



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201018685 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：098133017

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/30

美國

61/194,761

(71)申請人：艾克塞里克斯公司 (美國) EXELIXIS, INC. (US)

美國

(72)發明人：白泰坤 BAIK, TAE-GON (KR)；馬星熏 MA, SUNGHOON (KR)；鮑爾 克里斯

A BUHR, CHRIS A. (US)；努斯 約翰 M NUSS, JOHN M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 82 頁

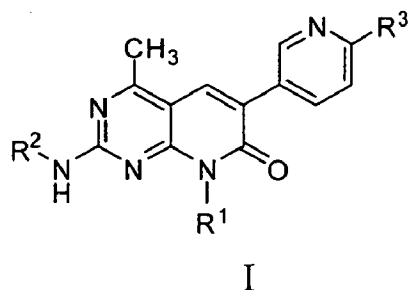
(54)名稱

P I 3 K α 及 m T O R 的吡啶並嘧啶酮抑制劑

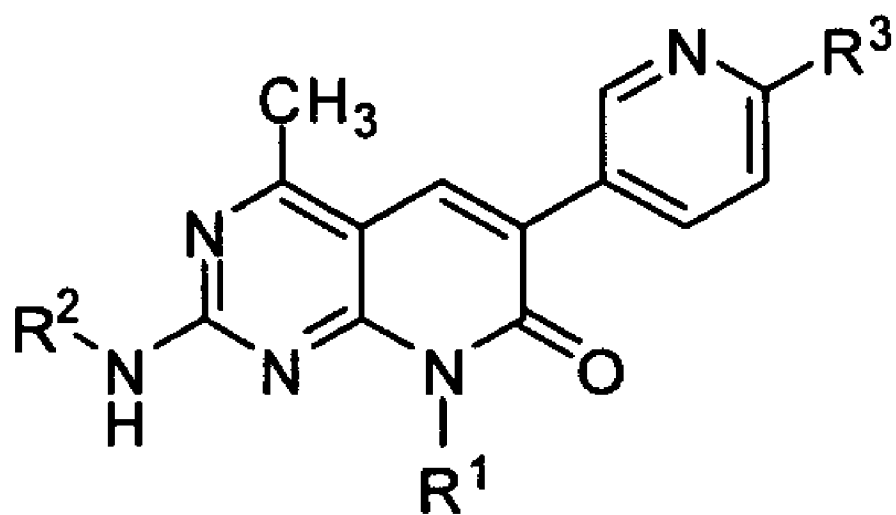
PYRIDOPYRIMIDINONE INHIBITORS OF PI3K α AND mTOR

(57)摘要

本發明涉及式 I 的化合物：



任選地為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外任選地為其藥學上可接受的鹽；以及製備和使用該化合物的方法。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201018685 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：098133017

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/30

美國

61/194,761

(71)申請人：艾克塞里克斯公司 (美國) EXELIXIS, INC. (US)

美國

(72)發明人：白泰坤 BAIK, TAE-GON (KR)；馬星熏 MA, SUNGHOON (KR)；鮑爾 克里斯

A BUHR, CHRIS A. (US)；努斯 約翰 M NUSS, JOHN M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 82 頁

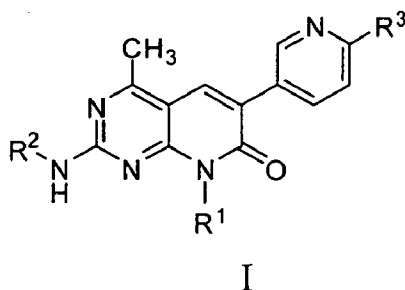
(54)名稱

P I 3 K α 及 m T O R 的吡啶並嘧啶酮抑制劑

PYRIDOPYRIMIDINONE INHIBITORS OF PI3K α AND MTOR

(57)摘要

本發明涉及式 I 的化合物：



任選地為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外任選地為其藥學上可接受的鹽；以及製備和使用該化合物的方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及蛋白激酶及其抑制劑的領域。具體地說，本發明涉及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信號傳導途徑的抑制劑以及它們使用的方法。

【先前技術】

PI3K途徑調節細胞生長、增殖和存活，並且在人腫瘤中經常被異常調節。腫瘤中出現PI3K途徑啟動是經多種機制，包括 *PIK3CA* 基因(其編碼PI3K α 的p110次單元)的普遍突變和擴增，或脂質磷酸酶PTEN的調低。PI3K的下游，mTOR通過它的兩個不同信號傳導複合體mTORC1和mTORC2，控制細胞生長和增殖。考慮到PI3K信號傳導對主要的細胞功能的作用，靶向PI3K和mTOR兩者的抑制劑可對腫瘤患者群體提供治療效益，所述患者群體具有啟動的 *PIK3CA* 或Ras的突變、PTEN-缺失或其中調高腫瘤的生長因子信號傳導。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K α)是一種雙特異性蛋白激酶，主要由85 kDa調節次單元和110 kDa催化次單元組成。由這一基因編碼的蛋白質代表催化次單元，其使用ATP磷酸化PtdIns、PtdIns4P和PtdIns(4,5)P₂。PTEN是一種經由多種機制抑制細胞生長的腫瘤抑制劑，可使PIP3(PIK3CA的主要產物)去磷酸化。轉而，PIP3是蛋白激酶B(AKT1, PKB)易位至細胞膜所需要的，在所述細胞膜處，上游激酶使其磷酸化並活化。PTEN對細胞死亡的效應經由

PIK3CA/AKT1途徑介導。

PI3K α 已經參與控制細胞骨架的重構、凋亡、囊泡運輸、增殖和分化過程。PIK3CA的增加的拷貝數量和表現與大量的惡性腫瘤相關，所述惡性腫瘤諸如卵巢癌(Campbell等人，*Cancer Res* **2004**, 64, 7678-7681; Levine等人，*Clin Cancer Res* **2005**, 11, 2875-2878; Wang等人，*Hum Mutat* **2005**, 25, 322; Lee等人，*Gynecol Oncol* **2005**, 97, 26-34)、子宮頸癌、乳癌(Bachman, 等人 *Cancer Biol Ther* **2004**, 3, 772-775; Levine, 等人，如上；Li等人，*Breast Cancer Res Treat* **2006**, 96, 91-95; Saal等人，*Cancer Res* **2005**, 65, 2554-2559; Samuels和 Velculescu, *Cell Cycle* **2004**, 3, 1221-1224)、結腸直腸癌(Samuels, 等人 *Science* **2004**, 304, 554; Velho等人 *Eur J Cancer* **2005**, 41, 1649-1654)、子宮內膜癌(Oda等人 *Cancer Res.* **2005**, 65, 10669-10673)、胃癌(Byun等人，*Int J Cancer* **2003**, 104, 318-327; Li等人，如上；Velho等人，如上；Lee等人，*Oncogene* **2005**, 24, 1477-1480)、肝細胞癌(Lee等人，*id*)、小和非小細胞肺癌(Tang等人，*Lung Cancer* **2006**, 51, 181-191; Massion等人，*Am J Respir Crit Care Med* **2004**, 170, 1088-1094)、甲狀腺癌(Wu等人，*J Clin Endocrinol Metab* **2005**, 90, 4688-4693)、急性粒細胞性白血病(AML)(Sujobert等人，*Blood* **1997**, 106, 1063-1066)、慢性粒細胞性白血病(CML)(Hickey和 Cotter *J Biol Chem* **2006**, 281, 2441-2450)多發性神經膠母細胞瘤(Hartmann等人 *Acta*

Neuropathol (Berl) **2005**, 109, 639-642; Samuels等人，如上)

鑒於PI3K α 在生物過程和疾病狀態中的重要作用，這種蛋白激酶的抑制劑是期望的。

雷怕黴素的哺乳動物靶mTOR是整合細胞生長、增殖和生存的胞外和胞內信號的蛋白激酶。從細胞表面受體發出信號的胞外有絲分裂生長因子和傳送缺氧應激、能量和營養狀態的胞內途徑都彙聚於mTOR。mTOR以兩種不同的複合體存在：mTOR複合體1(mTORC1)和mTOR複合體2(mTORC2)。mTORC1是轉錄和細胞生長的關鍵媒介(經其受質p70S6激酶和4E-BP1)，並經血清和糖皮質素活化激酶SGK促進細胞存活，而mTORC2促進促存活(pro-survival)激酶AKT的活化。考慮到其在細胞生長、增殖和生存中的主要作用，可能不會驚訝，在癌症和其他疾病中，mTOR信號傳導經常被異常調節(Bjornsti和Houghton *Rev Cancer* **2004**, 4(5), 335-48; Houghton和Huang *Microbiol Immunol* **2004**, 279, 339-59; Inoki, Corradetti等人*Nat Genet* **2005**, 37(1), 19-24)。

mTOR是包括ATM、ATR和DNAPK的非典型激酶的PIKK(PI3K相關激酶)家族的成員，且其催化結構域與PI3K的催化結構域同源。PI3K信號傳導的異常調節是腫瘤細胞的常見功能。一般來說，在其中牽涉PI3K信號傳導的許多腫瘤類型(諸如下文討論的那些)中，mTOR抑制可認為是一種策略。

在治療乳癌中，PI3K信號傳導的抑制是EGFR家族抑制劑，諸如抗HER2抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)的活性的關鍵(Nagata, Lan等人, *Cancer Cell* 2004, 6(2), 117-27)，且PTEN的缺失與曲妥珠單抗耐受性相關(Pandolfi *N Engl J Med* 2004, 351(22), 2337-8; Nahta, Yu等人*Nat Clin Pract Oncol* 2006, 3(5), 269-280)。因此，PI3K信號傳導的抑制劑可特別地用於HER2陽性腫瘤，其不能響應曲妥珠單抗，或對曲妥珠單抗耐受。

套細胞淋巴瘤(MCL)通常以細胞週期蛋白D的超活化和隨後細胞週期的異常調節為特徵。細胞週期蛋白D的轉錄很大程度上由mTOR信號傳導介導，且已報導，雷帕黴素(一種mTOR激酶活性的別構抑制劑)體外調低MCL細胞系的細胞週期蛋白D的水準(Dal Col, Zancai等人*Blood* 2008, 111(10), 5142-51)。

在腎細胞癌中，mTOR促進的缺氧誘導轉錄因子(HIF1 α)的翻譯和導致的血管生長因子的表現的增強在具有von Hippel-Lindau(VHL)蛋白的功能缺失突變的腫瘤病例中可能特別相關。這種蛋白用於阻斷蛋白酶體介導的HIF的損壞，並因此引起血管新生(proangiogenic)生長因子的組成型表現(Thomas, Tran等人*Nat Med* 2006, 12(1), 122-7)。這種突變在腎細胞癌中特別普遍，且可作為在這一疾病中從mTOR抑制劑觀察到的有前景的臨床活性的基礎(Atkins, Hidalgo等人*J Clin Oncol* 2004, 22(5), 909-18; Motzer, Hudes等人*J Clin Oncol* 2007, 25(25), 3958-64)。

PI3K在來自急性粒細胞性白血病(AML)患者的胚細胞中被活化，且不僅可導致疾病的病理生理學，還導致化療耐受性。AML細胞始終表現p110 δ 同種型，且PI3K δ 的抑制減少AML細胞的增殖和生存，且沒有影響正常定向造血幹細胞 (Sujobert, Bardet 等人 *Blood* 2005, 106(3), 1063-6; Billottet, Grandage 等人 *Oncogene* 2006, 25(50), 6648-6659)。另一方面，PI3K途徑活化與新診斷的AML患者的改善的總體的且無復發的存活相關(Tamburini, Elie 等人 *Blood* 2007, 110(3), 1025-8)。

在慢性粒細胞性白血病(CML)中，BCR-ABL致癌基因通過PI3K的p85次單元發出信號，介導白血病生成、細胞生長和細胞生存(Skorski, Bellacosa 等人 *Embo J* 1997, 16(20), 6151-61)。一個相似機制可能涉及NPM/ALK轉化的間變性大細胞淋巴瘤細胞的生長和存活(Bai, Ouyang 等人 *Blood* 2000, 96(13), 4319-27)。此外，BCR-ABL在轉錄方面可調高p110 γ 次單元，且如這種PI3K γ ，其優先在造血幹細胞中表現，可能是抗藥CML的重要靶(Hickey和Cotter *Biol Chem* 2006, 281(5), 2441-50)。

還發現PI3K途徑在彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)細胞系和腫瘤樣品中被活化，且PI3K抑制導致幾種DLBCL細胞系的凋亡(Uddin, Hussain 等人 *Blood* 2006, 108(13), 4178-86)。

IGF1R受體和下游PI3K-mTOR途徑信號傳導的活化牽涉肉瘤的幾種亞型的發生和發展(Hernando, Charytonowicz等

人 *Nat Med* **2007**, *13*(6), 748-53; Wan和Helman *Oncologist* **2007**, *12*(8), 1007-18)。

已報導，最常見的兒童肉瘤之一橫紋肌肉瘤沉溺於胰島素樣生長因子I受體信號傳導，如藉由升高的AKT信號傳導所測量(Cao, Yu等人 *Cancer Res* **2008**, *68*(19), 8039-8048)。胰島素樣生長因子II在這些癌症中過度表現，且已經評價了雷帕黴素(一種mTORC1抑制劑)的抗腫瘤效應，且報導其抑制橫紋肌肉瘤異種移植物生長(Wan, Shen等人 *Neoplasia* **2006**, *8*(5), 394-401)。

卵巢癌中PIK3CA的擴增是PI3K α 起人致癌基因作用的第一徵兆之一(Shayesteh, Lu等人 *Nat Genet*, **1999**, *21*(1), 99-102)。PI3K擴增和PTEN的缺失都與卵巢腫瘤中對順鉑的耐受性有關(Lee, Choi等人 *Gynecol Oncol* **2005**, *97*(1) 26-34)。

PTEN缺失和PI3K突變或擴增都常見於子宮內膜腫瘤，且在至多80%的子宮內膜癌的子宮內膜樣亞型中發現PTEN突變(Obata, Morland等人 *Cancer Res* **1998**, *58*(10), 2095-7)。mTOR活化十分常見於子宮內膜腫瘤，其由LKB1和/或TSC2腫瘤抑制蛋白的調低來促進，且PI3K和mTOR axes兩者的雙抑制可能是特別有用的策略(Lu, Wu等人 *Clin Cancer Res* **2008**, *14*(9), 2543-50)。

PI3K信號傳導可在許多肺腫瘤中起關鍵作用；最近的研究在41%和46%的非小細胞肺癌(NSCLC)樣品中分別發現AKT的過度表現和PTEN的缺失(Tang, He等人 *Lung Cancer*

2006, 51(2), 181-91)。另一個最近的分析發現74%的NSCLC腫瘤具有降低的或缺少PTEN表現(Marsit, Zheng等人*Hum Pathol* 2005, 36(7), 768-76)。PIK3CA的頻繁擴增也在各種亞型的肺癌中證實，包括小細胞(67%)、鱗狀(70%)、大細胞(38%)和腺癌(19%)(Massion, Taflan等人*Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170(10), 1088-94)。明顯地，對EGFR抑制劑吉非替尼(gefitinib)的耐受性與不能調低AKT信號傳導和PTEN的缺失有關(Kokubo, Gemma等人*Br J Cancer* 2005, 92(9), 1711-9)，且KRAS狀態在確定對EGFR抑制劑的反應中也可起重要作用(Pao, Wang等人*Pub Library of Science Med* 2005, 2(1), e17)。

