



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102712645 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 21

(21) 申请号 201080047955. 2

A61K 31/519(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 10. 19

A61P 11/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 11/06(2006. 01)

0918249. 4 2009. 10. 19 GB

A61P 17/00(2006. 01)

A61P 19/02(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 35/00(2006. 01)

2012. 04. 19

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 101448505 A, 2009. 06. 03, 权利要求

PCT/EP2010/065746 2010. 10. 19

1-36, 及说明书第2页、第20页第3段、第24页方案2, 第32至41页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W0 2005113554 A2, 2005. 12. 01, 全文.

W02011/048111 EN 2011. 04. 28

W0 2008138834 A1, 2008. 11. 20, 全文.

(73) 专利权人 瑞斯比维特有限公司

审查员 黄清昌

地址 英国白金汉郡

(72) 发明人 J·金-昂德伍德 伊藤一洋

P·J·默里 G·哈迪

F·A·布罗克菲尔德 C·J·布朗

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 徐晶 李进

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

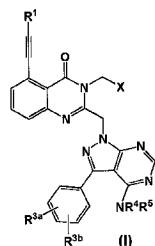
权利要求书9页 说明书75页

(54) 发明名称

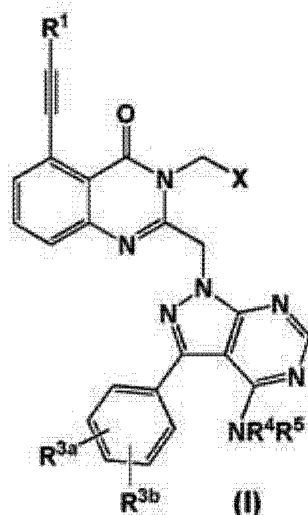
化合物

(57) 摘要

本发明涉及式(I)化合物和包含所述化合物的组合物以及所述化合物和其组合物于治疗上, 例如治疗炎症性疾病, 特别是呼吸道炎症性疾病的用途。本发明亦扩展到制备所述化合物的方法。



1. 一种式 (I) 化合物



其中

R^1 为 H ; 饱和或不饱和, 直链或支链 C_{1-15} 烷基链, 其中一或多个碳任选被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子替代, 其中所述链任选被一或多个基团取代, 所述基团独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基,

各芳基、杂芳基、碳环基或杂环基带有:

0 至 3 个选自下列的取代基: 卤素、-羟基、- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷氧基、- C_{2-3} 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、- C_{2-3} 烷基 OC_{1-3} 烷基、- C_{1-3} 羟基烷基、- C_{1-6} 卤烷基、氨基、- C_{1-4} 单或 - C_{2-8} 二 - 烷基氨基、- C_{1-4} 单或 - C_{2-8} 二 - 酰基氨基、- C_{0-6} 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、- C_{0-6} 烷基 S(O)_p NR^6R^7 、- C_{0-6} 烷基 NR^8C_{0-6} 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、- C_{0-6} 烷基 C(O) OC_{0-6} 烷基、- NR^8C_{0-6} 烷基 C(O) NR^6R^7 - NR^8C_{0-6} 烷基 C(O) C_{0-6} 烷基、- C_{0-6} 烷基 C(O) NR^6R^7 及 - C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基; 和 / 或一个芳基、杂环基或碳环基;

其中芳基为具有 6 至 14 个碳原子和 1 至 3 个环的单或多环基团, 其中至少一个环为芳族环;

杂芳基为包含一或多个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 C_{5-9} 芳族碳环或双环系;

碳环基为 C_{3-10} 饱和或部分饱和碳环系;

杂环基为包含一或多个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的饱和或部分不饱和及非芳族的 5 至 10 元环系;

X 为 C_{6-10} 芳基或 C_{5-9} 杂芳基, 各自被 R^{2a} 和 R^{2b} 取代, 其中 C_{5-9} 杂芳基为包含 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 C_{5-9} 芳族碳环或双环系,

其中 R^{2a} 选自: 氢、- C_{1-3} 烷基、卤代、羟基、氰基、- C_{1-3} 卤烷基、- C_{1-3} 烷氧基、- C_{2-3} 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、- C_{2-3} 烷基 OC_{1-3} 烷基、- C_{1-3} 羟基烷基、- C_{0-6} 烷基 S(O)_q C_{1-3} 烷基、- C_{0-6} 烷基 S(O)_p NR^6R^7 、- C_{0-6} 烷基 NR^8C_{0-6} 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、- C_{0-6} 烷基 C(O) OH、- C_{0-6} 烷基 C(O) OC_{1-6} 烷基、- NR^8C_{0-6} 烷基 C(O) NR^6R^7 、- NR^8C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基、- C_{0-6} 烷基 C(O) NR^6R^7 及 - C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基; 且

R^{2b} 选自: 氢、 C_{1-3} 烷基、卤代、羟基、氰基、- C_{1-3} 卤烷基、- C_{1-3} 烷氧基和 - C_{0-6} 烷基 S(O)_q C_{1-3} 烷基;

R^{3a} 为羟基；

R^{3b} 选自：氢、羟基、卤代、氰基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基和 $-S(O)_q C_{1-3}$ 烷基；

R^4 为氢或 $-C_{1-3}$ 烷基；

R^5 为氢或 $-C_{1-3}$ 烷基；

R^6 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基；

R^7 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基；

R^8 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基；

p 为 0 或整数 1 或 2；

q 为 0 或整数 1 或 2；

或其药学上可接受的盐。

2. 依据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中

R^1 为 H; 饱和或不饱和, 直链或支链 C_{1-10} 烷基链, 其中一或多个碳任选被选自 O、N、S(O)_p的杂原子替代, 其中所述链任选被一或多个基团取代, 所述基团独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基,

各芳基、杂芳基、碳环基或杂环基带有:

0 至 3 个选自下列的取代基: 卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、氨基、 $-C_{1-4}$ 单或 $-C_{2-8}$ 二 - 烷基氨基、 $-C_{1-4}$ 单或 $-C_{2-8}$ 二 - 酰基氨基、 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_p NR^6R^7 、 $-C_{0-6}$ 烷基 NR^8C_{0-6} 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) OC_{0-6} 烷基、 $-NC_{0-6}$ 烷基 C(O) NR^6R^7 、 $-NC_{0-6}$ 烷基 C(O) C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) NR^6R^7 和 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基; 和 / 或一个芳基、杂环基或碳环基;

X 为 C_{6-10} 芳基或 C_{5-9} 杂芳基, 各自被 R^{2a} 及任选被 R^{2b} 取代

其中 R^{2a} 选自氢、 $-C_{1-3}$ 烷基、卤代、羟基、氰基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_q C_{1-3} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_p NR^6R^7 、 $-C_{0-6}$ 烷基 NR^8C_{0-6} 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O)OH、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) OC_{1-6} 烷基、 $-NC_{0-6}$ 烷基 C(O) NR^6R^7 、 $-NR^8C_{0-6}$ 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) NR^6R^7 及 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基; 且

R^{2b} 选自氢、 C_{1-3} 烷基、卤代、氰基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基和 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_q C_{1-3} 烷基;

R^{3a} 为羟基;

R^{3b} 为氢、羟基、卤代、氰基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-S(O)_q C_{1-3}$ 烷基;

R^4 为氢或 $-C_{1-3}$ 烷基;

R^5 为氢或 $-C_{1-3}$ 烷基;

R^6 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基;

R^7 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基;

R^8 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基;

p 为 0 或整数 1 或 2;

q 为 0 或整数 1 或 2;

或其药学上可接受的盐。

3. 依据权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物, 其中 R^1 为 $-CH_2CH_2CH_2C(O)N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 。

4. 依据权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物, 其中 R^1 为 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 。

5. 依据权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物, 其中 R^{2a} 选自: 氯代、氟代、氰基、甲氧基、三氟甲基和 SO_2CH_3 。

6. 依据权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物, 其中 R^{2a} 位于邻位。

7. 依据权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物, 其中 R^4 为氢。

8. 依据权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物, 其中 R^5 为氢。

9. 依据权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物, 其中 R^{3a} 在间位上。

10. 依据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中碳环基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基; 和其中杂芳基为包含 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 C_{5-9} 芳族碳环或双环系; 和其中杂环意指指包含 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的饱和或部分不饱和及非芳族的 5 至 10 元环系; 和其中芳基为具有 6 至 10 个碳原子的单或双环基团, 其中至少一个环为芳族环。

11. 依据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中该化合物选自:

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)己-5-炔酸;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

3-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(3-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(5-(环戊基氨基)戊-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-(2-吗啉代乙氧基)丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(甲基磺酰基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(甲基磺酰基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

3-((2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-(甲基磺酰基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

3-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-甲氧基苄基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-(2-甲氧基乙氧基)丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氯-2-氟

苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2,6-二氟苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯-2-氟苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-氟苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-环戊基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(3-(苄基氧基)丙-1-炔基)-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(5-羟基戊-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3,4-二氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苄基-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-三氟甲基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

4-((2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟-4-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

1-(3-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙-2-炔基)脲;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氟苄基)-5-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-氟-3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-苯氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氟苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(7-吗啉代-7-氧代庚-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(5-吗啉代-5-氧代戊-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-氧代-6-(哌啶-1-基)己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-二乙基己-5-炔酰胺;

7-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)庚-6-炔酸;

2-乙酰氨基-N-(3-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙-2-炔-1-基)乙酰胺;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

3-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(苯并呋喃-5-基甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-吗啉代哌啶-1-基)-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

5-(6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-氧代己-1-炔-1-基)-2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

N-(4-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯

苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁-3-炔-1-基)吗啉-4-甲酰胺;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(5-(双(2-甲氧基乙基)氨基)戊-1-炔基)-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-环戊基己-5-炔酰胺;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)己-5-炔酰胺;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-吗啉代乙基)己-5-炔酰胺;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)己-5-炔酰胺;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)己-5-炔酰胺;

6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)己-5-炔酰胺;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺;

6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)己-5-炔酰胺;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)己-5-炔酰胺;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-异丙基己-5-炔酰胺;

6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-异丙基己-5-炔酰胺;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-二甲基己-5-炔酰胺;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-氧代-6-(吡咯烷-1-基)己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(吡咯烷-3-基)己-5-炔酰胺;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

2-((4-氨基-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮

或其药学上可接受的盐。

12. 依据权利要求 11 的式 (I) 化合物, 其中所述化合物为 6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺或其药学上可接受的盐。

13. 一种药用组合物, 其包含与一或多种医药上可接受稀释剂或载剂组合的依据权利要求 1 至 12 中任一项的化合物。

14. 依据权利要求 1 至 12 中任一项的式 (I) 化合物在制备用于治疗或预防选自下列的病症的药物中的用途:

慢性阻塞性肺病、哮喘、囊性纤维化、结节病、特发性肺纤维化、鼻炎、鼻窦炎、结膜炎、过敏性皮炎、接触性皮炎、银屑病、溃疡性结肠炎、继发于类风湿性关节炎或骨关节炎的关节炎、类风湿性关节炎、胰腺炎、恶病质;

或者在制备用于抑制肿瘤的生长和转移的药物中的用途。

15. 依据权利要求 14 的用途, 其中所述药物用于治疗或预防慢性支气管炎、肺气肿、儿童哮喘、过敏性结膜炎或过敏性鼻炎; 或者用于抑制非小细胞肺癌、乳癌、胃癌、结肠直肠癌和恶性黑色素瘤的生长和转移。

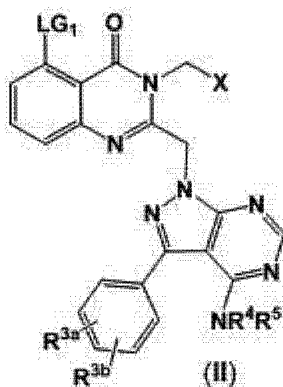
16. 依据权利要求 13 的药用组合物在制备用于治疗或预防选自下列的病症的药物中的用途:

慢性阻塞性肺病、哮喘、囊性纤维化、结节病、特发性肺纤维化、鼻炎、鼻窦炎、结膜炎、过敏性皮炎、接触性皮炎、银屑病、溃疡性结肠炎、继发于类风湿性关节炎或骨关节炎的关节炎、类风湿性关节炎、胰腺炎、恶病质;

或者在制备用于抑制肿瘤的生长和转移的药物中的用途。

17. 依据权利要求 16 的用途, 其中所述药物用于治疗或预防慢性支气管炎、肺气肿、儿童哮喘、过敏性结膜炎或过敏性鼻炎; 或者用于抑制非小细胞肺癌、乳癌、胃癌、结肠直肠癌和恶性黑色素瘤的生长和转移。

18. 一种式 (II) 的中间体:



其中 LG_1 表示卤素, X 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 如在权利要求 1 中所定义。

19. 依据权利要求 1-12 中任一项的式 (I) 化合物与一种或多种选自以下的其它活性成分结合用于制备药物的用途:

类固醇;

β 激动剂;

黄嘌呤;

蕈毒碱拮抗剂;

p38 MAP 激酶抑制剂,

所述药物用于治疗或预防呼吸疾病。

20. 依据权利要求 1-12 中任一项的式 (I) 化合物与抗病毒药物结合用于制备药剂的用途, 所述药剂用于治疗哮喘的病毒性恶化、慢性阻塞性肺病的病毒性恶化、流感病毒、鼻病毒或呼吸道合胞病毒、丙型肝炎或 HIV。

21. 依据权利要求 20 的用途, 其中所述抗病毒药物是无环鸟苷、达菲、扎那米韦或干扰素。

化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及为磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3 激酶) 抑制剂的化合物。特别地, 本发明涉及抑制 PI3 激酶 δ 亚型及任选地, 另外抑制其 γ 和 α 亚型的化合物及其于治疗上的用途, 包括于药物组合中, 特别是在治疗炎症性疾病, 包括肺的炎症性疾病例如 COPD 和哮喘的用途。本公开也扩展到制备所述化合物和包含所述化合物的药用组合物的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 脂质激酶催化脂质的磷酸化作用, 产生各类涉及广泛范围的生理过程的调节作用, 包括细胞迁移和粘附的物质。PI3- 激酶属于此类酶且为膜相关蛋白, 其催化脂质的磷酸化作用, 脂质本身与细胞膜相关。PI3- 激酶 δ (PI3 激酶 δ) 为 I 型 PI3 激酶的四种同工型之一, 负责产生各种介导细胞信号传递的 3' - 磷酸化磷酸肌醇, 且牵涉许多细胞过程例如炎症、生长因子信号传递、恶性转化和免疫 (参见 Rameh, L. E. 和 Cantley, L. C. J. Biol. Chem., 1999, 274 :8347-8350)。

[0004] 在数种模型中使用 pan-PI3 激酶抑制剂例如 LY-294002 和渥曼青霉素, 已确认 PI3 激酶与控制炎症有关 (Ito, K. 等人, J Pharmacol. Exp. Ther., 2007, 321 :1-8)。最近已进行使用或者选择性 PI3 激酶抑制剂或者缺乏特异性酶同工型的基因剔除小鼠的研究。这些研究已验证由 PI3 激酶控制的路径在炎症中的作用。在卵白蛋白致敏的、卵白蛋白攻击的小鼠中已发现, PI3 激酶 δ 选择性抑制剂 IC-87114 抑制气道过度反应、IgE 释放、促炎细胞因子 (pro-inflammatory cytokine) 表达、炎症细胞聚集在肺部和血管渗透 [Lee, K. S. 等人, J. Allergy Clin. Immunol., 2006, 118 :403-409 及 Lee, K. S. 等人, FASEB J., 2006, 20 :455-65]。此外, IC-87114 降低经 TNF α 刺激的嗜中性粒细胞累积在小鼠肺及嗜中性粒细胞功能 [Sadhu, C. 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 308 :764-9]。PI3 激酶 δ 同工型被胰岛素和其它生长因子, 以及 G- 蛋白偶合蛋白信号传递和炎症细胞因子所活化。最近, 已报告在鼠类模型中, 当经由气雾施予时, PI3 激酶双重 δ/γ 抑制剂 TG100-115 抑制肺嗜酸性粒细胞、介白素 -13 以及粘蛋白聚集和气道过度反应。同一位作者也报道此化合物能抑制由或者 LPS 或者烟雾 (cigarette smoke) 所引起的肺嗜中性细胞增多症 [Doukas, J. 等人, J Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 328 :758-765]。

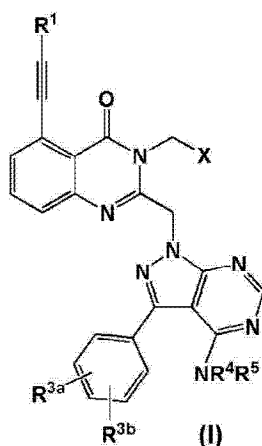
[0005] 因为也经氧化压力激活, 所以当涉及高水平的氧化压力时, PI3 激酶 δ 同工型同样地为这些疾病的治疗干预措施的相应的靶标。PI3 激酶信号传导路径的下游介质包括 Akt (丝氨酸 / 苏氨酸蛋白质激酶) 及哺乳动物的雷帕霉素靶酶 mTOR。最近的研究已显示, 导致 Akt 磷酸化的 PI3 激酶 δ 的活化能引发其它皮质类固醇敏感细胞中皮质类固醇抗性的状态 [To, Y. 等人, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182 :897-904]。这些观察产生了此信号传递级联, 如在患有 COPD 的患者及那些抽烟的哮喘患者的肺中所观察到的, 可能为造成炎症的皮质类固醇不敏感性的机制, 因而使其肺部氧化压力增加的假设。事实上, 茶碱, 一种用于治疗 COPD 和哮喘的化合物已显示, 经由涉及与 PI3 激酶 δ 所控制的路径相互作用的机制可逆转类固醇的不敏感性 [To, Y. 等人, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182 :897-904]。

[0006] 目前主要的哮喘和 COPD 的治疗为使用临床上判断适合的皮质类固醇、葑毒碱拮抗剂和 β_2 -激动剂的组合物的吸入疗法。一种寻求 COPD 和哮喘的未满足医疗需求的方法是鉴别新的治疗剂,例如适合用作吸入药物,当其用作单一治疗或与一或多种此三种药理类型的药物组合时,具有提供显著利益的效力。因此,仍需要鉴别及开发对哮喘、COPD 和其它炎性疾病具有提供增强的治疗效力潜在性的同工型选择性 PI3 激酶抑制剂。

[0007] 发明简述

[0008] 根据本发明,提供式 (I) 化合物:

[0009]



[0010] 其中

[0011] R^1 为 H、饱和或不饱和,直链或支链 C_{1-15} 烷基链,其中一或多个碳(例如 1、2 或 3 个碳,适合地 1 或 2 个,特别是 1 个)任选被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子替代(例如 CH_2 基团被 O 或被 NH,或被 S 或被 SO_2 替代,或在所述链末端或支链上的 $-CH_3$ 基团被 OH 或被 NH_2 替代),其中所述链任选被一或多个基团(例如 1 至 3 个,如 2 个基团)取代,所述基团独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基,

[0012] 各芳基、杂芳基、碳环基或杂环基带有:

[0013] 0 至 3 个选自下列的取代基:卤素、-羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-C_{2-3}$ 烷基 OC_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、氨基、 $-C_{1-4}$ 单或 $-C_{2-8}$ 二-烷基氨基、 $-C_{1-4}$ 单或 $-C_{2-8}$ 二-酰基氨基、 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_p NR^6R^7 、 $-C_{0-6}$ 烷基 NR^8C_{0-6} 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) OC_{0-6} 烷基、 $-NR^8C_{0-6}$ 烷基 C(O) NR^6R^7 、 $-NR^8C_{0-6}$ 烷基 C(O) C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) NR^6R^7 及 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基;和/或一个芳基、杂环基或碳环基;

[0014] X 为 C_{6-10} 芳基或 C_{5-9} 杂芳基,各自被 R^{2a} 和 R^{2b} 取代

[0015] 其中 R^{2a} 选自:氢、 $-C_{1-3}$ 烷基、卤代、羟基、氰基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-C_{2-3}$ 烷基 OC_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_q C_{1-3} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_p NR^6R^7 、 $-C_{0-6}$ 烷基 NR^8C_{0-6} 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) OH、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) OC_{1-6} 烷基、 $-NR^8C_{0-6}$ 烷基 C(O) NR^6R^7 、 $-NR^8C_{0-6}$ 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) NR^6R^7 及 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基;和

[0016] R^{2b} 选自:氢、 C_{1-3} 烷基、卤代、羟基、氰基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基和 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_q C_{1-3} 烷基;

[0017] R^{3a} 为羟基；

[0018] R^{3b} 选自：氢、羟基、卤代、氰基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基和 $-S(O)_qC_{1-3}$ 烷基；

[0019] R^4 为氢或 $-C_{1-3}$ 烷基；

[0020] R^5 为氢或 $-C_{1-3}$ 烷基；

[0021] R^6 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基；

[0022] R^7 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基；

[0023] R^8 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基；

[0024] p 为 0 或整数 1 或 2；

[0025] q 为 0 整数 1 或 2

[0026] 或其药学上可接受的盐,包括其所有的立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

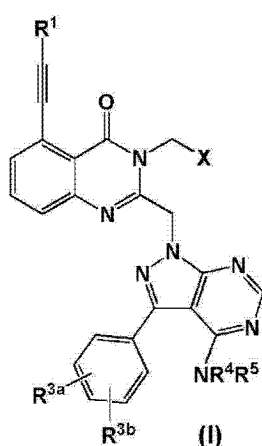
[0027] 在一实施方案中, R^1 为H、饱和或不饱和,直链或支链 C_{1-12} 烷基链,其中一或多个碳(例如 1、2 或 3 个碳,适合地 1 或 2 个,特别是 1 个)任选被选自 O、N、S(O)_p的杂原子替代(例如 CH_2 基团被 O 或被 NH,或被 S 或被 SO_2 替代,或在所述链末端或支链上的 $-CH_3$ 基团被 OH 或被 NH_2 替代),其中所述链任选被一或多个基团(例如 1 至 3 个,如 2 个基团)取代,所述基团独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基,

[0028] 各芳基、杂芳基、碳环基或杂环基带有：

[0029] 0 至 3 个选自下列的取代基：卤素、羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 烷基 OC_{1-3} 烷基、 $-C_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、氨基、 $-C_{1-4}$ 单或 $-C_{2-8}$ 二-烷基氨基、 $-C_{1-4}$ 单或 $-C_{2-8}$ 二-酰基氨基、 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 S(O)_p NR^6R^7 、 $-C_{0-6}$ 烷基 NR^8C_{0-6} 烷基 S(O)_p C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) OC_{0-6} 烷基、 $-NR^8C_{0-6}$ 烷基 C(O) NR^6R^7 、 $-NR^8C_{0-6}$ 烷基 C(O) C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) NR^6R^7 和 $-C_{0-6}$ 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基；和 / 或一个芳基、杂环基或碳环基。

[0030] 在一实施方案中,提供式 (I) 化合物：

[0031]



[0032] 其中

[0033] R^1 为H、饱和或不饱和,直链或支链 C_{1-10} 烷基链,其中一或多个碳(例如 1、2 或 3 个碳,适合地 1 或 2 个,特别是 1 个)任选被选自 O、N、S(O)_p的杂原子替代(例如 CH_2 基团被 O 或被 NH,或被 S 或被 SO_2 替代,或在所述链末端或支链上的 $-CH_3$ 基团被 OH 或被 NH_2 替代),其中该链任选被一或多个基团(例如 1 至 3 个,如 2 个基团)取代,所述基团独立地选

自氧代、卤素、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基，

[0034] 各芳基、杂芳基、碳环基或杂环基带有：

[0035] 0 至 3 个选自下列的取代基：卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、氨基、 $-C_{1-4}$ 单或 $-C_{2-8}$ 二-烷基氨基、 $-C_{1-4}$ 单或 $-C_{2-8}$ 二-酰基氨基、 $-C_{0-6}$ 烷基 $S(O)_p C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 $S(O)_p NR^6 R^7$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基 $NR^8 C_{0-6}$ 烷基 $S(O)_p C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 $C(O) OC_{0-6}$ 烷基、 $-NC_{0-6}$ 烷基 $C(O) NR^6 R^7$ 、 $-NC_{0-6}$ 烷基 $C(O) C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 $C(O) NR^6 R^7$ 和 $-C_{0-6}$ 烷基 $C(O) C_{1-6}$ 烷基；和 / 或一个芳基、杂环基或碳环基；

[0036] X 为 C_{6-10} 芳基或 C_{5-9} 杂芳基，各自被 R^{2a} 及任选被 R^{2b} 取代

[0037] 其中 R^{2a} 为氢、 $-C_{1-3}$ 烷基、卤代、羟基、氰基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 $S(O)_q C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 $S(O)_p NR^6 R^7$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基 $NR^8 C_{0-6}$ 烷基 $S(O)_p C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 $C(O) OH$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基 $C(O) OC_{1-6}$ 烷基、 $-NC_{0-6}$ 烷基 $C(O) NR^6 R^7$ 、 $-NR^8 C_{0-6}$ 烷基 $C(O) C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基 $C(O) NR^6 R^7$ 及 $-C_{0-6}$ 烷基 $C(O) C_{1-6}$ 烷基；且

[0038] R^{2b} 为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代、氰基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-C_{0-6}$ 烷基 $S(O)_q C_{1-3}$ 烷基；

[0039] R^{3a} 为羟基；

[0040] R^{3b} 为氢、羟基、卤代、氰基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-S(O)_q C_{1-3}$ 烷基；

[0041] R^4 为氢或 $-C_{1-3}$ 烷基；

[0042] R^5 为氢或 $-C_{1-3}$ 烷基；

[0043] R^6 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基；

[0044] R^7 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基；

[0045] R^8 为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基；

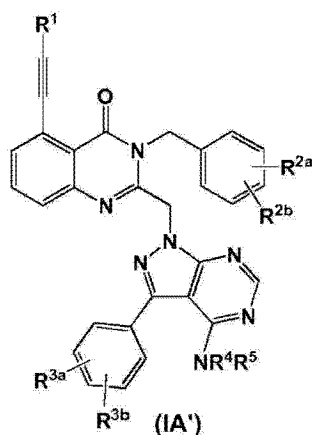
[0046] p 为 0 或整数 1 或 2；

[0047] q 为 0 或整数 1 或 2；

[0048] 或其药学上可接受的盐，包括其所有的立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0049] 在一实施方案中，本公开提供式 (IA') 化合物：

[0050]



[0051] R^1 为 H、饱和或不饱和，直链或支链 C_{1-15} 烷基链，其中一或多个碳（例如 1、2 或 3 个碳，适合地 1 或 2 个，特别是 1 个）任选被选自 O、N、 $S(O)_p$ 的杂原子替代（例如 CH_2 基团被 O 或被 NH，或被 S 或被 SO_2 替代，或在所述链末端或支链上的 $-CH_3$ 基团被 OH 或被 NH_2 替

