

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2012 年 10 月 11 日 (11.10.2012)



(10) 国际公布号
WO 2012/136080 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 413/10 (2006.01) C07D 495/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/538 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/000462

(22) 国际申请日: 2012 年 4 月 9 日 (09.04.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201110087281.5 2011 年 4 月 8 日 (08.04.2011) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海艾力斯医药科技有限公司 (SHANGHAI ALLIST PHARMACEUTICAL, INC.) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区哈雷路 1118 号五楼, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 匡荣仁 (KUANG, Rongren) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区哈雷路 1118 号五楼, Shanghai 201203 (CN)。 郭建辉 (GUO, Jianhui) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区哈雷路 1118 号 5 楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 中国专利代理(香港)有限公司 (CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.); 中国香港特别行政区

区湾仔港湾道 23 号鹰君中心 22 号楼, Hong Kong (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

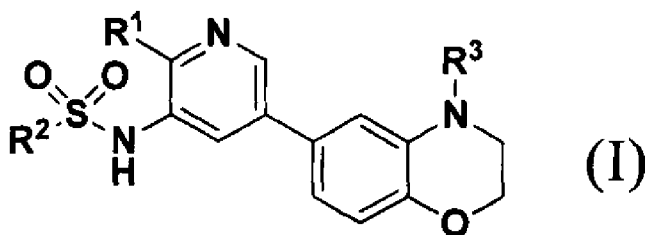
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: BENZOMORPHOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯并吗啉衍生物及其制备方法和应用



(57) Abstract: Disclosed are benzomorpholine derivatives as represented by the following formula (I) and pharmaceutical compositions comprising the derivatives as well as methods of preparation thereof, R¹, R² and R³ are as defined in the specification. The benzomorpholine derivatives of formula (I) are an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K), and have a good inhibitory effect on PI3K and on cancer cell proliferation, thereby serving as a therapeutic agent for the treatment of tumors.

[见续页]

WO 2012/136080 A1



(57) 摘要:

本发明公开了下式(I)苯并吗啉衍生物和含所述衍生物的药物组合
物以及它们的制备方法，式中 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义与说明书中的相同。
所述式(I)苯并吗啉衍生物是磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抑制剂，具有良好
的 PI3K 抑制作用和癌细胞增殖抑制作用，从而可用作治疗肿瘤的治疗
剂。

苯并吗啉衍生物及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及苯并吗啉衍生物及其制备方法、含所述衍生物的药物组合物以及它们作为磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抑制剂在制备药物和预防/治疗疾病方面的应用。

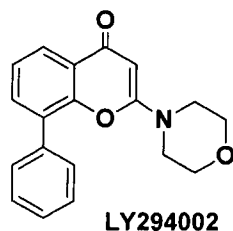
背景技术

磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 是在细胞膜中发现的多种磷脂中的一种, 在细胞内信号转导中起重要作用。磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphoinositide 3-kinases, PI3Ks) 是使磷脂酰肌醇的肌醇环的 3 位磷酸化的酶。PI3K 催化磷脂酰肌醇形成 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 3,4 biphosphate, PI(3,4)P₂) 和 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate, PI(3,4,5)P₃) , 引起蛋白激酶 C 的活化和细胞内钙动员 (M. J. Berridge et al, *Nature*, 1984, 312: 315-320; Y. Nishizuka, *Science*, 1984, 225: 1365-1370) 。 PI(3,4)P₂ 和 PI(3,4,5)P₃ 作为第二信使在一系列细胞进程(如细胞生长、分化、迁移、增生、存活)中发挥重要的作用 (Carlos García-Echeverría et al., *Purinergic Signalling*, 2009, 5: 117-125) 。

PI3K 根据生理底物特异性可分为 I、II 和 III 型。类型 I 是由 p110 催化亚单元和 p85 调节亚单元组成的杂二聚体。该家族以调节伙伴和调节机理为基础进一步被分成类型 Ia (p110 α , p110 β , p110 δ)和类型 Ib (p110 γ) 酶。类型 Ia 被酪氨酸激酶体系活化, 类型 Ib 被 G 蛋白偶联的受体活化。类型 II 包括 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K γ 亚型, 其特征为在 C 末端含有 C2 结构域, 已知 PI 和 PI(4)P 为 II 类 PI3K 的底物。III 类 PI3K 底物只有 PI。PI3K 亚型中研究进行得最广泛的是类型 Ia。类型 Ia 是由 110kDa 的催化亚单位和 85/55kDa 的调节亚单位构成的。调节亚单位含有 SH2 结构域, 可由与具有酪氨酸激酶活性的生长因子受体或癌基因

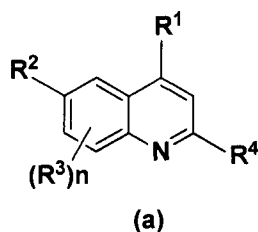
产物磷酸化的酪氨酸残基结合,诱导 p110 催化性亚单位(使其脂类底物磷酸化)的 PI3K 活性。已有证据表明, Ia 类 PI3K 酶直接或间接地在各种人类癌症中有致肿瘤性 (Vivanco and Sawyers *et al.*, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2: 489-501)。PI3K 其它亚型与心血管和免疫抑制疾病的发生相关 (Emilio Hirsch *et al.*, *Cardiovascular Research*, 2009, 82: 262-271 ; Anne FOUGERAT *et al.*, *Clinical Science*, 2009, 116: 791-804)。

因此, PI3K 抑制剂可用作抗癌剂而倍受关注, 并成为肿瘤领域一大研究热点。Wortmannin (Alexandre *et al.*, *Biochem. J*, 1993, 296: 297-301)和下式表示的 LY294002 (C. J. Vlahos *et al.*, *J Biol Chem*, 1994, 269: 5241-5248) 是两个已知的第一代广谱 PI3K 抑制剂。它们对 PI3K 各亚型选择性小, 且毒性大。随后众多以 PI3K 为靶点的化合物纷纷进入临床研究, 其中一部分为 PI3K 选择性抑制剂, 如进入临床 I 期的 GDC-0941 (Class I PI3K inhibitor, Institute of Cancer Research UK), XL-147 (Class I PI3K inhibitor, Exelixis Inc), 和 PX-866 (PI3K α 、 δ and γ isoforms inhibitor, Oncothyreon); 还有部分为 PI3K/mTOR 双重抑制剂, 如进入临床 II 期的 BEZ235 和 BGT226 (Novartis AG), 进入临床 I 期的 SF-1126 (Semafore Pharmaceuticals Inc) 和 XL-765 (Exelixis Inc) (Jeffrey A. Engelman *et al.*, *NATURE REVIEWS CANCER*, 2009, 9: 550-562; Zhao *et al.*, *NATURE REVIEWS Drug Discovery*, 2009, 6: 627-644)。

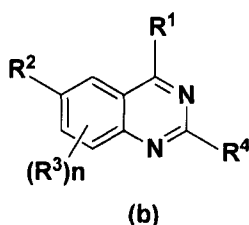


国际专利申请 WO 2008/144463 A1 公开了结构如下述通式(a)所示的喹啉衍生物, 指出它们具有抑制 PI3K 酶活性, 用于治疗自身免疫性疾病、炎症疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、过敏、哮喘、胰腺

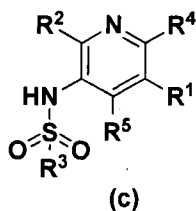
炎、多器官功能衰竭、肾脏疾病、血小板聚集、癌症、精子活力、移植排斥反应、移植物排斥反应和肺损伤。



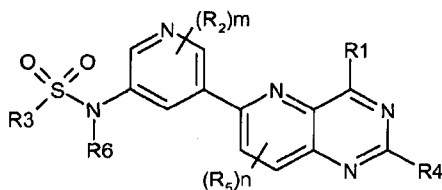
国际专利申请 WO 2008/157191 A2 公开了一类具有抑制 PI3K 酶活性的结构如下述通式(b)所示的喹唑啉化合物，用于自身免疫性疾病、血小板聚集、癌症、精子活力、移植排斥反应、移植物排斥反应和肺损伤。



国际专利申请 WO 2009/055418 A1 公开了抑制 PI3K 酶活性的结构如下述通式(c)所示的磺胺吡啶衍生物，用于治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、过敏、哮喘、胰腺炎、多器官衰竭、肾脏疾病、血小板聚集、癌症、精子活力、移植排斥反应、移植物排斥反应和肺损伤。



国际专利申请 WO 2009/039140 A1 描述了作为 PI3K 抑制剂的结构如下述通式(d)所示的吡啶并嘧啶衍生物，可用于治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、过敏、哮喘、胰腺炎、多器官衰竭、肾脏疾病、血小板聚集、癌症、精子活力、移植排斥反应、移植物排斥反应和肺损伤。

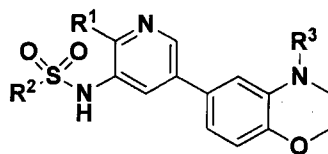


(d)

因此, PI3K 通路为肿瘤治疗提供了很大机遇。对 PI3K 靶点进行
5 小分子抑制剂研究, 将为人类抗肿瘤治疗带来新的希望。

发明内容

因此, 本发明提供了下式(I)苯并吗啉化合物, 或其药学上可接受的盐,



(I)

其中:

R^1 选自下列一组基团: 氢、卤素、酰基、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基以及取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

15 R^2 选自下列一组基团: 氨基、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 $C_3\sim C_7$ 环烷基以及取代或未取代的 3~7 元杂环烷基;

R^3 选自带有 0~5 个例如 0、1、2、3、4 或 5 个选自 A 组基团的取代基的芳基、杂芳基或稠合杂芳基或者 R^3 为 $-\text{CO}-R^4$, 其中 R^4 为带有
20 0~5 个例如 0、1、2、3、4 或 5 个选自 A 组基团的取代基的芳基、杂芳基或稠合杂芳基; 以及

A 组基团选自下列一组: 卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷巯基、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代或未取代的 $C_3\sim C_7$ 环烷基、取代或未取代的 3~7 元杂环烷基、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、

-CONRR'、-NHSO₂R 以及-NHCOR, 其中的 R 和 R' 分别独立地为氢、取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C₃~C₇ 环烷基、或者取代或未取代的 3~7 元杂环烷基。

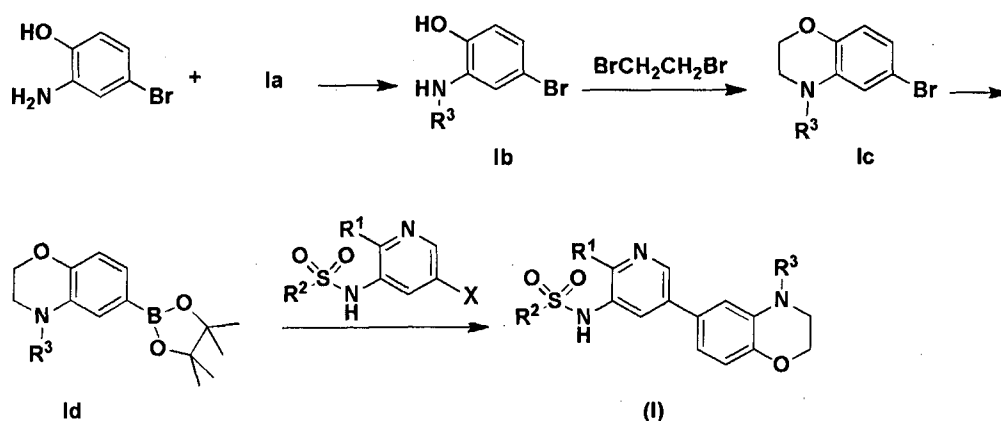
5 本发明还提供药物组合物, 它含有上述本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

本发明还提供通式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备抑制 PI3K 酶活性的药物方面的应用。