PI3K在13 - 32%的結腸直腸腫瘤中發生突變(Velho, Oliveira等人*Eur J Cancer* 2005, 41(11), 1649-54; Foukas, Claret等人*Nature*, 2006, 441(7091), 366-370)，且在大比例的直腸結腸腫瘤，特別是在表現出微衛星不穩性的結腸直腸腫瘤中觀察到PTEN的缺失(Goel, Arnold等人*Cancer Res* 2004, 64(9), 3014-21; Nassif, Lobo等人*Oncogene* 2004, 23(2), 617-28)。此外，KRAS(其可導致PI3K信號傳導的調高)是結腸直腸腫瘤中最常見的突變致癌基因(Bos *Cancer Res* 1989, 49(17), 4682-9; Fearon *Ann N Y Acad Sci* 1995, 768, 101-10)。PI3K途徑的異常調節還牽涉受損的對抗EGFR抗體西妥昔單抗(cetuximab)的反應，且還可用於增強對化療的反應(Perrone, Lampis等人*Ann Oncol* 2009, 20(1), 84-90)。

在36%的胃癌中發現PTEN的表現異常地低，且發現相似比例的腫瘤具有PIK3CA的基因組擴增(Byun, Cho等人*Int J Cancer* **2003**, 104(3), 318-27)。

已報導在肝細胞腫瘤中高頻率地發現PI3K活化突變(Lee, Soung等人*Oncogene* **2005**, 24(8), 1477-80)。此外，在至多40%的肝腫瘤中，PTEN蛋白水準降低，並且與病理程度和疾病進展負相關(Hu, Huang等人*Cancer* **2003**, 97(8), 1929-40; Wan, Jiang等人*Cancer Res Clin Oncol* **2003**, 129(2), 100-6)。

PTEN蛋白表現的缺失出現在18-19%的原發性黑素瘤和29-38%的黑素瘤細胞系中，並且伴隨增加的腫瘤厚度(Guldberg, thor Straten等人*Cancer Res* **1997**, 57(17), 3660-3; Tsao, Zhang等人*Cancer Res* **2000**, 60(7), 1800-4; Whiteman, Zhou等人*Int J Cancer* **2002**, 99(1), 63-7; Goel, Lazar等人*J Invest Dermatol* 126(1), **2006**, 154-60)。

胰腺腫瘤具有非常高的KRAS突變發生率，其引出PI3K途徑的下游活性。此外，已在胰腺癌細胞系和腫瘤樣本中報導了降低的PTEN功能，其使得NF κ B活化和MYC穩定(Asano, Yao等人*Oncogene* **2004**, 23(53), 8571-80)。

前列腺癌的特徵為頻繁的PTEN功能缺失(Cairns, Okami等人*Cancer Res* **1997**, 57(22), 4997-5000; Gray, Stewart等人*Br J Cancer* **1998**, 78(10), 1296-300; Wang, Parsons等人*Clin Cancer Res* **1998**, 4(3), 811-5; Whang, Wu等人*Proc Natl Acad Sci U S A* **1998**, 95(9), 5246-50)，且PI3K抑制劑

在這一疾病中可能具有特別應用 (Majumder 和 Sellers *Oncogene* **2005**, 24(50) 7465-74)。最新的資料表明 PTEN 缺失可能在腫瘤乾細胞樣群體的擴張中起主要作用 (Wang, Garcia 等人 *Proc Natl Acad Sci U S A* **2006**, 103(5), 1480-5)。雄激素受體 (AR) 和 PI3K 途徑信號傳導之間存在廣泛的串擾 (extensive crosstalk)，且 PI3K/AKT 或 mTOR 抑制已經在雄激素依賴性和非依賴性前列腺癌臨床前模型兩者中顯示出前景 (Lu, Ren 等人 *Int J Oncol* **2006**, 28(1), 245-51; Mulholland, Dedhar 等人 *Oncogene* 25(3), **2006**, 329-37; Xin, Teitell 等人 *Proc Natl Acad Sci U S A* **2006**, 103(20), 7789-94; Mikhailova, Wang 等人 *Adv Exp Med Biol* **2008**, 617, 397-405; Wang, Mikhailova 等人 *Oncogene* **2008**, 27(56), 7106-7117)。

在甲狀腺癌，特別在間變性亞型中，PI3K 頻繁突變 (Garcia-Rostan, Costa 等人 *Cancer Res* **2005**, 65(22), 10199-207)。在單獨的研究中，已發現 PI3K 突變在甲狀腺癌 (thyroid arcinomas) 中相對稀少，但在濾泡性甲狀腺癌中頻繁發現 PI3K 擴增 (Wu, Mambo 等人 *J Clin Endocrinol Metab* **2005**, 90(8), 4688-93)。

間變性大細胞淋巴瘤 (ALCL) 患者表現活化形式的 ALK 激酶，這是因為核磷蛋白基因與 ALK 激酶基因的融合。因此，產生的融合蛋白 (protine) NPM-ALK 與 ALCL 因果相關，並產生升高的 mTOR 信號傳導。

錯構瘤 (Hamaratomas)、血管肌脂瘤 (Angiomyelolipomas)、

TSC-相關和偶發淋巴管肌瘤病：Cowden病(多發性錯構瘤症候群)主要是因為PTEN功能的遺傳性缺失。患者主要發展皮膚和甲狀腺的錯構瘤贅瘤(hamartomatous neoplasms)。結節性硬化患者由於TSC1或TSC2的突變，在肺、腦、腎、皮膚和心臟中發展良性錯構瘤。較大比例的這些患者還發展血管肌脂瘤(Bissler, McCormack等人*N Engl J Med* 2008, 358(2), 140-151)。許多女性TSC患者還發展進行性肺病、淋巴管肌瘤病，這是因為平滑肌細胞滲入肺部(Bissler,等人同上)。儘管這些腫瘤是良性的，但由於這些腫瘤和滲入物(infiltrates)的生長，可能產生嚴重的併發症。

最近的研究發現，具有硬化性血管瘤(一種少見的肺腫瘤)的患者具有84%的STK11/LKB1表現降低，且mTOR磷酸化和信號傳導升高(Randa M. S. Amin *Pathology International* 2008, 58(1), 38-44)。LKB1/STK1的基因種系突變是引起Peutz-Jeghers症候群(PJS，一種常染色體顯性疾病)的原因性潛在突變。

治療頭頸癌的主要形式是手術和/或放射。有證據顯示耐放射性可能經PI3K/mTOR途徑的調高而出現(Gupta, McKenna等人*Clin Cancer Res* 2002, 8(3), 885-892)。在患者中測量到降低的AKT磷酸化與癌症的較好局部控制相關。

除了以上的腫瘤類型，mTOR還特別牽涉其他疾病。例如，雷帕黴素處於用於治療性治療神經纖維瘤病的臨床研

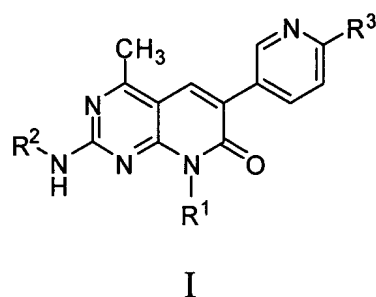
究中。神經纖維瘤病中的神經纖維瘤病-1基因的突變導致mTOR途徑的活化(Ferner *Eur J Hum Genet* 2006, 15(2), 131-138; Sabatini *Nat Rev Cancer* 2006, 6(9), 729-734; Johannessen, Johnson等人*Current Biology* 2008, 18(1), 56-62)。此外，雷怕黴素處於黃斑變性、黃斑水腫和骨髓性白血病的臨床研究中。雷怕黴素還在具有全身性狼瘡和自身免疫性淋巴增殖症候群(ALPS)的患者中進行臨床研究。

【發明內容】

以下僅概述了本發明的某些方面，並且無意限制其性質。這些方面和其他方面和實施方案在下文中更加全面地描述。本說明書引用的所有參考文獻在此通過引用其全部內容併入。在本說明書的表達公開內容與通過引用併入的參考文獻之間矛盾的情況下，應該以本說明書的表達公開內容為準。

本發明提供了抑制、調節和/或調整PI3K和mTOR的化合物，其用於治療人的過度增殖疾病，諸如癌症。本發明還提供製備化合物的方法、使用這些化合物治療人的過度增殖疾病的方法，並涉及含有這種化合物的藥物組合物。

本發明的第一方面提供了式I的化合物：



任選地為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外地任選地為其藥學上可接受的鹽，其中

R^1 是四氫呋喃基或四氫吡喃基；

R^2 是氫或烷基；

R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ；且

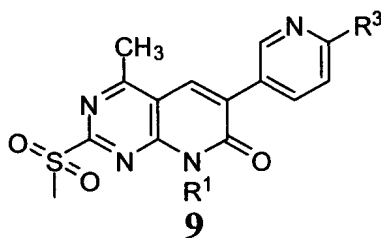
R^4 和 R^{4a} 獨立地選自氫和烷基。

在第二方面中，本發明涉及包含式 I 的化合物和藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑的藥物組合物，所述式 I 的化合物任選地為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外地任選地為其藥學上可接受的鹽。

在第三方面中，本發明提供了治療疾病、病症或症候群的方法，所述方法包括向患者施用治療有效量的式 I 的化合物，該化合物為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外地任選地為其藥學上可接受的鹽，或包含治療有效量的式 I 的化合物和藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑的藥物組合物，所述式 I 的化合物任選地為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外地任選地為其藥學上可接受的鹽。

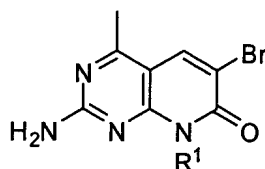
在第四方面中，本發明提供了製備式 I 的化合物的方法，其包括：

(a) 使式 9 的中間體：



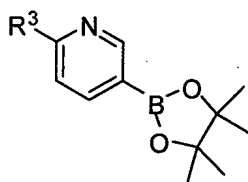
其中 R^1 和 R^3 如發明內容中對式 I 的化合物的定義；與式 R^2NH_2 的中間體(其中 R^2 如發明內容中對式 I 的化合物的定義)反應以產生式 I 的化合物；或

(b) 使式 7 的中間體：



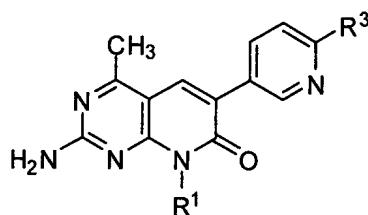
7

其中 R^1 如發明內容中對式 I 的化合物的定義；與式 8 的中間體：



8

其中 R^3 如發明內容中的定義，反應；以產生式 I(f) 的化合物：



I(f)；且

(c) 當 R^3 是 $-NH_2$ 或 $-NHR^{4a}$ ，且 R^{4a} 是烷基時，任選地烷基化 R^3 ；且

(d) 任選地進一步拆分單一異構物。

縮寫和定義

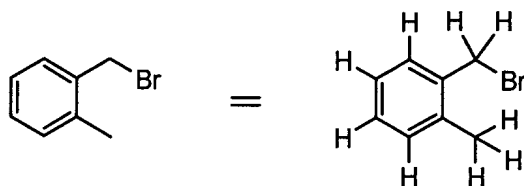
以下縮寫和術語始終具有所指的含義：

縮寫	含義
°C	攝氏度
D	雙峰
Dd	雙重疊峰(doublet of doublet)
Dt	雙重三重峰(doublet of triplet)
DBU	二氮雜(1,3)二環[5.4.0]十一烷
DCM	二氯甲烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
DTT	二硫蘇糖醇
EI	電子撞擊離子化
Equiv	當量
EtOH	乙醇
G	克
h或hr	小時
HPLC	高效液相層析
L	升
LC/MS	液相層析/質譜分析
M	多重峰
MeOH	甲醇
Mg	毫克
MHz	兆赫茲(頻率)
Min	分鐘
mL	毫升
μL	微升
Mmol	毫莫耳
Mol	莫耳
N	正常或正常狀態
nM	奈莫耳
NMR	核磁共振色譜
q	四重峰
RT或rt	室溫
s	單峰
t或tr	三重峰

符號「-」指單鍵，「=」指雙鍵，「≡」指三鍵，「====」指單鍵或雙鍵。符號「」指出現在該符號所連接的雙

鍵末端上的任一位置的雙鍵上的基團；即，雙鍵的幾何構型(E-或Z-)是不明確的。當描述基團從其母式被去除時，「 $\sim$ 」符號將用在理論上被切割以使所述基團從其母結構式分離的鍵的末端。

當描繪或描述化學結構時，除非另外明確地陳述，假定所有的碳具有符合四價的氫取代。例如，在以下圖示的左側的結構中，具有九個隱含的氫。九個氫描繪於右側的結構中。有時，結構中的特定原子描述為具有取代氫(清楚限定的氫)的文本式，例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。本領域中具有通常知識者應理解，以上提出的描述性方法常見於化學領域以提供對其他複雜結構描述的簡潔和簡單。



涉及本發明的化合物的「施用(Administration)」及其變體(例如「施用(administering)」化合物)指將化合物或該化合物的前驅藥導入需要治療的動物的身體中。當本發明的化合物或其前驅藥與一種或多種其他活性劑(例如手術、放射和化療等等)組合提供時，「施用」及其變體各自理解為包括同時和順序地導入化合物或其前驅藥和其他劑。

「烷基」指一至六個碳原子的直鏈飽和單價烴基，或三至六個碳原子的支鏈飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基(包括所有的異構形式)或戊基(包括所有的異構形式)以及類似基團。

「氨基」指 -NH_2 。

「激酶依賴性疾病或疾患」指依賴於一種或多種蛋白激酶的活性的病理情況。激酶直接或間接參與了多種細胞活性(包括增殖、黏附、遷移、分化和侵入)的信號轉導途徑。與激酶活性相關的疾病包括腫瘤生長，支援實體腫瘤生長且與其中涉及過度的局部新血管形成的其他疾病諸如眼病(糖尿病性視網膜病、老年黃斑變性以及類似的眼病)和炎症(牛皮癬，類風濕性關節炎以及類似疾病)相關的病理新血管形成。

不希望受到理論的束縛，作為激酶的同源物，磷酸酶也可在「激酶依賴性疾病或疾患」中起作用；即，激酶使例如蛋白質受質磷酸化，而磷酸酶使其去磷酸化。因此，本發明的化合物在如本文描述地調節激酶活性的同時，還可直接或間接地調節磷酸酶活性。這種額外的調節如果存在，可以協同(或不協同)於本發明的化合物對相關或其他相互依賴性激酶或激酶家族的活性。在任何情況下，如先前所陳述，本發明的化合物用於治療部分特徵如下的疾病：異常水準的細胞增殖(即腫瘤生長)、程式化細胞死亡(凋亡)、細胞遷移和侵入，以及腫瘤生長相關的血管生成。

「代謝產物」指由動物或人體內的代謝或生物轉化產生的化合物或其鹽的分解產物或終產物；例如，諸如經由氧化、還原或水解生物轉化為極性更大的分子，或生物轉化為複合物(參見Goodman和Gilman, 「The Pharmacological