代),其中该链任选被一或多个基团(例如1至3个,如2个基团)取代,所述基团独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基,

[0052] 各芳基、杂芳基、碳环基或杂环基带有:

[0053] 0至3个选自下列的取代基:卤素、-羟基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₂₋₃烷氧基 OC₁₋₃烷基、-C₂₋₃烷基 OC₁₋₃烷基、-C₁₋₃羟基烷基、-C₁₋₆卤烷基、氨基、-C₁₋₄单或-C₂₋₈二-烷基氨基、-C₁₋₄单或-C₂₋₈二-酰基氨基、-C₀₋₆烷基 S(O)_pC₁₋₆烷基、-C₀₋₆烷基 S(O)_pNR⁶R⁷、-C₀₋₆烷基 NR⁸C₀₋₆烷基 S(O)_pC₁₋₆烷基、-C₀₋₆烷基 C(O)OC₀₋₆烷基、-NR⁸C₀₋₆烷基 C(O)NR⁶R⁷-NR⁸C₀₋₆烷基 C(O)C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基 C(O)NR⁶R⁷和 -C₀₋₆烷基 C(O)C₁₋₆烷基;和/或一个芳基、杂环基或碳环基;

[0054] R^{2a}为氢、-C₁₋₃烷基、卤代、羟基、氰基、-C₁₋₃卤烷基、-C₁₋₃烷氧基、-C₂₋₃烷氧基 OC₁₋₃烷基、-C₁₋₃羟基烷基、-C₀₋₆烷基 S(O)_qC₁₋₃烷基、-C₀₋₆烷基 S(O)_pNR⁶R⁷、-C₀₋₆烷基 NR⁸C₀₋₆烷基 S(O)_pC₁₋₆烷基、-C₀₋₆烷基 C(O)OH、-C₀₋₆烷基 C(O)OC₁₋₆烷基、-NC₀₋₆烷基 C(O)NR⁶R⁷、-NR⁸C₀₋₆烷基 C(O)C₁₋₆烷基、-C₀₋₆烷基 C(O)NR⁶R⁷和 -C₀₋₆烷基 C(O)C₁₋₆烷基;

[0055] R^{2b}为氢、C₁₋₃烷基、卤代、氰基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷氧基、C₀₋₆烷基 S(O)_qC₁₋₃烷基;

[0056] R^{3a}为羟基;

[0057] R^{3b}为氢、羟基、卤代、氰基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃烷氧基、S(O)_qC₁₋₃烷基;

[0058] R⁴为氢或 -C₁₋₃烷基;

[0059] R⁵为氢或 -C₁₋₃烷基;

[0060] R⁶为氢或 -C₁₋₆烷基;

[0061] R⁷为氢或 -C₁₋₆烷基;

[0062] R⁸为氢或 -C₁₋₆烷基;

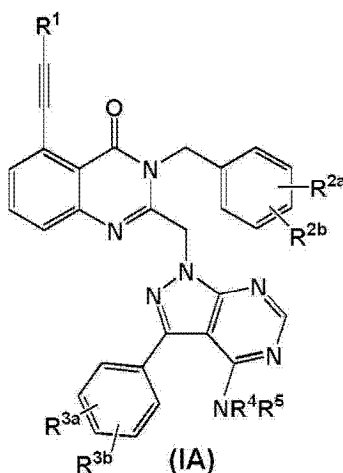
[0063] p 为 0 或整数 1 或 2;

[0064] q 为 0 或整数 1 或 2;

[0065] 或其药学上可接受的盐,包括其所有的立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0066] 在一实施方案中,本公开提供式 (IA) 化合物:

[0067]



[0068] R¹为H、饱和或不饱和,直链或支链C₁₋₁₅烷基链(例如C₁₋₁₂烷基链或C₁₋₁₀烷基链),其中一或多个碳(例如1、2或3个碳,适合地1或2个,特别是1个)任选被选自O、N、S(O)_p的杂原子替代(例如CH₂基团被O或被NH,或被S或被SO₂替代,或在所述链末端或支链

上的 $-\text{CH}_3$ 基团被 OH 或被 NH_2 替代), 其中该链任选被一或多个独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基的基团取代,

[0069] 各芳基、杂芳基、碳环基或杂环基带有:

[0070] 0 至 3 个选自下列的取代基: 卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基、氨基、 $-\text{C}_{1-4}$ 单或 $-\text{C}_{2-8}$ 二 - 烷基氨基、 $-\text{C}_{1-4}$ 单或 $-\text{C}_{2-8}$ 二 - 酰基氨基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_p \text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_p \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{NR}^8 \text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_p \text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{OC}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{NC}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ 和 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{C}_{1-6}$ 烷基; 和 / 或一个芳基、杂环基或碳环基;

[0071] R^{2a} 为氢、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、卤代、羟基、氰基、 $-\text{C}_{1-3}$ 卤烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_q \text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_p \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{NR}^8 \text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_p \text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{OH}$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8 \text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ 及 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0072] R^{2b} 为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代、氰基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{0-6} 烷基 $\text{S}(\text{O})_q \text{C}_{1-3}$ 烷基;

[0073] R^{3a} 为羟基;

[0074] R^{3b} 为氢、羟基、卤代、氰基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $\text{S}(\text{O})_q \text{C}_{1-3}$ 烷基;

[0075] R^4 为氢或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基;

[0076] R^5 为氢或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基;

[0077] R^6 为氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0078] R^7 为氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0079] R^8 为氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

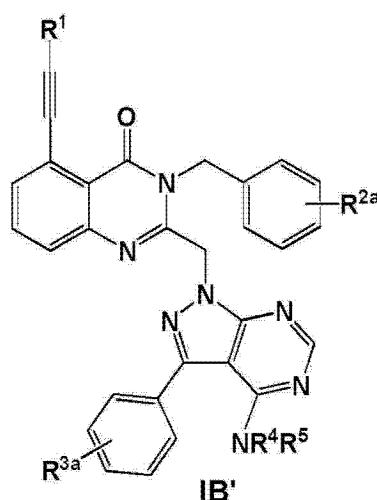
[0080] p 为 0 或整数 1 或 2;

[0081] q 为 0 或整数 1 或 2;

[0082] 或其药学上可接受的盐, 包括其所有的立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0083] 根据本发明, 提供式 (IB') 化合物:

[0084]



[0085] 其中

[0086] R^1 为 H、饱和或不饱和, 直链或支链 C_{1-15} 烷基链, 其中一或多个碳 (例如 1、2 或 3 个碳, 适合地 1 或 2 个, 特别是 1 个) 任选被选自 O、N、 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子替代 (例如 CH_2 基团

被 O 或被 NH, 或被 S 或被 SO₂ 替代, 或在所述链末端或支链上的 -CH₃ 基团被 OH 或被 NH₂ 替代), 其中该链任选被一或多个基团 (例如 1 至 3 个, 如 2 个基团) 取代, 所述基团独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基,

[0087] 各芳基、杂芳基、碳环基或杂环基带有:

[0088] 0 至 3 个选自下列的取代基: 卤素、-羟基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₂₋₃烷氧基 OC₁₋₃烷基、-C₂₋₃烷基 OC₁₋₃烷基、-C₁₋₃羟基烷基、-C₁₋₆卤烷基、氨基、-C₁₋₄单或 -C₂₋₈二-烷基氨基、-C₁₋₄单或 -C₂₋₈二-酰基氨基、-C₀₋₆烷基 S(O)_pC₁₋₆烷基、-C₀₋₆烷基 S(O)_pNR⁶R⁷、-C₀₋₆烷基 NR⁸C₀₋₆烷基 S(O)_pC₁₋₆烷基、-C₀₋₆烷基 C(O)OC₀₋₆烷基、-NR⁸C₀₋₆烷基 C(O)NR⁶R⁷-NR⁸C₀₋₆烷基 C(O)C₀₋₆烷基、-C₀₋₆烷基 C(O)NR⁶R⁷和 -C₀₋₆烷基 C(O)C₁₋₆烷基; 和 / 或一个芳基、杂环基或碳环基;

[0089] R^{2a}为氢、-C₁₋₃烷基、卤代、羟基、氰基、-C₁₋₃卤烷基、-C₁₋₃烷氧基、-C₂₋₃烷氧基 OC₁₋₃烷基、-C₁₋₃羟基烷基、-C₀₋₆烷基 S(O)_qC₁₋₃烷基、-C₀₋₆烷基 S(O)_pNR⁶R⁷、-C₀₋₆烷基 NR⁸C₀₋₆烷基 S(O)_pC₁₋₆烷基、-C₀₋₆烷基 C(O)OH、-C₀₋₆烷基 C(O)OC₁₋₆烷基、-NC₀₋₆烷基 C(O)NR⁶R⁷、-NR⁸C₀₋₆烷基 C(O)C₁₋₆烷基、-C₀₋₆烷基 C(O)NR⁶R⁷及 -C₀₋₆烷基 C(O)C₁₋₆烷基;

[0090] R^{3a}为羟基;

[0091] R⁴为氢或 -C₁₋₃烷基;

[0092] R⁵为氢或 -C₁₋₃烷基;

[0093] R⁶为氢或 -C₁₋₆烷基;

[0094] R⁷为氢或 -C₁₋₆烷基;

[0095] R⁸为氢或 -C₁₋₆烷基;

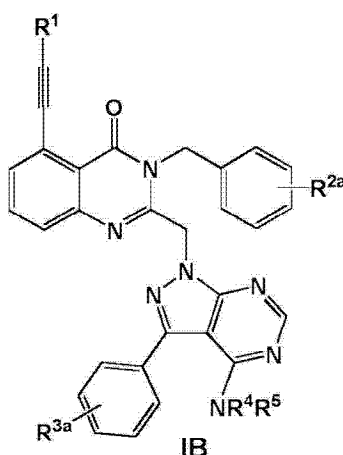
[0096] p 为 0 或整数 1 或 2;

[0097] q 为 0 或整数 1 或 2;

[0098] 或其药学上可接受的盐, 包括其所有的立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0099] 根据本发明, 提供式 (IB) 化合物:

[0100]



[0101] 其中

[0102] R¹为H、饱和或不饱和, 直链或支链 C₁₋₁₅烷基链 (例如 C₁₋₁₂烷基链或 C₁₋₁₀烷基链), 其中一或多个碳 (例如 1、2 或 3 个碳, 适合地 1 或 2 个, 特别是 1 个) 任选被选自 O、N、S(O)_p的杂原子替代 (例如 CH₂基团被 O 或被 NH, 或被 S 或被 SO₂替代, 或在所述链末端或支链

上的 $-\text{CH}_3$ 基团被 OH 或被 NH_2 替代), 其中该链任选被一或多个独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基的基团取代,

[0103] 各芳基、杂芳基、碳环基或杂环基带有:

[0104] 0 至 3 个选自下列的取代基: 卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基、氨基、 $-\text{C}_{1-4}$ 单或 $-\text{C}_{2-8}$ 二 - 烷基氨基、 $-\text{C}_{1-4}$ 单或 $-\text{C}_{2-8}$ 二 - 酰基氨基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_p \text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_p \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{NR}^8 \text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_p \text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{OC}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{NC}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ 和 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{C}_{1-6}$ 烷基; 和 / 或一个芳基、杂环基或碳环基;

[0105] R^{2a} 为氢、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、卤代、羟基、氰基、 $-\text{C}_{1-3}$ 卤烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_q \text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_p \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{NR}^8 \text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_p \text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{OH}$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8 \text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ 及 $-\text{C}_{0-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O}) \text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0106] R^{3a} 为羟基;

[0107] R^4 为氢或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基;

[0108] R^5 为氢或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基;

[0109] R^6 为氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0110] R^7 为氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0111] R^8 为氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

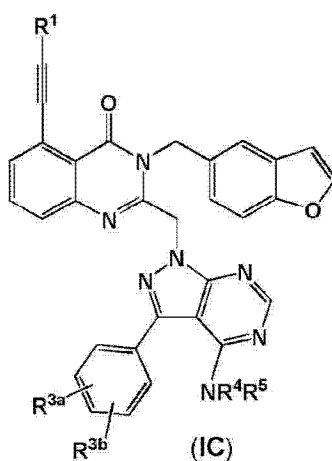
[0112] p 为 0 或整数 1 或 2;

[0113] q 为 0 或整数 1 或 2;

[0114] 或其药学上可接受的盐, 包括其所有的立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0115] 在一实施方案中, 提供式 (IC) 化合物:

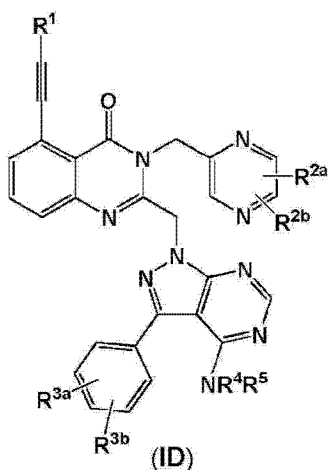
[0116]



[0117] 其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 如上述对式 (I) 化合物所定义。

[0118] 在一实施方案中, 提供式 (ID) 化合物:

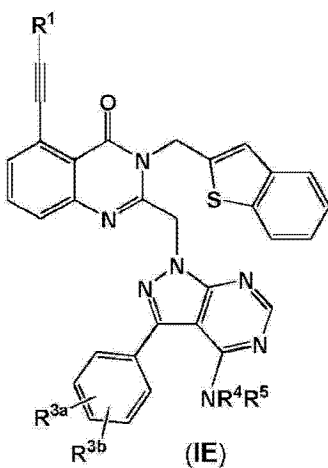
[0119]



[0120] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 如上述对式 (I) 化合物所定义。

[0121] 在一实施方案中, 提供式 (IE) 化合物:

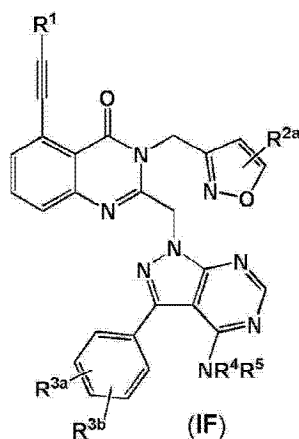
[0122]



[0123] 其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 如上述对式 (I) 化合物所定义。

[0124] 在一实施方案中, 提供式 (IF) 化合物:

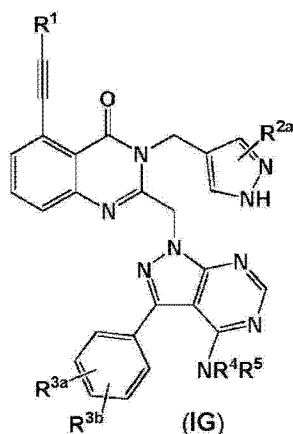
[0125]



[0126] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 如上述对式 (I) 化合物所定义。

[0127] 在一实施方案中, 提供式 (IG) 化合物:

[0128]



[0129] 其中 R¹、R^{2a}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴和 R⁵如上述对式 (I) 化合物所定义。

[0130] 本公开的化合物为至少 PI3K δ 抑制剂。本公开的某些化合物可为 PI3K α 和 δ 抑制剂。本公开的某些化合物可为 PI3K δ 和 γ 抑制剂。某些化合物可为 α 和 γ 同工酶抑制剂。其它的化合物可为 α 、 δ 和 γ 亚型抑制剂。此提示,不同的生物学性质可能与这些不同的抑制性质有关,此性质可能对不同疾病的靶标路径为有利的。

[0131] 本文所用的抑制剂意指指在活体外的酶分析中降低(例如至少 50%)或消除靶标(例如 PI3K δ)生物活性的化合物。

[0132] 本公开的化合物在细胞基筛选系统中具有活性且因此证明其具有适合的穿透细胞的特性。

[0133] 除非文中另有建提议,否则本文的式 (I) 化合物的一般参照意欲包括式 (IA)–(IG) 化合物的参照。

[0134] 如本文中所述的烷基指直链或支链烷基,例如(不限于)甲基、乙基、丙基、异-丙基、丁基和叔丁基。在一实施方案中,烷基系指直链烷基。

[0135] 如本文中所述的烷氧基指直链或支链烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。本文中所用的烷氧基也意欲包括氧原子位于烷基链内的实施方案,例如 $-(CH_2)_nOCH_3$ 。在一实施方案中,烷氧基通过氧与分子的其余部分相连接。在一实施方案中,烷氧基通过碳与分子的其余部分相连接。在一实施方案中,本公开涉及直链烷氧基。

[0136] 如本文中所述的 $-C_{2-3}$ 烷氧基 OC_{1-3} 烷基意欲指 $-C_{2-3}$ 烷氧基通过氧与分子的其余部分相连接,得到氧-亚烷基-氧-烷基。

[0137] 如本文中所述的碳环基意欲指 C_{3-10} 饱和或部分饱和碳环基系,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0138] 杂芳基为包括一或多个(例如 1、2、3 或 4 个)独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 C_{5-9} 员芳族碳环或双环系。杂芳基的实例包括:吡咯、噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、哒嗪、嘧啶、吡嗪、苯并噻吩、苯并呋喃或 1,2,3 和 1,2,4 三唑。在双环系中如果至少一个环含有杂原子且至少一个环为芳族的,则可满足杂芳基的定义。杂芳基可通过碳环或包含杂原子的环与分子的其余部分相连接。

[0139] 在双环系中,此系统中至少一个环的芳香性质应满足芳族的定义。

[0140] 如本文中所述的杂环基团意欲指包含一或多个(例如 1、2 或 3 个,特别是 1 或 2 个)独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的饱和或部分不饱和及非芳族 5 至 10 员环系,例如 5 或 6 或 7 员环,其包括吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、吗啉、1,4-二噁烷、吡咯烷和氧

基咪唑啉,例如吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、吗啉和 1,4-二噁烷,且特别是哌啶、哌嗪和吗啉。饱和 7 员杂环的实例为 1,4-二氮杂环庚烷 (1,4-diazepane) 环,而部分不饱和 7 员杂环的实例为 2,3,4,5-四氢-1,4-氧氮杂茛 (oxazepine)。

[0141] 杂环基团可与(例如)烷基链通过碳或适合的杂原子(例如 N)相连接。

[0142] 如本文中所用的氧代指基团=O 且可与碳原子相连接得到 C=O,或与杂原子相连接得到(例如)S=O 或 SO₂。

[0143] 如本文中所用的卤烷基意欲指具有 1 至 6 个卤原子(例如 1 至 5 个卤原子)的基团。在一实施方案中,此卤烷基为全卤烷基,例如全氟烷基,如 CF₂CF₃和 CF₃。

[0144] 卤代代表溴代、氯代或氟代。

[0145] C₁₋₄单或 C₂₋₈二酰基意欲分别指 -C(O)C₁₋₄烷基和 -(COC₁₋₄烷基)₂。

[0146] 如本文中所用的芳基指,例如具有 1 至 3 个环,其中至少一个环为芳香性的 C₆₋₁₄单或多环基团(例如 C₆₋₁₀单或双环基团),其包括苯基、萘基、蒽基、5,6,7,8-四氢萘基和其类似物,例如苯基和萘基。

[0147] 在一实施方案中,X 为苯基。

[0148] 在一实施方案中,X 为 C₅₋₉员杂芳基。

[0149] 在一实施方案中,X 为吡嗪基,例如吡嗪-2-基,特别是甲基吡嗪-2-基,更特别是 5-甲基吡嗪-2-基。

[0150] 在一实施方案中,X 为苯并噻吩基,例如苯并噻吩-2-基。

[0151] 在一实施方案中,X 为苯并呋喃基,例如苯并呋喃-5-基。

[0152] 在一实施方案中,X 为噻唑基,例如噻唑-4-基。

[0153] 在一实施方案中,X 为异噻唑,例如异噻唑-3-基,如 5-甲基异噻唑-3-基。

[0154] R¹中的适合的杂原子可置换任何碳包括连接的碳、支链碳或末端碳且如果需要,氢可填满剩余的价数(valencies)。

[0155] 在一实施方案中,R¹为 H。

[0156] 在另一实施方案中 R¹为支链或非支链 C₁₋₁₀烷基链,其中至少一个碳(例如 1、2 或 3 个碳)被氧置换,例如 C₉烷基包括 1、2 或 3 个氧原子,如 -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃。

[0157] 在一实施方案中,R¹为 -CH₂OCH₃。

[0158] 在一实施方案中,R¹为 -CH₂CH₂CH₂OH。

[0159] 在一实施方案中,R¹为 -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH。

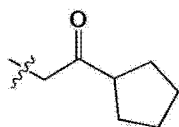
[0160] 在一实施方案中,R¹带有至少一个氧代取代基。

[0161] 在一实施方案中,R¹为 -CH₂NHCONH₂。

[0162] 在一实施方案中,R¹带有至少一个碳环基作为取代基。

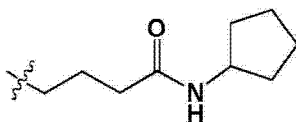
[0163] 在一实施方案中,R¹带有至少一个氧代取代基和碳环取代基,例如与带有氧代取代基的碳相连接的五元环基或六元环基,例如下列片段:

[0164]

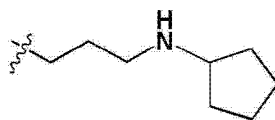


[0165] 在一实施方案中,R¹包括:

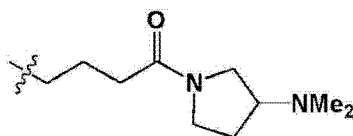
[0166]

[0167] 在一实施方案中, R¹包括:

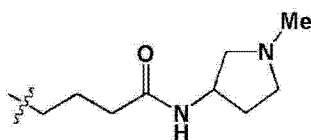
[0168]

[0169] 在一实施方案中, R¹包括:

[0170]

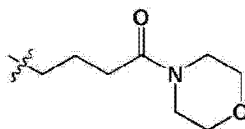
[0171] 在一实施方案中, R¹包括:

[0172]

[0173] 在一实施方案中, R¹带有至少一个杂环基取代基。

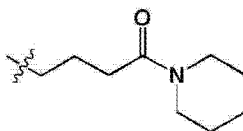
[0174] 在一实施方案中, R¹带有一个氧代取代基和一个杂环基取代基,例如该杂环基与带有一个氧代取代基的碳相连接,例如 R¹包括 -C(O) 吗啉基,其中该吗啉基可通过 N 相连接,特别是下列片段:

[0175]



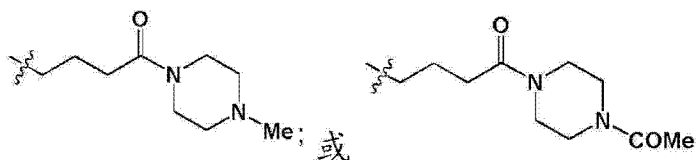
[0176] 或 -C(O) 哌啶基,例如下列片段:

[0177]



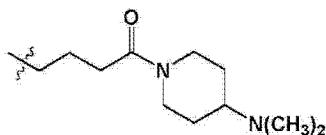
[0178] 在一实施方案中, R¹带有一个氧基取代基和一个杂环基取代基,例如该杂环基与带有一个氧基取代基的碳相连接,其中该杂环基团本身带有 C₁₋₆烷基或 -C(O)C₁₋₆烷基取代基,例如, R¹包括 -C(O) 哌啶基 C₁₋₆烷基或 -C(O) 哌啶基 C(O)C₁₋₆烷基,其中所述哌啶基可通过 N 相连接,特别是下列片段:

[0179]



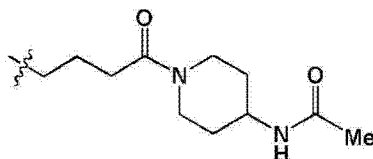
[0180] 在一实施方案中, R^1 代表 :

[0181]



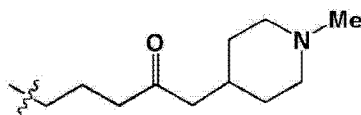
[0182] 在一实施方案中, R^1 代表 :

[0183]



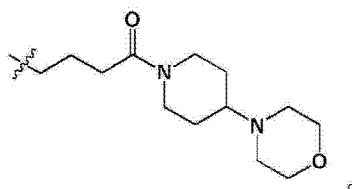
[0184] 在一实施方案中, R^1 代表 :

[0185]



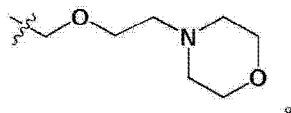
[0186] 在一实施方案中, R^1 带有一个氧代取代基和一个杂环基取代基, 例如该杂环基团与带有一个氧代取代基的碳相连接, 其中该杂环基团本身带有杂环基作为其上的取代基, 例如 R^1 包括 $-C(O)$ 哌啶基吗啉基, 其中该吗啉基可通过 N 相连接, 特别是下列片段 :

[0187]



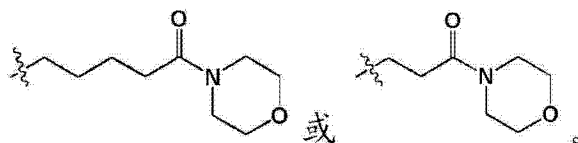
[0188] 在一实施方案中, R^1 包括 :

[0189]



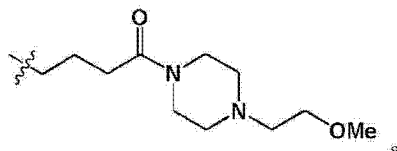
[0190] 在一实施方案中, R^1 包括 :

[0191]

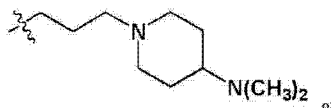


[0192] 在一实施方案中, R^1 包括 :

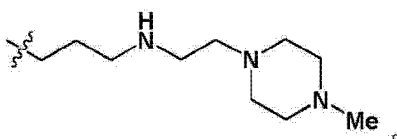
[0193]

[0194] 在一实施方案中, R¹包括:

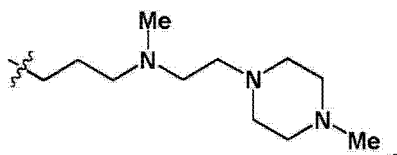
[0195]

[0196] 在一实施方案中, R¹代表:

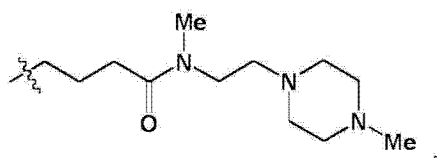
[0197]

[0198] 在一实施方案中, R¹代表:

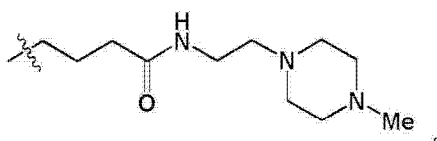
[0199]

[0200] 在一实施方案中, R¹代表:

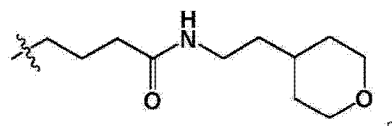
[0201]

[0202] 在一实施方案中, R¹代表:

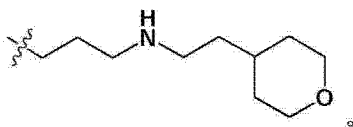
[0203]

[0204] 在一实施方案中, R¹代表:

[0205]

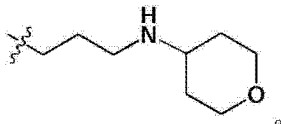
[0206] 在一实施方案中, R¹代表:

[0207]



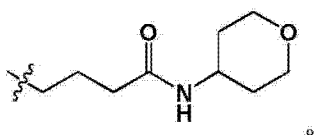
[0208] 在一实施方案中, R¹代表:

[0209]



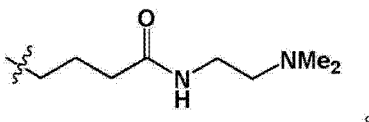
[0210] 在一实施方案中, R¹代表:

[0211]



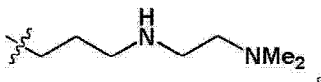
[0212] 在一实施方案中, R¹代表:

[0213]



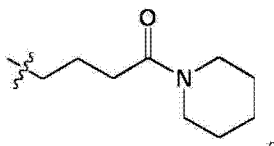
[0214] 在一实施方案中, R¹代表:

[0215]



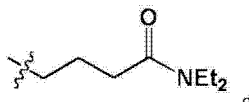
[0216] 在一实施方案中, R¹代表:

[0217]



[0218] 在一实施方案中, R¹代表:

[0219]



[0220] 在一实施方案中, R¹包括羧酸, 例如 C₁₋₃亚烷基 CO₂H, 例如片段 -CH₂CH₂CH₂CO₂H 或另一种选择 -CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂H。

[0221] 在一实施方案中, R¹代表 -CH₂CH₂CH₂C(O)NHCH(CH₃)₂。

[0222] 在一实施方案中, R¹代表 -CH₂CH₂CH₂C(O)(CH₃)₂。

[0223] 在一实施方案中, R¹代表 -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂OCH₃。

[0224] 在一实施方案中, R¹代表 -CH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂。

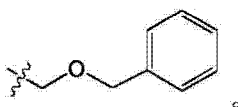
[0225] 在一实施方案中, R¹代表 -CH₂CH₂CH₂C(O)N(CH₂CH₂OCH₃)₂。

[0226] 在一实施方案中, R^1 代表 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

[0227] 在一实施方案中, R^1 代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

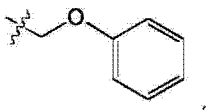
[0228] 在一实施方案中, R^1 包括:

[0229]



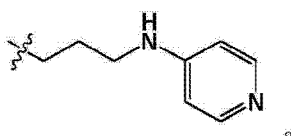
[0230] 在一实施方案中, R^1 包括:

[0231]



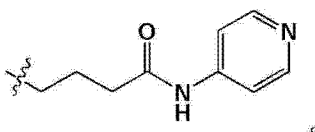
[0232] 在一实施方案中, R^1 代表:

[0233]



[0234] 在一实施方案中, R^1 代表:

[0235]



[0236] 在一实施方案中, R^{2a} 位于邻位。

[0237] 在一实施方案中, R^{2a} 位于间位。

[0238] 在一实施方案中, R^{2a} 位于对位。

[0239] 在一实施方案中, R^{2a} 为 C_{1-3} 烷基、卤代、氰基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $\text{S}(\text{O})_q\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}(\text{O})\text{NC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NC}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0240] 在一实施方案中, R^{2a} 选自: 甲基、氯代、氟代、氰基、甲氧基、三氟甲基和 SO_2CH_3 。

[0241] 在一实施方案中, R^{2a} 为氯代。

[0242] 在一实施方案中, R^{2a} 为氟代。

[0243] 在一实施方案中, R^{2a} 为氰基。

[0244] 在一实施方案中, R^{2a} 为甲氧基。

[0245] 在一实施方案中, R^{2a} 为甲基。

[0246] 在一实施方案中, R^{2a} 为 SO_2CH_3 。

[0247] 在一实施方案中, R^{2a} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 。

[0248] 在一实施方案中, R^{2a} 为 CF_3 。

[0249] 在一实施方案中, R^{2b} 为氢。

[0250] 在一实施方案中, R^{2b} 为氯代。

[0251] 在一实施方案中, R^{2b} 为 $-\text{OCH}_3$ 。

[0252] 在一实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 分别在 2,3 或 2,4 或 3,4 或 3,5 位置上。

- [0253] 在一实施方案中, R^{2a} 为 CF_3 , 而 R^{2b} 为甲氧基。
- [0254] R^{3a} 适合地在邻位、间位或对位, 例如邻位或对位。
- [0255] 在一实施方案中, R^{3b} 为氢。
- [0256] 在一实施方案中, R^{3b} 为氟代或氯代, 例如在 4- 位上。
- [0257] 在一实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 分别在 3,4 位置。
- [0258] 在一实施方案中, R^4 为 H。
- [0259] 在一实施方案中, R^5 为 H。
- [0260] 在一实施方案中, p 为 2。
- [0261] 在一实施方案中, q 为 2。
- [0262] 在一实施方案中, 提供式 (I) 化合物的药学上可接受的酸加成盐。
- [0263] 如上文所提药学上可接受的酸加成盐类指包括式 (I) 化合物能形成的具治疗学上的活性的无毒酸加成盐形式。这些药学上可接受的酸加成盐可方便地通过用这样的适合的酸处理碱形式而获得。适合的酸包括, 例如无机酸如氢卤酸, 例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其类似酸; 或有机酸, 例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸 (即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸 (即丁二酸)、顺丁烯二酸、延胡索酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸及其类似酸。
- [0264] 化合物 (I) 的盐的实例包括所有的药学上可接受的盐, 例如 (不限于) 无机酸的酸加成盐例如 HCl 和 HBr 盐, 及有机酸的加成盐例如甲磺酸盐。
- [0265] 本公开也扩展到本文的化合物的溶剂化物。溶剂化物的实例包括水合物。
- [0266] 本公开的化合物包括其中特定原子为天然存在的或非天然存在的同位素的那些化合物。在一实施方案中, 所述同位素为稳定的同位素。因此本公开的化合物包括, 例如含有一或多个氘原子取代氢原子的那些化合物等。
- [0267] 本文所述的化合物包括一或多个手性中心, 且本公开扩展到包括外消旋体、二种对映体 (例如各自基本上不含其它对映体) 和所有的由此产生的立体异构体。在一实施方案中, 一种对映体形式以基本上不含对应的对映体形式的纯形式存在。
- [0268] 本公开也控制到所有的本文所定义化合物的多晶型物。
- [0269] 在一方面, 式 (I) 化合物为:
- [0270] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0271] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0272] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0273] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)己-5-炔酸;
- [0274] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0275] 3-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(3-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)

甲基) 苯甲腈;

[0276] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-(2-吗啉代乙氧基)丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0277] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0278] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0279] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0280] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0281] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0282] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0283] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0284] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0285] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0286] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0287] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(甲基磺酰基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0288] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(甲基磺酰基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0289] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0290] 3-((2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈;

[0291] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-(甲基磺酰基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0292] 3-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈;

[0293] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0294] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0295] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-甲氧基苄基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0296] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0297] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0298] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-(2-甲氧基乙氧基)丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0299] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0300] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0301] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氯-2-氟苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0302] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2,6-二氟苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0303] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯-2-氟苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0304] 2-((4-氨基-3-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0305] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0306] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-氟苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0307] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-环戊基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0308] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(3-(苄基氧基)丙-1-炔基)-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0309] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(5-羟基戊-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0310] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0311] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3,4-二氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0312] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苄基-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0313] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-三氟甲基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0314] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔

基-3-(4-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0315] 4-((2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈；

[0316] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟-4-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0317] 1-(3-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙-2-炔基)脲；

[0318] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氟苄基)-5-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0319] 2-((4-氨基-3-(4-氟-3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0320] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-苯氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0321] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氟苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0322] 6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺；

[0323] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(7-吗啉代-7-氧代庚-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0324] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(5-吗啉代-5-氧代戊-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0325] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0326] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-氧代-6-(哌啶-1-基)己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0327] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-二乙基己-5-炔酰胺；

[0328] 7-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)庚-6-炔酸；

[0329] 2-乙酰氨基-N-(3-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙-2-炔-1-基)乙酰胺；

[0330] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0331] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-甲氧基苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0332] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0333] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲

基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0334] 3-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

[0335] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0336] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(苯并呋喃-5-基甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0337] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0338] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0339] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-吗啉代哌啶-1-基)-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0340] 5-(6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-氧代己-1-炔-1-基)-2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0341] N-(4-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁-3-炔-1-基)吗啉-4-甲酰胺;

[0342] 5-(6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-氧代己-1-炔-1-基)-2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0343] N-(4-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁-3-炔-1-基)吗啉-4-甲酰胺;

[0344] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(5-(双(2-甲氧基乙基)氨基)戊-1-炔基)-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0345] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-环戊基己-5-炔酰胺;

[0346] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)己-5-炔酰胺;

[0347] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-吗啉代乙基)己-5-炔酰胺;

[0348] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0349] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)己-5-炔酰胺;

[0350] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)己-5-炔酰胺;

[0351] 6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)己-5-炔酰胺;

[0352] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0353] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺;

[0354] 6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺;

[0355] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)己-5-炔酰胺;

[0356] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)己-5-炔酰胺;

[0357] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-异丙基己-5-炔酰胺;

[0358] 6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-异丙基己-5-炔酰胺;

[0359] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-二甲基己-5-炔酰胺;

[0360] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-氧代-6-(吡咯烷-1-基)己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0361] 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(吡咯烷-3-基)己-5-炔酰胺;

[0362] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0363] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮;

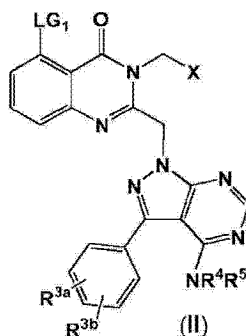
[0364] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮,

[0365] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮,

[0366] 2-((4-氨基-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮或其药学上可接受的盐,包括其所有的立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

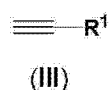
[0367] 式(I)化合物可通过下列方法来制备,其包括将式(II)化合物:

[0368]



[0369] 或其经保护的衍生物,其中 X、R^{3a}、R^{3b}、R⁴和 R⁵如上述对式 (I) 化合物所定义且 LG₁ 代表一离去基团,例如卤代特别是溴代,与式 (III) 化合物:

[0370]



[0371] 或其保护的衍生物,其中 R¹如上对式 (I) 化合物所定义,在适合的催化剂、有机碱和极性非质子溶剂的存在下,于惰性气氛下反应;且任选地去保护而得到式 (I) 化合物;及任选地通过标准的功能基团转化作用将一种式 (I) 化合物转变为另一种式 (I) 化合物。

[0372] 适合的催化剂包括钯催化剂,例如双(三苯基膦)二氯化钯(II),在碘化铜的存在下。

[0373] 适合的极性非质子溶剂为 DMF。

[0374] 适合的惰性气氛为氮。

[0375] 反应可使用放射线,例如使用 120°C 微波照射及 200W 的设定功率进行。

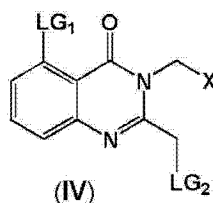
[0376] 为了揭示式 (I) 化合物,例如当 R¹为 H,且保护基团为甲硅烷基时,去保护可通过用试剂例如叔丁基氯化铵,在极性非质子溶剂例如 DMF 的存在下处理来进行。此反应可在减低的温度例如约 0°C 下进行。

[0377] 式 (I) 化合物,其中 R¹包括羧酸部分,可通过常规技术例如酰胺偶合,转变为其它的式 (I) 化合物。

[0378] 将式 (I) 化合物转变为其它的式 (I) 化合物的其它实例由那些其中 R¹包括伯醇的式 (I) 化合物提供。此类化合物可转变为其中 R¹包括伯烷基卤化物的式 (I) 化合物,及然后与伯胺或仲胺进行后续反应,转变为其中 R¹包括烷基胺的式 (I) 化合物。

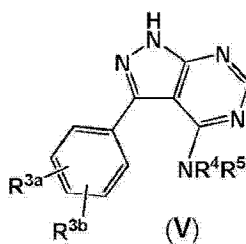
[0379] 式 (II) 化合物可通过使式 (IV) 化合物:

[0380]



[0381] 或其保护的衍生物,其中 LG₁和 X 如上述对式 (II) 化合物所定义且 LG₂为离去基团,例如卤代,如氯代,与式 (V) 化合物:

[0382]



[0383] 或其保护的衍生物,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 如上述对式 (I) 化合物所定义,在碱的存在下于极性非质子溶剂中反应来制备。

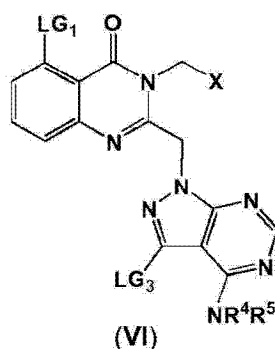
[0384] 适合用于其中 R^{3a} 为羟基的式 (V) 化合物的保护基团包括叔丁基二甲基甲硅烷基醚。

[0385] 适合的碱包括碳酸钾。

[0386] 适合的极性非质子溶剂为 DMF。

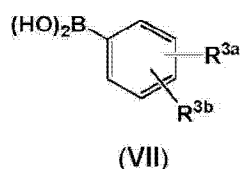
[0387] 作为选择,式 (II) 化合物可通过使式 (VI) 化合物:

[0388]



[0389] 或其保护的衍生物,其中 LG_1 、 X 、 R^4 和 R^5 如上述对式 (II) 化合物所定义且 LG_3 表示离去基团,例如卤代,特别是碘代,与式 (VII) 化合物:

[0390]



[0391] 或其保护的衍生物,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 如上述对式 (I) 化合物所定义,在适合的贵金属催化剂、无机碱和极性质子溶剂的存在下于惰性气氛下反应,接着若需要,将 R^{3a} 和 / 或 R^{3b} 和 / 或 X 基团去保护来制备。

[0392] 适合的催化剂为四(三苯基膦)钯(0)。

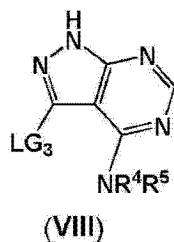
[0393] 适合的无机碱为碳酸钠。

[0394] 适合的极性质子溶剂为乙醇。

[0395] 此反应可在升高的温度下,例如于 85°C 进行数天,例如 3 天,的后冷却至 RT。

[0396] 式 (VI) 化合物可通过使式 (IV) 化合物或其保护的衍生物,其中 LG_1 、 LG_2 和 X 如上述所定义,与式 (VIII) 化合物:

[0397]



[0398] 或其保护的衍生物反应来制备,其中 R^4 和 R^5 如上述对式 (I) 化合物所定义且 LG_3 为离去基团,例如卤原子,特别是碘取代基。此反应方便地系在极性非质子溶剂中及在无机碱的存在下,于环境温度例如 RT 下和黑暗中进行。

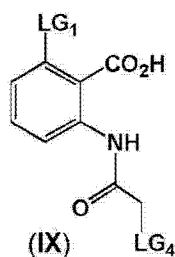
[0399] 适合的无机碱为碳酸钠。

[0400] 适合的极性非质子溶剂为 DMF。

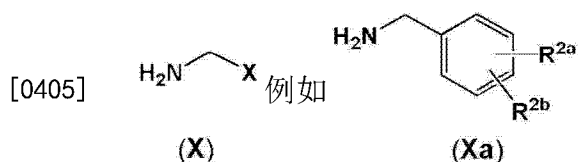
[0401] 式 (V) 化合物,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 如上所定义,可通过使式 (VIII) 化合物,其中 LG_3 、 R^4 和 R^5 如上述所定义,与式 (VII) 化合物或其保护的衍生物反应来制备,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 如上述对式 (I) 化合物所定义:

[0402] 式 (IV) 化合物可通过使式 (IX) 化合物:

[0403]



[0404] 或其保护的衍生物,其中 LG_1 如上述对式 (II) 化合物所定义且 LG_4 为离去基团,例如卤代,如氯代或羟基,与式 (X) 化合物:



[0406] 或其保护的衍生物,其中 X、 R^{2a} 和 R^{2b} 如上述对式 (II) 化合物所定义,在适合的试剂例如三卤化磷、有机碱及非极性溶剂的存在下反应来制备。

[0407] 适合的三卤化磷为三氯化磷。

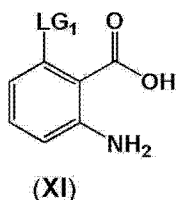
[0408] 适合的非极性溶剂为甲苯。

[0409] 适合的有机碱为三乙胺。

[0410] 羟基的保护可例如使用 TBDMSCl 于适合的溶剂例如 DMF 中,在适合的碱例如咪唑的存在下进行。

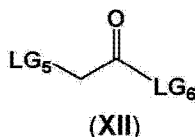
[0411] 式 (IX) 化合物可通过使式 (XI) 化合物:

[0412]



[0413] 或其保护的衍生物,其中 LG_1 如上述对式 (II) 化合物所定义,与式 (XII) 化合物:

[0414]



[0415] 其中 LG_5 和 LG_6 为离去基团,例如卤代,如氯代,在适合的溶剂和适合的碱的存在下反应来制备。

[0416] 适合的溶剂为甲苯而适合的碱为吡啶。

[0417] 在上述的一或多个反应期间,可能需要保护基团来保护化学上敏感的基团,以确保此方法为有效的。因此,如果希望或需要,可使用常用的保护基团来保护中间体化合物。保护基团和将其移除的方法描述于 Theodora W. Greene 和 Peter G.M. Wuts 所著, John Wiley&Sons 公司出版;第4修定版,2006年 ISBN-10:0471697540 的有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis) 中。

[0418] 新的中间体要求作为本发明的一个方面得到保护。

[0419] 如上述所定义的式 (III)、(VII)、(VIII)、(X)、(XI) 及 (XII) 为或者从市面上购得的或者可容易地由市售可获得的起始物质,使用常规公开的技术来制备(参见例如表1)。

[0420] 本文公开的式 (I) 化合物的选择已通过手性固定相 HPLC 筛选非互换旋转异构体(另外亦称为阻转异构体)的存在。阻转异构体由围绕一单键的位阻旋转而产生,其中自由旋转的扭转能障(torsional energy barrier)足够高到显著地减缓不可重迭构像(non-superimposable conformers)的互换现象。下文公开的分析 and 制备方法已用于拆分许多已公开的 PI3K 抑制剂的各种阻转异构体,显示其在生理条件下一般作为具有非常长的半衰期(数月或数年)的立体异构体的混合物出现。(详情请参照实验部分)。阻转异构现象(atropisomerism)的发生代表对开发作为治疗剂的此类化合物的复杂性的额外负担,因为各别的阻转异构体通常高度优于混合物,例如外消旋体。使用本文公开的层析法对选择的实施例的分析并无证据显示式 (I) 化合物具有阻转异构现象。在缺乏已知能引发立体异构体(例如立构中心(stereogenic centre))的另外的性质下,本公开提供有利地以单一各别的分子实体存在的化合物。因此本公开的化合物特别用作药用组合物及治疗中的治疗活性剂。

[0421] 在一方面,所述化合物可有效用于治疗,例如 COPD 和 / 或哮喘。

[0422] 目前开发的 PI3K 化合物典型地计划用于口服给药。典型地,此方法涉及化合物的药物动力学性质的最佳化,以达到足够的作用持效期。在此方法中,需建立及维持剂量间的足够高的药物浓度,以提供持续的临床利益。此方法的不可避免及经常不需要的结果为非靶标的身体组织,特别是肝和肠似乎暴露在药物的药理有效浓度中。

[0423] 另一种备选方法是设计其中药物直接给药至发炎的器官的治疗方案(例如局部

疗法)。虽然此方法并不适合治疗所有的慢性炎症病症,但是其已广泛地用于治疗肺疾病(哮喘、COPD)、皮肤病灶(异位性皮炎和银屑病)、鼻部疾病(过敏性鼻炎)和胃肠病症(溃疡性结肠炎)。

[0424] 在局部疗法中,所需的效力有时候可通过确定药物具有持续的作用持续时间且主要保留在目标器官中来实现,因而将全身性毒性的危险减至最低。作为选择,可使用适合的制剂产生活性药物的“储库”,然后而能持续所欲的效用。第一种方法是使用抗胆碱能药噻托溴铵(**Spiriva HandiHaler®**)作为例证,其经局部给予肺部作为用于 COPD 的治疗剂。此化合物对其目标受体具有极其高的亲和力,产生非常缓慢的脱离速率(解离速率)及后续持续的作用持续时间。

[0425] 根据本公开的一个方面,提供化合物制剂作为 PI3 激酶抑制剂的用途,例如局部给予肺部。

[0426] 在本公开的一个方面,本文的化合物特别适用于局部递送,例如局部递送至肺,特别是用于治疗 COPD。

[0427] 因此,一方面提供通过吸入(即局部施用于肺部)将式(I)化合物用于治疗 COPD 和/或哮喘,特别是 COPD 或严重哮喘的用途。有利地,给予肺部对患者能实现化合物的有利的效用同时将副作用减至最低。

[0428] 在一实施方案中,所述化合物适用于敏化患者对皮质类固醇的治疗。

[0429] 本文的化合物亦可用于治疗类风湿性关节炎。

[0430] 此外,本发明提供了包含依据本公开的化合物,任选地与一或多种药学上可接受的稀释剂或载体组合的药用组合物。

[0431] 稀释剂及载体可包括适合胃肠外、口服、局部、粘膜和直肠给药的稀释剂和载体,且依照给药的路径可以不同。

[0432] 在一实施方案中,组合物可制备成供胃肠外、皮下、肌肉内、静脉内、关节内或关节周围给药,特别是以液体溶液或悬浮液的形式;供口服给药,特别是以片剂或胶囊的形式;供局部用,例如肺或鼻内给药,特别是粉末剂、滴鼻剂或气溶胶及透皮给药的形式;供粘膜给药,例如颊下、舌下或阴道粘膜,以及用于直肠给药,例如以栓剂的形式。

[0433] 组合物可方便地以单位剂型给药并可以任何医药技术熟知的方法来制备,例如 Mack 出版公司(Easton, PA)的第 17 版(1985)Remington's Pharmaceutical Sciences 中所述。

[0434] 供胃肠外给药的制剂可含有作为赋形剂的无菌水或盐水、烷二醇例如丙二醇、聚亚烷基二醇例如聚乙二醇、蔬菜来源的油、氢化萘等。

[0435] 供鼻部给药的制剂可为固体并可含有赋形剂,例如乳糖或聚葡萄糖,或可为水性或油性溶液以滴鼻剂或计量喷雾剂的形式使用。对颊内给药,典型的赋形剂包括糖、硬脂酸钙、硬脂酸镁、预胶化淀粉等。

[0436] 适合用于口服给药的组合物可包括一或多种生理上相容的载体和/或赋形剂且可为固体或液体形式。片剂和胶囊可以用粘合剂,例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄蓍胶或聚乙烯吡咯烷酮;填充剂,例如乳糖、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘氨酸;润滑剂,例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇或硅石;及表面活性剂,例如月桂基硫酸钠来制备。液体组合物可含有常用的添加剂例如助悬剂,如山梨醇糖浆、甲基纤维素、糖浆、明胶、羧甲基纤

纤维素或食用油；乳化剂例如卵磷脂或阿拉伯胶；蔬菜油例如杏仁油、椰子油、鳕鱼肝油或花生油；防腐剂例如丁羟丁羟茴醚（BHA）及丁羟甲苯（BHT）。液体组合物可包裹于例如明胶中，以提供单位剂型。

[0437] 固体口服剂型包括片剂、二段式硬壳胶囊和软弹性明胶（SEG）胶囊。

[0438] 干壳制剂典型地包括约 40% 至 60% 浓度的明胶，约 20% 至 30% 浓度的塑化剂（例如甘油、山梨醇或丙二醇）及约 30% 至 40% 浓度的水。亦可存有其它的物质例如防腐剂、染料、遮光剂和调味剂。液体填充物质包括已溶解、溶化或分散（以悬浮剂例如蜂蜡、氢化蓖麻油或聚乙二醇 4000）的固体药物或于媒介物或媒介物的组合中（例如矿物油、植物油、三酸甘油酯、甘油、多元醇和界面活性剂）的液体药物。

[0439] 适合地，式（I）化合物经局部给予肺部。因此在一实施方案中，提供包含本公开的化合物任选地与一或多种局部可接受的稀释剂或载体组合的药用组合物。局部给予肺部可通过使用气溶胶制剂来实现。气溶胶制剂典型地包括悬浮或溶解于适合的气溶胶抛射剂，例如氯氟碳化合物（CFC）或氢氟碳化合物（HFC）中的活性成分。适合的 CFC 抛射剂包括三氯一氟甲烷（抛射剂 11）、二氯四氟乙烷（抛射剂 114）及二氯二氟甲烷（抛射剂 12）。适合的 HFC 抛射剂包括四氟乙烷（HFC-134a）和七氟丙烷（HFC-227）。抛射剂典型地占以重量计的总吸入组合物的 40% 至 99.5% 例如 40% 至 90%。制剂可包含赋形剂，其包括共溶剂（例如乙醇）和表面活性剂（例如卵磷脂、脱水山梨醇三油酸酯等）。气溶胶制剂被包装在容器中且适合的剂量通过计量阀来递送（例如 Bepak、Valois 或 3M 所供应）。

[0440] 局部给予肺部亦可使用不加压制剂例如水性溶液或悬浮液来实现。其也可通过喷雾器来施予。局部给予肺部亦可使用干粉制剂来实施。干粉制剂将含有细粉状的本公开的制剂，典型地具 1-10 μm 的质量平均粒径（MMAD）。制剂将典型地含有局部可接受的稀释剂例如乳糖，通常为大粒子，例如 100 μm 或更大的质量平均粒径（MMAD）。干粉递送系统的实例包括 SPINHALER、DISKHALER、TURBOHALER、DISKUS、SKYHALER、ACCUHALER 和 CLICKHALER。

[0441] 在一实施方案中，本发明化合物作为微粒化干粉制剂提供，例如包括填入装置（例如 DISKUS）中的适合等级的乳糖。

[0442] 希望依据本公开的化合物具有治疗活性。在另一方面，本发明提供作为药物的本公开化合物。

[0443] 依据本公开的化合物也可有效用于治疗呼吸病症，包括 COPD（包括慢性支气管炎和肺气肿）、哮喘、儿童哮喘、囊性纤维化、结节病、特发性肺纤维化、过敏性鼻炎、鼻炎、鼻窦炎、特殊哮喘、慢性支气管炎和 COPD。