10 本发明还提供通式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肿瘤的药物方面的应用。

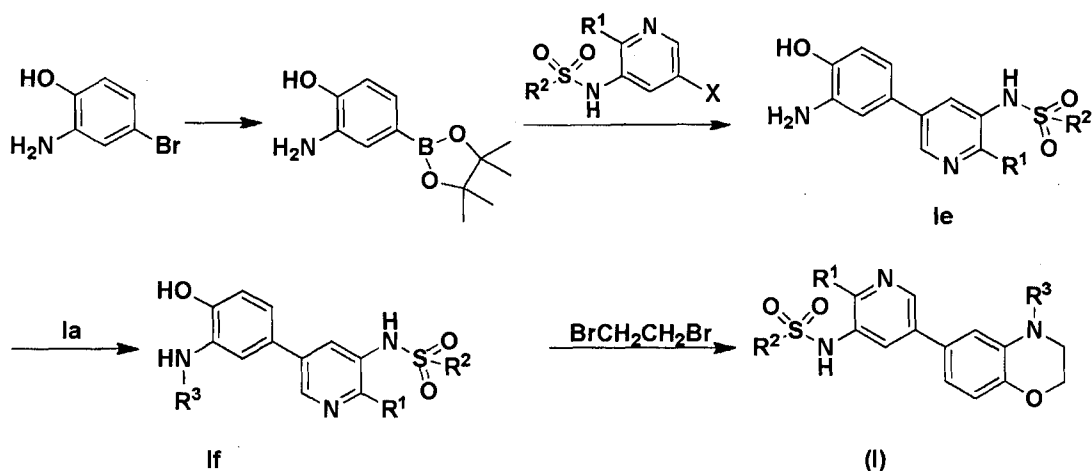
本发明还提供一种疾病的治疗方法, 所述疾病可通过抑制 PI3K 活性而得以减轻或治疗, 包括给需要此治疗的个体施用所述本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

15 本发明还提供通式(I)化合物的制备方法, 所述方法包括下列步骤:
当 R³ 为芳基、杂芳基或稠合芳基时,
方法一:

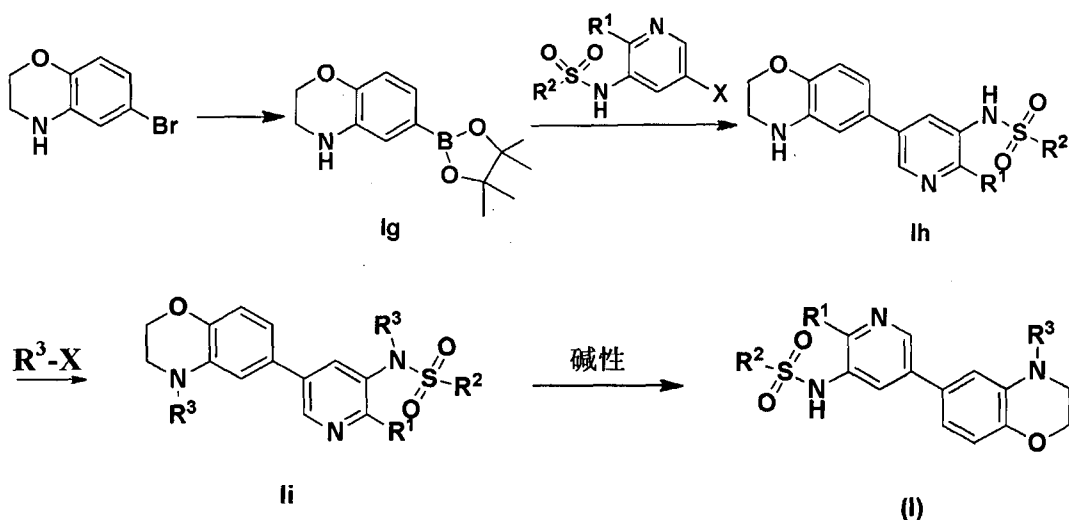


20 以 2-氨基-4-溴苯酚为起始原料, 与式 Ia 化合物发生亲核取代反应, 得到式 Ib 化合物, 式 Ib 化合物与 1,2-二溴乙烷发生闭环反应, 得到式 Ic 化合物, 在常规过渡金属催化剂存在的条件下, 式 Ic 化合物与联硼酸频那醇酯发生偶联反应, 生成式 Id 化合物, 式 Id 化合物与 N-[5-X-2-R¹吡啶-3-基]-R²-磺酰胺在常规过渡金属催化剂催化下发生偶联反应, 得

到通式(I)化合物; 或者
方法二:



- 以 2-氨基-4-溴苯酚为起始原料, 在常规过渡金属催化剂存在下与
5 联硼酸频那醇酯发生偶联反应, 得到 3-氨基-4-羟基苯基硼酸频那醇酯, 然后使其在常规过渡金属催化剂存在的条件下与 N -[5-X-2- R^1 吡啶-3-基]- R^2 -磺酰胺发生偶联反应, 得到化合物 Ie, 化合物 Ie 与 Ia 化合物发生亲核取代反应, 得到式 If 化合物, 式 If 化合物与 1,2-二溴乙烷发生闭环反应, 得到通式(I)化合物;
- 10 当 R^3 为 $-\text{CO}-R^4$ 时,



- 以 6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪为起始原料, 在常规过渡金属催化剂存在下与联硼酸频那醇酯发生偶联反应, 得到化合物 Ig, 在
15 常规过渡金属催化剂存在的条件下, 化合物 Ig 与 N -[5-X-2- R^1 吡啶-3-

基]-R²-磺酰胺发生偶联反应，得到化合物 Ih，化合物 Ih 与酰卤 (X-CO-R⁴) 发生酰化反应，得到式 Ii 化合物，式 Ii 化合物在碱性条件下反应，得到通式(I)化合物；

上述反应流程中，R¹、R²、R³和 R⁴如前文所定义；Ia 为卤代的 R³，优选是氯代的 R³；以及 X 代表卤素，优选溴。

在所述本发明通式(I)化合物的制备方法中，所述“过渡金属催化剂”为本领域偶联反应常用的常规过渡金属催化剂，包括，但不限于，例如双(三苯基磷)二氯化钯、四(三苯基磷)钯、1,1'-二(二苯基膦)二茂铁二氯化钯、醋酸钯等；所述“碱性”条件可以通过向反应体系中加入常用的无机或有机碱来形成，所述常用的无机或有机碱包括，但不限于，例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、醋酸钾、吡啶、三乙胺等。

在本发明中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

在本发明中，术语“C₁~C₆烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的烷基，包括例如 C₁~C₄烷基等；包括但不限于例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基、戊基、己基等；优选甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。

在本发明中，术语“C₁~C₆烷氧基”是指“C₁~C₆烷基-O-”基团，其中“C₁~C₆烷基”如上定义，包括例如 C₁~C₄烷氧基等；包括但不限于例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等；优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基。

在本发明中，术语“C₃~C₇环烷基”是指含有 3~7 个碳原子的环烷基，包括例如 C₄~C₇环烷基、C₅~C₆环烷基等，包括但不限于例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基；优选环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

在本发明中，术语“3~7 元杂环烷基”是指含有 1~4 个选自 N、S 和

O 的杂原子的 3~7 元环烷基, 包括例如 4~6 元杂环烷基、5~6 元杂环烷基等, 优选例如环氧乙烷基, 四氢呋喃基, 四氢噻吩基, 四氢吡喃基, 哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基等。

在本发明中, 术语“芳基”是指碳原子数为 6~14 个的芳香族烃环基或芳香族稠合烃环基, 包括例如 C₆₋₁₀ 芳基等; 优选苯基、萘基、蒽基和菲基, 更优选苯基。

在本发明中, 术语“杂芳基”是指含有 1~4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元单环杂芳基, 它可以是部分饱和的。这里, 优选的杂芳基是嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基; 作为部分饱和的杂芳基, 包括但不限于例如 1,4-二氢吡啶等; 其中更优选的是嘧啶基和吡啶基。

在本发明中, 术语“稠合杂芳基”是指含有 1~4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元单环杂芳基相互稠合或与苯环稠合而成的双环式或三环式稠合杂芳基, 它可以是部分饱和的。这里, 作为双环式稠合杂芳基, 优选苯并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基; 特别优选苯并嘧啶基、噻吩并嘧啶基。作为部分饱和的双环式稠合杂芳基, 包括但不限于例如 1,2,3,4-四氢喹啉基等。作为三环式稠合杂芳基, 优选苯并噻吩并嘧啶基、吡嗪并噻吩并苯基、吡嗪并噻吩并嘧啶基、吡嗪并呋喃并嘧啶基、苯并呋喃并嘧啶基、吡嗪并呋喃并苯基、苯并噻吩并吡啶基、吡嗪并噻吩并吡啶基、苯并呋喃并吡啶基、吡嗪并呋喃并吡啶基, 特别优选吡嗪并噻吩并嘧啶基。

在本发明中, 通式(I)的 R¹、R² 和 A 以及 R 和 R' 定义中所述“取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基”、“取代或未取代的芳基”、“取代或未取代的杂芳基”、“取代或未取代的 C₃~C₇ 环烷基”以及“取代或未取代的 3~7 元杂环烷基”中的术语“取代的”均指被卤素、氰基、氨

基、羟基、硝基或羧基取代基取代的；例如，所述“取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基”是指“被卤素、氰基、氨基、羟基、硝基或羧基取代基取代的或未取代的 C₁~C₆ 烷基”。

5 在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中，R¹选自下列一组基团：氢、卤素、羟基、C₁~C₆ 烷基和 C₁~C₆ 烷氧基。

在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中，R¹选自氢、C₁~C₄ 烷基和 C₁~C₄ 烷氧基，更优选甲氧基和乙氧基。

10 在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中，R²选自 C₁~C₆ 烷基或者卤素取代的 C₆~₁₀ 芳基、5~6 元杂芳基或 5~6 元杂环基，特别是卤素例如氟或氯取代的苯基，更优选 2,4-二氟代苯基和 2,4-二氯代苯基。

15 在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中，R³为带有 0~4 个选自 A 组基团的取代基的 C₆~₁₄ 芳基，优选苯基、萘基、蒽基或菲基，更优选苯基；A 组取代基选自：卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、C₁~C₆ 烷氧基、C₁~C₆ 烷巯基以及取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基。

20 在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中，R³为带有 0~4 个选自 A 组基团的取代基的含有 1~4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元单环杂芳基，其中优选嘧啶基、吡啶基、哒嗪基和吡嗪基，更优选的是嘧啶基和吡啶基；A 组基团选自：卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、C₁~C₆ 烷氧基、C₁~C₆ 烷巯基、取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基、-NRR'、-NHCOR 和 -SO₂R，其中的 R 和 R' 分别独立地为氢、取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃~C₇ 环烷基，取代或未取代的 C₃~C₇ 杂环烷基。

25 在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中，R³为带有 0~4 个选自 A 组基团的取代基的含有 1~4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元单环杂芳基相互稠合或与苯环稠合而成的双环式或三环式稠合杂芳

基, 其中优选的是苯并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、苯并噻吩并嘧啶基、吡嗪并噻吩并苯基、吡嗪并噻吩并嘧啶基、吡嗪并呋喃并嘧啶基、苯并呋喃并嘧啶基、吡嗪并呋喃并苯基、苯并噻吩并吡啶基、吡嗪并噻吩并吡啶基、苯并呋喃并吡啶基和吡嗪并呋喃并吡啶基, 其中更优选的是苯并嘧啶基、噻吩并嘧啶基和吡嗪并噻吩并嘧啶基; A 组取代基选自: 卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷巯基、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-NRR'$ 、 $-NHCOR$ 和 $-SO_2R$, 其中 R 和 R' 分别独立地为氢、或者取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_6$ 环烷基。

在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中, R^3 为 $-CO-R^4$, 其中 R^4 为带有 0~4 个选自 A 组基团的取代基的芳基或杂芳基。优选 R^4 为苯基、萘基、蒽基、菲基、嘧啶基、吡啶基、哒嗪基或吡嗪基, 更优选 R^4 为苯基和吡啶基; A 组取代基选自: 卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷巯基以及取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基。

在本发明通式(I)化合物的另一优选实施方案中:

R^1 选自下列一组基团: 氢、卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷基和 $C_1\sim C_6$ 烷氧基; 和/或

R^2 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基或者卤素取代的 $C_{6\sim 14}$ 芳基、5~6 元杂芳基或 5~6 元杂环基; 和/或

R^3 为带有 0~4 个选自 A 组基团的取代基的 $C_{6\sim 14}$ 芳基、含有 1~4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元单环杂芳基或者含有 1~4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元单环杂芳基相互稠合或与苯环稠合而成的双环式或三环式稠合杂芳基, 或者 R^3 为 $-CO-R^4$, 其中的 R^4 为带有 0~4 个选自 A 组基团的取代基的 $C_{6\sim 14}$ 芳基或含有 1~4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元杂芳基; 所述的 A 组取代基选自卤素、氨基、羟基、

