之形式投與"帕米膦酸"。可以(例如)如以(例如)商標FOSAMAX銷售之形式投與"阿侖膦酸"。可以(例如)如以(例如)商標BONDRANAT銷售之形式投與"伊班膦酸"。可以(例如)如以(例如)商標ACTONEL銷售之形式投與"利塞膦酸"。可以(例如)如以(例如)商標ZOMETA銷售之形式投與"唑來膦酸"。

術語"mTOR抑制劑"係關於抑制雷帕黴素(rapamycin)(mTOR)之哺乳動物標靶且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(sirolimus)(Rapamune®)、依維莫司(everolimus)(Certican™)、CCI-779及ABT578。

如本文中所用之術語"肝素酶抑制劑"係指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。該術語包括(但不限於)PI-88。

如本文中所用之術語"生物反應改質劑"係指淋巴激素或干擾素，例如干擾素γ。

如本文中所用之術語"Ras致癌同功異型物(例如H-Ras、K-Ras或N-Ras)之抑制劑"係指靶向、降低或抑制Ras的致癌活性之化合物，例如"法呢基轉移酶抑制劑"，例如L-744832、DK8G557或R115777(替匹法尼(Zarnestra))。

如本文中所用之術語"端粒酶抑制劑"係指靶向、降低或抑制端粒酶之活性的化合物。靶向、降低或抑制端粒酶之活性的化合物尤其為抑制端粒酶受體之化合物，例如他洛斯汀(telomestatin)。

如本文中所用之術語"甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑"係指靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶之活性的化合物。靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶之活性的化合物為(例如)苯胍麥(bengamide)或其衍生物。

如本文中所用之術語"蛋白酶體抑制劑"係指靶向、降低或抑制蛋白酶體之活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶體之活性的化合物包括(例如)波替米德(Bortezomid)(Velcade™)及MLN 341。

如本文中所用之術語"基質金屬蛋白酶抑制劑"或("MMP"抑制劑)包括(但不限於)膠原蛋白肽模擬抑制劑及非肽模擬抑制劑抑制劑，四環素衍生物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑巴馬司他(batimastat)及其經口生物可用類似物馬立馬斯他(marimastat)(BB-2516)、普啉司他(prinomastat)(AG3340)、美特司他(metastat)(NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

如本文中所用之術語"用於治療血液學惡性疾病之化合物"包括(但不限於)FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，例如靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)之活性的化合物；干擾素，1-b-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)及白消安

(bisulfan)；及ALK抑制劑，例如靶向、降低或抑制多形性淋巴瘤激酶的化合物。

靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)之活性的化合物尤其為抑制Flt-3R受體激酶家族之成員的化合物、蛋白質或抗體，例如PKC412、米哚妥林(midostaurin)、星形孢菌素衍生物SU11248及MLN518。

如本文中所用之術語"HSP90抑制劑"包括(但不限於)靶向、降低或抑制HSP90的固有ATP酶活性；經由泛素蛋白酶體途徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客戶蛋白質之化合物。靶向、降低或抑制HSP90之固有ATP酶活性的化合物尤其為抑制HSP90之ATP酶活性的化合物、蛋白質或抗體，例如17-烯丙基胺基,17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)(一種格爾德黴素衍生物)；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素(radicicol)及HDAC抑制劑。

如本文中所用之術語"抗增生性抗體"包括(但不限於)曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、艾比特思(erbitux)、貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)、利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)、PRO64553(抗-CD40)及2C4抗體。抗體意謂(例如)完整單株抗體、多株抗體、由至少2個完整抗體形成的多特異性抗體及抗體片段，其限制條件為其顯示所需生物活性。

對於急性骨髓白血病(AML)之治療，可組合標準白血病療法，尤其組合用於治療AML之療法使用式(I)化合物。詳言之，可組合(例如)法尼基轉移酶抑制劑及/或其他適用於

治療AML之藥物投與式(I)化合物，該等藥物諸如道諾黴素、阿德力黴素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、黃膽素、卡波鉑及PKC412。

術語"抗白血病化合物"包括(例如)Ara-C(一種嘧啶類似物)，其為脫氧胞苷之2'-α-羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括次黃嘌呤之嘌呤類似物，6-巯基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉賓(fludarabine phosphate)。

靶向、降低或抑制組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑之活性的化合物，諸如丁酸鈉及辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)，抑制稱為組蛋白脫乙醯基酶之酶的活性。特異性HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228(先前稱為FR901228)、曲古抑菌素A(Trichostatin A)及揭示於US 6,552,065中之化合物，尤其N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，及N-羥基-3-[4-[(2-羥基乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。

如本文中所用，生長抑素受體拮抗劑係指靶向、治療或抑制生長抑素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230(帕瑞肽(pasireotide))。

腫瘤細胞損傷方法係指諸如電離輻射之方法。上文及下文提及之術語"電離輻射"意謂以電磁射線(諸如X射線及γ射線)或粒子(諸如α及β粒子)形式進行的電離輻射。電離輻射提供於(但不限於)放射療法中且為此項技術中所已知。

參見Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer，於Principles and Practice of Oncology中，Devita等人編，第4版，第1卷，第248-275頁(1993)。

如本文中所用之術語"EDG結合劑"指一類調節淋巴細胞再循環之免疫抑制劑，諸如FTY720。

術語"核糖核苷酸還原酶抑制劑"係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，其包括(但不限於)氟達拉濱(fludarabine)及/或阿糖胞嘧啶(ara-C)、6-硫代鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、6-巯基嘌呤(尤其與ara-C組合抵抗ALL)及/或噴司他丁(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其為羥基脲或2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物，諸如Nandy等人，Acta Oncologica，第33卷，第8號，第953-961頁(1994)所述的PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7或PL-8。

如本文中所用之術語"S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑"包括(但不限於)US 5,461,076中揭示之化合物。

亦包括尤其彼等揭示於WO 98/35958(例如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞肼或其醫藥學上可接受之鹽，例如丁二酸鹽)中或揭示於WO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819及EP 0 769 947中VEGF之化合物、蛋白質或單株抗體；彼等如Prewett等人，Cancer Res，第59卷，第5209-5218頁(1999)；Yuan等人，Proc Natl Acad Sci U S A，第93卷，第14765-14770頁(1996)；Zhu等人，Cancer Res，第58頁，第3209-3214頁

(1998)及Mordenti等人，Toxicol Pathol，第27卷，第1號，第14-21頁(1999)所述者；WO 00/37502及WO 94/10202所述者；O'Reilly等人，Cell，第79卷，第315-328頁(1994)所述之血管生長抑素(ANGIOSTATIN)；O'Reilly等人，Cell，第88卷，第277-285頁(1997)所述之內皮生長抑素(ENDOSTATIN)；鄰胺基苯甲酸醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗(bevacizumab)；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體，例如rhuMAb及RHUFab，VEGF適體，例如Macugon；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgG1抗體、血管酶(Angiozyme)(RPI 4610)及貝伐單抗(Bevacizumab)(Avastin™)。

如本文中所用之光動力學療法係指使用某些稱為感光化合物之化學品治療或預防癌症的療法。光動力學療法之實例包括以諸如維速達爾(VISUDYNE)及卟吩姆鈉(porfimer sodium)之化合物治療。

如本文中所用之血管生成抑制類固醇係指阻斷或抑制血管生成之化合物，諸如阿奈可他(anecortave)、曲安西龍(triamcinolone)、氫化可的松(hydrocortisone)、11-α-表氫化皮質醇(11-α-epihydrocotisol)、11-脫氧皮醇(cortexolone)、17α-羥基孕酮(17α-hydroxyprogesterone)、皮質酮(corticosterone)、脫氧皮質酮(desoxycorticosterone)、睾酮、雌酮及地塞米松(dexamethasone)。

含有皮質類固醇之植入物係指諸如膚輕鬆(fluocinolone)、地塞米松(dexamethasone)之化合物。

"其他化學療法化合物"包括(但不限於)植物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物反應改質劑，較佳為淋巴因子或干擾素；反義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或混雜化合物或具有其他或未知作用機制的化合物。

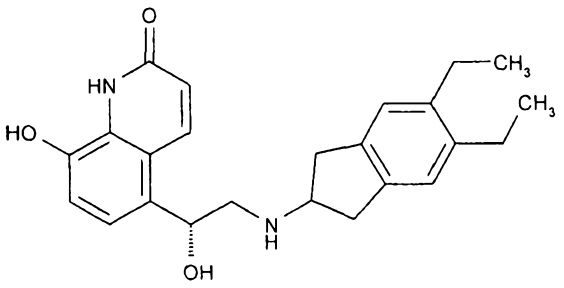
本發明之化合物亦適用作與其他藥物(諸如消炎、支氣管擴張、抗組織胺藥物)組合使用之協同治療化合物，尤其在治療諸如彼等上文所提及之阻塞性或發炎性氣管疾病中用作(例如)該等藥物之治療活性之增效劑或用作降低該等藥物之所需劑量或潛在副效應的手段。可將本發明之化合物與其他藥物混合於固定醫藥組合物中或其可與其他藥物分別投與、在投與其他藥物之前投與、與其他藥物同時投與或在投與其他藥物之後投與。因此，本發明包括如上文所述之本發明化合物與消炎、支氣管擴張、抗組織胺或止咳藥物的組合，本發明之該化合物及該藥物處於同一或不同醫藥組合物中。

適當消炎藥包括類固醇，尤其糖皮類固醇，諸如布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclamethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫美他松(mometasone furoate)或描述於WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679(尤其實例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99及101之彼等類固醇)、WO 03/035668、WO 03/048181、WO 03/062259、WO 03/064445、WO 03/072592中之類固醇；非類固醇糖

皮質激素受體促效劑，諸如彼等描述於WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/104195、WO 04/005229中者；

LTB4拮抗劑，諸如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC 53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247及彼等描述於US 5451700中者；LTD4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast)(Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM) CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)及彼等揭示於WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607及WO 04/037805中者；A2a促效劑，諸如彼等揭示於EP 409595A2、EP

1052264、EP 1241176、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO 02/22630、WO 02/96462、WO 03/086408、WO 04/039762、WO 04/039766、WO 04/045618及WO 04/046083中者；A2b拮抗劑，諸如彼等描述於WO 02/42298中者；及β-2腎上腺素受體促效劑，諸如舒喘寧(albuterol)(沙丁胺醇(salbutamol))、奧西那林(metaproterenol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅(formoterol)及其醫藥學上可接受之鹽，及WO 0075114之式I化合物(呈游離形式或鹽或溶劑合物形式)，該文獻係以引用的方式併入本文中，其實例之較佳化合物，尤其下式之化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽，以及WO 04/16601之式I化合物

(呈游離形式或鹽或溶劑合物形式)，以及WO 04/033412之化合物。

適當支氣管擴張藥物包括抗膽鹼劑或抗毒蕈鹼化合物，尤其溴化異丙托銨(ipratropium bromide)、溴化氧托銨(oxitropium bromide)、噻托銨(tiotropium)鹽及CHF 4226(Chiesi)，及格隆溴銨(glycopyrrolate)，且亦包括彼等描述於WO 01/04118、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/87094、WO 04/05285、WO 02/00652、WO 03/53966、EP 424021、US 5171744、US 3714357、WO 03/33495及WO 04/018422中者。

合適之抗組織胺藥物包括鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、反丁烯二酸氯馬斯汀(clemastine fumarate)、普敏太定(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸弗克芬德(fexofenadine hydrochloride)、艾提斯汀(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑斯汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)以及彼等於WO 03/099807、WO 04/026841及JP 2004107299中所揭示之藥物。

本發明化合物與消炎藥之其他適用組合為彼等與以下各物之組合：例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5的趨化激素受體之拮

抗劑，尤其CCR-5拮抗劑，諸如Schering-Plough拮抗劑SC-351125、SCH-55700及SCH-D，Takeda拮抗劑，諸如N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-銨自由基氯化物(TAK-770)及描述於US 6166037(尤其請求項18及19)、WO 00/66558(尤其請求項8)、WO 00/66559(尤其請求項9)、WO 04/018425及WO 04/026873中之CCR-5拮抗劑。

可由標準綱要"默克索引(Merck Index)"之現行版或由例如國際專利(例如IMS World Publication)之資料庫獲得由代碼編號鑑別之活性化合物的結構、通用名及商標名。

可如此項技術中所述，諸如如上文引用之文獻所述製備且投與可與式(I)化合物組合使用的上述化合物。

"組合"意謂一個單位劑型之固定組合或用於組合投藥之部分之套組，其中可同時獨立或在時間間隔內單獨投與式(I)化合物及組合搭配物，該等時間間隔尤其允許組合搭配物展示協作效應，例如協同效應。

本發明亦提供一種醫藥製劑，其包含如本文中所定義之式I化合物或其N-氧化物或互變異構體，或該化合物之醫藥學上可接受之鹽，或其水合物或溶劑合物，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

可單獨或與一或多種其他治療性化合物組合投與式I之化合物，可能的組合療法取固定組合形式，或交錯或彼此獨立地給予本發明化合物及一或多種其他治療性(包括預防性)化合物之投藥形式，或固定組合及一或多種其他治

療性化合物的組合投藥形式。此外或另外，可組合化學療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科手術介入或此等療法之組合投與式I化合物，尤其用於腫瘤治療。如上所述，在其他治療策略之環境中如佐劑治療般，長期治療同樣可能。其他可能的治療為再腫瘤退化後保持患者狀態之治療，或甚至(例如)在處於風險中的患者中化學預防性治療。

活性成份之劑量取決於多種因素，包括患者之類型、物種、年齡、體重、性別及醫學病狀；待治療病狀之嚴重程度；投藥途徑；患者之腎及肝功能；及所用特定化合物。一般熟習此項技術之醫師、臨床醫師或獸醫可易於確定且指定預防、對抗或抑制病狀進行所需的藥物之有效量。獲得產生功效之範圍內的藥物濃度之最佳精確度要求基於對標靶部位之藥物可用性之動力學的方案。此包括考慮到藥物之分布、平衡及消除。

待投與溫血動物、例如約70公斤體重之人類之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量較佳為每人每日約3 mg至約5 g、更佳約10 mg至約1.5 g，較佳分成1至3個可具有(例如)相同規模的單次劑量。通常，兒童接受成人劑量的一半。

可藉由任何習知途徑，尤其非經腸，以(例如)可注射溶液或懸浮液形式；經腸，例如經口以(例如)錠劑或膠囊形式；局部，例如以洗劑、凝膠、軟膏劑或乳膏劑形式，或以經鼻或栓劑形式形式投與本發明之化合物。局部投藥係

投至(例如)皮膚。其他形式之局部投藥係投至眼。可以習知方式藉由與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑混合製造包含本發明化合物與至少一種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組合物。

本發明亦係關於包含有效量、尤其有效治療上述病症中之一者之量的式I化合物或其N-氧化物或互變異構體以及一或多種醫藥學上可接受之適於局部、經腸(例如經口或經直腸)或非經腸投藥且可為無機或有機、固體或液體的醫藥組合物。可使用尤其包含活性成份以及例如乳糖、右旋糖、甘露糖醇及/或甘油之稀釋劑，及/或潤滑劑及/或聚乙二醇之錠劑或明膠膠囊以供經口投藥。錠劑亦可包含黏合劑，例如矽酸鎂鋁合、澱粉(諸如玉米、小麥或稻米澱粉)、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啶酮，及(若需要)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉，及/或泡騰混合物或吸附劑、染料、調味劑及甜味劑。亦可能使用呈非經腸可投藥組合物形式或呈輸液溶液形式的本發明之藥理學活性化合物。醫藥組合物可經殺菌及/或可包含賦形劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕化合物及/或乳化劑、增溶劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。以本身已知之方式製備可(若需要)包含其他藥理學活性物質之本發明醫藥組合物，例如藉助於習知混合、造粒、調製、溶解或凍乾方法，且其包含約1%至99%重量、尤其約1%至約60%之活性成份。

另外，本發明提供式I化合物或其N-氧化物或互變異構

體，或該化合物之醫藥學上可接受之鹽，其適用於治療人體或動物體之方法中，尤其適用於治療本文中所述之疾病，最尤其適用於要求該治療之患者。

本發明亦係關於式I化合物或其互變異構體，或該化合物之醫藥學上可接受之鹽用於製備用以治療增生性疾病、發炎性疾病或阻塞性氣管疾病，或通常與移植相關聯發生的病症之藥物之用途。

此外，本發明係關於一種用於治療對脂激酶及/或PI3-激酶-相關蛋白質激酶、尤其PI3激酶及/或mTOR及/或DNA蛋白質激酶活性之抑制具有反應的增生性疾病之方法，其包含尤其以有效抵抗該疾病之量向要求該治療之溫血動物投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中基團及符號具有如以上所定義的含義。

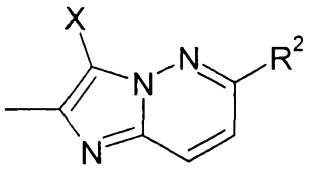
此外，本發明係關於一種用於治療包括人類之溫血動物之實體或液體腫瘤之醫藥組合物，其包含抗腫瘤有效劑量之如上所述式I化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽以及醫藥載劑。

製造方法：

本發明亦係關於用於製造式I化合物、其N-氧化物、其溶劑合物及/或其鹽之方法。

可根據或類似於在此項技術中已知(就原理而論，但使用其他離析劑、中間物及/或最終產物)之方法，尤其且根據本發明藉由包含以下步驟之新穎方法製備式I化合物：

a)使式II之化合物：

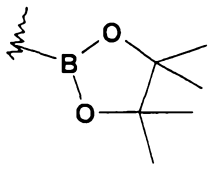


(II)

其中R^2如對於式I化合物所定義，且X為鹵基，較佳為氯、溴或碘，或為三氟甲烷磺醯基氧基，在交叉偶合條件下與式III之硼酸或硼酸酯或有機錫化合物反應：

$$R^1\text{-}D \qquad (III)$$

其中R^1如對於式I化合物所定義，且其經由碳原子與D結合，且D為呈游離形式或酯化形式之$-B(OH_2)$，例如呈二烷氧基酯形式或呈式A基團之形式：

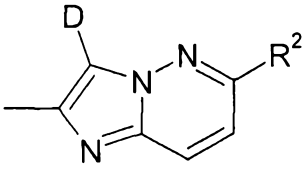


(A)

或為$-Sn(alk)_3$，其中alk為烷基，較佳為C_1-C_7烷基，更佳為甲基；

或

b)使式IV之硼酸或硼酸酯或有機錫化合物：



(IV)

其中R^2如對於式I化合物所定義，且D為呈游離形式或酯化形式之$-B(OH_2)$，例如呈在a)下所示式A基團之形式，或為$-Sn(alk)_3$，其中alk為烷基，較佳為C_1-C_7烷基，更佳為

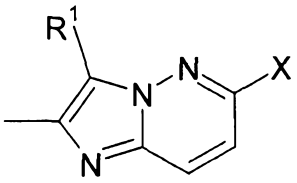
甲基，在交叉偶合條件下與式V之化合物反應：

$$R^1\text{-}X \qquad (V)$$

其中R^1如對於式I化合物所定義，且X為鹵素，尤其為氯、溴或碘，或三氟甲烷磺醯基氧基；

或

c)使式VI之化合物：



(VI)

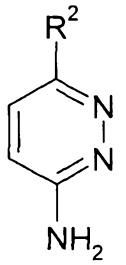
其中R^1如對於式I化合物所定義，且X為鹵基，尤其為氯、溴或碘，或為三氟甲烷磺醯基氧基，在交叉偶合條件下與式VII之硼酸或硼酸酯或有機錫化合物反應：

$$R^2\text{-}D \qquad (VII)$$

其中R^2如對於式I化合物所定義，且D為呈游離形式或酯化形式之$-B(OH_2)$，例如呈在a)下所示式A基團之形式，或為$-Sn(alk)_3$，其中alk為烷基，較佳為C_1-C_7烷基，更佳為甲基；

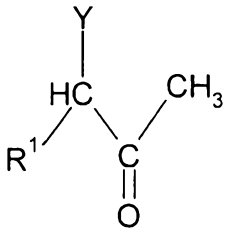
或

d)使式VIII之嗒吡化合物：



(VIII)

其中R^2如對於式I化合物所定義，與式IX之鹵基酮反應：

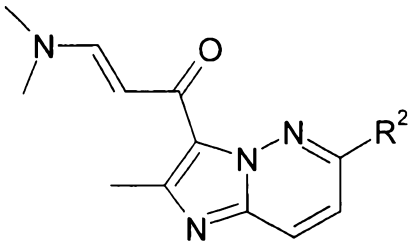


(IX)

其中R^1如對於式I化合物所定義，且Y為鹵基，尤其為氯或溴；

或

e)對於製造R^1為吡唑-3-基之式I化合物，使式X之化合物：



(X)

其中R^2如對於式I化合物所定義，與肼或其水合物及/或鹽反應；

且(若需要)將可根據上文所給之反應a)至e)中之任一者獲得的式I化合物轉化為不同式I化合物，將式I化合物之可獲得鹽轉化為其不同鹽，將式I之可獲得游離化合物轉化為其鹽，及/或將式I化合物之可獲得異構體與一或多種不同式I之可獲得異構體分離。

在該等方法之較佳變化形式、可選反應及轉化、起始物質及中間物及其類似物之合成的以下更詳細描述中，在各情況下若未另外分別指示，則R^1及R^2具有對於式I化合物

或特定提及之化合物所給之含義，而D如對於式III化合物所定義，X如對於式II化合物所定義，Y如對於式IX化合物所定義，alk如對於式X化合物所定義，Het如對於式XI化合物所定義，Hyl如對於式XII化合物所定義且Hea如對於式XIII化合物所定義。

若適用或要求，則可在諸如氮或氬之惰性氣體下進行反應。可藉由(例如)要求在密封反應容器中以避免在所用溫度下蒸發的構件或微波或(例如油)浴或其類似物實現加熱。

若D為呈游離形式或酯化形式之$-B(OH)_2$，則方法變化形式a)、b)及c)分別提供之反應較佳地在鈴木反應(Suzuki-reaction)或與其類似之條件下進行，較佳地在一或多種諸如二甲基甲醯胺(DMF)之非質子性溶劑中，在諸如乙醇之醇中，在諸如四氫呋喃之環醚中，在諸如甲苯之環烴中，在兩種或兩種以上該等溶劑與視情況水之混合物中，在用於交叉偶合之催化劑、尤其貴金屬催化劑、較佳地諸如鈀(II)錯合物(例如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)或[1,1'-雙(二苯基膦基)鈀二茂鐵]二氯鈀(II))之鈀催化劑存在下，在諸如碳酸鉀、鹼金屬C_1-C_7烷酸鹽(諸如乙酸鈉或乙酸鉀)、氫氧化鈉或碳酸鈉之鹼存在下，在範圍為80℃至150℃之較佳溫度下進行；或根據另一較佳方法，在例如四氫呋喃之環醚溶劑中，在用於交叉偶合之催化劑、尤其貴金屬催化劑、較佳地鈀(0)錯合物(例如參(二亞苄基丙酮)-二鈀(0))或作為前驅體之鈀二亞苄基丙酮存在下，(若適用)在諸如

2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(SPhos)或2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)-聯苯(P1)之適當配位體存在下且在例如如上所述或磷酸鉀之鹼存在下，且在範圍為80℃至150℃之較佳溫度下進行；若要求，若超過反應混合物之沸點，及/或尤其若(作為一較佳實施例)藉由微波激發實現加熱，則在密封容器(例如密封反應器或微波容器)中進行反應。若要求，則可添加其他催化劑，例如($PdCl_2(PPh_2)\cdot Fe\cdot CH_2Cl_2$)或可使用催化劑之混合物。

若D為-Sn(alk)$_3$，其中alk為烷基，較佳為C_1-C_7烷基，更佳為甲基，則以方法變化形式a)、b)及c)分別提供之反應較佳地在Stille偶合條件下或在與其類似的條件下進行，較佳地在諸如N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺之適當極性溶劑、諸如四氫呋喃之醚及/或兩種或兩種以上該等溶劑之混合物中，在鈀催化劑、尤其例如肆三苯基鈀之鈀(0)錯合物存在下，在例如範圍為80℃至160℃之溫度下進行，若要求，若超過反應混合物之沸點及/或尤其若(作為一較佳實施例)藉由微波激發實現加熱，則在密封容器(例如密封反應器或微波容器)中進行反應。

較佳地在諸如醇(例如乙醇)之適當溶劑中，在(例如)範圍為80℃至180℃、例如100℃至170℃之高溫下，在諸如三-(低碳烷基)-胺(例如三乙胺)之第三氮鹼不存在或(若適用)存在之情況下，進行式VIII化合物與式IX化合物之間的反應(上文反應變化形式d))。

較佳地在(例如)諸如醇(例如乙醇)之適當極性溶劑中，

(例如)在例如範圍為50℃至140℃之高溫下進行式X化合物與肼、其鹽及/或溶劑合物之間的反應(環形成)。

若上文或在下文提供溫度，則必需添加"約"，此係因為可容許所給數值具有微小偏差，例如±10%之變化。

保護基

若起始物質中，例如如下所述之式II或III之任一或多種起始物質或其他起始物質、中間物及離析劑中的一或多個其他官能基(例如羧基、羥基、胺基或巯基)由於不應參加反應或干擾反應而受到或需要受保護，則此等官能基為該等通常在肽化合物以及頭孢菌素及青黴素以及核酸衍生物及糖之合成中所使用之此類保護基。保護基為該等移除後不再存在於最終化合物中之基團，而在此處使用的意義上作為取代基保留之基團不為保護基，保護基為在某一中間步驟添加且移除以獲得最終化合物之基團。舉例而言，若第三丁氧基保留於式I化合物中，則其為取代基，而若其經移除以獲得式I之最終化合物，則其為保護基。

保護基可已存在於前驅體中且應保護所關注官能基以防不當二次反應，諸如醯化、醚化、酯化、氧化、溶劑分解及類似反應。保護基之特徵在於其通常藉由乙酸水解、質子分解、溶劑分解、還原、光解或亦藉由酶活性，例如在與生理條件類似之條件下本身易於(亦即無不當二次反應)移除且不存在於最終產物中。專家已知或可易於確立何種保護基適於上述及下述反應。

該等保護基對該等官能基之保護、保護基本身及其移除

反應描述於(例如)標準參考著作中，諸如J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London及New York 1973；T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis"，第三版，Wiley, New York 1999；"The Peptides"; 第3卷(編者：E. Gross及J. Meienhofer), Academic Press, London及New York 1981；"Methoden der organischen Chemie"(有機化學方法), Houben Weyl，第4版，第15/I卷，Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974；H.-D. Jakubke及H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine"(胺基酸、肽、蛋白質), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach及Basel 1982；及Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate：Monosaccharide und Derivate"(烴化學：單醣及衍生物), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。

胺基(或亞胺基)保護基之實例為第三丁氧基羰基，可將其引入用以保護胺基或亞胺基且可(例如)藉由(例如)以諸如三氟乙酸或鹽酸之酸在例如二氯甲烷或二噁烷之適當溶劑中，在例如範圍為0至50℃之溫度下水解移除。

可選反應及轉化

可根據標準反應程序，將式I化合物轉化為不同式I化合物。

舉例而言，在R^1為經鹵基、尤其氯或溴在(例如)對位取代之諸如吡啶基之雜芳基(意謂不飽和雜環基)的式I化合物中，藉由與式XI之化合物在烏耳曼(Ullman)型反應條件下

(例如如於Chem. Eur. J. (2004), 10, 5607關於親核試劑之通用烏耳曼型芳基化中所見)反應，鹵基可經經由環氮原子結合之未經取代或經取代之包含環氮的不飽和雜環基置換：

H-Het (XI)

其中Het為經由環氮原子與氫結合之未經取代或經取代之不飽和雜環基部分，諸如1,2,4-三唑、吡唑、苯并咪唑、3-三氟甲基-吡唑，較佳地藉由使相應式I化合物與式XI化合物在Cu_2O、諸如水楊醛腙之配位體、諸如碳酸銫之鹼及諸如乙腈之溶劑存在下，在範圍為100℃至180℃、例如160℃至150℃之較佳溫度下，在(例如)微波爐中反應。此舉得到式I化合物，其中R^1為雜芳基，例如苯基，其經經由環氮原子結合之未經取代或經取代之包含環氮的不飽和雜環基取代。

或者，例如在R^1為經鹵基、尤其氯或溴在(例如)對位取代之諸如吡啶基之雜芳基的式I化合物中，藉由與式XII之化合物反應，鹵基可經未經取代或經取代之包含氮原子的飽和雜環基置換：

H-Hyl (XII)

其中Hyl為未經取代或經取代之經由環氮原子與氫結合之飽和雜環基部分，諸如戊內醯胺、嗎啉、2-N-吡咯啶酮或N-甲基哌啡，反應條件諸如彼等描述於實例14中所述之參考文獻中者，例如使式XI之雜環化合物與式I之相應化合物在CuI、諸如碳酸鉀之鹼及脯胺酸存在下在諸如二甲亞

碸之適當溶劑中，較佳地在範圍為80℃至130℃之溫度下反應。

或者，在R^1為經鹵基、尤其氯或溴在(例如)對位取代之諸如苯基之雜芳基的式I化合物中，藉由與式XIII之化合物反應，鹵基可經經由環碳原子結合之未經取代或經取代之飽和雜環基置換：

D*-Hea (XIII)

其中Hea為不飽和雜環基(雜芳基)且D*具有上文對於式III、IV及VII化合物所給之D之含義，藉由在與彼等上文對於反應變化形式a)、b)及c)所述類似的條件下反應。

在前述及後續關於轉化之段落中，雜環基或雜芳基Het、Hyl及Hea可如上對於未經取代或經取代之雜環基所述未經取代或經取代，較佳地經除鹵基以外的取代基取代。

在胺基或亞胺基帶有C_1-C_7烷氧基羰基(諸如第三丁氧基羰基)之式I化合物中，可在與上文"保護基"下所述相似的條件下移除此基團。

在R^1為帶有羥基的雜環基(尤其不飽和雜環基=雜芳基，例如吡唑基、吡啡基或吡啶基)之式I化合物中，可藉由與(例如)無機酸鹵化物(諸如磷醯氯)在慣用條件下在(例如)不存在或存在溶劑之情況下，在諸如回流溫度之高溫下反應，將羥基轉化為例如氯之鹵基。

在R^1為包含亞胺基(亦即-NH-)的雜環基、例如吡唑-3-基或吡啡-2-基之式I化合物中，可藉由在慣用反應條件下，

(例如)在諸如四氫呋喃之溶劑存在或不存在之情況下，在諸如吡啶或三乙基胺之第三氮鹼存在下，在例如範圍為0至50℃之溫度下，與例如酸氯化物之相應酸鹵化物反應或借助於諸如HATU或HBTU或其類似物之現場活化劑(偶合劑)，對於其他偶合劑及條件參見(例如)下文，使亞胺基之氫醯化為C_1-C_7烷醯基亞胺基、未經取代或經取代之苯甲醯基亞胺基、C_1-C_7烷磺醯基亞胺基或未經取代或經取代之苯磺醯基亞胺基。

在R^2帶有C_1-C_7烷氧基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基取代基之式I化合物中，可(例如)如上對於使C_1-C_7烷氧基羰基胺基去保護為胺基所述，將其轉化成游離胺基-C_1-C_7烷氧基取代基。

在R^2帶有胺基-C_1-C_7烷氧基取代基之式I化合物中，可藉由與相應酸或亦可現場形成的反應性酸衍生物(諸如酸鹵化物，例如酸氯化物)(例如藉助於現場形成羧基之反應性衍生物之偶合劑，例如二環己基碳化二醯亞胺/1-羥基苯并三唑(DCC/HOBT)；雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯(BOPCl)；四氟硼酸O-(1,2-二氫-2-側氧基-1-吡啶)-N,N,N',N'-四甲基鎓(TPTU)；四氟硼酸O-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓(TBTU)；六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)-三N-吡咯啶基鏻(PyBOP)、六氟磷酸O-(1H-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽/羥基苯并三唑、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓(HATU)或/1-羥

基-7-氮雜苯并三唑(EDC/HOBT或EDC/HOAt)或僅HOAt)或與(1-氯-2-甲基-丙烯基)-二甲基胺反應，將此取代基轉化為C_6-C_{14}芳基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代，或轉化成雜環基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基，其中雜環基具有3至10個環原子且具有一或多個選自O、S及N、尤其N之雜環原子。對於某些其他可能的偶合劑之回顧，參見例如Klauser; Bodansky, Synthesis (1972) 453-463。較佳地在介於約-20℃與80℃、尤其介於0℃與60℃之間的溫度下，例如在室溫下或在約50℃下持續(例如)攪拌可有利地包含例如二甲基甲醯胺或二噁烷及/或N-甲基嗎啉之適當溶劑之反應混合物。

在R^2帶有胺基-C_1-C_7烷氧基取代基之式I化合物中，可藉由與相應異氰酸酯在慣用條件下反應，將此取代基轉化為C_6-C_{14}芳基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-NH-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基係如上文所定義，較佳為苯基或萘基且在各情況下未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基，尤其甲基或乙基；鹵基-C_1-C_7烷基，尤其三氟甲基；羥基；C_1-C_7烷氧基，尤其甲氧基；及鹵基，尤其氟，或轉化成雜環基胺基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基，其中雜環基具有3至10個環原子且具有一或多個選自O、S及N、尤其N之雜環原子。

可藉由與諸如疊氮化鈉之疊氮化物鹽，較佳地在諸如氯化銨之銨鹽存在下，在(例如)120℃至160℃之溫度下反應，將R^1為經氰基取代的諸如吡啶基之雜環基之式I化合物轉化成相應式I化合物，其中存在1H-四唑-5-基部分替代氰基。

可藉由(例如)在例如貴金屬催化劑(諸如鈀)之較佳地可結合至諸如炭之載劑的氫化催化劑存在下，在諸如醇(例如甲醇)之適當溶劑中，較佳地在範圍為0℃至50℃之溫度下，例如在室溫下氫化還原，將R^1為經硝基取代的諸如吡唑基、吡咔基或吡啶基之雜環基之式I化合物還原為相應式I化合物，其中存在胺基替代硝基。例如在甲醇情況下，可以副產物形式獲得因醇而產生之烷基化產物，式I化合物之相應甲基胺基化合物，其可根據諸如層析之標準程序分離。

