



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103237797 B

(45) 授权公告日 2016.01.20

(21) 申请号 201180057822.8

C07D 401/14(2006.01)

(22) 申请日 2011.11.28

C07D 405/14(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4709(2006.01)

T02010A000956 2010.12.01 IT

A61P 17/00(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 29/00(2006.01)

2013. 05. 30

A61P 35/00(2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 19/00(2006.01)

PCT/IB2011/055346 2011. 11. 28

A61P 9/00(2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

(56) 对比文件

W02012/073184 EN 2012. 06. 07

CN 1418195 A, 2003.05.14, 摘要、权利要求 5-9、说明书表 II, 第 39 页.

(73) 专利权人 凯思生物技术公司

Olivier R. Barbeau, et al..Quinolinone and pyridopyrimidinone inhibitors of DNA-dependent protein kinase. 《Organic & Biomolecular Chemistry》.2007, 第 5 卷第 2670-2677 页.

地址 意大利都灵

(72)发明人 G·索巴 G·C·特龙 U·加利

A·玛萨罗蒂 E·赫希

E·西拉奥罗 T·皮拉利

审查员 孙丽丽

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

(51) Int. Cl.

C07D 401/04(2006.01)

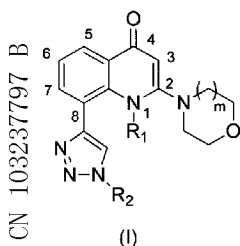
权利要求书2页 说明书52页

(54) 发明名称

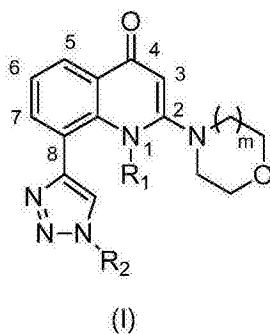
作为磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂的喹
啉-4(1H)-酮衍生物

(57) 摘要

本公开涉及能够抑制激酶活性、特别是磷脂酰肌醇 3- 激酶活性的式 (I) 化合物。本公开还涉及式 (I) 化合物在用于与磷脂酰肌醇 3- 激酶活性改变相关的病理状态的治疗中的应用。



1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的互变异构体：



其中

R^1 是 H,

R^2 是任选由羧基取代的直链或支链的 C_{1-8} 烷基、 Ar^2 、或 $(CH_2)_n-Ar^2$, n 是 1 至 4 的整数, m 是 1,

Ar^2 是由选自如下的基团取代或未取代的苯基或吡啶基: $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OR^9$ 、和 $-CONHR^9$,

其中

R^9 选自直链或支链的 C_{1-8} 烷基。

2. 化合物或其药学上可接受的互变异构体, 其选自:

8-(1-(2-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮,

2-吗啉代-8-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮,

8-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮,

8-(1-(3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮,

2-吗啉代-8-(1-(吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮,

8-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮,

2-(4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙腈,

3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸,

4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸,

4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸,

3-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸,

5-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊酸,

N-苄基-3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酰胺,

3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物用于制备治疗自体免疫疾病的药物的用途。

4. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述自体免疫疾病选自红斑狼疮、银屑病和类风湿性关节炎。

5. 根据权利要求 1 或 2 的化合物用于制备治疗急性和 / 或慢性炎症的药物的用途。
6. 根据权利要求 5 的用途, 其中所述急性和 / 或慢性炎症选自胰腺炎、溃疡性结肠炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合征、过敏性鼻炎、过敏症、囊性纤维变性、心肌梗塞、心力衰竭、缺血性疾病和动脉粥样硬化。
7. 根据权利要求 1 或 2 的化合物用于制备治疗血小板聚集疾病的药物的用途。
8. 根据权利要求 7 的用途, 其中所述血小板聚集疾病为血栓症。
9. 根据权利要求 1 或 2 的化合物用于制备治疗实体肿瘤的药物的用途。
10. 根据权利要求 9 的用途, 其中所述实体肿瘤选自乳腺癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌、食道癌、喉癌、甲状腺癌、骨癌、结肠癌、胃癌、肾癌、肺癌、皮肤癌和胰腺癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、角化棘皮瘤、肉瘤、腺瘤、精原细胞瘤。
11. 根据权利要求 10 的用途, 其中所述肺癌为非小细胞肺癌。
12. 根据权利要求 1 或 2 的化合物用于制备治疗血液恶性肿瘤的药物的用途。
13. 根据权利要求 12 的用途, 其中所述血液恶性肿瘤选自急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、急性单核细胞白血病、包括所有 4 种亚型在内的霍奇金淋巴瘤、包括所有亚型在内的非霍奇金淋巴瘤。
14. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求 1 或 2 的至少一种化合物以及药学上可接受载体和 / 或介质。

作为磷脂酰肌醇 3- 激酶抑制剂的喹啉 -4 (1H) - 酮衍生物

技术领域

[0001] 本公开涉及能够抑制激酶活性、特别是磷脂酰肌醇 3- 激酶的活性的新化合物。

[0002] 本公开还涉及这些新化合物在用于与磷脂酰肌醇 3- 激酶活性改变相关的病理状态的治疗中的用途。

[0003] 发明背景

[0004] I 类磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PtdIns3K 或 PI3K) 是异二聚体脂类激酶,其由与调节亚单位复合的 p110 催化亚单位构成。

[0005] I 类 PI3K 由四种同工型组成,在位于朝向 C- 端方向上的催化结构域中具有高度同源性。然而,在催化结构域之外的蛋白质结构和激活机制上的差异,允许将 I 类 PI3K 分成 Ia 和 Ib 亚类 (Vanhaesebroeck 等, Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A., 1997 ;94 :4330-4335)。

[0006] Ia 类酶由与 5 种不同调节亚单位 (p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 和 p55 γ) 形成二聚体的 3 种不同催化亚单位 (p110 α 、p110 β 和 p110 δ) 构成,并且所有催化亚单位能够与所有调节亚单位相互作用,形成各种异二聚体。

[0007] Ib 类 PI3K 的独特成员 (PI3K γ) 由与 p101 和 p87 调节亚单位相互作用的 p110 γ 催化亚单位构成。

[0008] 此外,尽管所有 Ia 类 PI3K (PI3K α 、 β 和 δ) 酶被酪氨酸激酶受体 (RTK) 激活,但 Ib 类酶只被 G 蛋白偶联受体 (GPCR, Katso 等, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2001 ;14 : 615-675) 触发。

[0009] 这些酶在肌醇头部基团的 D-3 位上将磷脂酰肌醇磷酸化。

[0010] 磷脂酰肌醇的磷酸化形式被称为磷酸肌醇。

[0011] 尽管所有 I 类 PI3K 能够在体外产生磷脂酰肌醇 (3,4,5)- 三磷酸 (PtdIns (3,4,5) P_3)、磷脂酰肌醇 (3,4)- 二磷酸 (PtdIns (3,4) P_2) 和磷脂酰肌醇 (3)- 磷酸 (PtdIns (3) P),但在体内它们只负责产生 PtdIns (3,4,5) P_3 。

[0012] PtdIns (3,4,5) P_3 的代谢受到精细调节,并源于产生与降解之间的平衡。尽管 PI3K 调节 PtdIns (3,4,5) P_3 的生产,但磷酸酶 PTEN 将 PtdIns (3,4,5) P_3 降解成 PtdIns (4,5) P_2 ,从而降低 PtdIns (3,4,5) P_3 的细胞内水平,并关闭由 PI3K 引发的信号级联反应。

[0013] 由 PI3K 产生的 PtdIns (3,4,5) P_3 起到召集具有脂类结合结构域 (包括普列克底物蛋白同源区, PH) 的激酶的第二信使的作用。PI3K 的主要效应物是磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK1) 和丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶 B/Akt,其转而介导 PI3K 途径的重要生物学效应。Akt 的靶包括转录因子 (例如 FOXO) 和其他激酶例如调控蛋白质合成和细胞生长的雷帕霉素的哺乳动物靶 (mTOR)。

[0014] 因此,在被激活时, I 类 PI3K 通过产生 PtdIns (3,4,5) P_3 促成信号级联反应,所述信号级联反应影响细胞增殖和存活、胰岛素信号传导、促有丝分裂反应和细胞运动。

[0015] 由于参与细胞增殖和存活,因此在人类癌症中常常发现 PI3K 信号传导途径发生改变。这样的改变可能发生在 PI3K 的上游和 / 或下游,或者可能影响其脂类激酶活性 (Hirsch 等, Pharmacol. Ther. 2008 ;118 :192-205)。

[0016] 由于 RTK 激活 PI3K, 因此它们在肿瘤发生期间通常出现的过表达或超活化 (激酶活性提高) 增强了 PI3K 信号传导, 进而引起细胞增殖和存活增加。例如, 已显示, 在乳腺癌中 ErbB2 的过表达引起 PI3K 信号传导途径的超活化 (Fry MJ. Breast Cancer Res. 2001 ;3 : 304-312 ;Engelman JA. Nature Reviews Cancer 2009 ;9 :550-562 ;Hirsch 等, Pharmacol. Ther. 2008 ;118 :192-205)。

[0017] PI3K 下游的改变通常影响磷酸酶 PTEN。在肿瘤发展期间, PTEN 的突变和缺失使其磷酸酶活性失活, 从而提高由 PI3K 产生的 PtdIns (3, 4, 5)P₃ 的细胞内水平。在许多肿瘤例如成胶质细胞瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、肺癌和乳腺癌中, 常常发生 PTEN 的遗传失活和丧失 (Bunney 等, Nat. Rev. Cancer 2010 ;10 :342-352)。最近的数据显示, 在前列腺癌的小鼠模型中, PTEN 丧失驱动的肿瘤发生依赖于 PI3K β (Jia 等, Nature 2008 ;454 :776-779)。

[0018] 另一方面, PI3K 的超活化突变和过表达引起 PI3K 脂类激酶活性提高, 结果增加了 PtdIns (3, 4, 5)P₃ 的产生。在这种情形中, 即使不存在生长因子刺激, PI3K 也能激活下游途径。

[0019] 与这一观察相一致的是, 在人类肿瘤中编码 PI3K α 的基因 (PIK3CA) 常常突变。PIK3CA 基因的体细胞突变, 已在包括结肠癌、卵巢癌、乳腺癌、脑癌、肝癌、胃癌、子宫内膜癌和肺癌的几种癌症类型中报道 (Samuels 等, Science 2004 ;304 :554)。三个热点突变 (E542K、E545K 和 H1047R) 占在肿瘤中发现的所有 PIK3CA 突变的 80%。

[0020] 到目前为止, 尚未在编码 PI3K β 、PI3K γ 和 PI3K δ 的基因中发现遗传改变。

[0021] 相反, 在成胶质细胞瘤 (Knobbe 等, Brain Pathol. 2003 ;13 :507-518)、结肠和膀胱肿瘤 (Benistant 等, Oncogene 2000 ;19 :5083-5090) 中发生 PI3K β 和 PI3K δ 的高表达。此外, 在培养的细胞中, 野生型 PI3K β 、PI3K δ 和 PI3K γ 的过表达足以引起致癌表型 (Kang 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006 ;103 :1289-1294)。这些发现表明, PI3K β 、PI3K γ 和 PI3K δ 作为野生型蛋白发挥其致癌潜力。

[0022] 对于编码 Ia 类 PI3K 的调节亚单位 p85 α 的基因, 也已报道了几种体细胞突变。对突变的分析揭示, 这些突变体失去了对 p110 催化亚单位的抑制活性, 从而引起所有同工型 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K δ 的活化解调控 (Jaiswal 等, Cancer Cell 2009 ;16 :463-474)。

[0023] PI3K 在人类癌症中必不可少的作用, 使这一途径成为分子定向抗癌疗法的有吸引力的靶点。在过去几年中, 学术界和工业界为开发几种泛特异性或同工型特异性 PI3K 抑制剂进行了大量工作。

[0024] 除了 PI3K 在肿瘤中的增殖和存活信号传导中的作用之外, Ia 类 PI3K 还可以对前血管生成因子例如血管内皮生长因子 (VEGF, Jiang 等, Adv Cancer Res. 2009 ;102 :19-65) 作出响应, 在内皮细胞中介导血管生成事件。