巯基、氰基、硝基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷巯基、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-NRR'$ 、 $-NHCOR$ 和 $-SO_2R$ ，其中的 R 和 R' 分别独立地为氢、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代或未取代的 $C_3\sim C_6$ 环烷基或者取代或未取代的 $C_3\sim C_6$ 杂环烷基。

5 在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中， R^3 为带有 0~3 个选自 A 组的取代基的 $C_{6\sim 14}$ 芳基，优选苯基、萘基、蒽基和菲基；或者为带有 0~3 个选自 A 组的取代基的含有 1~3 个选自 N、S、O 的杂原子 5~6 元单环杂芳基、特别是含有 1~3 个 N 原子的 5~6 元单环杂芳基、优选含有 1~2 个 N 原子的 6 元单环杂芳基，优选嘧啶基、吡啶基、哒
 10 嗪基、吡嗪基；或者为带有 0~3 个选自 A 组的取代基的含有 1~3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元单环杂芳基相互稠合或与苯环稠合而成的双环式或三环式稠合杂芳基，其中所述双环式稠合杂芳基优选苯并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、苯并噻吩基、苯并噻二唑
 15 基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基和喹唑啉基，其中所述三环式稠合杂芳基优选苯并噻吩并嘧啶基、吡嗪并噻吩并苯基、吡嗪并噻吩并嘧啶基、吡嗪并呋喃并嘧啶基、苯并呋喃并嘧啶基、吡嗪并呋喃并苯基、苯并噻吩并吡啶基、吡
 20 嗪并噻吩并吡啶基、苯并呋喃并吡啶基和吡嗪并呋喃并吡啶基；或者 R^3 为 $-CO-R^4$ ，其中的 R^4 为带有 0~3 个选自 A 组基团的取代基的 $C_{6\sim 10}$ 芳基，优选苯基和萘基；或者为带有 0~3 个选自 A 组基团的取代基的含有 1~3 个 N 原子的 5~6 元单环杂芳基，优选嘧啶基、吡啶基、哒
 25 嗪基和吡嗪基；其中所述的 A 组取代基选自卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基、 $C_1\sim C_4$ 烷巯基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $-NRR'$ 、 $-NHCOR$ 和 $-SO_2R$ ，其中的 R 和 R' 分别独立地为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基或 3~6 元杂环烷基。

在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中， R^3 为带有 0~2 个选自卤素、 $C_{1\sim 4}$ 烷基或 $C_{1\sim 4}$ 烷氧基的取代基的苯基。

在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中， R^3 为带有 0~2

个选自卤素、氨基、羧基、巯基、氰基、硝基、羧基、C₁~C₄烷氧基、C₁~C₄烷巯基、C₁~C₄烷基、-NRR'、-NHCOR和-SO₂R的取代基的嘧啶基、吡啶基、哒嗪基或吡嗪基。

在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中，R³为带有0~3个选自卤素、氨基、羧基、巯基、氰基、硝基、羧基、C₁~C₄烷氧基、C₁~C₄烷巯基、C₁~C₄烷基、-NRR'、-NHCOR和-SO₂R的取代基的苯并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、苯并噻吩并嘧啶基、吡嗪并噻吩并苯基、吡嗪并噻吩并嘧啶基或吡嗪并呋喃并嘧啶基，其中R和R'分别独立地为氢、C₁~C₄烷基或C₃~C₆环烷。

在本发明通式(I)化合物的一个优选的实施方案中，R³为-CO-R⁴，其中的R⁴为带有0~2个选自卤素、C₁~C₄烷氧基或C₁~C₄烷基的取代基的苯基、吡啶基或嘧啶基。

本发明中，具体优选的通式(I)化合物包括下列化合物以及它们药学上可接受的盐：

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(吡嗪并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺；

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺；

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(6-硝基喹唑啉-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺；

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(6-乙酰胺基喹唑啉-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺；

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺；

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺；

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(6-(甲磺酰基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-

基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-环丙甲酰胺基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-乙酰胺基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(烟酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(6-异丙氧基烟酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-异丙氧基异烟酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-氨基-6-甲基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺; 和

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺。

本发明化合物根据取代基的种类,有时存在几何异构体和互变异构体,本发明包括经分离的这些异构体或它们的混合物;本发明化合物有时存在手性碳原子,因此存在基于手性碳原子的光学异构体,本发明包括所有可能的光学异构体及其混合物。

本发明还包括通式(I)化合物在药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”是指相对无毒的本发明通式(I)化合物的酸加成盐或碱加成盐。所述酸加成盐为式(I)化合物与合适的无机酸或者有机酸形成的盐,这些盐可在化合物最后的分离和提纯过程中制备,或者是使纯化的化合物以其游离碱形式与适宜的有机酸或无机酸进行反应,再将形成的盐分离来制备。代表性酸加成盐包括,但不限于,例如氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯甲酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、

苯甲酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。

所述碱加成盐为式(I)化合物与合适的无机碱或者有机碱形成的盐，包括例如与碱金属、碱土金属、季铵阳离子形成的盐，如钠盐、
5 锂盐、钾盐、钙盐、镁盐、四甲基季铵盐、四乙基季铵盐等；胺盐，包括与氨(NH₃)、伯胺、仲胺或叔胺形成的盐，如：甲胺盐、二甲胺盐、三甲胺盐、三乙胺盐、乙胺盐等。

本发明通式(I)化合物及其药学上可接受的盐可给药于哺乳动物例如人，可以采用口服、直肠、肠胃外（静脉内、肌肉内或皮下）给药、
10 局部给药（例如以粉剂、软膏剂或滴剂等剂型）等方式。

本发明通式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以配制为用于口服给药的固体剂型，包括，但不限于，例如胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂等。在这些固体剂型中，本发明化合物或其药学上可接受的盐与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如与柠檬酸钠或磷酸二钙
15 混合，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸等；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶等；(c) 保湿剂，例如，甘油等；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠等；(e) 缓溶剂，例如石蜡等；(f)
20 吸收加速剂，例如，季铵化合物等；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯等；(h) 吸附剂，例如，高岭土等；和/或(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物等。在胶囊剂、片剂和丸剂中，也可包含缓冲剂。

所述固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣
25 和壳材，如肠衣和其它本领域公知的材料来制备。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋材料包括例如聚合物物质和蜡类物质。必要时，本发明化合物或其药学上可接受的盐也可与上述赋形剂

中的一种或多种形成微胶囊形式。

本发明通式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以配制为用于口服给药的液体剂型，包括，但不限于，例如药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂等。除了作为活性化合物的本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐外，液体剂型还可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和/或乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺或者油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油或芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，这些剂型中也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和/或香料等。

除了本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇、脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝、琼脂或这些物质的混合物等。

本发明通式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以配制为用于肠胃外注射的剂型，包括，但不限于，例如生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末等。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物等。

本发明通式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以配制为用于局部给药的剂型，包括软膏剂、散剂、喷射剂和吸入剂等。本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂等一起混合。

本发明还提供了药物组合物，它含有 0.05-1000 mg 例如 1mg、5mg、10mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、500mg、800mg 或 1000mg 等含量的上述通式(I)化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

本发明药物组合物可以采用常规方法，通过将本发明通式(I)化合

物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂混合来制备。

本发明还提供了一种治疗疾病的方法，所述疾病可通过抑制 PI3K 活性而得以减轻或治疗，如肿瘤，包括给需要治疗的病人使用 0.05-50 mg/kg 体重/天的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的步骤。在优选的实施方案中，所述的疾病是肿瘤。

本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以单独给药，或者与其他药学上可接受的治疗剂联合给药，特别是与其他抗肿瘤药物组合使用。所述治疗剂包括但不限于例如：作用于 DNA 化学结构的抗肿瘤药如顺铂，影响核酸合成的抗肿瘤药物如甲氨蝶呤(MTX)、5-氟尿嘧啶(5FU)等，影响核酸转录的抗肿瘤药物如阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、光辉霉素等，作用于微管蛋白合成的抗肿瘤药物如紫杉醇、长春瑞滨等，芳香化酶抑制剂如氨鲁米特、兰特隆、来曲唑、瑞宁德等，细胞信号通路抑制剂如表皮生长因子受体抑制剂伊马替尼(Imatinib)、吉非替尼(Gefitinib)、埃罗替尼(Erlotinib)等。所述组合使用的各成分可同时或顺序地给予，以单一制剂形式或以分开的制剂的形式给予。所述组合不仅包括本发明化合物和一种其它活性剂的组合，而且也包括本发明化合物和两种或更多种其它活性剂的组合。

实验证明，本发明化合物具有癌细胞增殖抑制作用，可用于制备治疗癌症的药物。

本发明化合物抑制癌细胞增殖的药效可用常规方法测定，一种优选的评价方法为磺酰罗丹明 B(Sulforhodamine B, SRB)蛋白染色法：SRB 是一种蛋白结合染料，可与生物大分子中的碱性氨基酸结合，其在 510 nm 的光密度(OD)读数与蛋白量呈良好的线性关系，故可用作细胞数的定量，通过测定药物作用于癌细胞后所产生的光吸收值的变化来计算药物对癌细胞增殖的抑制率。

$$\text{抑制率(\%)} = (\text{OD 对照} - \text{OD 抑制剂} - \text{OD 空白对照}) / (\text{OD 对照} - \text{OD 空白对照}) \times 100\%$$

OD 对照：指没有药物作用正常生长的细胞的孔的 OD 值。

OD 抑制剂：指加入阳性或者待筛选化合物作用的细胞的孔的 OD 值。

OD 空白对照：指没有接种细胞的平行对照孔的 OD 值。

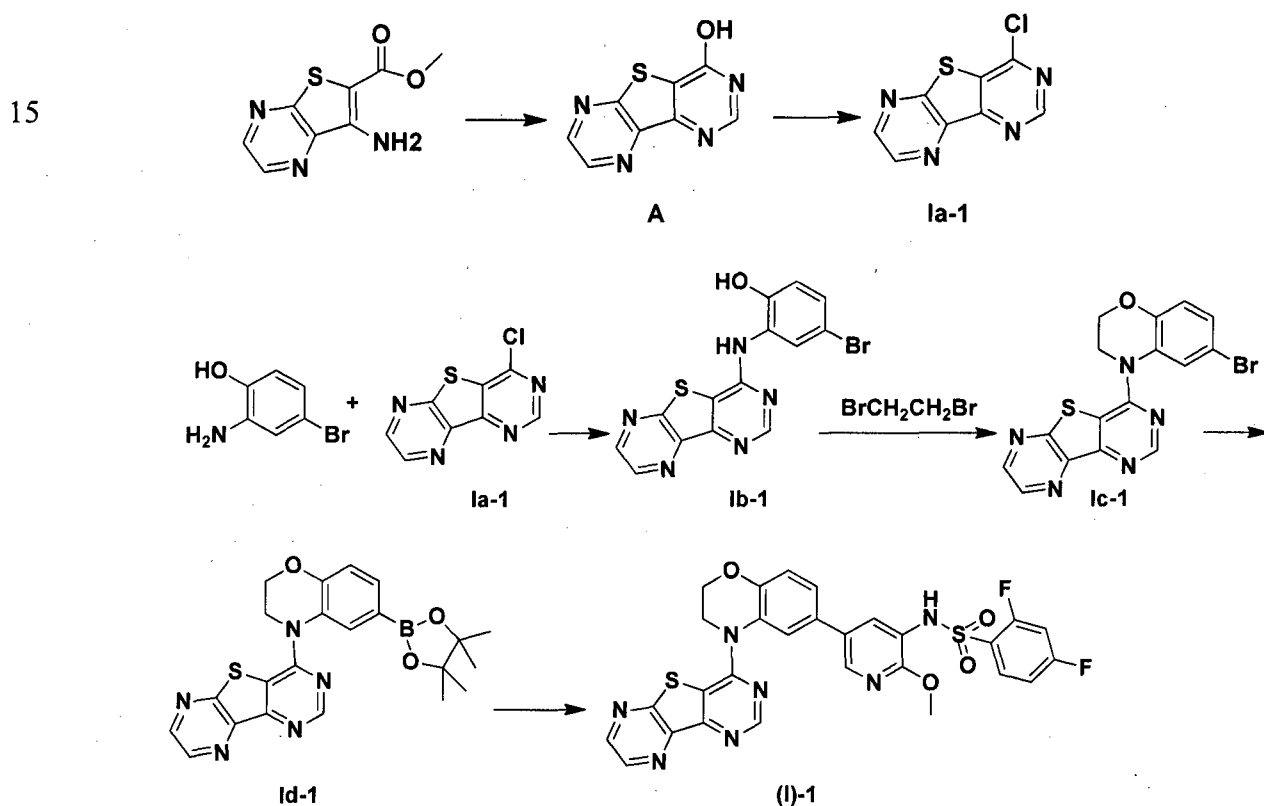
半数抑制剂浓度(IC₅₀)值通过软件 GraphPad Prism 5 计算得到。

