

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013 年 10 月 17 日 (17.10.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/152717 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 495/04 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/073974

(22) 国际申请日: 2013 年 4 月 9 日 (09.04.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210103541.8 2012 年 4 月 10 日 (10.04.2012) CN

(71) 申请人: 上海均怡健康管理咨询有限公司
(SHANGHAI YUNYI HEALTHCARE MANAGEMENT CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路 199 号 109 室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 许祖盛 (XU, Zusheng); 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路 199 号 109 室, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海智信专利代理有限公司 (SHANGHAI ZHI XIN PATENT AGENT LTD.); 中国上海市斜土路 1223 号之俊大厦 26 楼, Shanghai 201203 (CN)。

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

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

根据细则 4.17 的声明:

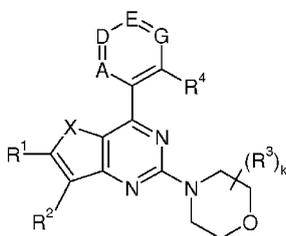
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: FUSED PYRIMIDINE COMPOUND, AND PREPARATION METHOD, INTERMEDIATE, COMPOSITION, AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 稠合嘧啶类化合物, 其制备方法, 中间体, 组合物和应用



(I)

(57) Abstract: Disclosed are a fused pyrimidine compound as represented by formula (I), pharmaceutically acceptable salt, hydrate, and solvate thereof, an optical isomer or a prodrug thereof, as well as a preparation method, an intermediate, a composition and uses thereof. The fused pyrimidine compound according to the present invention can inhibit activity of PI3 kinase, and can be used to treat diseases such as cancer caused by abnormal activity of the PI3 kinase, or can be used to prepare medicine for treating these diseases.

(57) 摘要: 本发明公开了一种如式 (I) 所示的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其制备方法、中间体、组合物及其应用。本发明的稠合嘧啶类化合物具有抑制 PI3 激酶的活性, 并可用于治疗因 PI3 激酶的异常活性引起的疾病, 例如癌症等, 或者用于制备治疗这些疾病的药物。

WO 2013/152717 A1

稠合嘧啶类化合物，其制备方法，中间体，组合物和应用

技术领域

本发明具体的涉及一种稠合嘧啶类化合物，其制备方法，中间体，组合物和应用。

背景技术

磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 是一种胞内磷酸酰肌醇激酶，可催化磷脂酰醇的 3 位羟基磷酸化。PI3K 可分为 I 类、II 类和 III 类激酶，而研究最广泛的是能被细胞表面受体所激活的 I 类 PI3K。哺乳动物细胞中 I 类 PI3K 根据结构和受体又分为 Ia 和 Ib 两个亚型，它们分别从酪氨酸激酶连接受体和 G 蛋白连接受体传递信号，Ia 型又可以分为 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K δ (*Trends Biochem. Sci.*, **1997**, 22, 267-272)。Ia 型 PI3K 是由催化亚单位 p110 和调节亚单位 p85 所组成的二聚体蛋白，具有类脂激酶和蛋白激酶的双重活性 (*Nat.Rev.Cancer* **2002**, 2, 489-501)。PI3K 通过两种方式激活，一种是与具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白相互作用，引起二聚体构象改变而被激活；另一种是通过 Ras 和 p110 直接结合导致 PI3K 的活化 (*Curr.Opin.Pharmacol.*, **2003**, 3, 426-434)。PI3K 激活的结果是在质膜上产生第二信使 PIP3，PIP3 与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 Akt 和 PDK1 (phosphoinositide-dependent kinase-1) 结合，促使 PDK1 磷酸化 Akt 蛋白的 Ser308 导致 Akt 的活化。Akt 还能通过 PDK2 (如整合素连接激酶 ILK) 对其 Thr473 的磷酸化而被激活 (*Cancer.Res.*, **2003**, 63, 2139-2144)。活化的 Akt 通过磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白 mTor、Bad、Caspase9、NF-kB、GSK-3、FKHR 和 MDM2 等，进而调节细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等 (*Annu.Rev.Cell Dev.Biol.*, **2011**, 17, 615-675)。研究表明，PI3K 的过度活化与乳腺癌、肺癌、黑色素瘤和淋巴瘤等人类恶性肿瘤的发生密切相关 (*Leukemia*, **2003**, 17, 590-603)。

另外，由于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）作为 PI3K 信号通路的主要效应器，可以部分调解和磷酸化原癌基因 Akt/PKB。最近研究表明，PI3K α 的抑制作用对于恶性细胞系的生长抑制有着不可或缺的影响（*Science*,1997,276, 1848-1850）。PI3K 是 AKt/mTOR 通路的上游分子，其异常激活可以引起一系列的反应，包括细胞的生长、增值和转移、上皮细胞向间叶细胞的转变以及血管的生成。因此 PI3K 抑制剂可抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡和逆转肿瘤细胞耐药性。有证据表明同时抑制 PI3K 和 mTOR 可能对于肿瘤的生长产生协同的抑制作用（*Cancer Res.*,67,7960-7965）。因此，PI3K/mTOR 的双重抑制剂可能成为今后靶向治疗肿瘤的发展方向。

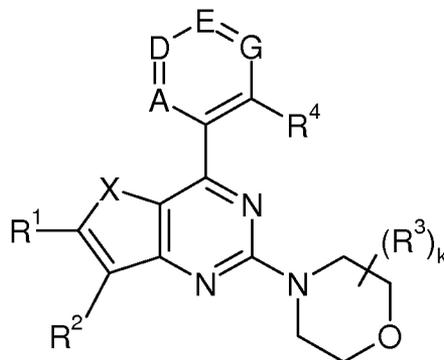
现有技术已公开了一些作为 PI3K 抑制剂的化合物，例如：WO2008064093，WO2007044729，WO2008127594，WO2007127183，WO2007129161，US20040266780，WO2007072163，WO2009147187，WO2009147190，WO2010120987，WO2010120994，WO2010091808 等。

现阶段还没有小分子 PI3K 抑制剂上市使用，本发明的目的就在于提供一种高效，低毒的 PI3K 抑制剂类药物，用于治疗癌症，感染，炎症及自身免疫性病变等细胞增殖类的疾病治疗。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供了一种与现有技术完全不同的一种稠合嘧啶类化合物，其制备方法，中间体，药物组合物和应用。本发明的稠合嘧啶类化合物 I 是一种高效、低毒的 PI3 激酶抑制剂，可用于预防或治疗癌症，感染，炎症及自身免疫性病变等细胞增殖类的疾病。

本发明提供了一种如式 I 所示的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，



I

式中：

X 为 S 或 O；

R^1 选自氢、氘、卤素、烷基（如 C_{1-6} 烷基，优选 C_{1-3} 烷基）、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^2 选自氢、氘、卤素、CN、 $-(CR^8R^9)_mNR^5R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_mNR^7C(=Y)R^5$ 、 $-(CR^8R^9)_mNR^7S(O)_2R^5$ 、 $-(CR^8R^9)_mOR^5$ 、 $-(CR^8R^9)_mS(O)_2R^5$ 、 $-(CR^8R^9)_mS(O)_2NR^5R^6$ 、 $-C(OR^5)R^6R^8$ 、 $-C(=Y)R^5$ 、 $-C(=Y)OR^5$ 、 $-C(=Y)NR^5R^6$ 、 $-C(=Y)NR^7OR^5$ 、 $-C(=O)NR^7S(O)_2R^5$ 、 $-C(=O)NR^7(CR^8R^9)_mNR^5R^6$ 、 $-NR^7C(=Y)R^6$ 、 $-NR^7C(=Y)OR^6$ 、 $-NR^7C(=Y)NR^5R^6$ 、 $-NR^7S(O)_2R^5$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-SC(=Y)R^5$ 、 $-SC(=Y)OR^5$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基或 C_{1-20} 杂芳基；

$(R^3)_k$ 表示其所在吗啉环上的氢被 0 至 k 个 R^3 取代，各个 R^3 相同或彼此不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基，或任意两个 R^3 通过单键、 C_{1-6} 亚烷基或被一个或多个杂原子取代的 C_{1-6} 亚烷基连接在一起，所述杂原子为 O、N、或 S；

A 为 N 或 CR^{4a} ；

D 为 N 或 CR^{4b} ；

E 为 N 或 CR^{4d} ；

G 为 N 或 CR^{4e} ；

A、D、E 和 G 不同时为 N；

R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地为氢、卤素（如 F、Cl、Br 或 I）、-CN、烷基（如 C_{1-6} 烷基，优选 C_{1-3} 烷基）、烷氧基（如 C_{1-6} 烷氧基，优选 C_{1-3} 烷氧基）、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-N(C(O)R^6)_2$ 、 $-NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^7S(O)_2R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 或 $-C(=O)NR^5R^6$ ，或者

R^4 或 R^{4d} ，与 R^{4e} ，以及与它们所连接的原子一起形成饱和、不饱和或部分不饱和的 5 元或 6 元杂环，此 5 元或 6 元杂环的环原子中至少有两个选自 O、N、或 S 的杂原子，此 5 元或 6 元杂环与 A、D、E 和 G 所在的 6 元环相稠合；

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 和 $R^{7'}$ 各自独立地为氢、 C_{1-12} 烷基（如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基，优选取代或未取代的 C_{1-4} 烷基，例如取代或未取代的叔丁基，或取代或未取代的甲基，取代基可为羟基，如与烷基形成 (S)- α -羟乙基，(R)- α -羟乙基、羟甲基或者 α -羟基异丙基）、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基（优选取代或未取代的 C_{6-10} 芳基，如取代或未取代的苯基）或 C_{1-20} 杂芳基，或 R^5 、 R^6 以及与它们所连接的氮一起形成可任选地被选自下列的一个或多个基团取代的杂环：氧代、 $-(CH_2)_mOR^7$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-CF_3$ 、卤素、 $-SO_2R^7$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-NR^7C(=Y)R^{7'}$ 、 $-NR^7S(O)_2R^7$ 、 $-C(=Y)NR^7R^{7'}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基和 C_{1-20} 杂芳基；

R^8 为氢、氘、卤素、-CN、羟基、烷氧基、环烷氧基、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12 元杂环烷基或 5-12 元杂芳基；

$(CR^8R^9)_m$ 表示 0~m 个 (CR^8R^9) 相连，其中各个 R^8 以及各个 R^9 相同或彼此不同，各自独立地为氢、氘、卤素、-CN、羟基、烷氧基、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12 元杂环烷基或 5-12 元杂芳基；或 R^8 、 R^9 、以及与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的

C₃₋₁₂ 碳环或 C₂₋₂₀ 杂环；

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、碳环、杂环、杂环烷基、芳基、或杂芳基可任选地被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、氧代、R⁵、-C(=Y)R⁵、-C(=Y)OR⁵、-C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mNR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mOR⁵、-NR⁵R⁶、-NR⁷C(=Y)R⁵、-NR⁷C(=Y)OR⁶、-NR⁷C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mNR⁷SO₂R⁵、=NR⁷、OR⁵、-OC(=Y)R⁵、-OC(=Y)OR⁵、-OC(=Y)NR⁵R⁶、-OS(O)₂(OR⁵)、-OP(=Y)(OR⁵)(OR⁶)、-OP(OR⁵)(OR⁶)、-SR⁵、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)(OR⁵)、-S(O)₂(OR⁵)、-SC(=Y)R⁵、-SC(=Y)OR⁵、-SC(=Y)NR⁵R⁶、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、C₂₋₂₀ 杂环基、C₆₋₂₀ 芳基或 C₁₋₂₀ 杂芳基；

Y 为 O、S、或 NR⁷；

m 和 k 独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

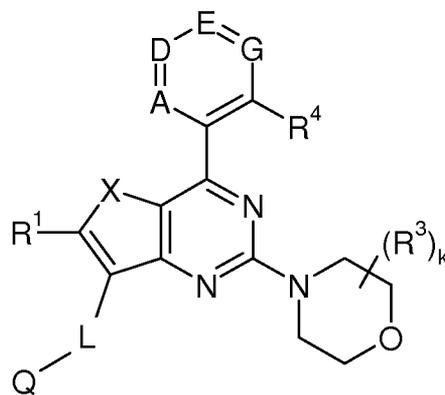
其中，当 R₂ 为 C₁₋₁₂ 烷基时，所述的 C₁₋₁₂ 烷基优选取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基，进一步优选取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基；其中取代基为 C₂₋₂₀ 杂环基或 -NR⁷C(=Y)R⁵，所述 C₂₋₂₀ 杂环基可被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、氧代、R⁵、-C(=Y)R⁵、-C(=Y)OR⁵、-C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_nNR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_nOR⁵、-NR⁵R⁶、-NR⁷C(=Y)R⁵、-NR⁷C(=Y)OR⁶、-NR⁷C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mNR⁷SO₂R⁵、=NR⁷、OR⁵、-OC(=Y)R⁵、-OC(=Y)OR⁵、-OC(=Y)NR⁵R⁶、-OS(O)₂(OR⁵)、-OP(=Y)(OR⁵)(OR⁶)、-OP(OR⁵)(OR⁶)、-SR⁵、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)(OR⁵)、-S(O)₂(OR⁵)、-SC(=Y)R⁵、-SC(=Y)OR⁵、-SC(=Y)NR⁵R⁶、C₁₋₁₂ 烷基（如取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基，优选取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基，取代基较佳的为羟基，如与烷基形成羟乙基或 α-羟基异丙基）、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、C₂₋₂₀ 杂环基、C₆₋₂₀ 芳基或 C₁₋₂₀ 杂芳基；其它各基团和字母的定义均同前所述。所述的 C₂₋₂₀ 杂环基较佳的为 C₂₋₈ 饱和杂环基，进一步优选 C₄₋₅ 饱和杂环基，其中杂原子为 N、O 或 S，又进一步优选杂原子数目为 2 个的 C₄₋₅ 饱和杂环基，如哌嗪基、或哌啶基。所述的 C₂₋₂₀ 杂环基中，杂原子为一个时，取代位

置较佳的在碳原子或杂原子上；杂原子为两个以上时，取代位置较佳的在杂原子上。

当 R^2 为 C_{2-20} 杂环基时，所述 C_{2-20} 杂环基可被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、氧代、 R^5 、 $-C(=Y)R^5$ 、 $-C(=Y)OR^5$ 、 $-C(=Y)NR^5R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nNR^5R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^7C(=Y)R^5$ 、 $-NR^7C(=Y)OR^6$ 、 $-NR^7C(=Y)NR^5R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_mNR^7SO_2R^5$ 、 $=NR^7$ 、 OR^5 、 $-OC(=Y)R^5$ 、 $-OC(=Y)OR^5$ 、 $-OC(=Y)NR^5R^6$ 、 $-OS(O)_2(OR^5)$ 、 $-OP(=Y)(OR^5)(OR^6)$ 、 $-OP(OR^5)(OR^6)$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)(OR^5)$ 、 $-S(O)_2(OR^5)$ 、 $-SC(=Y)R^5$ 、 $-SC(=Y)OR^5$ 、 $-SC(=Y)NR^5R^6$ 、 C_{1-12} 烷基（如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基，优选取代或未取代的 C_{1-3} 烷基，取代基较佳的为羟基，如与烷基形成羟乙基或 α -羟基异丙基）、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基或 C_{1-20} 杂芳基；其它各基团和字母的定义均同前所述。所述的 C_{2-20} 杂环基较佳的为 C_{2-8} 饱和杂环基或 C_{2-8} 不饱和杂环基，进一步优选 C_{4-5} 部分不饱和杂环基，其中杂原子为 N、O 或 S，又进一步优选杂原子数目为 1 个，仅有一个双键的 C_{4-5} 饱和杂环基。所述的 C_{2-20} 杂环基中，杂原子为一个时，取代位置较佳的在碳原子或杂原子上；杂原子为两个以上时，取代位置较佳的在杂原子上。