在R^1為經氯、溴或碘取代的諸如吡唑基、吡咔基或吡啶基之雜芳基之式I化合物中，可藉由(例如)首先與正丁基鋰反應(由Li置換氯、溴或碘)，且隨後與諸如三異丙基硼烷之相應三烷氧基硼烷反應；或藉由氯、溴或碘化合物在過渡金屬催化劑(例如具有烷氧基二硼之PdCl(dppf))或其類似物存在下之反應，將氯、溴或碘轉化為如上對於式III化合物所述之基團D。或者，三氟甲磺酸酯基(三氟甲烷磺醯基氧基)取代基在相應起始物質中亦可因此替代鹵基經取代。藉由(例如)在諸如鹽酸之無機酸存在下處理可獲得游離硼酸(未酯化)。

可隨後使如剛才所述帶有基團D之式I化合物與未經取代或經取代之芳基或不飽和雜環基化合物在如上對於反應a)所述的條件下(例如交叉偶合，諸如鈴木偶合)反應為相應式I化合物，其中存在芳基或不飽和雜環基取代基(其各者亦可如上所述經取代)替代初始氯、溴或碘。

在例如過氧化物(諸如間-氯-過苯甲酸或過氧化氫)之適當氧化劑存在下，咪唑并[1,2-b]嗒哄核之氮環原子或含氮雜環基取代基可形成N-氧化物。

亦在"根據需要"進行之可選方法步驟中，起始化合物之不應參加反應之官能基可以未受保護之形式存在，或可經(例如)一或多種上文在"保護基"下所述之保護基保護。該等保護基隨後可根據彼處所述的方法中之一者完全或部分移除。

可以本身已知之方式製備式I化合物與成鹽基團之鹽。因此可藉由以酸或以適當陰離子交換試劑處理獲得式I化合物之酸加成鹽，藉由以相應鹼或適當陽離子交換試劑處理獲得與鹼所成之鹽。

通常可將鹽轉化成游離化合物，例如藉由以適當鹼性化合物，例如以鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬碳酸氫鹽或鹼金屬氫氧化物，通常碳酸鉀或氫氧化鈉處理酸加成鹽，藉由以適當酸化合物，諸如鹽酸、硫酸或其類似物處理與鹼所成之鹽。

可根據標準程序，例如藉由分布、層析或其類似程序分離組成異構體或產物與副產物之混合物。

可以本身已知之方式藉助於適當分離方法將立體異構混合物，例如非對映體之混合物分離成其相應異構體。可藉助於分步結晶、層析、溶劑分布及類似程序將非對映體混合物分離成(例如)其個別非對映體。可在起始化合物層面或對式I化合物本身進行此分離。可藉由(例如)與鏡像異購純對掌性酸形成鹽，經由形成非對映體鹽或藉助於層析，例如藉由HPLC使用具有對掌性配位體之層析基質分離鏡像異購物。可在溶液及/或例如巨乳液或微乳液之乳液中進行分離。

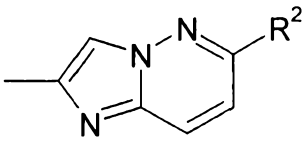
應強調亦可在適當中間物層面進行與此章中所述的轉化類似之反應(且因此適用於製備對應起始物質)。

起始物質：

可根據或類似於在此項技術中已知之方法製備本文中(例如下文)提及之式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII及XIII之起始物質以及其他起始物質、中間物或離析劑，該等物質在此項技術中已知及/或可購得或可藉由實例中所述或與其類似的方法製備。新穎起始物質(例如在實例1中，步驟1.1之化合物3-溴-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄，或其類似物，其中存在氯或碘或三氟甲烷磺醯基氧基而非溴)以及其製備方法同樣為本發明之實施例。在較佳實施例中，使用該等起始物質且選擇所選反應以便能夠獲得較佳化合物。

式II之起始物質在此項技術中已知、可購得或可根據或類似於在此項技術中已知之方法製備。

舉例而言，可藉由使式XIV之化合物：

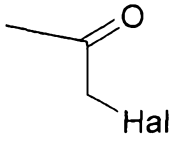


(XIV)

在例如N-碘-丁二醯亞胺、N-溴-丁二醯亞胺或N-氯-丁二醯亞胺(N-溴-丁二醯亞胺較佳)之鹵化劑存在下，在諸如烷基化醯胺(例如二甲基甲醯胺)或鹵化物二氯甲烷、氯仿或其類似物之適當溶劑中，在例如範圍為-20℃至50℃之溫度下，反應成為X為鹵基(較佳為溴)之式(II)相應化合物來獲得式II化合物。

在R^2具有羥基取代基之式XIV化合物中，可藉由(例如)在諸如碳酸鉀之鹼存在下與諸如-碘化物之相應C_1-C_7烷基鹵化物，在例如N,N-二甲基乙醯胺或其類似物之適當溶劑中，在例如範圍為50℃至120℃，例如100℃之高溫下反應，將此羥基轉化為C_1-C_7烷氧基。

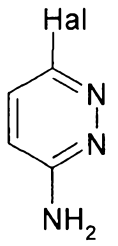
可(例如)藉由使式VIII之化合物與式XV之鹵化丙酮在與彼等上文對於式VIII化合物與式IX鹵基丙酮化合物反應所述(在方法變化形式d)下)類似之條件下反應獲得式XIV化合物：



(XV)

其中Hal為鹵基，尤其為氯。

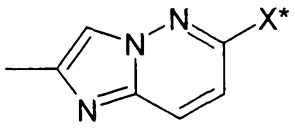
可(例如)藉由使式XVI之嗒吡化合物：



(XVI)

其中Hal為鹵基，尤其氯或溴，與上述式VII之酮酸或酮酸酯在與彼等上文對於式VI化合物與式VII化合物反應所述(對於方法變化形式c))類似的條件下反應獲得式VIII化合物。

或者，可藉由使式XX之化合物：



(XX)

其中X具有與式II或VI中之X相同的含義，與上文所給的式VII化合物在如對於上文方法c)所述的條件下反應獲得式XIV化合物。

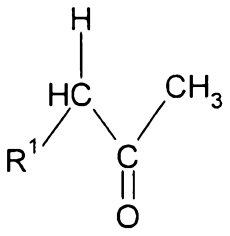
可藉由(例如)使如上所述式XVI之嗒吩化合物與如上所述式XV之化合物，較佳在與彼等上文對於式VIII化合物與式IX鹵基丙酮化合物反應所述(在方法變化形式d)下)類似的條件下反應，獲得式XX之化合物。

可在(例如)與彼等在對於R^1為經氯、溴或碘取代的諸如吡唑基、吡啉基或吡啶基之不飽和雜環基(=雜芳基)的式I化合物轉化為氯、溴或碘經呈游離或較佳酯化形式之基團$-B(OH)_2$置換之相應化合物下所述類似的反應條件下，藉由以呈游離形式(可在諸如鹽酸之酸存在下由酯化形式

獲得)或酯化形式之基團-$B(OH)_2$置換基團X，或藉由與諸如雙(三丁基錫烷)或雙(三甲基錫烷)之雙(三烷基錫烷)在諸如甲苯之適當溶劑中，較佳在例如100℃至150℃之高溫下反應，以alk如以上對於式III、IV或VII之化合物所定義的基團-$Sn(alk)_3$置換基團X，由式II化合物獲得式IV化合物。

可較佳地藉由上述式XV化合物與如在方法變化形式d)下所定義的式IX化合物在與彼等上文對於式VIII化合物與式IX化合物之反應所述(對於方法變化形式d)類似的反應條件下反應獲得式VI化合物。

可(例如)藉由使式XVII之化合物：



(XVII)

在例如無機酸鹵化物(諸如硫醯鹵、較佳硫醯氯)之鹵化劑存在下，在例如二氯甲烷之適當溶劑中，在例如範圍為-20℃至50℃之溫度下反應製備式IX化合物。

可(例如)藉由使式XVIII之化合物：

$$R^1\text{-}Br \qquad \text{(XVIII)}$$

與乙酸異戊酯在甲醇三丁基錫、例如$Pd_2(dba)_3$之催化劑及2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)-聯苯存在下，在例如甲苯之適當溶劑中，在例如在回流條件之高溫下反應獲得式XVII化合物。

或者，可藉由使式XIX之醛：

R^1-CHO (XIX)

在硝基乙烷及乙酸銨存在下，在60℃至130℃之高溫下反應，接著使所得2-硝基丙烯基中間物在鐵粉(添加或不添加$FeCl_3$)及諸如氯化氫或乙酸之酸存在下，在水性溶劑中，在(例如)高溫下，例如在介於50℃與反應混合物之回流溫度的溫度下轉化獲得式XVII之化合物。

可(例如)藉由使式XXI之化合物反應：

R^2-X* (XXI)

其中R^2如對於式I化合物所定義，且X*如式II、V或VI之化合物中之X所定義，藉由在(例如)與彼等在對於R^1為經氯、溴或碘取代的諸如吡唑基、吡咯基或吡啶基之不飽和雜環基(=雜芳基)的式I化合物轉化為氯、溴或碘經呈游離形式或較佳酯化形式之基團-$B(OH)_2$置換之相應化合物下所述類似的反應條件下，以呈游離形式(可在諸如鹽酸之酸存在下由酯化形式獲得)或酯化形式之基團-$B(OH)_2$置換基團X*，或藉由與諸如雙(三丁基錫烷)或雙(三甲基錫烷)之雙(三烷基錫烷)在諸如甲苯之適當溶劑中，較佳在例如100℃至150℃之高溫下反應，以alk如以上對於式III、IV或VII之化合物所定義的基團-$Sn(alk)_3$置換基團X*獲得式III之化合物。

可(例如)藉由與例如N-溴-或N-氯-丁二醯亞胺之N-鹵基-丁二醯亞胺在例如乙腈中在約室溫或其類似條件下反應由式XXII化合物獲得式XXI化合物：

R^2-H (XXII)

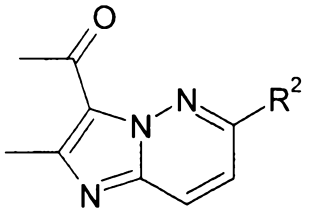
其中R^2如對於式I化合物所述。

可類似於前述段落，由式XXIII之相應化合物製備式V之化合物：

$$R^1\text{-}H \qquad \text{(XXIII)}$$

其中R^1如對於式I化合物所述。

可(例如)藉由與二甲基乙酸二甲基甲醯胺在例如不存在溶劑之情況下在例如範圍為100℃至150℃之高反應溫度下反應，由式XXIV化合物起始製備式X化合物：



(XXIV)

其中R^2如對於式I化合物所定義。

可(例如)藉由如以上所定義之式VIII化合物與3-氯-2,4-戊二酮在例如醇(諸如乙醇)中，較佳在例如範圍為100℃至160℃之高溫下反應獲得式XXIV之化合物。

所有其餘起始物質，包括其他合成方法如上所述之式的起始物質為已知的，其能夠根據已知方法加以製備及/或其可購得；尤其，其可使用如實例中所述或與實例中所述類似的方法製備。

【實施方式】

實例：

以下實例說明本發明而非限制本發明之範疇。

溫度係以攝氏度(℃)給出。若未給出溫度，則反應在室

溫下進行。以體積:體積(v/v)形式給出溶劑或溶離劑之比率。

應注意某些式I化合物在下文中亦以中間物("步驟...")形式呈示-屬於式I之此等化合物亦視為實例。

縮寫：

ABCR	ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany
Acros	Acros Organics, Geel, Belgium
Aldrich	Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA
Alfa Aesar	ALFA AESAR, Ward Hill, MA, USA
Boc	第三丁氧基羰基
Boron Molecular	Boron Molecular, Inc., Researcz Triangle Park, NC, USA
CH_2Cl_2	二氯甲烷
CH_3CN	乙腈
Combi Blocks	Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA, USA
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
Emrys Optimizer	Emrys™ Optimizer，來自 Personal Chemistry, Biotage AB, Uppsala, Sweden之微波爐

EtOH	乙酸
EtOAc	乙酸乙酯
Fluka	Fluka, Buchs, Switzerland(屬於 Sigma-Aldrich)
Fluorochem	Fluorochem Ltd., Old Glossop, Derbyshire, United Kingdom
Frontier	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
h	小時
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓
HBTU	六氟磷酸O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-鎓
HPLC	高效液相層析
hyflo	Hyflo Super Cel為用於過濾製程的矽藻土(Johns Manville Corp., Denver, CO, USA的商標)
K_2CO_3	碳酸鉀
KOAc	乙酸鉀
K_3PO_4	磷酸鉀
Maybridge	Maybridge, Trevillett及Tintagel, United Kingdom(屬於Thermo Fischer Scientific, Inc., Waltham, MA, USA)
MeOH	甲醇

mL	毫升
min	分鐘
MS	質譜
MS-ES	電噴霧質譜
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
Na_2CO_3	碳酸鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
NEt_3	三乙胺
NH_3	氨
NH_4OH	氫氧化銨
NMP	1-甲基-2-N-吡咯啶酮
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd(dba)_2$	二亞苄基丙酮鈀
$Pd2(dba)_3$	三亞苄基丙酮鈀
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	雙(三苯基膦)氯化鈀(II)
P1	2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)-聯苯
$POCl_3$	氧氯化磷
RT	室溫
sat.	飽和
Sigma-Aldrich	Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA

SPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯
TBME	第三丁基甲基醚
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
t_R	滯留時間
UV	紫外線

分析型HPLC條件：

系統1

線性梯度：7 min內20-100% CH_3CN(0.1% TFA)及H_2O(0.1% TFA)+2 min 100% CH_3CN(0.1% TFA)；在215 nm下偵測；流動速率：30℃下1 mL/min；管柱：Nucleosil 100-3 C18HD(125×4 mm)。

除非另外說明，否則所有HPLC滯留時間係指系統1。

實例1：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(6-氟-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡(1)

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用3 ml小瓶中，將80 mg(0.207 mmol)3-溴-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡(對於製備參見步驟1.1)及54 mg(0.204 mmol)2-氟-5-三甲基錫烷基-吡啶(對於製備，參見J. Med. Chem. (2004), 47, 2453；使用市售5-溴-2-氟吡啶(Aldrich)替代如在文獻中報導之5-碘-2-氟吡啶)溶解於1.5 ml DMA中。使緩慢氬氣流流經該溶液歷時5 min。此後，添加11.9 mg肆三苯基膦鈀且將反應混合物在微波中在150℃下加熱

60 min。此後，HPLC或MS不可再偵側到起始物質。蒸發溶劑，將殘餘物溶解於乙腈中且以己烷洗滌3次。蒸發乙腈溶液且藉由矽膠C18層析(溶劑系統：乙腈-水，1%三氟乙酸)純化殘餘物以得到標題化合物。MS-ES：(M+1)=365.2，HPLC：t_R=4.293 min。

步驟1.1：3-溴-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡

向300 mg(1.06 mmol)6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡於3 ml DMF中之冰冷溶液中添加178 mg(1.02 mmol)NBS。在0-5℃下持續攪拌2 h且隨後在RT下再攪拌1 h。此後，將反應混合物蒸發至乾燥，將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以水(兩次)及鹽水(1次)洗滌有機相。經Na_2SO_4乾燥後，蒸發溶劑。自乙酸乙酯-己烷混合物中結晶標題化合物。MS-ES.：348/350。Rf (CH_2Cl_2-MeOH=95:5)=0.56。

步驟1.2：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡

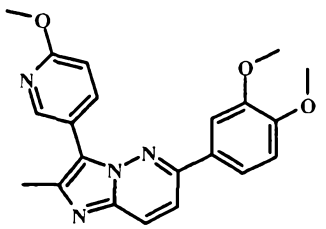
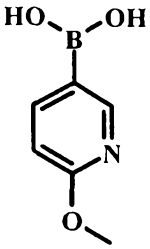
在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6毫升小瓶中，將500 mg(2.05 mmol)6-(3,4-二甲氧基-苯基)-嗒吡-3-基胺、0.364 ml(4.11 mmol)氯丙酮(Fluka)及0.716 ml Et_3N於4 ml乙醇中之混合物於微波(Emrys Optimizer)中在170℃下加熱30 min。將反應混合物蒸發至乾燥且將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中。以水(兩次)及鹽水(1次)洗滌有機相。經Na_2SO_4乾燥後，蒸發溶劑且藉由矽膠層析純化殘餘物。溶劑系統：

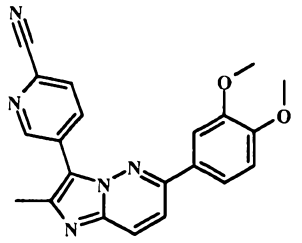
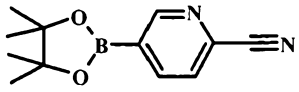
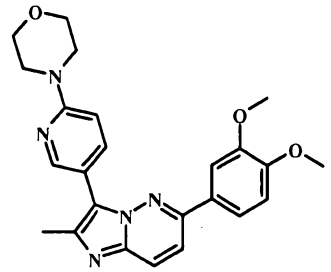
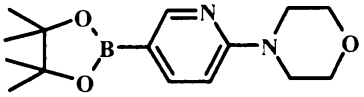
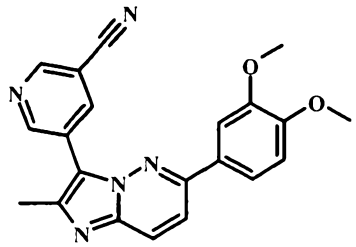
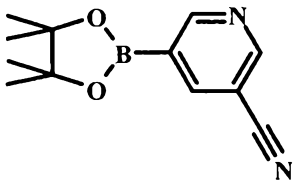
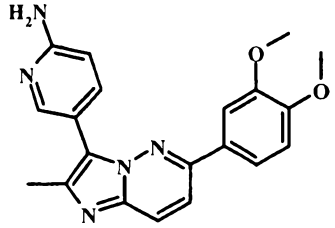
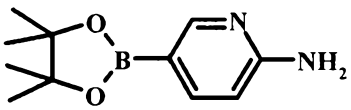
CH_2Cl_2(100%；起始)至CH_2Cl_2-MeOH 98:2(結束)。MS：(M+1)=270；HPLC：t_R=3.37 min。

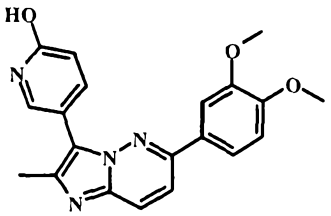
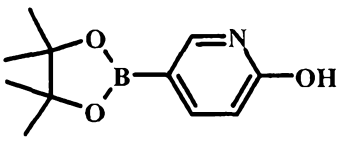
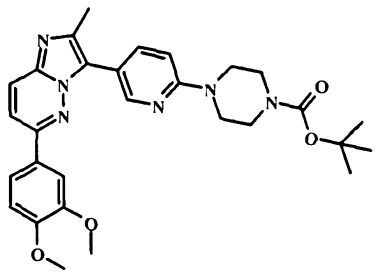
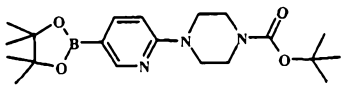
實例2：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-b]嗒吩(2)

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6 ml小瓶中，將50 mg(0.144 mmol)3-溴-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩(對於製備參見步驟1.1)、29 mg(0.192 mmol)3-吡啶基硼酸二甲酯(Apollo Scientific)、80 mg(0.579 mmol)K_2CO_3、6 mg $PdCl_2$(dppf)(ABCR)之混合物懸浮於2 ml EtOH及3 ml甲苯(添加催化劑之前以氬脫氣)中且在微波爐中在110℃下加熱26 ½ h。將反應混合物傾入CH_2Cl_2中且以水洗滌有機相。以Na_2SO_4乾燥後，蒸發溶劑且藉由矽膠層析純化殘餘物。溶劑系統：CH_2Cl_2-EtOAc-MeOH=100:0:0至50:40:10。分離呈米色固體狀之標題化合物。MS-ES：(M+1)=346，HPLC：t_R=2.982 min。

類似於實例2製備之化合物製備下表之實例化合物：

實例	產物	硼酸	微波條件；資料
3	 6-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩	 (Aldrich)	110℃ 30 min LC-MS：(M+1)=377，HPLC：t_R=4.457 min。

實例	產物	硼酸	微波條件；資料
4	 5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-吡啶-2-腈	 (Frontier)	110℃ 30 min LC-MS： (M+1)=372， HPLC： t_R=4.401 min。
5	 6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吡	 (Maybridge)	105℃ 4 ½ h LC-MS： (M+1)=432， HPLC： t_R=3.350 min。
6	 5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-菸鹼腈	 (Frontier)	105℃ 3 ½ h LC-MS： (M+1)=372， HPLC： t_R=4.112 min。
7	 5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-吡啶-2-基胺	 (Aldrich)	110℃ 30 min ES-MS： (M+1)=362， HPLC： t_R=2.673 min。

實例	產物	醑酸	微波條件；資料
8	 5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基]-吡啶-2-酚	 (Boron Molecular)	105℃ 6 ½ h ES-MS：(M+1)=363，HPLC：t_R=2.949 min。
9	 4-{5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基]-吡啶-2-基}-哌吩-1-羧酸第三丁酯	 (Aldrich)	110℃ 30 min ES-MS：(M+1)=531，HPLC：t_R=4.6 min。

實例10：3-(6-氯-吡啶-3-基)-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩(10)

將於0.082 ml $POCl_3$中之32.5 mg(0.0897 mmol)5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基]-吡啶-2-酚(實例8)在回流溫度下加熱15 h。此後，將混合物冷卻且傾入冰中。以CH_2Cl_2萃取水相且以水洗滌有機相後，經Na_2SO_4乾燥溶劑且蒸發以得到標題化合物。LC-ES：(M+1)=381；HPLC：t_R=4.568 min。

實例11：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(6-哌吩-1-基-吡

啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吩(11)

向44 mg 4-{5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基]-吡啶-2-基}-哌吩-1-羧酸第三丁酯(實例9)於1 ml CH_2Cl_2中之溶液中，藉由注射器緩慢添加60.9 μL TFA。在RT下攪拌2 h後，添加$NaHCO_3$以中和TFA。蒸發溶劑，將殘餘物懸浮於乙醚中且過濾。獲得呈黃色固體狀之標題化合物。ES-MS：(M+1)=431；HPLC：t_R=2.8 min。

實例12：5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基]-[2,3']聯吡啶-6'-腈(12)

將40 mg(0.105 mmol)3-(6-氯-吡啶-3-基)-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩(實例10)、30 mg(0.130 mmol)2-氰基吡啶-5-硼酸頻哪醇酯(Frontier)、3 mg $Pd(dba)_2$(Acros)、68 mg K_3PO_4、4 mg SPhos、7.3 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(Fluka)於0.13 ml 2 M Na_2CO_3溶液及1.5 ml THF之混合物在微波爐中在145℃下加熱30分鐘(在110℃及130℃無反應)。此後，將反應混合物傾入CH_2Cl_2中且以水洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機相且蒸發溶劑。藉由矽膠Combi急驟層析(溶劑系統CH_2Cl_2-EtOAc：100/0至0/100)純化殘餘物。藉由製備型HPLC層析進行進一步純化以得到標題化合物。ES-MS：(M+1)=449；HPLC：t_R=4.779 min。

實例13：5-[6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基]-[2,3']聯吡啶-6'-腈(13)

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6 ml小瓶中，將93

mg(0.236 mmol)3-(6-氯-吡啶-3-基)-6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩(製備參見步驟13.1)、120 mg(0.522 mmol)5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-吡啶-2-腈(Frontier)、0.59 ml 1 M K_2CO_3水溶液、10 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(Fluka)於3 ml DMF中之混合物在105℃下加熱2 h。此後，在減壓下蒸發溶劑且藉由矽膠Combi急驟層析純化殘餘物。溶劑系統：CH_2Cl_2-EtOAc 100:0至0:100。組合含有產物之溶離份且蒸發溶劑。將殘餘物懸浮於乙醚中、過濾且蒸發至乾燥以得到呈黃色固體狀之標題化合物。ES-MS：(M+1)=463；HPLC：t_R=5.137 min。

步驟13.1(亦為式I之化合物及實例)：3-(6-氯-吡啶-3-基)-6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩(13a)

將於0.216 ml $POCl_3$中之89 mg(0.236 mmol)5-[6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基]-吡啶-2-酚(製備參見步驟13.2)在回流條件下加熱3 h。使混合物冷卻且傾入冰水中。以CH_2Cl_2萃取水相，將有機相以水洗滌且以Na_2SO_4乾燥、過濾且蒸發至乾燥。在未進一步純化之情況下將產物用於下一步驟。ES-MS：(M+1)=395；HPLC：t_R=4.97 min。

步驟13.2(亦為式I之化合物及實例)：5-[6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基]-吡啶-2-酚(13b)

類似於實例8由570 mg(1.37 mmol)3-溴-6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩(製備參見步驟

13.3)、364 mg(1.647 mmol)2-羥基吡啶-5-硼酸頻哪醇酯(Boron Molecular)、59 mg $PdCl_2(PPh_3)_2$(Fluka)、3.4 ml 1 M K_2CO_3水溶液及10 ml DMF起始製備標題化合物。ES-MS：(M+1)=377；HPLC：t_R=3.406 min。

步驟13.3：3-溴-6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄

將於40 ml DMF中之388 mg(1.369 mmol)6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄(製備參見步驟13.4)及262 mg(1.4 mmol)NBS在0-5℃下攪拌1 h且在RT下攪拌3 h。在減壓下濃縮混合物，將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中且以水洗滌。以Na_2SO_4乾燥後，蒸發溶劑。將殘餘物懸浮於乙醚中、在RT下攪拌且過濾。獲得呈米色固體狀之標題化合物且將其在未進一步純化之情況下用於下一步驟。ES-MS：(M+1)=364；HPLC：t_R=5.176 min。

步驟13.4：6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用20 ml小瓶中，將600 mg(2.35 mmol)2-甲氧基-4-(2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)-酚(製備參見步驟13.5)、0.192 μL(2.38 mmol)乙基碘、390 mg(2.822 mmol)K_2CO_3於15 ml DMA中之混合物在氬下在100℃下攪拌1 h。將反應混合物傾入CH_2Cl_2中且以水洗滌。以Na_2SO_4乾燥後，蒸發溶劑且藉由矽膠層析純化殘餘物。溶劑系統：CH_2Cl_2-EtOAc 100:0至0:100。

組合含有產物之溶離份且蒸發溶劑。將殘餘物懸浮於乙

醚中、過濾且乾燥。分離呈無色固體狀之標題化合物。ES-MS：(M+1)=284；HPLC：t_R=3.895 min。

步驟13.5：2-甲氧基-4-(2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-酚

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用20 ml小瓶中，將250 mg(1.34 mmol)6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡(製備參見步驟13.6)、526 mg(1.75 mmol)2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯基-乙酸酯(Aldrich)、750 mg(5.37 mmol)K_2CO_3、58.7 mg $PdCl_2$(dppf)(ABCR)於6 ml無水EtOH及12 ml無水甲苯中之混合物以氬脫氣且此後在微波爐中在110℃下加熱45 min。將反應懸浮液蒸發至乾燥且將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中。將有機相以水及鹽水洗滌且以Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑且藉由矽膠層析純化粗物質以得到標題化合物。溶劑系統：A=CH_2Cl_2；B=EtOAc-MeOH：80:20。以100% A起始層析20分鐘，接著60 min 100% B。ES-MS：(M+1)=256.2；HPLC：t_R=2.727 min。

步驟13.6：6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡

將5.2 g(38.9 mmol)6-氯嗒吡-3-胺(Maybridge)、6.9 ml(78 mmol)氯丙酮(Fluka)、13.6 ml(97.3 mmol)NEt_3於30 ml無水EtOH中之混合物分成3等份，且將各份填充(以氬脫氣後)於具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用20 ml小瓶中，且在150℃下加熱30 min。將反應懸浮液組合且蒸發至乾燥，且將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中。以水及鹽水洗滌有機相、以Na_2SO_4乾燥且蒸發。藉由矽膠層析純化粗物質。溶劑系統：以純CH_2Cl_2起始，接著CH_2Cl_2-MeOH 9:1。自乙醚-二

異丙基醚中結晶標題化合物。ES-MS：(M+1)=168；HPLC：t_R=1.696 min。

實例14：6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吩(14)

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6 ml小瓶中，將50 mg(0.138 mmol)3-溴-6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩(製備參見步驟13.3)、58 mg(1.4 mmol)2-嗎啉吡啶-5-硼酸頻哪醇酯(Maybridge)、0.35 ml 1 M K_2CO_3水溶液、6 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(Fluka)於1.5 ml DMF中之混合物在微波爐中在105℃下加熱1 h。將混合物在減壓下濃縮，溶解於CH_2Cl_2中且以水洗滌。以Na_2SO_4乾燥有機相後，蒸發溶劑且藉由C18矽膠層析藉由HPLC純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS：(M+1)=446；HPLC：t_R=3.729 min。

實例15：5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基]-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(15)

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6 ml小瓶中，將220 mg(約0.277 mmol)於步驟15.1中製備之粗錫化合物及186 mg(0.695 mmol)5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(對於製備參見WO 2006/099972-A，第87頁)溶解於3 ml DMA中且以氬脫氣。添加16 mg肆三苯基膦鈀，且將混合物在微波爐中在150℃下加熱1 h。蒸發溶劑，將殘餘物溶解於乙腈中且以己烷洗滌3次。蒸發溶劑後，藉由矽膠層析進行純化。溶劑系統：A=CH_2Cl_2；B=CH_2Cl_2-MeOH-95:5。以100%

A(15 min)起始，接著45 min A:B=1:1，接著以100% B 45 min結束。分離呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS：(M+1)=430.1；HPLC：t_R=4.216 min。

步驟15.1：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-三甲基錫烷基-咪唑并[1,2-b]嗒吡

將500 mg(1.29 mmol)3-溴-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡(對於製備參見步驟1.1)與0.342 ml(1.62 mmol)1,1,1,2,2,2-六甲基-二錫烷(Fluka)於10 ml甲苯中之溶液以氬脫氣，接著添加74.7 mg肆-三苯基膦-鈀且將反應混合物在密封管中在125℃下加熱4 h。HPLC及TLC對照展示起始物質已耗盡，MS展示存在標題化合物。經矽藻土過濾反應混合物，且蒸發溶劑。在未進一步純化之情況下將產物用於下一步驟。HPLC指示約54%含量之所需產物。ES-MS：(最高峰)=433.9；HPLC：t_R=5.272 min。

實例16：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(3-甲基-吡啶-2-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吡(16)

類似於實例15，由250 mg(約0.315 mmol)步驟15.1之粗錫化合物、92.5 μL(0.788 mmol)2-溴-3-甲基-吡啶(Aldrich)、18.2 mg肆-三苯基膦-鈀及3 ml DMA起始製備標題化合物。在微波爐中在150℃下反應40 min。ES-MS：(M+1)=361.2；HPLC：t_R=3.672 min。

實例17：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-吡吡-2-基-咪唑并[1,2-b]嗒吡(17)

類似於實例15，由250 mg(約0.315 mmol)步驟15.1之粗

錫化合物、71.8 μL(0.788 mmol)氯吡啡(Aldrich)、18.2 mg肆-三苯基膦-鈀及3 ml DMA起始製備標題化合物。在微波爐中在150℃下反應60 min。ES-MS：(M+1)=348.2；HPLC：t_R=3.837 min。

實例18：6-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒啡(18)

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6 ml小瓶中，將於1.5 ml DMF中之50 mg(0.127 mmol)3-溴-6-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒啡(製備參見步驟18.1)、0.32 ml 1 M K_2CO_3溶液、49 mg(0.169 mmol)2-嗎啉吡啶-5-硼酸頻哪醇酯(Maybridge)、5 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(Fluka)以氬脫氣且隨後在油浴中在105℃下加熱2小時30分鐘。蒸發溶劑，將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中且以水洗滌有機相。以Na_2SO_4乾燥且蒸發溶劑後，藉由C18矽膠層析(製備型HPLC；溶劑CH_3CN-水)純化標題化合物。藉由濃縮溶劑使化合物結晶。將其濾出且以黃色固體形式分離。ES-MS：(M+1)=478.2；HPLC：t_R=4.755 min。

步驟18.1：3-溴-6-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒啡

將於50 ml DMF中之490 mg(1.554 mmol)6-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒啡(製備參見步驟18.2)及297 mg(1.58 mmol)NBS在0-5℃下攪拌1 h且在RT下再攪拌2 h。在減壓下蒸發溶劑，將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中且以水及鹽水洗滌有機相。以Na_2SO_4乾燥溶液後，蒸發溶劑且藉

由矽膠層析純化殘餘物。溶劑系統：CH_2Cl_2-EtOAc=100:0至0:100。分離呈黃色固體狀之標題化合物。ES-MS：(M+1)=396；HPLC：t_R=6.988 min。

步驟18.2：6-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6 ml小瓶中，將300 mg(1.79 mmol)6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡(製備參見步驟13.6)、500 mg(2.192 mmol)4'-甲氧基聯苯-4-基硼酸(Combi Blocks)、41 mg $Pd(dba)_2$(Acros)、1.15 g(5.418 mmol)K_3PO_4及59 mg SPhos懸浮於15 ml無水THF中且在微波爐中在110℃下加熱30 min。蒸發溶劑，將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中且以水洗滌有機相。以Na_2SO_4乾燥後，蒸發溶劑。藉由矽膠層析純化粗物質。溶劑系統：CH_2Cl_2-EtOAc=100:0至0:100。分離呈黃色固體狀之標題化合物。ES-MS：(M+1)=316；HPLC：t_R=5.124 min。

實例19：5-[6-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-菸鹼腈(19)

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6 ml小瓶中，將50 mg(0.137 mmol)3-溴-6-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡(製備參見步驟19.1)、32 mg(0.139 mmol)3-氰基吡啶-5-硼酸頻哪醇酯(Frontier)、0.34 ml 1 M K_2CO_3水溶液、6 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(Fluka)於1.5 ml DMF中之混合物在氬下在油浴中在105℃下加熱4 ½ h。將反應混合物傾入CH_2Cl_2中且以水洗滌。以Na_2SO_4乾燥後，蒸發溶劑。在

乙醚中濕磨矽膠層析後獲得之物質，以得到呈黃色固體狀之標題化合物。ES-MS：(M+1)=390；HPLC：t_R=3.732 min。

步驟19.1：3-溴-6-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡

將603 mg(2.099 mmol)6-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡(製備參見步驟19.2)及401 mg(2.14 mmol)NBS在10 ml DMF中在0-5℃下攪拌1 h且在RT下再攪拌2 h。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中。以水萃取有機相且以鹽水洗滌。以Na_2SO_4乾燥後，蒸發溶劑。在未進一步純化之情況下將所獲得之標題化合物用於下一步驟。LC-MS：(M+1)=367；HPLC：t_R=4.472 min。