- 5 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于举例说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

10 具体实施方式

I. 本发明化合物制备实施例

实施例 1: 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(吡嗪并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成

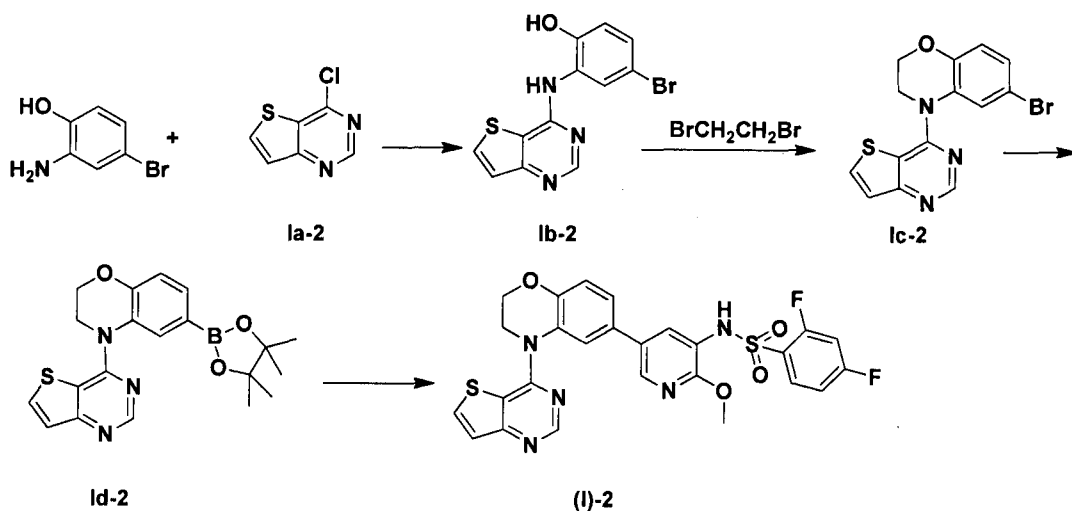


将 3-氨基噻吩[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯 (20 mmol) 在适量甲酰胺中回流过夜，得到中间体 A (15 mmol)。将此中间体 A (15 mmol) 在

15 mL 三氯氧磷中回流 3 小时,得到化合物 Ia-1 (10 mmol)。使 2-氨基-4-溴苯酚 (5 mmol) 与化合物 Ia-1 (5 mmol) 在适量异丙醇中回流 2 小时, 得到化合物 Ib-1 (4.4 mmol)。将 Ib-1 (4.4 mmol)、1,2-二溴乙烷 (8.8 mmol) 和碳酸钾 (9.0 mmol) 在 DMF 中于 60℃ 搅拌 5 小时, 得到化合物 Ic-1 (3.1 mmol)。将化合物 Ic-1 (3.1 mmol)、联硼酸频那醇酯 (3.4 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.3 mmol) 和醋酸钾 (6.2 mmol) 加入到 20 mL 1,4-二氧六环中, 回流过夜, 得到 Id-1 (3.1 mmol)。将化合物 Id-1 (1.5 mmol)、N-[5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基]-2,4-二氟苯磺酰胺 (1.6 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (0.2 mmol) 和 2M 碳酸钾水溶液 (0.3 mL) 依次加入到 15 mL 1,4-二氧六环中, 于 100℃ 反应过夜。将所得混合物减压浓缩, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷反复萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并以无水硫酸钠干燥后经硅胶柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷: 0~50 %), 得到黄色固体状标题化合物 (I)-1 (0.79 mmol, 收率为 52 %)。

ESI(+) m/z: 620.

实施例 2: 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成

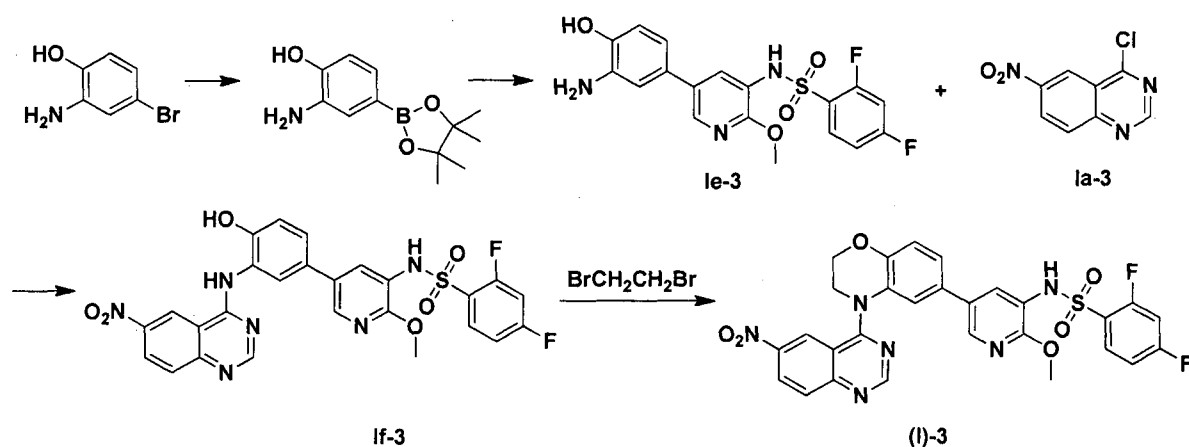


20 将 2-氨基-4-溴苯酚 (5 mmol) 与化合物 4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶 (Ia-2, 5 mmol) 在适量异丙醇中回流 2 小时, 得到化合物 Ib-2 (3.8

mmol)。将 Ib-2 (3.8 mmol)、1,2-二溴乙烷 (7.6 mmol) 和碳酸钾 (8.1 mmol) 在 DMF 中于 60℃ 搅拌 5 小时, 得到化合物 Ic-2 (2.8 mmol)。将化合物 Ic-2 (2.8 mmol)、联硼酸频那醇酯 (3.1 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.27 mmol) 和醋酸钾 (5.6 mmol) 加入到 20 mL 1,4-二氧六环中, 回流过夜, 得到 Id-2 (2.7 mmol)。将化合物 Id-2 (1.5 mmol)、*N*-[5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基]-2,4-二氟苯磺酰胺 (1.6 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (0.2 mmol) 以及 2M 碳酸钾水溶液 (0.3 mL) 依次加入到 15 mL 1,4-二氧六环中, 于 100℃ 反应过夜。将所得混合物减压浓缩, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷反复萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并用无水硫酸钠干燥后经硅胶柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷: 0~50%), 得到白色固体状标题化合物(I)-2 (0.71 mmol, 收率为 47%)。

ESI (+) *m/z*: 568。

15 实施例 3: 2,4-二氟-*N*-{2-甲氧基-5-[4-(6-硝基喹唑啉-4-基)-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成



将 2-氨基-4-溴苯酚 (30 mmol)、联硼酸频那醇酯 (36 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (3.0 mmol) 和醋酸钾 (90 mmol) 加入到 120 mL 1,4-二氧六环中, 回流过夜, 得到 3-氨基-4-羟基苯基硼酸频那醇酯 (28.8 mmol)。将 3-氨基-4-羟基苯基硼酸频那醇酯 (28.8 mmol)、*N*-[5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基]-2,4-二氟苯磺酰胺 (24 mmol)、

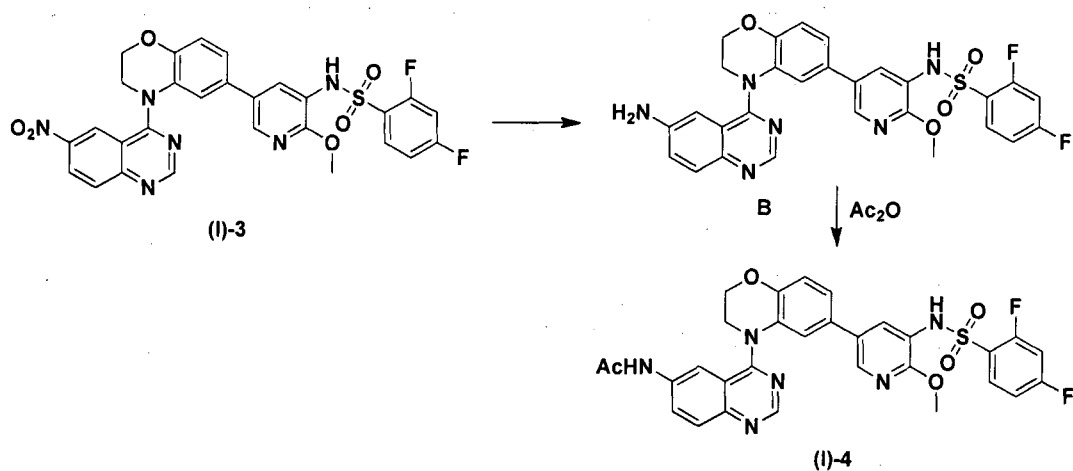
双(三苯基膦)二氯化钯 (2.1 mmol)、醋酸钾 (72 mmol) 和 3 mL 水依次加入到 120 mL 1,4-二氧六环中, 于 90℃ 反应过夜, 得到化合物 Ie-3 (15 mmol)。将化合物 Ie-3 (0.71 mmol) 与 4-氯-6-硝基喹啉 (0.71 mmol) 在适量异丙醇中回流 3 小时, 得到化合物 If-3 (0.69 mmol)。

- 5 将化合物 If-3 (0.69 mmol)、1,2-二溴乙烷 (0.71 mmol) 和碳酸钾 (0.71 mmol) 依次加入到 DMF (10 mL) 中, 于 60℃ 反应 4 小时。加入 20 mL 水, 用二氯甲烷反复萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并用无水硫酸钠干燥后, 经硅胶柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷: 0~50 %), 得到黄色固体状标题化合物 (I)-3 (0.29 mmol, 收率为 42 %)。

- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 9.05 (s, 1H), δ 8.95 (s, 1H), δ 8.60 (d, 1H), δ 8.18 (d, 1H), δ 7.78 (s, 1H), δ 7.62 (m, 1H), δ 7.58 (s, 1H), δ 7.22-7.12 (m, 3H), δ 6.95-6.84 (m, 3H), δ 4.60 (m, 2H), δ 4.38 (m, 2H), δ 3.88 (s, 3H)。

ESI(+) m/z : 608。

- 15 实施例 4: 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(6-乙酰胺基喹啉-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成



- 将化合物 (I)-3 (0.2 mmol) 和还原铁粉 (1 mmol) 加入到醋酸 (8 mL) 中回流 2 小时, 得到中间体 B (0.11 mmol)。将中间体 B (0.11 mmol)、醋酸酐 (0.13 mmol) 和醋酸钠 (0.13 mmol) 加入到 15 mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌过夜。向反应液中加入 10 mL 水, 用二氯甲烷反复萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并用无水硫酸钠干燥后, 经硅

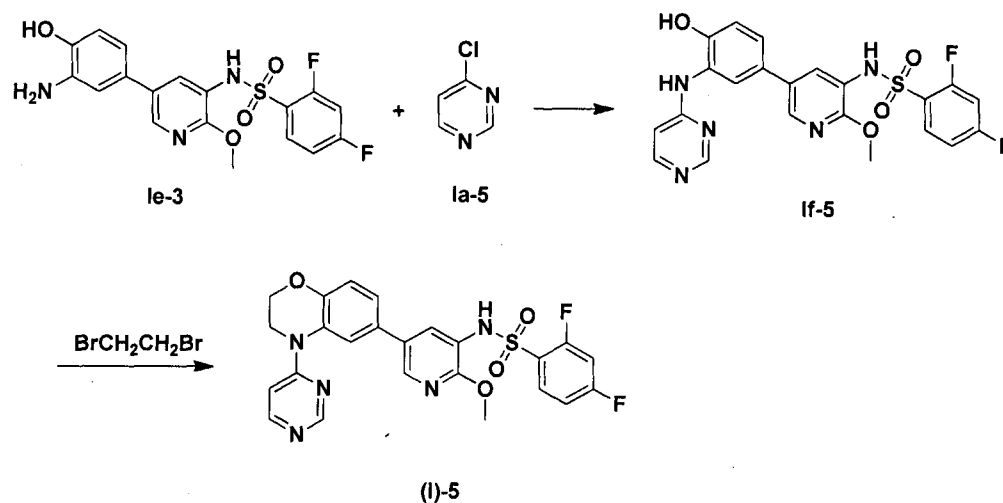
胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷: 0~50%), 得到固体状标题化合物(I)-4 (0.041 mmol, 收率为 37%)。

