



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105254634 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201510632842. 3	<i>A61P 37/02</i> (2006. 01)
(22) 申请日 2007. 12. 05	<i>A61P 25/28</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据	<i>A61P 3/00</i> (2006. 01)
60/873090 2006. 12. 05 US	<i>A61P 27/02</i> (2006. 01)
(62) 分案原申请数据	<i>A61P 11/00</i> (2006. 01)
200780044849. 7 2007. 12. 05	<i>A61P 13/12</i> (2006. 01)
(71) 申请人 拜耳知识产权有限责任公司	<i>A61P 7/02</i> (2006. 01)
地址 德国蒙海姆	<i>A61P 9/12</i> (2006. 01)
(72) 发明人 M. 亨特曼 J. 伍德 W. 斯科特	<i>A61P 9/04</i> (2006. 01)
M. 米歇尔斯 A. M. 坎贝尔	<i>A61P 3/10</i> (2006. 01)
A. M. 比利翁 R. B. 罗利 A. 雷德曼	<i>A61P 27/06</i> (2006. 01)
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司	<i>A61P 17/06</i> (2006. 01)
72001	<i>A61P 35/00</i> (2006. 01)
代理人 张宇腾 万雪松	<i>A61P 19/02</i> (2006. 01)
(51) Int. Cl.	<i>A61P 35/02</i> (2006. 01)
<i>C07D 487/04</i> (2006. 01)	
<i>A61K 31/5377</i> (2006. 01)	
<i>A61K 31/519</i> (2006. 01)	
<i>A61P 9/00</i> (2006. 01)	
<i>A61P 29/00</i> (2006. 01)	

权利要求书11页 说明书82页

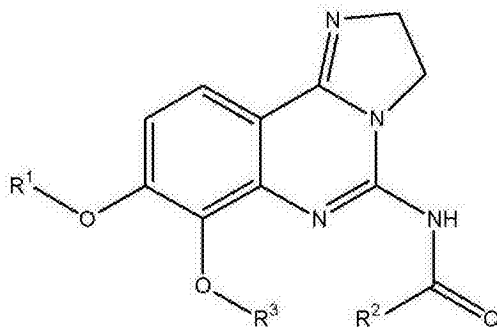
(54) 发明名称

用于治疗过度增殖疾病和血管发生相关性疾病的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉取代衍生物

(57) 摘要

本发明涉及一种用于治疗过度增殖疾病和血管发生相关性疾病的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉取代衍生物,特别是涉及所述新的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉类化合物、包含这些化合物的药物组合物以及将这些化合物或组合物单独作为药剂或与其它活性成分组合用于抑制磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)和治疗与磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)活性相关的疾病,特别是治疗过度增殖疾病和/或血管发生疾病。

1. 下式的化合物：



或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体，其中：

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

R^2 是任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代的杂芳基；

R^3 是烷基或环烷基；

R^4 是氢、羟基或烷氧基， R^5 和 $R^{5'}$ 可以相同或不同，并且独立地为氢、烷基、环烷基烷基或烷氧基烷基，或者 R^5 和 $R^{5'}$ 可以与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元含氮杂环，该杂环任选地含有至少一个另外的选自氧、氮或硫的杂原子，并且可任选地由一或多个 $R^{6'}$ 基团取代，或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 5-6 元含氮杂环，该杂环任选地含有一或多个氮、氧或硫原子，并且可任选地有一或多个 $R^{6'}$ 基团取代；

每次出现的 R^6 可以相同或不同，并且独立地为卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环、杂环基烷基、烷基 $-OR^7$ 、烷基 $-SR^7$ 、烷基 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、烷基 $-COR^7$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CON(R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 或 $-NR^7COR^7$ ，这些基团各自可任选地由一或多个 R^8 基团取代；

每次出现的 $R^{6'}$ 可以相同或不同，并且独立地为烷基、环烷基烷基或烷基 $-OR^7$ ；

每次出现的 R^7 和 $R^{7'}$ 可以相同或不同，并且独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂环、杂环基烷基或杂芳基烷基；

每次出现的 R^8 独立地为硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、卤素、氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂环、杂环基烷基或杂芳基烷基；

n 是 1 至 4 的整数， m 是 0 至 4 的整数，条件是当 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成含氮的 3-7 元环时， $n+m \leq 4$ 。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 是任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代的含氮杂芳基。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^5 和 $R^{5'}$ 独立地为烷基。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所连接的氮原子一起形成含氮的 5-6 元杂环，该杂环含有至少一个另外的选自氧、氮或硫的杂原子，并且其任选地由一个或多个 $R^{6'}$ 基团取代。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 R^4 是羟基。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 5-6 元含氮杂环，该杂环任选地含有一个或多个氧、氮或硫原子，并且其可任选地由一个或多个 $R^{6'}$ 基团取代。

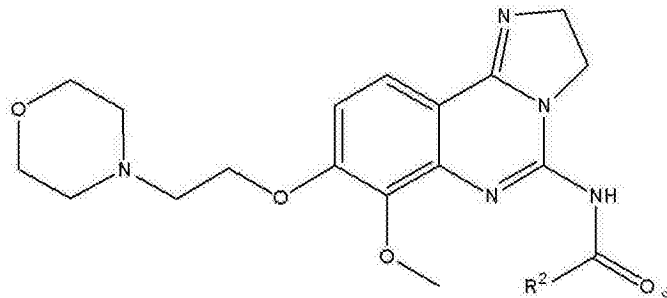
7. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 是甲基。

8. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻

吩,它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

9. 权利要求 2 的化合物,其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑或噻唑,它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

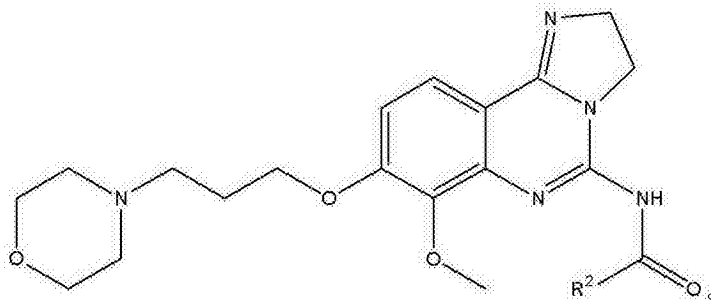
10. 权利要求 1 的化合物,其具有如下式:



11. 权利要求 10 的化合物,其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻吩,它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

12. 权利要求 11 的化合物,其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑或噻唑,它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

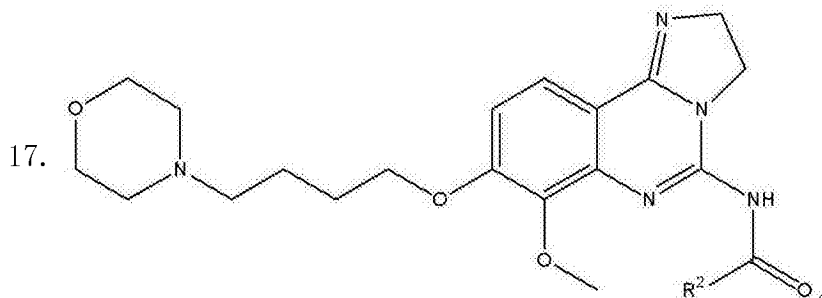
13. 权利要求 1 化合物,其具有如下式:



14. 权利要求 13 的化合物,其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻吩,它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

15. 权利要求 14 的化合物,其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑或噻唑,它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

16. 权利要求 1 的化合物,其具有如下式:

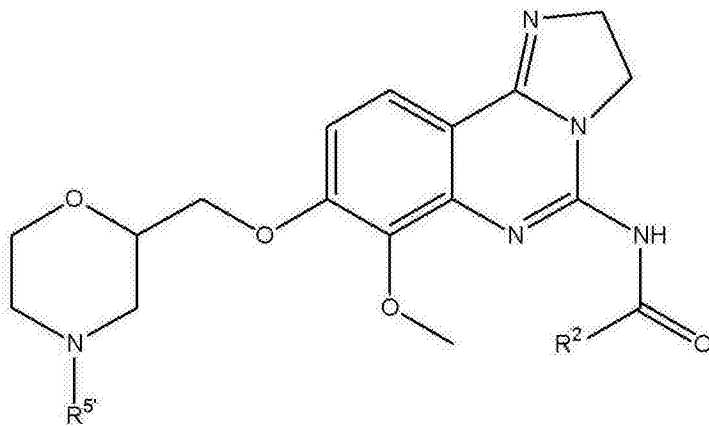


权利要求 16 的化合物,其

中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻吩,它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

18. 权利要求 17 的化合物,其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑或噻唑,它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

19. 权利要求 1 的化合物,其具有如下式:

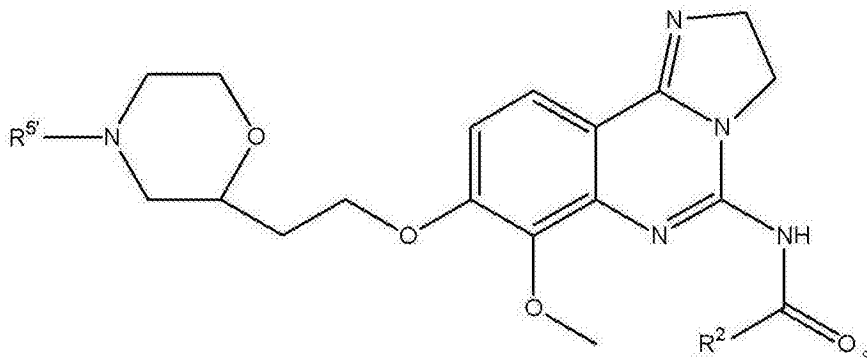


20. 权利要求 19 的化合物, 其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻吩, 它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

21. 权利要求 20 的化合物, 其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑或噻唑, 它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

22. 权利要求 19 的化合物, 其中 $R^{5'}$ 是烷基。

23. 权利要求 1 的化合物, 其具有如下式:



24. 权利要求 23 的化合物, 其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻吩, 它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

25. 权利要求 24 的化合物, 其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑或噻唑, 它们任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

26. 权利要求 23 的化合物, 其中 $R^{5'}$ 是烷基。

27. 前述权利要求之任一项的化合物, 其为:

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺;

N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺;

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺;

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]异烟酰胺;

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-4-丙基嘧啶-5-甲酰胺；

N-{8-[2-(4-乙基吗啉-2-基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺；

N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺；

N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺；

N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺；

N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺 1-氧化物；

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-6-(2-吡咯烷-1-基乙基)烟酰胺；

6-(环戊基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺；

N-[8-(2-羟基-3-吗啉-4-基丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺；

N-{7-甲氧基-8-[3-(3-甲基吗啉-4-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺；

N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺；

N-(8-{2-[4-(环丁基甲基)吗啉-2-基]乙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺；

N-(7-甲氧基-8-{2-[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]乙氧基}-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺；

N-{8-[(4-乙基吗啉-2-基)甲氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺；

N-(7-甲氧基-8-{[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]甲氧基}-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺；

N-{7-甲氧基-8-[(4-甲基吗啉-2-基)甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-4-甲酰胺；

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉

啉-5-基]嘧啶-4-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酰胺;

rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺;

rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)-6-甲基烟酰胺;

rel-6-乙酰氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

6-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-2-甲基烟酰胺;

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-4-甲基嘧啶-5-甲酰胺;

6-氨基-5-溴-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺;

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-1,3-噁唑-5-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(吗啉-2-基甲氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺;

2-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺;

2-氨基-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}-1,3-噁唑-5-甲酰胺;

rel-2-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺;

rel-6-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺;

2-[(2-羟乙基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-2-[(3-甲氧基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺;

2-氨基-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-2-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺;

2-[(2-甲氧基乙基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

2- {[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

6-氨基-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-5-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-哌嗪-1-基烟酰胺盐酸盐;

6-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺盐酸盐水合物;

6-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺盐酸盐;

6-[(4-氟苄基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

6-[(2-呋喃基甲基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

6-[(2-甲氧基乙基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(1H-吡咯-1-基)烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-吗啉-4-基烟酰胺;

N-{7-甲氧基-8-[3-(甲氨基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;

6-[(2,2-二甲基丙酰基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

6-[(环丙基羰基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(三氟甲基)烟酰胺;

6-(异丁酰基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

N-{7-甲氧基-8-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉

啉-5-基}烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]-2-[[(甲氨基)羰基]氨基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]-6-[[(甲氨基)羰基]氨基}烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]-2-(甲氨基)-1,3-噁唑-4-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]烟酰胺;

N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲酰胺};

N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]-6-甲基烟酰胺};

6-[[(异丙氨基)羰基]氨基}-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]-6-吡咯烷-1-基烟酰胺;

6-(二甲氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-哌啶-1-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(2-哌啶-1-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]烟酰胺;

6-[[(乙氨基)羰基]氨基}-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]烟酰胺;

6-氟-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]烟酰胺;

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺;

2-(乙氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]吡嗪-2-甲酰胺;

N-[8-(2-氨基乙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]烟酰胺;

6-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉啉-5-基]

异烟酰胺；

N-[8-[3-(二乙氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]

烟酰胺；

N-[8-[2-(二异丙氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]

烟酰胺；

N-[8-[2-(二乙氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]

烟酰胺；

N-[8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]

烟酰胺；

N-[8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]

烟酰胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺；

N-[8-(3-氨基丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺三氟乙酸盐；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]噻吩-2-甲酰胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

2-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-3-糠酰胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]噻吩-3-甲酰胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

6-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

5-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-甲基烟酰胺；

6-(乙酰基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体。

28. 权利要求 1-26 任何一项的化合物, 其为:

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-甲基烟酰胺;

5-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲酰胺;

N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;

N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;

6-{[(异丙氨基)羰基]氨基}-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

rel-6-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺;

rel-2-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺;

2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺;

N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体。

29. 药物组合物, 其包含如权利要求 1 的化合物或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体以及药学可接受的稀释剂或载体。

30. 权利要求 29 的药物组合物, 其中所述化合物以治疗有效量存在。

31. 权利要求 29 的药物组合物, 其还包括至少一种另外的活性化合物。

32. 权利要求 29 的药物组合物, 其中所述的另外的活性化合物是抗过度增殖剂、抗炎性剂、止痛剂、免疫调节剂、利尿剂、抗心律不齐剂、抗高胆固醇血症剂、抗糖尿病剂、抗血脂异常剂、抗糖尿病剂或抗病毒剂。

33. 权利要求 32 的药物组合物, 其中所述的另外的活性化合物是: 吉西他滨、紫杉醇、

顺铂、卡波铂、丁酸钠、5-FU、多柔比星、三苯氧胺、依托泊苷、曲妥珠单抗、吉非替尼、内含子 A、雷帕霉素、17-AAG、U0126、胰岛素、胰岛素衍生物、PPAR 配体、磺酰脲类药物、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、缩二脲、PTP-1B 抑制剂、DPP-IV 抑制剂、11- β -HSD 抑制剂、GLP-1、GLP-1 衍生物、GIP、GIP 衍生物、PACAP、PACAP 衍生物、胰泌素、胰泌素衍生物、阿地白介素、阿仑膦酸、alferone、阿利维 A 酸、别嘌吟醇、aloprim、aloxi、六甲蜜胺、氨基苯乙哌啶酮、阿米斯丁、氨柔比星、安吡啶、阿纳曲唑、anzmet、aranesp、arglabin、三氧化二砷、阿诺新、5-氮杂胞苷、硫唑嘌呤、BCG 或 ticeBCG、苯丁抑制素、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、贝沙罗汀、硫酸博来霉素、溴尿苷、硼替佐米、白消安、降钙素、campath、卡培他滨、卡波铂、卡索地司、cefesone、基因重组 IL-2、柔红霉素盐酸盐、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、克拉屈滨、氯甲双磷酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、柔红霉素脂质体、地塞米松、地塞米松磷酸盐、戊酸雌二醇 (delestrogen)、地尼白介素-毒素连接物、甲基氢化泼尼松、地洛瑞林、右丙亚胺、二乙基己烯雌酚、大扶康、多西他赛、去氧氟尿苷、阿霉素、屈大麻酚、DW-166HC、醋酸亮丙瑞林、elitek、ellence、emend、表柔比星、依泊艾汀 α 、红细胞生成素针剂、依他铂、盐酸左旋米唑、微粉化雌二醇制剂、雌二醇、雌氮芥磷酸钠、乙炔基雌二醇、阿密磷定、依替膦酸、依托泊苷注射剂、依托泊苷、法倔唑、非拉司汀、非那司提、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、5-氟脱氧尿苷单磷酸酯、5-氟尿嘧啶 (5-FU)、氟甲睾酮、氟硝丁酰胺、福美坦、fosteabine、福替目丁、氟维司群、gammagard、吉西他滨、吉姆单抗、格列卫、卡氮芥糯米纸胶囊剂、戈舍瑞林、谷尼色创 HCl、组氨瑞林、和美新、氢化可的松、eyrthro- 羟基壬基腺嘌呤、羟基脲、替伊莫单抗、去甲氧基柔红霉素、异环磷酰胺、干扰素 α 、干扰素 α 2、干扰素 α -2A、干扰素 α -2B、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β 、干扰素 γ -1a、白细胞介素 -2、内含子 A、伊丽莎、伊立替康、凯特瑞、蘑菇多糖硫酸酯、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮脯利特、亮脯利特乙酸盐、左旋咪唑、左亚叶酸钙盐、左甲状腺素钠、左甲状腺素钠制剂、环己亚硝脲、氯尼达明、屈大麻酚、氮芥、甲钴胺、甲孕酮乙酸酯、甲地孕酮乙酸酯、苯丙酸氮芥、酯化雌激素片剂、6-巯基嘌呤、巯乙磺酸钠、氨甲蝶呤、美特维克、米替福新、二甲胺四环素、丝裂霉素 C、米托坦、米托蒽醌、Modrenal、Myocet、奈达铂、neulasta、纽曼格、优保津、安得乐、诺瓦得士、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽、奥坦西隆 HCl、orapred、奥沙利铂、紫杉醇、泼尼松磷酸钠制剂、培门冬酶、派罗欣、喷司他丁、溶血性链球菌制剂、毛果芸香碱 HCl、吡柔比星、普卡霉素、吡菲尔钠、松龙苯芥、脱氢皮质醇、泼尼松、马雌激素、甲苄肼、procrit、雷替曲塞、利比、铈 -186 依替膦酸、利妥昔单抗、罗茛菪、胞壁酰基二肽、盐酸毛果芸香碱片剂、善宁、沙格司亭、司莫司汀、西佐喃、索布佐生、甲强龙注射剂、膦门冬酸、干细胞疗法、链脲菌素、氯化镉 -89、左旋甲状腺素钠、三苯氧胺、坦洛新、他索纳明、睾内酯、紫杉特尔、替西白介素、替莫唑胺、替尼泊忒、丙酸睾酮、甲睾酮胶囊剂、硫鸟嘌呤、塞替派、促甲状腺素、替鲁膦酸、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、群司珠单抗、苏消安、维 A 酸、trexall、三甲基三聚氰胺、曲美沙特、曲普瑞林乙酸盐、曲普瑞林双羟萘酸盐、UFT、尿苷、戊柔比星、维斯纳利酮、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、维鲁利秦、右雷左生粉针剂、净司他丁斯酯、枢复宁、ABI-007、阿考比芬、干扰素 γ 1b、affinitak、氨基蝶呤、阿佐昔芬、阿索立尼、阿他美坦、阿曲生坦、BAY43-9006 (索拉非尼)、阿瓦斯丁、CCI-779、CDC-501、西乐葆、西妥昔单抗、克立那托、醋酸环丙孕酮、地西台宾、DN-101、多柔比星 -MTC、dSLIM、度他雄胺、艾特味林、艾佛鸟氨酸、依沙替康、芬维 A 胺、组胺二盐酸盐、组氨瑞林水凝胶植入物、钬 -166DOTMP、伊班

膦酸、干扰素 γ 、内含子 -PEG、伊沙匹隆、镇眼帽贝血蓝蛋白、L-651582、兰乐肽、拉索昔芬、Libra、氯那法尼、米泼昔芬、米诺膦酸、MS-209、脂质体 MTP-PE、MX-6、纳发阮林、奈莫柔比星、新伐司他、诺拉曲塞、奥利美生、长春新碱微囊剂、osidem、紫杉醇多谷氨酸酯、帕米膦酸二钠、PN-401、QS-21、四氟硫安定、R-1549、雷洛昔芬、豹蛙酶、13- 顺视黄酸、沙铂、西奥骨化醇、T-138067、塔西法、二十二碳六烯酸和紫杉醇轭合物、胸腺素 $\alpha 1$ 、噻唑呋林、替匹法尼、替拉扎明、TLK-286、托瑞米芬、TransMID-107R、伐司朴达、伐普肽、伐他拉尼、维替泊芬、长春氟宁、Z-100、唑来膦酸或它们的组合。

34. 包装的药物组合物，其包括容器、权利要求 29 的药物组合物和使用所述药物组合物治疗哺乳动物疾病或病症的说明书。

35. 抑制细胞中的磷脂酰肌醇 -3- 激酶的方法，其包括使细胞接触一种或多种权利要求 1 的化合物。

36. 治疗哺乳动物中由磷脂酰肌醇 -3- 激酶抑制调节的疾病的方法，其包括将治疗有效量的一种或多种权利要求 1 的化合物给药于需要治疗的哺乳动物。

37. 权利要求 36 的方法，其中所述由磷脂酰肌醇 -3- 激酶调节的疾病是血管发生疾病、炎性疾病、自身免疫疾病、心血管疾病、神经变性疾病、代谢失调、伤害感受疾病、眼病、肺病或肾病。

38. 权利要求 37 的方法，其中所述的心血管疾病是血栓症、肺动脉高血压、心脏肥厚、动脉粥样硬化或心力衰竭。

39. 权利要求 37 的方法，其中所述的炎性疾病是 COPD。

40. 权利要求 37 的方法，其中所述血管发生疾病是糖尿病视网膜病、缺血性视网膜 - 静脉闭塞、早产儿视网膜病变、黄斑变性、新生血管性青光眼、牛皮癣、晶体后纤维组织增生、血管纤维瘤、炎症、类风湿性关节炎、再狭窄、支架内再狭窄或血管移植再狭窄。

41. 治疗哺乳动物过度增殖疾病的方法，其包括将治疗有效量的一或多种权利要求 1 的化合物给药于需要治疗的哺乳动物。

42. 权利要求 41 的方法，其中所述的过度增殖疾病是癌症。

43. 权利要求 42 的方法，其中所述癌症是乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头和颈癌、甲状腺癌、副甲状腺癌或固体瘤的远端转移。

44. 权利要求 42 的方法，其中所述癌症是淋巴瘤、肉瘤或白血病。

用于治疗过度增殖疾病和血管发生相关性疾病的 2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹啉取代衍生物

[0001] 本申请是申请号为 200780044849.7, 申请日为 2007 年 12 月 5 日, 发明名称为“用于治疗过度增殖疾病和血管发生相关性疾病的 2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹啉取代衍生物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及新的 2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹啉类化合物、包含这些化合物的药物组合物、以及将这些化合物或组合物单独作为药剂或与其它活性成分组合用于抑制磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 和治疗与磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 活性相关的疾病, 特别是治疗过度增殖和 / 或血管发生疾病。

背景技术

[0003] 最近十年, 开发以活性异常蛋白激酶为靶点抗癌药物已获得许多成功。除了蛋白激酶的作用之外, 对于关键性调节第二信使的产生, 脂质激酶也起到重要作用。PI3K 脂质激酶家族产生结合并激活多种细胞靶点的 3'-磷酸肌醇, 从而引发广泛的信号转导级联 (Vanhaesebroeck 等, 2001 ;Toker, 2002 ;Pendaries 等, 2003 ;Downes 等, 2005)。这些级联最终在多种细胞过程中引起变化, 这些过程包括细胞增殖、细胞存活、分化、小泡转运、转移和趋化性。

[0004] 根据在结构和底物选择性两方面的差异, PI3K 可分为三种不同类型。而 PI3K 家族 II 类成员涉及调节肿瘤的生长 (Brown 和 Shepard, 2001 ;Traer 等, 2006), 大部分研究集中于 I 类酶及其在癌症中的作用 (Vivanco 和 Sawyers, 2002 ;Workman, 2004, Chen 等, 2005 ;Hennessey 等, 2005 ;Stauffer 等, 2005 ;Stephens 等, 2005 ;Cully 等, 2006)。

[0005] 根据蛋白质亚基组成的差异, I 类 PI3K 已传统地分为两个不同亚类。I_A类 PI3K 包括催化性的 p110 催化亚基 (p110 α , β 或 δ), 和 p85 调节亚基家族成员之一形成异二聚体。相比之下, I_B类 PI3K 催化亚基 (p110 γ) 和不同的 p101 调节亚基形成异二聚体 (由 Vanhaesebroeck 和 Waterfield, 1999 ;Funaki 等, 2000 ;Katso 等, 2001 综述)。这些蛋白质的 C-末端区包含与蛋白激酶远缘同源的催化结构域。PI3K γ 结构相似于 I_A类 p110, 但是缺少 N-末端 p85 结合部位 (Domin 和 Waterfield, 1997)。虽然整体结构相似, 催化 p110 亚基之间的同源性是低至中等程度。PI3K 同工型之间的最高同源性是在激酶结构域的激酶袋。

[0006] I_A类 PI3K 同工型由它们的 p85 调节亚基结合活化的受体酪氨酸激酶 (RTK) (包括 PDGFR、EGFR、VEGFR、IGF1-R、c-KIT、CSF-R 和 Met), 或结合酪氨酸磷酸化的衔接蛋白 (如 Grb2、Cb1、IRS-1 或 Gab1), 结果是刺激脂质激酶活性。已表明结合活化型 ras 致癌基因, 激活了 p110 β 和 p110 γ 同工型脂质激酶的活性 (Kodaki 等, 1994)。实际上, 这些同工型的致癌活性可能有赖于结合 ras (Kang 等, 2006)。相比之下, 凭借 Akt 的组成性活化, p110 α 和

p110 δ 同工型不依赖于结合 ras 而显示出致癌活性。

[0007] I 类 PI3K 催化由 PI(4,5)P₂[PIP₂] 至 PI(3,4,5)P₃[PIP₃] 的转化。凭借 PI3K 而生成的 PIP₃影响到调节和协调细胞增殖的生物终点、细胞存活、分化和细胞转移的多种信号转导过程。PIP₃与含有血小板-白细胞 C 激酶底物同系 (PH) 结构域的蛋白质结合,包括磷酸肌醇依赖性激酶、PDK1 和 Akt 原癌基因产物,将这些蛋白定位于活跃的信号转导区而且还直接促成它们的活化 (Klippel 等,1997 ;Fleming 等,2000 ;Itoh 和 Takenawa,2002 ; Lemmon,2003)。PDK1 和 Akt 的这种共定位促进 Akt 的磷酸化和活化。Akt 羧基末端 Ser⁴⁷³的磷酸化促使 Akt 活化环中 Thr³⁰⁸磷酸化 (Chan 和 Tsichlis,2001 ;Hodgekinson 等,2002 ; Scheid 等,2002 ;Hresko 等,2003)。一旦有活性,Akt 磷酸化并调节直接影响细胞周期进展及细胞存活的多种调节激酶途径。

[0008] Akt 活化的许多效应是由它对途径的负调节作用介导的,这些途径影响细胞存活并且在癌中通常调节异常。通过调节细胞凋亡和细胞周期机制的组成部分, Akt 促进肿瘤细胞存活。Akt 是磷酸化和钝化促凋亡 BAD 蛋白的几个激酶之一 (del Paso 等,1997 ; Pastorino 等,1999)。Akt 通过磷酸化胱天蛋白酶 9 的 Ser¹⁹⁶阻断细胞色素 C 依赖性胱天蛋白酶的活化,还可以促进细胞存活 (Cardone 等,1998)。

[0009] Akt 在几个水平上影响基因转录。由 Akt 介导的 MDM2E3 泛素连接酶 Ser¹⁶⁶和 Ser¹⁸⁶的磷酸化有助于 MDM2 的核输入和泛素连接酶复合体的形成和活化。核 MDM2 靶向 p53 肿瘤抑制基因使其降解,这一过程可被 LY294002 阻断 (Yap 等,2000 ;Ogarawa 等,2002)。MDM2 对 p53 的负调节负面地影响由 p53 调节的促凋亡基因 (如 Bax、Fas、PUMA 和 DR5)、细胞周期抑制因子、p21^{Cip1}和 PTEN 肿瘤抑制基因的转录 (Momand 等,2000 ;Hupp 等,2000 ;Mayo 等,2002 ;Su 等,2003)。相似地,由 Akt 介导的 Forkhead 转录因子 FKHR、FKHRL 和 AFX 的磷酸化 (Kops 等,1999 ;Tang 等,1999),促使它们结合 14-3-3 蛋白并且由细胞核输出至细胞溶质 (Brunet 等,1999)。Forkhead 活性的这种功能失活也影响促凋亡基因和促血管生成基因的转录,包括 Fas 配体 (Ciechomska 等,2003)、促凋亡 Bcl-2 家族成员 Bim(Dijkers 等,2000) 和血管生成素 (Ang-1) 拮抗物 Ang-2(Daly 等,2004) 的转录。Forkhead 转录因子调节细胞周期蛋白依赖性激酶 (Cdk) 抑制因子 p27^{Kip1}的表达。确实已证明 PI3K 抑制剂诱导 p27^{Kip1}表达而引起 Cdk1 抑制、细胞周期停滞和凋亡。据报道 Akt 也磷酸化 p21^{Cip1} (在 Thr¹⁴⁵) 和 p27^{Kip1} (在 Thr¹⁵⁷),促进它们与 14-3-3 蛋白的结合,引起细胞核输出和胞质滞留,阻止它们抑制细胞核 Cdk(Zhou 等,2001 ;Motti 等,2004 ;Sekimoto 等,2004)。除了这些效应以外,Akt 磷酸化 IKK (Romashkova 和 Makarov,1999),导致 I κ B 的磷酸化和降解,以及随后的 NF κ B 细胞核转移,引起存活基因如 IAP 和 Bcl-X_L的表达。

[0010] PI3K/Akt 途径也通过 JNK 和 p38^{MAPK} MAP 激酶 (与凋亡的诱导有关) 而与凋亡的抑制有关系。假定是通过磷酸化和抑制两个 JNK/p38 调节激酶,即凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) (Kim 等,2001 ;Liao 和 Hung,2003 ;Yuan 等,2003) 和混合谱系激酶 3 (MLK3) (Lopez-Illasaca 等,1997 ;Barthwal 等,2003 ;Figueroa 等,2003 ;),Akt 抑制 JNK 和 p38^{MAPK}的信号转导。在用细胞毒剂处理的肿瘤中观察到诱导的 p38^{MAPK}活性,这对于诱导细胞死亡的那些药剂是必要的 (由 Olson 和 Hallahan 综述,2004)。因此,PI3K 途径抑制剂可能促进共给药的细胞毒性药物的活性。

[0011] PI3K/Akt 信号转导的另一作用涉及通过调节糖原合酶激酶 3 (GSK3) 的活性来调

节细胞周期进程。在休眠细胞中 GSK3 的活性提高,在其中它磷酸化细胞周期蛋白 D₁的 Ser²⁸⁶,靶向泛素化和降解蛋白 (Diehl 等,1998) 并且阻止进入 S 期。Akt 通过磷酸化 Ser⁹ 抑制 GSK3 活性 (Cross 等,1995)。这导致细胞周期蛋白 D₁水平的提高而促进细胞周期进程。经由激活 wnt/ β -联蛋白信号转导途径, GSK3 活性的抑制还影响到细胞增殖 (Abbosh 和 Nephew, 2005 ;Naito 等, 2005 ;Wilker 等, 2005 ;Kim 等, 2006 ;Segrelles 等, 2006)。Akt 介导的 GSK3 磷酸化导致 β -联蛋白的稳定性和核定位,这继而致使 c-myc 和细胞周期蛋白 D1 (β -联蛋白 /Tcf 途径的靶标) 的表达增强。