Basis of Therapeutics(治療藥理學基礎)」增刊第8版, Pergamon Press, Gilman等人(編), 1990對於生物轉化的討論)。如本文所用, 本發明的化合物或其鹽的代謝物可以是化合物在體內的生物活性形式。在一個實例中, 可使用前驅藥, 以致在體內釋放生物活性形式, 一種代謝物。在另一個實例中, 偶然地發現了生物活性代謝物, 即本身未經過前驅藥設計。根據本公開, 本領域中具有通常知識者知曉用於本發明的化合物的代謝物活性的測定。

根據本發明的目的, 「患者」包括人和其他動物, 特別是哺乳動物, 以及其他生物體。因此, 本方法可應用於人的治療和獸醫應用。在一個較佳的實施方案中, 患者是哺乳動物, 在一個更加較佳的實施方案中, 患者是人。

化合物的「藥學上可接受的鹽」指藥學上可接受的且擁有所需母體化合物的藥理學活性的鹽。應理解, 藥學上可接受的鹽是無毒的。關於合適的藥學上可接受的鹽的額外資訊可參見*Remington's Pharmaceutical Sciences*(雷明頓藥學), 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 其通過引用在此併入, 或 S. M. Berge, 等人, 「Pharmaceutical Salts(藥物鹽)」*J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19, 這兩者通過引用在此併入。

藥學上可接受的酸加成鹽的實例包括用無機酸以及有機酸形成的鹽, 所述無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸以及類似的酸; 有機酸諸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、

馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羥基苯甲醯)苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸、對甲苯磺酸和水楊酸以及類似的酸。

藥學上可接受的鹼加成鹽的實例包括當母體化合物中存在的酸性質子被金屬離子取代時形成的鹽，諸如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、鎳、鋁鹽以及類似的鹽。較佳的鹽是銨、鉀、鈉、鈣和鎂鹽。衍生自藥學上可接受的無毒有機鹼的鹽包括但不限於以下的鹽：伯、仲和叔胺，取代胺(包括天然存在的取代胺)，環形胺和鹼性離子交換樹脂。有機鹼的實例包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙基胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二環己胺、賴氨酸、精氨酸、組氨酸、咖啡因、普魯卡因、海巴胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可哥鹼、嘌呤、瓜嗪、瓜啉、*N*-乙基瓜啉、氮丁三醇、*N*-甲基葡糖胺、聚胺樹脂以及類似的鹼。示例性有機鹼是異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三乙胺、二環己胺、膽鹼和咖啡因。

「前驅藥」指，例如通過在血液中水解體內轉化(通常是迅速地)以產生以式的母體化合物的化合物。常見實例

包括但不限於含有羧酸部分的具有活性形式的化合物的酯和醯胺形式。本發明的化合物的藥學上可接受的酯的實例包括但不限於烷基酯(例如具有約一至約六個之間的碳)，所述烷基是直鏈或支鏈。可接受的酯還包括環烷基酯和芳基烷基酯，諸如但不限於苄基。本發明的化合物的藥學上可接受的醯胺的實例包括但不限於伯醯胺，以及仲和叔烷基醯胺(例如具有約一至約六個之間的碳)。本發明的化合物的醯胺和酯可根據常規方法製備。前驅藥的詳盡討論在 T. Higuchi 和 V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作為新型給藥系統的前驅藥)」美國化學會出版會議系列叢書的第14卷，和 Bioreversible Carriers in Drug Design(藥物設計中的生物可逆載體)，Edward B. Roche編輯，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中提供，這兩者為所有目的通過引用併入本文。

「立體異構物」指含有以相同的方式相互鍵結的相同原子，但原子或原子團的空間排列彼此不同的兩個或更多個異構物中的任何一個。「立體異構物」包括例如對映體、幾何異構物、非對映體、旋轉異構物、順式異構物、反式異構物和構象異構物。

「四氫呋喃基」包括四氫呋喃-2-基和四氫呋喃-3-基，及其任何的立體異構物和立體異構物的混合物。

「四氫吡喃基」包括四氫吡喃-2-基、四氫吡喃-3-基和四氫吡喃-4-基、及其任何的立體異構物和立體異構物的混

合物。

「治療有效量」是本發明的化合物當施用於患者時，改善疾病的症狀的量。構成「治療有效量」的本發明的化合物的量將根據化合物、疾病狀態及其嚴重性、所治療的患者的年齡以及類似因素而變化。本領域中具有通常知識者按照他們的知識和本公開，可常規地確定治療有效量。

如本文所用，「治療(Treating)」或「治療(treatment)」疾病、病症或症候群包括(i)預防出現在人中的疾病、病症或症候群，即使得該疾病、病症或症候群的臨床症狀不在可能接觸或易患該疾病、病症或症候群但還沒有經受或表現出該疾病、病症或症候群的症狀的動物中發展；(ii)抑制該疾病、病症或症候群，即，阻止其發展；且(iii)緩解該疾病、病症或症候群，即，使得該疾病、病症或症候群消退。如在本領域中所知，因全身給藥對局部給藥、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、施用時間、藥物相互作用和疾患的嚴重性而調整可能是必要的，且可由本領域中具有通常知識者通過常規實驗確定。

本文描述的每個反應的「產率」表達為理論產率的百分比。

【實施方式】

以下各段提出了許多本發明的化合物的實施方案。在每個實例中，實施方案包括列舉的化合物，以及其單一立體異構物或立體異構物的混合物，以及其藥學上可接受的鹽。

本發明的另一個實施方案涉及式I的化合物，其中 R^2 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案涉及式I的化合物，其中 R^2 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。在另一個實施方案中， R^2 在式I的化合物中是甲基或乙基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案涉及式I的化合物，其中 R^4 和 R^{4a} 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案涉及式I的化合物，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案中，式I的化合物是其中 R^3 是甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基或異丙基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案中，式I的化合物是其中 R^3 是甲基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案涉及式I的化合物，其中 R^4 和 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案中，式I的化合物是其中 R^3 是二甲基

氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基或二異丙基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案中，式I的化合物是其中 R^3 是二甲基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案中，本發明涉及式I的化合物，其中 R^2 、 R^4 和 R^{4a} 是氫；且 R^1 如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案中，本發明涉及式I的化合物，其中 R^2 是氫， R^4 和 R^{4a} 是烷基，且 R^1 如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案中，本發明涉及式I的化合物，其中 R^2 是氫， R^4 和 R^{4a} 是甲基，且 R^1 如發明內容中對式I的化合物的定義。

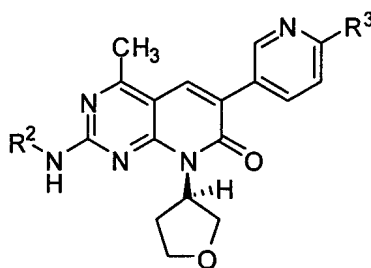
在另一個實施方案中，本發明涉及式I的化合物，其中 R^2 和 R^4 是氫， R^{4a} 是烷基，且 R^1 如發明內容中對式I的化合物的定義。

在本發明的一個實施方案(A1)中，式I的化合物是其中 R^1 是四氫呋喃-2-基或四氫呋喃-3-基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。在另一個實施方案中，式I的化合物是其中 R^1 是四氫呋喃-2-基或四氫呋喃-3-基，且 R^2 是氫的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。在另一個實施方案中，

式I的化合物是其中 R^1 是四氫呋喃-2-基或四氫呋喃-3-基，且 R^2 是烷基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在本發明的另一個實施方案(A2)中，式I的化合物是其中 R^1 是四氫呋喃-3-基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在本發明的另一個實施方案(B1)中，式I的化合物依據式Ia



Ia

其中 R^2 和 R^3 如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(B2)涉及式Ia的化合物，其中 R^2 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(B3)涉及式Ia的化合物，其中 R^2 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。在另一個實施方案中， R^2 在式Ia的化合物中是甲基或乙基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(B4)涉及式Ia的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 和 R^{4a} 是氫；且所有其他的基團如發明

內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(B5)涉及式Ia的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(B6)中，式Ia的化合物是其中 R^3 是甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基或異丙基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(B7)中，式Ia的化合物是其中 R^3 是甲基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(B8)涉及式Ia的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 和 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(B9)中，式Ia的化合物是其中 R^3 是二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基或二異丙基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(B10)中，式Ia的化合物是其中 R^3 是二甲基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(B11)中，本發明涉及式Ia的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是氫。

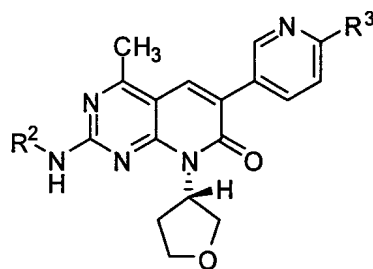
在另一個實施方案(B12)中，本發明涉及式Ia的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是烷基。

在另一個實施方案(B13)中，本發明涉及式Ia的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是甲基。

在另一個實施方案(B14)中，本發明涉及式Ia的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基。

在另一個實施方案(B15)中，本發明涉及式Ia的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是甲基。

在本發明的另一個實施方案(C1)中，式I的化合物依據式Ib



Ib

其中 R^2 和 R^3 如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(C2)涉及式Ib的化合物，其中 R^2 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(C3)涉及式Ib的化合物，其中 R^2 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。在另一個實施方案中， R^2 在式Ib的化合物中是甲基或乙基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(C4)涉及式Ib的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 和 R^{4a} 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(C5)涉及式Ib的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(C6)中，式Ib的化合物是其中 R^3 是甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基或異丙基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(C7)中，式Ib的化合物是其中 R^3 是甲基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(C8)涉及式Ib的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 和 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(C9)中，式Ib的化合物是其中 R^3 是二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基或二異丙基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(C10)中，式Ib的化合物是其中 R^3 是二甲基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(C11)中，本發明涉及式Ib的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是氫。

在另一個實施方案(C12)中，本發明涉及式Ib的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是烷基。

在另一個實施方案(C13)中，本發明涉及式Ib的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是甲基。

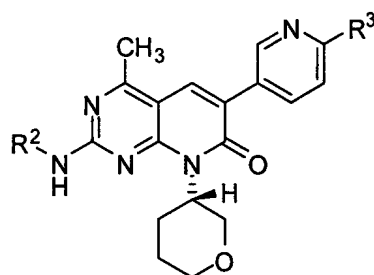
在另一個實施方案(C14)中，本發明涉及式Ib的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基。

在另一個實施方案(C15)中，本發明涉及式Ib的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是甲基。

在本發明的另一個實施方案(D1)中，式I的化合物是其中 R^1 是四氫吡喃-2-基、四氫吡喃-3-基或四氫吡喃-4-基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在本發明的另一個實施方案(D2)中，式I的化合物是其中 R^1 是四氫吡喃-3-基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在本發明的另一個實施方案(E1)中，式I的化合物依據式Ic



Ic

其中 R^2 和 R^3 如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(E2)涉及式Ic的化合物，其中 R^2 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(E3)涉及式Ic的化合物，其中 R^2 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。在另一個實施方案中， R^2 在式Ic的化合物中是甲基或乙基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(E4)涉及式Ic的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 和 R^{4a} 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(E5)涉及式Ic的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(E6)中，式Ic的化合物是其中 R^3 是甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基或異丙基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(E7)中，式Ic的化合物是其中 R^3 是甲基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(E8)涉及式Ic的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 和 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(E9)中，式Ic的化合物是其中 R^3 是二

甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基或二異丙基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(E10)中，式Ic的化合物是其中 R^3 是二甲基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(E11)中，本發明涉及式Ic的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是氫。

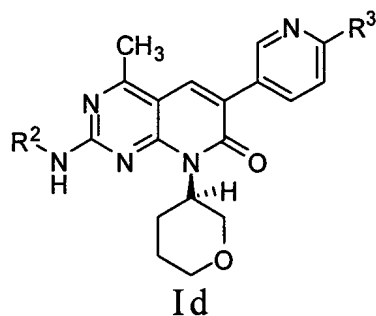
在另一個實施方案(E12)中，本發明涉及式Ic的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是烷基。

在另一個實施方案(E13)中，本發明涉及式Ic的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是甲基。

在另一個實施方案(E14)中，本發明涉及式Ic的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基。

在另一個實施方案(E15)中，本發明涉及式Ic的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是甲基。

在本發明的另一個實施方案(F1)中，式I的化合物依據式Id



其中 R^2 和 R^3 如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(F2)涉及式Id的化合物，其中 R^2 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(F3)涉及式Id的化合物，其中 R^2 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。在另一個實施方案中， R^2 在式Id的化合物中是甲基或乙基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(F4)涉及式Id的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 和 R^{4a} 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(F5)涉及式Id的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(F6)中，式Id的化合物是其中 R^3 是甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基或異丙基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(F7)中，式Id的化合物是其中 R^3 是甲基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(F8)涉及式Id的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 和 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(F9)中，式Id的化合物是其中 R^3 是二

甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基或二異丙基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(F10)中，式Id的化合物是其中 R^3 是二甲基氨基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(F11)中，本發明涉及式Id的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是氫。

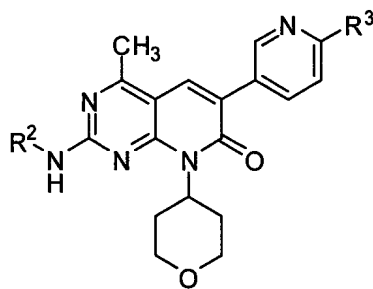
在另一個實施方案(F12)中，本發明涉及式Id的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是烷基。

在另一個實施方案(F13)中，本發明涉及式Id的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是甲基。

在另一個實施方案(F14)中，本發明涉及式Id的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基。

在另一個實施方案(F15)中，本發明涉及式Id的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是甲基。

在本發明的另一個實施方案(G1)中，式I的化合物依據式Ie



Ie

其中 R^2 和 R^3 如發明內容中對式I的化合物的定義。

在本發明的另一個實施方案(G2)中，式I的化合物依據式Ie，其中 R^2 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(G3)涉及依據式Ie的式I的化合物，其中 R^2 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。在另一個實施方案中，式Ie的化合物是其中 R^2 是甲基或乙基的化合物；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(G4)涉及依據式Ie的式I的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 和 R^{4a} 是氫；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(G5)涉及依據式Ie的式I的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(G6)中，式I的化合物依據式Ie，其中 R^3 是甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基或異丙基氨基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(G7)中，式I的化合物依據式Ie，其中 R^3 是甲基氨基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

本發明的另一個實施方案(G8)涉及依據式Ie的式I的化合物，其中 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，且 R^4 和 R^{4a} 是烷基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(G9)中，式I的化合物依據式Ie，其中 R^3 是二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基或二異丙基氨基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(G10)中，式I的化合物依據式Ie，其中 R^3 是二甲基氨基；且所有其他的基團如發明內容中對式I的化合物的定義。

在另一個實施方案(G11)中，本發明涉及依據式Ie的式I的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是氫。

在另一個實施方案(G12)中，本發明涉及依據式Ie的式I的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是烷基。

在另一個實施方案(G13)中，本發明涉及依據式Ie的式I的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 和 R^{4a} 是甲基。

在另一個實施方案(G14)中，本發明涉及依據式Ie的式I的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是烷基。

在另一個實施方案(G15)中，本發明涉及依據式Ie的式I的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ，其中 R^4 是氫，且 R^{4a} 是甲基。

