



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101965336 B

(45) 授权公告日 2015. 06. 17

(21) 申请号 200980107808. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 01. 05

C07D 217/22(2006. 01)

(30) 优先权数据

(56) 对比文件

61/009, 971 2008. 01. 04 US

WO 2005/113556 A1, 2005. 12. 01, 权利要求
1, 10-24.

61/194, 294 2008. 09. 26 US

61/201, 146 2008. 12. 05 US

审查员 沙磊

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 09. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/000042 2009. 01. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/088990 EN 2009. 07. 16

(73) 专利权人 英特利凯恩有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 任平达 刘毅 特洛伊·E·威尔逊

卡特里纳·钱 克里斯琴·罗梅尔

李连生

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

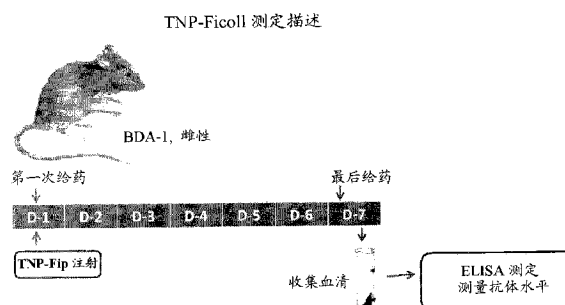
权利要求书15页 说明书161页 附图7页

(54) 发明名称

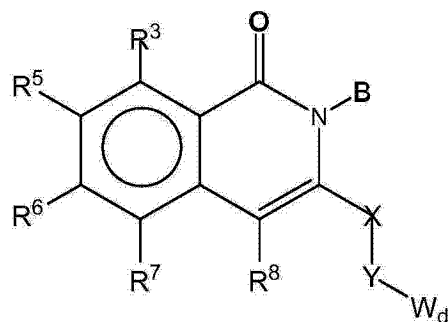
某些化学实体、组合物和方法

(57) 摘要

本申请描述了调节 PI3 激酶活性的化学实体以及治疗与 PI3 激酶活性相关的疾病和病症的化学实体、药物组合物和方法。

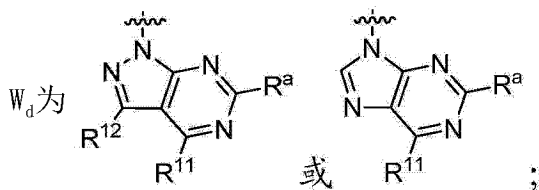


1. 式 VI 化合物或其可药用盐：



式 VI

其中

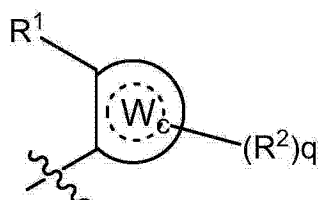


R^a 为氢、卤素、磷酸酯基、脲基、碳酸酯基、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_2 - C_{10}$ 烯基、 $C_2 - C_{10}$ 炔基、 $C_3 - C_{10}$ 环烷基、 $C_2 - C_{10}$ 杂烷基或者具有 1 至 6 个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 $C_3 - C_{10}$ 杂环烷基；

R^{11} 为 H、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、卤素、氨基、酰氨基、羟基或者 $C_1 - C_8$ 烷氧基；

R^{12} 为 H、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、氰基、 $C_2 - C_{10}$ 炔基、 $C_2 - C_{10}$ 烯基、卤素、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、具有一个或者多个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5- 至 18- 元杂芳基、具有 1 至 6 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 $C_3 - C_{10}$ 杂环烷基、 $C_3 - C_{10}$ 环烷基、氨基、羧酸基、 $C_1 - C_8$ 烷氧基羰基或者酰氨基；

B 为 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 环烷基、具有 1 至 6 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 $C_3 - C_{10}$ 杂环烷基或式 II 的部分，



式 II

其中 W_c 为 $C_6 - C_{10}$ 芳基、具有一个或者多个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5- 至 18- 元杂芳基、具有 1 至 6 个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 $C_3 - C_{10}$ 杂环烷基或 $C_3 - C_{10}$ 环烷基，以及 q 为 0、1、2、3 或 4 的整数；

X 为 $-(CH(R^9))_z-$ ，z 为 1；

Y 为不存在；

R^1 为氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_1 - C_8$ 烷氧基、卤素、氰基或羟基；

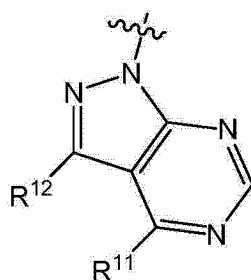
R^2 为 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_1 - C_8$ 烷氧基、卤素、氰基或羟基；

R^3 为氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_1 - C_8$ 烷氧基、卤素、氰基或羟基；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为氢；以及

R^9 在每种情况下独立地为氢或 $C_1 - C_{10}$ 烷基。

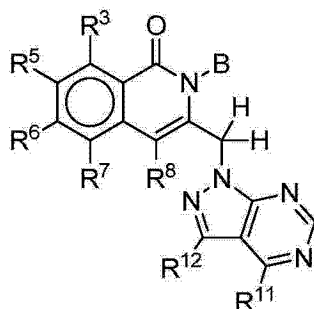
2. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^1 选自氢、 $C_1 - C_{10}$ 烷基和卤素。
3. 如权利要求 2 所述的化合物,其中 R^1 为氢、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-F$ 。
4. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^3 为氢、卤素、 $C_1 - C_{10}$ 烷基或 $C_1 - C_8$ 烷氧基。
5. 如权利要求 4 所述的化合物,其中 R^3 为氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl$ 或 $-F$ 。
6. 如权利要求 5 所述的化合物,其中 R^3 为 $-CH_3$ 或 $-Cl$ 。
7. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 X 为 $-CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$ 。
8. 如权利要求 7 所述的化合物,其中 $-CH(CH_3)-$ 呈 (S) 立体化学构型。
9. 如权利要求 7 所述的化合物,其中 $-CH(CH_3)-$ 呈 (R) 立体化学构型。
10. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 X 为 $-CH_2-$ 。
11. 如权利要求 1 所述的化合物,其中所述 W_d 具有式 III:



式 III

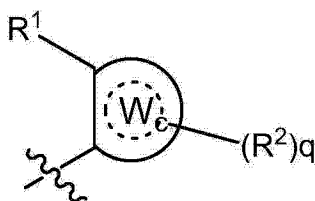
其中 R^{11} 为 H、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、卤素、氨基、酰氨基、羟基或 $C_1 - C_8$ 烷氧基,以及 R^{12} 为 H、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_2 - C_{10}$ 炔基、 $C_2 - C_{10}$ 烯基、卤素、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、具有一个或者多个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5- 至 18- 元杂芳基、具有 1 至 6 个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 $C_3 - C_{10}$ 杂环烷基或 $C_3 - C_{10}$ 环烷基。

12. 具有式 VI-A 的如权利要求 11 所述的化合物或其可药用盐:



式 VI-A,

- 其中 B、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{11} 如权利要求 1 所定义和 R^{12} 如权利要求 11 中所定义。
13. 如权利要求 11 所述的化合物,其中 R^{11} 为氨基。
 14. 如权利要求 12 所述的化合物,其中 R^{11} 为氨基。
 15. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 B 为 $C_1 - C_{10}$ 烷基、具有 1 至 6 个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 $C_3 - C_{10}$ 杂环烷基或 $C_3 - C_{10}$ 环烷基。
 16. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 W_c 为苯基、环丙基、环戊基或四氢吡喃基。
 17. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 B 为:



其中 W_c 、 R^1 、 R^2 和 q 如权利要求 1 所定义。

18. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 W_c 为 $C_6 - C_{10}$ 芳基或具有一个或者多个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5- 至 18- 元杂芳基。

19. 如权利要求 18 所述的化合物, 其中 W_c 为苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-5-基或吡嗪-2-基。

20. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 W_c 为具有 1 至 6 个选自 N、O 和 S 的环杂原子的 $C_3 - C_{10}$ 杂环烷基或 $C_3 - C_{10}$ 环烷基。

21. 如权利要求 20 所述的化合物, 其中 W_c 为环戊基、环己基、吗啉基或哌嗪基。

22. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 R^1 为氢。

23. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 R^1 为 $C_1 - C_8$ 烷氧基、羟基或 $C_1 - C_{10}$ 烷基。

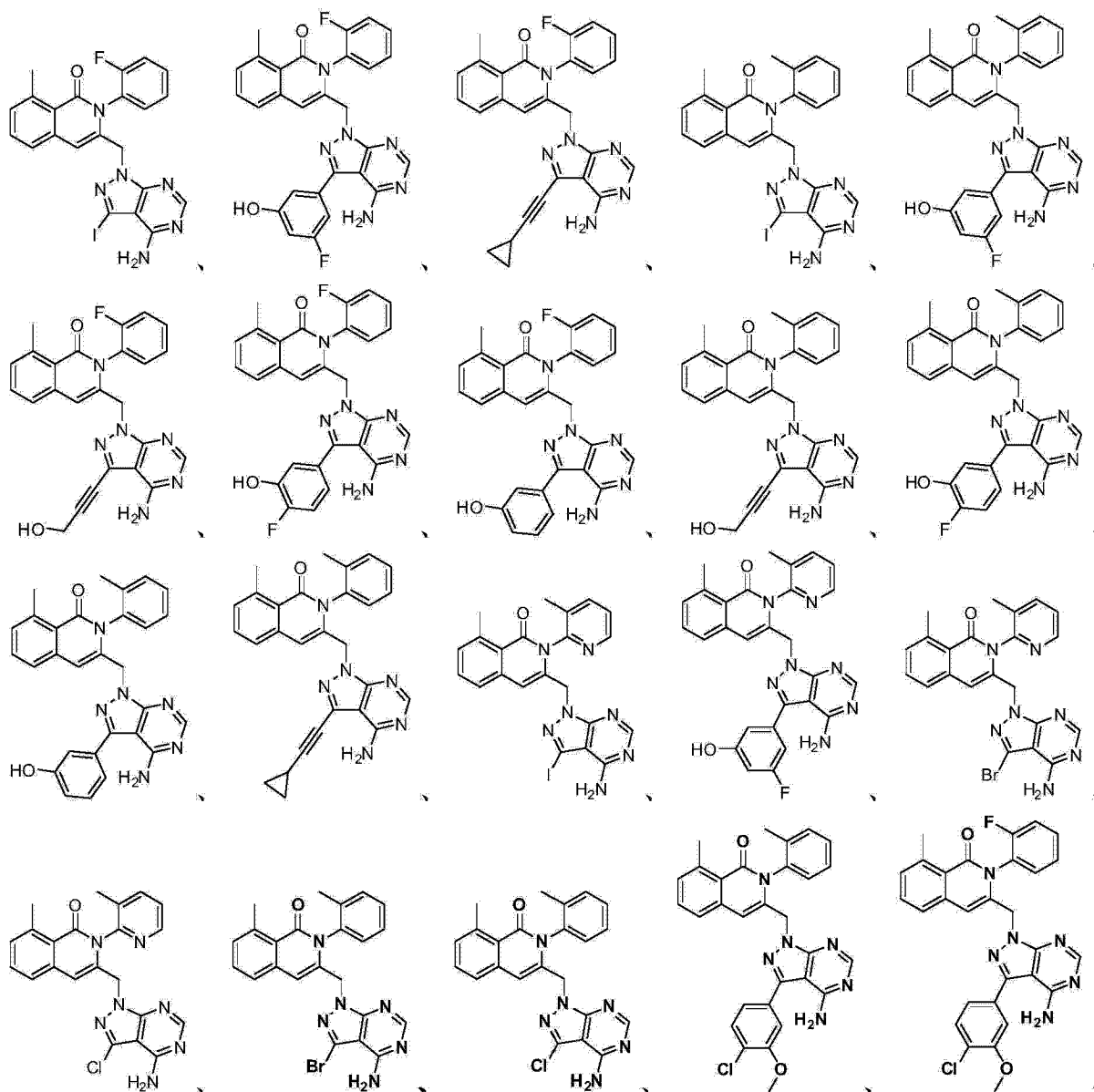
24. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 R^1 为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、异丙基、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ 。

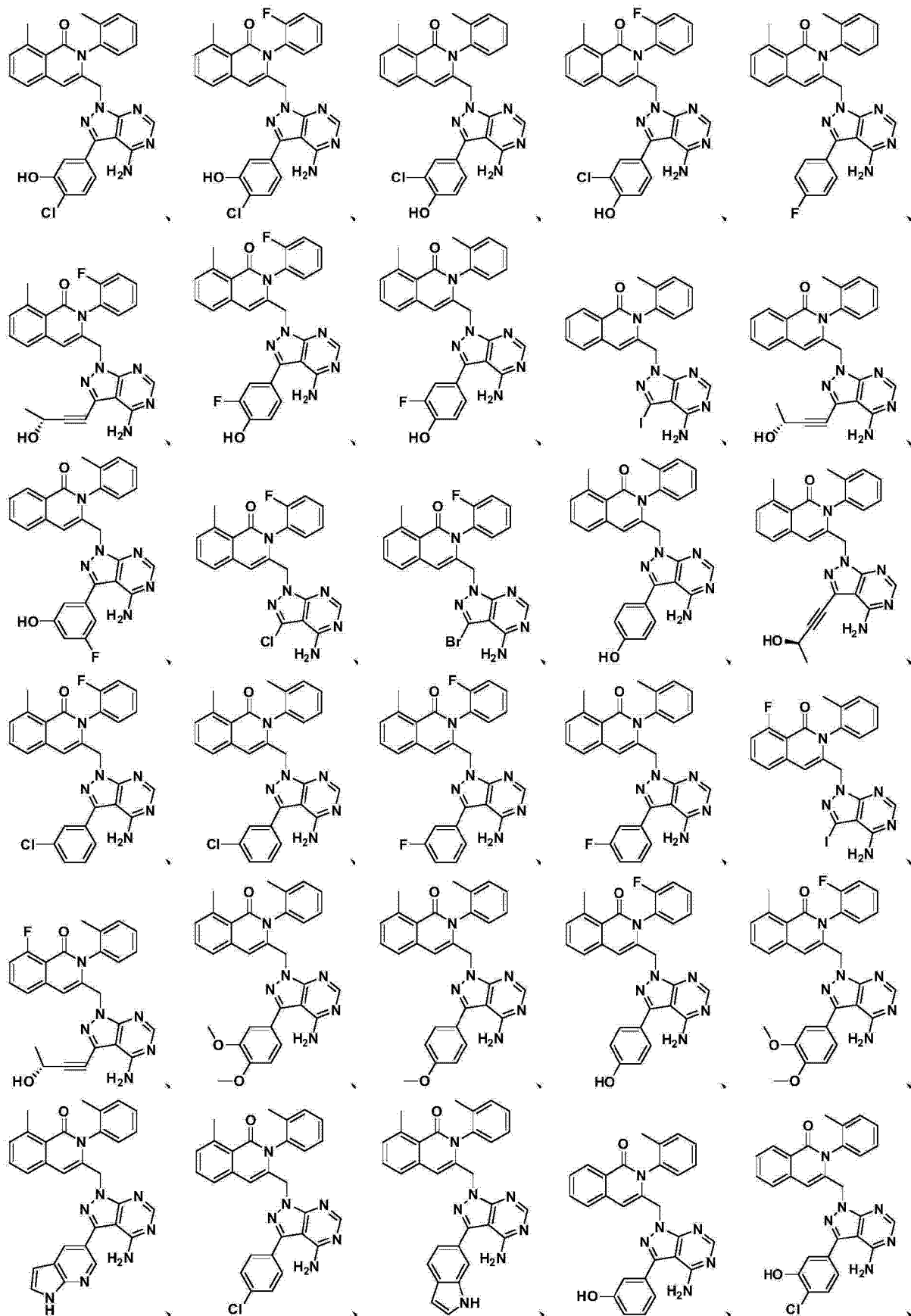
25. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 q 为 0 或 1。

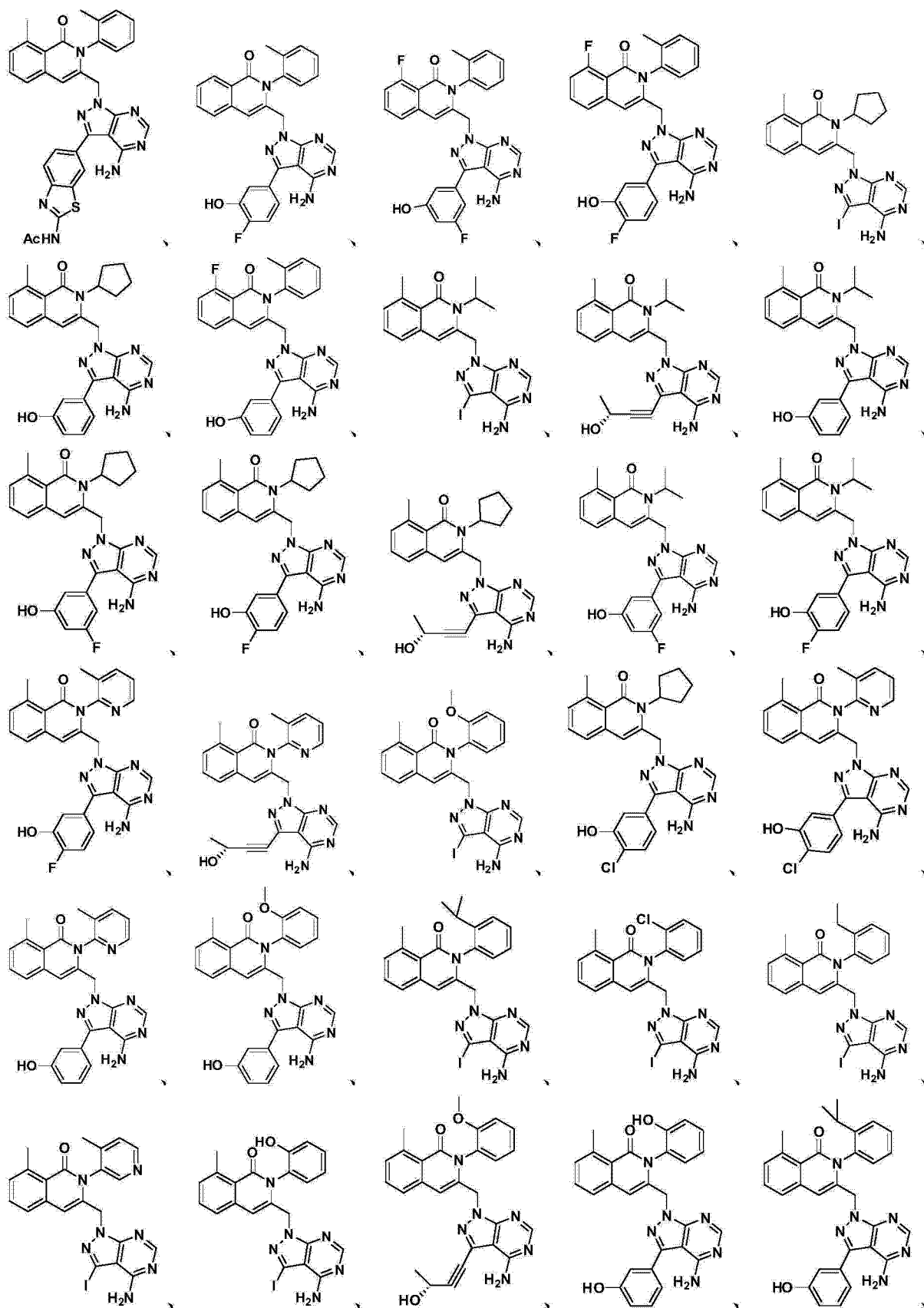
26. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 R^2 为卤素、羟基或氰基。

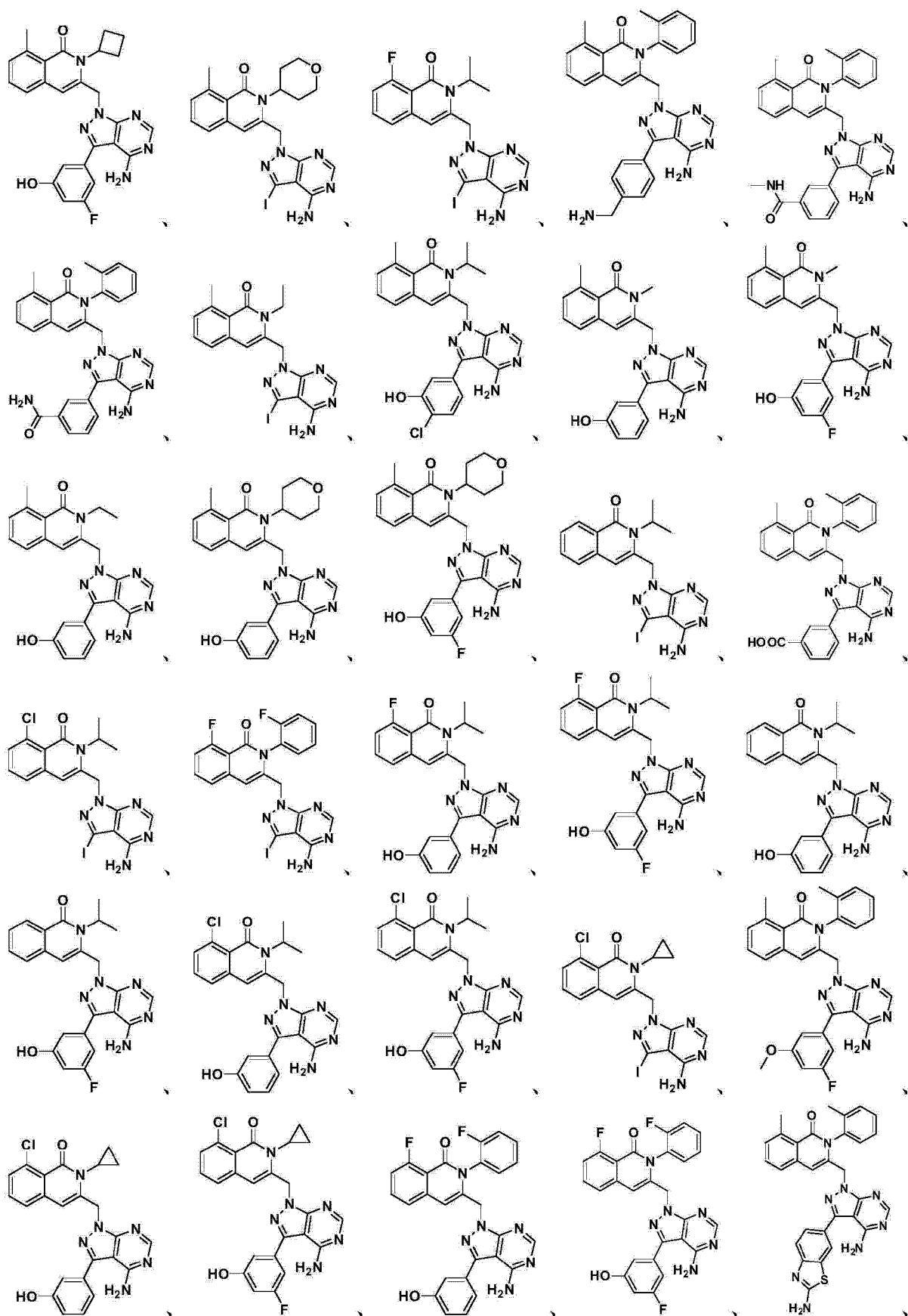
27. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 R^2 为羟基或氰基。

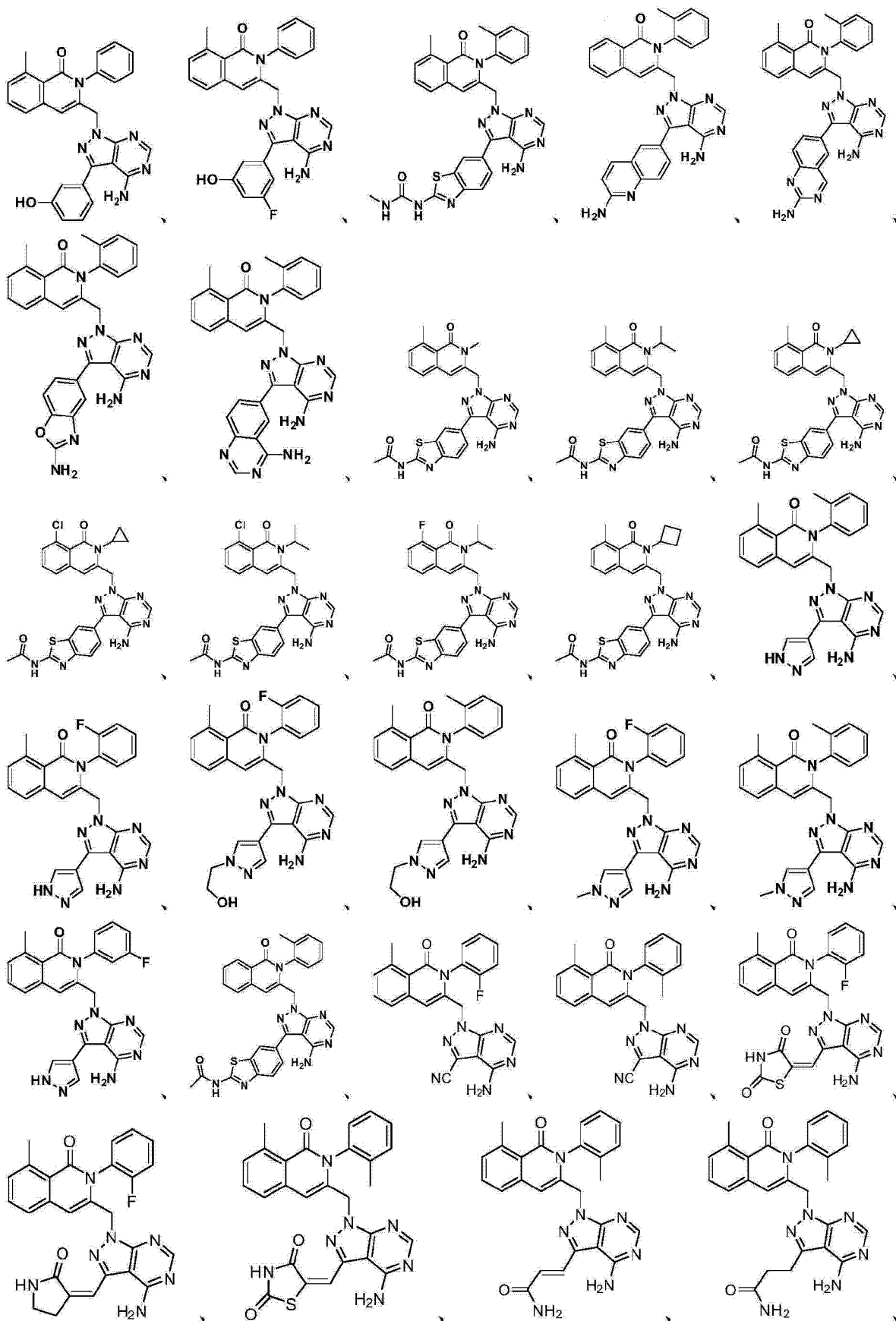
28. 如权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物为:

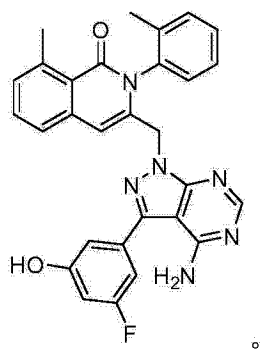




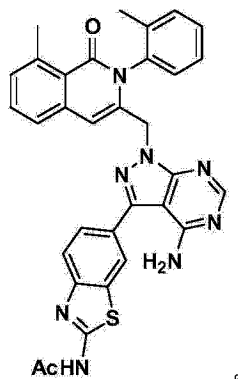




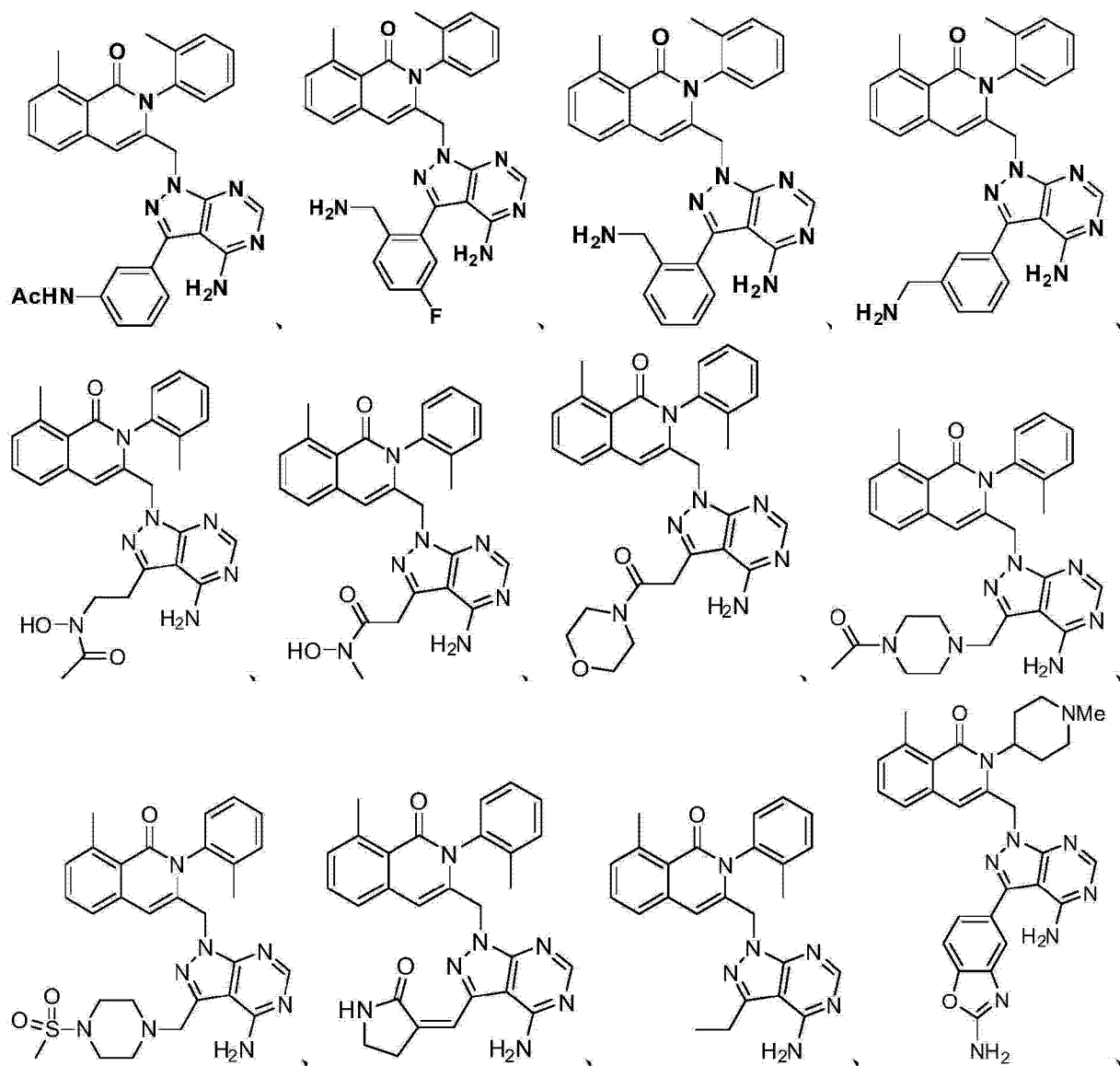


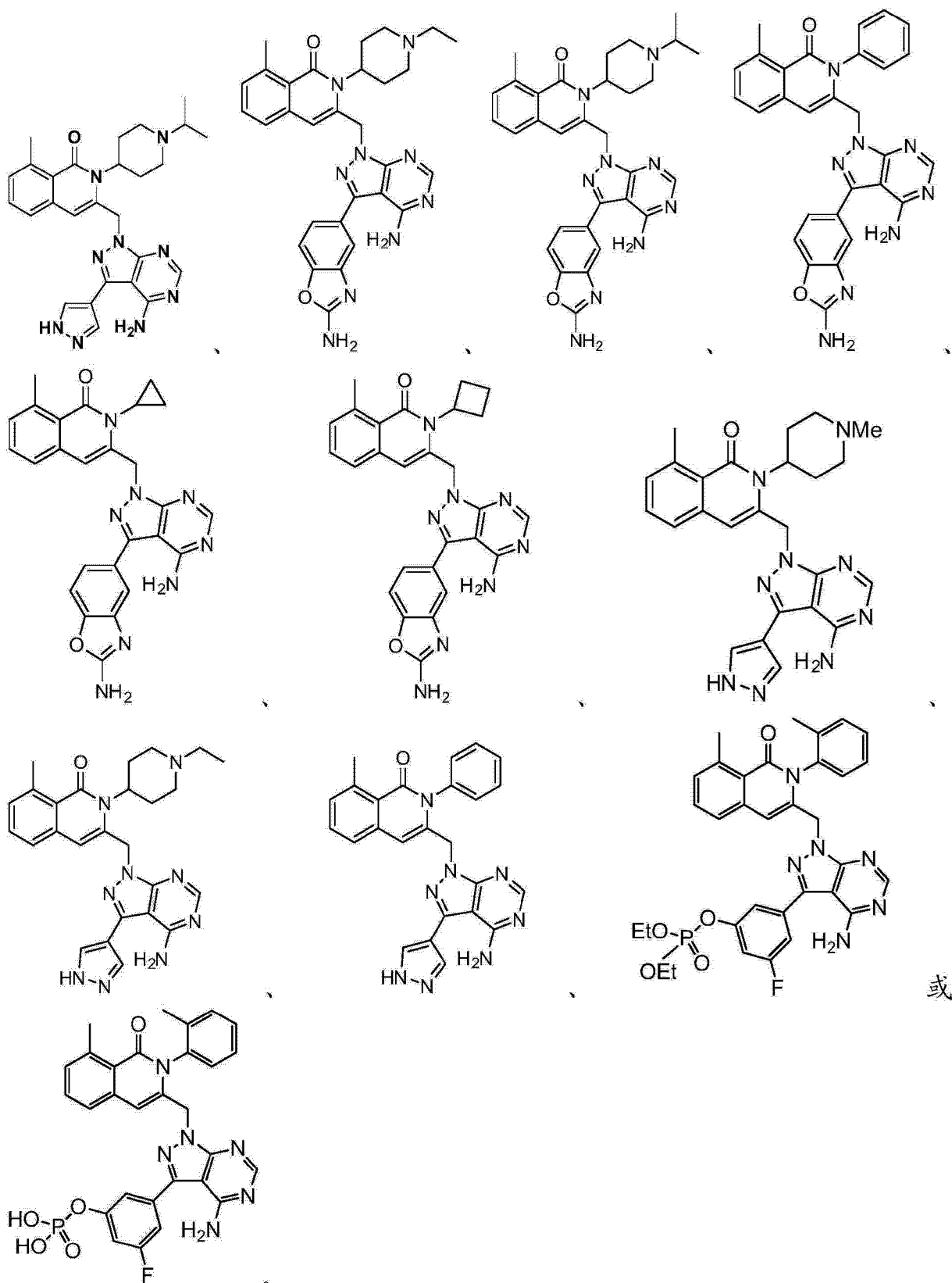


31. 如权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为:

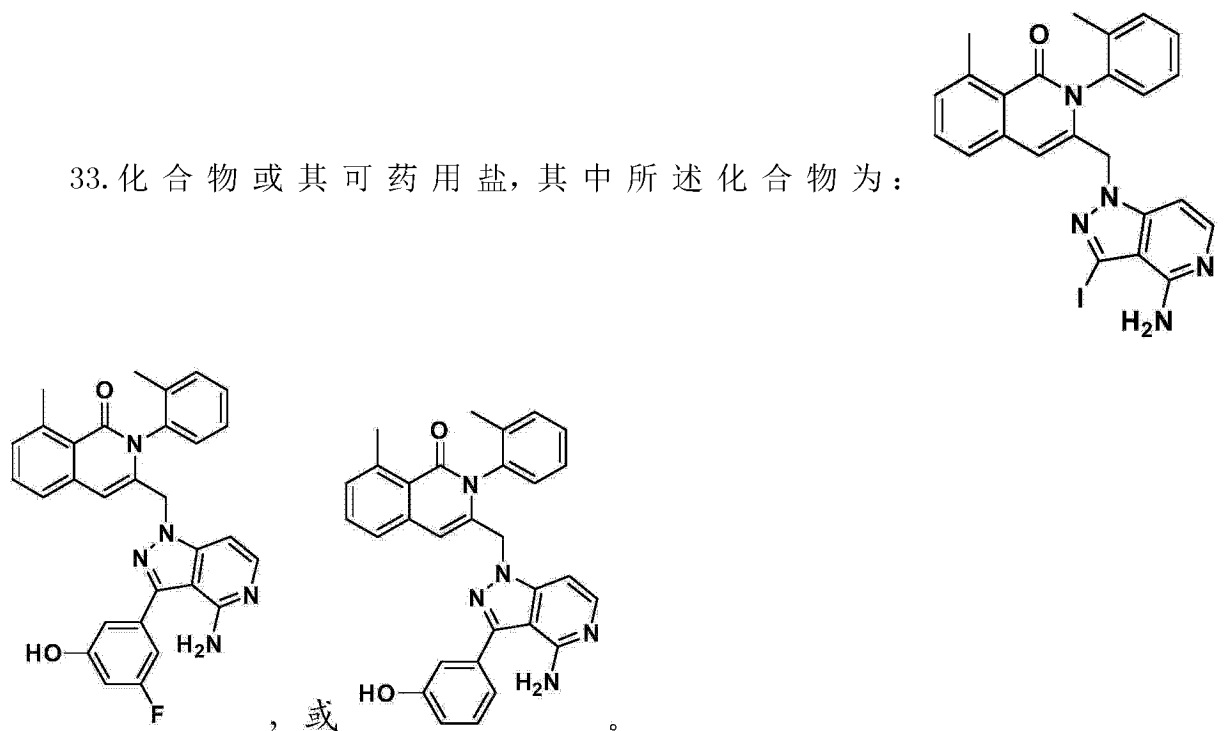


32. 如权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为:





33. 化合物或其可药用盐, 其中所述化合物为:



34. 一种组合物, 其包含可药用赋形剂和如权利要求 1-33 中的任意一项所述的化合物或其可药用盐。

35. 如权利要求 34 所述的组合物, 其中所述组合物呈液体、固体、半固体、凝胶或气雾剂形式。

36. 权利要求 1-33 中的任意一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于抑制在细胞中存在的 PI3 激酶的催化活性的药物中的用途。

37. 如权利要求 36 所述的用途, 其中所述抑制发生在患有以下疾病的受试者中: 癌症、骨障碍、炎症性疾病、免疫疾病、神经系统疾病、代谢疾病、呼吸性疾病、血栓症或心脏疾病。

38. 如权利要求 37 所述的用途, 其中所述疾病为癌症。

39. 如权利要求 38 所述的用途, 其中所述癌症选自急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓增殖性疾病、肥大细胞增生症、血栓症、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、成人 T 细胞性淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞白血病和多发性骨髓瘤 (MM)。

40. 如权利要求 38 所述的用途, 其中所述癌症为白血病或淋巴瘤。

41. 如权利要求 40 所述的用途, 其中所述白血病选自急性髓样白血病 (AML)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病 (CML)、毛细胞性白血病、脊髓发育不良、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤 (MM)、骨髓增生异常综合征 (MDS) 和肥大细胞增生症。

42. 如权利要求 40 所述的用途, 其中所述淋巴瘤选自弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、B- 细胞免疫母细胞性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、人类亲淋巴细胞病毒 1 型 (HTLV-1) 淋巴瘤、成人 T 细胞性淋巴瘤、霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤。

43. 如权利要求 37 所述的用途, 其中向所述受试者给予第二治疗剂。

44. 如权利要求 43 所述的用途, 其中所述第二治疗剂选自抑制 IgE 生成的治疗剂、化学治疗剂、细胞毒素剂、放射治疗和非肽小分子。

45. 如权利要求 37 所述的用途, 其中所述疾病选自炎性疾病和免疫疾病, 其中所述炎性疾病和免疫疾病选自哮喘、肺气肿、变态反应、皮炎、类风湿性关节炎、银屑病、红斑狼疮、移植物抗宿主病、炎性肠病、湿疹、硬皮病、克罗恩病和多发性硬化。

46. 权利要求 1-33 中的任意一项所述的化合物或其可药用盐或权利要求 34 或 35 的药物组合物在制备用于治疗疾病的药物中的用途, 其中所述疾病选自癌症、骨质吸收障碍、炎性疾病、自身免疫疾病、呼吸性疾病、血栓形成或心脏血管疾病。

47. 如权利要求 46 所述的用途, 其中所述疾病为癌症。

48. 如权利要求 46 所述的用途, 其中所述疾病为炎性疾病。

某些化学实体、组合物和方法

[0001] 本申请要求美国临时申请 61/009,971 (2008 年 1 月 4 日提交)、61/194,294 (2008 年 9 月 26 日提交) 和 61/201,146 (2008 年 12 月 5 日提交) 以及与本申请一起提交的代理人案号为 35280-714.602 的共同未决的申请的权益,将所有这些申请的全部内容通过引用的方式并入本文。

背景技术

[0002] 细胞活性可以通过刺激或者抑制细胞内事件的外部信号调节。使刺激信号或者抑制信号传送到细胞内和在细胞内传送以引起细胞内响应的过程被称为信号转导。历经过去的数十年已经阐明信号转导事件的级联并且发现其在各种生物响应中发挥核心作用。已经发现信号转导途径中的各种组成部分的缺陷涉及很多种疾病,包括多种形式的癌症、炎症障碍、代谢障碍、血管和神经元疾病 (Gaestel et al. Current Medicinal Chemistry (2007) 14:2214-2234)。

[0003] 激酶代表一类重要的信号传导分子。通常可以将激酶分为蛋白激酶和脂质激酶,以及某些激酶呈现出双重特异性。蛋白激酶是磷酸化其它蛋白质和 / 或者自身 (即自磷酸化) 的酶。基于蛋白激酶所使用的底物,通常可以将蛋白激酶分成三个主要的组:主要在酪氨酸残基上磷酸化底物的酪氨酸激酶 (例如 erb2、PDGF 受体、EGF 受体、VEGF 受体、src、abl)、主要在丝氨酸和 / 或者苏氨酸残基上磷酸化底物的丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (例如 mTORC1、mTORC2、ATM、ATR、DNA-PK、Akt) 和在酪氨酸、丝氨酸和 / 或者苏氨酸残基上磷酸化底物的双重特异性激酶。

[0004] 脂质激酶是催化脂质磷酸化的激酶。这些酶以及所得的磷酸化脂质和脂质衍生的生物活性有机分子在多种不同的生理过程 (包括细胞增殖、迁移、粘附和分化) 中发挥作用。某些脂质激酶是膜相关的,它们催化在细胞膜中所含的或者与细胞膜相关的脂质的磷酸化。该酶的实例包括磷酸肌醇激酶 (例如 PI3- 激酶, PI4- 激酶)、二酰甘油激酶和鞘氨醇激酶。

[0005] 磷酸肌醇 3- 激酶 (phosphoinositide3-kinase, PI3K) 信号传导途径是人类癌症中最高度突变的系统之一。PI3K 信号传导也是人类多种其它疾病中的关键因素。PI3K 信号传导参与多种病症,包括变应性接触性皮炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎症肠病、慢性阻塞性肺病、牛皮癣、多发性硬化、哮喘、涉及糖尿病并发症的障碍和心血管系统的炎症并发症如急性冠脉综合征。

[0006] PI3K 是独特和保守的细胞内脂质激酶家族的成员,其磷酸化磷脂酰肌醇或者磷酸肌醇上的 3' -OH。PI3K 家族包含具有不同底物特异性、表达模式和调节方式的 15 种激酶 (Katso et al., 2001)。I 类 PI3K (p110 α 、p110 β 、p110 δ 和 p110 γ) 通常通过酪氨酸激酶或者 G 蛋白偶联受体活化以产生 PIP3,而 PIP3 接合下游效应物如 Akt/PDK1 途径、mTOR、Tec 家族激酶和 Rho 家族 GTP 酶中的那些效应物。II 类和 III 类 PI3-K 通过合成 PI (3)P 和 PI (3, 4)P2 在细胞内运输中发挥关键作用。PIKK 是控制细胞生长的蛋白激酶 (mTORC1) 或者监视基因组完整性的蛋白激酶 (ATM、ATR、DNA-PK 和 hSmg-1)。

[0007] 具体地,在多种疾病和生物过程中涉及 I 类 PI3K 的 δ 同工型。PI3K δ 主要在造血细胞包括白细胞如 T 细胞、树突细胞、嗜中性粒细胞、肥大细胞、B 细胞和巨噬细胞中表达。在哺乳动物免疫系统功能如 T 细胞功能、B 细胞活化、肥大细胞活化、树突细胞功能和嗜中性粒细胞活性中必不可少地涉及 PI3K δ 。由于 PI3K δ 在免疫系统功能中必不可少的作用,PI3K δ 也参与多种与异常免疫响应相关的疾病,例如变态反应、炎症性疾病、炎症介导的血管发生、类风湿性关节炎、自身免疫疾病如狼疮、哮喘、气肿和其它呼吸道疾病。在免疫系统功能中涉及的其它 I 类 PI3K 包括 PI3K γ ,其在白细胞信号传导中发挥作用以及参与炎症、类风湿性关节炎和自身免疫疾病如狼疮。

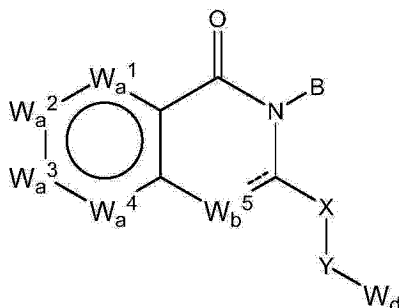
[0008] PI3K 信号转导途径的下游介质包括 Akt 和雷帕霉素的哺乳动物靶标 (mTOR)。Akt 具有结合 PIP3 的血小板白细胞 C 激酶底物同系 (PH) 结构域,其中与 PIP3 的结合导致 Akt 激酶的活化。Akt 磷酸化多种底物,并且是 PI3K 对于多种细胞响应的核心下游效应物。Akt 的一种重要功能是通过磷酸化 TSC2 和其它机制增强 mTOR 的活性。mTOR 是与 PI3K 家族脂质激酶相关的丝氨酸-苏氨酸激酶。mTOR 参与很多种生物过程,包括细胞生长、细胞增殖、细胞运动性和存活。已经在多种类型的癌症中报告了 mTOR 途径的失调。mTOR 是整合生长因子和营养信号以调节蛋白质翻译、营养摄取、自噬和线粒体功能的多功能激酶。

[0009] 因此,激酶,特别是 PI3K,是药物开发的主要靶标。仍需要适于药物开发的 PI3K 抑制剂。本发明致力于该需要并且还通过提供新型激酶抑制剂提供了相关的优点。

发明内容

[0010] 本发明的第一方面提供了式 I 化合物或者其可药用盐,其中

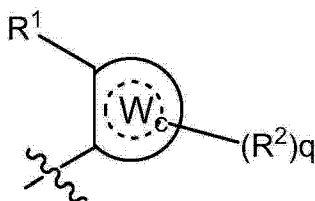
[0011]



式 I

[0012] W_a^1 为 CR^3 或者 N; W_a^2 为 CR^5 或者 N; W_a^3 为 CR^6 或者 N; W_a^4 为 N 或者 CR^7 ; W_b^5 为 CR^8 、 CHR^8 或者 N, 其中不超过两个相邻的选自 W_a^1 、 W_a^2 、 W_a^3 、 W_a^4 和 W_b^5 的环原子为杂原子。 W_d 为杂环烷基、芳基或者杂芳基。B 为烷基、氨基、杂烷基、环烷基、杂环烷基或者式 II 基团:

[0013]

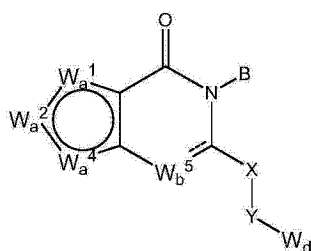


式 II

[0014] 其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或者环烷基, 以及 q 为整数 0、1、2、3 或者 4。X 不存在, 或者为 $-(CH(R^9))_z-$, 以及 z 在每种情况下独立为整数 1、2、3 或者 4。Y 不存在, 或者为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CHR^9)_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)NH-$ 、 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ 或者 $-C(=O)-$ 、 $-(CHR^9)_z-$; 其中当 W_b^5 为 N 时, X 或者 Y 中不超过一个不存在。 R^1 为氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基 (amido)、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基 (sulfonamido)、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸酯基 (phosphate)、脲基 (urea) 或者碳酸酯基 (carbonate)。 R^2 为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸酯基、脲基或者碳酸酯基。 R^3 为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基。 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立为氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基、 C_3 - C_5 环烷基、杂环烷基、 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 酰氨基、氨基、酰基、 C_1 - C_4 酰基氧基、 C_1 - C_4 胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基。 R^9 在每种情况下独立为氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或者 C_2 - C_{10} 杂烷基。

[0015] 本发明的另一方面提供了式 IX 化合物或者其可药用盐, 其中

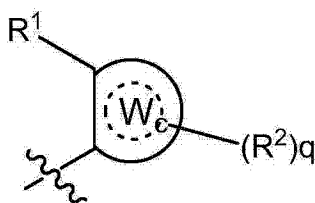
[0016]



式 IX

[0017] W_a^1 和 W_a^2 独立为 CR^5 、S、N 或者 NR^4 , 以及 W_a^4 独立为 CR^7 、S、N 或者 NR^4 , 其中不超过两个相邻的环原子为氮或者硫, 并且当 W_a^1 为 S 时, W_a^2 和 W_a^4 之一为 N 或者 NR^4 。 W_b^5 为 CR^8 、N 或者 NR^8 。B 为烷基、氨基、杂烷基、环烷基、杂环烷基或者式 II 基团:

[0018]



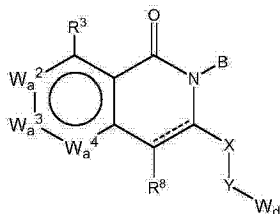
式 II

[0019] 其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或者环烷基, 以及 q 为整数 0、1、2、3 或者 4。 W_d 不存在, 或者为杂环烷基、芳基或者杂芳基。X 不存在, 或者为 $-(CH(R^9))_z-$, 以及 z 在每种情况下独立为整数 1、2、3 或者 4。Y 不存在, 或者为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CHR^9)_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)NH-$ 、 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ 或者 $-C(=O)-$ 、 $-(CHR^9)_z-$ 。 R^1 为氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸酯基、脲基或者碳酸酯基。 R^2 为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基

烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸酯基、脲基或者碳酸酯基。 R^3 为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基。 R^4 为氢、酰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基、 C_3 - C_5 环烷基或者 C_1 - C_4 杂烷基； R^5 、 R^7 和 R^8 独立为氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基、 C_3 - C_5 环烷基、 C_1 - C_4 杂烷基、酰基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 酰氨基、氨基、 C_1 - C_4 酰基氧基、 C_1 - C_4 胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基。 R^9 在每种情况下独立为氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或者 C_2 - C_{10} 杂烷基。

[0020] 在一些实施方案中,式 I 化合物具有式 IV 的结构:

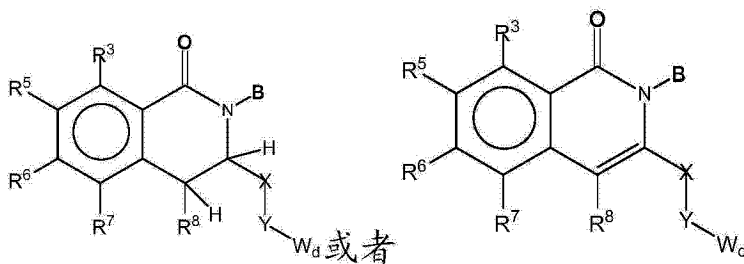
[0021]



式 IV

[0022] 在一些实施方案中,式 IV 化合物具有式 V 或者 VI 的结构:

[0023]

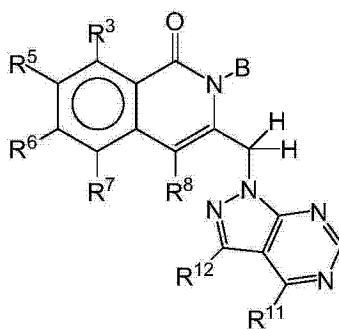


式 V

式 VI

[0024] 在一些实施方案中,式 VI 化合物具有式 VI-A 的结构:

[0025]

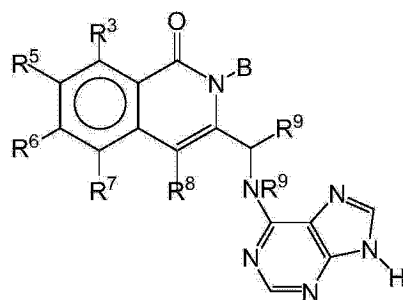


式 VI-A

[0026] 在式 VI-A 化合物的一些实施方案中, R^{11} 为氨基。在式 VI-A 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为烷基、烯基、炔基、杂芳基、芳基、杂环烷基、氰基、氨基、羧酸基(carboxylic acid)或者酰氨基。在式 VI-A 化合物的一些实施方案中, R^{12} 为单环杂芳基或者二环杂芳基。

[0027] 在式 VI 化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式 VI-C 的结构:

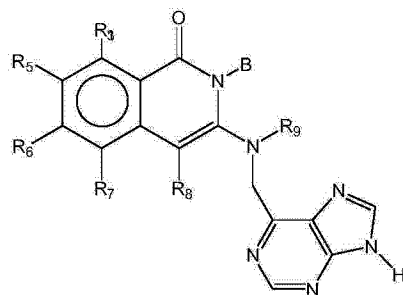
[0028]



式 VI-C

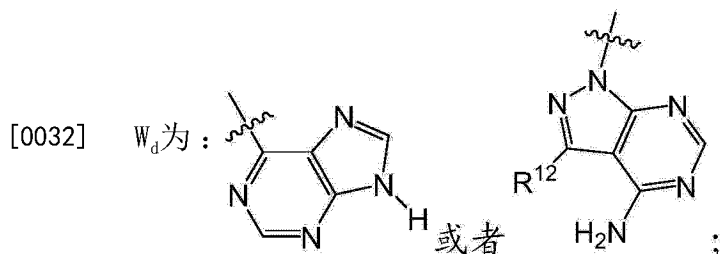
[0029] 在式 VI 化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式 VI-D 的结构:

[0030]



式 VI-D

[0031] 本发明的另一方面提供了具有式 VI 结构的化合物或者其可药用盐,其中 B 为烷基、氨基、杂烷基或者式 II 基团;其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或者环烷基,以及 q 为整数 0、1、2、3 或者 4;X 不存在,或者为 $-(CH(R^9))_z-$,以及 z 为整数 1、2、3 或者 4;Y 不存在,或者为 $-N(R^9)-$ 或者 $-N(R^9)-CH(R^9)-$;

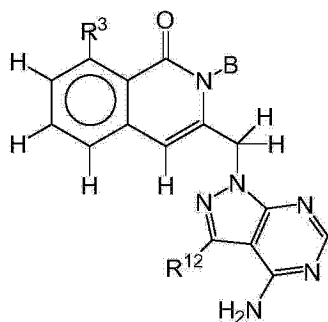


[0033] R^1 为氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸酯基、脒基或者碳酸酯基; R^2 为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基或者磷酸酯基;

[0034] R^3 为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基、芳基或者杂芳基; R^9 在每种情况下独立为氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基或者 C_2-C_{10} 杂烷基;以及 R^{12} 为 H、烷基、炔基、烯基、卤素、芳基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、氰基、氨基、羧酸基、烷氧基羰基或者酰氨基。

[0035] 在一些实施方案中,式 VI 化合物具有式 6-A 的结构:

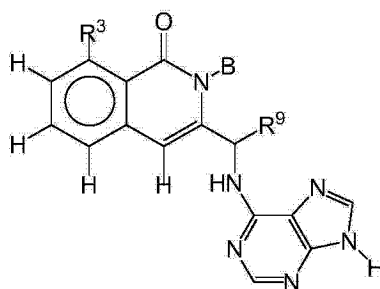
[0036]



式 6-A

[0037] 在一些实施方案中,式 VI 化合物具有式 6-C1 的结构:

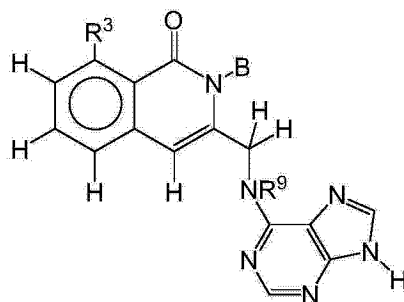
[0038]



式 6-C1

[0039] 在一些实施方案中,式 VI 化合物具有式 6-C2 的结构:

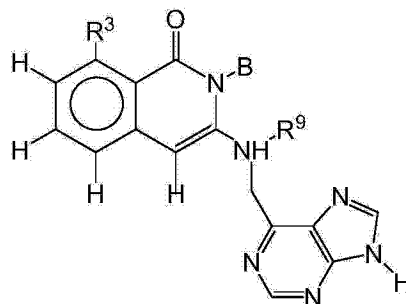
[0040]



式 6-C2

[0041] 在一些实施方案中,式 VI 化合物具有式 6-D 的结构:

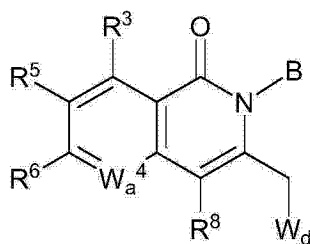
[0042]



式 6-D

[0043] 在一些实施方案中,式 I 化合物具有式 VII 的结构:

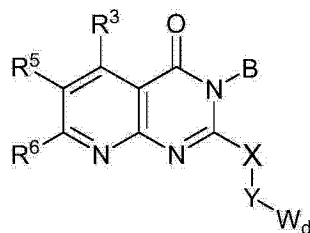
[0044]



式 VII

[0045] 在一些实施方案中,式 I 化合物具有式 VIII 的结构:

[0046]



式 VIII

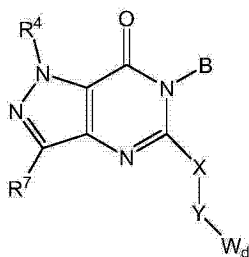
[0047] 其中 X 不存在,并且 Y 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CHR^9)_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)$ 、 $C(=O)-$ 或者 $-N(R^9)$ 、 $C(=O)NH-$;或者 X 为 $-(CH(R^9))_z-$,并且 Y 不存在;或者 X 为 $-(CH(R^9))_z-$,并且 Y 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CHR^9)_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)$ 、 $C(=O)-$ 、 $-N(R^9)$ 、 $C(=O)NH-$ 、 $-N(R^9)$ 、 $C(R^9)_2-$ 或者 $-C(=O)-$ 、 $-(CHR^9)_z-$ 。z 在每种情况下独立为整数 1、2、3 或者 4。 W_d 为二环芳基或者二环杂芳基。

[0048] 在式 IX 化合物的一些实施方案中,所述化合物具有选自以下的结构:(i) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (ii) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (iii) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 N ; (iv) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (v) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (vi) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (vii) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 N ; (viii) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (ix) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (x) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xi) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N , 以及 W_b^5 为 N ; (xii) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xiii) W_a^1 为 S , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xiv) W_a^1 为 S , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xv) W_a^1 为 S , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N , 以及 W_b^5 为 N ; (xvi) W_a^1 为 S , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xvii) W_a^1 为 N , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 S , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xviii) W_a^1 为 N , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 S , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xix) W_a^1 为 N , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 S , 以及 W_b^5 为 N ; (xx) W_a^1 为 N , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 S , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xxi) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 S , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xxii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 S , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xxiii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 S , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xxiv) W_a^1 为 S , W_a^2 为 N , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xxv) W_a^1 为 S , W_a^2 为 N , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xxvi) W_a^1 为 S , W_a^2 为 N , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 N ; (xxvii) W_a^1 为 S , W_a^2 为 N , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xxviii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 NR^4 , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xxix) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 NR^4 , 以及 W_b^5 为 N ; (xxx) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 NR^4 , 以及 W_b^5 为 N ; (xxxii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 N , W_a^4 为 NR^4 , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xxxiii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 S ,

以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xxxiii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 S , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xxxiv) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 S , 以及 W_b^5 为 N ; 以及 (xxxv) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 S , 以及 W_b^5 为 NR^8 。

[0049] 在本发明的一些实施方案中, 式 IX 化合物具有式 X 的结构:

[0050]

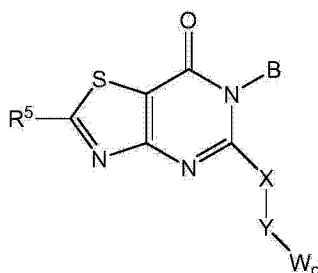


式 X

[0051] 在本发明的一些实施方案中, 式 IX 化合物为这样的化合物, 其中 R^4 为 C_1 - C_4 烷基或者 C_3 - C_5 环烷基。在本发明的一些实施方案中, 式 IX 化合物为这样的化合物, 其中 R^4 为甲基或者乙基。

[0052] 在本发明的一些实施方案中, 式 IX 化合物为式 XI 化合物:

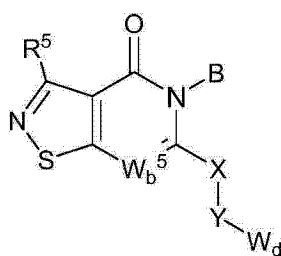
[0053]



式 XI

[0054] 在本发明的一些实施方案中, 式 IX 化合物为式 XII 化合物:

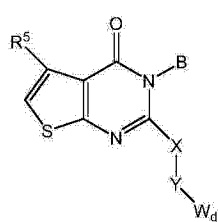
[0055]



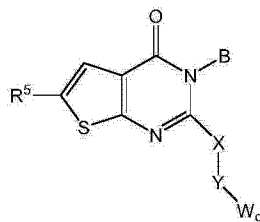
式 XII

[0056] 在本发明的一些实施方案中, 式 VIII 化合物为式 XIII 或者 XIV 化合物:

[0057]



式 XIII



式 XIV

[0058] 在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VI-A、VI-C、VI-D、6-A、6-C1、6-C2、6-D、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物为这样的化合物,其中 B 选自式 II 基团,其中 W_c 为芳基(包括但不限于取代的苯基)、杂芳基(包括但不限于单环杂芳基)、杂环烷基、环烷基、杂环烷基、烷基(包括但不限于具有式 $-(CH_2)_2-NR^aR^a$ 的基团,其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基,或者 $-NR^aR^a$ 组合在一起以形成环状基团)。

[0059] 在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VI-A、VI-C、VI-D、6-A、6-C1、6-C2、6-D、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物为这样的化合物,其中 R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、-CH₃、异丙基、-CF₃、-OCH₃、硝基或者磷酸酯基。

[0060] 在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VI-A、VI-C、VI-D、6-A、6-C1、6-C2、6-D、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物为这样的化合物,其中 R^2 为烷基、卤素、羟基、氰基、硝基或者磷酸酯基,以及 q 为 1 或者 2。

[0061] 在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VI-A、VI-C、VI-D、6-A、6-C1、6-C2、6-D、VII 或者 VIII 化合物为这样的化合物,其中 R^3 为 -H、卤素(包括但不限于 -Cl 或者 -F)、烷基(包括但不限于 -CH₃ 或者 -CH₂CH₃)、烷氧基、环烷基或者 -CF₃。

[0062] 在本发明的一些实施方案中,式 IX 或者 X 化合物为这样的化合物,其中 R^4 选自 -H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基和环戊基。

[0063] 在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VI-A、VI-C、VI-D、VII、VIII、IX、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物为这样的化合物,其中 R^5 为 H、-CN、-NH₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CF₃、NO₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或者卤素(包括但不限于 -Cl 或者 -F)。

[0064] 在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VI-A、VI-C、VI-D、VII 或者 VIII 化合物为这样的化合物,其中 R^6 为 H、-CN、-NH₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CF₃、NO₂、-CH₃ 或者卤素。

[0065] 在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VI-A、VI-C、VI-D、VII、VIII、IX 或者 X 化合物为这样的化合物,其中 R^7 为 H、-CN、-NH₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CF₃、NO₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或者卤素。

[0066] 在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VI-A、VI-C、VI-D、VII、IX 或者 XII 化合物为这样的化合物,其中 R^8 为 H、-CN、-NH₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CF₃、NO₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或者卤素。

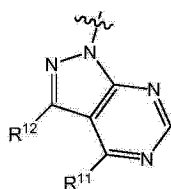
[0067] 在式 I、IV、VI 或者 VII 的一些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为氢。

[0068] 在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VI-A、VI-C、VI-D、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物为这样的化合物,其中 X 为 -CH₂-、-CH(CH₂CH₃)- 或者 -CH(CH₃)-,包括但不限于其中 -CH(CH₂CH₃)- 或者 -CH(CH₃)- 呈 (S) 或者 (R) 立体化学构型。在本发明

的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物为这样的化合物,其中 Y 不存在,或者为 $-O-$ 、 $-NH(R^9)-$ 或者 $-S(=O)_2-$ 。在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物为这样的化合物,其中 R^9 为甲基或者氢。在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物为这样的化合物,其中 X-Y 为 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-N(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)NH-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)NH-$ 、 $-N(H)CH_2-$ 、 $-N(CH_2CH_3)CH_2-$ 或者 $-N(CH_3)CH_2-$,包括但不限于立体化学构型为 (S) 或者 (R) 的 $-CH(CH_3)NH-$ 或者 $-CH(CH_2CH_3)NH-$ 。

[0069] 在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物为这样的化合物,其中 W_0 为吡唑并嘧啶 (包括但不限于 4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基或者 7-氨基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)、嘌呤 (包括但不限于 6-氨基-9H-嘌呤-9-基或者 6-亚甲基-9H-嘌呤-6-基)。在本发明的一些实施方案中,式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物为这样的化合物,其中吡唑并嘧啶具有式 III:

[0070]



式 III

[0071] 其中 R^{11} 为 H、烷基、卤素、氨基、酰氨基、羟基或者烷氧基,以及 R^{12} 为 H、烷基、炔基、烯基、卤素、芳基、杂芳基 (包括但不限于单环或者二环杂芳基)、杂环烷基、环烷基、氰基、氨基、羧酸基、烷氧基羰基或者酰氨基。

[0072] 本发明的另一方面提供了抑制磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3 激酶) 的方法,所述方法包括使 PI3 激酶与有效量的本申请披露的一种或者多种化合物接触。例如,接触步骤包括使用一种或者多种式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 和 / 或者 XIV 化合物。在一些实施方案中,接触步骤包括接触含所述 PI3 激酶的细胞。在所述方法的一些实施方案中,所述抑制发生在患有与一类或者多类 PI3 激酶功能失常相关的障碍的受试者中。与 PI3 激酶功能失常相关的一些示例性疾病选自自身免疫疾病、类风湿性关节炎、呼吸道疾病和各种类型的癌症。当需要时,在所述方法中使用的化合物具有式 6-A 的结构,其中 R^{11} 为氨基,且 R^{12} 为取代的苯基。

[0073] 在所述方法的一些实施方案中,所述抑制发生在患有类风湿性关节炎或者呼吸道疾病的受试者中,以及其中所述化合物具有式 6-A 的结构,以及其中 R^{11} 为氨基,且 R^{12} 为二环杂芳基。

[0074] 在一些实施方案中,所述方法包括向所述受试者给予第二治疗剂。

[0075] 在另一方面,本发明提供了治疗表现为异常免疫反应的疾病的方法。所述方法包括以有效改善所述异常免疫反应的量向有此需要的受试者给予本申请披露的一种或者多种化合物 (包括式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 和 / 或者 XIV 化合物) 的步骤。在一些实施方案中,所述一种或者多种化合物抑制非 T 细胞依赖性 B 细胞活化,这如下证明:当以少于约 30mg/kg (每日给药两次) 的量向测试动物给药时,抗 TNP IgG3 的产生减

少至少约 5 倍。

[0076] 在一些实施方案中,所治疗的疾病与受试者关节肿胀或者疼痛相关。所述方法可有效改善一种或者多种类风湿性关节炎症状,这如下证明:17 天后,平均关节直径减少至少约 10%,和 / 或者治疗数天至数周后,脚踝直径减少至少 5-10% 或者更多(包括例如治疗 7 天后,脚踝直径减少至少 5%)。在另一实施方案中,所述异常免疫响应如下证明:抗 II 型胶原抗体的生成是提高的,且以 ED50(少于约 10mg/kg) 使用一种或者多种本发明化合物,这降低了血清抗 II 型胶原水平。

[0077] 本发明的另一方面提供了组合物,其包含可药用赋形剂和一种或者多种式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 和 / 或者 XIV 化合物。在本发明的一些实施方案中,所述组合物呈液体、固体、半固体、凝胶或者气雾形式。

[0078] 通过引用的方式并入

[0079] 将说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请通过引用的方式并入本文,其程度如同明确地和单独地指明将各篇出版物、专利或者专利申请通过引用的方式并入本文。

附图说明

[0080] 在所附权利要求中具体阐述了本发明的新颖特征。通过参考以下阐述说明性实施方案(其中使用本发明的原理)的详细说明及其附图,可更好地理解本发明的特征和优点。

[0081] 图 1 示出用于测量体内 TNP 特异性抗体的非 T 细胞依赖性生成的示例性方案。

[0082] 图 2 示出当口服给药时,与媒介物对照物相比,具有式 IV 的化合物 7 和 53 引起的 TNP 特异性 IgG3 对抗原的响应的降低倍数。

[0083] 图 3 示出在减少在大鼠的胶原诱发的发展性关节炎模型中踝直径随时间推移的增加中,具有式 IV 的化合物 53 的每日两次口服给药的剂量依赖性作用。还示出了来自非关节炎对照大鼠、用阴性对照媒介物给药的关节炎对照大鼠和用甲氨蝶呤每日治疗两次的关节炎对照大鼠的结果。

[0084] 图 4 示出当在大鼠的胶原诱发的发展性关节炎模型中给药时,在改善踝组织病理学中具有式 IV 的化合物 7 和 53 的剂量依赖性作用。还示出了来自用阴性对照媒介物或者甲氨蝶呤给药的关节炎对照大鼠的结果。

[0085] 图 5 示出当在大鼠的胶原诱发的发展性关节炎模型中给药时,在改善膝组织病理学中具有式 IV 的化合物 7 和 53 的剂量依赖性作用。还示出了来自用阴性对照媒介物或者阳性对照甲氨蝶呤给药的关节炎对照大鼠的结果。

[0086] 图 6 示出当给药至胶原诱发的发展性关节炎大鼠模型时,在降低体内抗 II 型胶原抗体水平中具有式 IV 的化合物 7 和 53 的剂量依赖性作用。还示出了来自用阴性对照媒介物或者甲氨蝶呤给药的关节炎大鼠的结果。

[0087] 图 7 示出当在大鼠的胶原诱发的发展性关节炎模型中给药时,在改善踝组织病理学上具有式 IV 的化合物 7 的剂量依赖性作用。还示出了来自关节炎媒介物对照大鼠和用甲氨蝶呤治疗的关节炎大鼠的结果。

[0088] 图 8 示出在大鼠的胶原诱发的建立的关节炎模型中,在踝组织病理学上每日给药的具有式 IV 的化合物 53 的剂量依赖性作用。还示出了来自关节炎媒介物对照大鼠和用依那西普(Enbrel)治疗的关节炎大鼠的结果。

[0089] 图 9 示出在大鼠的胶原诱发的建立的关节炎模型中,在踝组织病理学上每日给药两次的具有式 IV 的化合物 53 的剂量依赖性作用。还示出了来自关节炎媒介物对照大鼠和用依那西普治疗的关节炎大鼠的结果。

[0090] 图 10 示出在佐剂诱发的关节炎模型中,在平均爪 (paw) 体积增加上具有式 IV 的化合物 53 的剂量依赖性作用。

[0091] 图 11 示出在大鼠的佐剂诱发的关节炎模型中,具有式 IV 的化合物 53 随时间推移对大鼠平均重量的作用。

具体实施方式

[0092] 尽管在本申请中示出和描述了本发明优选的实施方案,但是对本领域技术人员而言明显的是,该实施方案仅以实例的方式提供。本领域技术人员将想起大量的变更、变换和置换,这些均在本发明范围内。应理解的是,在实践本发明中,可以使用本申请所述的本发明实施方案的各种备选方案。意在所附权利要求限定了本发明范围并且由此覆盖了在这些权利要求范围内的方法和结构及它们的等同形式。

[0093] 除非另外定义,本申请使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员通常所理解相同的含义。将本申请提及的所有专利和出版物通过引用的方式并入本文。

[0094] 当在说明书和权利要求书中使用时,单数形式的“不定冠词 (a)”、“不定冠词 (an)”和“定冠词 (the)”包括复数的提及对象,除非上下文清楚地另外规定。

[0095] 本申请使用的“药物 (agent)”或者“生物活性剂 (biologically active agent)”是指生物学、药学或者化学化合物或者其它物质。非限制性实例包括简单或者复杂的有机或者无机分子、肽、蛋白质、低聚核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素衍生物、糖、毒素或者化学治疗化合物。多种化合物可被合成,例如小分子和低聚物 (例如低聚肽和低聚核苷酸) 以及基于各种母核结构的合成性有机化合物。另外,多种天然来源可提供用于筛选的化合物,例如植物或者动物提取物等。本领域技术人员可容易地认识到,对于本发明药物的结构特征,不存在限制。

[0096] 本申请使用的术语“激动剂”是指能够引发或者增强靶蛋白的生物功能的化合物,无论是通过抑制靶蛋白的活性,还是通过抑制靶蛋白的表达。因此,术语“激动剂”定义在靶多肽生物作用的上下文中。尽管本申请优选的激动剂特异性地与靶标相互作用 (例如结合),但是在该定义中也明确地包括通过与信号转导途径 (所述靶多肽是所述途径的成员) 的其它成员相互作用而引发或者增强靶多肽生物活性的化合物。

[0097] 术语“拮抗剂”和“抑制剂”可互换使用,它们是指能够抑制靶蛋白生物功能的化合物,无论是通过抑制靶蛋白的活性,还是通过抑制靶蛋白的表达。因此,术语“拮抗剂”和“抑制剂”定义在靶蛋白生物作用的上下文中。尽管本申请优选的拮抗剂特异性地与靶标相互作用 (例如结合),但是在该定义中也明确地包括通过与信号转导途径 (所述靶蛋白是所述途径的成员) 的其它成员相互作用而抑制靶蛋白生物活性的化合物。优选的由拮抗剂抑制的生物活性涉及肿瘤的发育、生长或者扩散或者在自身免疫疾病中显示的异常免疫响应。

[0098] “抗癌剂”、“抗肿瘤剂”或者“化学治疗剂”是指在治疗肿瘤病症中可用的任何药物。抗癌剂的一个类别包括化学治疗剂。“化学治疗”是指通过各种方法 (包括静脉内、口

服、肌内、腹膜内、膀胱内、皮下、经皮、含服或者吸入或者以栓剂的形式) 将一种或者多种化学治疗药物和 / 或者其它药物给予癌症患者。

[0099] 术语“细胞增殖”是指细胞数目由于分裂而改变的现象。该术语也包括细胞生长, 细胞形态 (例如尺寸增加) 通过所述细胞生长而与增殖信号一致性地改变。

[0100] 本申请使用的术语“共同给药”、“组合给药”和它们的语法等同形式包括将两种或者更多种药物给予动物, 使得两种或者更多种药物和 / 或者它们的代谢物同时在动物中存在。共同给药包括以分开的组合物同时给药、在分开的组合物中于不同的时间给药或者以两种或者更多种药物存在于其中的组合物给药。

[0101] 术语“有效量”或者“治疗有效量”是指足以实现预期应用 (包括但不限于如下定义的疾病治疗) 的本申请所述化合物的量。治疗有效量可以取决于以下因素而改变: 预期应用 (体外或者体内), 或者所治疗的受试者和疾病病症如受试者的重量和年龄、疾病病症的严重性和给药方式等, 其可以由本领域普通技术人员容易地确定。该术语也适用于可在靶细胞内诱导特定响应 (例如减少血小板粘附和 / 或者细胞迁移) 的剂量。具体剂量将取决于以下因素而改变: 所选择的特定化合物、所依据的给药方案、是否与其它化合物组合给药、给药的时间安排、所给药的组织和所承载的物理递送系统。

[0102] 本申请使用的“治疗 (treatment)”或者“治疗 (treating)”或者“减轻 (palliating)”或者“改善 (ameliorating)”在本申请中可互换使用。这些术语是指得到有益的或者希望的结果 (包括但不限于治疗益处和 / 或者预防益处) 的手段。治疗益处是指根除或者改善所治疗的根本障碍。另外, 治疗益处通过根除或者改善与根本障碍相关的一种或者多种生理症状使得在患者中观察到改善而实现, 虽然所述患者仍可能患有该根本障碍。对于预防益处, 可以将所述组合物给药至处于发展成特定疾病的危险中的患者, 或者给药至报告疾病的一种或者多种生理症状的患者 (即使可能还没有作出该疾病的诊断)。

[0103] 当在本申请中使用时, “治疗效果”包括如上所述的治疗益处和 / 或者预防益处。预防效果包括延迟或者消除疾病或者病症的出现, 延迟或者消除疾病或者病症的症状发作, 减缓、终止或者逆转疾病或者病症的进展, 或者它们的任何组合。

[0104] 术语“可药用盐”是指衍生自本领域公知的各种有机和无机抗衡离子的盐。可药用酸加成盐能够用无机酸和有机酸形成。无机酸 (从该无机酸能够衍生出盐) 包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等。有机酸 (从该有机酸能够衍生出盐) 包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸等。可药用碱加成盐能够用无机和有机碱形成。无机碱 (从该无机碱能够衍生出盐) 包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝等。有机碱 (从该有机碱能够衍生出盐) 包括例如伯、仲和叔胺, 取代的胺 (包括天然存在的取代的胺), 环状的胺和碱性离子交换树脂等, 具体地例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中, 所述可药用碱加成盐选自铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0105] “可药用载体”或者“可药用赋形剂”包括任意和所有溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌和抗真菌剂以及等渗和吸收延迟剂等。将该介质和物质用于药物活性物质是本领域中公知的。除非某些常规介质或者物质与活性成分不相容, 涵盖其在本发明治疗组合物中的用途。也可以将补充性活性成分引入至所述组合物中。