步驟19.2：6-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡

將於10 ml DMF中之500 mg(2.983 mmol)6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡(製備參見步驟13.6)、800 mg(3.88 mmol)4-甲磺醯基苯基硼酸(Combi Blocks)、7.5 ml 1 M K_2CO_3水溶液及117 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(Fluka)在氬下在油浴中在105℃下攪拌5 h。將反應混合物傾入CH_2Cl_2中且以水萃取。以Na_2SO_4乾燥後，蒸發溶劑。藉由矽膠層析純化殘餘物。溶劑系統：CH_2Cl_2-EtOAc：以100% CH_2Cl_2起始，以100 EtOAc結束。將所獲得之化合物懸浮於乙醚中、過濾且乾燥以得到呈黃色固體狀之所需產物。ES-MS：(M+1)=288；HPLC：t_R=2.55 min。

實例20：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒哄(20)

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6 ml小瓶中，在120℃下將於1.5 ml無水乙醇中之162 mg(0.442 mmol)1-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-3-基]-3-二甲基胺基-丙烯酮(製備參見步驟20.1)及63 mg(0.529 mmol)鹽酸肼(Fluka)加熱15 min。將反應混合物傾入飽和$NaHCO_3$溶液中且以CH_2Cl_2萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾且蒸發至乾燥以提供標題化合物。ES-MS：(M+1)=336；HPLC：t_R=3.67 min。

步驟20.1：1-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-3-基]-3-二甲基胺基-丙烯酮

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6 ml小瓶中，將於1.8 ml二甲基乙酸二甲基甲醯胺(Fluka)中之220 mg(0.707 mmol)1-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-3-基]-乙酮(製備參見步驟20.2)在微波爐中在145℃下加熱4 h。將混合物傾入己烷中。標題化合物以米色固體形式沈澱，將其濾出且乾燥。ES-MS：(M+1)=367；HPLC：t_R=3.50 min。

步驟20.2：1-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-3-基]-乙酮

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用3 ml小瓶中，在微波爐中首先在150℃下將500 mg(1.51 mmol)6-(3,4-二甲氧基-苯基)-嗒哄-3-基胺(製備參見步驟20.3)與0.19 ml(1.66

mmol)3-氯-2,4-戊烷二酮(Sigma-Aldrich)於5 ml無水EtOH中之混合物加熱2 h，且隨後由於反應不完全(HPLC對照)，在同一溫度下再加熱90 min。將反應混合物蒸發至乾燥，將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中且以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機相乾燥(Na_2SO_4)、過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化粗物質，以得到標題化合物。溶劑系統：CH_2Cl_2-EtOAc：以100:0起始，以0:100結束。ES-MS：(M+1)=312；HPLC：t_R=4.402 min。

步驟20.3：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-嗒吩-3-基胺

在圓底燒瓶中，將500 mg(3.86 mmol)3-胺基-6-氯嗒吩、840 mg(2.78 mmol)3,4-二甲氧基苯基硼酸、97.5 mg Pd-催化劑[$PdCl_2(PPh_3)_2$]及5.8 ml K_2CO_3 1 M水溶液在惰性條件下在10 ml DMF中在105℃下加熱20 h。此後，添加飽和$NaHCO_3$溶液，且以CH_2Cl_2萃取混合物。乾燥有機相且蒸發溶劑。藉由矽膠層析純化殘餘物。將米色固體進一步懸浮於甲醇中，濾出且在高真空下乾燥以得到標題化合物。MS-ES.：(M+1)=232；(M-1)=230；HPLC：t_R=2.76 min.；LC-MS：t_R=1.41 min；(M+1)=232。

實例21：4-{3-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基]-吡唑-1-磺醯基}-苯甲腈(21)

向40 mg(0.119 mmol)6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吩(參見實例20)於1.5 ml無水吡啶中之溶液中添加47 mg(0.233 mmol)4-氰基-苯磺醯氯(Alfa Aesar)。將反應混合物在RT下攪拌6 h，接著藉由

添加飽和$NaHCO_3$水溶液中止。以CH_2Cl_2萃取產物。將有機相乾燥(Na_2SO_4)、過濾且蒸發至乾燥。藉由矽膠層析純化殘餘物。溶劑系統：CH_2Cl_2-EtOAc：以100:0起始，以0:100結束。分離呈黃色固體狀之標題化合物。ES-MS：(M+1)=501；HPLC：t_R=5.35 min。

實例22：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-[1-(4-甲氧基-苯磺醯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡(22)

類似於實例21製備標題化合物。分離呈黃色固體狀之標題化合物。ES-MS：(M+1)=506；HPLC：t_R=5.458 min。

實例23：3-{3-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-吡唑-1-磺醯基}-苯甲腈(23)

類似於實例22製備標題化合物。分離呈黃色固體狀之產物。ES-MS：(M+1)=501；HPLC：t_R=5.314 min。

實例24：5-{6-[4-(2-胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基}-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(24)

向76 mg(0.129 mmol)(2-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙基)-胺基甲酸第三丁酯(製備參見步驟24.1)於2 ml CH_2Cl_2中之溶液中添加0.25 ml三氟乙酸-水9:1之混合物。將反應混合物在RT下攪拌3 h(HPLC及MS對照)。此階段後，將反應混合物冷卻至0-5℃(冰水)，且添加於EtOH中之1 ml 6 M NH_3且攪拌10 min。添加約1 g矽膠，蒸發溶劑且藉由層析純化吸附於矽膠基質上之化合物。溶劑系統：A：CH_2Cl_2；B：CH_2Cl_2-MeOH-NH_4OH 32%=90:10:1。以

15 min A起始，接著20 min B。分離呈黃色固體狀之標題化合物。ES-MS：(M+1)=459.1；HPLC：t_R=2.956 min。

步驟24.1：(亦為根據本發明式I之化合物，亦即一實例)(2-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙基)-胺基甲酸第三丁酯(24a)

在具有頂蓋及磁性攪拌棒之微波用6 ml小瓶中，以氬將於4 ml DMA中之152 mg(0.302 mmol){2-[4-(3-溴-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-2-甲氧基-苯氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯(製備參見步驟24.2)、174 mg(0.605 mmol)5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(製備參見步驟24.3)及0.76 ml 1 M K_2CO_3水溶液脫氣。接著，添加10.8 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(Fluka)且將混合物在微波爐中在150℃下加熱30 min。將反應混合物蒸發至乾燥，將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中。以水及鹽水洗滌有機相、以Na_2SO_4乾燥且蒸發。藉由矽膠層析進行純化以得到標題化合物。溶劑系統：A：CH_2Cl_2；B：CH_2Cl_2-MeOH=98:2。以20 min A起始，接著30 min B。ES-MS：(M+1)=559；HPLC：t_R=4.92 min。

步驟24.2：{2-[4-(3-溴-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-2-甲氧基-苯氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯

將732 mg(1.75 mmol){2-[2-甲氧基-4-(2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-苯氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯(製備參見步驟24.5)於7.3 ml DMF中之溶液冷卻至0-5℃。使氬

流經反應混合物。以單份添加NBS且將混合物在同一溫度下攪拌2 h。將反應混合物傾入EtOAc中且以水及鹽水洗滌有機相。將有機相乾燥且蒸發至乾燥以提供標題化合物。不進行進一步純化。ES-MS：(M+1)=478.9；HPLC：t_R=5.486 min。

步驟24.3：5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺

以氬將於100 ml二噁烷中之8.04 g(31.7 mmol)5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(製備參見步驟24.4)、10.5 g(41.2 mmol)4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧硼烷基](Aldrich)、9.62 g(95.1 mmol)KOAc脫氣15 min。接著，添加776 mg(0.951 mmol)雙(二苯基膦基)鈀二茂鐵二氯鈀(II)二氯甲烷(ABCR)且將混合物再脫氣15分鐘。將反應混合物在115℃下加熱8 h。此後，過濾反應混合物且蒸發溶劑。藉由經矽膠簡單過濾(溶劑系統：第三丁基-甲基醚-EtOAc-NEt_3=50:50:0.1)純化殘餘物以得到呈幾乎無色固體狀之標題化合物。ES-MS：(M+1)=289；Tlc：Rf=0.77於第三丁基-甲基醚-EtOAc 1:1中。

步驟24.4：5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺

在1 h時間內在0-5℃下於氬下，向5.37 g(32.8 mmol)3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(Fluorochem)於100 ml無水CH_3CN中之溶液以4等份添加6.45 g NBS。移除冷卻浴且持續攪拌3 h。在真空下蒸發溶劑，將殘餘物溶解於EtOAc中且以水及鹽水洗滌。將有機相經Na_2SO_4乾燥且蒸發。標題化合物為

紅黃色油狀物，在黑暗中在RT及在高真空下乾燥5 h後，將其在未進一步純化之情況下用於下一步驟。ES-MS (M+1)：=239；241；HPLC：t_R=5.501 min。

步驟24.5：{2-[2-甲氧基-4-(2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-6-基)-苯氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯

在密封小瓶中在油浴中在100℃下加熱於10 ml無水DMA中之500 mg(1.86 mmol)2-甲氧基-4-(2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-6-基)-酚(製備參見步驟13.5)、860 mg(3.72 mmol)2-(Boc-胺基)乙基溴(Fluka)及1.12 g(4.65 mmol)K_2CO_3。2.5 h後，仍可偵測到起始物質。再添加Boc-胺基試劑(344 mg；0.8當量)。8 h後結束反應。將溶劑蒸發至乾燥，將殘餘物溶解於EtOAc中且以水及鹽水洗滌。伴以添加炭將有機相經Na_2SO_4乾燥，經矽藻土過濾溶液且蒸發溶劑。藉由矽膠層析進行純化。溶劑系統：A=CH_2Cl_2；B=CH_2Cl_2-MeOH：98/2。以15 min A起始，接著B，總共40 min。ES-MS (M+1)：=399.2；HPLC：t_R=4.47 min。

實例25：5-{6-[4-(3-胺基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基}-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(25)

類似於實例24，由98 mg(0.163 mmol)(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-丙基)-胺基甲酸第三丁酯(製備參見步驟25.1)起始製備標題化合物。ES-MS (M+1)：=473.1；HPLC：t_R=3.097 min。

步驟25.1：(亦為根據本發明式I之化合物，亦即一實例)：

(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-丙基)-胺基甲酸第三丁酯(25a)

類似於步驟24.2製備之化合物，由150 mg(0.29 mmol){3-[4-(3-溴-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-2-甲氧基-苯氧基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯(製備參見步驟25.2)及167 mg(0.58 mmol)步驟24.3製備之硼酸起始，製備標題化合物。ES-MS (M+1)：=573.1；HPLC：t_R=5.128 min。

步驟25.2：{3-[4-(3-溴-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-2-甲氧基-苯氧基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯

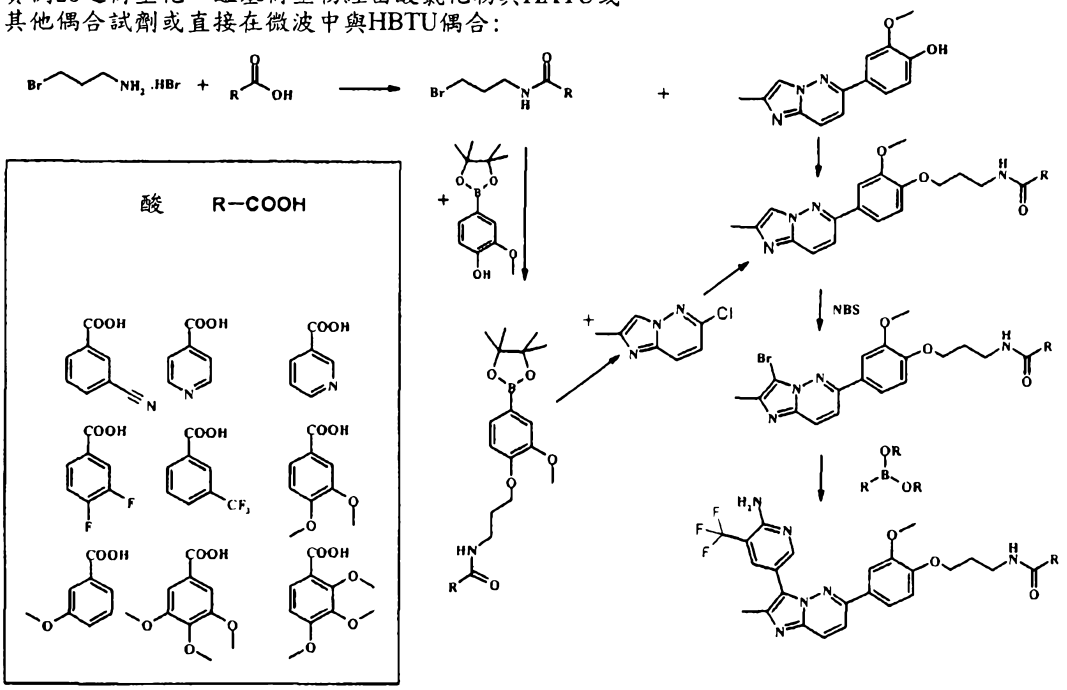
類似於步驟24.2製備之化合物，由660 mg(1.52 mmol){3-[2-甲氧基-4-(2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-苯氧基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯(製備參見步驟25.3)及290 mg(1.55 mmol)NBS起始製備標題化合物。ES-MS：=491；493；HPLC：t_R=5.788 min。

步驟25.3：{3-[2-甲氧基-4-(2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-苯氧基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯

類似於步驟24.5製備之化合物，由500 mg(1.86 mmol)2-甲氧基-4-(2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)-酚(製備參見步驟13.5)及3-(Boc-胺基)丙基溴(Fluka)起始製備標題化合物。ES-MS (M+1)：=413.2；HPLC：tR=4.712 min。

其他實例：根據本文所述之方法或藉由如以下反應流程中所述的反應製造以下化合物：

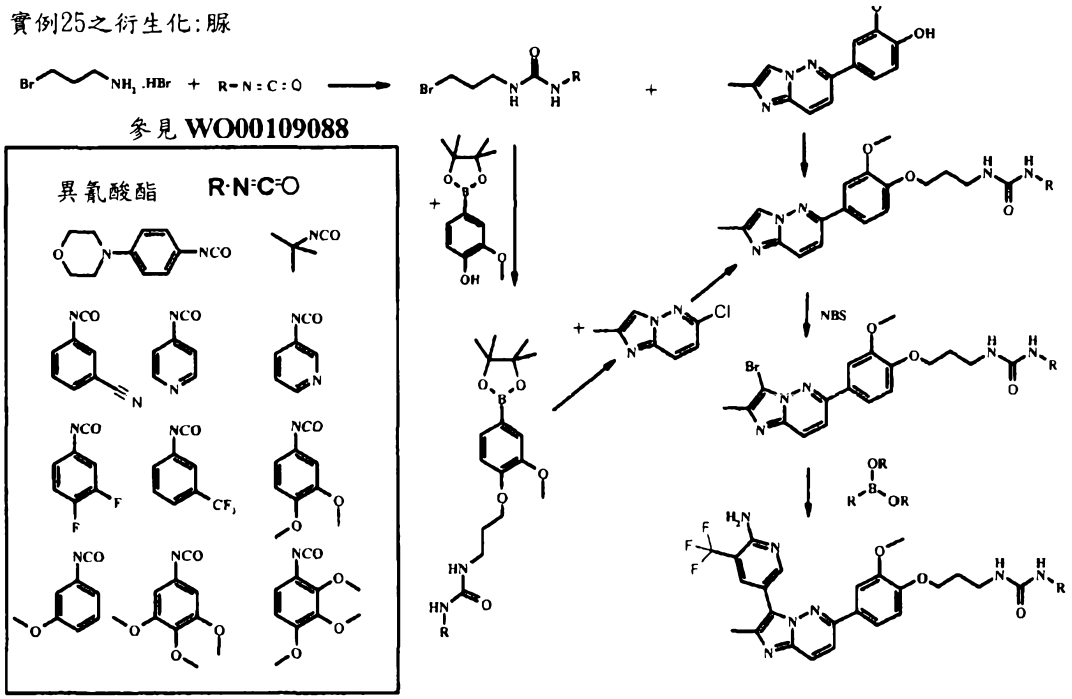
實例25之衍生化：醯基衍生物經由酸氯化物與HATU或其他偶合試劑或直接在微波中與HBTU偶合：



可類似地製備乙基衍生物(實例24之類似物)：

實例25之衍生化:脲

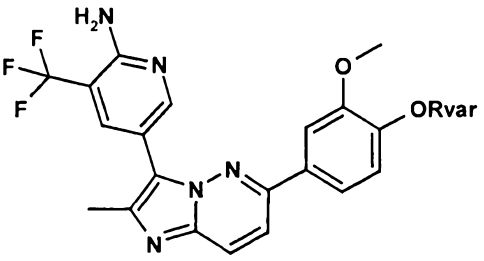
參見 WO00109088



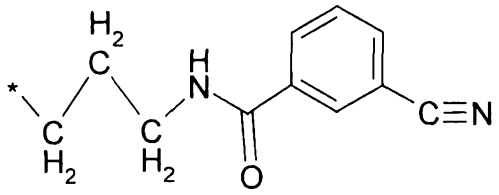
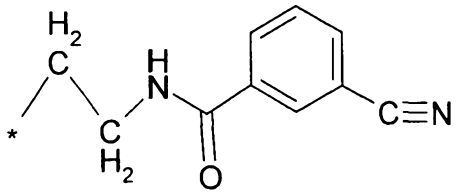
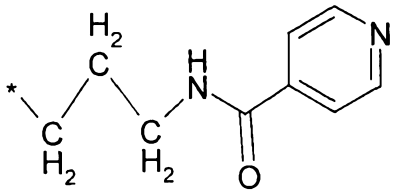
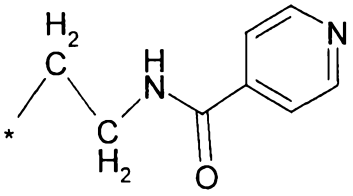
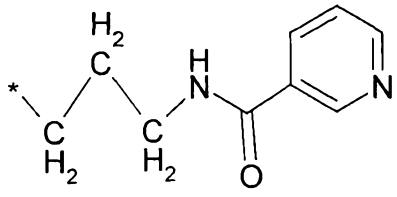
可類似地製備乙基衍生物(實例24之類似物)。

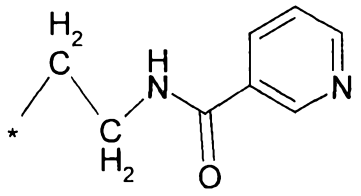
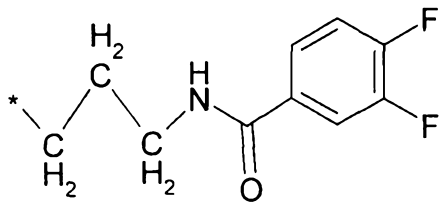
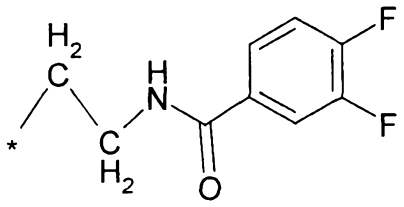
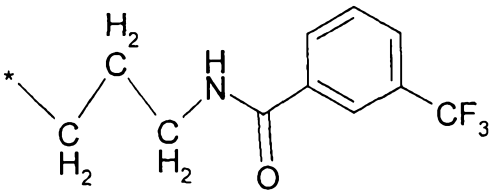
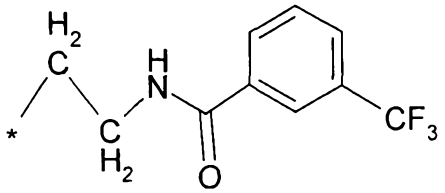
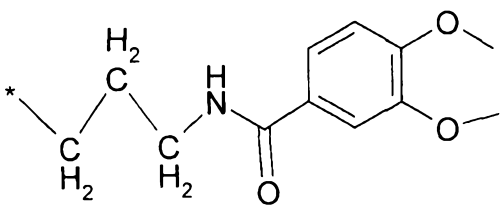
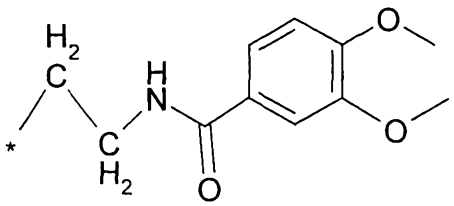
下表連同某些資料一起給出具有下式(26A)之化合物(星號(*)標記相應部分Rvar與分子之剩餘部分的氧結合之鍵的

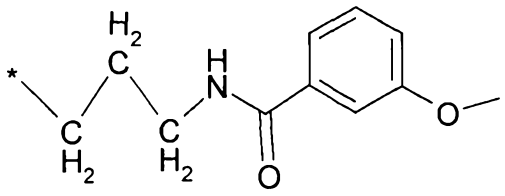
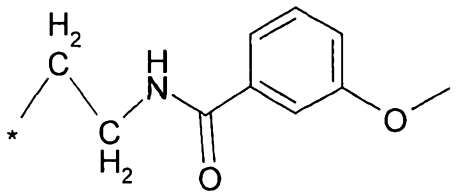
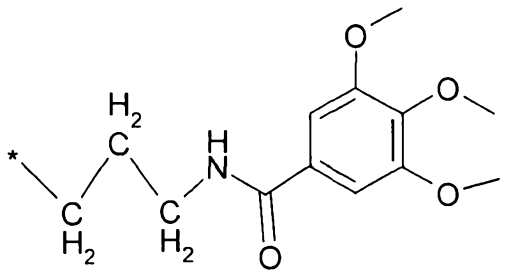
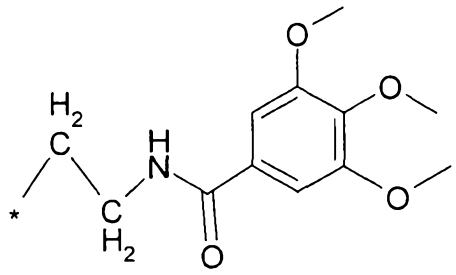
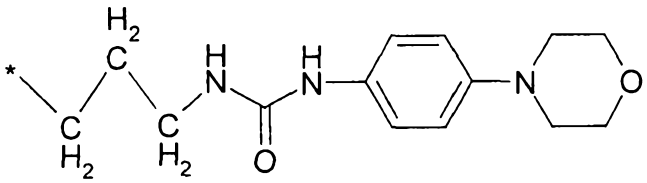
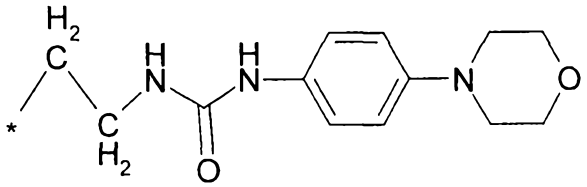
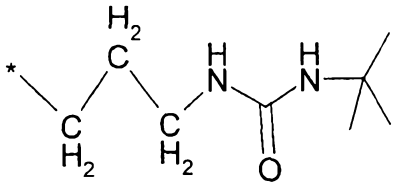
末端)：

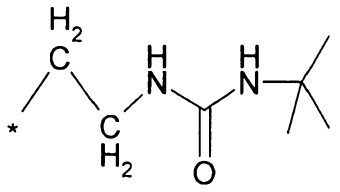
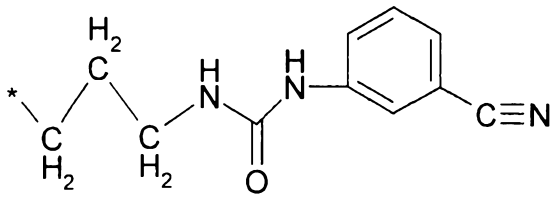
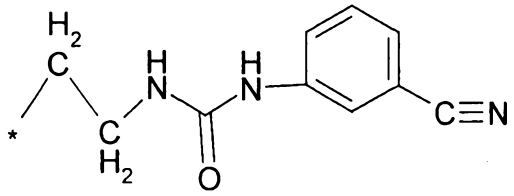
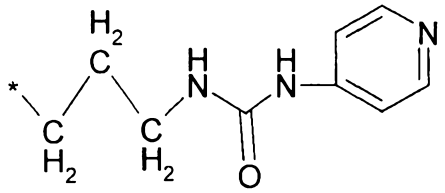
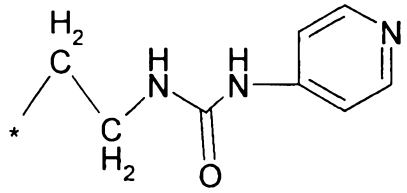
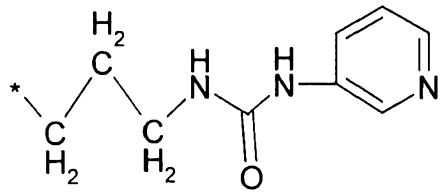
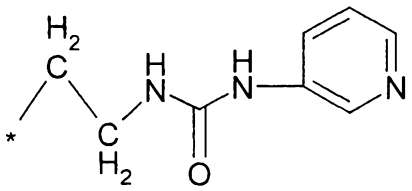


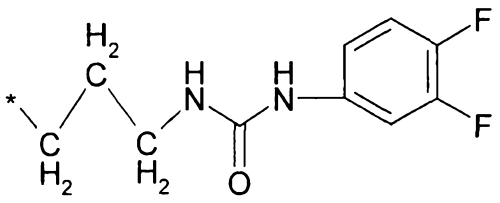
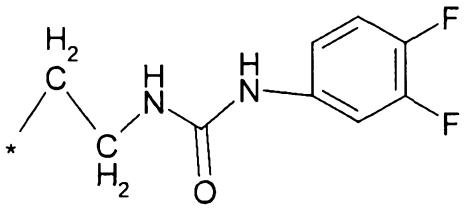
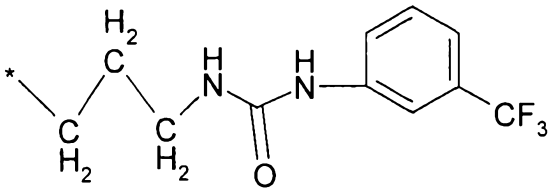
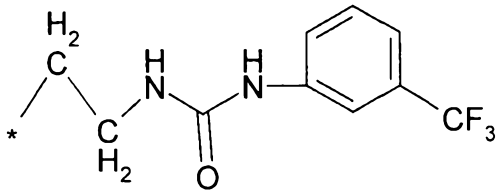
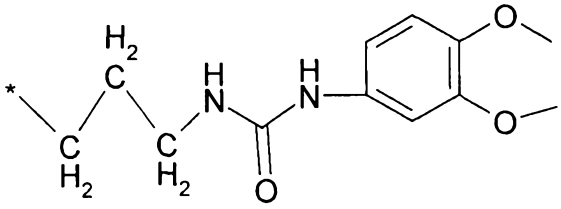
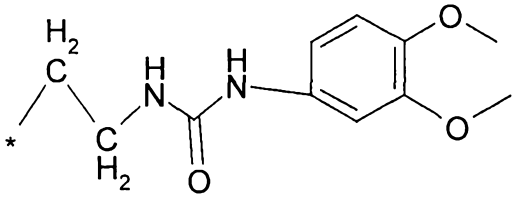
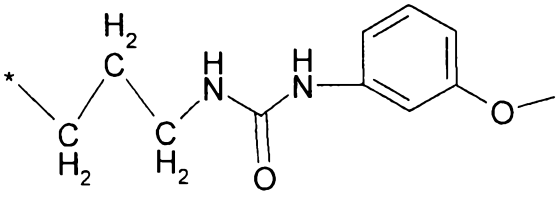
(26A)

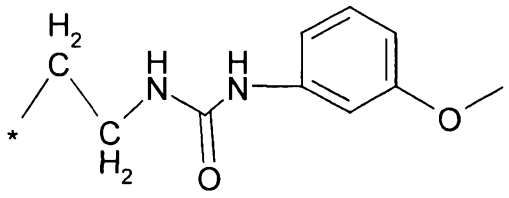
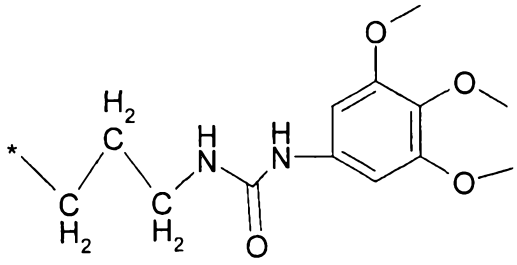
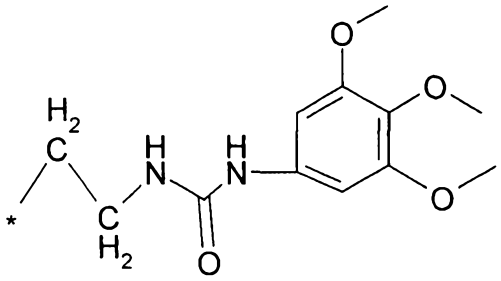
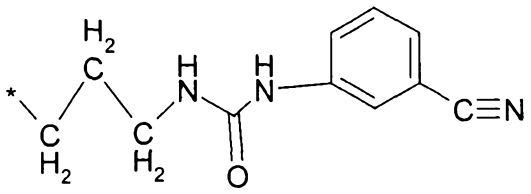
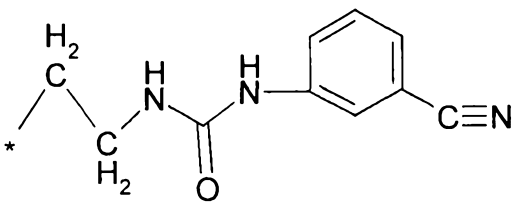
實例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
26			
27		588	4.484
28			
29		564	3.337
30			

實例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
31		564	3.369
32		599	4.844
33			
34			
35			
36			
37		623	4.31

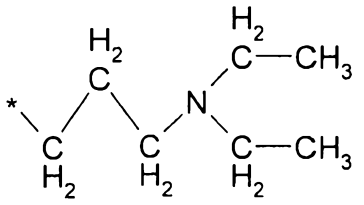
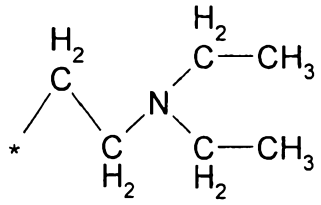
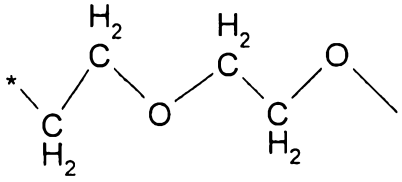
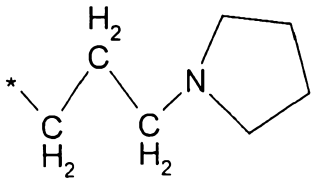
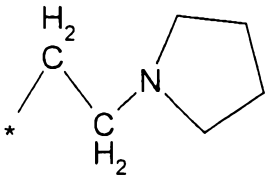
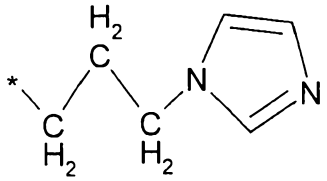
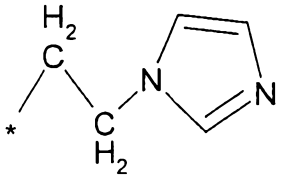
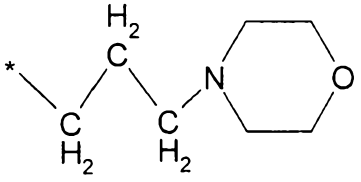
實例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
38			
39		593	4.585
40			
41		653	4.461
42			
43			
44			

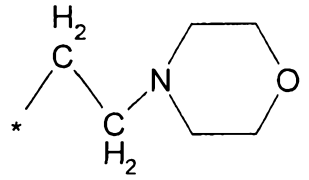
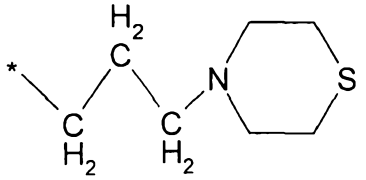
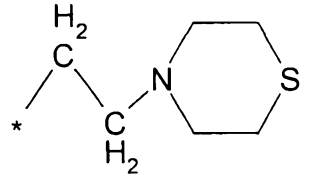
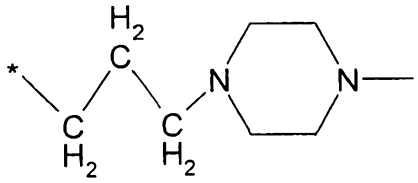
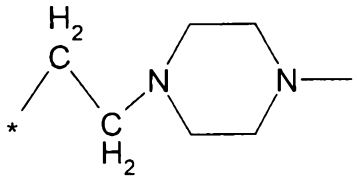
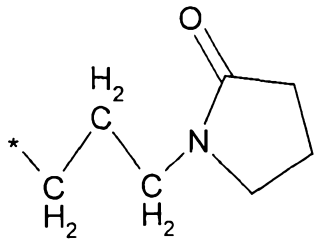
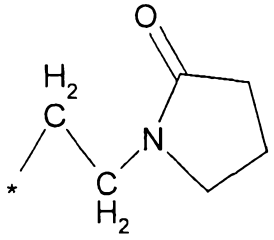
實例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
45			
46			
47		603	4.616
48			
49			
50			
51		579	3.364

實例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
52			
53			
54			
55		631	5.141
56			
57			
58		622	4.694

實例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
59		608	4.624
60			
61		668	4.326
62			
63			

以下實例亦為上文所給之式(26A)之化合物且藉由本文所述之方法或與本文所述之方法類似或如特定提及般製備：

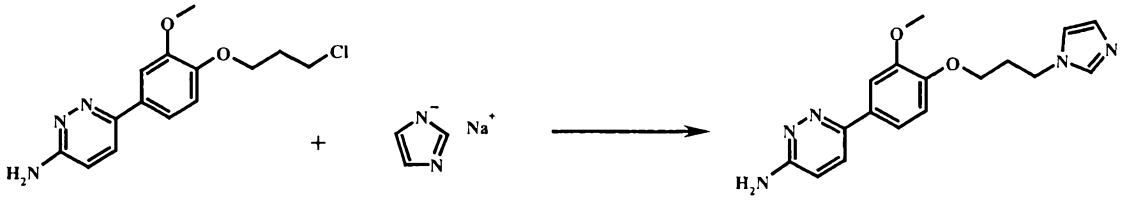
實例	Rvar		
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			