本發明的另一個實施方案(K)涉及包括式I的化合物和藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑的藥物組合物，所述

化合物任選地為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外任選地為其藥學上可接受的鹽。在另一個實施方案中，式I的化合物依據以上實施方案中的任何一個。

以下實施方案中的任何一個可用以上實施方案中的任何一個實踐。各實施方案的所有這種組合屬於本發明的範圍。

本發明的另一個實施方案(H)是治療其中疾病與未受控制的、異常的和/或不期望的細胞活性相關的疾病、病症或症候群的方法，所述細胞活性由PI3K α 和/或mTOR直接或間接影響，所述方法包括向需要其的人施用治療有效量的式I的化合物，所述化合物任選地為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，額外任選地為其藥學上可接受的鹽或其藥物組合物。在另一個實施方案中，式I的化合物依據式Ia。在另一個實施方案中，式I的化合物依據式Ib。在另一個實施方案中，式I的化合物依據式Ic。在另一個實施方案中，式I的化合物依據式Id。在另一個實施方案中，式I的化合物依據式Ie。在另一個實施方案中，式I的化合物選自表2。

本發明的另一個實施方案(J)涉及治療疾病、病症或症候群的方法，所述方法包括向患者施用治療有效量的式I的化合物，該化合物任選為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外地任選地為其藥學上可接受的鹽；或包含治療有效量的式I的化合物和藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑的藥物組合物，所述式I的化合物任選地為

其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外地任選地為其藥學上可接受的鹽。在實施方案(J)的另一個實施方案(J1)中，該疾病是癌症。在實施方案(J1)的另一個實施方案(J2)中，該癌症是乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、胃癌、成膠質細胞瘤、肝細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、子宮頸癌、胰腺癌、前列腺癌、急性粒細胞性白血病(AML)、慢性粒細胞性白血病(CML)、多發性骨髓瘤或甲狀腺癌。在實施方案(J2)的另一個實施方案(J3)中，該癌症是卵巢癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、非小細胞肺癌、前列腺癌或成膠質細胞瘤。在實施方案(J)、(J1)、(J2)或(J3)的另一個實施方案(J4)中，式I的化合物依據式Ia。在實施方案(J)、(J1)、(J2)或(J3)的另一個實施方案(J5)中，式I的化合物依據式Ib。在實施方案(J)、(J1)、(J2)或(J3)的另一個實施方案(J6)中，式I的化合物依據式Ic。在實施方案(J)、(J1)、(J2)或(J3)的另一個實施方案(J7)中，式I的化合物依據式Id。在實施方案(J)、(J1)、(J2)或(J3)的另一個實施方案(J8)中，式I的化合物依據式Ie。在實施方案(J)、(J1)、(J2)或(J3)的另一個實施方案(J9)中，式I的化合物選自表2。

表1中的化合物根據由國際理論和應用化學聯合會(IUPAC)、國際生物化學與分子生物學聯盟(IUBMB)和化學文摘社(CAS)商定的命名規則的系統應用命名。使用ACD/Labs命名軟體8.00發佈(產品8.08版)產生命名。

表 1

表1		
編號	結構	命名
1		2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
2		2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[(3S)-四氫-2H-吡喃-3-基]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
3		2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
4		2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[(3S)-四氫呋喃-3-基]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
5		2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[(3R)-四氫呋喃-3-基]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

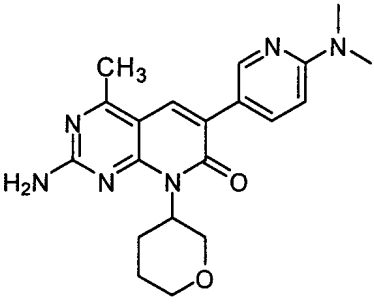
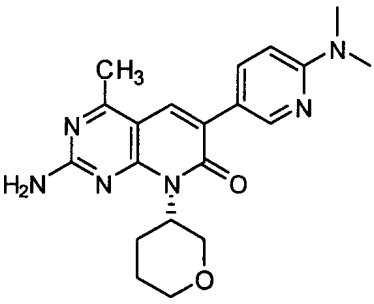
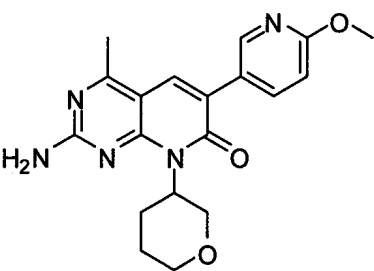
表1		
編號	結構	命名
6		2-氨基-6-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
7		2-氨基-6-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-[(3S)-四氫-2H-吡喃-3-基]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
8		2-氨基-6-(6-甲氧吡啶-3-基)-4-甲基-8-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

表 2

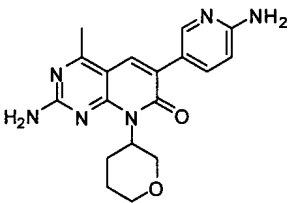
表2: 本發明的化合物						
I	PI3K- α , β (nM)	mTOR (nM)	pS6 (S240/S244) PC-3細胞系 (nM)	MCF-7 的2-天 增殖 (nM)	PC-3的2- 天增殖 (nM)	小鼠肝微 粒體氧化 (%)
化合物1 	5.5, 52.1	2.6	15.8	97.8	150.4	15.2

表2: 本發明的化合物

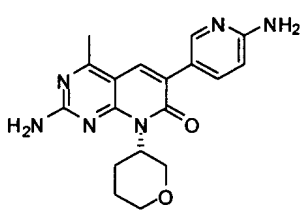
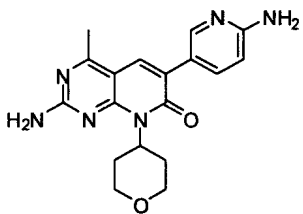
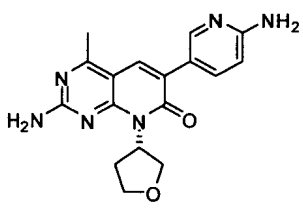
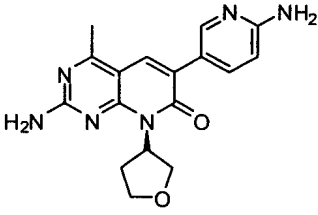
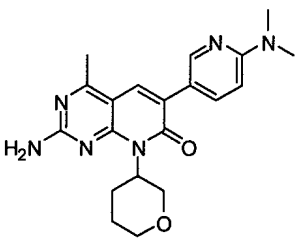
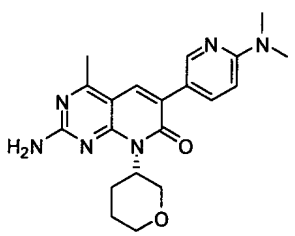
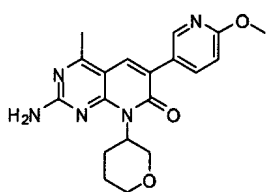
	PI3K- α , β (nM)	mTOR (nM)	pS6 (S240/S244) PC-3細胞系 (nM)	MCF-7 的2-天 增殖 (nM)	PC-3的2- 天增殖 (nM)	小鼠肝微 粒體氧化 (%)
化合物2 	7.3, 60.8	3	25.6	150.8	297.2	6.6
化合物3 	9, 19.8	3.2	25	152.1	279.5	-7.8
化合物4 	15.5, 16.7	5.5	36.6	376.7	400.8	1.7
化合物5 	<9.1, 34	2.5	18.5	217.3	497.2	-8.2

表 3

表3: 對比化合物						
	PI3K- α , β (nM)	mTOR (nM)	pS6 (S240/S244) PC-3細胞 系(nM)	MCF-7 的2-天增 殖(nM)	PC-3的2- 天增殖 (nM)	小鼠肝 微粒體 氧化 (%)
化合物6 	13.5, 204.9	6.1	96.2	151.1	740.9	31.2
化合物7 	9.2, 470.9	5.8	71.7	247	1330	41.3
化合物8 	28, 6.8	6.8	40.8	217.9	468.6	45.6

在生物化學測定(參見生物學實施例1和2)中，在其中活化PI3K信號傳導的基於細胞的測定(參見生物學實施例3)中，和在細胞增殖測定(參見生物學實施例4)中，表2和3中的化合物是PI3K和mTOR兩者的十分強效的抑制劑。除了十分強效之外，當在小鼠微粒體氧化測定(參見生物學實施例5)中測試時，相對於表3中的化合物，表2中的化合物表現出意外的結果。這一測定中的活性是代謝不穩定性的指標，且該測定作為確定化合物的成藥性(druggability)的

工具使用。該測定中代謝比例越高，由肝微粒體分解的化合物越多，而且該化合物當施用於動物或人時可能被大量代謝的風險越大。當與表3中的化合物對比時，表2中描述的本發明的化合物顯示出在小鼠肝微粒體中無代謝傾向，或明顯較低。

一般施用

在一個方面，本發明提供了包含根據本發明的化合物和藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑的藥物組合物。在某些其他具體的實施方案中，施用是通過口服途徑。以純形式或合適的藥物組合物的本發明的化合物或它們藥學上可接受的鹽的施用可經由公認的施用形式或用於相似應用的劑中的任何一種來執行。因此，例如，施用可以固體、半固體、凍乾粉末或液體劑型(諸如例如片劑、栓劑、丸劑、彈性軟膠囊和明膠硬膠囊、粉末、溶液、懸浮液或氣溶膠或類似劑型)的形式，特別以適合於簡單施用精確劑量的單位劑型，口服、鼻、腸胃外(靜脈內、肌內或皮下)、局部、經皮、陰道內、膀胱內、腦池內或直腸內施用。

該組合物將包括常規的藥物載體或賦形劑和作為活性劑的本發明的化合物，並且此外可包括載體和佐劑等等。

佐劑包括防腐劑、潤濕劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、增香劑、乳化劑和分散劑。可通過各種抗菌劑和抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、苯酚、山梨酸以及類藥劑)確保防止微生物的作用。還可期望包括等滲劑，例

如糖、氯化鈉以及類似的藥劑。可經由使用延遲吸收劑(例如單硬脂酸鋁和明膠)引起可注射藥物形式的吸收的延長。

必要時，本發明的藥物組合物還可含有少量的輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑，pH緩衝劑、抗氧化劑以及類似的輔助物質，諸如例如檸檬酸、失水山梨醇單月桂酸酯、油酸三乙醇胺、叔丁基羥基甲苯等等。

製劑的選擇依賴於各種因素，諸如藥物施用形式(例如對於口服施用，為片劑、丸劑或膠囊形式的製劑)和藥物物質的生物利用度。最近，根據生物利用度可經由增加表面積(即降低粒度)來增加的原理，已經開發了特別針對表現出差生物利用度的藥物的藥物製劑。例如，美國專利第4,107,288號描述了具有範圍從10至1,000 nm的顆粒大小的藥物製劑，其中活性材料被支援在高分子的交聯基質上。美國專利第5,145,684號描述了一種藥物製劑的生產，其中藥物物質在表面改性劑存在下被分散成奈米顆粒(平均粒度400 nm)，然後分散到液體基質以獲得表現出非常高的生物利用度的藥物製劑。

適合於腸胃外注射的組合物可包括生理學可接受的無菌水或非水溶液、分散體、懸浮液或乳劑，和用於重新構建成無菌注射溶液或分散體的無菌粉末。合適的水和非水載體、稀釋劑、溶劑或媒介物的實例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油以及類似的醇)、其合適的混合物、植物油(諸如橄欖油)和可注射有機酯，諸如油酸乙

酯。例如，可經由使用諸如卵磷脂的膜衣，在分散體的實例中經由維持所需的粒度，並使用表面活性劑維持合適的流動。

一個具體的施用途徑是口服，其使用可根據所治療的疾病狀態的嚴重程度調整的方便的日常劑量方案。

用於口服施用的固體劑型包括膠囊、片劑、丸劑、粉末和粒劑。在所述固體劑型中，活性化合物與以下混合：至少一種惰性常規賦形劑(或載體)，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，或(a)填充劑或增充劑，如例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸，(b)粘合劑，如例如，纖維素衍生物、澱粉、藻酸酯(alginates)、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯樹膠，(c)濕潤劑，如例如，甘油，(d)崩解劑，如例如，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、褐藻酸、交聯羧甲纖維素鈉、複合矽酸酯和碳酸鈉，(e)溶液阻滯劑，如例如石蠟，(f)吸收加速劑，如例如，季銨化合物，(g)潤濕劑，如例如，鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯、硬脂酸鎂以及類似潤濕劑，(h)吸附劑，如例如，高嶺土和膨潤土，以及(i)潤滑劑，如例如，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉或其混合物。在膠囊、片劑和丸劑的情況下，劑型還可包含緩衝劑。

如上所述的固體劑型可用膜衣和包殼製備，所述膜衣和包殼諸如腸溶衣和本領域公知的其他膜衣和包殼。它們可含有不透明劑(pacifying agents)，且還可以是這種組合物，該組合物以延遲的方式在腸道的某一部分釋放活性化

合物。可使用的包埋的組合物的實例是聚合物和蠟。活性化合物還可以是微膠囊形式，必要時，具有以上提到的賦形劑中的一種或多種。

用於口服施用的液體劑型包括藥學上可接受的乳劑、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。此類劑型例如通過將本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽和任選的藥物佐劑溶解、分散(等等)到載體以從而形成溶液或懸浮液來製備，所述載體諸如例如水、鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇以及類似物；增溶劑和乳化劑，如例如，乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺；油，特別是棉子油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油和麻油、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯；或這些物質的混合物以及類似物質。

除了活性化合物之外，懸浮液還可包含懸浮劑，如例如，乙氧基異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨聚糖酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂和黃芪膠，或這些物質的混合物，以及類似物質。

用於直腸施用的組合物是，例如栓劑，其可經由將本發明的化合物與例如合適的無刺激性的賦形劑或載體混合物來製備，所述賦形劑或載體諸如可哥油、聚乙二醇或栓劑蠟，其在常溫下是固體，但在體溫下是液體，並因而當在合適的體腔中時融化，並在其中釋放活性成分。

用於本發明的化合物的局部施用的劑型包括軟膏、粉

末、噴霧劑和吸入劑。如可能需要的，活性成分在無菌條件下與生理學上可接受的載體和任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。眼部製劑、眼膏、粉末和溶液也涵蓋在本發明的範圍內。

壓縮氣體可用於分散氣溶膠形式的本發明的化合物。適合於這一目的的情性氣體是氮氣、二氧化碳等等。

一般來說，根據預期施用形式，藥學上可接受的組合物將含有按重量計約1%至約99%的本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽，和按重量計99%至1%的合適的藥物賦形劑。在一個實例中，該組合物將含有按重量計在約5%和約75%之間的本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽，且剩餘部分是合適的藥物賦形劑。

對本領域中具有通常知識者而言，製備這種劑型的實際方法是已知的，或將是明顯的；例如，參見Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明頓藥學)，第18版，(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。在任何情況下，施用的組合物將含有治療有效量的本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽，以治療根據本發明的教導的疾病狀態。

本發明的化合物或它們的藥學上可接受的鹽或溶劑化物以治療有效量施用，所述治療有效量將根據多種因素變化，包括具體使用的化合物的活性、化合物的代謝穩定性和作用時長(length of action)、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、施用的形式和時間、排泄速率、藥物組合、具體疾病狀態的嚴重性和經受治療的宿主。本發明的化合