[0012] 虽然 PI3K 信号转导被许多与致癌基因和肿瘤抑制都相关的信号转导网络利用, PI3K 及其活性与癌症直接相关。在膀胱和结肠肿瘤和细胞系中,已观察到 p110 α 和 p110 β 同工型二者的过量表达,并且通常过量表达与增强的 PI3K 活性有关系 (Bénistant 等, 2000)。据报道在卵巢和宫颈肿瘤和肿瘤细胞系以及肺鳞状细胞癌中过量表达 p110 α 。在宫颈和卵巢肿瘤细胞系中, p110 α 的过量表达与增强的 PI3K 活性有关 (Shayesteh 等, 1999 ; Ma 等, 2000)。在结肠直肠癌中已观察到增强的 PI3K 活性 (Phillips 等, 1998) 并且在乳腺癌中已观察到表达增强 (Gershtein 等, 1999)。

[0013] 近几年,已在许多癌症中确定编码 p110 α (PIK3CA) 基因的体细胞突变。至今收集的数据表明在在约 32%的结肠直肠癌 (Samuels 等, 2004 ;Ikenoue 等, 2005)、18-40%的乳腺癌 (Bachman 等, 2004 ;Campbell 等, 2004 ;Levine 等, 2005 ;Saal 等, 2005 ;Wu 等, 2005)、27%的成胶质细胞瘤 (Samuels 等, 2004 ;Hartmann 等, 2005, Gallia 等, 2006)、25%的胃癌 (Byun 等, 2003 ;Samuels 等, 2004 ;Li 等, 2005)、36%的肝细胞癌 (Lee 等, 2005)、4-12%的卵巢癌 (Levine 等, 2005 ;Wang 等, 2005)、4%的肺癌 (Samuels 等, 2004 ;Whyte 和 Holbeck, 2006), 以及可达 40%的子宫内膜癌 (Oda 等, 2005) 中, PIK3CA 是突变的。据报道在少突胶质细胞瘤、星细胞瘤、成神经管细胞瘤和甲状腺瘤中 PIK3CA 发生突变 (Broderick 等 2004 ; Garcia-Rostan 等, 2005)。根据观察到的突变高频率, PIK3CA 是与癌症相关的最经常突变的两个基因之一,另一个是 K-ras。大于 80% PIK3CA 突变集中在蛋白质的两个区域内,即螺旋 (E545K) 结构域和催化 (H1047R) 结构域。生化分析和蛋白表达研究表明两种突变都导致组成性 p110 α 催化活性增强并且实际上是致癌的 (Bader 等, 2006 ;Kang 等, 2005 ;Samuels 等, 2005 ;Samuels 和 Ericson, 2006)。最近,已报道 PIK3CA 基因敲除小鼠胚胎成纤维细胞不足以从各种生长因子受体 (IGF-1、胰岛素、PDGF、EGF) 向下游传导信号,并且抵抗由多种致癌 RTK (IGFR、野生型 EGFR 和体细胞激活性突变体 EGFR、Her2/Neu) 引起的转化 (Zhao 等, 2006)。

[0014] 体内 PI3K 的功能研究已表明在裸小鼠中由 siRNA 介导的对 p110 β 的负调节抑制 Akt 磷酸化和 HeLa 细胞肿瘤的生长 (Czuderna 等, 2003)。在相似实验中也表明,在体内和体外由 siRNA-介导的对 p110 β 的负调节抑制神经胶质肿瘤细胞的生长 (Pu 等, 2006)。显性负调控 p85 调节亚基对 PI3K 功能的抑制可以阻断细胞分裂和细胞转化 (Huang 等, 1996 ; Rahimi 等, 1996)。在许多肿瘤细胞中也已确认,在编码 PI3K 的调节亚基 p85 α 和 p85 β 的基因中发生的一些体细胞突变导致脂质激酶活性增强 (Janssen 等, 1998 ;Jimenez 等, 1998 ;Philp 等, 2001 ;Jucker 等, 2002 ;Shekar 等, 2005)。在体外中和 PI3K 抗体也阻断细胞分裂并且可以诱导凋亡 (Roche 等, 1994 ;Roche 等, 1998 ;Bénistant 等, 2000)。利用 PI3K 抑制剂 LY294002 和渥曼青霉素进行的体内原理证明研究证明对 PI3K 信号转导的抑制减缓

肿瘤的生长 (Powis 等,1994 ;Shultz 等,1995 ;Semba 等,2002 ;Ihle 等,2004)。

[0015] I 类 PI3K 活性的过表达,或它们脂质激酶活性的激发,与对靶向疗法(如伊马替尼和曲妥珠单抗)和细胞毒性化学疗法,还有放射治疗的抗性有关 (West 等,2002 ;Gupta 等,2003 ;Osaki 等,2004 ;Nagata 等,2004 ;Gottschalk 等,2005 ;Kim 等,2005)。已表明在前列腺癌细胞中,PI3K 的激活导致多药耐药性相关蛋白-1(MRP-1) 的表达以及随后对化学治疗抗性的诱导 (Lee 等,2004)。

[0016] PTEN 肿瘤抑制基因,编码 PI(3)P 磷酸酶,是人类癌症中最常见的灭活基因之一,这一发现进一步突出 PI3K 信号转导在肿瘤发生中的重要性 (Li 等,1997, Steck 等,1997 ;Ali 等,1999 ;Ishii 等,1999)。PTEN 去磷酸化 PI(3,4,5)P₃成 PI(4,5)P₂而拮抗 PI3K- 依赖性信号转导。在含有无功能活性 PTEN 的细胞中,PIP₃水平增高,信号转导活性水平高 (Haas-Kogan 等,1998 ;Myers 等,1998 ;Taylor 等,2000),增殖潜力提高,以及对促凋亡刺激的敏感度降低 (Stambolic 等,1998)。PTEN 功能的复原抑制 PI3K 信号转导 (Taylor 等,2000),抑制细胞生长并且复原细胞对促凋亡刺激的敏感度 (Myers 等,1998 ;Zhao 等,2004)。相似地,在缺乏功能性 PTEN 的肿瘤中,PTEN 功能的恢复抑制体内肿瘤生长 (Stahl 等,2003 ;Su 等,2003 ;Tanaka 和 Grossman,2003) 并且使细胞对细胞毒剂敏感 (Tanaka 和 Grossman,2003)。

[0017] I 类 PI3K 家族对于促使细胞存活和细胞增殖的多种信号转导途径的调节,明确地起到重要作用,并且它们的脂质激酶的活化显著地促使人类恶性肿瘤的形成。另外,抑制 PI3K 可能潜在地克服引起对化学治疗剂抗性的细胞机制。因此,在体内 I 类 PI3K 活性的有效抑制剂具有不仅抑制肿瘤生长而且使肿瘤细胞对促凋亡刺激敏感的潜能。

[0018] 在炎症性疾病中,起源于化学引诱物受体的信号转导途径被认为是控制白细胞移动性的重要靶点。白细胞的转移由化学引诱物因子(它激活异三聚体 GPCR 并由此引发多种下游的细胞内活动)控制。沿着这些途径之一的、引起游离 Ca²⁺迁移、细胞骨架重组和定向移动的信号转导,依赖于由 PI3K 活性产生的衍生自脂质的第二信使 (Wymann 等,2000 ;Stein 和 Waterfield,2000)。

[0019] PI3K γ 调节细胞中的 cAMP 基线水平和控制收缩性。最近研究表明 cAMP 基线水平的改变促使突变型小鼠中收缩性增加。因此,此研究表明 PI3K γ 抑制剂能潜在地治疗充血性心力衰竭、局部缺血、肺动脉高血压、肾衰竭、心脏肥大、动脉粥样硬化、血栓栓塞症和糖尿病。

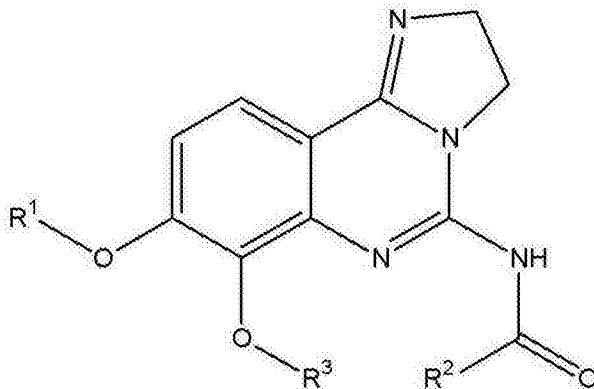
[0020] 预期 PI3K 抑制剂能阻断来自 GPCR 的信号转导并且阻断各种免疫细胞的激活,产生具有治疗炎症性疾病和免疫调节疾病潜能的宽抗炎性谱,包括哮喘、遗传过敏性皮炎、鼻炎、变应性疾病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、败血症性休克、关节病、自身免疫病症如类风湿性关节炎和格雷夫斯病、糖尿病、癌症、心肌收缩紊乱、血栓栓塞和动脉粥样硬化。

[0021] 在此所述的 PI3K 抑制剂化合物和组合物,包括其盐、代谢产物、溶剂化物、盐的溶剂化物、水合物及其立体异构体形式,显示出抗增殖活性,并且因此用于预防或治疗与过度增殖相关的疾病。

发明内容

[0022] 本发明的一种实施方式包括式 (I) 化合物:

[0023]



式 I

[0024] 或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体,其中:

[0025] R^1 是 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$;

[0026] R^2 是任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代的杂芳基;

[0027] R^3 是烷基或环烷基;

[0028] R^4 是氢、羟基或烷氧基, R^5 和 $R^{5'}$ 可以相同或不同,并且独立地为氢、烷基、环烷基烷基(cycloalkylalkyl)或烷氧基烷基,或者 R^5 和 $R^{5'}$ 可以与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元含氮杂环,该杂环任选地含有至少一个另外的选自氧、氮或硫的杂原子,并且可任选地由一或多个 R^6 基团取代,或者 R^4 和 R^5 可以与它们所连接的原子一起形成 5-6 元含氮杂环,该杂环任选地含有一或多个氮、氧或硫原子,并且可任选地由一或多个 R^6 基团取代;

[0029] 每次出现的 R^6 可以相同或不同,并且独立地为卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环、杂环基烷基、烷基 $-OR^7$ 、烷基 $-SR^7$ 、烷基 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、烷基 $-COR^7$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CON(R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 或 $-NR^7COR^7$, 这些基团各自可任选地由一或多个 R^8 基团取代;

[0030] 每次出现的 R^6 可以相同或不同,并且独立地为烷基、环烷基烷基或烷基 $-OR^7$;

[0031] 每次出现的 R^7 和 $R^{7'}$ 可以相同或不同,并且独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂环、杂环基烷基、或杂芳基烷基;

[0032] 每次出现的 R^8 独立地为硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、卤素、氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂环、杂环基烷基或杂芳基烷基;

[0033] n 是 1 至 4 的整数, m 是 0 至 4 的整数,条件是当 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成含氮的 5-6 元环时, $n+m \leq 4$ 。

[0034] 在优选实施方式中,本发明包括式 (I) 的化合物,其中 R^2 是任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代的含氮杂芳基。

[0035] 在另一优选实施方式中,本发明包括式 (I) 的化合物,其中 R^5 和 $R^{5'}$ 独立地为烷基;

[0036] 在又一优选实施方式中,本发明包括式 (I) 的化合物,其中 R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所连接的氮原子一起形成含氮的 5-6 元杂环,该杂环含有至少一个另外的选自氧、氮或硫的杂原子,并且其可任选地由一个或多个 R^6 基团取代。

[0037] 在又一优选实施方式中,本发明包括式 (I) 的化合物,其中 R^4 是羟基。

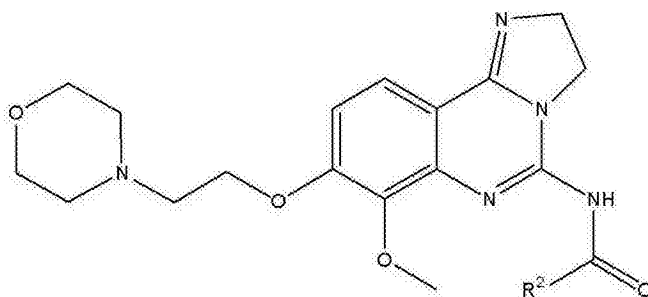
[0038] 在另一优选实施方式中,本发明包括式 (I) 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成 5-6 元含氮杂环,该杂环任选地含有一个或多个氧、氮或硫原子,并且其可任选地由一个或多个 R^6 基团取代。

[0039] 在又一优选实施方式中,本发明包括式 (I) 的化合物,其中 R^3 是甲基。

[0040] 在又一优选实施方式中,本发明包括式 (I) 的化合物,其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯 (pyrrole)、噁唑、噻唑、咪唑或噻吩,任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代;更优选吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑或噻唑,任选地由 1、2 或 3 个 R^6 基团取代。

[0041] 在一特殊的实施方式中,本发明包括式 (Ia) 的化合物

[0042]

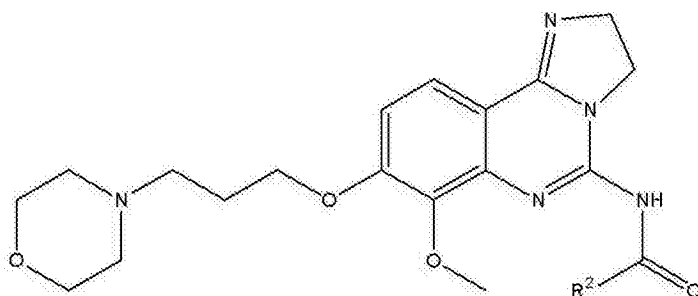


式 Ia

[0043] 或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体,其中 R^2 同上定义。

[0044] 在另一特殊的实施方式中,本发明包括式 (Ib) 的化合物

[0045]

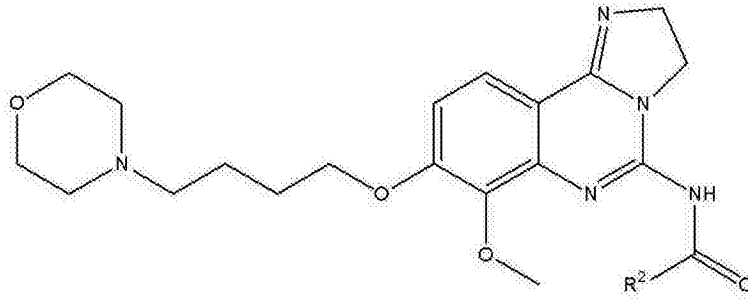


式 Ib

[0046] 或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体,其中 R^2 同上定义。

[0047] 在又一特殊的实施方式中,本发明包括式 (Ic) 的化合物:

[0048]

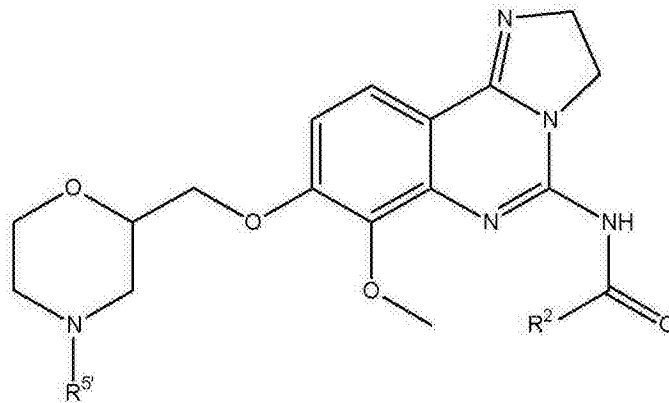


式 1c

[0049] 或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体,其中 R^2 同上定义。

[0050] 在又一特殊的实施方式中,本发明包括式 (Id) 的化合物:

[0051]

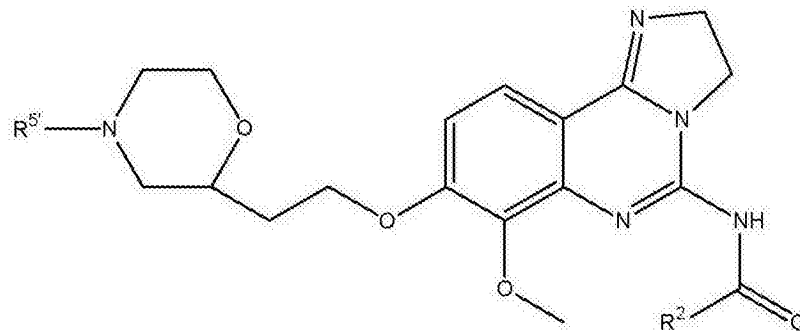


式 Id

[0052] 或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体,其中 R^2 和 R^4 同上定义。

[0053] 在又一特殊的实施方式中,本发明包括式 (Ie) 的化合物:

[0054]



式 Ie

[0055] 或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体,其中 R^2 和 R^4 同上定义。

[0056] 在一优选实施方式中,本发明包括式 (I)-(V) 的化合物,其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻吩,它们任选地由 1,2 或 3 个 R^6 基团取代;更优选,其中 R^2 是吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑或噻唑,它们任选地由 1,2 或 3 个 R^6 基团取代。

[0057] 在又一优选实施方式中,本发明包括如下列式的化合物:

[0058] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0059] N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺;

[0060] N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺;

[0061] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺;

[0062] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]异烟酰胺;

[0063] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺;

[0064] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-丙基嘧啶-5-甲酰胺;

[0065] N-{8-[2-(4-乙基吗啉-2-基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;

[0066] N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺;

[0067] N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺;

[0068] N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺;

[0069] N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺 1-氧化物;

[0070] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0071] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(2-吡咯烷-1-基乙基)烟酰胺;

[0072] 6-(环戊基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

[0073] N-[8-(2-羟基-3-吗啉-4-基丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

[0074] N-{7-甲氧基-8-[3-(3-甲基吗啉-4-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;

[0075] N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺;

[0076] N-(8-{2-[4-(环丁基甲基)吗啉-2-基]乙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺;

- [0077] N-(7-甲氧基-8-{2-[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]乙氧基}-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺;
- [0078] N-{8-[4-乙基吗啉-2-基]甲氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺;
- [0079] N-(7-甲氧基-8-{[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]甲氧基}-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺;
- [0080] N-{7-甲氧基-8-[4-甲基吗啉-2-基]甲氧基}-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺;
- [0081] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-4-甲酰胺;
- [0082] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-4-甲酰胺;
- [0083] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0084] rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺;
- [0085] rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)-6-甲基烟酰胺;
- [0086] rel-6-乙酰胺基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺;
- [0087] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;
- [0088] 6-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-2-甲基烟酰胺;
- [0089] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-4-甲基嘧啶-5-甲酰胺;
- [0090] 6-氨基-5-溴-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺;
- [0091] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-1,3-噁唑-5-甲酰胺;
- [0092] N-[7-甲氧基-8-(吗啉-2-基甲氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺;
- [0093] 2-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺;
- [0094] 2-氨基-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}-1,3-噁唑-5-甲酰胺;
- [0095] rel-2-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺;
- [0096] rel-6-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基

基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺;

[0097] 2-[(2-羟乙基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0098] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-[(3-甲氧基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0099] 2-氨基-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺;

[0100] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0101] 2-[(2-甲氧基乙基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0102] 2-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0103] 6-氨基-N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;

[0104] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-甲酰胺;

[0105] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0106] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-5-甲酰胺;

[0107] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-哌嗪-1-基烟酰胺盐酸盐;

[0108] 6-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺盐酸盐水合物;

[0109] 6-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺盐酸盐;

[0110] 6-[(4-氟苄基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

[0111] 6-[(2-呋喃基甲基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

[0112] 6-[(2-甲氧基乙基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

[0113] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(1H-吡咯-1-基)烟酰胺;

[0114] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-吗啉-4-基烟酰胺;

[0115] N-{7-甲氧基-8-[3-(甲氨基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;

- [0116] 6-[(2,2-二甲基丙酰基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;
- [0117] 6-[(环丙基羰基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺
- [0118] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺;
- [0119] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(三氟甲基)烟酰胺;
- [0120] 6-(异丁酰基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;
- [0121] N-{7-甲氧基-8-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;
- [0122] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-[[[(甲氨基)羰基]氨基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺];
- [0123] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-[[[(甲氨基)羰基]氨基]烟酰胺];
- [0124] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲氨基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;
- [0125] N-[7-甲氧基-8-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;
- [0126] N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺;
- [0127] N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-6-甲基烟酰胺;
- [0128] 6-[[[(异丙氨基)羰基]氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺];
- [0129] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-吡咯烷-1-基烟酰胺;
- [0130] 6-(二甲氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;
- [0131] N-[7-甲氧基-8-(3-哌啶-1-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;
- [0132] N-[7-甲氧基-8-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;
- [0133] N-[7-甲氧基-8-(2-哌啶-1-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;
- [0134] 6-[[[(乙氨基)羰基]氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺];
- [0135] 6-氟-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-

啉-5-基]烟酰胺;

[0136] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺;

[0137] 2-(乙氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺;

[0138] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0139] N-[8-(2-氨基乙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺;

[0140] 6-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺;

[0141] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]异烟酰胺;

[0142] N-{8-[3-(二乙氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺;

[0143] N-{8-[2-(二异丙氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺;

[0144] N-{8-[2-(二乙氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺;

[0145] N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺;

[0146] N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}烟酰胺;

[0147] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-2-(甲氨基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0148] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0149] N-[8-(3-氨基丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺三氟乙酸盐;

[0150] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]噻吩-2-甲酰胺;

[0151] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲酰胺;

[0152] 2-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0153] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-3-糠酰胺;

[0154] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]噻吩-3-甲酰胺;

[0155] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0156] 6-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0157] 5-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0158] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-甲基烟酰胺；

[0159] 6-(乙酰基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0160] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0161] 或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体。

[0162] 在优选实施方式中,本发明包括如下列式的化合物：

[0163] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0164] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-甲基烟酰胺；

[0165] 5-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0166] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0167] N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0168] N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0169] 6-{[(异丙氨基)羰基]氨基}-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0170] N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0171] N-[7-甲氧基-8-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0172] rel-6-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0173] rel-2-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0174] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0175] N-{8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

啉-5-基} 嘧啶-5-甲酰胺;

[0176] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0177] 或其生理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体。

[0178] 若化学命名和图示的化学结构有差异,则图示的化学结构优选于给出的化学命名。

[0179] 不局限于理论或机理,与现有的那些化合物相比,本发明的化合物显示出出乎意料的磷脂酰肌醇-3-激酶抑制活性以及化学和结构稳定性。这出乎意料的活性相信是以所述化合物的结构为基础的,特别是这些化合物的碱性,由于R¹是任选地由R⁵和R^{5'}取代的氨基。另外,考虑到体内的活性,适当选择R³和R²针对适当的同工型提供必要活性。

[0180] 定义

[0181] 术语“烷基”指直连或支链的仅由碳和氢原子组成的烃链基团,其仅包含碳和氢原子,不包含不饱和度,含有1至8个碳原子,并且其通过单键与分子的其余部分相连,举例说明,甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和1,1-二甲基乙基(叔丁基)。

[0182] 术语“烯基”是指含有碳碳双键的脂肪烃基团,其可以是含有约2至约10个碳原子的直链或支链,如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。

[0183] 术语“炔基”是指含有至少一个碳碳三键的直连或支链烃基,并且含有碳原子数的范围是约2至12个(目前优选含有约2至10个碳原子的基团),例如,乙炔基。

[0184] 术语“烷氧基”是指本文中定义的烷基通过氧与分子的其余部分相连。烷氧基的代表实例是甲氧基和乙氧基。

[0185] 术语“烷氧基烷基”是指本文中定义的烷氧基通过氧与烷基相连,此烷基在其任意碳原子位上与主结构相连,从而产生分子其余部分的稳定结构。烷氧基烷基的代表实例是-CH₂OCH₃、-CH₂OC₂H₅。

[0186] 术语“环烷基”是指含有约3至12个碳原子的非芳香性单或多环系,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基,多环环烷基的例子包括全氢萘基(perhydronaphthyl)、金刚烷基和降冰片基桥环基团或螺二环基团如(4,4)壬-2-基。

[0187] 术语“环烷基烷基”是指包含3-8个碳原子的含环基团直接与烷基相连,并且此烷基也在其任何碳原子位上与主结构相连,而且产生稳定结构,如环丙基甲基,环丁基乙基,环戊基乙基。

[0188] 术语“芳基”是指芳香基团,它含有6-14个碳原子,例如,苯基、萘基、四氢萘基(tetrahydronaphthyl)、茛满基、联苯基。

[0189] 术语“芳基烷基”是指如本文中定义的芳基直接与本文中定义的烷基相连,此烷基再与主结构在烷基的任何碳原子位上连接,产生分子其余部分的稳定结构,例如,-CH₂C₆H₅、-C₂H₅C₆H₅。

[0190] 术语“杂环”是指稳定的由碳原子和选自氮、磷、氧和硫的1-5个杂原子组成的3-15元环基团。为了本发明的目的,所述杂环基可以是单环、双环或三环体系,其可包括稠环、桥环或螺环体系,并且杂环基中所述氮、磷、碳、氧或硫原子可以任选地氧化为各种

氧化态。另外,所述氮原子可以任选地被季铵化;并且所述环基可以部分饱和或完全饱和(即,杂芳基或杂芳基芳基)。这样的杂环基团实例包括,但不局限于:氮杂环丁基、吡啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基(benzofurnyl)、咪唑基、噻吩基、二氧戊环基、吡嗪基、茶啉基、全氢吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻啉基、phthalazil、吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹噁啉基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、咪唑基、四氢异喹啉基(tetrahydroisouinolyl)、哌啶基、哌嗪基、2-氧哌嗪基、2-氧哌啶基、2-氧吡咯烷基、2-氧吡啶基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基(oxasolidinyl)、三唑基、茛满基、异噁唑基、异噁唑烷基(isoxasolidinyl)、吗啉基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、二氧磷杂环戊烷基、噁二唑基、色满基、异色满基。

[0191] 术语“杂芳基”是指如本文中定义的芳香杂环基团。所述杂芳基环基团可以在任何杂原子或碳原子上与主结构相连,产生稳定结构。

[0192] 所述杂环基团可以在任何杂原子或碳原子上与主结构相连,产生稳定结构。

[0193] 术语“杂芳基烷基”是指如本文中定义的杂芳基环基团直接与烷基基团成键。所述杂芳基烷基可以在烷基的任何碳原子位与主结构相连,并且导致产生稳定结构。

[0194] 术语“杂环基”是指如本文定义的杂环基团。所述杂环基团可以在任何杂原子或碳原子上与主结构相连,产生稳定结构。

[0195] 术语“杂环基烷基”是指如本文中定义的杂环基团直接与烷基成键。所述杂环基烷基可以在烷基的任何碳原子位与主结构相连,产生稳定结构。

[0196] 术语“羰基”是指氧原子以双键与分子中的碳原子相连。

[0197] 术语“卤素”是指基团氟、氯、溴和碘。

[0198] 当在本文中使用时:化合物、盐、多晶型体、水合物、溶剂化物等 的复数形式时,也意指单一的化合物、盐、多晶型体、异构体、水合物、溶剂化物等等。

[0199] 本发明的化合物可以包含一个或多个不对称中心,取决于想要的各种取代基的位置和性质。不对称碳原子可以以(R)或(S)构型存在,仅有一个不对称中心时,产生外消旋混合物,而含有多个不对称中心时,得到非对映异构体混合物。在某些实例中,由于围绕特定键的旋转受到阻碍而存在不对称性,例如,特定化合物中连接两个取代芳香环的中心键。环上取代基也可以以顺式或反式的形式存在。意于将所有这样的构型(包括对映异构体和非对映异构体)都包括在本发明范围内。优选化合物是产生更理想的生物活性的化合物。本发明化合物的分离的、纯的或部分纯化的异构体和立体异构体或外消旋体或非对映异构体的混合物也包括在本发明范围内。按照已知的标准技术可以纯化和分离这样的物质。

[0200] 本发明也涉及在本文中公开的化合物的有效形式,如实施例中的所有化合物的药学可接受盐、共沉淀物、代谢物、水合物、溶剂化物和前体药物。术语“药学可接受盐”是指本发明化合物的相对地无毒性的、无机或有机酸加成盐。例如,见 S. M. Berge, 等“Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。药学可接受盐包括由作为碱的主要化合物与无机或有机酸反应形成的盐,例如,盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、

马来酸、丁二酸和柠檬酸的盐。药学可接受盐还包括由主要化合物作为酸与适当碱反应而形成的盐,例如,钠、钾、钙、镁、铵和 chorine 的盐。此外,本领域技术人员认识到按照许多已知方法中任何一个,请求保护的化合物的酸加成盐可以由所述化合物与适当的无机或有机酸反应制备。或者,按照各种已知方法,本发明酸性化合物的碱金属或碱土金属盐可以由所述的本发明的化合物与适当碱反应制备。

[0201] 本发明化合物的代表性盐包括传统的无毒性盐和季铵盐(例如,按照熟知的方法由无机或有机酸或碱形成)。例如,这样的酸加成盐包括:乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、肉桂酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、衣康酸盐、乳酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、磺酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐。

[0202] 碱盐包括碱金属盐如钾盐和钠盐,碱土金属盐如钙盐和镁盐,以及与有机碱形成的铵盐如二环己基胺和 N-甲基-D-葡萄糖胺。另外,含碱性氮基团可以用药剂季铵化,所述药剂如:低级烷基卤化物,例如甲基、乙基、丙基或丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二烷基硫酸酯,例如二甲基、二乙基、二丁基硫酸酯或二戊基硫酸酯;长链卤化物,例如癸基、月桂基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物;芳烷基卤化物如溴化苄和苯乙基溴代物和其它化合物。

[0203] 用于本发明目的的溶剂化物是本发明化合物和溶剂的固态复合物。溶剂化物的实例包括,但不局限于本发明化合物和乙醇或甲醇的复合物。水合物是溶剂化物的特殊形式,其中所述溶剂是水。

[0204] 本发明化合物的药物组合物

[0205] 本发明也涉及包含一种或多种本发明化合物的药物组合物。通过将其给药于需要的患者,这些药物组合物可以用于实现所需药学效果。患者,对本发明目的而言,是需要治疗特定病况或病症的哺乳动物,包括人类。因此,本发明包括由药学可接受的载体和药学有效量的本发明化合物或其盐组成的药物组合物。药学可接受的载体优选相对地无毒性载体,并且在其浓度与有效成分的有效活性一致时对患者无害,这样可归因于所述载体的任何副作用不削弱有效成分的效用。化合物的药学有效量优选对治疗的特定病况产生效果或发挥影响的用量。本发明的化合物可与熟知的药学可接受的载体一起给药,并采用任何有效的传统单元剂型,包括立即、缓慢和定时释放制剂,其给药方法包括口服、肠胃外给药、局部用药、鼻内投药、眼部给药、optically、舌下给药、直肠给药、阴道给药等。

[0206] 对于口服给药,可以将所述化合物配制成固体或液体制剂,如胶囊剂、丸剂、片剂、含片、锭剂、熔化物(melt)、散剂、溶液剂、混悬剂或乳剂,并且可以按照已知的生产药物组合物的方法配制。所述的固体单元剂型可以是普通的硬或软壳明胶胶囊型,含有例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。

[0207] 在另一实施方式中,可以将本发明化合物和传统片剂基质如乳糖、蔗糖和玉米淀粉进行压片,组合以下成分:粘合剂,如阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶;崩解剂(用以在给药后帮助分解和溶解片剂),如马铃薯淀粉、褐藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、西黄蓍胶和阿拉伯

树胶；润滑剂（用以改善片剂成粒的流动性并且防止片剂物质粘附在片剂模具和模孔的表面），如滑石、硬脂酸、或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌；染料；着色剂；以及调味剂（用以提高药片的感官质量并使得它们更易为患者接受），如薄荷、冬青油或樱桃调味剂。用于口服液体剂型的适当赋形剂包括：磷酸二钙和稀释剂如水和醇，例如，乙醇、苜醇和聚乙二醇，添加或不添加药学可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。各种其它材料可以用作包衣或者用以改变制剂单元的物理形态。例如，片剂、丸剂或胶囊可以覆有虫胶、糖或二者。

[0208] 可分散的粉末和颗粒适合于配制成水混悬液。它们包含有效成分、分散剂或湿润剂、助悬剂和一种或多种防腐剂。适当的分散剂或湿润剂和助悬剂在上文中已举例列出。其它的赋形剂，例如上述的甜味剂、调味剂和着色剂也可以包含在其中。