[0106] “信号转导”是这样的过程, 在该过程中将刺激性或者抑制性信号传送至细胞内和

在细胞内传送以引起细胞内响应。信号转导途径的调节剂是指对定位至所述特定信号转导途径的一种或者多种细胞蛋白质的活性进行调节的化合物。调节剂可以增强（激动剂）或者抑制（拮抗剂）信号传导分子的活性。

[0107] 术语“选择性抑制 (selective inhibition)”或者“选择性抑制 (selectively inhibit)”当用于生物活性剂时是指与非靶标信号传导活性 (off-target signaling activity) 相比, 药物通过与靶标直接或者间接相互作用选择性降低靶标信号传导活性的能力。

[0108] 本申请使用的术语“B-ALL”是指 B 细胞型急性成淋巴细胞性白血病。

[0109] “受试者”是指动物如哺乳动物例如人类。本申请所述的方法既可用于人类治疗, 又可用于兽医应用。在一些实施方案中, 所述患者为哺乳动物, 以及在一些实施方案中, 所述患者为人类。

[0110] “放射治疗”是指使用从业者已知的常规方法和组合物将患者暴露于辐射体 (radiation emitter), 例如发射 α -粒子的放射性核素 (例如镭和钍放射性核素)、低线性能量转移 (LET) 辐射体 (即 β 发射体)、转换电子发射体 (例如镥 -89 和钐 -153-EDTMP) 或者高能辐射 (包括但不限于 X 射线、 γ 射线和中子)。

[0111] “前药”意在表示可以在生理条件下或者通过溶剂分解转化成本申请所述的生物活性化合物的化合物。因此, 术语“前药”是指可药用的生物活性化合物的前体。当给药至受试者时, 前药可以是无活性的, 但是例如通过水解在体内转化成活性化合物。前药化合物通常提供以下优点: 在哺乳动物生物体中的溶解性、组织相容性或者延迟释放 (参见例如 Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam))。有关前药的讨论参见 Higuchi, T. 等人, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A. C. S. Symposium Series, Vol. 14 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 将二者的全部内容通过引用的方式并入本文。术语“前药”也意在包括任何共价结合的载体, 当将该前药给予哺乳动物受试者时, 所述前药在体内释放活性化合物。本申请所述的活性化合物的前药可以如下制备: 以下述方式修饰活性化合物中存在的官能团, 所述方式使得修饰物在常规操作中或者在体内裂解成母体活性化合物。前药包括这样的化合物, 其中羟基、氨基或者巯基与任何基团结合, 当将活性化合物的前药给予哺乳动物受试者时, 所述任何基团裂解以分别形成游离的羟基、游离的氨基或者游离的巯基。前药的实例包括但不限于活性化合物中醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物或者胺官能团的乙酰胺、甲酰胺和苯甲酰胺衍生物等。

[0112] 术语“体内”是指在受试者的身体内发生的事件。

[0113] 术语“体外”是指在受试者的身体外发生的事件。例如, 体外测定包括在受试者体外进行的任何测定。体外测定包括基于细胞的测定, 其中使用活细胞或者死细胞。体外测定也包括无细胞的测定, 其中不使用完整的细胞。

[0114] 除非另作说明, 本申请所述结构也意在包括这样的化合物, 其不同之处仅在于存在一个或者多个同位素富集原子 (isotopically enriched atom)。例如, 具有本发明结构但用氘或者氚代替氢或者用富集 ^{13}C 或者 ^{14}C 的碳代替碳的化合物也在本发明范围内。

[0115] 本发明化合物也可以在组成该化合物的一个或者多个原子处含有非天然比

例的原子同位素。例如,所述化合物可以用放射性同位素如氚 (^3H)、碘-125 (^{125}I) 或者碳-14 (^{14}C) 放射性标记。本发明化合物的所有同位素变体,无论是有放射性还是没有放射性,均包括在本发明范围内。

[0116] 当在本申请中将范围用于物理性质如分子量或者化学性质如化学式时,意在包括范围的所有组合和亚组合以及其中的具体实施方案。术语“约”当修饰数值或者数值范围时是指所修饰的数值或者数值范围是在实验变异性 (experimental variability) 内 (或者在统计实验误差内) 的近似值,因此所述数值或者数值范围可以例如在所述数值或者数值范围的 1% 和 15% 之间变化。术语“包含 (和相关术语如“包含”或者“包含”或者“具有”或者“包括”) 涉及这样的实施方案,例如“由所述特征组成”或者“基本上由所述特征组成”的任意物质成分、组合物、方法或者工艺等的实施方案。

[0117] 以下缩写和术语自始至终具有所指明的含义:PI3-K= 磷酸肌醇 3- 激酶;PI= 磷脂酰肌醇;PDK= 磷酸肌醇依赖性激酶 (Phosphoinositide Dependent Kinase);DNA-PK= 脱氧核糖核酸依赖性蛋白激酶;PTEN= 在染色体 10 上删除的磷酸酶和张力蛋白同系物 (Phosphatase and Tensin homolog deleted on chromosome Ten);PIKK= 磷酸肌醇激酶样激酶 (Phosphoinositide Kinase Like Kinase);AIDS= 获得性免疫缺乏综合征;HIV= 人类免疫缺陷病毒;MeI= 碘甲烷; POCl_3 = 磷酰氯;KCNS= 异硫氰酸钾;TLC= 薄层色谱;MeOH= 甲醇;以及 CHCl_3 = 氯仿。

[0118] 本申请使用的缩写具有它们在化学和生物学领域中的常规含义。

[0119] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的不含不饱和度的直链或者支链的烃链基团,其具有 1 至 10 个碳原子 (例如 C_1 - C_{10} 烷基)。每当数值范围如“1 至 10”在本申请中出现时,数值范围如“1 至 10”是指在所给范围内的每个整数;例如,“1 至 10 个碳原子”表示所述烷基可以由 1 个碳原子组成,由 2 个碳原子组成,由 3 个碳原子组成等,最高且包括由 10 个碳原子组成,尽管本定义也涵盖术语“烷基”未指定数值范围的情况。在一些实施方案中,它是 C_1 - C_4 烷基。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基等。所述烷基通过单键与分子的剩余部分连接,例如甲基 (Me)、乙基 (Et)、正丙基、1- 甲基乙基 (异丙基)、正丁基、正戊基、1, 1- 二甲基乙基 (叔丁基)、3- 甲基己基和 2- 甲基己基等。除非在说明书中明确地另外指明,烷基任选被下述取代基中的一个或者多个取代,所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2) 或者 $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$, 其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0120] “烷基芳基”是指-(烷基)芳基基团,其中芳基和烷基如本申请中所披露并且分别任选被适于芳基和烷基的取代基中的一个或者多个取代。

[0121] “烷基杂芳基”是指-(烷基)杂芳基基团,其中杂芳基和烷基如本申请中所披露并且分别任选被适于芳基和烷基的取代基中的一个或者多个取代。

[0122] “烷基杂环烷基”是指-(烷基)杂环烷基基团,其中烷基和杂环烷基如本申请中所

披露并且分别任选被适于杂环烷基和烷基的取代基中的一个或者多个取代。

[0123] “烯基”是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的基团,“炔基”是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳叁键组成的基团。烃基,无论是饱和的还是不饱和的,可以是支化的、直链的或者环状的。

[0124] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成,含至少一个双键且具有 2 至 10 个碳原子的直链或者支链的烃链基团(即 C_2-C_{10} 烯基)。每当数值范围如“2 至 10”在本申请中出现时,数值范围如“2 至 10”是指在所给范围内的每个整数;例如,“2 至 10 个碳原子”表示所述烯基可以由 2 个碳原子组成,由 3 个碳原子组成等,最高且包括由 10 个碳原子组成。在某些实施方案中,烯基包含 2 至 8 个碳原子。在其它实施方案中,烯基包含 2 至 5 个碳原子(例如 C_2-C_5 烯基)。烯基通过单键与分子的剩余部分连接,例如乙烯基(ethenyl)(即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基和戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中明确地另外指明,烯基任选被一个或者多个取代基取代,所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2)或者 $PO_3(R^a)_2$,其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0125] “烯基-环烷基”是指-(烯基)环烷基基团,其中烯基和环烷基如本申请中所披露并且分别任选被适于烯基和环烷基的取代基中的一个或者多个取代。

[0126] “炔基”是指仅由碳和氢原子组成,含至少一个叁键,具有 2 至 10 个碳原子的直链或者支链的烃链基团(即 C_2-C_{10} 炔基)。每当数值范围如“2 至 10”在本申请中出现时,数值范围如“2 至 10”是指在所给范围内的每个整数;例如,“2 至 10 个碳原子”表示所述炔基可以由 2 个碳原子组成,由 3 个碳原子组成等,最高且包括由 10 个碳原子组成。在某些实施方案中,炔基包含 2 至 8 个碳原子。在其它实施方案中,炔基具有 2 至 5 个碳原子(例如 C_2-C_5 炔基)。炔基通过单键与分子的剩余部分连接,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基等。除非在说明书中明确地另外指明,炔基任选被一个或者多个取代基取代,所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2)或者 $PO_3(R^a)_2$,其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0127] “炔基-环烷基”是指-(炔基)环烷基基团,其中炔基和环烷基如本申请中所披露并且分别任选被适于炔基和环烷基的取代基中的一个或者多个取代。

[0128] “甲醛基团(Carboxaldehyde)”是指 $-(C=O)H$ 基团。

[0129] “羧基”是指 $-(C=O)OH$ 基团。

[0130] “氰基”是指 $-CN$ 基团。

[0131] “环烷基”是指仅含碳和氢的单环或者多环基团,以及可为饱和的,或者部分不饱和的。环烷基包括具有 3 至 10 个环原子的基团(即 C_3-C_{10} 环烷基)。每当数值范围如“3 至 10”在本申请中出现时,数值范围如“3 至 10”是指在给定范围内的每个整数;例如,“3 至 10 个碳原子”表示所述环烷基可以由 3 个碳原子组成等,最高且包括由 10 个碳原子组成。在一些实施方案中,环烷基是 C_3-C_8 环烷基。在一些实施方案中,环烷基是 C_3-C_5 环烷基。环烷基的说明性实例包括但不限于以下基团:环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基和降冰片基(norbornyl)等。除非在说明书中明确地另外指明,环烷基任选被一个或者多个取代基取代,所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2)或者 $PO_3(R^a)_2$,其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0132] “环烷基-烯基”是指-(环烷基)烯基基团,其中环烷基和烯基如本申请中所披露并且分别任选被适于烯基和环烷基的取代基中的一个或者多个取代。

[0133] “环烷基-杂环烷基”是指-(环烷基)杂环烷基基团,其中环烷基和杂环烷基如本申请中所披露并且分别任选被适于杂环烷基和环烷基的取代基中的一个或者多个取代。

[0134] “环烷基-杂芳基”是指-(环烷基)杂芳基基团,其中环烷基和杂芳基如本申请中所披露并且分别任选被适于杂芳基和环烷基的取代基中的一个或者多个取代。

[0135] 术语“烷氧基”是指基团 $-O-$ 烷基,其包含 1 至 8 个碳原子,具有直链、支链、环状构型和它们的组合,通过氧与母体结构连接。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基和环己基氧基等。“低级烷氧基”是指含 1 至 6 个碳的烷氧基。在一些实施方案中, C_1-C_4 烷基是既包括直链烷基又包括支链烷基的具有 1 至 4 个碳原子的烷基。

[0136] 术语“取代的烷氧基”是指其中烷基部分被取代的烷氧基(即 $-O-$ (取代的烷基))。除非在说明书中明确地另外指明,烷氧基的烷基部分任选被一个或者多个取代基取代,所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 SR^a 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2)或者 $PO_3(R^a)_2$,其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0137] 术语“烷氧基羰基”是指通过羰基碳连接的具有式(烷氧基) $(C=O)-$ 的基团,其中所述烷氧基具有规定数目的碳原子。因此, C_1-C_6 烷氧基羰基是通过其中的氧与羰基连接基连接的具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基。“低级烷氧基羰基”是指其中烷氧基是低级烷氧基的烷氧基羰基。在一些实施方案中, C_1-C_4 烷氧基既包括直链烷氧基又包括支链烷氧基的具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。

[0138] 术语“取代的烷氧基羰基”是指基团(取代的烷基) $-O-C(O)-$,其中所述基团通过

羰基官能团与母体结构连接。除非在说明书中明确地另外指明, 烷氧基羰基的烷基部分任选被一个或者多个取代基取代, 所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 SR^a 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2) 或者 $PO_3(R^a)_2$, 其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0139] “酰基”是指 $R(C=O)-$ 基团, 例如 (烷基)- $C(O)-$ 、(芳基)- $C(O)-$ 、(杂芳基)- $C(O)-$ 、(杂烷基)- $C(O)-$ 和 (杂环烷基)- $C(O)-$, 其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接。在一些实施方案中, 酰基是 C_1-C_{10} 酰基, 其是指酰基的烷基部分、芳基部分、杂芳基部分或者杂环烷基部分的链原子或者环原子加上酰基的羰基碳的总数, 即三个其它环原子或者链原子加上羰基。如果 R 基团为杂芳基或者杂环烷基, 则杂环原子或者杂链原子对链原子或者环原子的总数有贡献。除非在说明书中明确地另外指明, 酰基的“ R ”任选被一个或者多个取代基取代, 所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 SR^a 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2) 或者 $PO_3(R^a)_2$, 其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0140] “酰基氧基”是指 $R(C=O)O-$ 基团, 其中“ R ”为烷基、芳基、杂芳基、杂烷基或者杂环烷基, 所述烷基、芳基、杂芳基、杂烷基或者杂环烷基如本申请中所述。在一些实施方案中, 酰基氧基是 C_1-C_4 酰基氧基, 其是指酰基氧基的烷基部分、芳基部分、杂芳基部分或者杂环烷基部分的链原子或者环原子加上酰基的羰基碳的总数, 即三个其它环原子或者链原子加上羰基。如果 R 基团为杂芳基或者杂环烷基, 则杂环原子或者杂链原子对链原子或者环原子的总数有贡献。除非在说明书中明确地另外指明, 酰基氧基的“ R ”任选被一个或者多个取代基取代, 所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2) 或者 $PO_3(R^a)_2$, 其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0141] “氨基”或者“胺基团”是指 $-N(R^a)_2$, 其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基, 除非在说明书中明确地另外说明。当 $-N(R^a)_2$ 基团具有两个不为氢的 R^a 时, 所述两个 R^a 能够与氮原子组合在一起以形成 4-、5-、6- 或者 7- 元环。例如, $-N(R^a)_2$ 意在包括但不限于 1- 吡咯烷基和 4- 吗啉基。除非在说明书中明确地另外指明, 氨基任选被一个或者多个取代基取代,

所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2) 或者 $PO_3(R^a)_2$, 其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基以及这些基团各自可以如本申请中所定义的那样任选被取代。

[0142] 术语“取代的氨基”也指各自如上所述的基团 $-NHR^d$ 和 NR^dR^d 的 N-氧化物基团。N-氧化物基团可如下制备: 用例如过氧化氢或者间氯过氧苯甲酸处理相应的氨基。本领域技术人员熟悉进行 N-氧化的反应条件。

[0143] “酰胺基团”或者“酰氨基”是指具有式 $-C(O)N(R)_2$ 或者 $-NHC(O)R$ 的化学部分, 其中 R 选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基 (通过环碳连接) 和杂脂环基 (通过环碳连接), 这些基团中的每个本身可以任选被取代。在一些实施方案中, 酰氨基是 C_1 - C_4 酰氨基或者 C_1 - C_4 酰胺基团, 其在基团的碳总数中包括酰胺羰基。酰胺基团的 $-N(R)_2$ 的 R_2 可以任选与 R_2 所连接的氮组合在一起以形成 4-、5-、6- 或者 7- 元环。除非在说明书中明确地另外指明, 酰氨基任选独立被本申请就烷基、环烷基、芳基、杂芳基或者杂环烷基所述的取代基中的一个或者多个取代。酰胺基团可为与式 (I) 化合物连接的氨基酸或者肽分子, 由此形成前药。本申请所述化合物上的任何氨基、羟基或者羧基侧链均可被酰胺化。制备该酰胺的操作和特定基团是本领域技术人员已知的以及能够在文献来源中被容易地发现, 例如 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. sup. rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999, 将其全部内容通过引用的方式并入本文。

[0144] “芳香基团”或者“芳基”是指具有 6 至 10 个环原子的芳族基团 (例如 C_6 - C_{10} 芳香基团或者 C_6 - C_{10} 芳基), 其具有至少一个具有共轭 π 电子体系的碳环 (例如苯基、茚基和萘基)。将由取代的苯衍生物形成且在环原子处具有自由价的二价基团称为取代的亚苯基。由名称以“基”结尾的一价多环烃基通过由具有自由价的碳原子除去一个氢原子衍生的二价基团如下命名: 将相应的一价基团称为“亚基”, 例如将具有两个连接点的萘基称为亚萘基。当数值范围如“6 至 10”在本申请中出现时, 数值范围如“6 至 10”是指在给定范围内的每个整数; 例如, “6 至 10 个环原子”是指所述芳基可以由 6 个环原子组成, 由 7 个环原子组成等, 最高且包括由 10 个环原子组成。该术语包括单环基团或者稠合多环 (即共用相邻环原子对的环) 基团。除非在说明书中明确地另外指明, 芳基任选被一个或者多个取代基取代, 所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2) 或者 $PO_3(R^a)_2$, 其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0145] “芳烷基”或者“芳基烷基”是指 (芳基) 烷基, 其中芳基和烷基如本申请中所披露并且分别任选被适于芳基和烷基的取代基中的一个或者多个取代。

[0146] “酯基”是指具有式 $-COOR$ 的化学基团,其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳连接)和杂脂环基(通过环碳连接)。本申请所述化合物上的任何氨基、羟基或者羧基侧链均可被酯化。制备该酯的操作和特定基团是本领域技术人员已知的以及能够在文献来源中被容易地发现,例如 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. sup. rd Ed., John Wiley&Sons, New York, N. Y., 1999, 将其全部内容通过引用的方式并入本文。除非在说明书中明确地另外指明,酯基任选被一个或者多个取代基取代,所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2) 或者 $PO_3(R^a)_2$, 其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0147] “氟代烷基”是指被一个或者多个如上定义的氟基团 (fluoro radical) 取代的如上定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、2, 2, 2- 三氟乙基和 1- 氟甲基 -2- 氟乙基等。氟代烷基的烷基部分可以任选如上面就烷基所定义的那样被取代。

[0148] “卤代 (halo)”、“卤化物 (halide)”或者可选择的“卤素 (halogen)”是指氟、氯、溴或者碘。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括取代有一个或者多个卤素基团或者其组合的烷基结构、烯基结构、炔基结构和烷氧基结构。例如,术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括卤代烷基和卤代烷氧基,其中所述卤代是氟。

[0149] “杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”包括任选取代的烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基并且其具有一个或者多个选自非碳原子(例如氧、氮、硫、磷或者它们的组合)的骨架链原子。可以给定数值范围,例如 C_1 - C_4 杂烷基,所述数值范围是指总的链长,在该实例中总的链长为 4 个原子长。例如,将 $-CH_2OCH_2CH_3$ 基团称为“ C_4 ”杂烷基,其在原子链长描述中包含杂原子中心。与分子剩余部分的连接既可以通过杂烷基链中的杂原子,也可以通过杂烷基链中的碳原子。杂烷基可以取代有一个或者多个取代基,所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或者 2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或者 2) 或者 $PO_3(R^a)_2$, 其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0150] “杂烷基芳基”是指-(杂烷基)芳基,其中杂烷基和芳基如本申请中所披露并且分别任选被适于杂烷基和芳基的取代基中的一个或者多个取代。

[0151] “杂烷基杂芳基”是指-(杂烷基)杂芳基,其中杂烷基和杂芳基如本申请中所披露并且分别任选被适于杂烷基和杂芳基的取代基中的一个或者多个取代。

[0152] “杂烷基杂环烷基”是指-(杂烷基)杂环烷基,其中杂烷基和杂环烷基如本申请中所披露并且分别任选被适于杂烷基和杂环烷基的取代基中的一个或者多个取代。

[0153] “杂烷基环烷基”是指-(杂烷基)环烷基,其中杂烷基和环烷基如本申请中所披露

各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0155] 取代的杂芳基也包括取代有一个或者多个氧化物(-O-)取代基的环体系,例如吡啶基 N-氧化物。

[0156] “杂芳基烷基”是指具有与如本申请所述的亚烷基部分相连的如本申请所述的芳基部分的基团,其中与分子剩余部分的连接通过亚烷基。

[0157] “杂环烷基”是指稳定的 3- 至 18- 元非芳族环基团,其包含 2 至 12 个碳原子和 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子。当数值范围如“3 至 18”在本申请中出现时,数值范围如“3 至 18”是指在给定范围内的每个整数;例如,“3 至 18 个环原子”表示所述杂环烷基可以由 3 个环原子组成,由 4 个环原子组成等,最高且包括由 18 个环原子组成。在一些实施方案中,杂环烷基是 C₅-C₁₀杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是 C₄-C₁₀杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是 C₃-C₁₀杂环烷基。除非在说明书中明确地另外指明,杂环烷基为单环、二环、三环或者四环体系,其可以包括稠合或者桥连的环体系。杂环烷基中的杂原子可以任选被氧化。一个或者多个氮原子(如果存在)任选被季铵化。杂环烷基为部分饱和或者完全饱和。杂环烷基可以通过环的任何原子与分子的剩余部分连接。该杂环烷基的实例包括但不限于二氧杂环戊烷基、噻吩基 [1, 3] 二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2- 氧代哌嗪基、2- 氧代哌啶基、2- 氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4- 哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1- 氧代 - 硫代吗啉基和 1, 1- 二氧代 - 硫代吗啉基。除非在说明书中明确地另外指明,杂环烷基任选被一个或者多个取代基取代,所述取代基独立为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中 t 为 1 或者 2)、-S(O)_tOR^a(其中 t 为 1 或者 2)、-S(O)_tN(R^a)₂(其中 t 为 1 或者 2) 或者 PO₃(R^a)₂, 其中 R^a各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或者杂芳基烷基。

[0158] “杂环烷基”也包括二环体系,其中一个非芳族环(通常具有 3 至 7 个环原子)含有至少 2 个碳原子,还含有 1-3 个杂原子,所述杂原子独立选自氧、硫和氮以及含至少一个前述杂原子的组合;以及另一个环(通常具有 3 至 7 个环原子)任选含有 1-3 个独立选自氧、硫和氮的杂原子且不具有芳香性。

[0159] “异构体”是具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是仅原子在空间中的排列方式不同的异构体。“对映异构体”是彼此为不可重叠镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的 1:1 混合物是“外消旋”混合物。术语“(±)”用于在适当的情况下表示外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子的立体异构体,但是所述立体异构体彼此不为镜像。绝对立体化学根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 体系规定。当化合物是纯对映异构体时,每个手性碳处的立体化学可以通过 R 或者 S 规定。基于绝对构型未知的拆分化合物使波长为钠 D 线的平面偏振光旋转的方向(右旋或者左旋),可以将绝对构型未知的拆分化合物指定为(+) 或者(-)。本申请所述的某些化合物含有一个或者多个不对称中

心,由此能够产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,可以根据绝对立体化学将这些异构体定义为(R)或者(S)。本发明化学实体、药物组合物和方法意在包括所有这些可能的异构体(包括外消旋混合物、光学纯形式和介于其间的混合物)。具有光学活性的(R)-异构体和(S)-异构体可使用手性合成子或者手性试剂制备,或者使用常规技术拆分。当本申请所述的化合物含有烯烃双键或者其它几何不对称中心时,除非另外指明,意在所述化合物既包括E几何异构体又包括Z几何异构体。

[0160] “部分”是指分子的特定片段或者官能团。化学部分(chemical moiety)通常被认为是插入在分子中或者附着于分子上的化学实体。

[0161] “硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

[0162] “氧杂”是指 $-\text{O}-$ 。

[0163] “氧代”是指 $=\text{O}$ 。

[0164] “互变异构体”是通过互变异构相互转化的在结构上不同的异构体。“互变异构”是一种形式的异构化以及包括质子转移互变异构或者质子转移互变异构,其被认为是酸-碱化学的子集。“质子转移互变异构”或者“质子转移互变异构”涉及伴有键级(bond order)变化的质子迁移,通常为单键与相邻双键的互变。在可能发生互变异构的情况下(例如在溶液中),能够达到互变异构体的化学平衡。互变异构的实例是酮-烯醇互变异构。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的相互转化。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的相互转化。

[0165] 本发明化合物还可以在组成该化合物的一个或者多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,所述化合物可以用放射性同位素(例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或者碳-14(^{14}C))放射性标记。本发明化合物的所有同位素变体,无论是有放射性还是没有放射性,均包括在本发明范围内。

[0166] “离去基团或者原子”是在反应条件下将从起始材料中裂解从而促进在指定位点处的反应的任何基团或者原子。除非另外指定,该基团的合适实例为卤素原子、甲磺酰基氧基、对硝基苯磺酰基氧基和甲苯磺酰基氧基。

[0167] “保护基团”具有在有机合成中按惯例与其相关的含义,即为这样的基团,其选择性地阻断多官能化合物中的一个或者多个反应位点,使得化学反应能够选择性地另一个未经保护的反应位点进行并且能够在选择性的反应完成后容易地被除去。多种保护基团参见例如T. H. Greene和P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley&Sons, New York(1999)。例如,羟基的保护形式是用羟基保护基团保护存在于化合物中的至少一个羟基。也可以类似地保护氨基和其它反应性基团。

[0168] “溶剂化物”是指与一个或者多个可药用溶剂分子物理缔合的化合物(例如选自式I的化合物或者其可药用盐)。应理解的是,“式I化合物”包括式I化合物和该化合物的溶剂化物及它们的混合物。

[0169] “取代”是指所提及的基团可以取代有一个或者多个其它基团,所述其它基团单独且独立选自酰基、烷基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、糖基、碳酸酯基、杂芳基、杂环烷基、羟基、烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、氰基、卤素、羰基、酯基、硫代羰基、异氰酸基、氰硫基、异氰硫基、硝基、氧代、全卤代烷基、全氟代烷基、磷酸酯基、硅烷基、亚磺

酰基、磺酰基、胺磺酰基 (sulfonamidyl)、磺基、磺酸酯基、脲基和氨基 (包括单取代的氨基和二取代的氨基) 及它们经保护的衍生物。二取代的氨基包括与氨基的氮一起形成环的那些二取代的氨基, 例如吗啉代。取代基本身可以被取代, 例如环烷基取代基可以在一个或者多个环碳处取代有卤素等。可以形成以上取代基的保护性衍生物的保护基团是本领域技术人员已知的以及可以参见例如上述 Greene 和 Wuts。

[0170] “硫基 (sulfanyl)” 是指以下基团: $-S-$ (任选取代的烷基)、 $-S-$ (任选取代的芳基)、 $-S-$ (任选取代的杂芳基) 和 $-S-$ (任选取代的杂环烷基)。

[0171] “亚磺酰基” 是指以下基团: $-S(O)-H$ 、 $-S(O)-$ (任选取代的烷基)、 $-S(O)-$ (任选取代的氨基)、 $-S(O)-$ (任选取代的芳基)、 $-S(O)-$ (任选取代的杂芳基) 和 $-S(O)-$ (任选取代的杂环烷基)。

[0172] “磺酰基” 是指以下基团: $-S(O_2)-H$ 、 $-S(O_2)-$ (任选取代的烷基)、 $-S(O_2)-$ (任选取代的氨基)、 $-S(O_2)-$ (任选取代的芳基)、 $-S(O_2)-$ (任选取代的杂芳基) 和 $-S(O_2)-$ (任选取代的杂环烷基)。

[0173] “胺磺酰基 (sulfonamidyl)” 或者“胺磺酰基” 是指 $-S(=O)_2-NRR$, 其中 R 各自独立选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基 (通过环碳连接) 和杂脂环基 (通过环碳连接)。 $-S(=O)_2-NRR$ 的 $-NRR$ 的 R 基团可以与 R 基团连接的氮组合在一起以形成 4-、5-、6- 或者 7- 元环。在一些实施方案中, 胺磺酰基是 C_1-C_{10} 胺磺酰基, 其中胺磺酰基中的每个 R 总共含有 1 个碳、2 个碳、3 个碳或者 4 个碳。胺磺酰基任选被分别就烷基、环烷基、芳基、杂芳基所述的取代基中的一个或者多个取代。

[0174] “磺基” 是指 $-S(=O)_2OH$ 。

[0175] “磺酸酯基” 是指 $-S(=O)_2-OR$, 其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基 (通过环碳连接) 和杂脂环基 (通过环碳连接)。磺酸酯基在 R 上任选被分别就烷基、环烷基、芳基、杂芳基所述的取代基中的一个或者多个取代。

[0176] 在取代基通过它们从左至右书写的常规化学式规定的情况下, 它们同样涵盖通过从右至左书写该结构所得到的在化学上相同的取代基, 例如 $-CH_2O-$ 等同于 $-OCH_2-$ 。

[0177] 本发明化合物也包括这些化合物的结晶形式和无定形式, 包括例如所述化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、未溶剂化多晶型物 (包括脱水物)、构象多晶型物和无定形式以及它们的混合物。“结晶形式”、“多晶型物” 和“新的形式 (novel form)” 在本申请中可互换使用, 意在包括化合物的所有结晶形式和无定形式, 包括例如多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、未溶剂化多晶型物 (包括脱水物)、构象多晶型物和无定形式以及它们的混合物, 除非涉及特定的结晶形式或者无定形式。

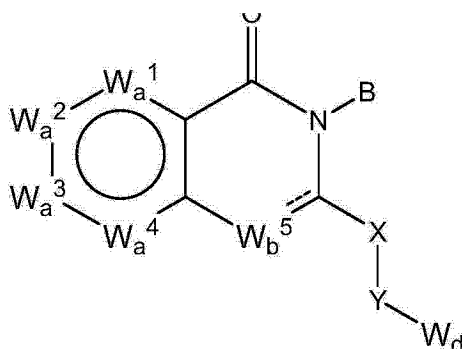
[0178] 化学实体包括但不限于式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 和 XIV 化合物和它们的所有可药用形式。本申请化合物的可药用形式包括可药用盐、螯合物、非共价络合物、前药和它们的混合物。在某些实施方案中, 本申请化合物呈可药用盐形式。因此, 术语“化学实体” 也包括可药用盐、螯合物、非共价络合物、前药和混合物。

[0179] 另外, 如果式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或者 XIV 化合物是以酸加成盐的形式得到的, 则游离碱能够通过碱化酸加成盐的溶液得到。相反地, 如果产物为游离碱, 则加成盐 (尤其是可药用加成盐) 可以如下制备: 根据由碱化合物制备酸加成盐的常规操作, 将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液。本领域技术人员将认识到

可用于制备无毒可药用加成盐的各种合成方法学。

[0180] 在一个方面,本发明提供了式 I 化合物或者其可药用盐:

[0181]



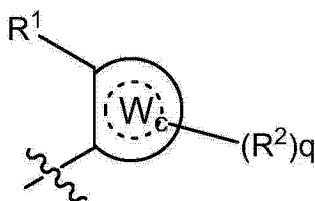
式 I

[0182] 其中 W_a^1 为 CR^3 或者 N; W_a^2 为 CR^5 或者 N; W_a^3 为 CR^6 或者 N; W_a^4 为 N 或者 CR^7 ; W_b^5 为 CR^8 、 CHR^8 或者 N, 其中不超过两个相邻的选自 W_a^1 、 W_a^2 、 W_a^3 、 W_a^4 和 W_b^5 的环原子为杂原子;

[0183] W_d 为杂环烷基、芳基或者杂芳基;

[0184] B 为烷基、氨基、杂烷基、环烷基、杂环烷基或者式 II 基团;

[0185]



式 II

[0186] 其中 W_e 为芳基、杂芳基、杂环烷基或者环烷基, 以及 q 为整数 0、1、2、3 或者 4;

[0187] X 不存在, 或者为 $-(CH(R^9))_z-$, 以及 z 在每种情况下独立为整数 1、2、3 或者 4;

[0188] Y 不存在, 或者为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)NH-$ 、 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ 或者 $-C(=O)-(CHR^9)_z-$;

[0189] R^1 为氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸酯基、脒基或者碳酸酯基;

[0190] R^2 为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸酯基、脒基或者碳酸酯基;

[0191] R^3 为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基、芳基或者杂芳基;

[0192] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基; 以及

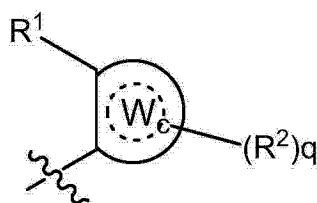
[0193] R^9 在每种情况下独立为氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基或者 C_2-C_{10} 杂烷基。

[0194] 在一些实施方案中, W_a^1 为 CR^3 。在一些实施方案中, W_a^1 为 N。在一些实施方案中, W_a^2 为 CR^5 。在一些实施方案中, W_a^2 为 N。在一些实施方案中, W_a^3 为 CR^6 。在一些实施方案中,

W_a^3 为N。在一些实施方案中, W_a^4 为CR⁷。在一些实施方案中, W_a^4 为N。在一些实施方案中, W_b^5 为CR⁸。在一些实施方案中, W_b^5 为CHR⁸。在一些实施方案中, W_b^5 为N。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 为CR⁶,以及 W_a^4 为CR⁷。在一些实施方案中, W_a^2 为N, W_a^3 为CR⁶,以及 W_a^4 为CR⁷。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 为N,以及 W_a^4 为CR⁷。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 为CR⁶,以及 W_a^4 为N。在一些实施方案中, W_a^2 和 W_a^3 为N,以及 W_a^4 为CR⁷。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵,以及 W_a^3 和 W_a^4 为N。在一些实施方案中, W_b^5 为CR⁸。在一些实施方案中, W_b^5 为CHR⁸。在一些实施方案中, W_b^5 为N。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 为CR⁶, W_a^4 为CR⁷,以及 W_b^5 为CR⁸。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 为CR⁶, W_a^4 为CR⁷,以及 W_b^5 为CHR⁸。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 为CR⁶, W_a^4 为CR⁷,以及 W_b^5 为N。在一些实施方案中, W_a^2 为N, W_a^3 为CR⁶, W_a^4 为CR⁷,以及 W_b^5 为CHR⁸。在一些实施方案中, W_a^2 为N, W_a^3 为CR⁶, W_a^4 为CR⁷,以及 W_b^5 为N。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 为N, W_a^4 为CR⁷,以及 W_b^5 为CHR⁸。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 为CR⁶, W_a^4 为N,以及 W_b^5 为CHR⁸。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 为CR⁶, W_a^4 为N,以及 W_b^5 为N。在一些实施方案中, W_a^2 和 W_a^3 为N, W_a^4 为CR⁷,以及 W_b^5 为CR⁸。在一些实施方案中, W_a^2 和 W_a^3 为N, W_a^4 为CR⁷,以及 W_b^5 为CHR⁸。在一些实施方案中, W_a^2 和 W_a^3 为N, W_a^4 为CR⁷,以及 W_b^5 为N。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 和 W_a^4 为N,以及 W_b^5 为CR⁸。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 和 W_a^4 为N,以及 W_b^5 为CHR⁸。在一些实施方案中, W_a^2 为CR⁵, W_a^3 和 W_a^4 为N,以及 W_b^5 为N。

[0195] 在一些实施方案中,B为未取代或者取代的烷基,包括但不限于 $-(CH_2)_2-NR^aR^a$,其中 R^a 各自独立为氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或者杂芳基烷基,或者 NR^aR^a 组合在一起以形成环部分,所述环部分包括但不限于哌啶基、哌嗪基和吗啉基。在一些实施方案中,B为未取代或者取代的氨基。在一些实施方案中,B为未取代或者取代的杂烷基。

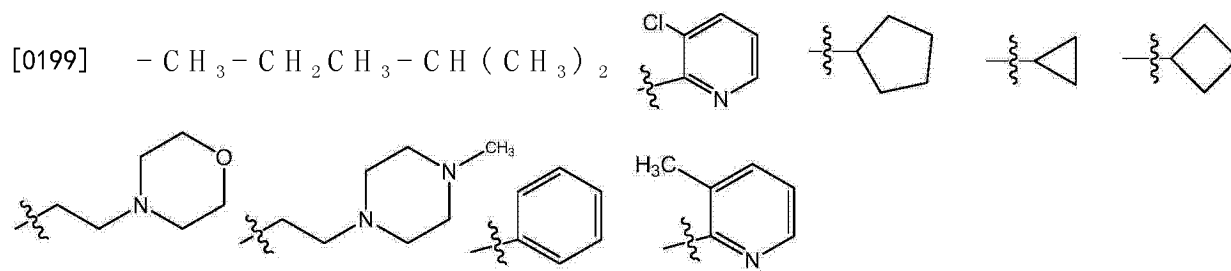
[0196]



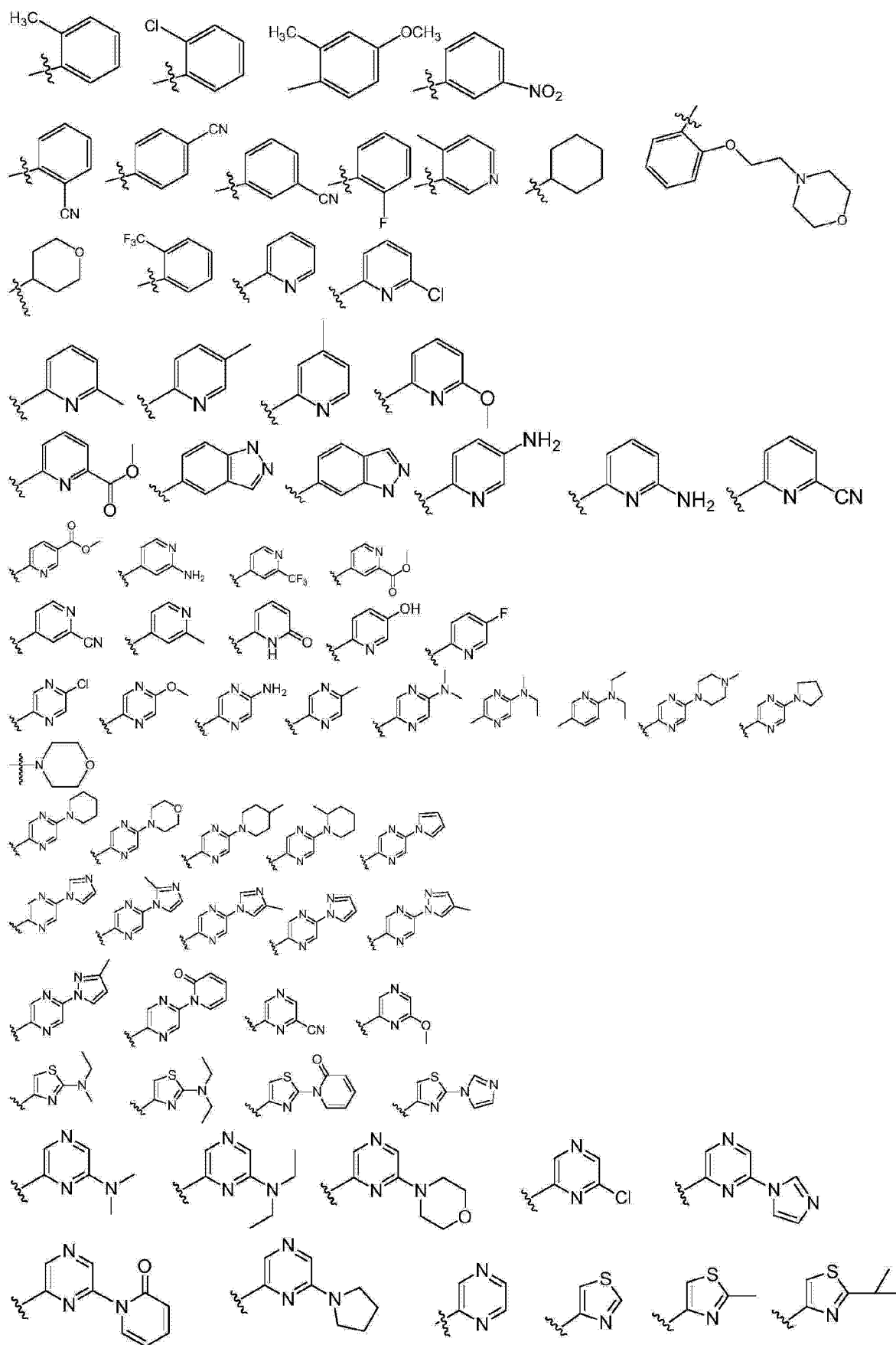
式 II

[0197] 在一些实施方案中,B为式II基团,以及其中 W_c 选自未取代或者取代的芳基、取代的苯基、未取代或者取代的杂芳基(包括但不限于吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-5-基或者吡嗪-2-基)、未取代或者取代的单环杂芳基、未取代或者取代的二环杂芳基、含两个杂原子作为环原子的杂芳基、未取代或者取代的含氮环原子的杂芳基、含两个氮环原子的杂芳基、含氮和硫作为环原子的杂芳基、未取代或者取代的杂环烷基(包括但不限于吗啉基、四氢吡喃基、哌嗪基和哌啶基)、未取代或者取代的环烷基(包括但不限于环戊基和环己基)。

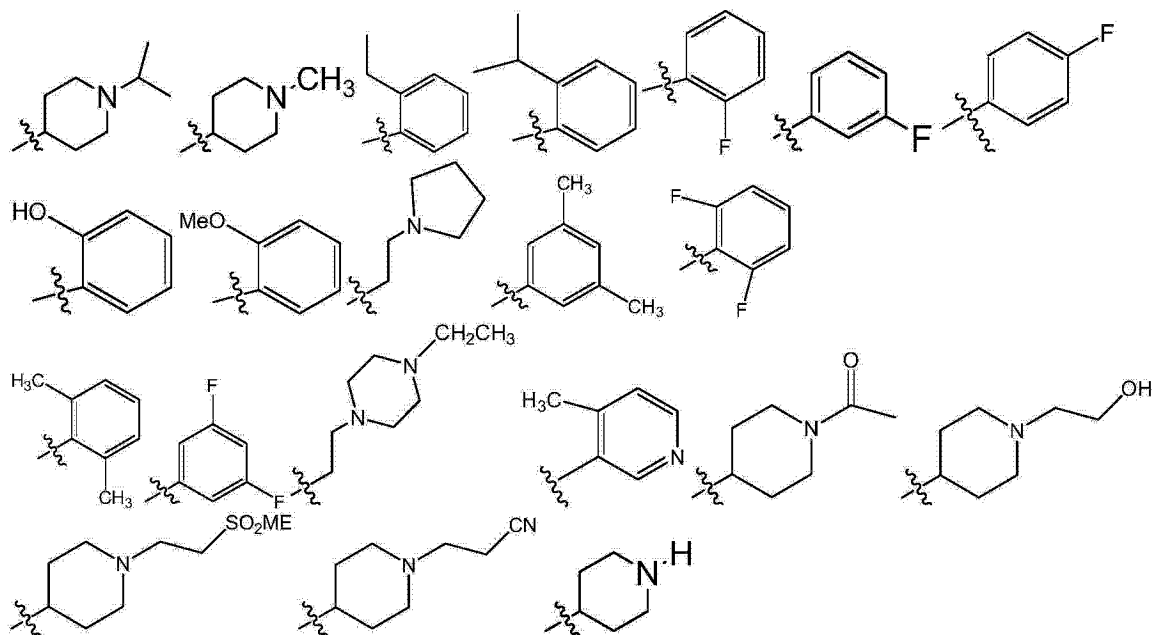
[0198] 在一些实施方案中, B 为以下基团中的一种:



[0200]



[0201]



[0202] 在一些实施方案中, B 被烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基中的一个或者多个取代, 所述烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基或者胺磺酰基中的每个本身可以被取代。

[0203] 在一些实施方案中, R¹选自氢、未取代或者取代的烷基、未取代或者取代的杂烷基、未取代或者取代的烯基、未取代或者取代的炔基、未取代或者取代的环烷基或者未取代或者取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R¹为未取代或者取代的芳基、未取代或者取代的芳基烷基、未取代或者取代的杂芳基或者未取代或者取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中, R¹为未取代或者取代的烷氧基、未取代或者取代的酰氨基、未取代或者取代的氨基。在一些实施方案中, R¹为未取代或者取代的酰基、未取代或者取代的酰基氧基、未取代或者取代的烷氧基羰基或者未取代或者取代的胺磺酰基。在一些实施方案中, R¹为卤素, 所述卤素包括 -Cl、-F、-I 和 -Br。在一些实施方案中, R¹选自氰基、羟基、硝基、未取代或者取代的磷酸酯基、未取代或者取代的脲基和碳酸酯基。

[0204] 在一些实施方案中,当 R¹为烷基时, R¹为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、己基或者庚基。

[0205] 在一些实施方案中,当 R¹为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基或者羟基时, R¹被磷酸酯基或者未取代的脲基或者取代的脲基或者碳酸基(carbonic acid)或者碳酸酯基取代。

[0206] 在一些实施方案中,当 R¹为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基时, R¹被烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基中的一个或者多个取代,所述烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基

基中的每个本身可以被取代。

[0207] 在一些实施方案中, R^2 选自未取代或者取代的烷基、未取代或者取代的杂烷基、未取代或者取代的烯基、未取代或者取代的炔基、未取代或者取代的环烷基和未取代或者取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R^2 为未取代或者取代的芳基、未取代或者取代的芳基烷基、未取代或者取代的杂芳基或者未取代或者取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中, R^2 为未取代或者取代的烷氧基、未取代或者取代的酰氨基、未取代或者取代的氨基。在一些实施方案中, R^2 为未取代或者取代的酰基、未取代或者取代的酰基氧基、未取代或者取代的烷氧基羰基或者未取代或者取代的胺磺酰基。在一些实施方案中, R^2 为卤素, 所述卤素为 $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或者 $-Br$ 。在一些实施方案中, R^2 选自氰基、羟基、硝基、碳酸基和碳酸酯基。在一些实施方案中, R^2 为未取代或者取代的磷酸酯基。在一些实施方案中, R^2 为未取代或者取代的脲基。在一些实施方案中, 当 R^2 为烷基时, R^2 为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、己基或者庚基。

[0208] 在一些实施方案中, 当 R^2 为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基或者羟基时, 它被磷酸酯基取代, 被脲基取代, 或者被碳酸酯基取代。

[0209] 在一些实施方案中, 当 R^2 为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基时, 它被烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基中的一个或者多个取代, 所述烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基中的每个本身可以被取代。

[0210] 在一些实施方案中, q 为整数 0。在一些实施方案中, q 为整数 1。在一些实施方案中, q 为整数 2。在一些实施方案中, q 为整数 3。在一些实施方案中, q 为整数 4。

[0211] 在一些实施方案中, R^3 选自氢、未取代或者取代的烷基、未取代或者取代的烯基和未取代或者取代的炔基。在一些实施方案中, R^3 为未取代或者取代的芳基、未取代或者取代的杂芳基、未取代或者取代的环烷基或者未取代或者取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R^3 为未取代或者取代的烷氧基、未取代或者取代的酰氨基、未取代或者取代的氨基。在一些实施方案中, R^3 为未取代或者取代的酰基、未取代或者取代的酰基氧基、未取代或者取代的烷氧基羰基或者未取代或者取代的胺磺酰基。在一些实施方案中, R^3 为卤素, 所述卤素为 $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或者 $-Br$ 。

[0212] 在一些实施方案中, R^3 选自氰基、羟基和硝基。在一些实施方案中, 当 R^3 为烷基时, R^3 为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、己基或者庚基。在一些实施方案中, R^3 为 $-CF_3$ 。

[0213] 在一些实施方案中, 当 R^3 为烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基时, 它取代有烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基中的一个或者多个, 所述烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基中的每个本身可以被取代。

[0214] 在一些实施方案中, R^5 为氢、未取代或者取代的烷基 (包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^5 为未取代或者取代的烯基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_2 - C_5 烯基。在一些实施方案中, R^5 为未取代或者取代的炔基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_2 - C_5 炔基。在一些实施方案中, R^5 为未取代或者取代的环烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_3 - C_5 环烷基。在一些实施方案中, R^5 为未取代或者取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R^5 为未取代或者取代的杂烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 杂烷基。在一些实施方案中, R^5 为未取代或者取代的烷氧基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 烷氧基。在一些实施方案中, R^5 为未取代或者取代的酰氨基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 酰氨基。在一些实施方案中, R^5 为未取代或者取代的氨基。在一些实施方案中, R^5 为未取代或者取代的酰基、未取代或者取代的酰基氧基、未取代或者取代的 C_1 - C_4 酰基氧基、未取代或者取代的烷氧基羰基、未取代或者取代的胺磺酰基或者未取代或者取代的 C_1 - C_4 胺磺酰基。在一些实施方案中, R^5 为卤素, 所述卤素为 $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或者 $-Br$ 。在一些实施方案中, R^5 选自氰基、羟基和硝基。在一些其它实施方案中, R^5 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、正丙基、异丙基、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或者 $-CF_3$ 。

[0215] 在一些实施方案中, 当 R^5 为烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、酰基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基时, R^5 任选取代有烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基中的一个或者多个, 所述烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基中的每个本身可以被取代。

[0216] 在一些实施方案中, R^6 为氢、未取代或者取代的烷基 (包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^6 为未取代或者取代的烯基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_2 - C_5 烯基。在一些实施方案中, R^6 为未取代或者取代的炔基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_2 - C_5 炔基。在一些实施方案中, R^6 为未取代或者取代的环烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_3 - C_5 环烷基。在一些实施方案中, R^6 为未取代或者取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R^6 为未取代或者取代的杂烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 杂烷基。在一些实施方案中, R^6 为未取代或者取代的烷氧基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 烷氧基。在一些实施方案中, R^6 为未取代或者取代的酰氨基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 酰氨基。在一些实施方案中, R^6 为未取代或者取代的氨基。在一些实施方案中, R^6 为未取代或者取代的酰基、未取代或者取代的酰基氧基、未取代或者取代的 C_1 - C_4 酰基氧基、未取代或者取代的烷氧基羰基、未取代或者取代的胺磺酰基或者未取代或者取代的 C_1 - C_4 胺磺酰基。在一些实施方案中, R^6 为卤素, 所述卤素为 $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或者 $-Br$ 。在一些实施方案中, R^6 选自氰基、羟基和硝基。在一些其它实施方案中, R^6 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、正丙基、异丙基、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或者 $-CF_3$ 。

[0217] 在一些实施方案中, 当 R^6 为烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、酰基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基时, R^6 任选取代有烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基中的一个或者多个, 所述烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基

中的每个本身可以被取代。

[0218] 在一些实施方案中, R^7 为氢、未取代或者取代的烷基 (包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^7 为未取代或者取代的烯基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_2 - C_5 烯基。在一些实施方案中, R^7 为未取代或者取代的炔基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_2 - C_5 炔基。在一些实施方案中, R^7 为未取代或者取代的环烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_3 - C_5 环烷基。在一些实施方案中, R^7 为未取代或者取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R^7 为未取代或者取代的杂烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 杂烷基。在一些实施方案中, R^7 为未取代或者取代的烷氧基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 烷氧基。在一些实施方案中, R^7 为未取代或者取代的酰氨基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 酰氨基。在一些实施方案中, R^7 为未取代或者取代的氨基。在一些实施方案中, R^7 为未取代或者取代的酰基、未取代或者取代的酰基氧基、未取代或者取代的 C_1 - C_4 酰基氧基、未取代或者取代的烷氧基羰基、未取代或者取代的胺磺酰基或者未取代或者取代的 C_1 - C_4 胺磺酰基。在一些实施方案中, R^7 为卤素, 所述卤素为 $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或者 $-Br$ 。在一些实施方案中, R^7 选自氰基、羟基和硝基。在一些其它实施方案中, R^7 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、正丙基、异丙基、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或者 $-CF_3$ 。

[0219] 在一些实施方案中, 当 R^7 为烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、酰基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基时, R^7 任选取代有烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基中的一个或者多个, 所述烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基中的每个本身可以被取代。

[0220] 在一些实施方案中, R^8 为氢、未取代或者取代的烷基 (包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^8 为未取代或者取代的烯基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_2 - C_5 烯基。在一些实施方案中, R^8 为未取代或者取代的炔基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_2 - C_5 炔基。在一些实施方案中, R^8 为未取代或者取代的环烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_3 - C_5 环烷基。在一些实施方案中, R^8 为未取代或者取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R^8 为未取代或者取代的杂烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 杂烷基。在一些实施方案中, R^8 为未取代或者取代的烷氧基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 烷氧基。在一些实施方案中, R^8 为未取代或者取代的酰氨基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_4 酰氨基。在一些实施方案中, R^8 为未取代或者取代的氨基。在一些实施方案中, R^8 为未取代或者取代的酰基、未取代或者取代的酰基氧基、未取代或者取代的 C_1 - C_4 酰基氧基、未取代或者取代的烷氧基羰基、未取代或者取代的胺磺酰基或者未取代或者取代的 C_1 - C_4 胺磺酰基。在一些实施方案中, R^8 为卤素, 所述卤素为 $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或者 $-Br$ 。在一些实施方案中, R^8 选自氰基、羟基和硝基。在一些其它实施方案中, R^8 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、正丙基、异丙基、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或者 $-CF_3$ 。

[0221] 在一些实施方案中, 当 R^8 为烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、酰基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基时, R^8 任选取代有烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或者硝基中的一个或者多个, 所述烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、

杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰基氧基、烷氧基羰基或者胺磺酰基中的每个本身可以被取代。

[0222] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为 H。

[0223] 在一些实施方案中, X 不存在。在一些实施方案中, X 为 $-(CH(R^9))_z-$, 以及 z 为整数 1、2、3 或者 4。

[0224] 在一些实施方案中, R^9 为未取代或者取代的烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_1 - C_{10} 烷基。在一些实施方案中, R^9 为未取代或者取代的环烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_3 - C_7 环烷基。在一些实施方案中, R^9 为甲基或者氢。在一些实施方案中, R^9 为未取代或者取代的杂环烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_2 - C_{10} 杂烷基。在一些实施方案中, R^9 为未取代或者取代的杂烷基, 包括但不限于未取代或者取代的 C_2 - C_{10} 杂烷基。

[0225] 当 R^9 在一些实施方案中为以上任何情况时, X 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或者 $-CH(CH_2CH_3)-$ 。在一些实施方案中, 当 X 为 $-CH(CH_3)-$ 时, $-CH(CH_3)-$ 呈 (S)- 立体化学构型或者 (R)- 立体化学构型。

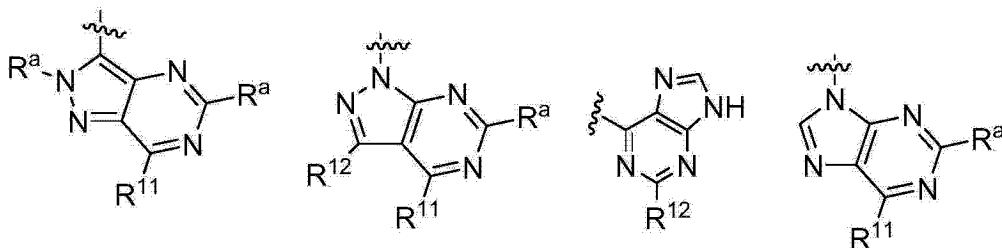
[0226] 在式 I 化合物的一些实施方案中, Y 不存在。在一些实施方案中, Y 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)(C=O)-$ 、 $-N(R^9)(C=O)NH-$ 、 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ (例如 $-N(R^9)CH_2-$, 尤其是 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)CH_2-$ 或者 $-N(CH_2CH_3)CH_2-$)、 $-N(R^9)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_2CH_3)-$ 或者 $-N(CH(CH_3)_2)-$ 。在一些实施方案中, Y 为 $-C(=O)-(CHR^9)_z-$, 以及 z 为整数 1、2、3 或者 4。

[0227] 在一些实施方案中, X-Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2N(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-NH-$ 、 $(S)-CH(CH_3)-NH-$ 或者 $(R)-CH(CH_3)-NH-$ 。在一些实施方案中, X-Y 为 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-N(CH_2CH_3)CH_2-$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)CH_2-$ 或者 $-NHCH_2-$ 。

[0228] 在一些实施方案中, W_d 选自未取代或者取代的杂环烷基、未取代或者取代的芳基和未取代或者取代的杂芳基。在一些实施方案中, W_d 为未取代或者取代的单环杂芳基或者未取代或者取代的二环杂芳基。在一些实施方案中, W_d 为具有至少一个杂原子的二环杂芳基, 例如具有至少一个氮环原子的二环杂芳基。在一些实施方案中, W_d 为具有至少两个杂原子的二环杂芳基, 例如具有至少两个氮环原子的二环杂芳基。在一些实施方案中, W_d 为在与 XY 连接的环中具有两个杂原子的二环杂芳基。在一些实施方案中, W_d 为在与 XY 连接的环中具有两个氮环原子的二环杂芳基。在一些实施方案中, W_d 为具有四个杂原子的二环杂芳基, 例如具有四个氮环原子的二环杂芳基。在一些实施方案中, W_d 为未取代或者取代的 4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基、未取代或者取代的 7-氨基-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基、未取代或者取代的 6-亚甲基-9H-嘌呤-6-基或者未取代或者取代的 6-氨基-9H-嘌呤-9-基。

[0229] 在一些实施方案中, W_d 为下列基团之一:

[0230]



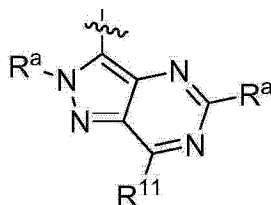
[0231] 其中 R^a 为氢、卤素、磷酸酯基、脲基、碳酸酯基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基或者杂环烷基；

[0232] R^{11} 为 H、烷基、卤素、氨基、酰氨基、羟基或者烷氧基；以及

[0233] R^{12} 为 H、烷基、氰基、炔基、烯基、卤素、芳基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、氨基、羧酸基、烷氧基羰基或者酰氨基。

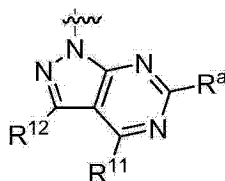
[0234] 在一些实施方案中， W_d 为：

[0235]



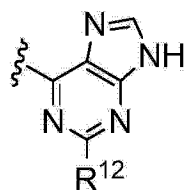
[0236] 在一些实施方案中， W_d 为：

[0237]



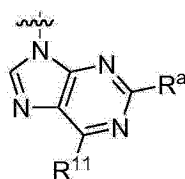
[0238] 在一些实施方案中， W_d 为：

[0239]



[0240] 在一些实施方案中， W_d 为：

[0241]



[0242] 在 W_d 的一些实施方案中， R^a 选自氢、卤素、磷酸酯基、脲基、碳酸酯基、未取代或者取代的烷基、未取代或者取代的烯基、未取代或者取代的炔基、未取代或者取代的环烷基、未取代或者取代的杂烷基和未取代或者取代的杂环烷基。

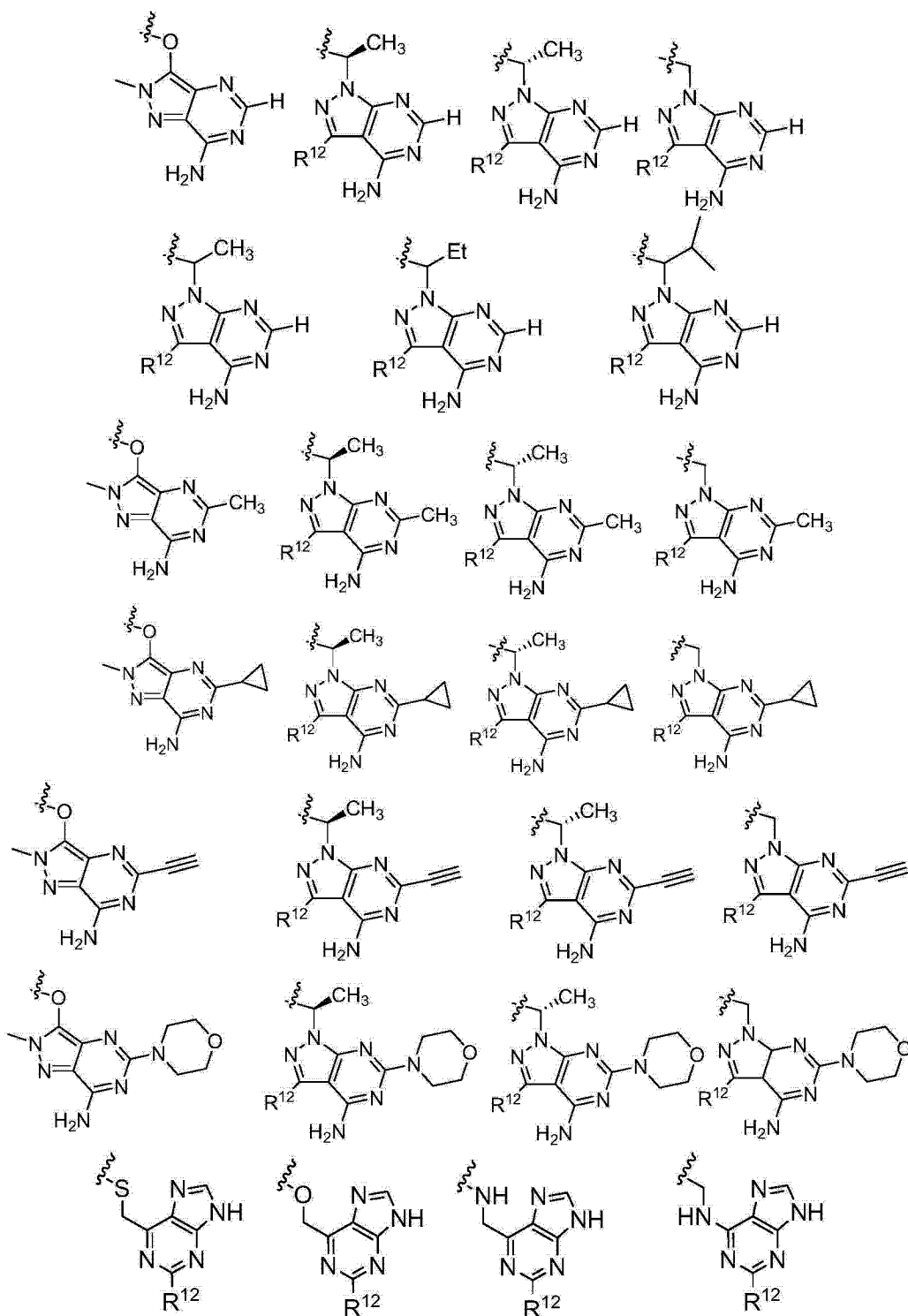
[0243] 在 W_d 的一些实施方案中，当 R^a 为烷基、炔基、环烷基、杂烷基或杂环烷基时，它被磷酸酯基、脲基或碳酸酯基取代。

[0244] 在一些实施方案中， R^{11} 选自氢、未取代或取代的烷基，和卤素（其包括 -I、-F、-Cl 或 -Br）。在一些实施方案中， R^{11} 为未取代或取代的氨基、未取代或取代的酰氨基、羟基或未取代或取代的烷氧基。在一些实施方案中， R^{11} 为磷酸酯基、未取代或取代的脲基，或碳酸酯基。

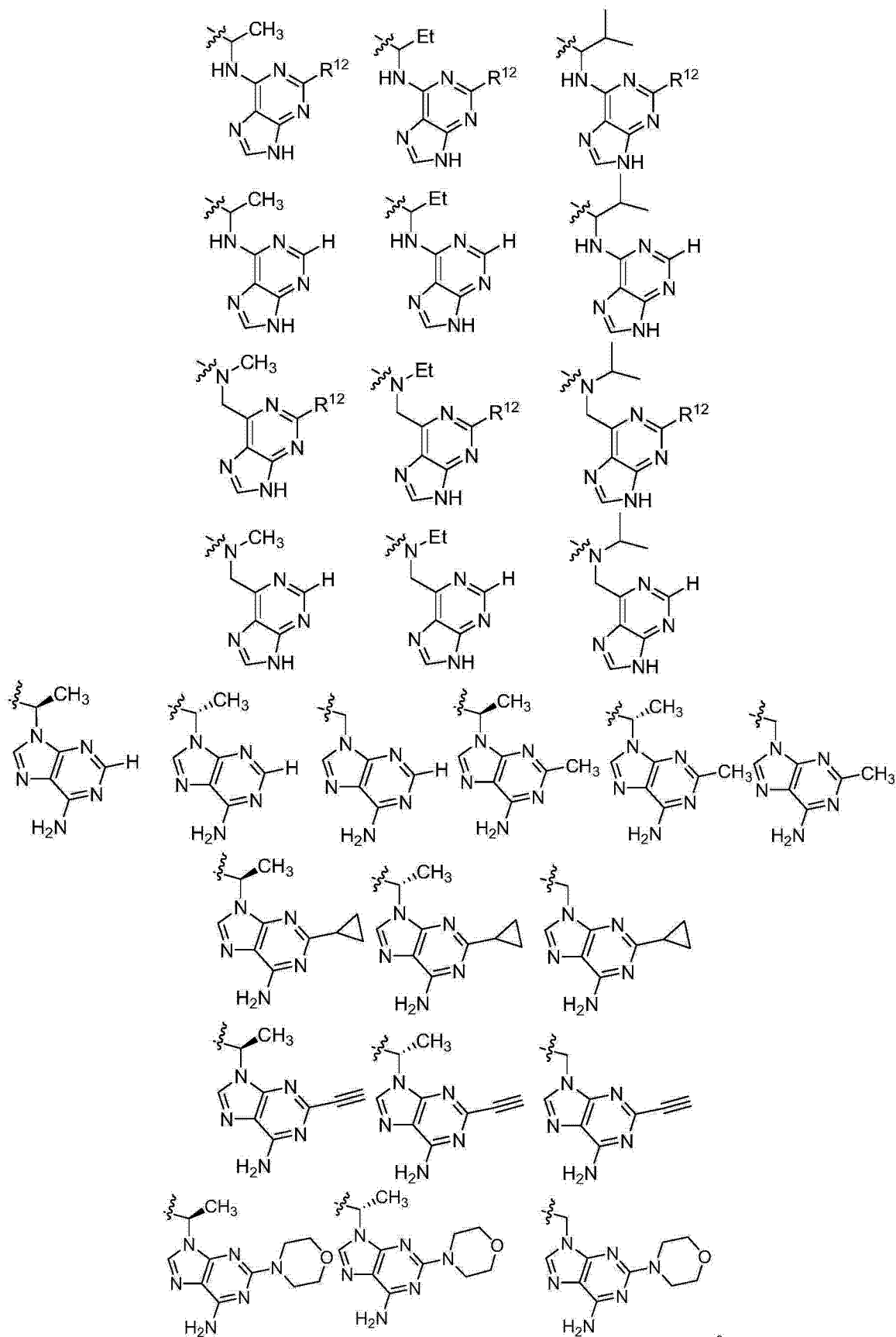
[0245] 在一些实施方案中,当 R^{11} 为烷基、氨基、酰氨基、羟基或烷氧基时,它被磷酸酯基、脲基或碳酸酯基取代。

[0246] 在一些实施方案中, $-X-Y-W_d$ 为下列部分之一:

[0247]



[0248]



[0249] 在一些实施方案中, R¹²选自氢、氰基、卤素、未取代或取代的烷基、未取代或取代的炔基和未取代或取代的烯基。在一些实施方案中, R¹²为未取代或取代的芳基。在一些实施方案中, R¹²为未取代或取代的杂芳基, 其包括但不限于具有 5 元环的杂芳基、具有 6 元环的

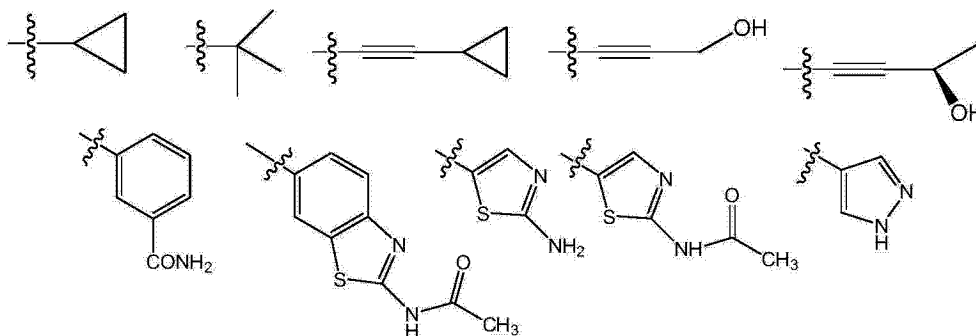
杂芳基、具有至少一个氮环原子的杂芳基、具有两个氮环原子的杂芳基、单环杂芳基和二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{12} 为未取代或取代的杂环烷基, 其包括但不限于具有一个氮环原子的杂环烷基、具有一个氧环原子的杂环烷基、具有一个硫环原子的杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、饱和杂环烷基、不饱和杂环烷基、其环上连接有不饱和部分的杂环烷基、被氧代取代的杂环烷基和被两个氧代取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为未取代或取代的环烷基, 包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、被一个氧代取代的环烷基、其环上连接有不饱和部分的环烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为未取代或取代的酰氨基、羧酸基、未取代或取代的酰氧基或未取代或取代的烷氧基羰基。

[0250] 在一些实施方案中, 当 R^{12} 为烷基、炔基、烯基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基时, 它取代有磷酸酯基。在一些实施方案中, 当 R^{12} 为烷基、炔基、烯基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基时, 它取代有脲基。在一些实施方案中, 当 R^{12} 为烷基、炔基、烯基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基时, 它取代有碳酸酯基。

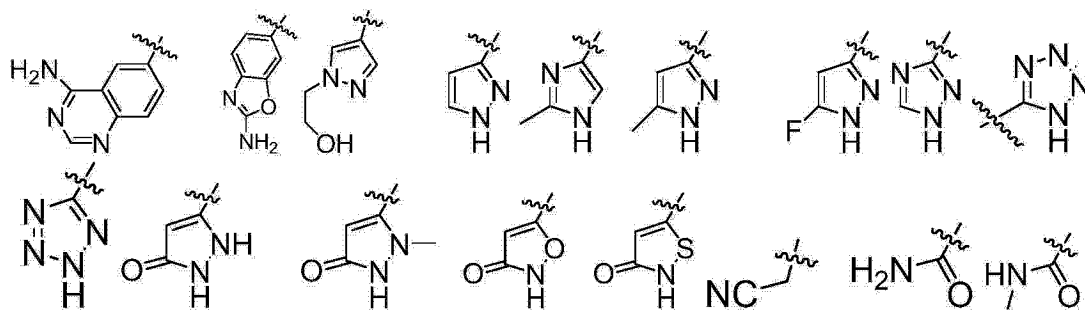
[0251] 在一些实施方案中, 当 R^{12} 为烷基、炔基、烯基、芳基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、烷氧基羰基、酰氨基或酰氧基时, 它取代有烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或硝基中的一个或多个, 所述烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基或胺磺酰基中的每种本身可以被取代。

[0252] 在一些实施方案中, W_d 的 R^{12} 为下列部分之一:

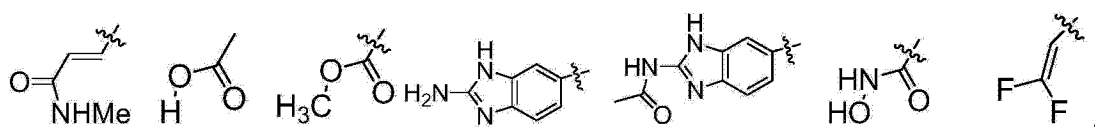
[0253]



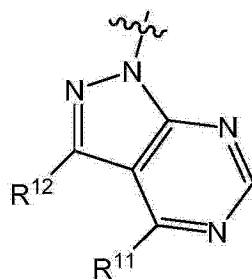
[0254]



[0257]

[0258] 在一些实施方案中, W_d 为式 III 的吡唑并嘧啶:

[0259]

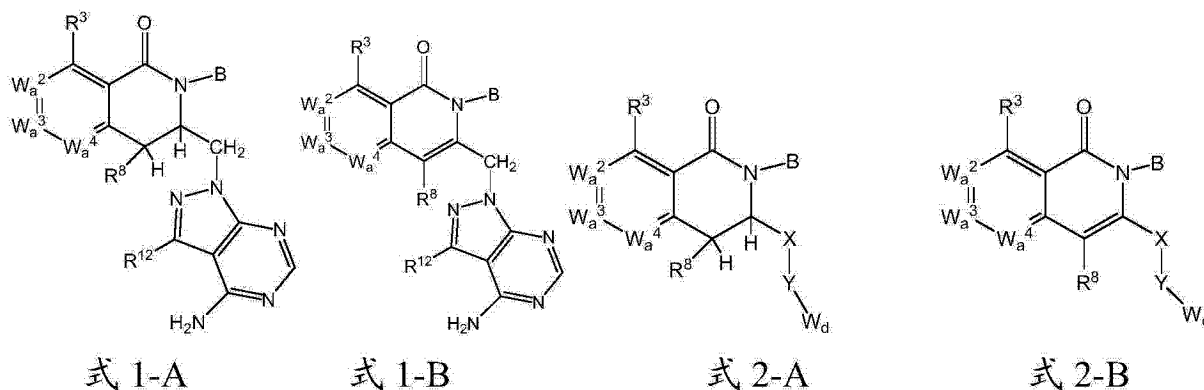


式 III

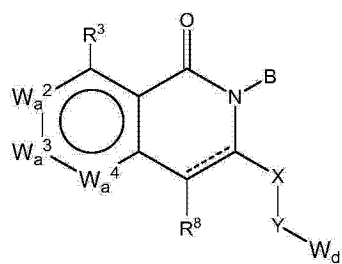
[0260] 其中 R^{11} 为 H、烷基、卤素、氨基、酰氨基、羟基或烷氧基, 以及 R^{12} 为 H、烷基、炔基、烯基、卤素、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为氨基以及 R^{12} 为 H、烷基、炔基、烯基、卤素、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为氨基以及 R^{12} 为烷基、卤素、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为氨基以及 R^{12} 为单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{11} 为氨基以及 R^{12} 为二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{11} 为氨基以及 R^{12} 为氰基、氨基、羧酸基、酰氧基、烷氧基羰基或酰氨基。

[0261] 在一些实施方案中, 式 I 化合物为具有选自式 1-A、1-B、2-A、2-B、IV、V、V-A、VI、VI-A、VI-B、VI-C、6-C1、6-C2、V-I-D 和 6-D 的结构的化合物:

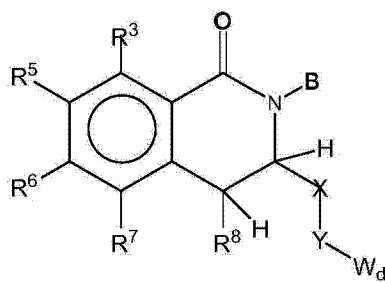
[0262]



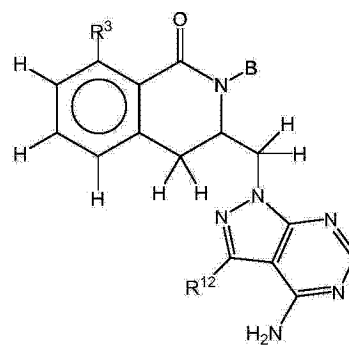
[0263]