本发明中，所述的溶剂合物较佳的为水合物。

本发明中，所述的化合物 I 较佳的为如下结构 IA：



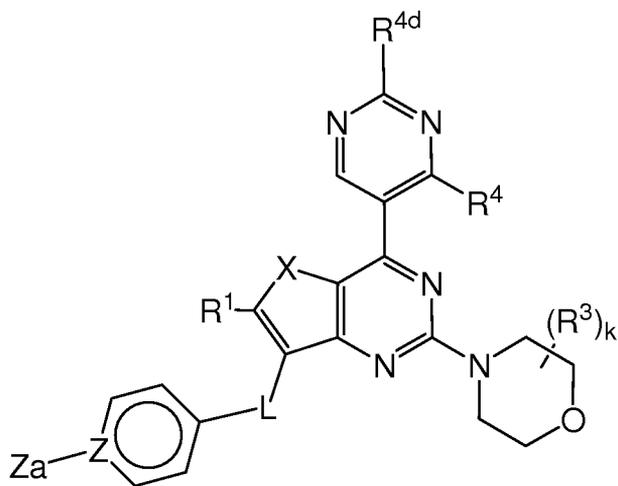
IA

其中 Q 为 C_{2-20} 杂环基，并且被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、

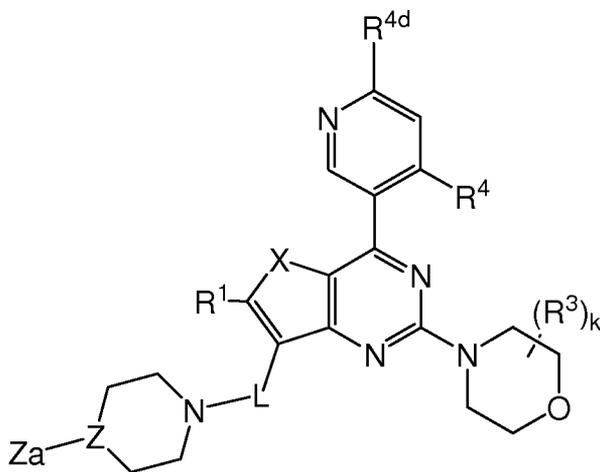
-CN、-CF₃、-NO₂、氧代、R⁵、-C(=Y)R⁵、-C(=Y)OR⁵、-C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_nNR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_nOR⁵、-NR⁵R⁶、-NR⁷C(=Y)R⁵、-NR⁷C(=Y)OR⁶、-NR⁷C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mNR⁷SO₂R⁵、=NR⁷、OR⁵、-OC(=Y)R⁵、-OC(=Y)OR⁵、-OC(=Y)NR⁵R⁶、-OS(O)₂(OR⁵)、-OP(=Y)(OR⁵)(OR⁶)、-OP(OR⁵)(OR⁶)、-SR⁵、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)(OR⁵)、-S(O)₂(OR⁵)、-SC(=Y)R⁵、-SC(=Y)OR⁵、-SC(=Y)NR⁵R⁶、C₁₋₁₂烷基（如取代或未取代的C₁₋₆烷基，优选取代或未取代的C₁₋₃烷基，取代基较佳的为羟基，如与烷基形成羟乙基或α-羟基异丙基）、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂碳环基、C₂₋₂₀杂环基、C₆₋₂₀芳基或C₁₋₂₀杂芳基；L为C₁₋₃亚烷基或者不存在；

或者，Q为-NR⁷C(=Y)R⁵，其它各基团和字母的定义均同前所述。

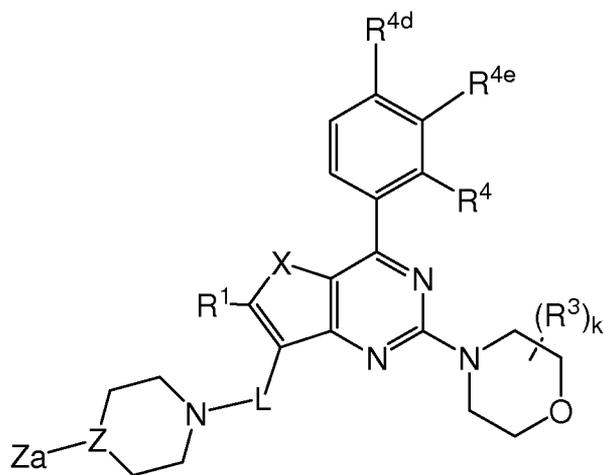
本发明中，所述的化合物IA较佳的为如下任一结构：



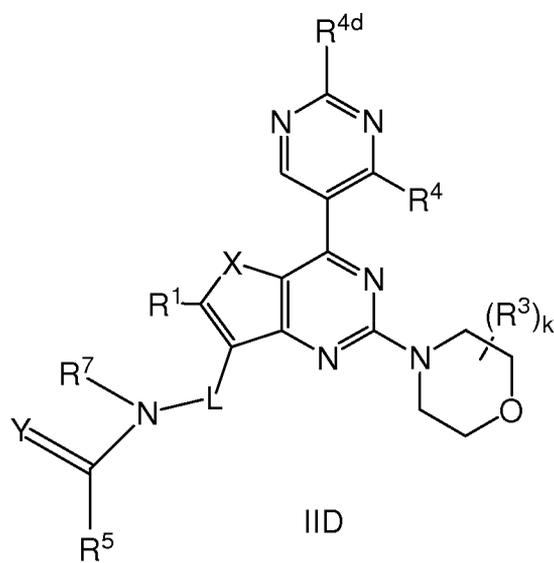
IIA



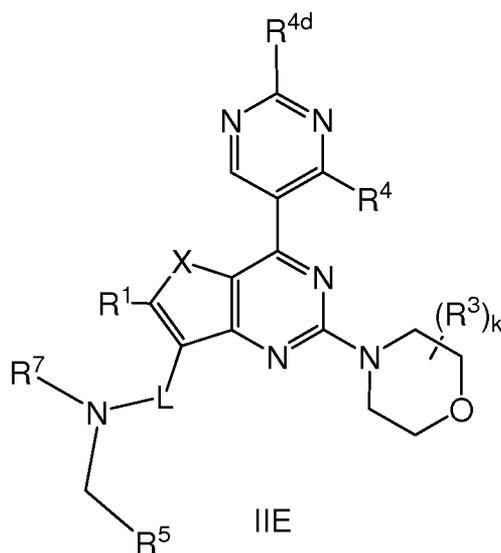
IIB



IIC



IID



IIE

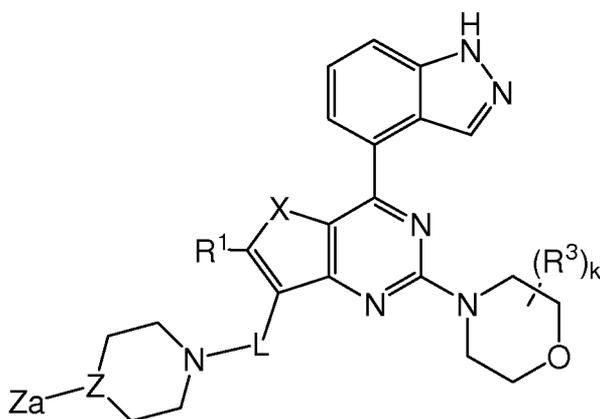
其中, Z 为 N 或 CH, Za 为 -C(=Y)R⁵、-C(=Y)NR⁵R⁶、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、

或 C₁₋₁₂ 烷基（如取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基，优选取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基，取代基较佳的为羟基，如与烷基形成羟乙基或 α -羟基异丙基）；其它各基团和字母的定义均同前所述；