實例	Rvar		
72			
73			
74			
75			
76			
77		541	4.074
78			

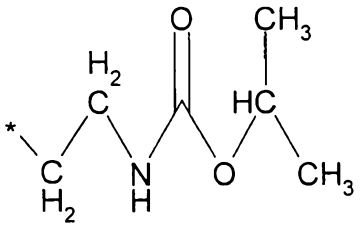
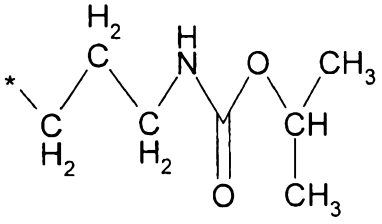
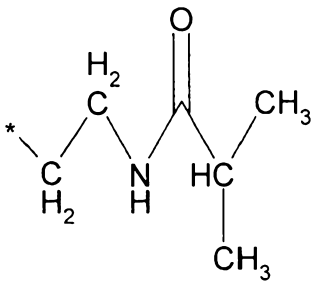
可類似於式25或24之化合物，但使用RVar替代2-胺基乙基或3-胺基丙基製備此等化合物。可藉由與Z為鹵基、尤

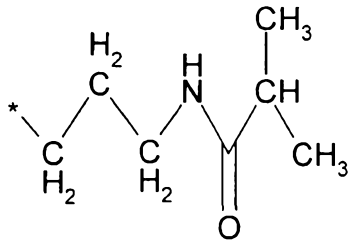
其氯或溴之化合物Rvar-Z反應，或若Z為OH，則藉由在用於芳基醚合成的Mitsunobu條件下反應，由存在OH之起始物質製備相應前驅體(或亦為化合物本身)。

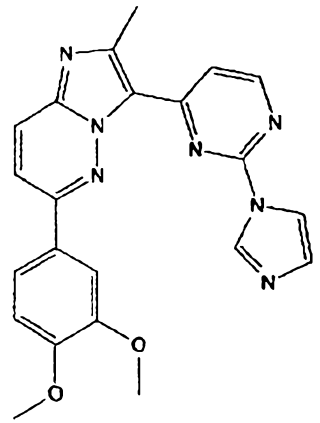
實例69(及類似地實例70)之起始物質可如下製備：

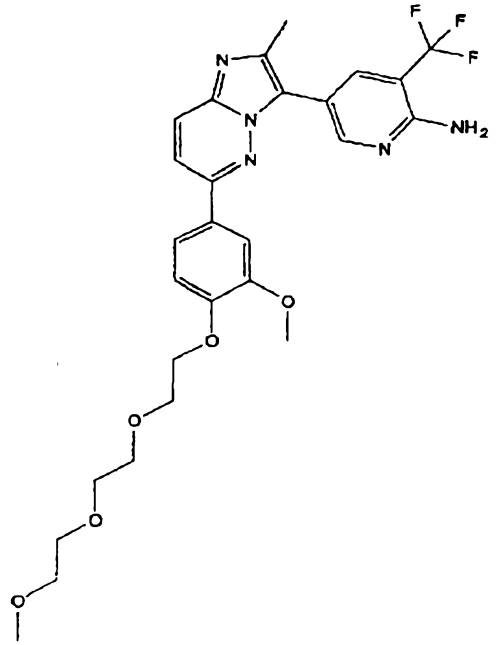


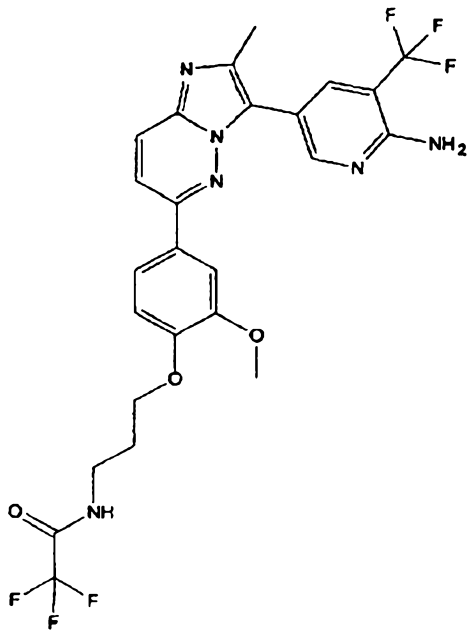
以下實例亦為上文所給之式(26)之化合物且藉由本文所述之方法或與本文所述之方法類似或如特定提及般製備：

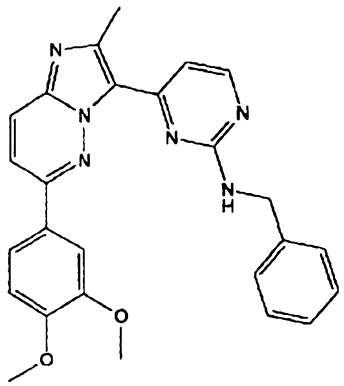
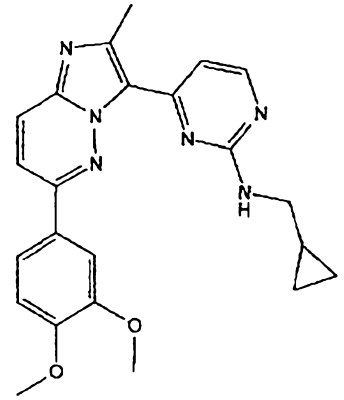
實例	Rvar		
79		545	4.603
80		559.1	4.8
81		529	4.07

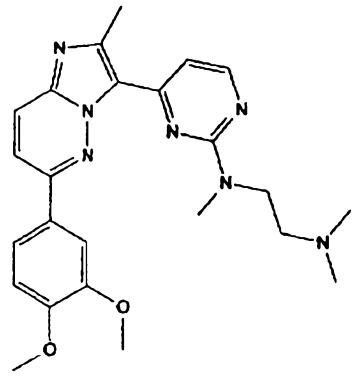
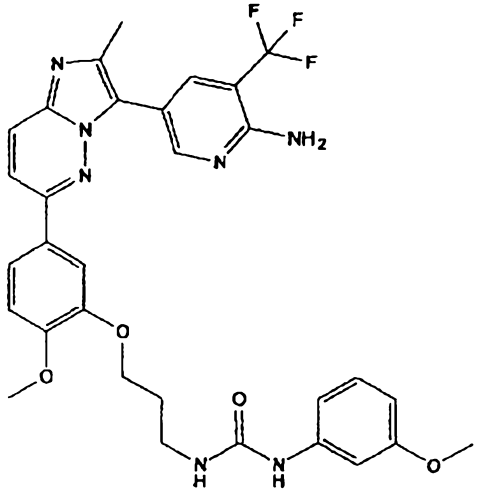
實例	Rvar		
82		543.1	4.246

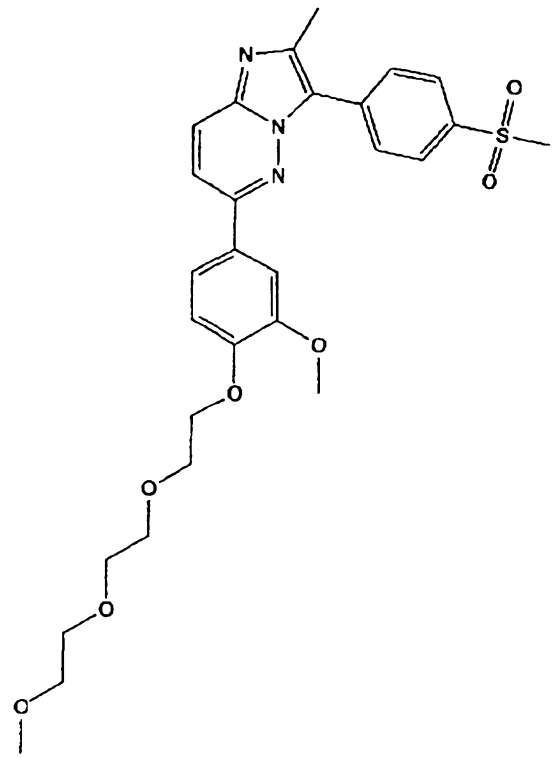
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
83		6-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(2-咪唑-1-基-嘧啶-4-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒咔	方法A	414.1	3.85

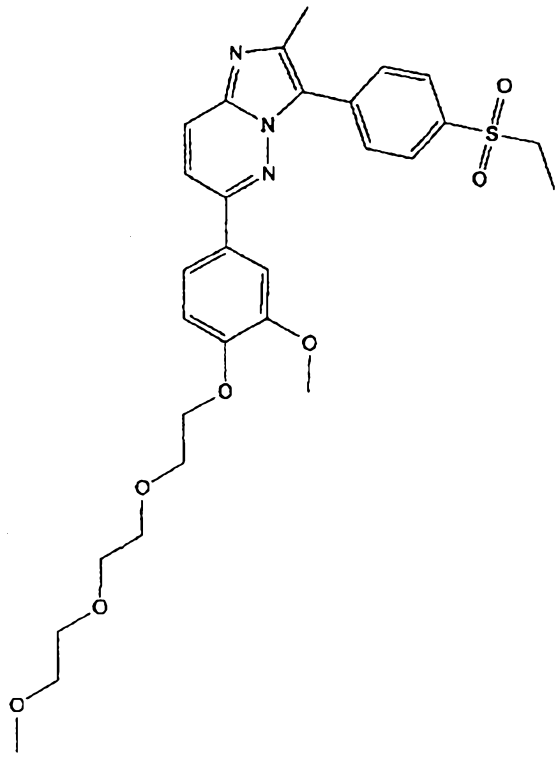
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
84		5-[6-(3-甲氧基-4-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺	與實例24(步驟24.1-24.5)相同，改為使用1-氯-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙烷	562.1	4.219

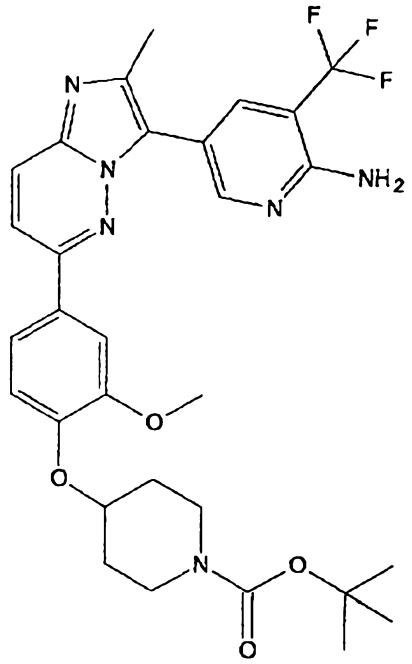
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
85		N-(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-丙基)-2,2,2-三氟-乙醯胺	實例25之副產物	568.6	4.725

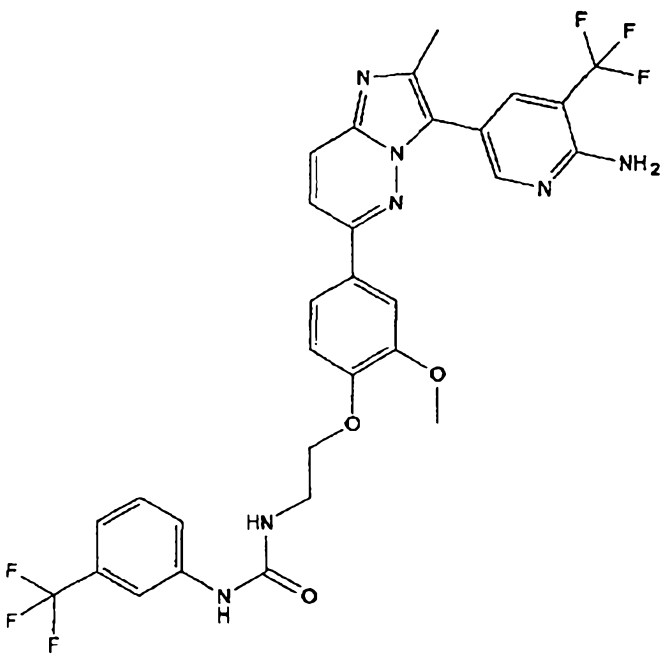
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
86		苄基-{4-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	方法A，改為使用苄基胺	453.2	5.096
87		環丙基甲基-{4-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-嘧啶-2-基}-胺	方法A，改為使用環丙烷甲基胺	417.2	4.76

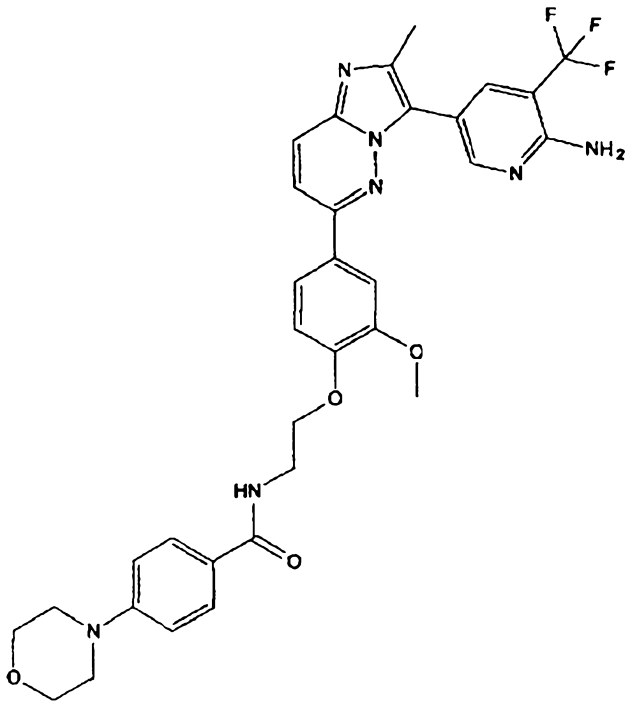
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
88		N-{4-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯-3-基]-嘧啶-2-基}-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺	方法A，改為使用N,N,N-三亞甲基二胺	448.2	3.522
89		1-(3-{5-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-丙基)-3-(3-甲氧基-苯基)-脲	參見方法B	622	4.691

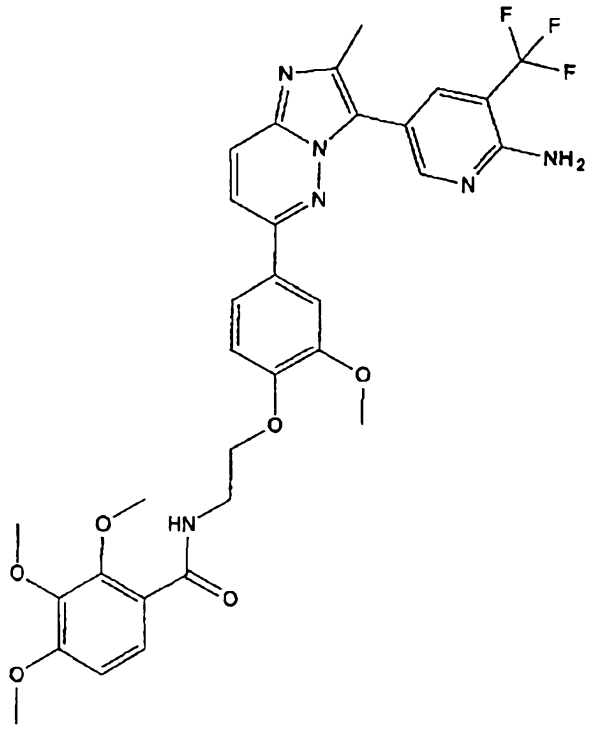
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
90		3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-6-(3-甲氧基-4-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯	與實例84相同，改為使用4-甲烷磺醯基-酮酸	556.1	4.141

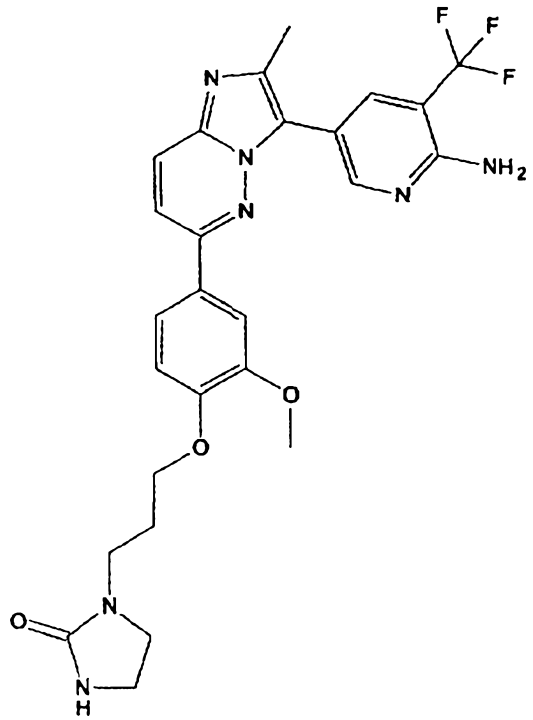
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
91		3-(4-乙烷磺醯基-苯基)-6-(3-甲氧基-4-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯	與實例84相同，改為使用4-乙烷磺醯基-酮酸	570	4.354

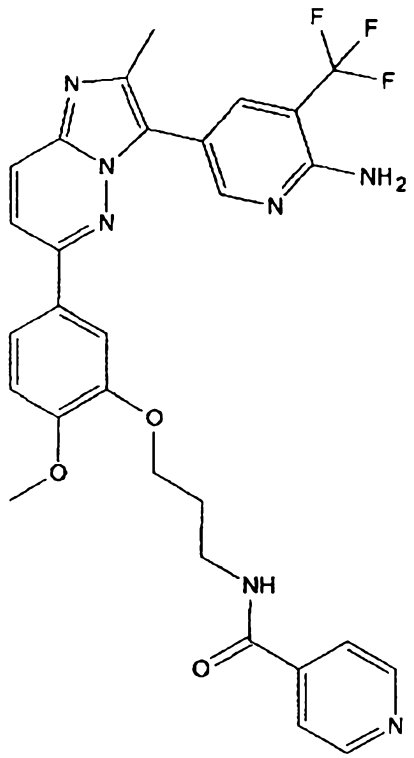
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
92		4-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯	與實例24(步驟24.1-24.5)相同，改為使用4-甲烷磺醯基氧基-哌啶-1-甲酸第三丁酯	599	5.585

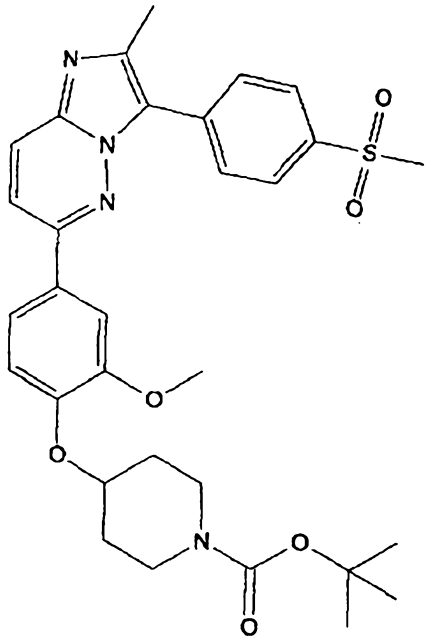
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
93		1-(2-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲	與實例89相同，改為使用1-異氰酸酯基-3-三氟甲基-苯	646	5.285

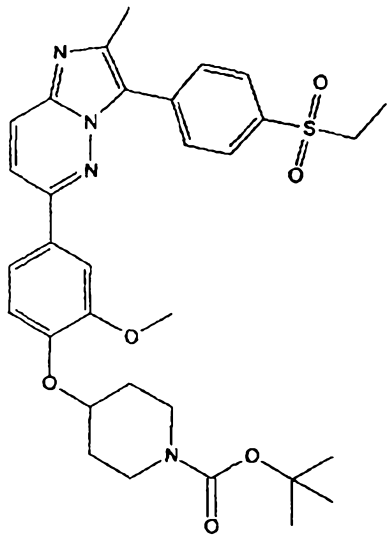
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
94		N-(2-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙基)-4-嗎啉-4-基-苯甲醯胺	參見方法C	648	4.327

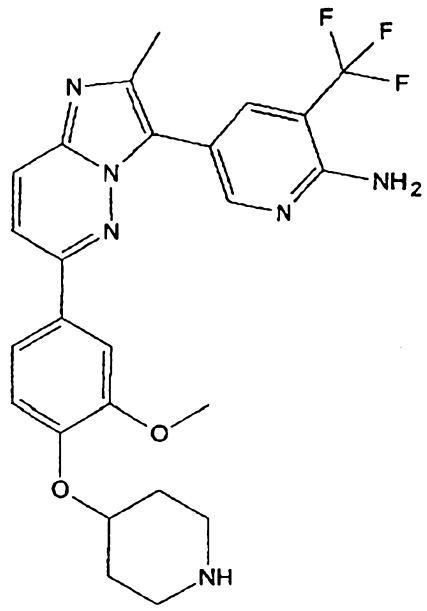
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
95		N-(2-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙基)-2,3,4-三甲氧基-苯甲醯胺	與實例94相同，使用2,3,4-三甲氧基-苯甲酸	653	4.751

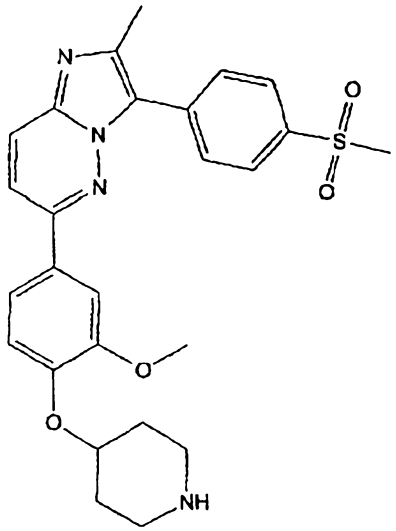
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
96		1-(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-丙基)-咪唑啶-2-酮	參見方法D	542	3.865

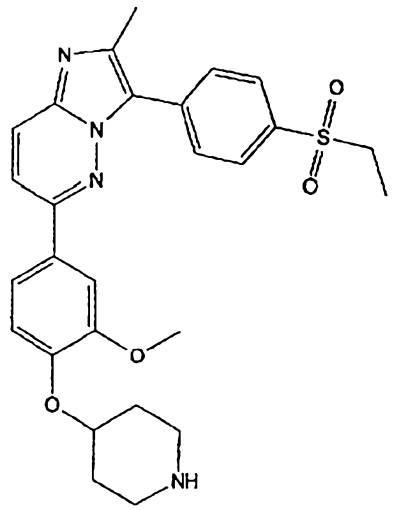
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
97		N-(3-{5-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-丙基)-異菸鹼醯胺	與實例94相同，改為使用2-甲氧基-5-(2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基)-苯酚及異菸酸	578	3.494

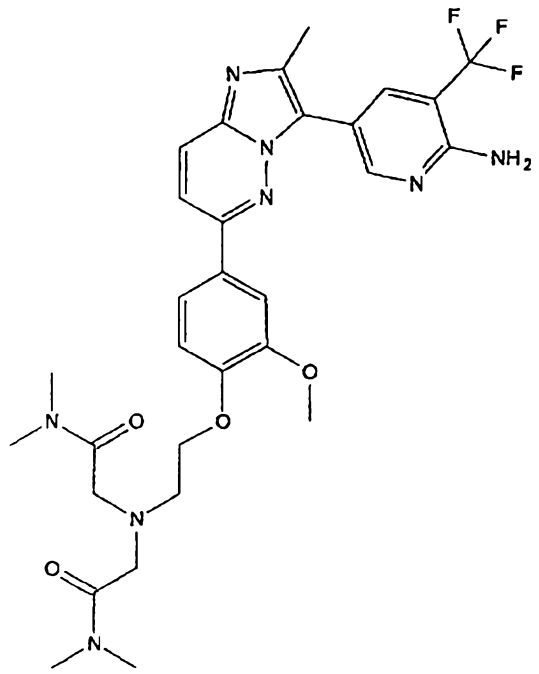
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
98		4-{4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯	與實例92相同，改為使用4-甲烷磺醯基-酮酸	593.2	5.504

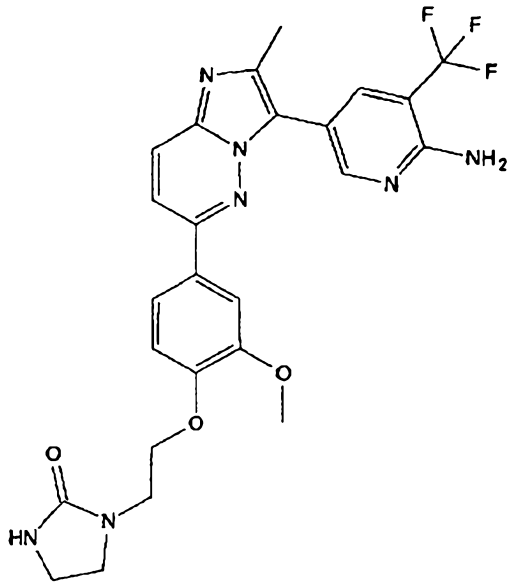
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
99		4-{4-[3-(4-乙烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯	與實例92相同，改為使用4-乙烷磺醯基-酮酸	607	5.693

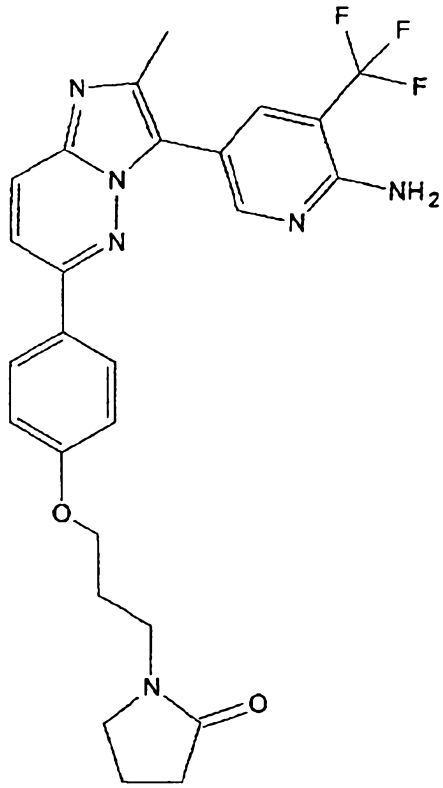
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
100		5-{6-[3-甲氧基-4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基}-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺	與實例11相同，由4-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例92)起始	498	3.18

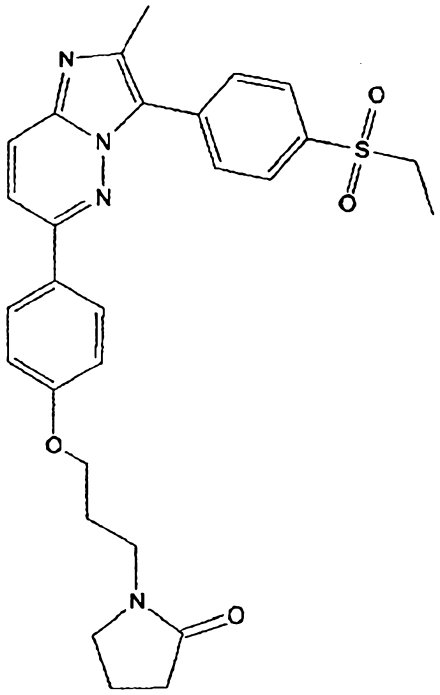
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
101		3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-6-[3-甲氧基-4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡	與實例11相同，由4-{4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例98)起始	493.1	3.072

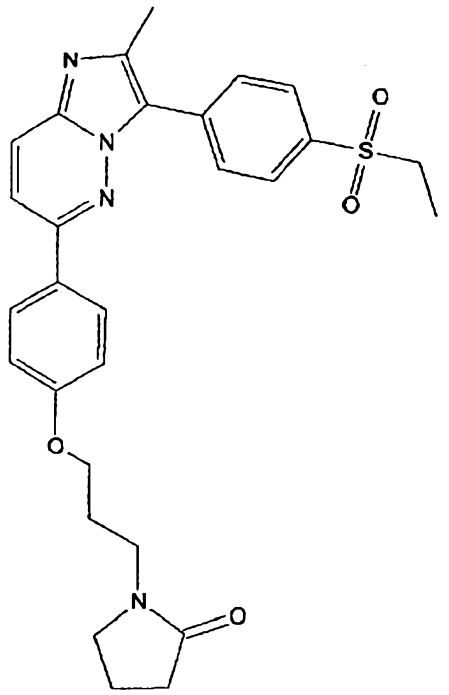
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
102		3-(4-乙烷磺醯基-苯基)-6-[3-甲氧基-4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡	與實例11相同，由4-{4-[3-(4-乙烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例99)起始	507	3.295

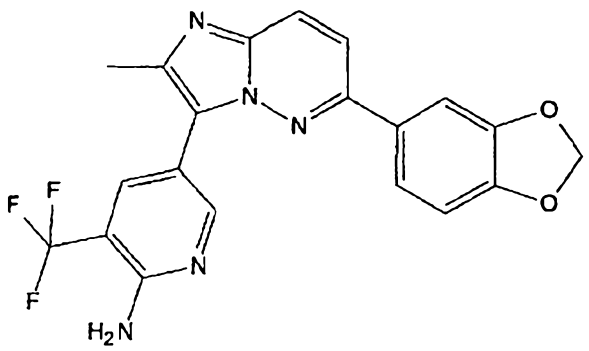
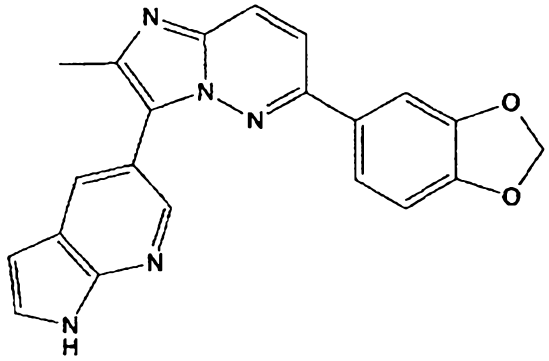
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
103		2-[(2-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙基)-二甲基胺甲醯基甲基-胺基]-N,N-二甲基-乙醯胺	與實例96相同，改為使用5-{6-[4-(3-胺基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-3-基}-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(實例25)及N,N-二甲基氯乙醯胺	629	3.302

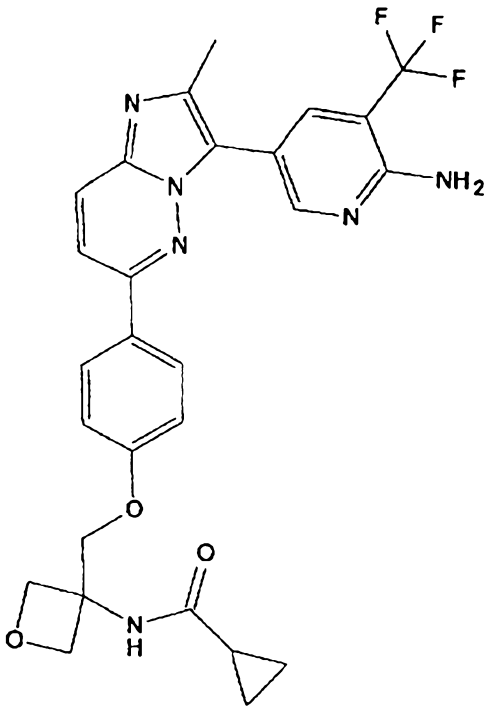
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
104		1-(2-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙基)-咪唑啶-2-酮	與實例24(步驟24.1-24.5)相同，改為使用甲烷磺酸 2-(2-側氧基-咪唑啶-1-基)-乙酯	528	3.713

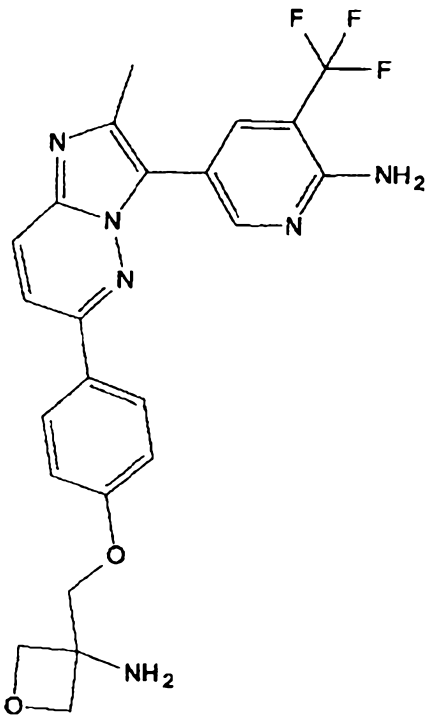
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
105		1-(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]-苯氧基}-丙基)-吡咯啶-2-酮	與實例24(步驟24.1-24.5)相同，改為使用4-羥基苯基-硼酸及甲烷磺酸3-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-丙酯	511.1	4.206

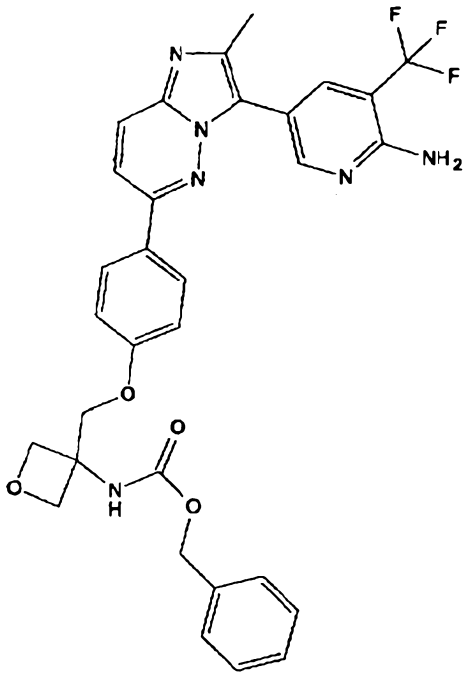
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
106		1-(3-{4-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基}-丙基)-吡咯啶-2-酮	與實例105相同，改為使用4-甲烷磺醯基-酬酸	505.1	4.104

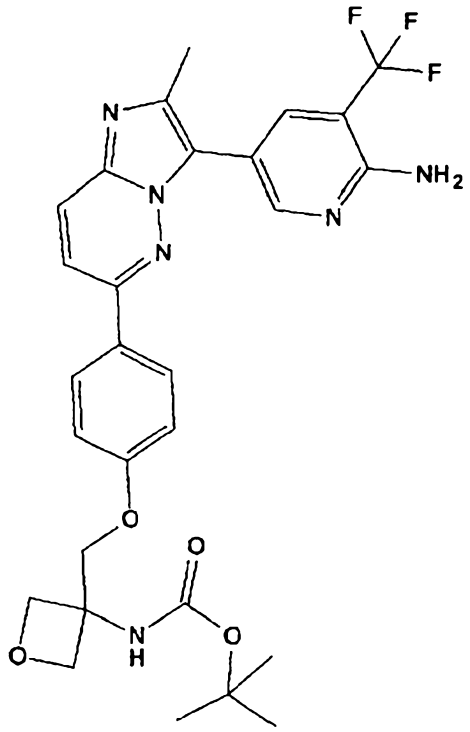
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
107		1-(3-{4-[3-(4-乙烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基}-丙基)-吡咯啶-2-酮	與實例105相同，改為使用4-乙烷磺醯基-酮酸	519.1	4.307