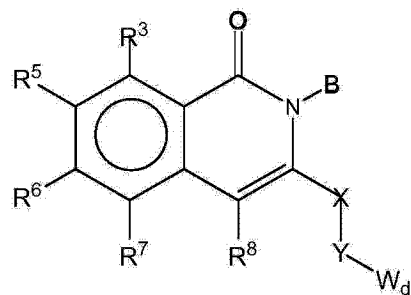
式 IV



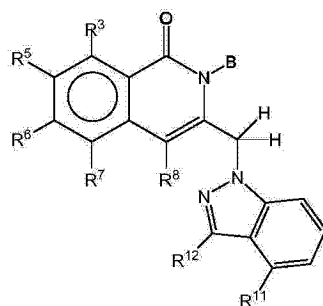
式 V



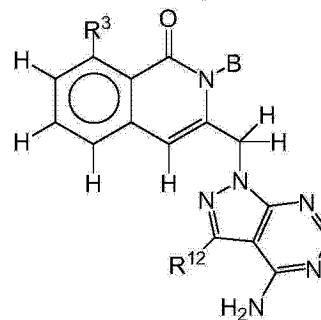
式 V-A



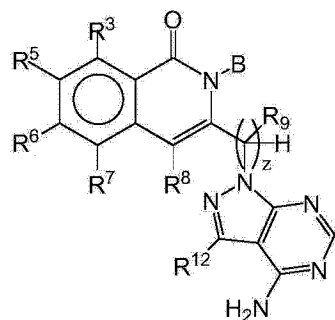
式 VI



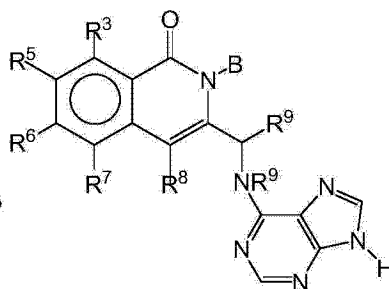
式 VI-A



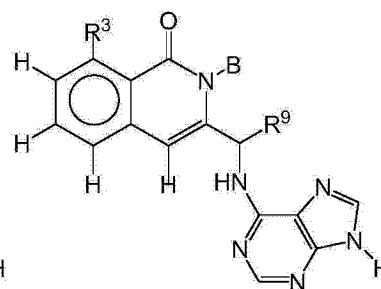
式 6-A



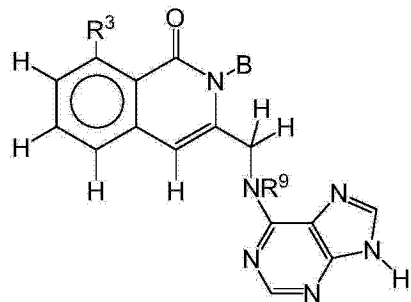
式 VI-B



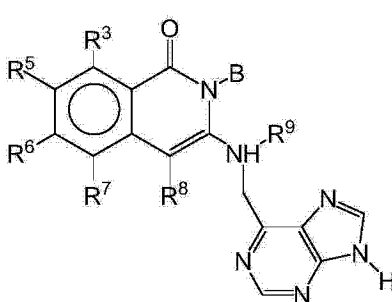
式 VI-C



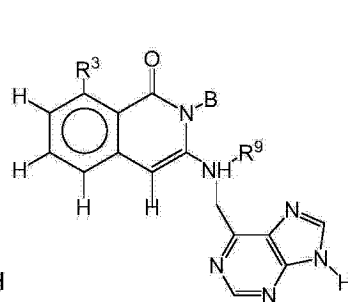
式 6-C1



式 6-C2



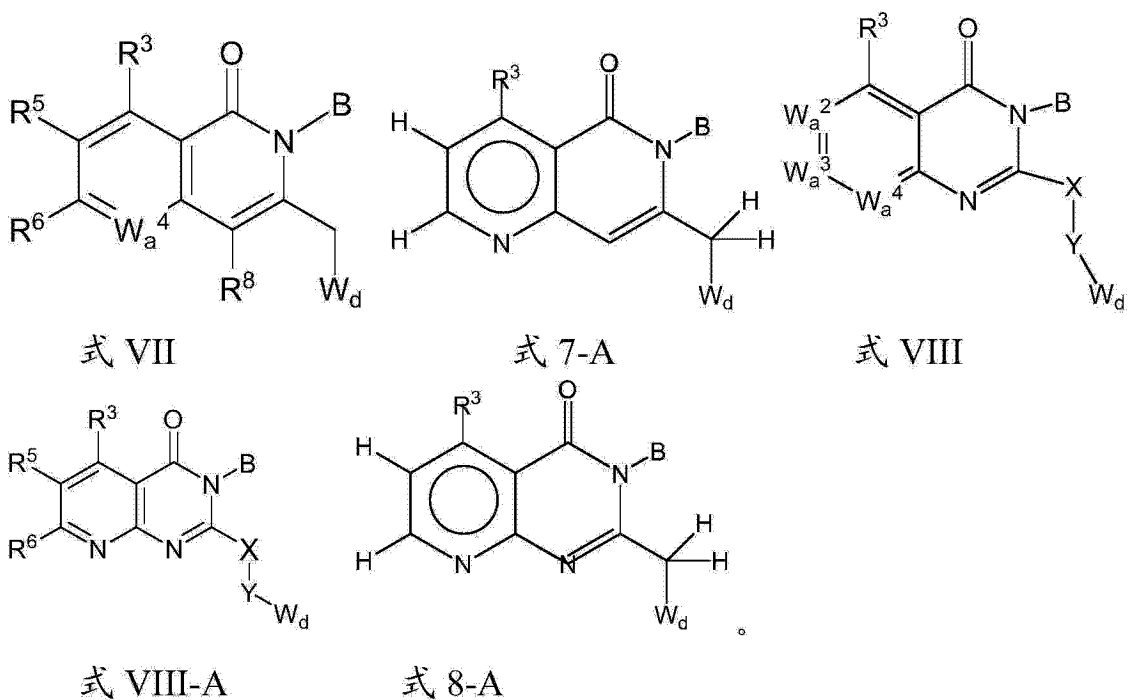
式 VI-D



式 6-D

[0264] 在另一个实施方案中,式 I 化合物为具有选自式 VII、7-A、VIII、VIII-A 和 8-A 的结构化合物:

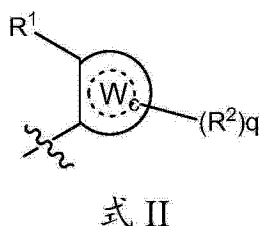
[0265]



[0266] 对式 I 化合物披露的任何元素和它们的取代基均可任意组合使用。

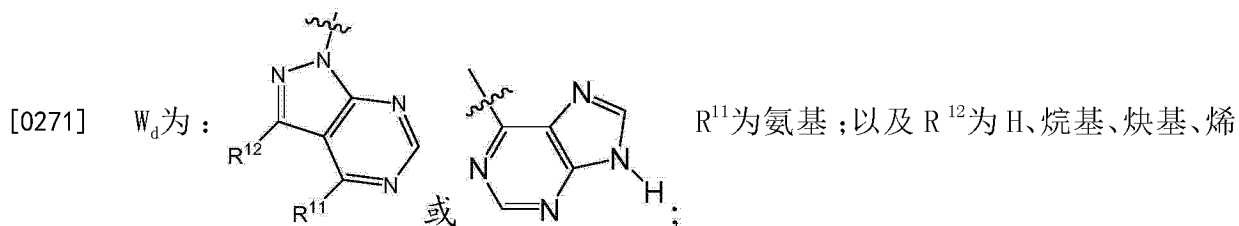
[0267] 在一个方面,对于式 I、IV、V、VI、VII 或 VIII 化合物, R_3 为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F、芳基或杂芳基;B 为烷基或式 II 的部分,

[0268]



[0269] 其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基; R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、- CH_3 、异丙基、- CF_3 、- OCH_3 、硝基或磷酸酯基; R^2 为卤素、羟基、氰基、硝基或磷酸酯基; q 为 0、1、2、3 或 4 的整数; R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为 H; X 不存在或为 $(CH_2)_z$; z 为 1; Y 为不存在, 或者为 $-N(R^9)-$ 或 $-N(R^9)CH(R^9)-$; R^9 为氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 环烷基或 C_2-C_{10} 杂烷基; 以及 W_d 为吡唑并嘧啶或嘌呤。

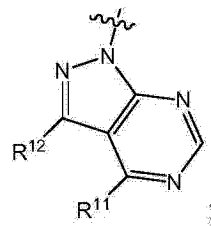
[0270] 在另一方面,对于式 I、IV、V、VI、VII 或 VIII 化合物, R_3 为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl 或 F; B 为烷基或式 II 的部分 (其为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基); R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、- CH_3 、异丙基、- CF_3 、- OCH_3 、硝基或磷酸酯基; R^2 为卤素、羟基、氰基、硝基或磷酸酯基; q 为 0、1 或 2; R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为 H; X 不存在或为 $(CH_2)_z$; z 为 1; Y 为不存在, 或者为 $-N(R^9)-$ 或 $-N(R^9)CH(R^9)-$; R^9 为氢、甲基或乙基;



基、卤素、芳基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、氰基、氨基、羧酸基、烷氧基羰基或酰氨基。

[0272] 在另一方面,对于式 I、IV、V、VI、VII 或 VIII 化合物, R_3 为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl 或 F; B 为烷基或式 II 的部分 (其为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基); R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、- CH_3 、异丙基、- CF_3 、- OCH_3 、硝基或磷酸酯基; R^2 为卤素、羟基、氰基、硝基或磷酸酯基; q 为 0、1 或

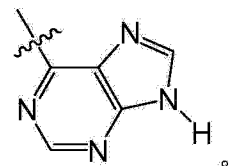
2; R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为 H; X 为 $(CH_2)_z$; z 为 1; Y 不存在以及 W_d 为:



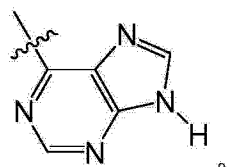
R^{11} 为氨基;

以及 R^{12} 为 H、烷基、炔基、烯基、卤素、芳基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、氰基、氨基、羧酸基、烷氧基羰基或酰氨基。

[0273] 在另一方面,对于式 I、IV、V、VI、VII 或 VIII 化合物, R_3 为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl 或 F; B 为烷基或式 II 的部分 (其为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基); R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、- CH_3 、异丙基、- CF_3 、- OCH_3 、硝基或磷酸酯基; R^2 为卤素、羟基、氰基、硝基或磷酸酯基; q 为 0、1 或 2; R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为 H; X 为 $(CH_2)_z$; z 为 1; Y 为 $-N(R^9)-$; R^9 为氢、甲基或乙基; 以及 W_d 为

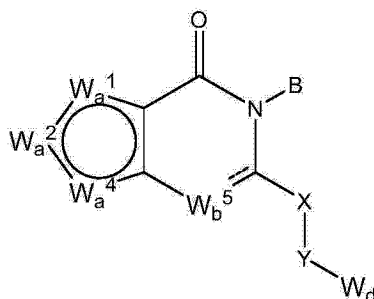


[0274] 在另一方面,对于式 I、IV、V、VI、VII 或 VIII 化合物, R_3 为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl 或 F; B 为烷基或式 II 的部分 (其为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基); R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、- CH_3 、异丙基、- CF_3 、- OCH_3 、硝基或磷酸酯基; R^2 为卤素、羟基、氰基、硝基或磷酸酯基; q 为 0、1 或 2; R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为 H; X 不存在; Y 为 $-N(R^9)CH(R^9)-$; R^9 为氢、甲基或乙基; 以及 W_d 为



[0275] 本发明还提供了式 IX 化合物或它的可药用盐,

[0276]



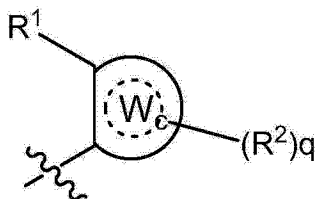
式 IX

[0277] 其中 W_a^1 和 W_a^2 独立地为 CR^5 、S、N 或 NR^4 , 以及 W_a^4 独立地为 CR^7 、S、N 或 NR^4 , 其中不超过两个相邻的环原子为氮或硫, 以及当 W_a^1 为 S 时, W_a^2 和 W_a^4 之一为 N 或 NR^4 ;

[0278] W_b^5 为 CR^8 、N 或 NR^8 ;

[0279] B 为烷基、氨基、杂烷基、环烷基、杂环烷基或式 II 的部分,

[0280]



式 II

[0281] 其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基, 以及

[0282] q 为 0、1、2、3 或 4 的整数;

[0283] W_d 不存在, 或者为杂环烷基、芳基或杂芳基部分;

[0284] X 不存在, 或者为 $-(CH(R^9))_z-$ 以及 z 在每种情况下独立地为 1、2、3 或 4 的整数;

[0285] Y 为不存在, 或者为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-(CHR^9)_z-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^9)-C(=O)-$ 或 $-N(R^9)-C(=O)NH-$ 、 $-N(R^9)C(R^9)_2-$ 或 $-C(=O)-(CHR^9)_z-$;

[0286] R^1 为氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸酯基、脒基或碳酸酯基;

[0287] R^2 为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基、硝基、磷酸酯基、脒基或碳酸酯基;

[0288] R^4 为氢、酰基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基或 C_1-C_4 杂烷基;

[0289] R^5 、 R^7 和 R^8 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或硝基;

[0290] R^9 在每种情况下独立地为氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基或 C_2-C_{10} 杂烷基。

[0291] 除了 W_a^1 、 W_a^2 、 W_a^4 和 W_b^5 之外, 对式 I 所述的取代基同样适用于式 IX 化合物, 如下定义 W_a^1 、 W_a^2 、 W_a^4 和 W_b^5 :

[0292] 在一些实施方案中, W_a^1 为 CR^5 、S、N 或 NR^4 。

[0293] 在一些实施方案中, W_a^2 为 CR^5 、S、N 或 NR^4 。

[0294] 在一些实施方案中, W_a^4 为 CR^7 、S、N 或 NR^4 。

[0295] 在一些实施方案中, W_b^5 为 CR^8 、N 或 NR^8 。

[0296] 在一些实施方案中, 式 IX 化合物具有选自以下的结构: (i) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (ii) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (iii) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 N; (iv) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (v) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 N, W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (vi) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 N, W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (vii) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 N, W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 N; (viii) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 N, W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (ix) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N, 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (x) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N, 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xi) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N, 以及 W_b^5 为 N; (xii) W_a^1 为 NR^4 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N, 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xiii) W_a^1 为 S, W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为 N, 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xiv)

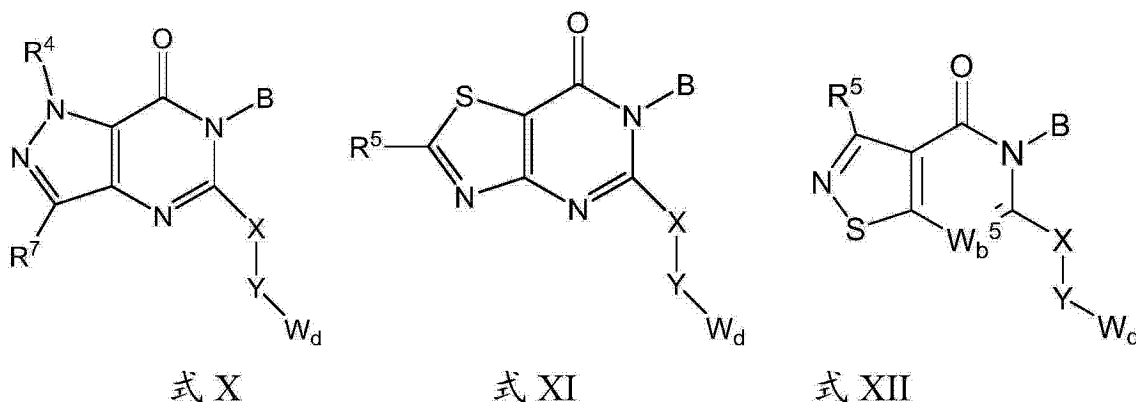
W_a^1 为S, W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为N, 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xv) W_a^1 为S, W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为N, 以及 W_b^5 为N; (xvi) W_a^1 为S, W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为N, 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xvii) W_a^1 为N, W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xviii) W_a^1 为N, W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xix) W_a^1 为N, W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为N; (xx) W_a^1 为N, W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xxi) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为N, W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xxii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为N, W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xxiii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为N, W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xxiv) W_a^1 为S, W_a^2 为N, W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xxv) W_a^1 为S, W_a^2 为N, W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xxvi) W_a^1 为S, W_a^2 为N, W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为N; (xxvii) W_a^1 为S, W_a^2 为N, W_a^4 为 CR^7 , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xxviii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为N, W_a^4 为 NR^4 , 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xxix) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为N, W_a^4 为 NR^4 , 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xxx) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为N, W_a^4 为 NR^4 , 以及 W_b^5 为N; (xxxi) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为N, W_a^4 为 NR^4 , 以及 W_b^5 为 NR^8 ; (xxxii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为 CHR^8 ; (xxxiii) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为 CR^8 ; (xxxiv) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为N; 以及 (xxxv) W_a^1 为 CR^5 , W_a^2 为 CR^5 , W_a^4 为S, 以及 W_b^5 为 NR^8 。

[0297] 在一些实施方案中, R^4 选自氢、未取代或取代的酰基、未取代或取代的烷基(其包括但不限于未取代或取代的 C_1 - C_4 烷基)、未取代或取代的烯基(其包括但不限于 C_2 - C_5 烯基)、未取代或取代的炔基(其包括但不限于 C_2 - C_5 炔基)、未取代或取代的环烷基(其包括但不限于 C_3 - C_5 环烷基)、未取代或取代的杂环烷基和未取代或取代的杂烷基(其包括但不限于未取代或取代的 C_1 - C_4 杂烷基)。

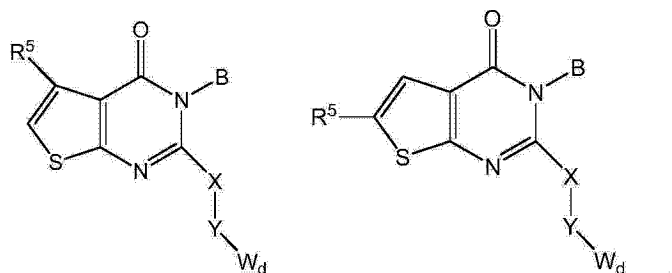
[0298] 在一些实施方案中, 当 R^4 为酰基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基或杂烷基时, 它取代有烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基、胺磺酰基、卤素、氰基、羟基或硝基中的一个或多个, 所述烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、酰氨基、氨基、酰基、酰氧基或胺磺酰基中的每个本身可以被取代。

[0299] 在一些实施方案中, 式 IX 化合物为具有选自式 X、XI、XII、XIII 和 XIV 的结构化合物:

[0300]



[0301]



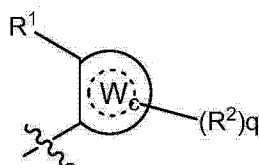
式 XIII

式 XIV

[0302] 对式 IX 化合物披露的任何元素和它们的取代基均可任意组合使用。

[0303] 在一个方面,对于式 IX、X、XI、XII、XIII 或 XIV 化合物,B 为烷基或式 II 的部分,

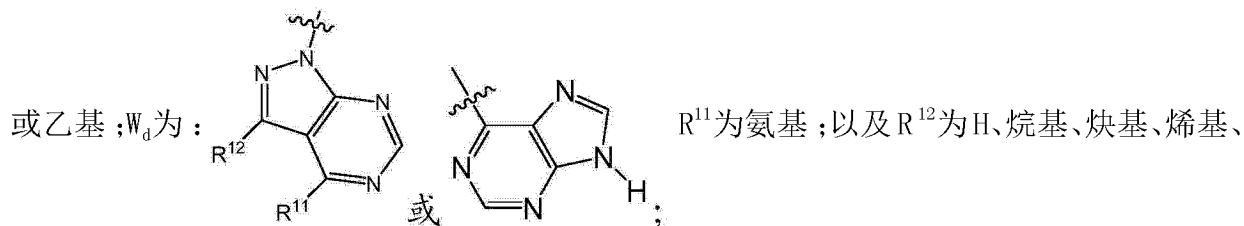
[0304]



式 II

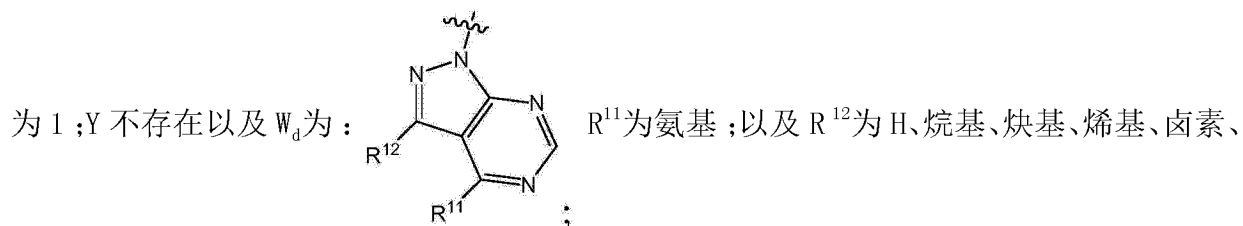
[0305] 其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基; R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、-CH₃、异丙基、-CF₃、-OCH₃、硝基或磷酸酯基; R^2 为卤素、羟基、氰基、硝基或磷酸酯基; q 为 0、1、2、3 或 4 的整数; R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^8 为 H 或甲基; X 不存在或为 (CH₂)_z; z 为 1; Y 为不存在, 或者为 -N(R⁹)- 或 -N(R⁹)CH(R⁹)-; R^9 为氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₇ 环烷基或 C₂-C₁₀ 杂烷基; 以及 W_d 为吡唑并嘧啶或嘌呤。

[0306] 在另一方面,对于式 IX、X、XI、XII、XIII 或 XIV 化合物,B 为烷基或式 II 的部分,其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基; R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、-CH₃、异丙基、-CF₃、-OCH₃、硝基或磷酸酯基; R^2 为卤素、羟基、氰基、硝基或磷酸酯基; q 为 0、1、2、3 或 4 的整数; R^4 、 R^5 和 R^7 为 H 或甲基; R^8 为 H; X 不存在或为 (CH₂)_z; z 为 1; Y 不存在或为 -N(R⁹)-; R^9 为氢、甲基



卤素、芳基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、氰基、氨基、羧基、烷氧基羰基或酰氨基。

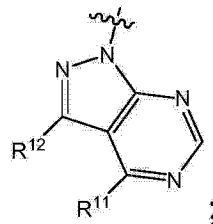
[0307] 在另一方面,对于式 IX、X、XI、XII、XIII 或 XIV 化合物,B 为式 II 的部分,其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基; R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、-CH₃、异丙基、-CF₃、-OCH₃ 或硝基; R^2 为卤素、羟基、氰基或硝基; q 为 0、1 或 2; R^4 、 R^5 和 R^7 为 H 或甲基; R^8 为 H; X 为 (CH₂)_z; z



芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基。

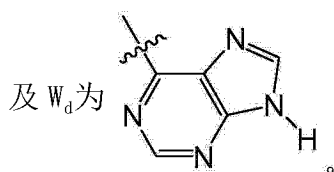
[0308] 在另一方面,对于式 IX、X、XI、XII、XIII 或 XIV 化合物,B 为烷基或式 II 的部分,其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基; R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、-CH₃、异丙基、-CF₃、-OCH₃、硝基或磷酸酯基; R^2 为卤素、羟基、氰基、硝基或磷酸酯基; q 为 0、1 或 2; R^4 、 R^5 和 R^7 为 H 或

甲基; R^8 为 H; X 为 $(CH_2)_z$; z 为 1; Y 不存在以及 W_d 为:



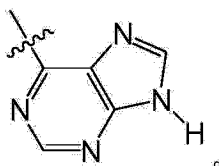
为 H、烷基、炔基、烯基、卤素、芳基、杂芳基、杂环烷基、环烷基、氰基、氨基、羧酸基、烷氧基羰基或酰氨基。

[0309] 在另一方面,对于式 IX、X、XI、XII、XIII 或 XIV 化合物,B 为烷基或式 II 的部分,其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基; R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、-CH₃、异丙基、-CF₃、-OCH₃、硝基或磷酸酯基; R^2 为卤素、羟基、氰基、硝基或磷酸酯基; q 为 0、1 或 2; R^4 、 R^5 和 R^7 为 H 或甲基; R^8 为 H; X 为 $(CH_2)_z$; z 为 1; X 为 $(CH_2)_z$; z 为 1; Y 为 $-N(R^9)-$; R^9 为氢、甲基或乙基;以

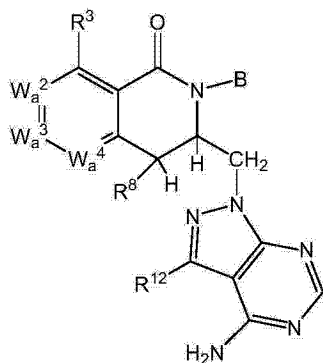


[0310] 在另一方面,对于式 IX、X、XI、XII、XIII 或 XIV 化合物,B 为烷基或式 II 的部分,其中 W_c 为芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基; R^1 为 H、-F、-Cl、-CN、-CH₃、异丙基、-CF₃、-OCH₃、硝基或磷酸酯基; R^2 为卤素、羟基、氰基、硝基或磷酸酯基; q 为 0、1 或 2; R^4 、 R^5 和 R^7 为 H 或甲基; R^8 为 H; X 不存在; Y 为 $-N(R^9)CH(R^9)-$; R^9 为氢、甲基或乙基; W_d 为:

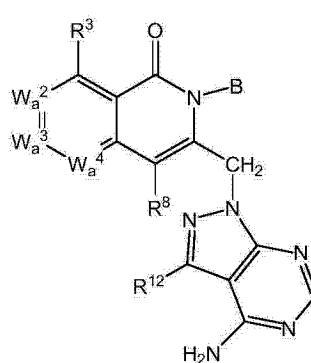
[0311]



[0312]



式 1-A



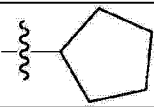
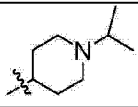
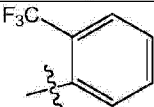
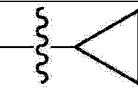
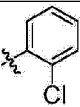
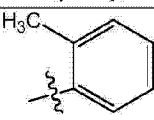
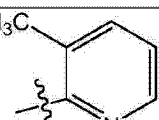
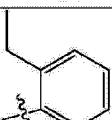
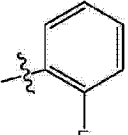
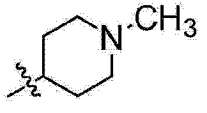
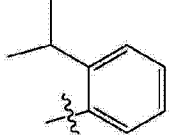
式 1-B

[0313] 本申请提供了式 1-A 和式 1-B 的说明性实施方案,其中 R^3 选自 H、Cl、F 或甲基中

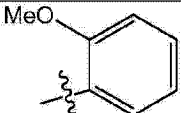
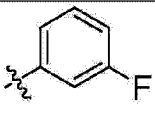
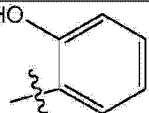
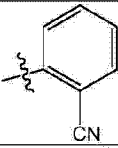
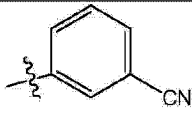
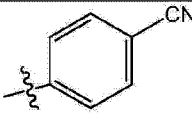
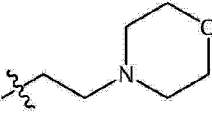
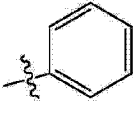
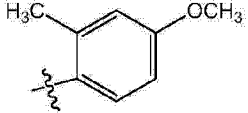
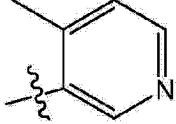
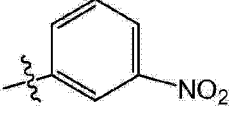
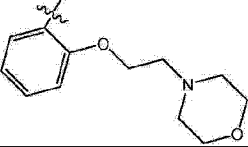
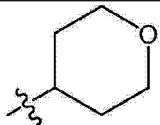
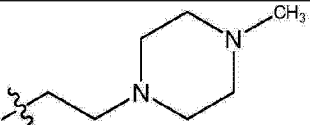
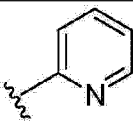
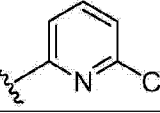
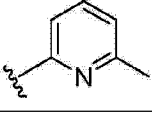
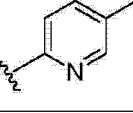
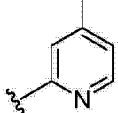
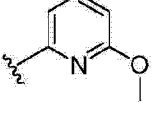
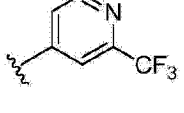
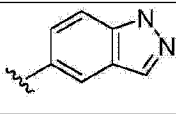
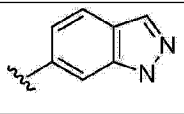
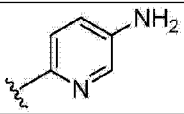
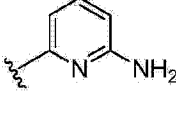
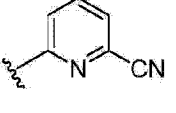
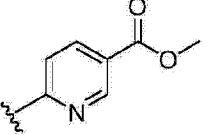
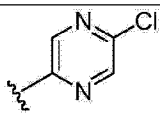
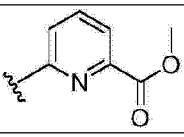
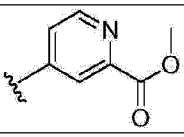
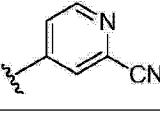
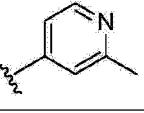
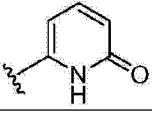
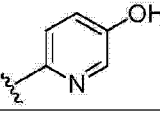
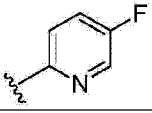
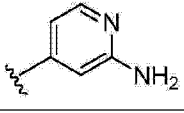
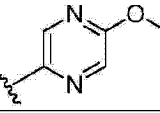
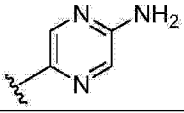
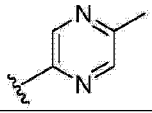
的任意基团; W_a^2 中的任何一个选自 CH、N、C-CN 或 C-OCH₃; W_a^3 中的任何一个选自 CH、N、C-CF₃ 或 C-CH₃; W_a^4 中的任何一个选自 CH、N 或 C-CF₃; R^8 中的任何一个选自 H、Me 或 Cl; B 中的任何一个如表 1 中所述; 以及 R^{12} 中的任何一个如表 2 中所述。具有式 1-A 和式 1-B 的化合物可含有对 R^3 、 W_a^2 、 W_a^3 、 W_a^4 、 R^8 、B 和 R^{12} 所指定的任何取代基。所述的具体实施方案绝非限制本发明, 而是描述本发明化合物。式 1-A 和 1-B 的一些另外的示例性化合物在表 5 中示出。

[0314] 表 1. 具有式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或 XIV 结构的化合物的说明性 B。

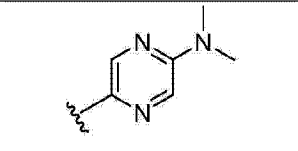
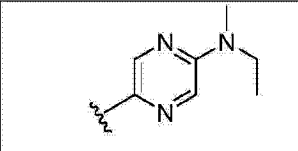
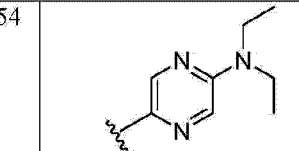
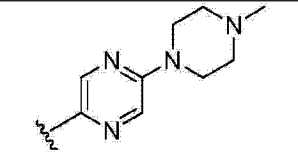
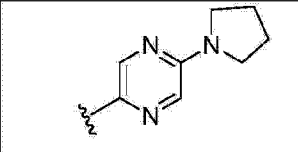
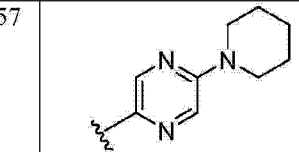
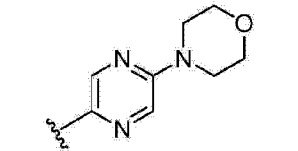
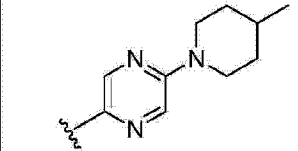
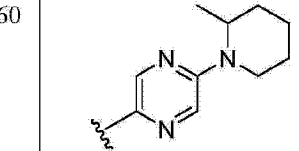
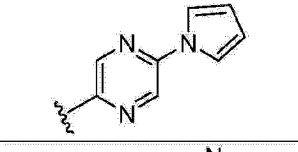
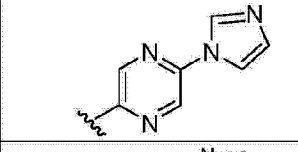
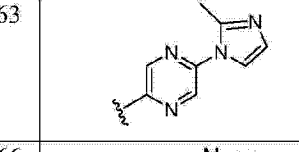
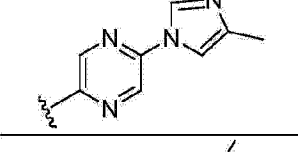
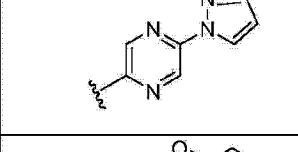
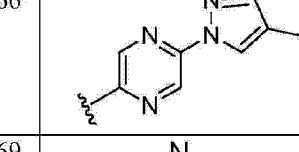
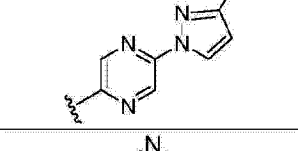
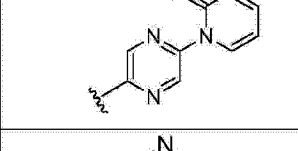
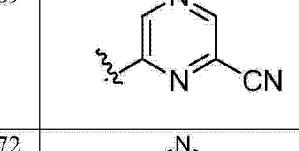
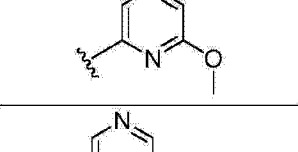
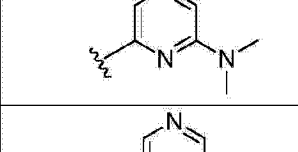
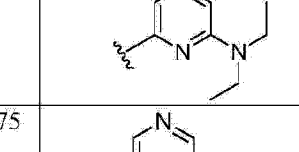
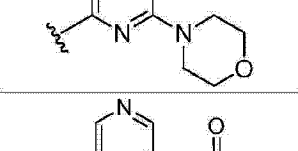
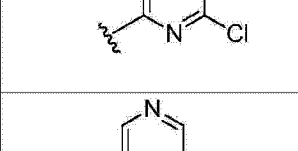
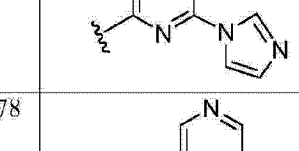
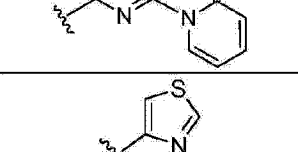
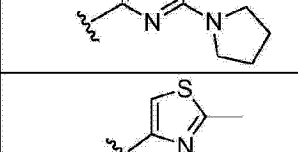
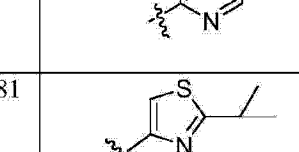
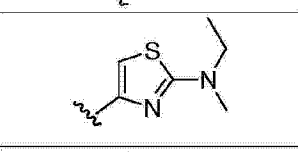
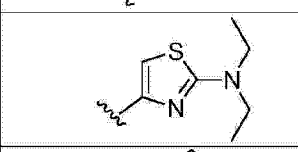
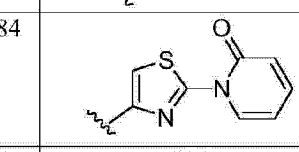
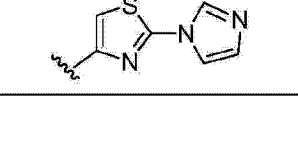
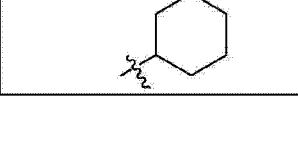
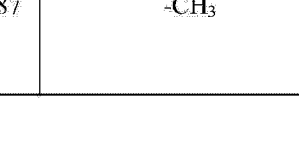
[0315]

亚类 编号	B	亚类 编号	B	亚类 编号	B
B-1		B-2		B-3	-CH(CH ₃) ₂
B-4		B-5		B-6	
B-7		B-8		B-9	
B-10		B-11		B-12	

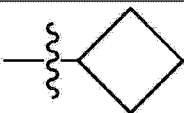
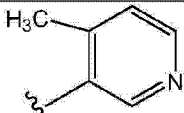
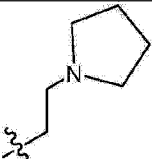
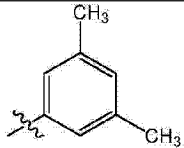
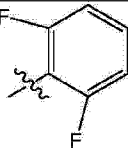
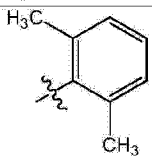
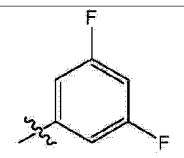
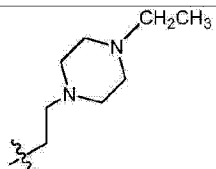
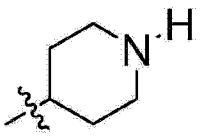
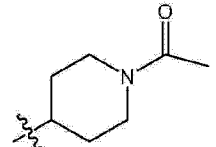
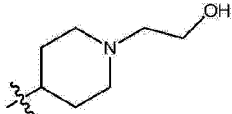
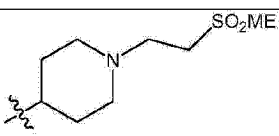
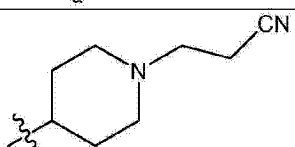
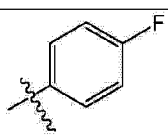
[0316]

B-13		B-14		B-15	
B-16		B-17		B-18	
B-19		B-20		B-21	
B-22		B-23		B-24	
B-25		B-26		B-27	
B-28		B-29		B-30	
B-31		B-32		B-33	
B-34		B-35		B-36	
B-37		B-38		B-39	
B-40		B-41		B-42	
B-43		B-44		B-45	
B-46		B-47		B-48	
B-49		B-50		B-51	

[0317]

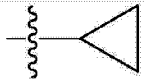
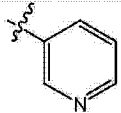
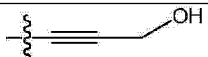
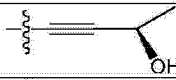
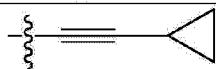
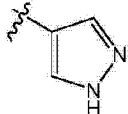
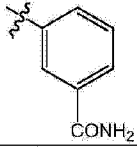
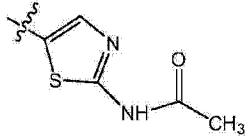
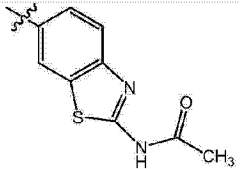
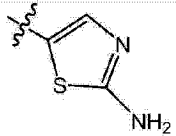
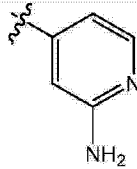
B-52		B-53		B-54	
B-55		B-56		B-57	
B-58		B-59		B-60	
B-61		B-62		B-63	
B-64		B-65		B-66	
B-67		B-68		B-69	
B-70		B-71		B-72	
B-73		B-74		B-75	
B-76		B-77		B-78	
B-79		B-80		B-81	
B-82		B-83		B-84	
B-85		B-86		B-87	

[0318]

B-88	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	B-89		B-90	
B-91		B-92		B-93	
B-94		B-95		B-96	
B-97		B-98		B-99	
B-100		B-101		B-102	

[0319] 表 2. 具有式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或 XIV 结构的化合物的说明性 R¹²。

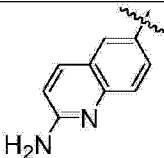
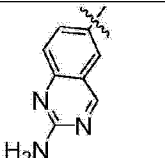
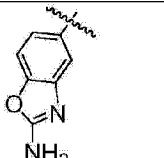
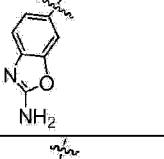
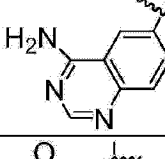
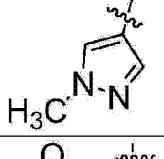
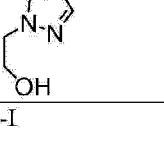
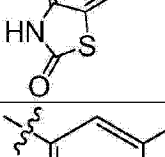
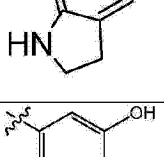
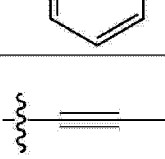
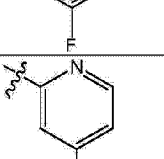
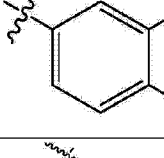
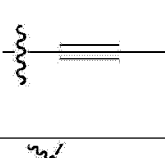
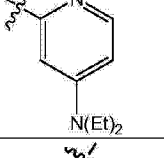
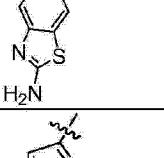
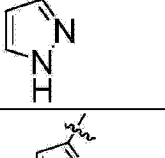
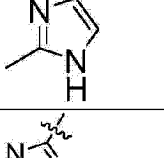
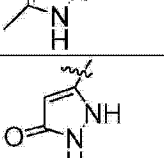
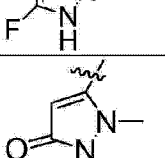
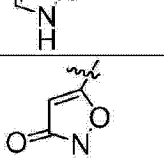
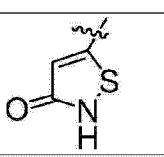
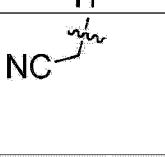
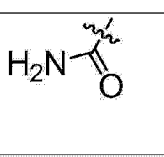
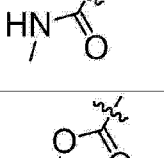
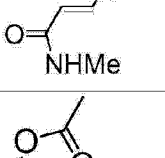
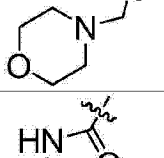
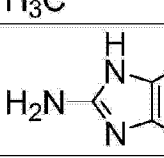
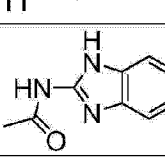
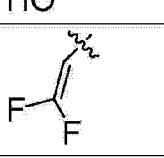
[0320]

亚类 编号	R ¹²	亚类 编号	R ¹²	亚类 编号	R ¹²
12-1	-CN	12-2	-Br	12-3	-Cl
12-4	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	12-5	$-\text{CH}_3$	12-6	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
12-7		12-8		12-9	
12-10		12-11		12-12	
12-13		12-14		12-15	
12-16		12-17		12-18	

[0321]

12-19		12-20		12-21	
12-22		12-23		12-24	
12-25		12-26		12-27	
12-28		12-29		12-30	
12-31		12-32		12-33	
12-34		12-35	-H	12-36	
12-37		12-38		12-39	
12-40		12-41		12-42	
12-43		12-44		12-45	
12-46		12-47		12-48	
12-49		12-50		12-51	

[0322]

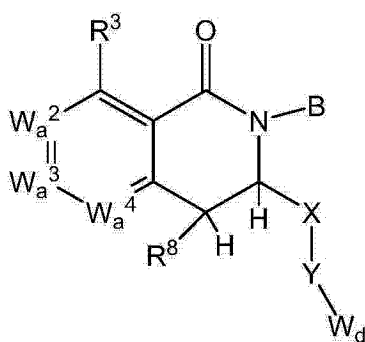
12-52		12-53		12-54	
12-55		12-56		12-57	
12-58		12-59		12-60	
12-61	-I	12-62		12-63	
12-64		12-65		12-66	
12-67		12-68		12-69	
12-70		12-71		12-72	
12-73		12-74		12-75	
12-76		12-77		12-78	
12-79		12-80		12-81	
12-82		12-83		12-84	
12-85		12-86		12-87	

[0323]

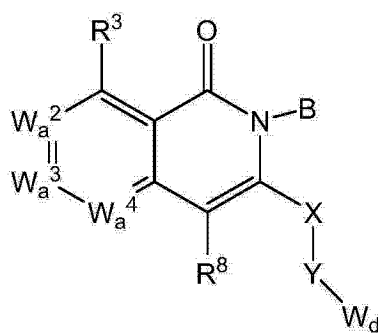
12-88		12-89		12-90	
12-91		12-92		12-93	
12-94		12-95		12-96	

[0324] 本申请提供了式 2-A 和式 2-B 的说明性实施方案,其中 R^3 选自 H、Cl、F 或甲基中的任何基团; W_a^2 中的任何一个选自 CH、N、C-CN 或 C-OCH₃; W_a^3 中的任何一个选自 CH、N、C-CF₃ 或 C-CH₃; W_a^4 中的任何一个选自 CH、N 或 C-CF₃; R^8 中的任何一个选自 H、Me 或 Cl; B 中的任何一个如表 1 中所述; R^{12} 中的任何一个如表 2 中所述,以及 X-Y- W_d 中的任何一个如表 3 中所述。式 2-A 和式 2-B 化合物可含有对 R^3 、 W_a^2 、 W_a^3 、 W_a^4 、 R^8 、B、 R^{12} 和 X-Y- W_d 所指定的任何取代基。所述的具体实施方案绝非限制本发明,而是描述本发明化合物。式 2-A 和 2-B 的一些另外的示例性化合物在表 5 中示出。

[0325]



式 2-A



式 2-B

[0326] 表 3. 具有式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或 XIV 结构的化合物的示例性 X-Y- W_d 。

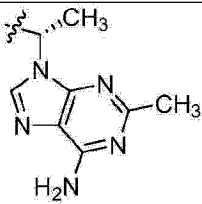
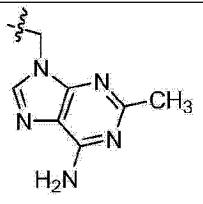
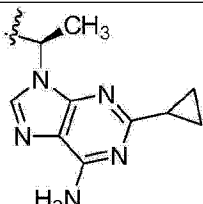
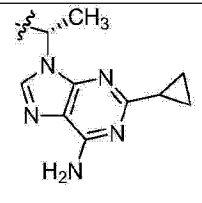
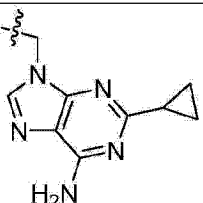
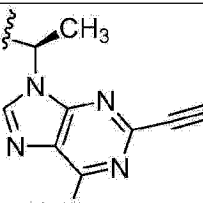
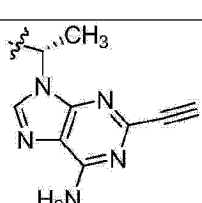
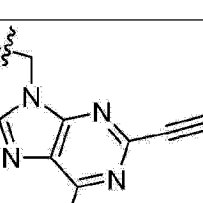
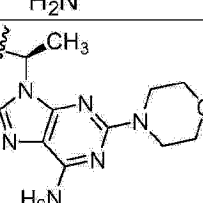
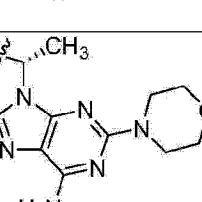
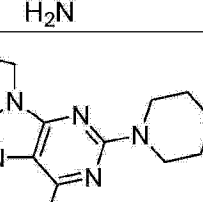
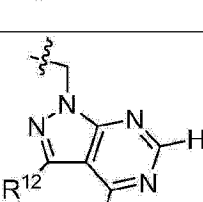
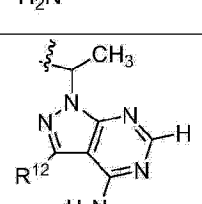
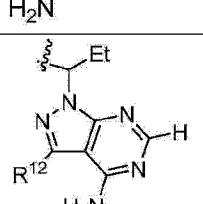
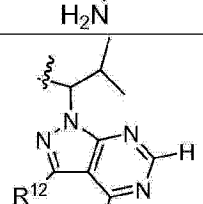
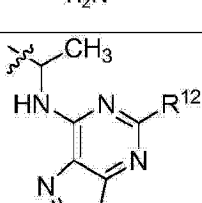
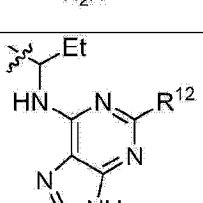
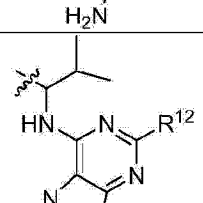
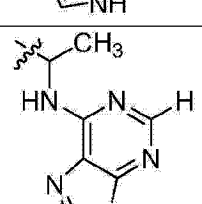
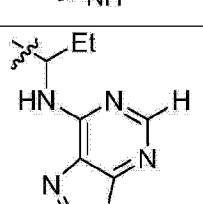
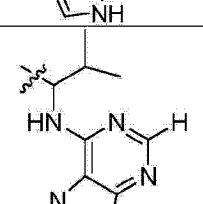
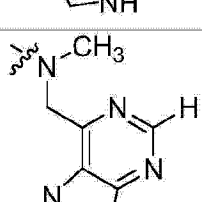
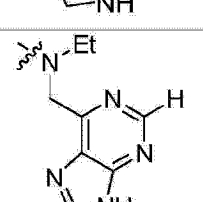
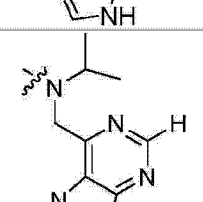
[0327]

亚类 编号	X-Y- W_d	亚类 编号	X-Y- W_d	亚类 编号	X-Y- W_d

[0328]

1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	

[0329]

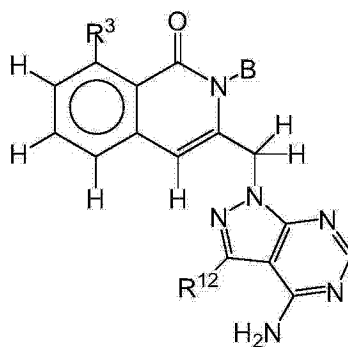
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	

[0330]

52		53		54	
55					

[0331] 本申请提供了式 6-A 的说明性实施方案,其中 R^3 选自 H、Cl、F 或甲基中的任何基团;B 中的任何一个如表 1 中所述;以及 R^{12} 中的任何一个如表 2 中所述。式 6-A 化合物可含有对 R^3 、B 和 R^{12} 所指定的任何取代基。所述的具体实施方案绝非限制本发明,而是描述本发明化合物。式 6-A 的一些另外的示例性化合物在表 5 中示出。

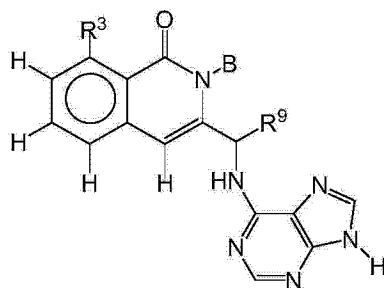
[0332]



式 6-A

[0333] 本申请提供了式 6-C1 的说明性实施方案,其中 R^3 选自 H、Cl、F 或甲基中的任何基团;B 中的任何一个如表 1 中所述; R^9 中的任何一个选自 -H、-CH₃ 或 -CH₂CH₃;以及 R^{12} 中的任何一个如表 2 中所述。式 6-C1 化合物可含有对 R^3 、B、 R^9 和 R^{12} 所指定的任何取代基。所述的具体实施方案绝非限制本发明,而是描述本发明化合物。式 6-C1 的一些另外的示例性化合物在表 5 中示出。

[0334]

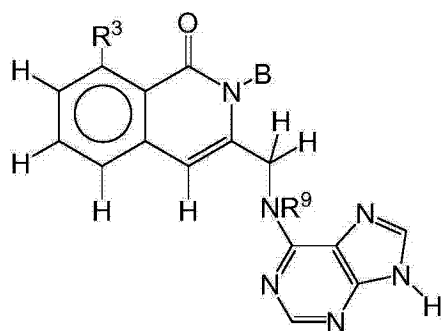


式 6-C1

[0335] 本申请提供了式 6-C2 的说明性实施方案,其中 R^3 选自 H、Cl、F 或甲基中的任何基团;B 中的任何一个如表 1 中所述;以及 R^9 中的任何一个选自 -H、-CH₃ 或 -CH₂CH₃。式 6-C2 化合物可含有对 R^3 、B 和 R^9 所指定的任何取代基。所述的具体实施方案绝非限制本发明,而

是描述本发明化合物。式 6-C2 的一些另外的示例性化合物在表 5 中示出。

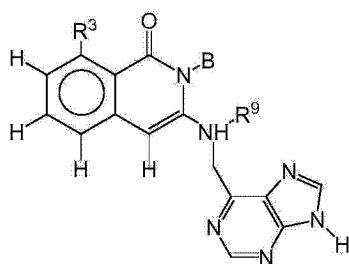
[0336]



式 6-C2

[0337] 本申请提供了式 6-D 的说明性实施方案,其中 R^3 选自 H、Cl、F 或甲基中的任何基团;B 中的任何一个如表 1 中所述;以及 R^9 中的任何一个选自 -H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。式 6-D 化合物可含有对 R^3 、B 和 R^9 所指定的任何取代基。所述的具体实施方案绝非限制本发明,而是描述本发明化合物。式 6-D 的一些另外的示例性化合物在表 5 中示出。

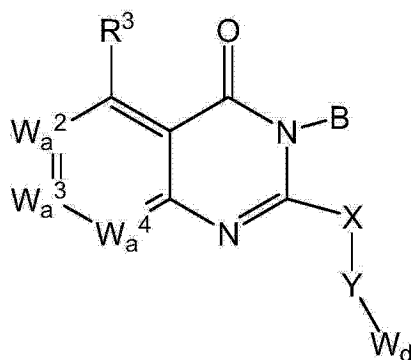
[0338]



式 6-D

[0339] 本申请提供了式 VIII 的说明性实施方案,其中 R^3 选自 H、Cl、F 或甲基中的任何基团; W_a^2 中的任何一个选自 CH、N、C-CN 或 $C-OCH_3$; W_a^3 中的任何一个选自 CH、N、C- CF_3 或 $C-CH_3$; W_a^4 中的任何一个选自 CH、N 或 $C-CH_3$;B 中的任何一个如表 1 中所述; R^{12} 中的任何一个如表 2 中所述,以及 X-Y- W_d 中的任何一个如表 3 中所述。式 VIII 化合物可含有对 R^3 、 W_a^2 、 W_a^3 、 W_a^4 、B、 R^{12} 和 X-Y- W_d 所指定的任何取代基。所述的具体实施方案绝非限制本发明,而是描述本发明化合物。式 VIII 的一些另外的示例性化合物在表 5 中示出。

[0340]

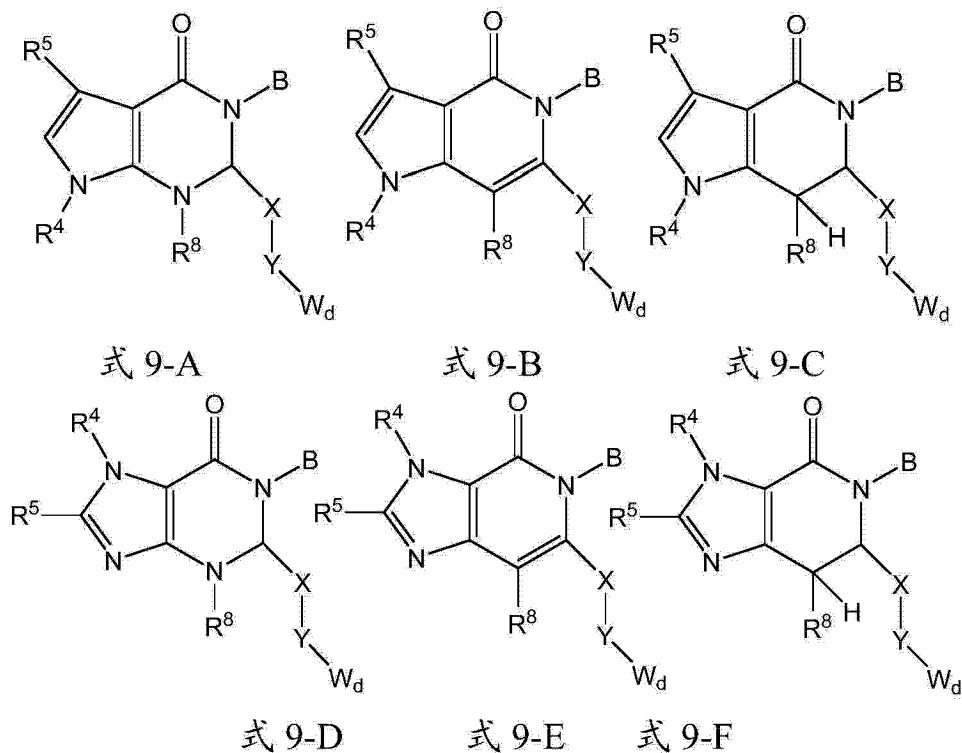


式 VIII

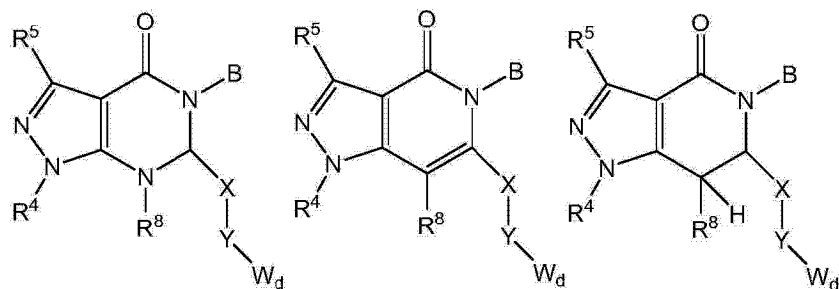
[0341] 还提供了具有在一般结构式 IX 下的亚结构式 9A-9BD 的化合物,其中 R^4 选自 -H、甲

基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基和环戊基； R^5 中的任何一个选自H、Cl、F、甲基或三氟甲基； R^7 中的任何一个选自H、Cl、F、甲基、三氟甲基、氰基、羟基、乙基、异丙基和环丙基； R^8 中的任何一个选自H、甲基或异丙基；B中的任何一个如表1中所述；X-Y- W_d 中的任何一个如表3中所述，以及 R^{12} 中的任何一个如表2中所述。式9A-9BD化合物可含有对 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、B、X-Y- W_d 和 R^{12} 所指定的任何取代基。所述的具体实施方案绝非限制本发明，而是描述本发明化合物。式9-A至9-BD的一些另外的示例性化合物在表5中示出。

[0342]



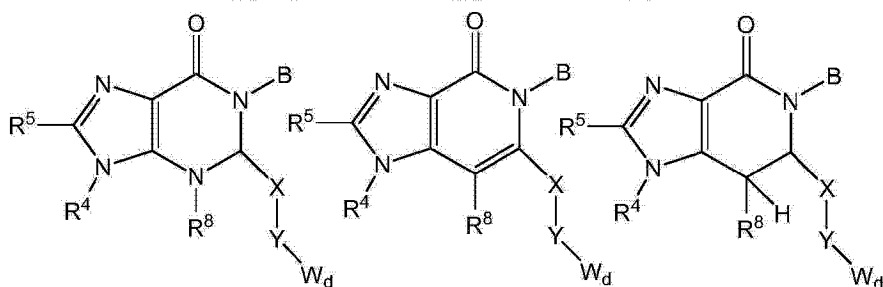
[0343]



式 9-G

式 9-H

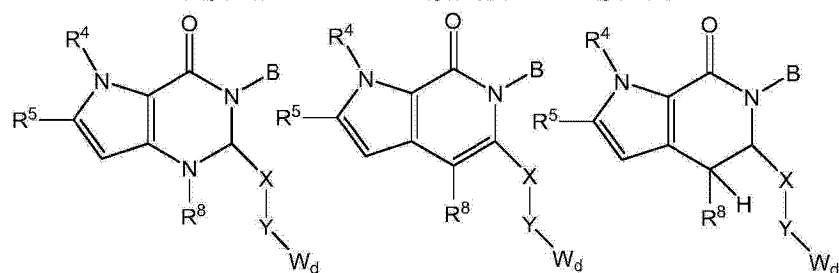
式 9-I



式 9-J

式 9-K

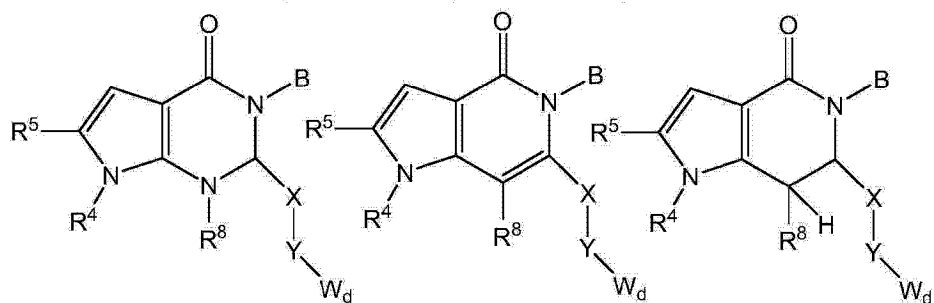
式 9-L



式 9-M

式 9-N

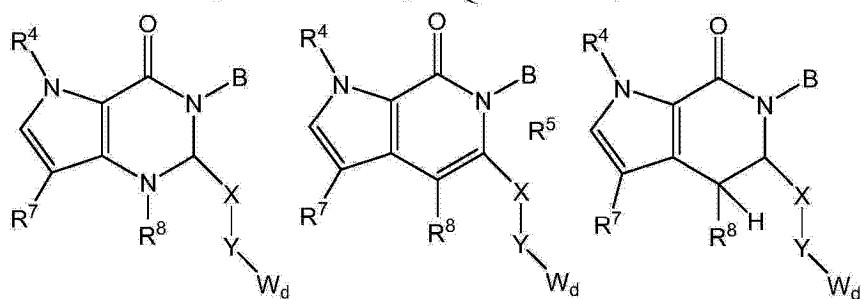
式 9-O



式 9-P

式 9-Q

式 9-R

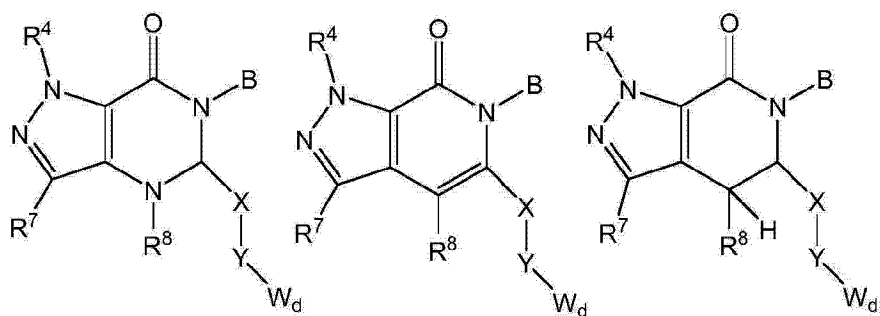


式 9-S

式 9-T

式 9-U

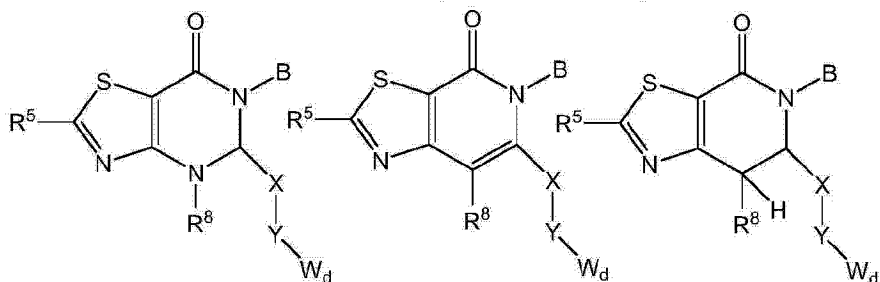
[0344]



式 9-V

式 9-W

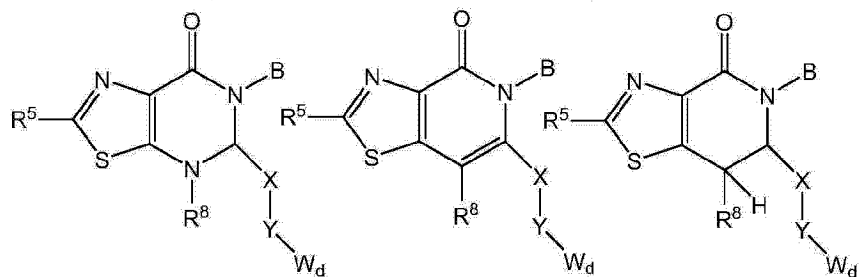
式 9-X



式 9-Y

式 9-Z

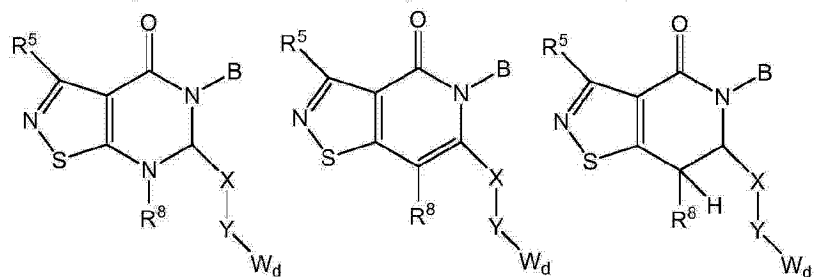
式 9-AA



式 9-AB

式 9-AC

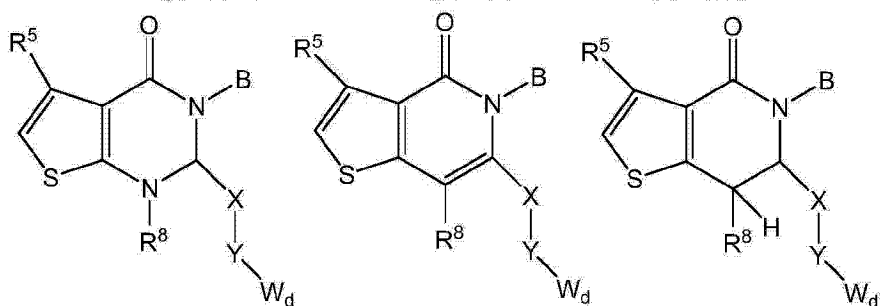
式 9-AD



式 9-AE

式 9-AF

式 9-AG

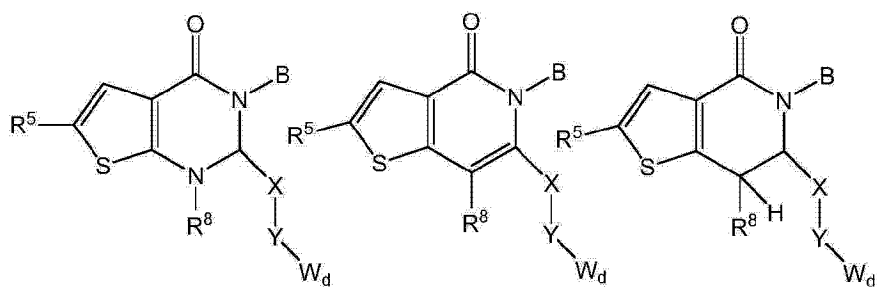


式 9-AH

式 9-AI

式 9-AJ

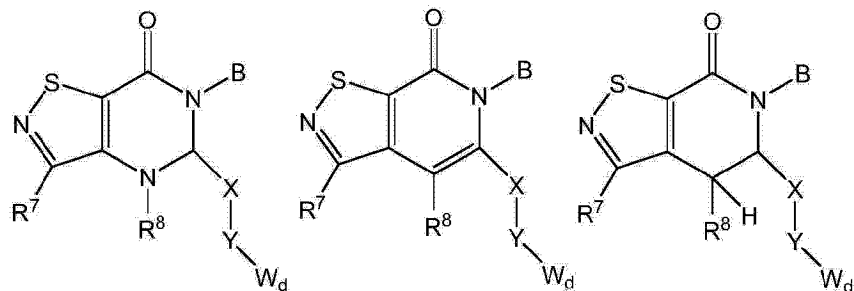
[0345]



式 9-AK

式 9-AL

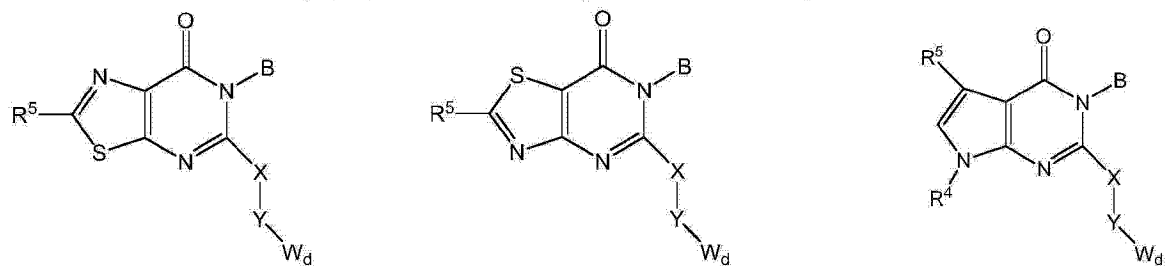
式 9-AM



式 9-AN

式 9-AO

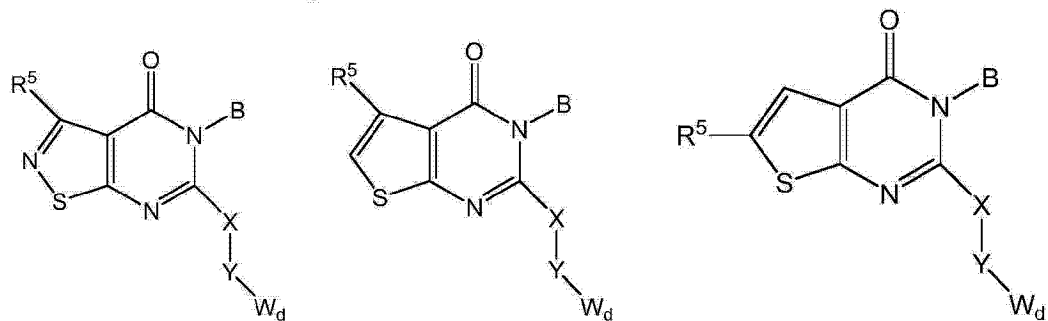
式 9-AP



式 9-AQ

式 9-AR

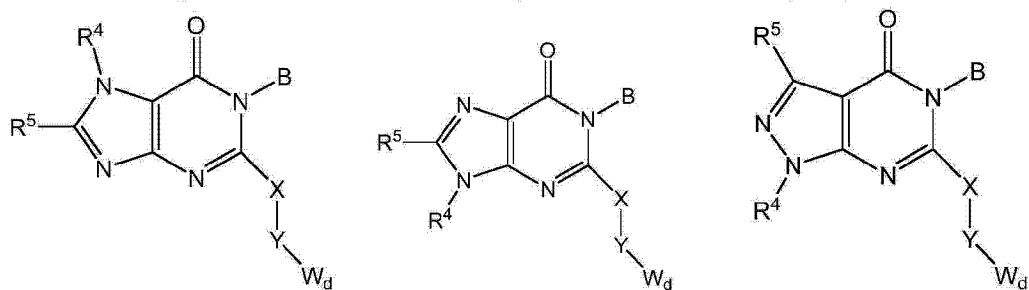
式 9-AS



式 9-AT

式 9-AU

式 9-AV

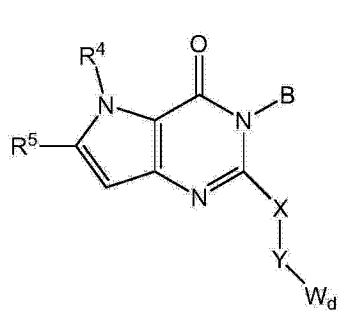


式 9-AW

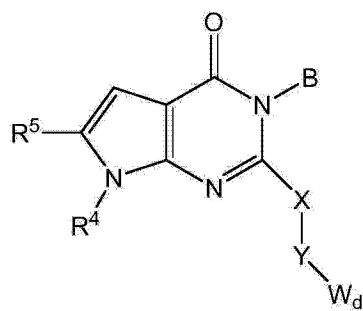
式 9-AX

式 9-AY

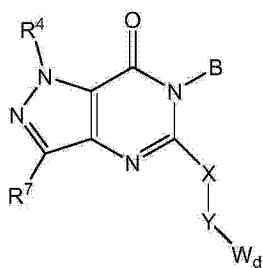
[0346]



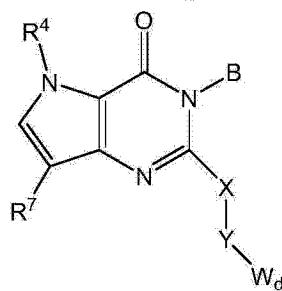
式 9-AZ



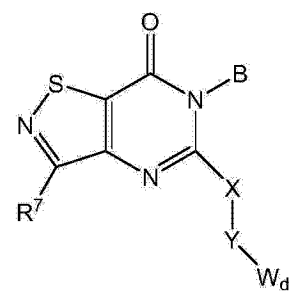
式 9-BA



式 9-BB



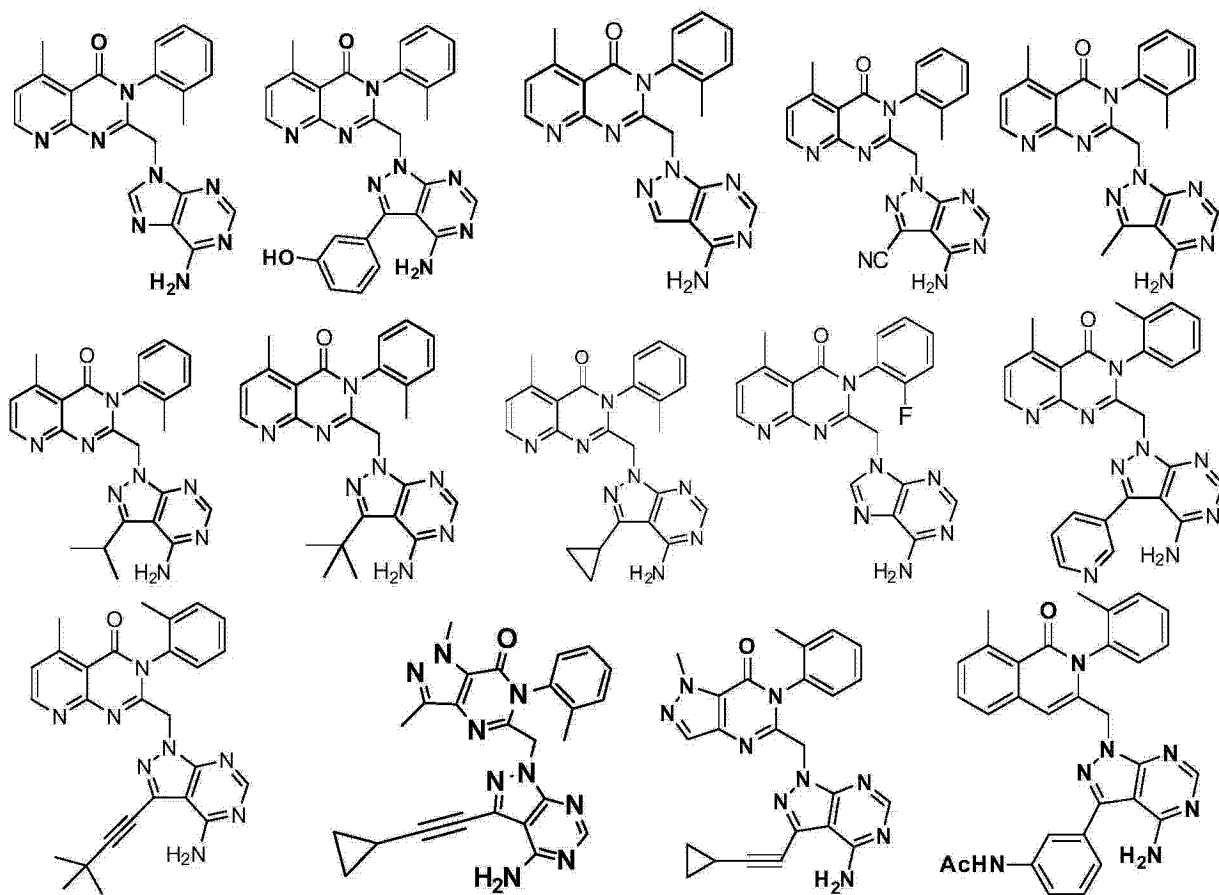
式 9-BC



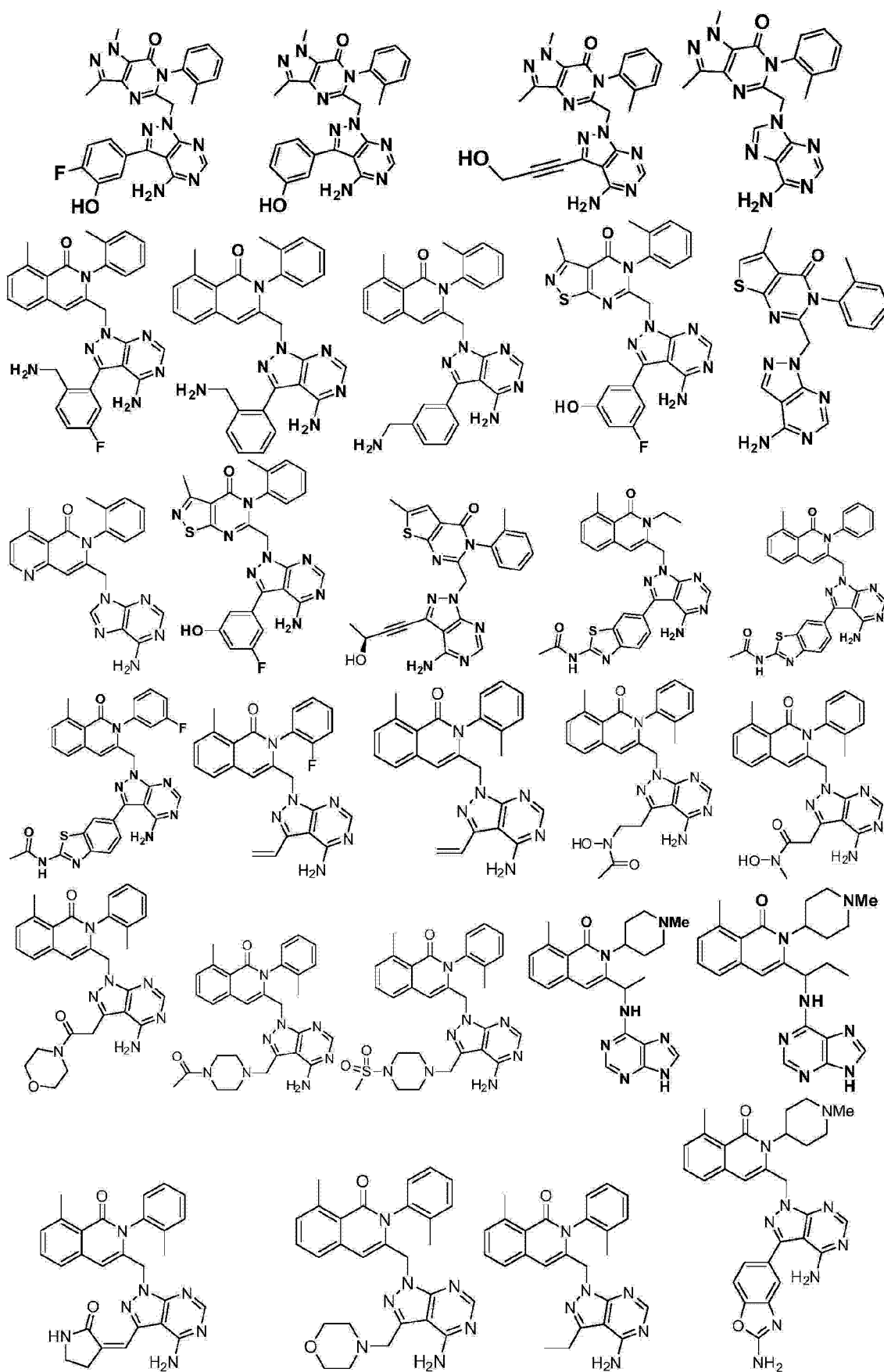
式 9-BD

[0347] 其它说明性化合物包括但不限于下列：

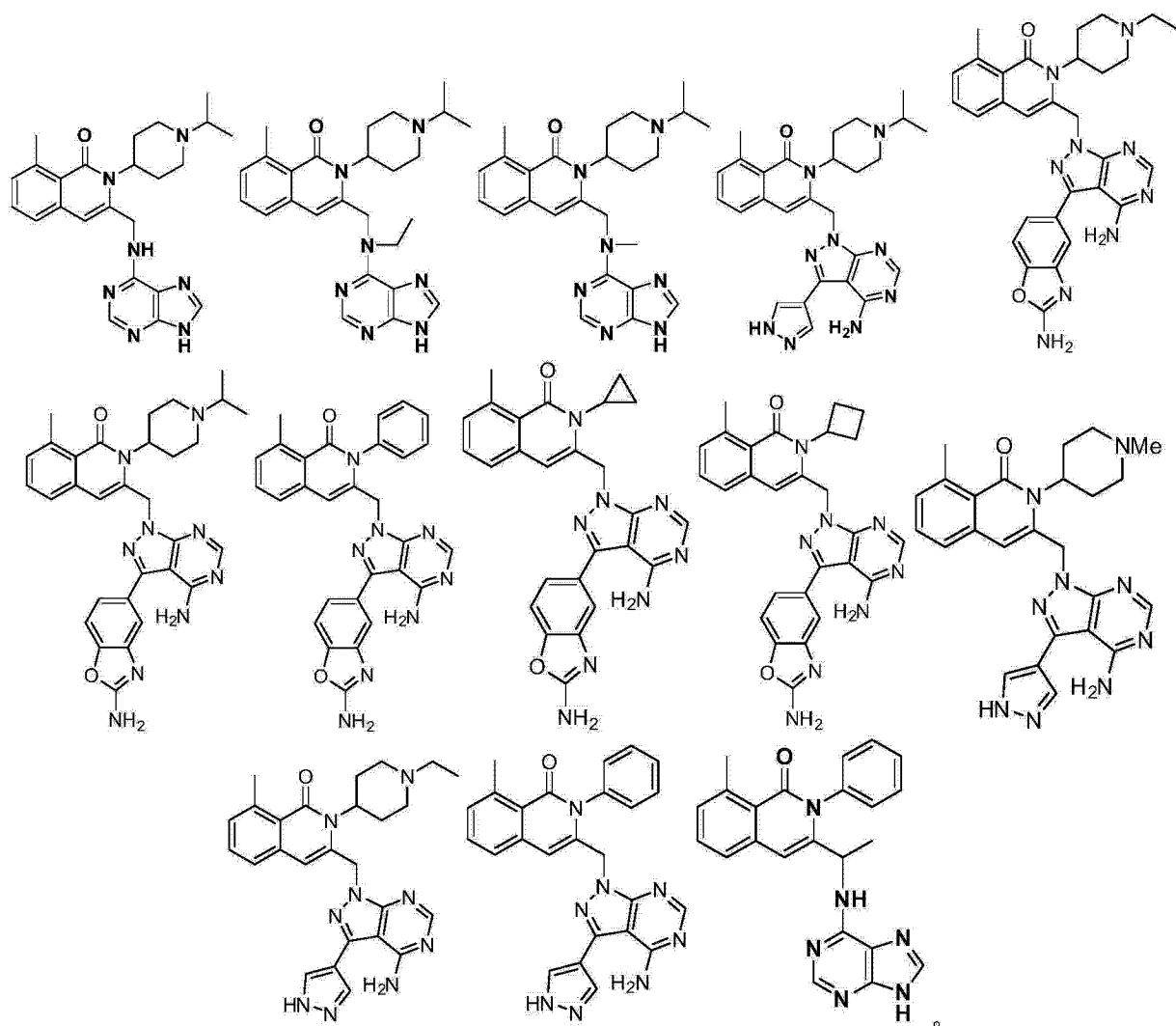
[0348]