[0025] 另一方面, 实验观察证实, PI3K、特别是 PI3K γ 和 PI3K δ , 是导致引发炎症反应的信号级联反应的重要介导体。由于它们在炎症中的中心作用, 最近已对 PI3K γ 和 PI3K δ 两者作为由免疫应答机能失调所引起的疾病的新的潜在治疗靶点进行了调查, 所述疾病包括自体免疫紊乱、过敏性紊乱、呼吸系统疾病以及发作和 / 或发展由炎性损害所驱动的所有病理状态, 例如心肌梗塞和动脉粥样硬化 (Ghigo 等, Bioessays 2010 ;32 :185-96)。

[0026] 根据这些证据, I 类 PI3K 抑制剂可以在各种炎症和自体免疫疾病中用于阻止炎性细胞召集。

[0027] 此外,由于 PI3K γ 和 PI3K β 与血小板聚集相关,因此这些酶已作为新靶点出现在血栓栓塞的治疗中 (Hirsch 等, Thromb. Haemost. 2006 ;95 :29-35 ;Canobbio 等, Blood 2009 ;114 :2193-2196)。

[0028] 发明概述

[0029] 本公开的目的是提供表现出抗 PI3K 信号传导途径的生物学活性的新化合物。

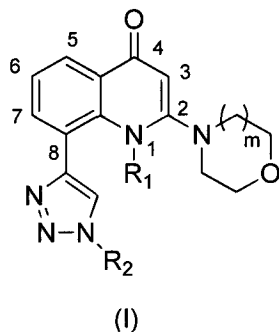
[0030] 根据本发明,上述目的通过在随后的权利要求书中具体提及的主题内容得以实现,所述权利要求书被理解为形成了本公开的有机组成部分。

[0031] 本公开提供了一类 8-(1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮化合物作为一类新的 PI3K 抑制剂,并涉及它们在治疗中的应用。

[0032] 更具体来说,本发明提供了在 2-位处具有吗啉或高吗啉基团并在 8-位处具有 N-取代的 1,2,3-三唑的一族喹啉-4(1H)-酮类。

[0033] 本公开提供了式 (I) 的化合物:

[0034]



[0035] 其中

[0036] R^1 是 H、直链或支链的取代或未取代的 C_{1-8} 烷基,

[0037] R^2 是 H、直链或支链的取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、 Ar^2 、 $(CH_2)_n-C_{1-8}$ 烷基、或 $(CH_2)_n-Ar^2$, 其中 n 是 1 至 4 的整数,

[0038] m 是 1 至 2 的整数,

[0039] Ar^2 是取代或未取代的芳基或杂芳基,

[0040] 及其药学上可接受的互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或其药学上可接受的前体药物。

[0041] 本公开涉及式 (I) 的 8-(1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮化合物,其具有特异性 PI3K 酶抑制活性并对肿瘤细胞具有细胞抑制和 / 或细胞毒性效应。

[0042] 本公开还涉及式 (I) 的 8-(1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮化合物在用于与 PI3K 的过表达和 / 或超活化相关的病理状态例如癌症、炎症、缺血性疾病的体内治疗中的用途。

[0043] 本公开还提供了包含至少一种式 (I) 的 8-(1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮化合物和可药用载体的药物组合物。所述药物组合物可以进一步包含一种或多种其他治疗剂。

[0044] 发明详述

[0045] 在下面的描述中给出了大量具体细节,以提供对实施方式的全面理解。所述实施方式可以在不存在一个或多个所述具体细节的情况下,或使用其他方法、组分、材料等来实

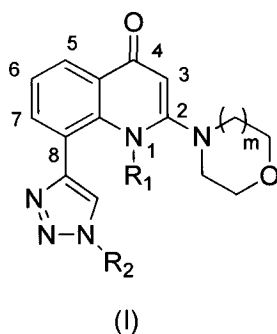
践。在其他情况下,为了避免使本发明的各方面模糊不清,公知的结构、材料或操作没有详细示出或描述。

[0046] 在整个本说明书中,对“一种实施方式”或“实施方式”的指称,意味着结合所述实施方式描述的具体特点、结构或特征被包含在至少一种实施方式中。因此,在整个本说明书的各个不同位置出现的词语“在一种实施方式中”或“在实施方式中”,不必定都指称同一实施方式。此外,所述具体特点、结构或特征可以以任何适合的方式组合在一种或多种实施方式中。

[0047] 本文中提供的标题仅仅是出于方便,并不是解释所述实施方式的范围或意义。

[0048] 本公开的一种实施方式提供了式(I)的化合物:

[0049]



[0050] 其中

[0051] R^1 是 H、或直链或支链的取代或未取代的 C_{1-8} 烷基,

[0052] R^2 是 H、直链或支链的取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、 Ar^2 、 $(CH_2)_n-C_{1-8}$ 烷基、或 $(CH_2)_n-Ar^2$, n 是 1 至 4 的整数,

[0053] m 是 1 至 2 的整数,

[0054] Ar^2 是取代或未取代的芳基或杂芳基,及其药学上可接受的互变异构体和 / 或水合物和 / 或溶剂化物和 / 或盐和 / 或前体药物。

[0055] 在一种实施方式中,当 R^1 是取代的 C_{1-8} 烷基时,所述一个或多个取代基独立地选自卤原子、 $-NH_2$ 、 $-NHR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-OH$ 、 $-OR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-NHCOR^3$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^3$,

[0056] 其中

[0057] R^3 和 R^4 彼此相同或不同,并独立地选自 $-H$ 、直链或支链的取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、 Ar^3 和 Ar^4 基团,

[0058] Ar^3 和 Ar^4 是取代或未取代的芳基或杂芳基。

[0059] 在一种实施方式中,当 R^2 选自取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $(CH_2)_n-C_{1-8}$ 烷基时,所述一个或多个取代基独立地选自卤原子、四唑、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NHR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NHSO_2R^5$ 、 $-SO_2NHR^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCONHR^5$ 、 $-NHCONR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$,

[0060] 其中

[0061] R^5 和 R^6 彼此相同或不同,并独立地选自 $-H$ 、直链或支链的取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、 Ar^5 和 Ar^6 基团,

[0062] Ar^5 和 Ar^6 独立地是取代或未取代的芳基或杂芳基。

[0063] 在一种实施方式中,当存在的任何 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自取代的 C_{1-8} 烷基和 C_{3-6} 环烷基时,所述一个或多个取代基独立地选自卤原子、四唑、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHCOR^7$ 、 $-NHSO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NHCONHR^7$ 、 $-NHCONR^7R^8$ 、 $-NHCOR^7$,

[0064] 其中

[0065] R^7 和 R^8 彼此相同或不同,并独立地选自 $-H$ 、直链或支链的取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 Ar^7 和 Ar^8 基团,

[0066] Ar^7 和 Ar^8 独立地是取代或未取代的芳基或杂芳基。

[0067] 在一种实施方式中,当存在的任何 Ar^2 、 Ar^3 、 Ar^4 、 Ar^5 、 Ar^6 、 Ar^7 、 Ar^8 基团独立地选自取代的芳基或杂芳基时,所述一个或多个取代基独立地选自卤原子、四唑、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NHCOR^9$ 、 $-NHSO_2R^9$ 、 $-SO_2NHR^9$,

[0068] 其中

[0069] R^9 和 R^{10} 彼此相同或不同,并独立地选自 $-H$ 、直链或支链的取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、 Ar^9 和 Ar^{10} 基团,

[0070] Ar^9 和 Ar^{10} 独立地是取代或未取代的芳基或杂芳基。

[0071] 在一种实施方式中,存在的任何 Ar^2 、 Ar^3 、 Ar^4 、 Ar^5 、 Ar^6 、 Ar^7 、 Ar^8 、 Ar^9 、 Ar^{10} 基团独立地选自苯、呋喃、噻吩、吡咯烷、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、吡啶、pyrididazine、嘧啶、吡嗪、萘、吡啶、异吡啶、中氮茛、苯并呋喃、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、喹喔啉、咪唑、1,2,3-三唑、1H-吡唑、1H-苯并[d]咪唑、苯并[d]噻唑-2-胺。

[0072] 在式(I)化合物的8位处插入N-取代的三唑,引起与属于酶活性位点的外部部分的氨基酸的新的相互作用。这样的新化合物可以引起在不同I类PI3K酶中的活性或选择性的提高。三唑可以起到活性药效团的作用,或起到简单的连接物的作用,允许抑制剂与酶活性位点的氨基酸之间的正确相互作用。

[0073] 各种8-取代的-2-吗啉-4-基喹啉-4(1H)-酮类(在国际申请W0-A-01/53266中公开)已被用作特定激酶的抑制剂。然而,在该出版物中公开的化合物都不对应于本发明的任一化合物。在本发明中,在式(I)化合物中的8位处正确使用特定1,4-二取代的三唑,与国际申请W0-A-01/53266中所描述的化合物的活性相比,在特定情况下显著提高了抗PI3K类酶的效力。

[0074] 本文中描述的式(I)化合物可用于治疗依赖于需要PI3K的信号传导事件的生物学响应的疾病病症。在这种病症中,PI3K的激活引起PIP3的产生和下游靶的活化。

[0075] 因此,式(I)的化合物可用于预防或治疗:i)自体免疫疾病,优选选自红斑狼疮、银屑病、类风湿性关节炎,以及ii)急性和/或慢性炎症紊乱,优选选自溃疡性结肠炎、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、过敏性鼻炎、过敏症、囊性纤维变性、心肌梗塞、心力衰竭、缺血性疾病和动脉粥样硬化。

[0076] 式(I)的化合物还可用于预防或治疗涉及血小板聚集的疾病,例如血栓症。

[0077] 式(I)的化合物可用于治疗显示出PI3K途径改变的肿瘤和癌症类型。PI3K信号传导途径可以通过下述方式改变:即使在不存在生长因子的情况下也引起PI3K途径强烈

激活的 RTK 突变 ;RTK 的过表达,结果是 PI3K 向质膜的更高的召集和激活 ;引起其脂类激酶活性提高的 PI3K α 的突变 ;PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 和 PI3K δ 的过表达 ;引起 PtdIns(3, 4, 5) P_3 产生增加的 PTEN 的突变或缺失。

[0078] 在其中发现 PI3K 途径解调控的肿瘤和癌症包括 :i) 实体肿瘤,优选选自乳腺、肝、卵巢、宫颈、前列腺、睾丸、生殖泌尿道、食道、喉、甲状腺、骨、结肠、胃、肾、肺、非小细胞肺、皮肤和胰腺癌以及成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、角化棘皮瘤、肉瘤、腺瘤、精原细胞瘤,和 ii) 血液恶性肿瘤,优选选自急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、急性髓性白血病 (AML)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性髓性白血病 (CML)、急性单核细胞白血病 (AMOL)、霍奇金淋巴瘤 (所有 4 种亚型)、非霍奇金淋巴瘤 (所有亚型) 和其他白血病。

[0079] 式 (I) 的化合物可以以适合于待治疗病症的各种途径给药。

[0080] 适合的途径包括口、肠胃外 (包括皮下、肌肉内、静脉内、动脉内、真皮内、鞘内和硬膜外)、透皮、直肠、鼻、局部 (包括颊内和舌下)、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。当化合物口服给药时,其可以配制成丸剂、片剂、胶囊,在特定时期内每日或以更低频率摄入。

[0081] 剂量取决于各种因素,包括患者的年龄、体重和状况以及给药途径。尽管每日剂量可以随个体而变,但化合物以 0.0001–50mg/kg 体重作为每日单一剂量,或以 0.01 至 1mg/kg 作为每日重复剂量给药于成年人。

[0082] 式 (I) 的化合物可以作为药物组合物配制成片剂、胶囊、水溶液、颗粒剂、粉剂、悬液、霜剂、糖浆、凝胶、乳液等形式。

[0083] 片剂含有式 (I) 的化合物与适合于片剂制造的无毒药物赋形剂的混合物。示例性赋形剂可以是 :惰性稀释剂,例如碳酸钠、乳糖、右旋糖、纤维素等 ;成粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉、乙醇酸盐、海藻酸 ;粘合剂,例如明胶或阿拉伯树胶 ;润滑剂,例如二氧化硅、硬脂酸镁或钙、硬脂酸或滑石粉。