[0209] 本发明的药物组合物也可以采用水包油型乳剂。所述油相可以是一种植物油如液体石蜡，或者植物油的混合物。适当的乳化剂可以是（1）自然界存在的树胶如阿拉伯树胶和西黄蓍胶，（2）自然界存在的磷脂如黄豆和卵磷脂，（3）源于脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，如山梨糖醇酐单油酸酯，（4）上述偏酯与氧化乙烯的缩合产物，例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。所述乳剂还可以包含甜味剂和调味剂。

[0210] 通过将有效成分悬浮于植物油（如，花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或者矿物油如液体石蜡中，可以配制油性混悬液。油性混悬液可以包含增稠剂如，蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。所述混悬液还可以包含一种或多种防腐剂，如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯；一种或多种着色剂；一种或多种调味剂；以及一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

[0211] 用甜味剂如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖可以配制糖浆剂和酏剂。这样的剂型还可以包含湿润剂（demulcent）、防腐剂（如对羟基苯甲酸乙酯或 对羟基苯甲酸正丙酯）、调味剂和着色剂。

[0212] 本发明的化合物也可以用可注射剂的方式肠胃外给药（即皮下给药、静脉给药、眼内给药、滑膜内给药、肌内给药或腹膜内给药），此注射剂由本发明的化合物优选地在含有药物载体的生理学上可接受的稀释剂中配制，所述药物载体可以是无菌的液体或液体混合物如水、盐水、右旋糖水溶液和有关糖溶液、醇（如乙醇、异丙醇或十六烷醇）、二醇（如丙二醇或聚乙二醇）、甘油缩酮（如 2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇）、醚（聚乙二醇 400）、油、脂肪酸、脂肪酸酯、或脂肪酸甘油酯、或乙酸化脂肪酸甘油酯；添加或不添加药学可接受表面活性剂（如肥皂或去污剂）、助悬剂（果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素）、或乳化剂和其它药物佐剂。

[0213] 可用于本发明肠胃外给药剂型的油实例来自于石油、动物、植物或合成来源，例如，花生油、豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、软石蜡和矿物油。适合的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和豆蔻酸。适合的脂肪酸酯是，如油酸乙酯和豆蔻酸异丙酯。适合的肥皂包括脂肪酸的碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐。适合的去污剂包括阳离子去污剂（如二甲基二烷基铵卤化物、烷基吡啶鎓卤化物和烷基胺乙酸盐）、阴离子去污剂（如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐和烯烴磺酸盐，烷基硫酸盐、烯烴硫酸盐、醚硫酸盐和单酸甘油酯硫酸盐、以及磺基丁二酸盐）、非离子去污剂（如，氧化脂肪胺、脂肪酸烷醇酰胺（fatty acid alkanolamide）、和聚（氧化乙烯-氧化丙烯）或者氧化乙烯或氧化丙烯共聚物）、两性去污剂（如，烷基- β -氨基丙酸盐和 2-烷基咪唑啉季铵盐），以及混合物。

[0214] 本发明的肠胃外用组合物在溶液中一般含有约 0.5% 至约 25% 重量的有效成分。

还可以有利地使用防腐剂和缓冲液。为了最小化或消除在注射点的刺激,此组合物可以包含亲水-亲脂平衡值(HLB)优选为约12至约17的非离子表面活性剂。这样的剂型中所述表面活性剂的用量(按重量计算)优选在约5%至约15%范围内。所述表面活性剂可以是具有上述HLB的单一组分,或者是具有所需HLB的两个或多个组分的混合物。

[0215] 用于肠胃外用剂型的表面活性剂实例是聚乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类,如山梨糖醇酐单油酸酯以及氧化乙烯与憎水性基质(由氧化丙烯和丙二醇缩合形成)的高分子量加合物。

[0216] 所述药物组合物也可以是无菌的可注射水混悬液形式。这样的混悬液可以按照已知的方法用适当的分散剂或湿润剂和助悬剂配制。所述助悬剂如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯树胶。分散剂或湿润剂可以是自然界存在的磷脂,如卵磷脂、氧化烯与脂肪酸的缩合产物(如聚氧乙烯硬脂酸酯)、氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合产物(如十七乙氧基鲸蜡醇)、氧化乙烯与偏酯(衍生自脂肪酸和己糖醇)的缩合产物(如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)、或氧化乙烯与偏酯(衍生自脂肪酸和己糖醇酐)的缩合产物(如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。

[0217] 所述无菌的可注射制剂还可以是在无毒性肠胃外用可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射溶液剂或混悬液。可以使用的稀释剂和溶剂是:如,水、林格溶液、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。另外,传统地用无菌的非挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何无刺激性的非挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可以用于配制可注射剂。

[0218] 本发明的组合物还能以适用于直肠投药的栓剂型给药。通过将药物与适当的非刺激性赋形剂混合来配制这些组合物,所述赋形剂在常温下是固体而在直肠的温度下是液体,并且因此在直肠中融化释放出药物。这样的物质如可可油和聚乙二醇。

[0219] 用于本发明方法中的另一种剂型是利用经皮递送装置(“贴片”)。这种经皮贴片可以用于以受控量连续或间断地输注本发明的化合物。用于递送药剂的经皮贴片的结构和用法是本领域公知的(见,如,1991年6月11日授权的美国专利5,023,252号,通过引用的方式并入本文)。可以将所述贴片构建成用于连续性地、脉冲性地或按照需要递送药剂。

[0220] 用于肠胃外给药的控释剂型包括已知的脂质体剂、聚合物微球体剂和聚合物凝胶剂。

[0221] 可能需要或必要通过机械递送装置将药物组合物施药于患者。用于递送药剂的机械递送装置的结构和用法是本领域公知的。直接技术,如直接施药于大脑,通常需要将药物递送导管安插入患者的脑室系统以避免血脑屏障。在1991年4月30日授权的美国专利5,011,472号描述一种这样的可植入递送系统,用于将药剂传送至特定的身体解剖区域。

[0222] 根据必要或需要,本发明的药物组合物还可以包含其它传统的药学可接受的配合助剂,一般地称为载体或稀释剂。可以利用传统的方法将这样的组合物配制成为适当的剂型。这样的助剂和方法包括在以下文献中所述的助剂和方法,通过引用的方式将它们每一个并入本文中:Powell, M. F. 等, " Compendium of Excipients for Parenteral Formulations " PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R. G. " Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999) - Part 1 " PDA Journal of Pharmaceutical

Science&Technology 1999,53(6),324-349 ;和 Nema,S. 等, " Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology 1997, 51(4),166-171。

[0223] 根据意图的给药途径,需要时,可用于配制组合物的常用药物组分包括:

[0224] 酸化剂(实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸);

[0225] 碱化剂(实例包括但不限于氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺、三乙醇胺(trolamine));

[0226] 吸附剂(实例包括但不限于粉末状纤维素和活性碳);

[0227] 气溶胶喷射剂(实例包括但不限于二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $F_2C_1C-CClF_2$ 和 $CClF_3$)

[0228] 空气置换剂(air displacement agents,实例包括但不限于氮气和氩气);

[0229] 抗真菌防腐剂(实例包括但不限于苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠);

[0230] 抗菌性防腐剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、苜索氯铵、苜醇、西吡氯铵、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞);

[0231] 抗氧化剂(实例包括但不限于抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、次磷酸、单硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸盐钠、亚硫酸氢钠、甲醛化次硫酸钠、焦亚硫酸氢钠);

[0232] 粘合物质(实例包括但不限于嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅氧烷、聚硅氧烷和苯乙烯-丁二烯共聚物);

[0233] 缓冲剂(实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠以及二水合柠檬酸钠)

[0234] 载体(实例包括但不限于阿拉伯树胶浆、芳香浆、芳香酞、樱桃浆、可可浆、橙浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌氯化钠注射液和抑菌注射用水)

[0235] 螯合剂(实例包括但不限于乙二胺四乙酸二钠盐和乙二胺四乙酸)

[0236] 着色剂(实例包括但不限于 FD&C 红 No. 3、FD&C 红 No. 20、FD&C 黄 No. 6、FD&C 蓝 No. 2、D&C 绿 No. 5、D&C 橙 No. 5、D&C 红 No. 8、酱色和氧化铁红);

[0237] 澄清剂(实例包括但不限于皂土);

[0238] 乳化剂(实例包括但不限于阿拉伯树胶、聚西托醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、山梨糖醇酐单油酸酯、聚氧乙烯 50 单硬脂酸酯);

[0239] 包胶剂(实例包括但不限于明胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素)

[0240] 调味剂(实例包括但不限于茴香油、肉桂油、可可、薄荷脑、橙油、薄荷油和香草醛);

[0241] 保湿剂(实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨糖醇);

[0242] 研磨剂(实例包括但不限于矿物油和甘油);

[0243] 油(实例包括但不限于花生油、矿物油、橄榄油、花生油、芝麻油和植物油);

[0244] 软膏基质(实例包括但不限于羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇软膏、软石蜡、亲水软石蜡、白色软膏、黄色软膏、和玫瑰水软膏);

[0245] 渗透促进剂(经皮递送)(实例包括但不限于单羟基或多羟基醇、单价-或多价醇、饱和或不饱和脂肪醇、饱和或不饱和脂肪酯、饱和或不饱和二羧酸、精油、磷脂酰衍生

物、脑磷脂、萜烯、酰胺、醚、酮和脲)

[0246] 增塑剂(实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油);

[0247] 溶剂(实例包括但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、净化水、注射用水、灭菌注射用水和灭菌冲洗用水);

[0248] 硬化剂(实例包括但不限于鲸蜡醇、十六烷基酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡);

[0249] 栓剂基质(实例包括但不限于可可油和聚乙二醇(混合物));

[0250] 表面活性剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、壬苯聚醇 10、oxtoxynol9、聚山梨醇酯 80、十二烷基硫酸钠和山梨聚糖单棕榈酸酯);

[0251] 助悬剂(实例包括但不限于琼脂、皂土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、高岭土、甲基纤维素、西黄蓍胶和硅酸镁铝);

[0252] 甜味剂(实例包括但不限于天冬甜二肽、右旋糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖);

[0253] 片剂抗粘附剂(实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石);

[0254] 片剂粘合剂(实例包括但不限于阿拉伯树胶、褐藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩糖、乙基纤维素、明胶、液状葡萄糖、甲基纤维素、非交联聚乙烯吡咯烷酮和预糊化淀粉);

[0255] 片剂和胶囊剂稀释剂(实例包括但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉末状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨糖醇和淀粉);

[0256] 片剂包衣剂(实例包括但不限于液状葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素和虫胶);

[0257] 片剂直接压片赋形剂(实例包括但不限于磷酸氢钙);

[0258] 片剂崩解剂(实例包括但不限于褐藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、聚克立林钾、交联聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠、淀粉乙醇酸钠和淀粉);

[0259] 片剂助流剂(实例包括但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石);

[0260] 片剂润滑剂(实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌);

[0261] 片剂/胶囊遮光剂(实例包括但不限于二氧化钛);

[0262] 片剂光泽剂(实例包括但不限于巴西棕榈蜡(carnauba wax)和白蜡);

[0263] 增稠剂(实例包括但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡);

[0264] 张度剂(实例包括但不限于右旋糖和氯化钠);

[0265] 增粘剂(实例包括但不限于褐藻酸、皂土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠和西黄蓍胶);及

[0266] 湿润剂(实例包括但不限于十七乙氧基十六烷醇(heptadecaethylene oxycetanol)、卵磷脂、山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯硬质酸酯)。

[0267] 可以如下说明本发明的药物组合物:

[0268] 无菌 IV 溶液:可以用无菌的可注射水配制含有本发明所需化合物的 5mg/mL 溶液,并且必要时调节 pH 值。用无菌的 5% 右旋糖将此溶液稀释至 1-2mg/mL 用于给药,并且在约 60 分钟内,作为 IV 输液给药。

[0269] 用于 IV 给药的冻干粉末:可以使用如下组分配制无菌制剂:(i)100-1000mg 本发明所需化合物的冻干粉末,(ii)32-327mg/mL 柠檬酸钠,及(iii)300-3000mg 葡聚糖 40。用无菌的可注射盐水或右旋糖 5%,将此制剂重新配制成浓度为 10 至 20mg/mL 的溶液,用盐水或右旋糖 5%将它进一步稀释至 0.2-0.4mg/mL,并且在 15-60 分钟内,作为 IV 推注给药,或者作为 IV 输液给药。

[0270] 肌肉混悬液:可以配制以下用于肌肉注射的溶液或混悬液:

[0271] 50mg/mL 需要的水不溶性的本发明化合物

[0272] 5mg/mL 羧甲基纤维素钠

[0273] 4mg/mL 吐温 TWEEN 80

[0274] 9mg/mL 氯化钠

[0275] 9mg/mL 苯醇

[0276] 硬胶囊剂:通过用 100mg 有效成分粉末、150mg 乳糖、50mg 纤维素和 6mg 硬脂酸镁,各自填充标准两件套硬甘丙氨菌素(galantine)胶囊,制备大量的单位胶囊。

[0277] 软明胶胶囊:在可消化油如豆油、棉籽油或橄榄油中,配制包含有效成分的混合物,通过正电压排出泵将其注入熔化的明胶以形成含有 100mg 有效成分的软明胶胶囊。洗涤并干燥所得胶囊。可以将有效成分溶解于聚乙二醇、甘油和山梨糖醇的混合物来配制水混溶性药物混合物。

[0278] 片剂:按照传统方法配制大量的片剂,这样得到的剂量单位是:100mg 有效成分、0.2mg 胶体二氧化硅、5mg 硬脂酸镁、275mg 微晶纤维素、11mg 淀粉和 98.8mg 乳糖。可以应用适当的水性和非水性包衣以增强可口性,改善外观和稳定性或延迟吸收。

[0279] 快速释放片剂/胶囊:这些是按照传统和新方法配制的固体口服剂型。无水送服情况下口服这些单元以快速溶解和递送药。将有效成分调制入含有配料如糖、明胶、果胶和甜味剂的液体。通过冷冻干燥和固相萃取技术,这些液体固化成固体片剂或囊片。可以将这些药物化合物与粘弹性和热弹性糖以及聚合物或发泡组分一起压缩而产生多孔基质,以便无需水送服而快速释放。

[0280] 治疗过度增殖疾病的方法

[0281] 本发明涉及利用本发明的化合物及其组合物治疗哺乳动物过度增殖疾病的方法。可以利用所述化合物来抑制、阻断、减少、降低等细胞增殖和/或细胞分裂,和/或引起凋亡。此方法包括将治疗所述疾病有效量的本发明化合物、或其药学可接受盐、异构体、多晶型体、代谢产物、水合物、溶剂化物或酯等,给药于需要治疗的哺乳动物,包括人类。过度增殖疾病包括,但不局限于,如牛皮癣、瘢痕疙瘩及其它影响皮肤的增生、良性前列腺增生(BPH)、实体瘤(如乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头和颈癌、甲状腺癌、副甲状腺癌以及它们的远端转移)。过度增殖疾病还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0282] 乳腺癌的实例包括但不局限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、导管原位癌和小叶原位癌。

[0283] 呼吸道癌的实例包括但不局限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌,以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0284] 脑癌实例包括但不局限于脑干和 hypophthalmic 神经胶质瘤、小脑和大脑星形细

胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜细胞瘤、以及神经外皮层瘤和松果体瘤。

[0285] 雄性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺和睾丸癌。雌性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤。

[0286] 消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0287] 泌尿道肿瘤包括,但不局限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌和人乳头状肾癌。

[0288] 眼癌包括但不限于眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0289] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌(具有或不具有羽层状变体(fibrolamellar variant)的肝细胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)和混合型肝细胞胆管癌。

[0290] 皮肤癌包括但不限于鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、恶性黑素瘤、美克儿细胞皮肤癌和非黑素瘤皮肤癌。

[0291] 头和颈癌包括但不限于喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇和口腔癌和鳞状上皮细胞癌。淋巴瘤包括但不限于AIDS-相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病和中枢神经系统淋巴瘤。

[0292] 肉瘤包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[0293] 白血病包括但不限于急性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病和多毛细胞白血病。

[0294] 这些疾病在人类中已经得到良好表征,而且在其它哺乳动物中也存在有相似的病因,可以通过给药本发明的药物组合物治疗这些疾病。

[0295] 整个本文中陈述的术语“治疗”是传统用法,如处理或看护对象以克服、缓解、减轻、解除、改善所述疾病或病症(如癌症)的状况等。

[0296] 治疗激酶失调的方法

[0297] 本发明还提供用于治疗与异常的包括磷脂酰肌醇-3-激酶的激酶活性(如酪氨酸激酶活性)相关的疾病的方法。

[0298] 有效量的本发明的化合物可以用于治疗疾病,包括血管发生疾病,如癌症;炎性疾病(包括但不限于慢性阻塞性肺病(COPD)),自身免疫疾病,心血管疾病(包括但不限于血栓症,肺动脉高血压,心脏肥厚,动脉粥样硬化或心力衰竭),神经变性疾病,代谢失调,伤害感受疾病,眼病,肺病,或肾病。然而,无论其作用机理和/或激酶与疾病的关系如何,本发明的化合物可以用于治疗这样的癌症和其它疾病。

[0299] 短语“异常激酶活性”或“异常酪氨酸激酶活性”包括任何编码所述激酶的基因的异常表达或活性,或者该基因所编码的多肽的异常表达和活性。这种异常活性的实例包括但不限于基因或多肽的过量表达、基因增殖、产生组成性激活或异常活跃激酶活性的突变、基因突变、缺失、置换、添加等。

[0300] 本发明还提供抑制激酶活性,特别是抑制磷脂酰肌醇-3-激酶活性的方法,此方法包括给药有效量的本发明的化合物,包括它们的盐、多晶型体、代谢物、水合物、溶剂化物、药物前体(如:酯)以及它们的非对映立体异构体。在细胞(如,体外)内,或哺乳动物体细胞内,特别是需要治疗的人类患者体内,激酶活性可以受到抑制。

[0301] 治疗血管发生疾病的方法

[0302] 本发明还提供治疗与过度和 / 或异常血管发生相关的病症和疾病的方法。

[0303] 血管发生的不适当和异位表达对机体是有害的。许多病理状况是与血管的额外生长有关的。这些病况包括,如,糖尿病视网膜病、缺血性视网膜 - 静脉闭塞和早产儿视网膜病变 (Aiello 等 *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480 ;Peer 等 *Lab. Invest.* 1995, 72, 638), 年龄相关的黄斑变性 (AMD ;参见, Lopez 等 *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855)、新生血管性青光眼、牛皮癣、晶体后纤维组织增生、血管纤维瘤、炎症、类风湿性关节炎 (RA)、再狭窄、支架内再狭窄、血管移植再狭窄等。另外,与癌和赘生组织相关的血液供应增加,促进生长,导致肿瘤的快速增大和转移。另外,肿瘤中新生血管和淋巴管的生长为“变节细胞”(renegade cell) 提供了逃生路线,促进转移和随后的癌症蔓延。因此,本发明的化合物可用于治疗和 / 或预防上述的任何血管发生疾病,如,通过抑制和 / 或减少血管形成 ;通过抑制、阻断、减少、降低等内皮细胞增殖或其它涉及血管发生类型,还有引起所述细胞类型的细胞死亡或凋亡。

[0304] 剂量和给药方法

[0305] 根据已知的用于评价化合物治疗过度增殖疾病和血管发生疾病效用的 标准实验室技术,通过标准的毒性测试、用于测定哺乳动物中验明的上述病症治疗的标准药理学测试,以及通过将 these 结果与用已知药物治疗这些病症时产生的结果对比,可以很容易地测定本发明化合物用于治疗每一预期适应症的有效剂量。根据要考虑的因素,如应用的特定化合物和剂量单位、给药方式、治疗期、被治疗患者的年龄和性别,和被治疗病症的性质及程度,治疗这些病症中任一种的有效成分的给药量可以有很大差异。

[0306] 需给药的有效成分总量一般范围是约 0.001mg/kg 至约 200mg/kg 体重每天,并且优选约 0.01mg/kg 至约 20mg/kg 体重每天。临床应用的给药时间安排范围是每天给药 1-3 次至每四个星期给药一次。另外,不给患者施药一定时间的“休药期”可能有利于药理效果和耐受性的总体平衡。单位剂量可以包含约 0.5mg 至约 1500mg 有效成分,并且每天可以给药一次或多次或者每天少于一次。注射给药(包括静脉注射、肌肉注射、皮下注射和肠胃外注射,以及输液技术)的平均日剂量优选为总体重的 0.01-200mg/kg。直肠给药方案的日平均剂量优选为总体重的 0.01-200mg/kg。阴道给药方案的日平均剂量优选为总体重的 0.01-200mg/kg。局部给药方案日平均剂量优选为 0.1-200mg,每天给药 1-4 次。经皮给药剂型浓度优选为保持日剂量 0.01-200mg/kg 所须要的浓度。吸入型给药方案的平均日剂量优选为总体重的 0.01-100mg/kg。

[0307] 当然,依据由主治诊断医生确定的病况的性质和严重性、使用的特定化合物的活性、患者的年龄和整体状况、给药时间、给药途径、药物排泄速度、药物组合等,而改变针对每个患者的具体初始和后续给药方案。利用传统的治疗测试,技术人员可以确定需要的治疗方法和本发明化合物或其药学可接受盐或其酯或其组合物的给药剂数。

[0308] 组合治疗

[0309] 本发明的化合物可以作为药剂单独给药,或者,在组合物不产生不可接受副作用的情况下,可以与一种或多种其它药剂组合给药。例如,本发明的化合物可以与已知药剂还有它们的混合物和组合物组合给药,例如抗过度增殖剂、抗炎性剂、止痛剂、免疫调节剂、利尿剂、抗心律不齐剂、抗高胆固醇血症剂、抗血脂异常剂、抗糖尿病剂或抗病毒剂等。

[0310] 所述的另外的药剂可以是阿地白介素、阿仑膦酸、alfaferone、阿利维 A 酸、别嘌吟醇、aloprim、aloxi、六甲蜜胺、氨基苯乙哌啶酮、阿米斯丁、氨柔比星、安吡啶、阿纳曲唑、anzmet、aranesp、arglabin、三氧化二砷、阿诺新、5- 氮杂胞苷、硫唑嘌呤、BCG 或 ticeBCG、苯丁抑制素、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、贝沙罗汀、硫酸博来霉素、溴尿苷、硼替佐米、白消安、降钙素、campath、卡培他滨、卡波铂、卡索地司、cefesone、基因重组 IL-2、柔红霉素盐酸盐 (cerubidine)、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、克拉屈滨、氯甲双磷酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、柔红霉素脂质体、地塞米松 (decadron)、地塞米松磷酸盐、戊酸雌二醇 (delestrogen)、地尼白介素 - 毒素连接物、甲基氢化泼尼松 (depo-medrol)、地洛瑞林、右丙亚胺、二乙基己烯雌酚、大扶康、多西他赛 (docetaxel)、去氧氟尿苷、阿霉素、屈大麻酚、DW-166HC、醋酸亮丙瑞林 (eligard)、elitek、ellence、emend、表柔比星、依泊艾汀 α 、红细胞生成素针剂、依他铂、盐酸左旋米唑、微粉化雌二醇制剂 (estrace)、雌二醇、雌氮芥磷酸钠、乙炔基雌二醇、阿密磷定 (ethyol)、依替膦酸、依托泊苷注射剂 (etopophos)、依托泊苷、法倔唑、farston、非拉司汀、非那司提、非格司亭 (fligrastim)、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、5- 氟脱氧尿苷单磷酸酯、5- 氟尿嘧啶 (5-FU)、氟甲睾酮、氟硝丁酰胺、福美坦、fosteabine、福替目丁、氟维司群、gammagard、吉西他滨、吉姆单抗、格列卫、卡氮芥糯米纸胶囊剂、戈舍瑞林、谷尼色创 HCl、组氨瑞林、和美新 (hycamtin)、氢化可的松、eyrthro- 羟基壬基腺嘌呤、羟基脲、替伊莫单抗、去甲氧基柔红霉素、异环磷酰胺、干扰素 α 、干扰素 - α 2、干扰素 α -2A、干扰素 α -2B、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β 、干扰素 γ -1a、白细胞介素 -2、内含子 A、伊丽莎、伊立替康、凯特瑞、蘑菇多糖硫酸酯、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮脯利特、亮脯利特乙酸盐、左旋咪唑、左亚叶酸钙盐、左甲状腺素钠、左甲状腺素钠制剂、环己亚硝脲、氯尼达明、屈大麻酚 (marinol)、氮芥 (mechlorethamine)、甲钴胺、甲孕酮乙酸酯、甲地孕酮乙酸酯、苯丙酸氮芥、酯化雌激素片剂 (menest)、6- 巯基嘌呤、巯乙磺酸钠、氨甲蝶呤、美特维克、米替福新、二甲胺四环素、丝裂霉素 C、米托坦、米托蒽醌、Modrenal、Myocet、奈达铂、neulasta、纽曼格 (neumega)、优保津、安得乐、诺瓦得士、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽、奥坦西隆 HCl、orapred、奥沙利铂、紫杉醇、泼尼松磷酸钠制剂、培门冬酶、派罗欣、喷司他丁、溶血性链球菌制剂 (picibanil)、毛果芸香碱 HCl、吡柔比星 (pirarubicin)、普卡霉素、吡菲尔钠、松龙苯芥、脱氢皮质醇、泼尼松、马雌激素、甲苄肼、procrit、雷替曲塞、利比、铼 -186 依替膦酸、利妥昔单抗、罗茈慄、胞壁酰基二肽、盐酸毛果芸香碱片剂、善宁、沙格司亭、司莫司汀、西佐喃、索布佐生、甲强龙注射剂、膦门冬酸、干细胞疗法、链脲菌素、氯化铯 -89、左旋甲状腺素钠、三苯氧胺、坦洛新、他索纳明、睾内酯 (tastolactone)、紫杉特尔、替西白介素、替莫唑胺、替尼泊忒、丙酸睾酮、甲睾酮胶囊剂、硫鸟嘌呤、塞替派、促甲状腺素、替鲁膦酸、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、群司珠单抗、苏消安、维 A 酸、trexall、三甲基三聚氰胺、曲美沙特、曲普瑞林乙酸盐、曲普瑞林双羟萘酸盐、UFT、尿苷、戊柔比星、维斯纳利酮、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、维鲁利秦、右雷左生粉针剂、净司他丁斯酯、枢复宁、ABI-007、阿考比芬、干扰素 γ 1b、affinitak、氨基蝶呤、阿佐昔芬、阿索立尼、阿他美坦、阿曲生坦、BAY43-9006 (索拉非尼)、阿瓦斯丁、CCI-779、CDC-501、西乐葆、西妥昔单抗、克立那托、醋酸环丙孕酮、地西台宾、DN-101、多柔比星 -MTC、dSLIM、度他雄胺、艾特唑林、艾佛鸟氨酸、依沙替康、芬维 A 胺、组胺二盐酸盐、组氨瑞林水凝胶植入物、钬 -166DOTMP、伊班膦酸、干扰素 γ 、内含子 -PEG、伊沙匹隆、镇眼帽

贝血蓝蛋白、L-651582、兰乐肽、拉索昔芬、libra、氯那法尼、米泼昔芬、米诺膦酸、MS-209、脂质体 MTP-PE、MX-6、纳发阮林、奈莫柔比星、新伐司他、诺拉曲塞、奥利美生、长春新碱微囊剂、osidem、紫杉醇多谷氨酸酯、帕米膦酸二钠、PN-401、QS-21、四氟硫安定、R-1549、雷洛昔芬、豹蛙酶、13- 顺视黄酸、沙铂、西奥骨化醇、T-138067、塔西法、二十二碳六烯酸和紫杉醇轭合物、胸腺素 α 1、噻唑呋林、替匹法尼、替拉扎明、TLK-286、托瑞米芬、TransMID-107R、伐司朴达、伐普肽、伐他拉尼、维替泊芬、长春氟宁、Z-100、唑来膦酸，或它们的组合。

[0311] 所述的另外药剂还可以是：吉西他滨、紫杉醇、顺铂、卡波铂、丁酸钠、5-FU、多柔比星、三苯氧胺、依托泊苷、曲妥珠单抗、吉非替尼、内含子 A、雷帕霉素、17-AAG、U0126、胰岛素、胰岛素衍生物、PPAR 配体、磺酰脲类药物、 α - 葡萄糖苷酶抑制剂、缩二脲、PTP-1B 抑制剂、DPP-IV 抑制剂、11- β -HSD 抑制剂、GLP-1、GLP-1 衍生物、GIP、GIP 衍生物、PACAP、PACAP 衍生物、胰泌素或胰泌素衍生物。

[0312] 可以加入所述组合物的任选的抗过度增殖剂包括但不限于列于第 11 版 MerckIndex, (1996) (将其通过引用的方式并入本文) 中的癌症化学治疗计划上的化合物，如门冬酰胺酶、博莱霉素、卡波铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、L- 天冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、道诺霉素、多柔比星 (阿霉素)、表柔比星、依托泊苷、5- 氟尿嘧啶、六甲基三聚氰胺、羟基脲、异环磷酰胺、依立替康、甲酰四氢叶酸、环己亚硝脲、氮芥、6- 巯基嘌呤、巯乙磺酸钠、氨甲蝶呤、丝裂霉素 C、米托蒽醌、脱氢皮质醇、泼尼松、甲苄肼、雷洛昔芬、链脲菌素、三苯氧胺、硫鸟嘌呤、托泊替康、长春碱、长春新碱和长春地辛。

[0313] 其它适合于和本发明组合物组合使用的抗过度增殖剂包括但不限于在 Goodman 和 Gilman 的 The Pharmacological Basis of Therapeutics (第 9 版) 编者 Molinoff 等, 由 McGraw-Hill 出版社出版, 1225-1287 页, (1996),) (也将其通过引用的方式并入本文) 中所述的公认用于治疗肿瘤性疾病的那些化合物, 例如, 氨基苯乙哌啶酮、L- 门冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5- 氮杂胞苷克拉屈滨、白消安、二乙基己烯雌酚、2', 2' - 二氟脱氧胞苷、多西他赛、赤式羟基壬基腺嘌呤、乙炔基雌二醇、5- 氟脱氧尿苷、5- 氟脱氧尿苷单磷酸酯、氟达拉滨磷酸酯、氟甲睾酮、氟硝丁酰胺、羟基黄体酮己酸酯、去甲氧基柔红霉素、干扰素、甲孕酮乙酸酯、甲地孕酮乙酸酯、苯丙酸氮芥、米托坦、紫杉醇、喷司他丁、N- 膦酰基乙酰基 -L- 天冬氨酸 (PALA)、普卡霉素、司莫司汀、替尼泊忒、丙酸睾酮、塞替派、三甲基三聚氰胺、尿苷和长春瑞滨。

[0314] 其它适合于和本发明组合物组合使用的抗过度增殖药剂包括, 但不限于其它抗癌药剂如埃坡霉素及其衍生物、依立替康、雷洛昔芬和托泊替康。

[0315] 通常, 本发明的化合物或组合物与细胞毒剂和 / 或细胞抑制剂的组合用于:

[0316] (1) 与单独各自给药相比, 在减缓肿瘤生长或甚至清除肿瘤方面, 产生更好的功效,

[0317] (2) 减少化学治疗剂的给药量,

[0318] (3) 提供, 与单一药剂化学治疗和某些其它组合治疗相比, 在患者中有害药理并发症更少并且耐受性好的化学治疗疗法,

[0319] (4) 提供针对哺乳动物中、特别是人类中更广谱的不同癌症类型的治疗方法,

[0320] (5) 提高被治疗的患者中的响应速度,

[0321] (6) 与标准化学治疗法相比, 延长被治疗患者存活时间,

[0322] (7) 延迟肿瘤进程的时间和 / 或,

[0323] (8) 与已知的其它癌症药剂组合产生拮抗作用的实例相比,产生至少与那些药剂单独使用时一样良好的效用和耐受性结果。

[0324] 实验

[0325] 缩写和首字母缩写词

[0326] 有机化学技术人员所用的全面对缩写表出版在美国化学协会写作指南 (The ACS Style Guide, 第三版) 或有机化学杂志作者准则 (the Guidelines for Authors for the Journal of Organic Chemistry) 中。将上述表中的缩写以及有机化学技术人员使用的全部缩写以参考文献的形式包括在此文中。为了本发明的目的,所述的化学元素与【元素周期表】,CAS 版,【化学和物理手册 (Handbook of Chemistry and Physics)】,第 67 版,1986-87 中的一致。