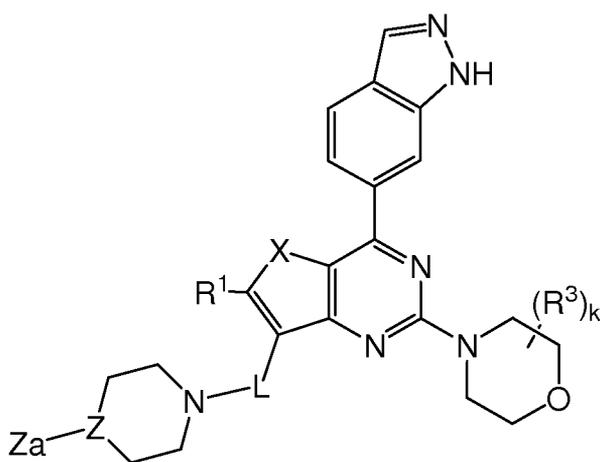


为饱和、或不饱和的杂环（如部分不饱和的杂环，可以是仅有一个双键）。

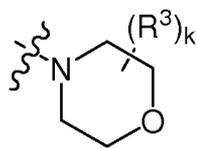
本发明中，所述的化合物 IIC 较佳的为如下任一结构：



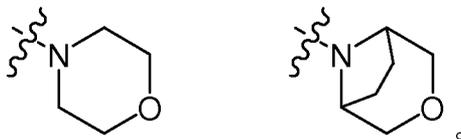
IICa



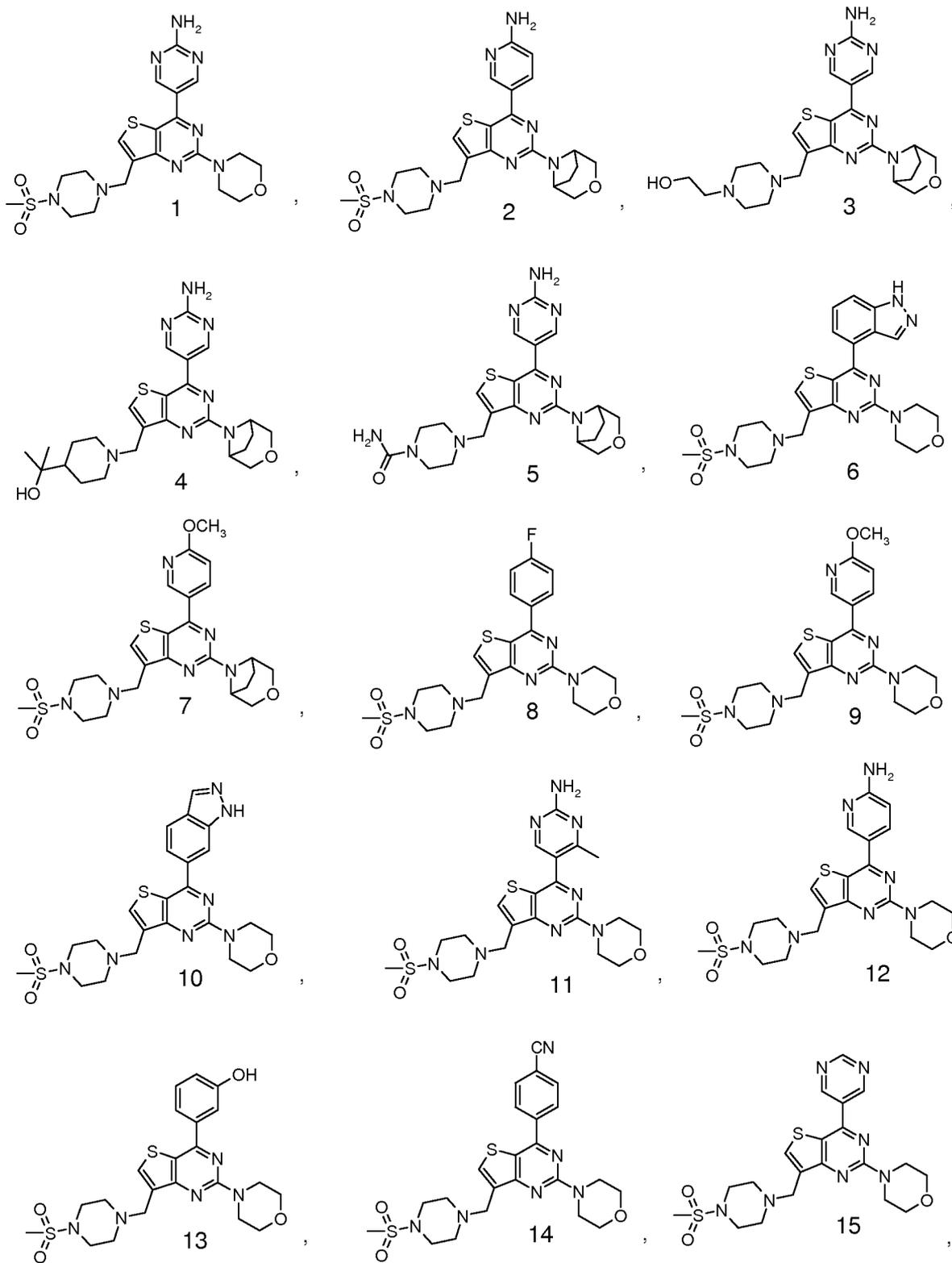
IICb

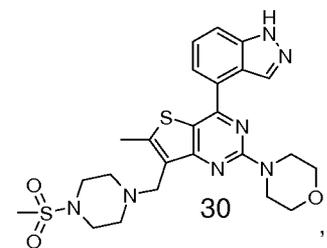
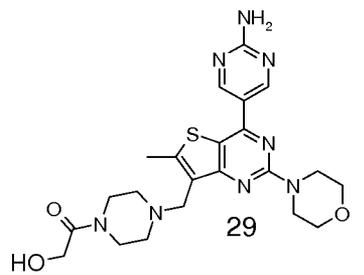
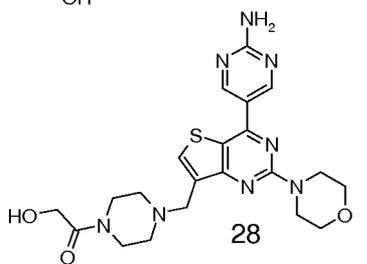
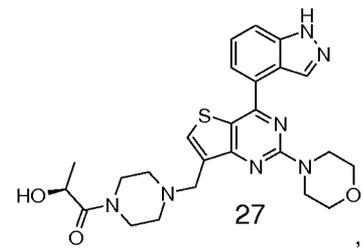
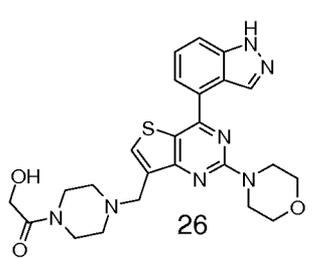
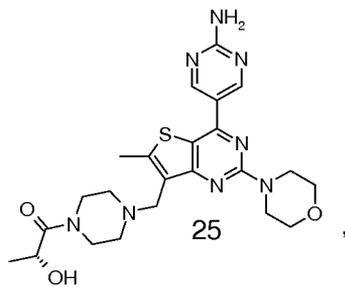
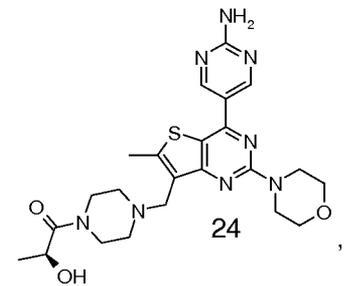
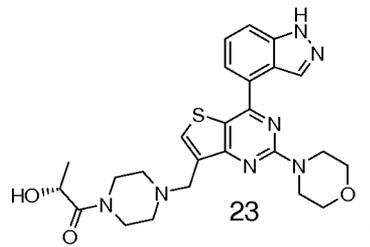
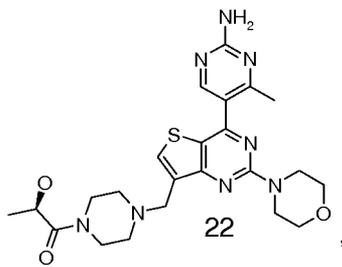
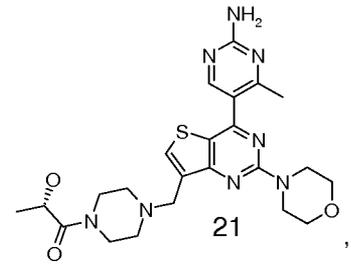
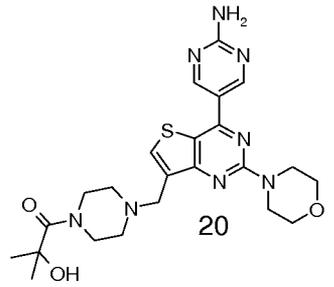
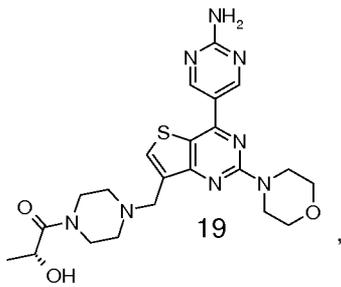
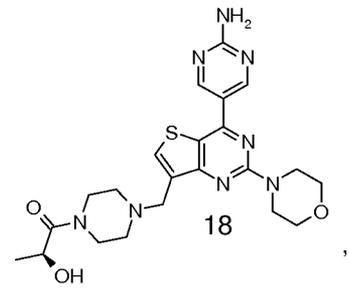
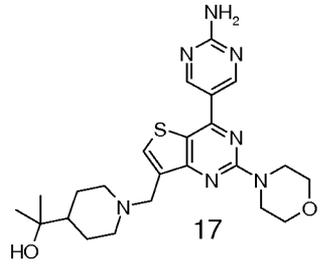
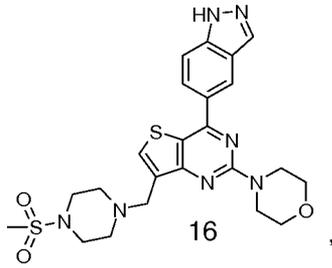


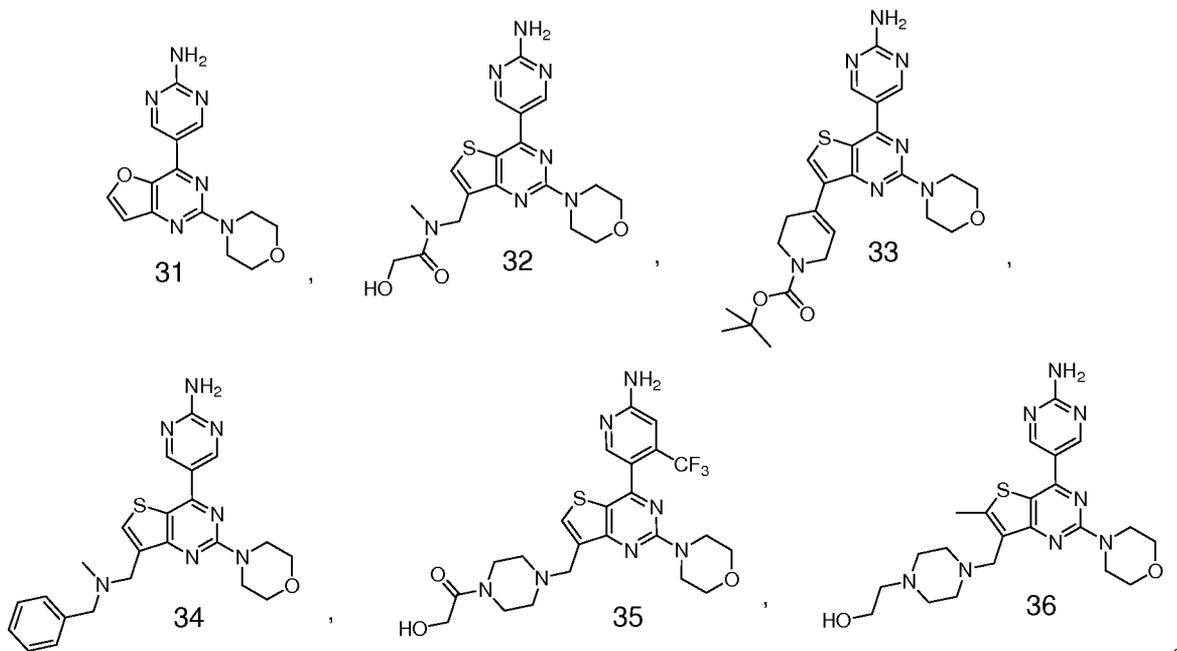
本发明中，所述的 较佳的为如下任一结构：



本发明中，所述的化合物 I 最佳的为如下任一化合物：

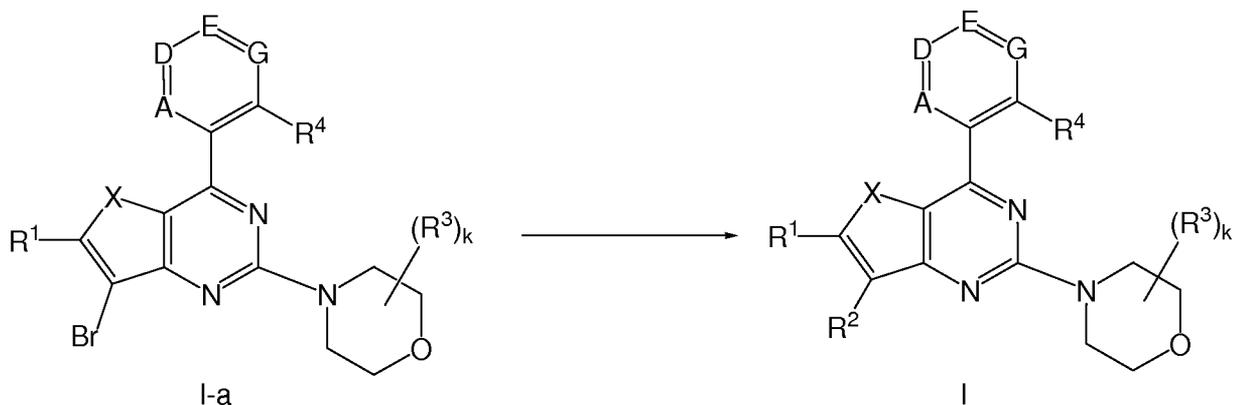




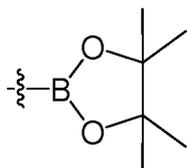


本发明还提供了上述化合物 I 的制备方法，其为下述任一种方法：

方法一，将化合物 I-a 和 R^2BF_3K 或者 $R^2B(OR^{10})_2$ 进行如下所示的偶联反应，即可；



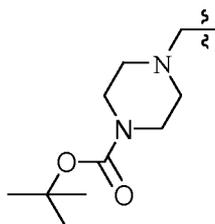
其中， R^{10} 为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基或者两个基团 OR^{10} 与其连接的硼原子一起形成频那醇硼酸酯基团（如下所示）；其它各基团和字母的定义均同前所述。



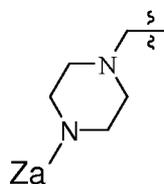
其中，所述的偶联反应是本领域技术人员熟悉的有机化学反应类型，因此，该反应可参照文献 *Org. Lett.*, 2006, 8 (10), 2031-2034; 或者 *J. Org. Chem.*

2011, 76, 2762-2769; 或者 *Tetrahedron* 63 (2007) 3623-3658; 或者 *Chem. Rev.* 2008, 108, 288-325; 或者 *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483 中的偶联反应的方法进行。

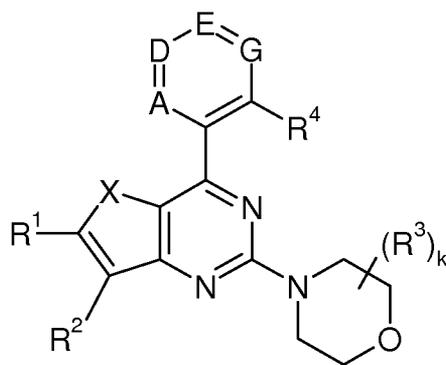
方法二：将化合物 I (R^2 为如下所示基团) 进一步衍生化，即脱保护基



$-\text{CO}_2t\text{-Bu}$ 后再经本技术领域人员熟知的 N-烷基化、还原胺化、或 N-酰基化等反应，即可得到目标化合物 I (R^2 为如下所示基团)；其他各基团的定义均同前所述。

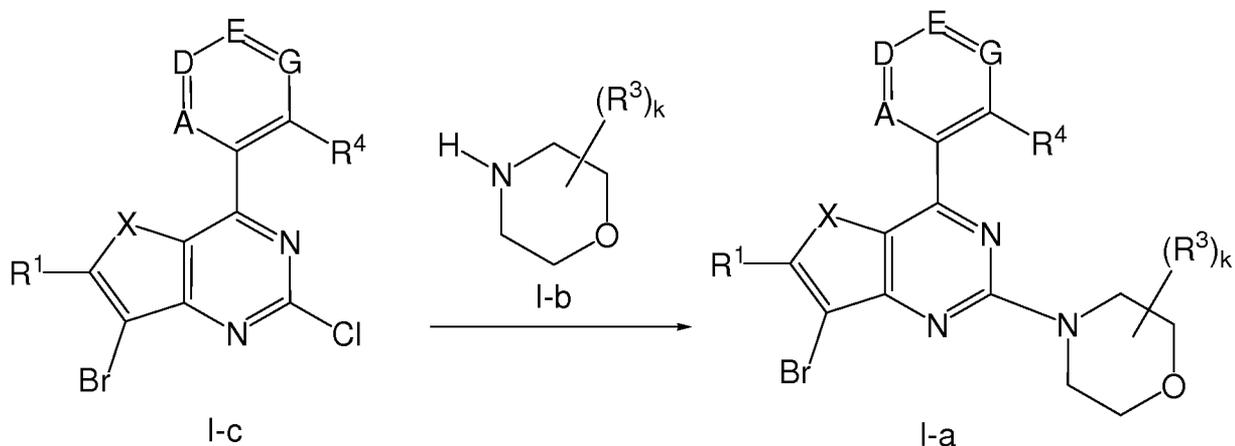


化合物 I 通式如下：



I

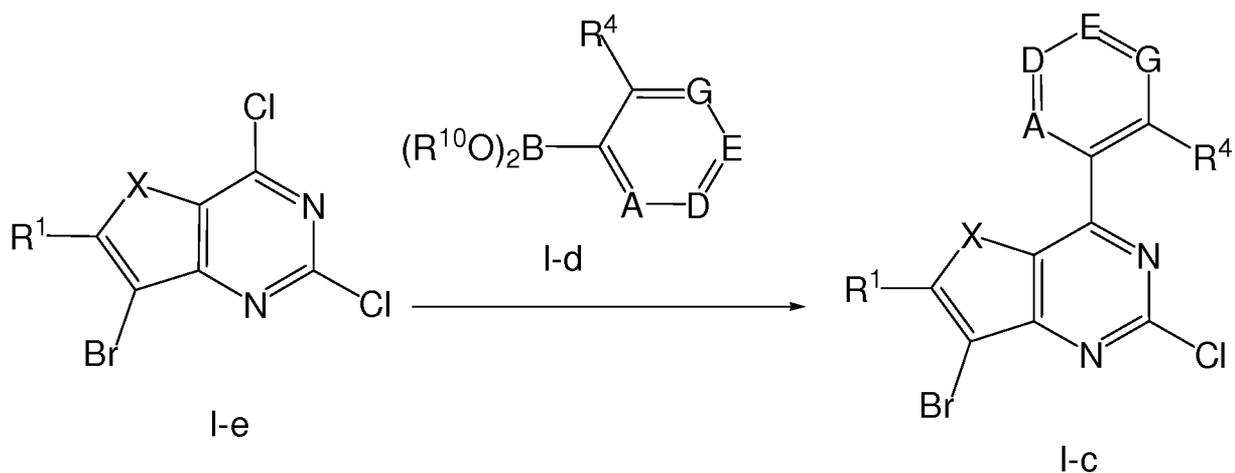
本发明中，所述的化合物 I-a 可由下列方法制得：将化合物 I-c 和化合物 I-b 进行亲核取代反应，即可；



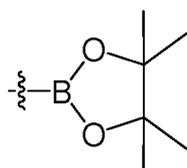
其中，各基团和字母的定义均同前所述。

其中，所述的亲核取代反应是本领域技术人员熟悉的有机化学反应类型，因此，该反应可参照文献 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (2008) 2920-2923; 或者 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (2008) 2924-2929 中的亲核取代反应的方法进行。