[0084] 为了制备栓剂,首先将例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物融化,并通过搅拌使式 (I) 的化合物均匀溶解。然后将均匀混合物在合适尺寸的模具中冷却。

[0085] 液体制剂包括溶液、悬液和乳液,含有式 (I) 化合物与适合于制造水性悬液的赋形剂的混合物,所述赋形剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、树脂、藻酸钠和天然或合成树胶。最终,液体制剂可以根据需要含有适合的着色剂、调味剂、稳定剂、防腐剂和增稠剂。

[0086] 式 (I) 化合物的前体药物也在本发明的范围之内。术语“前体药物”是指通过在生理条件下与酶、胃酸的反应或在活体内通过氧化、还原、水解或酶促反应转变成式 (I) 化合物的衍生物。

[0087] 前体药物的实例是其中式 (I) 化合物的氨基被酰化以形成例如二十碳酰基氨基、丙氨酰氨基、新戊酰氧基甲基氨基,或其中羟基被酰化、烷基化、磷酸化以形成例如乙酰氧基、棕榈酰氧基、新戊酰氧基、琥珀酰氧基、延胡索酰氧基、丙氨酰氧基,或其中羧基被酯化或酰胺化的化合物。

[0088] 这些前体药物也可以按照公知的方法从式 (I) 的化合物生产。

[0089] 式 (I) 化合物的代谢物也在本发明的范围之内。术语“代谢物”是指源自哺乳动物细胞或生物体中的任何化合物的所有分子。

[0090] 代谢产物通常通过下述方法来鉴定 :制备所公开化合物的放射性标记 (^{14}C 或 ^3H) 的同位素,将其以高于 0.5mg/kg 体重的可检测的剂量肠胃外给药于动物例如大鼠、小鼠、

豚鼠、猴或人类,提供足够时间以代谢(最多30小时),并从血液、尿液或其他生物样品分离其转化产物。代谢物结构通过MS、LC/MS或NMR分析来确定。

[0091] 优选的式(I)的8-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1*H*)-酮化合物示出在表1中。

[0092] 表1

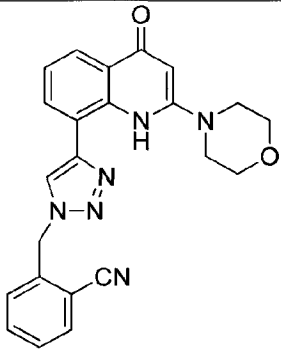
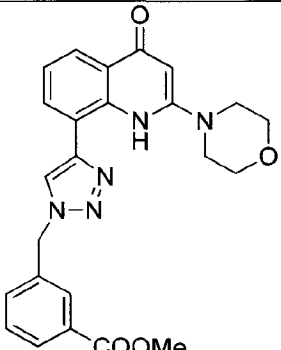
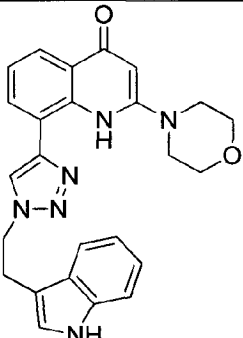
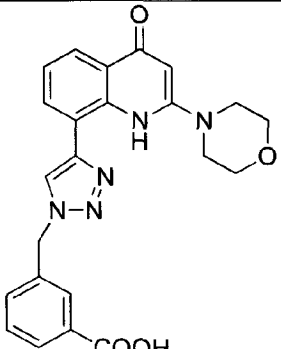
[0093]

名称	结构
8-(1-苄基-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
2-吗啉代-8-(1-苯基-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
2-(4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙腈	
8-(1-(3-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

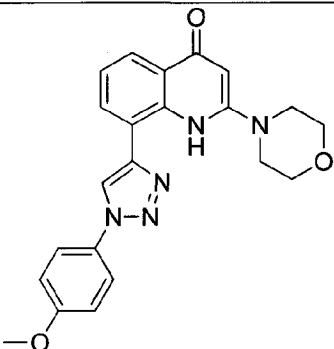
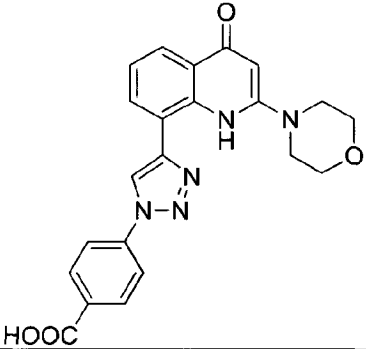
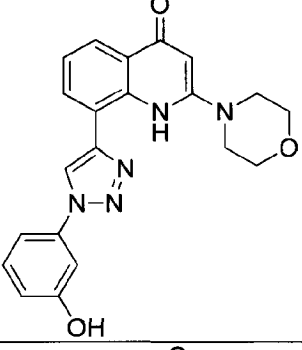
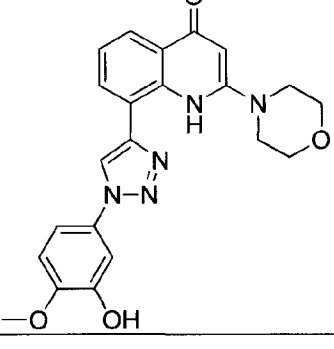
[0094]

名称	结构
2-吗啉代-8-(1-(吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(2-羟基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
4-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯	

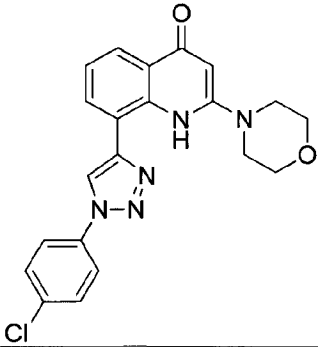
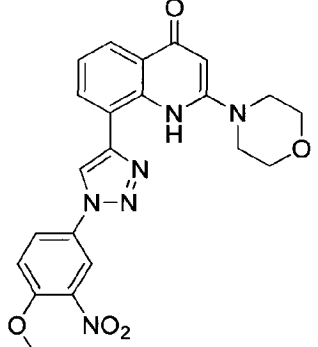
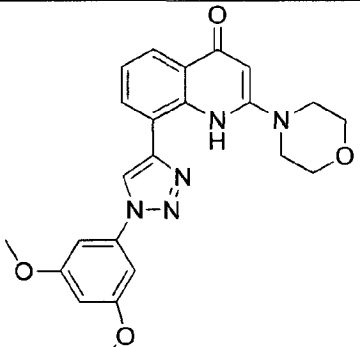
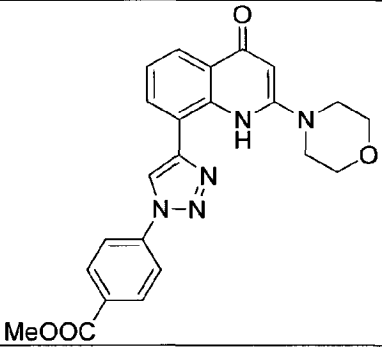
[0095]

名称	结构
2-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲腈	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯	
8-(1-(2-(1 <i>H</i> -吲哚-3-基)乙基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸	

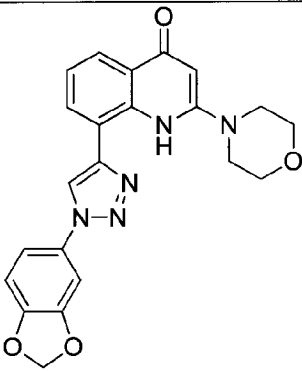
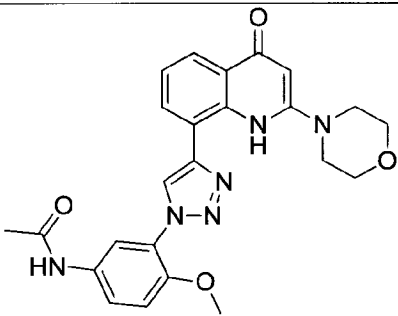
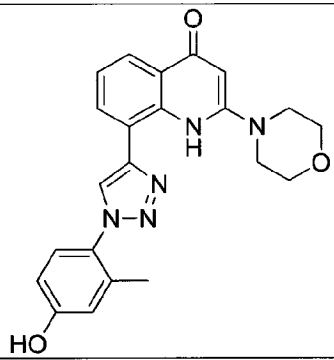
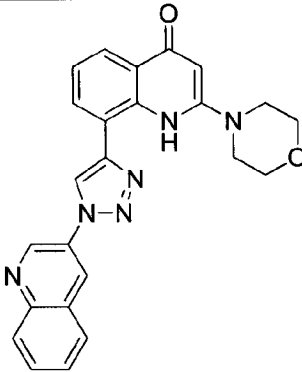
[0096]

名称	结构
8-(1-(4-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸	
8-(1-(3-羟基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

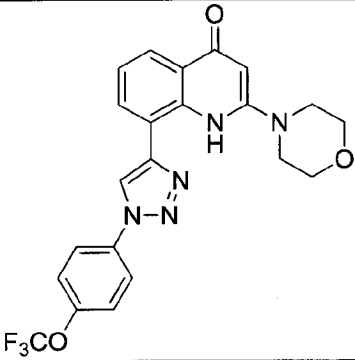
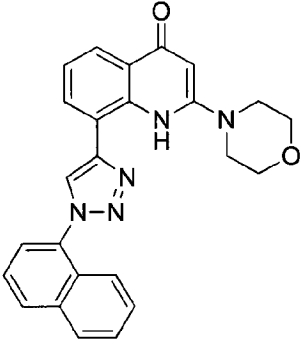
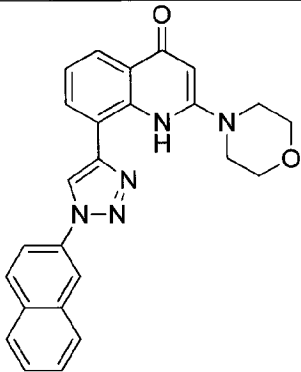
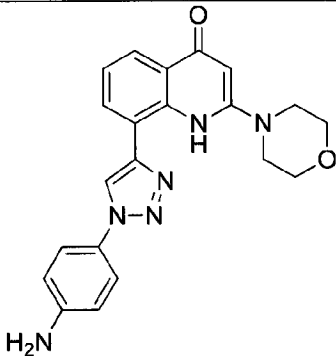
[0097]

名称	结构
8-(1-(4-氯苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(3,5-二甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸甲酯	

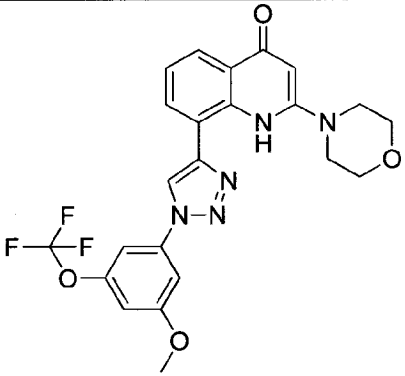
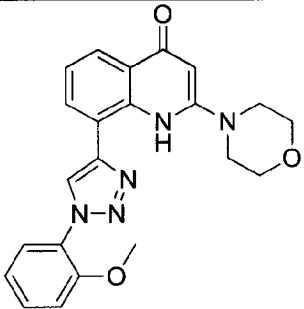
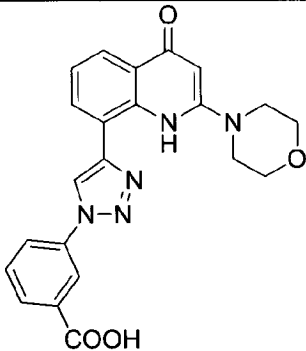
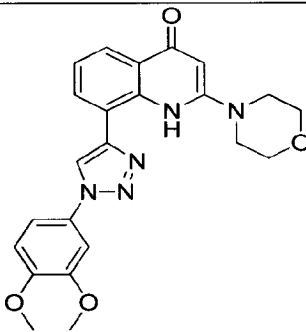
[0098]