[0327] 更具体地,当以下缩写用于本公开所有部分,它们具有下列含义:

[0328] acac 乙酰丙酮

[0329] Ac₂O 乙酸酐

[0330] AcO(或 OAc)

[0331] 乙酸酯

[0332] anhyd 无水的

[0333] aq 含水的

[0334] Ar 芳基

[0335] atm 大气压

[0336] 9-BBN 9-硼二环 [3.3.1] 壬基

[0337] BINAP 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘基

[0338] Bn 苄基

[0339] bp 沸点

[0340] br s 宽单峰

[0341] Bz 苯甲酰

[0342] BOC 叔丁氧羰基

[0343] n-BuOH 正丁醇

[0344] t-BuOH 叔丁醇

[0345] t-BuOK 叔丁醇钾

[0346] C 摄氏

[0347] calcd 计算值

[0348] CAN 硝酸铈铵

[0349] Cbz 羰基苄基氧

[0350] CDI 羰基二咪唑

[0351] CD₃OD 甲醇-d₄

[0352] Celite® 硅藻土助滤剂, Celite® 公司

[0353] CI-MS 化学电离质谱

[0354] ¹³C NMR 碳-13 核磁共振

[0355]	m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
[0356]	d	双峰
[0357]	dd	双双峰
[0358]	DABCO	1,4-二氮双环[2.2.2]辛烷
[0359]	DBU	1,8-二氮双环[5.4.0]十一碳-7-烯
[0360]	DCC	N,N'-二环己基碳二亚胺
[0361]	DCM	二氯甲烷
[0362]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0363]	dec	分解
[0364]	DIA	二异丙胺
[0365]	DIBAL	二异丁基氢化铝
[0366]	DMAP	4-(N,N-二甲基氨基)吡啶
[0367]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0368]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0369]	DMSO	二甲基亚砷
[0370]	E	反式(构型)
[0371]	EDC1 或 EDCI · HCl	
[0372]		1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0373]	ee	对映体过量
[0374]	EI	电子轰击
[0375]	ELSD	蒸发光散射检测器
[0376]	equiv	当量
[0377]	ES-MS	电子喷雾质谱
[0378]	EtOAc	乙酸乙酯
[0379]	EtOH	乙醇(100%)
[0380]	EtSH	乙硫醇
[0381]	Et ₂ O	二乙醚
[0382]	Et ₃ N	三乙胺
[0383]	Fmoc	9-芴甲氧羰基
[0384]	GC	气相色谱
[0385]	GC-MS	气相色谱-质谱联用
[0386]	h	小时
[0387]	hex	己烷
[0388]	¹ H NMR	质子核磁共振
[0389]	HMPA	六甲基磷酰胺
[0390]	HMPT	六甲基磷酸三酰胺
[0391]	HOBT	羟基苯并三唑
[0392]	HPLC	高效液相色谱
[0393]	insol	不溶的

[0394]	IPA	异丙胺
[0395]	iPrOH	异丙醇
[0396]	IR	红外的
[0397]	J	偶合常数 (NMR 光谱)
[0398]	L	升
[0399]	LAH	氢化铝锂
[0400]	LC	液相色谱
[0401]	LC-MS	液相色谱 - 质谱联用
[0402]	LDA	二异丙氨基锂
[0403]	M	mol L ⁻¹ (摩尔浓度)
[0404]	m	多重峰
[0405]	m	间
[0406]	MeCN	乙腈
[0407]	MeOH	甲醇
[0408]	MHz	兆赫
[0409]	min	分钟
[0410]	μL	微升
[0411]	mL	毫升
[0412]	μM	微摩尔
[0413]	mol	摩尔
[0414]	mp	熔点
[0415]	MS	质谱
[0416]	Ms	甲磺酰基
[0417]	m/z	质荷比
[0418]	N	当量 L ⁻¹ (当量浓度)
[0419]	NBS	N- 溴丁二酰亚胺
[0420]	nM	纳摩尔
[0421]	NMM	4- 甲基吗啉
[0422]	NMR	核磁共振
[0423]	o	邻
[0424]	obsd	观察值
[0425]	p	对
[0426]	p	页
[0427]	pp	页
[0428]	PdCl ₂ dppf	[1,1'- 双 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯 (II)
[0429]	Pd(OAc) ₂	醋酸钯
[0430]	pH	氢离子浓度的负对数
[0431]	Ph	苯基
[0432]	pK	稳定常数的负对数

[0433]	pK _a	缔合稳定常数的负对数
[0434]	PPA	多磷酸
[0435]	PS-DIEA	聚苯乙烯支载二异丙基乙胺
[0436]	PyBOP	苯并三唑-1-基-氧-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐
[0437]	q	四重峰
[0438]	rac	外消旋的
[0439]	R	右(构型)
[0440]	R _f	滞留因数(TLC)
[0441]	RT	保留时间(HPLC)
[0442]	rt	室温
[0443]	s	单峰
[0444]	S	左(构型)
[0445]	t	三重峰
[0446]	TBDMS, TBP	
[0447]		叔丁基二甲基甲硅烷基
[0448]	TBDPS, TPS	
[0449]		叔丁基二苯基甲硅烷基
[0450]	TEA	三乙胺
[0451]	THF	四氢呋喃
[0452]	Tf	三氟甲磺酰基(triflyl)
[0453]	TFA	三氟乙酸
[0454]	TFFH	四甲基氟代脲六氟磷酸酯
[0455]	TLC	薄层层析
[0456]	TMAD	N, N, N', N' - 四甲基乙二胺
[0457]	TMSCl	三甲基甲硅烷基氯
[0458]	Ts	对甲苯磺酰基
[0459]	v/v	体积与体积比
[0460]	w/v	重量与体积比
[0461]	w/w	重量与重量比
[0462]	Z	顺式(构型)

[0463] 在以下所述实施例中报道的收率百分比是按照摩尔数最低的起始成分用量来计算。用注射器或套管来转移对空气和湿气敏感的液体和溶液,并且透过橡胶隔片注入反应器中。商品级试剂和溶剂未经进一步纯化直接使用。术语“减压浓缩”是指在约 15mm 汞柱下使用步琪旋转蒸发器。所有温度未经校正以摄氏度报道(°C)。薄层层析(TLC)在预制的带有 60A F-254 250 μm 涂层的玻璃硅胶板上进行。

[0464] 用一种或多种以下步骤证实本发明化合物的结构。

[0465] NMR

[0466] 获得各个化合物 NMR 谱图并且它们与所示结构一致。

[0467] 常规的一维 NMR 光谱法是在 300 或 400MHz 的 Varian® Mercury-plus 光谱仪上进

行的。样品溶解在氘代溶剂中。以 ppm 标准记录化学位移并且以适当的溶剂信号作参比,如对于质子核磁共振而言,2.49ppm 对应于 DMSO-d₆、1.93ppm 对应于 CD₃CN、3.30ppm 对应于 CD₃OD、5.32ppm 对应于 CD₂C₁₂ 以及 7.26ppm 对应于 CDCl₃。

[0468] GC/MS

[0469] 电子轰击质谱 (EI-MS) 是得自于 Hewlett Packard 5973 型质谱仪,其配置有包含 J&W HP-5 柱 (0.25 μ m 涂层;30m x 0.32mm) 的 Hewlett Packard 6890 气相色谱。离子源保持在 250°C 并且以 0.34 秒 / 扫描的速度,在 50-550amu 内扫描得到谱图。

[0470] LC/MS

[0471] 除非另外指出,所有的保留时间是得自 LC/MS 并且是对应于分子离子。高压液相色谱 - 电子喷雾质谱 (LC/MS) 谱图是用以下方法之一得到:

[0472] 方法 A (LGQ)

[0473] Hewlett-Packard 1100 HPLC 配置有:四级泵、设定在 254nm 的可变波长检测器、Waters Sunfire C18 柱 (2.1 x 30mm, 3.5 μ m)、Gilson 自动进样器和 Finnigan LCQ 离子阱电喷雾离子化质谱仪。根据离子源中离子数目,利用可变的离子时间,在 120-1200amu 扫描得到谱图。洗脱剂是 A:含 0.02% TFA 的 2% 乙腈和水的混合物,及 B:含有 0.018% TFA 的 2% 水和乙腈的混合物。采用梯度洗脱 (10% B-95% B, 3.5 分钟内,流速 1.0mL/min),初始保持 0.5 分钟,最终保持在 95% B 0.5 分钟。整个运行时间为 6.5 分钟。

[0474] 方法 B (LCQ5)

[0475] Agilent 1100 HPLC 系统。Agilent 1100 HPLC 系统配制有:Agilent 1100 自动进样器、四级泵、设定在 254nm 可变波长检测器。所用的 HPLC 柱是 Waters Sunfire C18 柱 (2.1 x 30mm, 3.5 μ m)。HPLC 洗脱液不经分出直接偶联至 Finnigan LCQ DECA 离子阱电喷雾离子化质谱仪。用正离子模式,根据离子源中离子数目,利用可变的离子时间,在 140-1200amu 扫描得到谱图。洗脱剂是 A:含 0.02% TFA 的 2% 乙腈和水的混合物,及 B:含有 0.02% TFA 的 2% 水和乙腈的混合物。采用梯度洗脱 (10% B-90% B, 3.0 分钟内,流速 1.0mL/min),初始保持 1.0 分钟,最终保持在 95% B 1.0 分钟。整个运行时间为 7.0 分钟。

[0476] 方法 C (LTQ)

[0477] Agilent 1100 HPLC 系统。Agilent 1100 HPLC 系统配制有:Agilent 1100 自动进样器、四级泵和二极阵列。所用的 HPLC 柱是 Waters Sunfire C18 柱 (2.1 x 30mm, 3.5 μ m) (2.1 x 30mm, 3.5 μ m)。HPLC 洗脱液按 1:4 分出直接偶联至 Finnigan LTQ 离子阱电喷雾离子化质谱仪。用正离子或负离子模式,根据离子源中离子数目,利用可变的离子时间,在 50-800amu 扫描得到谱图。洗脱剂是 A:含 0.1% 甲酸的水,及 B:含有 0.1% 甲酸的乙腈。采用梯度洗脱 (10% B-90% B, 3.0 分钟内,流速 1.0mL/min),初始保持 2.0 分钟,最终保持在 95% B 1.0 分钟。整个运行时间为 8.0 分钟。

[0478] 方法 D

[0479] Gilson HPLC 系统配置有:设定在 254nm 的可变波长检测器、YMC pro C-18 柱 (2x 23mm, 120A) 和 Finnigan LCQ 离子阱电喷雾离子化质谱仪。根据离子源中离子数目,利用可变的离子时间,在 120-1200amu 扫描得到谱图。洗脱剂是 A:含 0.02% TFA 的 2% 乙腈和水的混合物,及 B:含有 0.018% TFA 的 2% 水和乙腈的混合物。采用梯度洗脱 (10% B-95% B, 3.5 分钟内,流速 1.0mL/min),初始保持 0.5 分钟,最终保持在 95% B 0.5 分钟。整个运

行时间为 6.5 分钟。

[0480] 方法 E

[0481] Agilent 1100 HPLC 系统。Agilent 1100 HPLC 系统配制有：Agilent 1100 自动进样器、四级泵和二极阵列。所用的 HPLC 柱是 Waters Sunfire (2.1x 30mm, 3.5 μm)。HPLC 洗脱液按 1 : 4 分出直接偶联至 Finnigan LTQ 离子阱电喷雾离子化质谱仪。用正离子或负离子模式，根据离子源中离子数目，利用可变的离子时间，在 50-1000amu 扫描得到谱图。洗脱剂是 A : 含 0.1% 甲酸的水，及 B : 含有 0.1% 甲酸的乙腈。采用梯度洗脱 (10% B-90% B, 3.0 分钟内，流速 1.0mL/min)，初始保持 2.0 分钟，最终保持在 95% B 1.0 分钟。整个运行时间为 8.0 分钟。

[0482] 制备 HPLC:

[0483] 制备 HPLC 以反相模式进行，通常利用 Gilson HPLC 系统，其配置有两个 Gilson 322 泵、Gilson 215 自动进样器、Gilson 二极阵列检测器和 C-18 柱 (如 YMC Pro 20x 150mm, 120A)。用溶剂 A : 含 0.1% TFA 的水，和溶剂 B : 含有 0.1% TFA 的乙腈进行梯度洗脱。将样品溶液注入柱上后，通常用混合溶剂梯度洗脱化合物，如 10-90% 溶剂 B 在溶剂 A 中，在 15 分钟内，流速 25mL/min。在 254 或 220nm 通过 UV 检测监测收集含有期望产物的级分。

[0484] 制备 MPLC:

[0485] 制备中压液相色谱 (MPLC) 通过标准硅胶快速柱色谱技术进行 (如, Still, W. C. 等 J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-5), 或使用硅胶小柱和如 Biotage Flash 系统的装置。如实验方案中所述，使用多种洗脱溶剂。

[0486] 通用制备方法

[0487] 制备本发明实施例中化合物的具体方法取决于需要的特定化合物。如选择特定取代基这样的因素对于本发明特定化合物的制备所要采取的路径很重要。技术人员很容易认识到这些因素。

[0488] 本发明的化合物可以通过利用已知化学反应或步骤来制备。不过，介绍以下通用制备方法以帮助合成本发明化合物的读者，在以下描述实施例的实验部分中给出更多详细的具体实例。

[0489] 本发明的化合物可按照传统化学方法，和 / 或以下公开的方法，由商业可得的或根据常规传统化学方法制备得到的起始原料制备而得。以下给出所述化合物的通用制备方法，并且代表性化合物的制备方法在实施例中特别说明。

[0490] 在合成本发明的化合物以及在合成本发明化合物中所用到的中间体的合成中，所用的合成转换方法是本领域技术人员熟知的或可理解的。许多合成转换方法可以在编辑物中找到，如：

[0491] J. March. Advanced Organic Chemistry, 4th ed. ; John Wiley : New Ybrk (1992)

[0492] R. C. Larock. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed. ; Wiley-VCH : New York (1999)

[0493] F. A. Carey ; R. J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry, 2nd ed. ; Plenum Press : New York (1984)

[0494] T. W. Greene ; P. G. M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. ;

John Wiley :New York(1999)

[0495] L. S. Hegeudus. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2nd ed. ;University Science Books :Mill Valley, CA(1994)

[0496] L. A. Paquette, Ed. The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis ; John Wiley :New York(1994)

[0497] A. R. Katritzky ;O. Meth-Cohn ;C. W. Rees, Eds. Comprehensive Organic Functional Group Transformations ;Pergamon Press :Oxford, UK(1995)

[0498] G. Wilkinson ;F. G. A. Stone ;E. W. Abel, Eds. Comprehensive Organometallic Chemistry ;Pergamon Press :Oxford, UK(1982)

[0499] B. M. Trost ;I. Fleming. Comprehensive Organic Synthesis ;Pergamon Press :Oxford, UK(1991)

[0500] A. R. Katritzky ;C. W. Rees Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry ; Pergamon Press :Oxford, UK(1984)

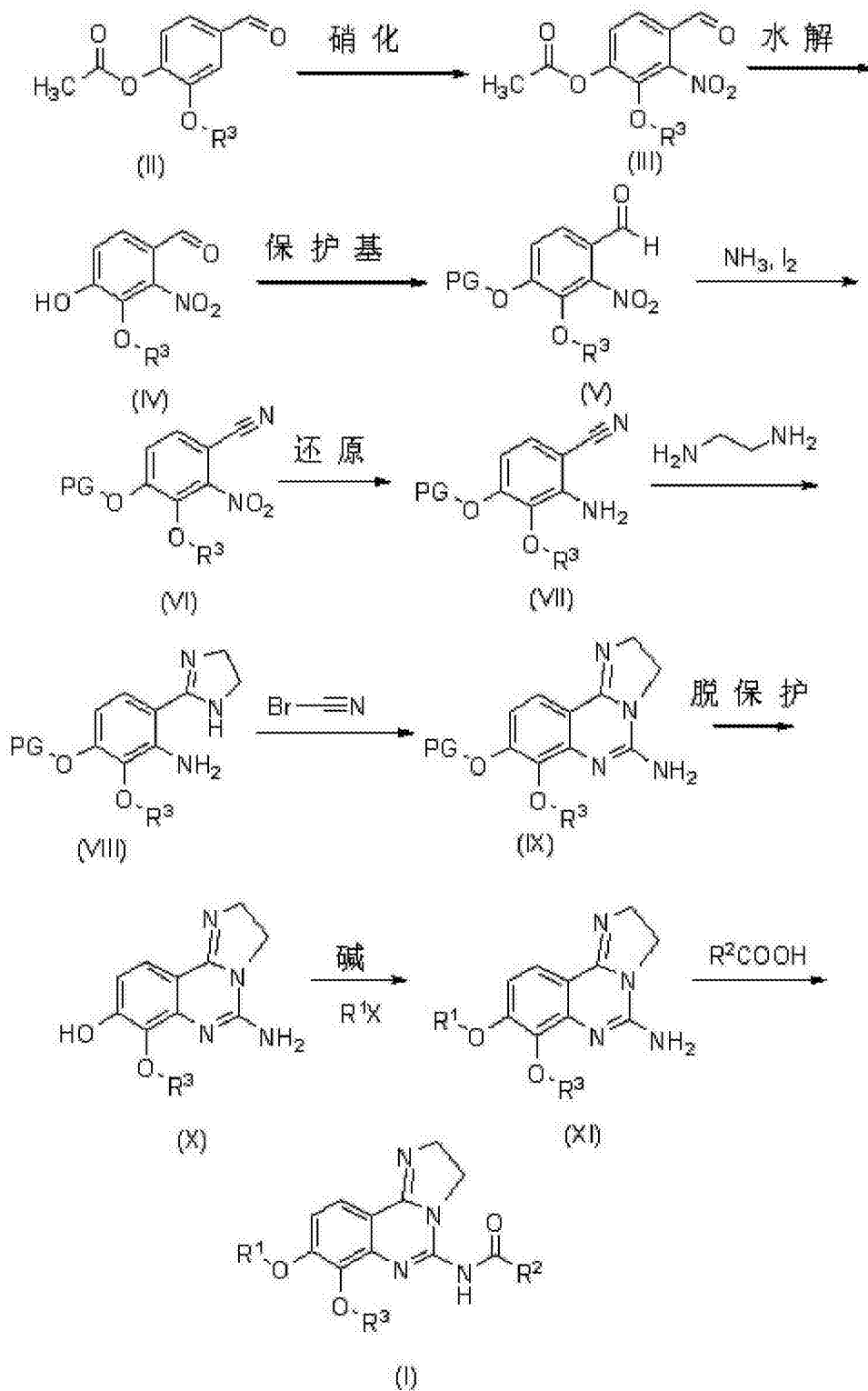
[0501] A. R. Katritzky ;C. W. Rees ;E. F. V. Scriven, Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II ;Pergamon Press :Oxford, UK(1996)

[0502] C. Hansch ;P. G. Sammes ;J. B. Taylor, Eds. Comprehensive Medicinal Chemistry : Pergamon Press :Oxford, UK(1990).

[0503] 另外,反复出现的合成方法和相关主题的综述包括 :Organic Reactions ;John Wiley :New York ;Organic Syntheses ;John Wiley :New York ;Reagents for Organic Synthesis ;John Wiley :New York ;The Total Synthesis of Natural Products ;John Wiley :New York ;The Organic Chemistry of Drug Synthesis ;John Wiley :New York ;Annual Reports in Organic Synthesis ;Academic Press ;San Diego CA ;和 Methoden der Organischen Chemie(Houben-Weyl) ;Thieme ;Stuttgart, German。此外,合成转化的数据库包括 Chemical Abstracts,其可通过 CAS 在线或 SciFinder 进行搜索, Handbuch der Organischen Chemie(Beilstein),其可通过 SpotFire 进行搜索,以及 REACCS。

[0504] [反应图解 1](#)

[0505]

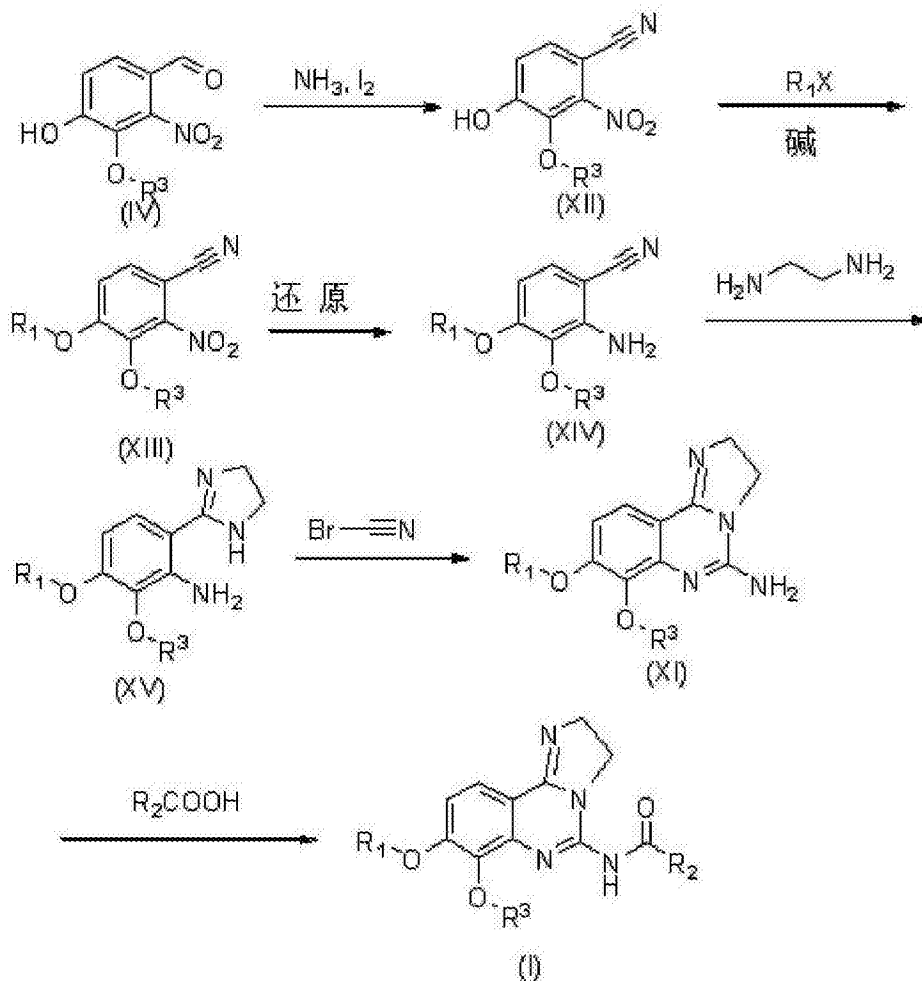


[0506] 反应图解 1 中, 经由硝化条件, 如纯粹发烟硝酸或硝酸在其它强酸如硫酸存在下, 可将香草醛乙酸酯转化为中间体 (III)。在质子溶剂如甲醇中, 碱, 如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾存在下, 可预期中间体 (III) 的乙酸酯的水解。按照标准方法 (Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. ; Protective Groups in Organic Synthesis ; Wiley&Sons ; New York, 1999) 可成功地保护中间体 (IV) 生成式 (V) 的化合物。在非质子溶剂如 THF 或二氧六环中, 碘存在下, 用氨可完成式 (V) 的化合物向式 (VI) 的化合物的转化。在适当的钯、铂或镍催化剂存在下, 使用乙酸中的铁或氢气, 可能实现式 (VI) 中的硝基的还原。式 (VII) 的化合物向

式 (VIII) 咪唑啉的转化是通过在催化剂如硫单质存在下, 通过加热, 利用乙二胺最好地完成。式 (VIII) 的化合物环化成式 (IX) 的化合物是通过在碱性胺 (如三乙胺、二异丙基乙胺) 或吡啶存在下, 在卤化溶剂 (如 DCM 或二氯乙烷) 中, 用溴化氰实现的。脱去式 (IX) 中的保护基依赖于所选择的基团, 并且可借助标准方法完成 (Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M. ; Protective Groups in Organic Synthesis;Wiley&Sons :New York,1999)。在极性非质子溶剂如 DMF 或 DMSO 中, 利用碱如碳酸铯、氢化钠或叔丁醇钾, 式 (X) 的酚可被烷基化, 还随之引入带有适当离去基如卤素或磺酸酯基团的侧链。最后, 用活化酯如酰氯和酸酐, 或可选地用羧酸和适当的偶联剂如 PYBOP、DCC 或 EDCI, 在极性非质子溶剂中, 可形成式 (I) 的酰胺。

[0507] 反应图解 2

[0508]

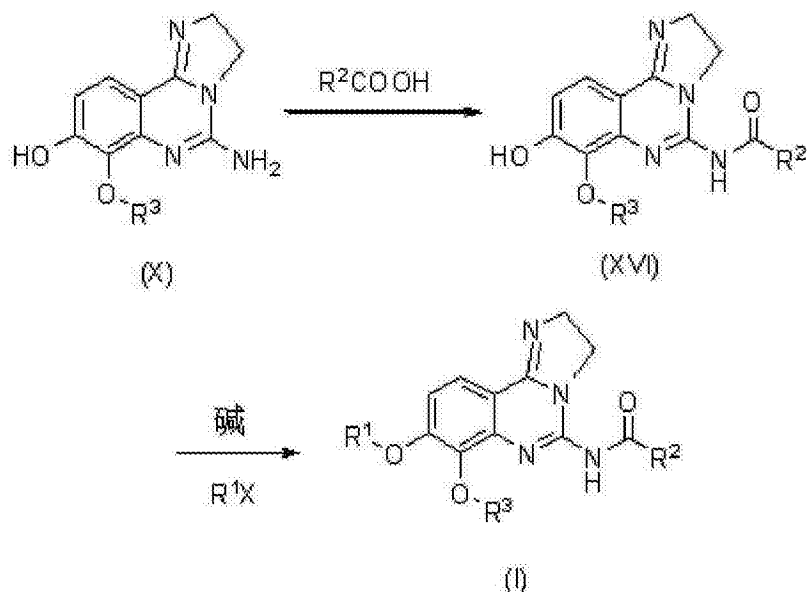


[0509] 反应图解 2 中, 在非质子溶剂中如 THF 或二氧六环中, 碘存在下, 用氨将如上制备的式 (IV) 化合物转变成式 (XII) 的结构。在极性非质子溶剂如 DMF 或 DMSO 中, 利用碱如碳酸铯、氢化钠或叔丁醇钾, 式 (XII) 的酚可被烷基化, 还随之引入带有适当离去基如卤素或磺酸酯基团的侧链。在适当的钯、铂或镍催化剂存在下, 使用乙酸中的铁或氢气, 可以实现式 (XIII) 中的硝基的还原。通过加热, 在催化剂如单质硫存在下, 使用乙二胺最好地将式 (XIV) 的化合物转化为式 (XV) 的咪唑啉。在卤化溶剂如 DCM 或二氯乙烷中, 碱性胺如三乙胺、二异丙基乙胺, 或吡啶存在下, 利用溴化氰, 式 (XV) 的化合物环化成式 (XVI) 的化合

物。最后,在极性非质子溶剂中,利用活化酯如酰氯和酸酐,或可选地用羧酸和适当的偶联剂如 PYBOP、DCC 或 EDCI,可以形成式 (I) 的酰胺。

[0510] 反应图解 3

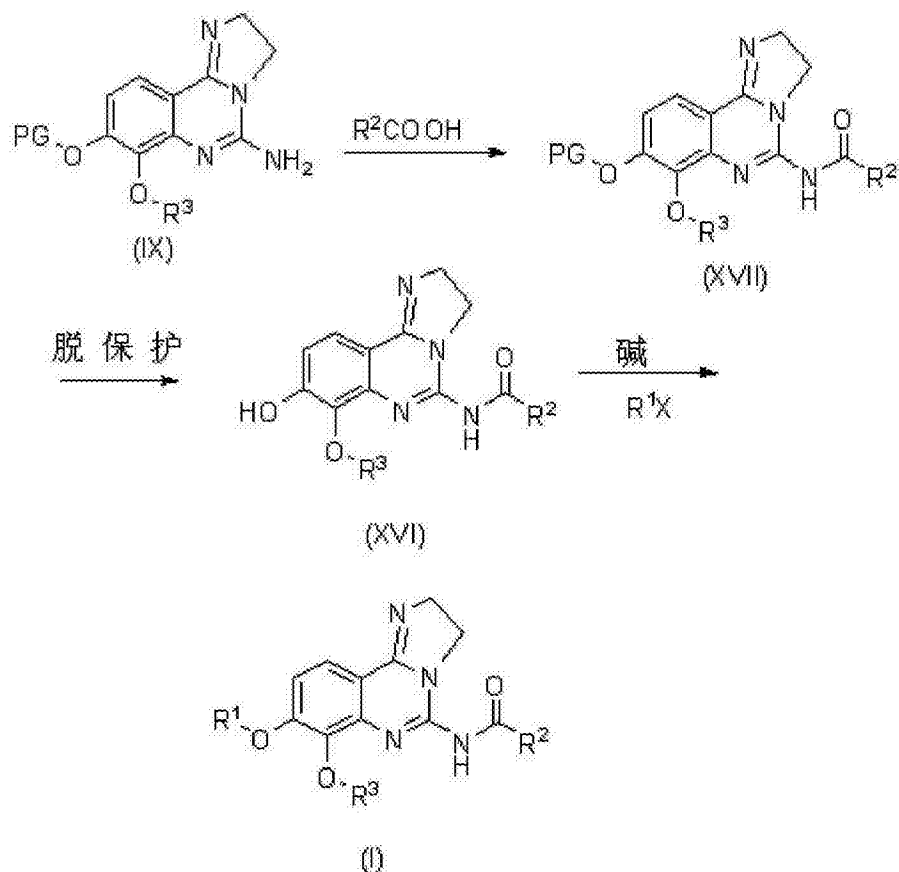
[0511]



[0512] 反应图解 3 中,在极性非质子溶剂中,利用活化酯如酰氯和酸酐,或可选地用羧酸和适当的偶联剂如 PYBOP、DCC 或 EDCI,如上述制备的式 (X) 化合物可以转化为式 (XVI) 的酰胺。然后此化合物,在极性非质子溶剂如 DMF 或 DMSO 中,利用碱如碳酸铯、氯化钠或叔丁醇钾,可转化为式 (I) 化合物,并随之引入带有适当离去基如卤素或磺酸酯基团的侧链。

[0513] 反应图解 4

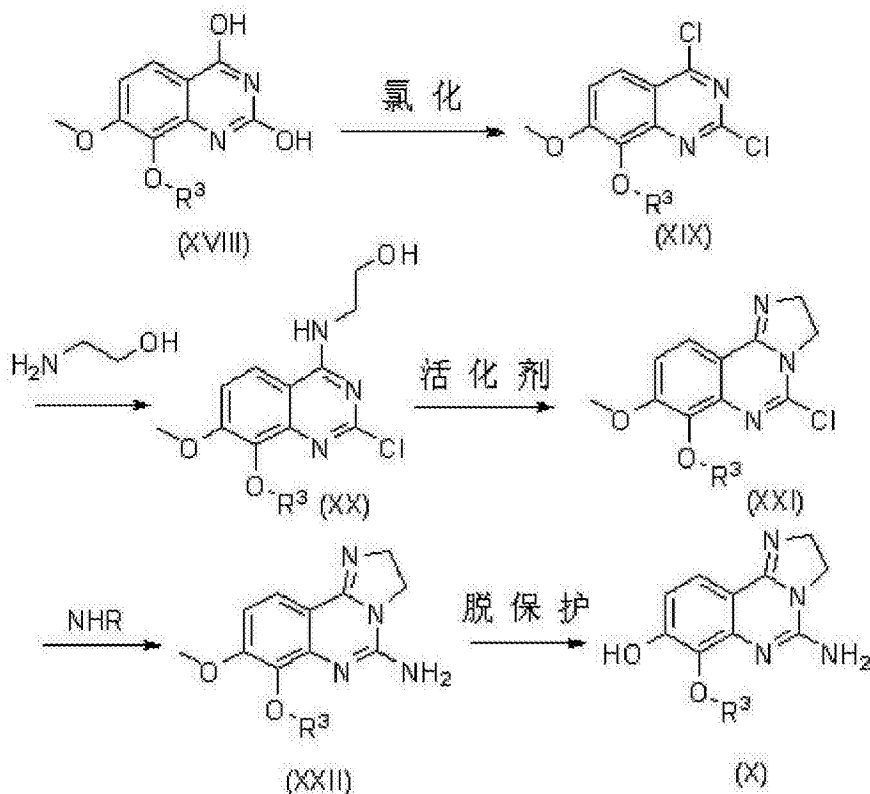
[0514]