[0444] 当患者的病症难以用皮质类固醇治疗时，本公开的制剂也可使患者的病症对皮质类固醇的治疗再敏感。

[0445] 一或多种本公开的化合物可显示出抗病毒活性且证实可有效用于治疗哮喘和 / 或 COPD 的病毒性恶化。

[0446] 本公开的化合物也可有效用于预防、治疗或改善流感病毒、鼻病毒和 / 或呼吸道合胞病毒引起的疾病。

[0447] 本公开的化合物预期也可有效用于治疗可以表面疗法或局部疗法来治疗的某些病症，包括过敏性结膜炎、结膜炎、过敏性皮炎、接触性皮炎、银屑病、溃疡性结肠炎、继发于类风湿性关节炎或骨关节炎的炎性关节。

[0448] 在一实施方案中,当通过适当的路径给药时,式(I)化合物被认为可有效用于治疗C型肝炎和/或HIV。给药的适当路径可包括口服、静脉注射或输注。

[0449] 在一实施方案中,用于治疗C型肝炎的式(I)化合物被递送至血液后,再进入肝脏。

[0450] 本公开的化合物亦预期可有效用于治疗某些其它病症,其包括类风湿性关节炎、胰腺炎、恶病质、抑制肿瘤(包括非小细胞肺癌、乳癌、胃癌、结肠直肠癌和恶性黑色素瘤)的生长和转移。

[0451] 因此,在另一方面,本发明提供用于治疗一或多种上述病症的如文中所述的化合物。

[0452] 在另一方面,本发明提供如文中所述的化合物在制备供治疗一或多种上述病症的药物中的用途。

[0453] 在另一方面,本发明提供治疗上述病症的方法,其包括给予患者有效量的本公开的化合物或其药用组合物。

[0454] 本文所述的化合物也可用于制备供治疗一或多种上述指定疾病的药物。

[0455] “治疗”一词意欲包括预防以及治疗性处理。

[0456] 本公开的化合物也可与一或多种其它的活性成分(例如适合用于治疗上述病症的活性成分)组合给药。例如用于治疗呼吸病症的可能的组合包括与类固醇(例如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、糠酸莫米他松(mometasone furoate)、糠酸氟替卡松), β 激动剂(例如特布他林、沙丁胺醇、沙美特罗、福莫特罗、茚达特罗)和/或黄嘌呤(例如茶碱),蕈毒碱拮抗剂(例如异丙基阿托品)和/或p38MAP激酶抑制剂的组合。

[0457] 在一实施方案中,本公开的化合物与抗病毒剂,例如无环鸟苷、达菲(tamiflu)、扎那米韦(relenza)或干扰素组合给药。

[0458] 在一实施方案中,活性成分的组合被共同配制。

[0459] 在一实施方案中,活性成分的组合仅共同给予。

[0460] 实验部分

[0461] 缩写

[0462] 文中所用的缩写具有下表中所定义的意义。出现在本文中的未定义的任何缩写意欲涵盖其一般可接受的意义。

[0463]	AcOH	冰醋酸
[0464]	Aq	水溶液
[0465]	Ac	乙酰基
[0466]	ATP	腺苷-5'-三磷酸
[0467]	BALF	支气管肺泡灌洗液
[0468]	Boc	叔丁氧基羰基
[0469]	Br	宽峰
[0470]	BSA	牛血清白蛋白
[0471]	CDI	1,1-羰基-二咪唑
[0472]	COPD	慢性阻塞性肺疾病
[0473]	D	双重峰

[0474]	DCM	二氯甲烷
[0475]	DIAD	氮杂二羧酸二异丙酯
[0476]	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[0477]	DIPEA	N,N- 二异丙基乙基胺
[0478]	DMF	N,N- 二甲基甲酰胺
[0479]	DMSO	二甲基亚砷
[0480]	dppf	1,1' - 双 (二苯膦基) 二茂铁
[0481]	EDC	1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺
[0482]	(ES+)	电喷雾电离, 正电模式
[0483]	Et	乙基
[0484]	Et ₂ O	乙醚
[0485]	Et ₃ N	三乙胺
[0486]	EtOH	乙醇
[0487]	EtOAc	乙酸乙酯
[0488]	FACS	荧光活化细胞分类
[0489]	FCS	胎牛血清
[0490]	G	克
[0491]	HOBt	1- 羟基苯并三唑
[0492]	HPLC	高效液相层析
[0493]	HPLC-MS	高效液相层析质谱
[0494]	Hr	小时
[0495]	HRP	辣根过氧化酶
[0496]	i-n	鼻内
[0497]	i-t	气管内
[0498]	KHMDS	六甲基二甲硅烷基氨基钾
[0499]	μ L	微升
[0500]	LPS	脂多糖
[0501]	μ M	微摩尔浓度
[0502]	Mm	微米
[0503]	M	摩尔浓度
[0504]	(M+H) ⁺	质子化分子离子
[0505]	Me	甲基
[0506]	MeOH	甲醇
[0507]	MeOD	氘化甲醇
[0508]	Mg	毫克
[0509]	MHz	兆赫
[0510]	Min	分钟
[0511]	mL	毫升
[0512]	mM	毫摩尔浓度

[0513]	Mm	毫米
[0514]	mmol	毫摩尔
[0515]	MTT	3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物
[0516]	m/z	质量对电荷比例
[0517]	Ng	纳克
[0518]	Nm	纳摩尔浓度
[0519]	Nm	纳米
[0520]	NMP	1-甲基吡咯烷-2-酮 (N-甲基-2-吡咯烷酮)
[0521]	NMR	核磁共振 (光谱)
[0522]	PBS	磷酸缓冲食盐水
[0523]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯 (0)
[0524]	Ph	苯基
[0525]	PIP ₂	4,5-二磷酸磷脂酰肌醇
[0526]	PIP ₃	3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇
[0527]	PMA	佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯
[0528]	Po	口服给药
[0529]	PPh ₃	三苯基膦
[0530]	PyBOP®	(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐
[0531]	Q	四重峰
[0532]	Quin	五重峰
[0533]	Rt	保留时间
[0534]	RT	室温
[0535]	RP HPLC	反相高效液相层析
[0536]	S	单峰
[0537]	SCX	固体载荷阳离子交换 (树脂)
[0538]	SDS	十二烷基硫酸钠
[0539]	T	三重峰
[0540]	TBAF	四丁基氟化铵
[0541]	TBDMSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
[0542]	TFA	三氟乙酸
[0543]	THF	四氢呋喃
[0544]	TLC	薄层层析
[0545]	TMB	3,3',5,5'-四甲基联苯胺
[0546]	TNF α	肿瘤坏死因子 α
[0547]	TR-FRET	时间分辨 (time resolve) 荧光共振能量传递
[0548]	Vol	体积
[0549]	VT	可变温度
[0550]	W	瓦
[0551]	通用程序	

[0552] 那些不能从市售来源购得的中间体和定制的 (bespoke) 化学构建单元 (chemical building blocks) 根据本文所公开的程序或使用所引述的文献方法所制备。所有其它的起始物质和溶剂 (HPLC 等级) 由市售来源购得且在使用时无进一步纯化。当指出反应使氮气流通过反应物脱气至少 10 min。微波反应使用 CEM Discover 或 Explorer 聚焦式微波装置来进行。有机溶液使用硫酸镁或硫酸钠干燥。快速柱层析使用最少量的硅石的 20 质量等量物, 以 SiliCycle SiliaFlash® P60 (230-400 筛目) 或预装填 Flash Si II 的 Biotage Isololute SPE 柱来进行。

[0553] 分析方法

[0554] 薄层层析 (TLC) 分析以 Kieselgel 60 用荧光指示剂 UV₂₅₄ 板和使用 UV 光或以标准的 TLC 浸剂 (dips) 或碘染色使其可视化来进行。

[0555] 反相分析式高效液相层析 - 质谱:

[0556] 所有的样本常规地以 HPLC-MS 使用下述仪器和条件来分析。除非另有说明, 否则最终的化合物使用方法 B 进行分析而中间体使用方法 A 分析。

[0557] 方法 A 在 Agilent HP1100 和 Shimadzu 2010 系统上, 使用反相 Atlantis dC18 柱 (5 μm , 2.1x50mm), 梯度 5-100% B (A = 水 / 0.1% 甲酸, B = 乙腈 / 0.1% 甲酸) 于 3min 期间, 注射体积 3 μL , 流速 = 1.0mL/min 来进行。UV 光谱以 215nm 使用 Waters 2487 双波长 UV 检测器或 Shimadzu 2010 系统来记录。质谱在 m/z 150 至 850 的范围内以每秒扫描 2 次的取样速度, 使用 Waters ZMD 或于 m/z 100 至 1000 范围内以 2Hz 的取样速度使用电喷雾电离法, 利用 Shimadzu 2010LC-MS 系统获得。

[0558] 方法 B 在 Agilent HP1100 和 Shimadzu 2010 系统上, 使用反相 Water Atlantis dC18 柱 (3 μm , 2.1x100mm), 梯度 5-100% B (A = 水 / 0.1% 甲酸, B = 乙腈 / 0.1% 甲酸) 于 7min 期间, 注射体积 3 μL , 流速 = 0.6mL/min 来进行。UV 光谱在 215nm 使用 Waters 2996 光电二极管数组或于 Shimadzu 2010 系统上记录。质谱在 m/z 150 至 850 的范围内以每秒扫描 2 次的取样速度, 使用 Waters ZQ 或于 m/z 100 至 1000 范围内以 2Hz 的取样速度使用电喷雾电离法, 利用 Shimadzu 2010LC-MS 系统获得。

[0559] 方法 C 在 Agilent HP1100 系统上, 使用反相 Phenomenex Gemini dC18 柱 (3 μm , 2.0x50mm), 梯度 1-100% B (A = 2mM 碳酸氢铵 pH10, B = 乙腈) 于 3.5min 期间, 注射体积 3 μL , 流速 = 1.0mL/min 来进行。UV 光谱以 215nm 使用 Waters 2487 双波长 UV 检测器或 Waters 2996 光电二极管阵列来记录。质谱在 m/z 150 至 850 的范围内以每秒扫描 2 次的取样速度, 使用 Waters ZMD 或 Waters ZQ 获得。

[0560] 方法 D: 在 Agilent HP1200 系统上, 使用 Agilent Extend C18 柱 (1.8 μm , 4.6x30mm) 于 40°C 及 2.5-4.5mL min⁻¹ 的流速, 以含 0.1% v/v 甲酸的 H₂O-MeCN 梯度于 4min 期间洗脱来进行。梯度资料: 0-3.00min, 斜度由 95% H₂O-5% MeCN 至 5% H₂O-95% MeCN; 3.00-3.01min, 维持在 5% H₂O-95% MeCN, 流速增加至 4.5mL min⁻¹; 3.01-3.50min, 维持在 5% H₂O-95% MeCN; 3.50-3.60min, 回到 95% H₂O-5% MeCN; 流速降至 3.50mL min⁻¹; 3.60-3.90min, 维持在 95% H₂O-5% MeCN; 3.90-4.00min, 维持在 95% H₂O-5% MeCN, 流速降至 2.5mL min⁻¹。UV 检测在 254nm 使用 Agilent G1314B 可变波长检测器来进行。质谱在 m/z 60 至 2000 的范围内以 1.6 秒 / 循环的取样速度, 使用 Agilent G1956B 获得。

[0561] 手性固定相分析型 HPLC 使用含其中一种下列固定相的 Daicel 柱

(5 μ mx5cmx4.6mm) 来进行:Chiralpak AD-H、Chiralcel OD-H、Chiralcel OJ-H 和 Chiralpak AS-H。使用 1mL/min 的流速于等度条件下在 6 至 20min 期间,以其中一个下列移动相来洗脱:70 : 30 庚烷: IPA(v/v),85 : 15 庚烷: EtOH(v/v),50 : 50MeOH : EtOH(v/v) 及乙腈;使用 254nm 的 UV 检测。这些移动相中的每一种与上述所指的柱填料兼容,提供十六种不同的溶剂和固定相的排列。可加入修饰剂,例如三乙胺 (0.1%)、甲酸 (0.1%) 以改善分辨率。

[0562] 半制备型手性固定相 LC-UV 在 Gilson 制备式单元组合系统 (modular system) 上,使用 Daicel Chiralpak AD 半制备式柱 (10mm,20x250mm) 和 18mL/min 的流速,以等度方法于 20min 期间使用 70 : 20 庚烷: IPA 和 0.1% 三乙胺,应用 1.0mL 的注射体积洗脱来进行。记录 UV 光谱并分析于 215nm 以 Gilson 119U 检测器收集的流分。

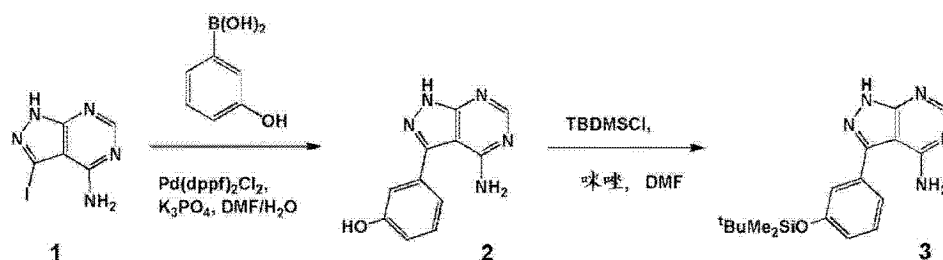
[0563] 将数据整合并使用 OpenLynx 和 OpenLynx Browser 软件或通过 Shimadzu PsiPort 软件报告。

[0564] ^1H NMR 光谱:光谱在 Bruker DPX 250MHz、Bruker Avance III400MHz 或 Bruker DRX 500MHz 光谱仪上,使用氘化溶剂的残余质子化共振作为内部参照而获得。

[0565] 非市售中间体的制备

[0566] 3-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (3)

[0567]

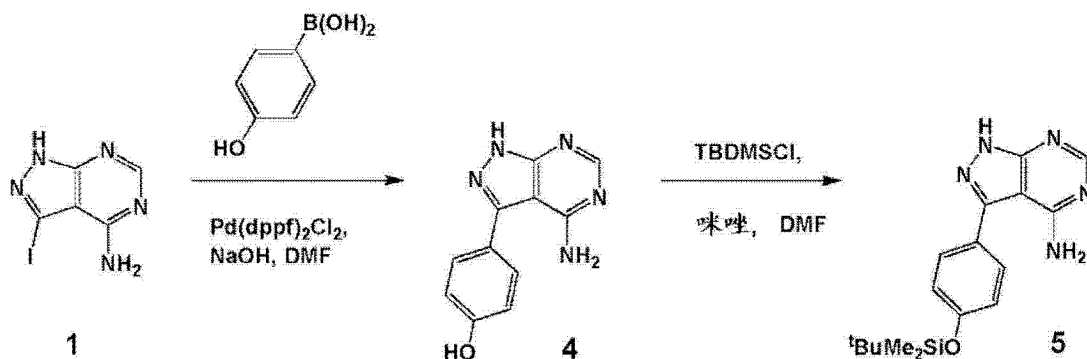


[0568] 向搅拌的 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1) (8.22g, 31.5mmol)、3-酚硼酸 (13.0g, 94.5mmol) 和磷酸钾 (10.0g, 47.3mmol) 的脱气的 DMF/水 (3 : 2, 140mL) 悬浮液中加入 [dppf] 二氯化钯 (II) (13.0g, 15.7mmol)。用氮气吹洗反应混合物,于 120°C 加热 2hr,然后使其冷却至 RT。以 EtOAc (500mL) 和盐酸水溶液 (2M, 500mL) 稀释反应混合物并将所生成的悬浮液过滤。以盐酸水溶液 (2M, 2x500mL) 萃取滤液。将合并的水性萃取液以饱和的碳酸钠水溶液碱化至 pH 10。将形成的沉淀过滤并以 EtOAc (3x1L) 萃取滤液。将合并的有机萃取液干燥,过滤并于真空下除去溶剂,得到灰色固体。将在后续处理步骤中所产生的所有固体物质合并,以 DCM 研磨,得到 3-(4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)酚 (2) (6.04g, 84%) 为灰色固体:m/z 228 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0569] 向搅拌的化合物 (2) (4.69g, 20.66mmol) 和咪唑 (2.10g, 30.99mmol) 的无水 DMF (100mL) 溶液中加入 TBDMSCl (4.70g, 30.99mmol)。16hr 后,加入额外的等份咪唑 (2.10g, 30.99mmol) 和 TBDMSCl (4.70g, 30.99mmol) 并将混合物搅拌 48hr。以水 (120mL) 稀释反应混合物,并以 DCM (2x200mL) 萃取。将合并的有机萃取液以水 (2x200mL) 清洗,干燥,过滤并于真空下蒸发将体积减至约 100mL。将生成的浆液过滤并以庚烷 (50mL) 清洗固体,得到标题化合物 (3) (6.05g, 85%),为灰白色固体:m/z 343 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0570] 3-(4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (5)

[0571]

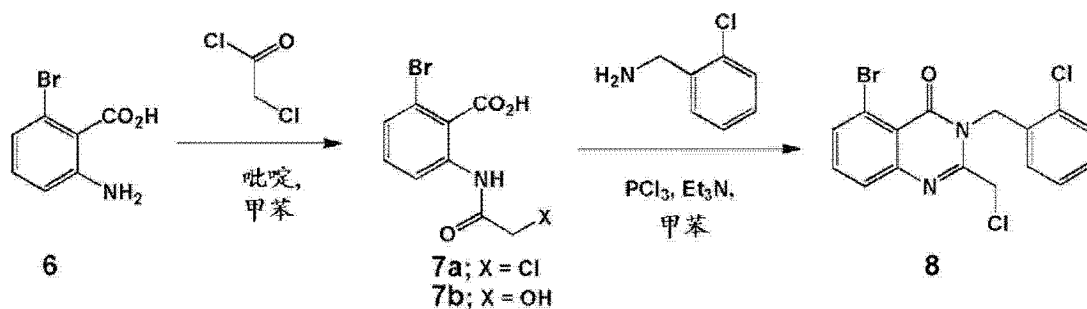


[0572] 向搅拌的 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1) (10.0g, 38.4mmol)、[dppf]二氯化钯 (II) (1.37g, 1.92mmol) 和 4-酚硼酸 (15.8g, 115.2mmol) 的 DMF (90mL) 悬浮液中加入氢氧化钠 (1M, 76.0mL, 76.8mmol)。用氮气吹洗反应物并于 120℃ 加热 18hr。让反应混合物冷却至 RT 并以水 (200mL) 稀释。过滤收集所生成的沉淀并以水清洗, 然后以 DCM 清洗, 直到滤液变为无色, 得到 4-(4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基) 酚 (4) (5.25g, 60%), 为棕色固体 :m/z 228 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0573] 向搅拌的化合物 (4) (5.25g, 23.1mmol) 和咪唑 (3.85g, 57.8mmol) 的无水 DMF (70mL) 溶液中加入 TBDMSCl (4.19g, 27.7mmol)。16hr 后, 加入额外的等份咪唑 (1.93g, 28.9mmol) 和 TBDMSCl (2.10g, 13.9mmol) 并将混合物搅拌 4hr。以水 (200mL) 稀释反应混合物并通过过滤收集所生成的沉淀, 以水 (200mL) 和庚烷 (300mL) 清洗, 得到标题化合物 (5) (7.31g, 93%), 为棕色固体 :m/z 344 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0574] 5-溴-3-(2-氯苄基)-2-(氯甲基)喹唑啉-4(3H)-酮 (8)

[0575]



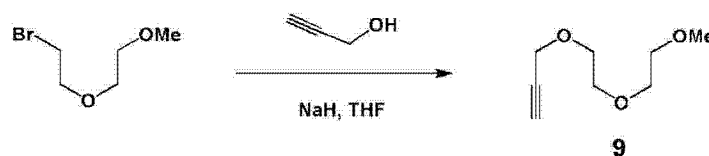
[0576] 向于冰浴中冷却至 0℃ 的搅拌的 2-氨基-6-溴-苯甲酸 (6) (3.06g, 14.2mmol) 的甲苯 (75mL) 溶液中加入吡啶 (0.60mL, 7.10mmol), 接着于 1hr 期间逐滴加入氯乙酰氯 (2.26mL, 28.4mmol) 的甲苯 (75mL) 溶液。使反应混合物升温至 RT, 及于 115℃ 加热 3hr, 然后使其冷却至 RT。于真空下蒸发将溶剂体积减至一半。因放置至隔夜, 产物沉淀出并通过过滤收集, 得到 2-溴-6-(2-氯乙酰氨基) 苯甲酸 (7a) (1.44g), 为白色固体 :m/z 290/292 (M+H)⁺ (ES⁺)。将滤液真空浓缩并将残余物以乙醇/庚烷研磨, 得到 2-溴-6-(2-羟基乙酰氨基) 苯甲酸 (7b) (1.02g, 合并产率 59%) :m/z 274/276 (M+H)⁺ (ES⁺)。7a 和 7b 可用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0577] 向搅拌的化合物 (7a) (7.50g, 27.4mmol)、2-氯苄基胺 (5.00mL, 41.05mmol) 和三乙胺 (5.70mL, 41.1mmol) 在甲苯 (250mL) 中的混合物中, 于 1hr 期间逐滴加入三氯化磷 (2.60mL, 30.1mmol) 的甲苯 (250mL) 溶液。将反应混合物于 110℃ 加热 24hr, 于是将热溶

液轻轻倒出并于真空下缩。残余物以丙-2-醇(50mL)研磨,得到标题化合物(8)(6.41g, 59%),为黄色固体: m/z 397/399(M+H)⁺(ES⁺)。

[0578] 3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔(9)

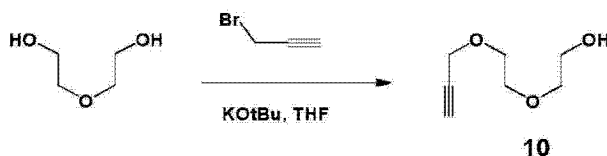
[0579]



[0580] 向在冰浴中冷却至 5℃的搅拌的氢化钠(3.12g, 78.0mmol)的 THF(100mL)悬浮液中逐滴加入炔丙醇(4.60g, 78.0mmol)的 THF(20mL)溶液。将混合物于 5℃搅拌 30min,然后使其升温至 RT 并逐滴以 1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(7.00mL, 52.0mmol)处理。将反应混合物于 RT 搅拌 16hr,然后以水(100mL)稀释并以乙醚(2x100mL)萃取。将合并的有机萃取液干燥,过滤并于真空下蒸发。将残余物以柱层析纯化,以 30% EtOAc 的庚烷溶液洗脱,得到标题化合物(9)(250mg, 9%),为无色油状物:¹H NMR(500MHz, MeOD) δ : 4.18(2H, d), 3.66-3.69(2H, m), 3.60-3.66(4H, m), 3.52-3.56(2H, m), 3.36(3H, s), 2.84(1H, t)。

[0581] 2-(2-(丙-2-炔基氧基)乙氧基)乙醇(10)

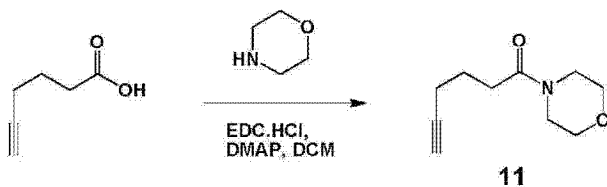
[0582]



[0583] 向在冰浴中冷却至 0℃的搅拌的叔丁醇钾(1.06g, 9.42mmol)的 THF(300mL)悬浮液中加入 2,2'-氧基二乙醇(4.60g, 78.0mmol)的 THF(10mL)溶液。将混合物于 0℃搅拌 30min,然后使其升温至 RT 并滴加入炔丙基溴(1.68mL 的 80%的甲苯溶液, 11.30mmol)处理。将反应混合物于 RT 搅拌 16hr 及以盐水和(5 : 1 : 50mL)稀释并以 EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机萃取液干燥,过滤并于真空下蒸发。将残余物以快速柱层析纯化,以 25 至 60% EtOAc 的庚烷溶液洗脱,得到标题化合物(10)(410mg, 30%),为黄色油状物:¹H NMR(250MHz, CDCl₃) δ : 2.22(1H, s), 2.45(1H, t), 3.58-3.66(2H, m), 3.67-3.79(6H, m), 4.22(2H, d)。

[0584] 1-吗啉代己-5-炔-1-酮(11)

[0585]

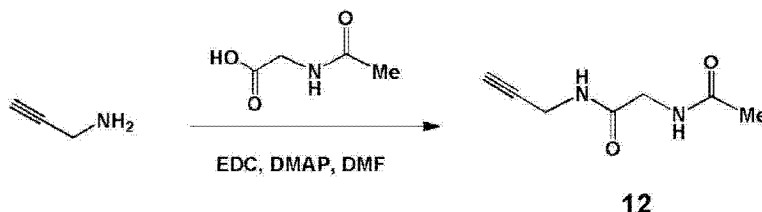


[0586] 向己-5-炔酸(500mg, 4.46mmol)、DMAP(27mg, 0.23mmol)和 EDC 盐酸盐(940mg, 4.90mmol)的 DCM(10mL)溶液中加入吗啉(391 μ L, 4.46mmol)。将反应于 RT 搅拌至隔夜,然后以 DCM(50mL)稀释。将生成的溶液以水(3x10mL)、盐水(10mL)和盐酸水溶液(2M, 2x20mL)清洗,然后干燥,过滤并于真空下蒸发,得到标题化合物(11)(808mg, 100%),为黄色油状物:¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ : 3.65-3.71(4H, m), 3.63(2H, d), 3.45-3.54(2H, m),

2.46 (2H, t), 2.26-2.33 (2H, m), 1.98 (1H, t), 1.88 (2H, 五重峰)。

[0587] 2-乙酰氨基-N-(丙-2-炔基)乙酰胺 (12)

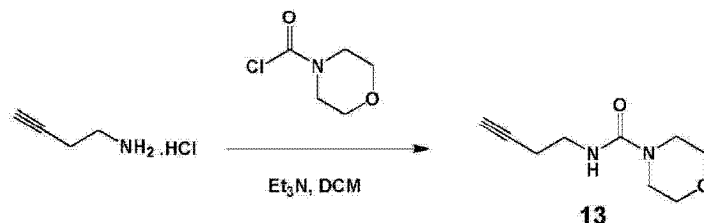
[0588]