物可以每天約0.1至約1,000 mg的範圍的劑量水準施用於患者。對於具有約70公斤的體重的正常成年人而言，在一個實例中，劑量範圍是每天每公斤體重約0.01至約100 mg。然而，使用的具體劑量可變。例如，劑量可依賴於許多因素，包括患者的需要、治療的疾患的嚴重性和使用的化合物的藥理學活性。對於具體患者，最佳劑量的確定為本領域中具有通常知識者所公知。

如果配製成固定劑量，這種組合產物使用在以上描述的劑量範圍內的本發明的化合物和在其批准的劑量範圍內的其他藥學活性劑。當組合製劑不合適時，可任選地按順序使用本發明的化合物和已知的藥學上可接受的劑。

含有式I的化合物的代表性藥物製劑在以下藥物組合物的實施例中描述。

一般合成

本發明的化合物可通過以下描述的合成方案來製備。在製備這些化合物中使用的起始材料和試劑可從商業供應商，諸如 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wis.) 或 Bachem(Torrance, Calif.)處獲得，或通過本領域中具有通常知識者已知的方法按照參考文獻中列出的方案來製備，所述參考文獻諸如 Fieser和 Fieser的 Reagents for Organic Synthesis(有機合成試劑)，第1-17卷(John Wiley and Sons, 1991)；Rodd的 Chemistry of Carbon Compounds(碳化合物化學)，第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions(有機反應)。第1-40卷(John

Wiley和Sons, 1991), March的Advanced Organic Chemistry (高等有機化學), (John Wiley和Sons, 第四版)和Larock的Comprehensive Organic Transformations(系統有機轉化)(VCH Publishers Inc., 1989)。這些方案僅示例可合成本發明的化合物的一些方法, 且本領域中具有通常知識者參考本公開可進行並將提出對這些方案的各種改良。必要時, 可使用常規技術分離並純化反應的起始材料和中間體, 所述技術包括但不限於過濾、蒸餾、結晶、層析以及類似技術。可使用常規方法表徵這些材料, 包括物理常數和層析資料。

除非指出相反, 否則本文描述的反應發生在大氣壓和從約 -78°C 到約 150°C 的溫度範圍內, 更加具體地從約 0°C 至約 125°C , 且更加具體地在約室溫(或環境溫度), 例如約 20°C 下。除非另外陳述(如在氫化的情況下), 所有的反應在氮氣氛下進行。

可通過本領域中具有通常知識者所知的技術製備前驅藥。這些技術一般修飾給定化合物中的合適的官能團。這些被修飾的官能團通過常規操作或在體內重新產生起始的官能團。可根據常規方法, 製備本發明的化合物的醯胺和酯。前驅藥的詳盡討論在T. Higuchi和V. Stella, 「Prodrugs as Novel Delivery Systems(作為新型給藥系統的前驅藥)」美國化學會出版會議系列叢書的第14卷, 和Bioreversible Carriers in Drug Design(藥物設計中的生物可逆載體), Edward B. Roche編輯, American Pharmaceutical

Association and Pergamon Press, 1987中提供，這兩者為所有目的通過引用併入本文。

本發明的化合物或它們的藥學上可接受的鹽在它們的結構中可具有不對稱碳原子或季銨化氮原子。可通過本文描述的合成製備的式I的化合物可作為單一立體異構物、外消旋體、對映體的混合物以及非對映體的混合物存在。所有這些單一立體異構物和混合物預期屬於本發明的範圍。

本發明的化合物中的一些可作為互變異構物存在。例如，如果出現酮或醛，分子可以烯醇形式存在；如果出現醯胺，分子可作為亞胺酸存在；且如果出現烯胺，分子可作為亞胺存在。所有這些互變異構物屬於本發明的範圍。特別的，咪唑-5-基和吡唑-5-基每個還可以它們各自的互變異構物形式咪唑-4-基和吡唑-3-基存在。不論使用的結構或術語為何，每個互變異構物包含在本發明的範圍中。

本發明還包括式I的化合物的N-氧化物衍生物和被保護的衍生物。例如，當式I的化合物含有可氧化的氮原子時，該氮原子可通過本領域公知的方法轉化為N-氧化物。當式I的化合物含有諸如羥基、羧基、硫醇或含有氮原子的任何基團的基團時，這些基團可用合適的「保護基(protecting group)」或「保護基(protective group)」保護。合適的保護基的系統列表可參見T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*(有機合成中的保護基), John Wiley & Sons, Inc. 1991，其公開內容通過引用其整體在此併入。式I的化合物的被保護的衍生物可通過本領域公知

的方法製備。

用於從外消旋混合物或立體異構物的非外消旋混合物製備和/或分開和分離單一立體異構物的方法在本領域中是公知的。例如，旋光的(R)-和(S)-異構物可使用手性合成組元或手性試劑製備，或使用常規技術拆分。對映體(R-和S-異構物)可經由本領域中具有通常知識者所知的方法拆分，例如經由：可例如通過結晶分離的非對映體鹽或複合體的形成；經可例如經由結晶分離的非對映體衍生物的形成，一個對映體與對映體特異性試劑選擇性反應(例如酶促氧化或還原)，隨後分離修飾的和未修飾的對映體；或在手性環境中，例如在手性支援體(諸如具有束縛的手性配體的矽石)上或存在手性溶劑時的氣-液或液相層析。應理解，如果所需的對映體經由以上描述的分離方案之一轉化為另一個化學實體，則可能需要進一步的步驟以釋放所需的對映體形式。可選地，可經由不對稱合成使用旋光的試劑、物質、催化劑或溶劑，或經由不對稱轉化將對映體轉化為其他物質，來合成具體的對映體。對於富含一種特定對映體的對映體的混合物，可經由重結晶進一步富集(且伴隨著產率的損失)主要成分的對映體。

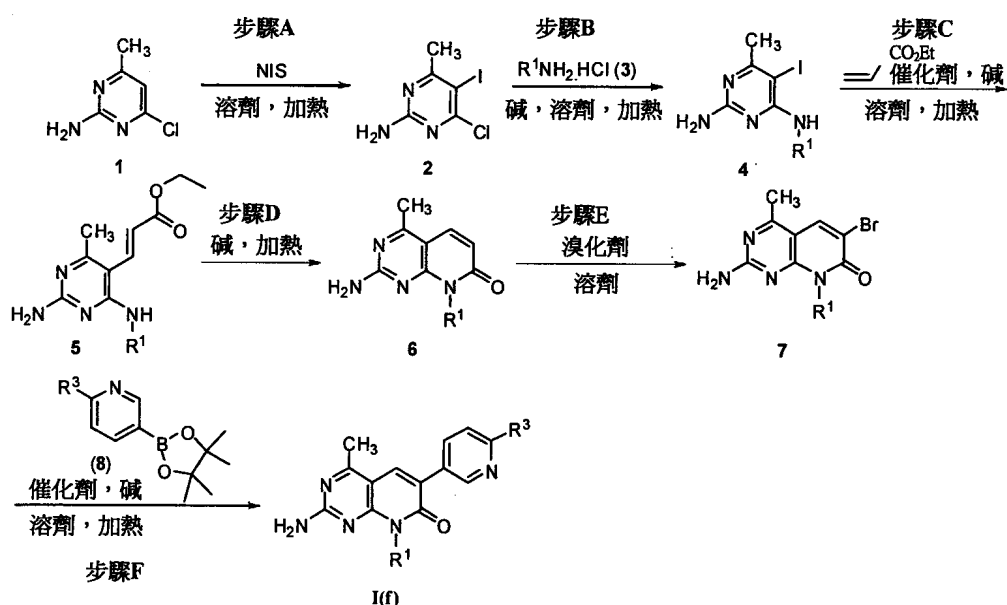
此外，本發明的化合物可以未溶劑化形式存在以及用藥學上可接受的溶劑(諸如水、乙醇以及類似溶劑)溶劑化的形式存在。一般來說，就本發明的目的而言，溶劑化形式被認為等同於未溶劑化的形式。

製備本發明的化合物的化學為本領域中具有通常知識者

所知。事實上，可能有多於一種方法製備本發明的化合物。以下的實施例闡釋但不限制本發明。使用本文描述的方案，以及本領域中具有通常知識者所知的方案，包括描述於 WO 2007/044813 和 WO 2008/127712 (這兩者通過引用在此併入) 的方案，可製備在下文中沒有特別描述的本發明的化合物。本文引用的所有參考文獻通過引用整體併入。

可如方案 1 中所描述，製備式 I 的化合物，其中 R^2 是氫，且 R^1 和 R^3 如發明內容中對式 I 的化合物的定義。

方案 1



步驟 A：商業上可獲得的中間體 1，在諸如甲醇的溶劑中，在約 $0^\circ C$ 下用碘化劑，諸如一氯化碘或一溴化碘處理，並使得其根據反應完成以生成 2 的需要而在室溫下反應大約過夜或更短時間。完成後，殘留物可用丙酮研磨。可選地，完成後，反應混合物可傾入 0.2 N 硫代硫酸鈉中

以驟冷額外的碘。可選地，可通過在諸如乙腈和/或甲醇的溶劑中，用 *N*-碘代琥珀醯亞胺加熱處理來製備中間體 2。

步驟 B：通過在諸如水和諸如水/乙醇混合物的溶劑中，在諸如 TEA 的鹼存在下，並通過加熱反應，使式 2 的中間體與商業上可獲得的伯胺 R^1NH_2 (為游離胺或其鹽，諸如鹽酸鹽) 反應，製備式 4 的中間體。

可選地，可逆序進行步驟 A 和 B 以產生式 4 的中間體。

步驟 C：然後，在諸如 DMA 或 DMF 的溶劑中，在諸如三乙胺的鹼存在下，並存在催化劑 (諸如存在 (+)BINAP 的 $Pd(OAc)_2$ 或諸如 $(Pd(PPh_3)_4)$ 的催化劑) 時，中間體 4 與丙烯酸乙酯反應。將反應加熱至約 95-100°C，並使得其根據反應完成以生成 5 的需要而反應大約過夜或更短時間。然後經由管柱層析任選地純化 5。

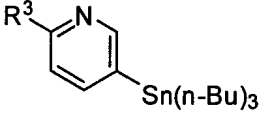
通過任選地在諸如 DIEA 的鹼存在下，在約室溫下，用 DBU 處理 5，製備 6。然後將反應混合物加熱至回流或約 170°C，並使之進行直到完成，約 5-15 h。蒸發溶劑後，殘留物用丙酮研磨，並經由過濾收集以產生 6。可選地，使反應冷卻至室溫，然後經由管柱層析直接純化。

在諸如 DCM 的溶劑中，在約室溫下，使 6 與溴化劑 (諸如 Br_2) 反應，製備中間體 7。然後，將反應混合物攪拌約三小時至過夜。過濾產生的產物，然後將其懸浮於諸如 DCM 的溶劑中，並用諸如三乙胺的鹼處理。有機層用水洗滌，並用諸如 Na_2SO_4 的乾燥劑乾燥以產生 7。可選地，完成後，

將反應混合物部分地濃縮，並加入丙酮，隨後濃縮，並在諸如乙酸乙酯的溶劑中沉澱，然後沉澱可經由過濾收集以產生7。

在溶劑(諸如DME-H₂O混合物或諸如二氧六環-H₂O混合物)中，在催化劑(諸如Pd(dpppf)₂或Pd(PPh₃)₄)存在下，且在鹼(諸如三乙胺或K₂CO₃)存在下，可使用式8的硼酸(或酯)對7進行Suzuki複合，所述式8的硼酸(或酯)是商業上可獲得的，或可使用本領域中具有通常知識者所知的技術製備。將反應混合物加熱至回流或約95-100°C，持續約3 h。冷卻至室溫後，反應混合物用水和乙酸乙酯分配。分離後，有機層用諸如Na₂SO₄的乾燥劑乾燥以產生式I(f)的化合物。

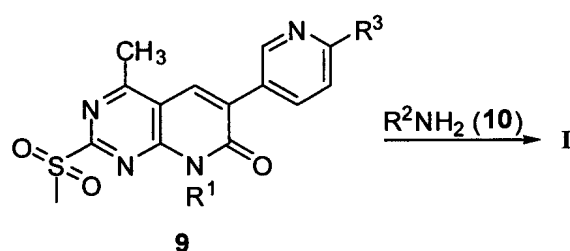
可選地，在溶劑(諸如甲苯)中，在催化劑(例如Pd(PPh₃)₄)存在下，且任選地在鹼(諸如乙基二異丙基胺

(Hunig鹼)的三乙胺)存在下，可使用式的錫試劑對7(為游離鹼或為鹽，諸如HBr鹽)進行Stille偶聯。將反應在約80-110°C下加熱約4小時。冷卻至室溫後，反應混合物可通過管柱層析純化以產生式I(f)的化合物。可選地，冷卻至室溫後，加入在氧化鋁上的40% KF。然後，將混合物通過矽藻土過濾以除去氧化鋁，然後用溶劑(諸如乙酸乙酯)洗滌矽藻土。然後，產生的濾液可用1 M KF水溶液和鹽水洗滌。有機層用諸如MgSO₄的乾燥劑乾燥，過濾，並真空濃縮。然後，可用二氯甲烷和己烷研磨殘留

物以產生式I(f)的化合物。

可選地，可如方案2所描述，製備式I的化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如發明內容中對式I的化合物的定義。

方案2

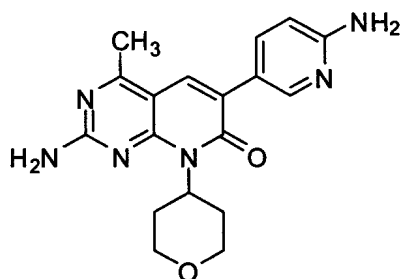


在諸如二氧六環的溶劑中，用商業上可獲得的式 R^2NH_2 的中間體處理中間體9(其可使用WO 2007/044813中描述的方案製備)，並在室溫下攪拌大約過夜以產生式I的化合物。

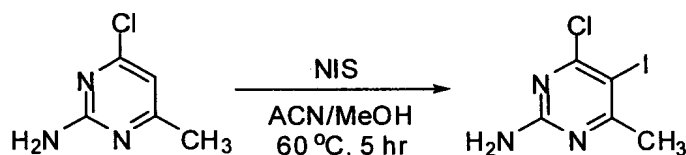
合成實施例

實施例1(化合物3)