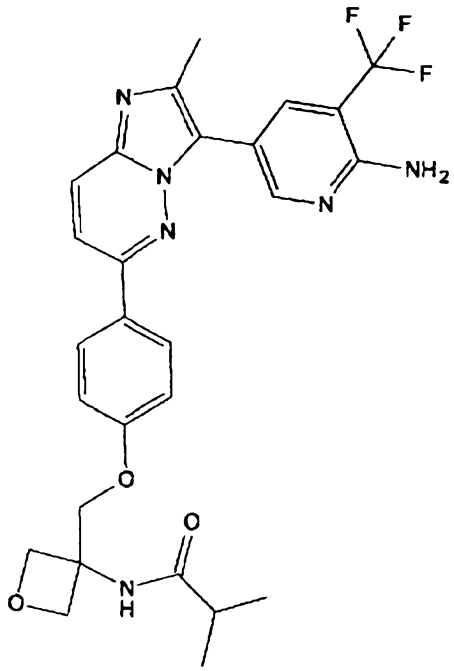
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
108		5-(6-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺	與實例19相同，改為使用苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲酸及5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(實例24；24.3)	414	4.358
109		6-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-2-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吡	與實例108相同，改為使用5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	370.1	4.117

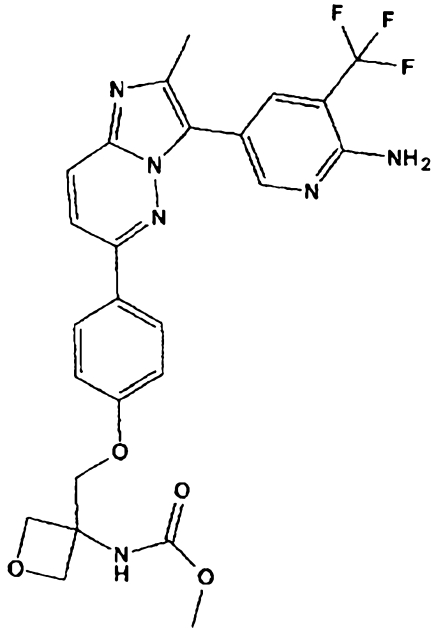
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
110		環丙烷甲酸(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-醯胺	參見正文		

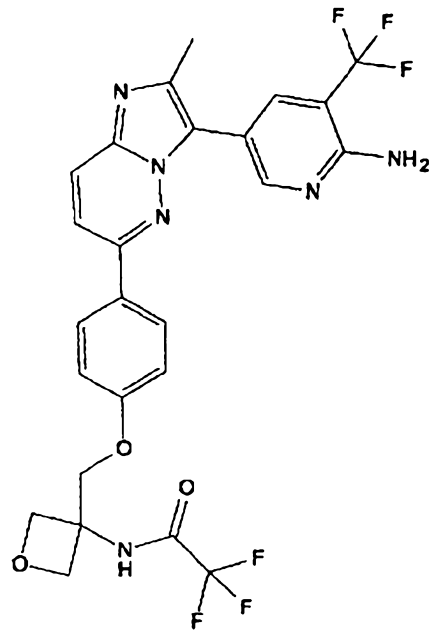
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
111		5-{6-[4-(3-胺基-氧雜環丁烷-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基}-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺	參見正文		

實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
112		(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-胺基甲酸苄酯	參見正文		

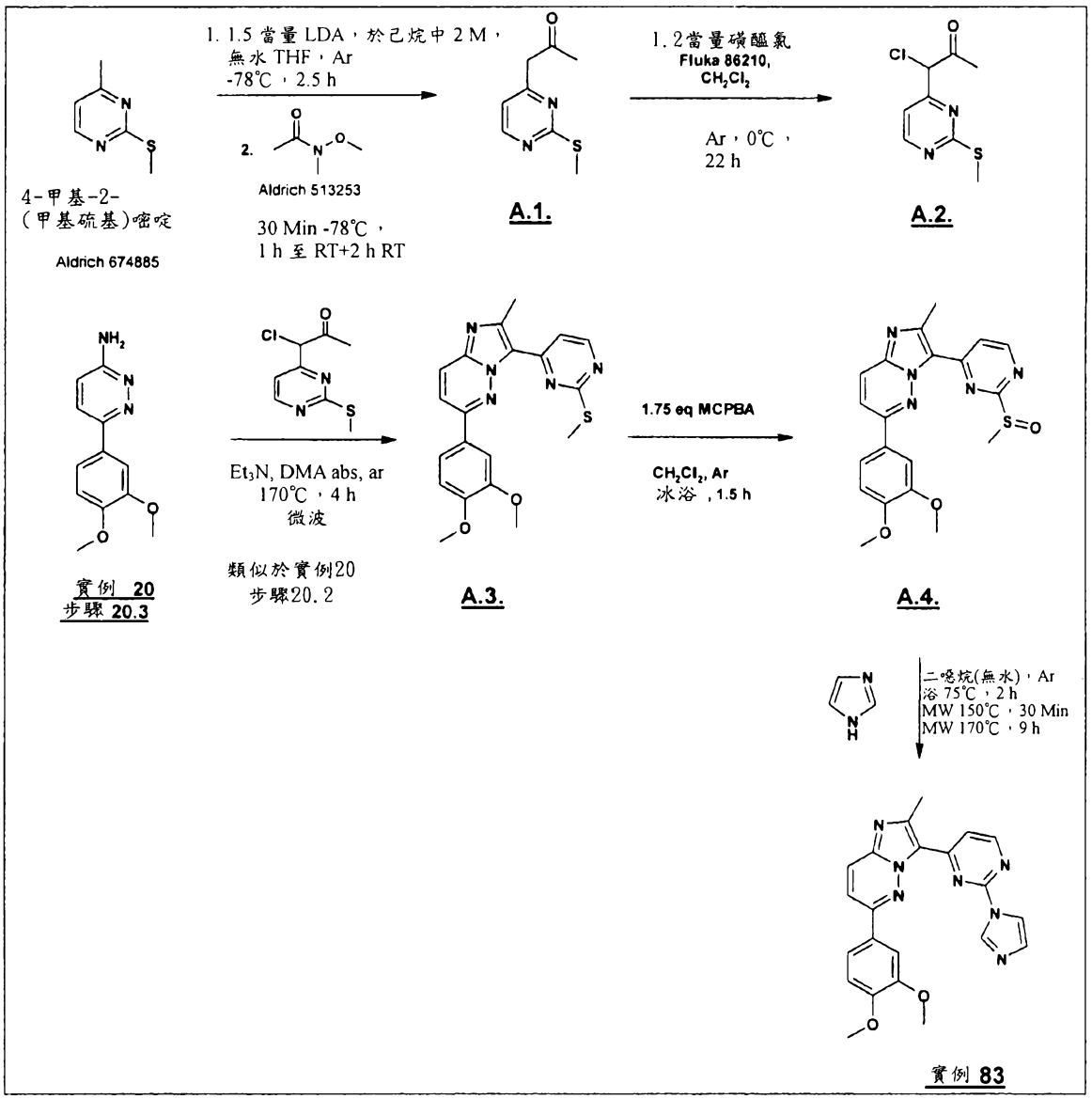
實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
113		(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-胺基甲酸第三丁酯	參見正文		

實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
114		N-(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-異丁醯胺	參見正文		

實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
115		(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-胺基甲酸甲酯	參見正文		

實例編號	結構	化合物名稱	製備方法	ESI-MS+	HPLC
116		N-(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺	參見正文		

合成方法A



實例83：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(2-咪唑-1-基-嘧啶-4-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒哄

向含有溶解於二噁烷(2 mL)中之6-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(2-甲烷亞磺醯基-嘧啶-4-基)-2-甲基-咪唑并[1,2b]嗒哄(方法A，步驟A.4)(45 mg；0.075 mMol)之乾燥小瓶(經氬沖洗)中添加咪唑(15.3 mg；0.224 mMol)且將混合物在75℃下持續攪拌2 h。此後，將混合物在微波爐中在100℃

下加熱1 h，接著在150℃下加熱30 min，接著在170℃下加熱7 h以完成反應。在減壓下移除溶劑後，將殘餘物溶解於CH_2Cl_2(30 mL)中，以$NaHCO_3$(飽和溶液；20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。將組合之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下去除溶劑。藉由矽膠層析(Redisep 12 g；CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH(32%)98:2.0.2)進行純化以獲得呈黃色粉末狀之標題化合物(25.5 mg)。標題化合物：MS(ESI$^+$):m/z=414.1 $(M+H)^+$；HPLC：tRet=3.850分鐘。

步驟A.1：4-甲基-2-甲基硫基-嘧啶(A.1)

將4-甲基-2-甲基硫基-嘧啶(14 g；94.9 mMol)在氬下溶解於無水THF中且冷卻至-78℃。在60 min之內，逐滴添加LDA(於己烷中2 M溶液；71 mL；140 mMol)，同時保持溫度低於-75℃。持續攪拌3 h，接著在-75℃下添加N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(10.0 g；94.9 mMol)。此後，移除冷卻且將混合物在RT下攪拌3 h。在減壓下移除溶劑後，將殘餘物溶解於CH_2Cl_2(250 mL)中，以水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。將組合之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下去除溶劑。藉由矽膠層析(Redisep 40 g；己烷/EtOAc 3/1)進行純化以獲得呈黃色油狀之標題化合物(4.29 g)。標題化合物：MS(ESI$^+$):m/z=183.1 $(M+H)^+$；HPLC：tRet=3.714分鐘。

步驟A2：1-氯-1-(2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-丙-2-酮(A.2)

將4-甲基-2-甲基硫基-嘧啶(A.1)(方法A，步驟A.1)(0.8 g；4.39 mMol)在氬氣氛下溶解於CH_2Cl_2(10 mL)中且冷卻

至0℃-4℃。在60 min內，逐滴添加磺醯氯(0.431 mikroL；5.26 mMol)溶解於CH_2Cl_2(10 mL)中之溶液且在0℃下持續攪拌19 h。此後，添加磺醯氯(0.107 mikroL；1.31 mMol)且再持續攪拌1.5 h。向此反應混合物中逐滴添加水(22 mL，冷)，接著添加CH_2Cl_2。以水(1次，冷)及鹽水萃取有機層。以水(兩次，冷)反萃取水層且將組合之有機物經Na_2SO_4乾燥、過濾且在減壓下去除溶劑。將粗產物(黃色油狀物；850 mg)在未進一步純化之情況下用於下一步驟。標題化合物：MS(ESI$^+$):m/z=217.1 $(M+H)^+$；HPLC：tRet=6.248分鐘。

步驟A.3：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吡(A.3)

將6-(3,4-二甲氧基-苯基)-嗒吡-3-基胺(實例20；步驟20.2)(410 mg；1.70 mMol)及1-氯-1-(2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-丙-2-酮(方法A，步驟A.2)(639 mg；2.55 mMol)在氬氣氛下溶解於DMA(12 mL)中，接著添加Et_3N(0.538 mL；3.82 mMol)且接著在攪拌下在170℃下在微波爐中加熱混合物。冷卻至室溫後，在減壓下去除混合物之溶劑。

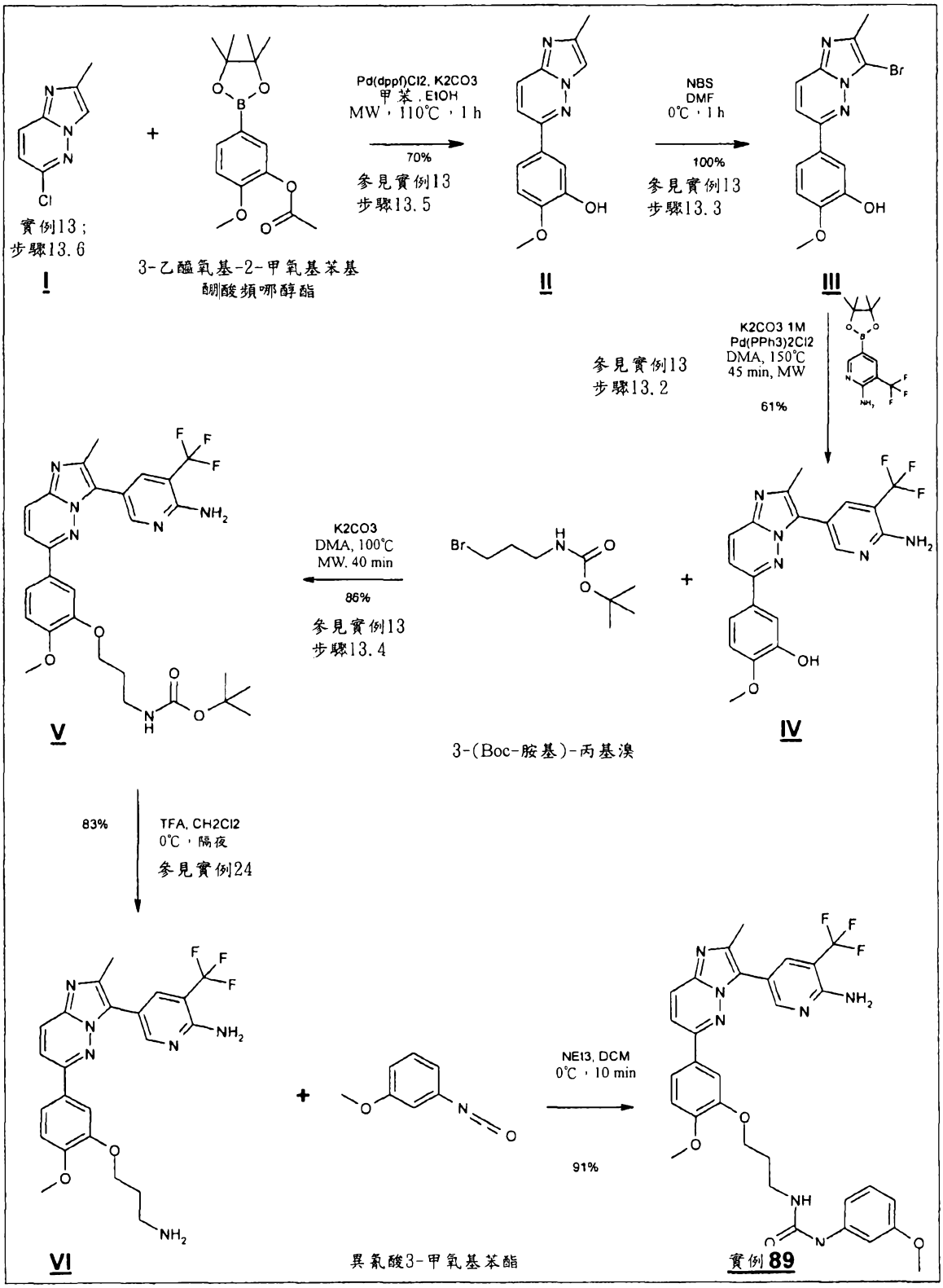
將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中，以水(兩次)及鹽水(1次)洗滌。將組合之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下去除溶劑。藉由矽膠層析(Redisep 40 g；以EtOAc溶離)進行純化以獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.385 g)。標題化合物：MS(ESI$^+$):m/z=394.1 $(M+H)^+$；HPLC：tRet=5.218分鐘。

步驟A.4：6-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(2-甲烷亞磺醯基-嘧啶-4-基)-2-甲基-咪唑并[1,2b]嗒吡(A.4)

將6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吡(方法A，步驟A.3)(374 mg；0.644 mMol)在氬氣氛下溶解於CH_2Cl_2(25 mL)中且冷卻至0℃-4℃。在15 min內，逐份添加3-氯過苯甲酸(278 mg；1.128 mMol)且將混合物在0℃下持續攪拌90 min。

以水稀釋反應混合物且以CH_2Cl_2萃取，以水(兩次)及鹽水(1次)洗滌。將組合之有機物經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下去除溶劑。藉由矽膠層析(Redisep 1 g；以CH_2Cl_2/EtOAc溶離)進行純化以獲得呈米色發泡體狀之標題化合物(0.189 g)。標題化合物：MS(ESI$^+$):m/z=410.1 $(M+H)^+$；HPLC：tRet=3.795分鐘。

合成方法B

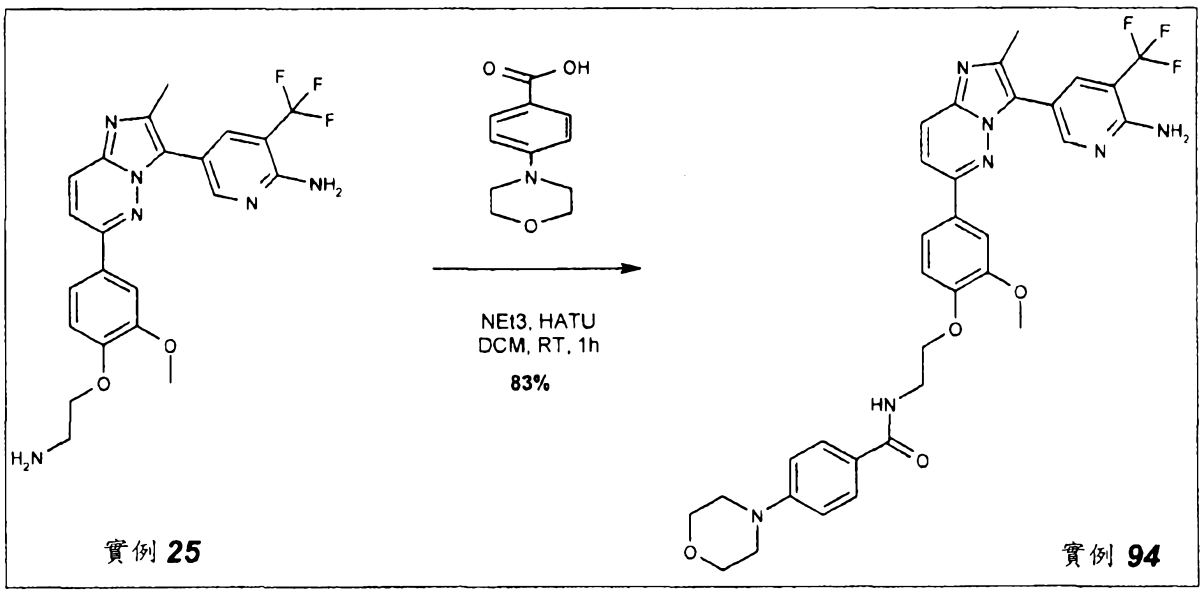


實例89：1-(3-{5-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-丙基)-3-(3-

甲氧基-苯基)-脲

在0℃下，向5-{6-[3-(3-胺基-丙氧基)-4-甲氧基-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吩-3-基}-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(VI)(35 mg；0.074 mMol)、三乙胺(10.8 mikroL；0.0778 mMol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加異氰酸3-甲氧基苯酯(9.46 mikroL；0.0733 mMol)且將混合物在0℃下持續攪拌10 min。添加$NaHCO_3$(飽和溶液，2 mL)且在0℃下再持續攪拌10 min。以CH_2Cl_2及數滴EtOH(兩次)萃取反應混合物。將組合之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下去除溶劑。藉由矽膠層析(Redisep 4 g；以100/0/0至90/8/2之CH_2Cl_2/EtOAc/MeOH溶離)進行純化以獲得呈黃色粉末狀之標題化合物(42 mg)。標題化合物：MS(ESI$^+$):m/z=622 $(M+H)^+$；HPLC：tRet=4.691分鐘。

合成方法C

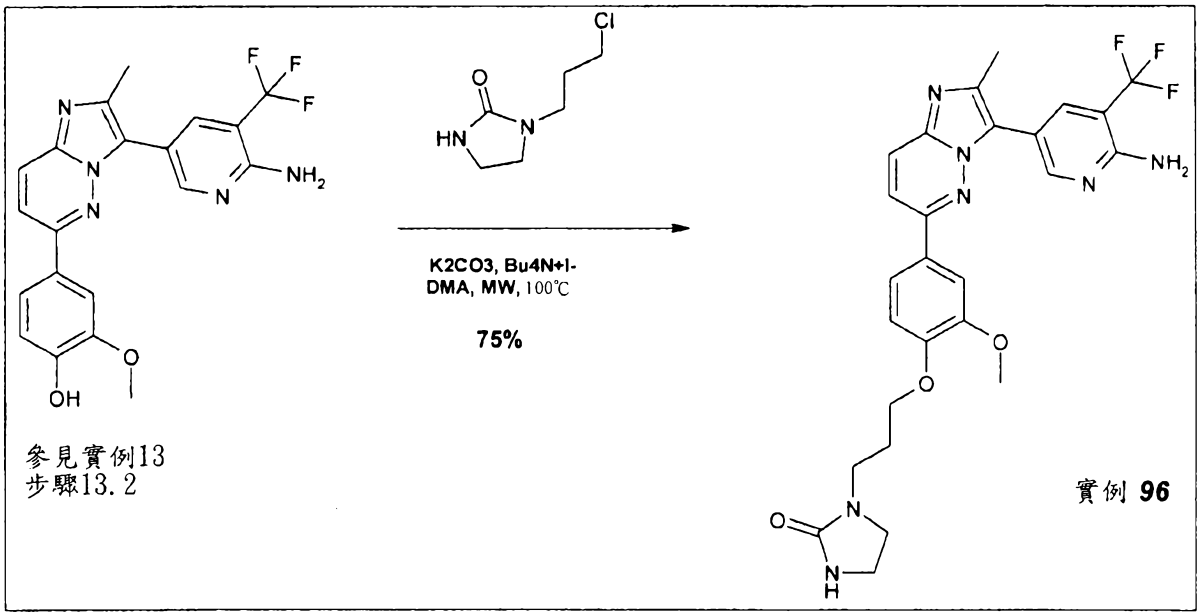


實例94：1-(3-{5-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲

基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-丙基)-3-(3-甲氧基-苯基)-脲

在RT下將HATU(34 mg；0.089 mMol)、三乙胺(30 mikroL)及4-嗎啉-4-基-苯甲酸(27 mg；0.13 mMol)於CH_2Cl_2(2 mL)中之溶液攪拌10 min。接著，添加5-{6-[4-(2-胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基}-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(實例25)(40 mg；0.087 mMol)於CH_2Cl_2(2 mL)中之溶液且將混合物在RT下持續攪拌1 h。以CH_2Cl_2/MeOH(9/1)及水萃取反應混合物。以CH_2Cl_2洗滌水層。將組合之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下去除溶劑。藉由矽膠層析(Redisep 4 g；以100/0/0至30/24/6之CH_2Cl_2/EtOAc/MeOH溶離)進行純化以獲得呈黃色粉末狀之標題化合物(47 mg)。標題化合物：MS(ESI$^+$):m/z=648 $(M+H)^+$；HPLC：tRet=4.327分鐘。

合成方法D



實例96：1-(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-丙基)-咪唑啶-2-酮

將4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-2-甲氧基-苯酚(參見實例13；步驟13.2)(50 mg；0.12 mMol)、1-(3-氯丙基)-N-咪唑啶酮(20 mg；0.123 mMol)、K_2CO_3(18 mg；0.130 mMol)及碘化四丁基銨(4 mg；0.011 mMol)之混合物溶解於DMA(3 mL)中且在120℃下於微波爐中攪拌1 h，接著在120℃下攪拌90 min。以CH_2Cl_2及水萃取反應混合物。以CH_2Cl_2洗滌水層。將組合之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下去除溶劑。藉由矽膠層析(Redisep 4 g；以100/0/0至0/80/20之CH_2Cl_2/EtOAc/MeOH溶離)進行純化以獲得呈粉末狀之標題化合物(49 mg)。標題化合物：MS(ESI$^+$):m/z=542 $(M+H)^+$；HPLC：tRet=3.865分鐘。

分析型HPLC條件：

系統2

線性梯度：7 min內2-100% CH_3CN(0.1% TFA)及H_2O(0.1% TFA)+2 min 100% CH_3CN (0.1% TFA)；在215 nm下偵測；流動速率：30℃下1 mL/min；管柱：Nucleosil 100-3 C18HD (125x4 mm)

實例110：環丙烷甲酸(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-醯胺

在具有磁性攪拌棒之5 ml小瓶中，在氮下將50 mg(0.064 mmol)5-{6-[4-(3-胺基-氧雜環丁烷-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基}-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺(對於製備參見實例111)及22.4 μL(0.159 mmol)三乙胺溶解於1 mL CH_2Cl_2中。此後，在室溫下緩慢添加5.9 μL(0.064 mmol)環丙烷羰基氯於0.5 mL CH_2Cl_2中之溶液。添加完成後，HPLC或MS不可再偵側到起始物質。過濾反應混合物且蒸發溶劑。藉由製備型HPLC純化粗產物。以蘇打處理含有純產物之溶離份且隨後蒸發溶劑。於乙酸乙酯與碳酸氫鈉溶液之間分溶殘餘物，且以鹽水洗滌有機相、以硫酸鈉乾燥且蒸發以得到呈黃色固體狀之標題化合物。MS-ES：(M+1)=539.1，HPLC：t_R=4.934 min.(系統2)M.p. 191-193℃。

實例111：5-{6-[4-(3-胺基-氧雜環丁烷-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基}-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺

藉由在5巴及室溫下以10%披鈀木炭(0.15 g)在30 mL THF中氫化將0.67 g(約0.94 mmol)粗(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-胺基甲酸苄酯(對於製備參見步驟111.1)去保護。18小時後停止氫化且經由矽藻土墊濾出催化劑。蒸發溶劑，將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中且以10%檸檬酸萃取。蒸發溶劑，將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中且以2 N鹽酸萃取。以水再萃取有機相且以CH_2Cl_2洗滌水相。此後，藉由添加氫氧化鈉溶液將所組合水性萃取物之pH值調

整為約10。以CH_2Cl_2萃取(三次)，接著經Na_2SO_4乾燥，且蒸發溶劑得到呈黃色固體狀之標題化合物。MS-ES.：(M+1) 471.1，HPLC：t_R=4.177 min.(系統2)M.p. 198-200℃。

步驟111.1實例112：(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-胺基甲酸苄酯

以氮吹掃含有1.5 g(90%，約3.07 mmol){3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-苯氧基甲基]-氧雜環丁烷-3-基}-胺基甲酸苄酯(對於製備參見步驟111.2)、1.17 g(95%，3.39 mmol)5-(6-氯-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺、138 mg(98%，0.166 mmol)$PdCl_2$(dppf)、1.52 g(11.0 mmol)碳酸鉀、20 mL乙醇及40 mL甲苯之混合物的100 mL燒瓶。接著，將混合物在回流下加熱8小時。此段時間後HPLC僅可偵測到微量起始物質。經由矽藻土墊過濾反應混合物且蒸發溶劑。以乙酸乙酯濕磨殘餘物且過濾得到呈黃色固體狀之標題化合物。MS：(M+1)=605.0；HPLC：t_R=5.669 min.(系統2)M.p. 209-212℃. Rf (CH_2Cl_2/EtOH 95:5)=0.4。

步驟111.2：{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-苯氧基甲基]-氧雜環丁烷-3-基}-胺基甲酸苄酯

以氮吹掃含有3.1 g(95%，7.51 mmol)[3-(4-溴-苯氧基甲基)-氧雜環丁烷-3-基]-胺基甲酸苄酯(對於製備參見步驟111.3)、2.16 g(8.25 mmol)雙-(頻哪醇根基)二硼、271

mg(98%，0.368)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、1.55 g(15.8 mmol)乙酸鉀及80 mL甲苯之混合物的250 mL燒瓶。接著，將混合物在回流下加熱16小時。此段時間後，HPLC及MS不可偵測到起始物質。經由矽藻土墊過濾反應混合物且蒸發溶劑。藉由使用己烷/乙酸乙酯9:1至8:2之梯度以Combiflash Companion(Isco Inc)經40 g矽膠層析純化棕色殘餘物。組合純溶離份且蒸發溶劑以留下呈無色樹脂狀之標題化合物。MS：(M+1)=440.0；HPLC：t_R=4.703 min.(系統2)Rf(己烷/EtOAc 2:1)=0.5。

步驟111.3：[3-(4-溴-苯氧基甲基)-氧雜環丁烷-3-基]-胺基甲酸苄酯

在氮下將2 g(6.83 mmol)3-(4-溴-苯氧基甲基)-氧雜環丁烷-3-甲酸(對於製備參見步驟111.4)、0.79 mL(7.5 mmol)苄基醇、1.8 mL(約90%，7.49 mmol)DPPA、1.06 mL(7.5 mmol)三乙胺及75 mL甲苯於250 mL燒瓶中之混合物加熱至100℃，歷時5小時。此段時間後HPLC僅可偵測到微量起始物質。冷卻後，以$NaHCO_3$溶液洗滌反應混合物。以甲苯萃取水相且以鹽水洗滌組合有機層且以Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑得到油狀物，將其藉由以Combiflash Companion(Isco Inc)經80 g矽膠層析使用己烷/乙酸乙酯9:1至8:2梯度純化。組合純溶離份且蒸發溶劑以留下呈無色固體狀之標題化合物。MS：(M+1)=392.0/393.9；HPLC：t_R=7.081 min.(系統2)Rf (己烷/EtOAc 2:1)=0.4；M.p. 101-103℃。

步驟111.4：3-(4-溴-苯氧基甲基)-氧雜環丁烷-3-甲酸

在裝備冷凝器、攪拌棒及氮進口之500 mL三頸燒瓶中置入6 g(95%，20.9 mmol)[3-(4-溴-苯氧基甲基)-氧雜環丁烷-3-基]-甲醇(對於製備參見步驟111.5)、0.333 g(2.09 mmol)TEMPO、240 mL乙腈及120 mL磷酸鹽緩衝液(pH 7)。接著在室溫下添加5.6 g(49.5 mmol)$NaClO_2$(亞氯酸鈉)、0.72 mL(1.04 mmol)11%次氯酸鈉溶液及30 mL水之溶液，且將混合物在77℃下加熱20小時。冷卻後，蒸發乙腈且以乙酸乙酯洗滌水性殘餘物，以2 N HCl酸化且以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥且蒸發以得到無色殘餘物。以$NaHCO_3$溶液萃取第一份乙酸乙酯洗滌液，且以2 N HCl酸化水相。接著以CH_2Cl_2萃取此水相，且以鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥且蒸發以得到無色固體。根據HPLC分析，兩種殘餘物相同。將其再溶解、組合，且蒸發溶劑以得到呈無色固體狀之標題化合物。MS：(M+1)=285/287.2；HPLC：t_R=5.845 min.(系統2)；M.p. 122-124℃。

步驟111.5：[3-(4-溴-苯氧基甲基)-氧雜環丁烷-3-基]-甲醇

在裝備冷凝器、攪拌棒及氮進口之250 mL三頸燒瓶中置入7.5 g(62.2 mmol)(3-羥甲基-氧雜環丁烷-3-基)-甲醇(對於製備參見步驟111.6)、11 g(62.3 mmol)4-溴苯酚、16.7 g(62.2 mmol)三苯基膦及120 mL THF。其後，在1.5小時內逐滴添加12.3 mL(62.2 mmol)偶氮二甲酸二異丙酯(略微放熱)。在室溫下將溶液攪拌4小時後，添加1 mL偶氮二甲酸

二異丙酯(5分鐘)且將溶液再攪拌1小時。接著蒸發THF且將所得黃色油狀物溶解於乙酸乙酯中且以己烷處理。攪拌10分鐘後，濾出沈澱且棄去且將濾液濃縮為黃色油狀物。藉由以Combiflash Companion(Isco Inc)經80 g矽膠層析使用CH_2Cl_2/EtOAc 9:1至1:1之梯度純化此油狀物。將富集溶離份組合、蒸發且以Combiflash Companion(Isco Inc)使用己烷/EtOAc 85:15至75:25之梯度經80 g矽膠再層析。組合純溶離份且蒸發溶劑以留下呈無色固體狀之標題化合物。MS：(M-1)=271/273；HPLC：t_R=5.77 min.(系統2)。

步驟111.6：(3-羥甲基-氧雜環丁烷-3-基)-甲醇

將100 g(0.727 mol)2-雙-羥甲基-丙烷-1,3-二醇(季戊四醇，ABCR)、115 mL(0.92 mol)碳酸二乙酯及13 mL EtOH饋入1 L燒瓶。添加237 mg(3.63 mmol)粉末狀氫氧化鉀且將混合物在回流下加熱4小時。再添加一份230 mg氫氧化鉀後，置換回流冷凝器且將EtOH自反應混合物中蒸餾出(浴溫約135℃)。在4小時內收集90 mL乙醇。藉由固體截留器再次置換冷凝器，將該裝置與真空泵連接，且在0.5至1毫巴下將混合物逐步加熱至240℃。收集呈無色固體狀之標題化合物。MS：(M+1)=119.0；Rf (EtOAc/EtOH 9:1)=0.3。

實例113：(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-胺基甲酸第三丁酯

類似於步驟111.1製備之化合物製備標題化合物。MS：

(M+1)=571.1 ； HPLC ： t_R=5.569 min.(系統2). Rf (CH_2Cl_2:EtOH 95:5)=0.31。根據步驟113.1製備起始物質。

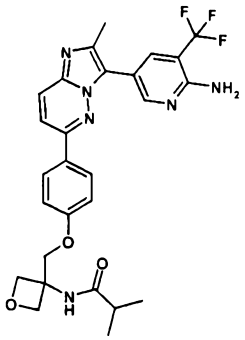
步驟113.1：{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-苯氧基甲基]-氧雜環丁烷-3-基}-胺基甲酸第三丁酯

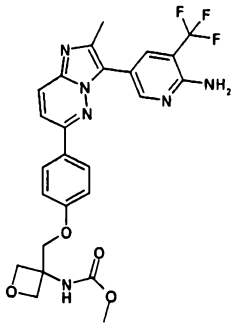
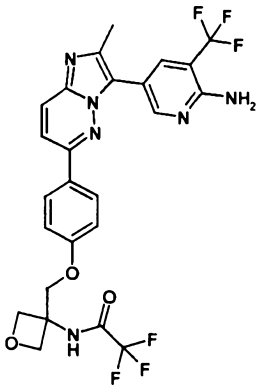
類似於步驟111.2製備之化合物製備標題化合物。MS：(M+1)=406.1 ； HPLC ： t_R=7.427 min.(系統2)。Rf (己烷/EtOAc)=0.41。根據步驟113.2製備起始物質。