名称	结构
8-(1-(苯 并 [d][1,3] 二 氧 戊 环 -5-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
<i>N</i> -(4-甲氧基-3-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙酰胺	
8-(1-(4-羟基-2-甲基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
2-吗啉代-8-(1-(喹啉-3-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

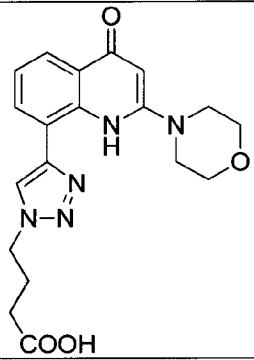
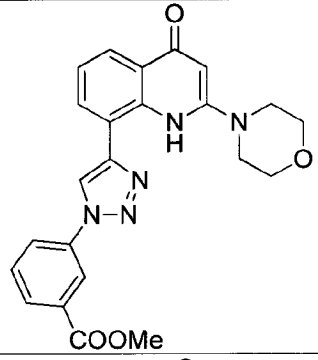
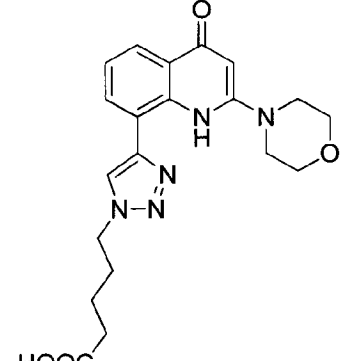
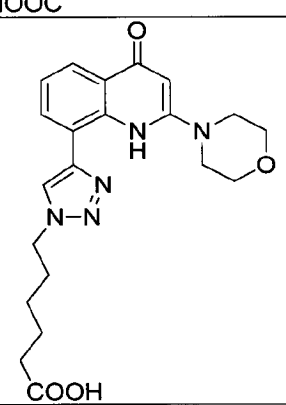
[0099]

名称	结构
2-吗啉代-8-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
2-吗啉代-8-(1-(萘-1-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
2-吗啉代-8-(1-(萘-2-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(4-氨基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

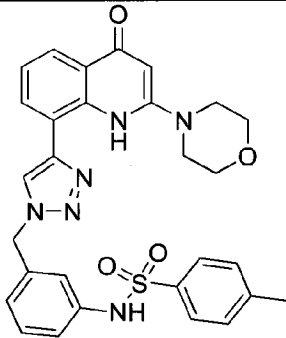
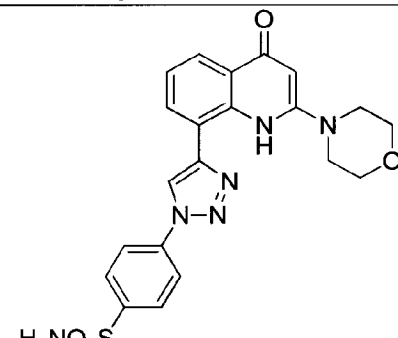
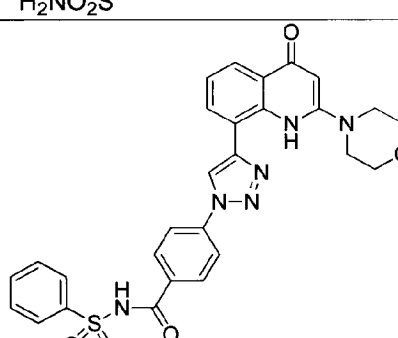
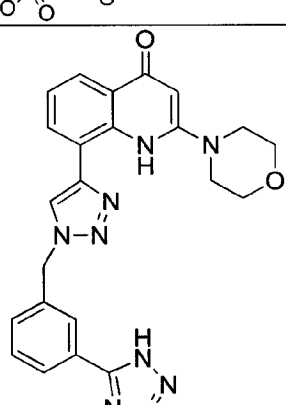
[0100]

名称	结构
8-(1-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(2-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
3-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸	
8-(1-(3,4-二甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

[0101]

名称	结构
4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)丁酸	
3-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸甲酯	
5-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)戊酸	
6-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)己酸	

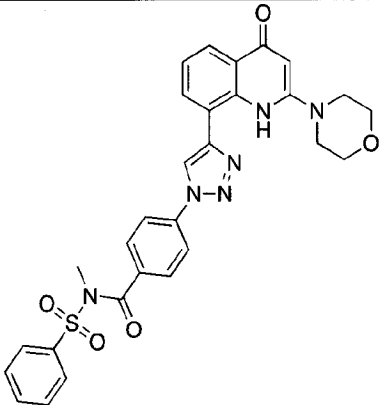
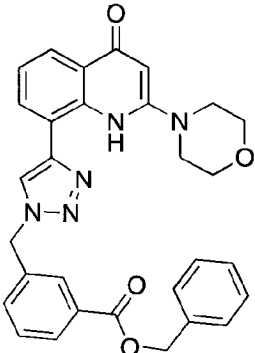
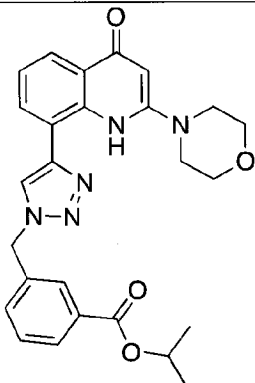
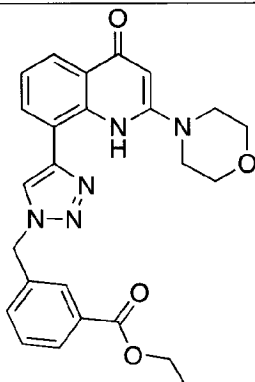
[0102]

名称	结构
4-甲基-N-(3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯基)苯磺酰胺	
4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯磺酰胺	
4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(苯基磺酰基)苯甲酰胺	
8-(1-(3-(1H-四唑-5-基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮	

[0103]

名称	结构
8-(1-(4-(1 <i>H</i> -四唑-5-基)苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
<i>N</i> -苄基-3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酰胺	
<i>N,N</i> -二乙基-3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酰胺	
<i>N</i> -环丙基-3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酰胺	

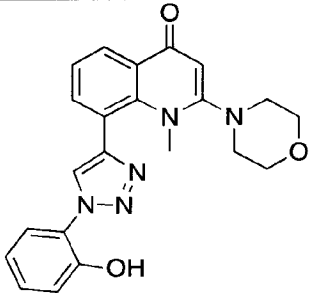
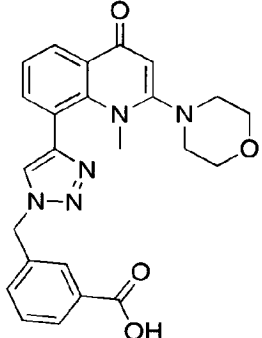
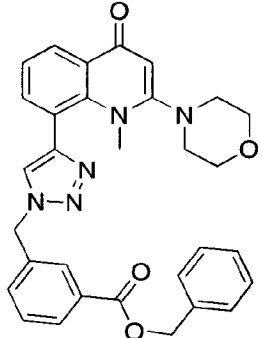
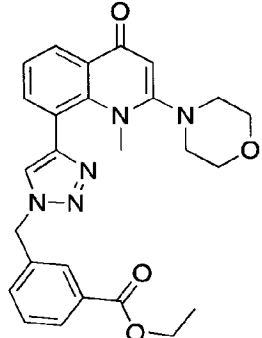
[0104]

名称	结构
<i>N</i> -甲基-4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)- <i>N</i> -(苯基磺酰基)苯甲酰胺	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸苄酯	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸异丙酯	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸乙酯	

[0105]

名称	结构
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸(吡啶-4-基甲基)酯	
2-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)异烟酸甲酯	
2-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)异烟酸	
3-((4-(1-甲基-2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯	

[0106]

名称	结构
8-(1-(2-羟基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-1-甲基-2-吗啉代喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
3-((4-(1-甲基-2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸	
3-((4-(1-甲基-2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸苄酯	
3-((4-(1-甲基-2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸乙酯	

[0107]

名称	结构
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸丁酯	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸(2-吗啉代乙基)酯	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸异戊酯	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸(新戊酰氧基甲基)酯	

[0108]

名称	结构
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸 (1-(新戊酰氧基)乙基)酯	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸 (1-(叔丁氧基羰基氧基)乙基)酯	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸 (1-(环己基氧基羰基氧基)乙基)酯	
2-吗啉代-8-(1-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

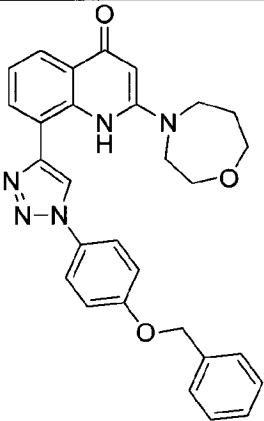
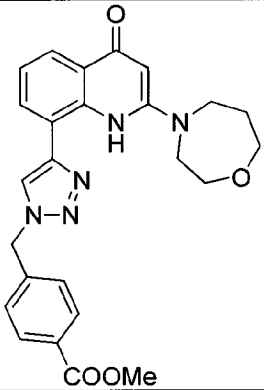
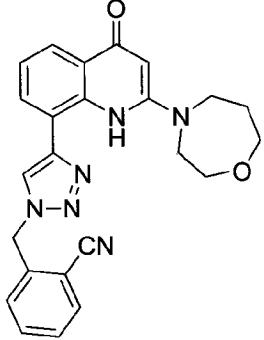
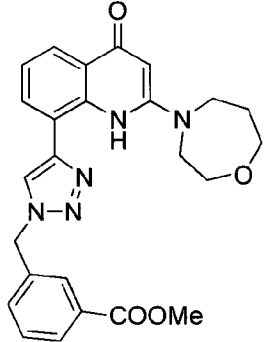
[0109]

名称	结构
2-吗啉代-8-(1-((1-氧代异苯并二氢吡喃-5-基)甲基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸庚酯	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸十一烷基酯	
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸十八烷基酯	
8-(1-苄基-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

[0110]

名称	结构
2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-8-(1-苯基-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
2-(4-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙腈	
8-(1-(3-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-8-(1-(吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(2-羟基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

[0111]

名称	结构
8-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
4-((4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯	
2-((4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲腈	
3-((4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯	

[0112]

名称	结构
8-(1-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1H)-酮	
3-((4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸	
8-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1H)-酮	
4-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸	

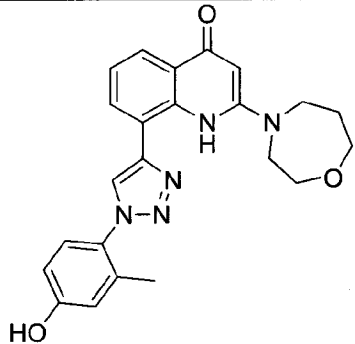
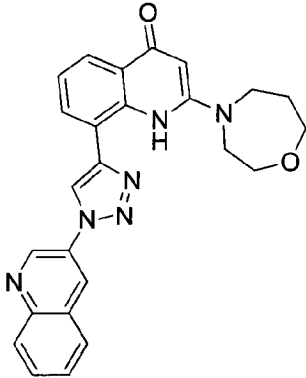
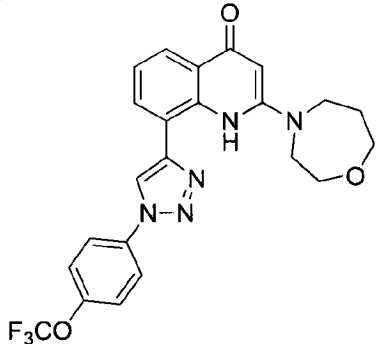
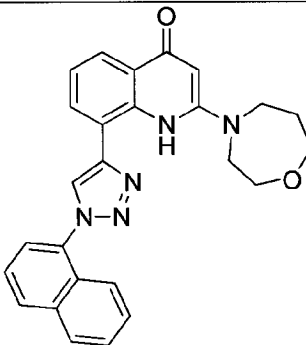
[0113]

名称	结构
8-(1-(3-羟基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(4-氯苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