[0349]



[0350]



[0351] 本申请所述的化学实体能够根据本申请的一种或多种说明性方案和 / 或本领域公知的技术合成。

[0352] 除非相反地规定,本申请所述的反应在大气压力,通常在 -10°C 至 200°C 的温度进行。此外,除非另外规定,反应时间和条件定为近似的,例如,在约大气压力,在约 -10°C 至约 110°C 的温度范围内,历经约 1 至约 24 小时的时限进行;运行过夜的反应平均为约 16 小时的时限。

[0353] 术语“溶剂”、“有机溶剂”或“惰性溶剂”均表示在结合所述溶剂描述的反应条件下溶剂是惰性的,包括,例如,苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、亚甲基二氯(或二氯甲烷)、乙醚、甲醇、N-甲基吡咯烷酮(“NMP”)和吡啶等。除非相反地规定,在本申请所述的反应中所用的溶剂为惰性有机溶剂。除非相反地规定,对于每克所限定的试剂,一 cc(或 mL) 溶剂构成了体积当量(volume equivalent)。

[0354] 如果希望的话,本申请所述的化学实体和中间体的隔离和纯化能够通过任何适合的分离或纯化操作进行,例如,过滤、萃取、结晶、柱色谱法、薄层色谱法或厚层色谱法(thick-layer chromatography) 或者这些操作的组合。适合的分离(separation)和隔离(isolation)操作的具体说明能够通过参考下文的实施例而获得。然而,也能够使用其它等同的分离或隔离操作。

[0355] 当希望时,本发明化合物的(R)-和(S)-异构体(如果存在的话)可以通过本领域技术人员已知的方法拆分,例如通过形成非对映异构的盐或复合物,该非对映异构的盐或复合物可例如通过结晶分离;通过形成非对映异构的衍生物,该非对映异构的衍生物可以例如通过结晶、气-液或液相色谱法分离;选择性地使一种对映异构体与对映异构体特异性试剂反应,例如酶氧化或还原,接着分离改性和未改性的对映异构体;或者在手性环境中的气-液或液相色谱法,例如在手性载体如结合有手性配体的二氧化硅上或在手性溶剂的存在下。可选择地,特定对映异构体可以通过以下方法合成:使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成,或者通过不对称转化将一种对映异构体转化成另一种。

[0356] 可以任选地使本申请所述的化合物与可药用酸接触以形成相应的酸加成盐。

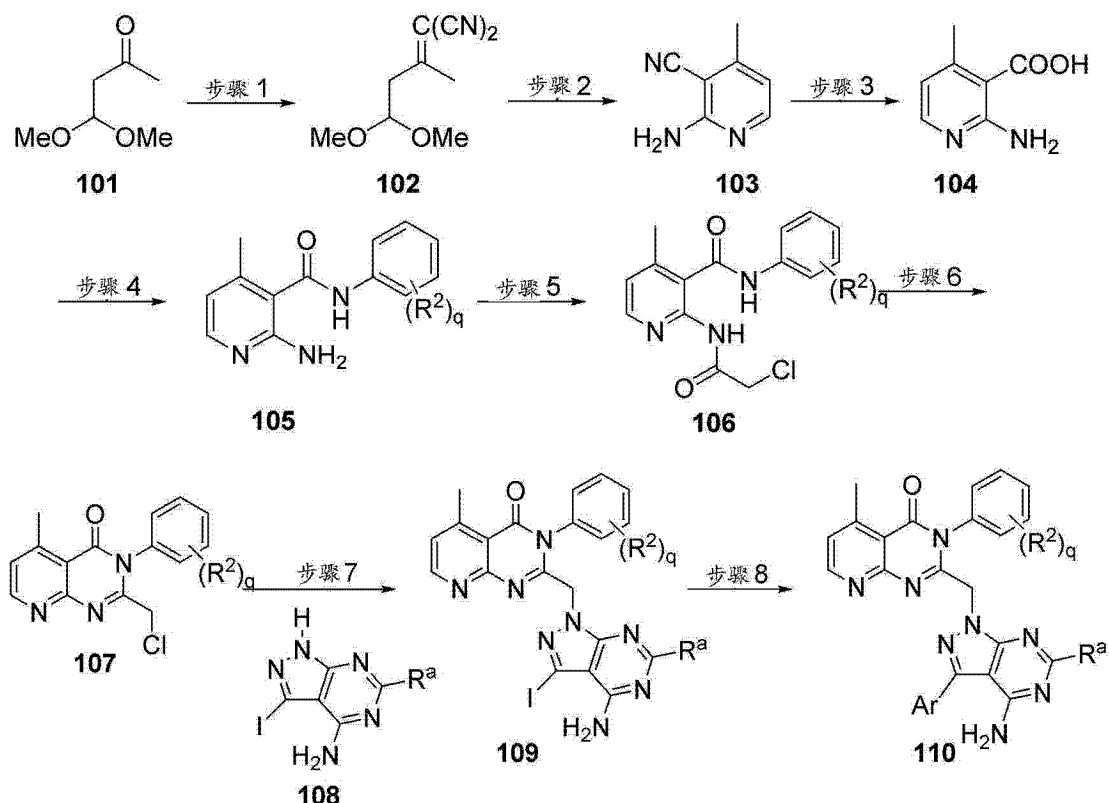
[0357] 许多任选地取代的起始化合物和其它试剂可例如从Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) 商购,或者能够由本领域技术人员使用常用的合成方法学容易地制备。

[0358] 本发明化合物通常能够通过普遍公知的合成方法的适当的组合合成。基于本公开,在合成这些化学实体中可用的技术对于相关领域技术人员而言是明显的和容易得到的。

[0359] 本发明化合物能够通过本领域中的已知合成方法的适当的组合合成。提供下面的讨论以说明可用于制备本发明化合物的多种方法中的某些方法,以及不意在限制在制备本发明化合物中可用的反应或反应次序的范围。

[0360] 反应方案 1

[0361]

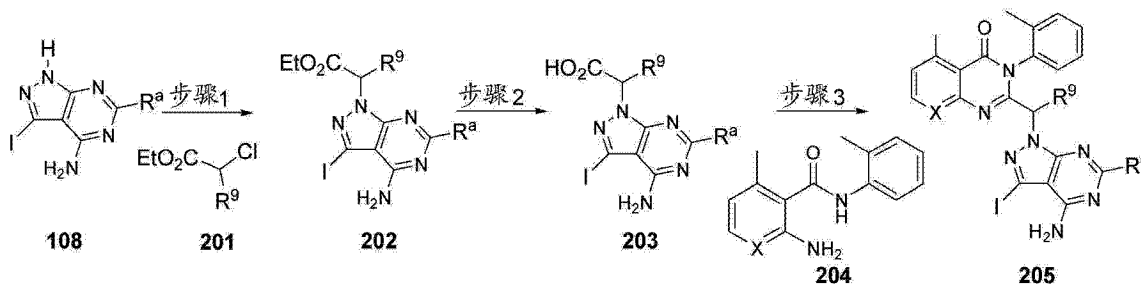


[0362] 参见方案 1 的步骤 1,使用例如丙二腈和哌啶/乙酸将酮 101 转化成相应的烯。分离产物即式 102 化合物。参见方案 1 的步骤 2,使用例如氨/甲醇将式 102 化合物环化成吡

啉。分离产物即式 103 化合物。参见方案 1 的步骤 3, 将式 103 化合物水解成相应的羧酸。分离产物即式 104 化合物。参见方案 1 的步骤 4, 使用例如标准的酰胺偶联试剂如 EDCI 将式 104 化合物转化成酰胺。分离产物即式 105 化合物。参见方案 1 的步骤 5, 使用例如氯乙酰氯将式 105 化合物转化成相应的酰胺。分离产物即式 106 化合物。参见方案 1 的步骤 6, 使用例如乙酸将式 106 化合物转化成式 107 化合物。分离产物即式 107 化合物。参见方案 1 的步骤 7, 当式 107 化合物与亲核试剂和碱 (例如吡啶并嘧啶 108 和碳酸钾) 反应时, 式 107 化合物在氯处经历取代。分离产物即式 109 化合物。参见方案 1 的步骤 8, 使用例如钯催化偶联条件将式 109 化合物与芳基或杂芳基硼酸或硼酸衍生物如环戊硼烷偶联。分离产物即式 110 化合物。

[0363] 反应方案 2

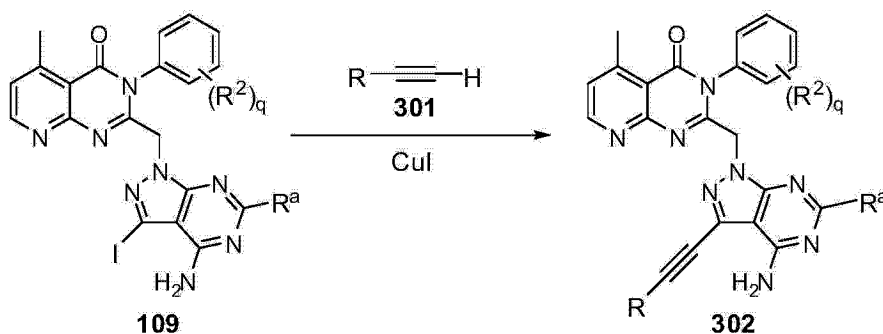
[0364]



[0365] 参见方案 2 的步骤 1, 例如通过用式 201 化合物进行烷基化, 将式 108 化合物转化成式 202 化合物。分离产物即式 202 化合物。参见方案 2 的步骤 2, 例如通过皂化将式 202 化合物转化成式 203 化合物。分离产物即式 203 化合物。参见方案 2 的步骤 3, 例如通过式 203 化合物与式 204 化合物和脱水剂如 PC15 的封管反应, 将式 203 化合物环化成式 205 的喹啉。分离产物即式 205 化合物。

[0366] 反应方案 3

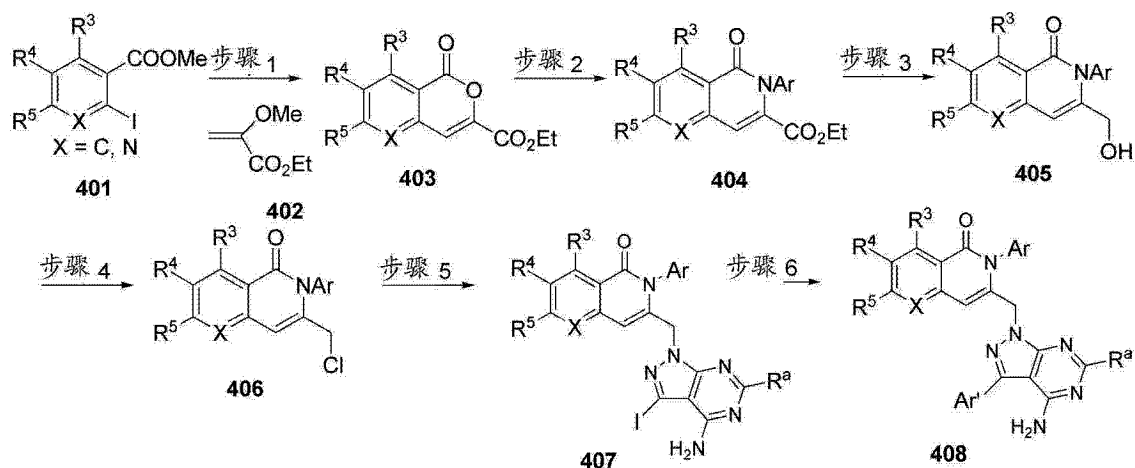
[0367]



[0368] 参见方案 3, 例如通过式 109 化合物与式 301 化合物的 Sonagashira 偶联将式 109 化合物转化成式 302 化合物。分离产物即式 302 化合物。

[0369] 反应方案 4

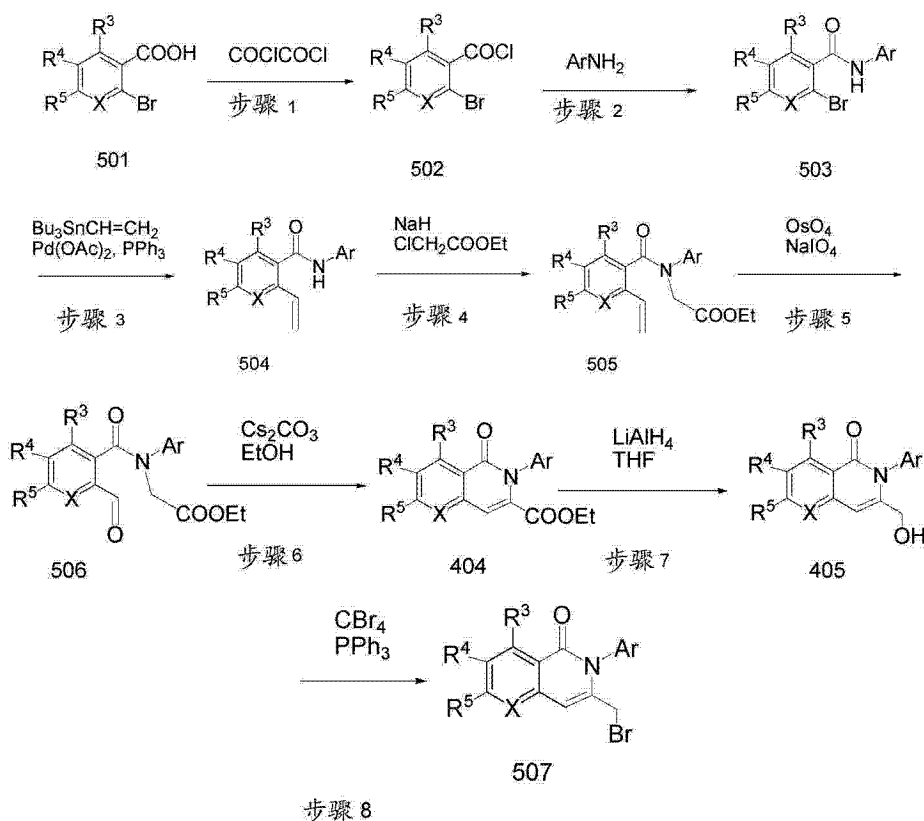
[0370]



[0371] 参见方案4的步骤1,例如通过两步法(将式401化合物与式402化合物进行Heck偶联,接着在甲醇中进行酸催化环化)将式401化合物转化成式403化合物。分离产物即式403化合物。参见方案4的步骤2,例如通过式403化合物与适当取代的苯胺的反应,将式403化合物转化成式404化合物。分离产物即式404化合物。参见方案4的步骤3,例如通过用氢化铝锂进行的还原将式404化合物转化成式405化合物。分离产物即式405化合物。参见方案4的步骤4,例如通过式405化合物与亚硫酸氯反应,将式405化合物转化成式406化合物。分离产物即式406化合物。参见方案4的步骤5,例如通过与吡唑并嘧啶的烷基化,使用碱如碳酸钾将式406化合物转化成式407化合物。分离产物即式407化合物。参见方案4的步骤6,例如通过Suzuki反应将式407化合物转化成式408化合物。分离产物即式408化合物。

[0372] 反应方案5:

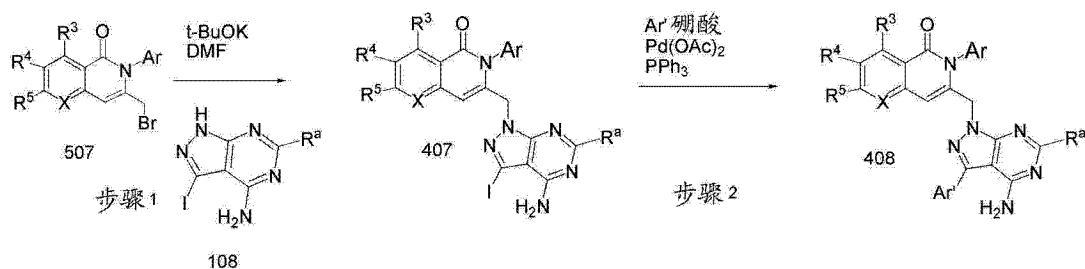
[0373]



[0374] 参见方案 5 的步骤 1, 例如用适于引入酰基氯的试剂 (例如, 草酰氯) 将式 501 化合物转化成式 502 化合物。任选地分离产物即式 502 化合物。参见方案 5 的步骤 2, 例如通过与例如芳基胺的反应将式 502 化合物转化成式 503 化合物。分离产物即式 503 化合物。参见方案 5 的步骤 3, 例如通过 Stille 偶联, 使用适合的乙烯基锡烷将式 503 化合物转化成式 504 化合物。分离产物即式 504 化合物。参见方案 5 的步骤 4, 通过与氯乙酸乙酯和氢化钠碱的反应将式 504 化合物转化成叔酰胺 (式 505 化合物)。分离式 505 化合物。参见方案 5 的步骤 5, 使用例如四氧化锇和高碘酸钠将式 505 化合物氧化成醛。分离产物即式 506 化合物。参见方案 5 的步骤 6, 例如通过羟醛缩合反应, 在乙醇中用碱如碳酸铯将式 506 化合物转化成式 404 化合物。分离产物即式 404 化合物。参见方案 5 的步骤 7, 通过用例如氢化铝锂进行还原将式 404 化合物还原成伯醇, 以制备式 405 化合物, 将其分离。参见方案 5 的步骤 8, 通过式 405 化合物与四溴化碳和三苯基膦反应, 将式 405 化合物转化成式 507 化合物。任选地分离式 507 化合物。该化合物可为本发明化合物的合成中的中心中间体。

[0375] 反应方案 6:

[0376]

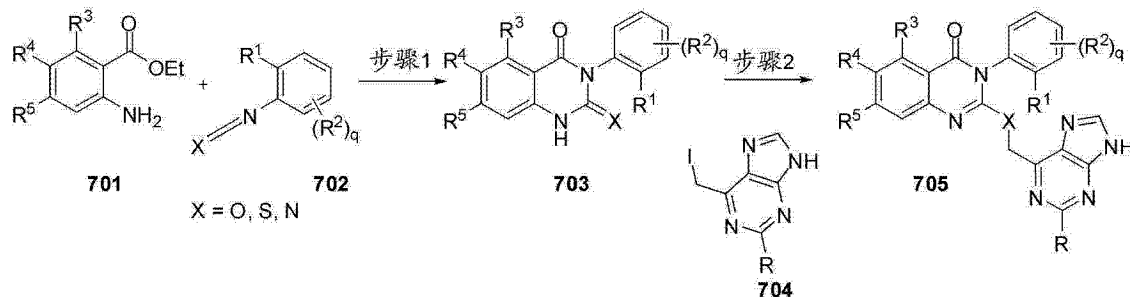


[0377] 参见方案 6 的步骤 1, 通过在碱 (例如, 叔丁醇钾) 的存在下式 507 化合物与式 108 化合物偶联, 将如反应方案 5 中所述合成的式 507 化合物转化成式 407 化合物。分离式 407

化合物。参见方案 6 的步骤 2, 通过在偶联催化剂和碱 (例如, 乙酸钯、三苯基膦和碳酸钠) 的存在下式 407 化合物与例如芳基硼酸偶联, 将式 407 化合物转化成式 408 化合物。分离式 408 化合物。

[0378] 反应方案 7:

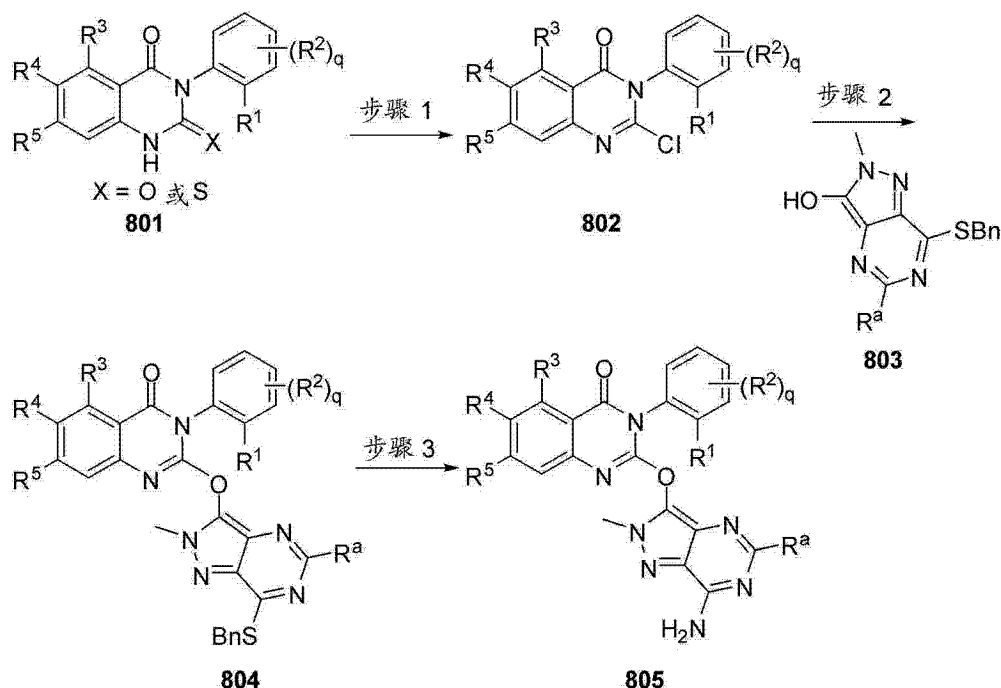
[0379]



[0380] 参见方案 7 的步骤 1, 使式 701 化合物与式 702 化合物反应。分离产物即式 703 化合物。参见方案 7 的步骤 2, 使式 703 化合物与任选地取代的嘌呤如式 704 化合物反应。分离产物即式 705 化合物。

[0381] 反应方案 8:

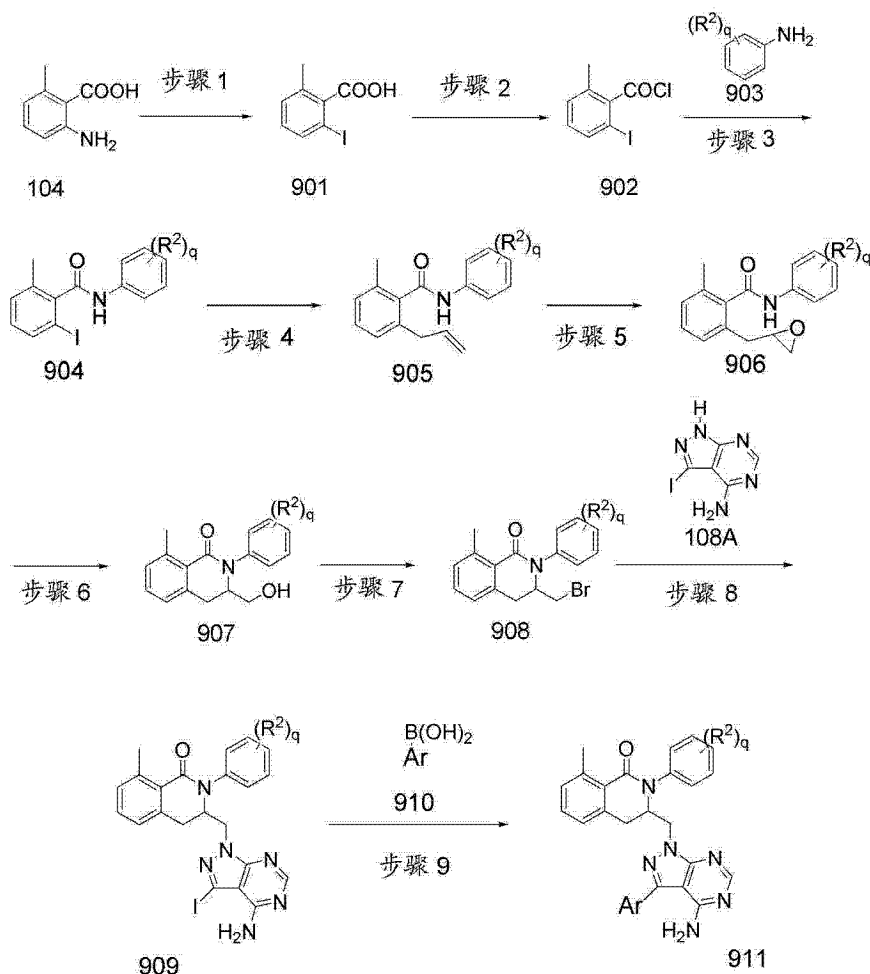
[0382]



[0383] 参见方案 8 的步骤 1, 用试剂如亚硫酰氯处理式 801 化合物以制备式 802 化合物, 将其分离。参见方案 8 的步骤 2, 在碱的存在下混式 802 化合物和式 803 化合物。分离产物即式 804 化合物。参见方案 8 的步骤 3, 将式 804 化合物转化成式 805 化合物, 将其分离。

[0384] 反应方案 9:

[0385]

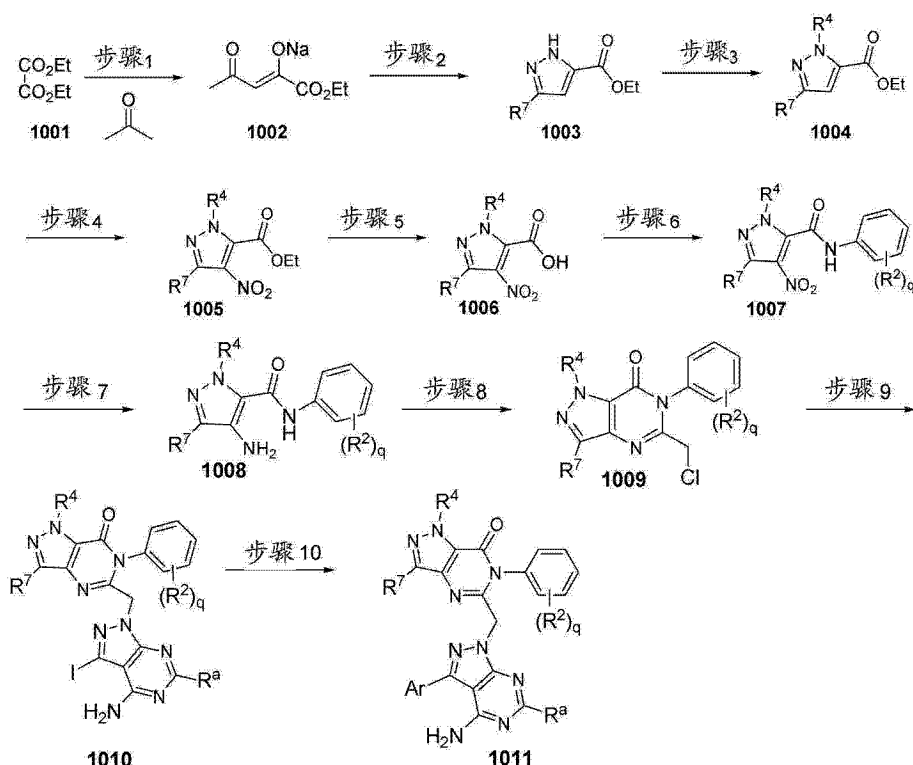


[0386]

[0387] 参见方案 9 的步骤 1, 使式 104 化合物例如与亚硝酸钠和碘化钾在酸性条件下反应, 以制备式 901 化合物, 可将其分离。参见方案 9 的步骤 2, 通过与例如草酰氯反应将式 901 化合物转化成它的酰基氯, 以得到式 902 化合物, 可将其分离。参见方案 9 的步骤 3, 使式 902 的酰基氯与任选地取代的氨基-芳基或氨基-杂芳基 (化合物 903) 反应, 以得到式 904 化合物, 将其分离。参见方案 9 的步骤 4, 使式 904 化合物例如与烯丙基锡烷偶联, 以制备式 905 化合物, 将其分离。参见方案 9 的步骤 5, 通过用例如间氯过氧苯甲酸处理将式 905 化合物转化成它的环氧化物, 以得到式 906 化合物, 可将其分离。参见方案 9 的步骤 6, 通过例如用氢化钠在二甲基甲酰胺中处理将式 906 化合物环化, 以得到式 907 化合物, 将其分离。参见方案 9 的步骤 7, 通过例如用四溴化碳和三苯基膦处理将式 907 化合物的伯羟基转化成溴, 以制备式 908 化合物, 将其分离。参见方案 9 的步骤 8, 通过例如用碳酸钾在二甲基甲酰胺中处理使式 908 化合物与式 108A 的吡唑并嘧啶偶联, 以得到式 909 化合物, 将其分离。参见方案 9 的步骤 9, 使式 909 的二氢异喹啉酮与式 910 的任选地取代的芳基或杂芳基硼酸偶联, 以制备式 911 化合物, 将其分离。

[0388] 反应方案 10:

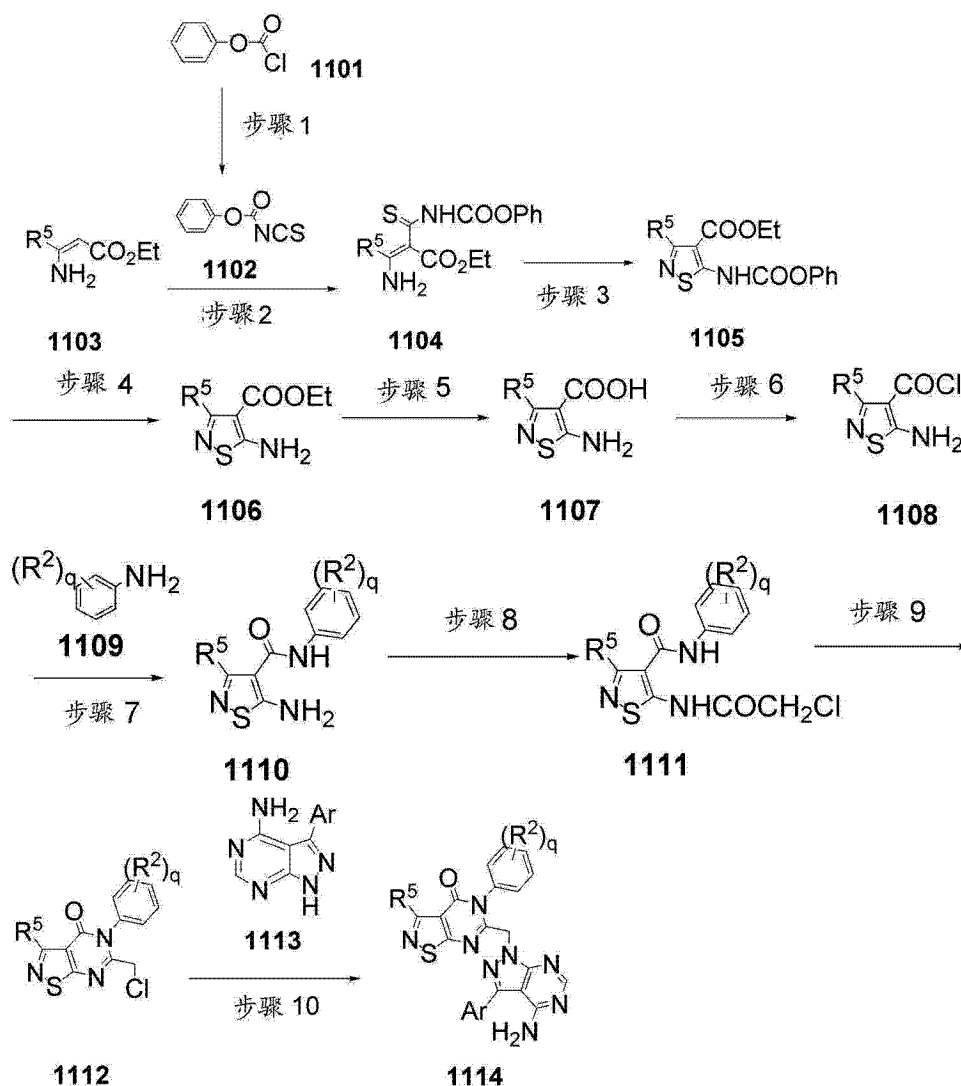
[0389]



[0390] 参见方案 10 的步骤 1, 用乙酸钠和丙酮处理式 1001 化合物。分离产物即式 1002 化合物。参见方案 10 的步骤 2, 例如用肼在乙酸和水中将式 1002 化合物环化成相应的吡唑。分离产物即式 1003 化合物。参见方案 10 的步骤 3, 将式 1003 化合物例如使用硫酸二甲酯烷基化。分离产物即式 1004 化合物。参见方案 10 的步骤 4, 使用例如硝酸和硫酸的溶液将式 1004 化合物硝化。分离产物即式 1005 化合物。参见方案 10 的步骤 5, 使用碱如氢氧化钠将式 1005 化合物皂化。分离产物即式 1006 化合物。参见方案 10 的步骤 6, 首先使用亚硫酸酐将式 1006 化合物转化成酰基氯, 然后与适当取代的苯胺反应以生成相应的酰胺。分离产物即式 1007 化合物。参见方案 10 的步骤 7, 使用氢化条件用 Pd/C 作为催化剂将式 1007 化合物还原成相应的氨基-吡唑。分离产物即式 1008 化合物。参见方案 10 的步骤 8, 使用诸如氯乙酰氯和乙酸的条件将式 1008 化合物环化成相应的喹唑啉酮 (quinazolinone)。分离产物即式 1009 化合物。参见方案 10 的步骤 9, 使式 1009 化合物与式 108 的吡唑并嘧啶偶联, 反应条件例如为用叔丁醇钾, 在 DMF 中, 在室温。分离产物即式 1010 化合物。参见方案 10 的步骤 10, 例如使用乙酸钯催化, 在三苯基膦和碳酸钠的存在下, 在 DMF 中使式 1010 化合物与式 910 的芳基硼酸偶联, 以制备式 1011 化合物。分离产物即式 1011 化合物。

[0391] 反应方案 11:

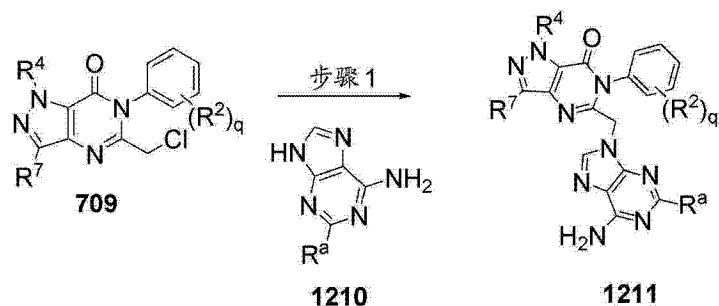
[0392]



[0393] 参见方案 11 的步骤 1, 在乙腈中使式 1101 化合物与硫氰化钾反应以制备式 1102 化合物, 可将其分离。参见方案 11 的步骤 2, 使式 1102 化合物与式 1103 的共轭酯 (conjugated ester) 反应以制备式 1104 化合物, 将其分离。参见方案 11 的步骤 3, 例如通过用溴在乙醇中处理将式 1104 化合物环化, 以得到式 1105 的噻唑, 将其分离。参见方案 11 的步骤 4, 用例如碳酸钾在二甲基甲酰胺水溶液中将式 1105 化合物去保护, 以得到式 1106 化合物, 将其分离。参见方案 11 的步骤 5, 用例如氢氧化钠在水中将式 1106 的化合物的酯皂化, 以制备式 1107 化合物, 将其分离。参见方案 11 的步骤 6, 通过用例如亚硫酰氯处理将式 1107 化合物的游离酸转化成酰基氯, 以制备式 1108 化合物, 可将其分离。参见方案 11 的步骤 7, 使式 1108 的酰基氯化合物与式 1109 的任选地取代的氨基-芳基或氨基-杂芳基化合物反应, 以得到式 1110 化合物, 将其分离。参见方案 11 的步骤 8, 使式 1110 的伯胺化合物与卤代酰基氯 (例如, 氯乙酰氯) 在吡啶和二氯甲烷中反应, 以制备式 1111 化合物, 将其分离。参见方案 11 的步骤 9, 通过例如在磷酰氯的存在下在密封管中加热将式 1111 化合物环化, 以得到式 1112 化合物, 将其分离。参见方案 11 的步骤 10, 在碱如叔丁醇钾的存在下, 在二甲基甲酰胺中使式 1112 的噻唑并嘧啶酮化合物与式 1113 的吡唑并嘧啶反应, 以制备式 1114 化合物, 将其分离。

[0394] 反应方案 12:

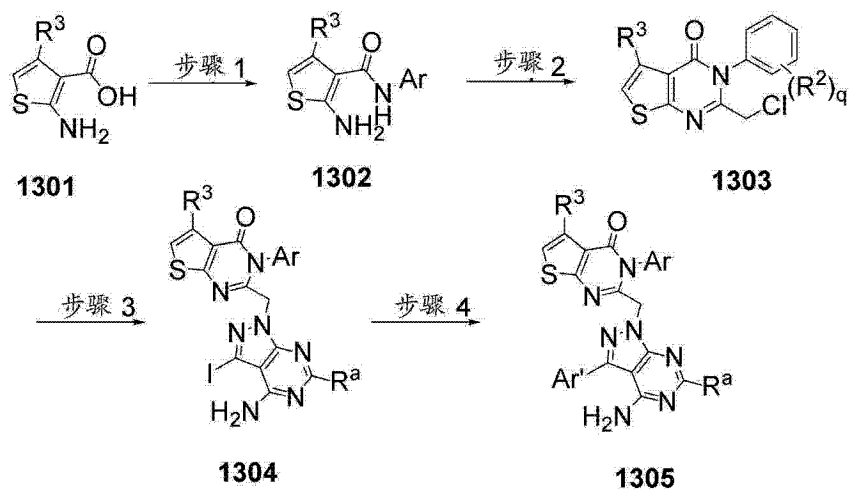
[0395]



[0396] 参见方案 12 的步骤 1, 用式 1210 的任选地取代的嘌呤将式 709 化合物烷基化。分离产物即式 1211 化合物。

[0397] 反应方案 13:

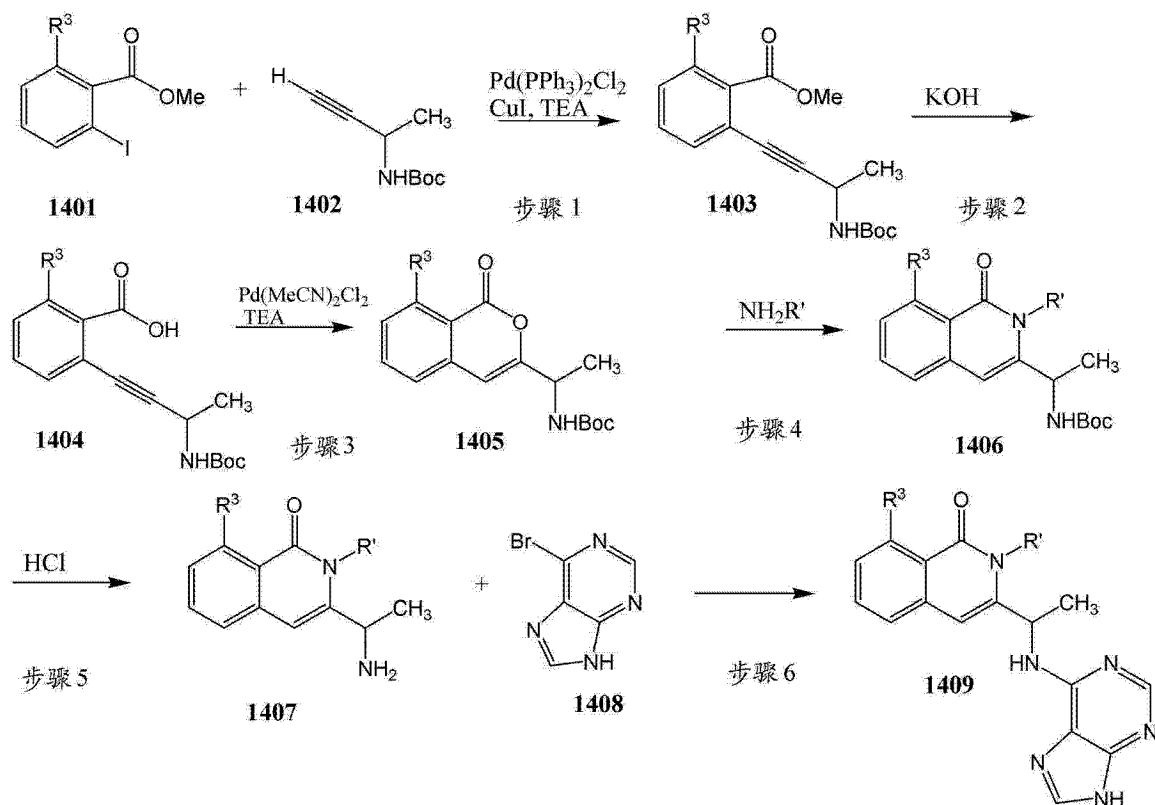
[0398]



[0399] 参见方案 13 的步骤 1, 首先使用亚硫酸氯将式 1301 化合物转化成酰基氯, 然后与适当取代的苯胺反应。分离产物即式 1302 化合物。参见方案 13 的步骤 2, 例如用氯乙酰氯在乙酸中将式 1302 化合物环化成相应的噻吩并嘧啶酮。分离产物即式 1303 化合物。参见方案 13 的步骤 3, 将式 1303 化合物例如使用适当取代的吡唑并嘧啶烷基化。分离产物即式 1304 化合物。参见方案 13 的步骤 4, 将式 1304 化合物例如使用适当取代的硼酸芳基化。分离产物即式 1305 化合物。

[0400] 反应方案 14:

[0401]

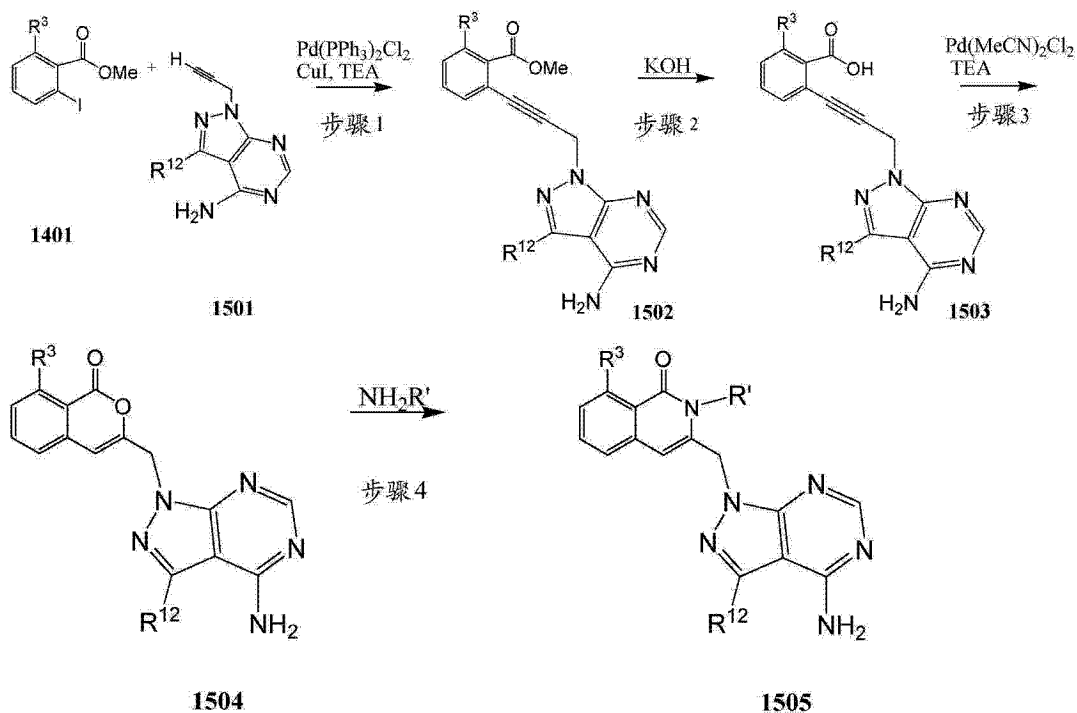


[0402] 参见反应方案 14 的步骤 1,使碘代酯 1401 与炔 1402 在钯催化剂、碘化亚铜和三乙胺 (TEA) 的存在下反应以使炔与 1401 的芳核偶联,以制备式 1403 化合物。分离式 1403 化合物。参见反应方案 14 的步骤 2,用氢氧化钾碱处理式 1403 化合物以得到羧酸,式 1404 化合物 (如果将反应产物酸化),

[0403] 或它的盐。分离式 1404 化合物。参见反应方案 14 的步骤 3,用双 (乙腈) 二氯化钯 (II) (bis(acetonitrile)dichloropalladium(II)) 和 TEA 处理式 1404 化合物以实现分子内环合,以制备式 1405 化合物。分离式 1405 化合物。参见反应方案 14 的步骤 4,使式 1405 化合物与伯胺反应以制备式 1406 化合物。分离式 1406 化合物。参见反应方案 14 的步骤 5,用盐酸处理式 1406 化合物,除去氮上的保护基团,以得到式 1407 化合物。可分离式 1407 化合物。参见反应方案 14 的步骤 6,使式 1407 化合物与式 1408 化合物反应,以制备式 1409 化合物。分离式 1409 化合物。

[0404] 反应方案 15 :

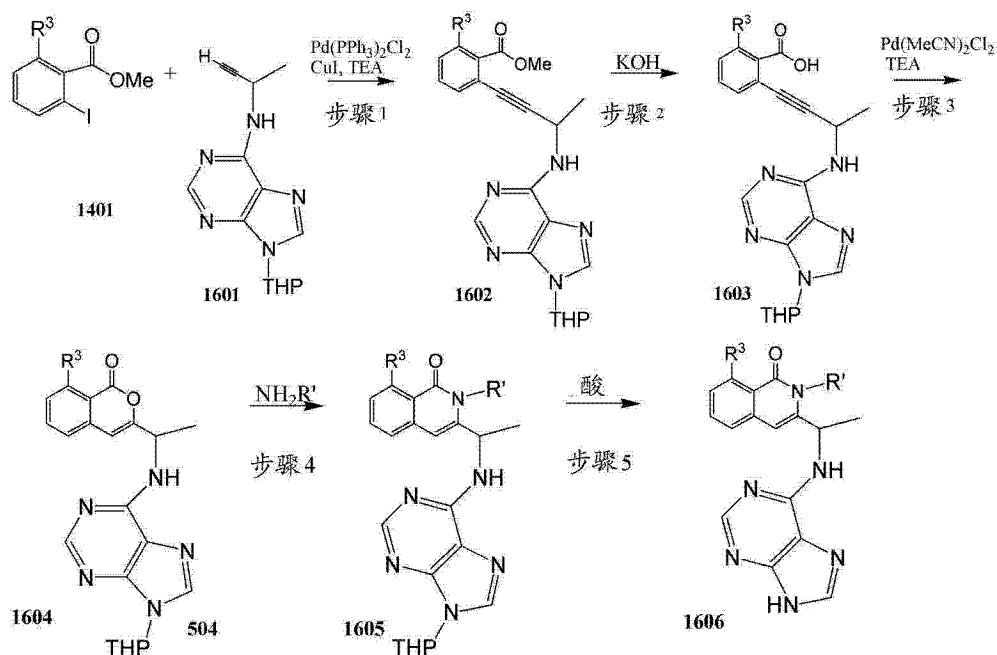
[0405]



[0406] 参见反应方案 15 的步骤 1,使碘代酯 1401 与炔 1501 在钯偶联催化剂、碘化亚铜和 TEA 的存在下反应,以得到式 1502 化合物。分离式 1502 化合物。参见反应方案 15 的步骤 2,用氢氧化钾碱处理式 1502 化合物以得到式 1503 化合物的羧酸盐或游离酸。参见反应方案 15 的步骤 3,用双(乙腈)二氯化钯(II)和 TEA 处理式 1503 化合物以实现分子内环合,以制备式 1504 化合物。分离式 1504 化合物。参见反应方案 15 的步骤 4,用伯胺处理式 1504 化合物以制备式 1505 化合物。分离式 1505 化合物。

[0407] 反应方案 16:

[0408]

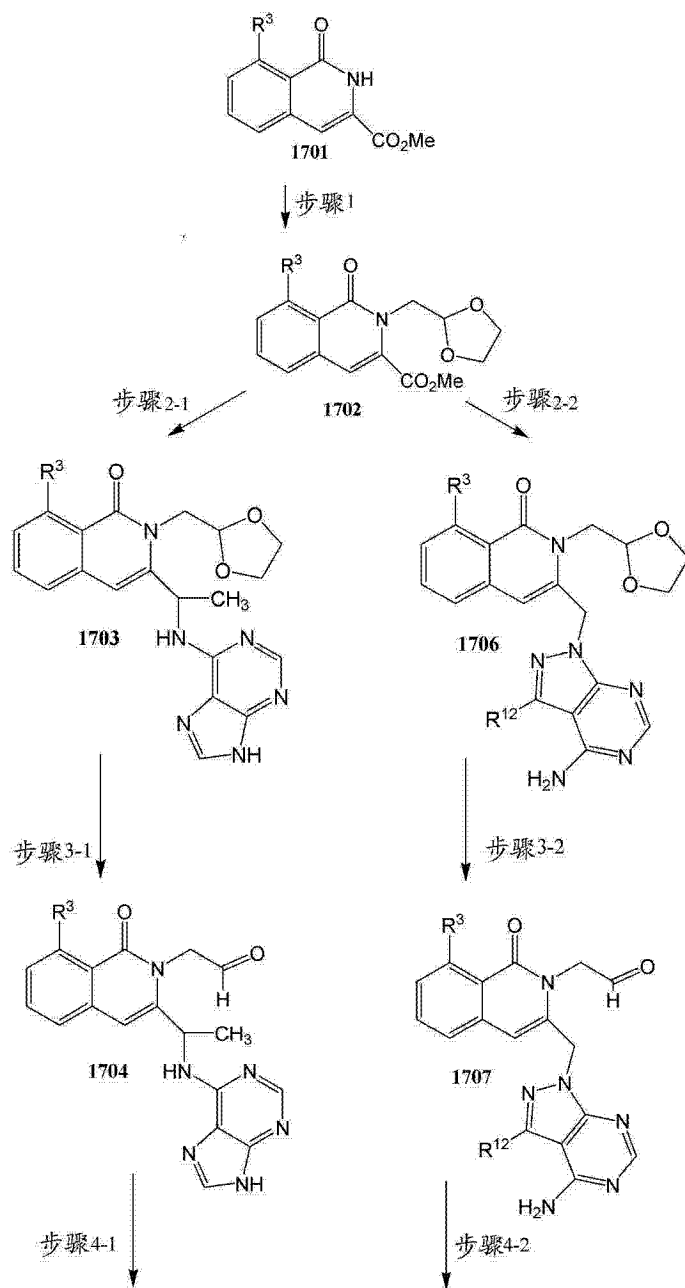


[0409] 参见反应方案 16 的步骤 1,使碘代酯 1401 与炔 1601 在钯偶联催化剂、碘化亚铜和 TEA 的存在下反应,以得到式 1602 化合物。分离式 1602 化合物。参见反应方案 16 的步

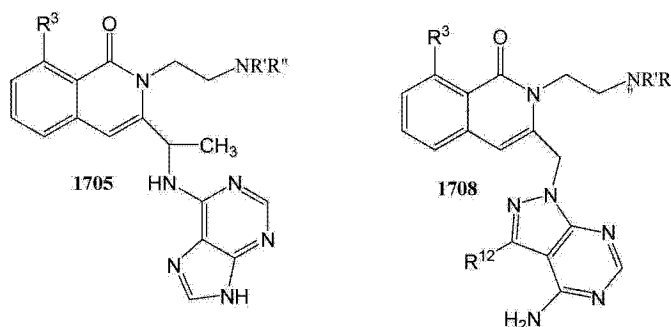
骤2,用氢氧化钾碱处理式1602化合物以得到式1603化合物的羧酸盐或游离酸。参见反应方案16的步骤3,用双(乙腈)二氯化钼(II)和TEA处理式1603化合物以实现分子内环合,以制备式1604化合物。分离式1604化合物。参见反应方案16的步骤4,用伯胺处理式1604化合物以制备式1605化合物。分离式1605化合物。参见反应方案16的步骤5,用酸处理式1605化合物以除去THP保护基团,以得到式1606化合物。分离式1606化合物。

[0410] 反应方案17:

[0411]



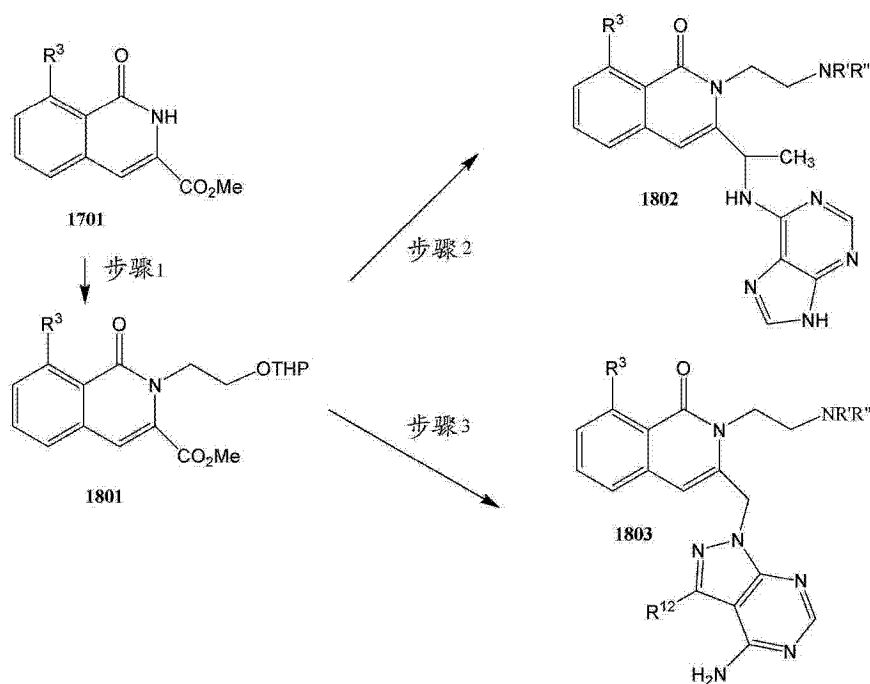
[0412]



[0413] 参见反应方案 17 的步骤 1, 式 1701 化合物通过多种合成路径合成, 包括方案 1 或 2 的变型, 其中, 例如, 在将式 403 化合物转化成式 404 化合物的步骤中使用苄胺。胺的苄基保护基团可以通过标准去保护化学过程除去, 以制备 1701 化合物。通过以下方法将式 1701 化合物转化成式 1702 化合物: 用大量含两个碳的合成子 (2-carbon containing synthons) 烷基化酰胺的氮, 可将所述含两个碳的合成子去保护, 氧化和重新保护为各自的缩酮即式 1702 化合物, 可将其分离。参见反应方案 17 的步骤 2-1, 通过例如还原胺化酯部分以引入式 1703 化合物的嘌呤基部分将式 1702 化合物转化, 或者可选择地, 将式 1702 化合物烷基化以引入嘌呤基部分和获得式 1703 化合物。参见反应方案 17 的步骤 3-1, 用酸处理式 1703 化合物以除去缩酮保护基团, 以制备式 1704 化合物。分离式 1704 化合物。参见反应方案 17 的步骤 4-1, 用胺还原胺化式 1704 化合物以制备式 1705 化合物。分离式 1705 化合物。参见反应方案 17 的步骤 2-2, 通过方案 5 的步骤 7 和 8 以及方案 6 的步骤 1 转化式 1702 化合物以引入式 1706 化合物的吡唑并嘧啶部分。分离式 1706 化合物。参见反应方案 17 的步骤 3-2, 用酸处理式 1706 化合物以除去缩酮保护基团, 以制备式 1707 化合物。可分离式 1707 化合物。参见反应方案 17 的步骤 4-2, 用胺还原胺化式 1707 化合物以制备式 1708 化合物。分离式 1708 化合物。

[0414] 反应方案 18:

[0415]

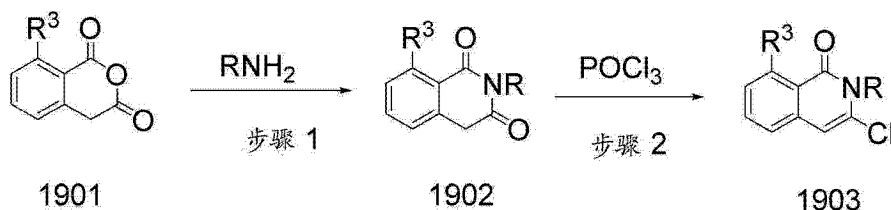


[0416] 参见反应方案 18 的步骤 1, 如方案 17 中所述或用任何其它公知化学方法合成式 1701 化合物。通过以下方法转化式 1701 化合物: 用大量含两个碳的合成子烷基化酰胺的氮, 可将所述含两个碳的合成子去保护, 并转化成如式 1801 化合物中所示的烷氧基保护的物质, 可分离式 1801 化合物。参见反应方案 18 的步骤 2, 通过方案 17 的步骤 2-1 中所述的化学方法转化式 1801 化合物, 以引入嘌呤基部分, 并通过去保护, 活化和用胺胺化将所得的化合物转化, 以制备式 1802 化合物, 将式 1802 化合物分离。

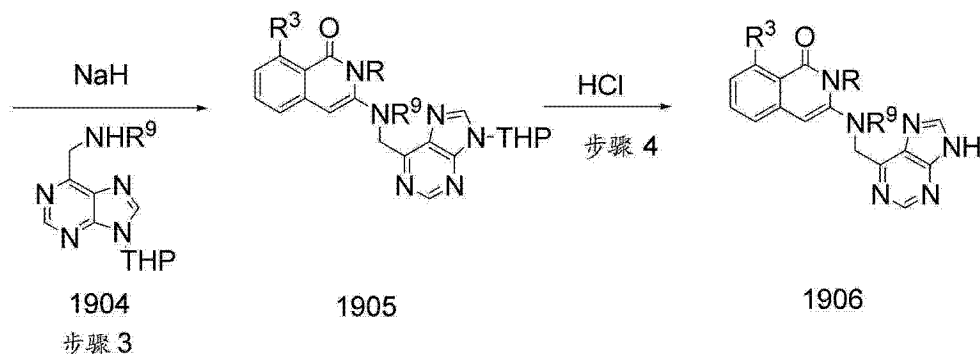
[0417] 参见反应方案 18 的步骤 3, 通过方案 17 的步骤 2-2 中所述的化学方法转化式 1801 化合物, 以引入吡唑并嘧啶部分, 并通过去保护, 活化和用胺胺化将所得的化合物转化, 以制备式 1803 化合物, 将式 1803 化合物分离。

[0418] 反应方案 19:

[0419]



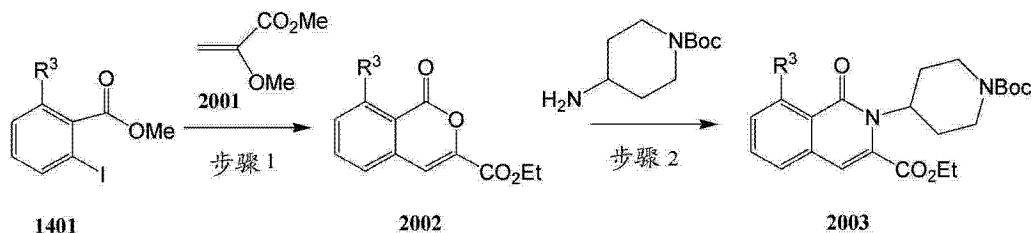
[0420]



[0421] 参见反应方案 19 的步骤 1, 用胺处理式 1901 化合物以制备式 1902 化合物。分离式 1902 化合物。参见反应方案 19 的步骤 2, 用三氯氧磷处理式 1902 化合物以制备式 1903 化合物。分离式 1903 化合物。参见反应方案 19 的步骤 3, 使式 1903 化合物与式 1904 的氨基嘌呤反应以得到式 1905 化合物。分离式 1905 化合物。参见反应方案 19 的步骤 4, 用盐酸处理式 1905 化合物以除去在嘌呤部分上的氮处的保护基团, 以制备式 1906 化合物。分离式 1906 化合物。

[0422] 反应方案 20:

[0423]

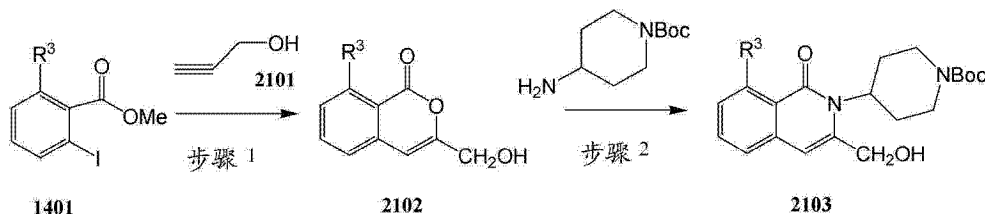


[0424] 参见反应方案 20 的步骤 1, 使用例如 Heck 反应, 用插烯酯 (vinylogous

ester) 2001 处理式 1401 化合物, 随后环化, 以制备式 2002 化合物。分离式 2002 化合物。参见反应方案 20 的步骤 2, 使式 2002 化合物与 4-氨基-N-Boc 哌啶反应以制备式 2003 化合物。分离式 2003 化合物。式 2003 化合物可用作本发明化合物的合成中的中间体。

[0425] 反应方案 21:

[0426]



[0427] 参见反应方案 21 的步骤 1, 在碘化亚铜和碳载钯催化剂的存在下用炔基醇 (例如, 具有式 2101 的炔基醇) 处理式 1401 化合物, 以制备式 2102 化合物。将式 2102 化合物任选地分离和任选地纯化。参见反应方案 21 的步骤 2, 使式 2102 化合物与 4-氨基-N-Boc 哌啶反应以制备式 2103 化合物。分离式 2103 化合物。式 2103 化合物可用作本发明化合物的合成中的中间体。

[0428] 使用本申请披露的反应方案或本领域公知的这些方法的变型能够合成具有式 I、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII 或 XIV 的任何化合物。

[0429] 所述化学实体能够通过普遍公知的合成方法的适当组合合成。

[0430] 在一些实施方案中, 一种或多种主题化合物特异性地与 PI3 激酶或选自以下的蛋白激酶结合: mTor、DNA- 依赖性蛋白激酶 (Pubmed 蛋白登录号 (PPAN) AAA79184)、Abl 酪氨酸激酶 (CAA52387)、Bcr-Abl、造血细胞激酶 (PPAN CAI19695)、Src (PPAN CAA24495)、血管内皮生长因子受体 2 (PPAN ABB82619)、血管内皮生长因子受体 -2 (PPAN ABB82619)、表皮生长因子受体 (PPAN AG43241)、EPH 受体 B4 (PPAN EAL23820)、干细胞因子受体 (PPAN AAF22141)、酪氨酸-蛋白激酶受体 TIE-2 (PPAN Q02858)、与 fms 相关的酪氨酸激酶 3 (PPAN NP_004110)、血小板衍化生长因子受体 α (PPAN NP_990080)、RET (PPAN CAA73131) 和在随附的表和图中列举的任何其它蛋白激酶, 以及它们的任何功能突变体。在一些实施方案中, 主题化合物对 p110 α 、p110 β 、p110 γ 或 p110 δ 的 IC50 少于约 1 μ M, 少于约 100 nM, 少于约 50 nM, 少于约 10 nM, 少于 1 nM 或者甚至少于约 0.5 nM。在一些实施方案中, 主题化合物对 mTor 的 IC50 少于约 1 μ M, 少于约 100 nM, 少于约 50 nM, 少于约 10 nM, 少于 1 nM 或者甚至少于约 0.5 nM。在一些其它实施方案中, 一种或多种主题化合物呈现出双重结合特异性, 并且能够抑制 PI3 激酶 (例如, I 类 PI3 激酶) 以及蛋白激酶 (例如, mTor), IC50 值少于约 1 μ M, 少于约 100 nM, 少于约 50 nM, 少于约 10 nM, 少于 1 nM 或者甚至少于约 0.5 nM。一种或多种主题化合物能够抑制酪氨酸激酶, 包括, 例如, DNA 依赖性蛋白激酶 (Pubmed 蛋白登录号 (PPAN) AAA79184)、Abl 酪氨酸激酶 (CAA52387)、Bcr-Abl、造血细胞激酶 (PPAN CAI19695)、Src (PPAN CAA24495)、血管内皮生长因子受体 2 (PPAN ABB82619)、血管内皮生长因子受体 -2 (PPAN ABB82619)、表皮生长因子受体 (PPAN AG43241)、EPH 受体 B4 (PPAN EAL23820)、干细胞因子受体 (PPAN AAF22141)、酪氨酸-蛋白激酶受体 TIE-2 (PPAN Q02858)、与 fms 相关的酪氨酸激酶 3 (PPAN NP_004110)、血小板衍化生长因子受体 α (PPAN NP_990080)、RET (PPAN CAA73131) 和它们的功能突变体。在一些实施方案中, 所述酪氨酸激酶为 Abl、

Bcr-Abl、EGFR 或 Flt-3,以及在本申请的表中列举的任何其它激酶。

[0431] 在一些实施方案中,本发明化合物呈现出一种或多种本申请披露的功能特性。例如,一种或多种主题化合物特异性地与 PI3 激酶结合。在一些实施方案中,主题化合物对 p110 α 、p110 β 、...p110 γ 或 p110 δ 的 IC₅₀ 少于约 1 μ M,少于约 100nM,少于约 50nM,少于约 10nM,少于约 1nM,少于约 0.5nM,少于约 100pM 或少于约 50pM。

[0432] 在一些实施方案中,主题化合物中的一种或多种可以选择性地抑制 I 型或 I 类磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3- 激酶) 中的一个或多个成员,当在体外激酶测定中测量时 IC₅₀ 值为约 100nM、50nM、10nM、5nM、100pM、10pM 或 1pM,或者更少。

[0433] 在一些实施方案中,主题化合物中的一种或多种可以选择性地抑制由 PI3- 激酶 α 、PI3- 激酶 β 、PI3- 激酶 γ 和 PI3- 激酶 δ 组成的 I 型或 I 类磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3- 激酶) 中的一个或两个成员。在一些方面,与所有其它 I 型 PI3- 激酶相比,一些主题化合物选择性地抑制 PI3- 激酶 δ 。在其它方面,与 I 型 PI3- 激酶的其余类型相比,一些主题化合物选择性地抑制 PI3- 激酶 δ 和 PI3- 激酶 γ 。在另外的其它方面,与 I 型 PI3- 激酶的其余类型相比,一些主题化合物选择性地抑制 PI3- 激酶 α 和 PI3- 激酶 β 。在另外的一些其它方面,与 I 型 PI3- 激酶的其余类型相比,一些主题化合物选择性地抑制 PI3- 激酶 δ 和 PI3- 激酶 α 。在另外的一些其它方面,与 I 型 PI3- 激酶的其余类型相比,一些主题化合物选择性地抑制 PI3- 激酶 δ 和 PI3- 激酶 β ,或者与 I 型 PI3- 激酶的其余类型相比,选择性地抑制 PI3- 激酶 δ 和 PI3- 激酶 α ,或者与 I 型 PI3- 激酶的其余类型相比,选择性地抑制 PI3- 激酶 α 和 PI3- 激酶 γ ,或者与 I 型 PI3- 激酶的其余类型相比,选择性地抑制 PI3- 激酶 γ 和 PI3- 激酶 β 。

[0434] 在又一个方面,可选择地,可以将选择性地抑制 I 型 PI3- 激酶的一个或多个成员的抑制剂,或者选择性地抑制一种或多种 I 型 PI3- 激酶介导的信号传导途径的抑制剂理解为表示该化合物对于其余的其它 I 型 PI3- 激酶的呈现出的 50% 抑制浓度 (IC₅₀) 比抑制剂对给定 I 型 PI3- 激酶的 IC₅₀ 高至少 10 倍,至少 20 倍,至少 50 倍,至少 100 倍,至少 1000 倍,至少 10, 100 倍或更高。

[0435] 药物组合物

[0436] 本发明提供了含一种或多种本发明化合物的药物组合物。

[0437] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗与哺乳动物中的不希望、活动过度的、有害的或有毒的免疫反应相关的疾病或病症的药物组合物。该不希望的免疫反应能够涉及或导致,例如,哮喘、肺气肿、支气管炎、银屑病、变态反应、过敏反应、自身免疫疾病、类风湿性关节炎、移植物抗宿主病和红斑狼疮。本发明药物组合物能够用于治疗其它呼吸性疾病,包括但不限于影响肺叶、胸膜腔、小支气管 (bronchial tubes)、气管、上呼吸道或用于呼吸的神经和肌肉的疾病。

[0438] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗障碍如过度增殖性障碍的药物组合物,所述过度增殖性障碍包括但不限于癌症,例如急性髓样白血病、胸腺癌、脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、眼癌、视网膜母细胞瘤、眼内黑色素瘤、口腔和口咽癌、膀胱癌、胃癌 (gastric cancer)、胃部癌症 (stomach cancer)、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、头部癌症、颈癌、肾脏癌症 (renal cancer)、肾癌 (kidney cancer)、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌症、甲状腺癌、CNS 癌症、PNS 癌症、与 AIDS 相关的癌症 (例如淋巴瘤和卡

波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma)) 或病毒诱导的癌症。在一些实施方案中,所述药物组合物用于治疗非癌性过度增殖性障碍,例如皮肤良性增生(例如,银屑病)、再狭窄良性增生或前列腺良性增生(例如,良性前列腺肥大(BPH))。

[0439] 本发明还提供了治疗哺乳动物中的肝疾病(包括糖尿病)、胰腺炎或肾疾病(包括增殖性肾小球肾炎和糖尿病诱导的肾脏疾病)或疼痛的组合物。

[0440] 本发明还提供了防止哺乳动物中的胚细胞植入(blastocyte implantation)的组合物。

[0441] 本发明还涉及治疗与哺乳动物中的血管发生(vasculogenesis)或血管生成(angiogenesis)相关的疾病的组合物,所述血管发生或血管生成可表现为肿瘤血管生成、慢性炎症性疾病(例如类风湿性关节炎)、炎症肠病、动脉粥样硬化、皮肤疾病(例如银屑病、湿疹和硬皮病)、糖尿病、糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病、年龄相关性黄斑变性、血管瘤、神经胶质瘤、黑色素瘤、卡波西肉瘤以及卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮样瘤。

[0442] 典型地配制主题药物组合物以提供作为活性成分的治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在希望的情况下,所述药物组合物含有可药用盐和/或其配位络合物,以及一种或多种可药用赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填料)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和佐剂。

[0443] 主题药物组合物可单独地给药或与一种或多种其它药剂组合给药,所述一种或多种其它药剂也以药物组合物的形式典型地给药。在希望的情况下,可将主题化合物和一种或多种其它药剂混合成制剂,或可将两种组分配制到单独的制剂中以分开或同时地组合使用它们。

[0444] 在一些实施方案中,在本发明药物组合物中提供的化合物中的一种或多种的浓度小于100%,90%,80%,70%,60%,50%,40%,30%,20%,19%,18%,17%,16%,15%,14%,13%,12%,11%,10%,9%,8%,7%,6%,5%,4%,3%,2%,1%,0.5%,0.4%,0.3%,0.2%,0.1%,0.09%,0.08%,0.07%,0.06%,0.05%,0.04%,0.03%,0.02%,0.01%,0.009%,0.008%,0.007%,0.006%,0.005%,0.004%,0.003%,0.002%,0.001%,0.0009%,0.0008%,0.0007%,0.0006%,0.0005%,0.0004%,0.0003%,0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0445] 在一些实施方案中,本发明化合物中的一种或多种的浓度大于90%,80%,70%,60%,50%,40%,30%,20%,19.75%,19.50%,19.25%,19%,18.75%,18.50%,18.25%,18%,17.75%,17.50%,17.25%,17%,16.75%,16.50%,16.25%,16%,15.75%,15.50%,15.25%,15%,14.75%,14.50%,14.25%,14%,13.75%,13.50%,13.25%,13%,12.75%,12.50%,12.25%,12%,11.75%,11.50%,11.25%,11%,10.75%,10.50%,10.25%,10%,9.75%,9.50%,9.25%,9%,8.75%,8.50%,8.25%,8%,7.75%,7.50%,7.25%,7%,6.75%,6.50%,6.25%,6%,5.75%,5.50%,5.25%,5%,4.75%,4.50%,4.25%,4%,3.75%,3.50%,3.25%,3%,2.75%,2.50%,2.25%,2%,1.75%,1.50%,1.25%,1%,0.5%,0.4%,0.3%,0.2%,0.1%,0.09%,0.08%,0.07%,0.06%,0.05%,0.04%,0.03%,0.02%,0.01%,0.009%,0.008%,0.007%,0.006%,0.005%,0.004%,0.003%,0.002%,0.001%,0.0009%,0.0008%,0.0007%,0.0006%,0.0005%,0.0004%,0.0003%,0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0446] 在一些实施方案中,本发明化合物中的一种或多种的浓度为约0.0001%至约50%,

约 0.001% 至约 40%，约 0.01% 至约 30%，约 0.02% 至约 29%，约 0.03% 至约 28%，约 0.04% 至约 27%，约 0.05% 至约 26%，约 0.06% 至约 25%，约 0.07% 至约 24%，约 0.08% 至约 23%，约 0.09% 至约 22%，约 0.1% 至约 21%，约 0.2% 至约 20%，约 0.3% 至约 19%，约 0.4% 至约 18%，约 0.5% 至约 17%，约 0.6% 至约 16%，约 0.7% 至约 15%，约 0.8% 至约 14%，约 0.9% 至约 12%，约 1% 至约 10% (w/w、w/v 或 v/v)。

[0447] 在一些实施方案中，本发明化合物中的一种或多种的浓度为约 0.001% 至约 10%，约 0.01% 至约 5%，约 0.02% 至约 4.5%，约 0.03% 至约 4%，约 0.04% 至约 3.5%，约 0.05% 至约 3%，约 0.06% 至约 2.5%，约 0.07% 至约 2%，约 0.08% 至约 1.5%，约 0.09% 至约 1%，约 0.1% 至约 0.9% (w/w、w/v 或 v/v)。

[0448] 在一些实施方案中，本发明化合物中的一种或多种的量等于或小于 10g, 9.5g, 9.0g, 8.5g, 8.0g, 7.5g, 7.0g, 6.5g, 6.0g, 5.5g, 5.0g, 4.5g, 4.0g, 3.5g, 3.0g, 2.5g, 2.0g, 1.5g, 1.0g, 0.95g, 0.9g, 0.85g, 0.8g, 0.75g, 0.7g, 0.65g, 0.6g, 0.55g, 0.5g, 0.45g, 0.4g, 0.35g, 0.3g, 0.25g, 0.2g, 0.15g, 0.1g, 0.09g, 0.08g, 0.07g, 0.06g, 0.05g, 0.04g, 0.03g, 0.02g, 0.01g, 0.009g, 0.008g, 0.007g, 0.006g, 0.005g, 0.004g, 0.003g, 0.002g, 0.001g, 0.0009g, 0.0008g, 0.0007g, 0.0006g, 0.0005g, 0.0004g, 0.0003g, 0.0002g 或 0.0001g。