本发明中，所述的化合物 I-c 可由下列方法制得：将化合物 I-e 和 I-d 进行如下所示的偶联反应，即可；

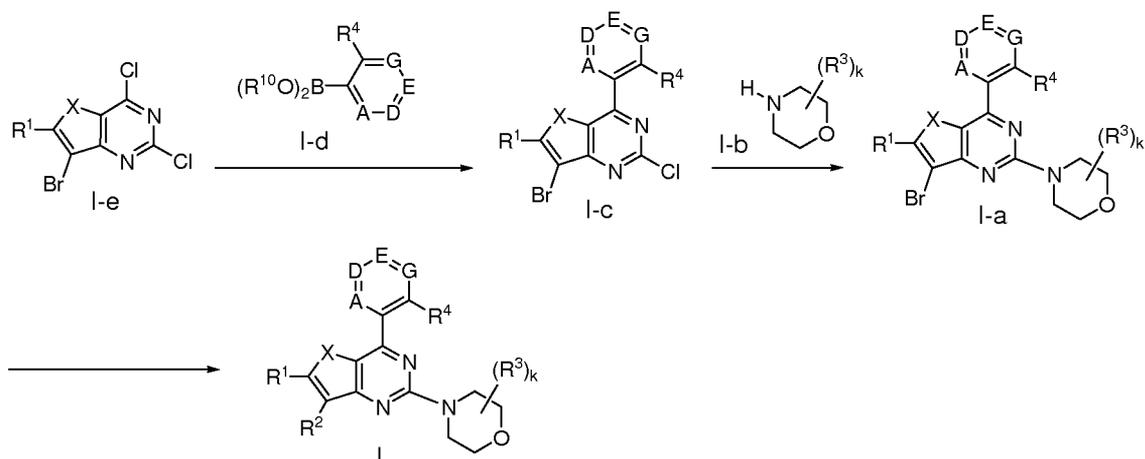


其中，R¹⁰为氢或 C₁~C₆烷基或者两个基团 OR¹⁰与其连接的硼原子一起形成频那醇硼酸酯基团（如下所示）；其它各基团和字母的定义均同前所述。



其中，所述的偶联反应是本领域技术人员熟悉的有机化学反应类型，因此，该反应可参照文献*Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483；或者*Tetrahedron* 68 (2012) 329-339；或者*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (2008) 2920-2923；或者*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (2008) 2924-2929中的偶联反应的方法进行。

因此，本发明中，所述的化合物 I 的制备方法的反应路线较佳的如下所示：



该路线以化合物 **I-e** 为原料，将化合物 **I-e** 与化合物 **I-d** 进行偶联反应得到化合物 **I-c**；化合物 **I-b** 与化合物 **I-c** 进行亲核取代反应得到化合物 **I-a**，化合物 **I-a** 发生偶联反应，得到通式 **I** 化合物。

其中，所述的偶联反应和亲核取代反应均是本领域技术人员熟悉的有机化学反应。

其中，所述的原料化合物 **I-e** ($R^1=H$) 可参照文献 (*Tetrahedron* 2007, 63, 3608-3614) 方法制备；化合物 **I-e** ($R^1 \neq H$) 可由下述方法制得：将化合物 **I-f** 进行溴代反应，即可；如下路线所示：



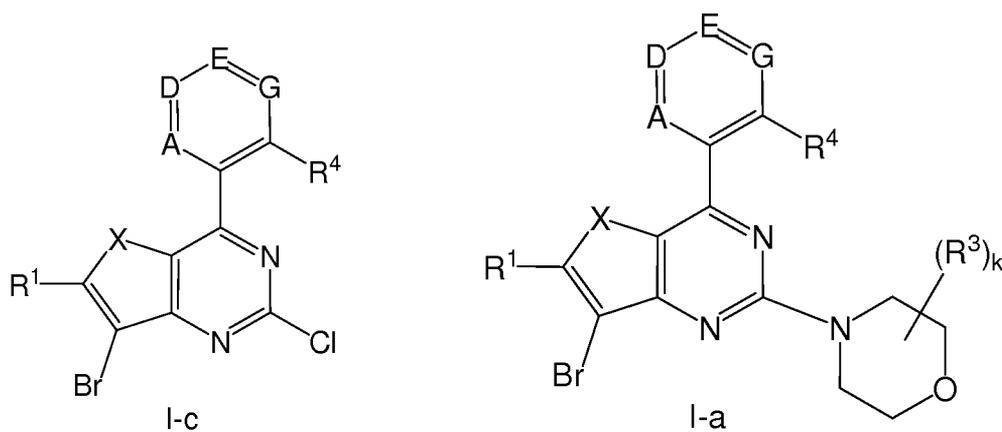
其中， R^1 的定义同前所述，但不为氢。

其中，所述的溴代反应的方法和条件，均可为本领域此类反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，在路易斯酸作用下，将化合物 **I-f** 和溴进行反应，即可。其中，所述的溶剂较佳的为乙酸、丙酸，优选乙酸。溶剂与化合物 **I-f** 的体积质量比较佳的为 2~20 mL/g。所述的路易斯酸较佳的为三氯化铝、四氯化钛和/或氯化锡的一种或多种，优选三氯化铝。所述的溴的用量较佳的为化合物 **I-f** 的摩尔量的 1~6 倍，更佳的为 2~4 倍。所述的反应的温度较佳的为 0~120℃，更佳的为 20~100℃。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止，一般为 3~20 小时。

其中，化合物 **I-f** 可以用有机化学领域已知的方法来制备，如参考文献（WO2007/023382；CN101675053）所述的方法制备。

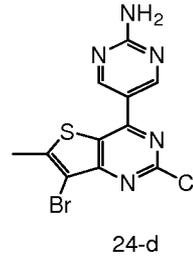
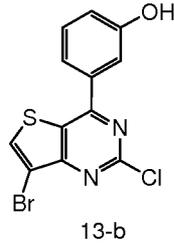
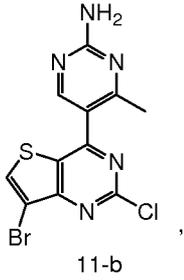
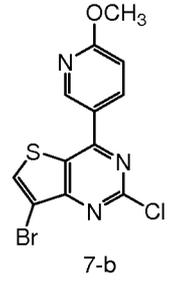
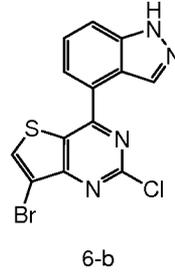
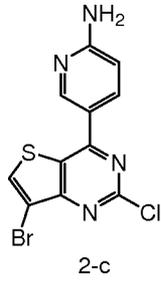
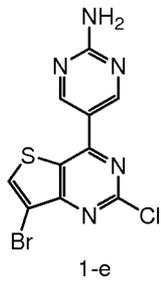
根据本发明公开的上述制备方法，本领域技术人员可采用与之相同的原理和方法，制得本发明的通式化合物 I 中涉及的具体化合物。

本发明还提供了制备上述化合物 I 的如下任一中间体化合物：

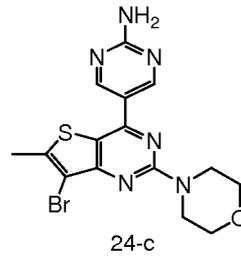
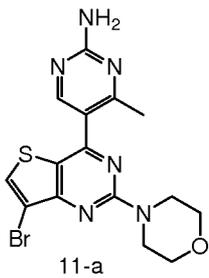
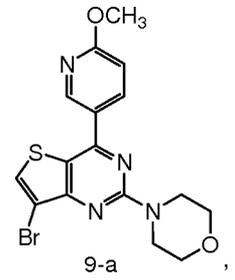
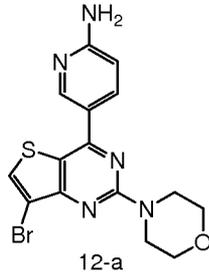
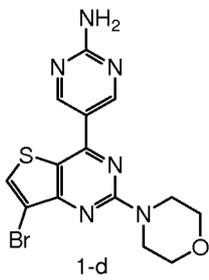


其中，各基团和字母的定义均同前所述。

本发明中，所述的中间体化合物 I-c 较佳的为如下任一具体化合物：



本发明中，所述的中间体化合物 I-a 较佳的为如下任一具体化合物：



本发明还提供了上述通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、其光学异构体或其前药，在制备激酶抑制剂，或者制备用于治疗 and/或预防与激酶相关的疾病的药物中的应用，其中，所述的激酶较佳的为 PI3 激酶 (PI3K)，优选 PI3K 的 Ia 类亚型。

本发明涉及的化学通式可以表现出互变异构、结构异构和立体异构现象。本发明包括其任意互变或结构或立体异构形式及其混合物，他们具有调

节激酶活性的能力，并且此能力并不限于任何一种异构或其混合物的形式。

本发明的另一个方面是提供了治疗或预防生物体与激酶相关的疾病的方法，包括对生物体，例如哺乳动物，特别是人给予治疗有效量的本发明化合物 I。

本发明的另一个方面在于上述涉及的与激酶相关的疾病选自与 PI3 激酶相关的疾病。

本发明的另一个方面是提供一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量的通式 (I) 化合物或其可药用的盐、或其药学上可接受的溶剂合物、或其前药，以及可药用的载体。本发明还提供了所述的药物组合物在制备激酶抑制剂，或者制备治疗或预防与激酶有关的疾病的药物中的用途，尤其在制备 PI3 激酶抑制剂，或者制备治疗或预防与 PI3 激酶相关的疾病或病症的药物中的用途。

本文所述“治疗有效剂量”表示 (i) 预防或治疗本申请所述的具体疾病或病症需要使用的本发明的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、其光学异构体或其前药的剂量；(ii) 削弱、改善或消除本申请所述的具体疾病或病症的一种或多种症状需要使用的本发明的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、其光学异构体或其前药的剂量；或 (iii) 预防或延迟本申请所述的具体疾病或病症的一种或多种症状的发作需要使用的本发明的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、其光学异构体或其前药的剂量。治疗人类患者的剂量可为 0.0001 mg/kg -50mg/kg，最通常为 0.001 mg/kg 体重 -10mg/kg 体重，例如 0.01mg/kg-1mg/kg 范围内。这样的剂量可给予例如每日 1-5 次。

本申请所述疾病或病症包括但不限于：癌症、免疫疾病、代谢/内分泌功能障碍、心血管疾病、病毒感染、炎症或神经疾病，以及这些疾病或病症的任何组合，优选的疾病是癌症。

本申请所述癌症包括但不限于：肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头和颈癌、黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、宫颈癌、阴道癌、阴户癌、何杰金病、食道癌、小肠癌、甲状腺癌、

甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、儿童期实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾癌、输尿管癌、儿科恶性肿瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、急性髓细胞样白血病，慢性髓细胞样白血病以及这些癌症的任何组合。优选所述癌症为肺癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌或乳腺癌。

本发明的另一个方面在于可以将本发明的化合物 (I) 或其可药用的盐、或其药学上可接受的溶剂合物、或其前药单独给药，或者与其它药学上可接受的治疗剂联合给药，特别是与其它抗癌药物组合。所述治疗剂包括但不限于：有丝分裂抑制剂、烷基化剂（如氟尿嘧啶 (5-FU)、亚叶酸、卡培他滨、吉西他滨、UFT 和阿糖胞苷）、磺酸烷基酯（如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡）、氯丙啶类（如苯佐替派、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替派）、乙烯亚胺类和甲基蜜胺类（如六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺）、氮芥（如苯丁酸氮芥、环磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、新氮芥和泼尼莫司汀）、三嗪类（如达卡巴嗪）、抗代谢类药物（如甲氨喋呤、喋罗呤、巯嘌呤和硫鸟嘌呤）、细胞周期抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗体、细胞霉素、微管作用剂（如紫杉醇、多烯紫杉醇和埃坡霉素等）、铂络合物（如卡铂、顺铂等）、抗生素类（如博来霉素、更生霉素等）、激素类（如米托坦、氨鲁米特、泼尼松、己酸羟孕酮、己烯雌酚、莫西芬、丙酸睾酮）、芳香酶抑制剂（如阿那曲唑等）、植物类（如长春碱、长春新碱、长春地辛、秋水仙碱和喜树碱等）、蛋白质激酶抑制剂（如格列卫、埃罗替尼、阿伐司汀、易瑞沙、埃克替尼、赫赛汀、爱必妥、索坦、索拉菲尼、扑瑞赛和拉帕替尼等）、组蛋白去乙酰化酶活性抑制剂（如伏立诺他等）、抗炎类药物（如布洛芬、奈普生、塞来昔布、伐地昔布、帕瑞昔布和艾托昔布等）以及这些药物的任何组合。

本发明所述药物组合物可以是适用于口服的形式，也可以是无菌注射水溶液形式，可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服或注射组合物。

除非另有说明，在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义：

在此使用的“烷基”（包括单独使用及包含在其它基团中时）意指包括1~20个碳原子的支链和直链的饱和脂族烃基，优选1~12个碳原子，更优选1~6个碳原子，比如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基，及它们的各种异构体等等；以及包含下述任意1-4种取代基的上述烷基：氘、卤素（优选F、Br、Cl或I）、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基取代的芳基或二芳基、芳烷基、芳烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、任选被取代的氨基（如1~2个C₁~C₃烷基取代的氨基，或前述提到过的-NR⁷C(=Y)R⁵）、羟基、羟基烷基、酰基、醛基、杂芳基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧烷基、芳氧芳基、烷氨基、酰氨基、芳基羰基氨基、C₂₋₂₀杂环基、硝基、腈基、巯基、卤代烷基、三卤烷基（如三氟甲基）和/或烷硫基。本发明中所述的确定了碳数范围的“C_{x1-y1}”烷基（x1和y1为整数），如“C₁₋₁₂烷基”，除碳数范围与本段中“烷基”的碳数定义范围不同外，其余定义均相同。

在此使用的“亚烷基”（包括单独使用及包含在其它基团中时）意指包括1~20个碳原子的支链和直链的亚饱和脂族烃基，优选1~12个碳原子，更优选1~6个碳原子，比如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚叔丁基、亚异丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基、亚癸基、亚（4,4-二甲基戊基）、亚（2,2,4-三甲基戊基）、亚十一烷基、亚十二烷基，及它们的各种异构体等等；以及包含下述任意1-4种取代基的上述亚烷基：氘、卤素（优选F、Br、Cl或I）、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基取代的芳基或二芳基、芳烷基、芳烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、任选被取代的氨基（如1~2个C₁~C₃烷基取代的氨基）、羟基、羟基烷基、酰基、醛基、杂芳基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环

烷氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧烷基、芳氧芳基、烷氨基、酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、腈基、巯基、卤代烷基、三卤烷基（如三氟甲基）和/或烷硫基；上述取代基中的一种或多种也可与亚烷基连接成环，从而形成并环或螺环。

术语“脂环”、碳环基或“环烷基”（包括单独使用及包含在其它基团中时）包含饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的包含 1-3 个环的环状碳氢基团，其包括单环烷基、双环烷基以及三环烷基，其包含 3-20 个可形成环的碳，优选 3-12 个碳，例如：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸烷和环十二烷基、环己烯基；环烷基可被下述任意 1-4 种取代基取代：氘、卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳氧基、芳烷基、环烷基、烷氨基、酰氨基、氧、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、腈基、巯基和/或烷硫基和/或任意烷基取代基。此外，任何环烷基环可以稠合于环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基环上，从而形成并环或螺环。

术语“烷氧基”表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此，“烷氧基”包含以上烷基和环烷基的定义。

术语“烯基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。优选存在一个碳碳双键，并且可以存在高达四个非芳香碳碳双键。由此，“C₂₋₁₂ 烯基”是指具有 2-12 个碳原子的烯基。“C₂₋₆ 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或者环部分可以含有双键，并且如果表明为取代烯基，那么可以被取代。