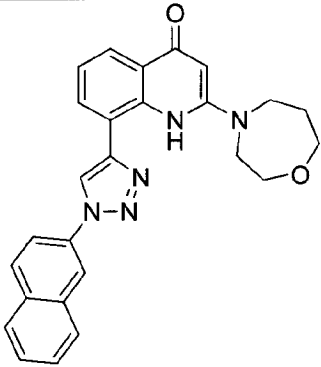
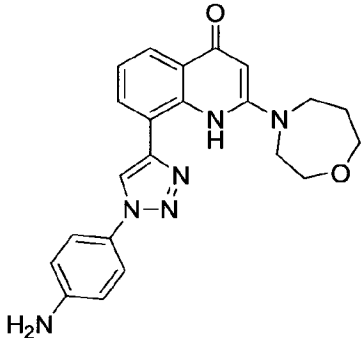
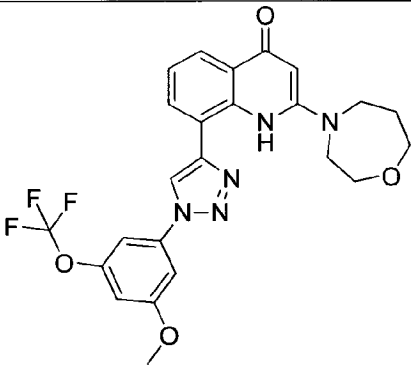
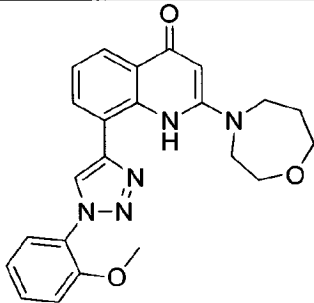
[0114]

名称	结构
8-(1-(3,5-二甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
4-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸甲酯	
8-(1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
N-(3-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)-4-甲氧基苯基)乙酰胺	

[0115]

名称	结构
8-(1-(4-羟基-2-甲基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-8-(1-(喹啉-3-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-8-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(萘-1-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

[0116]

名称	结构
8-(1-(萘-2-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(4-氨基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(2-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

[0117]

名称	结构
3-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸	
8-(1-(3,4-二甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
4-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)丁酸	
3-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸甲酯	

[0118]

名称	结构
5-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)戊酸	
6-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)己酸	
N-(3-((4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯基)-4-甲基苯磺酰胺	
4-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)苯磺酰胺	

[0119]

名称	结构
4-(4-(2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)- <i>N</i> -(苯基磺酰基)苯甲酰胺	
8-(1-(3-(1 <i>H</i> -四唑-5-基)苄基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	
8-(1-(4-(1 <i>H</i> -四唑-5-基)苄基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)-2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)喹啉-4(1 <i>H</i>)-酮	

[0120] 式 (I) 化合物的合成

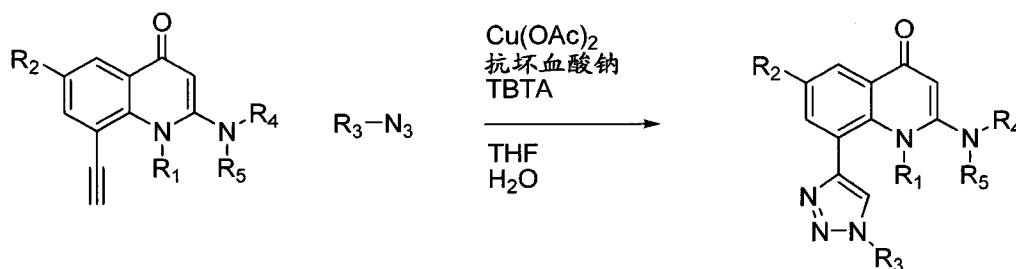
[0121] 下面的反应图式示出了制备本文描述的化合物的方法。对于各个反应步骤的更详细描述,参见后文中的实施例。

[0122] 本领域技术人员应该认识到,可以使用其他合成途径来合成本发明的化合物。尽管在反应图式中示出并在下面讨论了具体的起始原料和试剂,但可以容易地用其他起始原料和试剂代替以提供各种衍生物和 / 或反应条件。此外,通过下面描述的方法制备的许多化合物,可以根据本公开,使用本领域技术人员公知的常规化学手段进一步修饰。

[0123] 式 (I) 的化合物可以按照下面反应图式 a 中所示来制备。

[0124]

反应图式 a



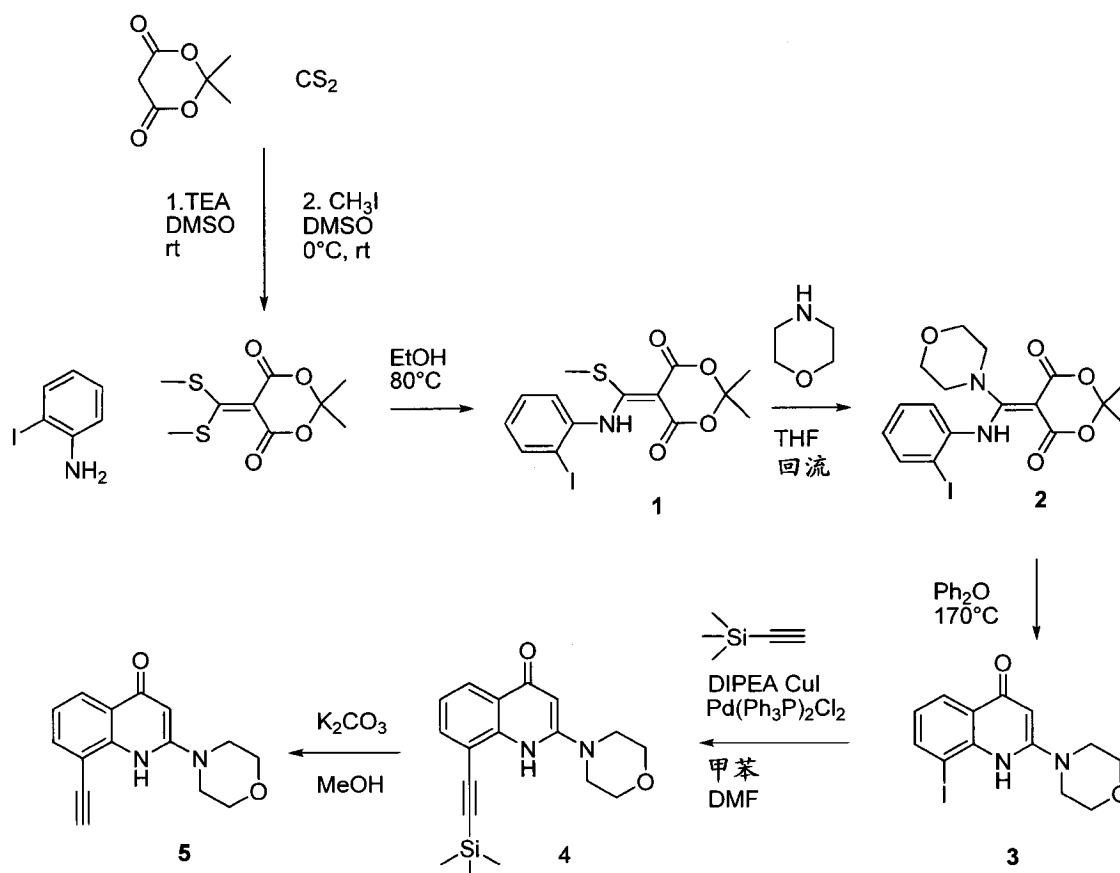
[0125] 1,3-偶极环加成反应由通过抗坏血酸钠原位产生的活性铜 (I) 来催化 (Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596)。

[0126] 这种催化活性被 TBTA 增强, 所述 TBTA 是铜 (I) 的强有力稳定配基, 并保护它免于氧化和歧化 (Org. Lett. 2004, 6, 2853-2855)。

[0127] 叠氮化物使用本领域已知的合成方法来制备, 而炔类通过改变 F. -C. Ye 等, Synthesis, 1989, 317-320 中所报道的程序来制备, 如下面反应图式 b 中所示。

[0128]

反应图式 b



[0129] 中间体 5 的合成从 2-碘代苯胺和米氏酸 (Meldrum's acid) 衍生物开始。

[0130] 用 2-碘代苯胺取代米氏酸衍生物产生中间体 1, 其再与吗啉反应后产生中间体 2。

[0131] 所需的喹啉酮骨架通过将中间体 3 在二苯基醚中回流 15 分钟来构建。

[0132] 随后与三甲基甲硅烷基乙炔进行 Sonogashira 反应给出受保护的炔 4(中间体 4)，其用甲醇中的碳酸钾去保护后，产生最终的炔 (5)。

[0133] 在下面的实施例中描述的化学反应可以被容易地修改，以制备大量其他本发明的脂类激酶抑制剂，并且用于制备本发明化合物的可选方法被视为在本发明的范围之内。

[0134] 例如，本发明的非示例化合物的合成，可以通过本领域技术人员显而易见的修改，例如通过适当地保护干扰基团，通过利用本技术领域已知的除所描述的试剂之外的其他合适试剂，和 / 或通过对反应条件做出常规修改，来成功地进行。可选地，在本文中公开的或在本技术领域已知的其他反应，将被认识到可适用于制备本发明的其他化合物。

[0135] 实施例 1：

[0136] 5-((2-碘代苯基氨基)(甲基硫代)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(中间体 1) 的制备。

[0137] 将 5-(双(甲基硫代)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (453mg, 1.83mmol) 与 2-碘代苯胺 (400mg, 1.83mmol) 在乙醇 (4mL) 中的混合物在 80℃ 下加热 4 小时。在反应期间产物沉淀。过滤得到作为黄色固体的化合物 1 (522mg, 1.25mmol, 68%)。

[0138] 分析数据：

[0139] ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) δ 7.88 (d, J 7.4Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.04 (t, J 7.4Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.73 (s, 6H). ^{13}C NMR (300MHz; CDCl_3) δ 180.1, 141.8, 141.3, 131.1, 130.9, 128.9, 104.8, 98.2, 88.9, 59.8, 27.9, 20.3. MS :M+1 420

[0140] 实施例 2：

[0141] 5-((2-碘代苯基氨基)(吗啉代)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(中间体 2) 的合成。

[0142] 将 5-((2-碘代苯基氨基)(甲基硫代)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (500mg, 1.23mmol) 与吗啉 (214 μL , 2.46mmol) 在 THF (5mL) 中的混合物加热回流过夜。在减压下蒸发挥发物。加入二乙基醚，将固体过滤并用乙酸乙酯洗涤，给出作为白色粉末的化合物 2 (429mg, 0.94mmol, 76%)。

[0143] 分析数据：

[0144] ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) δ 9.57 (br s, 1H), 7.90 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.40 (t, J 7.7Hz, 1H), 7.10 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.01 (t, J 7.7Hz, 1H), 3.62 (t, J 4.4Hz, 4H), 3.18 (t, J 4.4Hz, 4H), 1.74 (s, 6H). ^{13}C NMR (300MHz; CDCl_3) δ 166.2, 165.9, 142.7, 141.9, 130.9, 130.1, 127.6, 103.9, 130.1, 127.6, 103.9, 97.6, 78.5, 66.7, 52.3, 28.0. MS :M-1 457

[0145] 实施例 3：

[0146] 8-碘代-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮(中间体 3) 的合成。

[0147] 将 5-((2-碘代苯基氨基)(吗啉代)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (1g, 2.18mmol) 在二苯基醚 (10mL) 中加热回流 30min。粗品棕色油状物在使用 5 : 5 的石油醚 / 乙酸乙酯、然后使用乙酸乙酯作为洗脱剂通过柱层析进行纯化后，产生化合物 3 (519mg, 1.46mmol, 67%) 以给出作为白色粉末的化合物 3。

[0148] 分析数据

[0149] ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) δ 8.18 (br s, 1H), 8.00 (d, J 6.6Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H),

5.77 (br s, 1H), 3.87 (br s, 4H), 3.83 (br s, 4H). ^{13}C NMR (300MHz; CDCl_3) δ 163.9, 160.7, 149.0, 141.6, 124.5, 124.4, 119.1, 102.5, 92.9, 68.0, 46.9. MS: M+1 357