[0515] 反应图解 4 中,在极性非质子溶剂中,利用活化酯如酰氯和酸酐,或可选地用羧酸和适当的偶联剂如 PYBOP、DCC 或 EDCI,如上述制备的式 (IX) 的化合物可转化为酰胺 (XVII)。脱去式 (XVII) 中的保护基的方法依赖于所选择的基团,并且可借助标准方法完成 (Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M. ;Protective Groups in Organic Synthesis ;Wiley&Sons : New York,1999)。在极性非质子溶剂如 DMF 或 DMSO 中,利用碱如碳酸铯、氯化钠或叔丁醇钾,式 (XVI) 的酚可被烷基化,还随之引入带有适当离去基如卤素或磺酸酯基团的侧链。

[0516] 反应图解 5

[0517]



[0518] 反应图解 5 中,在非质子溶剂中,用氯化剂如 POCl_3 或 COCl_2 可以将式 XVIII 的化合物转化为式 XIX 的双氯化物。通过与适量乙醇胺或适当被保护的取代基反应,然后用适当的活化试剂如磺酰氯、 PPh_3 , 或卤化剂如 SOCl_2 活化,这样得到的氯化物可被转化为式 XXI 的咪唑啉。在极性溶剂如 DMF 或 DMSO 中,通过利用任一来源的亲核性胺如氨、邻苯二甲酸酰胺或被保护的胺如苄胺,氯化物 XXI 可被转化为胺 XXII。通过利用文献中所述的条件,甲醚脱保护,形成式 X 所示的酚 (Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M. ;Protective Groups in Organic Synthesis ;Wiley&Sons :New York,1999)。

具体实施方式

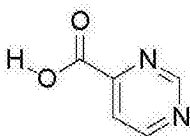
[0519] 为了使本发明能更好地得到理解,提出以下实施例。这些实施例仅旨在说明,不视为以任何方式限制本发明的范围。所有提及到的出版物通过引用的方式以其全文并入。

[0520] 中间体

[0521] 中间体 A

[0522] 制备嘧啶 4- 甲酸

[0523]



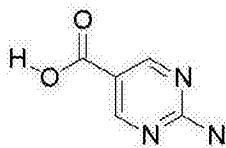
[0524] 4- 甲基嘧啶 (1.00g, 10.6mmol) 用水 (90mL) 稀释。加入高锰酸钾 (4.20g, 26.5mmol) 和氢氧化钾 (4.20g, 74.8mmol), 然后在 75°C 加热此混合物 1.5h。滴加乙醇, 然后通过硅藻土 (Celite) 滤除沉淀。减压浓缩滤液, 用水稀释, 然后用浓 HCl 溶液处理直至成酸性。细粉状标题化合物沉淀出来, 真空过滤收集沉淀并在真空干燥箱中干燥 (770mg,

58%) :¹H NMR(DMSO-d₆) δ :13.92(1H, br s), 9.35(1H, d), 9.05(1H, d), 7.99(1H, dd)。

[0525] 中间体 B

[0526] 制备 2-氨基嘧啶-5-甲酸

[0527]



[0528] (1Z)-2-(二甲氧基甲基)-3-甲氧基-3-氧丙-1-烯-1-醇钠按照 Zhichkin 等 (Synthesis 2002,6, p. 7720) 所述方法制备。

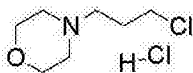
[0529] 用 DMF(12mL) 稀释 (1Z)-2-(二甲氧基甲基)-3-甲氧基-3-氧丙-1-烯-1-醇钠 (1.37g, 7.8mmol), 然后加入胍盐酸盐 (640mg, 6.7mmol)。在 100℃ 搅拌此混合物 1h, 然后冷却至室温并用水稀释。得到浅黄色固体 2-氨基嘧啶-5-甲酸甲酯沉淀, 将其通过真空过滤分离 (510mg, 50%) :¹H NMR(DMSO-d₆) δ :8.67(s, 2H), 7.56(br s, 2H), 3.79(s, 3H)。

[0530] 用含有几滴水的甲醇 (5mL) 稀释 2-氨基嘧啶-5-甲酸甲酯 (300mg, 2.0mmol)。加入氢氧化锂 (122mg, 5.1mmol), 然后在 60℃ 搅拌此反应混合物过夜。减压浓缩此混合物, 然后用水稀释并用 1M HCl 调至 pH 4。得到白色固体 2-氨基嘧啶-5-甲酸沉淀, 将其通过真空过滤分离 (244mg, 90%) :¹H NMR(DMSO-d₆) δ :12.73(1H, br s), 8.63(2H, s), 7.44(2H, br s)。

[0531] 中间体 C

[0532] 制备 4-(3-氯丙基)吗啉盐酸盐

[0533]

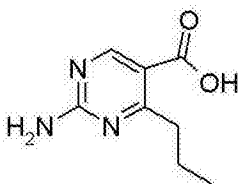


[0534] 向 1-溴-3-氯丙烷 (45g, 0.29mol) 的甲苯 (100mL) 溶液加入吗啉 (38g, 0.44mol)。在 84℃ 搅拌此溶液 3h, 其间有沉淀形成。冷却至室温后, 通过真空过滤分离沉淀, 用醚洗涤, 然后弃去固体。用 HCl(4M/ 二氧六环, 72mL, 0.29mol) 酸化母液, 这使得需要的产物沉淀为盐酸盐。减压除去溶剂, 然后干燥所得固体得到标题化合物 (53g, 90%) :¹H NMR(DMSO-d₆) δ :11.45(1H, br s), 3.94-3.77(4H, m), 3.74(2H, t), 3.39(2H, m), 3.15(2H, m), 3.03(2H, m), 2.21(2H, m)。

[0535] 中间体 D

[0536] 制备 2-氨基-4-丙基嘧啶-5-甲酸

[0537]



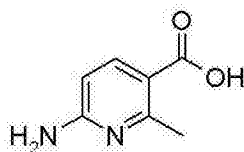
[0538] 向 2-氨基-4-丙基嘧啶-5-甲酸乙酯 (1.0g, 4.8mmol) 的 MeOH(20mL) 和 THF(30mL) 溶液中加入 2N NaOH 溶液 (10mL)。室温下搅拌此溶液过夜, 然后用 1N HCl (20mL) 中和。接着将它减压浓缩至 30mL, 过滤, 然后干燥得到需要的产物 (0.6g, 69%), 使用无需

进一步纯化。

[0539] 中间体 E

[0540] 制备 6-氨基 -2-甲基烟酸

[0541]

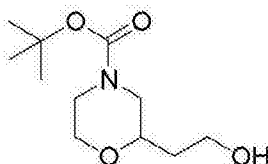


[0542] 在回流温度下加热 6-氨基 -2-甲基烟腈 (1.0g, 7.5mmol) 和 KOH 水溶液 (20%, 12mL) 的混悬液 3 天。此后, 冷却至室温, 用浓 HCl 中和, 过滤并干燥得到需要的产物 (1.1g, 96%), 使用无需进一步纯化。

[0543] 中间体 F

[0544] 制备 2-(2-羟乙基)吗啉 -4-甲酸叔丁酯

[0545]

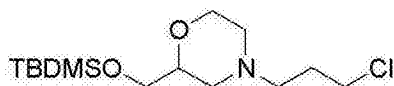


[0546] 用 THF (10mL) 和水 (10mL) 稀释吗啉 -2-基乙酸甲酯 (5.0g, 31.4mmol) 并用碳酸钾 (4.34g, 31.4mmol) 处理。此浓稠混悬液缓慢地进入溶液。加入二碳酸二叔丁酯 (6.85g, 31.4mmol) 并且在室温下搅拌此反应混合物过夜。然后用 THF 和 EtOAc 萃取此反应混合物。(MgSO₄) 干燥有机相并减压浓缩。用醚使所得粘稠的油成粉末并经真空过滤收集所得固体 (3.7g, 45%)。用 THF (20mL) 稀释此混合物并用氢氧化钠 (2N, 5mL) 处理然后搅拌过夜。减压浓缩此反应混合物, 然后用水和 EtOAc 稀释。将水层 pH 调至 5, 然后分出有机层, (MgSO₄) 干燥并减压浓缩。然后将此固体 (2g, 8.15mmol) 溶于 THF (10mL) 并用硼烷溶液 (THF 中 1M, 16mL, 16.4mmol) 处理, 然后室温下搅拌此混合物 12h。然后用甲醇 (100mL) 稀释此反应混合物并在室温下搅拌过夜。减压浓缩此溶液然后用 DCM 稀释。通过二氧化硅层过滤此溶液除去硼烷盐, 然后减压浓缩滤液得到油 (1.8g, 96%): HPLC MS RT = 2.22min, MH⁺ = 232.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 4.46 (1H, t), 3.81-3.73 (2H, m), 3.72-3.64 (1H, br d), 3.45 (2H, t), 3.40-3.29 (3H, m), 2.93-2.73 (1H, br s), 1.55-1.48 (2H, m), 1.39 (9H, s)。

[0547] 中间体 G

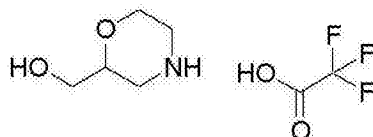
[0548] 制备 2-([叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基]氧)甲基)-4-(3-氯丙基)吗啉

[0549]



[0550] 步骤 1: 制备吗啉 -2-基甲醇三氟乙酸酯

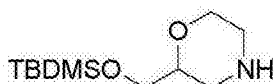
[0551]



[0552] 用三氟乙酸 (2.5mL, 10.1mmol) 处理 2-(羟甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (1.1g, 5.06mmol) 的 DCM(15mL) 溶液并室温下搅拌过夜。减压浓缩此反应混合物得到粘稠的油 (1.1g, 94%) :NMR(DMSO- d_6) δ :9.30(1H, s), 4.95(1H, s), 4.19-4.06(1H, br s), 3.93(1H, dd), 3.76-3.63(2H, m), 3.47-3.32(2H, m), 3.22-3.09(3H, m), 3.92(1H, td), 2.76(1H, t)。

[0553] 步骤 2:制备 2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧)甲基)吗啉

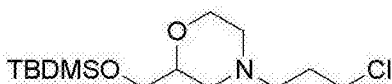
[0554]



[0555] 在 DCM 中,用三乙胺 (1.67mL, 12.1mmol) 和叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (0.91g, 6.06mmol) 处理吗啉-2-基甲醇三氟乙酸酯 (0.7g, 3.03mmol)。室温下搅拌此混合物 2h 然后过滤。减压浓缩滤液并将剩余物悬浮于稀氢氧化钠溶液 (10%, 5mL), 然后搅拌此混合物 30min。用 DCM 萃取此混合物并减压浓缩至起泡。未经进一步纯化,将此产物用于下一步: ^1H NMR(DMSO- d_6) δ :5.40-5.14(1H, br s), 3.69(1H, m), 3.56-3.50(1H, m), 3.46-3.3(3H, m), 3.27-2.97(1H, br s), 2.78(1H, dd), 2.68-2.55(2H, m), 2.35(1H, m), 0.87-0.82(9H, m), 0.02(6H, s)。

[0556] 步骤 3:制备 2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧)甲基)-4-(3-氯丙基)吗啉

[0557]

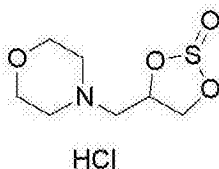


[0558] 用三乙胺 (3.8mL, 27.2mmol) 和 1-氯-3-碘丙烷 (1.95mL, 18.1mmol) 处理 2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧)甲基)吗啉 (2.1g, 9.07mmol) 的 DCM(20mL) 溶液。室温下搅拌此混合物过夜。减压浓缩此反应混合物然后由 MPLC (ISCO, 0% MeOH/100% DCM 至 25% MeOH/75% DCM) 纯化。分离出的油状产物 (560mg, 20%) :HPLC MS RT = 2.66min, $\text{MH}^+ = 308.4, 310.4$; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ :3.79-3.69(1H, m), 3.63(2H, t), 3.59-3.52(1H, m), 3.50-3.36(3H, m), 2.73(1H, d), 2.61(1H, d), 2.35(2H, t), 1.94(1H, td), 1.83(2H, qt), 1.73(1H, t), 0.83(9H, s), 0.00(6H, s)。

[0559] 中间体 H

[0560] 制备 4-[(2-氧代-1,3,2-二氧硫杂戊烷-4-基)甲基]吗啉盐酸盐

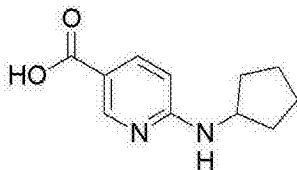
[0561]



[0562] 将 3-吗啉-4-基丙烷-1,2-二醇 (2.1g, 9.07mmol) 溶于 DCM(15mL) 并冷却至 0°C。用亚硫酰氯 (1.81mL, 24.8mmol) 处理冷却的溶液,然后在回流温度下加热 1h。然后减压浓缩此反应混合物,得到固体 (2.5g, 97%) : ^1H NMR(DMSO- d_6) δ :11.4(1H, br s), 5.64-5.55(1H, m), 4.82(1H, dd), 4.50(1H, dd), 4.02-3.71(4H, m), 3.55-3.33(4H, m), 3.26-3.06(2H, br s)。

[0563] 中间体 I[0564] 制备 6-(环戊基氨基)烟酸

[0565]

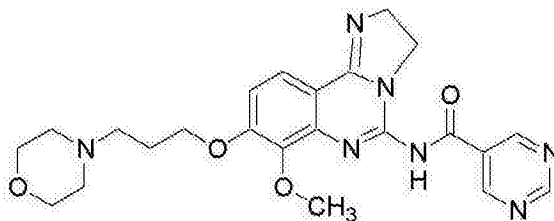


[0566] 将 6-氟烟酸 (300mg, 2.13mmol) 和环戊胺 (0.84mL, 8.50mmol) 在无水 THF (5mL) 和三乙胺 (0.59mL, 4.25mmol) 中合并。在 60°C 加热此混合物 3 天。减压浓缩此混合物, 然后将剩余物悬浮于水中。用磷酸将水混合物调至 pH 3。真空过滤收集所得沉淀, 水洗然后在真空干燥箱中 50°C 干燥 1h, 得到固体标题化合物 (63mg, 14%) :HPLC MS RT = 1.14min, MH⁺ = 207.2 ;¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12.29 (1H, broad s), 8.50 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.16 (1H, broad s), 1.90 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.43 (2H, m)。

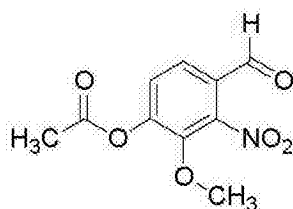
[0567] 实施例[0568] 实施例 1

[0569] 制备 N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺

[0570]

[0571] 步骤 1:制备 4-甲酰基-2-甲氧基-3-硝基苯基乙酸酯

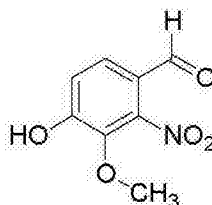
[0572]



[0573] 在氮气下,发烟硝酸 (2200mL) 冷却至 0°C, 其间分批加入香草醛乙酸酯 (528g, 2.7mol), 保持其内部温度低于 10°C。2h 后, 随着搅拌, 将所得混合物倾倒在冰上。过滤浆状物并水洗 (3x 100mL) 所得固体然后风干。2 天后, 在 DCM (3000mL) 中加热, 直到固体完全溶解。将此溶液冷却至室温与此同时滴加己烷 (3000mL)。滤出固体, 用己烷 (500mL) 洗涤并且在空气中干燥, 得到需要的产物 (269g, 41%) :¹H NMR, (DMSO-d₆) δ :9.90 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[0574] 步骤 2:制备 4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛

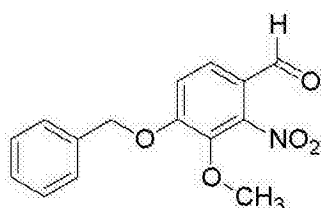
[0575]



[0576] 室温下搅拌 4-甲酰基-2-甲氧基-3-硝基苯基乙酸酯 438g (1.8mol) 和碳酸钾 (506g, 3.7mol) 在 MeOH (4000mL) 中的混合物 16h。减压浓缩此反应混合物得到粘稠的油。将其溶于水, 用 HCl (2N) 溶液酸化并用 EtOAc 萃取。有机相经盐水洗涤, (MgSO₄) 干燥, 并过滤。减压浓缩溶剂至 1/3 体积, 过滤产生的固体并风干, 得到标题化合物 (317g, 88%) : ¹H NMR (DMSO-*d*₆δ: 9.69 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.19 (1H, d), 3.82 (3H, s)。

[0577] 步骤 3: 制备 4-(苄基氧)-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛

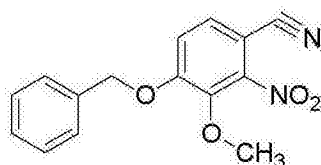
[0578]



[0579] 将 4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (155g, 786mmol) 溶解于 DMF (1500mL), 搅拌并依次用碳酸钾 (217g, 1.57mol) 和苄基溴 (161g, 0.94mol) 处理。搅拌 16h 后, 减压浓缩此反应混合物, 在水 (2L) 和 EtOAc (2L) 之间分开。有机层经盐水 (3x 2L) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 并减压浓缩。用 Et₂O (1L) 使产生的固体粉碎, 得到标题化合物 (220g, 97%) : ¹H NMR (DMSO-*d*₆δ: 9.77 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.51 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.39 (3H, m), 5.36 (2H, s), 3.05 (3H, s)。

[0580] 步骤 4: 制备 4-(苄基氧)-3-甲氧基-2-硝基苯腈

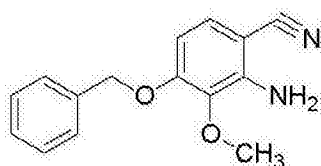
[0581]



[0582] 将碘 (272g, 1.1mmol) 加入溶解于 THF (5L) 的 4-(苄基氧)-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (220g, 766mmol) 和氢氧化铵 (28% 溶液, 3L) 混合物。16h 后用亚硫酸钠 (49g, 383mmol) 处理反应混合物, 然后减压浓缩得到浓稠的浆状物。过滤浆状物, 用水洗 (250mL), 然后干燥得到标题化合物固体 (206g, 95%) : ¹H NMR (DMSO-*d*₆δ: 7.89 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.49 (2H, m), 7.40 (3H, m), 5.35 (2H, s), 3.91 (3H, s)。

[0583] 步骤 5: 制备 2-氨基-4-(苄基氧)-3-甲氧基苯腈

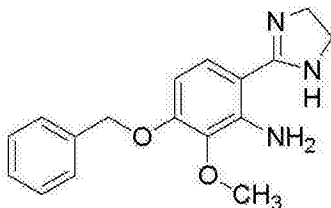
[0584]



[0585] 将脱气的 4-(苄基氧)-3-甲氧基-2-硝基苯腈 (185g, 651mmol) 的冰醋酸 (3500mL) 和水 (10mL) 的溶液冷却至 5℃, 然后用铁粉 (182g, 3.25mol) 处理。3 天后, 反应混合物经硅藻土过滤, 然后减压浓缩滤液。用盐水处理这样得到的油, 再用碳酸氢钠溶液中和, 然后萃取到 DCM 中。产生的乳状物经硅藻土过滤后分出有机相, 盐水洗, 干燥 (硫酸钠), 然后减压浓缩, 得到标题化合物固体 (145g, 88%) : $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 7.32-7.44 (5H, m), 7.15 (1H, d), 6.47 (1H, d), 5.69 (2H, s), 5.15 (2H, s), 3.68 (3H, s)。

[0586] 步骤 6: 制备 3-(苄基氧)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯胺

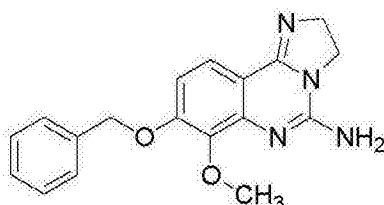
[0587]



[0588] 将 2-氨基-4-(苄基氧)-3-甲氧基苯腈 (144g, 566mmol) 和硫 (55g, 1.7mol) 在乙二胺 (800mL) 中的混合物脱气 30 分钟, 接着加热到 100℃。16h 后冷却反应混合物至室温, 然后过滤。减压浓缩滤液, 用饱和碳酸氢钠溶液稀释, 然后用 EtOAc 萃取。有机相经盐水洗、干燥 (硫酸钠)、过滤然后减压浓缩。产生的固体由 EtOAc 和己烷重结晶得到标题化合物 (145g, 86%) : $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 7.27-7.48 (5H, m), 7.14 (1H, d), 6.92 (2H, m), 6.64 (1H, m), 6.32 (1H, d), 5.11 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.33 (2H, s)。

[0589] 步骤 7: 制备 8-(苄基氧)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺

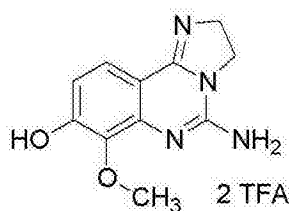
[0590]



[0591] 将 3-(苄基氧)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯胺 (100g, 336mmol) 和三乙胺 (188mL) 在 DCM (3L) 中的混合物冷却至 0℃, 然后用溴化氰 (78.4g, 740mmol) 处理。搅拌反应混合物并使其逐渐升至室温。16h 后用饱和碳酸氢钠溶液稀释反应混合物, 然后用 DCM 萃取。有机相经饱和碳酸氢钠溶液洗涤三次, 然后用盐水洗涤数次。(硫酸钠) 干燥有机相, 然后减压浓缩, 得到半固体 (130g 含有三乙胺盐杂质) : $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 7.30-7.48 (7H, m), 5.31 (2H, s), 4.32 (2H, m), 4.13 (2H, m), 3.81 (3H, s)。

[0592] 步骤 8: 制备 5-氨基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-醇二(三氟乙酸盐)

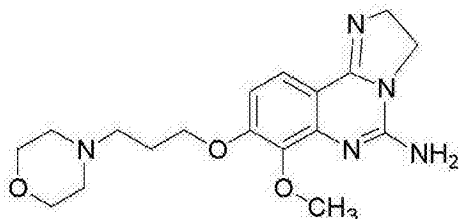
[0593]



[0594] 将 3-(苄基氧)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯胺 (30g, 93mmol) 在 1h 内, 分批加入含有 TFA(400mL) 的由冰浴预冷的圆底烧瓶中。加热反应混合物至 60℃ 并在此温度下搅拌 17h, 此时将其冷却至室温, 然后减压浓缩反应混合物。将产生的剩余物溶于 DCM 和己烷, 然后减压浓缩。将这样得到的物质溶解于 MeOH 和 DCM(250mL, 1 : 1), 然后减压浓缩。低热减压干燥产生的固体过夜, 得到标题化合物 (44.7g, > 100%) : ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 7.61 (1H, m), 6.87 (1H, m), 4.15 (2H, br t), 4.00 (2H, m), 3.64 (3H, s)。

[0595] 步骤 9: 制备 7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-胺

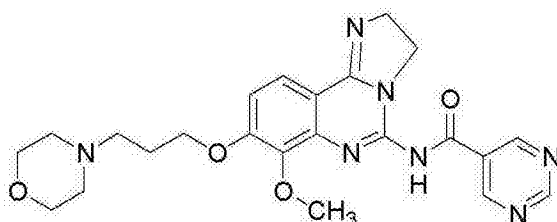
[0596]



[0597] 在 DCM(10mL) 中稀释 5-氨基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-8-醇二(三氟乙酸酯) (500mg, 1.1mmol), 然后加入三乙胺 (0.75mL, 5.4mmol)。室温下搅拌此混悬液 1.5h, 此后分离出 5-氨基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-8-醇三氟乙酸盐。将这样制备而得的化合物 (1.1mmol) 溶解于 DMF(10mL)。加入碳酸铯 (1.41g, 4.3mmol) 和中间体 C(218mg, 1.1mmol), 然后在 70℃ 搅拌此混合物 30min。另外补加中间体 C(109mg, 0.55mmol) 和碳酸铯 (350mg, 1.1mmol), 然后继续搅拌 1h。加入另一等分量的中间体 C(109mg, 0.55mmol), 然后升温至 75℃。3h 后, 冷却反应混合物至室温, 然后经硅藻土过滤, 用甲醇和 DCM 洗涤。减压浓缩滤液, 干法上样至硅胶上, 然后用 biotage, 5-10% 甲醇/DCM, 接着是 5-15% 甲醇-氨 (2.0M, Aldrich)/DCM 洗脱。用 1 : 1 己烷 : EtOAc 混合物 (15mL) 使产生的油成粉末, 得到需要的固体化合物 (171mg, 44%) : HPLC MS RT = 1.07min, $\text{MH}^+ = 360.3$; ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 7.43 (1H, d), 6.73 (3H, m), 4.03 (2H, t), 3.88 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.55 (4H, m), 2.42 (2H, t), 2.35 (4H, m), 1.87 (2H, m)。

[0598] 步骤 10: 制备 N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺

[0599]



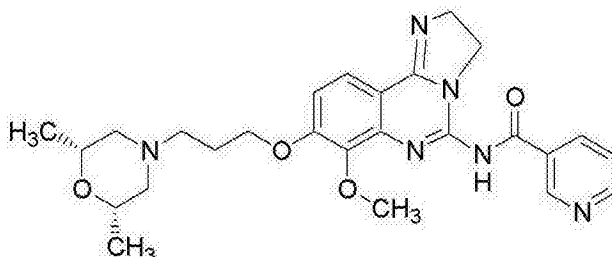
[0600] 将 7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-胺 (100mg, 0.22mol) 溶解于 DMF(5mL), 然后加入嘧啶-5-甲酸 (41mg, 0.33mmol)。随后加入 PYBOP(173mg, 0.33mmol) 和二异丙基乙胺 (0.16mL, 0.89mmol), 然后室温下搅拌此混合物过夜。加入 EtOAc, 然后真空过滤分离出沉淀, 得到标题化合物 (12mg, 11%) : HPLC MS RT = 1.07min, $\text{MH}^+ = 466.2$; ^1H NMR(DMSO- d_6 +2drops TFA-d) δ : 9.48 (2H, s), 9.39 (1H, s),

8.05 (1H, d), 7.47 (1H, d), 4.59 (2H, m), 4.35 (2H, br t), 4.26 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.00 (2H, m), 3.67 (2H, br t), 3.52 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.27 (2H, m)。

[0601] 实施例 2

[0602] 制备 N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺

[0603]

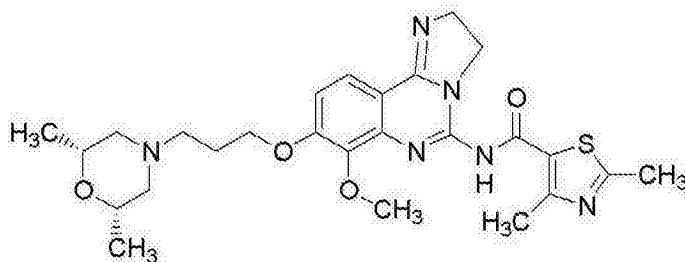


[0604] 将 8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺 (200mg, 0.52mmol) 溶解于 DMF (2.0mL), 然后加入烟酸 (76mg, 0.62mmol)。随后加入 PYBOP (322mg, 0.62mmol) 和二异丙基乙胺 (0.33mL, 1.55mmol), 室温下搅拌此混合物过夜。加入 EtOAc, 然后真空过滤分离出沉淀, 得到标题化合物 (156mg, 61%); HPLC MS RT = 1.34 min, MH^+ = 493.3; 1H NMR (DMSO- d_6 +2drops TFA- d) δ : 9.53 (1H, s), 9.03 (1H, d), 9.00 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 4.58 (2H, m), 4.34 (2H, t), 4.27 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.81 (2H, m), 3.53 (2H, d), 3.29 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.27 (2H, m), 1.15 (6H, d)。

[0605] 实施例 3

[0606] 制备 N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[0607]

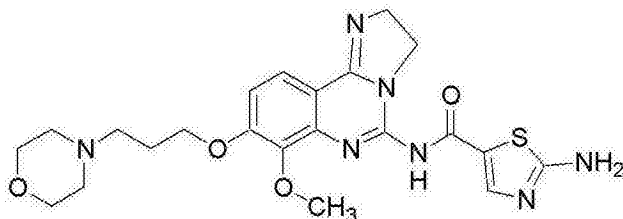


[0608] 将 8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺 (120mg, 0.31mmol) 溶解于 DMF (1.5mL), 接着加入 2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酸 (58mg, 0.37mmol)。随后加入 PYBOP (193mg, 0.37mmol) 和二异丙基乙胺 (0.16mL, 0.93mmol), 然后在室温下搅拌此混合物过夜。加入 EtOAc, 然后真空过滤分离出沉淀, 得到标题化合物 (131mg, 80%); HPLC MS RT = 2.05min, MH^+ = 527.1; 1H NMR (DMSO- d_6 +2滴 TFA- d) δ : 8.02 (1H, d), 7.43 (1H, d), 4.38 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.81 (2H, m), 3.53 (2H, d), 3.28 (2H, m), 2.72-2.63 (8H, m), 2.26 (2H, m), 1.13 (6H, d)。

[0609] 实施例 4

[0610] 制备 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[0611]

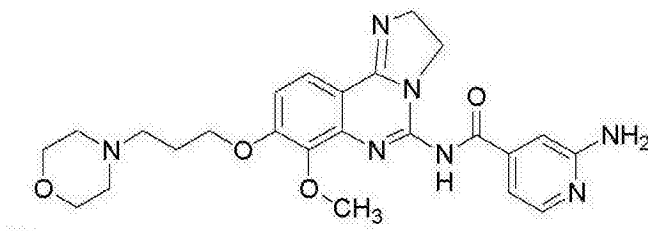


[0612] 将 7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]噻唑啉-5-胺 (250mg, 0.70mmol) 溶解于 DMF (4mL), 接着加入 2-氨基-1,3-噻唑-5-甲酸 (110mg, 0.76mmol)。随后加入 PYBOP (543mg, 1.04mmol) 和二异丙基乙胺 (0.61mL, 3.50mmol), 然后在室温下搅拌此混合物过夜。用 HPLC 纯化需要的产物得到标题化合物 (80.0mg, 24%) : HPLC MS RT = 1.03min, MH⁺ = 486.3; ¹H NMR (MeOH-d₄+2drops TFA-d) δ : 7.90 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.50-7.60 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.30 (2H, d), 3.20 (2H, q), 2.10 (2H, s), 1.35 (10H, m)。

[0613] 实施例 5

[0614] 制备 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]噻唑啉-5-基]异烟酰胺

[0615]

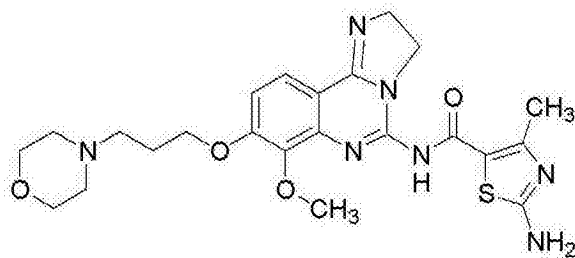


[0616] 将 7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]噻唑啉-5-胺 (100mg, 0.28mmol) 溶解于 DMF (3mL), 接着加入 2-氨基吡啶-4-甲酸 (38mg, 0.28mmol)。随后加入 PYBOP (217mg, 0.42mmol) 和二异丙基乙胺 (0.15mL, 0.83mmol), 然后在室温下搅拌此混合物过夜。用 HPLC 纯化此混合物, 得到标题化合物 (50mg, 37%)。LC MS RT = 1.02min, MH⁺ = 480.3。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 13.25 (1H, br s), 10.15 (1H, br s), 8.42 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 4.50 (2H, dd), 4.35 (2H, br t), 4.27 (2H, dd), 4.01 (3H, s), 3.99 (2H, br s), 3.66 (2H, t), 3.50 (2H, d), 3.31 (2H, br t), 3.13 (2H, m), 2.25 (2H, m)。