[0449] 在一些实施方案中，本发明化合物中的一种或多种的量大于 0.0001g, 0.0002g, 0.0003g, 0.0004g, 0.0005g, 0.0006g, 0.0007g, 0.0008g, 0.0009g, 0.001g, 0.0015g, 0.002g, 0.0025g, 0.003g, 0.0035g, 0.004g, 0.0045g, 0.005g, 0.0055g, 0.006g, 0.0065g, 0.007g, 0.0075g, 0.008g, 0.0085g, 0.009g, 0.0095g, 0.01g, 0.015g, 0.02g, 0.025g, 0.03g, 0.035g, 0.04g, 0.045g, 0.05g, 0.055g, 0.06g, 0.065g, 0.07g, 0.075g, 0.08g, 0.085g, 0.09g, 0.095g, 0.1g, 0.15g, 0.2g, 0.25g, 0.3g, 0.35g, 0.4g, 0.45g, 0.5g, 0.55g, 0.6g, 0.65g, 0.7g, 0.75g, 0.8g, 0.85g, 0.9g, 0.95g, 1g, 1.5g, 2g, 2.5g, 3g, 3.5g, 4g, 4.5g, 5g, 5.5g, 6g, 6.5g, 7g, 7.5g, 8g, 8.5g, 9g, 9.5g 或 10g。

[0450] 在一些实施方案中，本发明化合物中的一种或多种的量为 0.0001-10g, 0.0005-9g, 0.001-8g, 0.005-7g, 0.01-6g, 0.05-5g, 0.1-4g, 0.5-4g 或 1-3g。

[0451] 本发明化合物在宽剂量范围内有效。例如，在成人治疗中，每天从 0.01 至 1000mg，从 0.5 至 100mg，从 1 至 50mg 和从 5 至 40mg 的剂量是可使用的剂量实例。示例性剂量为每天 10 至 30mg。准确剂量将取决于给药途径、化合物的给药形式、接受治疗的患者、接受治疗的患者的体重和主治医师的偏好和经验。

[0452] 下面描述的是非限制性示例性药物组合和制备所述组合物的方法。

[0453] 用于口服给药的药物组合物

[0454] 在一些实施方案中，本发明提供了用于口服给药的药物组合物，该组合物含有本发明化合物和适于口服给药的药物赋形剂。

[0455] 在一些实施方案中，本发明提供了用于口服给药的固体药物组合物，其含有：(i) 有效量的本发明化合物；任选的 (ii) 有效量的第二药剂；和 (iii) 适于口服给药的药物赋形剂。在一些实施方案中，所述组合物还含有：(iv) 有效量的第三药剂。

[0456] 在一些实施方案中，所述药物组合物可为适于口服使用的液体药物组合物。适于口服给药的本发明药物组合物可体现为离散剂量形式（例如胶囊剂、扁囊剂或片剂）或液体或喷雾剂（均含有预定量的作为粉末或颗粒的活性成分）、在水性或非水性液体中的溶

液剂或混悬剂、水包油乳剂或油包水液体乳剂。该剂量形式能够通过任何药学方法制备,但是所有方法均包括使活性成分与载体结合的步骤,其组成一种或多种必要成分。通常,所述组合物通过以下方法制备:均匀地和紧密地使活性成分与液体载体或细碎的固体载体或者液体载体和细碎的固体载体两者混合,然后如果需要,使产物成形为希望的外观。例如,片剂能够通过压制或模制,任选地用一种或多种辅助成分制备。压制片剂能够通过以下方法制备:在适合的机器中压制呈自由流动形式如粉末或颗粒的活性成分,所述活性成分任选地混合有赋形剂,例如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂。模制片剂能够通过以下方法制备:在适合的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物进行膜制。

[0457] 本发明还包括含活性成分的无水药物组合物和剂量形式,这是由于水能够促进一些化合物的降解。例如,在制药领域中可添加水(例如,5%),作为模拟长期贮存的方法以测定特性如贮存期限或制剂随时间推移的稳定性。本发明无水药物组合物和剂量形式能够使用无水或低含水成分和低水分或低湿度条件制备。如果预期在制备、包装和/或贮存期间大量接触水分和/或湿气,则可以无水地制备含乳糖的本发明药物组合物和剂量形式。可以制备和贮存无水药物组合物,使得维持它的无水性质。因此,可以使用已知防止暴露于水的材料包装无水组合物,使得它们能够包含在适合的处方试剂盒(formulary kits)中。适合的包装的实例包括但不限于密封的箔或塑料等,单位剂量容器,泡罩包装(blister packs)和条带包装(strip packs)。

[0458] 可将活性成分根据常规制药混配技术与制药载体混合在紧密混合物中。取决于给药所希望的制剂形式,所述载体可以采取多种形式。在制备用于口服剂量形式的组合物中,任何常用制药介质均可用作载体,例如,在口服液体制剂(例如混悬剂、溶液剂和酏剂)或气雾剂的情况中的水、二醇(glycols)、油、醇、调味剂、防腐剂和着色剂等;或者在未使用乳糖的一些实施方案中,在口服固体制剂的情况中可使用载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。例如,对于固体口服制剂,适合的载体包括粉末、胶囊剂和片剂。如果希望,可以通过标准含水或不含水技术包衣片剂。

[0459] 适用于药物组合物和剂量形式中的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其它淀粉、明胶、天然和合成胶质如阿拉伯树胶、藻酸钠、藻酸、其它藻酸盐、黄蓍胶粉、瓜尔胶、纤维素和它的衍生物(例如,乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶凝淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素和它们的混合物。

[0460] 适用于本申请披露的药物组合物和剂量形式中的填料的实例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如,颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrate)、高岭土、甘露糖醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶凝淀粉和它们的混合物。

[0461] 可以在本发明组合物中使用崩解剂,以提供在暴露于含水环境时崩解的片剂。太多的崩解剂可能产生可在瓶中崩解的片剂。太少的崩解剂可能不足以发生崩解,因此可能改变从所述剂量形式释放一种或多种活性成分的速率和程度。因此,可以使用足量的崩解剂(既不太少,也不太多,以避免不利地改变一种或多种活性成分的释放)以形成本申请披露的化合物的剂量形式。所使用的崩解剂的量可以基于制剂类型和给药模式而改变,以及可以由本领域普通技术人员容易地识别。在药物组合物中可以使用约0.5至约15重量%

的崩解剂或约 1 至约 5 重量 % 的崩解剂。可用于形成本发明药物组合物和剂量形式的崩解剂包括但不限于琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾 (polacrillin potassium)、淀粉羟乙酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶凝淀粉、其它淀粉、粘土、其它藻胶、其它纤维素、胶质或它们的混合物。

[0462] 可用于形成本发明药物组合物和剂量形式的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油 (例如, 花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯 (ethyl laurate)、琼脂或它们的混合物。另外的润滑剂包括, 例如, syloid 硅胶、合成二氧化硅的凝固气溶胶 (coagulated aerosol of synthetic silica) 或它们的混合物。可任选地添加润滑剂, 用量为少于药物组合物的约 1 重量 %。

[0463] 当希望将含水混悬剂和 / 或酞剂用于口服给药时, 可将其中的基本活性成分与以下物质混合: 各种增甜剂或调味剂、着色剂或染料, 以及如果希望的话, 乳化剂和 / 或助悬剂, 以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油和它们的各种组合。

[0464] 片剂可不包衣或通过已知技术包衣, 以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并由此提供历经较长时限的持续作用。例如, 可以使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服的制剂也可以体现为硬胶囊, 其中活性成分与惰性固体稀释剂 (例如, 碳酸钙、磷酸钙或高岭土) 混合, 或者体现为软胶囊, 其中活性成分与水或油介质 (例如, 花生油、液体石蜡或橄榄油) 混合。

[0465] 可用于形成本发明药物组合物和剂量形式的表面活性剂包括但不限于亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂和它们的混合物。即, 可使用亲水性表面活性剂混合物, 可使用亲脂性表面活性剂混合物, 或者可使用至少一种亲水性表面活性剂和至少一种亲脂性表面活性剂的混合物。

[0466] 适合的亲水性表面活性剂通常可以具有至少 10 的 HLB 值, 而适合的亲脂性表面活性剂通常可以具有小于约 10 的 HLB 值。用于表征非离子两亲化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数是亲水亲油平衡值 (“HLB” 值)。具有较低 HLB 值的表面活性剂更亲油或疏水, 并且在油中具有较大的溶解度, 而具有较高 HLB 值的表面活性剂更亲水, 并且在水溶液中具有较大的溶解度。通常认为亲水性表面活性剂是 HLB 值大于约 10 的那些化合物, 以及阴离子、阳离子或两性离子化合物 (HLB 标度通常对其不适用)。类似地, 亲脂性 (即, 疏水性) 表面活性剂是 HLB 值等于或小于约 10 的化合物。然而, 表面活性剂的 HLB 值仅是通常用于容许形成工业、制药和化妆品乳剂的粗略指导。

[0467] 亲水性表面活性剂可为离子的或非离子的。适合的离子表面活性剂包括但不限于烷基铵盐; 梭链孢酸盐; 氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物; 氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物; 卵磷脂和氢化卵磷脂; 溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂; 磷脂及其衍生物; 溶血磷脂及其衍生物; 肉碱脂肪酸酯盐; 烷基硫酸盐; 脂肪酸盐; 多库酯钠 (sodium docusate); acylactylates; 单 - 和二 - 甘油酯的单 - 和二 - 乙酰化的酒石酸酯 (mono-and di-acetylated tartaric acid esters of mono-and di-glycerides); 琥珀酰化的单 - 和二 - 甘油酯; 单 - 和二 - 甘油酯的柠檬酸酯 (citric acid esters of mono-and di-glycerides); 和它们的混合物。

[0468] 在前述的组中,离子表面活性剂包括,例如卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂和它们的衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸盐;脂肪酸盐;多库酯钠;acylactylates;单-和二-甘油酯的单-和二-乙酰化的酒石酸酯;琥珀酰化的单-和二-甘油酯;单-和二-甘油酯的柠檬酸酯;和它们的混合物。

[0469] 离子表面活性剂可为以下化合物的离子化形式:卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺、脂肪酸的乳酸酯、硬脂酰-2-乳酸酯、硬脂酰乳酸酯、琥珀酰化的单甘油酯、单/二甘油酯的单/二乙酰化的酒石酸酯(mono/diacetylated tartaric acid esters of mono/diglycerides)、单/二甘油酯的柠檬酸酯(citric acid esters of mono/diglycerides)、胆酰肌氨酸(cholylsarcosine)、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、月桂酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、蓖麻油酸盐、亚油酸盐、亚麻酸盐、硬脂酸盐、月桂基硫酸盐、teracecyl sulfate、多库酯钠、月桂酰基肉碱、棕榈酰基肉碱、肉豆蔻酰基肉碱以及它们的混合物和盐。

[0470] 亲水性非离子表面活性剂可以包括但不限于烷基葡糖苷;烷基麦芽糖苷;烷基葡糖硫苷;月桂基聚乙二醇甘油酯(lauryl macrogolglyceride);聚氧化亚烷基烷基醚如聚乙二醇烷基醚;聚氧化亚烷基烷基酚如聚乙二醇烷基酚;聚氧化亚烷基烷基酚脂肪酸酯如聚乙二醇脂肪酸单酯和聚乙二醇脂肪酸二酯;聚乙二醇甘油脂肪酸酯;聚甘油脂肪酸酯;聚氧化亚烷基脱水山梨糖醇脂肪酸酯如聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯;多元醇与甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇中的至少一个成员的亲水性酯交换产物;聚氧化亚乙基甾醇、其衍生物和类似物;聚氧乙基化的维生素及其衍生物;聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物;和它们的混合物;聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯;和多元醇与三甘油酯、植物油和氢化植物油中的至少一个成员的亲水性酯交换产物。所述多元醇可为甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇、丙二醇、季戊四醇或糖类。

[0471] 其它亲水性非离子表面活性剂包括但不限于 PEG-10 月桂酸酯、PEG-12 月桂酸酯、PEG-20 月桂酸酯、PEG-32 月桂酸酯、PEG-32 二月桂酸酯、PEG-12 油酸酯、PEG-15 油酸酯、PEG-20 油酸酯、PEG-20 二油酸酯、PEG-32 油酸酯、PEG-200 油酸酯、PEG-400 油酸酯、PEG-15 硬脂酸酯、PEG-32 二硬脂酸酯、PEG-40 硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯、PEG-20 二月桂酸酯、PEG-25 甘油三油酸酯、PEG-32 二油酸酯、PEG-20 甘油月桂酸酯、PEG-30 甘油月桂酸酯、PEG-20 甘油硬脂酸酯、PEG-20 甘油油酸酯、PEG-30 甘油油酸酯、PEG-30 甘油月桂酸酯、PEG-40 甘油月桂酸酯、PEG-40 棕榈仁油、PEG-50 氢化蓖麻油、PEG-40 蓖麻油、PEG-35 蓖麻油、PEG-60 蓖麻油、PEG-40 氢化蓖麻油、PEG-60 氢化蓖麻油、PEG-60 玉米油、癸酸/辛酸 PEG-6 甘油酯、癸酸/辛酸 PEG-8 甘油酯、月桂酸聚甘油-10 酯、PEG-30 胆固醇、PEG-25 植物甾醇、PEG-30 大豆甾醇、PEG-20 三油酸酯、PEG-40 脱水山梨糖醇油酸酯、PEG-80 脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇聚氧乙烯(20)月桂酸酯、脱水山梨糖醇聚氧乙烯(20)油酸酯、月桂基 POE-9 醚、月桂基 POE-23 醚、油基 POE-10 醚、油基 POE-20 醚、硬脂基 POE-20 醚、生育酚 PEG-100 琥珀酸酯(tocopheryl PEG-100succinate)、PEG-24 胆固醇、油酸聚甘油基-10 酯、吐温 40、吐温 60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG10-100 壬基酚系列(nonyl phenol series)、PEG15-100 辛基酚系列(octyl phenol series)和泊

洛沙姆 (poloxamers)。

[0472] 适合的亲脂性表面活性剂包括,例如脂肪醇;甘油脂肪酸酯;乙酰化甘油脂肪酸酯;低级醇脂肪酸酯;丙二醇脂肪酸酯;脱水山梨糖醇脂肪酸酯;脱水山梨糖醇聚乙二醇醚脂肪酸酯;甾醇和甾醇衍生物;聚氧乙基化的甾醇和甾醇衍生物;聚乙二醇烷基醚;糖酯;糖醚;单-和二-甘油酯的乳酸衍生物;多元醇与甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇中的至少一个成员的疏水性酯交换产物;油性维生素/维生素衍生物;和它们的混合物。在这些当中,优选的亲脂性表面活性剂包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯和它们的混合物,或者为多元醇与植物油、氢化植物油和三甘油酯中的至少一个成员的疏水性酯交换产物。

[0473] 在一个实施方案中,所述组合物可以包含增溶剂以确保良好地增溶和/或溶解本发明化合物以及使本发明化合物的沉淀最小化。这对于非口服使用的组合物能够尤其重要,例如,用于注射的组合物。也可以添加增溶剂以提高亲水性药物和/或其它组分(例如表面活性剂)的溶解度,或维持组合物为稳定或均匀的溶液或混悬液。

[0474] 适合的增溶剂的实例包括但不限于下列:醇和多元醇,例如乙醇、异丙醇、丁醇、苄醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其异构体、甘油、季戊四醇、山梨糖醇、甘露糖醇、transcutol、二甲基异山梨糖醇(dimethyl isosorbide)、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙氧基醇、羟丙基甲基纤维素和其它纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物;平均分子量为约200至约6000的聚乙二醇的醚,例如四氢呋喃-2-甲醇PEG醚(聚氧乙烯(2)四氢糠醚)或甲氧基PEG;酰胺和其它含氮化合物如2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、 ϵ -己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙氧基吡咯烷酮;酯如丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、甘油三乙酸酯、单乙酸丙二醇酯、二乙酸丙二醇酯、 ϵ -己内酯及其异构体、 δ -戊内酯及其异构体、 β -丁内酯及其异构体;和本领域已知的其它增溶剂,例如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨糖醇、N-甲基吡咯烷酮、单辛诺因(monooctanoin)、二乙二醇单乙醚和水。

[0475] 也可以使用增溶剂的混合物。实例包括但不限于甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙氧基吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇200-100、聚氧乙烯(2)四氢糠醚、transcutol、丙二醇和二甲基异山梨糖醇。特别优选的增溶剂包括山梨糖醇、甘油、甘油三乙酸酯、乙醇、PEG-400、聚氧乙烯(2)四氢糠醚和丙二醇。

[0476] 不特别限制能够包含的增溶剂的量。给出的增溶剂的量可限于生物可接受量,其可由本领域技术人员容易地测定。在一些情况中,包含远超过生物可接受量的增溶剂的量可以是有利的,例如为了将药物浓度最大化,在将组合物提供给患者之前使用常规技术如蒸馏或蒸发除去过多的增溶剂。因此,如果存在,增溶剂的重量比率可为10重量%、25重量%、50重量%、100重量%或最多约200重量%,基于药物和其它赋形剂的组合重量。如果希望,也可以使用很少量的增溶剂,例如5%、2%、1%或甚至更少。典型地,增溶剂的存在量可为约1重量%至约100重量%,更典型地,为约5重量%至约25重量%。

[0477] 所述组合物还能够包含一种或多种可药用添加剂和赋形剂。该添加剂和赋形剂包括但不限于防粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂、

tonicifiers、调味剂、着色剂、增味剂、遮光剂、助悬剂、粘合剂、填料、增塑剂、润滑剂和它们的混合物。

[0478] 另外,可将酸或碱结合至组合物中,以促进加工,强化稳定性或出于其它原因。可药用碱的实例包括氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸镁铝、合成硅酸铝、合成氢化方解石 (hydrocalcite)、氢氧化镁铝、二异丙基乙基胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺和三(羟甲基)氨基甲烷 (TRIS) 等。作为可药用酸的盐的碱也是适合的,例如乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、烷基磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、氢醌磺酸 (hydroquinosulfonic acid)、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、鞣酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸和尿酸等。也可以使用多元酸的盐,例如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当碱是盐时,阳离子可为任何合宜的和可药用的阳离子,例如铵、碱金属和碱土金属等。实例可以包括但不限于钠、钾、锂、镁、钙和铵。

[0479] 适合的酸是可药用的有机酸或无机酸。适合的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸和磷酸等。适合的有机酸的实例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、烷基磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、鞣酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸和尿酸等。

[0480] 用于注射的药物组合物

[0481] 在一些实施方案中,本发明提供了含本发明化合物和适于注射的药物赋形剂的用于注射的药物组合物。在所述组合物中的组分和药剂量如本申请中所述。

[0482] 本发明新的组合物的可以注射给药的结合形式包括水性或油性的混悬剂或乳剂(使用芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油),以及酞剂、甘露糖醇、右旋糖或无菌水溶液和类似的药用媒介物。

[0483] 盐水水溶液也合宜地用于注射。也可以使用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(及其适合的混合物)、环糊精衍生物和植物油。可以维持适当的流动性,例如,通过使用包衣如卵磷脂以在分散体的情况中维持所需的粒度,和通过使用表面活性剂。微生物作用的防止可以通过各种抗菌和抗真菌药剂(例如,对羟苯甲酸、氯丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞等)实现。

[0484] 无菌可注射溶液通过以下方法制备:按需要,在适合的溶剂中将需要的量的本发明化合物与如上列举的各种其它成分结合,接着过滤灭菌。通常,分散体通过以下方法制备:将各种灭菌活性成分结合至无菌媒介物中,所述无菌媒介物含有基础分散介质和所需要的上面列举的其它成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况中,某些理想的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其从先前无菌过滤的溶液得到活性成分以及任何另外希望的成分的粉末。

[0485] 用于局部(例如,经皮)递送的药物组合物

[0486] 在一些实施方案中,本发明提供了经皮递送的药物组合物,其含有本发明化合物和适于经皮递送的药物赋形剂。

[0487] 能够将本发明组合物配制成适于表面或局部给药(local or topical

administration) 的呈固体、半固体或液体形式的制剂,例如凝胶剂、水溶性凝胶剂 (water soluble jellies)、乳膏剂、洗剂、混悬剂、泡沫剂、粉剂、浆剂 (slurries)、软膏剂、溶液剂、油剂、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳剂、盐水溶液、基于二甲基亚砜 (DMSO) 的溶液。通常,具有较高密度的载体能够提供延长施用区域暴露于活性成分的时间。相反,溶液制剂可以将活性成分更直接地暴露于所选择的区域。

[0488] 药物组合物也可以包含适合的固态或凝胶态载体或赋形剂,其是增加治疗分子穿越皮肤角质层渗透屏障的渗透,或促进穿越皮肤角质层渗透屏障递送治疗分子的化合物。这些渗透强化分子中的许多是局部制剂领域的技术人员已知的。该载体和赋形剂的实例包括但不限于保湿剂 (例如,尿素)、二醇 (例如,丙二醇)、醇 (例如,乙醇)、脂肪酸 (例如,油酸)、表面活性剂 (例如,肉豆蔻酸异丙酯和月桂基硫酸钠)、吡咯烷酮、单月桂酸甘油酯、亚砷、萜 (例如,薄荷醇)、胺、酰胺、烷烃、烷醇、水、碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

[0489] 在本发明方法中使用的另一种示例性制剂利用经皮递送装置 (“贴片 (patches)”)。该经皮贴片可用于连续或不连续地以控制的量输注本发明化合物 (与其它药剂一起或不与其它药剂一起)。

[0490] 构造和使用经皮贴片以递送药剂是本领域公知的。参见,例如,美国专利 5,023,252、4,992,445 和 5,001,139。可构造该贴片以连续地、脉冲地或经要求递送药剂。

[0491] 用于吸入的药物组合物

[0492] 用于吸入或吹入的组合物包括在可药用的水性溶剂或有机溶剂或二者的混合物中的溶液剂和混悬剂,以及粉剂。所述液体或固体组合物可以含有如上所述的适合的可药用赋形剂。优选地,所述组合物通过口或鼻呼吸途径给药,用于局部或全身作用。在优选可药用溶剂中的组合物可以通过使用惰性气体喷雾。喷雾溶液可以从喷雾装置直接吸入或者可以将喷雾装置连接至面罩 (face mask tent) 或间歇正压呼吸机。溶液剂、混悬剂或粉剂组合物可以从以适当的方式递送制剂的装置,优选为经口或经鼻给药。

[0493] 其它药物组合物

[0494] 药物组合物也可以从本申请所述的组合物和适于舌下、含服、直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或脊柱内给药的一种或多种可药用赋形剂制备。该药物组合物的制备是本领域公知的。参见,例如,Anderson, Philip O.;Knoben, James E.;Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt 和 Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman 和 Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第 32 版 (The Pharmaceutical Press, London, 1999); 将所有这些文献的全部内容通过引用的方式并入本文。

[0495] 本发明化合物或药物组合物的给药可以通过能够将所述化合物递送至作用位点的任何方法进行。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射 (包括静脉内、动脉内、皮下、肌内、血管内、腹膜内或输注)、局部施用 (例如经皮施用)、直肠给药、通过导管

或支架进行局部递送或通过吸入。化合物也可以向脂肪内 (intraadiposally) 或鞘内给药。

[0496] 化合物的给药量将取决于治疗的哺乳动物、疾病或病症的严重性、给药速率、化合物的性质和处方医师的考虑。然而,有效剂量为约 0.001 至约 100mg/kg 体重 / 日,优选为约 1 至约 35mg/kg/ 日,以单一剂量或分份剂量给药。对于 70kg 的人类,这相当于约 0.05 至 7g/ 日,优选为约 0.05 至约 2.5g/ 日。在一些情况中,低于前述范围的下限的剂量水平可能是充足的,而在其它情况中,可以使用更大的剂量而不会导致任何有害的副作用,例如将该较大剂量分成数个小剂量遍及一整天给药。

[0497] 在一些实施方案中,将本发明化合物以单一剂量给药。典型地,该给药将通过注射如静脉注射进行,以快速地引入药剂。然而,视情况而定,可以使用其它途径。单一剂量的本发明化合物也可以用于治疗急性病症。

[0498] 在一些实施方案中,将本发明化合物以多剂量给药。给药方案可为约每日一次、两次、三次、四次、五次、六次或超过六次。给药方案可为约每月一次、每两周一次、一周一次或每隔一日一次。在另一个实施方案中,将本发明化合物和另一种药剂一起给药,约每日一次至约每日 6 次。在另一个实施方案中,本发明化合物和药剂的给药持续少于约 7 天。在另外的另一个实施方案中,所述给药持续超过约 6 天,10 天,14 天,28 天,两个月,六个月或一年。在一些情况中,只要是必要的,就实现连续的给药方案并维持。

[0499] 只要是必要的,就可以继续给药本发明药剂。在一些实施方案中,将本发明药剂给药超过 1,2,3,4,5,6,7,14 或 28 天。在一些实施方案中,将本发明药剂给药少于 28,14,7,6,5,4,3,2 或 1 天。在一些实施方案中,本发明药剂在进行中的基础上长期给药,例如,用于治疗慢性作用。

[0500] 有效量的本发明化合物可以以单剂量或多剂量,通过具有相似效用的药剂的任何已接受给药模式给药,包括直肠给药、含服给药、鼻内和经皮途径给药、动脉内注射给药、静脉内给药、腹膜内给药、肠胃外给药、肌肉内给药、皮下给药、口服给药、局部给药或作为吸入剂给药。

[0501] 本发明组合物也可以通过浸渍或涂覆的装置如支架 (例如,插入动脉的圆柱形聚合物) 递送。该给药方法可以,例如,有助于防止或改善在操作如气囊血管成形术后的再狭窄。不受理论束缚,本发明化合物可以减慢或抑制对再狭窄有贡献的平滑肌细胞在动脉壁中的迁移和增殖。本发明化合物可以例如通过从支架的支柱、从支架移植物、从移植物或从支架的盖或套的局部递送来给药。在一些实施方案中,使本发明化合物与基质混合。该基质可为聚合物基质,以及可用于将化合物结合至支架。适于该用途的聚合物基质包括例如基于内酯的聚酯或共聚酯如聚丙交酯、聚己内酯乙交酯 (polycaprolactonglycolide)、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸、多糖、聚磷腈、聚 (醚 - 酯) 共聚物 (例如 PEO-PLLA); 聚二甲基硅氧烷、聚 (乙烯 - 乙酸乙烯酯)、基于丙烯酸酯的聚合物或共聚物 (例如聚甲基甲基丙烯酸羟乙酯 (polyhydroxyethyl methylmethacrylate)、聚乙烯基吡咯烷酮)、氟化聚合物如聚四氟乙烯和纤维素酯。适合的基质可为非降解的或可随时间推移而降解,从而释放所述一种或多种化合物。本发明化合物可以通过多种方法施用至支架表面,例如浸渍 / 旋涂、喷涂、浸涂和 / 或刷涂。可以将所述化合物应用于溶剂中,以及可以使该溶剂蒸发,从而在支架上形成化合物层。可选择地,所述化合物可以位于支架或移植物的主体中,例如在微通道或微

孔中。当植入时,所述化合物扩散出支架的主体以接触动脉壁。该支架可以通过以下方法制备:将制造成含该微孔或微通道的支架浸入本发明化合物在适合的溶剂中的溶液中,接着蒸发溶剂。在支架表面上的多余的药物可以通过另外的简单的溶剂洗涤除去。在另外的其它实施方案中,可以将本发明化合物共价连接至支架或移植物。可以使用共价连接剂,其在体内降解,导致释放本发明化合物。任何生物不稳定连接键均可用于该目的,例如酯、酰胺或酐连接键。另外,本发明化合物可以通过在血管成形术中使用的气囊血管内给药。也可以通过心包(pericard)或通过血管外膜(advential)施用本发明制剂来血管外给药所述化合物,以减少再狭窄。

[0502] 多种支架装置(其可以如本申请所述使用)披露在例如以下文献中,将所有这些文献通过引用的方式并入本文:美国专利 5451233;美国专利 5040548;美国专利 5061273;美国专利 5496346;美国专利 5292331;美国专利 5674278;美国专利 3657744;美国专利 4739762;美国专利 5195984;美国专利 5292331;美国专利 5674278;美国专利 5879382;美国专利 6344053。

[0503] 本发明化合物可以按多种剂量(in dosages)给药。本领域已知的是,由于个体间的化合物药代动力学差异,给药方案个体化对于最佳治疗而言是必需的。本发明化合物的给药方案可以按照本发明披露的内容通过常规实验确定。

[0504] 当本发明化合物在含一种或多种药剂的组合物中给药,并且所述药剂具有比本发明化合物短的半衰期时,可以相应地调节所述药剂和本发明化合物的单位剂量形式。

[0505] 主题药物组合物可以例如呈适于口服给药的形式(作为片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、缓释剂型、溶液剂、混悬剂),适于胃肠外注射的形式(作为无菌的溶液剂、混悬剂或乳剂),适于局部给药的形式(作为软膏或乳膏)或适于直肠给药的形式(作为栓剂)。所述药物组合物可以为适于精确剂量的单次给药的单位剂量形式。所述药物组合物将包含常规药物载体或赋形剂和作为活性成分的本发明化合物。另外,它可以含有其它药用或制药的药剂、载体、辅料等。

[0506] 示例性肠胃外给药形式包括活性化合物在无菌水溶液(例如,丙二醇水溶液或右旋糖水溶液)中的溶液剂或混悬剂。如果希望的话,可对该剂量形式进行适当地缓冲。

[0507] 本发明化合物的活性可以通过以下操作以及下面在实施例中所所述的操作测定。激酶活性通过以下方法测定:在激酶的存在下,测量来自于 γ - ^{33}P -ATP的 γ - ^{33}P -磷酸基在N-末端His标记底物上的掺入,该底物在大肠杆菌中表达和通过常规方法纯化。该测定在96-孔聚丙烯板中进行。孵育混合物(100, μL)包含25mM Hepes(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)、pH7.4、10mM MgCl_2 、5mM β -磷酸甘油、100 μM 原钒酸钠、5mM DTT、5nM 激酶和1 μM 底物。抑制剂悬浮在DMSO中,以及所有反应(包括对照反应)在1%DMSO最终浓度进行。通过添加10 μM ATP(0.5 μCi γ - ^{33}P -ATP/孔)引发反应并在环境温度孵育45分钟。添加等体积的25%TCA以终止反应并沉淀蛋白质。将沉淀的蛋白质截留在玻璃纤维B过滤板上,并使用Tomtec MACH III收集器洗掉过量的标记ATP。将板风干,然后添加30 μL /孔的Packard Microscint20,并使用Packard TopCount将板计数。

[0508] 本发明还提供了试剂盒。所述试剂盒包含在适合的包装中的如本申请所述的一种或多种本发明化合物和书面材料,该书面材料可以包括使用说明、临床研究的讨论和副作用的列举等。该试剂盒还可以包含信息,例如科学文献参考、包装说明书材料、临床试验结

果和 / 或这些和类似信息的总结,其指明或证实所述组合物的活性和 / 或优点和 / 或其描述给药方案、给药、副作用、药物相互作用或对医疗保健提供者有用的其它信息。该信息可以基于各种研究的结果,例如,使用实验动物涉及体内模型的研究和基于人类临床试验的研究。所述试剂盒还可以含有另一种药剂。在一些实施方案中,本发明化合物和药剂在试剂盒中作为单独的组合物在单独的容器中提供。在一些实施方案中,本发明化合物和药剂在试剂盒中作为在容器中的单一组合物提供。适合的包装和附加可用物品(例如,用于液体制剂的量杯和使暴露于空气最小化的箔包装等)是本领域已知的和可包含在试剂盒中。可将本申请所述的试剂盒提供,销售和 / 或推销至医疗提供者,包括医师、护士、药剂师和处方师等。在一些实施方案中,也可以将试剂盒直接销售给消费者。

[0509] 方法

[0510] 本发明还提供了使用本发明化合物或药物组合物治疗疾病病症的方法,所述疾病病症包括但不限于与一种或多种类型 PI3 激酶的功能失常相关的疾病。由 p110 δ 激酶活性介导的病症和障碍的详细描述阐述在 Sadu 等人的 W001/81346 中,出于所有目的将其全部内容通过引用的方式并入本文。

[0511] 本申请提供的治疗方法包括向受试者给予治疗有效量的本发明化合物。在一个实施方案中,本发明提供了治疗哺乳动物中的炎性障碍(包括自身免疫疾病)的方法。所述方法包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。自身免疫疾病的实例包括但不限于急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、阿狄森病(Addison's disease)、抗磷脂抗体综合征(APS)、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹部疾病、克罗恩病(Crohn's disease)、糖尿病(1型)、肺出血肾炎综合征(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯病(Graves' disease)、吉-巴综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)、桥本病(Hashimoto's disease)、红斑狼疮、多发性硬化、重症肌无力、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征(opsoclonus myoclonus syndrome, OMS)、视神经炎、Ord's 甲状腺炎、天疱疮(oemphigus)、多关节炎、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、类风湿性关节炎、莱特尔综合征(Reiter's syndrome)、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎(也称为“巨细胞动脉炎”)、温抗体自身免疫性溶血性贫血(warm autoimmune hemolytic anemia)、韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、普秃、恰加斯病(Chagas' disease)、慢性疲劳综合症、自主神经机能异常、子宫内膜异位症、化脓性汗腺炎、间质性膀胱炎、神经性肌强直、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎、白癜风和外阴痛。其它障碍包括骨质吸收障碍和血栓形成。

[0512] 在一些实施方案中,治疗炎性或自身免疫疾病的方法包括向受试者(例如哺乳动物)给予治疗有效量的与所有其它 I 型 PI3 激酶相比选择性地抑制 PI3K- δ 和 / 或 PI3K- γ 的一种或多种本发明化合物。对 PI3K- δ 和 / 或 PI3K- γ 的这种选择性抑制可以有利于治疗本申请所述的任何疾病或病症。例如,选择性地抑制 PI3K- δ 可以抑制与炎性疾病相关的炎性响应、自身免疫疾病或涉及不希望的免疫响应的疾病,包括但不限于哮喘、肺气肿、变态反应、皮炎、类风湿性关节炎、银屑病、红斑狼疮或移植物抗宿主病。选择性地抑制 PI3K- δ 还可以减少炎性或不希望的免疫响应而同时不会使降低细菌、病毒和 / 或真菌感染的能力降低。与仅选择性地抑制 PI3K- δ 或 PI3K- γ 的抑制剂相比,选择性地抑制 PI3K- δ 和 PI3K- γ 二者可以有利于将受试者中的炎性响应抑制至较大程度。在一个方面,

主题方法中的一种或多种将体内的抗原特异性抗体产生降低约 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、7.5 倍、10 倍、25 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍、750 倍或约 1000 倍或更多。在另一方面，主题方法中的一种或多种将抗原特异性 IgG3 和 / 或 IgGM 产生降低约 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、7.5 倍、10 倍、25 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍、750 倍或约 1000 倍或更多。

[0513] 在一个方面，主题方法中的一种或多种有效地改善与类风湿性关节炎相关的症状，包括但不限于降低关节肿胀，降低血清抗胶原水平和 / 或降低关节病理学如骨质吸收、软骨损伤、关节翳和 / 或炎症。在另一方面，主题方法有效地将踝炎症降低至少约 2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、60% 或约 75% 至 90%。在另一方面，主题方法有效地将膝炎症降低至少约 2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、60% 或约 75% 至 90% 或更多。在另外的另一方面，主题方法有效地将血清抗 -II 型胶原水平降低至少约 10%、12%、15%、20%、24%、25%、30%、35%、50%、60%、75%、80%、86%、87% 或约 90% 或更多。在另一方面，主题方法有效地将踝组织病理学得分降低约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90% 或更多。在另外的另一方面，主题方法有效地将膝组织病理学得分降低约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90% 或更多。

[0514] 在其它实施方案中，本发明提供了使用所述化合物或药物组合物治疗呼吸性疾病的方法，所述呼吸性疾病包括但不限于影响肺叶、胸膜腔、小支气管、气管、上呼吸道或用于呼吸的神经和肌肉的疾病。例如，提供的方法用于治疗阻塞性肺疾病。慢性阻塞性肺病 (COPD) 是特征在于气流阻塞或受限的一组呼吸道疾病的总括性术语 (umbrella term)。在该集合术语中包含的病症是：慢性支气管炎、肺气肿和支气管扩张症。

[0515] 在另一个实施方案中，本申请所述的化合物用于治疗哮喘。此外，本申请所述化合物或药物组合物可用于治疗内毒素血症和败血病。在一个实施方案中，本申请所述化合物或药物组合物用于治疗类风湿性关节炎 (RA)。在另外的另一个实施方案中，本申请所述化合物或药物组合物用于治疗接触性或特应性皮炎。接触性皮炎包括刺激性皮炎、光毒性皮炎、变应性皮炎、光变态反应皮炎、接触性荨麻疹和全身接触型皮炎等。当在皮肤上使用了太多皮肤对其敏感的物质时，能够导致刺激性皮炎。特应性皮炎（有时称为湿疹）是一种皮炎，特应性皮肤疾病。

[0516] 本发明还涉及治疗哺乳动物中的过度增殖性障碍的方法，所述方法包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或其衍生物。在一些实施方案中，所述方法涉及治疗癌症，例如急性髓样白血病、胸腺癌、脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、眼癌、视网膜母细胞瘤、眼内黑色素瘤、口腔和口咽癌、膀胱癌、胃癌、胃部癌症、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、头部癌症、颈癌、肾脏癌症、肾癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌症、甲状腺癌、CNS 癌、PNS 癌、与 AIDS 相关的癌症（例如淋巴瘤和卡波西肉瘤）或病毒诱导的癌症。在一些实施方案中，所述方法涉及治疗非癌性过度增殖性障碍，例如皮肤良性增生（例如，银屑病）、再狭窄良性增生或前列腺良性增生（例如，良性前列腺肥大 (BPH)）。

[0517] 本发明还涉及治疗哺乳动物中的涉及血管发生或血管生成的疾病的方法，所述方法包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在一些实施方案中，所述方法用于治疗选自以下的疾病：肿瘤血管生成、慢性炎性疾病（例如类风湿性关节炎）、动脉粥样硬化、炎性肠病、皮肤疾病（例如银屑

病、湿疹和硬皮病)、糖尿病、糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病、年龄相关性黄斑变性、血管瘤、神经胶质瘤、黑色素瘤、卡波西肉瘤和卵巢、乳腺、肺、胰腺、前列腺、结肠和表皮样癌。

[0518] 可根据本发明方法,用本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物治疗的患者包括,例如,已被诊断为患有以下疾病的患者:银屑病;再狭窄;动脉粥样硬化;BPH;乳腺癌如在乳腺中的导管组织中的导管癌、髓样癌、胶样癌、管状癌和炎性乳腺癌;卵巢癌,包括卵巢上皮性肿瘤如卵巢中的腺癌和从卵巢转移至腹腔中的腺癌;子宫癌;宫颈癌如宫颈上皮中的腺癌(包括鳞状细胞癌和腺癌);前列腺癌,例如选自腺癌或已转移至骨中的腺癌的前列腺癌;胰腺癌如胰管组织中的上皮样癌和胰管中的腺癌;膀胱癌如膀胱中的移行细胞癌、膀胱上皮癌(移行细胞癌)、与膀胱连成一线的膀胱上皮细胞的肿瘤(tumors in the urothelial cells that line the bladder)、鳞状细胞癌、腺癌和小细胞癌;白血病如急性髓样白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓样白血病、毛细胞性白血病、骨髓发育不良、骨髓增殖性疾病、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、肥大细胞增生症、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、多发性骨髓瘤(MM)和骨髓增生异常综合征(MDS);骨癌;肺癌如非小细胞肺癌(NSCLC),其分为鳞状细胞癌、腺癌和大细胞未分化癌,以及小细胞肺癌;皮肤癌如基底细胞癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌和光线性角化病(其是有时发展成鳞状细胞癌的皮肤病);眼视网膜母细胞瘤;皮肤或眼内(眼)黑色素瘤;原发性肝癌(在肝中开始的癌症);肾癌;甲状腺癌如乳头状甲状腺癌、滤泡状甲状腺癌、髓样甲状腺癌和退行性甲状腺癌;与AIDS相关的淋巴瘤如弥漫性大B细胞淋巴瘤、B-细胞免疫母细胞性淋巴瘤和小无裂细胞淋巴瘤;卡波西肉瘤;病毒诱导的癌症,包括乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)和肝细胞癌;人类亲淋巴细胞病毒1型(HTLV-1)和成人T细胞性白血病/淋巴瘤;和人乳头状瘤病毒(HPV)和宫颈癌;中枢神经系统癌症(CNS)如原发性脑瘤,其包括神经胶质瘤(星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤或多形性胶质母细胞瘤)、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、脑膜瘤、淋巴瘤、许旺细胞瘤(Schwannoma)和髓母细胞瘤;周围神经系统(PNS)癌症如听神经瘤和恶性外周神经鞘肿瘤(MPNST),包括神经纤维瘤和许旺细胞瘤、恶性纤维细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性脑膜瘤、恶性间皮瘤和恶性混合型米勒瘤(malignant mixed Müllerian tumor);口腔和口咽癌症如下咽癌、喉癌、鼻咽癌和口咽癌;胃部癌症如淋巴瘤、胃间质瘤(gastric stromal tumors)和类癌瘤;睾丸癌如生殖细胞肿瘤(GCT),其包括精原细胞瘤和非精原细胞瘤,以及性腺间质瘤,其包括莱迪希细胞瘤和睾丸支持细胞瘤;胸腺癌如胸腺瘤(thymomas)、胸腺癌(thymic carcinomas)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤类癌或类癌瘤;直肠癌;和结肠癌。

[0519] 本发明还涉及治疗哺乳动物中的糖尿病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0520] 另外,本申请所述的化合物可用于治疗痤疮。

[0521] 另外,本申请所述的化合物可用于治疗动脉硬化(包括动脉粥样硬化)。动脉硬化是描述中等或大动脉的任何硬化的一般术语。动脉粥样硬化是明确地由粥样斑块导致的动脉硬化。

[0522] 此外,本申请所述的化合物可用于治疗肾小球肾炎。肾小球肾炎是原发性或继发性的自身免疫性肾脏疾病,其特征不在于肾小球发炎。它可为无症状或伴有血尿和/或蛋白尿。存在许多已识别的类型,分成急性、亚急性或慢性肾小球肾炎。原因是感染(细菌、病

毒或寄生病原体)、自身免疫或副肿瘤性的。

[0523] 另外,本申请所述的化合物可用于治疗滑囊炎、狼疮、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、阿狄森病(Addison's disease)、抗磷脂抗体综合征(APS)、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹部疾病、克罗恩病(Crohn's disease)、糖尿病(1型)、肺出血肾炎综合征(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯病(Graves' disease)、吉-巴综合征(Guillain-Barrésyndrome, GBS)、桥本病(Hashimoto's disease)、炎性肠病、红斑狼疮、重症肌无力、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征(opsoclonus myoclonus syndrome, OMS)、视神经炎、Ord's 甲状腺炎、骨关节炎(osteoarthritis)、葡萄膜视网膜炎(uveoretinitis)、天疱疮(oemphigus)、多关节炎、原发性胆汁性肝硬变、莱特尔综合征(Reiter's syndrome)、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温抗体自身免疫性溶血性贫血(warm autoimmune hemolytic anemia)、韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、普秃、恰加斯病(Chagas' disease)、慢性疲劳综合征、自主神经机能异常、子宫内膜异位症、化脓性汗腺炎、间质性膀胱炎、神经性肌强直、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎、白癜风、外阴痛、阑尾炎、动脉炎、关节炎、眼睑炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、绒毛膜羊膜炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、牙龈炎、肝炎、汗腺炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[0524] 本发明还涉及治疗哺乳动物中的心脏血管疾病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。心血管病症的实例包括但不限于动脉粥样硬化、再狭窄、血管闭塞和颈动脉阻塞性疾病。

[0525] 在另一方面,本发明提供了干扰白细胞功能或干扰破骨细胞功能的方法。所述方法包括使白细胞或破骨细胞与功能干扰量的本发明化合物接触。

[0526] 在本发明的另一方面,提供了通过将主题化合物或药物组合物中的一种或多种给药至受试者眼部治疗眼疾病的方法。

[0527] 还提供了通过滴眼剂、眼内注射、玻璃体内注射、局部地或通过使用药物洗脱装置、微囊剂、植入物或微流体装置给药本发明化合物的方法。在一些情况中,将本发明化合物与提高化合物的眼内穿透性的载体或赋形剂一起给药,例如具有胶体粒子(其具有由界面膜环绕着的油核)的油和水乳剂。

[0528] 在一些情况中,所述胶体粒子包含至少一种阳离子试剂和至少一种非离子表面活性剂如泊洛沙姆、泰洛沙泊(tyloxapol)、聚山梨醇酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、脱水山梨糖醇酯或聚乙二醇硬脂酸酯。在一些情况中,所述阳离子试剂为烷基胺、叔烷基胺、季铵化合物、阳离子脂质、氨基醇、双胍盐(biguanidine salt)、阳离子化合物或它们的混合物。在一些情况中,所述阳离子试剂为双胍盐如氯己定、聚氨丙基双胍、苯乙双胍、烷基双胍或它们的混合物。在一些情况中,所述季铵化合物为苯扎卤铵、劳拉卤铵、西曲溴铵、十六烷基三甲基卤化铵、十四烷基三甲基卤化铵、十二烷基三甲基卤化铵、西曲卤铵、苜索卤铵、卤化二十二烷基二甲基苄基铵(behenalkonium halide)、卤化十六烷基二甲基苄基铵、卤化十六烷基二甲基乙基铵、十六烷基卤化吡啶鎓、氯化苄基十二烷基二甲铵、氯

烯丙基卤化乌洛托品 (chlorallyl methenamine halide)、卤化十四烷基二甲基苄基铵 (rnyristylalkonium halide)、卤化十八烷基二甲基苄基铵或其中两种或更多种的混合物。在一些情况中,阳离子试剂为苯扎氯铵、劳拉氯铵、溴化苄基十二烷基二甲铵、苄索氯铵 (benzethenium chloride)、十六烷基三甲基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵、十二烷基三甲基溴化铵或其中两种或更多种的混合物。在一些情况中,所述油相为矿物油和轻质矿物油、中链三甘油酯 (MCT)、椰子油;含氢化棉籽油、氢化棕榈油、氢化蓖麻油或氢化大豆油的氢化油;含聚乙二醇-40 氢化蓖麻油、聚乙二醇-60 氢化蓖麻油或聚氧乙烯-100 氢化蓖麻油的聚氧乙烯氢化蓖麻油衍生物。

[0529] 本发明还提供了通过使激酶与足以调节激酶活性的量的本发明化合物接触,调节激酶活性的方法。调节可为抑制或活化激酶活性。在一些实施方案中,本发明提供了通过使激酶与足以抑制激酶活性的量的本发明化合物接触,抑制激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使溶液与足以抑制所述溶液中的激酶活性的量的本发明化合物接触,抑制所述溶液中的激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使细胞与足以抑制所述细胞中的激酶活性的量的本发明化合物接触,抑制所述细胞中的激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使组织与足以抑制所述组织中的激酶活性的量的本发明化合物接触,抑制所述组织中的激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使有机体与足以抑制所述有机体中的激酶活性的量的本发明化合物接触,抑制所述有机体中的激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使动物与足以抑制所述动物中的激酶活性的量的本发明化合物接触,抑制所述动物中的激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使哺乳动物与足以抑制所述哺乳动物中的激酶活性的量的本发明化合物接触,抑制所述哺乳动物中的激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使人类与足以抑制所述人类中的激酶活性的量的本发明化合物接触,抑制所述人类中的激酶活性的方法。在一些实施方案中,在使激酶与本发明化合物接触后,激酶活性小于在不存在所述接触步骤的情况下激酶活性的 1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95 或 99%。

[0530] 在一些实施方案中,所述激酶是脂质激酶或蛋白激酶。在一些实施方案中,所述激酶选自 PI3 激酶,其包括不同的同工型如 PI3 激酶 α 、PI3 激酶 β 、PI3 激酶 γ 、PI3 激酶 δ ;DNA-PK;mTor;Abl、VEGFR、Ephrin 受体 B4 (EphB4);TEK 受体酪氨酸激酶 (TIE2);与 FMS 相关的酪氨酸激酶 3 (FLT-3);血小板衍生生长因子受体 (PDGFR);RET;ATM;ATR;hSmg-1;Hck;Src;表皮生长因子受体 (EGFR);KIT;胰岛素受体 (IR) 和 IGFR。

[0531] 本发明还提供了通过使 PI3 激酶与足以调节 PI3 激酶活性的量的本发明化合物接触,调节 PI3 激酶活性的方法。调节可为抑制或活化 PI3 激酶活性。在一些实施方案中,本发明提供了通过使 PI3 激酶与足以抑制 PI3 激酶活性的量的本发明化合物接触,抑制 PI3 激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了抑制 PI3 激酶活性的方法。该抑制能够发生在溶液中,发生在表达一种或多种 PI3 激酶的细胞中,发生在含表达一种或多种 PI3 激酶的细胞的组织中,或发生在表达一种或多种 PI3 激酶的有机体中。在一些实施方案中,本发明提供了通过使动物(包括哺乳动物如人类)与足以抑制所述动物中的 PI3 激酶活性的量的本发明化合物接触,抑制所述动物中的 PI3 激酶活性的方法。

[0532] 联合治疗

[0533] 本发明还提供了联合治疗的方法,其中将已知调节其它途径或相同途径的其它组分或甚至重叠的靶标酶组 (overlapping sets of target enzymes) 的药剂与本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物组合使用。在一个方面,该治疗包括但不限于主题化合物与化学治疗剂、治疗性抗体和辐照治疗的组合,以提供协同或相加的治疗效果。

[0534] 在一个方面,当与抑制 IgE 产生或 IgE 活性的药剂组合给药时,本发明化合物或药物组合物可以呈现出协同或相加的效能。该组合能够减少与使用一种或多种 PI3K δ 抑制剂相关的高水平 IgE 的不希望的影响 (如果该影响发生了的话)。这可以特别有利于治疗自身免疫和炎症障碍 (AIID) 如类风湿性关节炎。另外,将本发明的 PI3K δ 或 PI3K δ/γ 抑制剂与 mTOR 抑制剂组合给药也可以通过 PI3K 途径的强化抑制而呈现出协同作用。

[0535] 在一个单独的但是相关的方面,本发明提供了与 PI3K δ 相关的疾病的联合治疗,其包括给予 PI3K δ 抑制剂和抑制 IgE 产生或 IgE 活性的药剂。其它示例性 PI3K δ 抑制剂也可适用于该组合,它们描述于例如美国专利 6,800,620。该联合治疗对于治疗自身免疫和炎症疾病 (AIID) (包括但不限于类风湿性关节炎) 特别有用。

[0536] 抑制 IgE 产生的药剂是本领域已知的,它们包括但不限于下列中的一种或多种: TEI-9874、2-(4-(6-环己基氧基-2-萘氧基)苯基)乙酰胺)苯甲酸、雷帕霉素、雷帕霉素类似物 (rapamycin analogs) (即, rapalogs)、TORC1 抑制剂、TORC2 抑制剂和抑制 mTORC1 和 mTORC2 的任何其它化合物。抑制 IgE 活性的药剂包括,例如,抗-IgE 抗体如奥马珠单抗和 TNX-901。

[0537] 对于治疗自身免疫疾病,可将主题化合物或药物组合物与常用处方药 (包括但不限于 Enbrel[®]、Remicade[®]、Humira[®]、Avonex[®] 和 Rebif[®]) 组合使用。对于治疗呼吸性疾病,可将主题化合物或药物组合物与常用处方药 (包括但不限于 Xolair[®]、Advair[®]、Singulair[®] 和 Spiriva[®]) 联合给药。

[0538] 可将本发明化合物与用于缓解炎症病症如脑脊髓炎、哮喘和本申请所述的其它疾病的症状的其它药剂联合配制或给药。这些药剂包括非甾体抗炎药 (NSAID),例如乙酰水杨酸;布洛芬;萘普生;吲哚美辛;萘丁美酮;托美丁等。皮质类固醇类用于减轻炎症和抑制免疫系统的活性。这种类型的最常用的处方药是泼尼松。氯喹 (Chloroquine) (氯喹 (Aralen)) 或羟氯喹 (hydroxychloroquine) (硫酸羟氯喹制剂 (Plaquenil)) 在一些患有狼疮的个体中也可以非常有用。它们最经常地用作治疗狼疮的皮肤和关节症状的处方。硫唑嘌呤 (依木兰) 和环磷酰胺 (cyclophosphamide) (环磷酰胺 (Cytoxan)) 抑制炎症和倾向于抑制免疫系统。其它药剂如甲氨蝶呤和环孢素用于控制狼疮的症状。抗凝血药用于防止血液快速凝固。它们的范围从防止血小板粘附的非常低剂量的阿司匹林至肝素/华法林钠。

[0539] 在另一个方面,本发明还涉及抑制哺乳动物中的异常细胞生长的药物组合物,其包含一定量的本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物,以及一定量的抗癌剂 (例如,化学治疗剂)。许多化学治疗剂是当前本领域已知的以及能够与本发明化合物组合使用。

[0540] 在一些实施方案中,所述化学治疗选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入

抗生素 (intercalating antibiotics)、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素。非限制性实例是化学治疗剂、细胞毒素剂和非肽小分子,例如格列卫 (甲磺酸伊马替尼)、万珂 (硼替佐米)、康士得 (比卡鲁胺)、易瑞沙 (吉非替尼) 和多柔比星以及许多化学治疗剂。化学治疗剂的非限制性实例包括烷化剂如噻替派和环磷酰胺 (cyclophosphamide) (CYTOXAN™); 烷基磺酸盐如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 氮丙啶类如 benzodopa、卡波醌、meturedopa 和 uredopa; 亚乙基亚胺和甲基蜜胺 (methylamelamines), 包括六甲蜜胺、三亚乙基密胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺 (triethylenethiophosphoramidate) 和三羟甲蜜胺 (trimethylolomelamine); 氮芥如苯丁酸氮芥、萘氮芥、cholophosphamide、雌氮芥、异环磷酰胺、氮芥、氧氮芥盐酸盐 (mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼氮芥、曲磷胺、尿嘧啶氮芥; 亚硝基脲如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀; 抗生素如阿克拉霉素、放线菌素、authramycin、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素 C、刺孢霉素 (carabycin)、carabycin、洋红霉素、嗜癌素、Casodex™、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素 (potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星; 抗代谢药如甲氨蝶呤和 5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙; 嘌呤类似物如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双去氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、雄激素如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯; 抗肾上腺素药 (anti-adrenals) 如氨格鲁米特、米托坦、曲洛司坦; 叶酸补充剂如亚叶酸 (frolinic acid); 醋葡醛内酯; 醛磷酰胺糖苷 (aldophosphamide glycoside); 氨基酮戊酸; 安吡啶; bestrabucil; 比生群; 依达曲沙 (edatraxate); 地磷酰胺 (defofamine); 秋水仙胺; 地吡醌; elfomithine; 依利醋铵; 依托格鲁; 硝酸镓; 羟基脲; 香菇多糖; 氯尼达明; 米托胍脲; 米托蒽醌; 莫哌达醇; 硝氮丙吡啶 (nitracrine); 喷司他丁; 蛋氨酸氮芥; 吡柔比星; 鬼臼酸; 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼; PSK. RTM. 雷佐生; 西佐喃; 锗螺胺; 替奴佐酸 (tenuazonic acid); 三亚胺醌; 2,2',2''-三氯三乙胺; 乌拉坦; 长春地辛; 达卡巴嗪; 甘露莫司汀; 二溴甘露醇; 二溴卫矛醇; 哌泊溴烷; gacytosine; 阿糖胞苷 (“Ara-C”); 环磷酰胺; 噻替派; 紫杉烷如紫杉醇 (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.) 和多西他赛 (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 视黄酸; 埃斯培拉霉素; 卡培他滨; 和上述任何化学治疗剂的可药用盐、酸或衍生物。也包括用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂作为适合的化学治疗细胞调节剂,例如抗雌激素类,包括例如他莫昔芬 (Nolvadex™)、雷洛昔芬、抑制芳香酶的 4(5)-咪唑类、4-羟他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬 (法乐通); 和抗雄激素类如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林; 苯丁酸氮芥; 吉西他滨; 6-巯鸟嘌呤; 硫嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物如顺铂和卡铂; 长春碱; 铂; 依托泊苷 (VP-16); 异环磷酰胺; 丝裂霉素 C; 米托蒽醌; 长春新碱; 长春瑞滨; 诺维本; 诺消灵 (Novantrone); 替尼泊苷; 道诺霉素; 氨基蝶呤; 希罗达; 伊班膦酸盐; 喜树碱-11 (CPT-11); 拓扑异构酶抑制剂 RFS2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO)。在希望的情况下,可将本发明化合物或药物组合物与常用的处方抗癌药物如

Herceptin[®]、Avastin[®]、Erbix[®]、Rituxan[®]、Taxol[®]、Arimidex[®]、Taxotere[®]和 Velcade[®]组合使用。

[0541] 本发明还涉及在哺乳动物中抑制异常细胞生长或治疗过度增殖性障碍中将所述化合物或药物组合物与放射治疗组合使用的方法。给予放射治疗的技术是本领域已知的，这些技术能够在本申请所述的联合治疗中使用。在联合治疗中本发明化合物的给药能够如本申请所述确定。

[0542] 放射治疗能够通过几种方法中的一种给予，或者通过方法的组合给予，所述方法包括但不限于外线束治疗、内照射治疗、植入物放射疗法、立体定位性放射外科手术、全身放射治疗、放射疗法和持久或暂时的间质近距离放射疗法。本申请使用的术语“近距离放射疗法”是指由嵌入到身体中，在肿瘤或其它过度增殖性组织疾病位点处或附近的在空间上受限的放射性材料递送的放射治疗。该术语意在包括但不限于暴露于放射性同位素（例如 At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32 和 Lu 的放射性同位素）。适于用作本发明细胞调节剂的放射源包括固体和液体。作为非限制性实例，所述放射源可为放射性核素，例如 I-125、I-131、Yb-169、Ir-192（作为固体源）、I-125（作为液体源），或发射光子、 β 粒子、 γ 射线或其它治疗射线的其它放射性核素。所述放射性材料也可以为由一种或多种放射性核素的任何溶液制备的流体，例如，I-125 或 I-131 的溶液，或者可以使用含固体放射性核素（例如 Au-198、Y-90）小粒子的适合的流体浆液制备放射性流体。而且，所述一种或多种放射性核素能够体现为凝胶或放射性微球体。

[0543] 不束缚于任何理论，本发明化合物能够使得异常细胞对用于杀灭异常细胞和 / 或抑制异常细胞生长的放射治疗更敏感。因此，本发明还涉及使哺乳动物中的异常细胞对放射治疗更敏感的方法，所述方法包括向所述哺乳动物给予一定量的本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物，所述量有效地使异常细胞对放射治疗更敏感。在该方法中所述化合物、盐或溶剂化物的量能够根据本申请所述的确定该化合物有效量的方法测定。

[0544] 本发明化合物或药物组合物能够与一定量的选自抗血管生成剂、信号转导抑制剂和抗增殖剂的一种或多种物质组合使用。

[0545] 抗血管生成剂如 MMP-2（基质金属蛋白酶 2）抑制剂、MMP-9（基质金属蛋白酶 9）抑制剂和 COX-11（环氧合酶 11）抑制剂能够与本申请所述的本发明化合物和药物组合物组合使用。有用的 COX-II 抑制剂的实例包括 CELEBREX[™]（alecoxib）、伐地考昔和罗非昔布。有用的基质金属蛋白酶抑制剂的实例描述于 W096/33172（1996 年 10 月 26 日公开）、W096/27583（1996 年 3 月 7 日公开）、欧洲专利申请 97304971.1（1997 年 7 月 8 日提交）、欧洲专利申请 99308617.2（1999 年 10 月 29 日提交）、W098/07697（1998 年 2 月 26 日公开）、W098/03516（1998 年 1 月 29 日公开）、W098/34918（1998 年 8 月 13 日公开）、W098/34915（1998 年 8 月 13 日公开）、W098/33768（1998 年 8 月 6 日公开）、W098/30566（1998 年 7 月 16 日公开）、欧洲专利申请 606,046（1994 年 7 月 13 日公开）、欧洲专利申请 931,788（1999 年 7 月 28 日公开）、W090/05719（1990 年 3 月 31 日公开）、W099/52910（1999 年 10 月 21 日公开）、W099/52889（1999 年 10 月 21 日公开）、W099/29667（1999 年 6 月 17 日公开）、PCT 国际申请 PCT/IB98/01113（1998 年 7 月 21 日提交）、欧洲专利申请

99302232.1(1999年3月25日提交)、英国专利申请9912961.1(1999年6月3日提交)、美国临时申请60/148,464(1999年8月12日提交)、美国专利5,863,949(1999年1月26日公开)、美国专利5,861,510(1999年1月19日公开)和欧洲专利申请780,386(1997年6月25日公开),将所有这些文献的全部内容通过引用的方式并入本文。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂是具有很少或没有MMP-1抑制活性的那些。更优选的是相对于其它基质金属蛋白酶(即,MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)选择性地抑制MMP-2和/或AMP-9的那些。可用于本发明中的MMP抑制剂的一些具体实例是AG-3340、R032-3555和RS13-0830。

[0546] 本发明还涉及治疗哺乳动物中的心脏血管疾病的方法和药物组合物,所述药物组合物包含一定量的本发明化合物或其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物或其同位素标记的衍生物,和一定量的一种或多种用于治疗心脏血管疾病的治疗剂。

[0547] 用于心脏血管疾病应用的实例是抗血栓剂,例如,前列腺环素和水杨酸盐类,溶栓剂,例如,链激酶、尿激酶、组织纤溶酶原激活剂(TPA)和茴香酰化纤溶酶原链激酶激活剂复合物(APSAC),抗血小板剂,例如,乙酰水杨酸(ASA)和氯吡格雷(clopidogrel),血管舒张剂,例如,硝酸盐类,钙通道阻断药,抗增殖药,例如,秋水仙碱和烷化剂,嵌入剂,生长调节因子如白细胞介素类,转化生长因子- β (transformation growth factor-beta)和血小板衍生生长因子同源物,生长因子单抗(monoclonal antibodies directed against growth factors),抗炎剂(甾类和非甾类的)和能够调节血管弹性、功能、动脉硬化和干预后对血管或器官损伤的治疗响应的其它药剂。抗生素也能够包含在本发明包括的组合或包衣中。而且,包衣能够用于在血管壁中病灶性地实施治疗递送。通过将活性剂结合在可溶胀聚合物中,活性剂将在聚合物溶胀时被释放。

[0548] 本申请所述化合物可以与液体或固体组织屏障(tissue barriers)(也称为润滑剂)联合配制或给药。组织屏障的实例包括但不限于多糖类、聚糖类(polyglycans)、seprafilm、interceed和透明质酸。

[0549] 可与本申请所述化合物联合给药的药物包括通过吸入有效地递送的任何适合的药物,例如,镇痛药、例如可待因、双氢吗啡、麦角胺、芬太尼或吗啡;心绞痛制剂(anginal preparations),例如地尔硫卓;抗变态反应剂,例如色甘酸盐、酮替芬或奈多罗米;抗感染药,例如头孢菌素类、青霉素类、链霉素、磺胺类、四环素类或喷他脒;抗组胺药,例如美沙吡啶;抗炎药,例如倍氯米松、氟尼缩松、布地奈德、替泼尼旦、曲安奈德或氟替卡松;镇咳药,例如那可丁;支气管扩张药,例如麻黄碱、肾上腺素、非诺特罗、福莫特罗、异丙基肾上腺素、间羟异丙肾上腺素、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、舒喘灵、沙美特罗、特布他林、异他林、妥洛特罗、奥西那林或(-)-4-氨基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(吡啶-2-基)乙氧基]己基]-氨基]甲基]苯甲醇;利尿药,例如阿米洛利;抗胆碱药例如异丙托铵、阿托品或氧托品;激素类,例如可的松、氢化可的松或泼尼松龙;黄嘌呤类,例如氨茶碱、胆茶碱、赖氨酸茶碱或茶碱;以及治疗性蛋白质和肽,例如胰岛素或胰高血糖素。本领域技术人员清楚的是,在适当的情况下,所述药物可以以盐的形式(例如作为碱金属盐或胺盐或作为酸加成盐)或作为酯(例如低级烷基酯)或作为溶剂化物(例如水合物)使用,以使药物的活性和/或溶解性最佳化。

[0550] 可用于联合治疗的其它示例性治疗剂包括但不限于如上所述的药剂、放射治疗、

激素拮抗剂、激素和它们的释放因子、甲状腺和抗甲状腺药、雌激素类和孕激素类、雄激素类、促肾上腺皮质激素；肾上腺皮质类固醇和它们的合成类似物；肾上腺皮质激素类的合成和作用的抑制剂、胰岛素、口服降血糖药和内分泌腺药理学、影响钙化和骨更新 (bone turnover) 的药剂：钙、磷酸盐、甲状旁腺素、维生素 D、降钙素、维生素如水溶性维生素、复合维生素 B、抗坏血酸、脂溶性维生素、维生素 A、K 和 E、生长因子、细胞因子类、趋化因子类、毒蕈碱性受体激动剂和拮抗剂；抗胆碱酯酶剂；作用于神经肌肉接头和 / 或自主神经节的药剂；儿茶酚胺类、拟交感神经药和肾上腺素能受体激动剂或拮抗剂；以及 5- 羟色胺 (5-HT、血清素) 受体激动剂和拮抗剂。

[0551] 治疗剂也可以包括用于疼痛和炎症的药剂，例如组胺和组胺拮抗剂、缓激肽和缓激肽拮抗剂、5- 羟色胺 (血清素)、由膜磷脂的选择性水解产物的生物转化生成的脂质物质、类花生酸类、前列腺素类、血栓烷类、白三烯类、阿司匹林、非甾体抗炎剂、止痛 - 解热剂、抑制前列腺素类和血栓烷类合成的药剂、可诱导环氧合酶的选择性抑制剂、可诱导环氧合酶 -2 的选择性抑制剂、自体有效物质、旁分泌激素、生长抑素、胃泌素、介导在体液和细胞免疫响应中涉及的相互作用的细胞因子类、脂质衍生的自身活性物质、类花生酸类、 β - 肾上腺素能激动剂、异丙托铵、糖皮质激素类、甲基黄嘌呤、钠通道阻滞剂、阿片样受体激动剂、钙通道阻滞剂、膜稳定剂和白三烯抑制剂。

[0552] 本申请涵盖的另外的治疗剂包括利尿药、加压素、影响水的肾保存的药剂、凝乳酶、血管紧张素、可用于治疗心肌缺血的药剂、抗高血压药、血管紧张素转化酶抑制剂、 β - 肾上腺素能受体拮抗剂、用于治疗高胆固醇血症的药剂和用于治疗血脂异常的药剂。

[0553] 所涵盖的其它治疗剂包括用于控制胃液酸度的药物、用于治疗消化性溃疡的药剂、用于治疗胃食管返流疾病的药剂、促胃肠动力药、止吐药、在肠易激综合征中使用的药剂、用于腹泻的药剂、用于便秘的药剂、用于炎性肠病的药剂、用于胆疾病的药剂、用于胰腺疾病的药剂、用于治疗原虫感染的治疗剂、用于治疗疟疾、阿米巴病、贾第虫病、滴虫病、锥虫病和 / 或利什曼病的药物和 / 或在蠕虫病的化学治疗中使用的药物。其它治疗剂包括抗微生物剂、磺胺类、甲氧苄啶 - 磺胺甲噁唑喹诺酮 (trimethoprim-sulfamethoxazole quinolone) 和用于泌尿道感染的药剂、青霉素类、头孢菌素类和其它 β - 内酰胺抗生素类、包含氨基糖苷的药剂、蛋白质合成抑制剂、在结核、鸟分枝杆菌复合菌组疾病和麻风病的化学治疗中使用的药物、抗真菌药、抗病毒药 (包括非逆转录病毒药剂和抗逆转录病毒药剂)。

[0554] 能够与主题化合物组合的治疗性抗体的实例包括但不限于抗受体酪氨酸激酶抗体 (西妥昔单抗、帕木单抗 (panitumumab)、曲妥珠单抗 (trastuzumab))、抗 CD20 抗体 (利妥昔单抗、托西莫单抗) 和其它抗体如阿仑珠单抗、贝伐珠单抗和吉妥珠单抗 (gemtuzumab)。

[0555] 而且,用于免疫调节的治疗剂如免疫调节剂、免疫抑制剂、耐受原和免疫促进剂被本申请方法涵盖。另外,还涵盖作用于血液和血液形成器官的治疗剂、血液生成制剂、生长因子、矿物质和维生素、抗凝血药、溶血栓药和抗血小板药。

[0556] 能够与主题化合物组合的其它治疗剂可以见于以下文献:Goodman 和 Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman或Physician's Desk Reference,将两篇文献的全部内容通

过引用的方式并入本文。

[0557] 取决于治疗的状况,可将本申请所述的化合物与本申请披露的药剂或其它适合的药剂组合使用。因此,在一些实施方案中,本发明化合物将与如上所述的其它药剂共同给药。当在联合治疗中使用,可将本申请所述的化合物与第二药剂同时或分开给药。这种组合给药能够包括在相同剂量形式中的两种药剂的同时给药,在分开剂量形式中的同时给药和分开地给药。即,可将本申请所述化合物和上述的任何药剂一起配制在相同剂量形式中并同时给药。可选择地,可将本发明化合物和上述的任何药剂同时给药,其中这两种药剂存在于分开制剂中。在另一个可选方案中,可将本发明化合物紧随上述的任何药剂给药,反之亦然。在分开给药规程中,本发明化合物和上述的任何药剂的给药间隔可为几分钟,或几小时,或几天。

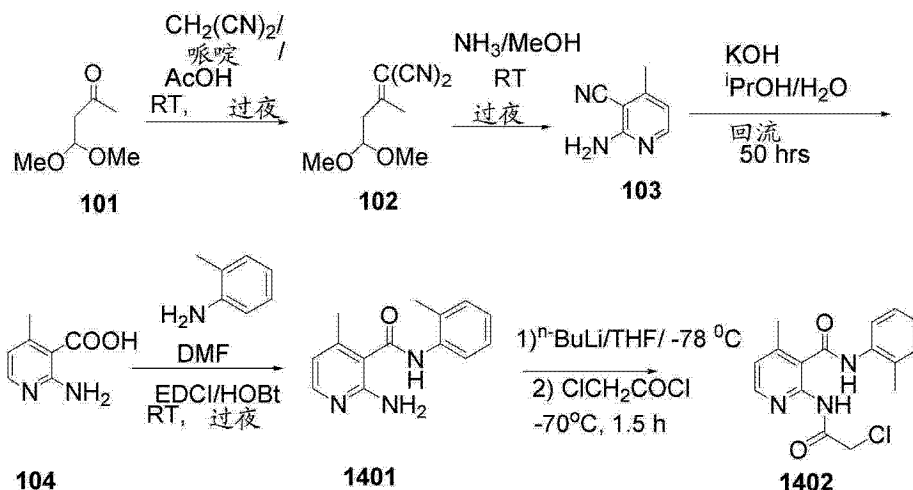
[0558] 下面提供的实施例和制备进一步说明和例示了本发明化合物和制备该化合物的方法。应理解的是,本发明范围决不受以下实施例和制剂的范围所限制。在以下实施例中,除非另外指明,具有单一手性中心的分子作为外消旋混合物存在。除非另外指明,具有两个或更多手性中心的分子作为非对映异构体的外消旋混合物存在。单一对映异构体/非对映异构体可以通过本领域技术人员已知的方法获得。

[0559] 实施例

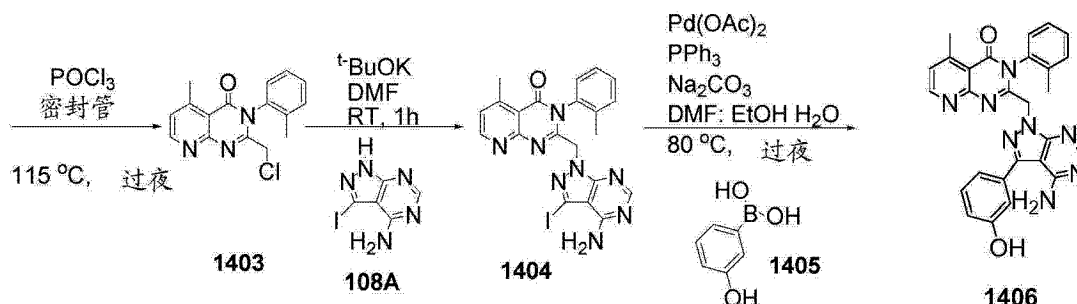
[0560] 实施例 1: 2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(化合物 1406)的合成。

[0561] 方案 14. 描述了 2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(化合物 1406)的合成。

[0562]



[0563]



[0564] 历经 20 分钟,一边搅拌,一边向 4,4-二甲氧基-2-丁酮 (101) (61g, 85%, 0.393mmol)、乙酸 (2.2mL, 0.038mmol) 和哌啶 (3.8mL, 0.038mmol) 在甲苯 (150mL) 中的溶液分份添加丙二腈 (25g, 0.394mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将所得的暗红色溶液用 H₂O (50mL) 洗涤,经 MgSO₄ 干燥并真空浓缩以提供期望的产物 2-(4,4-二甲氧基丁-2-亚基)丙二腈 (102) (70g, 99%), 将其在以下步骤中直接使用。

[0565] 使氨气通过 102 (32g, 0.178mmol) 在 MeOH (500mL) 中的溶液鼓泡 3 小时 (h), 将所得的深红色溶液在室温搅拌过夜。浓缩混合物并将残留物在 HCl 溶液 (2N, 600mL) 和 EtOAc (600mL) 之间分配。将水层分离并用冰冷的浓 NaHCO₃ (600mL) 溶液碱化。固体从溶液中沉淀出来并通过过滤收集,以提供期望的产物 2-氨基-4-甲基-吡啶-3-腈 (103) (3.0g, 33%)。

[0566] 将化合物 103 (5.32g, 40mmol) 悬浮在氢氧化钾 (26.88g, 480mmol) 在水 (26.85mL) 和异丙醇 (9.6mL) 中的溶液中。将反应混合物加热至回流并保持 50h, 然后冷却至室温并用冰-水 (100mL) 稀释和用浓 HCl 溶液中和,直到 PH=6-7。真空浓缩混合物并将所得的残留物通过快速色谱法 (用乙醇洗脱) 纯化,以提供期望的产物 2-氨基-4-甲基烟酸 (104) (3.284g, 54.7%)。

[0567] 一边搅拌,一边向 104 (3.2g, 21.2mmol) 在 DMF (40mL) 和 DCM (80mL) 中的溶液添加 EDCI (8.12g, 42.4mmol)、HOBt (2.86g, 21.4mmol) 和邻甲苯胺 (4.53mL, 42.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后倒入水 (120mL) 中。用 DCM (60mL×2) 萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,经 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。固体从溶液沉淀出来。将固体通过过滤收集并干燥以提供期望的产物 2-氨基-4-甲基-N-邻甲苯基烟酰胺 (1401) (3.6g, 70.4%)。

[0568] 在氩气下,在 -40℃ 向 1401 (1.2g, 4.96mmol) 在无水 THF (60mL) 中的悬浮液滴加丁基锂 (2.5M, 2.38mL, 5.96mmol) 并在此温度搅拌 1h。然后将反应混合物冷却至 -78℃ 并添加氯乙酰氯 (0.432mL, 5.4mmol)。在 -78℃ 搅拌 2h 后,将反应混合物倒入冰-水 (100mL) 中。在将大部分 THF 真空除去后,固体从溶液中沉淀出来。将固体通过过滤收集并用醚洗涤,以提供期望的产物 2-(2-氯乙酰氨基)-4-甲基-N-邻甲苯基烟酰胺 (1402) (890mg, 56.4%)。

[0569] 在密封管中将 1402 (320mg, 1mmol) 和三氯氧磷 (20mL, 214mmol) 的混合物在 115℃ 加热过夜。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残留物倒入冰-水中并用饱和 NaHCO₃ 溶液中和,直到 PH=8-9,将残留的沉淀固体通过过滤收集并用乙醚洗涤,以提供期望的产物 2-(氯甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-4(3H)-酮 (1403) (200mg, 66.8%)。

[0570] 在氮气下,在 0℃ 向 3-碘代-4-氨基-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (108A) (261mg, 1.2mmol) 在无水 DMF (9mL) 中的溶液添加叔丁醇钾 (123mg, 1.1mmol)。将所得的混合物在此温度搅拌 45 分钟。添加 1403 (300mg, 1mmol) 在无水 DMF (5mL) 中的溶液。将反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时,然后再在室温搅拌 1 小时。真空浓缩混合物并将所得的残留物通过快速色谱法纯化,以提供期望的产物 2-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-4(3H)-酮 (1404) (450mg, 83.3%)。