[0589] 向N-乙酰基甘氨酸 (200mg, 1.71mmol)、DMAP (11mg, 0.09mmol) 和 EDC 盐酸盐 (360mg, 1.88mmol) 的 DCM (10mL) 溶液中加入炔丙胺 (109 μ L, 1.71mmol)。将反应混合物于 RT 搅拌过夜及真空蒸发。将残余物以快速柱层析纯化, 以 0 至 5% 甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物 (12) (218mg, 83%), 为白色固体: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ : 2.07 (3H, s), 2.25 (1H, t), 3.95 (2H, d), 4.07 (2H, dd), 6.34 (1H, br s), 6.49 (1H, bs)。

[0590] N-(丁-3-炔基)吗啉-4-甲酰胺 (13)

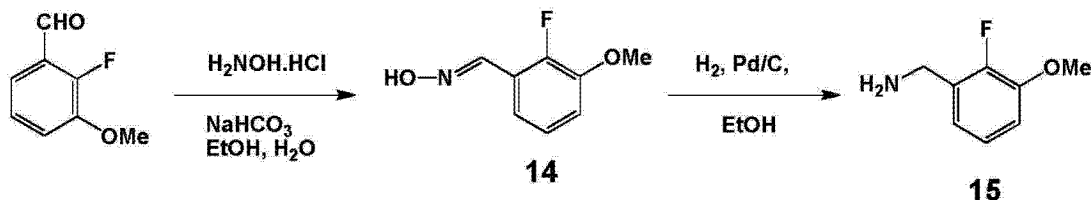
[0591]



[0592] 向丁-3-炔-1-胺盐酸盐 (200mg, 1.89mmol) 和三乙胺 (425 μ L, 3.78mmol) 的 DCM (60mL) 悬浮液中加入吗啉-4-羧基氯 (218 μ L, 1.89mmol)。将反应混合物于 RT 搅拌过夜, 然后以盐酸水溶液 (2M, 2x20mL) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (2x20mL) 清洗, 干燥, 过滤并于真空下蒸发。将残余物以快速柱层析纯化, 以 0-100% 乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱, 得到标题化合物 (13) (164mg, 48%), 为白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.28 (2H, td), 2.82 (1H, t), 3.09-3.18 (2H, m), 3.20-3.27 (4H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 6.74 (1H, t)。

[0593] (2-氟-3-甲氧基苯基)甲胺 (15)

[0594]



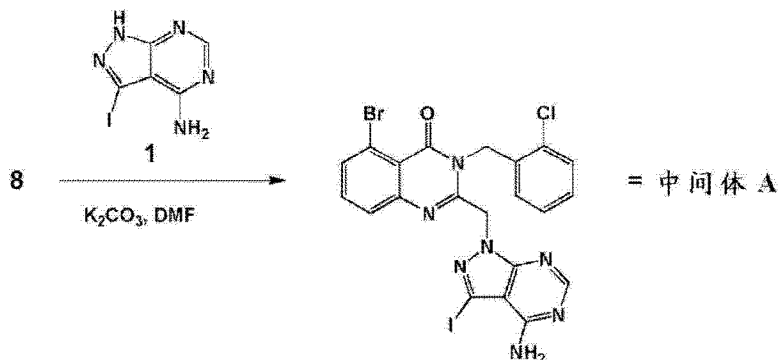
[0595] 向搅拌的碳酸氢钠 (2.73g, 32.5mmol) 的水 (50mL) 溶液中于 30min 期间分次加入羟胺盐酸盐 (2.30g, 33.2mmol)。将生成的溶液加到经剧烈搅拌的 2-氟-3-甲氧基苯甲醛 (5.00g, 32.5mmol) 的乙醇 (45mL) 悬浮液中并将反应混合物于 RT 搅拌 16hr。过滤移出所生成的沉淀并以水 (3x100mL) 清洗, 然后将其风干, 得到 2-氟-3-甲氧基苯甲醛肟 (14) (4.69g, 85%) 为白色结晶固体: m/z 170 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[0596] 在氮气下, 向搅拌的肟 (14) (1.50g, 8.86mmol) 的乙醇 (70mL) 溶液中加入 10% 披

钯碳 (100mg)。将反应混合物放置于氢气氛下并于 RT 搅拌 2hr。将反应混合物通过硅藻土 (Celite™) 过滤并于真空下蒸发除去乙醇。将生成的粗残余物置于乙酸乙酯 (50mL) 和盐酸水溶液 (2M, 50mL) 之间分配。将水层分离出并以饱和的碳酸氢钠溶液中和, 然后以乙酸乙酯 (70mL) 再萃取, 接着以 2-丙醇和氯仿混合物 (1 : 1, 2x70mL) 再萃取。将丙醇 / 氯仿萃取液干燥, 过滤并于真空下蒸发, 得到二批的标题化合物 (15) (第 1 批 : 346mg, 25%; 第 2 批 : 370mg, 27%), 为白色固体 : m/z 156 (M+H)⁺ (ES⁺) (方法 C)。

[0597] 2-((4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-溴-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮: 中间体 A

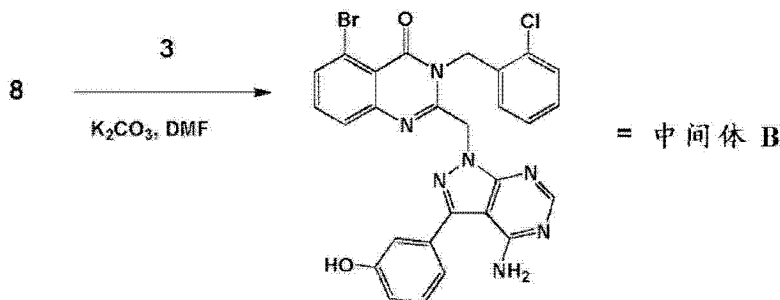
[0598]



[0599] 向搅拌的 5-溴-3-(2-氯苄基)-2-(氯甲基)喹唑啉-4(3H)-酮 (8) (13.6g, 30.7mmol) 和 3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1) (8.09g, 30.7mmol) 的 DMF (300mL) 混合物中加入碳酸钾 (6.36g, 46.0mmol), 将反应物于 RT 黑暗中保持 24hr。将混合物倒在水上 (4.0L) 并将生成的悬浮物于 RT 搅拌 1hr。过滤将沉淀分离并于真空下干燥, 得到标题化合物中间体 A, 为无色固体 (18.0g, 94%); m/z 622/624 [M+H]⁺ (ES⁺)。

[0600] 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-溴-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮: 中间体 B

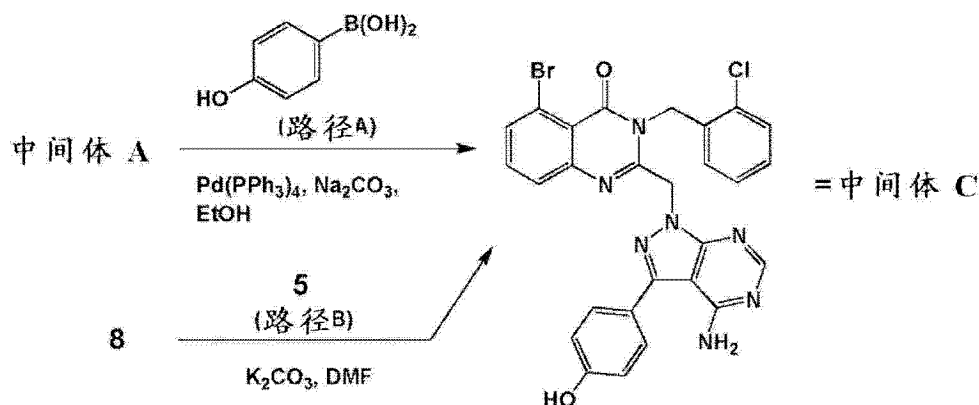
[0601]



[0602] 向搅拌的化合物 (8) (100mg, 0.25mmol) 和碳酸钾 (42mg, 0.30mmol) 的 DMF (2.5mL) 混合物中加入化合物 (3) (94mg, 0.28mmol) 的 DMF (2.5mL) 溶液并将反应混合物于 RT 搅拌 18hr。于 30hr 期间分三次加入碳酸钾 (3x535mg, 0.75mmol)。于真空下除去溶剂并将粗物质以快速柱层析纯化, 以 4.5% 甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物 (中间体 B) (94mg, 64%), 为灰白色固体 : m/z 588/590 (M+H)⁺ (ES⁺) (方法 B)。

[0603] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-溴-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮: 中间体 C

[0604]



[0605] 路径 A :

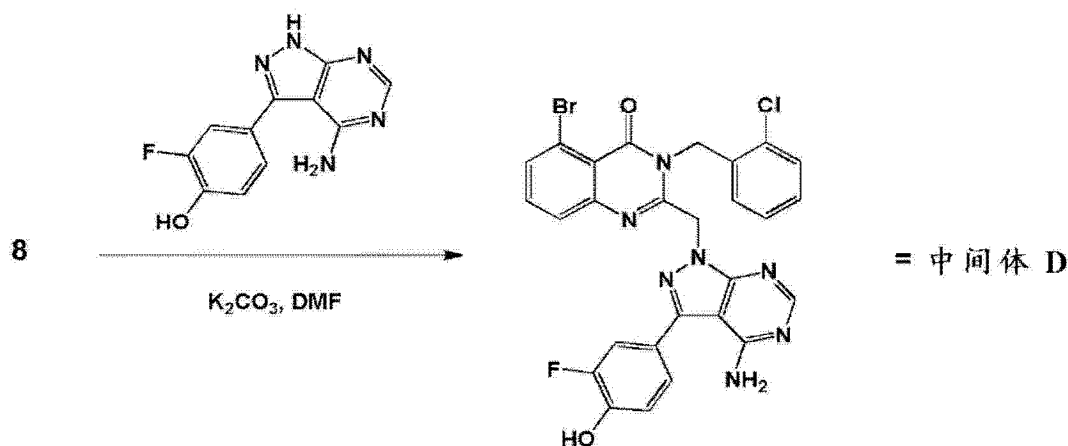
[0606] 将完全磨碎的中间体 A (10.0g, 15.3mmol)、Na₂CO₃·10H₂O (9.60g, 33.6mmol)、4-羟基苯基硼酸 (4.21g, 30.5mmol) 和 Pd(Ph₃)₄ (1.32g, 1.14mmol) 于 EtOH (300mL) 中的混合物以氮净化, 然后于 85℃ 搅拌 3 天。将混合物冷却至 RT 并以过滤将沉淀分离并以 EtOH (100mL) 清洗。将固体悬浮于水 (100mL) 中及另搅拌 30min, 然后过滤分离, 以 EtOH (50mL) 清洗并真空干燥, 得到标题化合物中间体 C 为灰白色固体 (4.86g, 51%) ; m/z 588/590 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0607] 路径 B :

[0608] 向搅拌的化合物 (8) (100mg, 0.25mmol) 和碳酸钾 (42mg, 0.30mmol) 的 DMF (2.5mL) 混合物中加入化合物 (5) (94mg, 0.28mmol) 的 DMF (2.5mL) 溶液并将反应混合物于 RT 搅拌 18hr。于真空下除去溶剂并将粗物质以快速柱层析纯化, 以 4.5% 甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物中间体 C (82mg, 55%) 为乳状固体 : m/z 588/590 (M+H)⁺ (ES⁺) (方法 B)。

[0609] 2-((4-氨基-3-(3-氟-4-羟基苯基))-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-溴-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮: 中间体 D.

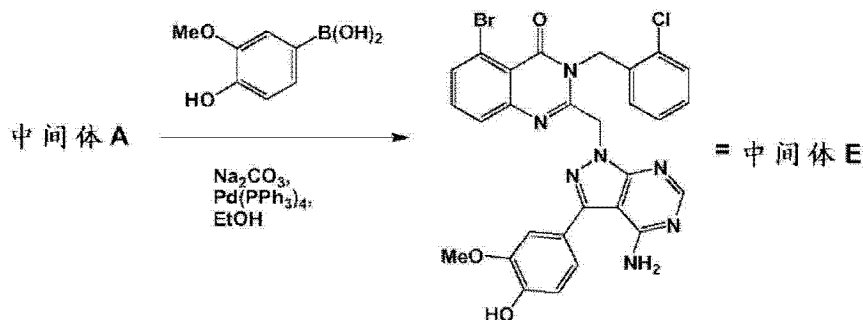
[0610]



[0611] 向搅拌的化合物 (8) (200mg, 0.502mmol) 和碳酸钾 (83mg, 0.60mmol) 的 DMF (2.0mL) 混合物中加入 4-(4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-2-氟酚 (参见下表 1) (148mg, 0.602mmol) 的 DMF (2.0mL) 溶液并将反应混合物于 RT 搅拌 18hr。于真空下除去溶剂并将粗物质以快速柱层析纯化, 以 5% 甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物中间体 D (81mg, 27%), 为灰白色固体 : m/z 606/608 (M+H)⁺ (ES⁺) (方法 B)。

[0612] 2-((4-氨基-3-(4-羟基-3-甲氧基苄基))-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-溴-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮: 中间体 E.

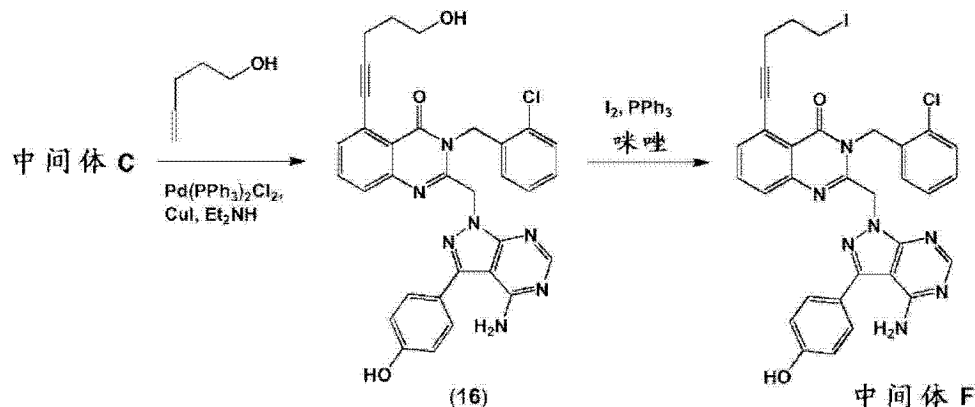
[0613]



[0614] 将中间体 A(400mg, 0.630mmol)、2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)酚(189mg, 0.755mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (396mg, 1.39mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (55mg, 0.047mmol) 在 EtOH(12mL) 中的混合物以氮净化, 然后于 85 °C 搅拌 24hr。将混合物冷却及于真空下蒸发并将残余物以快速柱层析纯化(SiO_2 , 80g, MeOH/ H_2Cl_2 , 0-10%, 梯度洗脱), 得到标题化合物中间体 E, 为淡棕色固体(225mg, 56%); m/z 618/620 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0615] 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(5-碘代戊-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮: 中间体 F。

[0616]



[0617] 向中间体 C(503mg, 0.854mmol)、碘化酮(I)(17mg, 0.089mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(64mg, 0.089mmol) 的二乙胺(3.2mL, 31mmol) 的混合物中加入戊-4-炔-1-醇(157 μL , 1.70mmol)。将反应混合物以 N_2 脱气并于 60 °C 加热 2.5hr, 然后冷却至 RT。将生成的混合物于真空下蒸发并将残余物以 EtOAc(5.0mL) 研磨及于真空下干燥, 得到 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(5-羟基戊-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮(16) 为棕色固体(488mg, 92% 纯度, 89%); m/z 590/592 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+) (方法 D)。

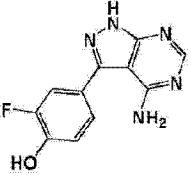
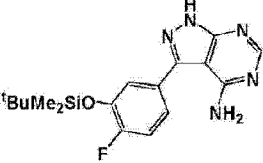
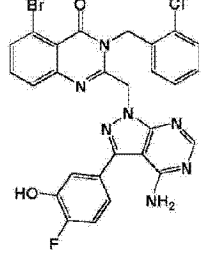
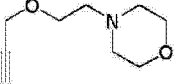
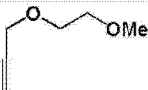
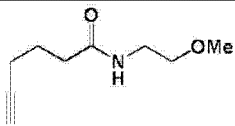
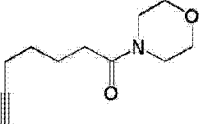
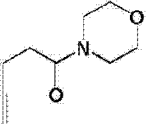
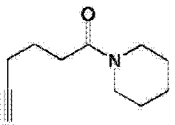
[0618] 向搅拌的醇(16)(162mg, 92% 纯度, 0.252mmol) 的 DCM(8.0mL) 悬浮液中加入碘(121mg, 0.477mmol)、三苯基膦(115mg, 0.438mmol) 和咪唑(35mg, 0.51mmol), 并将混合物于 RT 保持 2hr。将反应混合物于真空下蒸发并将残余物以快速柱层析纯化(SiO_2 , 40g, MeOH 的 DCM 溶液, 0-10%, 梯度洗脱) 得到中间体 F(109mg, 73% 纯度, 45.0%), 为黄色固体 m/z 702/704 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+) (方法 D), 将其用于后续转化作用而无需进一步纯化。

[0619] 出现在所伴随的反应流程中的其它中间体和市售构建单元使用上述用于类似

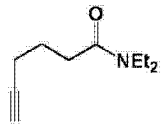
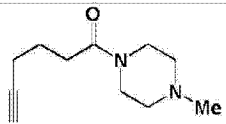
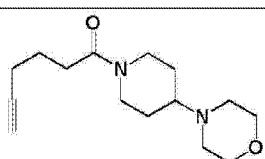
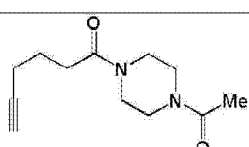
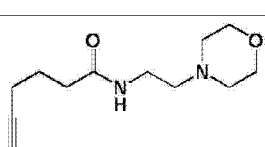
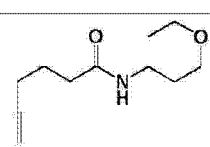
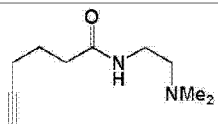
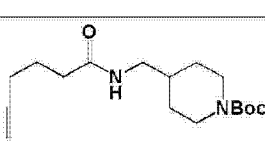
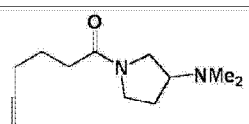
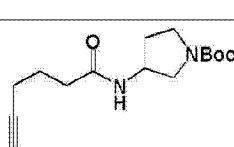
衍生物的程序所制备,或通过引述的参考文献中所述的方法来制备(表1)。

[0620] 表1:非市售化合物

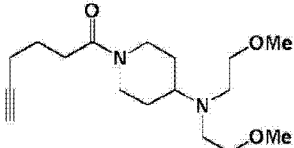
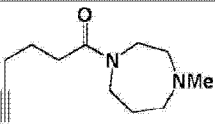
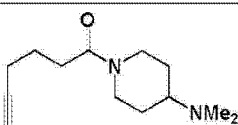
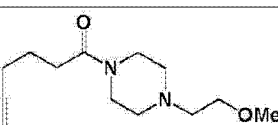
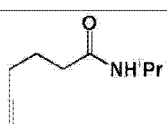
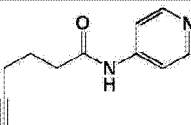
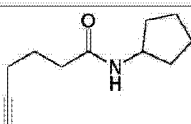
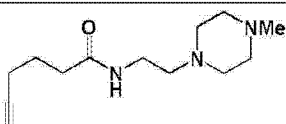
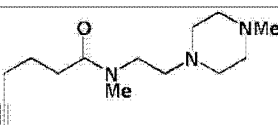
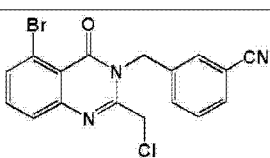
[0621]

结构	化合物名称	文献引用文或类似程序
	4-(4-氨基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-3-基)-2-氟酚	以 3-氟-4-酚硼酸为起始物,使用(1)→(4)的程序制备
	3-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺	以 4-氟-3-酚硼酸为起始物,使用(1)→(2)→(3)的方法制备
	2-((4-氨基-3-(4-氟-3-羟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-1-基)甲基)-5-溴-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3 <i>H</i>)-酮	以 3-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺为起始物,使用对(中间体 D)的方法制备
	4-(2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基)吗啉	Gautier 等人, Annales Pharmaceutiques Francaises, 1971, 29, 39-50
	3-(2-甲氧基乙氧基)丙-1-炔	以 2-溴乙基甲基醚为起始物,使用对化合物(9)的程序制备
	N-(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺	使用对化合物(11)的程序,以 2-甲氧基乙胺取代制备
	1-吗啉代庚-6-炔-1-酮	由庚-6-炔酸,使用对化合物(11)的程序制备
	1-吗啉代戊-4-炔-1-酮	由戊-4-炔酸,使用对化合物(11)的程序制备
	1-(哌啶-1-基)己-5-炔-1-酮	使用对化合物(11)的程序,以哌啶取代来制备

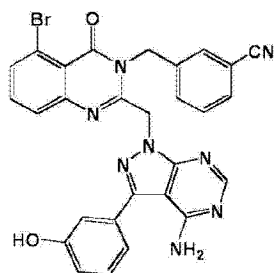
[0622]

	N,N-二乙基己-5-炔酰胺	使用对化合物(11)的程序， 以二乙胺取代来制备
	1-(4-甲基哌嗪-1-基)己-5-炔-1-酮	使用对化合物(11)的程序， 以 4-甲基哌嗪取代来制备
	1-(4-吗啉代哌啶-1-基)己-5-炔-1-酮	使用对化合物(11)的程序， 以 4-吗啉代哌啶取代来制备
	1-(4-乙酰基哌嗪-1-基)己-5-炔-1-酮	使用对化合物(11)的程序， 以 4-乙酰基哌嗪取代来制备
	N-(2-吗啉代乙基)己-5-炔酰胺	使用对化合物(11)的程序， 以 2-吗啉代乙胺取代来制备
	N-(四氢-2H-吡喃-4-基)己-5-炔酰胺	使用对化合物(11)的程序， 以四氢-2H-吡喃-4-胺取代来制备
	N-(2-(二甲基氨基)乙基)己-5-炔酰胺	使用对化合物(11)的程序， 以 N',N-二甲基乙-1,2-二胺取代来制备
	4-(己-5-炔酰氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	使用对化合物(11)的程序， 以 4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯取代来制备
	(R)-1-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)己-5-炔-1-酮	使用对化合物(11)的程序， 以(R)-N,N 二甲基吡咯烷-3-胺取代来制备
	3-(己-5-炔酰氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯	使用对化合物(11)的程序， 以 3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯取代来制备

[0623]

	1-(4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)吡咯啉-1-基)己-5-炔-1-酮	使用对化合物(11)的程序，以双(2-甲氧基乙基)胺取代来制备
	1-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)己-5-炔-1-酮	使用对化合物(11)的程序，以 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷取代来制备
	1-(4-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)己-5-炔-1-酮	使用对化合物(11)的程序，以 4-二甲基氨基吡咯啉取代来制备
	1-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)己-5-炔-1-酮	使用对化合物(11)的程序，以 1-(2-甲氧基乙基)哌嗪取代来制备
	N-异丙基己-5-炔酰胺	使用对化合物(11)的程序，以丙-2-胺取代来制备
	N-(吡啶-4-基)己-5-炔酰胺	使用对化合物(11)的程序，以吡啶-4-胺取代
	N-环戊基己-5-炔酰胺	使用对化合物(11)的程序，以环戊胺取代来制备
	N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)己-5-炔酰胺	使用对化合物(11)的程序，以 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺取代来制备
	N-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)己-5-炔酰胺	使用对化合物(11)的程序，以 N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺取代来制备
	3-((5-溴-2-(氯甲基)-4-氧代喹啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈, 化合物(17)	使用用于产生化合物(8)的方法，于第二步以氰基苄基胺盐酸盐取代来制备

[0624]



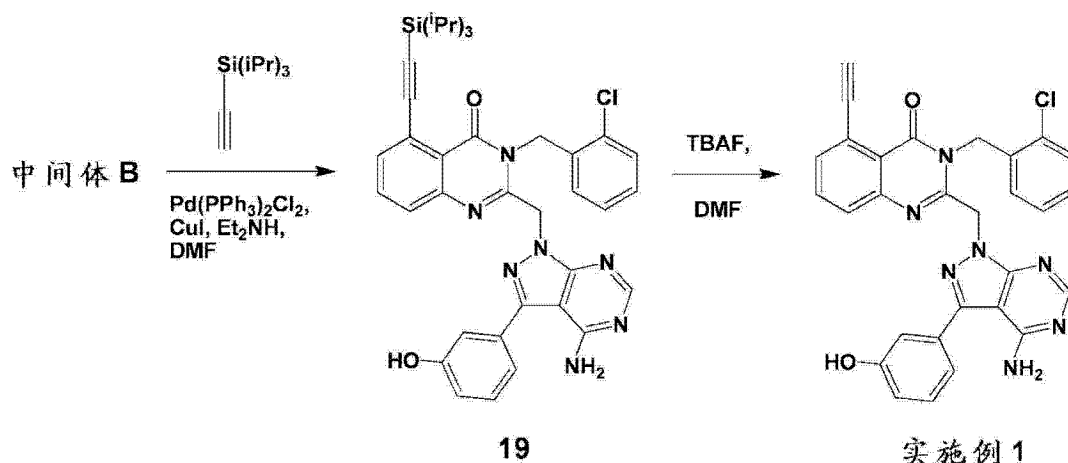
3-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-溴-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈；化合物(18)

根据用于产生中间体 B 的方法，以化合物(17)取代来制备

[0625] 化合物实施例

[0626] 实施例 1: 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮。

[0627]



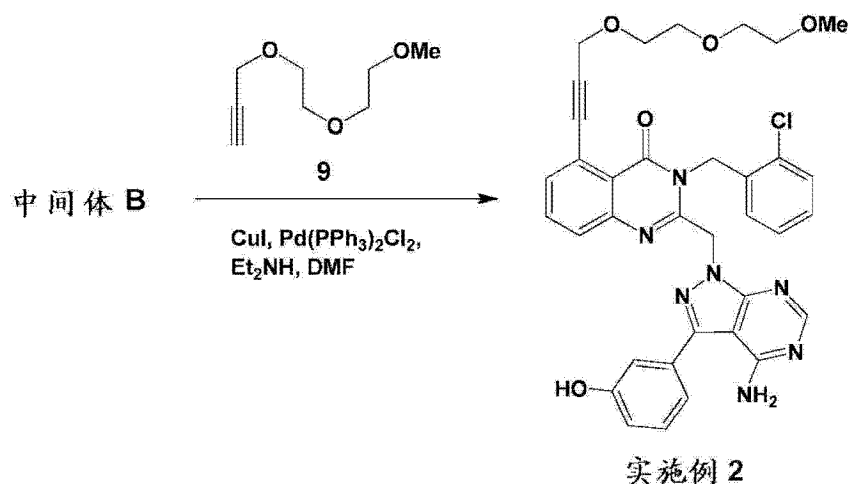
[0628] 向中间体 B (91mg, 0.15mmol)、(三异丙基甲硅烷基)乙炔 (87 μ L, 0.39mmol)、碘化铜 (I) (1.8mg, 0.01mmol) 和二乙胺 (242 μ L, 2.31mmol) 的脱气的 DMF (2.0mL) 混合物中加入双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (6.5mg, 0.01mmol)。将反应混合物以氮气净化, 密封, 然后于微波照射下 (120 $^{\circ}$ C, 200W, CEM:Discover 微波) 加热 20min。使该混合物冷却至 RT, 以 EtOAc (3mL) 稀释及以水 (1mL) 清洗。将水相以 EtOAc (1.0mL) 反萃取并将合并的有机萃取液以水 (1.0mL) 清洗。将水相以 EtOAc (1.0mL) 反萃取并将合并的有机萃取液以水 (1.0mL) 清洗。将水层以 EtOAc (1.0mL) 反萃取并将合并的有机萃取液以饱和的氯化铵水溶液 (2x2.0mL) 清洗, 然后干燥, 过滤和真空下蒸发。将粗物质以甲醇 (1.0mL) 研磨并将生成的固体以快速柱层析纯化, 以 0-50% 甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到 2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)喹唑啉-4(3H)-酮 (19) (107mg, 100%), 为白色固体: m/z 690/692 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0629] 向搅拌的化合物 (19) (107mg, 0.15mmol) 的 DMF (0.50mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (190 μ L 的 1.0M 的 THF 溶液, 0.19mmol)。10min 后, 将反应混合物以水 (3.0mL) 稀释并冷却至 0 $^{\circ}$ C 计 30min。过滤收集所生成的固体并以快速柱层析纯化, 以 4.5% 甲醇的 DCM

溶液洗脱,得到标题化合物实施例 1(70mg,85%),为白色固体: m/z 534/536($M+H$) $^{+}$ (ES^{+}); R^t 3.73min; 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ :4.42(1H, s),5.30(2H, s),5.77(2H, s),6.16(1H, d),6.79(1H, t),6.84(1H, dd),6.89-6.96(2H, m),7.04(1H, t),7.14(1H, d),7.30(1H, t),7.70(1H, d),7.75(1H, d),7.80-7.87(1H, m),8.18(1H, s),9.67(1H, s).