[0617] 实施例 6

[0618] 制备 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]噻唑啉-5-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[0619]

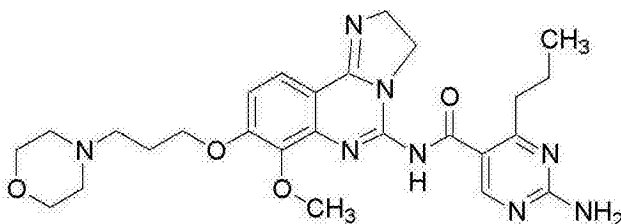


[0620] 将 7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺 (100mg, 0.28mol) 溶解于 DMF (3mL), 接着加入 2-氨基-4-甲基噻唑-5-甲酸 (44mg, 0.28mmol)。随后加入 PYBOP (217mg, 0.42mmol) 和二异丙基乙胺 (0.15mL, 0.83mmol), 然后室温下搅拌此混合物过夜。用 HPLC 纯化此混合物, 得到标题化合物 (6mg, 4%) : LC MS RT = 1.06min, MH^+ = 500.1; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.59 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.47 (1H, s), 6.98 (1H, d), 4.13 (2H, t), 3.93 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.55 (4H, t), 2.47 (3H, s), 2.45 (2H, t), 2.33 (4H, m), 1.93 (2H, m)。

[0621] 实施例 7

[0622] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-丙基嘧啶-5-甲酰胺

[0623]

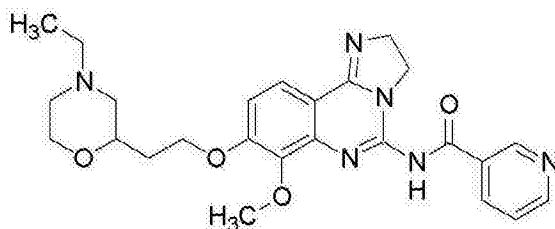


[0624] 将 7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺 (100mg, 0.28mol) 溶解于 DMF (3mL), 接着加入中间体 D (50mg, 0.28mmol)。随后加入 PYBOP (217mg, 0.42mmol) 和二异丙基乙胺 (0.15mL, 0.83mmol), 然后在室温下搅拌此混合物过夜。过滤产生的沉淀, 然后用 MeOH 洗涤, 得到标题化合物 (76mg, 52%) : LC MS RT = 1.64min, MH^+ = 523.3; 1H NMR (DMSO- d_6 with 2 滴 TFA- d) δ : 10.04 (1H, br s), 9.14 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.43 (1H, d), 4.48 (2H, dd), 4.33 (2H, t), 4.21 (2H, dd), 4.01 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.65 (2H, t), 3.52 (2H, d), 3.30 (2H, br t), 3.13 (4H, m), 2.24 (2H, m), 1.68 (2H, m), 0.95 (3H, t)。

[0625] 实施例 8

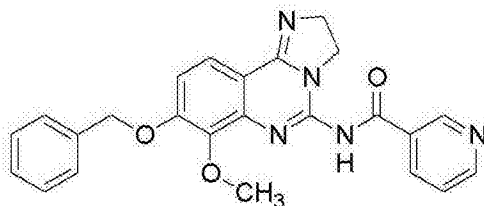
[0626] 制备 N-[8-[2-(4-乙基吗啉-2-基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺

[0627]



[0628] 步骤1:制备 N-[8-(苄基氧)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺

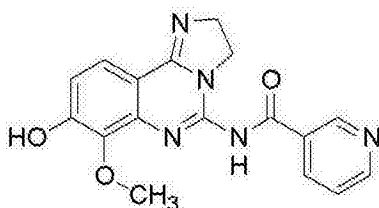
[0629]



[0630] 将 8-(苄基氧)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-胺 (21g, 65mmol) 和烟酸 (12g, 97.7mmol) 悬浮于 DMF (240mL) 中。随后加入 PYBOP (51g, 97.7mmol) 和二异丙基乙胺 (33.7g, 260.4mmol), 然后室温下通过立式搅拌 (overhead stirring) 搅拌此混合物 3 天。此时, 真空过滤分离出产生的沉淀。用 EtOAc 重复洗涤后, 微热下真空干燥此物质得到标题化合物 (27.3g, 98%) : HPLC MS RT = 1.09min, MH⁺ = 481.2; ¹H NMR (DMSO-d₆+2 滴 TFA-d) δ : 9.32 (1H, s), 8.89 (1H, br m), 8.84 (1H, d), 7.89 (1H, br m), 7.82 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.16 (6H, m), 5.18 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.04 (2H, t), 3.78 (3H, s)。

[0631] 步骤2:制备 N-(8-羟基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)烟酰胺

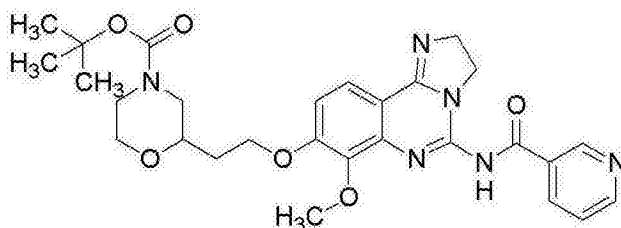
[0632]



[0633] 将 N-[8-(苄基氧)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]烟酰胺 (20g, 45.1mmol) 在 1h 内, 分批加入含有 TFA (400mL) 的由冰浴预冷的圆底烧瓶中。加热反应混合物至 60℃ 并在此温度下搅拌 17h, 此时将其冷却至室温。然后减压浓缩反应混合物。将产生的剩余物溶于 DCM 和己烷, 然后减压浓缩。将这样得到的物质溶解于 MeOH 和 DCM (250mL, 1 : 1), 然后减压浓缩。低热真空干燥产生的固体过夜, 得到标题化合物 (17.3g, 66%) : HPLC MS RT = 1.09min, MH⁺ = 481.2; ¹H NMR (DMSO-d₆+2 滴 TFA-d) δ : 13.41 (1H, s), 12.21 (1H, br s), 9.38 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.53 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.59 (1H, m), 7.17 (1H, d), 4.54 (2H, m), 4.21 (2H, m), 3.98 (3H, s)。

[0634] 步骤3:制备 2-[2-({7-甲氧基-5-[(吡啶-3-基羰基)氨基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-8-基}氧)乙基]吗啉-4-甲酸叔丁酯

[0635]

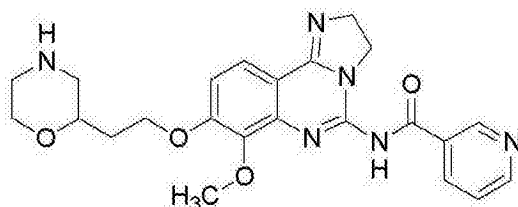


[0636] 用三乙胺 (340 μL, 2.44mmol) 和甲磺酰氯 (141 μL, 1.83mmol) 处理中间体

F(420mg, 1.83mmol) 的 DMF (5mL) 溶液, 接着室温下搅拌此混合物 1.5h。用碳酸铯 (2.0g, 6.10mmol) 处理实施例 8 步骤 2 中所制备的化合物 (650mg, 1.22mmol) 在 DMF (20mL) 中的混悬液, 接着搅拌 1.5h 后, 加入预先形成并过滤的甲基化产物 (mesylate)。在 60℃ 搅拌此反应混合物过夜, 接着减压浓缩, 然后用 20% 异丙醇 / 80% 氯仿溶液萃取此剩余物, 接着用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。(MgSO₄) 干燥有机相, 然后减压浓缩。用 EtOAc 使所得剩余物成粉末, 过滤, 得到标题化合物固体 (850mg, 84%) : HPLC MS RT = 2.48min, MH⁺ = 551.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.7 (1H, s), 9.32 (1H, dd), 8.72 (1H, dd), 8.46 (1H, dt), 7.60 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 4.23-4.19 (2H, m), 4.15-4.10 (2H, m), 4.04-4.02 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.91-3.78 (2H, m), 3.75-3.66 (1H, m), 3.56-3.48 (1H, m), 3.41-3.35 (1H, td), 2.97. 2.76 (1H, br s), 2.74-2.55 (1H, br s), 2.04-1.94 (1H, br m), 1.94-1.84 (1H, br m), 1.39 (9H, s)。

[0637] 步骤 4: 制备 N-[7-甲氧基 -8-(2-吗啉 -2-基乙氧基) -2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉 -5-基] 烟酰胺

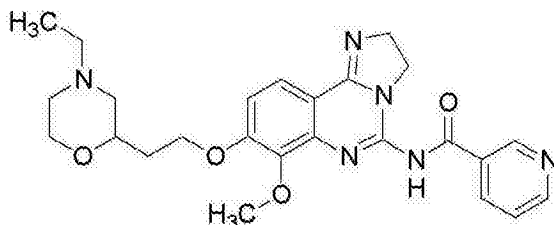
[0638]



[0639] 将 2-[2-((7-甲氧基 -5-[(吡啶 -3-基羰基) 氨基] -2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉 -8-基) 氧) 乙基] 吗啉 -4-甲酸叔丁酯 (650mg, 1.44mmol) 溶解于三氟乙酸 (10mL), 接着室温下搅拌 4h。减压浓缩此反应混合物, 再用甲醇 (1mL) 稀释所得的油, 然后拉过附结 NH₂ 的二氧化硅小柱。减压浓缩所得溶液, 得到标题化合物固体 (45mg, 69%) : HPLC MS RT = 0.21min, MH⁺ = 451.1; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.8-12.7 (1H, br s), 9.32 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.46 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.54-7.49 (1H, m), 7.06 (1H, d), 4.22-3.99 (6H, m), 3.94 (3H, s), 3.78 (1H, d), 3.66-3.58 (1H, m), 3.47 (1H, t), 2.95 (1H, d), 2.82-2.65 (2H, m), 1.98-1.78 (2H, m)。

[0640] 步骤 5: 制备 N-[8-[2-(4-乙基吗啉 -2-基) 乙氧基] -7-甲氧基 -2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉 -5-基] 烟酰胺

[0641]



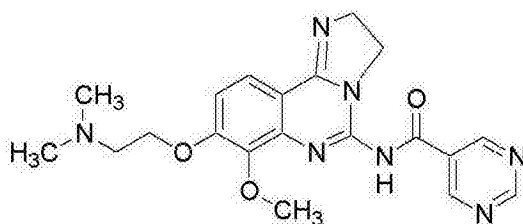
[0642] 在 THF 中, 用乙醛 (30 μL, 0.53mmol) 处理 N-[7-甲氧基 -8-(2-吗啉 -2-基乙氧基) -2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉 -5-基] 烟酰胺三氟乙酸酯 (100mg, 0.18mol), 搅拌 30min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (113mg, 0.53mmol) 和乙酸 (13 μL, 0.23mmol)。在 60℃ 搅拌此反应混合物过夜, 此后用甲醇稀释, 再加入一滴 2N 盐酸以溶解所有的固体。用

HPLC(Gilson, 5% MeCN/95% H₂O 至 50% MeCN/50% H₂O 梯度, 0.1% TFA) 纯化所得粗品溶液。减压浓缩级分, 然后用最少量的甲醇稀释, 再拉过附结 NH₂ 的二氧化硅小柱, 得到标题化合物固体 (17mg, 20%) :HPLC MS RT = 0.21min, MH⁺ = 479.1; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ :12.75(1H, s), 9.32(1H, s), 8.71(1H, d), 8.45(1H, d), 7.59(1H, d), 7.54-7.47(1H, m), 7.06(2H, d), 4.23-4.08(3H, m), 4.06-3.98(2H, m) 3.92(3H, s), 3.77(1H, d), 3.67-3.57(1H, m), 3.46(1H, t), 2.84(1H, d), 2.68(1H, d), 2.30(2H, q), 1.99-1.79(3H, m), 1.74(1H, t), 0.99(3H, t)。

[0643] 实施例 9

[0644] 制备 N-(8-[2-(二甲氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-基)酰胺

[0645]

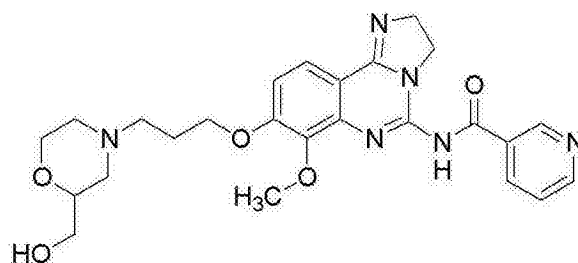


[0646] 用 DMF (35mL) 稀释氢化钠 (865mg, 22mmol, 60% 分散于矿物油中)。加入 N-(8-羟基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-基)酰胺二(三氟乙酸盐) (1.75g, 3.1mmol), 接着加入 2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐 (890mg, 6.2mmol)。室温下搅拌此反应混合物直至停止释放气体, 然后在 50°C 加热 2h。此时, 将混合物冷却至室温, 然后加入另一当量的 2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐 (445mg, 3.1mmol)。在 50°C 搅拌所得反应混合物过夜。冷却至室温后, 小心地加入水淬灭过量的氢化钠, 然后用 DCM 萃取此混合物数次。(硫酸钠) 干燥合并的有机相, 然后减压浓缩。用 EtOAc 和己烷使产生的固体成粉末, 得到标题化合物固体 (710mg, 56%) :HPLC MS RT = 1.09min, MH⁺ = 410.1; ¹H NMR(DMSO-d₆+2drops TFA-d) δ :9.47(2H, s), 9.39(1H, s), 8.12(1H, d), 7.52(1H, d), 4.61(4H, m), 4.26(2H, m), 4.03(3H, s), 3.67(2H, br t), 2.93(6H, s)。

[0647] 实施例 10

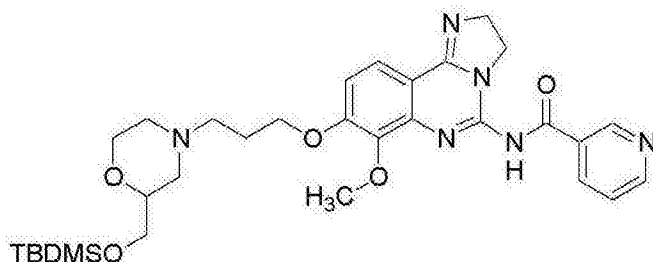
[0648] 制备 N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺

[0649]



[0650] 步骤 1: 制备 N-(8-{3-[2-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧)甲基]吗啉-4-基}丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺

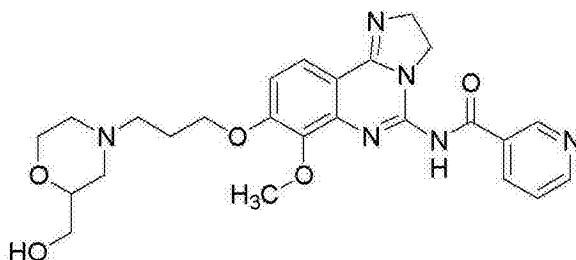
[0651]



[0652] 用碳酸铯 (2.0g, 6.10mmol) 处理 N-(8-羟基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺二(三氟乙酸)盐 (650mg, 1.22mmol) 在 DMF (20mL) 中的混悬液, 搅拌 1.5h 后, 加入中间体 G (0.56g, 1.83mmol) 和三乙胺 (0.34mL, 2.44mmol)。在 60°C 搅拌此反应混合物过夜, 此后减压浓缩, 再用 20% 异丙醇 / 80% 氯仿溶液萃取所得剩余物, 然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。(MgSO₄) 干燥有机相, 然后减压浓缩。用 EtOAc 使所得剩余物成粉末, 过滤, 得到标题化合物固体 (260mg, 35%) : HPLC MS RT = 2.36min, MH⁺ = 609.2; ¹H NMR (CD₃OD-d₄) δ : 9.24 (1H, d), 8.60 (1H, dd), 8.48 (1H, dt), 7.53 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 6.94 (1H, d), 4.21-4.05 (6H, m), 3.88 (1H, br d), 3.74-3.55 (4H, m), 2.95 (1H, d), 2.82 (1H, d), 2.60 (2H, t), 2.22-2.13 (1H, m), 2.05 (2H, qt), 1.94 (1H, t), 0.91 (9H, s), 0.08 (6H, s)。

[0653] 步骤 2: 制备 N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺

[0654]

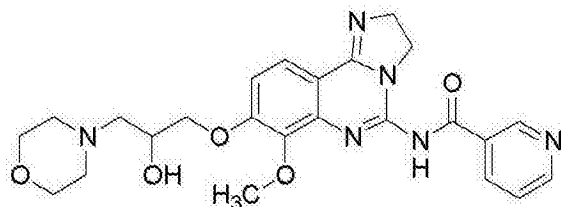


[0655] 将 N-(8-{3-[2-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧)甲基]吗啉-4-基}丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺 (260mg, 0.43mmol) 悬浮于 THF (2mL), 然后用四正丁基氟化铵 (1N, 0.64mL, 0.64mmol) THF 溶液处理。室温下搅拌所得混合物 4h, 接着用水稀释, 然后用 20% 异丙醇 / 80% 氯仿萃取, 干燥 (MgSO₄), 再减压浓缩。用甲醇使此剩余物成粉末, 过滤, 得到固体产物 (100mg, 47%) : HPLC MS RT = 0.19min, MH⁺ = 495.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.7 (1H, s), 9.33 (1H, dd), 8.73 (1H, dd), 8.46 (1H, dt), 7.60 (1H, d), 7.54-7.49 (1H, m), 7.06 (1H, d), 4.66 (1H, t), 4.20-4.09 (4H, m), 4.07-3.98 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.76 (1H, br d), 3.48 (1H, td), 3.42-3.26 (4H, m), 2.83 (1H, d), 2.70 (1H, d), 2.47 (2H, t), 2.03-1.91 (3H, m)。

[0656] 实施例 11

[0657] 制备 N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺

[0658]

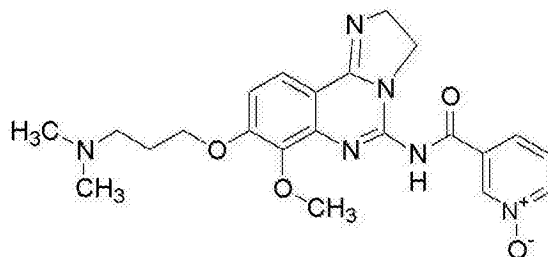


[0659] 将碳酸铯 (3g, 9.37mmol) 加入 N-(8-羟基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基) 烟酰胺二三氟乙酸盐 (1.0g, 1.88mmol) 在 DMF (40mL) 中的混悬液, 搅拌 1.5h 后, 加入中间体 H (0.39g, 1.88mmol)。3h 后, 用另一当量的中间体 H 处理此反应混合物, 然后在 60℃ 搅拌过夜。减压浓缩此反应混合物, 接着用 20% 异丙醇 / 80% 氯仿的溶液萃取产物, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。(MgSO₄) 干燥有机相, 接着减压浓缩, 然后用 EtOAc 使剩余物成粉末, 随后过滤。所得固体经 HPLC (Gilson, 5% MeOH/95% H₂O 至 50% MeOH/50% H₂O 梯度, 0.1% NH₄OH) 纯化得到标题化合物 (160mg, 18%) : HPLC MS RT = 0.19min, MH⁺ = 495.2; ¹H NMR (DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ : 13.40-13.38 (1H, br s), 9.45 (1H, d), 8.90 (1H, dd), 8.72 (1H, d), 8.06 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 4.59 (2H, t), 4.49-4.41 (1H, br s), 4.33-4.22 (4H, m), 4.06 (3H, s), 4.05-3.92 (2H, m), 3.86-3.67 (2H, m), 3.51 (2H, d), 3.43-3.13 (4H, m)。

[0660] 实施例 12

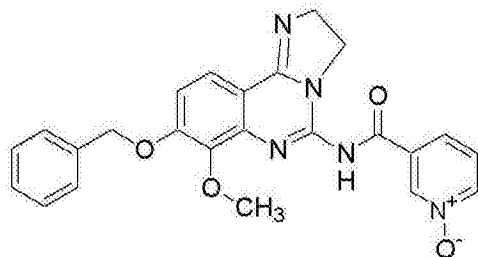
[0661] 制备 N-[8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基] 烟酰胺 1-氧化物

[0662]



[0663] 步骤 1: 制备 N-[8-(苄基氧)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基] 烟酰胺 1-氧化物

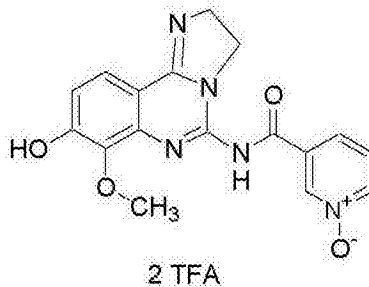
[0664]



[0665] 如实施例 8, 步骤 1 中所述, 标题化合物是由 8-(苄基氧)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺合成而得 (1.31g, 95%) : HPLC MS RT = 2.38min, MH⁺ = 444.1; ¹H NMR (DMSO-d₆+2 滴 TFA-d) δ : 4.00 (3H, s), 4.22-4.28 (2H, m), 4.53-4.60 (2H, m), 5.42 (2H, s), 7.36-7.46 (3H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.93-8.94 (1H, m)。

[0666] 步骤2:制备 N-(8-羟基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺 1-氧化物二三氟乙酸盐

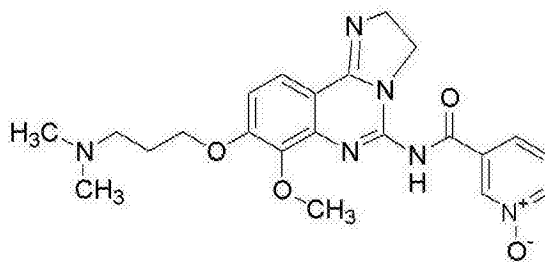
[0667]



[0668] 如实施例 8,步骤 2 中所述,标题化合物是由 N-[8-(苄基氧)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺 1-氧化物合成而得 (1.41g, 94%):HPLC MS RT = 0.35min, $MH^+ = 354.2$; 1H NMR(DMSO- d_6 +2 滴 TFA-d) δ : 3.97(3H, s), 4.17-4.24(2H, m), 4.51-4.57(2H, m), 7.17(1H, d), 7.66(1H, dd), 7.88(1H, d), 8.17(1H, d), 8.53-8.56(1H, m), 8.93-8.94(1H, m)。

[0669] 步骤3:制备 N-{8-[3-(二甲氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺 1-氧化物

[0670]

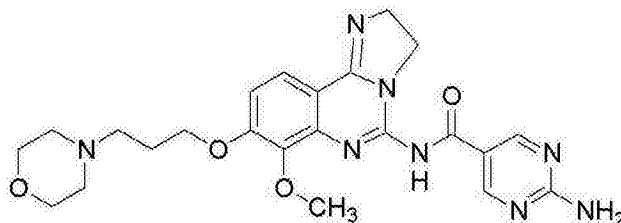


[0671] 如实施例 9 中所述,标题化合物是由 N-(8-羟基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺 1-氧化物二三氟乙酸盐合成而得 (42mg, 37%):HPLC MS RT = 1.08min, $MH^+ = 439.2$; 1H NMR(DMSO- d_6 +2 滴 TFA-d) δ : 2.19-2.25(2H, m), 2.84(3H, s), 3.23-3.28(2H, m), 4.02(3H, s), 4.22-4.35(4H, m), 4.54-4.61(2H, m), 7.48(1H, d), 7.66-7.71(1H, m), 8.06(1H, d), 8.19(1H, d), 8.57(1H, d), 8.95(1H, bs)。

[0672] 实施例 13

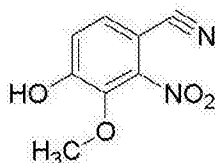
[0673] 制备 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺

[0674]



[0675] 步骤1:制备 4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯腈

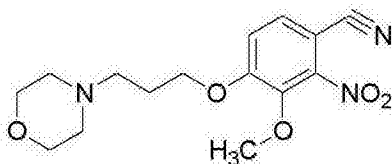
[0676]



[0677] 将 4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (200g, 1.01mol) 溶解于 THF (2.5L), 然后加入氢氧化铵 (2.5L), 再加入碘 (464g, 1.8mol)。搅拌所得混合物 2 天, 此时减压浓缩此混合物。用 HCl (2N) 酸化此剩余物并萃取到二乙醚中。有机相用盐水洗涤, (硫酸钠) 干燥, 然后减压浓缩。用二乙醚洗涤剩余物, 然后真空干燥得到标题化合物 (166g, 84%) : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.91 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.20 (1H, d), 3.88 (3H, s)。

[0678] 步骤 2: 制备 3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2-硝基苯腈

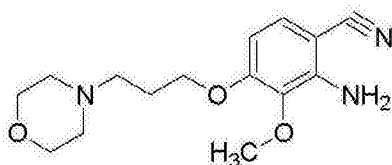
[0679]



[0680] 向 4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯腈 (3.9g, 20.1mmol) 的 DMF (150mL) 溶液加入碳酸铯 (19.6g, 60.3mmol) 和中间体 C (5.0g, 24.8mmol)。在 75°C 加热此反应混合物过夜, 接着冷却至室温, 经二氧化硅垫过滤, 然后减压浓缩。使用如此得到的物质, 无需进一步纯化。

[0681] 步骤 3: 制备 2-氨基-3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)苯腈

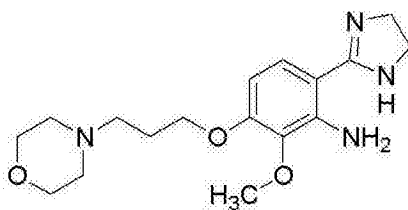
[0682]



[0683] 将 3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2-硝基苯腈 (7.7g, 24.1mmol) 悬浮于醋酸 (170mL) 中并冷却至 0°C。加入水 (0.4mL), 然后加入铁粉 (6.7g, 120mmol), 在室温下搅拌所得的混合物 4h。此时反应混合物经硅藻土垫过滤并用醋酸 (400mL) 洗涤。减压浓缩滤液至 100mL, 然后用 EtOAc (200mL) 稀释, 此时缓慢加入碳酸钾。产生的浆状物经硅藻土垫过滤并用 EtOAc 和水洗涤。分出各层并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机层。分出有机层然后使其通过二氧化硅垫。减压浓缩所得溶液, 得到标题化合物 (6.5g, 92%) : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.13 (1H, d), 6.38 (1H, d), 5.63 (2H, br s), 4.04 (2H, t), 3.65 (3H, s), 3.55 (4H, br t), 2.41 (2H, t), 2.38 (4H, m), 1.88 (2H, 五重峰)。

[0684] 步骤 4: 制备 6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基-3-(3-吗啉-4-基丙氧基)苯胺

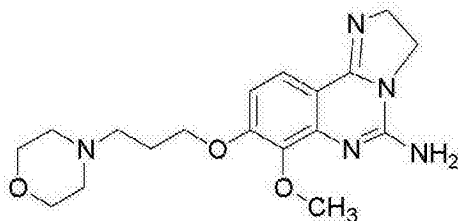
[0685]



[0686] 向脱气的 2-氨基-3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)苯腈 (6.5g, 22.2 mmol) 和乙二胺 (40mL) 混合物加入硫 (1.8g, 55.4mmol)。在 100℃ 搅拌此混合物 3h, 此时向其加入水。收集形成的沉淀, 水洗, 减压干燥过夜, 得到标题化合物 (3.2g, 43%) :HPLC MS RT = 1.25min, MH⁺ = 335.2; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ :7.15(1H, d), 6.86(2H, br s), 6.25(1H, d), 4.02(2H, t), 3.66(3H, s), 3.57(8H, m), 2.46(2H, t), 2.44(4H, m), 1.89(2H, 五重峰.)。

[0687] 步骤 5: 制备 7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺

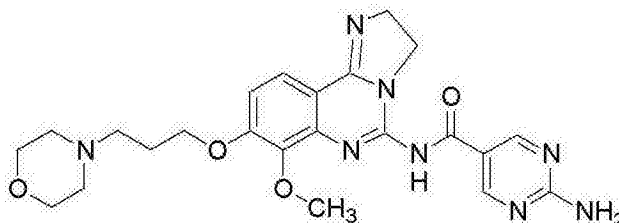
[0688]



[0689] 将溴化氰 (10.9g, 102.9mmol) 加入 6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基-3-(3-吗啉-4-基丙氧基)苯胺 (17.2g, 51.4mmol) 和 TEA (15.6g, 154.3mmol) 的混合物的 DCM (200mL) 溶液 (预冷至 0℃)。1h 后减压浓缩此反应混合物, 室温下搅拌所得剩余物和 EtOAc (300mL) 过夜。过滤产生的浆状物, 得到含有三乙胺氢溴酸盐杂质的标题化合物 (26.2g, 71%) :HPLC MS RT = 0.17min, MH⁺ = 360.2。

[0690] 步骤 6: 制备 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺

[0691]

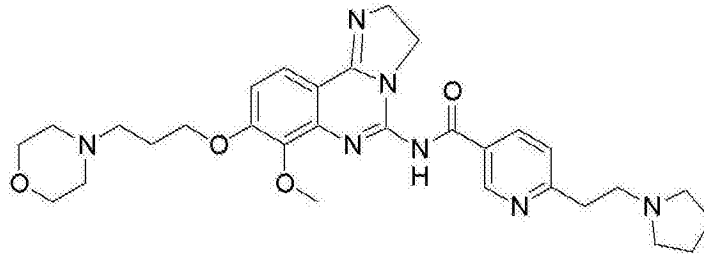


[0692] 将 7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺 (100mg, 0.22mol) 溶解于 DMF (5mL), 然后加入中间体 B (46mg, 0.33mmol)。随后加入 PYBOP (173mg, 0.33mmol) 和二异丙基乙胺 (0.16mL, 0.89mmol), 然后室温下搅拌此混合物过夜。加入 EtOAc, 然后真空过滤分离出固体得到标题化合物 (42.7mg, 40%) :HPLC MS RT = 1.09min, MH⁺ = 481.2; ¹H NMR (DMSO-d₆+2drops TFA-d) δ :9.01(2H, s), 8.04(1H, d), 7.43(1H, d), 4.54(2H, m), 4.34(2H, br t), 4.23(2H, m), 4.04(2H, m), 4.00(3H, s), 3.65(2H, br t), 3.52(2H, m), 3.31(2H, m), 3.18(2H, m), 2.25(2H, m)。

[0693] 实施例 14

[0694] 制备 N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(2-吡咯烷-1-基乙基)烟酰胺

[0695]

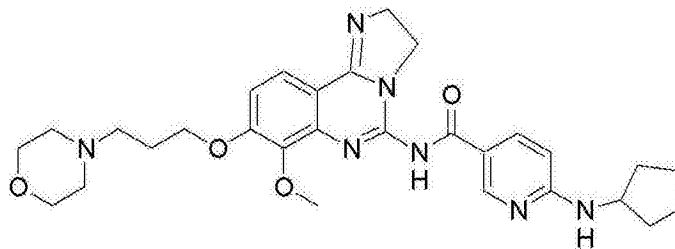


[0696] 将 7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺 (150mg, 0.21mmol) 溶解于 DMF (2mL), 然后加入 6-(2-吡咯烷-1-基乙基)烟酸 (92mg, 0.42mmol)。随后加入 PYBOP (217mg, 0.42mmol) 和二异丙基乙胺 (73 μ L, 0.42mmol), 室温下搅拌此混合物过夜。真空过滤分离出形成的固体并用乙酸乙酯充分洗涤, 得到标题化合物 (81mg, 69%) :HPLC MS RT = 1.05min, MH⁺ = 562.2; ¹H NMR (DMSO-d₆+2drops TFA-d) δ :9.30 (1H, s), 8.99 (0.5H, m), 8.50 (1H, d), 8.24 (0.5H, m), 8.06 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.46 (1H, d), 4.55 (2H, t), 4.35 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.00 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.60 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.29 (4H, m), 3.11 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.02 (3H, m), 1.87 (3H, m)。