ESI(+)*m/z*: 619。

ESI(-)*m/z*: 617。

5

实施例 5: 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成

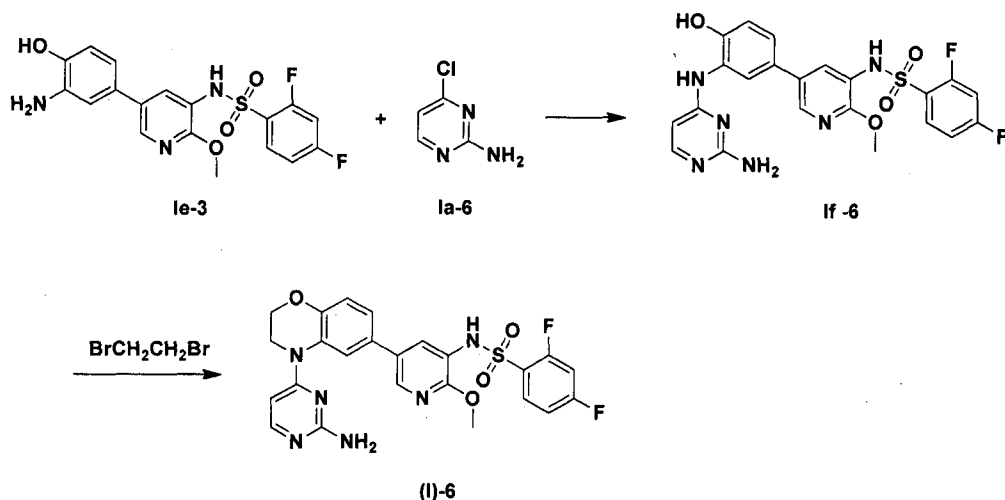


将实施例 3 中制备得到的化合物 Ie-3 (0.71 mmol) 与 4-氯-嘧啶盐
 酸盐 (Ia-5, 0.71 mmol)、三乙胺 (0.71 mmol) 一起在适量异丙醇中回
 流 36 小时, 得到化合物 If-5 (0.15 mmol)。把化合物 If-5 (0.15 mmol)、
 1,2-二溴乙烷 (0.18 mmol) 和碳酸氢钾 (0.18 mmol) 依次加入到 DMF
 (5 mL) 中, 于 60℃ 反应过夜。向反应液中加入 10 mL 水, 用二氯甲
 烷反复萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并用无水硫酸钠
 干燥后, 经硅胶柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷: 0~50%), 得到黄色固
 体状标题化合物(I)-5 (0.06 mmol, 收率为 40%)。

ESI(+)*m/z*: 512。

实施例 6: 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成

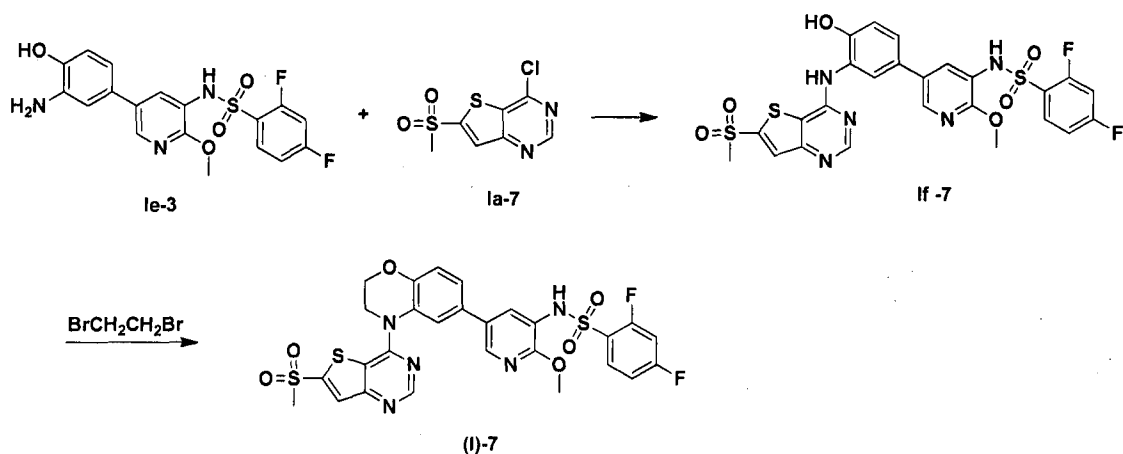
20



将实施例 3 中制备得到的化合物 Ie-3 (0.71 mmol) 和 2-氨基-4-氯-嘧啶 (Ia-6, 0.71 mmol) 在适量异丙醇中回流过夜, 得到化合物 If-6 (0.48 mmol)。把化合物 If-6 (0.48 mmol)、1,2-二溴乙烷 (0.56 mmol) 以及碳酸钾 (0.5 mmol) 依次加入到 DMF (8 mL) 中, 于 60℃ 反应过夜。向反应液中加入 15 mL 水, 用二氯甲烷反复萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并用无水硫酸钠干燥后, 经硅胶柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷: 0~50 %), 得到白色固体状标题化合物 (I)-6 (0.06 mmol, 收率为 40 %)。

ESI(+)*m/z*: 527。

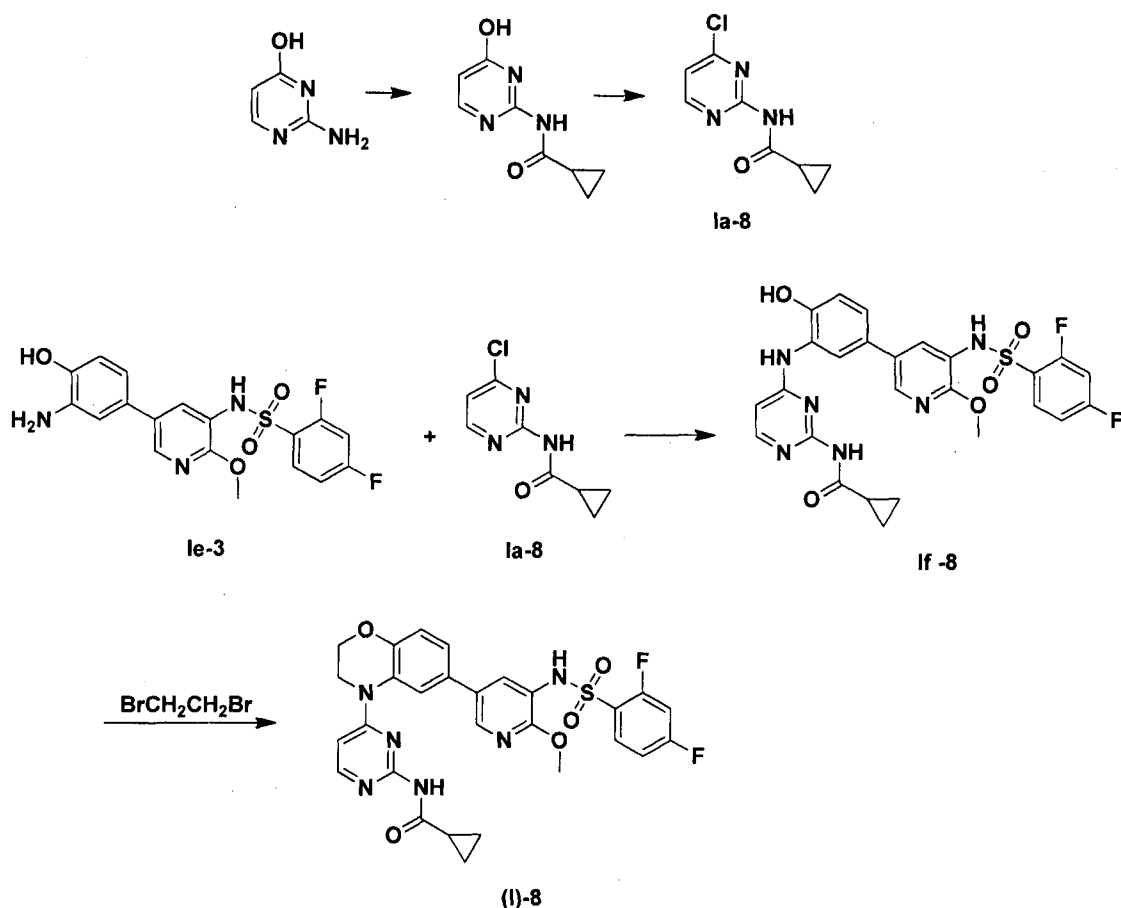
实施例 7: 2,4-二氟-*N*-{2-甲氧基-5-[4-(6-(甲磺酰基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成



将实施例 3 中制备得到的化合物 Ie-3 (0.71 mmol) 和 4-氯-6-甲磺酰基吡啶并[3,2-d]嘧啶 (Ia-7, 0.71 mmol) 在适量异丙醇中回流过夜, 得到化合物 If-7 (0.57 mmol)。把化合物 If-7 (0.57 mmol)、1,2-二溴乙烷 (0.68 mmol) 以及碳酸氢钾 (0.6 mmol) 依次加入到丙酮 (20 mL) 中, 回流过夜, 之后浓缩混合物以除去丙酮, 向其中加入 5 mL 水, 用二氯甲烷反复萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并用无水硫酸钠干燥后, 经硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷: 0~50 %), 得到黄色固体状标题化合物(I)-7 (0.26 mmol, 收率为 45 %)。

ESI(+)*m/z*: 646。

实施例 8: 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-环丙甲酰胺基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成



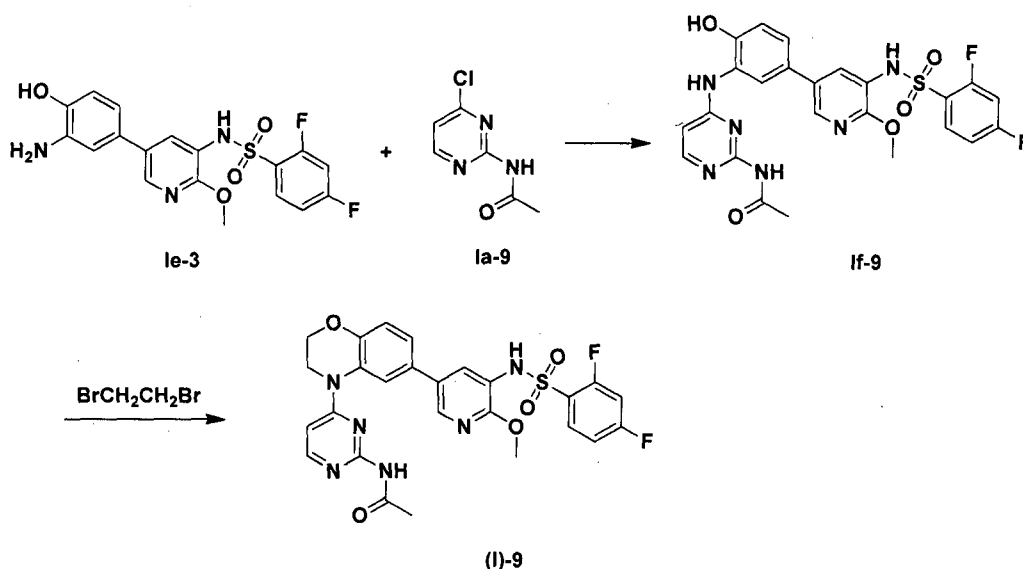
将异胞嘧啶 (18 mmol) 溶于 50 mL 吡啶中, 于 0℃ 加入环丙甲酰