术语“炔基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在高达三个碳碳三键。由此，“C₂₋₁₂ 炔基”是指具有 2-12 个碳原子的炔基。“C₂₋₆ 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的炔基，包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和 3-甲基丁炔基等等。

在此使用的“芳基”是指任何稳定的在各环中可高达 7 个原子的单环或者双环碳环，其中至少一个环是芳香环。上述芳基单元的实例包括苯基、萘基、

四氢萘基、2,3-二氢化茛基、联苯基、菲基、蒽基或者茛基 (acenaphthyl)。可以理解,在芳基取代基是二环取代基,且其中一个环是非芳香环的情况下,连接是通过芳环进行的。以及包含下述任意 1-4 种取代基的上述芳基: 氘、卤素 (F、Br、Cl 或 I)、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基取代的芳基或二芳基、芳烷基、芳烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、任选被取代的氨基、羟基、羟基烷基、酰基、醛基、杂芳基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧烷基、芳氧芳基、烷氨基、酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、腈基、巯基、卤代烷基、三卤烷基和/或烷硫基。

术语“烷硫基”表示通过硫桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此,“烷硫基”包含以上烷基和环烷基的定义。

术语“卤素”表示氟、氯、溴、碘或砷。

术语“卤代烷基”表示卤素任意位置取代的烷基。由此,“卤代烷基”包含以上卤素和烷基的定义。

术语“卤代烷氧基”表示卤素任意位置取代的烷氧基。由此,“卤代烷氧基”包含以上卤素和烷氧基的定义。

术语“芳氧基”表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的芳基。由此,“芳氧基”包含以上芳基的定义。

在此使用的术语“芳杂基”或“杂芳基”表示各环中可高达 7 个原子的稳定单环或者二环,其中至少一个环是芳香环并且含有 1-4 个选自 O、N、和 S 的杂原子。在此定义范围内的杂芳基包括但不限于: 吡啶基、咪唑基、噁唑基、噻吩基、吡唑基、吡啶基、吡咯基、四氢噻吩。正如以下杂环的定义一样,“杂芳基”还应当理解为包括任何含氮杂芳基的 N-氧化物衍生物。在其中杂芳基取代基是二环取代基并且一个环是非芳香环或者不包含杂原子的情况下,可以理解,连接分别通过芳环或者通过包含环的杂原子进行。杂芳基可被下

述任意 1-4 种取代基取代：氘、卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳氧基、芳烷基、环烷基、烷氨基、酰氨基、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、腈基、巯基和/或烷硫基和/或任意烷基取代基。

在此使用的术语“杂环”或者“杂环基”表示含有 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-10 元芳香或者非芳香杂环，并且包括二环基团。因此，“杂环基”包括上述杂芳基以及其二氢或者四氢类似物。“杂环基”的其它实例包括但不限于以下：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噁吩基、苯并噁唑基、呋唑基、呋啉基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲唑基、异苯并呋喃基、异氮杂茛基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧环丁基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂草基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噁吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其 N-氧化物。杂环基取代基可以经其中的碳原子或者杂原子与其他基团进行连接，如杂环基为 C₂₋₂₀ 杂环基时，可被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、氧代、R⁵、-C(=Y)R⁵、-C(=Y)OR⁵、-C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_nNR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_nOR⁵、-NR⁵R⁶、-NR⁷C(=Y)R⁵、-NR⁷C(=Y)OR⁶、-NR⁷C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mNR⁷SO₂R⁵、=NR⁷、OR⁵、-OC(=Y)R⁵、-OC(=Y)OR⁵、-OC(=Y)NR⁵R⁶、-OS(O)₂(OR⁵)、-OP(=Y)(OR⁵)(OR⁶)、-OP(OR⁵)(OR⁶)、-SR⁵、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)(OR⁵)、-S(O)₂(OR⁵)、-SC(=Y)R⁵、-SC(=Y)OR⁵、-SC(=Y)NR⁵R⁶、C₁₋₁₂

烷基（如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基，优选取代或未取代的 C_{1-3} 烷基，取代基较佳的为羟基，如与烷基形成羟乙基或 α -羟基异丙基）、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基或 C_{1-20} 杂芳基；其它各基团和字母的定义均同前所述。所述的 C_{2-20} 杂环基较佳的为 C_{2-8} 饱和杂环基，进一步优选 $C_{4,5}$ 饱和杂环基，其中杂原子为 N、O 或 S，又进一步优选杂原子数目为 2 个的 $C_{4,5}$ 饱和杂环基，如哌嗪基、或哌啶基。所述的 C_{2-20} 杂环基中，杂原子为一个时，取代位置较佳的在碳原子或杂原子上；杂原子为两个以上时，取代位置较佳的在杂原子上。

术语“杂脂环”或“杂环烷基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指包含 1-4 个杂原子（如氮、氧和/或硫）的 4-12 元饱和或部分不饱和的环。所述杂环烷基基团可包含 1-4 个取代基，如烷基、卤素、氧代基和/或上文列出的任何烷基取代基。此外，任何杂环烷基环可以稠合于环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基环上，从而形成并环或螺环。杂环烷基取代基可以经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接。

本发明中，同样的取代基标号（例如 R^5 、 R^6 ），在不同基团的定义中出现（例如 R^2 可为 $-(CR^8R^9)_mNR^5R^6$ ， R^4 也可为 $-NR^5R^6$ ），并非表示必须同时是相同的具体基团，只要其均在其本身所定义的范围即可。例如： R^5 可为氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基或 C_{1-20} 杂芳基。当 R^2 为 $-(CR^8R^9)_mNR^5R^6$ ， R^4 为 $-NR^5R^6$ 时， R^2 中的 R^5 为 $-CF_3$ 或卤素（在 R^5 的定义范围内）时， R^4 中的 R^5 可为 $-CF_3$ 或卤素，也可为 C_{1-12} 烷基（均在 R^5 的定义范围内）。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

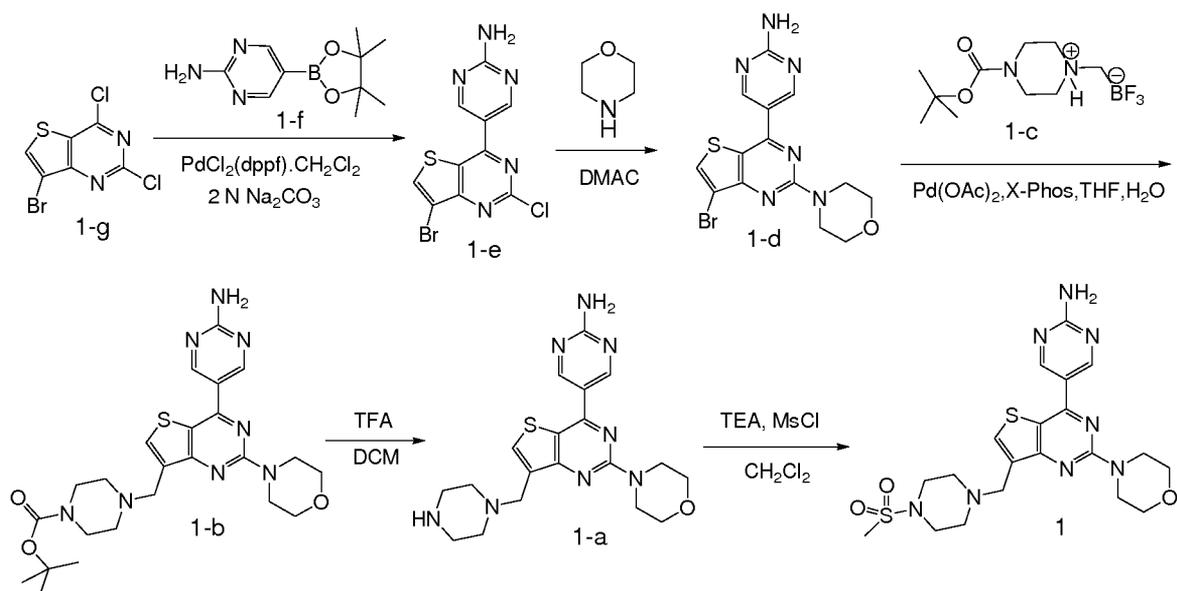
本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的稠合嘧啶化合物 I 是一种高效、低毒的 PI3 激酶抑制剂，可用于预防或治疗癌症，感染，炎症及自身免疫性病变等细胞增殖类的疾病。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

化合物 1 的合成路线



化合物 1-e 的合成

往反应瓶中加入化合物 1-g (参照文献: Tetrahedron 2007, 63, 3608–3614 方法制备)(6.0 g, 21.1 mmol), 化合物 1-f (4.9 g, 22.2 mmol), 1,4-二氧六环(300 mL), 碳酸钠水溶液(2 M, 32 mL, 63.39 mmol), PdCl₂(dppf)(1.1 g, 1.48 mmol)。混合物在氮气保护下, 于 80℃ 搅拌过夜。反应液冷却后, 用乙酸乙酯和水稀释。有机相分开, 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析(二氯甲烷/四氢呋喃 = 25:1 到 10:1)纯化, 得化合物 1-e (3.99 g, 收率 55%)。LC-MS (ESI): m/z = 341.9 [M+H]⁺。

化合物 1-d 的合成

往反应瓶中加入 **1-e** (3.99 g, 11.65 mmol), 吗啡啉(3.4 mL, 23.29 mmol), N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)(60 mL)。反应液在氮气保护下, 于 94°C 搅拌过夜。次日, 反应液冷至室温, 加入水(120 mL)。析出固体, 过滤, 滤饼用水洗, 甲苯带水干燥, 用 1,4-二氧六环重结晶得化合物 **1-d** (2.3 g, 收率 50%), 黄色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 393.0 [M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.99 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 3.86 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.72 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H)。

化合物 **1-b** 的合成

将化合物 **1-d** (20 mg, 0.05 mmol), 化合物 **1-c** (参照文献: J. Org. Chem. 2011, 76, 2762–2769 方法制备) (17 mg, 0.065 mmol), 醋酸钯(3 mg, 0.017 mmol), X-phos(14.3 mg, 0.03 mmol)和碳酸铯(48 mg, 0.15 mmol)加入装有 THF(1.5 mL)和水(0.5 mL)的封管中。氮气保护下, 于 80°C 反应 24 小时。加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用柱层析(二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1)纯化, 得到化合物 **1-b** (8 mg, 收率 31%), 白色固体。MS (ESI): $m/e 513.3(M+H)^+$ 。

化合物 **1-a** 的合成

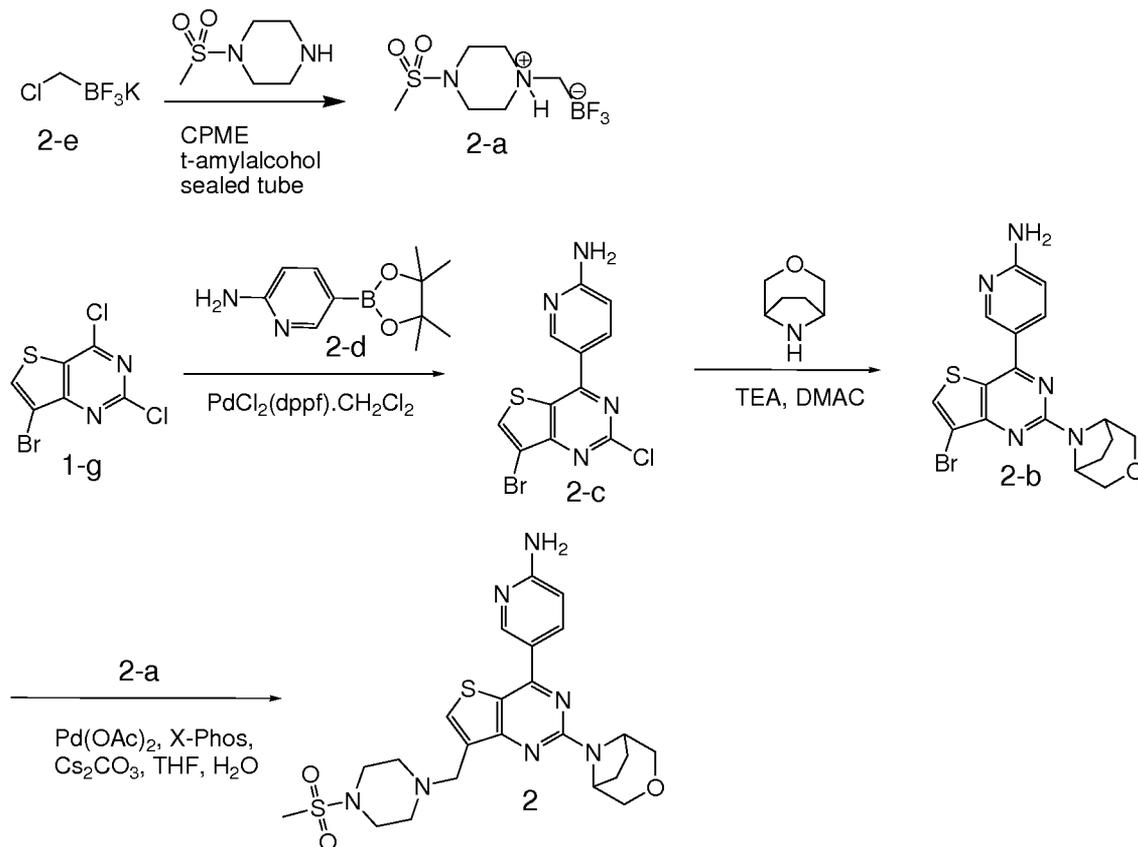
将化合物 **1-b** (20 mg, 0.04 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL), 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 加入饱和碳酸钠溶液(10 mL), 用乙酸乙酯(10 mL \times 2)萃取, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 浓缩。粗品用柱层析(二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1)纯化, 得到化合物 **1-a** (12 mg, 收率 73%), 白色固体。MS (ESI): $m/e 413.2(M+H)^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.00 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 3.82 (t, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (t, 4H), 2.85 (d, 4H), 2.49 (d, 4H)。

化合物 **1** 的合成

将化合物 **1-a** (60 mg, 0.145 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL)和 DMF(5 mL)中, 依次加入三乙胺(0.174 mmol)和甲烷磺酰氯(0.174 mmol), 室温搅拌 30 分钟。浓缩, 粗品用柱层析(二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1)纯化, 得到化合物 **1** (20 mg, 收率 28%), 白色固体。MS (ESI): $m/e 413.2(M+H)^+$ 。 1H NMR (500 MHz,

CDCl₃) : δ 9.05 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.86 (t, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (t, 4H), 3.20 (d, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (d, 4H)。