2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶並[2,3-d]嘓啶-7(8H)-酮

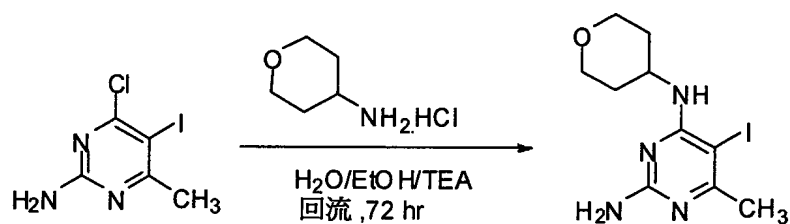


方案A



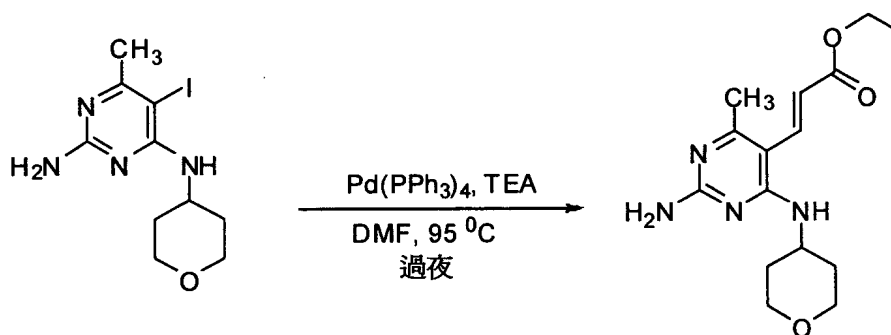
室溫下，將 *N*-碘代琥珀醯亞胺 (24.0g, 105.0 mmol) 加入到 2-氨基-4-氯-6-甲基嘧啶 (10.0 g, 70.0 mmol) 的乙腈 (100 mL) 和 MeOH (140 mL) 的懸浮液中。在氮氣下，將反應加熱至 60°C，並攪拌 5 h，然後冷卻至室溫。減壓蒸發約 80% 的溶劑，然後用乙醚 (200 mL) 稀釋混合物以獲得精細晶體 4-氯-5-碘-6-甲基嘧啶-2-胺 (產率：15.70g, 83.2%)。LC/MS：C₅H₅ClIN₃ 的計算值 (270.47)；實測值：272.65 (M+2)。HPLC 分析純度：97.3%

方案 B



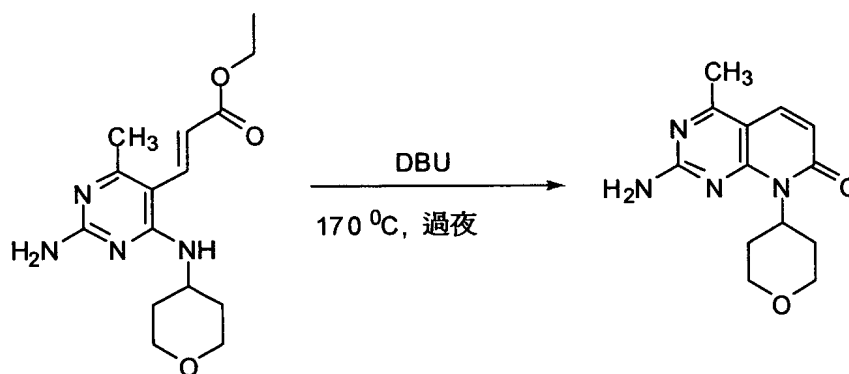
將三乙胺 (30.0 mL, 207.5 mmol) 和 4-氨基四氫吡喃鹽酸鹽 (9.75g, 71.2 mmol) 順序地加入到 4-氯-5-碘-6-甲基嘧啶-2-胺 (16.0 g, 59.3 mmol) 的 EtOH (200 mL) 和 H₂O (250 mL) 的懸浮液中。將反應加熱至回流，攪拌 72 h，然後冷卻至室溫。減壓蒸發約 80% 的溶劑。混合物在乙酸乙酯和 H₂O 之間分配。有機層用無水硫酸鈉乾燥，並真空濃縮以獲得粗產物。該產物經由快速層析 (50% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯) 純化以獲得淡黃色晶體 5-碘-6-甲基-*N*⁴-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)嘧啶-2,4-二胺 (產率：10.23g, 51.7%)。LC/MS：C₁₀H₁₅IN₄O 的計算值 (334.03)；實測值：335.08 (MH⁺)。HPLC 分析純度：>99.0%

方案 C



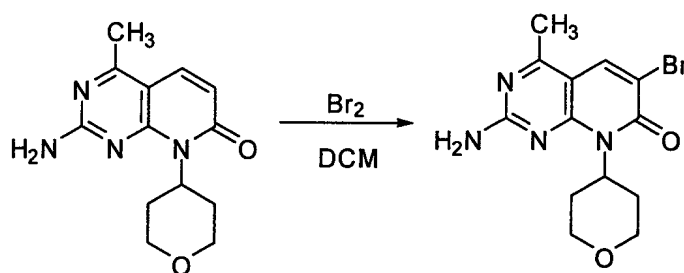
室溫下，將三乙胺(12.50 mL, 90.0 mmol)和丙烯酸乙酯(9.80 mL, 90.0 mmol)順序地加入到5-碘-6-甲基- N^4 -(四氫-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2,4-二胺(10.0 g, 30.0 mmol)的DMF(200 mL)溶液中。反應用氮氣吹洗5分鐘，並加入 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (10 mol%, 3.50g)。將反應加熱至 95°C ，在氮氣下攪拌過夜，然後冷卻至室溫。減壓蒸發幾乎所有的DMF。將反應傾入乙酸乙酯(500 mL)和 H_2O (300 mL)。收集有機層，並用無水硫酸鈉乾燥，並真空濃縮以獲得粗產物。該產物經由快速層析(70%乙酸乙酯/己烷至10% EtOH/乙酸乙酯)純化以獲得淡黃色半結晶(*E*)-3-(2-氨基-4-甲基-6-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(產率：6.85g, 75.0%)。LC/MS： $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ 的計算值(306.17)；實測值：307.2 (MH^+)。HPLC分析純度： $>97.0\%$ 。

方案 D



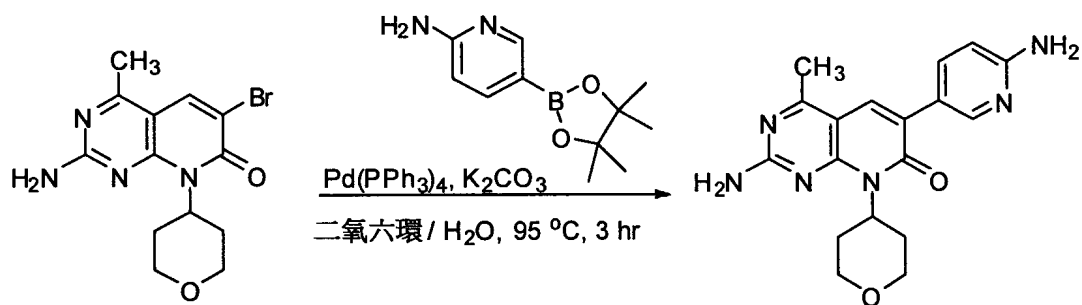
將 DBU (40 mL, 267.0 mmol) 加入到 (*E*)-3-(2-氨基-4-甲基-6-(四氫-2*H*-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯 (6.85 g, 22.4 mmol)。將反應加熱至 170°C，並攪拌 24hr。將其冷卻至 70°C，並且隨後加入 H₂O (100 mL) 以沉澱出晶體。將混合物在 3 h 內緩慢冷卻至室溫。收集棕色晶體，並用 H₂O 洗滌，產生所需產物 2-氨基-4-甲基-8-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)吡啶並 [2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮 (產率：3.0 g, 51.5%)。LC/MS: C₁₃H₁₆N₄O₂ 的計算值 (260.13)；實測值：261.2 (MH⁺)。HPLC 分析純度：>95%。

方案 E



將溴 (0.71 mL, 13.9 mmol) 滴加於 2-氨基-4-甲基-8-(四氫-2*H*-吡喃-3-基)吡啶並 [2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮 (3.0 g, 11.5 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 懸浮液。將這一反應在室溫下攪拌 3 h。減壓蒸發溶劑，直到已經除去約 80% 的溶劑。然後加入乙酸乙酯 (100 mL) 以獲得產物，淡黃色晶體的 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)吡啶並 [2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮 HBr 鹽 (產率：4.50 g, 92.7%)。LC/MS: C₁₃H₁₅BrN₄O₂ 的計算值 (339.04)。實測值：341.1 (M+2)。HPLC 分析純度：>97%。

方案 F



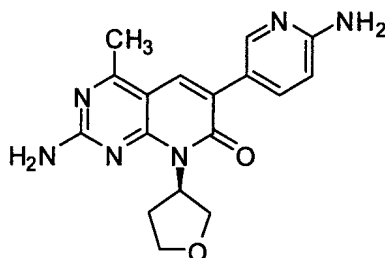
將 2-氨基吡啶-5-硼酸頻哪醇酯 (3.55 g, 16.06 mmol) 和 K_2CO_3 (4.50 g, 32.1 mmol) 加入到 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶並 [2,3-d] 嘧啶-7(8H)-酮 HBr 鹽 (4.50 g, 10.7 mmol) 的二氧六環 (100 mL) 和 H_2O (35 mL) 的懸浮液中。反應用氮氣吹洗 5 分鐘，並加入 $Pd(PPh_3)_4$ (1.24 g, 10 mol%)。在氮氣下，將其加熱至 95°C，並攪拌 3 h。3 h 後，HPLC 分析顯示沒有殘留起始材料。停止攪拌，並將這一反應混合物傾入乙酸乙酯 (200 mL) 和 H_2O (100 mL) 中。有機層被蒸發大約至其體積的 50%，並在約 3 h 內緩慢冷卻至室溫以沉澱粗產物。經由過濾收集固體，並用水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 洗滌以產生 2.5 g 的黃色固體粗產品。

將 1,4-二氧六環 (380 mL) 和去離子水 (91 mL) 加入到固體粗產品 (3.0 g) 中，並加熱到 70°C 以上以溶解該游離鹼。將 146 mg 的 Si-SPM3 清除樹脂 (按重量計 8%, PhosphonicS Ltd, Oxford, UK) 加入到該熱溶液中，並加熱至 85-90°C，持續 1 h。趁熱過濾反應混合物，並用 1,4-二氧六環 (20 mL) 洗滌燒瓶和濾器。減壓濃縮濾液，直到已經除去約 70% 的溶

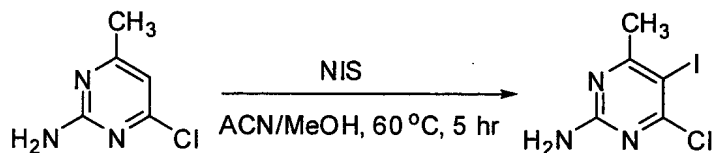
劑。在約4 h內，將懸浮液冷卻至室溫，並經由真空過濾收集沉澱的固體，用乙酸乙酯(30 mL)洗滌，並在高真空中乾燥過夜以獲得產物淡黃色晶體2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(產率：1.50 g, 39.8%)。LC/MS: $C_{18}H_{20}N_6O_2$ 的計算值(352.4)；實測值：353.04 (MH^+)。HPLC分析純度：>99%。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz)； δ 8.21 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.70 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.40 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.50 (m, 2H)。

實施例2 (化合物5)

2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



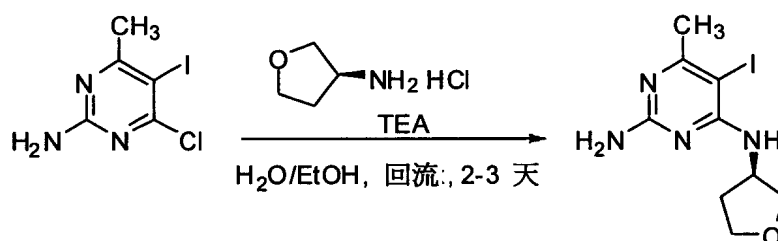
方案 G



室溫下，將*N*-碘代琥珀醯亞胺(Aldrich, 24 g, 105 mmol)加入到2-氨基-4-氯-6-甲基嘧啶(Aldrich, 10 g, 70mmol)的乙腈(100 mL)和MeOH (140 mL)溶液中。氮氣氣氛下，將反應混合物加熱至60°C，持續5 h。通過監測LC/MS，反應

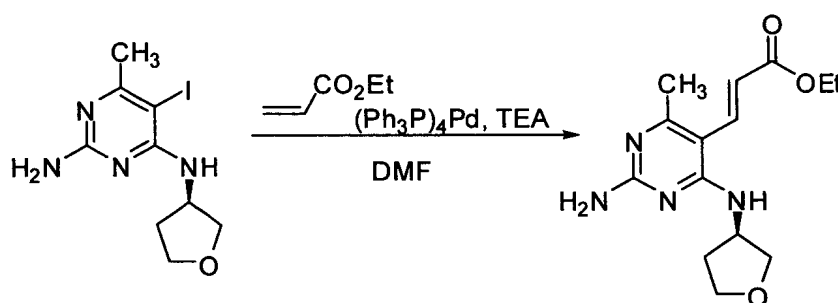
完成後，使其冷卻至室溫。將反應混合物放置於旋轉蒸發器，並將溶液蒸發至其初始體積的一半。加入乙醚(200 mL)，形成沉澱。真空過濾收集沉澱以獲得4-氯-5-碘-6-甲基嘧啶-2-胺(15.7 g, 83% 產率)； $C_5H_5ClIN_3$ 的 MS (EI)(272.65, $M+2$)：分析 HPLC 純度 >97%。

方案 H



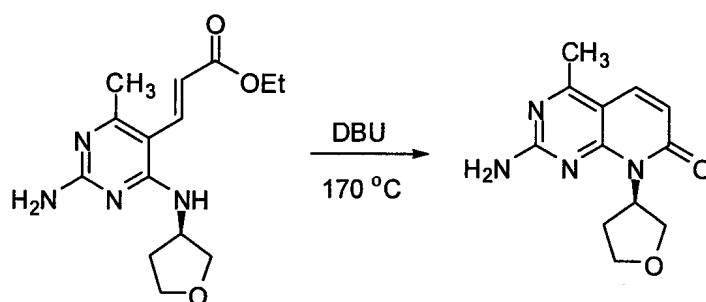
將4-氯-5-碘-6-甲基嘧啶-2-胺(7.03 g, 26.08 mmol)、鹽酸(R)-四氫呋喃-3-胺(Milestone PharmTech, 3.90 g, 31.3 mmol)和三乙胺(9.236 g, 91.3 mmol)在EtOH(150mL)和水(50mL)中的混合物回流2-3天。以LC/MS監測反應。完成後，將反應混合物冷卻至環境溫度，並在150 mL乙酸乙酯和200 mL水之間分配。水層用乙酸乙酯萃取3次。乾燥($MgSO_4$)合併的有機層並減壓濃縮。將殘留物在乙酸乙酯中重新結晶獲得(R)-5-碘-6-甲基- N^4 -(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2,4-二胺(4.53 g, 54% 產率)。 $C_9H_{13}IN_4O$ 的 MS (EI)：321.0 (MH^+)。

方案 J



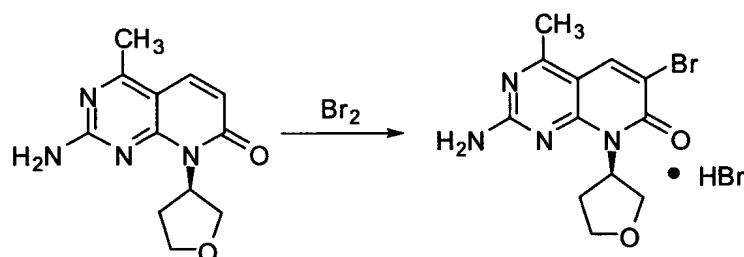
在氮氣和室溫下，將 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.635 g, 10 mol%) 加入到 (*R*)-5-碘-6-甲基-*N*⁴-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2,4-二胺 (4.53 g, 14.2 mmol)、丙烯酸乙酯 (4.25 g, 42.5 mmol) 和三乙胺 (4.30 g, 42.5 mmol) 的 DMF (150 mL) 溶液中。在氮氣氣氛下，將產生的混合物加熱至 95°C，持續 18 h。根據 LC/MS，反應完成後，將產生的混合物減壓濃縮，並直接進行管柱層析純化以獲得 (*R,E*)-3-(2-氨基-4-甲基-6-(四氫呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯 (產率 3.90 g, 94%)。C₁₄H₂₀N₄O 的 MS (EI): 293.2 (MH⁺)。