步驟113.2：[3-(4-溴-苯氧基甲基)-氧雜環丁烷-3-基]-胺基甲酸第三丁酯

類似於步驟111.3製備之化合物製備標題化合物。MS：(M+1)=358.1/360 ； HPLC ： t_R=7.074 min.(系統2)。

類似於實例110製備之化合物製備下表之實例化合物：

實例	產物	資料
114	 N-(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-異丁醯胺	MS：(M+1)=541.4，HPLC：t_R=5.014 (系統2) min.，Rf (CH_2Cl_2/EtOH 9:1)=0.22。

實例	產物	資料
115	 (3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-胺基甲酸甲酯	MS：(M+1)=529.3，HPLC：t_R=4.932 min.(系統2)，Rf (CH_2Cl_2/EtOH 95:5)=0.34，M.p. 202-204℃。
116	 N-(3-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]-苯氧基甲基}-氧雜環丁烷-3-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺	MS：(M+1)=567.0，HPLC：t_R=5.319 min.(系統2)，Rf (CH_2Cl_2/EtOH 95:5)=0.35，M.p. 214-216℃。

生物學資料

	酶資料							
實例編號	PI3K α IC50 [μmol]		PI3K β IC50 [μmol]		PI3K δ IC50 [μmol]		PI3K γ IC50 [μmol]	
1	0.206		1.682		1.353		0.241	
2	0.059		1.371		0.309			
3	0.0964		2.310		0.514			
4	0.044		1.212		0.152		0.345	

5	0.111		1.571		1.090		0.613
6	0.455		4.194		2.710		1.848
7	0.096		0.976		0.694		0.419
8	0.042		1.170		0.456		0.303
11	0.110		0.613		2.392		0.536
13	0.058		4.158		>25		>25
14	0.138		5.152		2.049		0.688
15	0.0059		0.150		0.069		0.157
16	>25		>25		>25		>25
17	0.181		4.476		2.022		0.797
18	>25		5.160		>25		>25
19	1.286		12.277		5.501		5.184
20	0.22		3.244		1.388		0.358
21	0.408		>9.1		0.406		0.655
22	0.781		>9.1		0.889		1.502
23	0.136		>9.1		0.124		0.511
24	0.039		0.051		0.052		0.211
25	0.015		0.193		0.024		0.507
27	0.456	>	9.100	>	9.100		2.281
29	0.093	>	9.100		1.588		2.741
31	0.038	>	9.100		0.748		4.324
32	3.561	>	9.100	>	9.100	>	9.100
37	0.233	>	9.100	>	9.100		2.300
39	0.368	>	9.100	>	9.100	>	9.100
41	0.294	>	9.100	>	9.100		0.933
47	1.812	>	9.100	>	9.100		4.501
51	0.028	>	9.100		1.664		2.515
55	3.688	>	9.100	>	9.100	>	9.100
58	0.925	>	9.100	>	9.100	>	9.100

59	0.371	>	9.100	>	9.100		2.643
61	0.242	>	9.100		2.714		0.194
77	0.075		3.793		0.281		1.261
79	0.099		>9.1		2.045		0.648
80	0.175		>9.1		2.704		1.932
81	0.030		>9.1		0.372		0.503
82	0.019		4.008		0.164		0.087
83	0.276	>	9.100		0.397		1.162
84	0.040	>	9.100		0.174		0.065
85	0.244	>	9.100		3.490		2.587
86	2.149	>	9.100		3.995		8.511
87	0.296	>	9.100		0.357		0.098
88	0.051		3.032		0.041		0.098
89	1.640	>	9.100	>	9.100		6.856
90	2.363	>	9.100		1.740		3.462
91	4.105	>	9.100		3.398	>	9.100
92	1.780	>	9.100	>	9.100	>	9.100
93	2.325	>	9.100		4.132		3.306
94	0.367	>	9.100		6.776	>	9.100
95	0.245	>	9.100		5.368		4.739
96	0.031		4.862		0.424		0.805
97	0.118	>	9.100		0.966		1.332
98	9.087	>	9.100	>	9.100	>	9.100
99	>9.1	>	9.100	>	9.100	>	9.100
100	0.063		1.039		0.153		1.176
101	1.044	>	9.100		1.183	>	9.100
102	2.988	>	9.100		2.562	>	9.100
103	0.015		1.829		0.362		0.662
104	0.031		2.080		0.255		0.477

105	0.083		6.257		0.273		0.518
106	2.205	>	9.100		1.045		1.055
107	4.686	>	9.100		2.986	>	9.100
108	0.985		7.083		2.274		6.792
109	5.911	>	9.100		3.943	>	9.100
110	0.126		8.190		1.594		2.076
111	0.131		2.389		0.895		1.190
112	0.821	>	9.100		1.816	>	9.100
113	1.008	>	9.100		5.108	>	9.100
114	0.049		8.732		0.435		1.524
115	0.295	>	9.100		1.970		3.162
116	0.059		4.239		0.937		4.665

實例117：軟膠囊

5000個各包含0.05 g先前實例中所提及之式I化合物中之一者作為活性成份的軟明膠膠囊製備如下：

組成

活性成份　250 g

單月桂酸丙二醇酯(Lauroglycol)　2公升

製備方法：將磨成粉末狀之活性成份懸浮於Lauroglykol®(月桂酸丙二醇酯，Gattefossä S.A., Saint Priest, France)中且在濕式粉碎機中研磨以產生約1至3 μm之粒度。接著，使用膠囊填充機將0.419 g部分之混合物引入軟明膠膠囊中。

實例118：包含式I化合物之錠劑

按照標準程序，製備具有以下組成之包含100 mg實例1至116之式I化合物中之任一者作為活性成份的錠劑：

組成

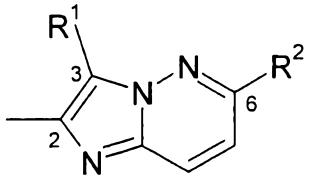
活性成份	100 mg
結晶乳糖	240 mg
晶性纖維素(Avicel)	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸鎂	5 mg
	447 mg

製備：將活性成份與載劑物質相混合且借助於製錠機(Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10 mm)擠壓。

Avicel®為微晶纖維素(FMC, Philadelphia, USA)。PVPPXL為交聯聚乙烯聚吡咯啶酮(BASF, Germany)。Aerosil®為二氧化矽(Degussa, Germany)。

五、中文發明摘要：

本發明係關於式I之新穎化合物：

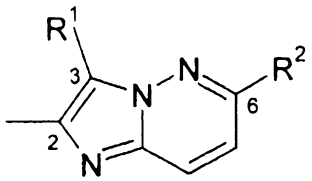


(I)

以及與此等化合物有關的其他本發明實施例。該等化合物由於其抑制諸如尤其PI3激酶之蛋白質激酶之能力適用於例如治療動物體或人體。

六、英文發明摘要：

The invention relates to novel compounds of the formula I,

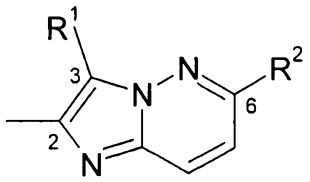


(I)

as well as other invention embodiments related to these compounds. The compounds are e.g. useful in the treatment of the animal or human body in view of their ability to inhibit protein kinases such as especially PI3 kinase.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物：



(I)，

其中

R^1為未經取代或經取代之芳基或雜環基；且

R^2為經取代之苯基或經取代之萘基；

及/或其N-氧化物，其溶劑合物及/或(較佳醫藥學上可接受之)鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中：

R^1為未經取代或經取代之芳基或雜環基，其中：

芳基具有6至18個碳原子且為環中具有共軛雙鍵之單環、二環或多環(較佳至多三環，更佳至多二環)不飽和碳環部分，尤其為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、茚基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基，該等基團各自未經取代或經一或多個、較佳至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；C_2-C_7烯基；C_2-C_7炔基；C_6-C_{18}芳基-C_1-C_7烷基，其中芳基較佳為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、茚基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基且未經取代或經以下基團

取代：諸如甲基或乙基之C_1-C_7烷基、尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌啡基之哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基；[吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、N-嗎啉基、硫代N-嗎啉基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基或噻唑基]-C_1-C_7烷基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基或噻唑基未經取代或經以下基團取代：諸如甲基或乙基之C_1-C_7烷基、尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌啡基之哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基，例如N-吡咯啶基-C_1-C_7烷基、2-側氧基N-吡咯啶基-C_1-C_7烷基、N-哌啶基-C_1-C_7烷基、N-嗎啉基-C_1-C_7烷基、硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷基、N-C_1-C_7烷基-N-哌啡基-C_1-C_7烷基或N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-取代或未取代之N-吡咯啶基-C_1-C_7烷基；[吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基或噻唑基]-氧基-C_1-C_7烷基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基及噻唑基未經取代或經以下基團取代：諸如甲基或乙基之C_1-C_7烷基、尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌啡基之哌

咔基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基；[吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌咔基(尤其N-哌咔基)、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基或噻唑基]-羰基-C_1-C_7烷基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌咔基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基、噁唑基或嗒咔基未經取代或經以下基團取代：諸如甲基或乙基之C_1-C_7烷基、尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌咔基之哌咔基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基；鹵基-C_1-C_7烷基，諸如三氟甲基；羥基-C_1-C_7烷基，諸如羥甲基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基，諸如3-甲氧基丙基或2-甲氧基乙基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基；苯基氧基-或萘基氧基-C_1-C_7烷基；苯基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基或萘基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基；胺基-C_1-C_7烷基，諸如胺基甲基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基及/或(單-或二-(C_1-C_7烷基)-胺基)-C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基胺基-C_1-C_7烷基；單-或二-[C_6-C_{18}芳基]-C_1-C_7烷基，其中芳基較佳為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基且未經取代或經以下基團取代：諸如甲基或乙基之C_1-C_7烷基、尤其N-吡咯啶基之吡咯啶

基、尤其N-哌啡基之哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基；(萘基-或苯基-C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷醯基胺基-C_1-C_7烷基；羧基-C_1-C_7烷基；苯甲醯基-或萘甲醯基胺基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷基磺醯基胺基-C_1-C_7烷基；苯基-或萘基磺醯基胺基-C_1-C_7烷基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個、尤其一至三個C_1-C_7烷基部分取代；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基磺醯基胺基-C_1-C_7烷基；氰基-C_1-C_7烷基；鹵基，尤其氟(較佳)、氯(較佳)或溴；羥基；C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{18}芳基-C_1-C_7烷氧基，其中芳基較佳為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基且未經取代或經以下基團取代：諸如甲基或乙基之C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基、尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌啡基之哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基；羥基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基；鹵基-C_1-C_7烷氧基；胺基-C_1-C_7烷氧基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷氧基；N-C_1-C_7烷醯基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基或C_6-C_{14}芳醯基-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一

或多個、尤其至多三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基及氰基組成之群的取代基取代；N-未經取代-、N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)胺甲醯基-C_1-C_7烷氧基；苯基-或萘基氧基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基氧基；[吡咯基、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、咪唑基(尤其N-咪唑基)、咪唑啶基(尤其N-咪唑啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、噻唑基、嗎啉基(尤其N-嗎啉基)、硫代嗎啉基(尤其硫代N-嗎啉基)、S-側氧基硫代嗎啉基(尤其S-側氧基硫代N-嗎啉基)或S,S-二側氧基硫代嗎啉基(尤其S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基)]-C_1-C_7烷氧基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基及噻唑基未經取代或經以下基團取代：諸如甲基或乙基之C_1-C_7烷基、尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌啡基之哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基；[吡咯基、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、咪唑基(尤其N-咪唑基)、咪唑啶基(尤其N-咪唑啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌啡基(尤其N-哌啡基)、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、噻唑基、嗎啉基(尤其N-嗎啉基)、硫代嗎啉基(尤其硫代N-嗎啉基)、S-側氧基硫代嗎啉基(尤其S-側氧基硫代N-嗎啉基)或S,S-二側氧基硫代嗎啉基(尤其S,S-二側氧

基硫代N-嗎啉基)]-氧基-C_1-C_7烷氧基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌吩基、吡啶基、嘧啶基、吡吩基、嗒吩基、噁唑基及噻唑基未經取代或經以下基團取代：諸如甲基或乙基之C_1-C_7烷基、尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌吩基之哌吩基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基；C_3-C_8-環烷氧基；吡啶基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基、C_6-C_{14}芳基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-NH-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基及氰基組成之群的取代基取代；吡啶基胺基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷醯基氧基；苯甲醯基-或萘甲醯基氧基；胺基；單-或二-(C_1-C_7烷基、C_3-C_8-環烷基及/或羥基-C_1-C_7烷基)-胺基；單-或二-(萘基-或苯基-C_1-C_7烷基)-胺基；C_1-C_7烷醯基胺基；未經取代或胺基-、N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基及/或苯基-或萘基-C_1-C_7烷基)胺基-取代之苯甲醯基-或萘甲醯基胺基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基；(苯基或萘基)-C_1-C_7烷氧基羰基胺基；C_1-C_7烷基磺醯基胺基；苯基-或萘基磺醯基胺基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個、尤其一至三個C_1-C_7烷基部分取代；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基磺醯基胺基；C_1-C_7烷醯基；未經取代或經取代之苯甲醯基，其中該等取代基較佳為一或多個、例如至多三個獨立地選

自由羥基、C_1-C_7烷氧基及氰基組成之群的取代基；C_1-C_7烷基硫基；鹵基-C_1-C_7烷基硫基，諸如三氟甲基硫基；C_1-C_7烷-磺醯基；C_3-C_8環烷基-磺醯基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基硫基；苯基-或萘基硫基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基硫基；C_1-C_7烷醯基硫基；苯甲醯基-或萘基硫基；C_1-C_7烷醯基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷醯基；羧基(-COOH)；C_1-C_7烷氧基-羰基；苯氧基-或萘氧基羰基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷氧基羰基；C_1-C_{10}尤其C_1-C_4伸烷基二氧基，諸如亞甲基二氧基或1,2-伸乙基二氧基；胺甲醯基；N-單-或N,N-二-[C_1-C_7烷基、萘基-C_1-C_7烷基、苯基-C_1-C_7烷基、N'-單-或N',N'-二-(C_1-C_7烷基)胺基-C_1-C_7烷基、吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)-C_1-C_7烷基、哌啶基(尤其N-哌啶基)-C_1-C_7烷基、哌啡基-或N-(C_1-C_7烷基)哌啡基(尤其N-哌啡基或4-C_1-C_7烷基N-哌啡基)-C_1-C_7烷基、單-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基、(N'-單-或N',N'-二-(C_1-C_7烷基)-胺基)-C_1-C_7烷基、苯基、吡啶基、噁唑基或噻唑基，其各自未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷氧基、尤其氟之鹵基、N-吡咯啶基、N-哌啶基、N-哌啡基、羥基-C_1-C_7烷基胺基、羥基-C_1-C_7烷基、胺基或N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)胺基、C_3-C_8環烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、哌啡基、嘧啶基、吡啡基及/或嗒啡基]-胺基-羰基，諸如N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基羰基；N-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基胺甲醯基；吡咯啶-1-羰基；胺基-N-吡咯啶-1-羰基；N-單-或N,N-二(C_1-C_7烷基)

胺基-吡咯啶-1-羰基；哌啶-1-羰基嗎啉-4-羰基；N-嗎啉基羰基、硫代N-嗎啉基羰基、S-側氧基-或S,S-二側氧基-硫代N-嗎啉基-羰基、硫代嗎啉-4-羰基；S-側氧基-硫代嗎啉-4-羰基；S,S-二側氧基硫代嗎啉-4-羰基；哌哄-1-羰基；N-C_1-C_7烷基-哌哄-1-羰基；N-C_1-C_7烷氧基羰基-哌哄-1-羰基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-取代或未取代之吡咯啶基-C_1-C_7烷基-羰基；氰基；C_1-C_7伸烯基或伸炔基；C_1-C_7烷基磺醯基(=C_1-C_7烷-磺醯基)；苯基-或萘基磺醯基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個、尤其一至三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基及氰基組成之群的部分取代；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基磺醯基；胺磺醯基；N-單-或N,N-二-[C_1-C_7烷基，苯基-、萘基-、苯基-C_1-C_7烷基-，吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)-C_1-C_7烷基，哌啶基(尤其N-哌啶基)-C_1-C_7烷基，哌哄基(尤其N-哌哄基)-C_1-C_7烷基，N-C_1-C_7烷基哌哄基(尤其4-C_1-C_7烷基N-哌哄基)-C_1-C_7烷基，萘基-C_1-C_7烷基，未經取代或經以下基團取代之苯基：C_1-C_7烷氧基、尤其氟之鹵基、N-吡咯啶基、N-哌啶基、N-哌哄基、羥基-C_1-C_7烷基或N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-C_1-C_7烷基；吡咯啶基(尤其N-吡咯啶基)、哌啶基(尤其N-哌啶基)、哌哄基(尤其N-哌哄基)、吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基、噁唑基及/或噻唑基]-胺基磺醯基；吡唑基；吡唑啶基；吡咯基；未經取代或經以下基團取代之吡啶基：諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基及/或諸如三氟甲基

之鹵基-C_1-C_7烷基；吡咯啶基，諸如吡咯啶-1-基；側氧基-吡咯啶基，諸如2-側氧基-吡咯啶-1-基；哌啶基；側氧基-哌啶基，諸如2-側氧基哌啶-1-基；嗎啉基，諸如N-嗎啉基；硫代嗎啉基，諸如硫代N-嗎啉基；S-側氧基-硫代嗎啉基，諸如S-側氧基-硫代N-嗎啉基；S,S-二側氧基硫代嗎啉基，諸如S,S-二側氧基-硫代N-嗎啉基；哌咔基；N-C_1-C_7烷基-哌咔基；4-(苯基-C_1-C_7烷基)-哌咔基；4-(萘基-C_1-C_7烷基)-哌咔基；4-(C_1-C_7烷氧基羰基)-哌咔基；4-(苯基-C_1-C_7烷氧基羰基)-哌咔基；4-(萘基-C_1-C_7烷氧基羰基)-哌咔基；噁唑基；噻唑基；三唑基，例如1,2,4-三唑-1-基；胺甲醯基-三唑基，例如胺甲醯基-1,2,4-三唑-1-基，諸如3-胺甲醯基-1,2,4-三唑-1-基；吡唑基，諸如吡唑-1-基；鹵基-C_1-C_7烷基-吡唑基，諸如3-三氟甲基-吡唑-1-基；鹵苯基-吡唑基，諸如3-(鹵苯基)-吡唑-1-基，例如3-(4-氯苯基)-吡唑-1-基；嘧啶-(2-、4-或5-)基；苯并咪唑(尤其1-)基；(例如5-)C_1-C_7烷氧基-取代之苯并咪唑(尤其1-)基；吡咯并-嘧啶基，尤其吡咯并[2,3-d]嘧啶-(例如1-)基；C_1-C_7烷基-取代之吡咯并-嘧啶基，例如2-C_1-C_7烷基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-(例如1-)基(意謂2-C_1-C_7烷基-5,7-二氮雜吲哚-1-基)；1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]哌啶-1-基(意謂5-氮雜-3,4,5,6-四氫吲唑-1-基)，其未經取代或經1或2個獨立地選自以下基團之取代基取代：C_1-C_7烷基(例如甲基，尤其在5-位)及鹵基-C_1-C_7烷基(例如三氟甲基，尤其在3-

位)；硝基；及/或進一步選自C_3-C_8環烷基、苯基或萘基，其各自未經取代或經一或多個、例如至多2個獨立地選自由鹵基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7烷磺醯基、硝基及氰基組成之群的部分取代；四唑基，例如四唑-5-基；吲哚-(例如5-)基；吲唑基，例如吲唑-5-基；(例如3-)C_1-C_7烷基-吲唑-(例如5-)基；及吡咯并-吡啶基，例如吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基(意謂5-氮雜-吲哚-1-基)；且

雜環基為不飽和、飽和或部分飽和雜環基，且為單環或雙環或三環；且具有3至24、更佳4至16、最佳4至10且最佳5或6個環原子；且其中一或多個、較佳1至4個、尤其一或兩個碳環原子經選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子置換；尤其為選自由以下各基團組成之群的雜環基：氧吭基、氮丙呯基(azirinyl)、氮丙啶基、1,2-噁硫唄基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、哌喃基、硫代哌喃基、噻嗯基、異苯并呋喃基、苯并呋喃基、吃烯基、2H-吡咯基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑基、咪唑啶基、苯并咪唑基、吡唑基、吡呯基、吡唑啶基、噻唑基、異噻唑基、二噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡呯基、嘧啶基、哌啶基、哌呯基、嗒呯基、嗎啉基、硫代嗎啉基、(S-側氧基或S,S-二側氧基)-硫代嗎啉基、吲呯基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、異吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基、香豆基、吲唑基、三唑基、四唑基、嘌呤基、4H-喹呯基、異喹啉基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉

基、八氫異喹啉基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噻吩基、二苯并噻吩基、呫吨基、嗪啶基、吡咯并-嘧啶基、1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]哌啶-1-基、吡咯并-吡啶基、喹喏啉基、喹唑啉基、喹唑啉基、啐喏啉基、喋啶基、咔唑基、β-咔啉基、啡啶基、吖啶基、呸啶基、啡啉基、呋呫基、啡吩基、啡噻吩基、啡噁吩基、吮烯基、異吮基、吮基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基及2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基，此等基團各自未經取代或經一或多個、較佳至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：未經取代或經羥基、C_1-C_7烷氧基、例如在三氟甲基中之鹵基或氰基-C_1-C_7烷基取代之C_1-C_7烷基，例如羥基-C_1-C_7烷基，諸如羥甲基，或C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基，諸如甲氧基甲基；選自胺基-或C_1-C_7烷基胺基-C_1-C_7烷基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基、側氧基、胺基、單或二-(C_1-C_7烷基、羥基-C_1-C_7烷基及/或C_3-C_8環烷基)-胺基、C_1-C_7烷醯基胺基、C_1-C_7烷氧基羰基-胺基、苯甲醯基胺基、胺基苯甲醯基胺基、C_1-C_7烷氧基羰基胺基、(苯基或萘基)-C_1-C_7烷氧基羰基胺基、胺甲醯基、尤其N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、苯基-C_1-C_7烷基及/或C_3-C_8環烷基)-胺基羰基之N-單-或N,N-二取代之胺甲醯基、[雜環基(尤其吡唑基、吡咯啶基、吡啶基、哌啶基、側氧基哌啶基、哌吩基、三唑基、噻唑基、嗎啉基、硫代嗎啉基、S-側氧基硫代嗎啉基、苯并咪唑基、吡咯并-嘧啶基或

1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]哌啶-1-基){其中雜環基未經取代或經一或多個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、鹵苯基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、C_1-C_7烷氧基羰基、胺甲醯基、苯基磺醯基，其中苯基未經取代或經一或多個、較佳至多三個獨立地選自C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、硝基及氰基的取代基取代，雜環基羰基，其中雜環基經由環氮與羰基結合，尤其N-哌啶基羰基、N-嗎啉基-羰基、硫代N-嗎啉基-羰基或S-側氧基硫代N-嗎啉基羰基或S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基羰基，C_1-C_7烷醯基、胺磺醯基、N-單取代胺磺醯基或N,N-二取代胺磺醯基，氰基及硝基}]-胺基羰基、苯基胺基羰基、N-[N'-單-或N',N'-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷基]-胺基羰基、單-或二-[C_1-C_7烷氧基、N-吡咯啶基、N-哌啶基、N-哌吩基、噻唑基、羥基-C_1-C_7烷基胺基及/或N'-單-或N',N'-二-(C_1-C_7烷基)-胺基]-取代之苯基-胺基羰基、雜環基(尤其吡唑基、吡咯啶基、吡啶基、哌啶基、側氧基哌啶基、哌吩基、三唑基、嗎啉基、硫代嗎啉基、S-側氧基硫代嗎啉基、苯并咪唑基、吡咯并-嘧啶基或1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]哌啶-1-基)，其經由環碳原子或較佳環氮結合，且未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自：C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、鹵苯基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、C_1-C_7烷氧基羰基、胺甲醯基、苯基磺醯基，其中苯基未經取代或經一或多

個、較佳至多三個獨立地選自C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、硝基及氰基的取代基取代，雜環基羰基，其中雜環基經由環氮與羰基結合，尤其N-哌啶基羰基、N-嗎啉基-羰基、硫代N-嗎啉基-羰基或S-側氧基-或S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基羰基，C_1-C_7-烷醯基、未經取代或經取代之苯甲醯基，其中該等取代基較佳為一或多個、例如至多三個獨立地選自由羥基、C_1-C_7烷氧基及氰基組成之群的取代基，C_1-C_7烷磺醯基、未經取代或經取代之苯磺醯基，其中該等取代基較佳為一或多個、例如至多三個獨立地選自由羥基、C_1-C_7烷氧基及氰基組成之群的取代基，胺磺醯基、N-單-或N,N-二取代之胺磺醯基，較佳為N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺磺醯基，氰基及硝基；且

R^2為經取代之苯基或經取代之萘基，其經一或多個、例如1至3個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基；C_2-C_7烯基；C_2-C_7炔基；C_6-C_{18}芳基-C_1-C_7烷基，其中芳基較佳為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基及蒽基且未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基、吡咯啶基、哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基；[吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、N-嗎啉基、硫代N-嗎啉基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基或噻唑基]-C_1-C_7烷基，其中吡咯啶基、哌啶

基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基或噻唑基未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基、吡咯啶基、哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基；[吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基或噻唑基]-氧基-C_1-C_7烷基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基及噻唑基未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基、吡咯啶基、哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基；[吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基或噻唑基]-羰基-C_1-C_7烷基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基、噁唑基或嗒咔基未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基、吡咯啶基、哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基；鹵基-C_1-C_7烷基；羥基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基；苯基氧基-或萘基氧基-C_1-C_7烷基；苯基-C_1-C_7烷氧基-或萘基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基；胺基-C_1-C_7烷基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基及/或(單-或二-(C_1-C_7烷基)-胺基)-C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基胺基-C_1-C_7烷基；單-或

二-[C_6-C_{18}芳基]-C_1-C_7烷基，其中芳基較佳為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基且未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基、吡咯啶基、哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基；(萘基-或苯基-C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷醯基胺基-C_1-C_7烷基；羧基-C_1-C_7烷基；苯甲醯基-或萘甲醯基胺基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷基磺醯基胺基-C_1-C_7烷基；苯基-或萘基磺醯基胺基-C_1-C_7烷基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個、尤其一至三個C_1-C_7烷基部分取代；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基磺醯基胺基-C_1-C_7烷基；氰基-C_1-C_7烷基；鹵基；羥基；C_1-C_7烷氧基，尤其甲氧基、乙氧基或丙氧基，其各自未經取代或經一或多個選自以下基團之取代基取代：尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌啡基之哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基、諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基及/或環醚基團，諸如氧吭基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基或四氫哌喃基，尤其氧雜環丁烷-2-基或氧雜環丁烷-3-基，其中各環醚基團未經取代或在連接至該C_1-C_7烷氧基之同一碳原子處經獨立地選自以下基團的取代基取代：尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌啡基之哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷羰基胺基(例如甲基-、乙基-、丙基-、異

丙基-甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_3-C_7環烷羰基胺基(例如環丙基甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7鹵烷羰基胺基(例如三氟甲基甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷氧基羰基胺基(例如甲氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，其中該N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷氧基羰基胺基之烷基未經取代或經以下基團取代：芳基，尤其苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基(例如苄氧基羰基胺基)，尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基，尤其N-哌啉基之哌啉基，胺基，N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基，鹵基，羥基，諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基，鹵基，羥基，諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基，諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基；C_6-C_{18}芳基-C_1-C_7烷氧基，其中芳基較佳為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基且未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、吡咯啶基、哌啉基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、C_1-C_7烷氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基；羥基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基；鹵基-C_1-C_7烷氧基；胺基-C_1-C_7烷氧基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷氧基；N-C_1-C_7烷醯基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-C(=O)-

NH-C_2-C_7烷氧基或C_6-C_{14}芳醯基-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基及氰基組成之群的取代基取代；N-未經取代-、N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)胺甲醯基-C_1-C_7烷氧基；苯基-或萘基氧基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基氧基；[吡咯基、吡咯啶基、咪唑基、咪唑啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、噻唑基、嗎啉基、硫代嗎啉基、S-側氧基硫代嗎啉基或S,S-二側氧基硫代嗎啉基]-C_1-C_7烷氧基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基及噻唑基未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基、吡咯啶基、哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基；[吡咯基、吡咯啶基、咪唑基、咪唑啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、噻唑基、嗎啉基、硫代嗎啉基、S-側氧基硫代嗎啉基或S,S-二側氧基硫代嗎啉基]-氧基-C_1-C_7烷氧基，其中吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基及噻唑基未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷基、吡咯啶基、哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基；C_3-C_8環烷氧基；吡啶基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧

基，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基及氰基組成之群的取代基取代；吡啶基胺基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷醯基氧基；苯甲醯基-或萘甲醯基氧基；胺基；單-或二-(C_1-C_7烷基、C_3-C_8環烷基及/或羥基-C_1-C_7烷基)-胺基；單-或二-(萘基-或苯基-C_1-C_7烷基)-胺基；C_1-C_7烷醯基胺基；未經取代或胺基-、N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基及/或苯基-或萘基-C_1-C_7烷基)胺基-取代之苯甲醯基-或萘甲醯基胺基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基；(苯基或萘基)-C_1-C_7烷氧基羰基胺基；C_1-C_7烷基磺醯基胺基；苯基-或萘基磺醯基胺基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個、尤其一至三個C_1-C_7烷基部分取代；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基磺醯基胺基；C_1-C_7烷醯基；未經取代或經取代之苯甲醯基，其中該等取代基較佳為一或多個、例如至多三個獨立地選自由羥基、C_1-C_7烷氧基及氰基組成之群的取代基；C_1-C_7烷基硫基；鹵基-C_1-C_7烷基硫基；C_1-C_7烷-磺醯基；C_3-C_8環烷基-磺醯基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基硫基；苯基-或萘基硫基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基硫基；C_1-C_7烷醯基硫基；苯甲醯基-或萘基硫基；C_1-C_7烷醯基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷醯基；羧基；C_1-C_7烷氧基-羰基；苯氧基-或萘氧基羰基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷氧基羰基；C_1-C_{10}尤其C_1-C_4伸烷基二氧基；胺甲醯基；N-單-或N,N-二-[C_1-C_7烷基、萘基-C_1-C_7烷基、苯基-C_1-C_7

烷基、N'-單-或N',N'-二-(C_1-C_7烷基)胺基-C_1-C_7烷基、吡咯啶基-C_1-C_7烷基、哌啶基-C_1-C_7烷基、哌啡基-或N-(C_1-C_7烷基)哌啡基-C_1-C_7烷基、單-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基、(N'-單-或N',N'-二-(C_1-C_7烷基)-胺基)-C_1-C_7烷基、苯基、吡啶基、噁唑基或噻唑基，其各自未經取代或經以下基團取代：C_1-C_7烷氧基、鹵基、N-吡咯啶基、N-哌啶基、N-哌啡基、羥基-C_1-C_7烷基胺基、羥基-C_1-C_7烷基、胺基或N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)胺基、C_3-C_8環烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、哌啡基、嘧啶基、吡啡基及/或嗒啡基]-胺基-羰基；N-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基胺甲醯基；吡咯啶-1-羰基；胺基-N-吡咯啶-1-羰基；N-單-或N,N-二(C_1-C_7烷基)胺基-吡咯啶-1-羰基；哌啶-1-羰基嗎啉-4-羰基；N-嗎啉基羰基、硫代N-嗎啉基羰基、S-側氧基-或S,S-二側氧基-硫代N-嗎啉基-羰基、硫代嗎啉-4-羰基；S-側氧基-硫代嗎啉-4-羰基；S,S-二側氧基硫代嗎啉-4-羰基；哌啡-1-羰基；N-C_1-C_7烷基-哌啡-1-羰基；N-C_1-C_7烷氧基羰基-哌啡-1-羰基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-取代或未取之吡咯啶基-C_1-C_7烷基-羰基；氰基；C_1-C_7伸烯基或伸炔基；C_1-C_7烷基磺醯基；苯基-或萘基磺醯基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個、尤其一至三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基及氰基組成之群的部分取代；苯基-或萘基-C_1-C_7烷基磺醯基；胺磺醯基；N-單-或N,N-二-[C_1-C_7烷基，苯基-、萘基-、苯基-C_1-C_7烷基-，吡咯啶基-C_1-C_7

烷基，哌啶基-C_1-C_7烷基，哌啡基-C_1-C_7烷基，N-C_1-C_7烷基哌啡基-C_1-C_7烷基，萘基-C_1-C_7烷基，未經取代或經以下基團取代之苯基：C_1-C_7烷氧基、鹵基、N-吡咯啶基、N-哌啶基、N-哌啡基、羥基-C_1-C_7烷基或N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-C_1-C_7烷基；吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基及/或噻唑基]-胺基磺醯基；吡唑基；吡唑啶基；吡咯基；未經取代或經C_1-C_7烷氧基及/或鹵基-C_1-C_7烷基取代之吡啶基；吡咯啶基；側氧基-吡咯啶基；哌啶基；側氧基-哌啶基；嗎啉基；硫代嗎啉基；S-側氧基-硫代嗎啉基；S,S-二側氧基硫代嗎啉基；哌啡基；N-C_1-C_7烷基-哌啡基；4-(苯基-C_1-C_7烷基)-哌啡基；4-(萘基-C_1-C_7烷基)-哌啡基；4-(C_1-C_7烷氧基羰基)-哌啡基；4-(苯基-C_1-C_7烷氧基羰基)-哌啡基；4-(萘基-C_1-C_7烷氧基羰基)-哌啡基；噁唑基；噻唑基；三唑基，例如1,2,4-三唑-1-基；胺甲醯基-三唑基；吡唑基；鹵基-C_1-C_7烷基-吡唑基；鹵苯基-吡唑基；嘧啶-基；苯并咪唑基；C_1-C_7烷氧基-取代之苯并咪唑基；吡咯并-嘧啶基；C_1-C_7烷基-取代之吡咯并-嘧啶基；1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]哌啶-1-基，其未經取代或經1或2個獨立地選自以下各基團之取代基取代：C_1-C_7烷基及鹵基-C_1-C_7烷基；硝基；及/或選自C_3-C_8環烷基、苯基或萘基，其各自未經取代或經一或多個，例如至多2個獨立地選自由鹵基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7烷磺醯基、硝基及氰基組成之群的部分取代；四唑

基；吲哚基；吲唑基；C_1-C_7烷基-吲唑基；C_1-C_7烷基-吲唑基；及吡咯并-吡啶基；

或其N-氧化物，其溶劑合物及/或(較佳醫藥學上可接受之)鹽。

3. 如請求項2之式I化合物，其中：

R^1係如請求項2所述；且

R^2為如請求項1所述經2個取代基取代之苯基，其中一個取代基為處於間位之C_1-C_7烷氧基，尤其甲氧基，另一者為如請求項2中對於經取代之苯基R^2作為取代基所述之取代基中之一者；