[0150] 实施例 4:

[0151] 2-吗啉代-8-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)喹啉-4(1H)-酮(中间体4)的合成。

[0152] 在氮气下,向8-碘代-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮(100mg, 0.280mmol)在甲苯(2mL)和DMF(2滴)中的溶液,加入 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6mg, 0.00843mmol)、CuI (5mg, 0.0252mmol)、DIPEA (48 μL , 0.280mmol) 和三甲基甲硅烷基乙炔 (39 μL , 0.280mmol)。将反应在室温下搅拌 2 小时。将反应用水稀释并用 EtOAc 萃取 (x5)。将收集到的有机层用硫酸钠干燥。将粗品材料使用乙酸乙酯、然后使用 95 : 5 的乙酸乙酯/MeOH 作为洗脱剂通过柱层析进行纯化,得到作为黄色固体的化合物 4 (66mg, 0.202mmol, 72%)。

[0153] 分析数据

[0154] ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) δ 8.12 (d, J 7.4, 1H), 7.59 (d, J 7.4Hz, 1H), 7.11 (t, J 7.4Hz, 1H), 5.86 (br s, 1H), 3.77 (t, J 4.7Hz, 4H), 3.34 (t, J 4.7Hz, 4H), 0.24 (s, 9H)。MS : M+1 327

[0155] 实施例 5:

[0156] 8-乙炔基-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮(炔5)的合成。

[0157] 向2-吗啉代-8-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)喹啉-4(1H)-酮(1.87g, 5.74mmol)在甲醇(20mL)中的溶液加入碳酸钾(949mg, 6.88mmol)。将反应在室温下搅拌 3 小时。在真空中除去挥发物。将反应用盐水稀释并用 CH_2Cl_2 萃取 (x 4)。将收集到的有机层用硫酸钠干燥。将粗品材料使用乙酸乙酯、然后使用 9 : 1 的乙酸乙酯/MeOH 作为洗脱剂通过柱层析进行纯化,得到作为黄色固体的化合物 5 (1.23g, 4.83mmol, 84%)。

[0158] 分析数据

[0159] ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) δ 8.19 (d, J 7.4Hz, 1H), 7.66 (d, J 7.4Hz, 1H), 7.17 (t, J 7.4Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.79 (t, J 4.9Hz, 4H), 3.61 (s, 1H), 3.37 (t, J 4.9Hz, 4H)。MS : M+1 255

[0160] 实施例 6:

[0161] 8-(1-(2-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为 TP 714, CL31c)的合成。

[0162] 向 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2mg, 0.00985mmol) 在 THF (0.5mL) 中的溶液加入 TBTA (6mg, 0.00985mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入叠氮化物(反应图式 a 中的化合物 $\text{R}_3\text{-N}_3$) (27mg, 0.197mmol) 在 THF (0.5mL) 中的溶液、炔 5 (50mg, 0.197mmol) 在 THF (0.5mL) 中的溶液和抗坏血酸钠 (4mg, 0.0197mmol) 在极少量水中的溶液。将反应在室温下搅拌过夜。产物沉淀。将其过滤并用二乙基醚洗涤,给出棕色固体 (58mg, 0.149mmol, 76%)。

[0163] 分析数据

[0164] ^1H NMR (300MHz; DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.78 (d, J 7.1Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J 8.2Hz, 1H), 7.00 (t, J 7.7Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 3.75 (br s, 4H), 3.54 (br s, 4H) MS : M+1 390

[0165] 实施例 7:

[0166] 2-吗啉代-8-(1-苄基-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为CL1)的合成。

[0167] 按照实施例6所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(90%)。

[0168] 分析数据

[0169] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.30(br s, 1H), 8.39(br s, 1H), 7.93(m, 3H), 7.63(t, J 7.7Hz, 2H), 7.49(m, 1H), 7.30(t, J 7.7Hz, 1H), 6.51(br s, 1H), 3.76(br s, 4H), 3.56(br s, 4H)。MS :M+1 374

[0170] 实施例8:

[0171] 8-(1-苄基-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为CL5)的合成。

[0172] 按照实施例69所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为浅黄色固体的产物(84%)。

[0173] 分析数据

[0174] ^1H NMR(300MHz ;CD3OD) δ 8.57(s, 1H), 8.03(d, J 7.7Hz, 1H), 7.83(d, J 7.7Hz, 1H), 7.40(m, 5H), 7.24(t, J 7.7Hz, 1H), 5.81(s, 1H), 5.68(s, 2H), 3.87(br t, 4H), 3.51(br t, 1H)。MS :M+1 388

[0175] 实施例9:

[0176] 8-(1-(3-甲氧基苯基)-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为CL6)的合成。

[0177] 按照实施例9所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(57%)。

[0178] 分析数据

[0179] ^1H NMR(300MHz ;CD $_3$ OD) δ 9.03(s, 1H), 8.08(d, J 7.7Hz, 1H), 7.92(d, J 7.4Hz, 1H), 7.44(m, 3H), 7.26(t, J 7.9Hz, 1H), 7.04(m, 1H), 5.79(br s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.84(t, J 4.9Hz, 4H), 3.49(t, J 4.9Hz, 4H)。MS :M+1 404

[0180] 实施例10:

[0181] 2-吗啉代-8-(1-(吡啶-4-基)-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为CL8)的合成。

[0182] 按照实施例9所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(50%)。

[0183] 分析数据

[0184] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 7.94(d, J 7.4Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.82(d, J 7.7Hz, 1H), 7.45(t, J 7.4Hz, 1H), 7.29(m, 3H), 6.97(s, 1H), 5.70(s, 1H), 3.79(br s, 4H), 3.19(br s, 4H)。MS :M-1 373

[0185] 实施例11:

[0186] 8-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为CL9)的合成。

[0187] 按照实施例9所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物

(55%)。

[0188] 分析数据

[0189] ^1H NMR(300MHz ;DMSO-d₆) δ 8.40(br s, 1H), 7.95(d, J 7.9Hz, 1H), 7.81(m, 2H), 7.48-7.24(m, 9H), 6.51(s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.76(m, 4H), 3.57(m, 4H)。MS :M+1 480

[0190] 实施例 12:

[0191] 2-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基))-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙腈(被鉴定为 CL12)的合成。

[0192] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(74%)。

[0193] 分析数据

[0194] ^1H NMR(300MHz ;DMSO-d₆) δ 8.39(br s, 1H), 7.96(m, 4H), 7.60(d, J 8.5Hz, 2H), 7.30(t, J 7.4Hz, 1H), 6.55(br s, 1H), 4.14(s, 2H), 3.77(br s, 4H), 3.55(br s, 4H)。MS :M+1 413

[0195] 实施例 13:

[0196] 4-(((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基))-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(被鉴定为 CL27a)的合成。

[0197] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为灰色固体的产物(90%)。

[0198] 分析数据

[0199] ^1H NMR(300MHz ;DMSO-d₆) δ 8.72(br s, 1H), 8.36(br s, 1H), 7.99(d, J 8.2, 2H), 7.91(br s, 1H), 7.52(d, J 8.2Hz, 2H), 7.26(t, J 7.7Hz, 1H), 6.47(br s, 1H), 5.81(s, 2H), 3.95(s, 3H), 3.66(m, 4H), 3.56(m, 4H)。MS :M+1 446

[0200] 实施例 14:

[0201] 2-(((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基))-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲腈(被鉴定为 CL27b)的合成。

[0202] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(84%)。

[0203] 分析数据

[0204] ^1H NMR(300MHz ;DMSO-d₆) δ 8.74(s, 1H), 8.38(d, J 7.1Hz, 1H), 7.94(t, J 6.6Hz, 1H), 7.79(t, J 7.1Hz, 1H), 7.62(m, 2H), 7.29(m, 2H), 6.49(br s, 1H), 5.89(s, 2H), 3.65(m, 4H), 3.50(m, 4H)。MS :M+1413

[0205] 实施例 15:

[0206] 3-(((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基))-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(被鉴定为 CL27c)的合成。

[0207] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为白色固体的产物(95%)。

[0208] 分析数据

[0209] ^1H NMR(300MHz ;DMSO-d₆) δ 8.72(s, 1H), 8.37(d, J 7.7Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.96(m, 2H), 7.71(d, J 7.4Hz, 1H), 7.59(t, J 7.7Hz, 1H), 7.28(t, J 7.9Hz, 1H), 6.47(s,

1H), 5.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.48 (m, 4H)。MS :M+1 446

[0210] 实施例 16:

[0211] 8-(1-(2-(1H- 吡 啶 -3- 基) 乙 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -4- 基)-2- 吗 啉 代 喹 啉 -4(1H)- 酮 (被鉴定为 CL27d) 的合成。

[0212] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色油状物的产物 (90%)。

[0213] 分析数据

[0214] ¹H NMR (300MHz ;DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J 6.9Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.57 (d, J 7.1Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.77 (t, 7.1Hz, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.58 (t, 7.1Hz, 2H)。MS :M+1 441

[0215] 实施例 17:

[0216] 3-((4-(2- 吗 啉 代 -4- 氧 代 -1,4- 二 氢 喹 啉 -8- 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基) 甲 基) 苯 甲 酸 (被鉴定为 CL27e) 的合成。

[0217] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (70%)。

[0218] 分析数据

[0219] ¹H NMR (300MHz ;DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.93 (d, J 3.3Hz, 1H), 7.88 (d, J 7.1Hz, 1H), 7.51 (t, J 7.7Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.02 (d, J 3.3Hz, 1H), 6.50 (br s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.25 (m, 4H)。MS :M+1 432

[0220] 实施例 18:

[0221] 8-(1-(4- 甲 氧 基 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -4- 基)-2- 吗 啉 代 喹 啉 -4(1H)- 酮 (被鉴定为 CL27f) 的合成。

[0222] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为浅黄色固体的产物 (55%)。

[0223] 分析数据

[0224] ¹H NMR (300MHz ;DMSO-d₆) δ 9.21 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.00 (d, J 7.9Hz, 1H), 7.85 (d, J 7.7Hz, 2H), 7.33 (t, J 7.1Hz, 1H), 7.20 (d, J 7.1Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (br s, 4H), 3.57 (br s, 4H)。MS :M+1404

[0225] 实施例 19:

[0226] 4-(4-(2- 吗 啉 代 -4- 氧 代 -1,4- 二 氢 喹 啉 -8- 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -1- 基) 苯 甲 酸 (被鉴定为 CL29a, CL38) 的合成。

[0227] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (66%)。

[0228] 分析数据

[0229] ¹H NMR (300MHz ;DMSO-d₆) δ 9.39 (br s, 1H), 8.42 (d, J 6.9Hz, 2H), 8.09 (m, 2H), 7.97 (d, J 6.9Hz, 2H), 7.33 (t, J 8.2Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.78 (br s, 4H), 3.59 (br s, 4H)。MS :M+1 418

[0230] 实施例 20:

[0231] 8-(1-(3- 羟 基 苯 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -4- 基)-2- 吗 啉 代 喹 啉 -4(1H)- 酮 (被鉴定为 CL27g) 的合成。

定为 CL29b) 的合成。

[0232] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (90%)。

[0233] 分析数据

[0234] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.25 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.95 (d, J 6.8Hz, 1H), 7.39 (t, J 8.2Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 6.86 (d, J 7.9Hz, 1H), 6.49 (br s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.54 (m, 4H)。MS :M+1 389

[0235] 实施例 21:

[0236] 3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基))-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (被鉴定为 CL29c) 的合成。

[0237] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (40%)。

[0238] 分析数据

[0239] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.18 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.17 (d, J 8.8Hz, 1H), 6.51 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.54 (m, 4H)。MS :M+1 420

[0240] 实施例 22:

[0241] 8-(1-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基))-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮 (被鉴定为 CL29d) 的合成。

[0242] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为浅灰色固体的产物 (50%)。

[0243] 分析数据

[0244] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.48 (br s, 1H), 7.98 (m, 4H), 7.73 (m, 2H), 7.34 (t, J 7.7Hz, 1H), 6.50 (br s, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.59 (m, 4H)。MS :M+1 408

[0245] 实施例 23:

[0246] 3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基))-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸 (被鉴定为 CL29e) 的合成。