[0697] 实施例 15

[0698] 制备 6-(环戊基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺

[0699]

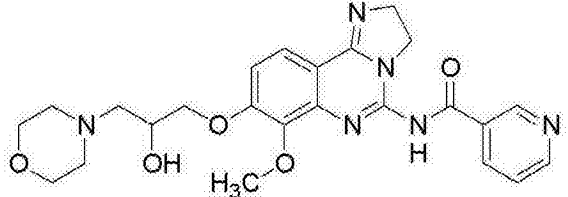
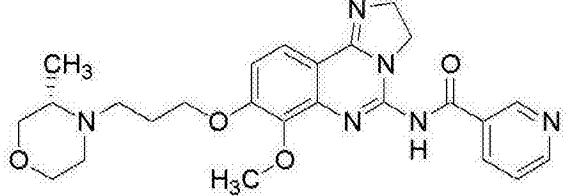
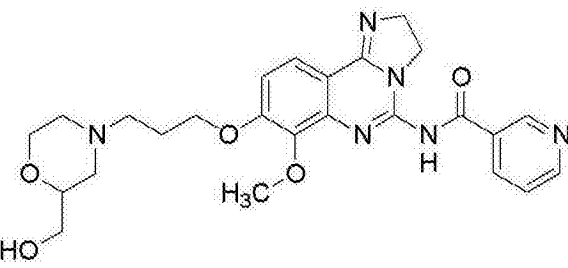
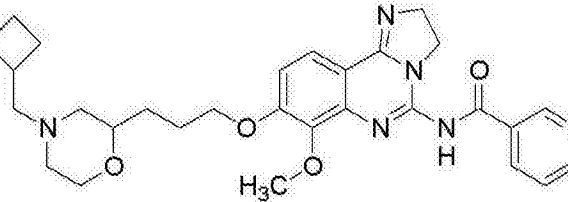
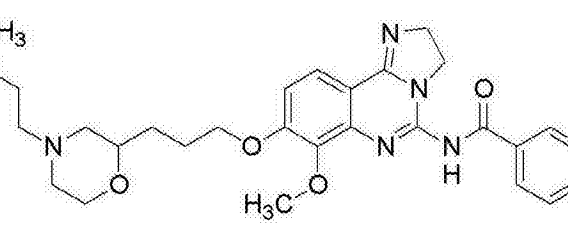
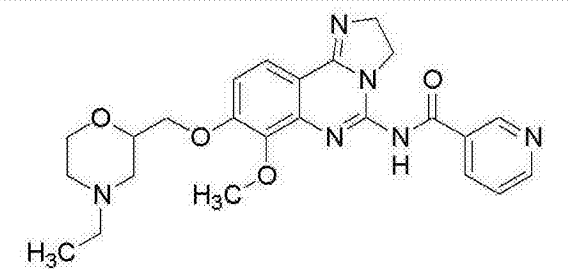


[0700] 将 7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺 (150mg, 0.21mmol) 溶解于 DMF (2mL), 然后加入中间体 I (60mg, 0.29mmol)。随后加入 PYBOP (217mg, 0.42mmol) 和二异丙基乙胺 (73 μ L, 0.42mmol), 然后室温下搅拌此混合物过夜。真空过滤分离出形成的固体并用乙酸乙酯充分洗涤, 得到标题化合物 (80mg, 69%) :HPLC MS RT = 1.74min, MH⁺ = 548.2; ¹H NMR (DMSO-d₆+2drops TFA-d) δ :8.71 (1H, broad s), 8.39 (1H, broad s), 8.03 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.04 (1H, broad s), 4.51 (2H, t), 4.34 (2H, t), 4.25 (2H, t), 4.13 (1H, m), 4.03 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.67 (2H, t), 3.52 (2H, d), 3.32 (2H, t), 3.15 (2H, t), 2.26 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.61 (4H, m)。

[0701] 按照实施例 1-15 中上述的方法, 用适当的起始原料替代, 相似地制备下表实施例 16-104 中的化合物。

[0702] 表 1

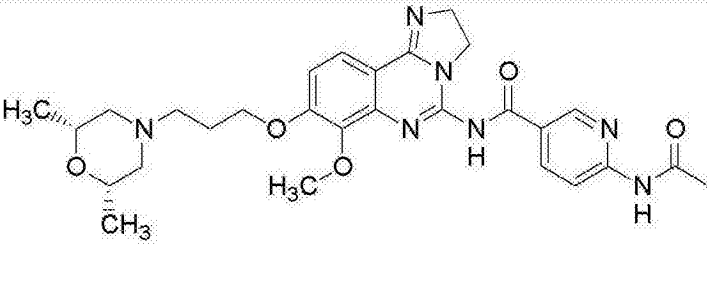
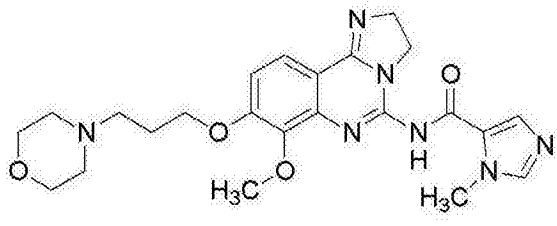
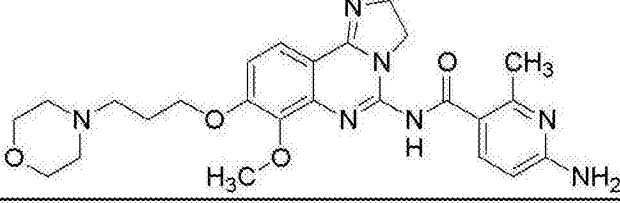
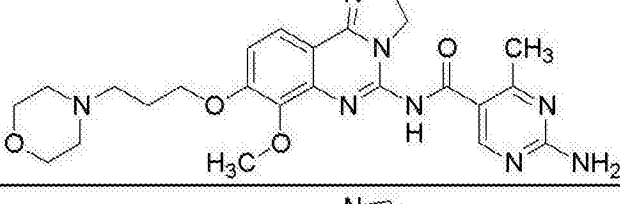
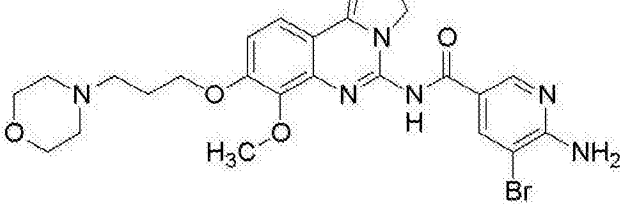
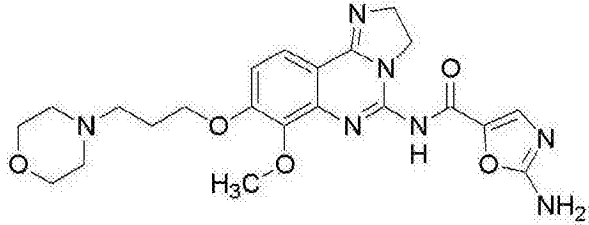
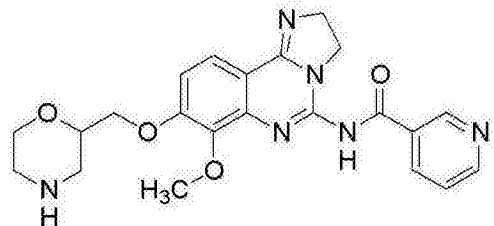
[0703]

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

[0704]

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

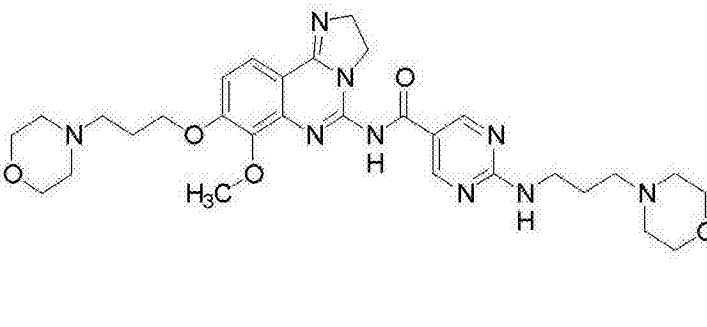
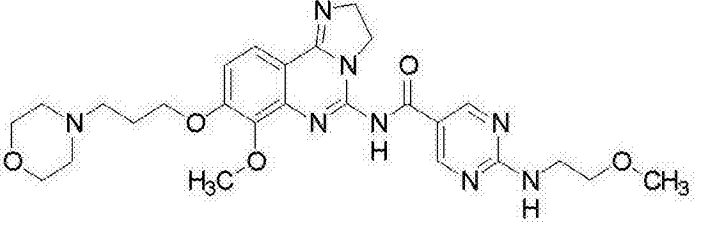
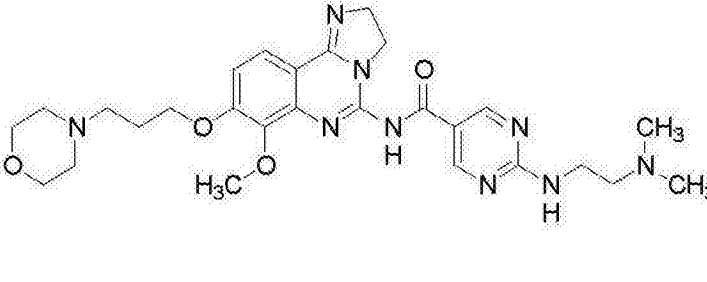
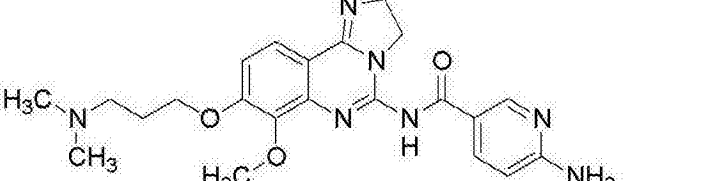
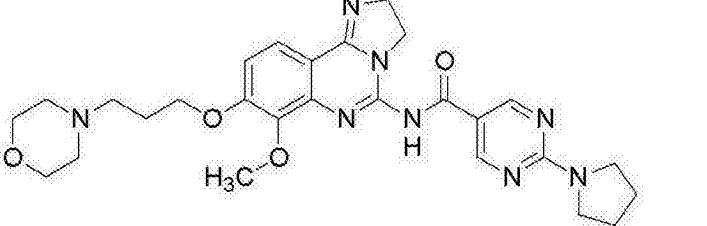
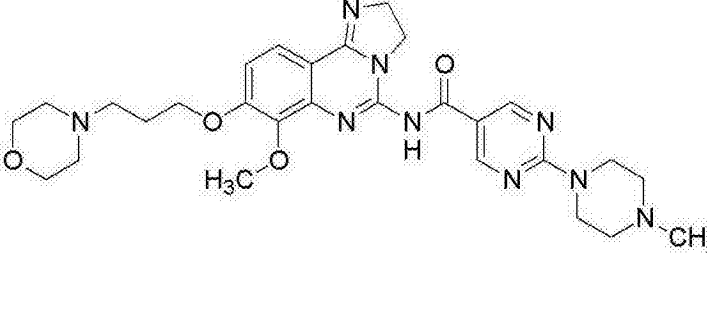
[0705]

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

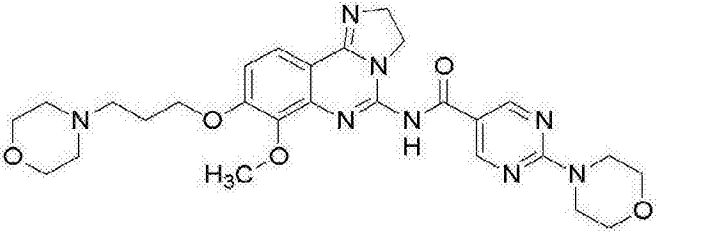
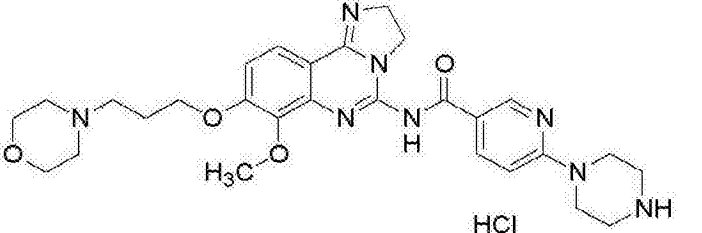
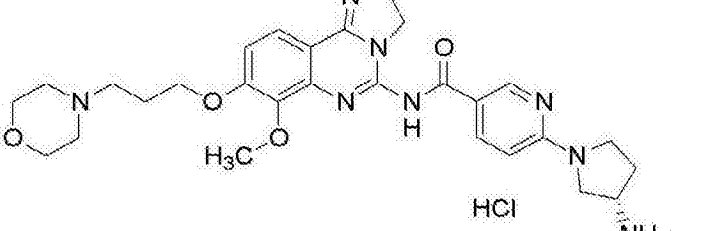
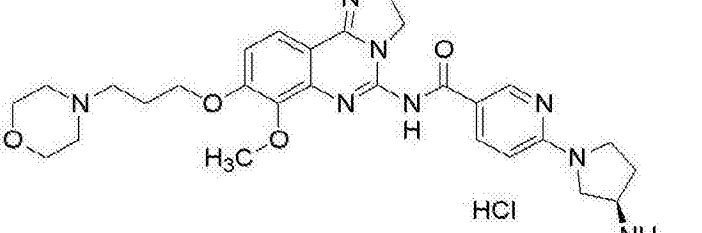
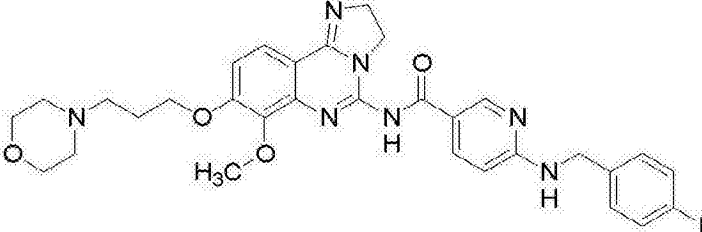
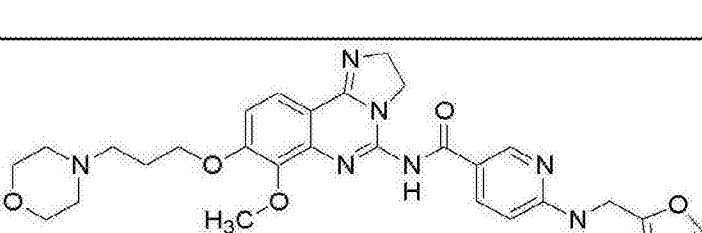
[0706]

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

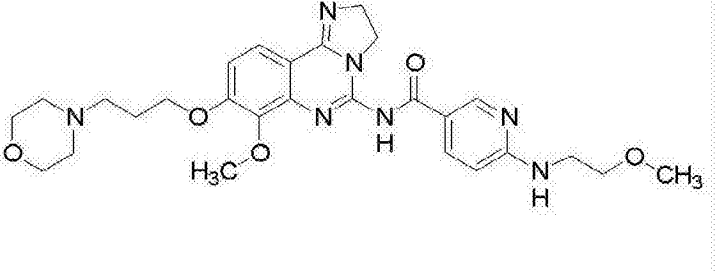
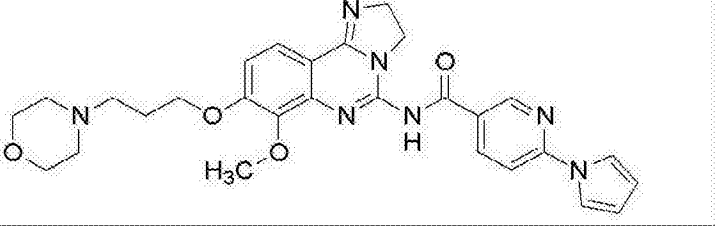
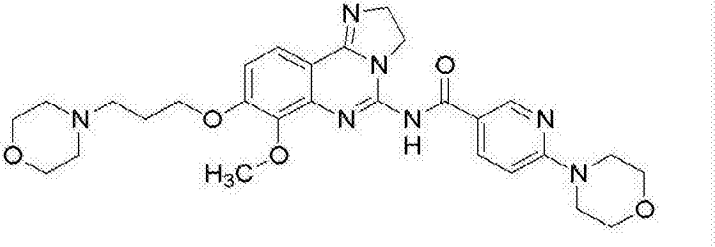
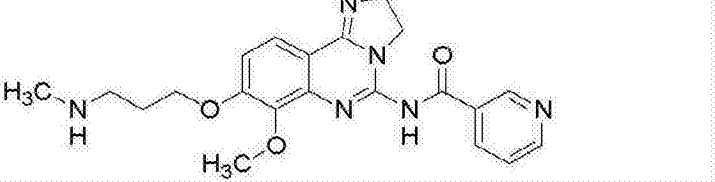
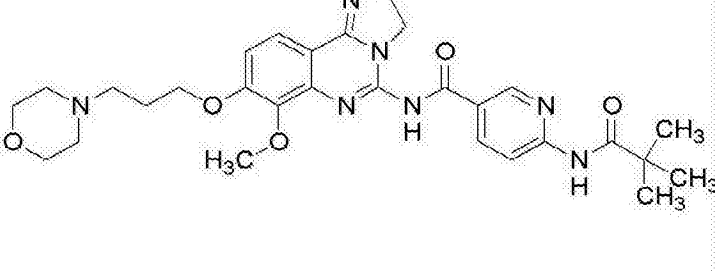
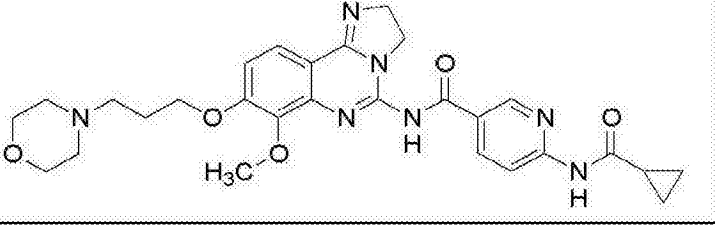
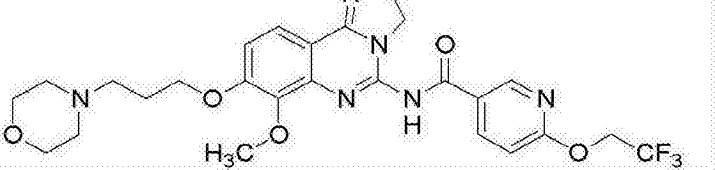
[0707]

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

[0708]

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

[0709]

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

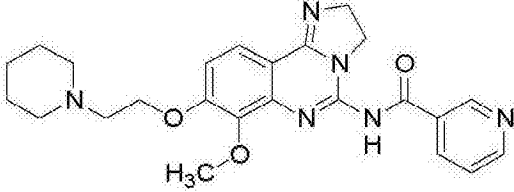
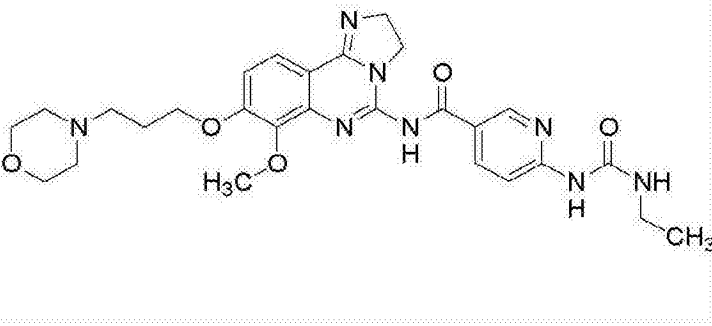
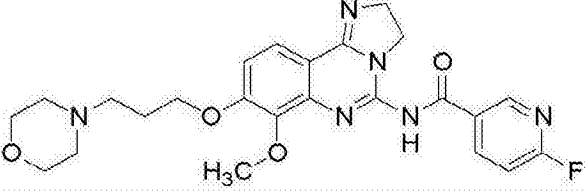
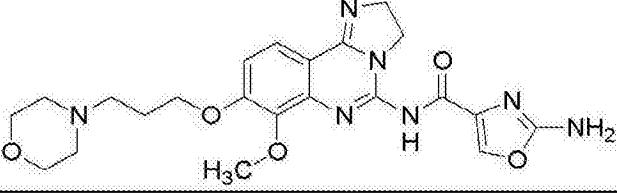
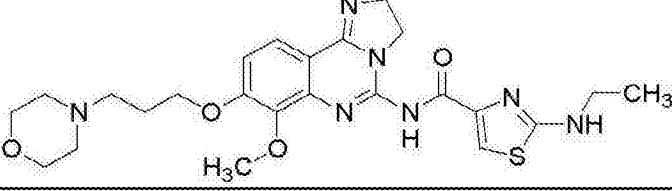
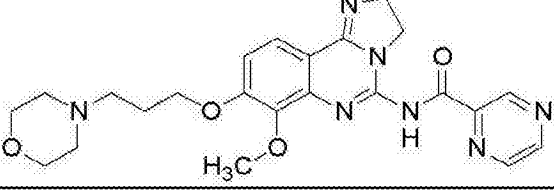
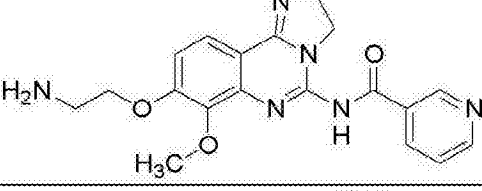
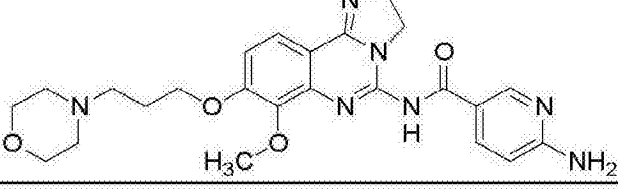
[0710]

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

[0711]

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

[0712]

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

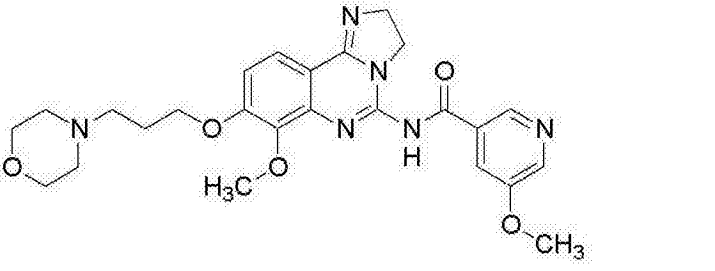
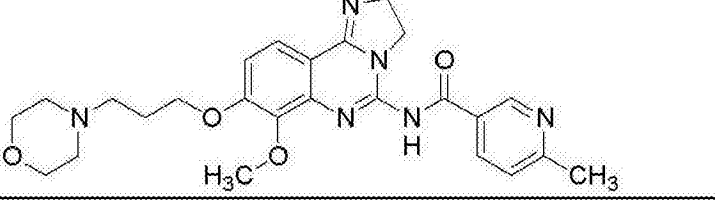
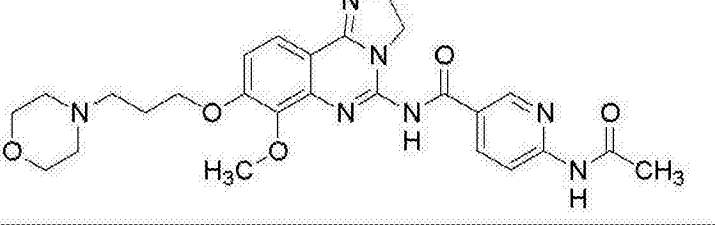
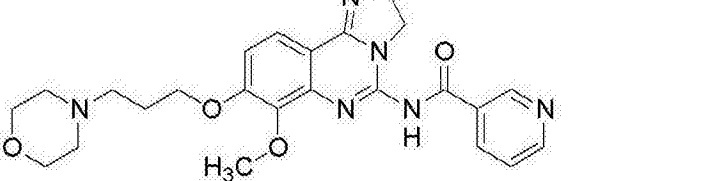
[0713]

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

[0714]

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

[0715]

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

[0716] 生物学评价

[0717] 本发明化合物的效用可以通过例如下述体外肿瘤细胞增殖实验中它们的体外活性来说明。本领域中已很好地确定了体外肿瘤细胞增殖实验中的活性与临床环境中抗肿瘤活性之间的联系。例如,紫杉醇 (Silvestrini 等 Stem Cells 1993,11(6),528-35)、泰帝索 (Bissery 等 Anti Cancer Drugs 1995,6(3),339) 和拓扑异构酶抑制剂 (Edelman 等 Cancer Chemother. Pharmacol. 1996,37(5),385-93) 的治疗效果是由体外肿瘤增殖测定中的效用证明的。

[0718] 通过本领域公知的体外、先体外后体内和体内测定可以表明本发明化合物的活性。例如,为了表明本发明化合物的活性,可以采用以下测定。

[0719] 生物学测定

[0720] 通过以下测定检测本发明化合物的效果。

[0721] [在 PI3K α 激酶测定中测定化合物的 IC₅₀值]

[0722] 化学药品和测定材料

[0723] 磷脂酰肌醇 (PtdIns) 和磷脂酰丝氨酸 (PtdSer) 购自 DOOSAN SERDARY RESEARCH LABORATORIES 公司 (多伦多,加拿大)。在草地贪夜蛾 (*S. frugiperda*) 9 昆虫细胞中表达含有 N-末端 His₆-标记的人类 p110 α 和 PI3K p110 α 亚基的重组截断体 (Δ N 1-108)。重组人类 PI3K γ (全长人类 PI3K p110 γ 在 C-末端与草地贪夜蛾 9 昆虫细胞中表达的 His₆-标记融合) 来自于 ALEXIS BIOCHEMICALS 公司 (#201-055-C010;圣迭戈,加州)。[γ ³³P]ATP

和未标记的ATP分别购买自AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH公司(白金汉郡,英国)和 ROCHE DIAGNOSTICS 公司(曼海姆,德国)。闪烁混合物和 MicroScint PS™ 购买自 PACKARD 公司(Meriden,康奈提格州)。Maxisorp™板购买自 NALGE NUNC INTERNATIONAL K.K. 公司(东京,日本)。所有其它没有另外指出的化学药品来自 WAKO PURE CHEMICALS 公司(大阪,日本)。

[0724] 固相脂质激酶测定

[0725] 为了评价本发明化合物对PI3K α 的抑制性,Maxisorp™板涂有50 μ L/孔的溶液,此溶液包含溶解于氯仿:乙醇(3:7)的50 μ g/ml PtdIns和50 μ g/ml PtdSer。然后在通风橱中,温育至少2小时来风干所使用的板。通过在预先涂有脂质的板上,混合25 μ L/孔测定用缓冲液2x(100mM MOPSO/NaOH,0.2M NaCl,pH 7.0,8mM MgCl₂,2mg/mL BSA(无脂肪酸))和7.5ng/孔PI3K α 来准备反应。在2% DMSO中加入10x测试化合物。通过加入20 μ L/孔的ATP混合物(终浓度10 μ M ATP;0.05 μ Ci/孔[γ -³³P]ATP)来引发反应。室温下温育2小时后,加入50 μ L/孔的终止液(50mM EDTA,pH 8.0)来终止反应。然后,用Tris缓冲盐水(TBS,pH 7.4)洗涤板两次。每孔加入100 μ L MicroScint PS™(PACKARD)闪光混合物,然后用TopCount™型(PACKARD)闪光计数器测定放射性。

[0726] 计算化合物在各个浓度的抑制百分比,然后由抑制曲线确定IC₅₀值。

[0727] 在p110 α 测定中,以下化合物显示出小于1纳摩尔的平均IC₅₀值:登记号为:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、13、16、18、19、20、22、23、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、42、44、45、46、51、52、54、55、58、60、63、66、68、69、71、73、74、75、76、78、83、85、87、88、89、92、94、100、101和103。在本测定中,以下化合物显示出10-100纳摩尔的平均IC₅₀值:登记号为:14、15、17、21、25、26、41、43、47、49、50、53、56、57、61、62、93和98。在本测定中,以下化合物显示出大于100纳摩尔的平均IC₅₀值:登记号为:12、24、48和59。

[0728] [在PI3K中同工酶选择性测试]

[0729] 化学药品和测定材料

[0730] 在草地贪夜蛾9昆虫细胞中表达含有N-末端His₆-标记的PI3K人类p110 β 亚基的重组截断体(Δ N 1-108)。重组人类PI3K γ (全长人类PI3K p110 γ 在C-末端与草地贪夜蛾9昆虫细胞中表达的His₆-标记融合)来自于ALEXIS BIOCHEMICALS公司(#201-055-C010;圣迭戈,加州)。

[0731] 在PI3K β 和PI3K γ 激酶测定中测定化合物的IC₅₀值

[0732] 除了测定中这些同工型的用量分别为7.5ng和25.0ng蛋白质/孔之外,按照与[在PI3K α 激酶测定中测定化合物的IC₅₀值]部分所述相似的方式,利用重组截断的p110 β 或全长p110 γ 进行激酶测定。

[0733] 在p110 β 测定中,以下化合物显示出小于1纳摩尔的平均IC₅₀值:登记号为:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、13、16、18、19、20、22、23、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、42、44、45、46、51、52、54、55、58、60、63、66、68、69、71、73、74、75、76、78、83、85、87、88、89、92、94、100、101和103。在本测定中,以下化合物显示出10-100纳摩尔的平均IC₅₀值:登记号为:14、15、17、21、25、26、41、43、47、49、50、53、56、57、61、62、93和98。在本测定中,以下化合物显示出大于100纳摩尔的平均IC₅₀值:登记号为:12、24、48和59。

[0734] [在基于细胞的 PI3K 活性测定中测定化合物的 IC₅₀值]

[0735] 化学药品和测定材料

[0736] 胶原蛋白处理的透明底部 / 黑边 Costar 96-孔培养板购自 CORNING LIFE SCIENCES 公司 (Corning, NY ;cat. #3904)。Gibco 公司 RPMI 培养基 (Cat. #11875)、Biosource 公司 anti-phospho-AKT(Ser 473) 抗体 (Cat. #44-621G) 和重组 IGF-1 (Cat. #PHG0074) 购自 INVITROGEN 公司 (Carlsbad, CA)。驴抗兔 IgG 二抗辣根过氧化物酶缀合物 (Cat. #NA934V) 和 ECL 公司化学发光试剂 (Cat. #RPN2209) 购自 AMERSHAM 公司 (Buckinghamshire, UK)。细胞培养测试的牛血清白蛋白溶液 (35% 在 DPBS 中 ;Cat. #A7979) 和所有其它化学药品购自 SIGMA 公司 (St. Louis, MO)。Wallac Victor2 1420 型 Multilabel HTS Counter 购自 PERKINELMER 公司 (Wellesley, MA)。

[0737] IGF-1 诱导的 AKT 磷酸化测定

[0738] 为了测试化合物对 IGF-1 诱导的 AKT 磷酸化的抑制性,在胶原蛋白处理的透明底部 / 黑边 Costar 96-孔培养板上,将 A549 细胞 (5x 10⁴细胞 / 孔) 接种于 100 μL 0.1% 牛血清白蛋白的 RPMI 培养基中,并且在 5% CO₂培养箱中,37°C 过夜温育。将 10x 化合物溶液 (在 0.1% BSA 的 RPMI 培养基) 加入培养板并且在 37°C 继续温育 1 小时。然后在 5% CO₂培养箱中,在 37°C,用 25ng/ml IGF-1 处理所有孔 (除了无 IGF-1 对照外) 10 分钟。除去上清液并且用 TBS (含有 138mM NaCl 和 27mM KCl 的 50mM Tris pH 8.0) 清洗各孔,然后向各孔加入 200 μL 3.7% 甲醛的 TBS 溶液,将培养板在 4°C 温育 10 分钟。再次弃去上清液并且用 50 μL 甲醇 (-20°C) 置换,然后在 4°C 温育培养板 5 分钟。然后将 200 μL 0.1% BSA 的 TBS 溶液加入各孔,在室温下温育半小时。弃去上清液,将 50 μL 含有 anti-phospho-AKT (Ser 473) 一抗的溶液 (用 0.1% BSA 的 TBS 溶液,以 1 : 250 稀释) 加入各孔 (除了对照 / 背景孔外)。然后将板在室温下温育 1¹/₂小时。弃去上清液,用 200 μL TBS 清洗各孔 3 次,然后用 100 μL 含有驴抗兔 IgG 二抗 HRP- 缀合物的溶液 (用 TBS-T (TBS 含有 0.1% 曲拉通) 以 1 : 100 稀释) 清洗。然后将板在室温下温育 1 小时。弃去二抗后,用冷 TBS-T 清洗各孔 6 次,将 100 μL ECL 加入各孔,然后将板放置在定轨摇床上 1 分钟。然后在 Wallac Victor2 1420 型 Multilabel HTS Counter 上,利用发光测定窗口 (最大光检测是在 428nm 测定) 读板。由抑制曲线确定 IC₅₀值。