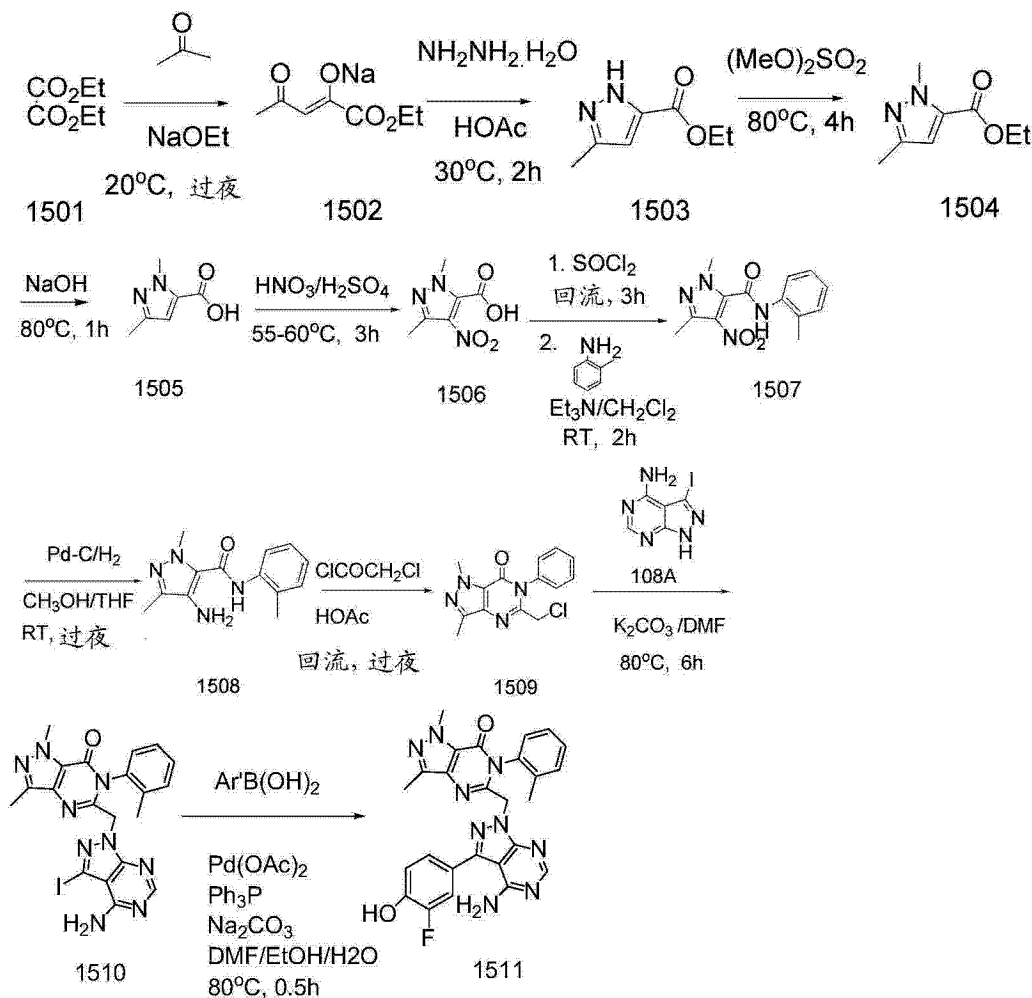
[0571] 在氩气下向 1404 (36mg, 0.069mmol) 和 3-羟基苯基硼酸 (1405) (12mg, 0.083mmol) 在 DMF (2mL)、EtOH (1mL) 和水 (1mL) 中的溶液添加 Pd(PPh₃)₄ (7mg, 0.006mmol) 和 Na₂CO₃ 溶

液 (1M, 0.5mL, 0.5mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次,然后在 80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,浓缩。将残留物用水 (20mL) 稀释,用 HCl 溶液 (1M) 中和,直到 pH=6-7,并用 DCM(10mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥并浓缩。通过快速色谱法纯化残留物以提供期望的产物 2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮 (1406) (8mg, 23.7%)。

[0572] 实施例 2:5-((4-氨基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-1,3-二甲基-6-邻甲苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7(6H)-酮 (化合物 1511) 的合成。

[0573] 方案 15. 描述了 5-((4-氨基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-1,3-二甲基-6-邻甲苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7(6H)-酮 (化合物 1512) 的合成。

[0574]



[0575] 将钠 (5.2g, 0.226mol) 溶解在无水乙醇 (120mL) 中。将草酸二乙酯 (1501) (31.8mL, 0.235mol) 和丙酮 (16.0mL, 0.218mol) 的混合物添加至上面的溶液,同时保持温度低于 10℃。将反应混合物在室温搅拌过夜。将所得的沉淀通过过滤收集,用石油醚 (petroleum ether) 洗涤并干燥,以提供期望的产物 1502,其为黄色固体 (30.4g, 77.5%)。

[0576] 将水合肼 (9.7mL, 85%, 0.200mol) 滴加至乙酸 (34mL)。在 25℃,向该溶液分份添

加化合物 1502 (30.4g, 0.169mol)。将所得的混合物在室温搅拌 2h, 然后用饱和 NaHCO_3 溶液碱化, 直到 pH=8, 并用 DCM (200mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 以提供期望的产物化合物 1503, 其为黄色固体 (22g, 84.6%)。

[0577] 将硫酸二甲酯 (3.2mL, 33.8mmol) 滴加至化合物 1503 (4.2g, 29.9mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液。将反应混合物在 80℃ 搅拌 4 小时, 然后冷却至室温并浓缩。将 40%NaOH 溶液 (15mL) 添加至残留物。将所得的混合物在 80℃ 搅拌 1 小时, 然后冷却至室温并用 H_2O (30mL) 稀释, 用浓 HCl 溶液酸化, 直到 pH=3-4。将沉淀的固体通过过滤收集, 用冷水洗涤并干燥, 以提供期望的产物化合物 1505, 其为灰白色固体 (3.54g, 84.4%)。

[0578] 在 70-80℃, 一边搅拌, 一边向浓 H_2SO_4 (3.6mL) 和发烟 HNO_3 (3.1mL, 73.9mmol) 的混合物添加酸 1505 (2.813g, 20mmol)。将反应混合物在 70℃ 搅拌 6 小时, 并冷却至室温, 然后倒入冰-水中。将沉淀的固体通过过滤收集, 用水洗涤并干燥, 以提供期望的产物化合物 1506, 其为黄色固体 (0.795g, 21.5%)。

[0579] 将化合物 1506 (1.508g, 8.15mmol) 和 SOCl_2 (6mL) 的混合物回流 3h, 然后浓缩以除去 SOCl_2 。将残留物溶解在 CH_2Cl_2 (8mL) 中。在 0℃, 向此溶液添加 Et_3N (1.13mL) 和邻甲苯胺 (1.12g, 12.23mmol)。将所得的混合物在 10℃ 搅拌 2 小时, 浓缩并用水稀释。将固体通过过滤收集, 用水和石油醚洗涤, 干燥以提供期望的产物化合物 1507, 其为黄色固体 (1.74g, 77.6%)。

[0580] 一边搅拌, 一边向化合物 1507 (1.73g, 6.31mmol) 在 MeOH (100mL) 和 THF (10mL) 中的混合物添加 5%Pd/C (0.2g)。将混合物脱气并用氢气回填三次。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后过滤。真空浓缩滤液。干燥固体以提供期望的产物化合物 1508, 其为灰白色固体 (1.47g, 95.4%)。

[0581] 将氯乙酰氯 (1.44mL, 1.99mmol) 添加至化合物 1508 (1.46g, 5.98mmol) 在乙酸 (20mL) 中的溶液并将反应混合物加热至回流, 保持 4 小时。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残留物在 DCM (100mL) 中稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残留物通过快速色谱法 (用乙酸乙酯中的石油醚 (10/1) 洗脱) 纯化, 以提供期望的产物化合物 1509, 其为灰白色固体 (0.48g, 26.7%)。

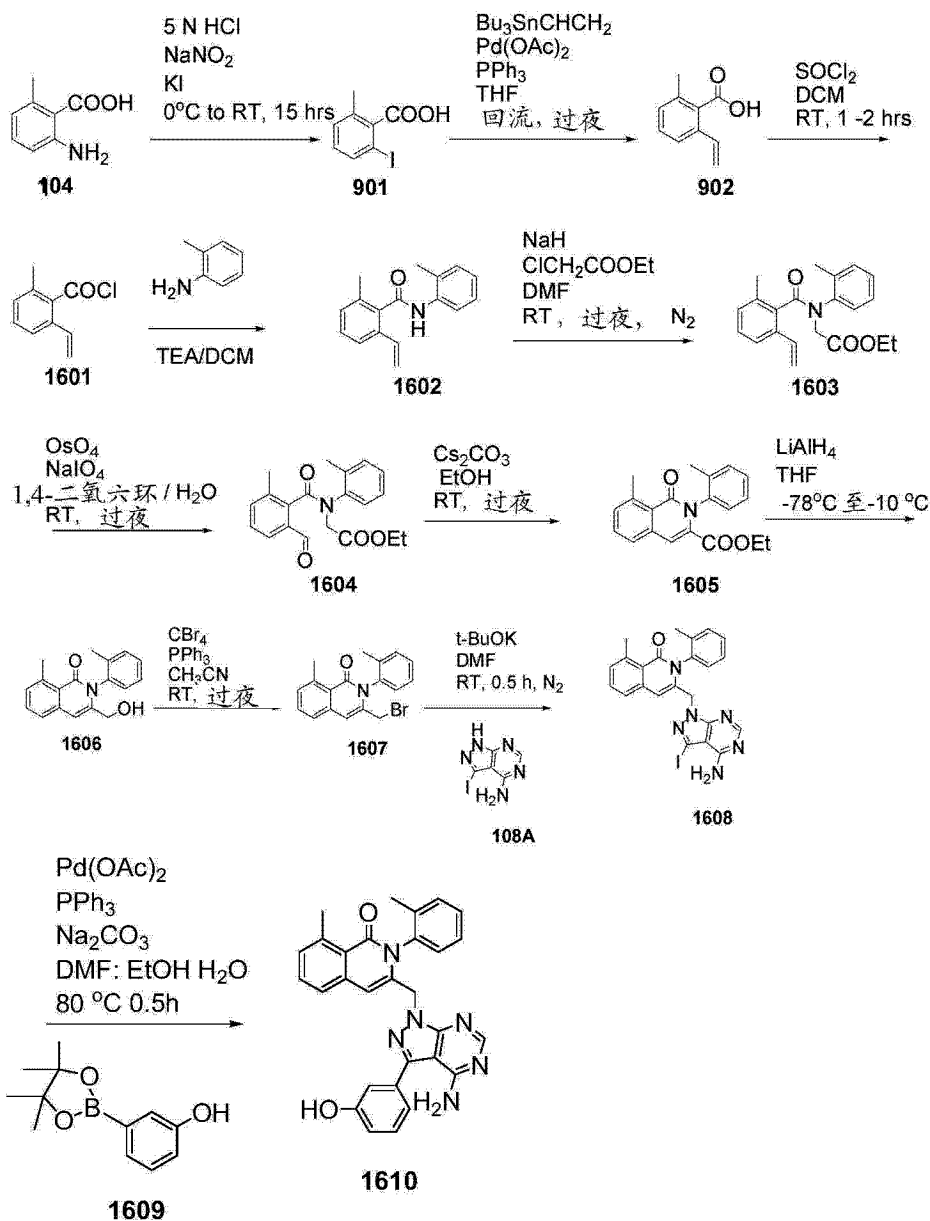
[0582] 将 3-碘代-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-胺 (108A) (311mg, 1.19mmol) 和 K_2CO_3 (330mg, 2.39mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液在室温搅拌 15 分钟, 在室温滴加化合物 (1509) (180mg, 1.15mmol, 1 当量) 在 DMF (5mL) 中的溶液。将所得的混合物在 80℃ 搅拌 2 小时。真空浓缩反应混合物以除去有机溶剂。将所得的残留物通过硅胶柱色谱法纯化, 以提供期望的产物化合物 1509 (142mg, 44.9% 收率), 其为浅黄色固体。

[0583] 将化合物 1510 (40mg, 0.076mmol)、 Na_2CO_3 (40mg, 0.38mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17.6mg, 0.015mmol) 和 3-氟-4-羟基苯基硼酸 (15.8mg, 0.101mmol) 溶解在 DMF、乙醇和水 (4mL/2mL/2mL) 的溶液中。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次, 然后加热至 80℃ 保持 4h, 同时搅拌。将反应混合物冷却至室温, 用 1N HCl 溶液中和, 直到 pH=7, 真空浓缩并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残留物通过快速柱色谱法 (用 DCM/MeOH=50/1 洗脱) 纯化, 以提供期望的产物 1511 (32mg, 82%)。

[0584] 实施例 3: 3-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基) 甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 (化合物 1610) 的合成 (方法 A)。

[0585] 方案 16:描述了通过方法 A 合成 3-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮(化合物 1610)。

[0586]



[0587] 将 2-氨基-6-甲基苯甲酸 (104) (106.5g, 705mmol) 在 H_2O (200mL) 中的溶液冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$, 并缓慢地添加浓 HCl (250mL)。在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 搅拌溶液 15 分钟。在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 滴加亚硝酸钠 (58.4g, 6.85mmol) 在 H_2O (120mL) 中的溶液, 并将所得的混合物搅拌 30 分钟。然后将上面的溶液添加至 KI (351g, 2.11mmol) 在 H_2O (200mL) 中的溶液, 并将所得的混合物在室温搅拌 16h。将溶液倒入冰水 (2000mL) 中并用乙酸乙酯 ($3 \times 1000\text{mL}$) 萃取。用 NaOH 水溶液 (15%, $3 \times 200\text{mL}$) 洗涤合并的有机层。将水层酸化至 $\text{pH}=1$, 并用乙酸乙酯 ($3 \times 1000\text{mL}$) 萃取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并过滤。真空浓缩滤液, 以提供期望的产物 2-碘代-6-甲基苯甲酸 (901) (145g, 79% 收率), 其为黄色固体。

[0588] 在室温, 一边搅拌, 一边向 2-碘代-6-甲基苯甲酸 (901) (105g, 400mmol)、 Pd(OAc)_2 (27g, 120mmol) 和 PPh_3 (63g, 240mmol) 在 THF (1000mL) 中的混合物添加三丁基(乙

烯基)锡(152g, 480mmol)。将所得的混合物加热至回流并保持过夜。将混合物冷却至室温,通过硅胶(10g)过滤,然后真空浓缩。将残留物倒入冰水(1000mL)中并用乙酸乙酯(3×1000mL)萃取。用NaOH水溶液(15%, 5×200mL)洗涤合并的有机层。将合并的水层酸化至PH=1,用乙酸乙酯(3×1000mL)萃取。经Na₂SO₄干燥合并的有机层并过滤。真空浓缩滤液,以提供期望的产物2-甲基-6-乙烯基苯甲酸(902)(61g, 95%收率),其为黄色固体。

[0589] 将2-甲基-6-乙烯基苯甲酸(902)(56g, 350mmol)和亚硫酰氯(208g, 1750mmol)在甲苯(400mL)中的混合物在回流状态下搅拌2h。真空浓缩混合物,以提供期望的产物2-甲基-6-乙烯基苯甲酰氯(1601)(63g, 95%收率),其为黄色油。将所得的产物在以下步骤中不纯化即直接使用。

[0590] 将邻甲苯胺(45g, 420mmol)和三乙胺(71g, 70mmol)在CH₂Cl₂(300mL)中的混合物在室温搅拌10分钟。向该混合物添加2-甲基-6-乙烯基苯甲酰氯(1601)(63g, 35mmol),并将所得的混合物在室温搅拌30分钟。将溶液倒入水(300mL)中并用CH₂Cl₂(3x200mL)萃取,经Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液以提供粗产物。将粗产物悬浮在IPE(异丙醚)(300mL)中,在回流状态下搅拌30分钟,然后冷却至0-5℃。通过过滤收集沉淀物并进一步真空干燥,以提供期望的产物2-甲基-N-邻甲苯基-6-乙烯基苯甲酰胺(1602)(81g, 80%收率),其为黄色固体。

[0591] 在室温,向2-甲基-N-邻甲苯基-6-乙烯基苯甲酰胺(1602)(80g, 320mmol)在DMF(250mL)中的溶液缓慢添加NaH(60%, 在矿物油中, 25.6g, 640mmol),并将所得的混合物在室温搅拌30分钟。向该混合物添加氯乙酸乙酯(78g, 640mmol),并将所得的混合物在室温搅拌2h。将溶液倒入水(500mL)中并用乙酸乙酯(3x200mL)萃取,经Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液。将粗产物悬浮在MeOH(160mL)中,在回流状态下搅拌10分钟,然后冷却至0-5℃。通过过滤收集沉淀物并进一步真空干燥,以提供期望的产物2-(2-甲基-N-邻甲苯基-6-乙烯基苯甲酰氨基)乙酸乙酯(1603)(67g, 62%收率),其为白色固体。

[0592] 在室温,一边搅拌,一边向2-(2-甲基-N-邻甲苯基-6-乙烯基苯甲酰氨基)乙酸乙酯(1603)(67g, 200mmol)在1,4-二氧六环(300mL)和H₂O(100mL)中的混合物添加四氧化钨(20mg),并在室温搅拌30分钟。向该混合物添加高碘酸钠(86g, 400mmol),并将所得的混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物通过硅胶(10g)过滤,并用乙酸乙酯(3x200mL)萃取滤液。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液并将残留物进一步真空干燥,以提供期望的产物2-(2-甲酰基-6-甲基-N-邻甲苯基苯甲酰氨基)乙酸乙酯(1604)(38g, 57%收率),其为黄色固体。

[0593] 在室温,一边搅拌,一边向2-(2-甲酰基-6-甲基-N-邻甲苯基苯甲酰氨基)乙酸乙酯(1604)(38g, 112mmol)在EtOH(200mL)和乙酸乙酯(100mL)中的溶液添加碳酸铯(22g, 112mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次,然后在50℃搅拌5h。将混合物冷却至室温,通过硅胶(10g)过滤,并将滤液真空浓缩。将残留物倒入H₂O(200mL)中,用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液。将粗产物悬浮在IPE(120mL)中,加热至回流并保持10分钟,然后冷却至0-5℃。通过过滤收集沉淀物并进一步真空干燥,以提供期望的产物8-甲基-1-氧代-2-邻甲苯基-1,2-二氢异喹啉-3-羧酸乙酯(1605)(28g, 77%收率),其为白色固体。

[0594] 在-78℃,在氮气气氛下,一边搅拌,一边向氢化铝锂(8.28g, 218mol)在无水

THF (500mL) 中的溶液历经 10 分钟缓慢添加 8- 甲基 -1- 氧代 -2- 邻甲苯基 -1, 2- 二氢异喹啉 -3- 羧酸乙酯 (1605) (28g, 87mmol)。使所得的混合物升温至 -30°C , 搅拌 30 分钟, TLC 显示反应已完成。然后将混合物冷却至 -78°C , 并缓慢添加水 (50mL)。使混合物升温至室温, 通过硅胶 (10g) 过滤, 并真空浓缩滤液。将粗产物倒入 H_2O (200mL) 中并用乙酸乙酯 (3x200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液。将粗产物悬浮在乙酸乙酯 (30mL) 中并搅拌 10 分钟。将固体通过过滤收集并进一步真空干燥, 以提供期望的产物 3-((羟基甲基)-8- 甲基 -2- 邻甲苯基异喹啉 -1(2H)- 酮 (1606) (22g, 92% 收率), 其为白色固体。

[0595] 在 0°C , 一边搅拌, 一边将 PBr_3 (25.6g, 95mmol) 缓慢添加至 DMF (11.5g, 158mmol) 在乙腈 (200mL) 中的溶液, 并将所得的混合物在 0°C 搅拌 30 分钟。缓慢添加 3-((羟基甲基)-8- 甲基 -2- 邻甲苯基异喹啉 -1(2H)- 酮 (1606) (22g, 78.8mmol)。然后使反应混合物升温至室温并搅拌 30 分钟。缓慢添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 并用乙酸乙酯 (3x200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液。将粗产物悬浮在 IPE (50mL) 中, 然后搅拌 10 分钟。通过过滤收集沉淀物并进一步真空干燥, 以提供期望的产物 3-((溴甲基)-8- 甲基 -2- 邻甲苯基异喹啉 -1(2H)- 酮 (1607) (21g, 80% 收率), 其为白色固体。

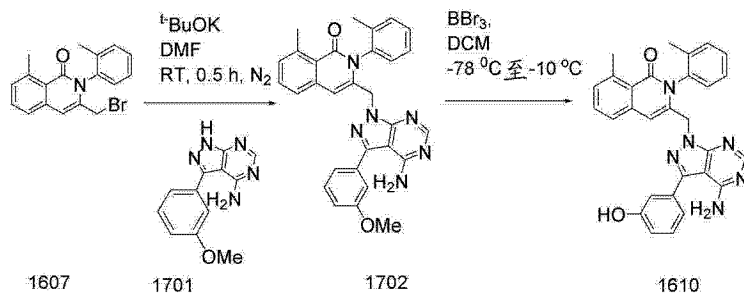
[0596] 将 3-碘代 -1H- 吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶 -4- 胺 (108A) (10.8g, 41.4mmol) 和叔丁醇钾 (4.4g, 40mmol) 溶解在无水 DMF (150mL) 中并在室温搅拌 30 分钟。添加 3-((溴甲基)-8- 甲基 -2- 邻甲苯基异喹啉 -1(2H)- 酮 (1607) (13.7g, 40mmol)。将所得的混合物在室温搅拌 30 分钟, 倒入冰水 (300mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (3x200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩至约 100mL, 并通过过滤收集沉淀物, 以提供第一批期望的产物 3-((4- 氨基 -3- 碘代 -1H- 吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶 -1- 基) 甲基)-8- 甲基 -2- 邻甲苯基异喹啉 -1(2H)- 酮 (1608) (12g, 60% 收率), 其为白色固体。真空浓缩滤液, 并通过快速柱色谱法在硅胶 (2-20%MeOH/DCM) 上纯化残留物, 以提供第二批期望的产物 3-((4- 氨基 -3- 碘代 -1H- 吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶 -1- 基) 甲基)-8- 甲基 -2- 邻甲苯基异喹啉 -1(2H)- 酮 (1608) (6g, 30% 收率), 其为白色固体。

[0597] 将 3-((4- 氨基 -3- 碘代 -1H- 吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶 -1- 基) 甲基)-8- 甲基 -2- 邻甲苯基异喹啉 -1(2H)- 酮 (1608) (13g, 24.9mmol) 和 3-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -1, 3, 2- 二氧杂硼杂环戊烷 -2- 基) 苯酚 (1609) (6.6g, 30mmol) 溶解在 DMF-EtOH- H_2O (120mL, 40mL, 40mL) 中。依次添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.684g, 7.5mmol)、 PPh_3 (3.935g, 15mmol) 和 Na_2CO_3 (13.25g, 125mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次, 然后在 100°C 搅拌 1h。将混合物冷却至室温, 通过硅胶 (10g) 过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶 (2-20%MeOH/DCM) 上纯化残留物, 以提供产物 (1610) (9g, 76% 收率), 其为浅黄色固体。然后将上面的产物悬浮在 EtOH (100mL) 中并加热至回流, 保持 30 分钟。将混合物冷却至室温, 并通过过滤收集固体。然后将固体悬浮在 EA (乙酸乙酯) (100mL) 中并搅拌过夜。将沉淀物通过过滤收集并进一步真空干燥, 以提供期望的产物 3-((4- 氨基 -3-((3- 羟基苯基)-1H- 吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶 -1- 基) 甲基)-8- 甲基 -2- 邻甲苯基异喹啉 -1(2H)- 酮 (1610) (8.4g, 69% 收率), 其为白色固体。

[0598] 实施例 4 : 3-((4- 氨基 -3-((3- 羟基苯基)-1H- 吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶 -1- 基) 甲基)-8- 甲基 -2- 邻甲苯基异喹啉 -1(2H)- 酮 (化合物 1610) 的合成 (方法 B)。

[0599] 方案 17. 描述了通过方法 B 合成 3-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮(化合物 1610)。

[0600]



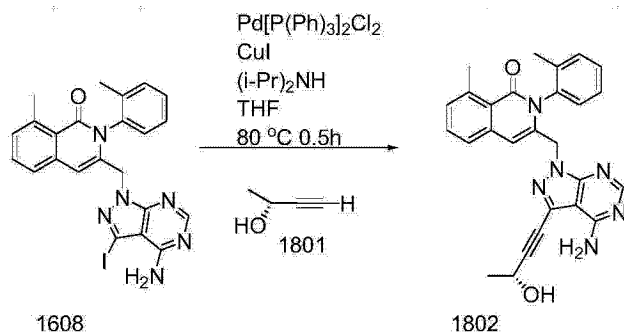
[0601] 将 3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1701)(964mg, 4mmol)和叔丁醇钾(0.44g, 4mmol)溶解在无水 DMF(150mL)中并在室温搅拌 30 分钟。添加 3-(溴甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮(1607)(1.37g, 4.0mmol)。将所得的混合物在室温搅拌 30 分钟,倒入冰水(30mL)中,然后用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经 Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶(2-20%MeOH/DCM)上纯化残留物,以提供期望的产物 3-((4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮(1702)(1.4g, 70%收率),其为白色固体。

[0602] 在-78°C,在氮气气氛下,向 3-((4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮(1702)(100mg, 0.2mmol)在 CH₂Cl₂(20mL)中的溶液添加 BBr₃(1mL),并将所得的混合物在-78°C搅拌 3h。将混合物升温至室温,倒入冰-水(200mL)中并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经 Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶(10-50%MeOH/CH₂Cl₂)上纯化残留物,以提供期望的产物 3-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮(1610)(87mg, 91%收率),其为白色固体。

[0603] 实施例 5:(R)-3-((4-氨基-3-(3-羟基丁-1-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮(化合物 1802)的合成。

[0604] 方案 18. 描述了(R)-3-((4-氨基-3-(3-羟基丁-1-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮(化合物 1802)的合成。

[0605]



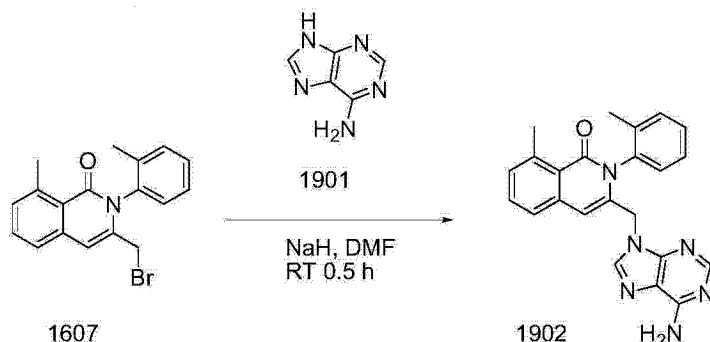
[0606] 将 3-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮(1608)(522mg, 1mmol)和(R)-丁-3-炔-2-醇(84mg, 1.2mmol)

溶解在无水 THF (40mL) 中。将混合物脱气并用氮气回填三次。依次添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (12mg, 0.1mmol)、 CuI (47mg, 0.25mmol) 和 $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ (505mg, 5mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次,然后在回流状态下搅拌 4h。将混合物冷却至室温,通过硅胶 (10g) 过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶 (2-20%MeOH/DCM) 上纯化残留物,以提供产物 3-(R)-3-((4-氨基-3-(3-羟基丁-1-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲基基异喹啉-1(2H)-酮 (1802) (324mg, 70% 收率),其为浅黄色固体。

[0607] 实施例 6:3-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲基基异喹啉-1(2H)-酮 (化合物 1902) 的合成。

[0608] 方案 19. 描述了 3-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲基基异喹啉-1(2H)-酮 (化合物 1902) 的合成。

[0609]

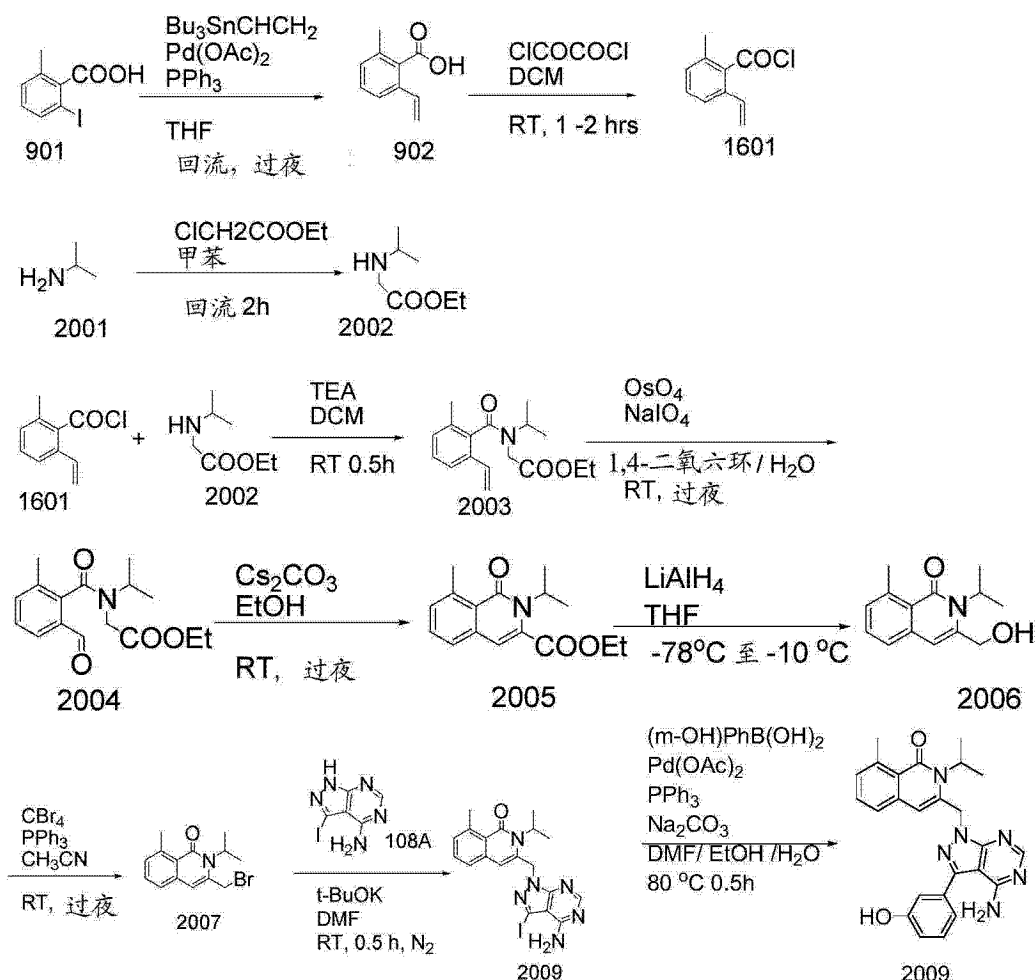


[0610] 将 9H-嘌呤-6-胺 (1901) (540mg, 4.0mmol) 溶解在无水 DMF (20mL) 中。添加 NaH (60%, 在矿物油中, 160mg, 4.0mmol) 并将所得的混合物在室温搅拌 30 分钟。添加 3-(溴甲基)-8-甲基-2-邻甲基基异喹啉-1(2H)-酮 (1607) (1.37g, 4.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟,倒入冰-水 (30mL) 中,然后用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶 (2-20%MeOH/DCM) 上纯化残留物,以提供期望的产物 3-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲基基异喹啉-1(2H)-酮 (1902) (1.1g, 70% 收率),其为白色固体。

[0611] 实施例 7:3-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-2-异丙基-8-甲基基异喹啉-1(2H)-酮 (化合物 2009) 的合成。

[0612] 方案 20. 描述了 3-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-2-异丙基-8-甲基基异喹啉-1(2H)-酮 (化合物 2009) 的合成。

[0613]



[0614] 在室温，一边搅拌，一边向 2-碘代-6-甲基苯甲酸 (901) (105g, 400mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27g, 120mmol) 和 PPh_3 (63g, 240mmol) 在 THF (1000mL) 中的混合物添加三丁基(乙基)锡 (152g, 480mmol)。将所得的混合物加热至回流并保持过夜。将混合物冷却至室温，通过硅胶 (10g) 过滤，然后真空浓缩。将残留物倒入冰水 (1000mL) 中并用乙酸乙酯 ($3 \times 1000\text{mL}$) 萃取。用 NaOH 水溶液 (15%, $5 \times 200\text{mL}$) 洗涤合并的有机层。将合并的水层酸化至 $\text{pH}=1$ ，用乙酸乙酯 ($3 \times 1000\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液，以提供期望的产物 2-甲基-6-乙烯基苯甲酸 (902) (61g, 95% 收率)，其为黄色固体。

[0615] 将 2-甲基-6-乙烯基苯甲酸 (902) (56g, 350mmol) 和亚硫酸氯 (208g, 1750mmol) 在甲苯 (400mL) 中的混合物在回流状态下搅拌 2h。真空浓缩混合物，以提供期望的产物 2-甲基-6-乙烯基苯甲酰氯 (1601) (63g, 95% 收率)，其为黄色油。将所得的产物在以下步骤中不纯化即直接使用。

[0616] 将丙-2-胺 (2001) (59g, 1.0mol) 和氯乙酸乙酯 (122g, 1.0mol) 溶解在甲苯 (200mL) 中并将混合物在回流状态下搅拌 2h。将反应混合物冷却至室温，倒入冰-水 (500mL) 中并用乙酸乙酯 ($3 \times 250\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤，经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液，并通过快速柱色谱法在硅胶 (10-50%EA/PE) 上纯化残留物，以提供产物 2-(异丙基氨基)乙酸乙酯 (2002) (70g, 51% 收率)，其为油。

[0617] 将 2-(异丙基氨基)乙酸乙酯 (2002) (14.5g, 100mmol) 和三乙胺 (200g, 200mmol)

溶解在 CH_2Cl_2 (300mL) 中并将混合物在室温搅拌 10 分钟。添加 2-甲基-6-乙烯基苯甲酰氯 (1601) (18g, 100mmol), 并将所得的混合物在室温搅拌 30 分钟。将反应混合物倒入水 (300mL) 中并用 CH_2Cl_2 (3x200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液以提供粗产物。将粗产物悬浮在 IPE (异丙醚) (300mL) 中, 在回流状态下搅拌 30 分钟, 然后冷却至 0-5℃。通过过滤收集沉淀物并进一步真空干燥, 以提供期望的产物 2-(N-异丙基-2-甲基-6-乙烯基苯甲酰氨基) 乙酸乙酯 (2003) (14.5g, 50% 收率), 其为黄色固体。

[0618] 一边搅拌, 一边向 2-(N-异丙基-2-甲基-6-乙烯基苯甲酰氨基) 乙酸乙酯 (2003) (14.0g, 48.0mmol) 在 1,4-二氧六环 (100mL) 和 H_2O (30mL) 中的溶液添加四氧化锇 (20mg) 并将所得的混合物在室温搅拌 30 分钟。向该混合物添加高碘酸钠 (22g, 100mmol), 然后在室温搅拌 16 小时。通过硅胶 (10g) 过滤反应混合物, 并用乙酸乙酯 (3x200mL) 萃取滤液。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩并将残留物进一步真空干燥, 以提供期望的产物 2-(2-甲酰基-N-异丙基-6-甲基苯甲酰氨基) 乙酸乙酯 (2004) (8.33g, 57% 收率), 其为黄色固体。

[0619] 在室温, 一边搅拌, 一边向 2-(2-甲酰基-N-异丙基-6-甲基苯甲酰氨基) 乙酸乙酯 (2004) (8.3g, 28.0mmol) 在 EtOH (100mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 中的溶液添加碳酸铯 (5.9g, 30mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次, 然后在 50℃ 搅拌 5h。将混合物冷却至室温, 通过硅胶 (10g) 过滤并真空浓缩滤液。将残留物倒入 H_2O (200mL) 中, 并用乙酸乙酯 (3x200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液。将粗产物悬浮在 IPE (120mL) 中, 在回流状态下搅拌 19 分钟, 然后冷却至 0-5℃。通过过滤收集沉淀物并进一步真空干燥, 以提供期望的产物 2-异丙基-8-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-羧酸乙酯 (2005) (5.35g, 70% 收率), 其为白色固体。

[0620] 在 -78℃, 在氮气气氛下, 一边搅拌, 一边向氢化铝锂 (2.88g, 76mmol) 在无水 THF (200mL) 中的溶液历经 10 分钟缓慢添加 2-异丙基-8-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-羧酸乙酯 (2005) (5.2g, 19mmol)。使所得的混合物升温至 -30℃, 搅拌 30 分钟, TLC 显示反应已完成。然后将混合物冷却至 -78℃, 并缓慢添加水 (50mL)。将混合物升温至室温, 通过硅胶 (10g) 过滤并真空浓缩滤液。将粗产物倒入 H_2O (200mL) 中并用乙酸乙酯 (3x200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液。将粗产物悬浮在乙酸乙酯 (30mL) 中并搅拌 10 分钟。将固体通过过滤收集并进一步真空干燥, 以提供期望的产物 3-(羟基甲基)-2-异丙基-8-甲基异喹啉-1(2H)-酮 (2006) (3.51g, 80% 收率), 其为白色固体。

[0621] 向 3-(羟基甲基)-2-异丙基-8-甲基异喹啉-1(2H)-酮 (2006) (1.61g, 7.0mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液添加 PPh_3 (3.67g, 14.0mmol) 并将混合物在室温搅拌 30 分钟。将混合物冷却至 0℃, 并分份添加 CBr_4 (4.64g, 14.0mmol)。将所得的混合物搅拌 30 分钟, 温度从 0℃ 升至室温, 然后真空浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶 (30-50%EA/PE) 上纯化粗产物, 以提供期望的产物 3-(溴甲基)-2-异丙基-8-甲基异喹啉-1(2H)-酮 (2007) (1.65g, 80% 收率), 其为白色固体。

[0622] 将 3-碘代-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-胺 (108A) (1.3g, 5mmol) 和叔丁醇钾 (0.55g, 5mmol) 在无水 DMF (20mL) 中的混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后添加 3-(溴甲

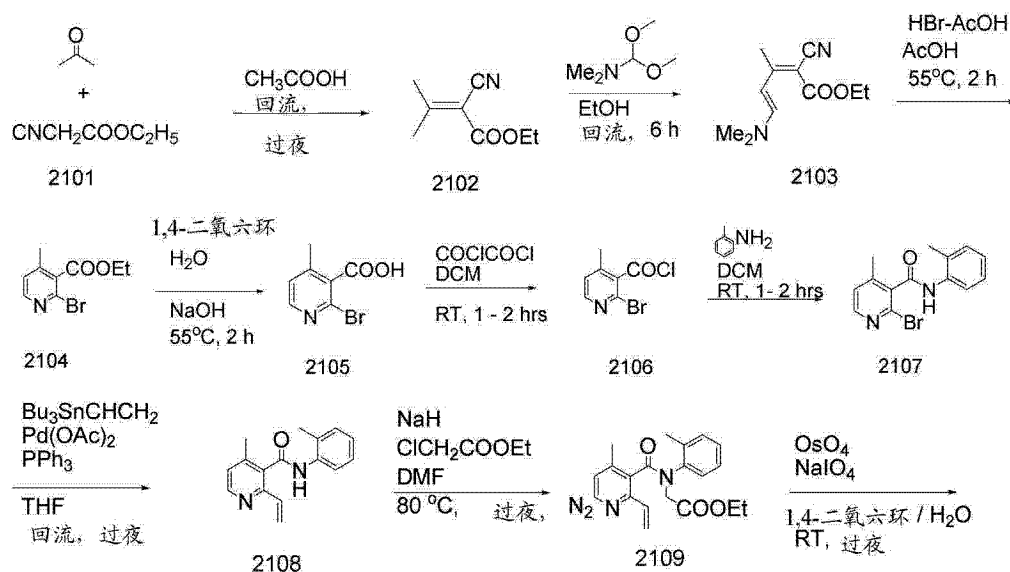
基)-2-异丙基-8-甲基异喹啉-1(2H)-酮(2007)(1.47g, 5mmol)。将所得的混合物在室温搅拌 30 分钟, 倒入冰-水(30mL)中, 然后用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液, 并通过快速柱色谱法在硅胶(2-20%MeOH/DCM)上纯化残留物, 以提供期望的产物 3-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-2-异丙基-8-甲基异喹啉-1(2H)-酮(2008)(1.66g, 70% 收率), 其为白色固体。

[0623] 一边搅拌, 一边向 3-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-2-异丙基-8-甲基异喹啉-1(2H)-酮(2008)(95mg, 0.2mmol) 和 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯酚(66mg, 0.3mmol) 在 DMF-EtOH- H_2O (3:1:1, 20mL) 中的混合物依次添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16mg, 0.075mmol)、 PPh_3 (39.3mg, 0.15mmol) 和 Na_2CO_3 (132mg, 1.25mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次, 然后在 100℃ 搅拌 1h。将混合物冷却至室温, 通过硅胶(10g)过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶(2-20%MeOH/DCM)上纯化残留物, 以提供产物 3-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-2-异丙基-8-甲基异喹啉-1(2H)-酮(2009)(53mg, 61% 收率), 其为浅黄色固体。

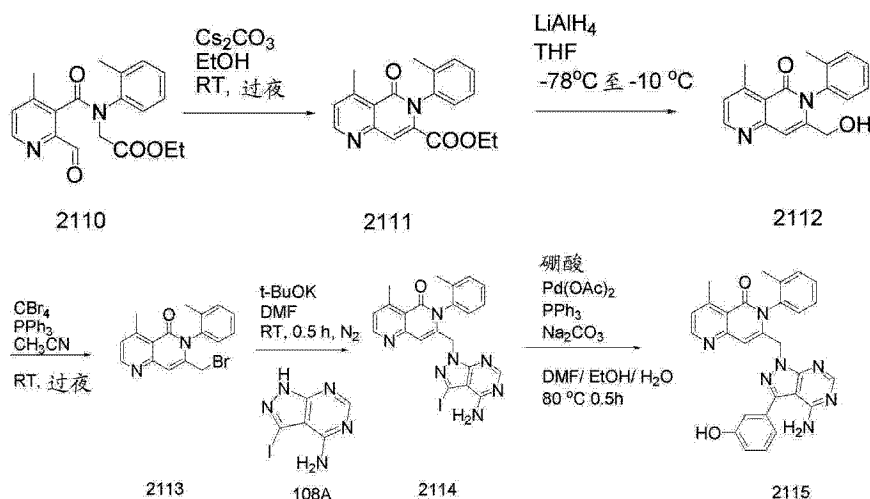
[0624] 实施例 8: 7-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4-甲基-6-邻甲苯基-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮(化合物 2115)的合成。

[0625] 方案 21. 描述了 7-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4-甲基-6-邻甲苯基-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮(化合物 2115)的合成。

[0626]



[0627]



[0628] 向 2- 氰基乙酸乙酯 (2101) (45.2g, 400mmol) 和 丙酮 (46.4g, 800mmol) 在冰乙酸 (50mL) 中的混合物添加哌啶 (2mL, 20mmol), 并将所得的混合物在回流状态下搅拌 24h。使反应混合物冷却至室温, 然后真空浓缩。将残留物用水 (200mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶 (0-2%EA/PE) 上纯化残留物, 以提供期望的产物 2- 氰基 -3- 甲基丁 -2- 烯酸乙酯 (2102) (49.6g, 81% 收率), 其为白色固体。

[0629] 向 2- 氰基 -3- 甲基丁 -2- 烯酸乙酯 (2102) (43.6g, 285mmol) 在无水 EtOH (300mL) 中的溶液滴加 N, N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (37.3g, 313mmol), 并将所得的混合物在回流状态下搅拌 6h。将混合物冷却至室温, 真空浓缩以提供粗制的期望的产物 2- 氰基 -5- (二甲基氨基) -3- 甲基戊 -2, 4- 二烯酸乙酯 (2103) (39.8g, 67% 收率), 其为黄色固体。

[0630] 将 2- 氰基 -5- (二甲基氨基) -3- 甲基戊 -2, 4- 二烯酸乙酯 (2103) (30.8g, 148mmol) 溶解在 AcOH (120mL) 中, 并在 40°C 搅拌混合物。滴加 45% HBr-AcOH 溶液 (120mL), 然后将混合物在 55°C 搅拌 2h。将混合物冷却至室温, 倒在冰上, 用固体 Na_2CO_3 中和, 并用乙酸乙酯 (3x150mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶 (5-20%EA/PE) 上纯化残留物, 以提供期望的产物 2- 溴 -4- 甲基烟酸乙酯 (2104) (17.6g, 49% 收率), 其为黄色油。

[0631] 向 2- 溴 -4- 甲基烟酸乙酯 (2104) (12.8g, 52mmol) 在 1, 4- 二氧六环 (15mL) 中的溶液添加 NaOH (8.0g, 200mmol) 在 H_2O (15mL) 中的溶液, 并将所得的混合物在回流状态下搅拌 12h。将混合物冷却至室温, 用 H_2O 稀释, 用乙酸乙酯 (3x30mL) 洗涤。将水层用浓盐酸酸化至 pH=1, 并用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液, 以提供期望的产物 2- 溴 -4- 甲基烟酸 (2105) (9.7g, 85% 收率), 其为白色固体。

[0632] 向 2- 溴 -4- 甲基烟酸 (2105) (13g, 60mmol) 和 DMF (3 滴) 在 CH_2Cl_2 (150mL) 中的溶液滴加草酰氯 (11.4g, 90mmol), 并将所得的混合物在室温搅拌 2 小时。真空浓缩反应混合物, 以提供期望的产物 2- 溴 -4- 甲基烟酰氯 (2106) (13.4g, 95% 收率), 其为黄色油。将获得的产物在以下步骤中不经进一步纯化即直接使用。

[0633] 将邻甲苯胺 (7.7g, 72mmol) 和三乙胺 (9.1g, 90mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (100mL) 中并在室温搅拌 10 分钟。添加 2- 溴 -4- 甲基烟酰氯 (2106) (13.4g, 57mmol), 并将所得的混合

物在室温搅拌 1h。将混合物倒入水 (200mL) 中并用 CH_2Cl_2 (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液以提供粗产物。将粗产物悬浮在 IPE (异丙醚) (50mL) 中。将混合物在回流状态下搅拌 30 分钟, 然后冷却至 0-5℃。通过过滤收集沉淀物并进一步真空干燥, 以提供期望的产物 2-溴-4-甲基-N-邻甲基烟酰胺 (2107) (13g, 75% 收率), 其为黄色固体。

[0634] 在氮气气氛下, 向 2-溴-4-甲基-N-邻甲基烟酰胺 (2107) (13g, 43mmol) 和三丁基 (乙烯基) 锡 (16.4g, 52mmol) 在 THF (200mL) 中的溶液添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.9g, 13mmol) 和 PPh_3 (6.8g, 26mmol)。将所得的混合物在回流状态下搅拌 16h。然后将混合物冷却至室温, 通过硅胶 (10g) 过滤, 并真空浓缩。将残留物倒入水 (200mL) 中, 用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶上纯化残留物 (20-50%EA/PE), 以提供期望的产物 4-甲基-N-邻甲基-2-乙烯基烟酰胺 (2108) (8.7g, 80% 收率), 其为黄色固体。

[0635] 在室温, 一边搅拌, 一边向 4-甲基-N-邻甲基-2-乙烯基烟酰胺 (2108) (8.1g, 32mmol) 在 DMF (50mL) 中的溶液缓慢添加 NaH (60%, 在矿物油中, 2.6g, 65mmol), 并将所得的混合物在室温搅拌 30 分钟。在室温向该溶液滴加氯乙酸乙酯 (78g, 640mmol) 并搅拌 2h。将溶液倒入水 (300mL) 中并用乙酸乙酯 (3x80mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液。将粗产物悬浮在 MeOH (60mL) 中并在回流状态下搅拌 10 分钟。然后将混合物冷却至 0-5℃。通过过滤收集沉淀物并进一步真空干燥, 以提供期望的产物 2-(4-甲基-N-邻甲基-2-乙烯基烟酰氨基) 乙酸乙酯 (2109) (6.3g, 58% 收率), 其为白色固体。

[0636] 在室温, 向 2-(4-甲基-N-邻甲基-2-乙烯基烟酰氨基) 乙酸乙酯 (2109) (6.1g, 18mmol) 在 1,4-二氧六环 (90mL) 和 H_2O (30mL) 中的溶液添加四氧化钨 (5mg), 并将所得的混合物搅拌 30 分钟。添加高碘酸钠 (7.7g, 36mmol), 并将混合物在室温搅拌 16h。通过硅胶 (5g) 过滤混合物, 并用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取滤液。将合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩并将残留物进一步在减压下干燥, 以提供期望的产物 2-(2-甲酰基-4-甲基-N-邻甲基烟酰氨基) 乙酸乙酯 (2110) (4.4g, 72% 收率), 其为黄色固体。

[0637] 在室温, 一边搅拌, 一边向 2-(2-甲酰基-4-甲基-N-邻甲基烟酰氨基) 乙酸乙酯 (2110) (4.4g, 13mmol) 在 EtOH (30mL) 和乙酸乙酯 (10mL) 中的溶液添加碳酸铯 (4.3g, 13mmol)。所得的混合物脱气并用氩气回填三次, 然后在 50℃ 搅拌 5h。将混合物冷却至室温, 通过硅胶 (5g) 过滤并真空浓缩滤液。将残留物倒入 H_2O (200mL) 中, 用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液。将粗产物悬浮在 IPE (30mL) 中, 在回流状态下搅拌 10 分钟, 然后冷却至 0-5℃。通过过滤收集沉淀物并进一步真空干燥, 以提供期望的产物 4-甲基-5-氧代-6-邻甲基-5,6-二氢-1,6-二氮杂萘-7-羧酸乙酯 (2111) (3.0g, 72% 收率), 其为白色固体。

[0638] 在 -78℃, 在氮气气氛下, 一边搅拌, 一边向氢化铝锂 (0.86g, 23mmol) 在无水 THF (100mL) 中的溶液滴加 4-甲基-5-氧代-6-邻甲基-5,6-二氢-1,6-二氮杂萘-7-羧酸乙酯 (2111) (2.9g, 9.0mmol) 在无水 THF (20mL) 中的溶液。使所得的混合物升温至 -10℃, 搅拌 30 分钟, TLC 显示反应已完成。然后将混合物冷却至 -78℃, 并缓慢添加水 (50mL)。将

混合物升温至室温,通过硅胶 (5g) 过滤并真空浓缩滤液。将粗产物倒入 H₂O(100mL) 中并用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤,经 Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液。将粗产物悬浮在乙酸乙酯 (10mL) 中并搅拌 10 分钟。将固体通过过滤收集并进一步真空干燥,以提供期望的产物 7-(羟基甲基)-4-甲基-6-邻甲苯基-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮 (2112) (2.1g, 83% 收率),其为白色固体。

[0639] 向 7-(羟基甲基)-4-甲基-6-邻甲苯基-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮 (2112) (1.96g, 7.0mmol) 在 CH₂Cl₂ 中的溶液添加 PPh₃ (3.67g, 14.0mmol),并在室温搅拌 30 分钟。在 0℃ 将 CBr₄ (4.64g, 14.0mmol) 分份添加至混合物。将所得的混合物升温至室温,搅拌 30 分钟,并真空浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶 (30-50%EA/PE) 上纯化残留物,以提供期望的产物 7-(溴甲基)-4-甲基-6-邻甲苯基-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮 (2113) (1.92g, 80% 收率),其为白色固体。

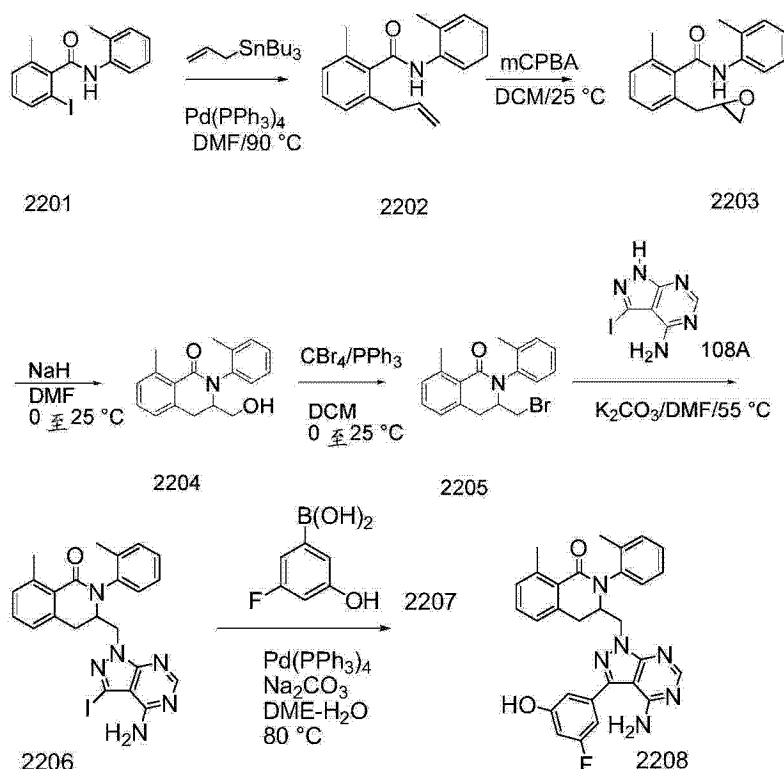
[0640] 将 3-碘代-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-胺 (108A) (1.08g, 4.14mmol) 和叔丁醇钾 (0.44g, 4.0mmol) 在无水 DMF (50mL) 中的混合物在室温搅拌 30 分钟,然后添加 7-(溴甲基)-4-甲基-6-邻甲苯基-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮 (2113) (1.37g, 4.0mmol)。将所得的混合物在室温搅拌 30 分钟,倒入冰水 (300mL) 中,然后用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,经 Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶上纯化残留物 (0-2%MeOH/DCM),以提供期望的产物 7-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-4-甲基-6-邻甲苯基-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮 (2114) (1.07g, 50% 收率),其为白色固体。

[0641] 一边搅拌,一边向 7-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-4-甲基-6-邻甲苯基-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮 (2114) (1.05g, 2.0mmol) 和 3-羟基苯基硼酸 (0.33g, 2.4mmol) 在 DMF-EtOH-H₂O (3:1:1, 50mL) 中的混合物依次添加 Pd(OAc)₂ (0.14g, 0.60mmol)、PPh₃ (0.31g, 1.2mmol) 和 Na₂CO₃ (1.06g, 10.0mmol)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次,然后在 80℃ 搅拌 1h。将混合物冷却至室温,通过硅胶 (5g) 过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶 (2-5%MeOH/DCM) 上纯化残留物,以提供期望的产物 7-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-4-甲基-6-邻甲苯基-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮 (2115) (0.68g, 69% 收率),其为浅黄色固体。然后将产物溶解在 EtOH (5mL) 中并在回流状态下搅拌 30 分钟。将溶液冷却至室温并通过过滤收集固体。然后将固体悬浮在乙酸乙酯 (5mL) 中,并在室温搅拌 16h。通过过滤收集沉淀物并进一步真空干燥,以提供期望的产物 7-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-4-甲基-6-邻甲苯基-1,6-二氮杂萘-5(6H)-酮 (2115) (0.59g, 60% 收率),其为白色固体。

[0642] 实施例 9: 3-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (化合物 2208)。

[0643] 方案 22. 描述了 3-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (化合物 2208)。

[0644]



[0645] 将 2-碘代-6-甲基-N-邻甲苯基苯甲酰胺 (2201) (1.5g, 4.27mmol) (其由化合物 902 和 2-甲基苯胺反应制备) 和烯丙基三丁基锡 (2.10g, 1.5mmol) 溶解在无水 DMF (12mL) 中。将溶液脱气并用氩气回填 (三次)。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (148mg, 0.13mmol)。将反应混合物脱气并用氩气回填 (三次), 然后在 90°C 搅拌 16h。将混合物冷却至室温, 在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩并通过柱色谱法在硅胶上 (用 EtOAc 和己烷洗脱) 纯化残留物, 以提供期望的产物 2-烯丙基-6-甲基-N-邻甲苯基苯甲酰胺 (2202) (1.1g, 95% 收率)。

[0646] 将 2-烯丙基-6-甲基-N-邻甲苯基苯甲酰胺 (2202) (800mg, 3.01mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (20mL) 中。添加 mCPBA (70%, 1.11g, 4.52mmol), 并将所得的混合物在室温搅拌 24h。添加 Na_2SO_3 (1.0g) 并搅拌 1h。使混合物在 EtOAc 和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液, 并通过柱色谱法在硅胶上 (用 EtOAc 和己烷洗脱) 纯化残留物, 以提供期望的产物 2-甲基-6-(环氧乙烷-2-基甲基)-N-邻甲苯基苯甲酰胺 (2203) (660mg, 83% 收率)。

[0647] 在氩气气氛下, 将 2-甲基-6-(环氧乙烷-2-基甲基)-N-邻甲苯基苯甲酰胺 (2203) (860mg, 3.06mmol) 溶解在无水 DMF (15mL) 中并冷却至 0°C。分份添加 NaH (60%, 在矿物油中, 245mg, 6.12mmol) 并将所得的混合物在 0°C 搅拌 3h。缓慢添加 H_2O (30mL), 并用 EtOAc (3x25mL) 萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液, 并通过柱色谱法在硅胶上 (用 EtOAc 和己烷洗脱) 纯化残留物, 以提供期望的产物 3-(羟基甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (2204) (435mg, 51% 收率)。

[0648] 在氩气气氛下, 将 3-(羟基甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (2204) (430mg, 1.53mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (25mL) 中并冷却至 0°C。依次添加 PPh_3 (600mg, 2.29mmol) 和 CBr_4 (761mg, 2.29mmol), 并将所得的混合物搅拌 16 小时,

温度从 0℃ 升至 RT。使反应混合物在 EtOAc 和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并过滤。真空浓缩滤液,并通过柱色谱法在硅胶上(用 EtOAc 和己烷洗脱)纯化残留物,以提供期望的产物 3-(溴甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (2205) (480mg, 91% 收率)。

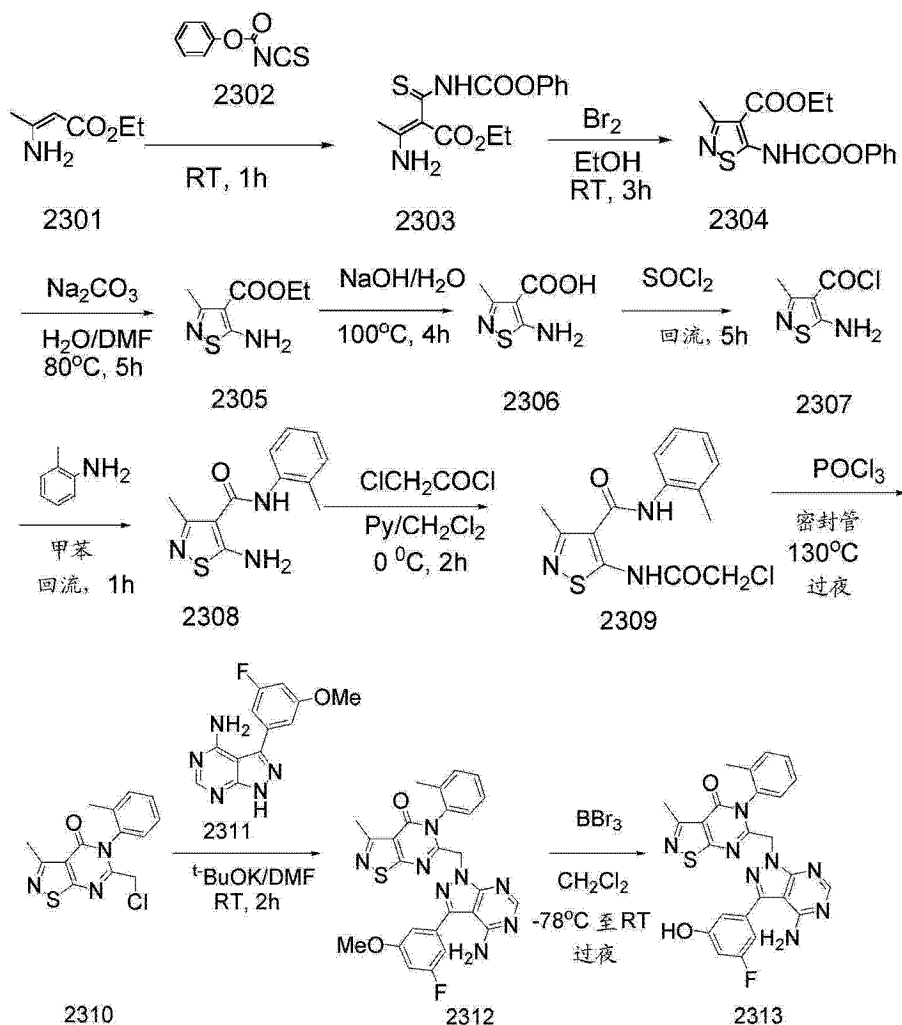
[0649] 将 3-(溴甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (2205) (387mg, 1.12mmol) 和 3-碘代-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-胺 (108A) (440mg, 1.69mmol) 溶解在无水 DMF (20mL) 中。添加 K₂CO₃ (309mg, 2.24mmol) 并将所得的混合物在 50℃ 搅拌 3h。使反应混合物在 EtOAc 和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并过滤。真空浓缩滤液,并通过柱色谱法在硅胶上(用甲醇和二氯甲烷洗脱)纯化残留物,以提供期望的产物 3-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (2206) (100mg, 17% 收率)。

[0650] 将 3-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (2206) (100mg, 0.11mmol) 和 3-氟-5-羟基苯基硼酸 (2207) (36mg, 0.23mmol) 溶解在 DME (4mL) 中。将溶液脱气并用氩气回填(三次)。依次添加 Pd(PPh₃)₄ (6.4mg, 5.5 μmol) 和 Na₂CO₃ 水溶液 (1.0M, 0.44mL, 0.44mmol)。将反应混合物脱气并用氩气回填(三次),然后在 80℃ 搅拌 24h。将混合物冷却至室温,在乙酸乙酯和盐水之间分配。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(用甲醇和二氯甲烷洗脱)纯化残留物,以提供期望的产物 3-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (2208) (12mg, 22% 收率)。

[0651] 实施例 10:6-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-3-甲基-5-邻甲苯基异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4(5H)-酮(化合物 2313) 的合成。

[0652] 方案 23. 描述了 6-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基)甲基)-3-甲基-5-邻甲苯基异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4(5H)-酮(化合物 2313) 的合成。

[0653]



[0654] 在 0°C, 将化合物 2302 (24.9g, 0.19mol) 在 CH₃CN (50mL) 中的溶液添加至化合物 2301 (30g, 0.19mol) 的溶液。将混合物在室温搅拌 1 小时并倒入 500mL 水中。将反应混合物静置 1h。将固体从溶液沉淀出来, 通过过滤收集, 用水洗涤并干燥, 以提供期望的化合物 2303, 其为橙红色固体 (50g, 85.5%)。

[0655] 在室温, 向化合物 2303 (54g, 0.175mol) 在乙酸乙酯 (200mL) 中的溶液滴加 Br₂ (56g, 0.35mol) 在乙酸乙酯 (50mL) 中的溶液。将所得的混合物在室温搅拌 3h。将固体通过过滤收集, 用乙酸乙酯洗涤以提供期望的产物化合物 2304 (40g, 74.6%)。

[0656] 将化合物 2304 (40g, 0.13mol) 和饱和 Na₂CO₃ 溶液 (10mL) 在 DMF (100mL) 中的混合物在 80°C 加热 5 小时。将反应混合物冷却至室温并添加 1L 水。通过过滤收集固体并干燥, 以提供期望的产物化合物 2305 (16g, 66%)。

[0657] 将化合物 2305 (16g, 0.086mol)、NaOH (6.88g, 0.172mol) 在水 (50mL) 中的混合物在回流状态下加热 4h。将反应混合物冷却至室温并用 1N HCl 溶液酸化, 直到 PH=3-4。通过过滤收集固体并干燥, 以提供期望的产物化合物 2306 (12g, 88%)。

[0658] 将化合物 2306 (1g, 0.0063mol) 在 SOCl₂ (15mL) 中的混合物在回流状态下搅拌 5h, 将反应混合物冷却至室温并浓缩以除去过量的 SOCl₂。将无水甲苯 (30mL) 添加至残留物并浓缩。将该过程重复两次以除去 SOCl₂ 残留物。

[0659] 将粗化合物 2307 溶解在无水甲苯 (5mL) 中。将 2-甲基-苯胺 (2g, 0.0187mol) 添

加至上面的溶液。将所得的混合物在回流状态下加热 1h, 冷却至室温并过滤。将滤液浓缩至干并在乙酸乙酯和盐水之间分配。用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并过滤。通过快速色谱法用 50:1 至 5:1 的石油醚和乙酸乙酯混合物洗脱纯化残留物, 以提供期望的产物化合物 2308 (600mg, 38.55%)。

[0660] 将化合物 2308 (600mg, 2.43mmol) 和吡啶 (0.78mL) 在 DCM (30mL) 中的溶液在 0℃ 搅拌 10 分钟。添加氯乙酰氯 (423mg, 3.74mmol)。将反应混合物搅拌 2h 并用水淬灭。将有机相分离并用水、盐水洗涤, 干燥, 过滤和浓缩, 以提供期望的产物化合物 2309 (700mg, 89%)。

[0661] 在密封管中, 将化合物 2309 (600mg, 1.85mmol) 和 POCl_3 (10mL) 的混合物在 120-130℃ (油浴) 加热过夜。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残留物在乙酸乙酯和水之间分配, 然后用饱和 Na_2CO_3 溶液碱化, 直到 $\text{PH}=7-8$ 。将有机层分离, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并浓缩。通过快速色谱法 (用乙酸乙酯中的石油醚 (PE/EA=20/1) 洗脱) 纯化残留物, 以提供期望的产物化合物 2310 (300mg, 53.0%), 其为黄色粉末。

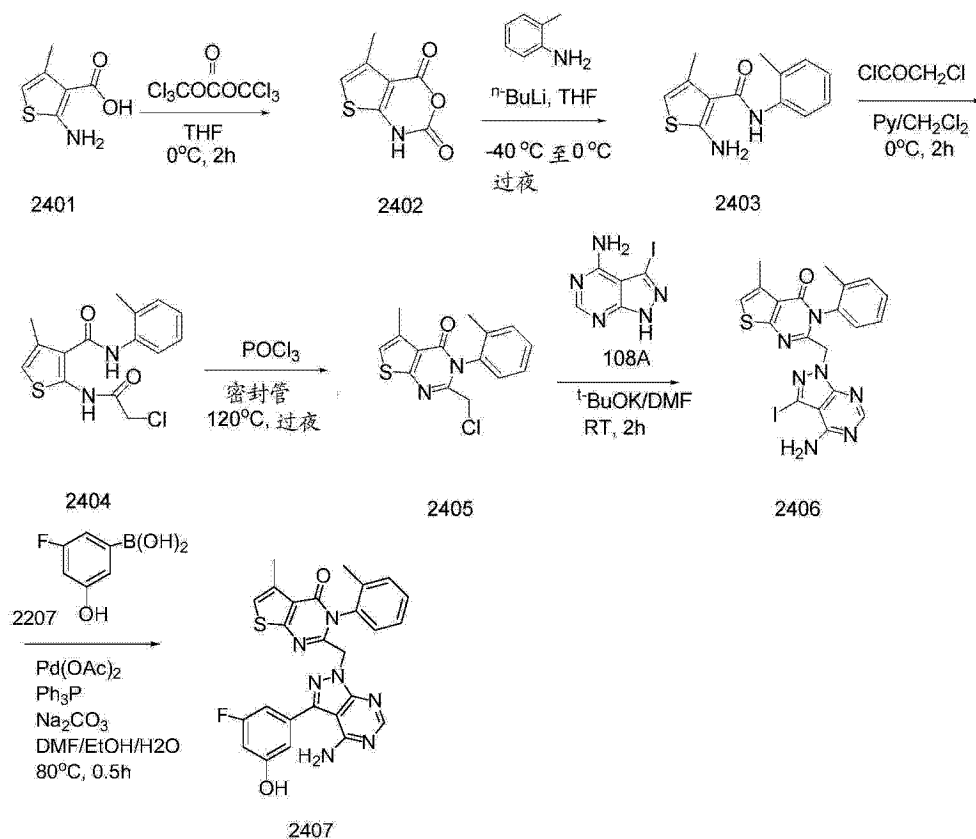
[0662] 在室温, 将叔丁醇钾 (tert-BuOK) (28.7mg, 0.256mmol) 添加至化合物 2311 (76mg, 0.295mmol) 在无水 DMF (3mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌 30 分钟, 并滴加化合物 2310 (60mg, 0.196mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液。将所得的混合物搅拌 2h 并浓缩。通过快速色谱法 (用 (DCM/MeOH=50/1) 洗脱) 纯化残留物, 以提供期望的产物 2312 (65mg, 62.7%), 其为灰白色固体。

[0663] 在 -78℃, 向化合物 2312 (40mg, 0.076mmol) 在无水 DCM (10mL) 中的溶液滴加 BBr_3 (190.4mg, 0.76mmol), 然后将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物倒入冰-水中, 用饱和 NaHCO_3 溶液碱化至 $\text{PH}=8-9$ 并用 DCM 萃取。将合并的有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法 (用 DCM/MeOH=30/1 洗脱) 纯化残留物, 以提供期望的产物化合物 2313 (15mg, 38.5%)。

[0664] 实施例 11: 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基) 甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-4(3H)-酮 (化合物 2407) 的合成。

[0665] 方案 24. 描述了 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基) 甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-4(3H)-酮 (化合物 2407) 的合成。

[0666]



[0667] 在 0°C ，在 20 分钟内，一边搅拌，一边向 2-氨基-4-甲基噻吩-3-羧酸 (2401) (2.4g, 15.2mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液缓慢滴加三光气 (9.0g, 30mmol, 2 当量) 在 THF (10mL) 中的溶液。将所得的混合物在 0°C 搅拌 2h。在 0°C 用水 (20mL) 淬灭反应混合物，然后真空浓缩以除去有机溶剂。褐色固体从溶液沉淀出来。将固体通过过滤收集，用水 (5mLx2) 洗涤并真空干燥，以提供期望的产物 5-甲基-1H-噻吩并 [2,3-d] [1,3] 噁嗪-2,4-二酮 (2402) (2.5g, 89.3% 收率)，其为褐色固体。

[0668] 在 -40°C ，在氩气气氛下，在 30 分钟内，一边搅拌，一边向邻甲苯胺 (1.4g, 12.8mmol, 1.2 当量) 在无水 THF (20mL) 中的溶液缓慢滴加 $n\text{-BuLi}$ (2.5N, 7.7mL, 19.3mmol, 1.8 当量)。将所得的混合物在 -40°C 再搅拌 30 分钟。在 -40°C ，在 20 分钟内，缓慢滴加 5-甲基-1H-噻吩并 [2,3-d] [1,3] 噁嗪-2,4-二酮 (2402) (1.95g, 10.7mmol, 1 当量) 在无水 THF (50mL) 中的溶液。将反应混合物在 -40°C 搅拌 1h，然后升温至室温并保持过夜。在 0°C 用水 (20mL) 淬灭反应混合物，然后用浓 HCl 溶液中和至 pH=8-9。真空浓缩混合物以除去有机溶剂。用乙酸乙酯 (25mLx3) 萃取残留物。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤，经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法使用石油醚中的 5% 至 20% 乙酸乙酯作为洗脱剂纯化所得的残留物，以提供期望的产物 2-氨基-4-甲基-N-邻甲苯基噻吩-3-甲酰胺 (2403) (0.74g, 28.1% 收率)，其为黄色固体。

[0669] 在 0°C ，在 30 分钟内，一边搅拌，一边向 2-氨基-4-甲基-N-邻甲苯基噻吩-3-甲酰胺 (2403) (740mg, 3mmol) 和吡啶 (406.8mg, 3.6mmol, 1.2 当量) 在无水 DCM (20mL) 中的溶液缓慢滴加 2-氯乙酰氯 (284.8mg, 3.6mmol, 1.2 当量)。将所得的混合物在 0°C 搅拌 2h。将反应混合物在 0°C 用水 (20mL) 淬灭，并用 DCM 萃取。将合并的有机相用 1N HCl 溶液 (10mL)，盐水 (10mL) 洗涤，经 MgSO_4 干燥并真空浓缩，以提供期望的产物 2-(2-氯乙酰氨

基)-4-甲基-N-邻甲苯基噻吩-3-甲酰胺(2404)(950mg, 98.1%收率), 其为黄色固体。

[0670] 在密封管中, 在 120℃, 将 2-(2-氯乙酰氨基)-4-甲基-N-邻甲苯基噻吩-3-甲酰胺(2404)(1.07g, 3.32mmol) 和 POCl₃(25mL) 的混合物搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩以除去过量的 POCl₃。在 DCM(30mL) 和饱和 NaHCO₃溶液(10mL) 之间分配残留物。将有机层分离并用饱和 NaHCO₃(10mL), 盐水(10mL) 洗涤, 经 MgSO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所得的残留物, 以提供期望的产物 2-(氯甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基噻吩并[2, 3-d] 嘧啶-4(3H)-酮(2405)(760mg, 75.2%收率), 其为黄色固体。

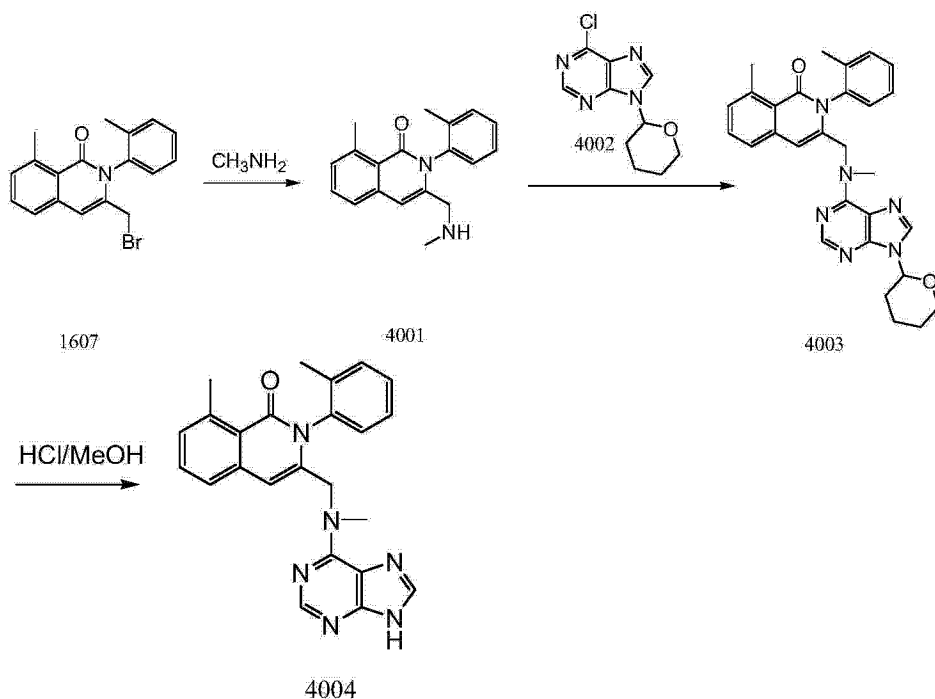
[0671] 将 3-碘代-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘧啶-4-胺(108A)(314.3mg, 1.2mmol, 1.5 当量) 和 t-BuOK(155mg, 1.38mmol, 1.2 当量) 在 DMF(10mL) 中的溶液在室温搅拌 15 分钟, 在室温滴加 2-(氯甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基噻吩并[2, 3-d] 嘧啶-4(3H)-酮(2405)(350mg, 1.15mmol, 1 当量) 在 DMF(5mL) 中的溶液。将所得的混合物在室温搅拌 2h。真空浓缩反应混合物以除去有机溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化所得的残留物, 以提供期望的产物 2-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘧啶-1-基) 甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基噻吩并[2, 3-d] 嘧啶-4(3H)-酮(2406)(250mg, 41.1%收率), 其为黄色固体。

[0672] 将 2-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘧啶-1-基) 甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基噻吩并[2, 3-d] 嘧啶-4(3H)-酮(2406)(50mg, 0.092mmol)、PPh₃(14.5mg, 0.056mmol, 0.6 当量) 和 3-氟-5-羟基苯基硼酸(2207)(17.2mg, 0.11mmol, 1.2 当量) 溶解在 DMF、乙醇和水(5mL/2mL/2mL) 的溶液中。向该混合物依次添加 Pd(OAc)₂(4.14mg, 0.018mmol, 0.2 当量) 和碳酸钠(48.7mg, 0.46mmol, 5 当量)。将所得的混合物脱气并用氩气回填三次, 然后加热至 80℃ 并保持 0.5h, 同时搅拌。真空浓缩反应混合物以除去有机溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化所得的残留物, 以提供期望的产物 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3, 4-d] 嘧啶-1-基) 甲基)-5-甲基-3-邻甲苯基噻吩并[2, 3-d] 嘧啶-4(3H)-酮(2407)(22.8mg, 48.2%收率), 其为黄色固体。

[0673] 实施例 12: 8-甲基-3-((甲基(9H-嘌呤-6-基) 氨基) 甲基)-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮的合成。

[0674] 方案 25: 描述了 8-甲基-3-((甲基(9H-嘌呤-6-基) 氨基) 甲基)-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮(化合物 4004) 的合成。

[0675]



[0676] 将 3-(溴甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 (342mg, 1.0mmol) (1607) 溶解在甲胺溶液 (100mL) 中并搅拌 2h。将混合物倒入冰-水 (200mL) 中并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液, 以提供期望的产物 8-甲基-3-((甲基氨基)甲基)-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 (4001) (250mg, 86% 收率), 其为黄色固体。将所得的产物在以下步骤中不纯化即直接使用。

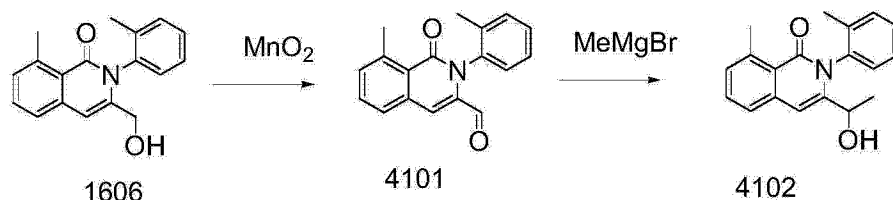
[0677] 将 8-甲基-3-((甲基氨基)甲基)-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 (233mg, 0.8mmol) (4001) 和 6-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤 (4002) (238mg, 1.0mmol) 溶解在 EtOH (50mL) 中并将所得的混合物在回流状态下搅拌 2h。将混合物冷却至室温, 并真空浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶 (2-20%MeOH/DCM) 上纯化残留物, 以提供产物 8-甲基-3-((甲基(9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)氨基)甲基)-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 (4003) (200mg, 51% 收率), 其为浅黄色固体。

[0678] 将 8-甲基-3-((甲基(9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)氨基)甲基)-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 (4003) (180mg, 0.36mmol) 溶解在 MeOH (HCl) (50mL) 中并将混合物在室温搅拌 2h。将 NaHCO_3 水溶液添加至反应混合物并将 pH 调节至 9。过滤混合物并真空浓缩滤液, 以提供期望的产物 8-甲基-3-((甲基(9H-嘌呤-6-基)氨基)甲基)-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 (4004) (80mg, 54% 收率), 其为黄色固体。