[0247] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (50%)。

[0248] 分析数据

[0249] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, J 9.0Hz, 1H), 8.00 (d, J 9.0Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.34 (t, J 7.4Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 4H)。MS :M+1448

[0250] 实施例 24:

[0251] 8-(1-(3,5-二甲氧基苯基))-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮 (被鉴定为 CL30a) 的合成。

[0252] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (84%)。

[0253] 分析数据:

[0254] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 3.86 (s, 6H) 3.78 (m, 4H), 3.65 (m, 4H)。MS :M+1 434

[0255] 实施例 25:

[0256] 4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸甲酯(被鉴定为 CL30b)的合成。

[0257] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(90%)。

[0258] 分析数据:

[0259] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.42 (d, J 7.7Hz, 1H), 8.24-8.12 (m, 5H), 7.35 (t, J 7.7Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (m, 4H), 3.63 (m, 4H)。MS :M+1 432

[0260] 实施例 26:

[0261] 8-(1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为 CL31a)的合成。

[0262] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(91%)。

[0263] 分析数据:

[0264] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.00 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (t, J 7.7Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.58 (br s, 1H), 6.19 (s, 2H), 3.78 (br s, 4H), 3.58 (br s, 4H)。MS :M+1 418

[0265] 实施例 27:

[0266] N-(4-甲氧基-3-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙酰胺(被鉴定为 CL31b)的合成。

[0267] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(78%)。

[0268] 分析数据:

[0269] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 10.1 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.53 (d, J 6.8Hz, 1H), 8.13 (d, J 2.5Hz, 1H), 8.00 (d, J 6.8Hz, 1H), 7.67 (dd, J 8.8, 2.5Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.55 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。MS :M+1 461

[0270] 实施例 28:

[0271] 8-(1-(4-羟基-2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为 CL31d)的合成。

[0272] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为棕色固体的产物(31%)。

[0273] 分析数据:

[0274] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.86 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 2.14 (s, 3H)。MS :M+1 404

[0275] 实施例 29:

[0276] 2-吗啉代-8-(1-(喹啉-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为CL32a)的合成。

[0277] 按照实施例9所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(93%)。

[0278] 分析数据:

[0279] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.53(s, 1H), 8.97(m, 2H), 8.40(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.90(t, J 7.1Hz, 1H), 7.77(t, J 7.4Hz, 1H), 7.36(t, J 7.1Hz, 1H), 6.52(br s, 1H), 3.81(m, 4H), 3.64(m, 4H)。MS :M+1 425

[0280] 实施例 30:

[0281] 2-吗啉代-8-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为CL32b)的合成。

[0282] 按照实施例9所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(69%)。

[0283] 分析数据:

[0284] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.38(s, 1H), 8.45(br s, 1H), 8.03(m, 4H), 7.69(d, J 7.7Hz, 1H), 7.35(t, J 7.2Hz, 1H), 6.55(br s, 1H), 3.81(m, 4H), 3.61(m, 4H)。MS :M+1 458

[0285] 实施例 31:

[0286] 2-吗啉代-8-(1-(萘-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为CL32c)的合成。

[0287] 按照实施例9所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(90%)。

[0288] 分析数据:

[0289] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.21(s, 1H), 8.50(d, J 6.0Hz, 1H), 8.20(m, 3H), 8.01(d, J 7.9Hz, 1H), 7.85(d, J 7.4Hz, 1H), 7.74(m, 3H), 7.37(t, J 7.7Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 3.83(m, 4H), 3.64(m, 4H)。MS :M+1 424

[0290] 实施例 32:

[0291] 2-吗啉代-8-(1-(萘-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为CL33a)的合成。

[0292] 按照实施例9所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(68%)。

[0293] 分析数据:

[0294] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.56(br s, 1H), 8.54(m, 2H), 8.27-8.10(m, 5H), 7.70(m, 2H), 7.42(br s, 1H), 6.61(br s, 1H), 3.80(m, 4H), 3.65(m, 4H)。MS :M+1 424

[0295] 实施例 33:

[0296] 8-(1-(4-氨基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮(被鉴定为CL33b)的合成。

[0297] 按照实施例9所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黑色固体的产物(65%)。

[0298] 分析数据:

[0299] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.42 (br s, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.50 (d, J 8.5Hz, 2H), 7.32 (t, J 7.7Hz, 1H), 6.75 (d, J 8.5Hz, 2H), 6.62 (br s, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.58 (m, 4H)。MS :M+1 389

[0300] 实施例 34:

[0301] 8-(1-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮 (被鉴定为 CL35a) 的合成。

[0302] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为浅黄色固体的产物 (90%)。

[0303] 分析数据:

[0304] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.43 (d, J 6.9Hz, 1H), 8.00 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (t, J 7.7Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.62 (m, 4H)。MS :M+1472

[0305] 实施例 35:

[0306] 8-(1-(2-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮 (被鉴定为 CL35b) 的合成。

[0307] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色无定形固体的产物 (90%)。

[0308] 分析数据:

[0309] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.52 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.99 (t, J 7.4Hz, 1H), 7.77 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.53 (t, J 7.4Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (t, 7.7Hz, 1H), 6.54 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.58 (m, 4H)。MS :M+1 404

[0310] 实施例 36:

[0311] 8-(1-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮 (被鉴定为 CL35d) 的合成。

[0312] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为灰色无定形固体的产物 (77%)。

[0313] 分析数据:

[0314] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.43 (d, J 6.6Hz, 1H), 7.98 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, 8.5Hz, 1H), 7.33 (t, J 7.7Hz, 1H), 7.20 (d, J 8.5Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.62 (m, 4H)。MS :M+1 434

[0315] 实施例 37:

[0316] 4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸 (被鉴定为 CL55a) 的合成。

[0317] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (47%)。

[0318] 分析数据:

[0319] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.98 (d, J 7.7Hz, 1H), 7.35 (d, 7.7Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.56 (t, J 7.1Hz, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 2.34 (t, J 7.1Hz, 2H), 2.15 (quint, J 7.1Hz, 2H)。MS :M+1 384

[0320] 实施例 38:

[0321] 3-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸 (被鉴定为 CL55b) 的合成。

[0322] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (89%)。

[0323] 分析数据:

[0324] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.16 (d, J 8.2Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.76 (t, J 7.7Hz, 1H), 7.34 (t, J 7.7Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.63 (m, 4H)。MS :M+1 418

[0325] 实施例 39:

[0326] 3-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸甲酯 (被鉴定为 CL55c) 的合成。

[0327] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (62%)。

[0328] 分析数据:

[0329] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.40 (m, 2H), 8.27 (d, J 7.1Hz, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.82 (t, J 7.9Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.4Hz, 1H), 6.53 (brs, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (m, 4H), 3.61 (m, 4H)。MS :M+1 432

[0330] 实施例 40:

[0331] 6-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己酸 (被鉴定为 CL58a) 的合成。

[0332] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (40%)。

[0333] 分析数据:

[0334] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.29 (d, J 7.1Hz, 1H), 7.95 (d, J 7.1Hz, 1H), 7.32 (t, J 7.1Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 4.49 (t, J 6.9Hz, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 2.21 (t, J 6.9Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)。MS :M+1 412

[0335] 实施例 41:

[0336] 5-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊酸 (被鉴定为 CL 64a) 的合成。

[0337] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (40%)。

[0338] 分析数据:

[0339] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.79 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.95 (d, J 7.7Hz), 7.29 (t, J 7.7Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 4.50 (t, J 7.4Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.27 (t, J 7.4Hz, 2H), 1.89 (quint, J 7.4Hz, 2H), 1.52 (quint, J 7.4Hz, 2H)。MS :M+1 398

[0340] 实施例 42:

[0341] 8-(1-(2-(羟基甲基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮 (被鉴定为 CL 64b) 的合成。

[0342] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (40%)。

[0343] 分析数据:

[0344] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.16 (d, J 7.4Hz, 1H), 8.47 (br s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.03 (t, J 7.4Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.60 (m, 4H)。MS :M+1 404

[0345] 实施例 43:

[0346] 4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯磺酰胺 (被鉴定为 CL 75) 的合成。

[0347] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (95%)。

[0348] 分析数据:

[0349] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.44 (br s, 1H), 8.18-8.00 (m, 4H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (t, J 7.7Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 4H)。MS :M+1 453

[0350] 实施例 44:

[0351] 4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(苯基磺酰基)苯甲酰胺 (被鉴定为 CL 78) 的合成。

[0352] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (65%)。

[0353] 分析数据:

[0354] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.41 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.14 (d, J 8.5Hz, 2H), 7.98 (m, 5H), 7.58 (m, 3H), 7.37 (br s, 1H), 6.53 (br s, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 4H)。MS :M+1 557

[0355] 实施例 45:

[0356] N-苄基-3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酰胺 (被鉴定为 CL 129A) 的合成。

[0357] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物 (24%)。

[0358] 分析数据:

[0359] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 9.13 (br t, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.98-7.91 (m, 3H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 6H), 6.52 (br s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.47 (d, J 7.7Hz, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.35 (m, 4H)。MS :M+1 521

[0360] 实施例 46:

[0361] 3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸苄酯 (被鉴定为 FM 140) 的合成。

[0362] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为白色固体的产物 (76%)。

[0363] 分析数据:

[0364] ^1H NMR (300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, J 6.3Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 3H),

7.71(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.59(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.36-7.26(m, 4H), 6.48(br s, 1H), 5.84(s, 2H), 5.35(s, 2H), 3.67(m, 4H), 3.40(m, 4H)。MS :M+1 522

[0365] 实施例 47:

[0366] 3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基))-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸异丙酯(被鉴定为 FM 137)的合成。

[0367] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(52%)。

[0368] 分析数据:

[0369] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.70(s, 1H), 8.35(d, J 6.9Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.93(m, 2H), 7.68(d, J 8.0Hz, 1H), 7.57(t, J 8.0Hz, 1H), 7.28(t, J 8.0Hz, 1H), 6.46(br s, 1H), 5.81(s, 2H), 5.13(hept, J6.3Hz, 1H), 3.65(m, 4H), 3.40(m, 4H), 1.31(d, J 6.3Hz, 6H)。MS :M+1 474

[0370] 实施例 48:

[0371] 3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基))-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸乙酯(被鉴定为 FM 138)的合成。

[0372] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为白色固体的产物(64%)。

[0373] 分析数据:

[0374] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.72(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.93(m, 2H), 7.69(d, J 7.7Hz, 1H), 7.58(t, J 7.7Hz, 1H), 7.28(t, J 7.7Hz, 1H), 6.45(br s, 1H), 5.82(s, 2H), 4.33(quant, J 7.1Hz, 2H), 3.67(m, 4H), 3.38(m, 4H), 1.30(t, J 7.1Hz, 3H)。MS :M+1 460

[0375] 实施例 49:

[0376] 3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基))-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸(吡啶-4-基甲基)酯(被鉴定为 FF 19)的合成。

[0377] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(79%)。

[0378] 分析数据:

[0379] ^1H NMR(300MHz ;CD $_3$ OD) δ 8.51(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.03(d, J7.7Hz, 1H), 7.93(d, J 7.7Hz, 1H), 7.66(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.28(m, 4H), 7.10(t, J 7.7Hz, 1H), 5.71(s, 2H), 5.32(s, 2H), 3.79(m, 4H), 3.39(m, 4H)。MS :M+1 523

[0380] 实施例 50:

[0381] 3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基))-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸(吡啶-4-基甲基)酯(被鉴定为 FM 151)的合成。

[0382] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(15%)。

[0383] 分析数据:

[0384] ^1H NMR(300MHz ;CD $_3$ OD) δ 8.77(s, 1H), 8.59(br s, 1H), 8.12(d, J 8.5Hz, 1H), 8.02(d, J 6.7Hz, 1H), 7.80(m, 3H), 7.34(t, J 7.1Hz, 2H), 5.88(s, 2H), 3.89(m, 4H),

3.60 (m, 4H)。MS :M+1 434

[0385] 实施例 51:

[0386] 2-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)异烟酸甲酯(被鉴定为 FM 149)的合成。

[0387] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为白色固体的产物(16%)。

[0388] 分析数据:

[0389] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.83(s, 1H), 8.80(br s, 1H), 8.38(d, J 6.9Hz, 1H), 7.92-7.80(m, 3H), 7.29(m, 2H), 6.49(br s, 1H), 5.96(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.70(m, 4H), 3.39(m, 4H)。MS :M+1 447

[0390] 实施例 59:

[0391] 3-((4-(4-甲氧基-2-吗啉代喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸乙酯(被鉴定为 FM 125)的合成。

[0392] 按照实施例 9 所描述的方法步骤合成标题化合物。获得作为黄色固体的产物(25%)。

[0393] 分析数据:

[0394] ^1H NMR(300MHz ;DMSO- d_6) δ 8.73(s, 1H), 8.37(d, J 6.3Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.96(d, J 7.7Hz, 1H), 7.90(d, 7.1Hz, 1H), 7.70(d, J 7.7Hz, 1H), 7.59(t, J 7.7Hz, 1H), 7.31(t, J 7.7Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 5.82(s, 2H), 4.33(quant, J 7.0Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 3.70(m, 4H), 3.53(m, 4H), 1.31(t, J 7.0Hz, 3H)。MS :M+1 474

[0395] 式(I)化合物对 PI3K 的活性评价

[0396] 通过多种直接和间接检测方法,对一些式(I)化合物对 PI3K 的活性进行测定。

[0397] 此外,使用基于细胞的测试法来评价式(I)化合物对细胞生存力和增殖的可能的细胞毒性效应。

[0398] 式(I)化合物对 PI3K 的抑制效应的检测方法

[0399] 为了评价式(I)化合物对 PI3k 信号传导途径的抑制性质,使用了两种不同检测方法 a) 和 b)。

[0400] a) 使用非放射活性方法,对本文描述的一些式(I)化合物抑制 PI3K 的脂类激酶活性的能力进行体外测试。

[0401] 详细来说,将每种同工型 PI3K α 、 β 、 γ 和 δ 的带有 His 和 GST 标签的重组蛋白(购自 JenaBioscience-Germany ;PI3K α #PR-335, PI3K β #PR-344, PI3K γ #PR-343, PI3K δ #PR-345),与 10 μM ATP、含有适合的底物磷脂酰肌醇和磷脂酰丝氨酸的脂微胶束以及不同浓度的式(I)化合物进行温育。

[0402] 在室温下温育 30 分钟后,使用发光激酶测试法 ADP-GloTM 激酶测定试剂盒(购自 Promega-USA #V9101),测量在激酶激活后从 ATP 产生的 ADP 的量。

[0403] 发光信号与形成的 ADP 并因此与激酶活性正相关。

[0404] 将不含式(I)的 PI3K 抑制剂化合物的样品、即对照样品指定为相对 PI3K 活性值为 100。

[0405] 当在所分析的式(I)化合物存在下与 PI3K 活性相关的 ADP 的量低于在对照样品

中检测到的量时,实现了 PI3K 脂类激酶活性的抑制。

[0406] 对于每种测试的式 (I) 化合物来说,测量对每种 I 类 PI3K 同工型的特异性 IC_{50} 。

[0407] 式 (I) 化合物的 IC_{50} 是能够抑制每种 PI3K 同工型的激酶活性的 50% 的化合物浓度。

[0408] 通过建立剂量响应曲线,并检测不同浓度的被测试的式 (I) 化合物对 ADP 产生的抑制效应,来确定 IC_{50} 。

[0409] b) 还通过测量在与胰岛素温育后在细胞中产生的磷酸化 Akt 的量的间接测试法,在体外测试式 (I) 化合物抑制 PI3K 信号传导途径的潜力。

[0410] 事实上,胰岛素是能够通过其酪氨酸激酶受体来激活 Ia 类 PI3K,进而诱导 Akt 磷酸化以形成活性磷酸-Akt (P-Akt) 的生长因子。

[0411] 在增补有 10% FBS 的 DMEM 存在下,将 NIH-3T3 细胞 (编号 #CRL-1658,购自美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection) (ATCC)-USA) 接种在 96 孔板中。

[0412] 将细胞在 37°C 和 5% CO_2 下培育 24h。然后将细胞在无 DMEM 中饥饿 6-12 小时,并在存在不同剂量的式 (I) 化合物或不存在式 (I) 化合物的情况下用 1 μ M 胰岛素刺激 5 分钟。

[0413] 通过丢弃培养基并加入 Laemmli 缓冲液 (2% SDS, 10% 甘油, 5% 2-巯基乙醇, 0.01% 溴酚蓝和 60mM Tris-HCl pH 6.8) 以提取蛋白质,来阻断刺激。

[0414] 将蛋白提取物在 95°C 煮沸 5 分钟,负载到 SDS-PAGE 凝胶上并转移到 PVDF 膜上。

[0415] 在与抗 pAkt 抗体 (Cell Signaling Technology-USA, #4060) 并与 HRP 偶联的抗兔第二抗体培育过夜后,检测活性磷酸化 Akt (P-Akt)。

[0416] 信号通过化学发光检测系统 (Immobilon Western 化学发光 HRP 底物 #WBKLS0050, Millipore-USA) 来检测。

[0417] 发光信号与形成的 P-Akt 并因此与激酶活性正相关。将 P-Akt 的光密度测量结果归一化至 α -肌动蛋白。

[0418] 将不含式 (I) 的 PI3K 抑制剂化合物的细胞、即对照样品指定为相对 PI3K 活性值为 100。

[0419] 对于每种测试的式 (I) 化合物,测量特异性 EC_{50} 值。

[0420] 分级剂量响应曲线的 EC_{50} 表示观察到对 P-Akt 产生的 50% 抑制效应时的式 (I) 化合物浓度。

[0421] 式 (I) 化合物对细胞生存力的影响的分析

[0422] 使用基于细胞的测试法来评价某些式 (I) 化合物的可能的细胞毒性效应。

[0423] 为了测量细胞毒性效应,使用了 MTT 细胞增殖测试法 (Roche Applied Science #11465007001)。该测试法是通过代谢活性细胞将黄色的四唑鎓盐 MTT 裂解成紫色甲臞晶体。由于 MTT 的还原只能在代谢活性细胞中发生,因此所述活性水平是细胞生存力的度量,并与各种处理的细胞毒性效应反相关。

[0424] 将细胞 (编号 #CRL-1658 的 NIH3T3, 编号 #HTB-20 的 BT474, 编号 #CRL-1435 的 PC3, 编号 #CCL-247 的 HCT-116 和编号 #CCL-221 的 DLD-1, 购自美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection) (ATCC)-USA) 以 2×10^3 个细胞 / 孔的量接种在 96

孔板中,在 DMEM 10% FBS 存在下,在 37℃和 5% CO₂下,在存在或不存在式 (I) 化合物的情况下培养 72h。随后,将细胞与黄色 MTT 溶液培育约 4h。

[0425] 通过加入增溶溶液并将板在加湿气氛中在 37℃培育过夜,对形成的盐晶体增溶。

[0426] 然后在 ELISA 读板器中,在 550–600nm 下,使用 > 650nm 的参比波长读板。每个获得的值与细胞的代谢状态相关并与细胞生存力反相关。

[0427] 从不含式 (I) 的 PI3K 抑制剂化合物的细胞、即对照样品获得的吸光值,被指定为相对生长值为 100。当使用每种抑制剂获得的值低于对照时,实现细胞毒性效应。

[0428] 对于每种式 (I) 化合物,计算剂量响应曲线和对细胞生存力和增殖的影响的 EC₅₀。EC₅₀ 定义了能够诱导细胞毒性的化合物浓度。

[0429] 实施例 a:式 (I) 化合物对 PI3K 活性的抑制性质的分析 (在脂微胶束上的测试)

[0430] 为了评价每种式 (I) 化合物抑制每种 PI3K 同工型的脂类激酶活性的能力,将 PI3K α 、 β 、 γ 和 δ 重组蛋白 (每个测试体系 30ng) 与不同浓度的化合物培育约 30 分钟。

[0431] 通过对 1mg 磷脂酰肌醇和 1mg 磷脂酰丝氨酸的混合物进行超声,形成脂微胶束。将脂微胶束用作 PI3K 脂类激酶活性的底物。通过向每个反应添加 10 μ M ATP 和 10 μ M 微胶束来起始反应。

[0432] 在室温下培育 30 分钟后,停止反应,并使用 ADP-glo 测定试剂盒 (参见上文) 测量产生的 ADP 的量。

[0433] 下面列出的几种化合物显示出 10nM 至 10 μ M 之间的 IC₅₀值:

[0434] 8-(1-(2-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, TP714

[0435] 2-吗啉代-8-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮, CL1

[0436] 8-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, CL5

[0437] 8-(1-(3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, CL6

[0438] 2-吗啉代-8-(1-(吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮, CL8

[0439] 8-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, CL9

[0440] 2-(4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙腈, CL12

[0441] 3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸, CL27e

[0442] 4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸, CL29a

[0443] 4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸, CL55a

[0444] 3-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸, CL55b

[0445] 5-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊酸, CL64a

[0446] N-苄基-3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酰胺, CL 129A

[0447] 下面的表 2 示出了在专利公开 W0-A-01/53266 和 Billott 等, Cancer Res. 2009 ; 69 :1027-1036 中描述的化合物 TGX155 与列出的源自于式 (I) 的化合物之间的比较。在 p110 α 上获得的数据证实,在式 (I) 化合物的 8 位处插入 N- 取代的 1,2,3- 三唑赋予了对 p110 α 的更高效力。此外,与 W0-A-01/53266 中公开的化合物相反,式 (I) 的化合物显示出针对所有 I 类 PI3K 同工型 (p110 α 、p110 β 、p110 γ 、p110 δ) 的广泛活性,而不是选择性针对单一同工型。

[0448] 表 2

[0449]

化合物	p110 α (IC50 - μ M)
TGX155	> 20
8-(1-(2-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, TP714	0.26
2-吗啉代-8-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮, CL1	0.73
8-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, CL5	0.26
2-(4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙腈, CL12	0.10
3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸, CL27e	0.02

[0450]

化合物	p110 α (IC ₅₀ - μ M)
4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸, CL29a	0.32
4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸, CL55a	0.100
3-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸, CL55b	0.100
5-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊酸, CL64a	0.10
N-苄基-3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酰胺, CL129a	0.14

[0451] 实施例 b: 式 (I) 化合物对 PI3K 活性的抑制性质的分析 (基于细胞的测定法)。

[0452] 测定了所选的示例性式 (I) 化合物在用胰岛素刺激后抑制 Akt 激活的能力。

[0453] 如上所述, 将细胞与下面列出的不同剂量的式 (I) 化合物培育, 随后用 1 μ M 胰岛素刺激。

[0454] 产生的 P-Akt 的量通过 western 印迹分析进行测量, 并计算 EC₅₀ 值。

[0455] 本文列出的示例性化合物显示出 100nM 至 10 μ M 的 EC₅₀ 值:

[0456] 8-(1-(2-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, TP714

[0457] 2-吗啉代-8-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)喹啉-4(1H)-酮, CL1

[0458] 8-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, CL5

[0459] 8-(1-(3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, CL6

[0460] 8-(1-(4-(苯甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, CL9

[0461] 2-(4-(4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙腈, CL12

[0462] 3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯, CL27c

[0463] 实施例 c: 对细胞生存力的影响的分析

[0464] 在肿瘤细胞系 (NIH3T3、BT474、PC3、HCT-116 和 DLD-1) 上, 通过 MTT 测定法来测量式 (I) 化合物对细胞生存力的影响。

[0465] 在 72h 时间段内, 向培养基添加不同剂量的式 (I) 化合物, 并测量细胞生存力。

[0466] 下面的化合物显示出 10-1 μ M 范围内的对细胞的细胞毒性。

[0467] 3-((4-(2-吗啉代-4-氧代-1,4-二氢喹啉-8-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯, CL27c

[0468] 8-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吗啉代喹啉-4(1H)-酮, CL5

[0469] 当然,在保持本发明的原理不变的同时,构造和实施方式的细节可以相对于纯粹作为实施例而描述和示出的细节进行广泛改变,而不背离本发明的范围。