化合物 2 的合成路线



化合物 2-a 的合成

往封管中加入化合物 **2-e** (参照文献: J. Org. Chem. 2011, 76, 2762–2769 方法制备) (2.2 g, 14.1 mmol), 1-甲磺酰基哌嗪(2.27 g, 14.2 mmol), 环戊基甲基醚(CPME)与叔丁醇的混合液(3/1, v/v, 12 mL)。反应液在氮气保护下, 于 110°C 搅拌过夜。次日, 将反应液浓缩, 剩余物中加入丙酮(100 mL)回流, 过滤除去氯化钾。滤液浓缩, 剩余物溶解在丙酮(15 mL)中, 慢慢加入乙醚(30 mL)使沉淀析出, 再补加乙醚(150 mL)。过滤, 滤饼干燥得化合物 **2-a** (3.2 g, 收率 71%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.85 (s, 1H), 3.59 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 3.41 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J=11.5$ Hz, 2H), 2.87-3.07 (m, 2H), 2.96 (s, 3H)。

化合物 2-c 的合成

将化合物 **1-g** (400 mg, 1.41 mmol), 化合物 **1-d** (310 mg, 1.41 mmol),

PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (114 mg, 0.14mmol), 2 N 碳酸钠溶液(2.1 mL)加入至装有二氧六环(10 mL)的烧瓶中, 氮气保护下, 于 80℃ 反应过夜。加入水(100 mL), 用乙酸乙酯(100 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇= 100:1)得到化合物 **2-c** (133 mg, 收率 20%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 343.0 (M+H)⁺。

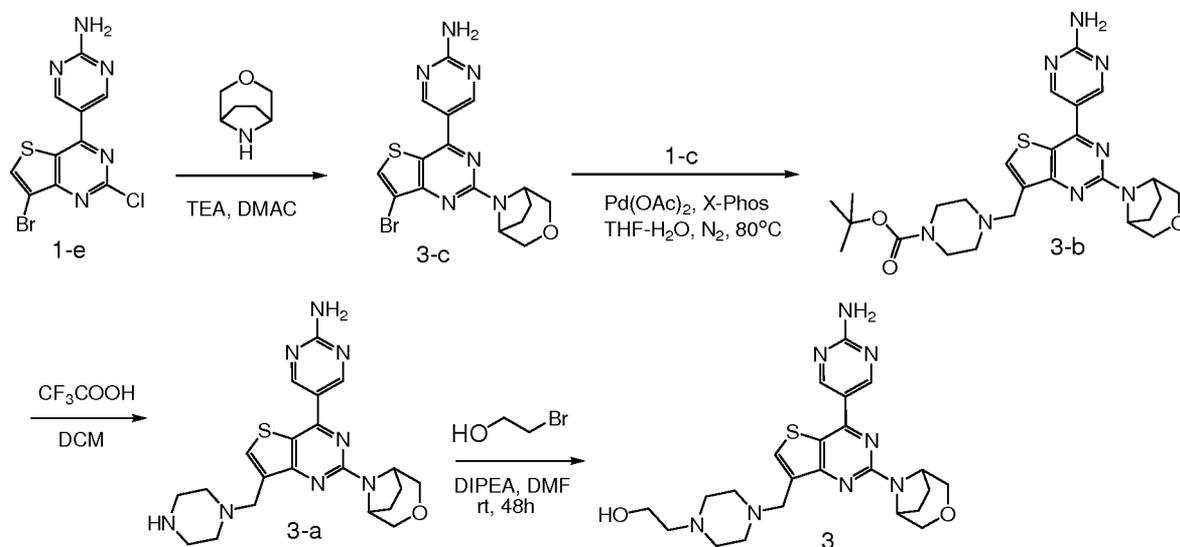
化合物 **2-b** 的合成

往反应瓶中加入化合物 **2-c** (100 mg, 0.29 mmol), 3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(52 mg, 0.35 mmol), N,N-二甲基乙酰胺(50 mL), 三乙胺(0.1 mL, 0.64 mmol)。反应液在氮气保护下, 于 94℃ 搅拌过夜。反应液冷至室温, 加入水(5 mL)。析出固体, 过滤, 滤饼用水洗, 干燥, 得到的固体用柱层析纯化(四氢呋喃: 二氯甲烷 = 10: 1)得化合物 **2-b** (45 mg, 收率 37%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 418.0 (M+H)⁺。

化合物 **2** 的合成

往微波管中加入化合物 **2-b** (10 mg, 0.0024 mmol), 化合物 **2-a** (12 mg, 0.048 mmol), 碳酸铯 (23 mg, 0.072 mmol), x-Phos (4 mg, 0.008 mmol), 醋酸钡 (4 mg, 0.018 mmol), 四氢呋喃与水的混合液 (10/1, v/v, 1 mL)。混合物在氮气保护下, 于微波, 80℃, 150W 下搅拌 1.5 小时。反应液冷至室温, 过滤, 滤饼用四氢呋喃洗。滤液和洗液合并, 浓缩, 通过制备 TLC 纯化, 得到化合物 **2** (7 mg, 收率 56%)。LC-MS (ESI): m/z 516.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (1H, d, J = 2.0 Hz) 8.26 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.73 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.73-4.91 (4H, m), 3.88 (2H, d, J = 10.5 Hz), 3.86 (2H, s), 3.65-3.72 (2H, m), 3.22-3.31 (4H, m), 2.77 (3H, s), 2.70 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.08-2.15 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m)。

化合物 **3** 的合成路线



化合物 **3-c** 的合成

往反应瓶中加入化合物 **1-e** (3.91 g, 11.4 mmol), 3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(1.8 g, 12.0 mmol), N,N-二甲基乙酰胺(60 mL), 三乙胺(3.2 mL, 22.8 mmol)。反应液在氮气保护下, 于 94°C 搅拌两天。反应液冷至室温, 加入水(120 mL)。析出固体, 过滤, 滤饼用水洗, 干燥。滤液用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯相依次用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 与滤饼合并, 柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 = 200: 1 到 25: 1), 再用 1,4-二氧六环重结晶得化合物 **3-c** (2.2 g, 收率 46%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 419.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.09 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.88 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.66-3.73 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 2H)。

化合物 **3-b** 的合成

将化合物 **3-c** (200 mg, 0.48 mmol), 化合物 **1-c** (193 mg, 0.72 mmol), 醋酸钯(12 mg, 0.04 mmol), X-phos (24 mg, 0.05 mmol)和碳酸铯(468 mg, 1.44 mmol)加入装有四氢呋喃(2.0 ml)和水(0.2 ml)的反应管中。氮气保护下, 于 80°C 反应过夜。反应结束后冷却, 过滤, 用四氢呋喃洗, 浓缩。粗品用高效

液相色谱纯化, 得到化合物 **3-b** (200 mg, 收率 78%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 539.3 (M+H)⁺。

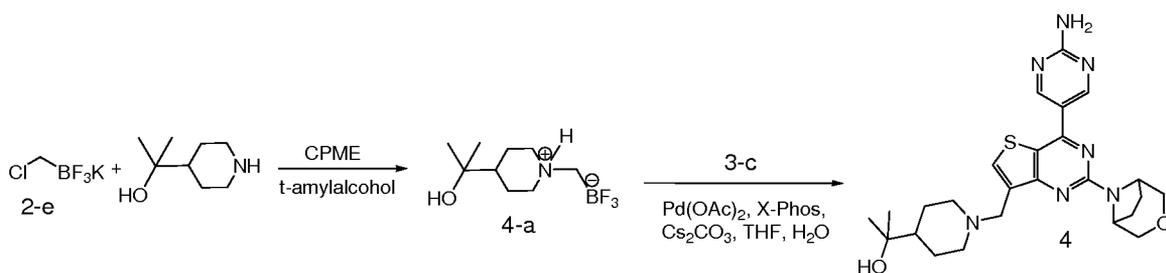
化合物 **3-a** 的合成

将化合物 **3-b** (200 mg, 0.37 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 ml) 后, 再将 2.6 M 的三氟乙酸/二氯甲烷 (15 ml) 慢慢加入其中, 并让反应液在常温下搅拌 1 小时。然后将反应液浓缩并加入碳酸钠的饱和溶液 (15 ml)。常温搅拌 5 分钟后, 混合物用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3), 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩即得到化合物 **3-a** (126 mg, 收率 78%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 439.2 (M+H)⁺。

化合物 **3** 的合成

将化合物 **3-a** (40 mg, 0.09 mmol) 溶于 DMF (2 ml) 中, 加入溴乙醇 (17 μ l, 0.18 mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.36 mmol)。反应液在室温下搅拌 48 小时, 直接用高效液相色谱纯化, 得到化合物 **3** (34 mg, 收率 79%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 483.3 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, acetone-d₆): δ 9.07 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (d, 2H, $J = 11.5$ Hz), 3.56 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.56-2.50 (m, 8H), 2.46 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.08 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 1.99 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz)。

化合物 **4** 的合成路线



化合物 **4-a** 的合成

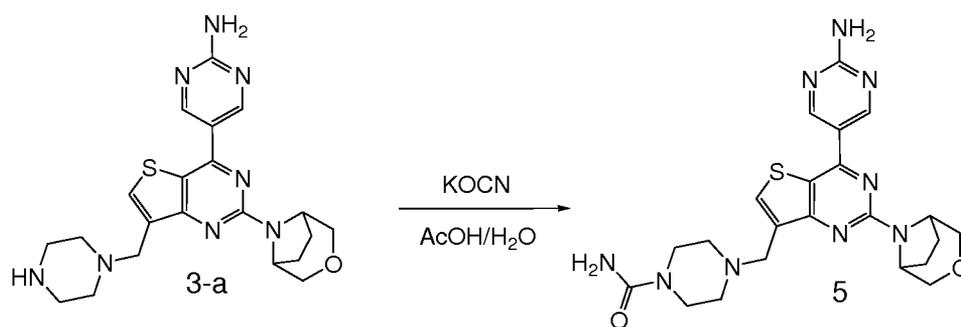
往反应管中加入化合物 **2-e** (0.5 g, 3.2 mmol), 2-(4-哌啶基)-2-丙醇 (0.46 g, 3.23 mmol), 环戊基甲基醚 (2.1 mL), 叔戊醇 (0.7 mL)。反应液用氮气保护, 在 110°C 下搅拌过夜。次日, 反应液浓缩, 剩余物中加入丙酮 (6 mL)

回流，慢慢加入乙醚（10 mL）使沉淀析出，再补加乙醚（90 mL）。冷却至室温，过滤，滤饼干燥得到化合物 **4-a**（0.77 g，收率 100%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.19 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.90 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.02 (s, 6H)。

化合物 **4** 的合成

往微波反应管中加入化合物 **3-c**（0.1 g, 0.24 mmol），**4-a**（0.108 g, 0.36 mmol），碳酸铯（0.233 g, 0.72 mmol），x-Phos（0.012 g, 0.03 mmol），醋酸钡（0.01 g, 0.05 mmol），四氢呋喃与水的混合液（10/1, v/v, 1.1 mL）。混合物用氮气保护，在微波，125℃，150W 下搅拌 1 小时。反应液冷至室温，过滤，滤饼用四氢呋喃洗。滤液和洗液合并，浓缩，通过制备 HPLC 纯化，得到化合物 **4**（20 mg, 17%）。LC-MS (ESI): *m/z* 496.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.99 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.64-3.73 (m, 4H), 3.61 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.85-2.03 (m, 6H), 1.63 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.18-1.31 (m, 2H), 1.05-1.16 (m, 1H), 1.01 (s, 6H)。

化合物 **5** 的合成路线

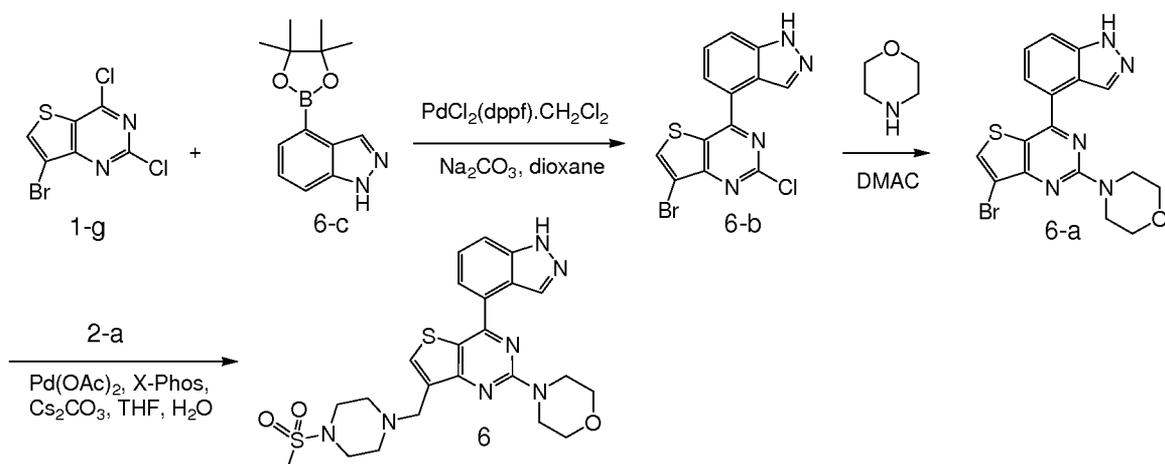


化合物 **5** 的合成

将化合物 **3-a**（40 mg, 0.09 mmol）溶于水（1 mL）和乙酸（0.6 mL）中，再加入氰酸钾（371 mg, 0.45 mmol）的水溶液（1 mL）。反应液在室温下搅拌一夜后，加入水（2 mL），用乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，

过滤，浓缩。粗品用高效液相色谱纯化，得到化合物 **5** (14 mg, 收率 33%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 482.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.71 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz), 3.62 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz), 3.27 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 2.40 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 1.99 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 1.92 (t, 2H, $J = 4.5$ Hz)。

化合物 **6** 的合成路线



化合物 **6-b** 的合成

将化合物 **6-c** (439 mg, 1.8 mmol)，化合物 **1-g** (338 mg, 1.2 mmol)，PdCl₂(dppf)₂ (98 mg, 0.12 mmol)，碳酸钠水溶液(2 M, 2.5 ml)加入至装有二氧六环(25 mL)的烧瓶中，氮气保护下，于 80°C 反应一夜。反应完，冷却，加入水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有机相经无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩。残留物用柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 = 3：到 1：1) 纯化得到化合物 **6-b** (220 mg, 收率 51%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 364.9 (M+H)⁺。