氯 (19.8 mmol), 搅拌 2 小时后得到中间体 Ia-8 (15 mmol)。将中间体 Ia-8 (0.71 mmol) 与实施例 3 中制备得到的化合物 Ie-3 (0.71 mmol) 在适量异丙醇中回流 48 小时, 得到化合物 If-8 (0.11 mmol)。把化合物 If-8 (0.11 mmol)、1, 2-二溴乙烷 (0.12 mmol) 以及碳酸钾 (0.12 mmol) 依次加入到 DMF (10 mL) 中, 于 60℃ 反应过夜。向反应液中加入 15 mL 水, 用二氯甲烷反复萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并用无水硫酸钠干燥后, 经硅胶柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷: 0~50 %), 得到白色固体状标题化合物 (I)-8 (0.025 mmol), 收率为 23 %。

ESI(+)*m/z*: 595。

ESI(-)*m/z*: 593

实施例 9: 2,4-二氟-*N*-{2-甲氧基-5-[4-(2-乙酰胺基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成



将 2-氨基-4-氯-嘧啶 (4 mmol) 加入到 6 mL 醋酸酐中, 回流 45 分钟得到 Ia-9 (2.5 mmol)。将中间体 Ia-9 (0.71 mmol) 与实施例 3 中制备得到的化合物 Ie-3 (0.71 mmol) 在适量异丙醇中回流 48 小时, 得到化合物 If-9 (0.31 mmol)。将化合物 If-9 (0.31 mmol)、1,2-二溴乙烷 (0.34 mmol) 以及碳酸钾 (0.34 mmol) 依次加入到 DMF (15 mL) 中, 于 60℃ 反应过夜。向反应液中加入 15 mL 水, 用二氯甲烷反复萃

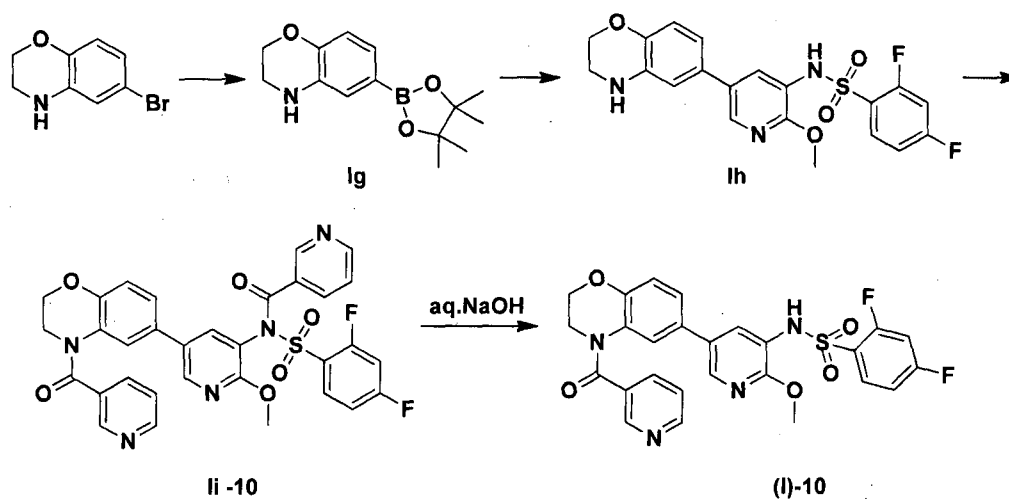
取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并用无水硫酸钠干燥后, 经硅胶柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷: 0~50 %), 得到白色固体状标题化合物(I)-9 (0.18 mmol, 收率为 53 %)。

ESI(+)*m/z*: 569。

5

ESI(-)*m/z*: 567。

实施例 10: 2,4-二氟-*N*-{2-甲氧基-5-[4-(烟酰基)-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成



10

将 6-溴-3,4-二氢-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪 (18.0 mmol)、联硼酸频那醇酯 (21.6 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (1.5 mmol) 以及醋酸钾 (54 mmol) 依次加入到 1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 回流过夜, 得到化合物 Ig (17.5 mmol)。把化合物 Ig (17.5 mmol)、*N*-[5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基]-2,4-二氟苯磺酰胺 (17.5 mmol)、2*M* 碳酸钾水溶液 (26 mL) 以及双(三苯基膦)二氯化钯 (1.7 mmol) 依次加入到 1,4-二氧六环 (250 mL) 中, 于 100℃ 反应过夜, 得到化合物 Ih (10 mmol)。将化合物 Ih (0.3 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA, 0.9 mmol) 和烟酰氯盐酸盐 (0.6 mmol) 依次加入到二氯甲烷 (15 mL) 中, 室温搅拌 30 分钟, 得到 Ii-10 化合物 (0.25 mmol)。将化合物 Ii-10 (0.25 mmol) 溶于 3 mL 二氯甲烷和 3 mL 甲醇混合溶剂中, 加入 4.0*N* 氢氧化钠水溶液 (0.4 mL), 室温搅拌 30 分钟, 得到标题化合物(I)-10 (0.19 mmol, 收率为 76 %)。

15

20

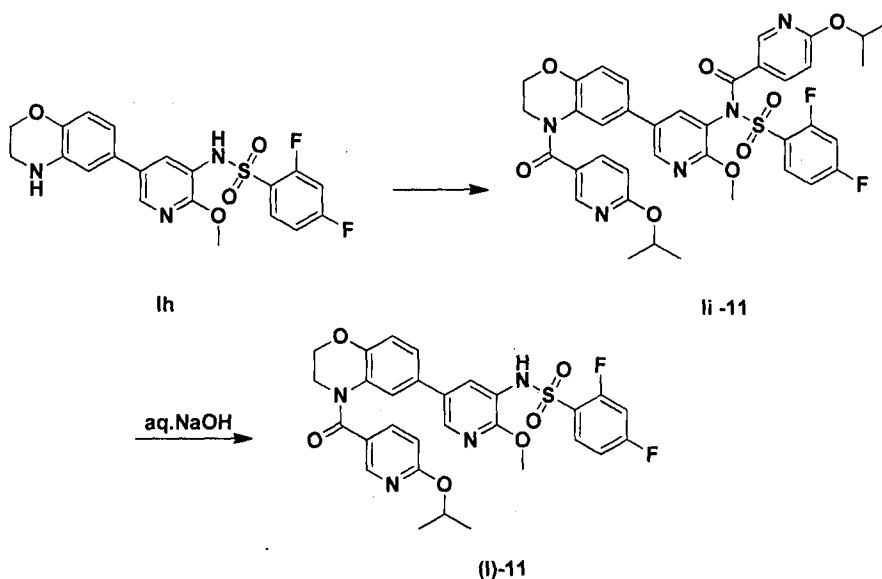
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.78 (s, 2H), δ 7.93-6.94 (m, 11H), δ 4.47 (s, 2H), δ 4.10 (s, 2H), δ 3.89 (s, 3H).

ESI(+) m/z : 539.

ESI(+) m/z : 537.

5

实施例 11: 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(6-异丙氧基烟酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成



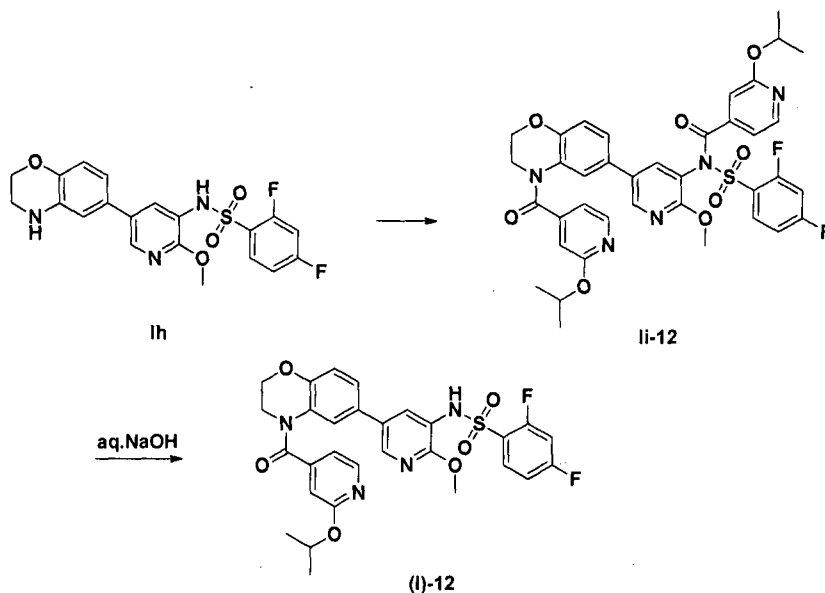
将实施例 10 中制备的化合物 Ih (0.3 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA, 0.9 mmol) 以及 6-异丙氧基烟酰氯 (0.6 mmol) 依次加入到二氯甲烷 (15 mL) 中, 室温搅拌 30 分钟, 得到 Ii-11 化合物 (0.23 mmol)。将化合物 Ii-11 (0.23 mmol) 溶于 3 mL 二氯甲烷和 3 mL 甲醇混合溶剂中, 加入 4.0N 氢氧化钠水溶液 (0.4 mL), 室温搅拌 30 分钟, 得到标题化合物 (I)-11 (0.20 mmol, 收率为 87%)。

15

ESI(+) m/z : 597.

ESI(+) m/z : 595.

实施例 12: 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-异丙氧基异烟酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成



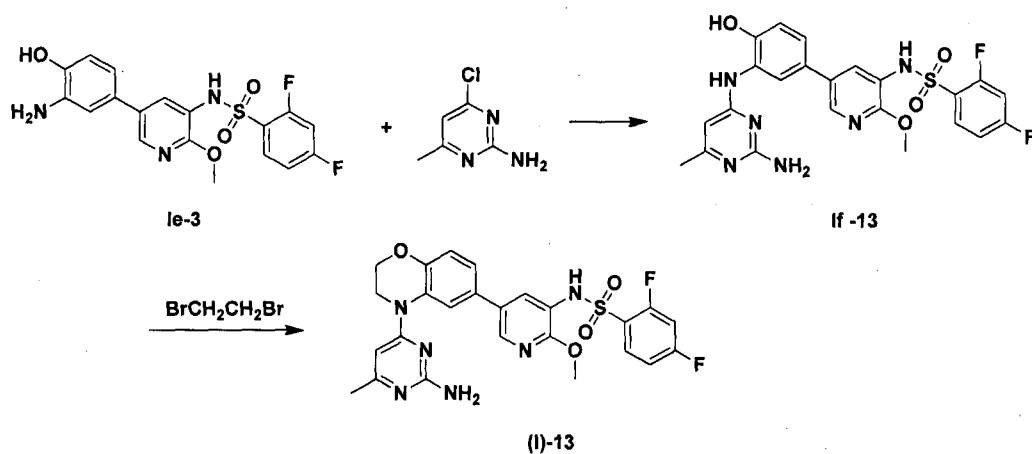
将化合物 Ih (0.3 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA, 0.9 mmol) 和 2-异丙氧基异烟酰氯 (0.6 mmol) 依次加入到二氯甲烷 (15 mL) 中, 室温搅拌 30 分钟, 得到化合物 Ii-12 (0.24 mmol)。将化合物 Ii-12 (0.24 mmol) 溶于 3 mL 二氯甲烷和 3 mL 甲醇混合溶剂中, 加入 4.0N 氢氧化钠水溶液 (0.4 mL), 室温搅拌 30 分钟, 得到标题化合物 (I)-12 (0.22 mmol, 收率为 92%)。

ESI(+)*m/z*: 597.

ESI(+)*m/z*: 595.