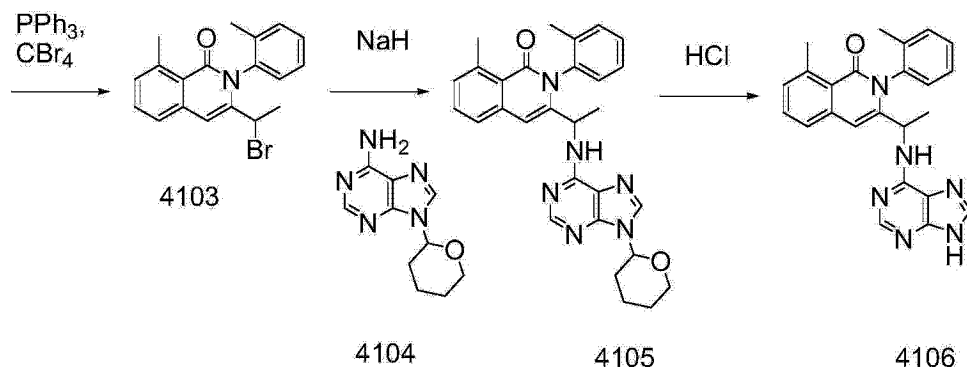
[0679] 实施例 13: 3-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮的合成。

[0680] 方案 26: 描述了 3-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 (化合物 4106) 的合成。

[0681]



[0682]



[0683] 一边搅拌,一边向 3-(羟基甲基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 1606 (2.79g, 10mmol) 在 CH_2Cl_2 (200mL) 中的溶液添加 MnO_2 (5g) 并将所得的混合物在回流状态下搅拌 3h。将混合物冷却至室温,并真空浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶 (10-50%EA/PE) 上纯化残留物,以提供产物 8-甲基-1-氧代-2-邻甲苯基-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛 4101 (2.5g, 90% 收率),其为白色固体。

[0684] 在氮气气氛下,将 8-甲基-1-氧代-2-邻甲苯基-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛 4101 (2.4g, 8.6mmol) 溶解在无水 THF (280mL) 中并冷却至 -78°C 。缓慢添加甲基溴化镁 (2M, 5mL, 10mmol),并将所得的混合物在 -78°C 搅拌 2h。添加 H_2O (5mL),然后将溶液倒入冰-水 (200mL) 中并用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液,并通过快速柱色谱法在硅胶 (10-50%EA/PE) 上纯化残留产物,以提供产物 3-(1-羟基乙基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 4102 (1.8g, 71% 收率),其为白色固体。

[0685] 向 3-(1-羟基乙基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 4102 (1.6g, 5.5mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液添加 PPh_3 (2.88g, 11.0mmol),并将所得的混合物在室温搅拌 30 分钟。然后在 0°C 向混合物分份添加 CBr_4 (3.64g, 11.0mmol)。将所得的混合物升温至室温,搅拌 30 分钟并真空浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶 (30-50%EA/PE) 上纯化粗产物,以提供期望的产物 3-(1-溴乙基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 4103 (1.8g, 91% 收率),其为白色固体。

[0686] 一边搅拌,一边向 9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺 4104 (436mg, 2mmol) 在无水 DMF (10mL) 中的溶液添加 NaH (60%, 在矿物油中, 77mg, 2mmol),并将混合物搅拌 30 分钟。添加 3-(1-溴乙基)-8-甲基-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 4103 (700mg, 2mmol)。将混合物搅拌 2h,倒入冰-水 (200mL) 中并用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶上纯化残留物 (10-50%MeOH/DCM),以提供产物 8-甲基-3-(1-(9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-2-邻甲苯基异喹啉-1(2H)-酮 4105 (500mg, 51% 收率),其为白色固

[0694] 表 4. 所选择的化合物的体外 IC₅₀ 数据。

[0695]

IC50(nM)	+(大于 10 微摩尔)	++(小于 10 微摩尔)	+++ (小于 1 微摩尔)	++++ (小于 100 nM)
PI3K δ	化合物编号	化合物编号 1, 5, 22, 27, 38, 39, 40, 41, 46, 92, 117, 118, 120, 129, 132, 164, 165, 172, 188, 190, 197, 198, 205, 208, 210, 212, 214, 217, 218, 220, 222, 237, 263, 285, 294, 298	化合物编号 4, 14, 15, 17, 18, 21, 26, 29, 31, 32, 34, 35, 36, 42, 43, 44, 45, 47, 49, 57, 69, 71, 85, 87, 94, 106, 107, 140, 143, 175, 179, 183, 184, 191, 193, 196, 199, 200, 201, 202, 206, 207, 211, 213, 215, 219, 224, 225, 228, 229, 230, 232, 233, 239, 241, 243, 245, 253, 254, 255, 260, 262, 270, 293, 299	化合物编号 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 24, 25, 28, 30, 33, 37, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 88, 89, 90, 91, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 119, 123, 124, 125, 126, 128,

[0696]

				134, 135, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 180, 189, 192, 194, 195, 203, 204, 209, 216, 221, 223, 226, 227, 231, 234, 235, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 256, 257, 258, 259, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 295, 296, 297, 300, 301, 302, 303, 304
PI3K γ	化合物编号 1, 4, 5, 18, 38, 43, 60, 69, 169, 172, 196, 197, 198, 200, 201, 202, 204, 206, 207, 208,	化合物编号 17, 34, 35, 37, 38, 40, 42, 57, 61, 65, 91, 92, 94, 105, 107, 140, 164, 170, 175,	化合物编号 2, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 20, 22, 27, 28, 39, 41, 46, 47, 49, 51, 55, 58, 66, 70, 71, 73, 76,	化合物编号 3, 6, 7, 12, 13, 16, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 33, 36, 44, 45, 48, 50, 52, 53, 54, 56,

[0697]

	209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 225, 228, 230, 236, 237, 239, 245, 266, 285, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304	179, 184, 188, 190, 191, 193, 199, 203, 216, 224, 229, 232, 235, 241, 243, 244, 251, 253, 254, 255, 263, 264, 268, 270, 272, 276, 282, 287	78, 80, 93, 98, 99, 100, 103, 104, 106, 108, 109, 161, 162, 163, 165, 166, 180, 192, 205, 226, 227, 231, 233, 240, 242, 249, 250, 252, 256, 257, 259, 262, 265, 273, 274, 275, 278, 280, 286, 288, 291	59, 62, 63, 64, 67, 68, 72, 74, 75, 77, 79, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 95, 96, 97, 101, 102, 142, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 160, 167, 168, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 183, 189, 194, 195, 234, 238, 246, 247, 248, 258, 260, 261, 267, 269, 271, 277, 279, 281, 283, 284, 289, 290, 292
PI3K α	化合物编号 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 87, 88, 91, 93, 96, 98, 99, 100, 103, 104, 105,	化合物编号 3, 7, 63, 66, 84, 86, 89, 90, 97, 108, 113, 115, 152, 168, 171, 173, 189, 194, 296	化合物编号 53, 95, 101, 102, 145, 147, 149, 151, 177	化合物编号 142, 148, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 176

[0698]

106, 107, 109, 110, 111, 112, 114, 140, 146, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 172, 174, 175, 179, 180, 183, 184, 188, 190, 191, 192, 193 , 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,			
---	--	--	--

[0699]

	292, 293, 294, 295, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304			
PI3K β	化合物编号 8, 9, 10, 11, 14, 21, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 52, 54, 56, 57, 59, 60, 64, 68, 69, 70, 73, 76, 78, 79, 80, 87, 88, 91, 93, 98, 103, 104, 105, 107, 109, 112, 140, 146, 152, 162, 163, 164, 165, 166, 169, 170, 172, 175, 179, 180, 183, 184, 188, 190, 191, 192, 193, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249,	化合物编号 3, 12, 13, 23, 25, 53, 55, 58, 61, 63, 65, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 96, 99, 106, 108, 110, 111, 113, 114, 115, 145, 147, 149, 151, 154, 158, 160, 161, 167, 168, 171, 173, 174, 177, 178, 194, 195, 267, 269, 271, 275, 277, 278, 279, 281, 282, 283, 284, 286, 288, 290, 291, 295, 297	化合物编号 7, 62, 66, 82, 89, 90, 95, 97, 100, 102, 150, 153, 159, 176, 189, 289, 292, 296	化合物编号 101, 142, 155, 156, 157

[0700]

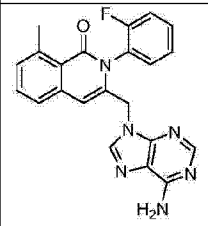
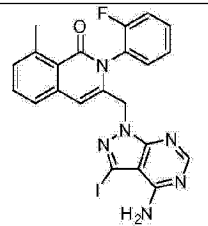
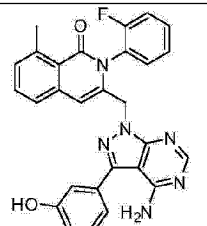
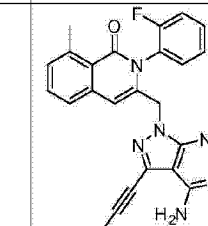
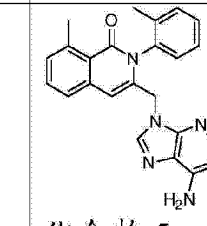
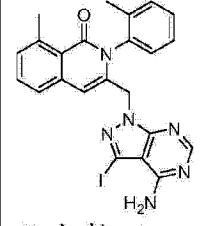
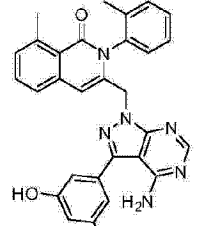
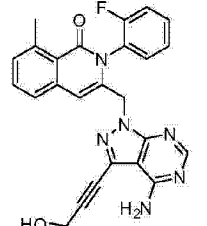
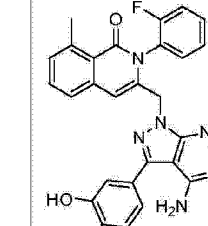
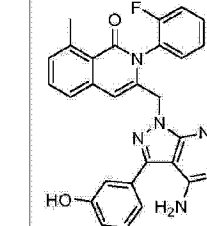
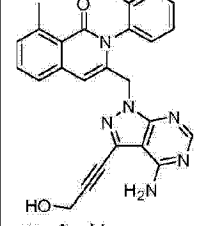
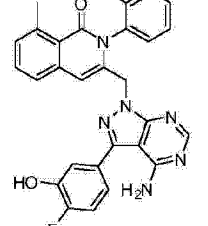
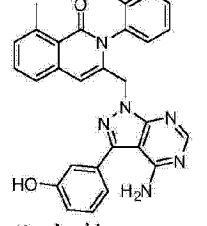
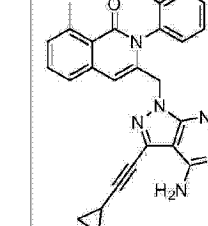
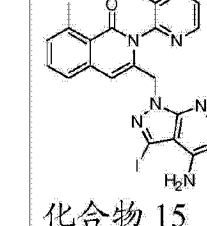
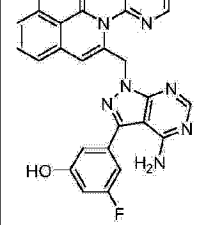
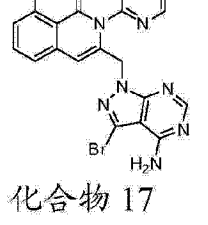
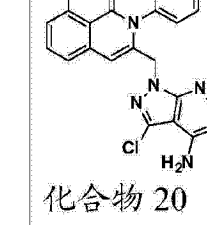
	250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 268, 270, 272, 273, 274, 276, 280, 285, 287, 293, 294, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304			
B 细胞增殖 EC ₅₀ (nM)	化合物编号 38, 162, 205, 228, 229	化合物编号 1, 2, 5, 22, 26, 27, 39, 40, 43, 49, 57, 71, 87, 112, 200, 201, 202, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 217, 218, 219, 220, 222, 223, 232, 233, 237, 262, 263, 293	化合物编号 4, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 41, 42, 45, 46, 47, 50, 51, 61, 69, 70, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 86, 91, 98, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 114, 119, 124, 133, 135, 145, 152, 161, 162, 163, 169, 203, 204, 206, 207, 216, 221, 224, 225, 226, 230, 243, 245, 246, 251, 252, 253, 254, 256, 257, 260, 261, 264, 265, 272, 276, 287, 288	化合物编号 3, 6, 7, 12, 13, 16, 17, 23, 33, 37, 44, 48, 53, 54, 55, 62, 63, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 75, 81, 82, 83, 84, 88, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 108, 109, 113, 115, 123, 125, 126, 128, 134, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 166, 167, 168, 170, 171, 173, 174, 176, 177, 178, 180, 189, 192, 194, 195, 199, 227, 231, 234, 235, 236, 238, 242, 244, 247, 248, 249, 250, 255, 258,

[0701]

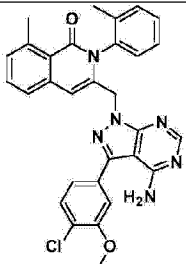
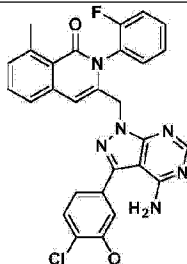
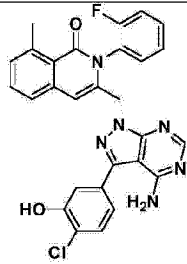
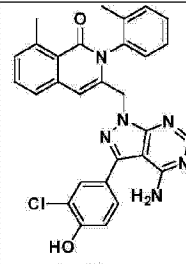
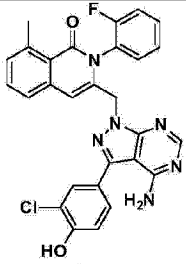
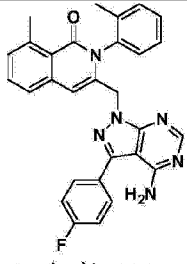
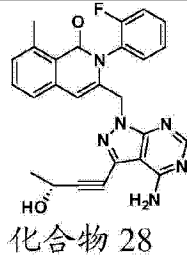
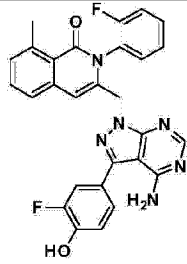
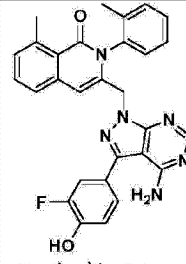
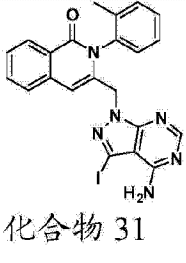
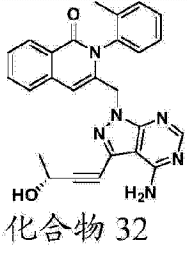
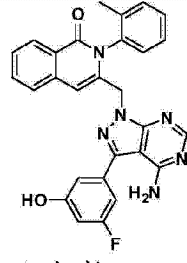
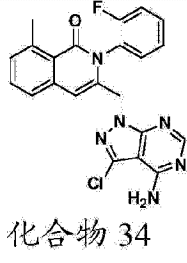
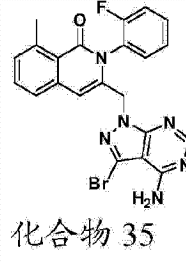
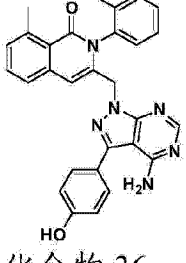
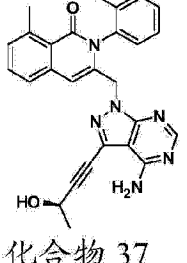
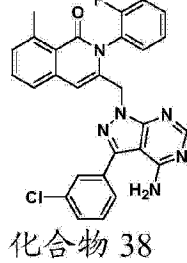
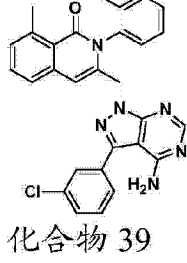
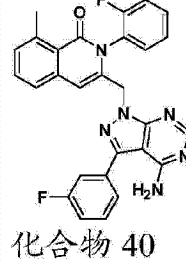
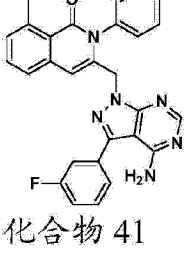
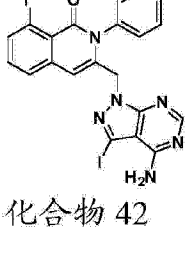
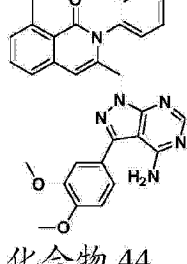
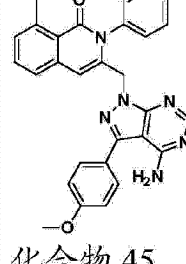
				259, 266, 268, 271, 275, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 286, 289, 290, 291, 292, 295, 296, 297
--	--	--	--	---

[0702] 表 5. 具有表 4 中所述的 IC₅₀ 结果的化合物的结构

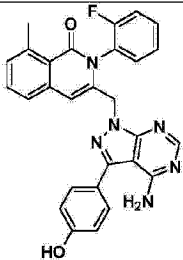
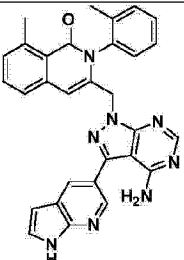
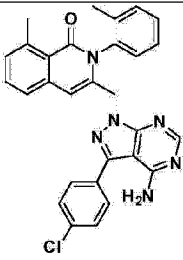
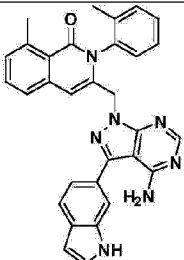
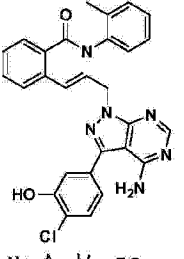
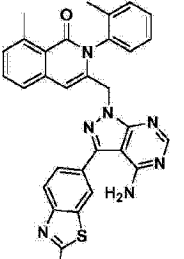
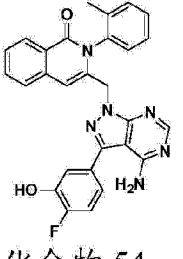
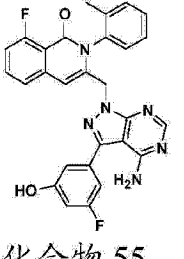
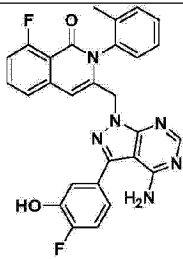
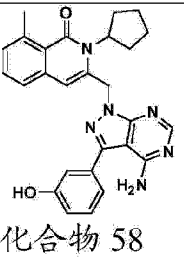
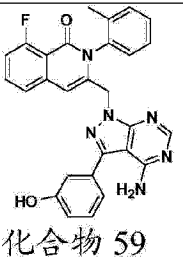
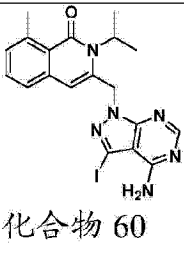
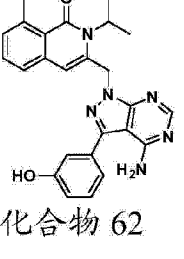
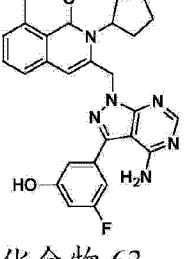
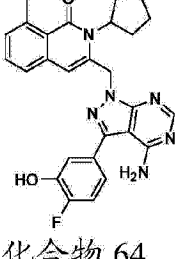
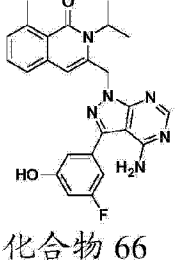
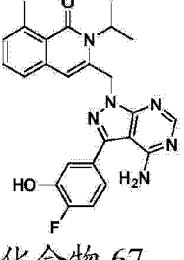
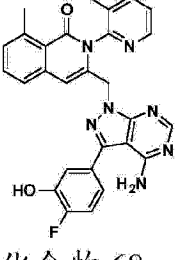
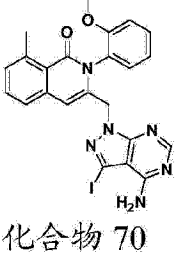
[0703]

结构				
 化合物 1	 化合物 2	 化合物 3	 化合物 4	 化合物 5
 化合物 6	 化合物 7	 化合物 8	 化合物 9	 化合物 10
 化合物 11	 化合物 12	 化合物 13	 化合物 14	 化合物 15
 化合物 16	 化合物 17	 化合物 18	 化合物 19	 化合物 20

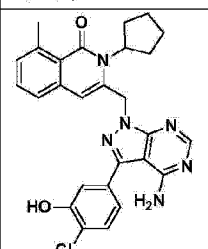
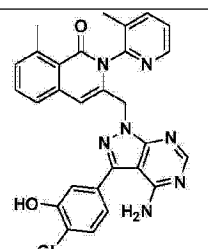
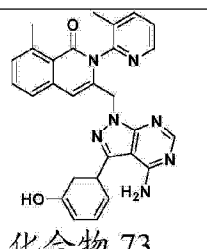
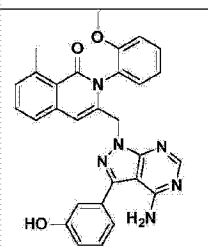
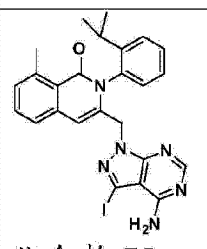
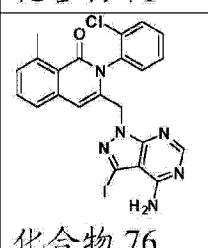
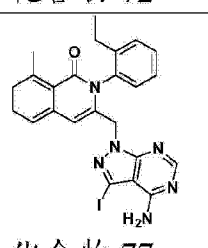
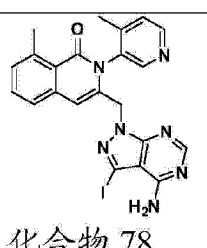
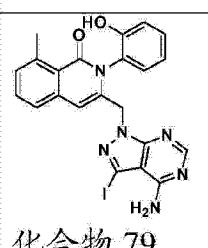
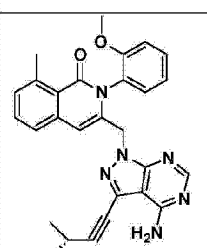
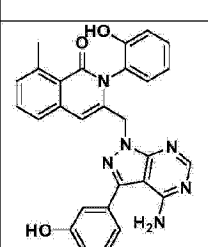
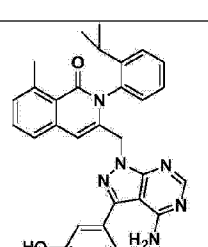
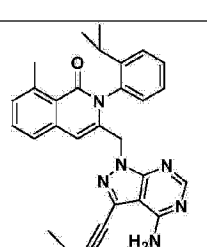
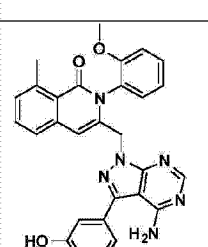
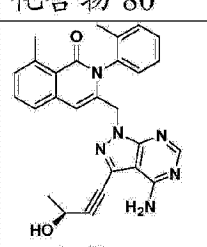
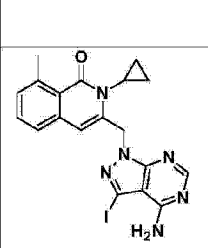
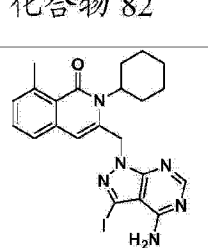
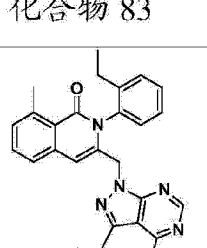
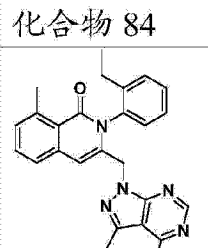
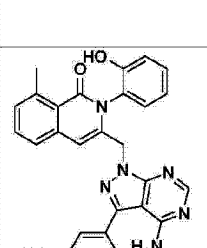
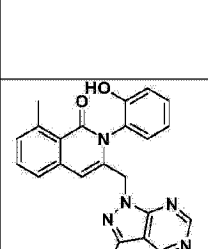
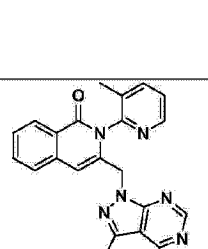
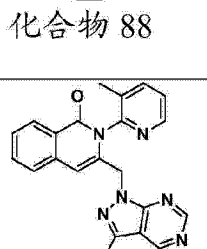
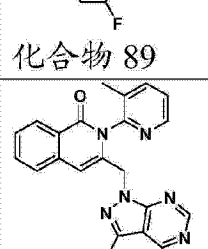
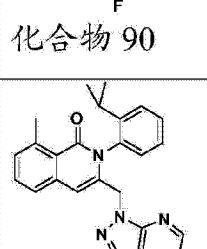
[0704]

结构				
 化合物 21	 化合物 22	 化合物 23	 化合物 24	 化合物 25
 化合物 26	 化合物 27	 化合物 28	 化合物 29	 化合物 30
 化合物 31	 化合物 32	 化合物 33	 化合物 34	 化合物 35
 化合物 36	 化合物 37	 化合物 38	 化合物 39	 化合物 40
 化合物 41	 化合物 42	 化合物 43	 化合物 44	 化合物 45

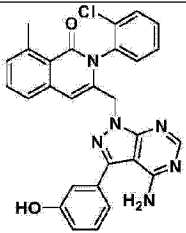
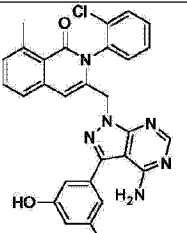
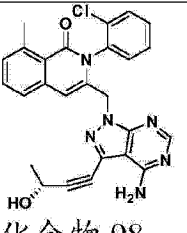
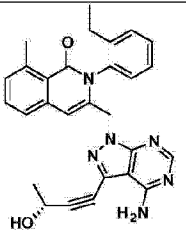
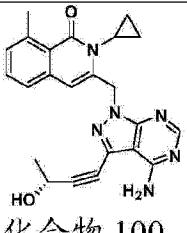
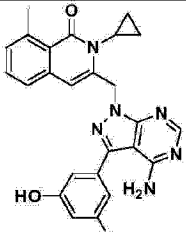
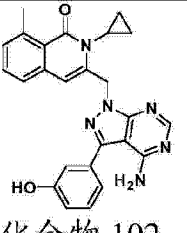
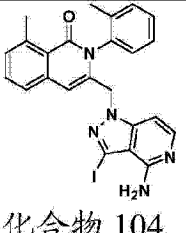
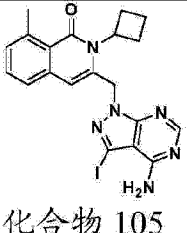
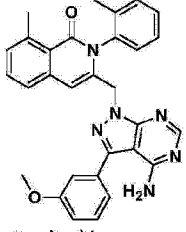
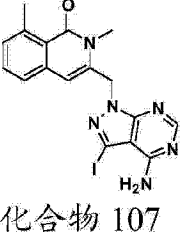
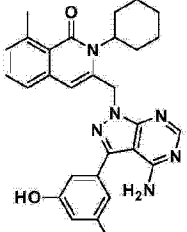
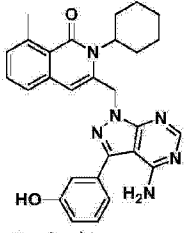
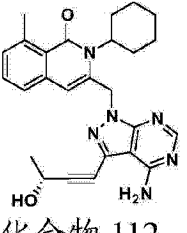
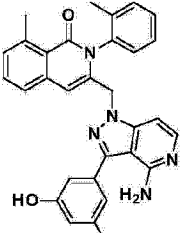
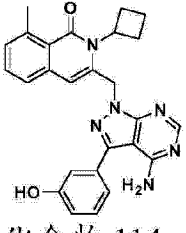
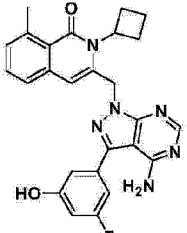
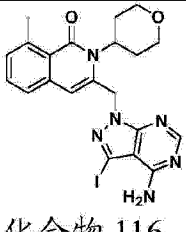
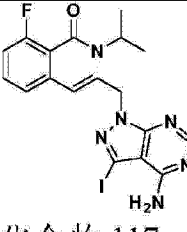
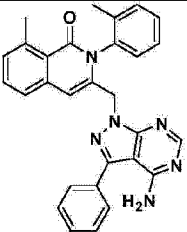
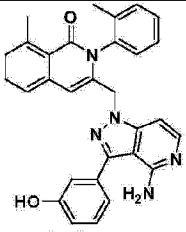
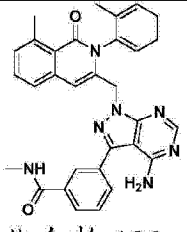
[0705]

结构				
 化合物 46	 化合物 47	 化合物 48	 化合物 49	 化合物 50
 化合物 51	 化合物 52	 化合物 53	 化合物 54	 化合物 55
 化合物 56	 化合物 57	 化合物 58	 化合物 59	 化合物 60
 化合物 61	 化合物 62	 化合物 63	 化合物 64	 化合物 65
 化合物 66	 化合物 67	 化合物 68	 化合物 69	 化合物 70

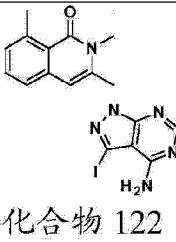
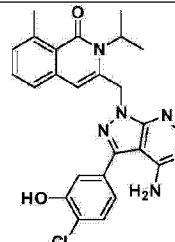
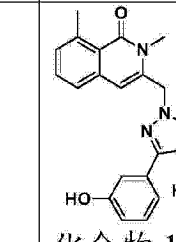
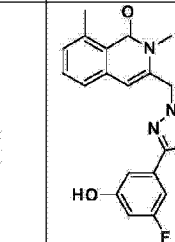
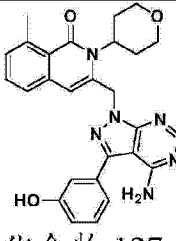
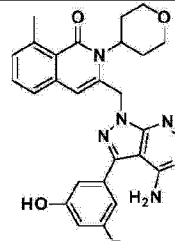
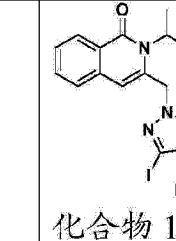
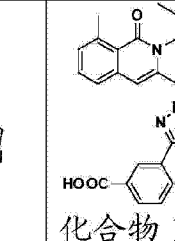
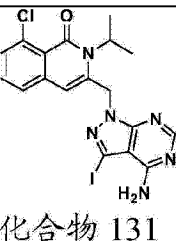
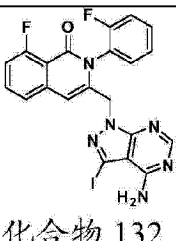
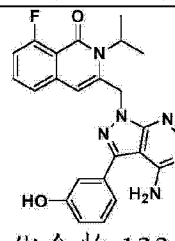
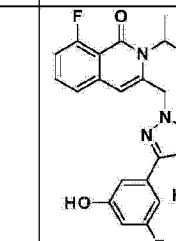
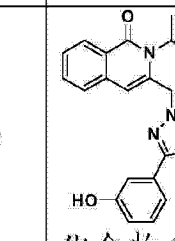
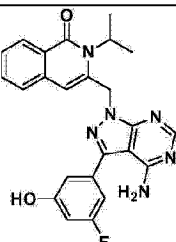
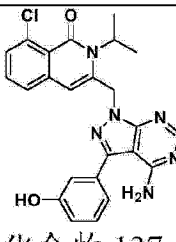
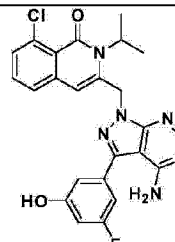
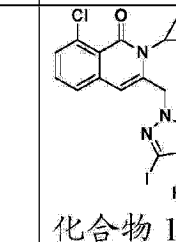
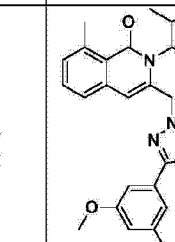
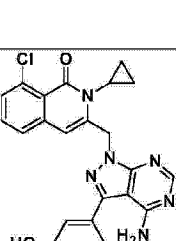
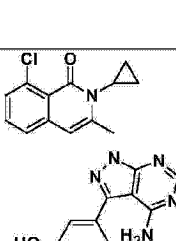
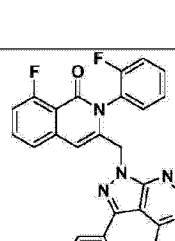
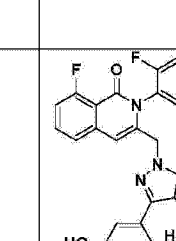
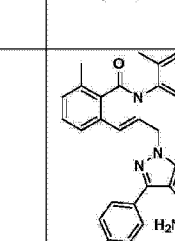
[0706]

结构				
 化合物 71	 化合物 72	 化合物 73	 化合物 74	 化合物 75
 化合物 76	 化合物 77	 化合物 78	 化合物 79	 化合物 80
 化合物 81	 化合物 82	 化合物 83	 化合物 84	 化合物 85
 化合物 86	 化合物 87	 化合物 88	 化合物 89	 化合物 90
 化合物 91	 化合物 92	 化合物 93	 化合物 94	 化合物 95

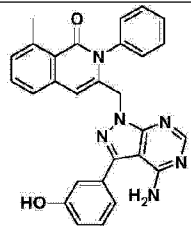
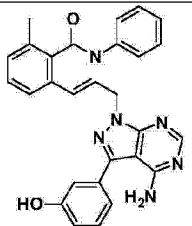
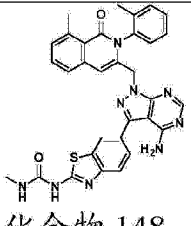
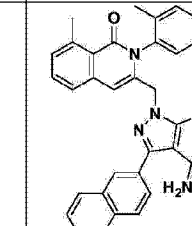
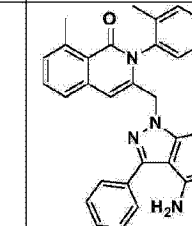
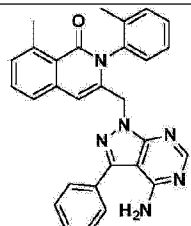
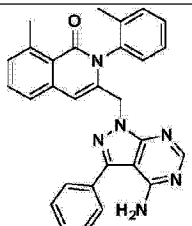
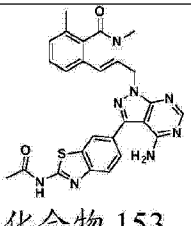
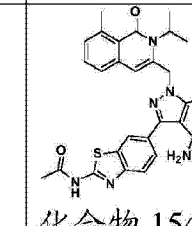
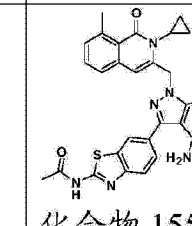
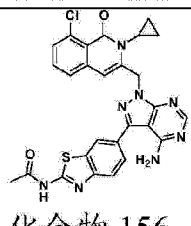
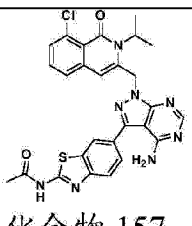
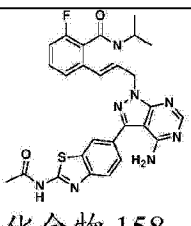
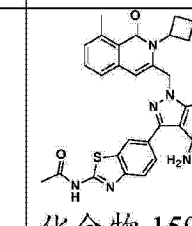
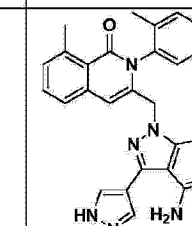
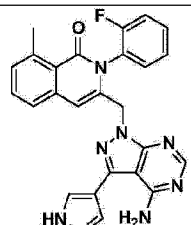
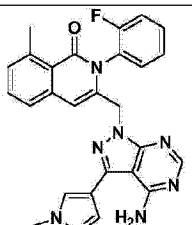
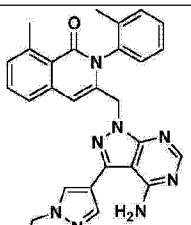
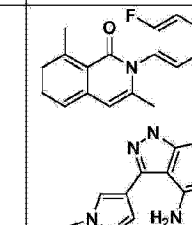
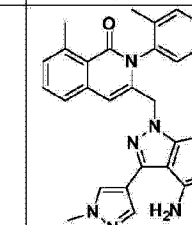
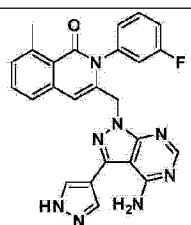
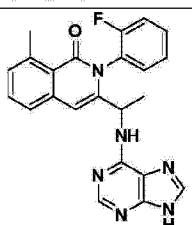
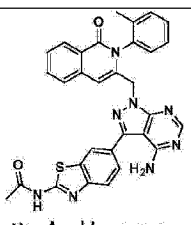
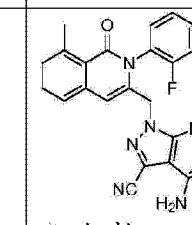
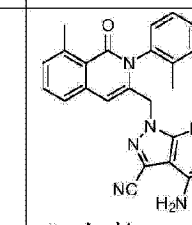
[0707]

结构				
 化合物 96	 化合物 97	 化合物 98	 化合物 99	 化合物 100
 化合物 101	 化合物 102	 化合物 103	 化合物 104	 化合物 105
 化合物 106	 化合物 107	 化合物 108	 化合物 109	 化合物 110
 化合物 111	 化合物 112	 化合物 113	 化合物 114	 化合物 115
 化合物 116	 化合物 117	 化合物 118	 化合物 119	 化合物 120

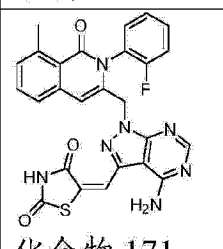
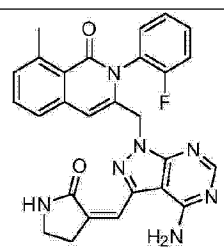
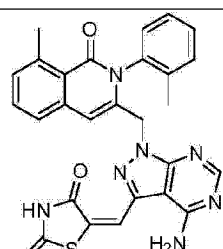
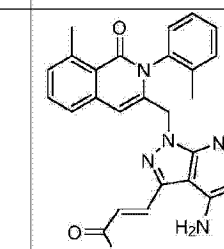
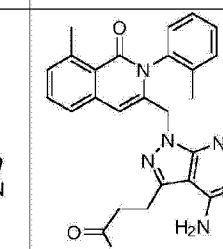
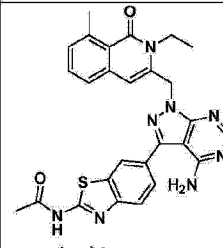
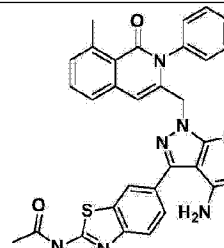
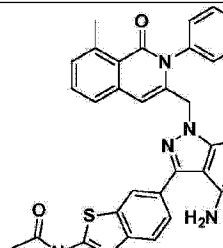
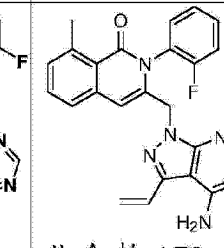
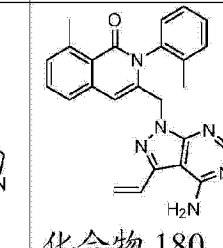
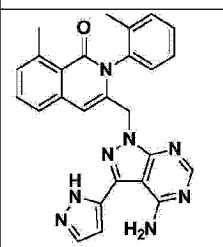
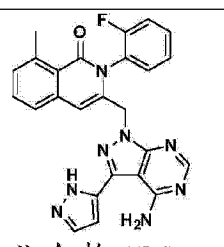
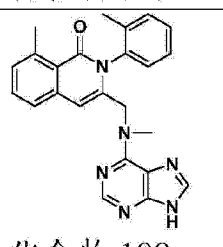
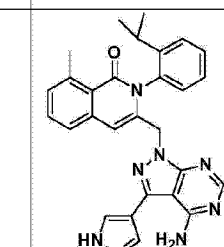
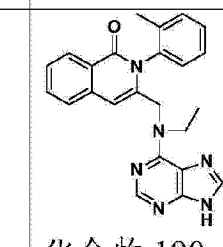
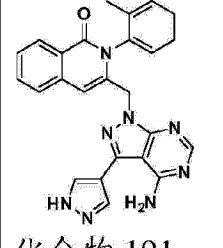
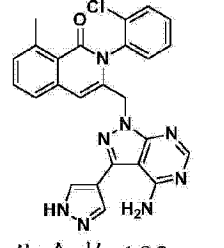
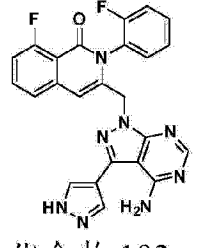
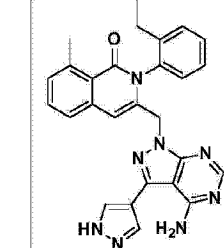
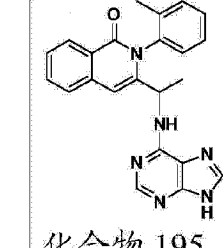
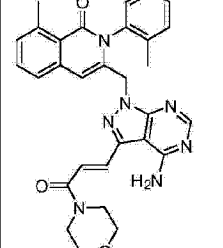
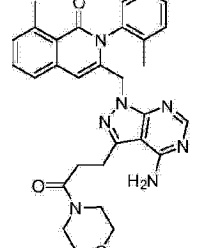
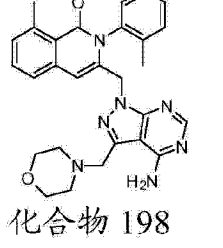
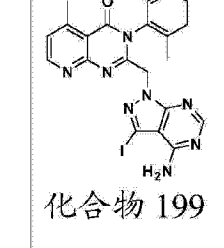
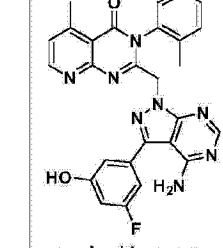
[0708]

结构				
 化合物 121	 化合物 122	 化合物 123	 化合物 124	 化合物 125
 化合物 126	 化合物 127	 化合物 128	 化合物 129	 化合物 130
 化合物 131	 化合物 132	 化合物 133	 化合物 134	 化合物 135
 化合物 136	 化合物 137	 化合物 138	 化合物 139	 化合物 140
 化合物 141	 化合物 142	 化合物 143	 化合物 144	 化合物 145

[0709]

结构				
 化合物 146	 化合物 147	 化合物 148	 化合物 149	 化合物 150
 化合物 151	 化合物 152	 化合物 153	 化合物 154	 化合物 155
 化合物 156	 化合物 157	 化合物 158	 化合物 159	 化合物 160
 化合物 161	 化合物 162	 化合物 163	 化合物 164	 化合物 165
 化合物 166	 化合物 167	 化合物 168	 化合物 169	 化合物 170

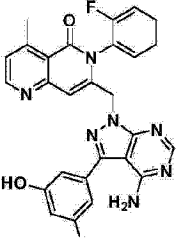
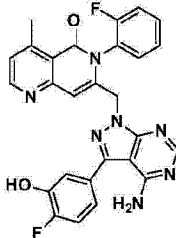
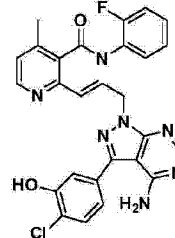
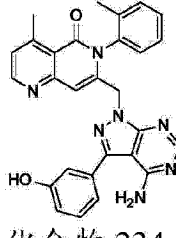
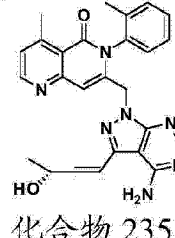
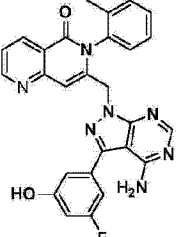
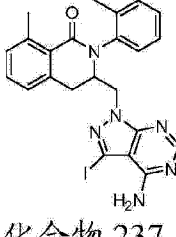
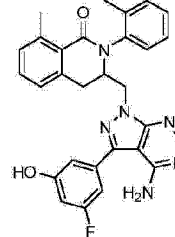
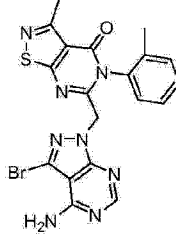
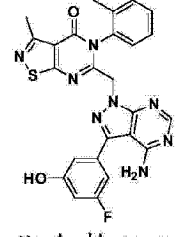
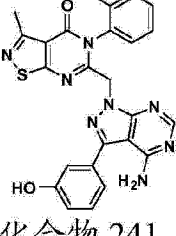
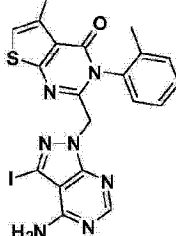
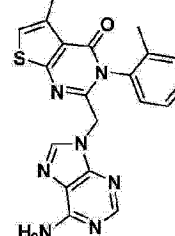
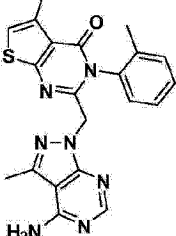
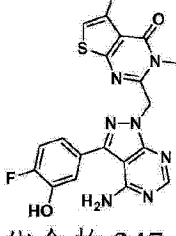
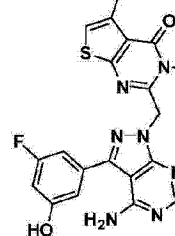
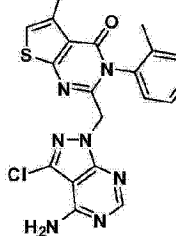
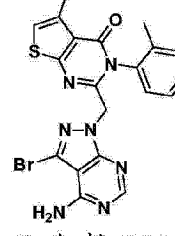
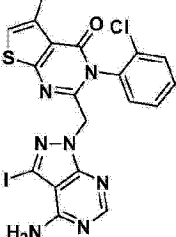
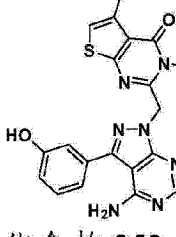
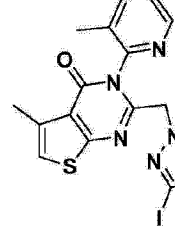
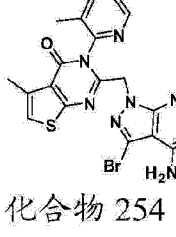
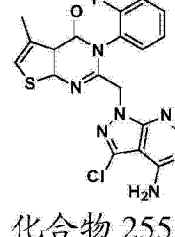
[0710]

结构				
 化合物 171	 化合物 172	 化合物 173	 化合物 174	 化合物 175
 化合物 176	 化合物 177	 化合物 178	 化合物 179	 化合物 180
 化合物 183	 化合物 184	 化合物 188	 化合物 189	 化合物 190
 化合物 191	 化合物 192	 化合物 193	 化合物 194	 化合物 195
 化合物 196	 化合物 197	 化合物 198	 化合物 199	 化合物 200

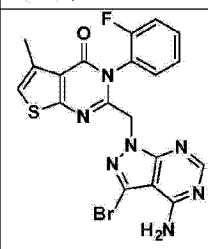
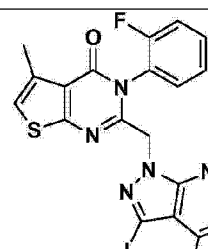
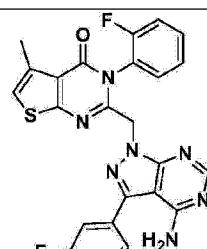
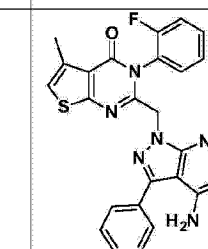
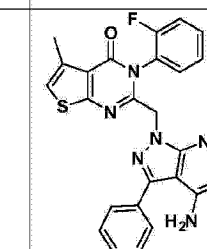
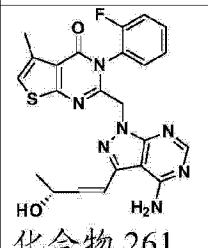
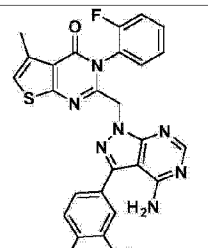
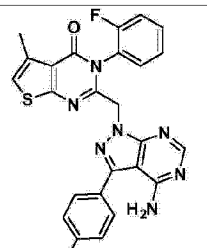
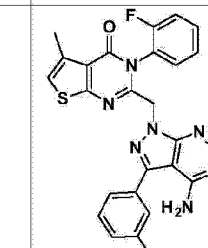
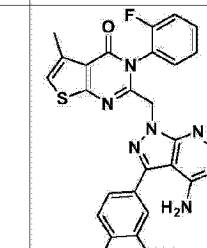
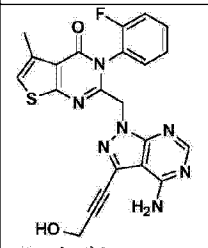
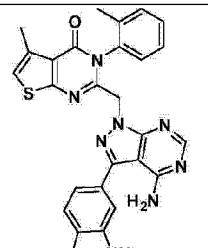
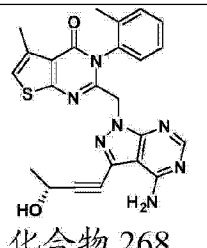
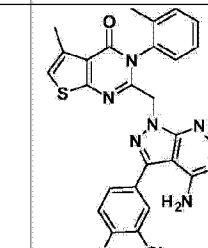
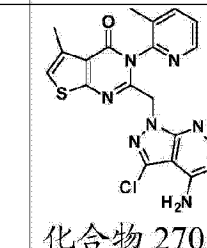
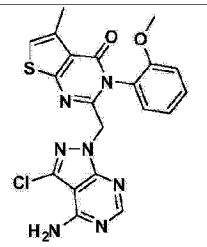
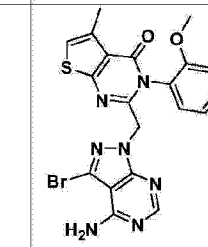
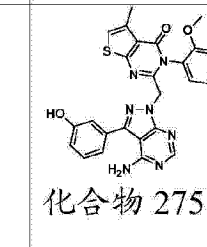
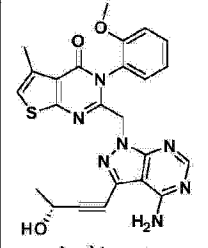
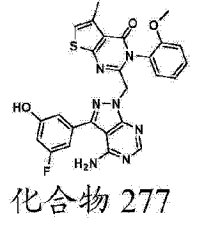
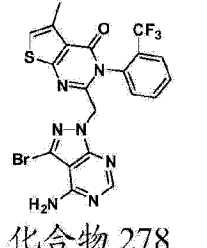
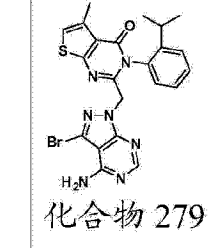
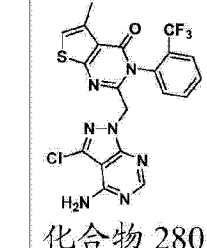
[0711]

结构				
化合物 201	化合物 202	化合物 203	化合物 204	化合物 205
化合物 206	化合物 207	化合物 208	化合物 209	化合物 210
化合物 211	化合物 212	化合物 213	化合物 214	化合物 215
化合物 216	化合物 217	化合物 218	化合物 219	化合物 220
化合物 221	化合物 222	化合物 223	化合物 224	化合物 225
化合物 226	化合物 227	化合物 228	化合物 229	化合物 230

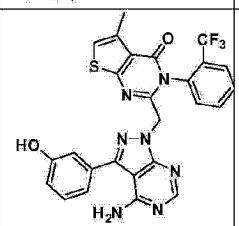
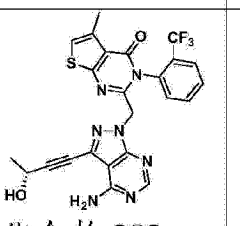
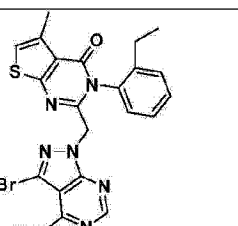
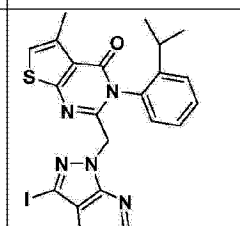
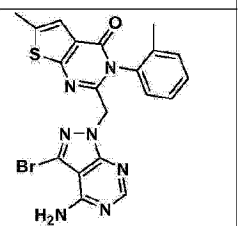
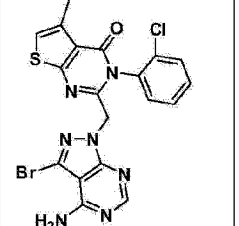
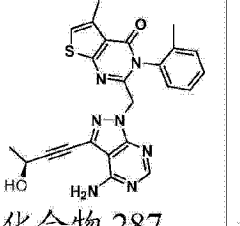
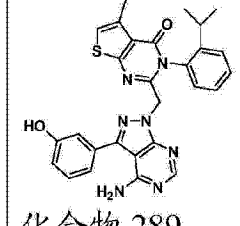
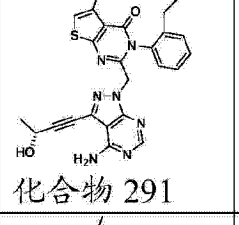
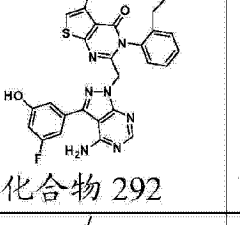
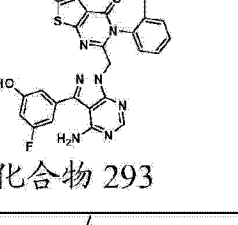
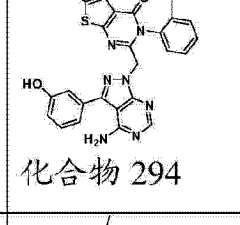
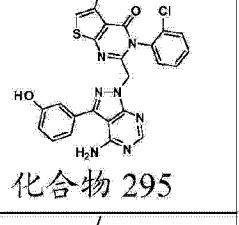
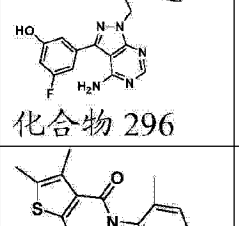
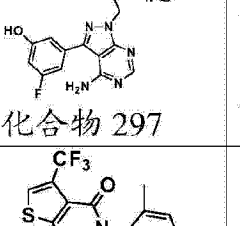
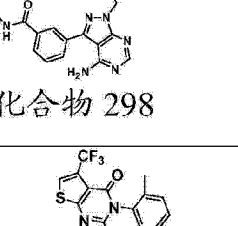
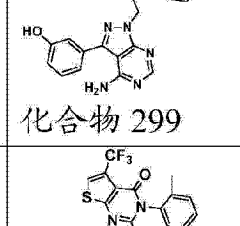
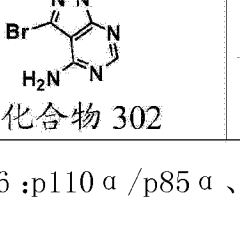
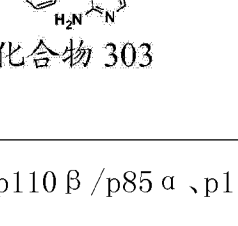
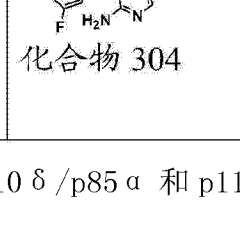
[0712]

结构				
化合物 226	化合物 227		化合物 229	
				
化合物 231	化合物 232	化合物 233	化合物 234	化合物 235
				
化合物 236	化合物 237	化合物 238	化合物 239	化合物 240
				
化合物 241	化合物 242	化合物 243	化合物 244	化合物 245
				
化合物 246	化合物 247	化合物 248	化合物 249	化合物 250
				
化合物 251	化合物 252	化合物 253	化合物 254	化合物 255

[0713]

结构				
 化合物 256	 化合物 257	 化合物 258	 化合物 259	 化合物 260
 化合物 261	 化合物 262	 化合物 263	 化合物 264	 化合物 265
 化合物 266	 化合物 267	 化合物 268	 化合物 269	 化合物 270
 化合物 271	 化合物 272	 化合物 273	 化合物 274	 化合物 275
 化合物 276	 化合物 277	 化合物 278	 化合物 279	 化合物 280

[0714]

结构				
 化合物 281	 化合物 282	 化合物 283	 化合物 284	 化合物 285
 化合物 286	 化合物 287	 化合物 288	 化合物 289	 化合物 290
 化合物 291	 化合物 292	 化合物 293	 化合物 294	 化合物 295
 化合物 296	 化合物 297	 化合物 298	 化合物 299	 化合物 300
 化合物 301	 化合物 302	 化合物 303	 化合物 304	

[0715] 实施例 16 :p110 α /p85 α 、p110 β /p85 α 、p110 δ /p85 α 和 p110 γ 的表达和抑制测定：

[0716] I 类 PI3-K 可以购买 (p110 α /p85 α 、p110 β /p85 α 、p110 δ /p85 α 购自 Upstate, p110 γ 购自 Sigma) 或者如先前所述 (Knight et al., 2004) 表达。使用针对脂质激酶活性的标准 TLC 测定 (如下所述) 或者高通量膜捕获测定 (high-throughput membrane capture assay) 测量 IC₅₀ 值。激酶反应如下进行：制备含激酶、抑制剂 (2%DMSO 最终浓度)、缓冲液 (25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl₂) 和刚经超声波处理的磷脂酰肌醇 (100 μ g/ml) 的反应混合物。反应如下引发：加入含 10 μ Ci γ -³²P-ATP 的 ATP 至最终浓度为 10 或者 100 μ M, 并使反应在室温进行 5 分钟。然后为了进行 TLC 分析, 反应如下终止：加入 105 μ l 1N HCl, 接着加入 160 μ l CHCl₃:MeOH(1:1)。对两相混合物进行涡旋, 短暂离心, 并使用预涂有 CHCl₃

的凝胶加载吸头 (gel loading pipette tip) 将有机相转移至新管中。将该萃取液点样到 TLC 板上并在正丙醇 : 1M 乙酸的 65:35 溶液中展开 3-4 小时。然后将 TLC 板干燥, 暴露于磷光成像屏 (phosphorimager screen) (Storm, Amersham) 并定量。对于每种化合物, 以 10-12 个抑制剂浓度 (代表由最高测试浓度 (通常为 200 μ M) 的两倍稀释) 测量激酶活性。对于显示出显著活性的化合物, 将 IC₅₀ 测定重复 2 至 4 次, 所报告的值是这些独立测量的平均值。

[0717] 用于测定 PI3-K 活性的其它商购试剂盒或者系统是可得到的。商购试剂盒或者系统可用于筛选 PI3-K (包括但不限于 PI3- 激酶 α 、 β 、 δ 和 γ) 的抑制剂和 / 或者激动剂。示例性系统是来自 Upstate 的 PI3- 激酶 (人类) HTRF™ Assay。测定可以根据制造商建议的操作实施。简要地, 测定是对通过 PI3-K 活性形成的 PIP3 产物进行间接测量的时间分辨 FRET 测定。激酶反应在微滴定板 (例如 384 孔微滴定板) 中进行。总反应体积为约 20 μ l / 孔。在第一步, 向每个孔中加入 2 μ l 测试化合物在 20% 二甲基亚砷中的溶液, 得到 2%DMSO 最终浓度。接着, 向每个孔中加入约 14.5 μ l 激酶 / PIP2 混合物 (在 1 $\times$ 反应缓冲液中稀释) 以使激酶最终浓度为 0.25-0.3 μ g/ml 和 PIP2 最终浓度为 10 μ M。将板密封并在室温孵育 15 分钟。为了引发反应, 向每个孔中加入 3.5 μ l ATP (在 1 $\times$ 反应缓冲液中稀释) 以使 ATP 最终浓度为 10 μ M。将板密封并在室温孵育 1 小时。反应如下终止: 向每个孔中加入 5 μ l 终止液, 然后向每个孔中加入 5 μ l 检测混合物。将板密封, 在室温孵育 1 小时, 然后在适当的板读取器上读取。分析数据并使用 GraphPad Prism5 得到 IC₅₀。

[0718] 实施例 17: Abl 的表达和抑制测定

[0719] 一种或者多种本发明化合物针对 Abl 激酶的交叉活性 (cross-activity) 或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组全长 Abl 或者 Abl (T315I) (Upstate) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl₂、200 μ M ATP (2.5 μ Ci γ -³²P-ATP) 和 0.5mg/mL BSA 的测定中一式三份地测定。使用经优化的 Abl 肽底物 EAIYAAPFAKKK 作为磷酸受体 (200 μ M)。反应如下终止: 点样到磷酸纤维素片上, 所述磷酸纤维素片用 0.5% 磷酸洗涤 (约 6 次, 每次 5-10 分钟)。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0720] 实施例 18: Hck 的表达和抑制测定

[0721] 一种或者多种本发明化合物针对 Hck 激酶的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组全长 Hck 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl₂、200 μ M ATP (2.5 μ Ci γ -³²P-ATP) 和 0.5mg/mL BSA 的测定中一式三份地测定。使用经优化的 Src 家族激酶肽底物 EIYGEFKKK 作为磷酸受体 (200 μ M)。反应如下终止: 点样到磷酸纤维素片上, 所述磷酸纤维素片用 0.5% 磷酸洗涤 (约 6 次, 每次 5-10 分钟)。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0722] 实施例 19: 胰岛素受体 (IR) 的表达和抑制测定

[0723] 一种或者多种本发明化合物针对 IR 受体激酶的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组胰岛素受体激酶结构域 (Upstate) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl₂、10mM MnCl₂、200 μ M ATP (2.5 μ Ci γ -³²P-ATP) 和 0.5mg/mL BSA 的测定中一式三份地测定。使用 Poly E-Y (Sigma; 2mg/mL) 作为底物。反应如下终止: 点样到硝化纤维素上, 所述硝化纤维素用 1M

NaCl/1% 磷酸洗涤（约 6 次，每次 5-10 分钟）。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0724] 实施例 20 :Src 的表达和抑制测定

[0725] 一种或者多种本发明化合物针对 Src 激酶的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组全长 Src 或者 Src (T338I) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl_2 、200 μM ATP (2.5 μCi γ - ^{32}P -ATP) 和 0.5mg/mL BSA 的测定中一式三份地测定。使用经优化的 Src 家族激酶肽底物 EIYGEFKKK 作为磷酸受体 (200 μM)。反应如下终止：点样到磷酸纤维素片上，所述磷酸纤维素片用 0.5% 磷酸洗涤（约 6 次，每次 5-10 分钟）。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0726] 实施例 21 :DNA-PK (DNAK) 的表达和抑制测定

[0727] 一种或者多种本发明化合物针对 DNAK 激酶的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作测量。DNA-PK 可购自 Promega 并使用 DNA-PK 测定系统 (Promega) 根据制造商说明书测定。

[0728] 实施例 22 :mTOR 的表达和抑制测定

[0729] 一种或者多种本发明化合物针对 mTor 的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组 mTOR (Invitrogen) 在含 50mM HEPES (pH7.5)、1mM EGTA、10mM MgCl_2 、2.5mM 0.01% Tween、10 μM ATP (2.5 μCi μ - ^{32}P -ATP) 和 3 $\mu\text{g/mL}$ BSA 的测定中测试。使用大鼠重组 PHAS-1/4EBP1 (Calbiochem; 2mg/mL) 作为底物。反应如下终止：点样到硝化纤维素上，所述硝化纤维素用 1M NaCl/1% 磷酸洗涤（约 6 次，每次 5-10 分钟）。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0730] 用于测定 mTOR 活性的其它试剂盒或者系统是可商购的。例如，可使用 Invitrogen 的 LanthaScreenTM 激酶测定来测试本申请披露的 mTOR 抑制剂。该测定是对经 GFP 标记的 4EBP1 在 mTOR 激酶作用下的磷酸化进行测量的时间分辨 FRET 平台。激酶反应在白色 384 孔微滴定板中进行。总反应体积为 20 μL /孔，反应缓冲液组成为 50mM HEPES (pH7.5)、0.01% 失水山梨醇聚氧乙烯 (20) 醚月桂酸酯、1mM EGTA、10mM MnCl_2 和 2mM DTT。在第一步，向每个孔中加入 2 μL 测试化合物在 20% 二甲基亚砷中的溶液，得到 2%DMSO 最终浓度。接着，向每个孔中加入 8 μL mTOR 在反应缓冲液中的稀释液以使最终浓度为 60ng/mL。为了引发反应，向每个孔中加入 10 μL ATP/GFP-4EBP1 混合物（在反应缓冲液中稀释）以使 ATP 最终浓度为 10 μM 和 GFP-4EBP1 最终浓度为 0.5 μM 。将板密封并在室温孵育 1 小时。反应如下终止：向每个孔中加入 10 μL Tb- 抗 pT464EBP1 抗体 /EDTA 混合物（在 TR-FRET 缓冲液中稀释）以使抗体最终浓度为 1.3nM 和 EDTA 最终浓度为 6.7mM。将板密封，在室温孵育 1 小时，然后在用于 LanthaScreenTM TR-FRET 的板读取器装置上读取。分析数据并使用 GraphPad Prism5 得到 IC50。

[0731] 实施例 23 :血管内皮生长受体的表达和抑制测定

[0732] 一种或者多种本发明化合物针对 VEGF 受体的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组 KDR 受体激酶结构域 (Invitrogen) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl_2 、0.1%BME、10 μM ATP (2.5 μCi μ - ^{32}P -ATP) 和 3 $\mu\text{g/mL}$ BSA 的测定中测试。使用 Poly E-Y (Sigma; 2mg/mL)

作为底物。反应如下终止：点样到硝化纤维素上，所述硝化纤维素用 1M NaCl/1% 磷酸洗涤（约 6 次，每次 5-10 分钟）。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0733] 实施例 24：肝配蛋白受体 B4 (EphB4) 的表达和抑制测定

[0734] 一种或者多种本发明化合物针对 EphB4 的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组肝配蛋白 (Ephrin) 受体 B4 激酶结构域 (Invitrogen) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl₂、0.1%BME、10 μM ATP (2.5 μCi μ⁻³²P-ATP) 和 3 μg/mL BSA 的测定中测试。使用 Poly E-Y (Sigma ;2mg/mL) 作为底物。反应如下终止：点样到硝化纤维素上，所述硝化纤维素用 1M NaCl/1% 磷酸洗涤（约 6 次，每次 5-10 分钟）。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0735] 实施例 25：表皮生长因子受体 (EGFR) 的表达和抑制测定

[0736] 一种或者多种本发明化合物针对 EGFR 激酶的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组 EGF 受体激酶结构域 (Invitrogen) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl₂、0.1%BME、10 μM ATP (2.5 μCi μ⁻³²P-ATP) 和 3 μg/mL BSA 的测定中测试。使用 Poly E-Y (Sigma ;2mg/mL) 作为底物。反应如下终止：点样到硝化纤维素上，所述硝化纤维素用 1M NaCl/1% 磷酸洗涤（约 6 次，每次 5-10 分钟）。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0737] 实施例 26：KIT 激酶的表达和抑制测定

[0738] 一种或者多种本发明化合物针对 KIT 激酶的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组 KIT 激酶结构域 (Invitrogen) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl₂、1mM DTT、10mM MnCl₂、10 μM ATP (2.5 μCi μ⁻³²P-ATP) 和 3 μg/mL BSA 的测定中测试。使用 Poly E-Y (Sigma ;2mg/mL) 作为底物。反应如下终止：点样到硝化纤维素上，所述硝化纤维素用 1M NaCl/1% 磷酸洗涤（约 6 次，每次 5-10 分钟）。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0739] 实施例 27：RET 的表达和抑制测定

[0740] 一种或者多种本发明化合物针对 RET 激酶的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组 RET 激酶结构域 (Invitrogen) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl₂、2.5mM DTT、10 μM ATP (2.5 μCi μ⁻³²P-ATP) 和 3 μg/mL BSA 的测定中测试。使用经优化的 Abl 肽底物 EAIYAAPFAKKK 作为磷酸受体 (200 μM)。反应如下终止：点样到磷酸纤维素片上，所述磷酸纤维素片用 0.5% 磷酸洗涤（约 6 次，每次 5-10 分钟）。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0741] 实施例 28：血小板源性生长因子受体 (PDGFR) 的表达和抑制测定

[0742] 一种或者多种本发明化合物针对 PDGFR 激酶的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组 PDG 受体激酶结构域 (Invitrogen) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl₂、2.5mM DTT、10 μM ATP (2.5 μCi μ⁻³²P-ATP) 和 3 μg/mL BSA 的测定中测试。使用经优化的 Abl 肽底物 EAIYAAPFAKKK 作为磷酸受体 (200 μM)。反应如下终止：点样到磷酸纤维素片上，所述磷酸纤维素片用 0.5% 磷酸洗涤（约 6 次，每次 5-10 分钟）。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0743] 实施例 29 :FMS 相关酪氨酸激酶 3 (FLT-3) 的表达和抑制测定

[0744] 一种或者多种本发明化合物针对 FLT-3 激酶的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组 FLT-3 激酶结构域 (Invitrogen) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl_2 、2.5mM DTT、10 μM ATP (2.5 μCi $\mu\text{-}^{32}\text{P}$ -ATP) 和 3 $\mu\text{g/mL}$ BSA 的测定中测试。使用经优化的 Abl 肽底物 EAIYAAPFAKKK 作为磷酸受体 (200 μM)。反应如下终止:点样到磷酸纤维素片上,所述磷酸纤维素片用 0.5% 磷酸洗涤 (约 6 次,每次 5-10 分钟)。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0745] 实施例 30 :TEK 受体酪氨酸激酶 (TIE2) 的表达和抑制测定

[0746] 一种或者多种本发明化合物针对 TIE2 激酶的交叉活性或者交叉活性的缺乏可根据本领域已知的任何操作或者下述方法测量。本申请所述的化合物可针对重组 TIE2 激酶结构域 (Invitrogen) 在含 25mM HEPES (pH7.4)、10mM MgCl_2 、2mM DTT、10mM MnCl_2 、10 μM ATP (2.5 μCi $\mu\text{-}^{32}\text{P}$ -ATP) 和 3 $\mu\text{g/mL}$ BSA 的测定中测试。使用 Poly E-Y (Sigma ;2mg/mL) 作为底物。反应如下终止:点样到硝化纤维素上,所述硝化纤维素用 1M NaCl/1% 磷酸洗涤 (约 6 次,每次 5-10 分钟)。将片干燥并通过磷光成像定量所转移的放射性。

[0747] 实施例 31 :B 细胞活化和增殖测定

[0748] 根据本领域已知的标准操作确定一种或者多种本发明化合物抑制 B 细胞活化和增殖的能力。例如,建立了测量活细胞代谢活性的体外细胞增殖测定。测定在 96 孔微滴定板中使用 Alamar Blue 减少 (Alamar Blue reduction) 进行。Balb/c 脾 B 细胞经 Ficoll-Paque™PLUS 梯度纯化,接着使用 MACS B 细胞分离试剂盒 (MACS B cell Isolation Kit) (Miletenyi) 进行磁性细胞分离。将细胞以 90 μL 和 50,000 个细胞 / 孔铺在 B 细胞培养基 (RPMI+10%FBS+Pen/Strep+50 μM bME+5mM HEPES) 中。将本申请披露的化合物稀释在 B 细胞培养基中并以 10 μL 体积加入。将板在 37°C 和 5% CO_2 (0.2%DMSO 最终浓度) 的条件下孵育 30 分钟。然后加入 50 μL B 细胞刺激混合物 (stimulation cocktail),所述刺激混合物在 B 细胞培养基中含有 10 $\mu\text{g/mL}$ LPS 或者 5 $\mu\text{g/mL}$ F(ab')₂ 驴抗小鼠 IgM 及 2ng/mL 重组小鼠 IL4。将板在 37°C 和 5% CO_2 的条件下孵育 72 小时。向每个孔中加入体积为 15 μL 的 Alamar Blue 试剂并将板在 37°C 和 5% CO_2 的条件下孵育 5 小时。以 560Ex/590Em 读取 Alamar Blue 荧光,并使用 GraphPad Prism5 计算 IC50 值或者 EC50 值。

[0749] 实施例 32 :肿瘤细胞系增殖测定

[0750] 根据本领域已知的标准操作确定一种或者多种本发明化合物抑制肿瘤细胞系增殖的能力。例如,可以进行体外细胞增殖测定以测量活细胞的代谢活性。测定在 96 孔微滴定板中使用 Alamar Blue 减少进行。人肿瘤细胞系得自 ATCC (例如 MCF7、U-87MG、MDA-MB-468、PC-3),在 T75 烧瓶中生长至融合,用 0.25% 胰蛋白酶进行胰蛋白酶处理,用肿瘤细胞培养基 (DMEM+10%FBS) 洗涤一次,并以 90 μL 和 5,000 个细胞 / 孔铺在肿瘤细胞培养基中。将本申请披露的化合物稀释在肿瘤细胞培养基中并以 10 μL 体积加入。将板在 37°C 和 5% CO_2 的条件下孵育 72 小时。向每个孔中加入体积为 10 μL 的 Alamar Blue 试剂并将板在 37°C 和 5% CO_2 的条件下孵育 3 小时。以 560Ex/590Em 读取 Alamar Blue 荧光,并使用 GraphPad Prism5 计算 IC50 值。

[0751] 实施例 33 :体内抗肿瘤活性

[0752] 可在人和鼠肿瘤模型组中评价本申请所述的化合物。

[0753] 耐受紫杉醇的肿瘤模型

[0754] 1. 临床源性卵巢癌模型

[0755] 该肿瘤模型由卵巢癌患者的肿瘤活组织检查物建立。肿瘤活组织检查物取自患者。

[0756] 将本申请所述的化合物给药至荷有阶段肿瘤 (staged tumor) 的裸小鼠, 其中使用每 2 天 $\times$ 5 方案 (every 2 days $\times$ 5 schedule)。

[0757] 2. A2780Tax 人卵巢癌异种移植物 (突变微管蛋白)

[0758] A2780Tax 是耐受紫杉醇的人卵巢癌模型。它通过将细胞与紫杉醇和维拉帕米 (verapamil) (一种 MDR 逆转剂) 共孵育源于敏感性 A2780 母系 (sensitive parent A2780 line)。已经显示它的耐受机制 (resistance mechanism) 是非 MDR 相关的且归因于编码 β -微管蛋白的基因中的突变。

[0759] 可将本申请所述的化合物以每 2 天 $\times$ 5 方案给药至荷有阶段肿瘤的小鼠。

[0760] 3. HCT116/VM46 人结肠癌异种移植物 (多重耐药 (Multi-Drug Resistant))

[0761] HCT116/VM46 是由敏感性 HCT116 母系发展来的 MDR 结肠癌。在体内即在裸小鼠中生长, HCT116/VM46 始终显示出对紫杉醇的高度耐受性。

[0762] 可将本申请所述的化合物以每 2 天 $\times$ 5 方案给药至荷有阶段肿瘤的小鼠。

[0763] 5. M5076 鼠肉瘤模型

[0764] M5076 是小鼠纤维肉瘤, 其在体内固有地耐受紫杉醇。

[0765] 可将本申请所述的化合物以每 2 天 $\times$ 5 方案给药至荷有阶段肿瘤的小鼠。

[0766] 在多重耐药的人结肠癌异种移植物 HCT/VM46 或者本领域已知的任何其它模型 (包括本申请所述的那些模型) 中, 一种或者多种本发明化合物可与其它治疗剂在体内联用。

[0767] 实施例 34: 微粒体稳定性测定

[0768] 根据本领域已知的标准操作确定一种或者多种本发明化合物的稳定性。例如, 通过体外测定确定一种或者多种本发明化合物的稳定性。具体地, 建立了体外微粒体稳定性测定, 其测量一种或者多种本发明化合物当与小鼠、大鼠或者人的肝微粒体反应时的稳定性。微粒体与化合物的反应在 1.5 mL Eppendorf 管中进行。每管含有 0.1 μ L 10.0 mg/mL NADPH; 75 μ L 20.0 mg/mL 小鼠、大鼠或者人的肝微粒体; 0.4 μ L 0.2 M 磷酸缓冲液; 和 425 μ L ddH₂O。阴性对照 (无 NADPH) 管含有 75 μ L 20.0 mg/mL 小鼠、大鼠或者人的肝微粒体; 0.4 μ L 0.2 M 磷酸缓冲液和 525 μ L ddH₂O。反应如下引发: 加入 1.0 μ L 10.0 mM 测试化合物。将反应管在 37°C 孵育。当反应进行 0、5、10、15、30 和 60 分钟时, 将 100 μ L 样品收集至含 300 μ L 冷甲醇的新 Eppendorf 管中。以 15,000 rpm 离心样品以除去蛋白质。将离心样品的上清液转移至新管中。与微粒体反应后稳定的化合物在上清液中的浓度通过液相色谱/质谱 (LC-MS) 测量。

[0769] 实施例 35: 血浆稳定性测定

[0770] 根据本领域已知的标准操作确定一种或者多种本发明化合物在血浆中的稳定性。参见例如 Rapid Commun. Mass Spectrom., 10:1019-1026。以下操作是使用人血浆的 HPLC-MS/MS 测定; 也可使用其它物种 (包括猴、狗、大鼠和小鼠)。使用前, 将冷冻的肝素化

的人血浆在冷水浴中解冻并在 4℃ 以 2000rpm 离心 10 分钟。将本发明化合物由 400 μ M 储备液加至预温热的血浆的等分试样中以得到 400 μ L (或者就半衰期确定而言为 800 μ L) 的最终测定体积 (含有 5 μ M 测试化合物和 0.5%DMSO)。孵育反应混合物同时摇振,在 37℃ 孵育 0 分钟和 60 分钟,或者在 37℃ 孵育 0、15、30、45 和 60 分钟以确定半衰期。反应如下终止:将 50 μ L 孵育混合物转移至 200 μ L 冰冷的乙腈中,并摇振混合 5 分钟。将样品在 4℃ 以 6000 $\times$ g 离心 15 分钟并将 120 μ L 上清液转移至洁净的管中。然后将样品蒸发至干并通过 HPLC-MS/MS 分析。