[0630] 实施例 2:2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮.

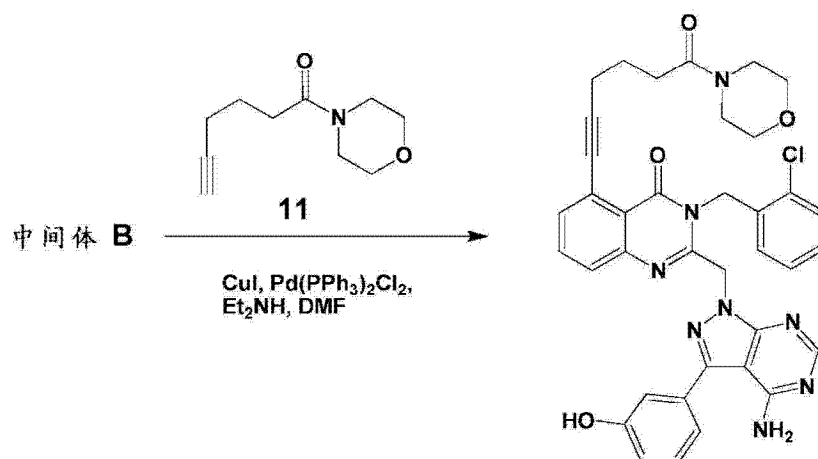
[0631]



[0632] 于中间体 B(50mg, 84.9 μ mol)、乙炔(9)(20mg,0.13mmol)、碘化铜(1.0mg, 5.09 μ mol)和二乙胺(133 μ L, 1.27mmol)的脱气的DMF(1.0mL)混合物中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(3.6mg, 5.09 μ mol)。将反应混合物以氮气净化,密封,然后于微波照射下(120 $^{\circ}$ C,200W,CEM:Discover微波)加热20min。使混合物冷却至RT,用水(10mL)稀释及以EtOAc(2x20mL)萃取。将组合的有机萃取液干燥,过滤及真空蒸发。将残余物以快速柱层析纯化,以0-8% MeOH的DCM溶液洗脱,得到标题化合物实施例 2(21mg,36%),为橙色固体: m/z 667($M+H$) $^{+}$ (ES^{+}); R^t 3.68min; 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ :3.19(3H, s),3.37(2H, dd),3.46(2H, dd),3.48-3.52(2H, m),3.59-3.64(2H, m),4.38(2H, s),5.30(2H, s),5.76(2H, s),6.16(1H, d),6.76-6.81(1H, m),6.84(1H, dd),6.89-6.95(2H, m),7.01-7.07(1H, m),7.13(1H, d),7.30(1H, t),7.67(1H, d),7.73(1H, d),7.84(1H, t),8.17(1H, s),9.66(1H, s).

[0633] 实施例 3:2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮.

[0634]

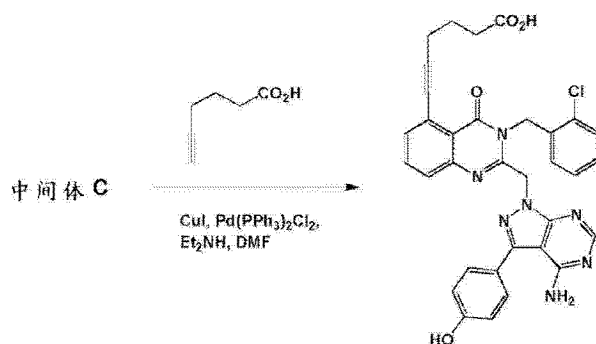


实施例 3

[0635] 向中间体 B (50mg, 85 μmol)、化合物 (11) (38mg, 212 μmol)、碘化铜 (1.0mg, 5.1 μmol) 和二乙胺 (133 μL , 1.27mmol) 的脱气的 DMF (2.0mL) 混合物中加入双 (三苯基膦) 二氯化钯 (II) (4.0mg, 5.1 μmol)。将反应混合物以氮气净化, 密封, 然后于微波照射下 (120 $^{\circ}\text{C}$, 200W, CEM:Discover 微波) 加热 20min。将反应混合物浓缩并以快速柱层析纯化, 以 0-50% 甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物实施例 3 (31mg, 53%), 为白色固体: m/z 689/691 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), R^t 3.63min; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.66-1.76 (2H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 3.28-3.36 (4H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.89-6.94 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.26-7.33 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.77-7.83 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.68 (1H, s).

[0636] 实施例 4: 6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)己-5-炔酸。

[0637]



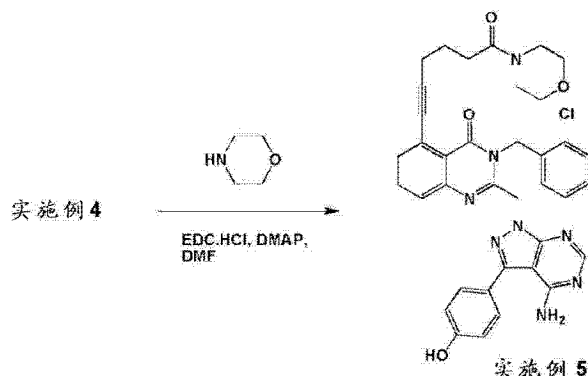
实施例 4

[0638] 向中间体 C (150mg, 0.25mmol)、己-5-炔酸 (69 μL , 0.63mmol)、碘化铜 (3.0mg, 0.02mmol) 和二乙胺 (400 μL , 3.75mmol) 的脱气的 DMF (1.5mL) 混合物中加入双 (三苯基膦) 二氯化钯 (II) (11.0mg, 0.02mmol)。将反应混合物以氮气净化, 密封, 然后于微波照射下 (120 $^{\circ}\text{C}$, 200W, CEM:Discover 微波) 加热 20min。使该混合物冷却至 RT, 用水 (2mL) 和 EtOAc (2.0mL) 稀释及以 1M 的盐酸水溶液中和至 pH 7。浓缩悬浮液并以快速柱层析纯化, 以 0-50% 甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物实施例 4 (22mg, 14%), 为黄色固

体 :m/z 620/622 (M+H)⁺ (ES⁺) ;R^t3.47min ;¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ :1.68-1.78(2H, m), 2.29-2.41(2H, m), 2.42-2.47(2H, m), 5.29(2H, s), 5.72(2H, s), 6.19(1H, d), 6.79(1H, t), 6.88(2H, d), 7.03(1H, t), 7.12(1H, d), 7.32(2H, d), 7.60(1H, d), 7.66(1H, d), 7.78(1H, t), 8.16(1H, s), 9.73(1H, s), 12.04(1H, s).

[0639] 实施例 5:2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮.

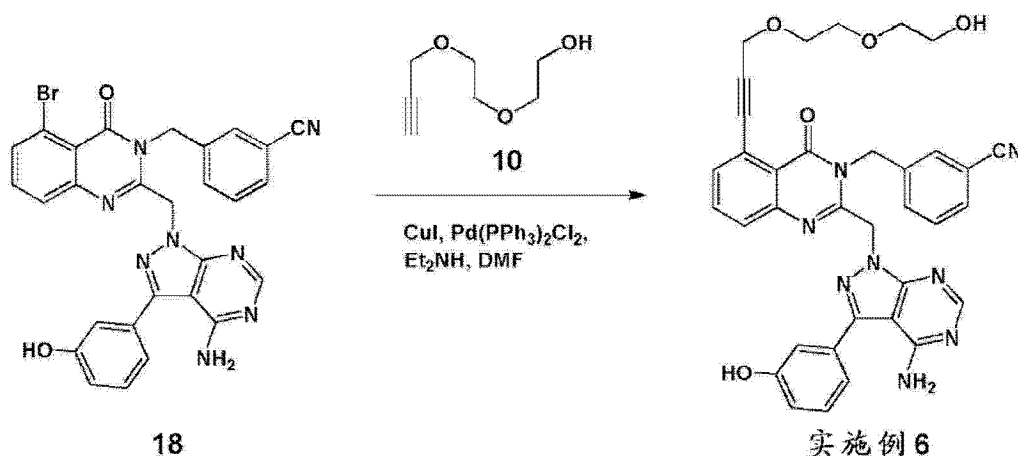
[0640]



[0641] 向实施例 4(16.0mg, 26 μ mol)、4-二甲基氨基吡啶(0.6mg, 5.2 μ mol)和 EDC 盐酸盐(5.3mg, 28 μ mol)的 DMF(0.5mL)溶液中加入吗啉(2.3 μ L, 26 μ mol)。将反应混合物于 RT 搅拌过夜,然后用水(5.0mL)稀释。过滤收集所生成的固体并以快速柱层析纯化,以 0-7% 甲醇的 DCM 溶液洗脱,得到标题化合物实施例 5(7.0mg, 57%),为黄色固体:m/z689/691 (M+H)⁺ (ES⁺) ;R^t3.54min ;¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ :1.71(2H, 五重峰), 2.43-2.49(2H, m), 2.52-2.55(2H, m), 3.20-3.26(2H, m), 3.28-3.33(4H, m), 3.44(2H, t), 5.28(2H, s), 5.72(2H, s), 6.17(1H, d), 6.78(1H, t), 6.87(2H, d), 7.02(1H, t), 7.10(1H, d), 7.32(2H, d), 7.60(1H, d), 7.67(1H, d), 7.79(1H, t), 8.16(1H, s), 9.75(1H, s).

[0642] 实施例 6:3-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(3-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈.

[0643]

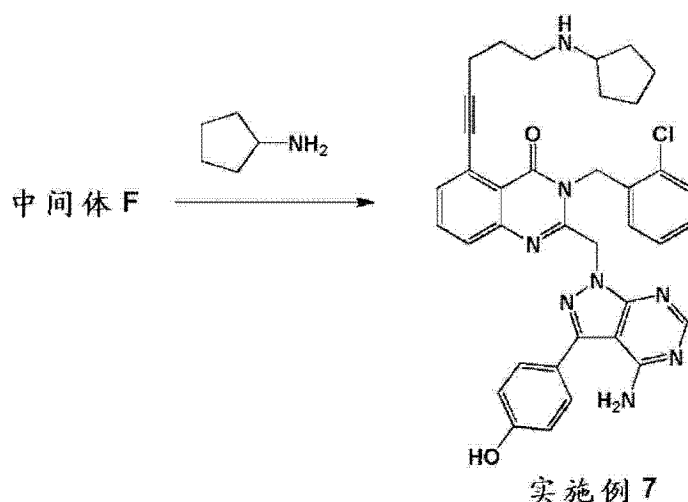


[0644] 向芳基溴(18)(参见上表 1)(50mg, 86 μ mol)、乙炔(10)(31mg, 216 μ mol)、碘化

铜 (1.0mg, 5.1 μmol) 和二乙胺 (135 μL , 1.29mmol) 的脱气的 DMF (1.0mL) 混合物中加入双 (三苯基膦) 二氯化钯 (II) (3.6mg, 5.2 μmol)。将反应混合物以氮气净化, 密封, 然后于微波照射下 (120 $^{\circ}\text{C}$, 200W, CEM:Discover 微波) 加热 20min。将反应混合物浓缩并将残余物以快速柱层析纯化, 以 5.5% 甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物实施例 6 (21mg, 38%), 为白色固体: m/z 643 (M+H) $^{+}$ (ES $^{+}$), R^t (min) 3.22; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 3.37-3.40 (2H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.59 (1H, t), 5.37 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.81-6.86 (1H, m), 6.89-6.97 (3H, m), 7.18 (1H, t), 7.22 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.63-7.68 (2H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 8.27 (1H, br s), 9.68 (1H, s).

[0645] 实施例 7: 2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(5-(环戊基氨基)戊-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮。

[0646]



[0647] 于 RT 下, 向中间体 F (100mg, 73% 纯度, 0.142mmol) 的 DCM (10mL) 悬浮液中加入环戊胺 (0.100mL, 1.01mmol)。将悬浮液快速溶解并将生成的溶液于 RT 搅拌 3 天, 然后于真空下蒸发。将残余物以快速柱层析纯化 (SiO₂, 12g, MeOH 的 EtOAc 溶液, 0-100% 梯度洗脱) 并将得到的粗产物以 MeCN 研磨, 得到实施例 7, 为黄色固体 (16mg, 17%); R^t 1.39min; m/z 659/661 (M+H) $^{+}$ (ES $^{+}$) (方法 D); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.50-1.64 (6H, 重迭 m), 2.46 (2H, t), 2.60 (2H, t), 2.89 (1H, 五重峰), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.77 (1H, td), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, m), 7.11 (1H, dd), 7.32 (2H, d), 7.58 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.78 (1H, m), 8.16 (1H, s), 9.77 (1H, br s).

[0648] 下文所列的其它实施例 (表 2) 采用与上文公开的相同合成方法制备。

[0649] 表 2

[0650]

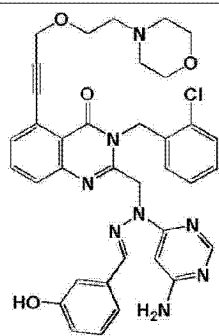
实施

例号

结构

名称和分析数据

8

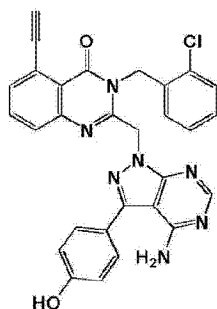


2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-(2-吗啉代乙氧基)丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 2.89 min; m/z 677 ($M+H$)⁺ (ES^+);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.31 (4H, br s), 2.43 (2H, br s), 3.45 (4H, t), 3.63 (2H, t), 4.37 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.81-6.87 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.70-7.77 (1H, m), 7.80-7.89 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.67 (1H, s).

9

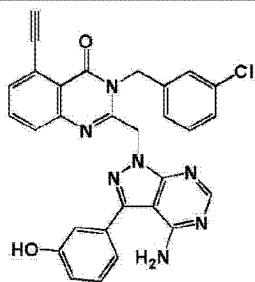


2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 3.64 min; m/z 534/536 ($M+H$)⁺ (ES^+);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.41 (1H, s), 5.28 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.16 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 6.99-7.06 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.80-7.87 (1H, m), 8.15 (1H, s), 9.76 (1H, s).

10

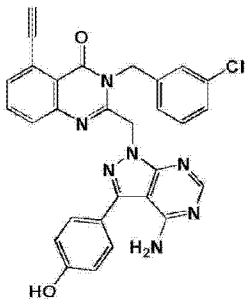
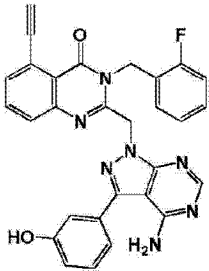
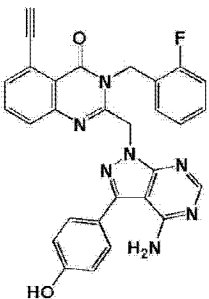
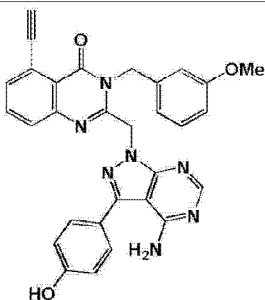
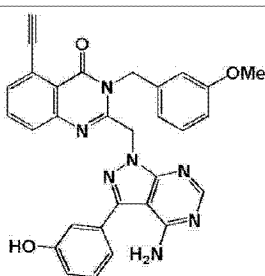


2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 3.73 min; m/z 534/536 ($M+H$)⁺ (ES^+);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.45 (1H, s), 5.36 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.70 (1H, d), 6.81-6.87 (2H, m), 6.92-6.98 (2H, m), 7.07 (1H, t), 7.11-7.19 (1H, m), 7.30 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.66-7.70 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.66 (1H, s).

[0651]

11		2-((4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮. R^1 3.65 min; m/z 534/536 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.44 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.87 (2H, d), 7.06 (1H, t), 7.11-7.17 (1H, m), 7.33 (2H, d), 7.58-7.64 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.75-7.82 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.80 (1H, br s).
12		2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟苄基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^1 3.63 min; m/z 518 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.42 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.78 (2H, s), 6.35 (1H, t), 6.74 (1H, t), 6.81-6.87 (1H, m), 6.87-6.97 (3H, m), 7.10 (1H, q), 7.21-7.36 (1H, m), 7.62-7.73 (2H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 8.19 (1H, s), 9.67 (1H, s).
13		2-((4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟苄基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^1 3.54 min; m/z 518($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.42 (1H, s), 5.34 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.35 (1H, t), 6.72 (1H, t), 6.84-6.93 (3H, m), 7.09 (1H, q), 7.33 (2H, d), 7.64-7.74 (2H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 8.17 (1H, s), 9.76 (1H, s).
14		2-((4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^1 3.37 min; m/z 530($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.60 (3H, s), 4.44 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.34 (1H, d), 6.40 (1H, s), 6.84-6.91 (1H, m), 6.88 (2H, m), 7.00 (1H, t), 7.31-7.38 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.75 (1H, t), 8.20 (1H, s), 9.75 (1H, s).
15		2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^1 3.48 min; m/z 530($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.61 (3H, s), 4.44 (1H, s), 5.36 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.34 (1H, d), 6.40 (1H, s), 6.68 (1H, dd), 6.82-6.86 (1H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.00 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.22 (1H, s), 9.67 (1H, s).

[0652]

16		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^1 3.67 min; m/z 568(M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.43 (1H, s), 5.44 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.82-6.94 (3H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.30 (2H, d), 7.43 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.67-7.71 (1H, m), 7.75-7.84 (1H, m), 8.17 (1H, s), 9.75 (1H, s).
17		2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^1 3.76 min; m/z 568(M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.44 (1H, s), 5.45 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.82-6.86 (1H, m), 6.89-6.94 (3H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.30 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.20 (1H, s), 9.67 (1H, s).
18		2-((4-氨基-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮。 R^1 3.56 min; m/z 534/536 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.44 (1H, s), 5.32 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.73 (2H, d), 6.88 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.75-7.84 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.78 (1H, br s).
19		2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(甲基磺酰基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^1 3.27 min; m/z 578(M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.99 (3H, s), 4.43 (1H, s), 5.43 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.84 (1H, d), 6.89-6.99 (4H, m), 7.29 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.64-7.72 (2H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.66 (1H, s).
20		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(甲基磺酰基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^1 3.46 min; m/z 578(M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.99 (3H, s), 4.42 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.81-6.92 (4H, m), 7.30 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.78-7.85 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.77 (1H, br s).

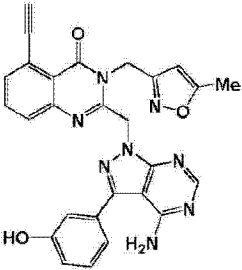
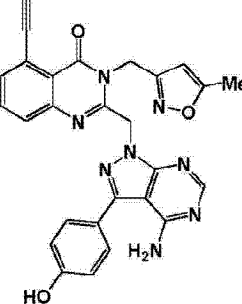
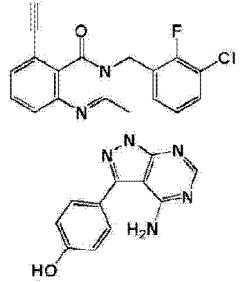
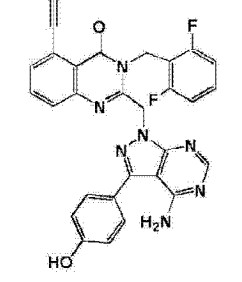
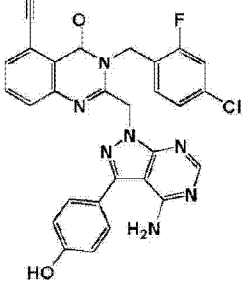
[0653]

21		2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^1 3.67 min; m/z 568($M+H$)$^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.44 (1H, s), 5.42 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.81-6.86 (1H, m), 6.86-6.90 (3H, m), 6.91 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.32 (2H, d), 7.68 (2H, dd), 7.78-7.85 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.65 (1H, s).
22		3-((2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈。 R^1 3.30 min; m/z 525($M+H$)$^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.43 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.87 (2H, d), 6.95 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.19 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.64-7.72 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.76 (1H, br s).
23		2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(3-(甲基磺酰基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^1 3.2 min; m/z 578($M+H$)$^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.16 (3H, s), 4.43 (1H, s), 5.47 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.81-6.88 (2H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.25 (1H, t), 7.30 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.62-7.67 (2H, m), 7.69 (1H, d), 7.77-7.85 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.68 (1H, s).
24		3-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈。 R^1 3.57 min; m/z 525($M+H$)$^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.43 (1H, s), 5.37 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.84 (1H, dd), 6.89-6.94 (2H, m), 6.97 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.77-7.83 (1H, m), 8.24 (1H, s), 9.67 (1H, br s).
25		2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮。 R^1 3.81 min; m/z 534/536 ($M+H$)$^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.44 (1H, s), 5.34 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.78 (2H, d), 6.85 (1H, dd), 6.90-6.97 (2H, m), 7.08 (2H, d), 7.31 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.65-7.70 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.65 (1H, br s).

[0654]

26		2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯苄基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^t 3.78 min; m/z 578/580 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.34 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.35 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.76 (2H, d), 6.85 (1H, dd), 6.90-6.98 (2H, m), 7.07 (2H, d), 7.31 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.73-7.82 (1H, m), 8.30 (1H, br s), 9.67 (1H, s).
27		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-甲氧基苄基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^t 3.50 min; m/z 574($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.60 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.36 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.32 (1H, d), 6.39 (1H, s), 6.67 (1H, dd), 6.88 (2H, d), 6.99 (1H, t), 7.34 (2H, d), 7.54 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.26 (1H, br s), 9.75 (1H, s).
28		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^t 3.63 min; m/z 578/580 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.30 (3H, s), 4.30 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.71-7.75 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.16 (1H, br s), 9.76 (1H, s).
29		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^t 3.70 min; m/z 568 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.42 (1H, s), 5.40 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.79-6.90 (4H, m), 7.29 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.67-7.72 (2H, m), 7.82 (1H, t), 8.22 (1H, s), 9.76 (1H, s).
30		2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-(2-甲氧基乙氧基)丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^t 3.64 min; m/z 623/625 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.18 (3H, s), 3.42 (2H, dd), 3.62 (2H, dd), 4.37 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.16 (1H, d), 6.74-6.80 (1H, m), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.66 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.83 (1H, t), 8.16 (1H, br s), 9.75 (1H, s).

[0655]

31		2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^t 3.33 min; m/z 505($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.26 (3H, s), 4.46 (1H, s), 5.37 (2H, s), 5.83 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 6.98-7.07 (2H, m), 7.33 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.61-7.68 (1H, m), 7.74 (1H, t), 8.25 (1H, s), 9.69 (1H, s).
32		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮. R^t 3.25 min; m/z 505($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.25 (3H, s), 4.45 (1H, s), 5.37 (2H, s), 5.80 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.90 (2H, d), 7.41 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.62-7.68 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.77 (1H, br s).
33		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氯-2-氟苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮. R^t 3.60 min; m/z 552/554 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.42 (1H, s), 5.34 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.24 (1H, t), 6.61-6.74 (1H, m), 6.87 (2H, d), 7.22 (1H, t), 7.32 (2H, d), 7.66-7.75 (2H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 8.19 (1H, s), 9.76 (1H, br s).
34		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2,6-二氟苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮. R^t 3.52 min; m/z 536($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.42 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.86 (2H, s), 6.84-6.92 (4H, m), 7.20-7.31 (1H, m), 7.39 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.72 (1H, t), 8.21 (1H, s), 9.79 (1H, br s).
35		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(4-氯-2-氟苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮. R^t 3.59 min; m/z 552/554 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.44 (1H, s), 5.32 (2H, s), 5.77 (2H, s), 6.33-6.39 (1H, m), 6.87 (2H, d), 6.97 (1H, t), 7.11-7.19 (1H, m), 7.35 (2H, d), 7.67-7.73 (2H, m), 7.82 (1H, t), 8.18 (1H, s), 9.77 (1H, br s).