[0739] 在 A549 细胞测定中,以下化合物显示出小于 1 纳摩尔的平均 IC₅₀值:登记号为: 2、3、6、7、8、10、11、13、16、18、19、20、21、22、23、27、28、29、31、32、33、35、37、38、39、42、46、47、52、60、63、66、68、69、70、71、74、75、76、77、83、85、90、91、94、95、99、101 和 103。在此测定中,以下化合物显示出 100-1000 纳摩尔的平均 IC₅₀值:登记号为: 1、4、5、9、30、34、36、40、41、45、51、54、55、57、58、61、62、64、67、72、73、78、80、82、84、86、87、88、89、93、96、97 和 100。在此测定中,以下化合物显示出大于 1000 纳摩尔的平均 IC₅₀值:登记号为: 12、14、15、24、25、26、43、44、48、50、53、56、59、65、79、81、92 和 98。

[0740] 小鼠

[0741] 为了评价 PI3K 抑制剂的体内抗肿瘤效果,在 NCr 无胸腺雌性小鼠 (Taconic, NY) 中进行有效性研究。用胰蛋白酶-EDTA (Gibco 公司) 从对数中期培养物收集多种组织类型的人类癌细胞。沉淀细胞,清洗两次,然后重悬浮于无菌 HBSS (Hank's 平衡盐溶液) 至终浓度 2.5x 10⁶ 细胞 /ml。将 0.2ml (5x 10⁶ 细胞) 皮下 (s. c.) 植入右肋。当肿瘤达到平均

大小为~ 100-125mg时,随机组合小鼠,然后开始治疗。每一实验组由 10 只小鼠组成并且给药体积是 10ml/kg 体重。将化合物溶解在相容性载体中用以静脉和口服给药。静脉给药时,将小鼠置于加热灯下,加温 5 分钟,然后置于限制器中,用消毒的 27 规格 1/2 英寸针头进行尾静脉注射。利用消毒的一次性给食针头(20 规格/1¹/₂英寸,购自 Popper and Sons 公司, New Hyde Park, NY) 口服剂量给药。用电子测径器每周测量肿瘤生长 2-3 次并且按照如下公式 计算肿瘤重量 (mg) : [长度 (mm) x 宽度 (mm) ²] / 2。在测量日,用以下公式计算抑制百分比或肿瘤生长抑制 (TGI) : (100- 受处理肿瘤平均值 (T) / 对照肿瘤平均值 (C) x 100) = % T/C。注释:计算中所用的对照是未受处理的对照,或者是载体,无论哪一个都使数据具有最谨慎的代表性。

[0742] 大鼠

[0743] 为了评价 PI3K 抑制剂在体内的抗肿瘤效用,在 HSD 无胸腺雌性大鼠 (Harlan, ID) 中进行有效性研究。用胰蛋白酶-EDTA (Gibco 公司) 从对数中期培养物收集多种组织类型的人类癌细胞。沉淀细胞,清洗两次,然后重悬浮于无菌 HBSS (Hank's 平衡盐溶液) 至终浓度 2.5x 10⁶ 细胞/ml。将 0.2ml (5x 10⁶ 细胞) 皮下 (s. c.) 植入右肋。当肿瘤达到平均大小为~ 200-400mg 时,随机组合大鼠,然后开始治疗。每一实验组由 10 只裸大鼠组成。将化合物溶解在相容性载体中用以静脉和口服给药。静脉给药时,将小鼠置于加热灯下,加温 5 分钟,然后置于限制器中,用消毒的 25 规格针头,以 2mL/kg 至 5mL/kg 的给药剂量进行尾静脉注射。利用消毒的一次性给食针头 ((18 口径 / 2 英寸) 购自 Popper and Sons 公司, New Hyde Park, NY) 口服剂量给药。用电子测径器每周测量肿瘤生长 2-3 次并且按照如下公式计算肿瘤重量 (mg) : [长度 (mm) x 宽度 (mm) ²] / 2。在测量日,用以下公式计算抑制百分比或肿瘤生长抑制 (TGI) : (100- 受处理肿瘤平均值 (T) / 对照肿瘤平均值 (C) x 100) = % T/C。注释:计算中所用的对照是未受处理的对照,或者是载体,无论哪一个都使数据具有最谨慎的代表性。

[0744] 相信利用前述信息和本领域可获得的信息,本领域技术人员可以充分地发挥本发明的效用。本领域技术人员会认识到,在不偏离此文中提出的本发明精神或范围的情况下,对本发明中所公开的结构、材料、组合物和方法可以进行改变,并且认为这样的变化是在本发明的范围内。实施例中所所述的化合物是用来作为本发明的代表,要认识到本发明的范围不局限于实施例的范围。以上所提出的标题旨在指引在本申请的什么地方可以发现某信息,但是不应视为本发明中仅有的可发现关于这样主题的信息之处。以上引用的所有出版物和专利通过引用的方式并入本文。

[0745] 参考文献

[0746] 1. Abbosh, P. H. ;Nephew, K. P. Multiple signaling pathways converge on b-catenin in thyroid cancer. *Thyroid* 2005, 15, 551-561.

[0747] 2. Ali, I. U. ;Schriml, L. M. ;Dean, M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene : a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 1922-1932.

[0748] 3. Bachman, K. E. ;Argani, P. ;Samuels, Y. ;Silliman, N. ;Ptak, J. ;Szabo, S. ;Konishi, H. ;Karakas, B. ;Blair, B. G. ;Lin, C. ;Peters, B. A. ;Velculescu, V. E. ;Park, B. H. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers.

Cancer Biol. Therap. 2004,3,772-775.

[0749] 4. Bader, A. G. ;Kang, S. ;Vogt, P. K. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2006,103,1475-1479.

[0750] 5. Barthwal, M. K. ;Sathyanarayana, P. ;Kundu, C. N. ;Rana, B. ;Pradeep, A. ;Sharma, C. ;Woodgett, J. R. ;Rana, A. Negative Regulation of Mixed Lineage Kinase 3 by Protein Kinase B/AKT Leads to Cell Survival. J. Biol. Chem. 2003,278,3897-3902.

[0751] 6. Bénistant, C. ;Chapuis, H. ;Roche, S. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase a(p85a-p110a) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase b(p85a-p110b) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells. Oncogene 2000,19,5083-5090.

[0752] 7. Broderick, D. K. ;Di, C. ;Parrett, T. J. ;Samuels, Y. R. ;Cummins, J. M. ;McLendon, R. E. ;Fults, D. W. ;Velculescu, V. E. ;Bigner, D. D. ;Yan, H. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. Cancer Res. 2004,64,5048-5050.

[0753] 8. Brown, R. A. ;Shepherd, P. R. Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide 3-kinases. Biochem. Soc. Trans. 2001,29,535-537.

[0754] 9. Brunet, A. ;Bonni, A. ;Zigmond, M. J. ;Lin, M. Z. ;Juo, P. ;Hu, L. S. ;Anderson, M. J. ;Arden, K. C. ;Blenis, J. ;Greenberg, M. E. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. Cell 1999,96,857-868.

[0755] 10. Byun, D. -S. ;Cho, K. ;Ryu, B. -K. ;Lee, M. -G. ;Park, J. -I. ;Chae, K. -S. ;Kim, H. -J. ;Chi, S. -G. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma. Int. J. Cancer 2003,104,318-327.

[0756] 11. Campbell, I. G. ;Russell, S. E. ;Choong, D. Y. H. ;Montgomery, K. G. ;Ciavarella, M. L. ;Hooi, C. S. F. ;Cristiano, B. E. ;Pearson, R. B. ;Phillips, W. A. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. Cancer Res. 2004,64,7678-7681.

[0757] 12. Cardone, M. H. ;Roy, N. ;Stennicke, H. R. ;Salvesen, G. S. ;Franke, T. F. ;Stanbridge, E. ;Frisch, S. ;Reed, J. C. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. Science 1998,282,1318-1321.

[0758] 13. Chen, Y. L. ;Law, P. -Y. ;Loh, H. H. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy. Curr. Med. Chem. Anticancer Agents 2005,5,575-589.

[0759] 14. Ciechomska, I. ;Pyrzynska, B. ;Kazmierczak, P. ;Kaminska, B. Inhibition of Akt kinase signalling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression in apoptosis of glioma cells. Oncogene 2003,22,7617-7627.

[0760] 15. Cross, D. A. E. ;Alessi, D. R. ;Cohen, P. ;Andjelkovich, M. ;Hemmings,

B. A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995, 378, 785-9.

[0761] 16. Cully, M. ; You, H. ; Levine, A. J. ; Mak, T. W. Beyond PTEN mutations : the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 184-192.

[0762] 17. Czauderna, F. ; Fechtner, M. ; Aygun, H. ; Arnold, W. ; Klippel, A. ; Giese, K. ; Kaufmann, J. Functional studies of the PI(3)-kinase signalling pathway employing synthetic and expressed siRNA. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 670-682.

[0763] 18. del Peso, L. ; González-García, M. ; Page, C. ; Herrera, R. ; Nunez, G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997, 278, 687-689.

[0764] 19. Diehl, J. A. ; Cheng, M. ; Roussel, M. F. ; Sherr, C. J. Glycogen synthase kinase-3 β regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511.

[0765] 20. Dijkers, P. F. ; Medema, R. H. ; Lammers, J. -W. J. ; Koenderman, L. ; Coffey, P. J. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FKHR-L1. *Curr. Biol.* 2000, 10, 1201-1204.

[0766] 21. Domin, J. ; Waterfield, M. D. Using structure to define the function of phosphoinositide 3-kinase family members. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95.

[0767] 22. Downes, C. P. ; Gray, A. ; Lucocq, J. M. Probing phosphoinositide functions in signaling and membrane trafficking. *Trends Cell Biol.* 2005, 15, 259-268.

[0768] 23. Figueroa, C. ; Tarras, S. ; Taylor, J. ; Vojtek, A. B. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927.

[0769] 24. Fleming, I. N. ; Gray, A. ; Downes, C. P. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and-independent components. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182.

[0770] 25. Funaki, M. ; Katagiri, H. ; Inukai, K. ; Kikuchi, M. ; Asano, T. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase. *Cell. Signal.* 2000, 12, 135-142.

[0771] 26. Gallia, G. L. ; Rand, V. ; Siu, I. M. ; Eberhart, C. G. ; James, C. D. ; Marie, S. K. N. ; Oba-Shinjo, S. M. ; Carlotti, C. G. ; Caballero, O. L. ; Simpson, A. J. G. ; Brock, M. V. ; Massion, P. P. ; Carson, B. S., Sr. ; Riggins, G. J. PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714.

[0772] 27. Gershtein, E. S. ; Shatskaya, V. A. ; Ermilova, V. D. ; Kushlinsky, N. E. ; Krasil'nikov, M. A. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67.

[0773] 28. Gottschalk, A. R. ; Doan, A. ; Nakamura, J. L. ; Stokoe, D. ; Haas-Kogan, D. A. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.*

Phys. 2005, 63, 1221-1227.

[0774] 29. Gupta, A. K. ;Cerniglia, G. J. ;Mick, R. ;Ahmed, M. S. ;Bakanauskas, V. J. ; Muschel, R. J. ;McKenna, W. G. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003, 56, 846-853.

[0775] 30. Haas-Kogan, D. ;Shalev, N. ;Wong, M. ;Mills, G. ;Yount, G. ;Stokoe, D. Protein kinase B(PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC. Curr. Biol. 1998, 8, 1195-1198.

[0776] 31. Hartmann, C. ;Bartels, G. ;Gehlhaar, C. ;Holtkamp, N. ;von Deimling, A. PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme. Acta Neuropathol. 2005, 109, 639-642.

[0777] 32. Hennessy, B. T. ;Smith, D. L. ;Ram, P. T. ;Lu, Y. ;Mills, G. B. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery. Nat. Rev. Drug Disc. 2005, 4, 988-1004.

[0778] 33. Hodgkinson, C. P. ;Sale, E. M. ;Sale, G. J. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma. Biochemistry 2002, 41, 10351-10359.

[0779] 34. Hresko, R. C. ;Murata, H. ;Mueckler, M. phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes. J. Biol. Chem. 2003, 278, 21615-21622.

[0780] 35. Huang, C. ;Ma, W. -Y. ;Dong, Z. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+cells. Mol. Cell. Biol. 1996, 16, 6427-6435.

[0781] 36. Hupp, T. R. ;Lane, D. P. ;Ball, K. L. Strategies for manipulating the p53 pathway in the treatment of human cancer. Biochem. J. 2000, 352, 1-17.

[0782] 37. Ihle, N. T. ;Williams, R. ;Chow, S. ;Chew, W. ;Berggren, M. I. ;Paine-Murrieta, G. ;Minion, D. J. ;Halter, R. J. ;Wipf, P. ;Abraham, R. ;Kirkpatrick, L. ;Powis, G. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling. Mol. Cancer Therap. 2004, 3, 763-772.

[0783] 38. Ikenoue, T. ;Kanai, F. ;Hikiba, Y. ;Obata, T. ;Tanaka, Y. ;Imamura, J. ;Ohta, M. ;Jazag, A. ;Guleng, B. ;Tateishi, K. ;Asaoka, Y. ;Matsumura, M. ;Kawabe, T. ;Omata, M. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. Cancer Res. 2005, 65, 4562-4567.

[0784] 39. Ishii, N. ;Maier, D. ;Merlo, A. ;Tada, M. ;Sawamura, Y. ;Diserens, A. -C. ;Van Meir, E. G. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines. Brain Pathol. 1999, 9, 469-479.

[0785] 40. Itoh, T. ;Takenawa, T. phosphoinositide-binding domains. Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signalling. Cell. Signal. 2002, 14, 733-743.

[0786] 41. Janssen, J. W. G. ;Schleithoff, L. ;Bartram, C. R. ;Schulz, A. S. An oncogenic

fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme. *Oncogene* 1998,16,1767-1772.

[0787] 42. Jimenez, C. ;Jones, D. R. ;Rodriguez-Viciano, P. ;Gonzalez-Garcia, A. ;Leonardo, E. ;Wennstrom, S. ;Von Kobbe, C. ;Toran, J. L. ;R. -Borlado, L. ;Calvo, V. ;Copin, S. G. ;Albar, J. P. ;Gaspar, M. L. ;Diez, E. ;Marcos, M. A. R. ;Downward, J. ;Martinez-A, C. ;Merida, I. ;Carrera, A. C. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J.* 1998,17,743-753.

[0788] 43. Jucker, M. ;Sudel, K. ;Horn, S. ;Sickel, M. ;Wegner, W. ;Fiedler, W. ;Feldman, R. A. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in a Hodgkin' s lymphoma-derived cell line(CO). *Leukemia* 2002,16,894-901.

[0789] 44. Kang, S. ;Bader, A. G. ;Vogt, P. K. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005,102,802-807.

[0790] 45. Kang, S. ;Denley, A. ;Vanhaesebroeck, B. ;Vogt, P. K. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and-d isoforms of class I phosphoinositide 3-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006,103,1289-1294.

[0791] 46. Katso, R. ;Okkenhaug, K. ;Ahmadi, K. ;White, S. ;Timms, J. ;Waterfield, M. D. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001,17,615-675.

[0792] 47. Kim, A. H. ;Khursigara, G. ;Sun, X. ;Franke, T. F. ;Chao, M. V. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1. *Mol. Cell. Biol.* 2001,21,893-901.

[0793] 48. Kim, D. ;Dan, H. C. ;Park, S. ;Yang, L. ;Liu, Q. ;Kaneko, S. ;Ning, J. ;He, L. ;Yang, H. ;Sun, M. ;Nicosia, S. V. ;Cheng, J. Q. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. *Front. Biosci.* 2005,10,975-987.

[0794] 49. Klippel, A. ;Kavanaugh, W. M. ;Pot, D. ;Williams, L. T. A specific product of phosphatidylinositol 3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain. *Mol. Cell. Biol.* 1997,17,338-44.

[0795] 50. Kodaki, T. ;Woscholski, R. ;Hallberg, B. ;Rodriguez-Viciano, P. ;Downward, J. ;Parker, P. J. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras. *Curr. Biol.* 1994,4,798-806.

[0796] 51. Kops, G. J. P. L. ;De Ruiter, N. D. ;De Vries-Smits, A. M. M. ;Powell, D. R. ;Bos, J. L. ;Burgering, B. M. T. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. *Nature* 1999,398,630-634.

[0797] 52. Lee, J. T. , Jr. ;Steelman, L. S. ;McCubrey, J. A. Phosphatidylinositol 3' -Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1 Expression and

Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells. *Cancer Res.* 2004, 64, 8397-8404.

[0798] 53. Lee, J. W. ;Soung, Y. H. ;Kim, S. Y. ;Lee, H. W. ;Park, W. S. ;Nam, S. W. ;Kim, S. H. ;Lee, J. Y. ;Yoo, N. J. ;Lee, S. H. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480.

[0799] 54. Lemmon, M. A. phosphoinositide recognition domains. *Traffic* 2003, 4, 201-213.

[0800] 55. Levine, D. A. ;Bogomolny, F. ;Yee, C. J. ;Lash, A. ;Barakat, R. R. ;Borgen, P. I. ;Boyd, J. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 2875-2878.

[0801] 56. Li, J. ;Yen, C. ;Liaw, D. ;Podsypanina, K. ;Bose, S. ;Wang, S. I. ;Puc, J. ;Miliaresis, C. ;Rodgers, L. ;McCombie, R. ;Bigner, S. H. ;Giovannella, B. C. ;Ittmann, M. ;Tycko, B. ;Hibshoosh, H. ;Wigler, M. H. ;Parsons, R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997, 275, 1943-1947.

[0802] 57. Li, V. S. W. ;Wong, C. W. ;Chan, T. L. ;Chan, A. S. W. ;Zhao, W. ;Chu, K. -M. ;So, S. ;Chen, X. ;Yuen, S. T. ;Leung, S. Y. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2005, 5, 29.

[0803] 58. Liao, Y. ;Hung, M. -C. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23, 6836-6848.

[0804] 59. Lopez-Illasaca, M. ;Li, W. ;Uren, A. ;Yu, J. -c. ;Kazlauskas, A. ;Gutkind, J. S. ;Heidaran, M. A. Requirement of phosphatidylinositol-3 kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 273-277.

[0805] 60. Ma, Y. -Y. ;Wei, S. -J. ;Lin, Y. -C. ;Lung, J. -C. ;Chang, T. -C. ;Whang-Peng, J. ;Liu, J. M. ;Yang, D. -M. ;Yang, W. K. ;Shen, C. -Y. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000, 19, 2739-2744.

[0806] 61. Mayo, L. D. ;Dixon, J. E. ;Durdan, D. L. ;Tonks, N. K. ;Donner, D. B. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 5484-5489.

[0807] 62. Momand, J. ;Wu, H. -H. ;Dasgupta, G. MDM2-master regulator of the p53 tumor suppressor protein. *Gene* 2000, 242, 15-29.

[0808] 63. Motti, M. L. ;De Marco, C. ;Califano, D. ;Fusco, A. ;Viglietto, G. Akt-dependent T198 phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in breast cancer. *Cell Cycle* 2004, 3, 1074-1080.

[0809] 64. Myers, M. P. ;Pass, I. ;Batty, I. H. ;Van Der Kaay, J. ;Stolarov, J. P. ;Hemmings, B. A. ;Wigler, M. H. ;Downes, C. P. ;Tonks, N. K. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998, 95, 13513-13518.

- [0810] 65. Nagata, Y. ;Lan, K. -H. ;Zhou, X. ;Tan, M. ;Esteva, F. J. ;Sahin, A. A. ;Klos, K. S. ;Li, P. ;Monia, B. P. ;Nguyen, N. T. ;Hortobagyi, G. N. ;Hung, M. -C. ;Yu, D. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004,6,117-127.
- [0811] 66. Naito, A. T. ;Akazawa, H. ;Takano, H. ;Minamino, T. ;Nagai, T. ;Aburatani, H. ;Komuro, I. Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling. *Circ. Res.* 2005,97, 144-151.
- [0812] 67. Oda, K. ;Stokoe, D. ;Taketani, Y. ;McCormick, F. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes in Endometrial Carcinoma. *Cancer Res.* 2005,65,10669-10673.
- [0813] 68. Ogawara, Y. ;Kishishita, S. ;Obata, T. ;Isazawa, Y. ;Suzuki, T. ;Tanaka, K. ;Masuyama, N. ;Gotoh, Y. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. *J. Biol. Chem.* 2002,277,21843-21850.
- [0814] 69. Olson, J. M. ;Hallahan, A. R. p38 MAP kinase :a convergence point in cancer therapy. *Trends Mol. Med.* 2004,10,125-129.
- [0815] 70. Osaki, M. ;Oshimura, M. ;Ito, H. PI3K-Akt pathway :Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004,9,667-676.
- [0816] 71. Pastorino, J. G. ;Tafani, M. ;Farber, J. L. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositide-3-OH kinase-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 1999,274,19411-19416.
- [0817] 72. Pendaries, C. ;Tronchere, H. ;Plantavid, M. ;Payrastre, B. phosphoinositide signaling disorders in human diseases. *FEBS Lett.* 2003,546, 25-31.
- [0818] 73. Phillips, W. A. ;St. Clair, F. ;Munday, A. D. ;Thomas, R. J. S. ;Mitchell, C. A. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors. *Cancer* 1998,83,41-47.
- [0819] 74. Philp, A. J. ;Campbell, I. G. ;Leet, C. ;Vincan, E. ;Rockman, S. P. ;Whitehead, R. H. ;Thomas, R. J. S. ;Phillips, W. A. The phosphatidylinositol 3' -kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors. *Cancer Res.* 2001,61, 7426-7429.
- [0820] 75. Powis, G. ;Bonjouklian, R. ;Berggren, M. M. ;Gallegos, A. ;Abraham, R. ;Ashendel, C. ;Zalkow, L. ;Matter, W. F. ;Dodge, J. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase. *Cancer Res.* 1994,54,2419-23.
- [0821] 76. Pu, P. ;Kang, C. ;Zhang, Z. ;Liu, X. ;Jiang, H. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006,5,271-280.
- [0822] 77. Rahimi, N. ;Tremblay, E. ;Elliott, B. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in

epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 24850–24855.

[0823] 78. Roche, S. ;Downward, J. ;Raynal, P. ;Courtneidge, S. A. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b(p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin-and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119–7129.

[0824] 79. Roche, S. ;Koeogl, M. ;Courtneidge, S. A. The phosphatidylinositol 3-kinase a is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994, 91, 9185–9.

[0825] 80. Romashkova, J. A. ;Makarov, S. S. $\text{NF-}\kappa\text{B}$ is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signalling. *Nature* 1999, 401, 86–90.

[0826] 81. Saal, L. H. ;Holm, K. ;Maurer, M. ;Memeo, L. ;Su, T. ;Wang, X. ;Yu, J. S. ;Malmstroem, P. -O. ;Mansukhani, M. ;Enoksson, J. ;Hibshoosh, H. ;Borg, A. ;Parsons, R. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554–2559.

[0827] 82. Samuels, Y. ;Diaz, L. A. , Jr. ;Schmidt-Kittler, O. ;Cummins, J. M. ;DeLong, L. ;Cheong, I. ;Rago, C. ;Huso, D. L. ;Lengauer, C. ;Kinzler, K. W. ;Vogelstein, B. ;Velculescu, V. E. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell* 2005, 7, 561–573.

[0828] 83. Samuels, Y. ;Ericson, K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77–82.

[0829] 84. Samuels, Y. ;Wang, Z. ;Bardelli, A. ;Silliman, N. ;Ptak, J. ;Szabo, S. ;Yan, H. ;Gazdar, A. ;Powell, S. M. ;Riggins, G. J. ;Willson, J. K. V. ;Markowitz, S. ;Kinzler, K. W. ;Vogelstein, B. ;Velculescu, V. E. Brevia: High frequency of mutations of the PIK3Ca gene in human cancers. *Science* 2004, 304, 554.

[0830] 85. Scheid, M. P. ;Marignani, P. A. ;Woodgett, J. R. Multiple phosphoinositide 3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247–6260.

[0831] 86. Schultz, R. M. ;Merriman, R. L. ;Andis, S. L. ;Bonjouklian, R. ;Grindey, G. B. ;Rutherford, P. G. ;Gallegos, A. ;Massey, K. ;Powis, G. In vitro and in vivo antitumor activity of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin. *Anticancer Res.* 1995, 15, 1135–9.

[0832] 87. Segrelles, C. ;Moral, M. ;Lara, M. F. ;Ruiz, S. ;Santos, M. ;Leis, H. ;Garcia-Escudero, R. ;Martinez-Cruz, A. B. ;Martinez-Palacio, J. ;Hernandez, P. ;Ballestin, C. ;Paramio, J. M. Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation. *Oncogene* 2006, 25, 1174–1185.

[0833] 88. Sekimoto, T. ;Fukumoto, M. ;Yoneda, Y. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine 157-phosphorylated p27Kip 1. *EMBO J.* 2004, 23, 1934–1942.

- [0834] 89. Semba, S. ;Itoh, N. ;Ito, M. ;Youssef, E. M. ;Harada, M. ;Moriya, T. ; Kimura, W. ;Yamakawa, M. Down-regulation of PIK3CG catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-OH kinase by CpG hypermethylation in human colorectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2002,8,3824-3831.
- [0835] 90. Shayesteh, L. ;Lu, Y. ;Kuo, W. -L. ;Baldocchi, R. ;Godfrey, T. ;Collins, C. ; Pinkel, D. ;Powell, B. ;Mills, G. B. ;Gray, J. W. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nat. Genet.* 1999,21,99-102.
- [0836] 91. Shekar, S. C. ;Wu, H. ;Fu, Z. ;Yip, S. -C. ;Nagajyothi ;Cahill, S. M. ;Girvin, M. E. ;Backer, J. M. Mechanism of Constitutive phosphoinositide 3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85 regulatory subunit. *J. Biol. Chem.* 2005,280, 27850-27855.
- [0837] 92. Stahl, J. M. ;Cheung, M. ;Sharma, A. ;Trivedi, N. R. ;Shanmugam, S. ; Robertson, G. P. Loss of PTEN Promotes Tumor Development in Malignant Melanoma. *Cancer Res.* 2003,63,2881-2890.
- [0838] 93. Stambolic, V. ;Suzuki, A. ;De La Pompa, J. L. ;Brothers, G. M. ;Mirtsos, C. ;Sasaki, T. ;Ruland, J. ;Penninger, J. M. ;Siderovski, D. P. ;Mak, T. W. Negative regulation of PKB/Akt-Dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998,95,29-39.
- [0839] 94. Stauffer, F. ;Holzer, P. ;Garcia-Echeverria, C. Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005,5,449-462.
- [0840] 95. Steck, P. A. ;Pershouse, M. A. ;Jasser, S. A. ;Yung, W. K. A. ;Lin, H. ; Ligon, A. H. ;Langford, L. A. ;Baumgard, M. L. ;Hattier, T. ;Davis, T. ;Frye, C. ;Hu, R. ; Swedlund, B. ;Teng, D. H. F. ;Tavtigian, S. V. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat. Genet.* 1997,15,356-362.
- [0841] 96. Stein, R. C. ;Waterfield, M. D. PI3-kinase inhibition :a target for drug development ? *Mol. Med. Today* 2000,6,347-358.
- [0842] 97. Stephens, L. ;Williams, R. ;Hawkins, P. phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005,5,357-365.
- [0843] 98. Su, J. D. ;Mayo, L. D. ;Donner, D. B. ;Durdan, D. L. PTEN and Phosphatidylinositol 3'-Kinase inhibitors Up-Regulate p53 and Block Tumor-induced Angiogenesis :Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment. *Cancer Res.* 2003,63,3585-3592.
- [0844] 99. Tanaka, M. ;Grossman, H. B. In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin. *Gene Ther.* 2003,10,1636-1642.
- [0845] 100. Tang, E. D. ;Nunez, G. ;Barr, F. G. ;Guan, K. -L. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt. *J. Biol. Chem.* 1999,274,16741-16746.
- [0846] 101. Taylor, V. ;Wong, M. ;Brandts, C. ;Reilly, L. ;Dean, N. M. ;Cowsert, L. M. ;

Moodie, S. ;Stokoe, D. 5' Phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 6860-6871.

[0847] 102. Toker, A. phosphoinositides and signal transduction. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002, 59, 761-779.

[0848] 103. Traer, C. J. ;Foster, F. M. ;Abraham, S. M. ;Fry, M. J. Are class II phosphoinositide 3-kinases potential targets for anticancer therapies? *Bull. Cancer (Paris)*. 2006, 93, E53-8.

[0849] 104. Vanhaesebroeck, B. ;Leevers, S. J. ;Ahmadi, K. ;Timms, J. ;Katso, R. ;Driscoll, P. C. ;Woscholski, R. ;Parker, P. J. ;Waterfield, M. D. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535-602.

[0850] 105. Vanhaesebroeck, B. ;Waterfield, M. D. Signaling by Distinct Classes of phosphoinositide 3-Kinases. *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 239-254.

[0851] 106. Vivanco, I. ;Sawyers, C. L. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 489-501.

[0852] 107. Wang, Y. ;Helland, A. ;Holm, R. ;Kristensen Gunnar, B. ;Borresen-Dale, A. -L. PIK3CA mutations in advanced ovarian carcinomas. *Hum. Mutat.* 2005, 25, 322.

[0853] 108. West, K. A. ;Castillo, S. S. ;Dennis, P. A. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance. *Drug Resist. Update.* 2002, 5, 234-48.

[0854] 109. Whyte, D. B. ;Holbeck, S. L. Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI-60 cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475.

[0855] 110. Wilker, E. ;Lu, J. ;Rho, O. ;Carbajal, S. ;Beltran, L. ;DiGiovanni, J. Role of PI3K/Akt signaling in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145.

[0856] 111. Workman, P. Inhibiting the phosphoinositide-3-kinase pathway for cancer treatment. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396.

[0857] 112. Wu, G. ;Xing, M. ;Mambo, E. ;Huang, X. ;Liu, J. ;Guo, Z. ;Chatterjee, A. ;Goldenberg, D. ;Gollin, S. M. ;Sukumar, S. ;Trink, B. ;Sidransky, D. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, R609-R616.

[0858] 113. Wymann, M. P. ;Sozzani, S. ;Altruda, F. ;Mantovani, A. ;Hirsch, E. Lipids on the move: phosphoinositide 3-kinases in leukocyte function. *Immunol. Today* 2000, 21, 260-264.

[0859] 114. Yap, D. B. ;Hsieh, J. K. ;Lu, X. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-302.

[0860] 115. Yuan, Z. -q. ;Feldman, R. I. ;Sussman, G. E. ;Coppola, D. ;Nicosia, S. V. ;Cheng, J. Q. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 in Chemoresistance. *J. Biol.*

Chem. 2003, 278, 23432-23440.

[0861] 116. Zhao, H. ;Dupont, J. ;Yakar, S. ;Karas, M. ;LeRoith, D. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression in prostate cancer cells. *Oncogene* 2004, 23, 786-794.

[0862] 117. Zhao, J. J. ;Cheng, H. ;Jia, S. ;Wang, L. ;Gjoerup, O. V. ;Mikami, A. ;Roberts, T. M. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 16296-300.

[0863] 118. Zhou, B. P. ;Liao, Y. ;Xia, W. ;Spohn, B. ;Lee, M. -H. ;Hung, M. -C. Cytoplasmic localization of p21Cip 1/WAF 1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells. *Nat. Cell Biol.* 2001, 3, 245-252.