或其N-氧化物，其溶劑合物及/或(較佳醫藥學上可接受之)鹽。

4. 如請求項1之式I化合物，其中：

R^1為具有6至18個碳原子之芳基且為環中具有共軛雙鍵之單環、二環或多環(較佳至多三環，更佳至多二環)不飽和碳環部分，尤其為苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基，其各自未經取代或經一或多個、較佳一至三個獨立地選自由以下各基團組成之群之取代基取代：C_1-C_7烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；C_2-C_7烯基；C_2-C_7炔基；尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌啶基之哌啶基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基、側氧基及/或諸如三氟甲基

之鹵基-C_1-C_7烷基，例如N-吡咯啶基-C_1-C_7烷基、2-側氧基N-吡咯啶基-C_1-C_7烷基、N-哌啶基-C_1-C_7烷基、N-嗎啉基-C_1-C_7烷基、硫代N-嗎啉基-C_1-C_7烷基、N-C_1-C_7烷基-N-哌吽基-C_1-C_7烷基或N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-取代或未取代之N-吡咯啶基-C_1-C_7烷基；羥基-C_1-C_7烷基，諸如羥甲基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基，諸如3-甲氧基丙基或2-甲氧基乙基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基、胺基-C_1-C_7烷基，諸如胺基甲基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基及/或(單或二-(C_1-C_7烷基)-胺基)-C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷基胺基-C_1-C_7烷基、羥基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基；鹵基-C_1-C_7烷氧基；胺基-C_1-C_7烷氧基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-C_1-C_7烷氧基；N-C_1-C_7烷醯基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基、諸如N-嗎啉基之嗎啉基；硫代嗎啉基，諸如硫代N-嗎啉基；S-側氧基-硫代嗎啉基，諸如S-側氧基-硫代N-嗎啉基；諸如S,S-二側氧基-硫代N-嗎啉基之S,S-二側氧基硫代嗎啉基、N-嗎啉基羰基、硫代N-嗎啉基羰基、S-側氧基-或S,S-二側氧基-硫代N-嗎啉基-羰基、硫代嗎啉-4-羰基；S-側氧基-硫代嗎啉-4-羰基；S,S-二側氧基硫代嗎啉-4-羰基；哌吽-1-羰基；N-C_1-C_7烷基-哌吽-1-羰基；N-C_1-C_7烷氧基羰基-哌吽-1-羰基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺基-取代或未取代之吡咯

啶基-C_1-C_7烷基-羰基；氰基、C_1-C_7烷-磺醯基；C_3-C_8環烷基-磺醯基；或

不飽和、部分飽和或飽和，較佳不飽和且具有4至10個環原子，其中1至3個為氮之雜環基，尤其吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、吡唑基或咪唑基，其各自未經取代或經一或多個、較佳1或2個獨立地選自由以下各基團組成之群之取代基取代：未經取代或經羥基、鹵基或氰基-C_1-C_7烷基取代的C_1-C_7烷基；鹵基；羥基；C_1-C_7烷氧基；胺基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基及/或C_3-C_8環烷基)-胺基；C_1-C_7烷醯基胺基；C_1-C_7烷氧基羰基-胺基；苯基-或萘基-C_1-C_7烷氧基羰基-胺基；胺甲醯基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基及/或C_3-C_8環烷基)-胺甲醯基；選自由以下各基團組成之群的雜環基：吡唑基、吡咯啶基、吡啶基、哌啶基、側氧基哌啶基、哌咔基、三唑基、嗎啉基、硫代嗎啉基、S-側氧基硫代嗎啉基、苯并咪唑基、吡咯并-嘧啶基及1H,4H,5H-三氫吡唑并[2,3-c]哌啶-1-基，其經由環碳原子或較佳環氮結合，且未經取代或經一或多個、尤其至多三個取代基取代，該或該等取代基獨立地選自：C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、鹵苯基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、C_1-C_7烷氧基羰基、胺甲醯基、苯基磺醯基，其中苯基未經取代或經一或多個、較佳至多三個獨立地選自C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、硝基及氰基的取代基取代，N-哌啶基羰基、N-嗎啉基-羰基、硫代N-嗎啉基-羰基或S-側氧基-或

S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基羰基、C_1-C_7烷磺醯基、胺磺醯基、N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)-胺磺醯基、氰基及硝基；且

R^2為苯基或萘基，尤其為苯基，其中苯基或萘基經一或多個、較佳1至3個、更佳1或2個取代基尤其在間位及/或對位取代，該或該等取代基選自由以下各基團組成之群：C_1-C_7烷基；未經取代或經1至3個獨立地選自羥基及C_1-C_7烷氧基之部分取代的苯基；鹵基；羥基；C_1-C_7烷氧基；羥基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基-C_1-C_7烷氧基；胺基-C_1-C_7烷氧基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基、苯基-或萘基-C_1-C_7烷基及/或C_1-C_7烷醯基)-胺基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、尤其甲氧基之C_1-C_7烷氧基、尤其氟之鹵基及氰基組成之群的取代基取代；吡咯基-C_1-C_7烷氧基；吡唑基-C_1-C_7烷氧基；吡唑啶基-C_1-C_7烷氧基；吡咯啶基-C_1-C_7烷氧基，其中吡咯啶基未經取代或經側氧基取代；咪唑基-C_1-C_7烷氧基；咪唑啶基-C_1-C_7烷氧基，其中咪唑啶基未經取代或經側氧基取代；哌啶基-C_1-C_7烷氧基；哌啡基-C_1-C_7烷氧基，其中哌啡基未經取代或經C_1-C_7烷基取代；嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；S-側氧基-硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；

S,S-二側氧基硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；C_3-C_8環烷氧基；雜環基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基，其中雜環基具有3至10個環原子且具有一或多個選自O、S及N，尤其N之雜環原子，諸如吡啶基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基，其中C_6-C_{14}芳基係如以上所定義，較佳為苯基或萘基，且在各情況下未經取代或經一或多個、尤其至多三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、尤其氟之鹵基及氰基組成之群的取代基取代；雜環基胺基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基，其中雜環基具有3至10個環原子且具有一或多個選自O、S及N，尤其N之雜環原子，諸如吡啶基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基；C_1-C_7烷-磺醯基；C_3-C_8環烷基-磺醯基；硝基；氰基；且選自C_1-C_7烷氧基，其未經取代或經一或多個選自以下基團之取代基取代：尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌啡基之哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基、諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基及/或環醚基團，諸如氧吭基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基或四氫哌喃基，尤其氧雜環丁烷-2-基或氧雜環丁烷-3-基，其中各環醚基團未經取代或在連接至該C_1-C_7烷氧基之同一碳原子處經獨立地選自以下基團的取代基取代：尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌啡基之哌啡基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7-烷羰基胺基(例如甲基-、乙基-、丙基-、

異丙基-甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_3-C_7環烷羰基胺基(例如環丙基甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7鹵烷羰基胺基(例如三氟甲基甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷氧基羰基胺基(例如甲氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，其中該N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷氧基羰基胺基之烷基未經取代或經以下基團取代：芳基，尤其苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、苊基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基(例如苄氧基羰基胺基)，尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基，尤其N-哌啡基之哌啡基，胺基，N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基，鹵基，羥基，諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基，鹵基，羥基，諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基，諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基；

或其N-氧化物，其溶劑合物及/或(較佳醫藥學上可接受之)鹽。

5. 如請求項1之式I化合物，其中：

R^1為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、吡唑基或咪唑基，其各自未經取代或經一或多個、較佳一或二個獨立地選自由以下各基團組成之群之取代基取代：C_1-C_7烷基；鹵基-C_1-C_7烷基；羥基；C_1-C_7烷氧基；鹵基；胺基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基；吡啶基，其未經取代或經一或多個、較佳一或二個獨立地選自由C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、鹵基、胺基、C_1-C_7烷氧基羰基胺基及氰基組成之群的部分取代；噠啶基；1-(C_1-C_7烷氧基)-哌

啶-4-基；N-哌啡基；4-(C_1-C_7烷氧基羰基)-N-哌啡基；N-嗎啉基；硫代N-嗎啉基；S-側氧基或S,S-二側氧基硫代N-嗎啉基；(未經取代或經氰基及/或羥基取代之苯基)-磺醯基；氰基；C_1-C_7烷-磺醯基及C_3-C_8環烷基-磺醯基；且

R^2為苯基或萘基，尤其為苯基，其各自未經取代或經一或多個、尤其1或2個選自由以下各基團組成之群之取代基取代：C_1-C_7烷基；未經取代或經1至3個獨立的選自羥基及C_1-C_7烷氧基之部分取代的苯基；C_1-C_7烷氧基；羥基-C_2-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基-C_2-C_7烷氧基；(C_1-C_7烷氧基-C_2-C_7烷氧基)-C_2-C_7烷氧基；胺基-C_1-C_7烷氧基；N-單-或N,N-二-(C_1-C_7烷基)胺基-C_1-C_7烷氧基；C_1-C_7烷氧基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基；C_1-C_7烷醯基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、尤其氟之鹵基及氰基組成之群的取代基取代；吡啶基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基；C_1-C_7烷基胺基羰基胺基-C_1-C_7烷氧基；C_6-C_{14}芳基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基(C_6-C_{14}芳基-NH-C(=O)-NH-C_2-C_7烷氧基)，其中C_6-C_{14}芳基未經取代或經一或多個、尤其至多三個獨立地選自由C_1-C_7烷基、鹵基-C_1-C_7烷基、羥基、C_1-C_7烷氧基、尤其氟之鹵基及氰基組成之群的取代基取代；吡啶基胺基羰基胺基-C_2-C_7烷氧基；吡咯基-C_1-C_7烷氧基；吡咯啶

基-C_1-C_7烷氧基，其中吡咯啶基未經取代或經側氧基取代；咪唑基-C_1-C_7烷氧基；咪唑啶基-C_1-C_7烷氧基，其中咪唑啶基未經取代或經側氧基取代；嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；硫代嗎啉基-C_1-C_7烷氧基；S-側氧基硫代嗎啉基；S,S-二側氧基硫代嗎啉基；哌啶基-C_1-C_7烷氧基，其中哌啶基未經取代或經C_1-C_7烷基取代；哌𠯿基-C_1-C_7烷氧基，其中哌𠯿基未經取代或經C_1-C_7烷基取代；鹵基；C_1-C_7烷基磺醯基；硝基；氰基，且選自C_1-C_7烷氧基，其未經取代或經一或多個選自以下基團之取代基取代：尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌𠯿基之哌𠯿基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、鹵基、羥基、諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基、諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基及/或環醚基團，諸如氧吭基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基或四氫哌喃基，尤其氧雜環丁烷-2-基或氧雜環丁烷-3-基，其中各環醚基團未經取代或在連接至該C_1-C_7烷氧基之同一碳原子處經獨立地選自以下基團的取代基取代：尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基、尤其N-哌𠯿基之哌𠯿基、胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷羰基胺基(例如甲基-、乙基-、丙基-、異丙基-甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_3-C_7環烷羰基胺基(例如環丙基甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7鹵烷羰基胺基(例如三氟甲基甲醯胺基)、N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷氧基羰基胺基(例如甲氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，其中該N-單-及/或N,N-

二-C_1-C_7烷氧基羰基胺基之烷基未經取代或經以下基團取代：芳基，尤其苯基、萘基、伸聯苯基、二環戊二烯并苯基、茚基、茀基、丙烯合萘基、菲基或蒽基(例如苄氧基羰基胺基)，尤其N-吡咯啶基之吡咯啶基，尤其N-哌啩基之哌啩基，胺基，N-單-及/或N,N-二-C_1-C_7烷基胺基，鹵基，羥基，諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基及/或諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基，鹵基，羥基，諸如甲氧基之C_1-C_7烷氧基，諸如三氟甲基之鹵基-C_1-C_7烷基；

或其N-氧化物，其溶劑合物及/或(較佳醫藥學上可接受之)鹽。

6. 如請求項1之式I化合物，其係選自具有以下名稱之化合物之群：

6-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(6-氟-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒啩；

6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-b]嗒啩；

(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒啩；

5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒啩-3-基]-吡啶-2-腈；

6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒啩；

5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒啩-3-基]-菸鹼腈；

5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-吡啶-2-基胺；

5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-吡啶-2-酚；

4-{5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-吡啶-2-基}-哌吡-1-甲酸第三丁酯；

3-(6-氯-吡啶-3-基)-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡；

6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(6-哌吡-1-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吡；

5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-[2,3']聯吡啶-6'-腈；

5-[6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-[2,3']聯吡啶-6'-腈；

3-(6-氯-吡啶-3-基)-6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡；

5-[6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-吡啶-2-酚；

6-(4-乙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吡；

5-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺；

6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(3-甲基-吡啶-2-基)-咪唑并[1,2-b]嗒吡；

6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-吡呀-2-基-咪唑并[1,2-b]嗒呀；

6-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-2-甲基-3-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒呀；

5-[6-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呀-3-基]-菸鹼腈；

6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]嗒呀；

4-{3-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呀-3-基]-吡唑-1-磺醯基}-苯甲腈；

6-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-[1-(4-甲氧基-苯磺醯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呀；

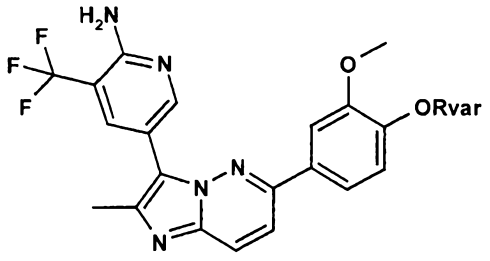
3-{3-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呀-3-基]-吡唑-1-磺醯基}-苯甲腈；

5-{6-[4-(2-胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呀-3-基}-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺；及

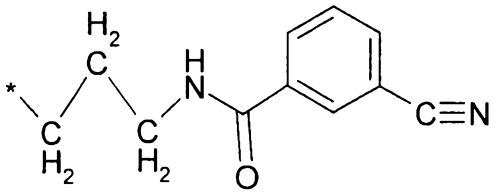
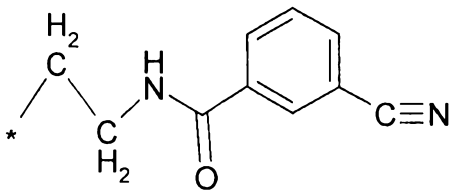
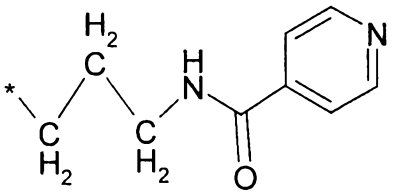
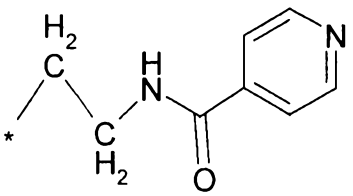
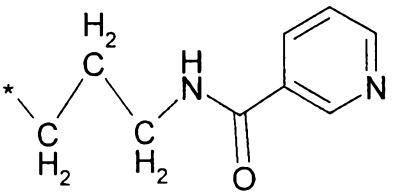
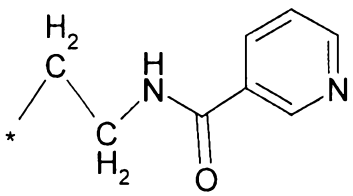
(2-{4-[3-(6-胺基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒呀-6-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙基)-胺基甲酸第三丁酯；

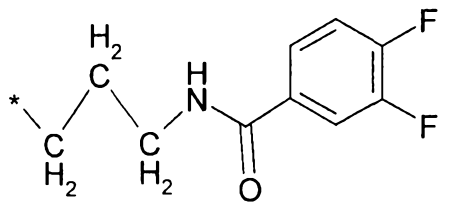
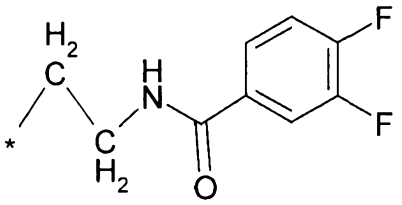
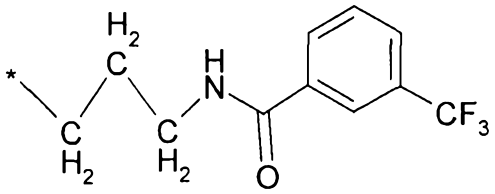
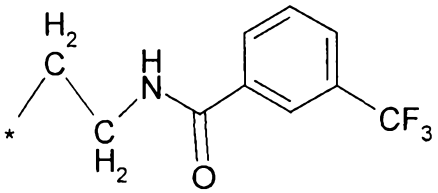
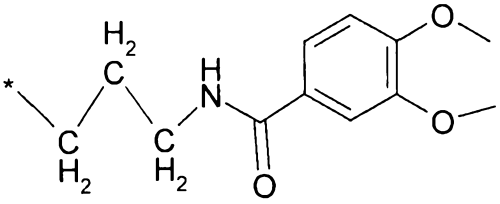
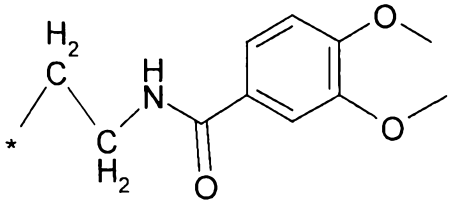
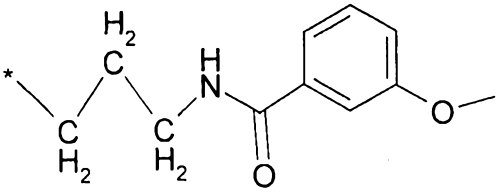
或其N-氧化物，其溶劑合物及/或醫藥學上可接受之鹽。

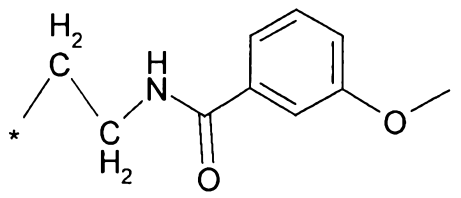
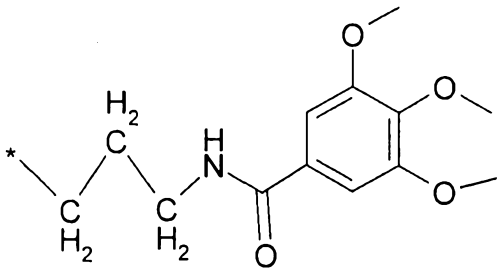
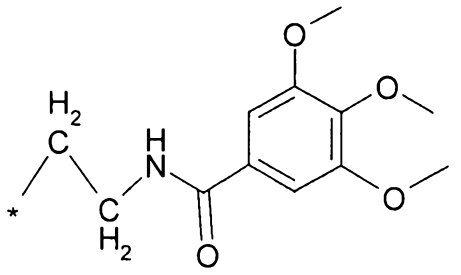
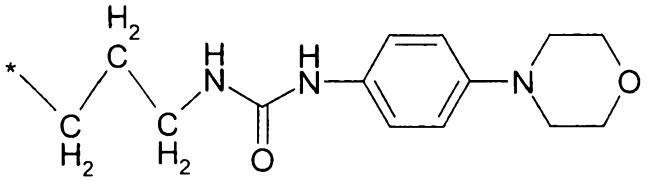
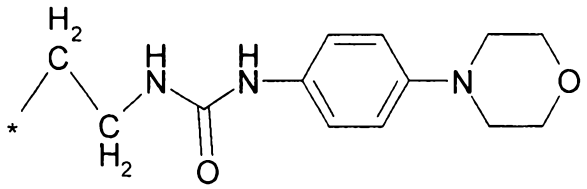
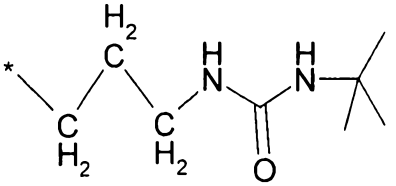
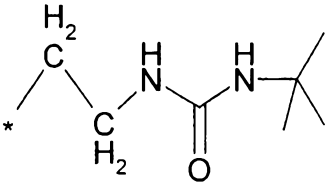
7. 如請求項1之式I化合物，其係選自具有下表中所示之式及取代基的第26號至第116號化合物組成之群：

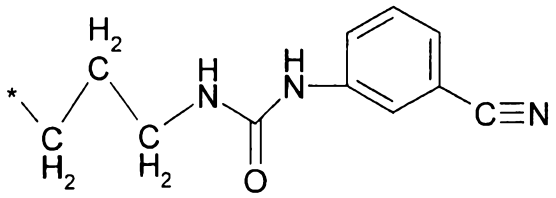
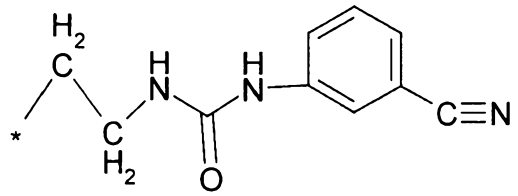
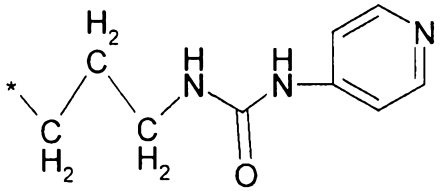
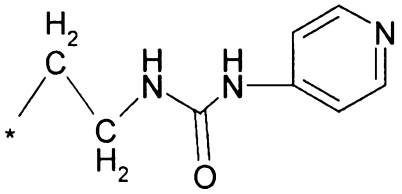
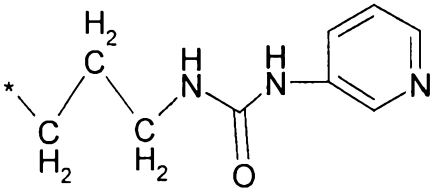
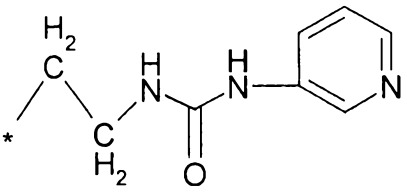
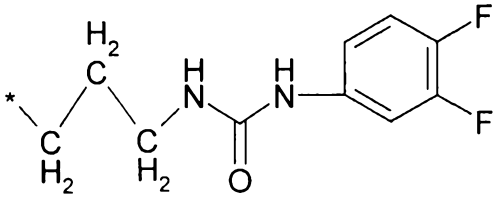


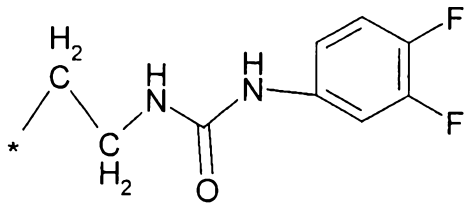
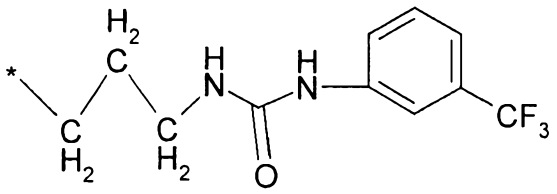
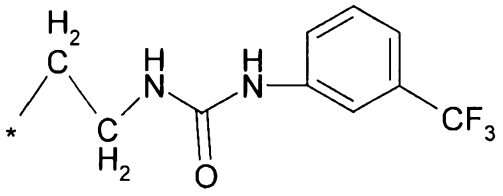
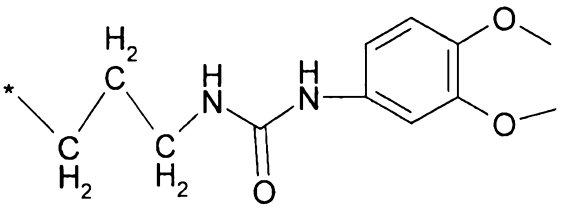
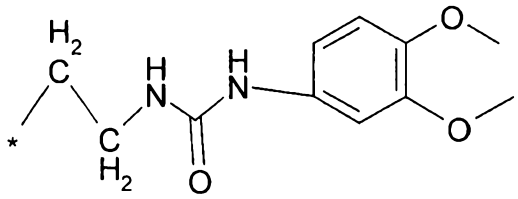
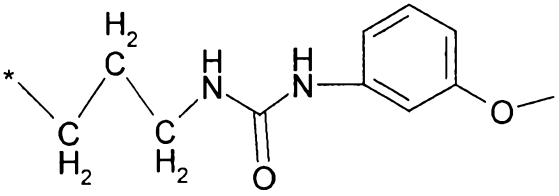
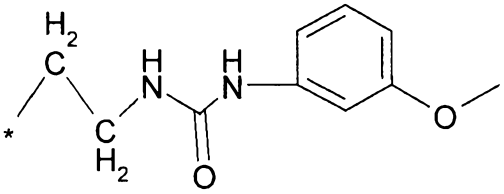
,

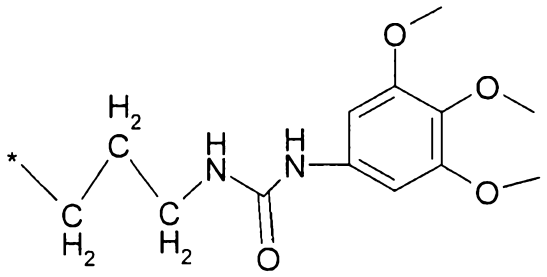
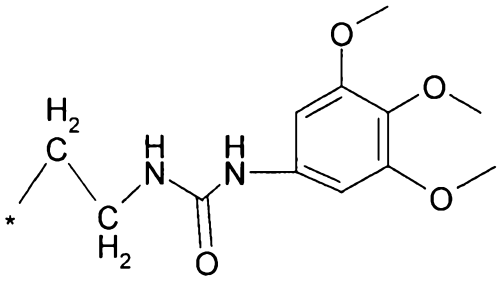
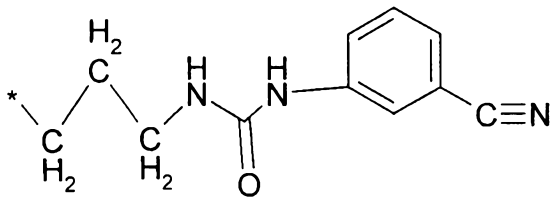
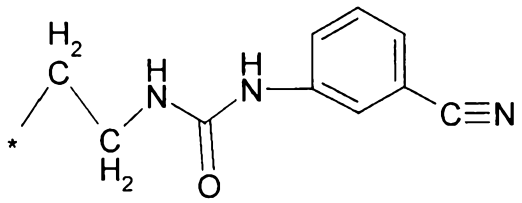
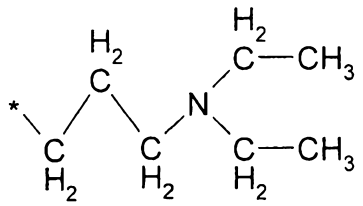
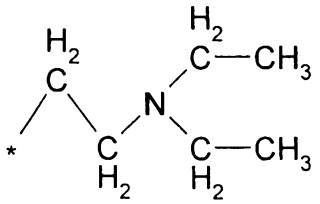
實例	Rvar
26	
27	
28	
29	
30	
31	

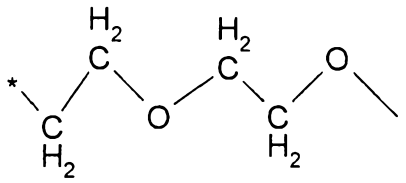
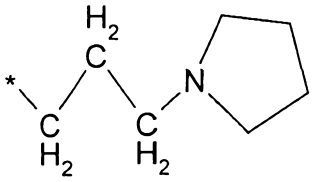
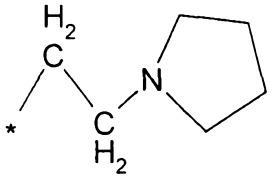
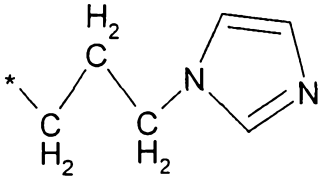
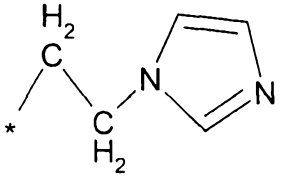
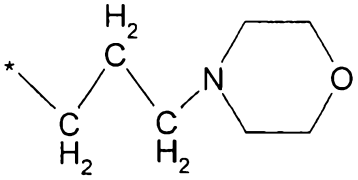
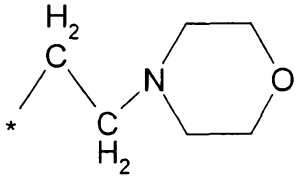
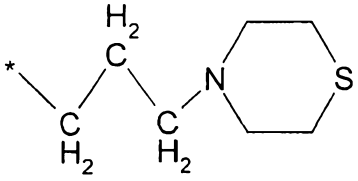
實例	Rvar
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

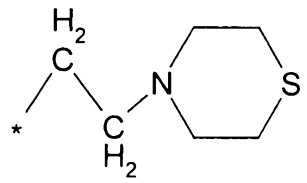
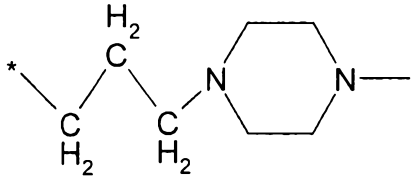
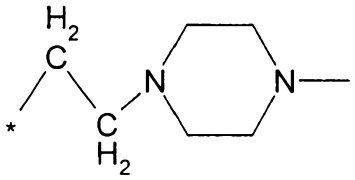
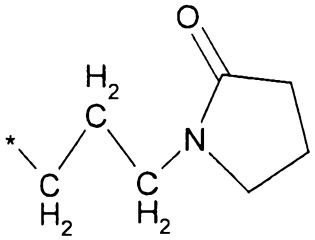
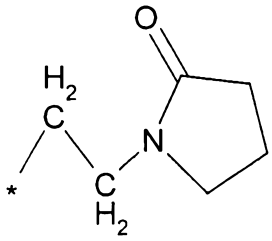
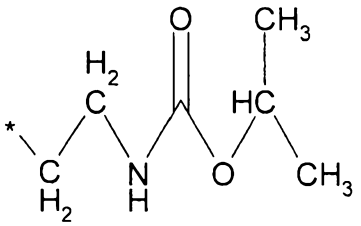
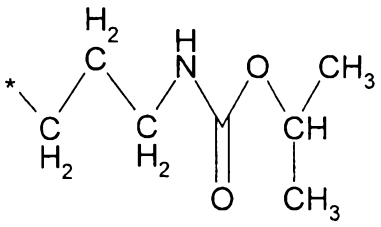
實例	Rvar
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

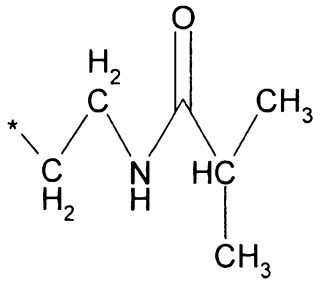
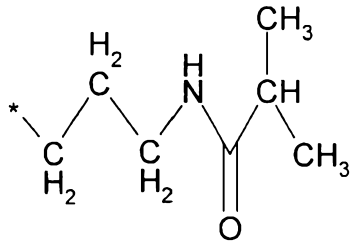
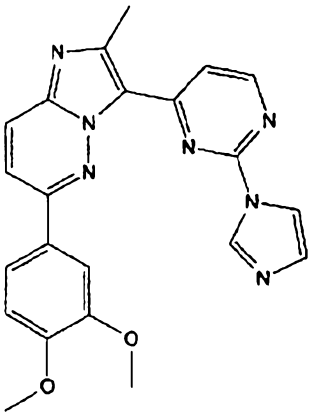
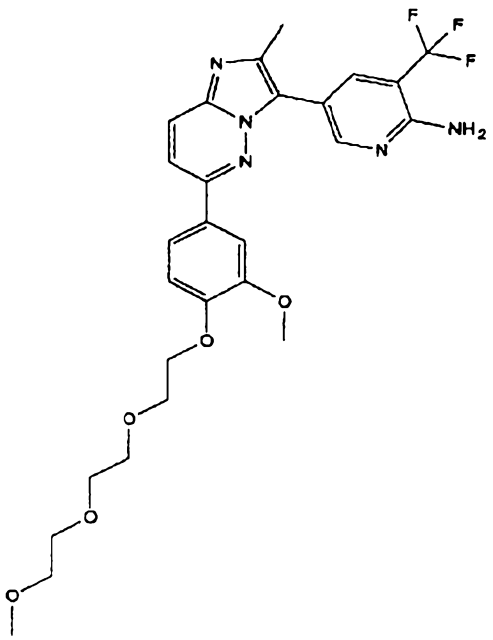
實例	Rvar
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

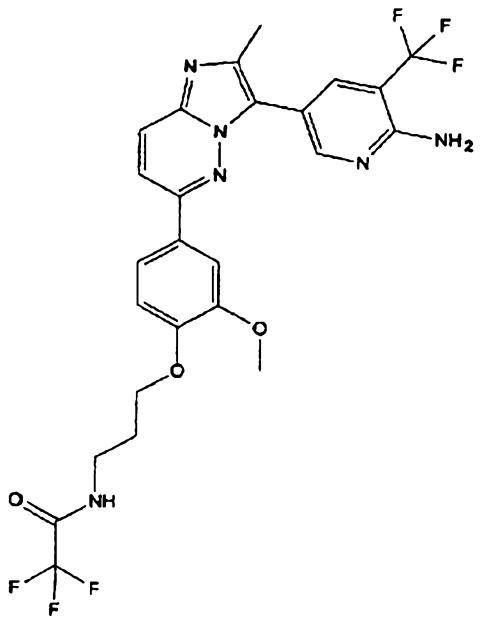
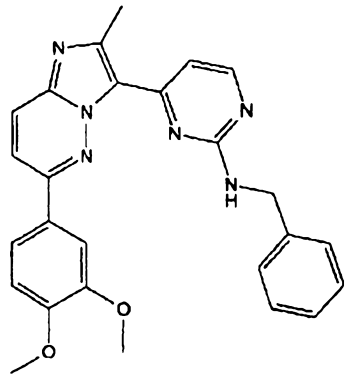
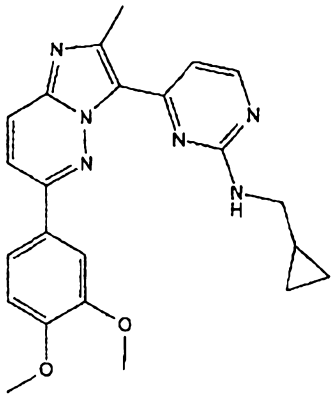
實例	Rvar
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