[0656]

36		2-((4-氨基-3-(3-氯-4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氟苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮。 R ^t 3.72 min; m/z 552/554 (M+H) ⁺ (ES ⁻); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.46 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.88 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.35-7.43 (3H, m), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.85 (1H, t), 8.21 (1H, s), 13.57 (1H, br s).
37		2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(3-甲氧基丙-1-炔基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R ^t 4.22 min; m/z 612 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.32 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.45 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.81-6.86 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.64 (2H, t), 7.79 (1H, t), 8.24 (1H, br s), 9.68 (1H, s).
38		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-氟苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R ^t 3.47 min; m/z 518 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.45 (1H, s), 5.34 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.80-6.90 (6H, m), 7.34 (2H, d), 7.55-7.62 (1H, m), 7.67 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 8.21 (1H, s), 9.79 (1H, s).
39		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-环戊基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R ^t 4.66 min; m/z 616/618 (M+H) ⁺ (ES ⁻); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.21-1.34 (2H, m), 1.41-1.50 (2H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.41 (2H, d), 5.27 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 6.99-7.05 (1H, m), 7.11 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.58 (1H, d), 7.64-7.70 (1H, m), 7.75-7.82 (1H, m), 8.16 (1H, br s), 9.77 (1H, s).
40		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(3-(苄氧基)丙-1-炔基)-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R ^t 4.25 min; m/z 654/656 (M+H) ⁺ (ES ⁻); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.41 (2H, s), 4.60 (2H, s), 5.31 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.76 (1H, t), 6.87 (2H, d), 6.99-7.05 (1H, m), 7.13 (1H, d), 7.25 (5H, s), 7.32 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.81-7.87 (1H, m), 8.16 (1H, s), 9.77 (1H, s).

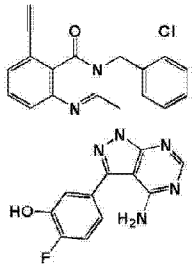
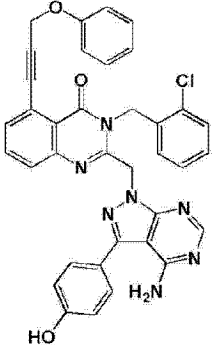
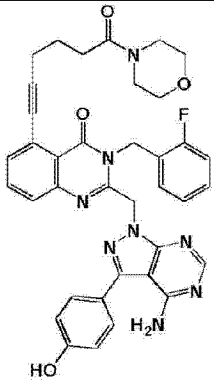
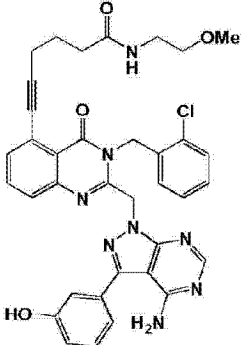
[0657]

41		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(5-羟基戊-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^t 3.37 min; m/z 592/594 ($M+H$)⁺ (ES^-); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.65 (2H, 五重峰), 2.44 (2H, t), 3.48 (2H, q), 4.48 (1H, t), 5.28 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.64-7.69 (1H, m), 7.79 (1H, t), 8.16 (1H, s), 9.77 (1H, s).
42		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^t 3.47 min; m/z 548 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.38 (3H, s), 4.44 (1H, s), 5.31 (2H, s), 5.76 (2H, s), 5.78 (1H, dd), 6.59-6.64 (1H, m), 6.83 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.31 (2H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.17 (1H, s), 9.77 (1H, s).
43		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3,4-二氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮。 R^t 3.73 min; m/z 568/570 ($M+H$)⁺ (ES^-); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.45 (1H, s), 5.30 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.61 (1H, dd), 6.87 (2H, d), 6.90-6.95 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.30 (2H, d), 7.65-7.72 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.78 (1H, brs).
44		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苄基-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮。 R^t 3.39 min; m/z 500 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.45 (1H, s), 5.38 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.83 (2H, d), 6.88 (2H, d), 7.06-7.14 (3H, m), 7.34 (2H, d), 7.55 (1H, d), 7.64-7.68 (1H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 8.19 (1H, s), 9.77 (1H, s).
45		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-三氟甲基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^t 3.74 min; m/z 568 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.42 (1H, s), 5.47 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.37 (1H, d), 6.88 (2H, d), 7.11 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.34 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.71-7.75 (1H, m), 7.83 (1H, t), 8.09 (1H, s), 9.80 (1H, br s).

[0658]

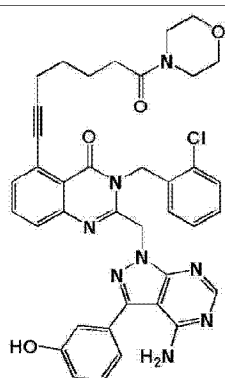
46		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(4-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮. R ^t 3.39 min; m/z 530 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.65 (3H, s), 4.46 (1H, s), 5.31 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.68 (2H, d), 6.81 (2H, d), 6.88 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.48-7.55 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.78 (1H, s).
47		4-((2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲腈. R ^t 3.37 min; m/z 525 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.44 (1H, s), 5.38 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.79 (2H, d), 6.87 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.64-7.75 (2H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.80 (1H, br s).
48		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-乙炔基-3-(2-氟-4-甲氧基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮. R ^t 3.50 min; m/z 548 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.62 (3H, s), 4.44 (1H, s), 5.25 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.27-6.35 (2H, m), 6.49-6.56 (1H, m), 6.88 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.60-7.70 (2H, m), 7.75-7.83 (1H, m), 8.19 (1H, s), 9.80 (1H, br s).
49		1-(3-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙-2-炔基)脲. R ^t 3.02 min; m/z 606/608 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.02 (2H, d), 5.28 (2H, s), 5.58 (2H, s), 5.74 (2H, br s), 6.13 (1H, d), 6.27-6.33 (1H, m), 6.72-6.79 (1H, m), 6.87 (2H, d), 6.99-7.05 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.31 (2H, d), 7.59-7.64 (1H, m), 7.72 (1H, d), 7.82 (1H, t), 8.16 (1H, br s), 9.77 (1H, s).
50		2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氟苄基)-5-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮. R ^t 3.58 min; m/z 650 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.19 (3H, s), 3.37-3.39 (2H, m), 3.46 (2H, dd), 3.51 (2H, dd), 3.63 (2H, dd), 4.39 (2H, s), 5.35 (2H, s), 5.78 (2H, s), 6.29-6.36 (1H, m), 6.69-6.75 (1H, m), 6.82-6.86 (1H, m), 6.86-6.95 (3H, m), 7.05-7.12 (1H, m), 7.30 (1H, t), 7.64-7.69 (2H, m), 7.78-7.83

[0659]

		(1H, m), 8.20 (1H, s), 9.68 (1H, s).
51		2-((4-氨基-3-(4-氟-3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-乙炔基喹唑啉-4(3H)-酮. R ^t 3.79 min; m/z 552/554 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.46 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.89 (1H, d), 7.13-7.35 (4H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.67-7.73 (2H, d), 7.78-7.85 (1H, m), 8.21 (1H, s), 13.59 (1H, s).
52		2-((4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(3-苯氧基丙-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮. R ^t 4.25 min; m/z 640/642 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 5.00 (2H, s), 5.30 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.76 (1H, t), 6.87 (2H, d), 6.92 (1H, t), 7.00-7.06 (3H, m), 7.12 (1H, d), 7.21-7.27 (2H, m), 7.32 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.71-7.78 (1H, m), 7.83 (1H, t), 8.15 (1H, s), 9.78 (1H, brs).
53		2-((4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮. R ^t 3.60 min; m/z 673 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.68-1.76 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 3.27 (2H, d), 3.30-3.33 (4H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 5.34 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.30 (1H, t), 6.70 (1H, t), 6.82-6.91 (3H, m), 7.07 (1H, q), 7.32 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.74-7.81 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.76 (1H, s).
54		6-(2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺. R ^t 3.59 min; m/z 677/679 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.71 (2H, 五重峰), 2.21 (2H, t), 2.39 (2H, t), 3.13 (2H, q), 3.18 (3H, s), 3.23-3.27 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.81-6.86 (1H, m), 6.89-6.94 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.26-7.33 (1H, m), 7.62 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.76-7.86 (2H, m), 8.18 (1H, br s), 9.69 (1H, s).

[0660]

55

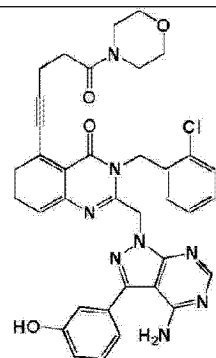


2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(7-吗啉代-7-氧代庚-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 3.75 min; m/z 703/705 ($M+H$) $^+$ (ES^+);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.49-1.56 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 2.29 (2H, t), 2.42 (2H, t), 3.37-3.43 (4 H, m), 3.45-3.53 (4 H, m), 5.28 (2H, s), 5.75 (2H, brs), 6.13 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.81-6.87 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.21 (1H, br s), 9.68 (1H, s).

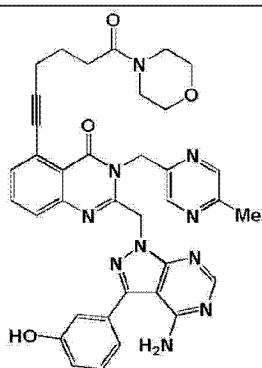
56



2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(5-吗啉代-5-氧代戊-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 3.54 min; m/z 675/677 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.56-2.67 (4 H, m), 3.37-3.41 (4 H, m), 3.43-3.50 (4 H, m), 5.28 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.12 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.81-6.86 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.18 (1H, br s), 9.68 (1H, s).

57

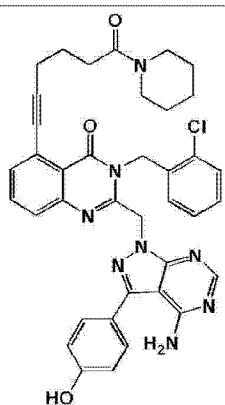


2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 3.31 min; m/z 671 ($M+H$) $^+$ (ES^+);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.72 (2H, 五重峰), 2.35 (3H, s), 2.45-2.48 (2H, m), 2.54 (2H, br s), 3.25-3.29 (2H, m), 3.31-3.36 (4 H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 5.46 (2H, s), 5.81 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 6.91-6.98 (2H, m), 7.32 (1H, t), 7.53-7.57 (2H, m), 7.69-7.77 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.23 (1H, br s), 9.71 (1H, s).

58



2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-氧代-6-(哌啶-1-基)己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 4.08 min; m/z 687/689 ($M+H$) $^+$ (ES^+);

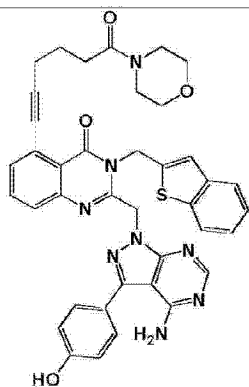
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.14-1.23 (2H, m), 1.25-1.34 (2H, m), 1.37-1.46 (2H, m), 1.67 (2H, 五重峰), 2.43-2.47 (2H, m), 2.52-2.55 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.24-3.30 (2H, m), 5.27 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.76 (1H, t), 6.86 (2H, d), 7.01 (1H, t), 7.09 (1H, d), 7.31 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.16 (1H, s), 9.76 (1H, s).

[0661]

59		6-(2-((4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-5-基)-N,N-二乙基己-5-炔酰胺。 R^t 4.01 min; m/z 675/677 ($M+H$)⁺ (ES^-); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.85 (3H, t), 0.89 (3H, t), 1.69 (2H, 五重峰), 2.44-2.48 (2H, m), 2.52-2.53 (2H, m), 3.04 (2H, q), 3.14 (2H, q), 5.27 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.75 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.01 (1H, t), 7.09 (1H, d), 7.31 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.15 (1H, s), 9.77 (1H, br s).
60		7-(2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-5-基)庚-6-炔酸。 R^t 3.80 min; m/z 634/636 ($M+H$)⁺ (ES^-); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.47-1.56 (2H, m), 1.60 (2H, 五重峰), 2.20 (2H, t), 2.41 (2H, t), 5.28 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.13 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.83 (1H, dd), 6.90-6.94 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.64-7.69 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.17 (1H, s).
61		2-乙酰氨基-N-(3-(2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-5-基)丙-2-炔-1-基)乙酰胺。 R^t 3.25 min; m/z 663/665 ($M+H$)⁺ (ES^-); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.82 (3H, s), 3.65 (2H, d), 4.11 (2H, d), 5.29 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.12 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.81-6.86 (1H, m), 6.89-6.94 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.26-7.32 (1H, m), 7.62 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.83 (1H, t), 8.11 (1H, t), 8.17 (1H, s), 8.37 (1H, t), 9.69 (1H, br s).
62		2-((4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹啉-4(3H)-酮。 R^t 3.74 min; m/z 753/755 ($M+H$)⁺ (ES^-); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.73 (2H, 五重峰), 2.47-2.49 (2H, m), 2.53-2.56 (2H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 3.28-3.31 (2H, m), 3.33-3.34 (2H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 3.58 (3H, s), 5.39 (2H, br s), 5.71 (2H, br s), 6.36 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.86 (2H, d), 6.91 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.72-7.82 (1H, m), 8.21 (1H, br s), 9.77 (1H, s).

[0662]

63

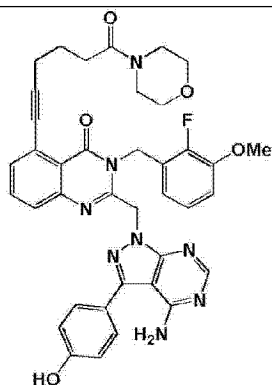


2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 3.68 min; m/z 711 ($M+H$)⁺ (ES^+);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.78 (2H, 五重峰), 2.54-2.56 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 3.43-3.59 (8H, m), 5.62 (2H, s), 5.83 (2H, s), 6.82 (2H, d), 7.05 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.27-7.32 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.61-7.66 (1H, m), 7.67-7.73 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.24 (1H, br s), 9.76 (1H, s).

64

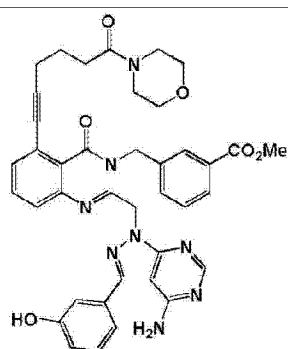


2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 3.47 min; m/z 703 ($M+H$)⁺ (ES^+);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.71 (2H, 五重峰), 2.44-2.49 (2H, m), 2.54 (2H, t), 3.20-3.35 (6H, m), 3.42-3.46 (2H, m), 3.73 (3H, s), 5.33 (2H, br s), 5.69-5.76 (2H, m), 5.80 (1H, t), 6.61 (1H, t), 6.82 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.61 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.71-7.81 (1H, m), 8.26 (1H, br s), 9.78 (1H, s).

65

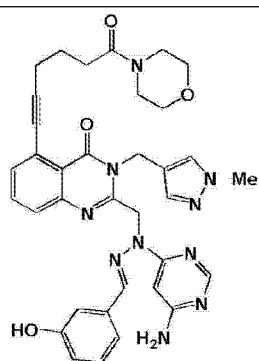


3-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基)苯甲酸甲酯.

R^1 4.44 min; m/z 713 ($M+H$)⁺ (ES^+);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.73 (2H, 五重峰), 2.44-2.59 (4H, m), 3.25 (4H, s), 3.30-3.34 (2H, m), 3.40-3.43 (2H, m), 3.69 (3H, s), 5.39 (2H, br s), 5.73 (2H, br s), 6.79-6.86 (3H, m), 6.90 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.19 (1H, s), 7.26 (1H, t), 7.57-7.66 (3H, m), 7.75-7.82 (1H, m), 8.22 (1H, br s), 9.67 (1H, s).

66



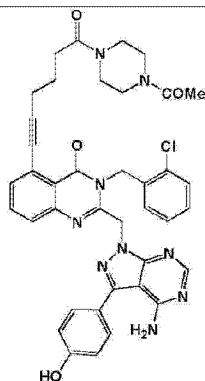
2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 4.47 min; m/z 659 ($M+H$)⁺ (ES^+);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.80 (2H, 五重峰), 2.54-2.57 (2H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 3.38-3.43 (4H, m), 3.47-3.55 (4H, m), 3.71 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.81 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 7.00-7.07 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.29-7.36 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.70 (1H, s).

[0663]

71

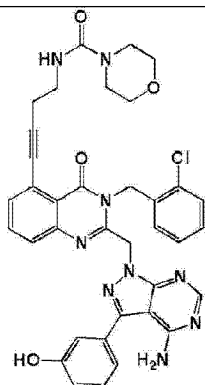


5-(6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-氧代己-1-炔-1-基)-2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。

R^1 4.32 min; m/z 730/732 ($M+H$)⁺ (ES^-);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.72 (2H, t), 1.99 (3H, d), 2.53-2.54 (2H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 3.16-3.33 (8H, m), 5.28 (2H, d), 5.73 (2H, br s), 6.09-6.21 (1H, m), 6.77 (1H, dt), 6.87 (2H, d), 6.96-7.05 (1H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.32 (2H, d), 7.61 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.77-7.85 (1H, m), 8.18 (1H, br s), 9.78 (1H, s).

72

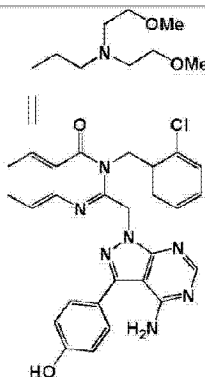


N-(4-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁-3-炔-1-基)吗啉-4-甲酰胺。

R^1 4.92 min; m/z 690/692 ($M+H$)⁺ (ES^-);

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.52-2.56 (2H, m), 3.09-3.19 (4H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 3.40-3.45 (4H, m), 5.30 (2H, s), 5.76 (2H, br s), 6.16 (1H, d), 6.60 (1H, t), 6.79 (1H, t), 6.84 (1H, dd), 6.90-6.95 (2H, m), 7.05 (1H, t), 7.13 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.82 (1H, t), 8.18 (1H, s), 9.69 (1H, s).

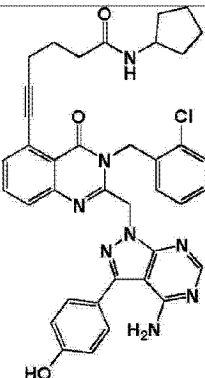
73



2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-(5-(双(2-甲氧基乙基)氨基)戊-1-炔基)-3-(2-氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。

R^1 1.42 min; m/z 707/709 ($M+H$)⁺ (ES^-) (方法 D); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.59 (2H, 五重峰), 2.42 (2H, t), 2.53-2.59 (6H, 重迭 m), 3.15 (6H, s), 3.30 (4H, m), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.78 (1H, m), 6.88 (2H, d), 7.03 (1H, m), 7.12 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.56 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.79 (1H, m), 8.16 (1H, s), 9.78 (1H, s).

74



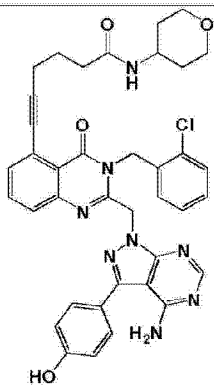
6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-环戊基己-5-炔酰胺。

R^1 1.99 min; m/z 687/689 ($M+H$)⁺ (ES^-) (方法 D);

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.25 (2H, m), 1.44 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.69-1.76 (4H, 重迭 m), 2.17 (2H, t), 2.39 (2H, t), 3.93 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.88 (2H, d), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, dd), 7.32 (2H, d), 7.62 (1H, dd), 7.67-7.70 (2H, 重迭 m), 7.81 (1H, t), 8.16 (1H, s), 9.78 (1H, br s).

[0665]

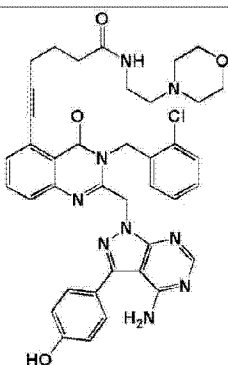
75



6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)己-5-炔酰胺.

R^1 1.76 min; m/z 703/705 ($M+H$) $^+$ (ES^-) (方法 D); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22-1.32 (2H, 重迭 m), 1.58-1.62 (2H, 重迭 m), 1.73 (2H, 五重峰), 2.19 (2H, t), 2.40 (2H, t), 3.24-3.28 (2H, 重迭 m), 3.66-3.77 (3H, 重迭 m), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.11 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.69 (1H, dd), 7.67-7.70 (2H, 重迭 m), 7.80 (1H, t), 8.15 (1H, s), 9.74 (1H, s).

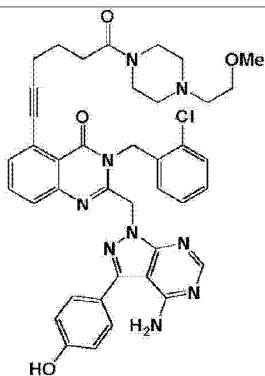
76



6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-吗啉代乙基)己-5-炔酰胺.

R^1 1.45 min; m/z 732/734 ($M+H$) $^+$ (ES^-) (方法 D); 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.72 (2H, m), 2.18-2.24 (4H, 重迭 m), 2.29 (4H, m), 2.42 (2H, t), 3.08 (2H, q), 3.49 (4H, t), 5.28 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.76 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.61 (1H, dd), 7.65-7.69 (2H, 重迭 m), 7.80 (1H, t), 8.15 (1H, s), 9.77 (1H, s).

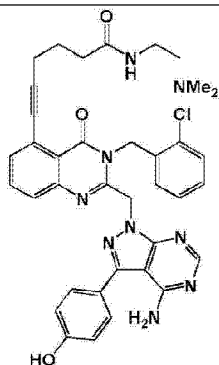
77



2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮.

R^1 1.33 min; m/z 746/748 ($M+H$) $^+$ (ES^-) (方法 D); 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.78 (2H, 五重峰), 2.31 (4H, m), 2.45-2.50 (6H, m), 3.26 (3H, s), 3.36 (4H, m), 3.43 (2H, t), 5.41 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.27 (2H, br s), 6.48 (1H, d), 6.90-6.97 (3H, 重迭 m), 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, dd), 7.37 (2H, d), 7.54-7.57 (2H, 重迭 m), 7.73 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.37 (1H, s).

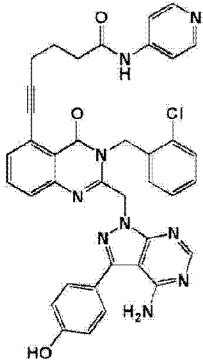
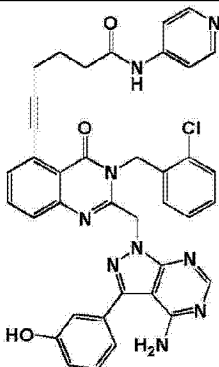
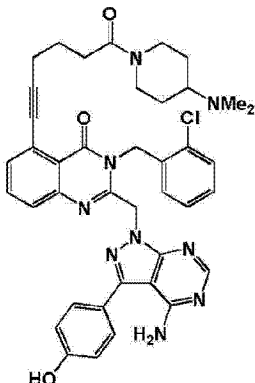
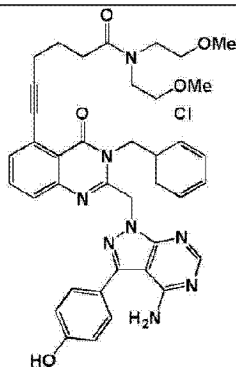
78



6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)己-5-炔酰胺.

R^1 1.37 min; m/z 690/692 ($M+H$) $^+$ (ES^-) (方法 D); 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.70 (2H, 五重峰), 2.07 (6H, s), 2.16-2.21 (4H, 重迭 m), 2.39 (2H, t), 3.05 (2H, q), 5.28 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.01 (1H, t), 7.11 (1H, m), 7.31 (2H, d), 7.60-7.69 (3H, 重迭 m), 7.79 (1H, t), 8.15 (1H, s), 9.79 (1H, s).

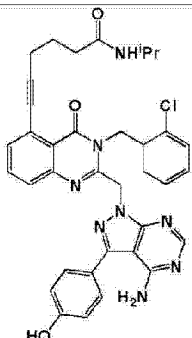
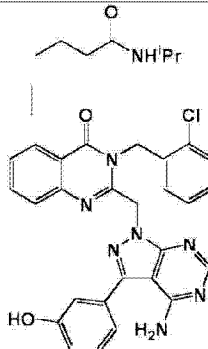
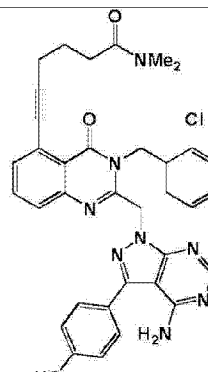
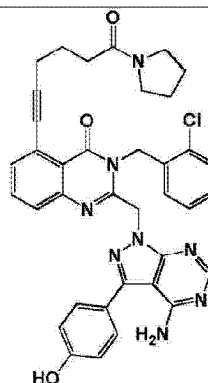
[0666]

79		6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)己-5-炔酰胺。 R^t 1.40 min; m/z 696/698 ($M+H$) ⁺ (ES^-) (方法 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.83 (2H, m), 2.50-2.53 (4H, 重迭 m), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.00 (1H, t), 7.10 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.51 (2H, br s), 7.60 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 8.15 (1H, s), 8.37 (2H, brs), 9.75 (1H, s), 10.22 (1H, s).
80		6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)己-5-炔酰胺。 R^t 1.42 min; m/z 696/698 ($M+H$) ⁺ (ES^-) (方法 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.84 (2H, 五重峰), 5.31 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.79 (2H, dt), 6.85 (1H ddd), 6.92-6.94 (2H, 重迭 m), 7.03 (1H, td), 7.12 (1H, dd), 7.31 (1H, t), 7.51 (2H, dd), 7.62 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.78 (1H dd), 8.18 (1H, br s), 8.37 (2 H dd), 9.66 (1H, br s), 10.22 (1H, br s).
81		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^t 1.34 min; m/z 730/732 ($M+H$) ⁺ (ES^-) (方法 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.01-1.09 (2H, 重迭 m), 1.14-1.24 (3H, 重迭 m), 1.61-1.66 (2H, 重迭 m), 1.78 (2H, 五重峰), 2.15 (6H, s), 2.17-2.25 (2H, 重迭 m), 2.48-2.55 (4H, 重迭 m), 5.41 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.27 (2H, br s), 6.48 (1H, d), 6.90-6.97 (3H, 重迭 m), 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.54-7.57 (2H, 重迭 m), 7.73 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.37 (1H, br s).
82		6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺。 R^t 1.89 min; m/z 735/737 ($M+H$) ⁺ (ES^-) (方法 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.70 (2H, 五重峰), 2.45 (2H, t), 2.55 (2H, t), 3.11 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.24-3.35 (8H, 重迭 m), 5.28 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.20 (1H, d), 6.79 (1H, t), 6.88 (2H, d), 7.03 (1H, t), 7.13 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.19 (1H, s), 9.75

[0667]

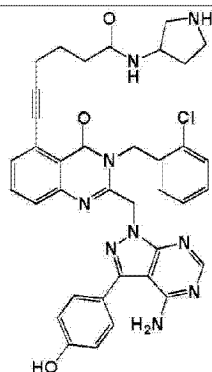
83		(1H, s). 6-(2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-5-基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)己-5-炔酰胺. R^1 1.92 min; m/z 735/737 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法 D); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.70 (2H, 五重峰), 2.46 (2H, t), 2.55 (2H, t), 3.12 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.26 (2H, 重迭 m), 3.31 (4H, m, 部分被 HOD 波峰遮蔽), 3.35 (2H, q), 5.30 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.18 (1H, dd), 6.80 (1H, dt), 6.85 (1H ddd), 6.92-6.94 (2H, 重迭 m), 7.05 (1H, td), 7.13 (1H, dd), 7.31 (1H, t), 7.61 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 8.18 (1H, br s), 9.65 (1H, br s).
84		6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-5-基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)己-5-炔酰胺. R^1 1.34 min; m/z 745/747 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法 D); ¹H VT NMR (400 MHz, 100°C, DMSO-d_6) δ: 1.79 (2H, 五重峰), 2.12 (3H, s), 2.22-2.35 (10H, 重迭 m), 2.44-2.50 (4H, 重迭 m), 3.12 (2H, q), 5.42 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.28 (2H, s), 6.49 (1H, d), 6.90-6.97 (3H, 重迭 m), 7.13 (1H, m), 7.18 (1H, br s), 7.24 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.55-7.58 (2H, 重迭 m), 7.74 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.37 (1H, br s).
85		6-(2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-5-基)-N-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)己-5-炔酰胺. R^1 1.40 min; m/z 759/761 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法 D); ¹H VT NMR (400 MHz, 100°C, DMSO-d_6) δ: 1.79 (2H, 五重峰), 2.12 (3H, s), 2.25 (4H, bs), 2.33-2.36 (6H, 重迭 m), 2.79 (3H, s), 3.29 (2H, t), 5.41 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.27 (2H, s), 6.46 (1H, d), 6.89-6.96 (3H, 重迭 m), 7.02 (1H, m), 7.11 (1H, t), 7.24 (1H, dd), 7.37 (2H, d), 7.56 (2H, d), 7.73 (1H, t), 8.17 (1H, s).