化合物 **6-a** 的合成

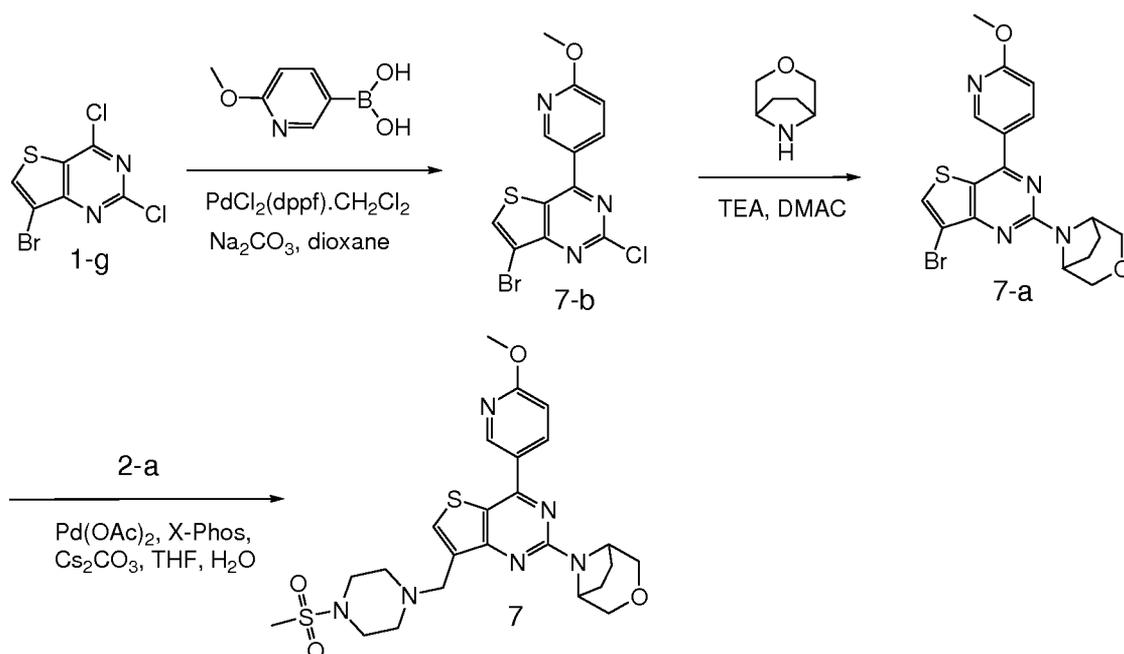
往反应瓶中加入 **6-b** (173 mg, 0.48 mmol)，吗啡啉(1.05 mmol)，N,N-二甲基乙酰胺(10 mL)。反应液用氮气保护，在 94°C 下搅拌过夜。反应液冷至室温，加入水(14 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相经无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩。残留物用柱层析 (石油醚：四氢呋喃 = 4：1 到 2：1) 纯

化得到化合物 **6-a** (137 mg, 收率 70%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 416.0 (M+H)⁺。

化合物 **6** 的合成

往微波管中加入化合物 **6-a** (37 mg, 0.09 mmol), 化合物 **2-a** (45 mg, 0.18 mmol), 碳酸铯 (88 mg, 0.18 mmol), x-Phos (5 mg, 0.009 mmol), 醋酸钯 (3 mg, 0.009 mmol), 四氢呋喃与水的混合液 (10/1, v/v, 1.1 mL)。混合物用氮气保护, 在微波, 125°C, 150W 下搅拌 1 小时。反应液冷至室温, 过滤, 滤饼用四氢呋喃洗。滤液和洗液合并, 浓缩, 残留物用制备 TLC 纯化, 得到化合物 **6** (6 mg, 收率 13%)。LC-MS (ESI): m/z 514.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 3.98 (s, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (s, 4H)。

化合物 **7** 的合成路线



化合物 **7-b** 的合成

将化合物 **1-g** (400 mg, 1.41 mmol), 2-甲氧基吡啶硼酸(236 mg, 1.55 mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (115 mg, 0.14 mmol), 碳酸钠溶液(2 M, 2.1 mL) 加入至装有二氧六环(16 mL)的烧瓶中, 氮气保护下, 于 80°C 反应过夜。加

入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 30: 1)纯化得到化合物 **7-b** (235 mg, 收率 49%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 355.9 (M+H)⁺。

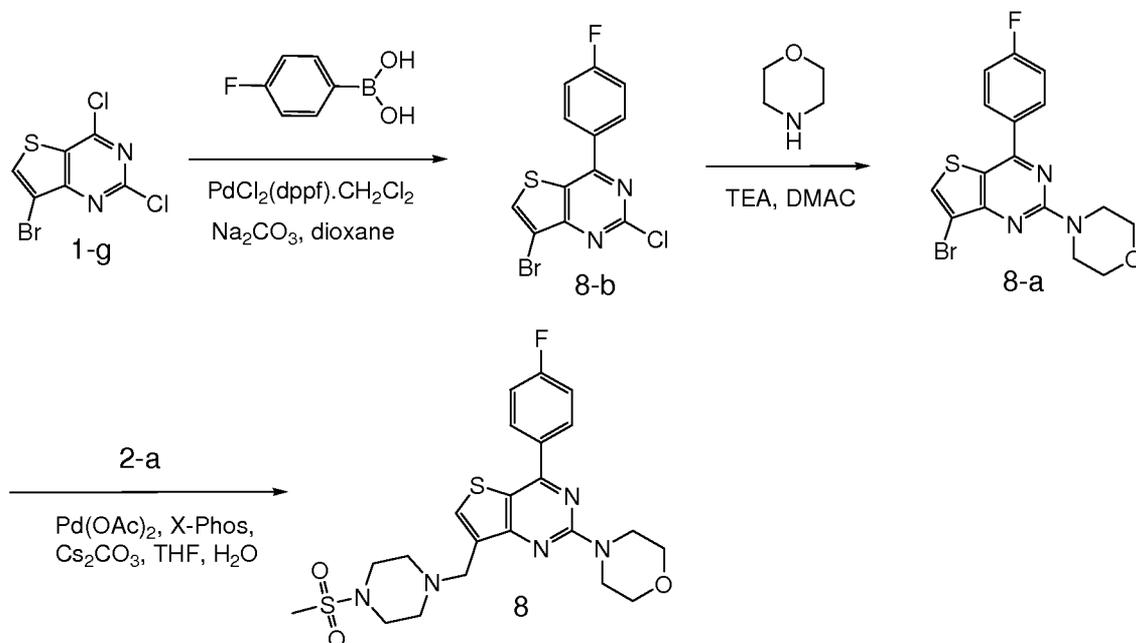
化合物 **7-a** 的合成

往反应瓶中加入化合物 **7-b** (235 mg, 0.66 mmol), 3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(118 mg, 0.79 mmol), N,N-二甲基乙酰胺(8 mL), 三乙胺(0.12 mL, 200 mg, 1.98 mmol)。反应液在氮气保护下, 加热至 94°C 反应 24 小时。加入水(20 mL)稀释, 室温搅拌 30 分钟, 析出黄色固体, 过滤, 滤饼经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=20: 1)纯化得到化合物 **7-a** (171 mg, 收率 60%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 434.0(M+H)⁺。

化合物 **7** 的合成

将化合物 **7-a** (171 mg, 0.395 mmol), 化合物 **2-a** (117 mg, 0.47 mmol), 乙酸钬 (18 mg, 0.08 mmol), X-phos(19 mg, 0.04mmol), 碳酸铯(0.569 g, 1.19 mmol)加入装有四氢呋喃(2 mL)和水(0.2 mL)的反应管中, 混合物用氮气保护, 密封, 于 80°C 反应过夜。反应液冷却后, 经硅藻土过滤, 四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后, 残留物经 Prep-HPLC 纯化, 得化合物 **7** (45 mg, 收率 22%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 531.2(M+H)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.02(s, 1H), 8.37(d, 1H), 7.75(s, 1H), 6.91(d, 1H), 4.86(s, 2H), 4.04(s, 3H), 3.88(d, 4H), 3.68(d,2H), 3.27(s, 4H), 2.78(s, 3H), 2.71-2.69(m, 4H), 2.13(d, 2H), 2.04-2.02(m, 2H)。

化合物 **8** 的合成路线



化合物 **8-b** 的合成

将 **1-g** (350 mg, 1.24 mmol), 4-氟苯硼酸 (208 mg, 1.48 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (100 mg, 0.12 mmol), 碳酸钠水溶液(2 M, 2.5 ml)加入至装有二氧六环(25ml)的烧瓶中, 氮气保护下, 于 80°C 反应一夜。冷却, 加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。残留物用柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1 到 1:1) 纯化得到化合物 **8-b** (336 mg, 收率 83%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 342.9 (M+H)⁺。

化合物 **8-a** 的合成

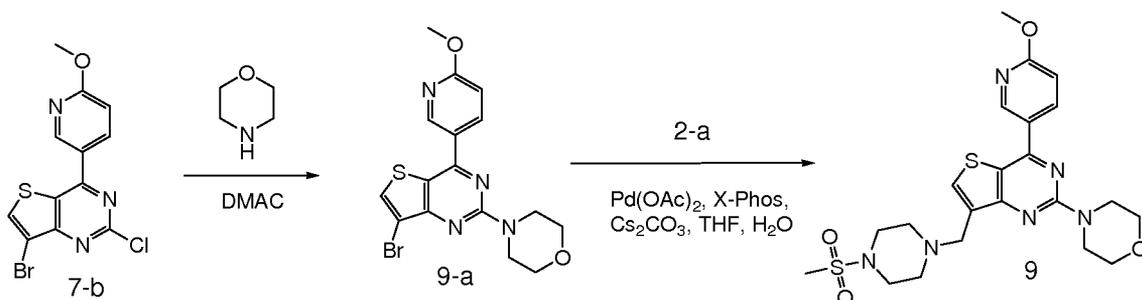
将化合物 **8-b** (356 mg, 1.04 mmol), 吗啡啶(0.3 mL, 3.12 mmol)和 N,N-二甲基乙酰胺(15 mL)的混合物加热至 95°C 反应过夜。反应物冷至室温后浓缩, 残余物用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗, 分出的有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 得化合物 **8-a** (120 mg, 收率 30%)。LC-MS (ESI): m/z 396.0 (M+H)⁺。

化合物 **8** 的合成

将化合物 **8-a** (120 mg, 0.31 mmol), 化合物 **2-a** (153 mg, 0.62 mmol), 醋酸钯(10 mg, 0.05 mmol), X-Phos(10 mg, cat), 碳酸铯(302 mg, 0.93 mmol), 四氢呋喃(1.4 mL)和水(0.3 mL)的混合物于氮气氛围下置于微波仪中加热到

125°C 反应 1 小时。反应液用四氢呋喃稀释，过滤，将滤液浓缩，残余物经高效液相色谱纯化得化合物 **8** (77 mg, 收率 55%)。LC-MS (ESI): m/z 492.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.17-8.14 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 16.5, 8.0$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.28 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H)。

化合物 **9** 的合成路线



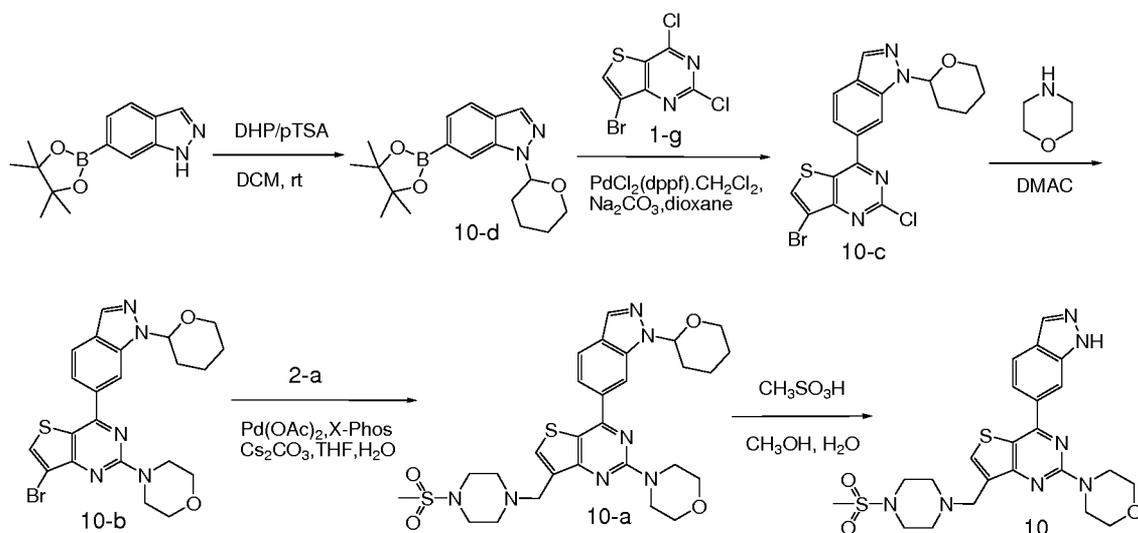
化合物 **9-a** 的合成

将化合物 **7-b** (211 mg, 0.59 mmol) 和吗啡啉 (129 mg, 1.48 mmol) 溶于 DMAC (5 mL)，在氮气保护下，加热至 94°C 反应 24 小时。加入水 (50 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取，有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1) 得到化合物 **9-a** (134 mg, 收率 56%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 407.0 (M+H)⁺。

化合物 **9** 的合成

将化合物 **9-a** (134 mg, 0.33 mmol)，化合物 **2-a** (81.6 mg, 0.40 mmol)，醋酸钯 (15 mg, 0.07 mmol)，X-phos (15.8 mg, 0.03 mmol)，碳酸铯 (323 mg, 0.99 mmol) 加入装有四氢呋喃 (2 mL) 和水 (0.2 mL) 的微波管中，混合物用氮气保护，密封，于 80°C 反应过夜。反应液冷却后，经硅藻土过滤，四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后，残留物经 Prep-HPLC 纯化，得化合物 **9** (10 mg, 6%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 505.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95-3.93 (m, 4H), 3.88 (d, 2H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.72-2.70 (m, 4H)。

化合物 10 的合成路线



化合物 10-d 的合成

将 6-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吲哚(310 mg, 1.27 mmol), 二氢吡喃(320 mg, 3.81 mmol)和对甲苯磺酸(25 mg, 0.13 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 室温反应 8 小时。反应液用二氯甲烷(10 mL)稀释, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 柱层析纯化(二氯甲烷:石油醚 = 1:2)得化合物 10-d (300 mg, 收率 72%), 淡黄色油状物。LC-MS (ESI): m/e 329.2(M+H)⁺。

化合物 10-c 的合成

将化合物 1-g (225 mg, 0.79 mmol), 化合物 10-d (260 mg, 0.79 mmol), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (64 mg, 0.08 mmol), 碳酸钠水溶液(2 M, 1.2 mL)加入至装有二氧六环(18 mL)的烧瓶中, 氮气保护下, 于 80°C 反应过夜。加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(100 mL)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经薄层层析板(二氯甲烷)纯化得到化合物 10-c (134 mg, 收率 38%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 449.8(M+H)⁺。

化合物 10-b 的合成

将化合物 10-c (134 mg, 0.30 mmol)和吗啡啉(65 mg, 0.75 mmol)溶于 DMAC(5 mL), 在氮气保护下, 加热至 94°C 反应过夜。加入水(50 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过

滤，浓缩。残余物经薄层层析板(二氯甲烷)纯化得到化合物 **10-b** (105 mg, 收率 70%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 500.1(M+H)⁺。