10

实施例 13: 2,4-二氟-*N*-{2-甲氧基-5-[4-(2-氨基-6-甲基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成

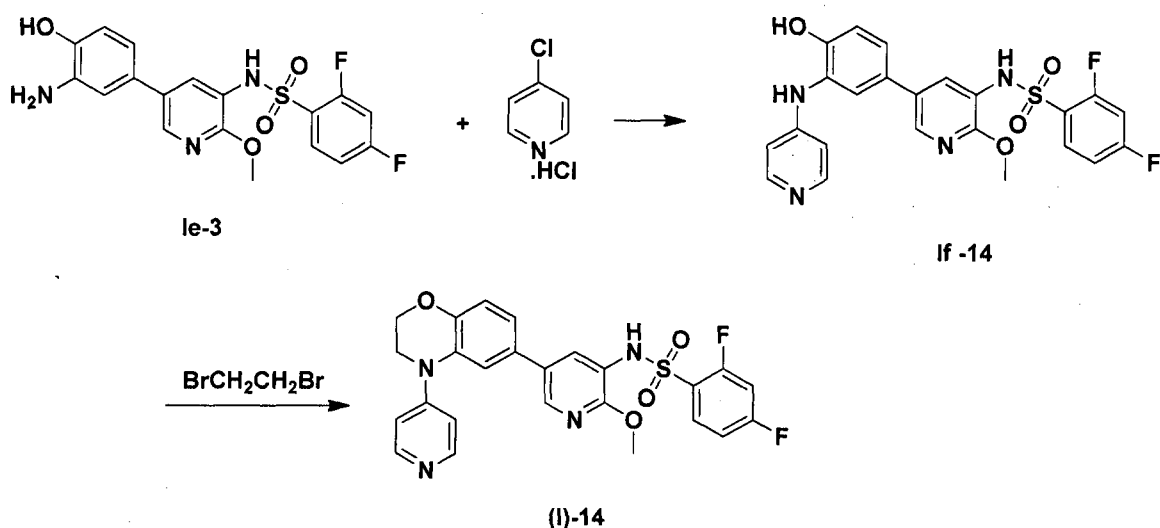


将 2-氨基-4-氯-6-甲基嘧啶 (0.52 mmol) 和实施例 3 中制备得到的化合物 Ie-3 (0.52 mmol) 在适量异丙醇中回流 48 小时, 得到化合物 If-13 (0.21 mmol)。将化合物 If-13 (0.21 mmol)、1, 2-二溴乙烷 (0.22 mmol) 以及碳酸钾 (0.25 mmol) 依次加入到 DMF (10 mL) 中, 于 60°C 反应过夜。向反应液中加入 15 mL 水, 用二氯甲烷反复萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并用无水硫酸钠干燥后, 经硅胶柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷: 0~50 %), 得到白色固体状标题化合物(I)-13 (0.046 mmol, 收率为 21.9 %)。

ESI(+)*m/z*: 541。

ESI(-)*m/z*: 539。

实施例 14: 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺的合成



将 4-氯吡啶盐酸盐 (0.32 mmol) 和实施例 3 中制备得到的化合物 Ie-3 (0.32 mmol) 在异丙醇中回流 24 小时, 得到化合物 If-14 (0.13 mmol)。将化合物 If-14 (0.13 mmol)、1, 2-二溴乙烷 (0.15 mmol) 以及碳酸钾 (0.20 mmol) 依次加入到 DMF (10 mL) 中, 于 60°C 反应过夜。向反应液中加入 15 mL 水, 用二氯甲烷反复萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 3 次并用无水硫酸钠干燥后, 经硅胶柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷: 0~50 %), 得到白色固体(I)-14 (0.036 mmol, 收率

为 27.2 %) 。

ESI(+) m/z : 511。

II. 本发明化合物的制剂制备实施例

5 实施例 15: 胶囊剂的制备

配方:

实施例 2 化合物	20 g
淀粉	140 g
微晶纤维素	68 g

10

按常规方法, 将上述物质混合均匀后, 装入普通明胶胶囊, 得到 1000 颗胶囊。

按类似方法, 分别制得含其它实施例化合物的胶囊剂。

15 III. 本发明化合物活性测试实施例

测试实施例 1: 本发明化合物对人前列腺癌细胞(PC-3)增殖抑制作用

将处于对数生长期的人前列腺癌细胞以约 5500 个/孔的密度接种于 96 孔培养板, 180 μ l/孔。每个浓度设三复孔。并设相应浓度的溶媒对照及无细胞调零孔。贴壁生长 24hr 再加实施例化合物或阳性对照药 (LY294002) 20 μ l/孔, 细胞在 10% Hyclone 胎牛血清、37°C 及 5% CO₂ 条件下培养 72 小时。加入 50% 的冷三氯乙酸(TCA) 50 μ L, 4°C 放置 1 小时, 固定细胞。倾去液体, 用蒸馏水轻缓洗涤 5 次, 空气中自然干燥。加入由 1% 冰醋酸配制的 SRB 4 mg/mL 溶液 100 μ L/孔, 室温中染色 15 分钟。弃上清液, 用 1% 醋酸洗涤 5 次, 空气中干燥。每孔加入 150 μ L 的 10 mM 的 Tris 溶液 (pH=10.5), 溶解结合的 SRB。酶标仪 510 nm 波长下测定 OD 值, 通过计算获得实施例化合物对于 PC-3 细胞的 IC₅₀ 值:

化合物	IC ₅₀ (μM)
LY294002	5.47
实施例化合物 3	13.40
实施例化合物 5	0.17
实施例化合物 6	0.20
实施例化合物 7	4.61
实施例化合物 10	2.26
实施例化合物 11	16.63
实施例化合物 12	2.55

测试结果表明:本发明化合物对人前列腺癌细胞(PC-3)有良好的增殖抑制作用。

5 测试实施例 2: 本发明化合物对人乳腺癌细胞(MDA-MB-231)增殖抑制作用

参照测试实施例 1 实验方法进行测定, 通过计算获得实施例化合物对于 MDA-MB-231 细胞的 IC₅₀ 值:

化合物	IC ₅₀ (μM)
实施例化合物 11	19.27
实施例化合物 12	1.74

10

测试结果表明:本发明化合物对人乳腺癌细胞(MDA-MB-231)有良好的增殖抑制作用。

15

测试实施例 3: 本发明化合物对人非小细胞肺癌细胞(A549)增殖抑制作用

参照测试实施例 1 实验方法进行测定, 通过计算获得实施例化合物对于 A549 细胞的 IC₅₀ 值:

化合物	IC ₅₀ (μM)
LY294002	16.10
实施例化合物 3	8.81
实施例化合物 5	0.26
实施例化合物 7	14.77
实施例化合物 10	3.64
实施例化合物 11	13.64
实施例化合物 12	6.32

测试结果表明：本发明化合物对人非小细胞肺癌细胞(A549)有良好的增殖抑制作用。

5 测试实施例 4：本发明化合物对人卵巢癌细胞(SK-OV-3)增殖抑制作用

参照测试实施例 1 实验方法进行测定，通过计算获得实施例化合物对于 SK-OV-3 细胞的 IC₅₀ 值：

化合物	IC ₅₀ (μM)
LY294002	6.05
实施例化合物 3	116.5
实施例化合物 5	0.49
实施例化合物 6	0.25
实施例化合物 10	2.10
实施例化合物 11	5.20
实施例化合物 12	2.28

10 测试结果表明：本发明化合物对人卵巢癌细胞(SK-OV-3)有良好的增殖抑制作用。

测试实施例 5：本发明化合物对突变的非小细胞肺癌细胞 H1975 (L858R/T790M-EGFR)增殖抑制作用

参照测试实施例 1 实验方法进行测定，通过计算获得实施例化合

物对于 H1975 细胞的 IC₅₀ 值:

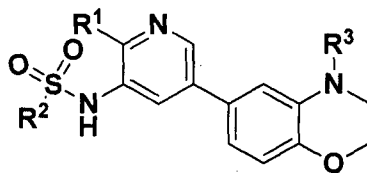
化合物	IC ₅₀ (μM)
实施例化合物 5	12.78
实施例化合物 7	20.70
实施例化合物 10	63.07
实施例化合物 11	13.61
实施例化合物 12	12.84

测试结果表明: 本发明化合物对非小细胞肺癌细胞 H1975
5 (L858R/T790M-EGFR)有良好的增殖抑制作用。

申请人已对本发明作了完整详细的说明。显然, 在阅读了本发明的
上述内容之后, 本领域技术人员可以在不违背本发明精神的原则下对本
发明作出各种修饰、改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权
10 利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 通式(I)表示的苯并吗啉化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

其中:

R^1 选自下列一组基团: 氢、卤素、酰基、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基以及取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^2 选自下列一组基团: 氨基、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 $C_3\sim C_7$ 环烷基以及取代或未取代的 3~7 元杂环烷基;

R^3 选自带有 0~5 个选自 A 组基团的取代基的芳基、杂芳基或稠合杂芳基或者 R^3 为 $-\text{CO}-R^4$, 其中 R^4 为带有 0~5 个选自 A 组基团的取代基的芳基、杂芳基或稠合杂芳基; 以及

A 组基团选自下列一组: 卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷巯基、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代或未取代的 $C_3\sim C_7$ 环烷基、取代或未取代的 3~7 元杂环烷基、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONRR}'$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}$ 以及 $-\text{NHCOR}$, 其中的 R 和 R' 分别独立地为氢、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 $C_3\sim C_7$ 环烷基、或者取代或未取代的 3~7 元杂环烷基。

2. 如权利要求 1 所述的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 选自下列一组基团: 氢、卤素、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷基和 $C_1\sim C_6$ 烷氧基; 和/或

R^2 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基或者卤素取代的 $C_6\sim 14$ 芳基、5~6 元杂芳基或 5~6

元杂环基；和/或

R^3 为带有 0~4 个选自 A 组基团的取代基的 C_{6-14} 芳基、含有 1~4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元单环杂芳基或者含有 1~4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元单环杂芳基相互稠合或与苯环稠合而成的双环式或三环式稠合杂芳基，或者 R^3 为 $-CO-R^4$ ，其中的 R^4 为带有 0~4 个选自 A 组基团的取代基的 C_{6-14} 芳基或含有 1~4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元杂芳基；所述的 A 组取代基选自卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $C_1\sim C_6$ 烷巯基、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-NRR'$ 、 $-NHCOR$ 和 $-SO_2R$ ，其中的 R 和 R' 分别独立地为氢、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代或未取代的 $C_3\sim C_6$ 环烷基或者取代或未取代的 $C_3\sim C_6$ 杂环烷基。

3. 如权利要求 2 所述的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 为 $C_1\sim C_4$ 烷基或 $C_1\sim C_4$ 烷氧基。

4. 如权利要求 2 所述的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^2 为卤素取代的苯基。

5. 如权利要求 2 所述的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^3 为带有 0~3 个选自 A 组的取代基的 C_{6-14} 芳基，优选苯基、萘基、蒽基和菲基；或者为带有 0~3 个选自 A 组的取代基的含有 1~3 个选自 N、S、O 的杂原子 5~6 元单环杂芳基、特别是含有 1~3 个 N 原子的 5~6 元单环杂芳基、优选含有 1~2 个 N 原子的 6 元单环杂芳基，优选嘧啶基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基；或者为带有 0~3 个选自 A 组的取代基的含有 1~3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元单环杂芳基相互稠合或与苯环稠合而成的双环式或三环式稠合杂芳基，其中所述双环式稠合杂芳基优选苯并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基和喹唑啉基，其中所述三环式稠合杂芳基优选苯并噻吩并嘧啶基、吡嗪并噻吩并苯基、吡嗪并噻吩并嘧啶基、吡嗪并呋喃并嘧啶基、苯并呋喃并嘧啶基、吡嗪并呋喃并苯基、苯并

噻吩并吡啶基、吡嗪并噻吩并吡啶基、苯并呋喃并吡啶基和吡嗪并呋喃并吡啶基；或者 R^3 为 $-\text{CO}-R^4$ ，其中的 R^4 为带有 0~3 个选自 A 组基团的取代基的 C_{6-10} 芳基，优选苯基和萘基；或者为带有 0~3 个选自 A 组基团的取代基的含有 1~3 个 N 原子的 5~6 元单环杂芳基，优选嘧啶基、吡啶基、哒嗪基和吡嗪基；其中所述的 A 组取代基选自卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷硫基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NHCOR}$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}$ ，其中的 R 和 R' 分别独立地为氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 环烷基或 3~6 元杂环烷基。

6. 如权利要求 5 所述的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^3 为带有 0~2 个选自卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷氧基的取代基的苯基。

7. 如权利要求 5 所述的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^3 为带有 0~2 个选自卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷硫基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NHCOR}$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}$ 的取代基的嘧啶基、吡啶基、哒嗪基或吡嗪基。

8. 如权利要求 5 所述的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^3 为带有 0~3 个选自卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、硝基、羧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷硫基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NHCOR}$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}$ 的取代基的苯并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、苯并噻吩并嘧啶基、吡嗪并噻吩并苯基、吡嗪并噻吩并嘧啶基或吡嗪并呋喃并嘧啶基，其中 R 和 R' 分别独立地为氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基或 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 环烷。