[0668]

86		6-((2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-异丙基己-5-炔酰胺。 R^1 1.87 min; m/z 661/663 ($M+H$) ⁺ (ES ⁻) (方法 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 0.94-0.95 (6H, d), 1.72 (2H, m), 2.16 (2H, t), 2.39 (2H, t), 3.78 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.55 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.80 (1H, t), 8.15 (1H, s),
87		6-((2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-异丙基己-5-炔酰胺。 R^1 1.91 min; m/z 661/663 ($M+H$) ⁺ (ES ⁻) (方法 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.96 (6H, d), 1.72 (2H, 五重峰), 2.17 (2H, t), 2.40 (2H, t), 3.79 (1H, 七重峰), 5.31 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.80 (1H, dt), 6.83 (1H ddd), 6.92-6.94 (2H, m), 7.04 (1H, td), 7.14 (1H, dd), 7.31 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 7.81 (1H dd), 8.18 (1H, br s), 9.66 (1H, br s).
88		6-((2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N,N-二甲基己-5-炔酰胺。 R^1 1.80 min; m/z 647/649 ($M+H$) ⁺ (ES ⁻) (方法 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.75 (2H, 五重峰), 2.47-2.50 (4H, 重迭 m), 2.75 (6H, br s), 5.36 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.33-6.37 (3H, 重迭 m), 6.86-6.92 (3H, 重迭 m), 7.08 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.57-7.62 (2H, 重迭 m), 7.77 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.53 (1H, s).
89		2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-氧代-6-(吡咯烷-1-基)己-1-炔-1-基)喹唑啉-4(3H)-酮。 R^1 1.86 min; m/z 673/675 ($M+H$) ⁺ (ES ⁻) (方法 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.70-1.79 (6H, 重迭 m), 2.43-2.50 (4H, m, 部分被 DMSO 波峰遮蔽), 3.23-3.4 (4H, m, 部分被 HOD 波峰遮蔽), 5.37 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.38 (1H, m), 6.55 (2H, br s), 6.90-6.92 (3H, 重迭 m), 7.09 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.59 (2H, t), 7.76 (1H, t), 8.20 (1H, s).

[0669]

90

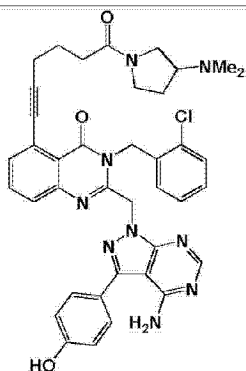


6-((4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-N-(吡咯烷-3-基)己-5-炔酰胺。

R^1 1.28 min; m/z 688/690 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法 D);

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.41 (1H, m), 1.72 (2H, 五重峰), 1.83 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.16-2.20 (2H, 重迭 m), 2.38-2.50 (4H, 重迭 m), 2.69-2.88 (2H, 重迭 m), 4.02 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.78 (1H, m), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.32 (2H, d), 7.61 (1H, d), 7.67 (1H, dd), 7.76-7.81 (2H, 重迭 m), 8.15 (1H, s).

91

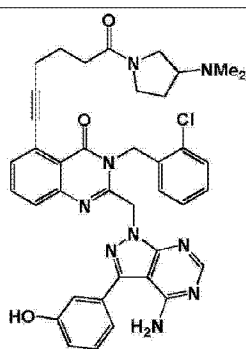


2-((4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮。

R^1 1.41 min; m/z 716/718 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法 D);

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.72 (2H, 五重峰), 2.11 (6H, d), 2.37-2.47 (4H, 重迭 m), 2.86-2.96 (2H, 重迭 m), 3.11-3.17 (2H, 重迭 m), 3.41-3.58 (3H, 重迭 m), 5.30 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.24 (1H, m), 6.82 (1H, m), 6.88 (2H, d), 7.04 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.33 (2H, d), 7.52 (2H, 重迭 m), 7.78 (1H, m), 8.16 (1H, s), 9.69 (1H, s).

92



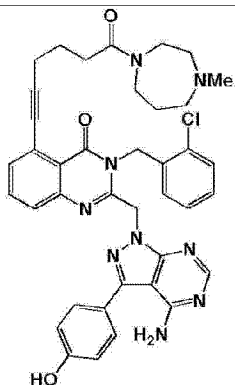
2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮。

R^1 1.34 min; m/z 716/718 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法 D);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.55 (2H, br m), 1.72 (2H, m), 1.82 (1H, br m), 1.93 (1H, br m), 2.13 (6H, brs), 2.19 (1H, br s), 2.93 (2H, q), 3.15 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.55 (1H, m), 5.31 (2H, d), 5.75 (2H, s), 6.19 (1H, dd), 6.81 (1H, br t), 6.85 (1H, m), 6.92-6.95 (2H, 重迭 m), 7.05 (1H, td), 7.13 (1H, dd), 7.31 (1H, t), 7.62 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.80 (1H, dt), 8.18 (1H, s), 9.66 (1H, br s).

[0670]

93

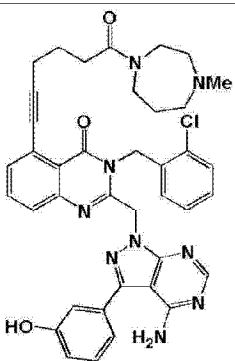


2-((4-氨基-3-(4-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-甲基-1,4-二氧杂环庚烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮。

R^1 1.35 min; m/z 716/718 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法 D);

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.66 (2H, br s), 1.80 (2H, 五重峰), 2.21 (3H, s), 2.42-2.53 (8H, 重迭 m), 3.41 (4H, br s), 5.41 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.26 (2H, br s), 6.47 (1H, d), 6.90-6.97 (3H, 重迭 m), 7.11 (1H, m), 7.24 (1H, dd), 7.37 (2H, d), 7.55-7.57 (2H, 重迭 m), 7.73 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.37 (1H, br s).

94

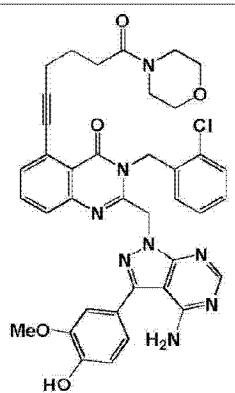


2-((4-氨基-3-(3-羟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-(4-甲基-1,4-二氧杂环庚烷-1-基)-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮。

R^1 1.36 min; m/z 716/718 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法 D);

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.57 (1H, m), 1.61-1.75 (3H, 重迭 m), 2.15 (3H, d), 2.27-2.45 (5H, 重迭 m), 3.26 (2H, m), 3.37 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.79 (1H, dt), 6.83 (1H, ddd), 6.92-6.93 (2H, 重迭 m), 7.04 (1H, td), 7.12 (1H, dd), 7.30 (1H, t), 7.62 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 8.18 (1H, br s), 9.69 (1H, br s).

95



2-((4-氨基-3-(4-羟基-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(2-氯苄基)-5-(6-吗啉代-6-氧代己-1-炔基)喹唑啉-4(3H)-酮。

R^1 1.78 min; m/z 719/721 (方法 D);

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.71 (2H, 五重峰), 2.46-2.55 (4H, 重迭 m, 部分被 DMSO 信号遮蔽), 3.23 (2H, m), 3.33 (4H, m, 部分被 HOD 信号遮蔽), 3.45 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.30 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.18 (1H, dd), 6.81 (1H, td), 6.86-6.92 (2H, 重迭 m), 6.97 (1H, d), 7.05 (1H, td), 7.14 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 8.17 (1H, br s), 9.35 (1H, br s).

[0671] 手性固定相 HPLC 的化合物实施例的立体化学分析

[0672] 前述已提出作为有效的 PI3K 抑制剂的许多喹唑啉酮化合物共享的共同结构性为, 存有一与双环系的 N-3 直接键结的芳香环 (参见例如 WO 2001/081346 和 WO 2008/127226)。依照芳基取代基的确切的性质, 此基序 (motif) 可能造成立体上压缩的二芳基, 其中 N-3 至 C-芳基单键周围的旋转自由度会显著降低。已得到具说服力的证据, 如果化合物结合到一邻位经取代的苯环, 则键旋转可因受阻而发生各自的构象异构体。例如, PIK294 的手性固定相 HPLC 分析 (WO 2008/127226 的实施例 'S3') 显示化合物作为容易分离、不可重迭的立体异构体存在, 亦即 1 : 1 的对映异构性阻转异构体的混合物 (图 1)。

[0673] 此项陈述已通过使用手性固定相制备型 HPLC 将 PIK294 的样本分离成各阻转异

构体而确认(图2)。如预期的,这些对映体化合物显示出相同的质子 NMR 光谱(数据未显示),且在周围温度和升高的温度下数天的期间均为显现可检测的互换信号,其显示各旋转异构体在生理条件下具有不确定的长半衰期。稳定的阻转异构体的存在亦验证二个额外的 N-3 芳基喹啉酮:疏嘌呤衍生物 20(WO 2001/081346 的实施例 D-026) 及第二吡唑并嘧啶,类似物 21,显示此为这种化学型的通用结构特征(图3)。

[0674] 反之,使用手性固定相 HPLC(16 种不同条件) 对上文公开的示例结构中选出超过二十个化合物(实施例 1、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、31、32、33、34 和 38) 进行筛选,并未观察到阻转异构体的证据。阻转异构体的立体化学意义最近已描述为“若忽略,则为显著增加医药研究和开发成本的潜在性的潜藏威胁”(Claydon, J. 等人, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 6398-6401)。

[0675] 因阻转异构体所产生的药物开发的附加的复杂性和后果与其它因子异构现象来源(例如立构中心的存在) 引起的复杂性和后果类似。此性质使得分子例如 20 和 21(图3) 二者皆为手性的,且除非拆分,否则为外消旋混合物;其组分可能具有不同的药理学性质和毒理学性质。此特征可能会显著地增加此类分子的下开发成本,而在本文中公开的化合物中并无阻转异构现象(atropisomerism),因此为高度需要的及有利的性质。

[0676] 酶抑制分析

[0677] PI3 激酶在 ATP 及 Mg^{2+} 离子的存在下催化 4,5- 双磷酸磷脂酰肌醇(PIP2) 至 3,4,5- 三磷酸磷脂酰肌醇的磷酸化作用。PIP3 产物可通过来自钨标定的抗 -GST 单克隆抗体、GST- 标记的普列克底物蛋白(Pleckstrin) 同源性(PH) 结构域、生物素化 PIP3 和抗生物素蛋白链菌素-异藻蓝蛋白(streptavidin-allophycocyanin)(APC) 组成的能量转移复合物的生物素-PIP3 置换,以时差分辨的(time resolved) 荧光共振能量转移(TR-FRET) (HTRF® PI3K 酶分析, Millipore) 来检测。复合物中的钨激发(330nm),使得能量转移至 APC 并于 665nm 发射荧光,虽然钨本身系在其特有的 620nm 发射。PI3K 活化所形成的 PIP3 产物置换复合物的生物素-PIP3,并产生能量转移耗损(渐减的信号)。

[0678] 将所需最终浓度的待测化合物加到 PIP2 底物与重组的 PI3 激酶 α 、 δ 或 γ 酶(Millipore) 的混合物中,并将混合物于 RT 培养 2hr。培养期间过后,将 ATP(20 μ M) 加到酶/化合物/PIP2 底物混合物中并将所生成的混合物于 RT 培养 30min。然后加入含生物素化 PIP3 的终止溶液及含 GST 标记的 GRP1 普列克底物蛋白同源性(PH) 结构域的检测混合物,然后加入荧光团(fluorophore) 并将混合物于 RT 培养 15-18hr,然后于微量板荧光读出仪中检测(Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific)。

[0679] 根据下式计算结果:APC 信号(于 665nm 发射)/钨信号:(于 620nm 发射) $\times 10^4$ 。计算各反应相对于 DMSO 处理的对照品的抑制百分率,然后由浓度反应曲线计算 50%抑制浓度(IC₅₀值)(表3和表4)。

[0680] PI3K δ 细胞基分析

[0681] 就评估 PI3K δ 回应刺激的活化作用的方法,测定 Akt 蛋白(PI3K δ 的下游产物)信号传导的磷酸化状况。

[0682] 人类单核细胞(U937 细胞)用佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯(PMA;100ng/mL) 培养 48 至 72hr 而分化为巨噬型细胞。然后将细胞用或者试验化合物或者媒介物预培养 2hr,然后暴露于 H₂O₂(10mM;5-7min) 短暂地刺激并以 4% 甲醛溶液替换此培养基使反应停止。以猝灭

缓冲液（含 0.1% Triton X-100 的 0.1% 叠氮化钠、1% H_2O_2 的 PBS 溶液）培养 20 分钟，使内生性的过氧化物活性和甲醛不活化。以缓冲液（含 0.1% Triton X-100 的 PBS）清洗细胞并以阻断溶液（1% BSA 的 PBS 溶液）培养 1hr，然后以缓冲液再清洗并以抗-pAkt 抗体或抗 pan-Akt 抗体（二者皆来自 Cell Signaling Technology 公司）培养过夜。以缓冲液（含 0.1% Triton X-100 的 PBS）清洗后，将细胞以 HRP-缀合的第二抗体（Dako）培养，并使用 TMB 基质（R&D Systems Inc. 供应的基质试剂包）测量所产生的信号的色度（OD:450nm 与 655nm 的参照波长）。

[0683] 添加 100 μ L 的 1N H_2SO_4 溶液使反应停止。然后以缓冲液（含 0.1% Triton X-100 的 PBS）清洗细胞并施予 100 μ L 的 5% 结晶紫溶液计 30min。以缓冲液（含 0.1% Triton X-100 的 PBS）清洗后，将 100 μ L 的 1% SDS 加到各孔中并将测定板轻微震荡 1hr，然后测量 595nm 处的吸收度（Varioskan® Flash, Thermo-Fisher Scientific）。通过以 $OD_{450-655}$ 读数除以 OD_{595} 读数将所测量的 $OD_{450-655}$ 读数校正为细胞数。使用 pAkt 信号对总 Akt 信号的比率来定量 PI3K δ 活化的程度。计算各孔相对于 10 μ g/mL 标准对照组（LY294002）（设定为 100% 抑制）对比仅含 H_2O_2 的对照组（为 0% 抑制）的抑制百分率。由试验化合物的系列稀释液所产生的浓度反应曲线计算 IC_{50} 值（表 3 和表 4）。

[0684] MTT 分析

[0685] 将 PMA- 分化的 U937 细胞与化合物一起于 5% FCS 中预培养 4hr 或于 10% FCS 中预培养 24hr。将上清液以 200 μ L 的新培养基替换并将 10 μ L 的 MTT 储存溶液 (5mg/ml) 加到各孔中。培养 1hr 后，将培养基移出，于各孔中加入 200 μ L 的 DMSO 并将测定板轻微震荡 1hr，然后于 550nm 读出吸收度。计算各孔相对于媒介物 (0.5% DMSO) 处理的细胞存活力的损失百分率（表 3）。

[0686] 表 3：活体外筛选数据：示例化合物的激酶同功酶及细胞活性范围

[0687]

试验 化合物	PI3 激酶抑制作用 所述同功酶的 IC_{50} 值 ^a	细胞活性	细胞存活力
		IC_{50} 值 (H_2O_2 引 发的 pAkt ^b	D-U937 细胞 ^c 的 MTT 分析

[0688]

实施例	δ	γ	α	D-U937 细胞	4 hr	24 hr
1	++	+	+	++	-	-
2	++	+	-	++	-	-
3	++	++	++	++	-	-
4	++	++	++	++	-	-
5	++	++	++	++	-	-
6	++	+	+	++	-	-
7	++	+	+	++	-	-
8	++	+	+	++	-	-
9	++	+	+	++	-	-
10	++	+	+	++	-	-
11	++	+	+	++	-	-
12	++	+	+	++	+	-
13	++	+	+	++	-	-
14	++	+	+	++	-	-
15	++	+	-	++	-	-
16	++	+	+	++	-	-
17	++	-	+	++	-	-
18	++	+	+	++	-	-
19	++	+	+	++	-	-
20	++	+	+	++	-	-
21	++	+	+	++	-	-
22	++	+	+	++	-	-
23	++	+	+	++	-	-
24	++	+	+	++	-	-
25	++	+	+	++	-	-
26	++	+	+	++	-	-
27	++	+	+	++	-	-
28	++	+	+	++	-	-
29	++	+	+	++	-	-
30	++	+	+	++	-	-
31	++	+	+	++	-	-
32	++	+	+	++	-	-
33	++	+	+	++	-	-
34	++	+	+	++	-	-
35	++	+	+	++	-	-

[0689]

36	++	-	+	++	-	-
37	++	-	+	++	-	-
38	++	+	+	++	-	-
39	++	+	++	++	-	-
40	++	+	+	++	-	-
41	++	+	+	++	-	-
42	++	+	+	++	-	-
43	++	+	+	++	-	-
44	++	+	-	++	-	-
45	++	+	+	++	-	-
46	++	+	+	++	-	-
47	++	+	+	++	-	-
48	++	+	+	++	-	-
49	++	+	+	++	-	-
50	++	+	+	++	-	-
51	++	+	+	++	-	-
52	++	++	+	++	-	-
53	++	++	++	++	-	-
54	++	++	++	++	-	-
55	++	++	++	++	-	-
56	++	++	++	++	-	-
57	++	++	+	++	-	-
58	++	++	+	++	-	-
59	++	++	+	++	-	-
60	++	++	+	++	-	-
61	++	++	+	++	-	-
62	++	++	+	++	-	-
63	++	++	+	++	-	-
64	++	++	+	++	-	-
65	++	++	+	++	-	-
66	++	++	+	++	-	+
67	++	++	+	++	-	-
68	++	++	+	++	-	-
69	++	++	+	++	+	-
70	++	++	+	++	-	-
71	++	++	+	++	-	-

[0690]

72	++	++	+	++	-	-
73	++	++	+	++	-	-
74	++	ND	ND	ND	-	-
75	++	++	+	++	-	-
76	++	++	+	++	-	-
77	++	++	+	++	-	-
78	++	++	+	++	-	-
79	++	+	+	++	-	-
80	++	ND	ND	++	-	-
81	++	+	+	++	-	-
82	++	++	+	++	-	-
83	++	ND	ND	++	-	-
84	++	ND	ND	++	-	-
85	++	ND	ND	++	-	-
86	++	++	++	++	-	-
87	++	ND	ND	++	-	-
88	++	++	+	++	-	-
89	++	++	-	++	-	-
90	++	++	+	++	-	-
91	++	++	+	++	-	-
92	++	ND	ND	+	-	-
93	++	++	+	++	-	-
94	+	ND	ND	+	-	-
95	++	++	+	++	-	-

[0691] a) ++IC₅₀ < 50nM, +IC₅₀ < 1000nM, - > 1000nM. b) ++IC₅₀ < 10nM; +IC₅₀ < 1000nM; c) - < 30%; + > 30%. ND: 未试验

[0692] 表 4: 活体外筛选数据: 所选的例示化合物的激酶同功酶及细胞活性值

[0693]

试验 化合物	PI3 激酶抑制作用			细胞活性
	所述同功酶的 IC ₅₀ 值(nM)			IC ₅₀ 值(H ₂ O ₂ 引起的 pAkt (nM)
实施例	δ	γ	α	D-U937 细胞
1	7	234	199	1.1
4	12	20	17	1.8
5	20	16	20	0.58

[0694]

15	4	289	1966	0.57
37	12	1613	474	0.33
86	36	22	27	0.41
89	3	47	1486	0.2

[0695] LPS- 引起小鼠的嗜中性粒细胞增多症 :效用及作用持续时间的测定

[0696] 相对于 LPS 治疗开始指定的时间点 (剂量给予前),以气管内路径给予未禁食小鼠或者媒介物或者试验物质。于 T = 0 时,将小鼠放置于接触室中并暴露于 LPS 中。在 LPS 攻击 8 小时后,将动物麻醉,插管及通过气管导管注入和抽回进入肺中的 1mL 的 PBS 萃取 BALF。使用 Neubaur 血球计测量 BALF 样本中总计的和分化的白细胞计数。于 RT 以 200rpm 离心 5min 及使用 DiffQuik 染色系统 (Dade Behring) 染色,制备 BALF 样本的细胞离心涂片 (Cytospin smears)。使用油浸显微镜计算细胞数。

[0697] 实施例 1 化合物的结果如图 4 所示。上面小图显示当于 LPS 攻击前 2hr 给予化合物时,在给予实施例 1 后对 BAL 嗜中性粒细胞数的效应。下面小图显示当在施以内毒素前于不同的时间点给予化合物时,实施例 1 对抑制 BAL 嗜中性粒细胞增多症的时程实验结果。嗜中性粒细胞数目的数据以每 mL 的 BALF 的细胞总数和分化数目 (试验物质相对于媒介物) 的平均值 $\pm$ S. E. M. (n = 8) 报道。

[0698] 二种另外的化合物的性质 :羧酸衍生物实施例 4 及吗啉酰胺实施例 5,系于此肺炎症模型中测定。在施予内毒素 2hr 前以试验化合物治疗动物,对诱发的炎症反应产生可比较的及剂量依赖的抑制作用,如测量流入肺中的嗜中性球的量所定 (表 5)。

[0699] 表 5 :逐步增加化合物实施例 4 和实施例 5 的剂量对小鼠肺中 LPS 引起的嗜中性粒细胞增多症的效用

[0700]

试验化合物	所示剂量对 BAL 的嗜中性粒细胞的抑制%		
	(mg/mL)		
实施例号	(0.05)	(0.2)	(1.0)
4	3.2	47.2	64.6
5	4.8	37.7	58.5

[0701] 然而,当给予相同剂量时,将药物治疗及后续的 LPS 攻击的时间间隔由 2hr 增加至 8hr,可分辨二种化合物的作用持续时间的差异。在这些试验条件下,于 8hr 时间点,化合物实施例 5 的抗炎活性的水平仍超过其原始值 (于药物治疗 2hr 后的所测值) 的一半 (表 6)。反之,于相同的条件下,化合物实施例 4 的剩余的抗炎效用下降了 90%,至不显著的水平 (< 5% 抑制),此证明其药理活性极少能够持续。

[0702] 表 6 :给药 2 和 8hr 后,比较化合物实施例 4 和实施例 5 抑制小鼠肺中 (LPS) 诱发

的炎症反应的活性

[0703]

试验化合物	于指定时间(hr)给予 0.2 mg/mL		相较于 2 hr 于 8 hr 时的抑制下降%
	的抑制%		
实施例号	(2)	(8)	
4	47.2	12.9	73
5	37.7	21.2	44

[0704] 烟雾模型

[0705] 使用用于小型动物的烟雾吸入实验系统 (Model SIS-CS; 日本东京 Sibata Scientific Technology), 使 A/J 小鼠 (雄性, 5 周龄) 暴露于烟雾中 (经压缩空气稀释的 4% 烟雾) 30min/天, 共计 11 天。于最后的烟雾暴露后, 以鼻内给予试验物质 (35 μ L 的 50% DMSO/PBS 溶液) 且每天治疗二次共计 3 天。最后给药后 12 小时, 将动物麻醉, 气管插管并收集支气管肺泡灌洗液 (BALF)。以 FACS 分析 (EPICS® ALTRA II, 美国加州 Fullerton 的 Beckman Coulter 公司), 使用抗小鼠 MOMA2 抗体 (巨噬细胞) 或抗小鼠 7/4 抗体 (嗜中性粒细胞) 测定肺泡巨噬细胞和嗜中性粒细胞的数目。

[0706] 实施例 1 化合物的结果如图 5 所示, 对肺泡嗜中性粒细胞见上面小图, 而对于活化的肺泡巨噬细胞见下面小图。根据报告, 用于此项研究的烟雾模型为皮质类固醇难治的系统 [To, Y. 等人, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182 :897-904 ; Medicherla, S. 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, 324 :921-9] 且数据显示地塞米松 (0.3-10mg/kg, p. o.) 不具效用。实施例 1 所得到的结果证明, 当以单一治疗给药时, 该化合物具有抗炎症活性。再者, 当实施例 1 与作为单一治疗无效的丙酸氟替卡松剂量共给予时, 检测到明显增强的抗炎症活性。细胞数目的数据表示为平均值 $\pm$ SEM。

[0707] 在说明书全文及以下的权利要求书中, 除非上下文中需要, 否则“包括”一词或其变体“包含”和“含有”应理解为意欲包括所述的整体、步骤、整体的组或步骤的组, 但不排除任何其它的整体、步骤、整体的组或步骤的组。

[0708] 本文中提到的所有专利和专利申请以其全文通过引用的方式结合到本文中。

[0709] 此说明书和权利要求书形式部分的申请可优先用作有关任何后续申请的基础。这样的后续申请的申请专利范围可与本文所述的任何特征或特征的组合相关。它们可采用产物、组合物、方法或用途权利要求的形式, 并且可包括 (示例且不限于这些示例) 权利要求书。