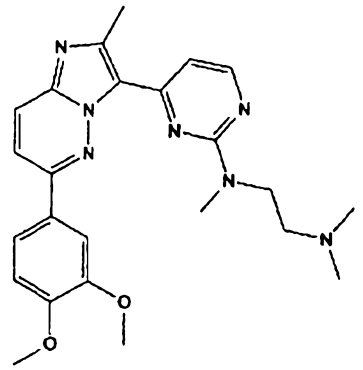
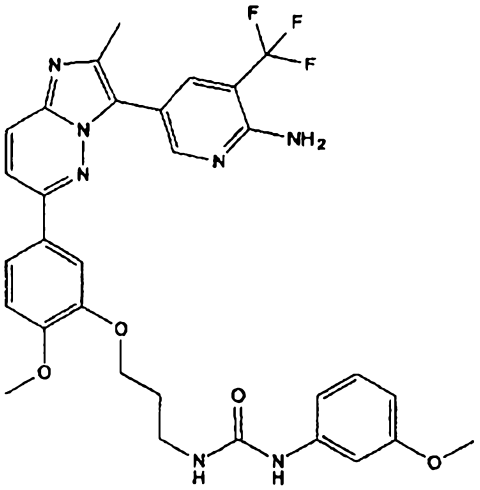
實例	Rvar
60	
61	
62	
63	
64	
65	

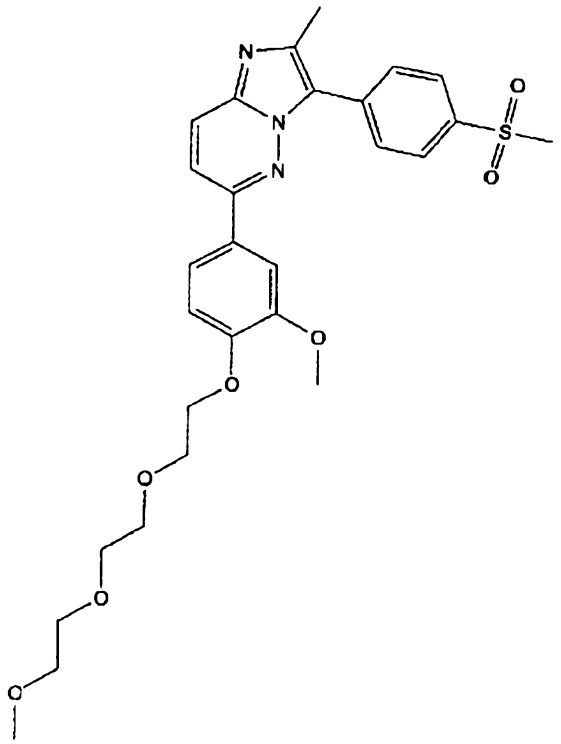
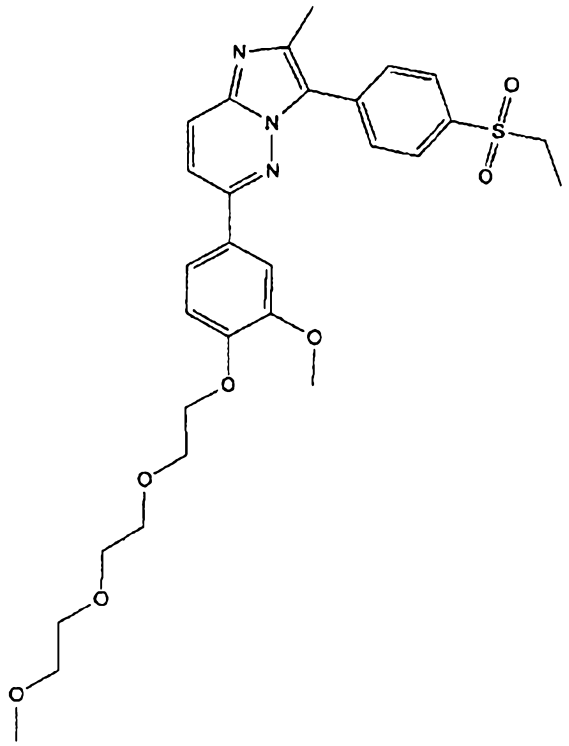
實例	Rvar
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

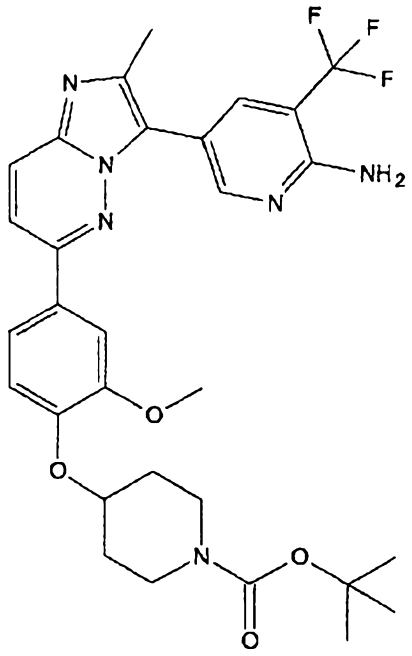
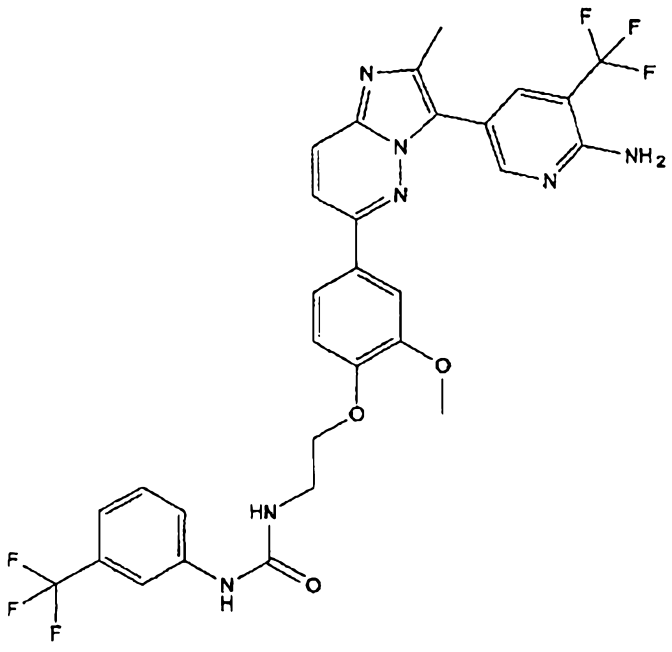
實例	Rvar
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

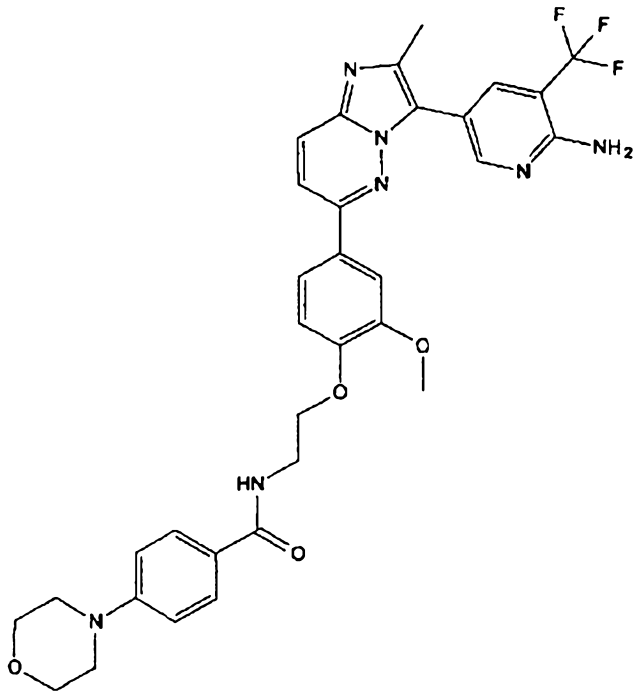
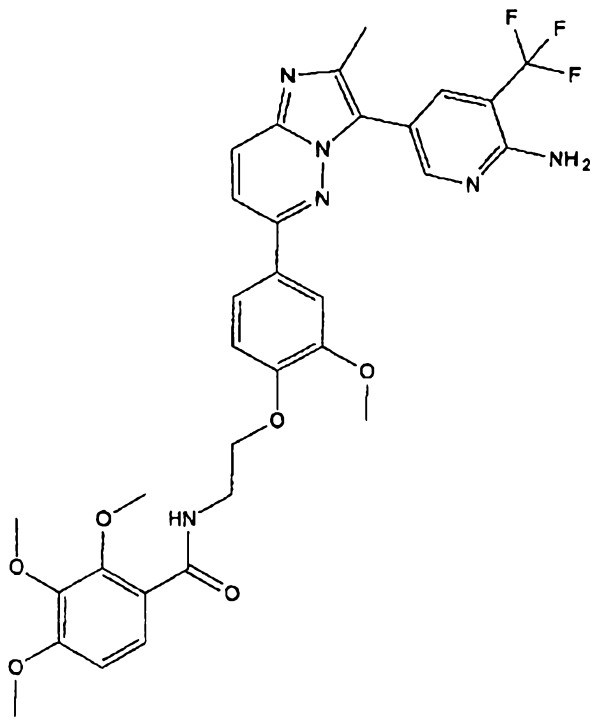
實例	Rvar
81	
82	
83	
84	

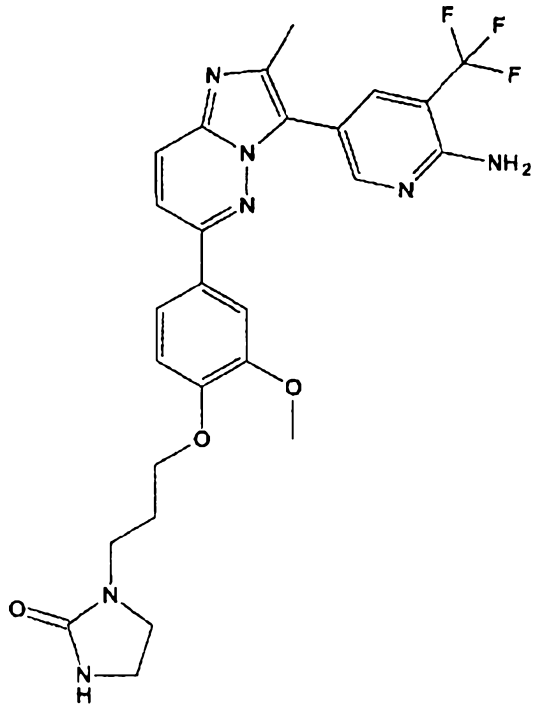
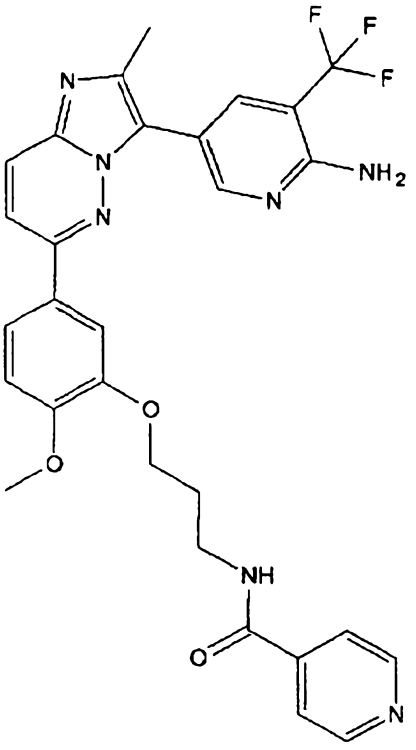
實例	Rvar
85	
86	
87	

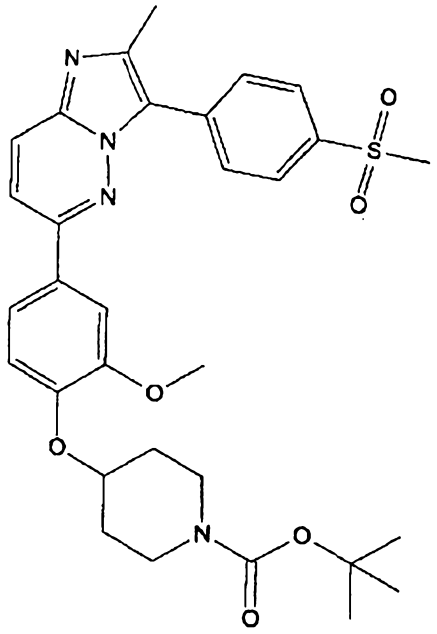
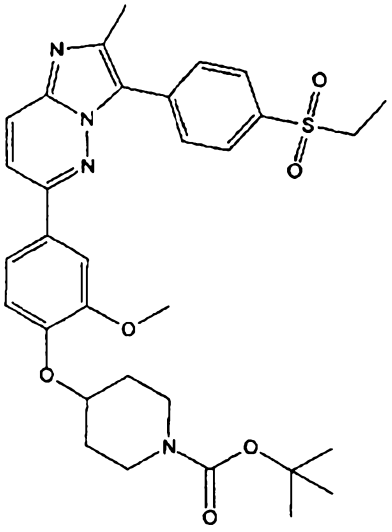
實例	Rvar
88	
89	

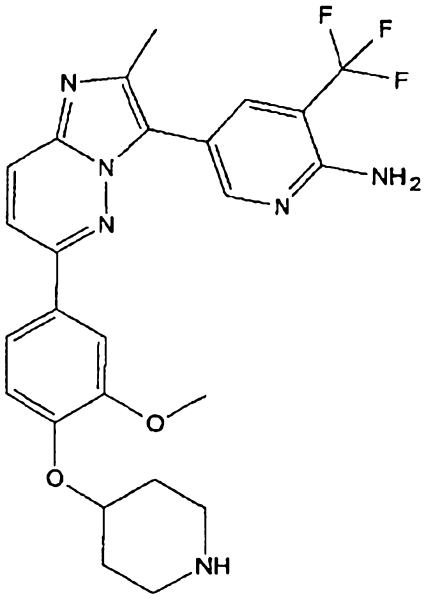
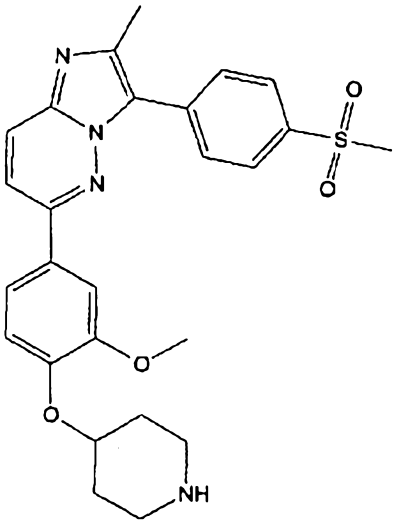
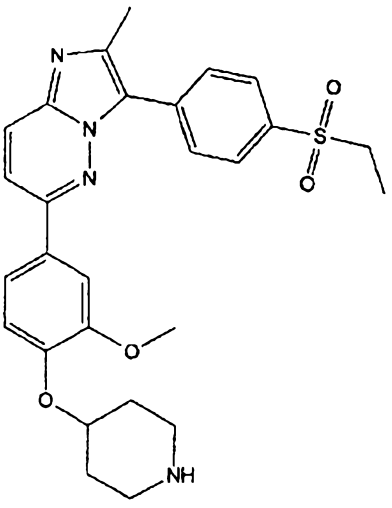
實例	Rvar
90	
91	

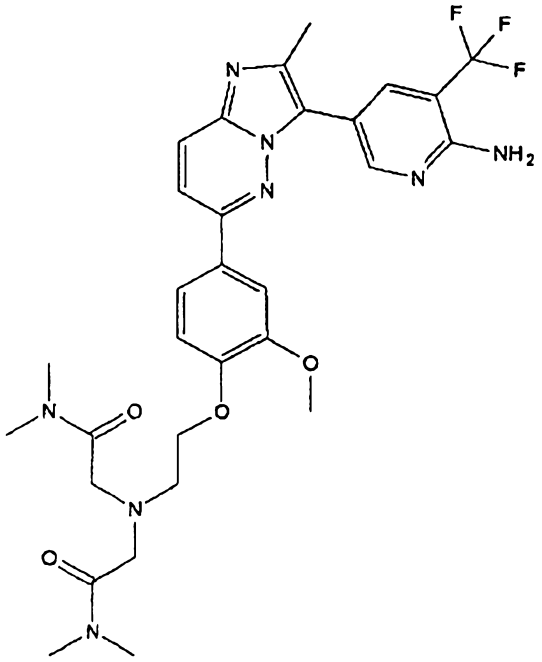
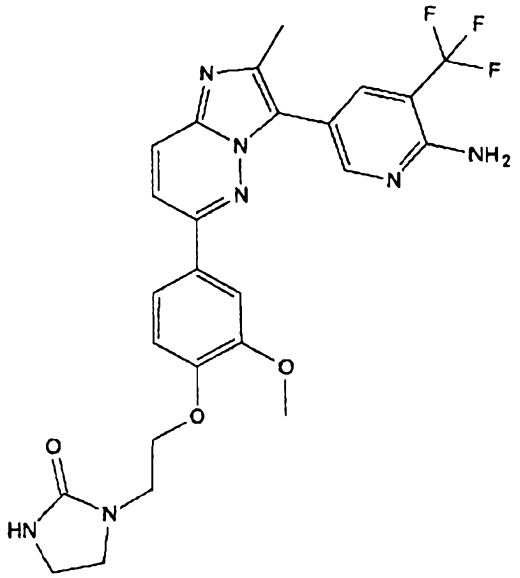
實例	Rvar
92	
93	

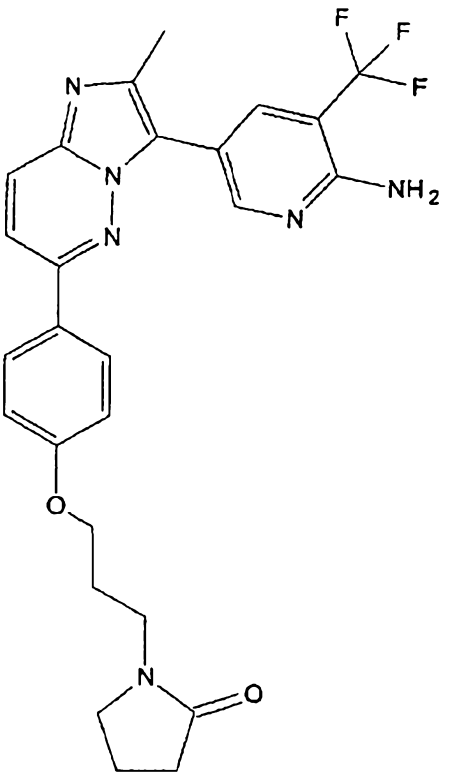
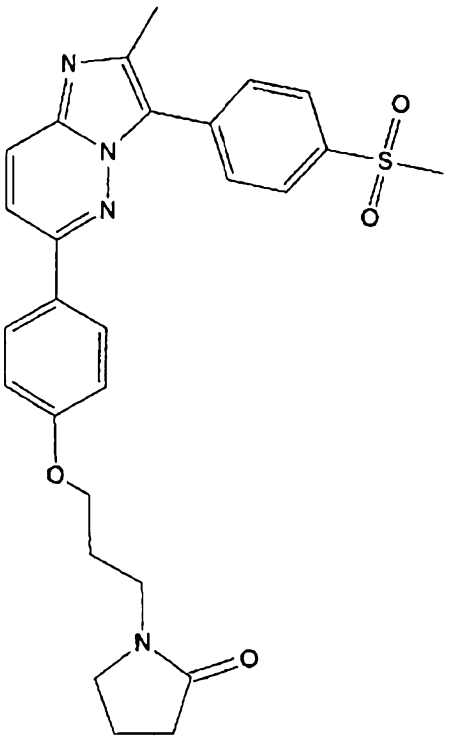
實例	Rvar
94	
95	

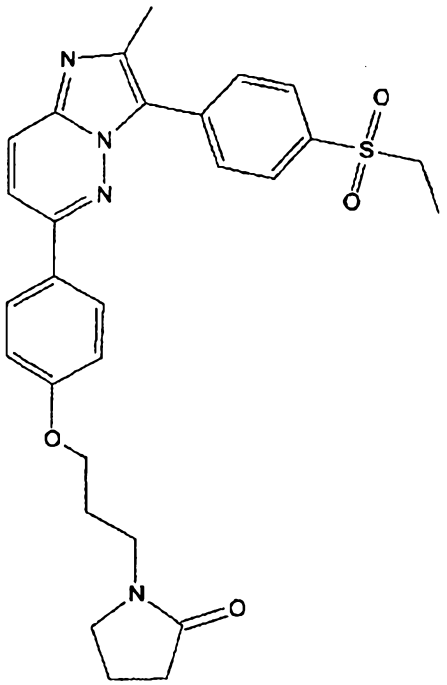
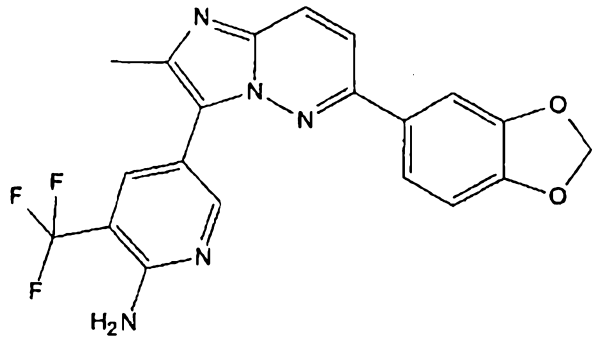
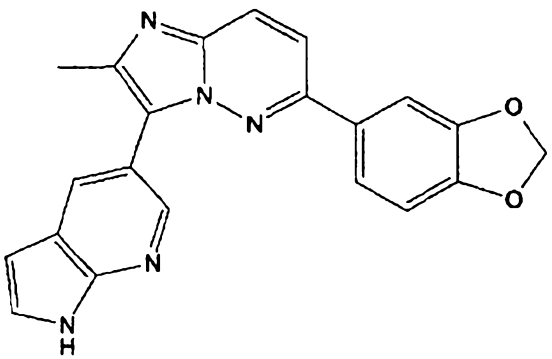
實例	Rvar
96	
97	

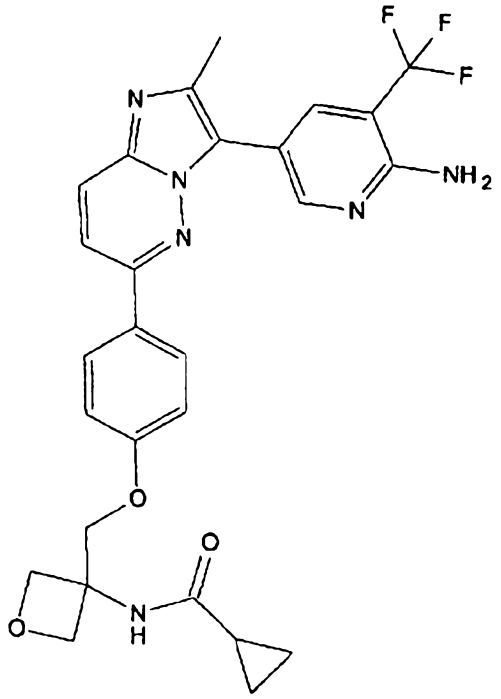
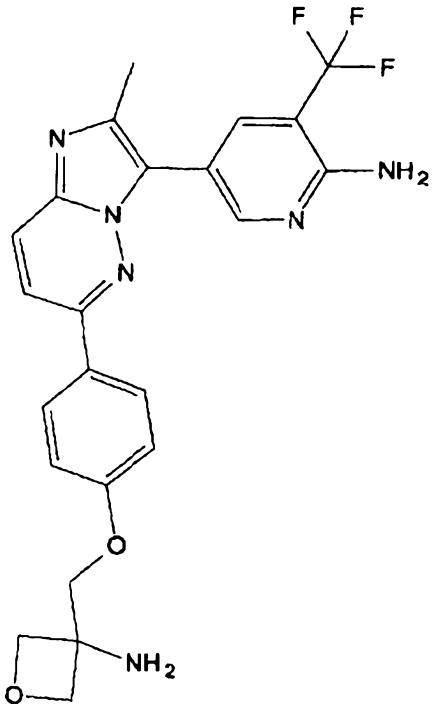
實例	Rvar
98	
99	

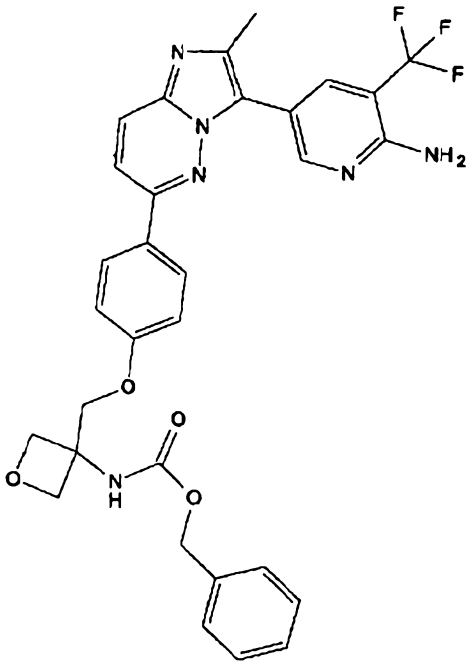
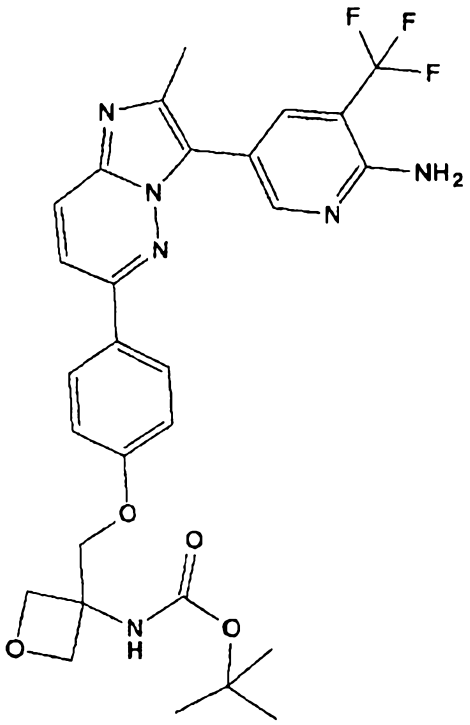
實例	Rvar
100	
101	
102	

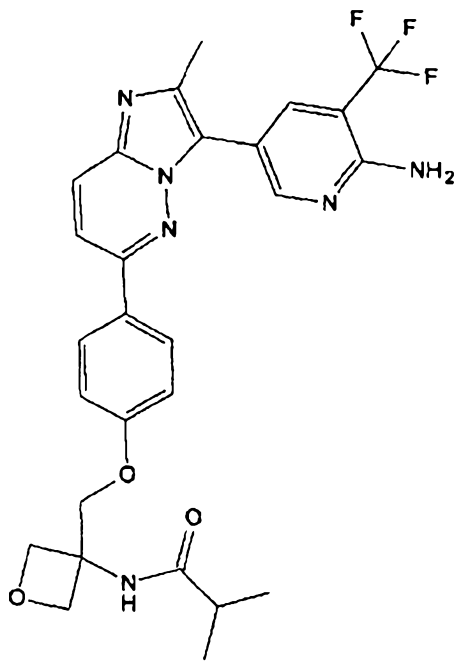
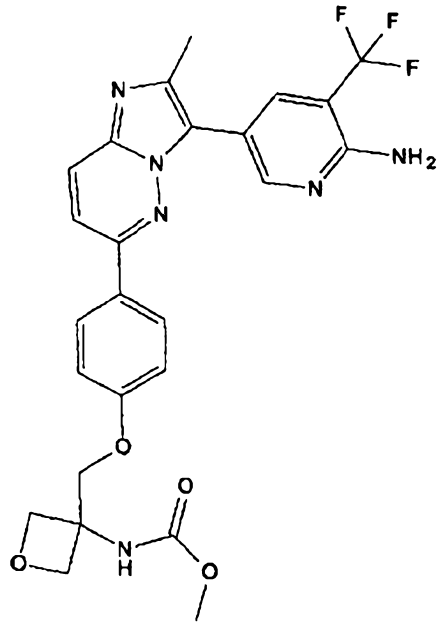
實例	Rvar
103	
104	

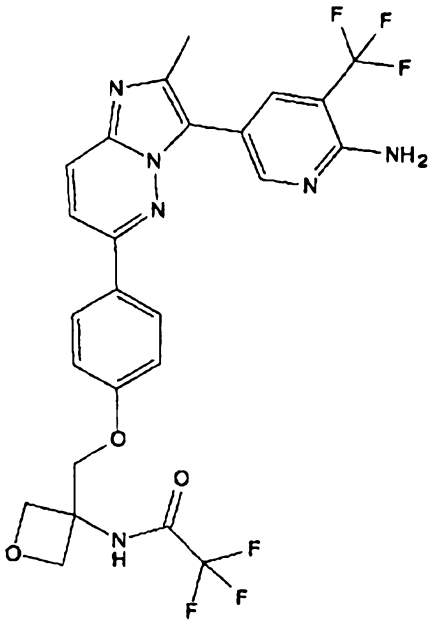
實例	Rvar
105	
106	

實例	Rvar
107	
108	
109	

實例	Rvar
110	
111	

實例	Rvar
112	
113	

實例	Rvar
114	
115	

實例	Rvar
116	

或其N-氧化物，其溶劑合物及/或醫藥學上可接受之鹽。

8. 如請求項1至7中任一項之式I化合物、其N-氧化物、其互變異構體及/或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療，包括預防性治療溫血動物，尤其人類。

9. 如請求項8之式I化合物、其N-氧化物、其互變異構體及/或其醫藥學上可接受之鹽，其中該用途係對抗一或多種由以下各疾病組成之群選出的疾病：增生性、發炎性疾病、過敏性疾病、阻塞性氣管疾病及通常與移植相關聯發生之病症，尤其一或多種對PI3-激酶-相關蛋白質激酶家族中之激酶、尤其脂激酶及/或PI3激酶(PI3K)及/或mTOR及/或DNA蛋白質激酶及/或ATM及/或ATR及/或hSMG-1活性之抑制具有反應的疾病。

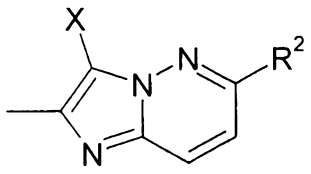
10. 一種醫藥製劑，其包含如請求項1至9中任一項之式I化合

物、其N-氧化物、其互變異構體及/或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

11. 一種製造醫藥製劑之方法，其包含將如請求項1至9中任一項之式I化合物、其N-氧化物、其互變異構體及/或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種醫藥學上可接受之載劑物質混合。

12. 一種製造如請求項1至7中任一項之化合物的方法，該方法包含：

a)使式II之化合物：

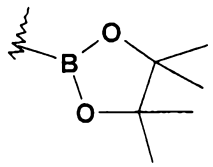


(II)，

其中R^2如對於式I化合物所定義，且X為鹵基，較佳為氯、溴或碘，或為三氟甲烷磺醯基氧基，在交叉偶合條件下與式III之硼酸或硼酸酯或有機錫化合物反應：

R^1-D (III)，

其中R^1如對於式I化合物所定義且經由碳原子與D結合，且D為呈游離形式或酯化形式之-B(OH_2)，例如呈二烷氧基酯形式或呈式A基團之形式：



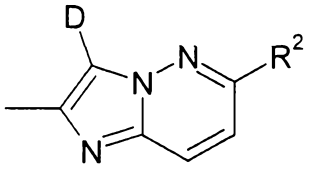
(A)，

或為-Sn(alk)$_3$，其中alk為烷基，較佳為C_1-C_7烷基，更佳

為甲基；

或

b)使式IV之硼酸或硼酸酯或有機錫化合物：



(IV)，

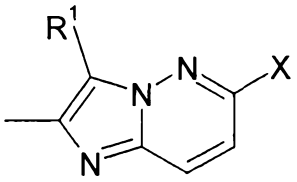
其中R^2如對於式I化合物所定義，且D為呈游離形式或酯化形式之-$B(OH_2)$，例如呈在a)下所示式A基團之形式，或為-$Sn(alk)_3$，其中alk為烷基，較佳為C_1-C_7烷基，更佳為甲基，在交叉偶合條件下與式V化合物反應：

R^1-X (V)，

其中R^1如對於式I化合物所定義，且X為鹵素，尤其為氯、溴或碘，或為三氟甲烷磺醯基氧基；

或

c)使式VI之化合物：



(VI)，

其中R^1如對於式I化合物所定義，且X為鹵基，尤其為氯、溴或碘，或為三氟甲烷磺醯基氧基，在交叉偶合條件下與式VII之硼酸或硼酸酯或有機錫化合物反應：

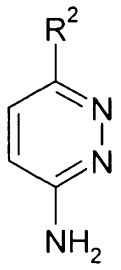
R^2-D (VII)，

其中R^2如對於式I化合物所定義且D為呈游離形式或酯化

形式之-$B(OH_2)$，例如呈在a)下所示式A基團之形式，或為-$Sn(alk)_3$，其中alk為烷基，較佳為C_1-C_7烷基，更佳為甲基；

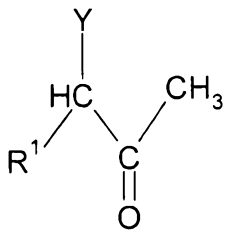
或

d)使式VIII之嗒哄化合物：



(VIII)，

其中R^2如對於式I化合物所定義，與式IX之鹵基酮反應：

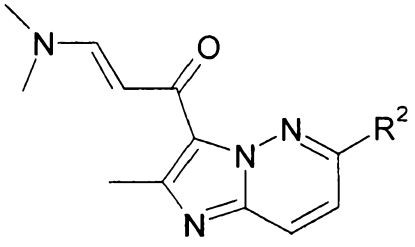


(IX)，

其中R^1如對於式I化合物所定義，且Y為鹵基，尤其為氯或溴；

或

e)對於製造R^1為吡唑-3-基之式I化合物，使式X之化合物：



(X)，

其中R^2如對於式I化合物所定義，與肼或其水合物及/或鹽反應；

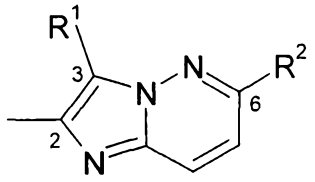
且若需要，則將可根據上文所給之反應a)至e)中之任一者獲得的式I化合物轉化為不同式I化合物，將式I化合物之可獲得鹽轉化為其不同鹽，將式I之可獲得游離化合物轉化為其鹽，及/或將式I化合物之可獲得異構體與一或多種不同式I之可獲得異構體分離。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)