方案 K



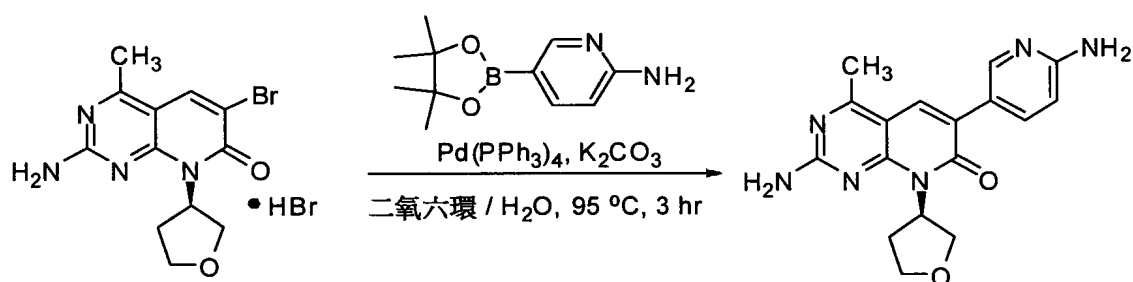
將 DBU (20 mL) 和 (*R,E*)-3-(2-氨基-4-甲基-6-(四氫呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯 (3.9 g, 13.4 mmol) 加入到燒瓶中。氮氣下，將反應混合物在 170°C 下攪拌 24 h。使混合物冷卻至室溫，並用水稀釋。水層用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，分離並用 MgSO_4 乾燥。混合物通過層析純化以獲得 (*R*)-2-氨基-4-甲基-8-(四氫呋喃-3-基)吡啶並 [2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮 (1.59 g, 48% 產率)；C₁₂H₁₄N₄O₂ 的 MS (EI): 247.1 (MH⁺)。

方案 L



室溫下，將溴(0.4 mL, 7.74 mmol)加入到(R)-2-氨基-4-甲基-8-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(1.59 g, 6.45 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液。將這一反應在室溫下攪拌2 h，並以LC/MS監測。真空除去溶劑，然後將乙酸乙酯加入到產生的粗材料以沉澱出黃色沉澱氫溴酸(R)-2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(2.60 g 定量)。這一溴化氫鹽用於下一反應，且不用進一步純化； $C_{12}H_{13}BrN_4O_2$ 的MS (EI)：325.0 (M^+), 327.0 ($M+2$)。

方案 M

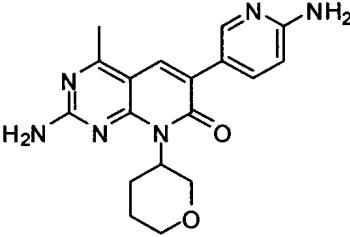
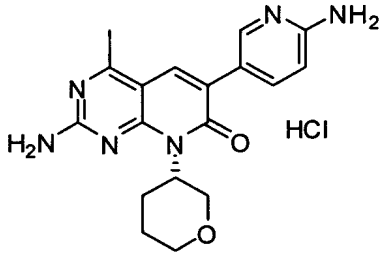
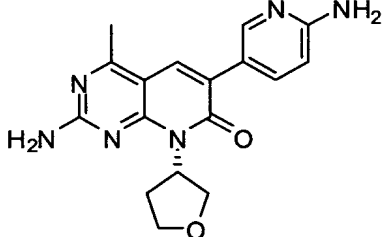


在氮氣氣氛下，將2-氨基吡啶-5-硼酸頻哪醇酯(2.43 g, 11.0 mmol)、 K_2CO_3 (3.05 g, 22.1 mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (170 mg, 2 mol%)加入到氫溴酸(R)-2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(2.97 g, 7.36 mmol)的1,4-二氧六環(100 mL)和水(25 mL)的溶液中。將反應混

合物在95℃下加熱3小時。根據LC/MS，反應完成後，將反應混合物用乙酸乙酯(200 mL)分配。水層中的沉澱經由過濾收集。同時，水層用乙酸乙酯(100 mL×3)洗滌，有機層用鹽水洗滌。收集有機層，並用MgSO₄乾燥，並過濾混合物。真空除去溶劑以獲得黃色固體。合併的固體用乙酸乙酯和水洗滌以獲得所需的產物(1.96 g, 79%產率, >98% HPLC純度)。

向固體產物加入1,4-二氧六環(150 mL)和去離子水(50 mL)，並加熱至80℃。向均勻的熱溶液加入98 mg的Si-SPM3清除樹脂(5% w/w, PhosphonicS Ltd, Oxford, UK)，並加熱至80℃，持續2 h。將反應混合物趁熱在矽藻土上過濾，並用1,4-二氧六環淋洗。減壓濃縮濾液，直到已經除去約70%的溶劑。在約2 h內，將懸浮液冷卻至室溫，且經由過濾收集沉澱的固體，用乙酸乙酯洗滌，並在高真空下乾燥過夜以獲得2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(927 mg, 37%產率, >99%純度)。將濾液濃縮，並重結晶以獲得額外的化合物(355 mg, 14%產率, >96%純度)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)；δ 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.22 (qr, 1H), 3.87 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.03 (m, 1H)。

實施例3-5使用與本文描述的方案相似的方案製備。

	1HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆)	MS (EI)
化合物1 	δ 8.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.46 (d, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.06 (bs, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.69 (m, 3H)	$C_{18}H_{20}N_6O_2$: 353.2 [MH] ⁺
化合物2 	δ 8.40 (s, 2H), 8.30 (m, 3H), 8.20 (s, 2H), 7.55 (d, 1H), 5.50 (brs, 1H), 4.48 (brs, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.71 (m, 3H)	$C_{18}H_{20}N_6O_2$: 353.1 [MH] ⁺
化合物4 	δ 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.20 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.22 (q, 1H), 3.87 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.03 (m, 1H)	$C_{17}H_{18}N_6O_2$: 339.2 [MH] ⁺

效用

合適的用於測量PI3K和mTOR活性以及化合物對其的抑制的體外測定為本領域所知。使用生物學實施例1和2描述的測定，已經測試了本發明的化合物，並已確定其為PI3K和mTOR的抑制劑。測量治療癌症的體外功效的測定為本領域所知。此外，基於細胞的腫瘤模型描述於生物學實施例，下文的實施例3中。用於測量增殖的測定描述於下文的生物學實施例4中。測量本發明的化合物的小鼠微粒體氧化的測定描述於下文的生物學實施例5中。本領域中具有通常知識者知道合適的癌症的體內模型。對於乳腺癌、

結腸腺癌和前列腺癌的體內模型的更多細節，參見下文的生物學實施例6、7和8。按照本文公開的以及本領域公開的實施例，本領域中具有通常知識者可確定本發明的化合物的抑制活性。

作為PI3K和mTOR的抑制劑，本發明的化合物用於治療疾病，特別是其中PI3K和/或mTOR活性引起疾病的病理和/或症狀學的癌症。例如，其中PI3K和/或mTOR活性引起其病理和/或症狀學的癌症包括乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、胃癌、成膠質細胞瘤、肝細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、子宮頸癌、胰腺癌、前列腺癌、急性粒細胞性白血病(AML)、慢性粒細胞性白血病(CML)、多發性骨髓瘤或甲狀腺癌。

生物學實施例

生物學實施例1

PI3K螢光素酶複合化學發光測定方案

PI3K α 活性被測定為使用螢光素酶-螢光素複合化學發光的激酶反應後，消耗的ATP的百分比。反應在384孔白色培養基結合微量滴定盤(Greiner)上進行。在20 μ L體積的緩衝液中結合測試化合物、ATP、受質(PIP2)和激酶啟動激酶反應。標準的PI3K α 測定緩衝液主要由50 mM Tris, pH 7.5、1 mM EGTA、10 mM MgCl₂、1 mM DTT和0.03% CHAPS組成。酶、ATP和受質的標準測定濃度分別是1.5 nM、1 μ M和10 μ M。反應混合物在環境溫度下溫育約2 h。激酶反應後，加入10 μ L小份螢光素酶-螢光素混合物

(Promega Kinase-Glo)，並且使用 Victor2 反應盤判讀器 (Perkin Elmer) 測量化學發光信號。總 ATP 消耗限制於 40-60%，且對照化合物的 IC₅₀ 值與文獻參考較好地相關。PI3K α 可用 PI3K β 、PI3K δ 或 PI3K γ 代替以確定化合物對 PI3K 的其他同種型的活性。

生物學實施例 2

mTOR/GbL/Raptor (mTORC1) ELISA 測定

4E-BP1 蛋白磷酸化之後，以 ELISA 測定格式 (format) 進行 mTORC1 酶活性的測量。所有的實驗以 384 孔格式進行。一般來說，含有變化濃度的測試化合物的 0.5 μ L DMSO 與 15 μ L 酶溶液混合。加入 15 μ L 含有受質的溶液啟動激酶反應。測定條件如下：0.2 nM mTORC1、10 μ M ATP 和 50 nM NHis 標記的 4E-BP1 於 20 mM Hepes 中，pH 7.2，1 mM DTT、50 mM NaCl、10 mM MnCl₂、0.02 mg/mL BSA、0.01% CHAPS、50 mM β -甘油磷酸酯。在環境溫度下溫育 120 分鐘後，將 20 μ L 反應體積轉移到 Ni-螯合物塗層的 384 孔反應盤中。4E-BP1 蛋白的結合步驟進行 60 分鐘，隨後每個用 50 μ L Tris-緩衝鹽溶液 (TBS) 洗滌 4 次。加入在 5% BSA-TBST (0.2% Tween-20 於 TBS 中) 中的抗磷酸-4E-BP1 兔-IgG (20 μ L, 1:5000)，並進一步溫育 60 分鐘。洗掉一級抗體 (50 μ L 洗滌 4 次) 後，相似地執行與二級 HRP-標記的抗 IgG 的溫育。用 TBST 的最終洗滌步驟之後，加入 20 μ L SuperSignal ELISA Femto (Pierce Biotechnology)，並使用 EnVision 反應盤判讀器測量螢光。

生物學實施例3**pS6 (S240/244) ELISA 測定 mTOR pS6 (S240/S244)****PC-3 End w/ DMSO and p-RPS6 (S240/S244) MCF-7 End****CELL_ELISA w/ DMSO**

PC-3和MCF-7細胞(都來自ATCC)在DMEM(Cellgro)中以每孔 8×10^3 個細胞接種於96孔反應盤(Corning, 3904)，DMEM其含有10% FBS(Cellgro)、1% NEAA (Cellgro)和1% 青黴素-鏈黴素(Cellgro)。為細胞固定ELISA準備兩塊反應盤，一塊用於pS6 (S240/244)，且一塊用於總S6。細胞在37°C，5% CO₂下溫育48 h，且生長培養基用無血清DMEM代替。將測試化合物在0.3% DMSO(媒介物)中的連續稀釋物加入到細胞中，並溫育3 h。為了固定細胞，除去培養基，並在室溫下，將100 μ L/孔的4%甲醛(Sigma Aldrich, F8775)的TBS(20 mM Tris, 500 mM NaCl)溶液加入到每個孔中，持續30分鐘。細胞用200 μ L含有0.1% Tween-20 (Bio-Rad，目錄# 170-6351)的TBS(TBST)洗滌3次，並在室溫下，用100 μ L 0.6% H₂O₂ (VWR International, 目錄# VW3742-1)的TBST溶液驟冷，持續30分鐘。反應盤用200 μ L TBST洗滌3次，並在室溫下，用100 μ L 5% BSA (Jackson ImmunoResearch, 001-000-173)的TBST溶液封閉，持續1 h。在5% BSA的TBST溶液中，1/500稀釋抗pS6 (S240/244)抗體(Cell Signaling Technology, 2215)和抗總S6抗體(Cell Signaling Technology, 2217)，且將50 μ L的任一一級抗體溶液加入到一個反應盤中以檢測pS6或總S6。4°C

下溫育過夜後，反應盤用 200 μ L TBST洗滌4次。在5% BSA的TBST溶液中，1/15000稀釋羊抗兔二級抗體(Jackson ImmunoResearch, 目錄# 111-035-003)。將100 μ L抗體溶液加入到每個孔中，並在室溫下溫育1 h。反應盤用200 μ L TBST洗滌3次，並用200 μ L TBS洗滌2次。室溫下製備化學發光受質(Super Signal Elisa Femto Chemiluminescent Substrate(超級信號 Elisa Femto化學發光受質)；Pierce, 37075)。加入每孔100 μ L的化學發光受質，然後將反應盤振盪1分鐘。在Wallac反應盤判讀器上立即讀出螢光。根據化合物處理孔的pS6比總S6信號的比值，標準化於DMSO處理的對照孔，確定IC₅₀值。

生物學實施例4

MCF-7和PC-3的2天BrdU細胞增殖測定MCF-7 2day 10%serum Proliferation (IC₅₀) and PC-3 2day 10%serum Proliferation (IC₅₀)

在MCF-7(ATCC)和PC-3(ATCC)細胞的生長培養基、DMEM (Cellgro, # 10-014-CV)+10%熱鈍化的FBS (Invitrogen)+1% Pen/Strep (Cellgro, # 30-002-CI)+1% NEAA (Cellgro, # 25-025-CI)中，MCF-7(ATCC)和PC-3(ATCC)細胞分別以15000和8000個細胞/孔的接種密度接種到96孔反應盤(Corning, # 3904)。細胞在37°C，5% CO₂下溫育過夜。然後，次日用化合物在細胞的生長培養基的連續稀釋物(含有最終濃度0.3%的DMSO)處理細胞。每個化合物濃度使用三個重複的孔。對照孔獲得0.3%在生長培養基中的

DMSO。反應盤在37°C，5% CO₂下溫育額外的48 hr。細胞用BrdU (Roche, # 10280879001, 20 μM)標記2-4 hr，然後在室溫下，用70% EtOH+0.1 M NaOH固定30分鐘。將抗BrdU-過氧化物酶 (Roche, # 11585860001, 1/2000 於PBS+1% BSA中)複合物加入到細胞中，此後，反應盤用1x PBS洗滌3次。加入化學發光受質溶液 (Pierce, # 3707A/B)，且使用Wallac Victor反應盤判讀器讀取螢光0.1秒。根據化合物處理的細胞增殖對比0.3% DMSO媒介物對照，確定IC₅₀值。