[0771] 当需要时,一种或者多种对照或者参照化合物 (5 μ M) 与测试化合物同时测试:一种化合物即丙氧卡因具有低血浆稳定性和另一种化合物即丙胺太林具有中等血浆稳定性。

[0772] 将样品重新溶解在乙腈 / 甲醇 / 水 (1/1/2, v/v/v) 中并通过 (RP)HPLC-MS/MS 使用选择反应监测 (SRM) 进行分析。HPLC 条件由具有自动进样器的二元 LC 泵,混合模块、C12, 2 $\times$ 20mm 柱和梯度程序组成。通过 HPLC-MS/MS 记录对应于分析物的峰面积。将 60 分钟后剩余的母体化合物相对于零时间时的剩余量的比值 (表示为百分数) 报告为血浆稳定性。在确定半衰期的情况下,半衰期由剩余化合物 (%) 相对于时间的对数曲线的初始线性范围的斜率估计 (假设为一级动力学)。

[0773] 实施例 36 :化学稳定性

[0774] 根据本领域已知的标准操作确定一种或者多种本发明化合物的化学稳定性。以下详述了确定本发明化合物化学稳定性的示例性操作。用于化学稳定性测定的默认缓冲液是 pH 为 7.4 的磷酸缓冲盐水 (PBS);也可以使用其它合适的缓冲液。将本发明化合物由 100 μ M 储备液加至 PBS 的等分试样中 (一式两份) 以得到 400 μ L 的最终测定体积,其中含有 5 μ M 测试化合物和 1%DMSO (制备 700 μ L 的总样品体积用于确定半衰期)。孵育反应混合物同时摇振,在 37℃ 孵育 0 分钟和 24 小时;为了确定半衰期,将样品孵育 0、2、4、6 和 24 小时。反应如下终止:将 100 μ L 孵育混合物立即加至 100 μ L 乙腈中并涡旋 5 分钟。然后将样品贮存在 -20℃,直到通过 HPLC-MS/MS 分析。当需要时,对照化合物或者参照化合物如苯丁酸氮芥 (5 μ M) 与相关本发明化合物同时测试,这是因为历经 24 小时该化合物被大量水解。通过 (RP)HPLC-MS/MS 使用选择反应监测 (SRM) 分析样品。HPLC 条件由具有自动进样器的二元 LC 泵,混合模块、C12, 2 $\times$ 20mm 柱和梯度程序组成。通过 HPLC-MS/MS 记录对应于分析物的峰面积。将 24 小时后剩余的母体化合物相对于零时间时的剩余量的比值 (表示为百分数) 报告为化学稳定性。在确定半衰期的情况下,半衰期由剩余化合物 (%) 相对于时间的对数曲线的初始线性范围的斜率估计 (假设为一级动力学)。

[0775] 实施例 37 :Akt 激酶测定

[0776] 通常使含 Akt/mTOR 途径组分的细胞 (包括但不限于 L6 成肌细胞、B-ALL 细胞、B 细胞、T 细胞、白血病细胞、骨髓细胞、p190 转导细胞、费城染色体阳性细胞 (Ph+) 和小鼠胚胎成纤维细胞) 在细胞生长培养基如补充有胎牛血清和 / 或者抗生素的 DMEM 中生长,并生长至融合。

[0777] 为了比较本申请披露的一种或者多种化合物对 Akt 活化的作用,不向所述细胞提供血清过夜并与本申请披露的一种或者多种化合物或者约 0.1%DMSO 一起孵育约 1 分钟至约 1 小时,然后用胰岛素 (例如 100nM) 刺激约 1 分钟至约 1 小时。细胞如下溶胞:刮到冰冷的溶胞缓冲液中,所述溶胞缓冲液含有去污剂如十二烷基硫酸钠和蛋白酶抑制剂 (例如

PMSF)。使细胞与溶胞缓冲液接触后,溶液用超声波短暂处理,通过离心澄清,通过 SDS-PAGE 解析,转移至硝化纤维素或者 PVDF 中并使用针对磷酸 -AktS473、磷酸 -Akt T308、Akt 和 β -肌动蛋白的抗体 (Cell Signaling Technologies) 进行免疫印迹。

[0778] 结果显示,本申请披露的一种或者多种化合物抑制 Akt 在 S473 处的胰岛素刺激的磷酸化。可选择地,本申请披露的一些化合物还抑制 Akt 在 T308 处的胰岛素刺激的磷酸化。该类化合物能够比雷帕霉素更有效地抑制 Akt,以及可以表现为 mTORC2 的抑制剂或者上游激酶如 PI3K 或者 Akt 的抑制剂。

[0779] 实施例 38:血液中的激酶信号传导

[0780] 使用 phosflow 法测量血液细胞内的 PI3K/Akt/mTor 信号传导 (Methods Enzymol. 2007;434:131-54)。该方法的优点是其本质上是单细胞测定,使得可检测细胞异质性,而非群体平均。这允许同时区分在通过其它标志定义的不同群体中的信号传导状态。Phosflow 也是高度定量的。为测试本申请披露的一种或者多种化合物的作用,用抗 CD3 刺激未分化的脾细胞或者外周血单核细胞,以引发 T 细胞受体信号传导。然后将细胞固定并染色表面标志和细胞内磷蛋白。预期的是,本申请披露的抑制剂抑制 Akt-S473 和 S6 的抗 CD3 介导的磷酸化,而雷帕霉素在测试条件下抑制 S6 磷酸化并强化 Akt 磷酸化。

[0781] 类似地,将全血的等分试样与媒介物 (例如 0.1%DMSO) 或者各种浓度的激酶抑制剂一起孵育 15 分钟,然后加入刺激物以交联 T 细胞受体 (TCR) (具有第二抗体的抗 CD3) 或者 B 细胞受体 (BCR),其中使用抗 κ 轻链抗体 (Fab'2 片段)。约 5 和 15 分钟后,将样品固定 (例如用冷的 4% 多聚甲醛) 并用于 phosflow。使用表面染色以区分 T 和 B 细胞,其中使用本领域已知的针对细胞表面标志的抗体。然后激酶底物如 Akt 和 S6 的磷酸化水平如下测量:将固定的细胞与对这些蛋白质的磷酸化同工型具有特异性的标记抗体一起孵育。然后通过流式细胞仪分析细胞群体。

[0782] 实施例 39:集落形成测定

[0783] 将刚用 p190BCR-Abl 逆转录病毒转化的鼠骨髓细胞 (本申请称为 p190 转导细胞) 与在约 30% 血清中的重组人 IL-7 一起在各种药物组合的存在下铺在 M3630 甲基纤维素培养基中且保持约 7 天,并通过在显微镜下目测对形成的集落数目进行计数。

[0784] 可选择地,由初次诊断或者复发的费城染色体阳性 (Ph+) 和阴性 (Ph-) 患者得到人外周血单核细胞。分离活细胞并富集 CD19+CD34+B 细胞前体。液体培养过夜后,将细胞铺在 methocult GF+H4435 (Stem Cell Technologies) 中,所述 methocult GF+H4435 (Stem Cell Technologies) 补充有细胞因子 (IL-3、IL-6、IL-7、G-CSF、GM-CSF、CF、Flt3 配体和促红细胞生成素) 和各种浓度的已知化学治疗剂与本申请披露的任何化合物的组合。12-14 天后,通过显微镜计数集落。该方法可用于测试叠加或者协同活性的证据。

[0785] 实施例 40:激酶抑制剂对白血病细胞的体内影响

[0786] 用 γ 源以两个剂量 (间隔约 4 小时,每次约 5Gy) 致命性地辐射雌性受试小鼠。第二个辐射剂量后约 1 小时,用约 1×10^6 个白血病细胞 (例如 Ph+ 人或者鼠细胞或者 p190 转导骨髓细胞) 静脉内注射小鼠。将这些细胞与辐射防护剂量即约 5×10^6 的正常骨髓细胞 (来自 3-5 周龄的供体小鼠) 一起给予。向受试者给予在水中的抗生素并每天监测。使在约 14 天后患病的小鼠安乐死并收集淋巴器官用于分析。在白血病细胞注射后约 10 天开始激酶抑制剂治疗并每天持续治疗,直到小鼠患病或者达到移植后约 35 天的最大值。通过口

服灌胃给予抑制剂。

[0787] 在约第 10 天（治疗前）和安乐死后（治疗后）收集外周血细胞，与标记抗 hCD4 抗体接触并通过流式细胞仪进行计数。该方法可用于证明，在测试条件下，与单独地用已知化学治疗剂（例如 Gleevec）治疗相比，本申请披露的一种或者多种化合物与已知化学治疗剂的组合的协同效应显著地减少白血病血细胞计数。

[0788] 实施例 41：狼疮病模型小鼠的治疗

[0789] 缺乏对抗 B 细胞内的 PI3K 信号传导的抑制性受体 $Fc\gamma RIIb$ 的小鼠以高外显率发展成狼疮。因为一些狼疮患者显示出降低的 $Fc\gamma RIIb$ 表达或者功能，所以 $Fc\gamma RIIb$ 基因敲除小鼠（R2KO, Jackson Labs）被认为是人类疾病的有效模型（S. Bolland and J. V. Ravtech 2000. *Immunity* 12:277-285）。

[0790] R2KO 小鼠在约 4-6 月龄内发展成狼疮样疾病，具有抗核抗体、肾小球肾炎和蛋白尿。对于这些实验，将雷帕霉素类似物 RAD001（可得自 LC Laboratories）用作基准化合物并口服给药。该化合物已经在 B6.Sle1z.Sle3z 模型中显示出改善狼疮症状（T. Wu et al. *J. Clin Invest.* 117:2186-2196）。

[0791] 在约 2 月龄时治疗狼疮病模型小鼠如 R2KO、BXSb 或者 MLR/lpr，持续约 2 个月。给予小鼠以下剂量：媒介物、RAD001（约 10mg/kg）或者本申请披露的化合物（约 1mg/kg 至约 500mg/kg）。在约整个测试期间得到血和尿样品，并测试抗核抗体（在血清稀释液中）或者蛋白质浓度（在尿中）。通过 ELISA 测试血清的抗 ssDNA 和抗 dsDNA 抗体。使动物在第 60 天时安乐死并收集组织用于测量脾重和肾疾病。在用 H&E 染色的肾切片中评价肾小球肾炎。将其它动物在终止治疗后研究约两个月（使用相同的终点）。

[0792] 在本领域中建立的该模型可用于证明，本申请披露的激酶抑制剂能够抑制或者延迟在狼疮病模型小鼠中狼疮症状的发作。

[0793] 实施例 42：鼠骨髓移植测定

[0794] 用 γ 射线源致命性地辐射雌性受试小鼠。在辐射剂量后约 1 小时，用来自早期传代 p190 转导培养物（例如参见 *Cancer Genet Cytogenet.* 2005A μ g; 161(1):51-6）的约 1×10^6 个白血病细胞注射小鼠。将这些细胞与来自 3-5 周大的供体小鼠的辐射防护剂量即约 5×10^6 的正常骨髓细胞一起给予。向受试者给予在水中的抗生素并每天监测。在约 14 天后使患病的小鼠安乐死并收集淋巴器官用于流式细胞仪和 / 或者磁性富集。治疗在约第 10 天时开始并每天持续治疗，直到小鼠患病，或者在移植后约 35 天的最大值后。通过口服强饲法（口服）给药。在预实验中，确定了不具有治疗性但是将白血病发作延迟约一周或者较少的化学治疗剂的剂量；对照实验是媒介物治疗或者用先前在该模型中显示出延迟但不治疗白血病生成的化学治疗剂（例如以约 70mg/kg 每日两次给药的伊马替尼）治疗。对于第一阶段，使用表达 eGFP 的 p190 细胞，以及死后分析限于通过流式细胞仪对白血病细胞在骨髓、脾和淋巴结（LN）中的百分数进行计数。在第二阶段中，使用表达人 CD4 无尾形式的 p190 细胞，以及死后分析包括对来自脾的 hCD4⁺ 细胞进行磁性分选（magnetic sorting），接着对关键信号传导终点进行免疫印迹分析：p Akt-T308 和 S473；pS6 和 p4EBP-1。作为免疫印迹检测的对照，将分选的细胞在本申请披露的激酶抑制剂存在或者不存在的情况下孵育，然后进行溶胞。任选地，在不进行在先分选的情况下，使用“phosflow”以检测在 hCD4 门控细胞（hCD4-gated cell）中的 p Akt-S473 和 pS6-S235/236。如果例如药物治疗小鼠

在 35 天的时间点没有发展成临床白血病,则这些信号传导研究是特别有用的。生成卡普兰-迈耶存活图 (Kaplan-Meier plots of survival) 并根据本领域已知的方法进行统计分析。分离地以及累积地分析来自 p190 细胞的结果。

[0795] 每周一次从所有小鼠得到外周血样品 (100-200 μ l), 在第 10 天即将开始治疗之前开始。血浆用于测量药物浓度, 并如本申请所述那样分析细胞的白血病标志 (eGFP 或者 hCD4) 和信号传导标志。

[0796] 本领域已知的该一般测定可用于证明, 有效治疗剂量的本申请披露的化合物可用于抑制白血病细胞的增殖。

[0797] 实施例 43 :源于眼睛的上皮细胞的细胞培养

[0798] 眼睛上皮细胞在死后 5 天内从在冷贮存条件下保存在 Optisol (Bausch and Lomb, Irvine, CA) 中的角膜得到, 或者从活体供者的角膜活组织检查物得到。将组织用磷酸缓冲盐水洗涤并在 Dispase II (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) 中于 37°C 孵育 30 分钟, 然后轻刮上皮表面以使上皮与下面的间质分离。然后将分离的上皮在胰蛋白酶-乙二胺四乙酸中孵育并吸移, 以得到单细胞悬浮液。然后用角膜上皮培养基中和胰蛋白酶。角膜上皮培养基由比例为 2:1 的 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基:F12 基础培养基构成, 含有 10% 照射过的胎牛血清、氢化可的松 0.4 μ g/mL、霍乱毒素 0.1nmol、重组人胰岛素 5 μ g/mL 和表皮生长因子 10ng/mL 和抗微生物剂青霉素 (100IU/mL)、链霉素 (100 μ g/mL) 和两性霉素 B (0.25 μ g/mL)。在达到 80% 融合后, 通过比例为 1:4 的次代培养维持细胞。通过使测试化合物与细胞接触并使用可商购的 MTT 测定 (Promega) 测定生存力, 针对增殖抑制或者毒性筛选眼睛上皮细胞。

[0799] 实施例 44 :源于眼睛的内皮细胞的细胞培养

[0800] 在研究前, 所有组织在贮存培养基 (Optisol ;Chiron Vision, Irvine, CA) 中于 4°C 维持少于 10 天。用含 50mg/mL 庆大霉素和 1.25mg/mL 两性霉素 B 的 DMEM 漂洗所述组织三次。通过 8mm 直径的环钻除去中心角膜 (central cornea)。然后将德斯密 (Descemet's) 膜和角膜内皮细胞在解剖显微镜下从周围角巩膜组织的后表面剥离并用 2mg/mL 胶原酶 A 在补加激素上皮培养基 (SHEM) 中于 37°C 消化 1.5 至 16 小时, 所述补加激素上皮培养基 (SHEM) 由等体积的 HEPES 缓冲 DMEM 和 Ham's F12 组成, 补充有 5%FBS、0.5% 二甲基亚砜、2ng/mL 小鼠 EGF、5 μ g/mL 胰岛素、5 μ g/mL 转铁蛋白、5ng/mL 硒、0.5 μ g/mL 氢化可的松、1nM 霍乱毒素、50 μ g/mL 庆大霉素和 1.25 μ g/mL 两性霉素 B。在消化后, HCEC 形成聚集物, 所述聚集物通过以 2000rpm 离心 3 分钟除去消化溶液来收集。作为对照, 又将德斯密膜剥离物用 10mg/mL Dispase II 在 SHEM 和胰蛋白酶/EDTA 中消化至多 3 小时。

[0801] 分离的 HCEC 聚集物的保存

[0802] 将所得的 HCEC 聚集物保存在具有完全补充剂 (complete supplement) 的 KSFM (贮存培养基 1) 中、保存在具有 KSFM 补充剂的 DMEM/F12 (贮存培养基 2) 中或者保存在具有不含 FBS 的 SHEM 补充剂的 DMEM/F12 (贮存培养基 3) 中。所有这些培养基均不含血清, 它们之间的主要差别之一是钙浓度, 钙浓度在贮存培养基 1 中是 0.09mM, 但是在贮存培养基 2 和 3 中是 1.05mM。将 HCEC 聚集物在组织培养箱中于 37°C 贮存至多 3 周。确定细胞生存 (存活和死亡测定 ;Invitrogen) 并也通过将它们在 SHEM 中传代培养进行评价。

[0803] 分离的 HCEC 聚集物的扩增

[0804] 然后在塑料盘上,在 37℃和 5%CO₂的条件下,将所得的 HCEC 聚集物(刚刚在消化后或者在贮存培养基中保存一段时间之后)培养在 SHEM 中,所述 SHEM 含有或者不含另外的生长因子如 40ng/mL bFGF、0.1mg/mL BPE 和 20ng/mL NGF。每 2 至 3 天改变培养基。将一些 HCEC 聚集物用胰蛋白酶/EDTA 在 37℃预处理 10 分钟以解离内皮细胞,然后进行前述培养。

[0805] 免疫染色

[0806] 将 HCEC 聚集物包埋在 OCT 中并进行冷冻切片。将 4 μm 冷冻切片在室温(RT)风干 30 分钟,并在冷丙酮中于 -20℃固定 10 分钟。将用于免疫染色的切片在 PBS 中再水化,并在 0.2%Triton X-100 中孵育 10 分钟。在用 PBS 漂洗三次(每次 5 分钟)和用 2%BSA 预孵育以阻断非特异性染色之后,将所述切片与抗层粘连蛋白 5、IV 型胶原、基底膜蛋白多糖、ZO-1 和连接蛋白 43(均以 1:100)抗体一起孵育 1 小时。在用 PBS 历经 15 分钟洗涤三次之后,将所述切片与 FITC 结合第二抗体(1:100 的山羊抗兔或者抗小鼠 IgG)一起孵育 45 分钟。在另外三次 PBS 洗涤(每次 10 分钟)之后,将它们用碘化丙啶(1:1000)或者 Hoechst33342(10 μg/mL)复染,然后用抗褪色溶液固定并用荧光显微镜分析。在 24 孔板或者腔式载玻片中培养的 HCEC 在 4%多聚甲醛中于室温固定 15 分钟并用抗 ZO-1 和连接蛋白 43 抗体如上所述染色。对于 Ki67 的免疫组织化学染色,将内源性过氧化物酶活性通过 0.6%过氧化氢阻断 10 分钟。将非特异性染色通过 1%正常山羊血清阻断 30 分钟。然后将细胞与抗 Ki67 抗体(1:100)一起孵育 1 小时。在用 PBS 历经 15 分钟洗涤三次之后,将细胞与生物素化的兔抗小鼠 IgG(1:100)一起孵育 30 分钟,接着与 ABC 试剂一起孵育 30 分钟。将反应产物用 DAB 显色 5 分钟并通过光学显微镜检查。

[0807] 细胞生存和 TUNEL 测定

[0808] 分别使用细胞生存和末端脱氧核苷酰基转移酶介导的 FITC 连接的 dUTP 切口端 DNA 标记(terminal deoxyribonucleotidyl transferase-mediated FITC-linked dUTP nick-end DNA labeling)(TUNEL)测定来测定活细胞和凋亡细胞。将 HCEC 聚集物与细胞生存测定试剂在室温一起孵育 15 分钟。活细胞通过细胞质的绿色荧光染色辨认,死细胞在细胞核中染色有红色荧光。TUNEL 测定根据制造商说明书进行。简要地,将 HCEC 聚集物的横截面在 4%多聚甲醛中于室温固定 20 分钟并用 1%Triton X-100 进行可渗透处理。然后将样品在 37℃与外源性 TdT 和荧光素结合的 dUTP 一起孵育 60 分钟,以修复有切口的 3'-羟基 DNA 末端。作为阳性对照,用 DNase I 处理细胞,而用缺少 rTdT 酶的缓冲液孵育阴性对照细胞。细胞凋亡的核标记有绿色荧光。

[0809] 实施例 45:视网膜细胞的细胞培养

[0810] 根据本领域已知的标准方法,在缓冲盐水溶液中,将眼睛沿着其中纬线切成两半并将中间的视网膜从眼睛前部取下。简单地说,将视网膜、睫状体和玻璃体从眼睛前半部完整无损地取下,并将视网膜从透明玻璃体轻轻地分离。将每一视网膜用木瓜蛋白酶解离(Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, N. J.),接着用胎牛血清(FBS)灭活并加入 134Kunitz 单位/ml 的 Dnase I。将酶解离的细胞研磨并通过离心收集,重新悬浮在 Dulbecco's 改进的 Eagle's 培养基(DMEM)/F12 培养基(Gibco BRL, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.)中,所述 Dulbecco's 改进的 Eagle's 培养基(DMEM)/F12 培养基(Gibco BRL, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.)含有 25 μg/

ml 胰岛素、100 μ g/ml 转铁蛋白、60 μ M 腐胺、30nM 硒、20nM 孕酮、100U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素、0.05M Hepes 和 10%FBS。将解离的原视网膜细胞 (Dissociated primary retinal cell) 铺到置于 24 孔组织培养板 (Falcon Tissue Culture Plates, Fisher Scientific, Pittsburgh, Pa.) 中的聚 D-赖氨酸和基质胶 (BD, Franklin Lakes, N. J.) 涂布的玻璃盖玻片上。在 37°C 和 5%CO₂ 的条件下, 将细胞在 0.5ml 培养基 (如上但仅含 1%FBS) 中维持培养 5 天至一个月。

[0811] 免疫细胞化学分析

[0812] 在本发明测试化合物存在和不存在的条件下, 将视网膜神经元细胞培养 1、3、6 和 8 周, 并在每一时间点通过免疫组织化学分析细胞。免疫细胞化学分析根据本领域已知的标准技术进行。通过用视紫质特异性抗体 (小鼠单克隆, 1:500 稀释; Chemicon, Temecula, Calif.) 标记来识别杆状光感受器 (Rod photoreceptor)。使用中等重量神经丝抗体 (antibody to mid-weight neurofilament) (NFM 兔多克隆, 1:10,000 稀释, Chemicon) 识别神经节细胞; 使用 β 3-微管蛋白抗体 (G7121 小鼠单克隆, 1:1000 稀释, Promega, Madison, Wis.) 一般地识别中间神经元和神经节细胞, 使用钙结合蛋白抗体 (AB1778 兔多克隆, 1:250 稀释, Chemicon) 和钙视网膜蛋白抗体 (AB5054 兔多克隆, 1:5000 稀释, Chemicon) 识别内核层中的表达钙结合蛋白和钙视网膜蛋白的中间神经元亚群。简单地说, 将视网膜细胞培养物用 4% 多聚甲醛 (Polysciences, Inc, Warrington, Pa.) 和 / 或者乙醇固定, 在 Dulbecco's 磷酸缓冲盐水 (DPBS) 中漂洗并与第一抗体在 37°C 一起孵育 1 小时。然后将细胞用 DPBS 漂洗, 与第二抗体 (Alexa488 结合的或者 Alexa568 结合的第二抗体 (Molecular Probes, Eugene, Oreg.)) 一起孵育并用 DPBS 漂洗。将核用 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚 (DAPI, Molecular Probes) 染色, 并用 DPBS 漂洗培养物, 然后移开玻璃盖玻片并用 Fluoromount-G (Southern Biotech, Birmingham, Ala.) 在玻璃片上将它们固定, 以进行观察和分析。

[0813] 实施例 46: 基质胶栓血管生成测定 (Matrigel Plug Angiogenesis Assay)

[0814] 皮下或者眼内注射含测试化合物的基质胶, 其中它固化以形成栓。将动物中的栓在 7-21 天后回收并进行组织学检查以确定血管进入栓的程度。通过量化组织切片中的血管测量血管生成。可选择地, 使用异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记的葡聚糖 150 进行血浆体积的荧光测量。预期结果表明, 本申请披露的一种或者多种化合物抑制血管生成并因此预期可用于治疗与异常血管生成和 / 或者血管通透性相关的眼部障碍。

[0815] 实施例 47: 角膜血管生成测定

[0816] 在角膜中形成袋 (pocket), 含血管生成诱导剂 (例如 VEGF、FGF 或者肿瘤细胞) 的栓当引入到该袋中时引起新血管从外缘脉管系统向内生长。使用缓释材料如 ELVAX (乙烯乙烯基共聚物 (ethylene vinyl copolymer)) 或者 Hydron 将血管生成诱导物质引入到角膜袋中。可选择地, 使用海绵状材料 (sponge material)。

[0817] 推定的抑制剂对角膜中的局部诱导的 (例如海绵状植入物) 血管生成反应 (例如通过 FGF、VEGF 或者肿瘤细胞) 的作用。将测试化合物口服给药, 全身给药或者直接给药至眼睛。全身给药是通过推注, 或者更有效地, 通过使用缓释法如植入载有测试抑制剂的渗透泵。给药至眼睛是通过本申请所述的任何方法, 包括但不限于滴眼剂、乳膏局部给药、乳剂或者凝胶剂、玻璃体内注射。

[0818] 通过在整个实验过程中使用立体显微镜直接观察来监视小鼠中的脉管响应。通过给药荧光染料标记的高分子量葡聚糖实现角膜脉管系统的最终可视化 (Definitive visualization)。通过以下方法进行量化:测量血管渗透面积 (area of vessel penetration)、随时间推移血管向血管生成刺激物的进展,或者在荧光的情况下,在特定 (背景) 阈值之上的直方图分析或者像素计数。

[0819] 预期结果表明,本申请披露的一种或者多种化合物抑制血管生成并因此预期可用于治疗与异常血管生成和 / 或者血管通透性相关的眼部障碍。

[0820] 实施例 48 :微滴定板血管生成测定

[0821] 测定板通过将胶原栓置于每孔的底部制备,每个胶原栓具有 5-10 个细胞球体,每个球体含有 400-500 个细胞。每个胶原栓覆盖有 1100 μ l 贮存培养基 / 孔和贮存用于将来使用 (1-3 天,在 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂)。将板用密封物密封。将测试化合物溶解在 200 μ l 测定培养基中,至少一个孔含有 VEGF 阳性对照和至少一个孔作为阴性对照不含 VEGF 或者测试化合物。从培养箱中取出测试板并将贮存培养基小心地吸走。将含测试化合物的测定培养基吸到胶原栓上。将栓置于加湿培养箱 (37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂) 中且保持 24-48 小时。通过以下方法量化血管生成:计数抽芽 (sprout) 数目,测量平均抽芽长度或者测定累积抽芽长度。通过除去测定培养基,每孔加入 1ml 在 Hanks BSS 中的 10% 多聚甲醛和在 4 $^{\circ}$ C 贮存,能够保存测定用于以后的分析。预期结果可确定抑制所测试的各种细胞类型 (包括来源于眼部的细胞) 的血管生成的化合物。

[0822] 实施例 49 :TNP-Ficoll 非 T 细胞依赖性 B 细胞活化测定

[0823] 为测试本发明化合物在抑制非 T 细胞依赖性抗体生成中的作用,如本申请所述使用 TNP-Ficoll B 细胞活化测定。将本发明化合物溶解在适当的媒介物 (例如 5%1- 甲基 -2- 吡咯烷酮, 85% 聚乙二醇 400, 10%Solutor) 中。在 TNP-Ficoll 治疗之前约 1 小时,将化合物口服给药至 4-10 周大的小鼠。为了研究所述化合物对 B 细胞活化的作用,将一群小鼠根据下表分组:

[0824]

组编号	每组的小鼠数	用于治疗的化合物	组	在第一天的抗原注射		从第一天至第七天的化合物给药		
				TNP-F	途径	(mg/kg)	途径	方案
1	4	媒介物	仅抗原	200 μ L	腹膜	0	口	每日两

[0825]

2	8	-	仅抗原	(0.5mg/ml)	内	0	服	次，持续七天
3	8	化合物7	参照			30		
4	8	化合物53	抗原+化合物			1		
5	8					3		
6	8					10		
7	8					30		
8	8					60		

[0826] 在第七天最后一次化合物给药之后,通过在 CO₂中保持 2 小时,使组 1 中的四只动物和组 2 至 7 中的八只动物安乐死。立即通过心脏穿刺 (cadio-puncture) 收集血液,并在 37℃ 保持 1 小时以凝块,然后在 4℃ 孵育过夜以使凝块收缩 (contract)。第二天,通过离心和以 3000rpm 离心 10 分钟收集血清。然后将收集的血清在 -80℃ 冷冻以用于将来的分析。

[0827] 通过 ELISA 如本申请所述针对抗 TNP 抗体效价分析血清样品。将磷酸缓冲盐水 (PBS) 中的 TNP-BSA 涂布到 Nunc Maxisorb 微滴定板上,100 μl/孔,浓度为 10 μg/ml。将 Maxisorb 板在室温孵育 1.5 小时,并除去溶液。将 200 μl/孔的阻断缓冲液 (blocking buffer) (例如 PBS 中的 1%BSA) 加至每孔并在室温孵育一小时。用 200 μl/孔的 PBS0.05%Tween-20 (洗涤缓冲液) 将板洗涤一次。将来自每只小鼠的血清在阻断缓冲液中的 1:2 稀释液加至微滴定板的第一列 (1) 中的每个孔。然后将列 1 的每个孔中的血清在阻断缓冲液中稀释 3 倍并加至列 2。将列 2 的每个孔中的血清在阻断缓冲液中稀释 3 倍并加至列 3。在微滴定板的十二个列中重复该操作。将微滴定板在室温孵育一小时。从所述板除去血清并用洗涤缓冲液将板洗涤三次。将 100 μl/孔的山羊抗小鼠 IgG3-HRP (以 1:250 在阻断缓冲液中稀释) 加至每孔并在室温孵育一小时。从微滴定板除去抗小鼠 IgG3-HRP,并用洗涤缓冲液将板洗涤 6 次。将 HRP 底物 (200 μl ABTS 溶液 +30%H₂O₂+10ml 柠檬酸缓冲液) 以 100 μl/孔加至每孔,避光孵育 2-20 分钟并通过分光光度分析在 405nm 处测定抗 TNP IgG3 的量。类似地,分别使用抗小鼠 IgM-HRP 和抗小鼠 Ig-HRP 测定抗 TNP IgM 和总的抗 TNP Ab。

[0828] 如图 2 中所示,结果还显示,在测试条件下,与媒介物对照小鼠相比,化合物 7 和化合物 53 以 30mg/kg 的剂量水平将 IgG3 水平分别降低 3.4 倍和 6.5 倍。图 2 还显示,在测试条件下,与媒介物对照小鼠相比,化合物 53 以 60mg/kg 的剂量水平将 IgG3 水平降低 29.9 倍。

[0829] 实施例 50 :大鼠发展 II 型胶原诱发性关节炎测定

[0830] 为了研究本发明化合物对自身免疫疾病关节炎的影响,使用胶原诱发性发展关节炎模型。在第 0 天对雌性 Lewis 大鼠注射胶原。在 0.01N 乙酸中制备牛 II 型胶原的 4mg/ml 溶液。通过手工混合乳化等体积的胶原和 Freund's 不完全佐剂,直到乳化材料的珠粒在水中保持它的形式。在每注射时间跨度,在背上的三个皮下位点对各啮齿动物注射 300 μl 的混合物。

[0831] 口服化合物给药在第 0 天开始并持续至第 16 天,每天以 12 小时间隔用媒介物 (5%NMP, 85%PEG400, 10%Solutol) 或者媒介物中的本发明化合物或者对照剂 (例如甲氨蝶呤) 进行。将大鼠在第 0、3、6、9-17 天称重,并在第 9-17 天进行踝的卡钳测量 (caliper

measurement)。称量最终体重,然后在第 17 天使动物安乐死。在安乐死后,抽血并除去后爪和膝。进一步处理血,用于药代动力学实验以及抗 II 型胶原抗体 ELISA 测定。将后爪称重,然后与膝一起保存在 10% 福尔马林中。随后处理所述爪和膝用于显微照相。也将肝、脾和胸腺称重。准备坐骨神经用于组织病理学。

[0832] 将膝和踝关节固定 1-2 天并脱钙 4-5 天。将踝关节沿纵向切成两半,将膝沿额面切成两半。然后将关节处理,包埋,切片并用甲苯胺蓝染色。根据下列标准对关节打分:

[0833] 膝和踝炎症

[0834] 0= 正常

[0835] 1= 炎性细胞在滑膜 / 关节周组织中的最小浸润

[0836] 2= 轻度浸润

[0837] 3= 带有中度水肿的中度浸润

[0838] 4= 带有显著水肿的显著浸润

[0839] 5= 带有严重水肿的严重浸润

[0840] 踝关节翳

[0841] 0= 正常

[0842] 1= 关节翳在软骨和软骨下骨中的最小浸润

[0843] 2= 轻度浸润 (在边缘区感染小于 1/4 的胫骨或者跗骨)

[0844] 3= 中度浸润 (在边缘区感染 1/4-1/3 的胫骨或者小跗骨)

[0845] 4= 显著浸润 (在边缘区感染 1/2-3/4 的胫骨或者跗骨)

[0846] 5= 严重浸润 (在边缘区感染大于 3/4 的胫骨或者跗骨,整个结构严重变形)

[0847] 膝关节翳

[0848] 0= 正常

[0849] 1= 关节翳在软骨和软骨下骨中最小浸润

[0850] 2= 轻度浸润 (遍布胫骨或者股骨的表面或者软骨下面积的至多 1/4)

[0851] 3= 中度浸润 (遍布胫骨或者股骨的表面或者软骨下面积的大于 1/4 但小于 1/2)

[0852] 4= 显著浸润 (遍布胫骨或者股骨表面的 1/2 至 3/4)

[0853] 5= 严重浸润 (覆盖表面的大于 3/4)

[0854] 软骨损伤 (踝,着重于小跗骨)

[0855] 0= 正常

[0856] 1= 最小 = 最小至轻度地损失甲苯胺蓝染色,并且无明显的软骨细胞损失或者胶原破坏

[0857] 2= 轻度 = 轻度地损失甲苯胺蓝染色,并且具有病灶性的轻度 (浅表的) 软骨细胞损失和 / 或者胶原破坏

[0858] 3= 中度 = 中度地损失甲苯胺蓝染色,并且具有多病灶性的中度 (深达中层 (middle zone)) 软骨细胞损失和 / 或者胶原破坏,感染至 1/2-3/4 深度的较小跗骨

[0859] 4= 显著 = 显著地损失甲苯胺蓝染色,并且具有多病灶性的显著 (深达深层 (deep zone)) 软骨细胞损失和 / 或者胶原破坏,1 个或者更多小跗骨具有全厚度的软骨损失

[0860] 5= 严重 = 严重地扩散损失甲苯胺蓝染色,并且具有多病灶性的严重 (深达潮痕 (tide mark)) 软骨细胞损失和 / 或者胶原破坏

[0861] 软骨损伤（膝，着重于股骨踝）

[0862] 0= 正常

[0863] 1= 最小 = 最小至中度地损失甲苯胺蓝染色，并且无明显的软骨细胞损失或者胶原破坏

[0864] 2= 轻度 = 轻度地损失甲苯胺蓝染色，并且具有病灶性的轻度（浅表的）软骨细胞损失和 / 或者胶原破坏

[0865] 3= 中度 = 中度地损失甲苯胺蓝染色，并且具有多病灶性的至扩散的中度（深达中层）软骨细胞损失和 / 或者胶原破坏

[0866] 4= 显著 = 显著地损失甲苯胺蓝染色，并且具有多病灶性的至扩散的显著（深达深层）软骨细胞损失和 / 或者胶原破坏，或者完全或者接近完全损失的单股骨表面

[0867] 5= 严重 = 严重地扩散损失甲苯胺蓝染色，并且在两个股骨和 / 或者胫骨上具有多病灶性的严重（深达潮痕）软骨细胞损失和 / 或者胶原破坏

[0868] 骨质吸收（踝）

[0869] 0= 正常

[0870] 1= 最小 = 小面积的吸收 (resorption)，在低倍率上不明显，破骨细胞很少

[0871] 2= 轻度 = 较大面积的吸收，在低倍率上不明显，破骨细胞较多，在边缘区胫骨或者跗骨的小于 1/4 被吸收

[0872] 3= 中度 = 髓小梁 (medullary trabecular) 和骨皮质明显吸收但在皮质中无全厚度缺陷，损失了一些髓小梁，在低倍率上损害明显，破骨细胞更多，在边缘区胫骨或者跗骨的 1/4 至 1/3 病变

[0873] 4= 显著 = 在骨皮质中全厚度缺陷，通常伴有剩余皮质表面外形的变形，显著地损失髓骨 (medullary bone)，大量破骨细胞，在边缘区胫骨或者跗骨的 1/2-3/4 病变

[0874] 5= 严重 = 在骨皮质中全厚度缺陷，通常伴有剩余皮质表面外形的变形，显著地损失髓骨，大量破骨细胞，在边缘区胫骨或者跗骨的大于 3/4 病变，整个结构严重变形

[0875] 骨质吸收（膝）

[0876] 0= 正常

[0877] 1= 最小 = 小面积的吸收，在低倍率上不明显，破骨细胞很少

[0878] 2= 轻度 = 较大面积的吸收，有限地损失软骨下骨，涉及胫骨或者股骨表面（内侧或者外侧 (medial or lateral)）的 1/4

[0879] 3= 中度 = 明显地吸收软骨下骨，涉及胫骨或者股骨表面（内侧或者外侧）的大于 1/4 但小于 1/2

[0880] 4= 显著 = 明显地吸收软骨下骨，涉及胫骨或者股骨表面（内侧或者外侧）的大于等于 1/2 但小于 3/4

[0881] 5= 严重 = 由于涉及胫骨或者股骨表面（内侧或者外侧）的大于 3/4 的破坏，整个关节变形

[0882] 使用学生 t- 检验或者其它适当方法（带有事后检验的 ANOVA (ANOVA with post-test)）评价体重 / 爪重、爪 AUC 参数和组织病理学参数的统计分析，将显著性设定在 5% 的显著性水平。使用下列公式计算爪重抑制率百分数和 AUC：

[0883] 抑制率百分数 = $(A-B)/A \times 100$

[0884] A= 疾病对照均值 - 正常均值

[0885] B= 治疗均值 - 正常均值

[0886] 如图 3 中所示,结果显示在测试条件下,化合物 #53 以 12 小时的间隔在 10、30 和 60mg/kg 的剂量对发展 II 型胶原诱发性关节炎模型的大鼠中随时间推移的平均踝直径的影响。相对于单独的媒介物对照或者甲氨蝶呤对照,本发明化合物显著地减少了关节炎诱导的踝直径随时间推移的增加。

[0887] 如图 4 中所示,结果显示在测试条件下化合物 #7 和化合物 #53 对在如上所述类型的炎症、关节翳、软骨损伤和骨质吸收的踝组织病理学的影响。结果显示在测试条件下一个或者多个类型疾病被本发明化合物之一(即化合物 #53)显著减轻。图 4 还显示,在测试条件下,对于以 60mg/kg 给药的本发明化合物之一(即化合物 #53),在踝组织病理学的所有类型中存在统计学上的显著减轻。这表明,一种或者多种本发明化合物可用于治疗和减轻关节炎疾病症状。

[0888] 如图 5 中所示,结果显示在测试条件下化合物 #7 和化合物 #53 对膝组织病理学的影响。结果显示出膝组织病理学的剂量依赖性减轻。这表明,一种或者多种本发明化合物可用于治疗和减轻关节炎疾病症状。

[0889] 如图 6 中所示,结果显示在测试条件下化合物 #7 和化合物 #53 对血清抗 II 型胶原水平的影响。结果还显示,化合物 #53 以 10、20 和 60mg/kg 剂量水平显著地降低血清抗 II 型胶原水平,这表明一种或者多种本发明化合物不仅可以用于治疗 and 减轻关节炎疾病症状,而且也可以用于抑制自身免疫反应本身。

[0890] 如图 7 中所示,结果显示在测试条件下化合物 #7 以 12 小时间隔在 10、30 和 60mg/kg 的剂量对随时间推移的平均踝直径的影响。在测试条件下,相对于单独的媒介物对照或者甲氨蝶呤对照,所述化合物减少关节炎诱导的踝直径随时间推移的增加。

[0891] 实施例 51:大鼠建立的 II 型胶原诱发性关节炎测定

[0892] 为了检查本发明化合物在抑制大鼠中的 7 天建立的 II 型胶原诱发性关节炎的炎症、软骨破坏和骨质吸收中的剂量响应效能,将化合物每日一次或者每日两次口服给药,持续 6 天。

[0893] 将雌性 Lewis 大鼠麻醉并在第 0 天注射胶原,所述胶原注射如上所述制备和给药。在第 6 天,使动物麻醉并第二次注射胶原。正常(发病前)右和左踝关节的卡钳测量在第 9 天进行。在第 10-11 天,通常发生关节炎,并且将大鼠随机分成治疗组。在踝关节肿胀已明显建立和存在双侧疾病的良好证据后进行随机分组。

[0894] 在选择用于该项研究的动物之后,通过口服途径开始治疗。给予动物媒介物、对照物(Enbrel)或者化合物剂量,每日两次或者每日一次(分别为 BID 或者 QD)。使用 2.5ml/kg(BID)或者 5ml/kg(QD)体积的口服溶液剂,在第 1-6 天给药。在关节炎建立后的第 1-7 天将大鼠称重并每天进行踝的卡钳测量。在第 7 天称量最终体重并使动物安乐死。

[0895] 如图 8 中所示,在测试条件下,对于每日一次剂量的化合物 #53,结果显示平均踝直径随时间推移的增加显著减少。图 9 中的结果还显示,在测试条件下,对于每日两次剂量的化合物 #53,平均踝直径随时间推移的增加显著减少。这表明,本发明化合物可用于治疗自身免疫疾病如关节炎。

[0896] 实施例 52:佐剂诱发性关节炎测定

[0897] 对大鼠进行鞘内导管插入

[0898] 对异氟烷-麻醉的 Lewis 大鼠 (200-250g) 植入鞘内 (IT) 导管。在 6 天的恢复期后,所有动物 (除了表现出感觉或者运动异常的那些 (少于总数的 5%)) 都用于实验。对于 IT 给药,通过导管注入 10 μ l 药物或者盐水,接着注入 10 μ l 等渗盐水。

[0899] 佐剂关节炎和药物治疗

[0900] 在导管植入后数天 (n=6/组),在第 0 天,用 0.1ml 完全 Freund's 佐剂 (CFA) 在尾巴基部处对 Lewis 大鼠进行免疫接种。药物 (例如一种或者多种本发明化合物或者媒介物) 治疗通常在第 8 天开始并每天持续,直到第 20 天。关节炎的临床体征通常在第 10 天开始,每隔一天通过水置换体积描记术 (water displacement plethysmometry) 测定爪肿胀。

[0901] 图 10 显示了通过在标明的剂量方案下爪体积的平均变化,结果显示在测量条件下,如在该佐剂诱发性关节炎模型体系所测量的,化合物 #53 剂量依赖性地减少了平均爪体积增加。这些结果表明,一种或者多种本发明化合物可用于治疗一种或者多种本申请所述的疾病或者病症。

[0902] 如图 11 中所示,结果显示,化合物 #53 在测试条件下没有呈现出毒性或者其它不利反应,因为没有体重减轻。

[0903] 实施例 53 :啮齿动物药代动力学测定

[0904] 为了研究本发明化合物的药代动力学,根据下表将一群 4-10 周龄的小鼠分组:

组编号	小鼠/组	治疗化合物	从第 1 天至第 7 天的化合物给药		
			(mg/kg)	途径	制度
[0905] 1	3		1	Po	BID, 持续 7 天
2	3		3		
3	3		10		
4	3		30		
5	3		60		

[0906] 将本发明化合物溶解在适当的媒介物 (例如 5%1-甲基-2-吡咯烷酮,85%聚乙二醇 400,10%Solutor) 中并每天以 12 小时间隔口服给药。在将最后的化合物给药后,使所有动物在 CO₂ 中 2 小时以进行安乐死。立即收集血液并保持在冰上用于血浆分离。通过以 5000rpm 离心 10 分钟分离血浆。将收集的血浆冷冻以用于药代动力学检测。

[0907] 结果预期显示本发明化合物的药代动力学参数如吸收、分布、代谢、排泄和毒性。

[0908] 实施例 54 :Basotest 测定

[0909] 使用 Orpegen Pharma Basotest 试剂盒实施 Basotest 测定。将肝素化全血用测试化合物或者溶剂在 37°C 预孵育 20 分钟。然后历经 20 分钟,将血液用测定试剂盒刺激缓冲液 (assay kit stimulation buffer) 孵育 (以敏化用于响应的细胞),接着用变应原 (尘螨提取物或者草提取物 (grass extract)) 孵育。在冰上孵育血液样品,以终止脱粒过程。然后将细胞用抗 IgE-PE 标记以检测嗜碱性粒细胞,和用抗 gp53-FITC 标记以检测 gp53 (在活化的嗜碱粒细胞上表达的糖蛋白)。在染色后,通过加入溶解溶液溶解红血细胞。将细胞

洗涤,并通过流式细胞仪分析。当在该测定中测试时,化合物 7 和 53 以亚微摩尔范围的浓度抑制变应原诱导的嗜碱性粒细胞活化。

[0910] 实施例 55 :PI3K δ 抑制剂和抑制 IgE 生成或者活性的试剂的组合使用

[0911] 当将本发明化合物与抑制 IgE 生成或者活性的试剂组合给药时,本发明化合物可提供协同或者相加效能。抑制 IgE 生成的药物包括例如以下药物中的一种或者多种: TEI-9874、2-(4-(6-环己基氧基-2-萘氧基)苯基乙酰氨基)苯甲酸、雷帕霉素、雷帕霉素类似物(即 rapalogs)、TORC1 抑制剂、TORC2 抑制剂和抑制 mTORC1 和 mTORC2 的任何其它化合物。抑制 IgE 活性的药物包括,例如抗 IgE 抗体如奥马珠单抗和 TNX-901。

[0912] 能够抑制 PI3K δ 的本发明化合物中的一种或者多种在治疗自身免疫和炎症障碍(autoimmune and inflammatory disorders, AIID)如类风湿性关节炎中是有效的。如果任何所述化合物导致不期望水平的 IgE 生成,则可以选择将该化合物与抑制 IgE 生成或者 IgE 活性的药物组合给药。另外,通过增强 PI3K 途径的抑制,将本发明的 PI3K δ 或者 PI3K δ / γ 抑制剂与 mTOR 抑制剂组合给药也可以呈现出协同作用。多种体内和体外模型可以用于建立该组合对 AIID 的治疗效果,包括但不限于(a) 体外 B 细胞抗体生成测定、(b) 体内 TNP 测定和(c) 啮齿动物胶原诱发性关节炎模型。

[0913] (a) B 细胞测定

[0914] 使小鼠安乐死,将脾除去并通过尼龙网分散以产生单细胞悬浮液。将脾细胞洗涤(在通过渗透压休克除去红细胞后)并用抗 CD43 和抗 Mac-1 抗体-缀合微珠(Miltenyi Biotec)孵育。使用磁性细胞分选器,使珠粒结合细胞与未结合细胞分离。磁化的柱保持不需要的细胞,以及在流出液(flow-through)中收集静止的 B 细胞。用脂多糖或者抗 CD40 抗体和白介素 4 刺激纯化的 B 细胞。用单独的媒介物或者用本发明 PI3K δ 抑制剂如化合物 #53(有和没有 mTOR 抑制剂如雷帕霉素、雷帕霉素类似物或者 mTORC1/C2 抑制剂)处理刺激过的 B 细胞。结果预期显示,在单独的 mTOR 抑制剂(例如雷帕霉素)的存在下,对 IgG 和 IgE 响应影响很小至基本上没有影响。然而,在 PI3K δ 和 mTOR 抑制剂的存在下,与用单独的媒介物处理的 B 细胞相比,B 细胞预期显示出的 IgG 响应降低,以及与用单独的 PI3K δ 抑制剂处理的 B 细胞的响应相比,B 细胞预期呈现出的 IgE 响应降低。

[0915] (b) TNP 测定

[0916] 将小鼠用 TNP-Ficoll 或者 TNP-KHL 免疫接种并用以下物质处理:媒介物、PI3K δ 抑制剂(例如本发明化合物 53)、mTOR 抑制剂(例如雷帕霉素)或者 PI3K δ 抑制剂与 mTOR 抑制剂如雷帕霉素的组合。通过 ELISA,使用 TNP-BSA 涂布的板和同种型特异性标记抗体测量抗原特异性血清 IgE。预期的是,用单独的 mTOR 抑制剂处理的小鼠对抗原特异性 IgG3 响应呈现出很小的影响或者基本上没有影响,以及与媒介物对照相比,IgE 响应在统计学上没有显著的提高。还预期的是,与用单独的媒介物处理的小鼠相比,用 PI3K δ 抑制剂和 mTOR 抑制剂二者处理的小鼠呈现出抗原特异性 IgG3 响应的降低。另外,与用单独的 PI3K δ 抑制剂处理的小鼠相比,用 PI3K δ 抑制剂和 mTOR 抑制剂二者处理的小鼠呈现出 IgE 响应的降低。

[0917] (c) 大鼠胶原诱发性关节炎模型

[0918] 在第 0 天将雌性 Lewis 大鼠麻醉并注射胶原,所述胶原注射如上所述制备和给药。在第 6 天将动物麻醉并第二次注射胶原。在第 9 天进行正常(发病前)右和左踝关节的卡

钳测量。在第 10-11 天,通常发生关节炎并将大鼠随机分组成治疗组。在踝关节肿胀已明显建立和存在双侧疾病的良好证据后,进行随机分组。

[0919] 在选择用于该项研究的动物之后,开始治疗。给予动物媒介物、PI3K δ 抑制剂或者 PI3K δ 抑制剂与雷帕霉素的组合。在第 1-6 天给药。将大鼠在关节炎建立后的第 1-7 天称重并每天进行踝卡钳测量。在第 7 天称量最终体重并使动物安乐死。

[0920] 预期的是,与用单独的 PI3K δ 抑制剂治疗相比,使用 PI3K δ 抑制剂和雷帕霉素的组合治疗提供更大的效能。

[0921] 尽管本申请示出了和描述了本发明的优选实施方案,但是对本领域技术人员而言明显的是,该实施方案仅以实例的方式提供。本领域技术人员在不偏离本发明的情况下将能够想到各种改变、变化和置换。应理解的是,在实践本发明中,可是使用本申请所述的本发明实施方案的各种可供选择的方案。所附的权利要求意在限定本发明的范围,以及由此涵盖在这些权利要求和它们的等同物范围内的方法和结构。

TNP-Ficoll 测定描述

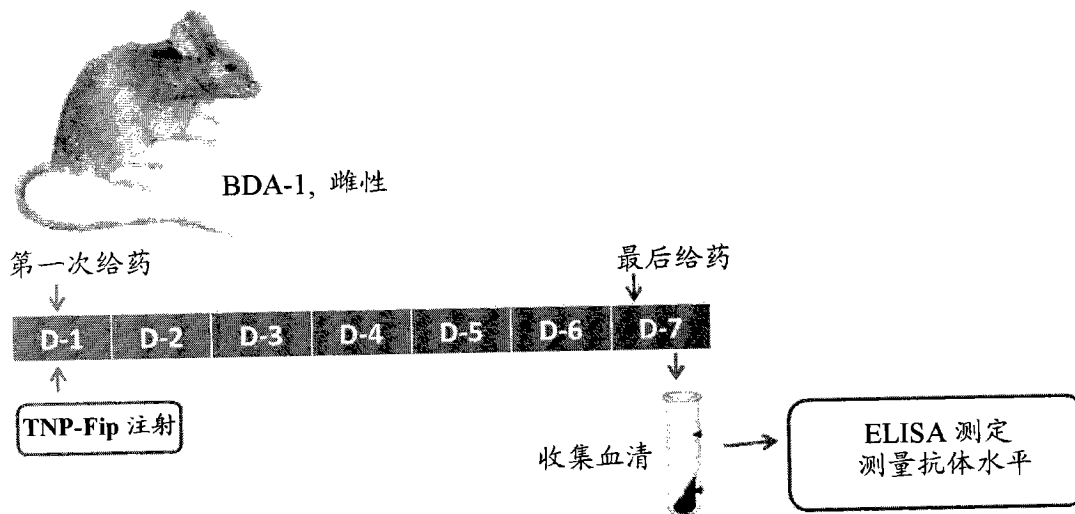


图 1

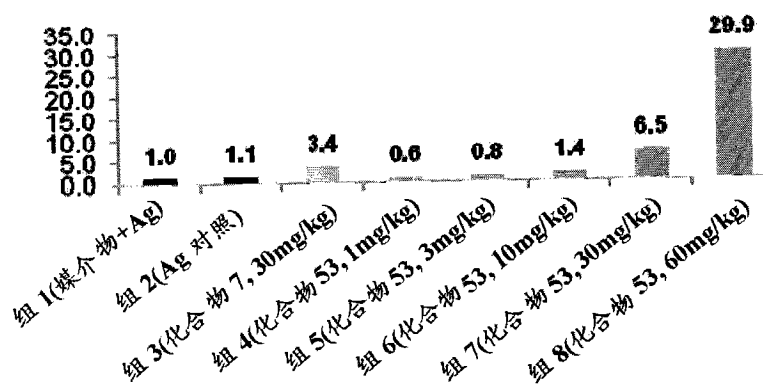
IgG3 响应的降低倍数
(与媒介物+Ag 对照相比)

图 2

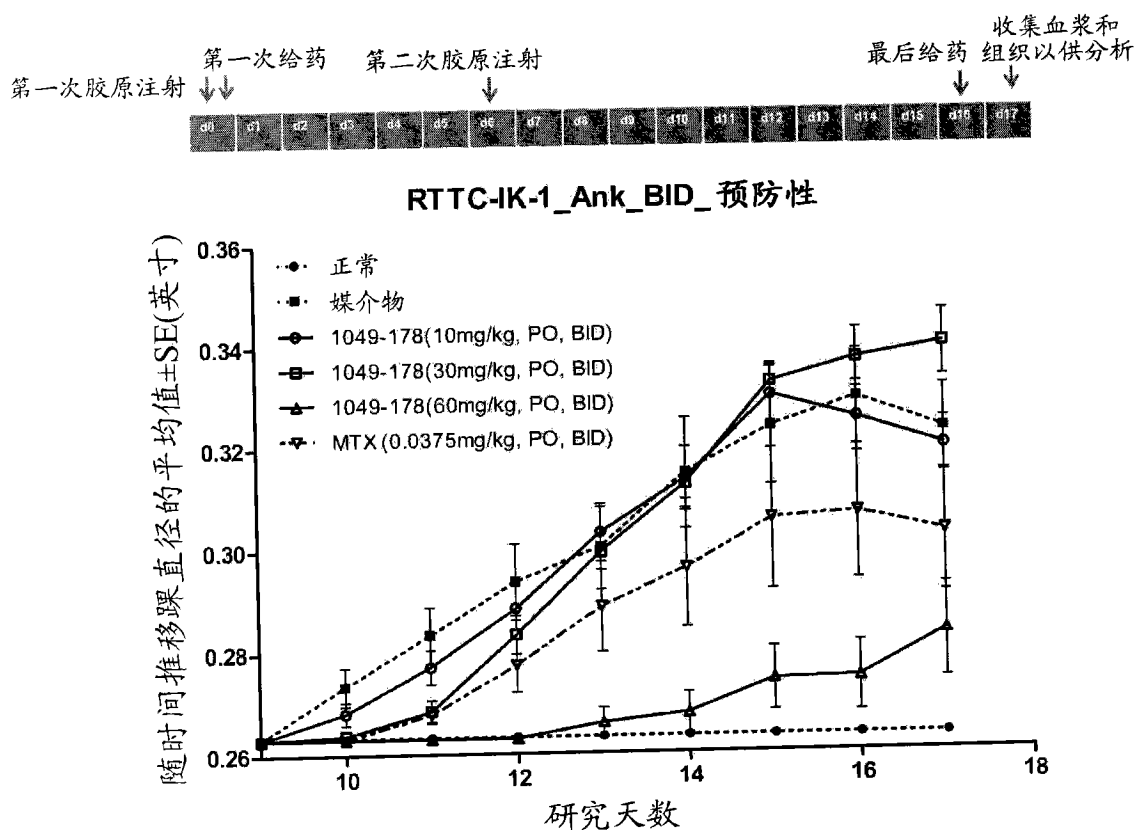


图 3

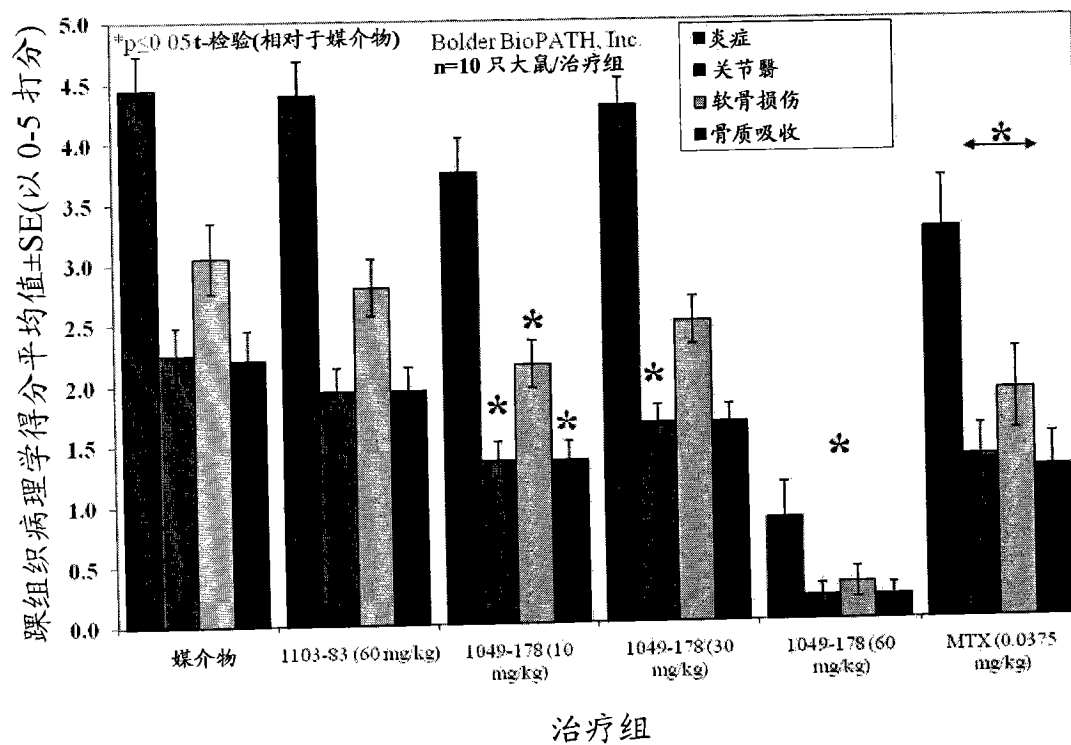


图 4

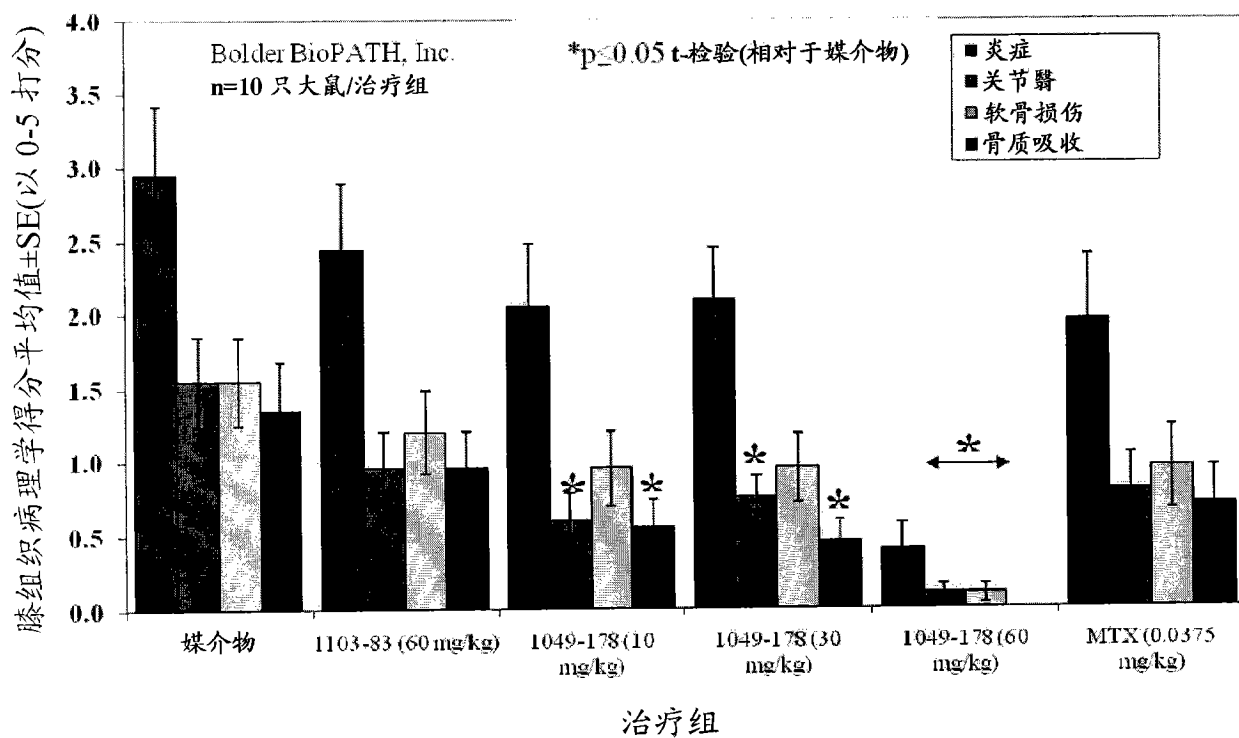


图 5

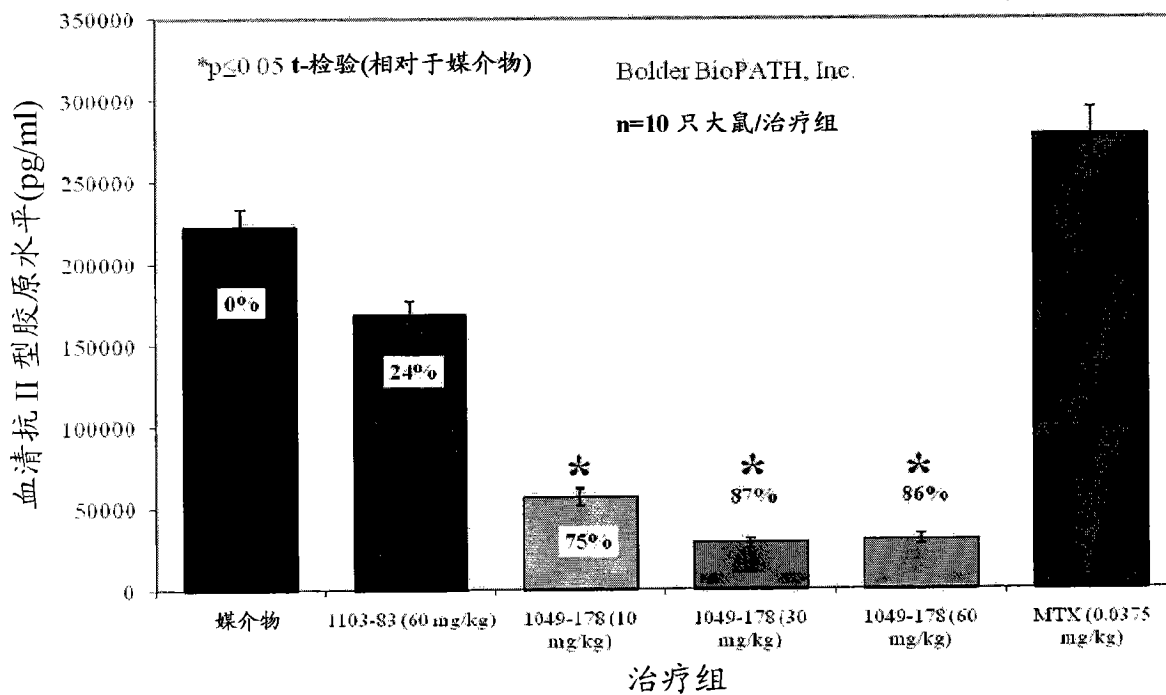


图 6

RTTC-IK-1_Ank_BID_预防性

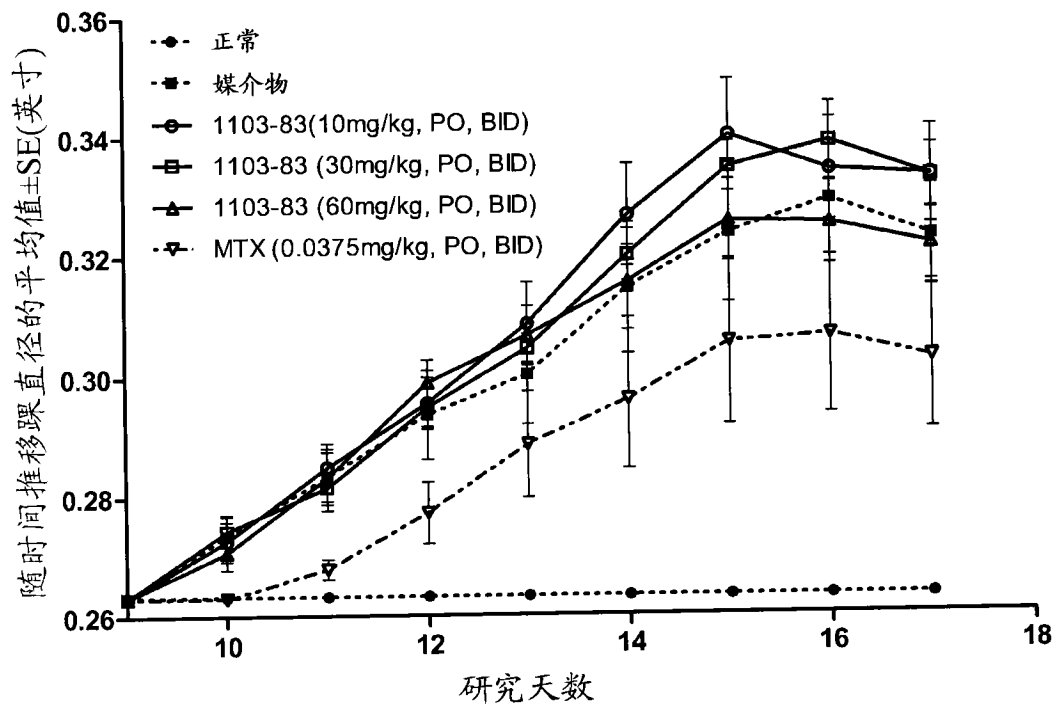
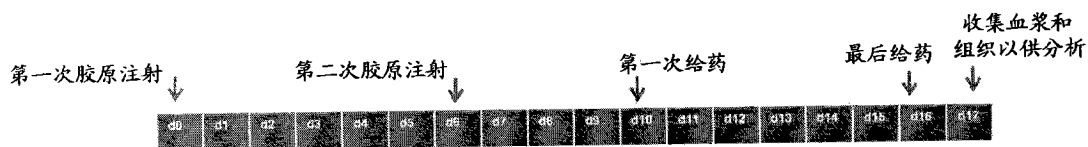


图 7



RTTC-IK-2_Ank_治疗性

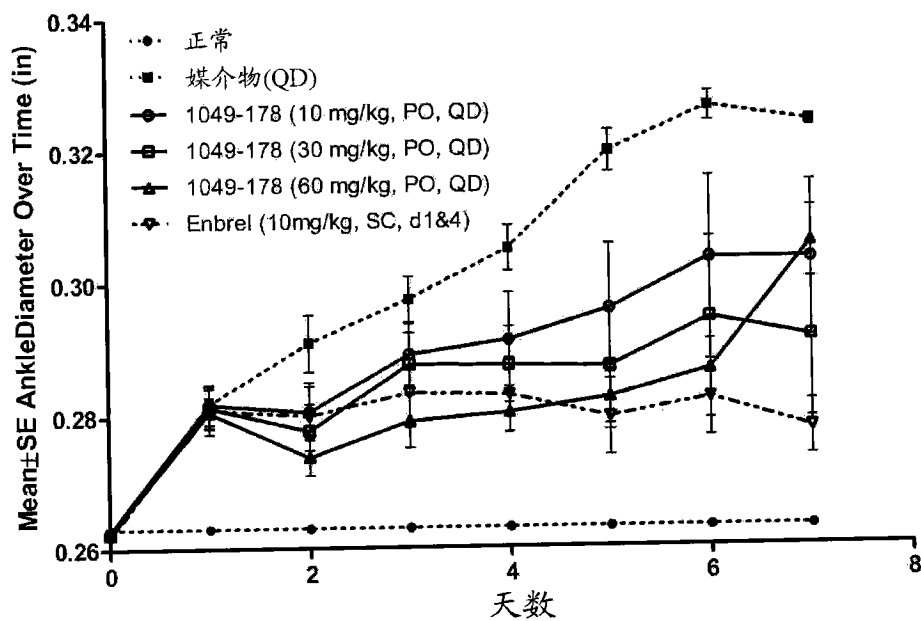


图 8

RTTC-IK-2_Ank_治疗性

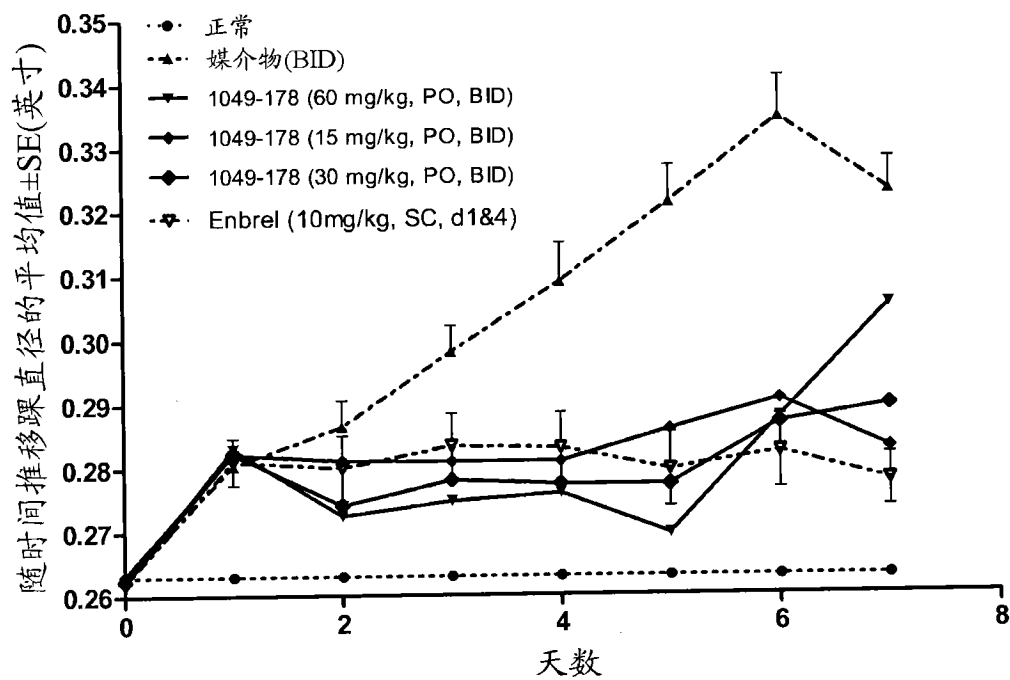


图 9

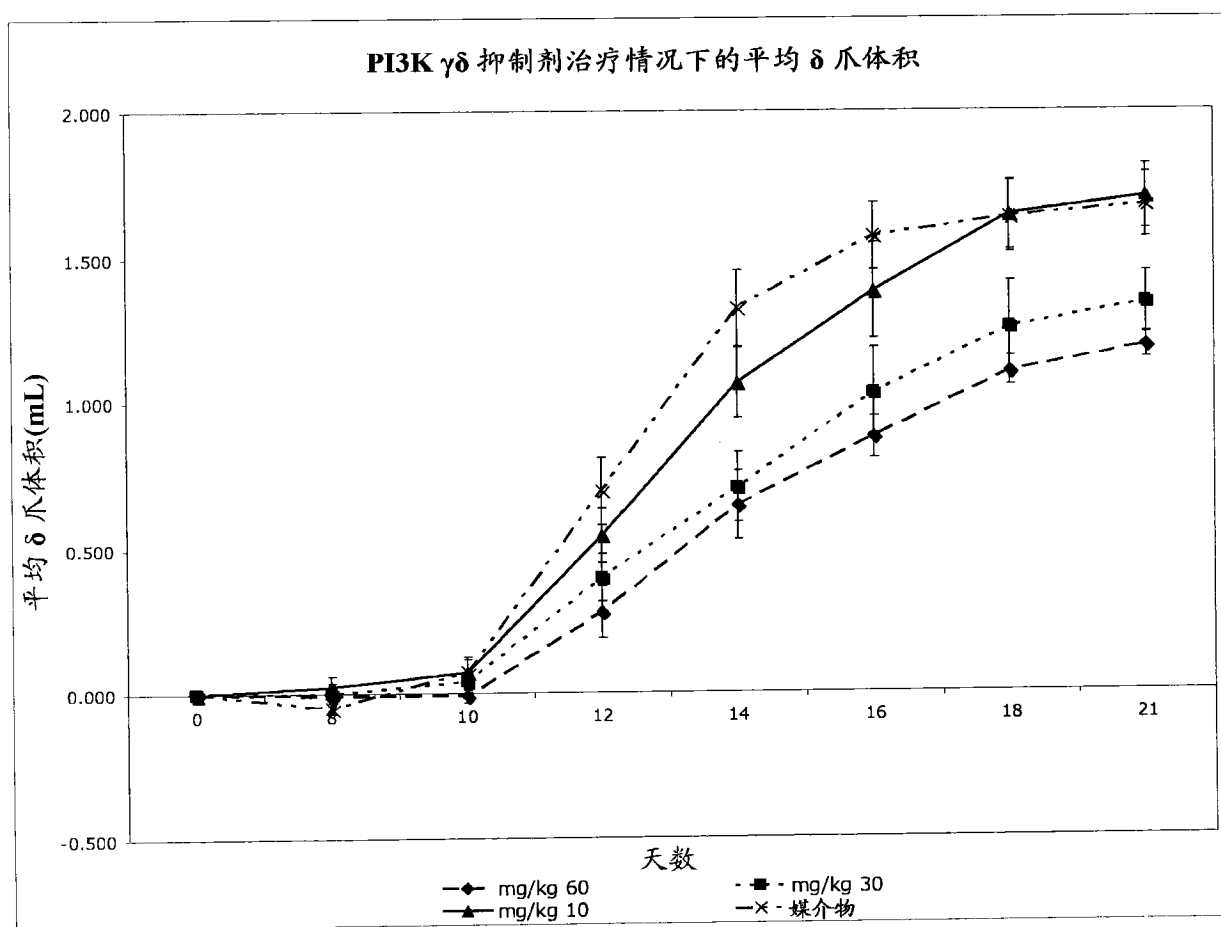


图 10

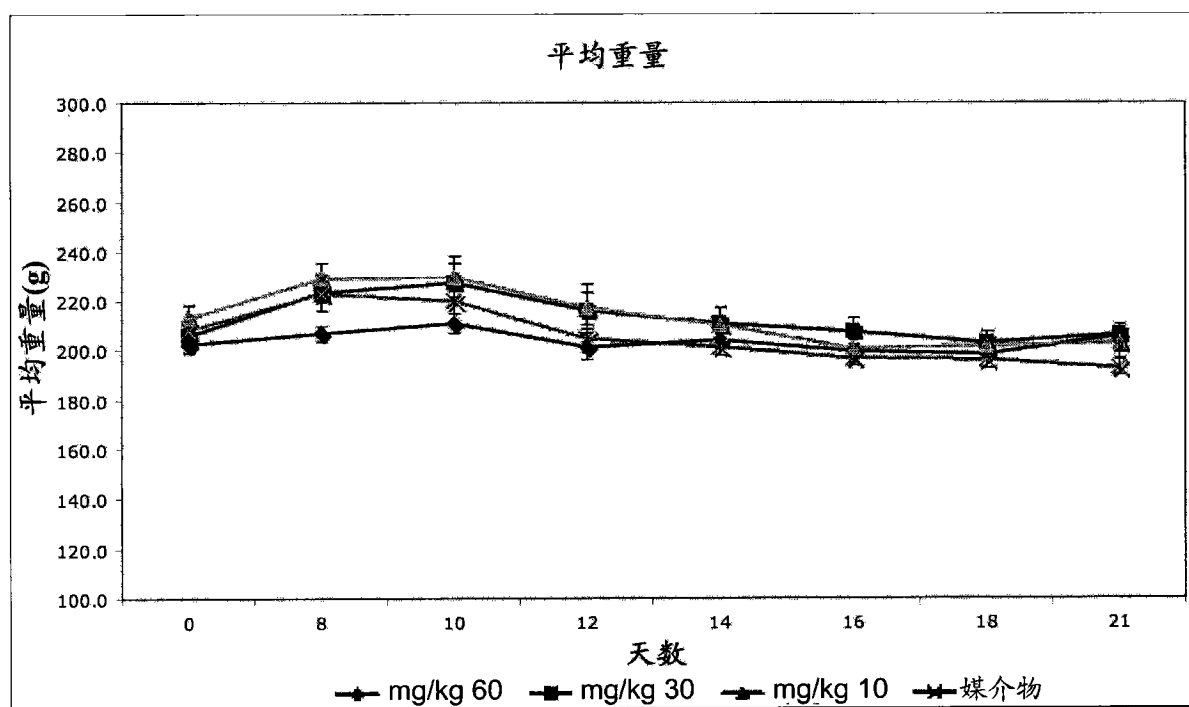


图 11