9. 如权利要求 5 所述的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^3 为 $-\text{CO}-R^4$ ，其中的 R^4 为带有 0~2 个选自卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷氧基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基的取代基的苯基、吡啶基或嘧啶基。

10. 如权利要求 1 所述的通式(I)化合物，选自下列化合物或其药学上可接受的盐：

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(吡嗪并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺；

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(6-硝基喹唑啉-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

5 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(6-乙酰胺基喹唑啉-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

10 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-氨基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(6-(甲磺酰基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-环丙甲酰胺基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

15 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-乙酰胺基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(烟酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

20 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(6-异丙氧基烟酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-异丙氧基异烟酰基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(2-氨基-6-甲基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺; 以及

25 2,4-二氟-N-{2-甲氧基-5-[4-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺。

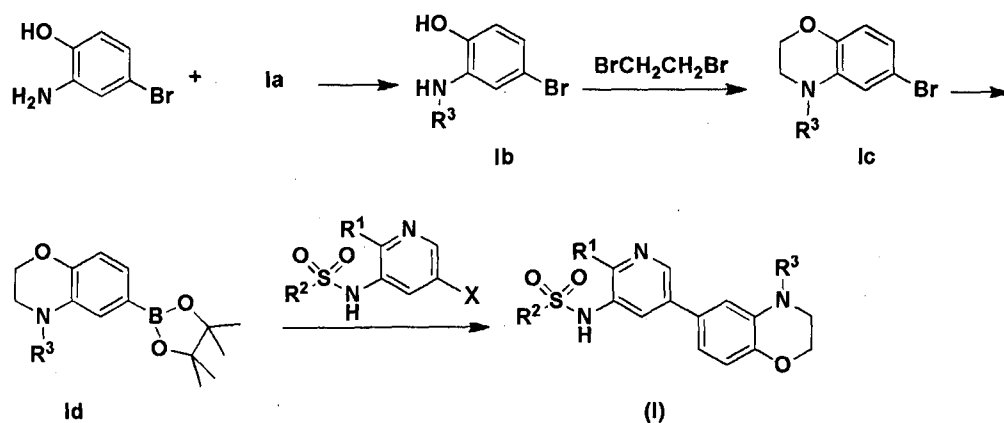
11. 药物组合物, 它包含权利要求 1-10 之任一项所述的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

12. 权利要求 1-10 之任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肿瘤的药物方面的应用。

13. 疾病的治疗方法, 所述疾病可通过抑制 PI3K 活性而得以减轻或治疗, 优选肿瘤, 包括给需要对此治疗的个体施用权利要求 1-10 之任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

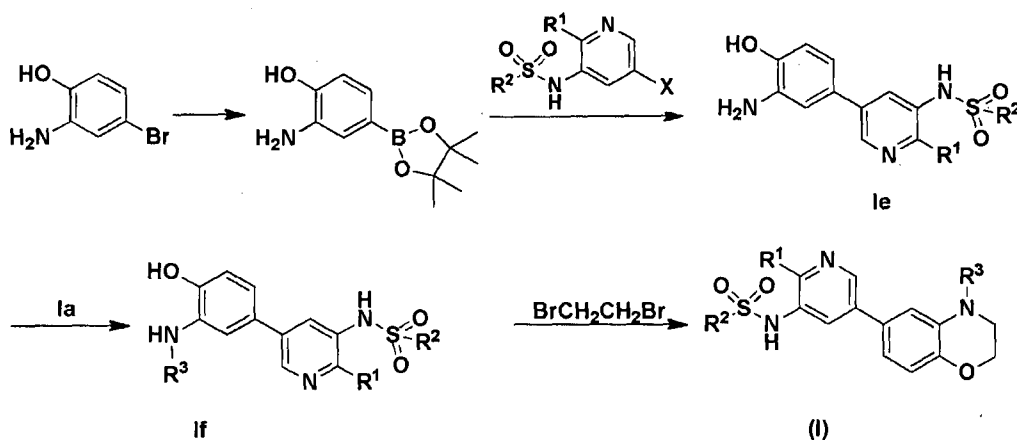
14. 制备权利要求 1 所述的式(I)化合物的方法, 它包括下列步骤:
当 R^3 为芳基、杂芳基或稠合芳基时,

方法一:



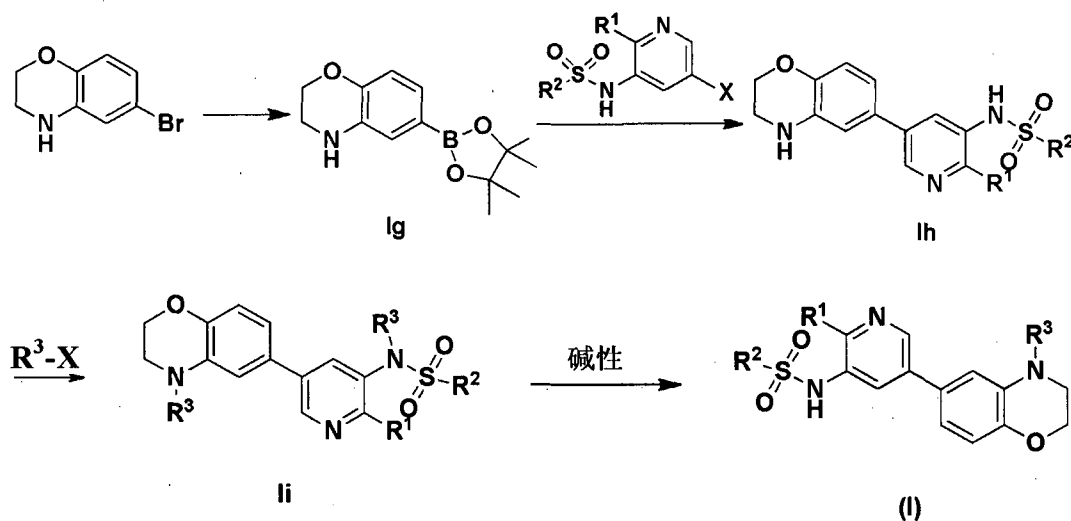
10 以 2-氨基-4-溴苯酚为起始原料, 与式 Ia 化合物发生亲核取代反应, 得到式 Ib 化合物, 式 Ib 化合物与 1,2-二溴乙烷发生闭环反应, 得到式 Ic 化合物, 在常规过渡金属催化剂存在的条件下, 式 Ic 化合物与联硼酸频那醇酯发生偶联反应, 生成式 Id 化合物, 式 Id 化合物与 N -[5-X-2- R^1 吡啶-3-基]- R^2 -磺酰胺在常规过渡金属催化剂催化下发生偶联反应, 得到通式(I)化合物; 或者

方法二:



以 2-氨基-4-溴苯酚为起始原料，在常规过渡金属催化剂存在下与联硼酸频那醇酯发生偶联反应，得到 3-氨基-4-羟基苯基硼酸频那醇酯，然后使其在常规过渡金属催化剂存在的条件下与 N -[5-X-2- R^1 吡啶-3-基]- R^2 -磺酰胺发生偶联反应，得到化合物 Ie，化合物 Ie 与 Ia 化合物发生亲核取代反应，得到式 If 化合物，式 If 化合物与 1,2-二溴乙烷发生闭环反应，得到通式(I)化合物；

当 R^3 为 $-\text{CO}-R^4$ 时，



以 6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪为起始原料，在常规过渡金属催化剂存在下与联硼酸频那醇酯发生偶联反应，得到化合物 Ig，在常规过渡金属催化剂存在的条件下，化合物 Ig 与 N -[5-X-2- R^1 吡啶-3-基]- R^2 -磺酰胺发生偶联反应，得到化合物 Ih，化合物 Ih 与酰氯 $X-\text{CO}-R^4$ 发生酰化反应，得到式 Ii 化合物，式 Ii 化合物在碱性条件下反应，得到通式(I)化合物；

上述反应流程中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义与权利要求 1 中的相同；Ia 为卤代的 R^3 ；以及 X 代表卤素。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/000462**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 413/-, C07D 495/-, A61K 31/538, A61P 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Data bases: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REG, CAPLUS

Search terms: benzene, phosphatidylinositol, sulfonyl, morpholine, benzoxazine, phosphoinositide, phosphotidylinositol, kinase, PI3, cancer, tumor, oxazine, pyridine, structure search according to the structure of formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009055418 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 30 April 2009 (30.04.2009), see the whole document, particularly description, page 1, scheme 5, embodiment 48, and claims 1-21	1-13, 14 (partial)
Y		14 (partial)
Y	WO 2004056820 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC), 08 July 2004 (08.07.2004), see the whole document, particularly description, page 21, scheme 1	14
A	WO 2009155121 A2 (AMGEN INC.), 23 December 2009 (23.12.2009), see the whole document, particularly embodiment 129	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
23 May 2012 (23.05.2012)Date of mailing of the international search report
05 July 2012 (05.07.2012)Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

FU, WeiTelephone No.: (86-10) **62086340**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/000462

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 13 relates to a method of treatment of the human and animal body (PCT Rule 39.1(iv)), a search on the stated effect of the compound is made.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/000462

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2009055418 A1	30.04.2009	EP 2211615 A	04.08.2010
		US 2010311736 A	09.12.2010
		JP 2011500823 A	06.01.2011
WO 2009155121 A2	23.12.2009	CA 2725014 A	23.12.2009
		AU 2009260447 A	23.12.2009
		MX 2010013110 A	20.12.2010
		EP 2307400 A	13.04.2011
		US 2011092504 A	21.04.2011
		JP 2011522806 A	04.08.2011
WO 2004056820 A1	08.07.2004	CA 2510851 A	08.07.2004
		AU 2003303231 A	14.07.2004
		US 2004138199 A	15.07.2004
		MXPA 05006742 A	08.09.2005
		EP 1581529 A	05.10.2005
		BR 0317572 A	22.11.2005
		JP 2006512357 A	13.04.2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/000462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D 413/10 (2006.01) i

C07D 413/14 (2006.01) i

C07D 495/04 (2006.01) i

C07D 495/14 (2006.01) i

A61K 31/538 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2012/000462

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D 413/-, C07D 495/-, A61K 31/538, A61P 35/00

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

数据库: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REG, CAPLUS 检索词: 苯, 噁嗪, 恶嗪, 磷脂酰肌醇, 癌, 吡啶, 苯并噁嗪, 苯并恶嗪, 磺酰, morpholine, benzoxazine, phosphoinositide, phosphatidylinositol, kinase, PI3, cancer, tumor, oxazine, pyridine, 根据式 (I) 的结构进行的结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2009055418 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 30.4 月 2009 (30.04.2009) 参见全文, 特别是说明书第 1 页, 方案 5, 实施例 48, 权利要求 1-21	1-13, 14 (部分)
Y		14 (部分)
Y	WO2004056820 A1(WARNER-LAMBERT COMPANY LLC), 08.7 月 2004 (08.07.2004) 参见全文, 特别是说明书第 21 页方案 1	14
A	WO 2009155121 A2(AMGEN INC.), 23.12 月 2009(23.12.2009) 参见全文, 特别是实施例 129	1-14



其余文件在 C 栏的续页中列出。



见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

23.5 月 2012(23.05.2012)

国际检索报告邮寄日期

05.7 月 2012 (05.07.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

付伟

电话号码: (86-10) **62086340**

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：13

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

尽管权利要求13涉及对人体或动物体实施的治疗方法（细则39.1(iv) PCT），仍基于所述化合物所声称的效果进行了检索。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2012/000462

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2009055418 A1	30.04.2009	EP2211615 A	04.08.2010
		US2010311736 A	09.12.2010
		JP2011500823 A	06.01.2011
WO2009155121 A2	23.12.2009	CA2725014 A	23.12.2009
		AU2009260447 A	23.12.2009
		MX2010013110 A	20.12.2010
		EP2307400 A	13.04.2011
		US2011092504 A	21.04.2011
		JP2011522806 A	04.08.2011
		CA2510851 A	08.07.2004
WO2004056820 A1	08.07.2004	AU2003303231 A	14.07.2004
		US2004138199 A	15.07.2004
		MXPA05006742 A	08.09.2005
		EP1581529 A	05.10.2005
		BR0317572 A	22.11.2005
		JP2006512357 A	13.04.2006

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D413/10 (2006.01) i

C07D413/14 (2006.01) i

C07D495/04 (2006.01) i

C07D495/14 (2006.01) i

A61K31/538 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i