生物學實施例5

小鼠微粒體氧化測定

在小鼠肝微粒體部分存在下，測試化合物的微粒體氧化在96孔微量滴定盤中進行。肝微粒體製品從BD Gentest (目錄#452701)處購買。在肝微粒體和NADPH存在下，測試化合物在37°C下一式二份溫育30分鐘。反應混合物(75 μL)含有在100 mM磷酸鉀緩衝液，pH 7.4中的最終濃度15 μM的測試化合物、0.15% DMSO、0.5 mg/mL微粒體蛋白和1 mM NADPH。對照溫育物含有酶和受質的全部補體，但未加入NADPH。所有的測試設定(test-sets)包括參考CYP450受質以證實測定的性能。加入150 μL含有0.1%甲酸的乙腈終止反應。殘留的測試化合物的濃度以LC/MS/MS分析在Sciex API-3000儀器上確定。經由測試化合物(+/- NADPH)的峰積分相對於連同樣品注射的內標的峰積分的變化確定%氧化：

% 氧化 = [((峰積分_{化合物, 無 NADPH}/峰積分_{標準}) - (峰積分_{化合物, NADPH}/峰積分_{標準}))/100]

使用 Phenomenex Synergi Hydro-RP 柱 (Torrance, CA) 和由 0.1% 甲酸的乙腈溶液和 0.1% 甲酸的水溶液組成的流動相實現分析物的層析分離。使用 2-98% 乙腈的線性梯度從 HPLC 管柱洗脫化合物。給定樣品測量(例如相同樣品的多次注射)中觀察到的典型變化(即精度)為約 10%，因此可認為 +/- 10% 的實驗值等同於較少氧化或未氧化。較大的負實驗值(負值 > 10%) 可表明化合物的潛在 NADPH 依賴性代謝。

生物學實施例 6-8

藥效學外移植腫瘤模型

以下模型使用年齡 5-8 週和重量約 20-25 g 的雌性和雄性無胸腺裸小鼠 (NCr)。開始研究前，使動物適應至少 48 h。在這些研究期間，任意地為動物提供食物和水，並飼養於條件為 70-75°F 和 60% 相對濕度的房間中。用自動計時器維持 12 h 光亮和 12 h 黑暗的週期。每天檢查所有動物的化合物誘導的或腫瘤相關的死亡。

MCF-7 乳腺癌模型

37°C 加濕的 5% CO₂ 氣氛中，在增補了 10% 胎牛血清 (Cellgro)、青黴素 - 鏈黴素和非必需氨基酸的 DMEM (Cellgro) 中體外培養 MCF7 人乳腺癌細胞。第 0 天，通過胰蛋白酶化收穫細胞，並將在 100 μL 溶液中的 5×10⁶ 個細胞皮下植入雌性裸小鼠的後脅，所述溶液由 50% 冷 Hanks 平

衡鹽溶液和50%減少生長因子的基質膠(Becton Dickinson)組成。將轉應器(transponder)植入每個小鼠，用於鑑定和資料追蹤，且每天監測動物的臨床症狀和存活。

在雌性無胸腺裸小鼠中建立腫瘤，且當平均腫瘤重量達到100-200 mg時分期。本發明的化合物作為水溶液/均勻的水懸浮液(具有與1 N HCL的1:1的莫耳比)以10、25、50和100 mg/kg 每天一次(qd)或每天兩次(bid)口服施用14天。在14-19天的給藥期內，每週兩次確定腫瘤重量，且每天記錄體重。

Colo-205結腸模型

37°C 加濕的5% CO₂氣氛中，在增補了10%胎牛血清(Hyclone)、青黴素-鏈黴素和非必需氨基酸的DMEM (Mediatech)中體外培養Colo-205人結腸直腸癌細胞。第0天，通過胰蛋白酶化收穫細胞，並將在0.1 mL冰冷Hank平衡鹽溶液中的 3×10^6 個細胞(第10-15代，>95%生存力)皮內植入5-8週鼠齡的雌性無胸腺裸小鼠的後脅。將轉應器植入每個小鼠用於鑑定，且每天監測動物的臨床症狀和存活。

在雌性無胸腺裸小鼠中建立腫瘤，且當平均腫瘤重量達到100-200 mg時分期。本發明的化合物作為水溶液/均勻的水懸浮液(具有與1 N HCL的1:1的莫耳比)以10、25、50和100 mg/kg 每天一次(qd)或每天兩次(bid)口服施用14天。在14天的給藥期內，每週兩次確定腫瘤重量，且每天記錄體重。

PC-3前列腺癌模型

37°C 加濕的 5% CO₂ 氣氛中，在增補了 20% 胎牛血清 (Hyclone)、青黴素 - 鏈黴素和非必需氨基酸的 DMEM (Mediatech) 中體外培養 PC-3 人前列腺癌細胞。第 0 天，經由胰蛋白酶化收穫細胞，並將在 0.1 mL 冰冷 Hank 平衡鹽溶液中的 3×10^6 個細胞 (第 10-14 代，>95% 生存力) 皮下植入 5-8 週鼠齡的雄性裸小鼠的後脅。將轉應器植入每個小鼠用於鑑定，且每天監測動物的臨床症狀和存活。

在雄性無胸腺裸小鼠中建立腫瘤，且當平均腫瘤重量達到 100-200 mg 時分期。本發明的化合物作為水溶液/均勻的水懸浮液 (具有與 1 N HCl 的 1:1 的莫耳比) 以 10、25、50 或 100 mg/kg 每天一次 (qd) 或每天兩次 (bid) 口服施用 19 天。在 14-19 天的給藥期內，每週兩次確定腫瘤重量，且每天記錄體重。

對於皮下或皮內腫瘤，在各自對照和處理組中的每個動物的平均腫瘤重量在研究期間每週確定兩次。腫瘤重量 (TW) 通過用測徑器測量垂直直徑，使用以下公式確定：

$$\text{腫瘤重量 (mg)} = [\text{腫瘤體積} = \text{長 (mm)} \times \text{寬}^2 (\text{mm}^2)] / 2$$

記錄這些資料，並繪製在腫瘤重量與植入後天數的線圖上，並圖解地提供為腫瘤生長速率的指示。腫瘤生長的百分比抑制 (TGI) 用以下公式確定：

$$\left[1 - \frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right] * 100$$

其中 X_0 =成組日的所有腫瘤的平均TW

X_f =處理組第f天的TW

Y_f =媒介物對照組第f天的TW

如果腫瘤消退到低於它們的起始大小，則腫瘤消退的百分比用以下公式計算：

$$\left[\frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right] * 100$$

單獨計算每個腫瘤的腫瘤大小以獲得每個實驗組的平均±SEM值。使用2尾Student t檢驗確定統計顯著性(顯著性定義為 $P<0.05$)。

為了清楚和理解，通過示例說明和實施例在一些細節上描述了以上提及的發明。參考各種具體的實施方案和技術，已描述了本發明。然而，應理解，可進行許多變化和改良，且仍然屬於本發明的精神和範圍。可在附加的申請專利範圍的範圍內實踐變化和改良，這對本領域中具有通常知識者將是明顯的。因此，應理解以上描述意在示例，而非限制。因此，本發明的範圍不應該參考以上的描述來確定，而是代替的，應該參考下附申請專利範圍連同這些申請專利範圍等同替代的全部範圍來確定。本申請引用的所有專利、專利申請和出版物為所有目的經由引用整體併入本文，其程度如同每個專利、專利申請或出版物被如此單獨指明。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 0813701

67D 47/64 (2006.01)

※ 申請日： 08.9.29

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K31/519 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

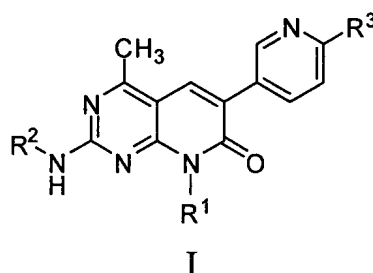
A61P25/00 (2006.01)

PI3K α 和mTOR的吡啶並嘧啶酮抑制劑

PYRIDOPYRIMIDINONE INHIBITORS OF PI3K α AND mTOR

二、中文發明摘要：

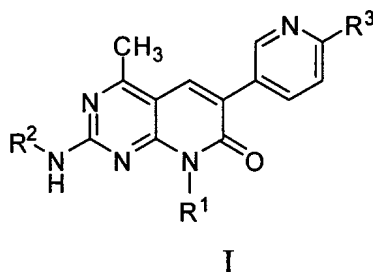
本發明涉及式I的化合物：



任選地為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外任選地為其藥學上可接受的鹽；以及製備和使用該化合物的方法。

三、英文發明摘要：

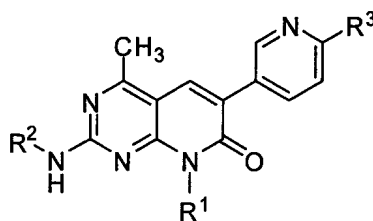
The invention is directed to Compounds of Formula I:



optionally as a single stereoisomer or mixture of stereoisomers thereof, and additionally optionally as a pharmaceutically acceptable salt thereof; as well as methods of making and using the compounds.

七、申請專利範圍：

1. 一種式I的化合物：



I,

任選地為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，
且額外地任選地為其藥學上可接受的鹽，其中

R^1 是四氫呋喃基或四氫吡喃基；

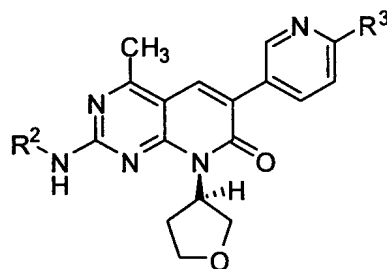
R^2 是氫或烷基；

R^3 是 $-NR^4R^{4a}$ ；且

R^4 和 R^{4a} 是氫。

2. 如申請專利範圍第1項所述的化合物，或其單一立體異構物或立體異構物的混合物，其中 R^2 是氫；任選地為其藥學上可接受的鹽。
3. 如申請專利範圍第1項所述的化合物，或其單一立體異構物或立體異構物的混合物，其中 R^2 是烷基；任選地為其藥學上可接受的鹽。
4. 如申請專利範圍第1、2或3項所述的化合物，或其單一立體異構物或立體異構物的混合物，其中 R^1 是四氫呋喃基；任選地為其藥學上可接受的鹽。
5. 如申請專利範圍第1、2或3項所述的化合物，或其單一立體異構物或立體異構物的混合物，其中 R^1 是四氫吡喃基；任選地為其藥學上可接受的鹽。

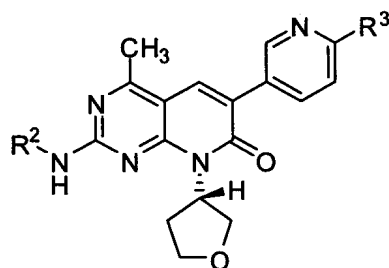
6. 如申請專利範圍第1、2或3項所述的化合物，其中所述式I的化合物依據式Ia



Ia ;

任選地為其藥學上可接受的鹽。

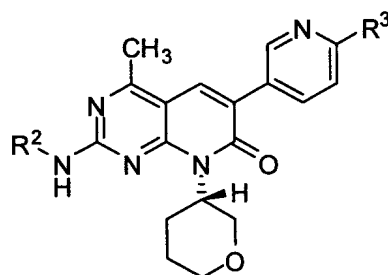
7. 如申請專利範圍第1、2或3項所述的化合物，其中所述式I的化合物依據式Ib



Ib ;

任選地為其藥學上可接受的鹽。

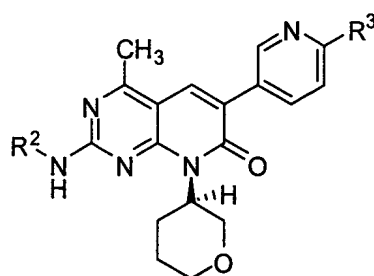
8. 如申請專利範圍第1、2或3項所述的化合物，其中所述式I的化合物依據式Ic



Ic ;

任選地為其藥學上可接受的鹽。

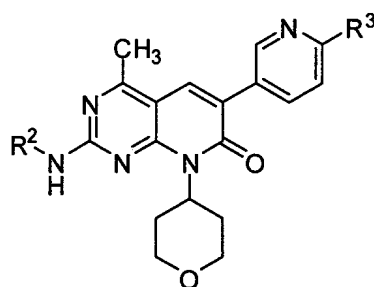
9. 如申請專利範圍第1、2或3項所述的化合物，其中所述式I的化合物依據式Id



Id ;

任選地為其藥學上可接受的鹽。

10. 如申請專利範圍第1、2或3項所述的化合物，其中所述式I的化合物依據式Ie



Ie ;

任選地為其藥學上可接受的鹽。

11. 如申請專利範圍第1項所述的化合物，其選自

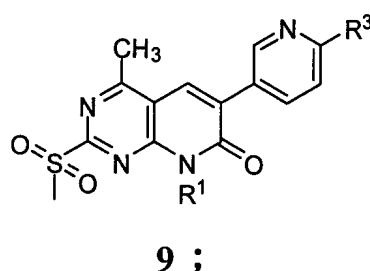
2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[(3S)-四氫-2H-吡喃-3-基]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[(3S)-四氫呋喃-3-基]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；和
2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[(3R)-四氫呋喃-3-基]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
任選地為其藥學上可接受的鹽。

12. 如申請專利範圍第10項所述的化合物，其指定為2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮，任選地為其藥學上可接受的鹽。
13. 如申請專利範圍第6項所述的化合物，其指定為2-氨基-6-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]吡啶並[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮，任選地為其藥學上可接受的鹽。
14. 一種藥物組合物，其包括申請專利範圍第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11項所述的化合物和藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑，所述化合物任選地為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，且額外地任選地為其藥學上可接受的鹽。
15. 一種藥物組合物，其包括申請專利範圍第12項所述的化合物和藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑，所述化合物任選地為其藥學上可接受的鹽。
16. 一種藥物組合物，其包括申請專利範圍第13項所述的化合物和藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑，所述化合物任選地為其藥學上可接受的鹽。
17. 一種如申請專利範圍第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13項所述的化合物，所述化合物任選地做為其單一立體異構物或立體異構物的混合物，額外地任選地為其藥學上可接受的鹽，並且額外地任選地含有藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑之用途，其係用以

製備用於治療疾病、病症或症候群的藥物。

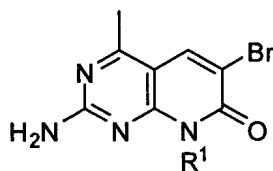
18. 如申請專利範圍第17項所述的用途，其中所述疾病是癌症。
19. 如申請專利範圍第18項所述的用途，其中所述癌症是乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、胃癌、成膠質細胞瘤、肝細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、子宮頸癌、胰腺癌、前列腺癌、急性粒細胞性白血病、慢性粒細胞性白血病、多發性骨髓瘤或甲狀腺癌。
20. 如申請專利範圍第19項所述的用途，其中所述癌症是卵巢癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、非小細胞肺癌、前列腺癌或成膠質細胞瘤。
21. 一種用於製備申請專利範圍第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12和13項中的任何一項所述的化合物的方法，其包括：

(a)使式9的中間體：



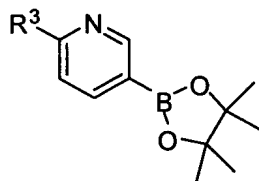
與式 R^2NH_2 的中間體反應以產生申請專利範圍第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13項所述的化合物；或

(b)使式7的中間體：



7 ;

與式 8 的中間體



8

反應以產生申請專利範圍第 1、2、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 項所述的化合物，其中是 R^2 氫；且
(d)任選地進一步拆分單一異構物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：