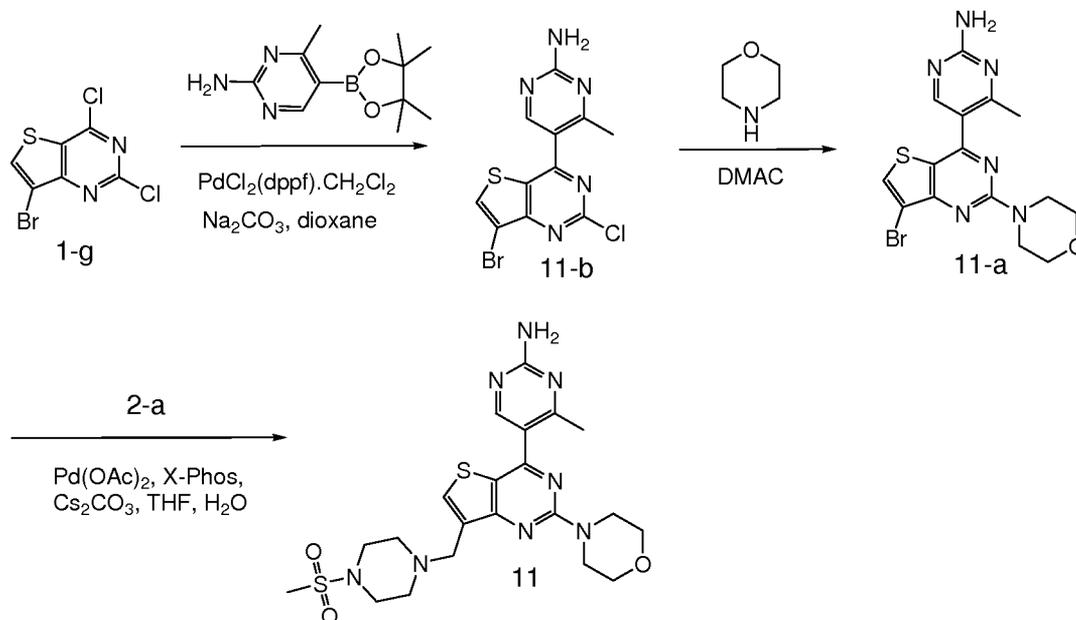
化合物 **10-a** 的合成

将 **10-b** (105 mg, 0.21 mmol), **2-a** (104 mg, 0.42 mmol), 醋酸钯(10.1 mg, 0.07 mmol), X-phos(10.1 mg, 0.04 mmol), 碳酸铯(205 mg, 0.63 mmol)加入装有四氢呋喃(3 mL)和水(0.3 mL)的反应管中，混合物用氮气保护，密封，于 80°C 反应过夜。反应液冷却后，经硅藻土过滤，四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后，残留物经薄层层析板(二氯甲烷: 甲醇 = 50: 1)纯化，得化合物 **10-a** (67 mg, 收率 53%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 598.2(M+H)⁺。

化合物 **10** 的合成

将化合物 **10-a** (67 mg, 0.11 mmol)加入装有甲醇(3 mL)和水(1 mL)的圆底烧瓶中，在氮气的保护下，加入甲基磺酸(54 mg, 0.56 mmol)，室温搅拌 1 小时。然后升温至 65°C 继续搅拌 16 小时。反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤至 pH 7~8，加入水(20 mL)，乙酸乙酯(20 mL)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物经薄层层析板(二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1)纯化，得化合物 **10** (40 mg, 收率 70%)。LC-MS (ESI): m/e 514.2(M+H)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.9(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.86-3.84 (m, 4H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.33-3.31 (m, 4H), 2.770, 2.77-2.75(m, 7H)。

化合物 **11** 的合成路线



化合物 11-b 的合成

往反应瓶中加入化合物 **1-g** (200 mg, 0.70 mmol), 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)嘧啶-2-胺 (174 mg, 0.74 mmol), 1,4-二氧六环 (10 mL), 碳酸钠水溶液 (2 M, 1 mL, 2.0 mmol), PdCl₂(dppf) (51 mg, 0.07 mmol)。混合物在氮气氛围下, 于 80℃ 搅拌过夜。次日, 反应液冷至室温, 用乙酸乙酯和水稀释。有机相分开, 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析纯化 (二氯甲烷/四氢呋喃 = 25:1 到 10:1), 得化合物 **11-b** (111 mg, 收率 44%)。MS (ESI): m/z 356 (M+H)⁺。

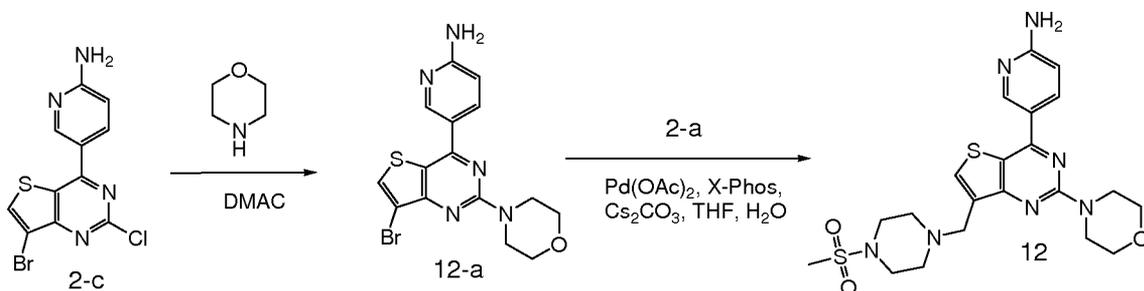
化合物 11-a 的合成

将化合物 **11-b** (90 mg, 0.25 mmol) 和吗啡啉 (56 mg, 0.63 mmol) 溶于 DMAC (5 mL), 在氮气保护下, 加热至 94℃ 反应过夜。加入水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经薄层层析板 (二氯甲烷) 纯化, 得到化合物 **11-a** (90 mg, 收率 87%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 407.0 (M+H)⁺。

化合物 11 的合成

将化合物 **11-a** (90 mg, 0.22 mmol), 化合物 **2-a** (109 mg, 0.44 mmol), 醋酸钯(10 mg, 0.044 mmol), X-phos(10.6 mg, 0.042 mmol), 碳酸铯(0.216 g, 0.64 mmol)加入装有四氢呋喃(3 mL)和水(0.3 mL)的反应管中, 混合物用氮气保护, 密封, 于 80℃油浴反应过夜。反应液冷却后, 经硅藻土过滤, 四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后, 残留物经薄层层析板 (二氯甲烷: 甲醇=35: 1)纯化, 然后经 Prep-HPLC 纯化, 得化合物 **11** (28 mg, 收率 25%), 白色固体。LC-MS (ESI): m/e 505.2(M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.53(s, 1H), 7.74(s, 1H), 5.24(s, 2H), 3.90-3.88(m, 4H), 3.86(s, 2H, 3.83-3.81(m, 4H), 3.28(s, 4H), 2.78(s, 3H), 2.71(s, 4H), 2.50(s, 3H)。

化合物 **12** 的合成路线



化合物 **12-a** 的合成

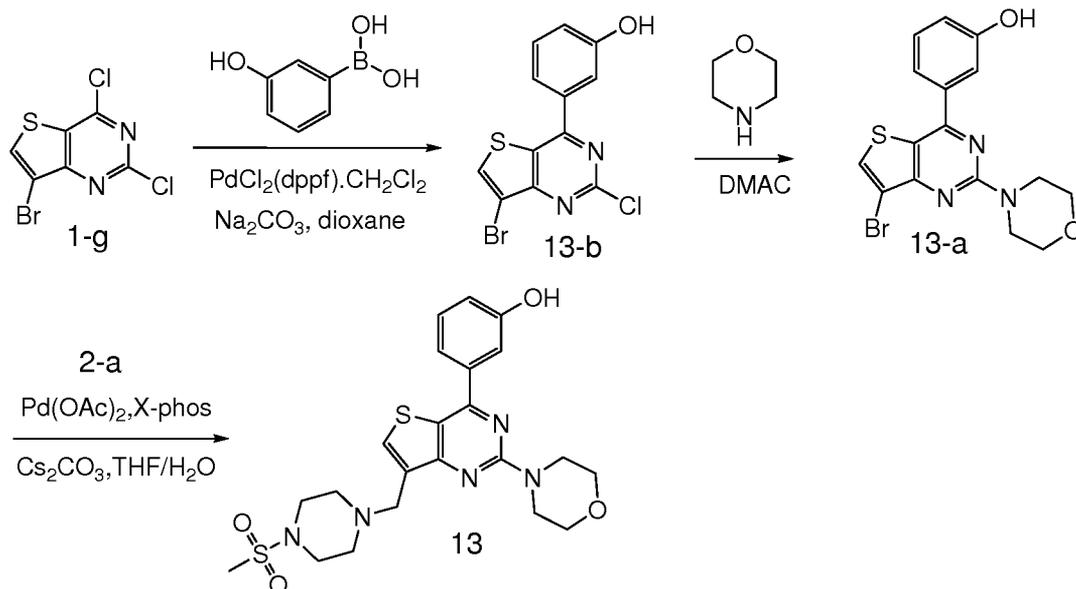
将化合物 **2-c** (133 mg, 0.39 mmol)和吗啡啉(67.8 mg, 0.78 mmol) 溶于 DMAC(4 mL), 在氮气保护下, 加热至 94℃反应过夜。加入水(50 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相经饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经薄层层析板(二氯甲烷:甲醇=50:1)纯化, 得到化合物 **12-a** (90 mg, 收率 59%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 393.0(M+H)⁺。

化合物 **12** 的合成

化合物 **12-a** (90 mg, 0.23 mmol), 化合物 **2-a** (112 mg, 0.46 mmol), 醋酸钯(10.2 mg, 0.05 mmol), X-phos(11 mg, 0.02 mmol), 碳酸铯(223 mg, 0.68 mmol)加入装有四氢呋喃(4 mL)和水(0.4 mL)的反应管中, 混合物用氮气保护, 密封, 于 80℃油浴反应过夜。反应液冷却后, 经硅藻土过滤, 四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后, 残留物经薄层层析板(二氯甲烷: 甲醇=20:

1)纯化, 得化合物 **12** (20 mg, 收率 20%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 490.1(M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.95(s, 1H), 8.28-8.26(m, 1H), 7.72(s, 1H), 4.89(s, 2H), 3.94-3.93(m, 4H), 3.86-3.83(m, 6H), 3.28-3.26(m, 4H), 2.78(s, 3H), 2.71-2.69(m, 4H)。

化合物 **13** 的合成路线



化合物 **13-b** 的合成

将化合物 **1-g** (400 mg, 1.41 mmol), 3-羟基苯硼酸 (214 mg, 1.55 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (115 mg, 0.14 mmol), 碳酸钠水溶液(2 M, 2.1 ml)加入至装有二氧六环(10ml)的烧瓶中, 氮气保护下, 于 80°C 反应一夜。冷却, 加入水(100 ml), 用乙酸乙酯(100 ml)萃取, 有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。残留物用柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1) 纯化, 得到化合物 **13-b** (198 mg, 收率 41%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 340.9 (M+H)⁺。

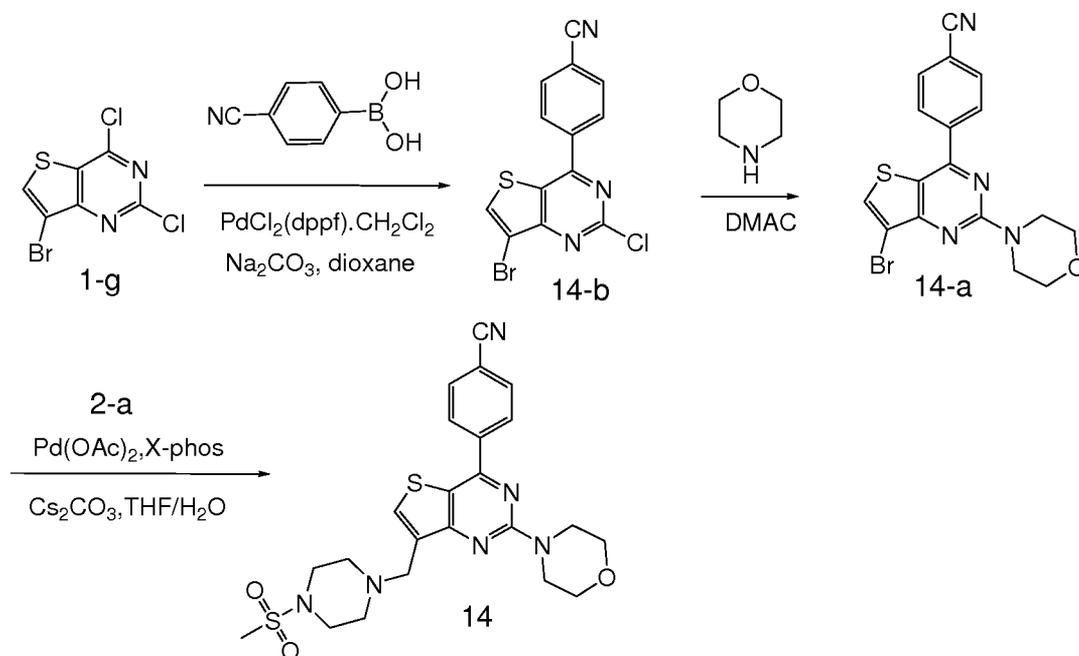
化合物 **13-a** 的合成

将化合物 **13-b** (198 mg, 0.58 mmol), 吗啡啉(126 mg, 1.45 mmol)和 N,N-二甲基乙酰胺(4 mL)的混合物加热至 95°C 反应过夜。加入水(50 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经薄层层析板(二氯甲烷: 石油醚=2: 1)纯化得到化合物 **47** (137 mg, 收率 60%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 392.0 (M+H)⁺。

化合物 13 的合成

将化合物 **13-a** (137 mg, 0.35 mmol), 化合物 **2-a** (175 mg, 0.70 mmol), 醋酸铯(17 mg, 0.07 mmol), X-Phos(17 mg, 0.04 mmol), 碳酸铯(342 mg, 1.05 mmol), 四氢呋喃(3 mL)和水(0.3 mL)的混合物于氮气氛围下置于反应管中油浴加热到 80°C 反应过夜。反应液冷却后, 经硅藻土过滤, 四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后, 残留物经薄层层析板 (二氯甲烷: 甲醇=20: 1) 得化合物 **13** (36 mg, 收率 21%)。LC-MS (ESI): m/z 490.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.68(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.31(t, 1H), 7.05(s, 1H), 6.95(d, 1H), 3.85-3.84(m, 6H), 3.80-3.78(m, 4H), 3.33(s, 4H), 2.78-2.76(m, 6H)。

化合物 14 的合成路线



化合物 14-b 的合成

将 **1-g**(338 mg, 1.2 mmol), 对氰基苯硼酸 (212 mg, 1.44 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (98 mg, 0.12 mmol), 2 M 碳酸钠溶液(2.5 mL)加入至装有二氧六环(25 mL)的烧瓶中, 氮气保护下, 于 80°C 反应过夜。冷却, 加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。残留

物用柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 3:1~1:1) 纯化得到化合物 **14-b** (370 mg, 收率 88%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 349.9 (M+H)⁺。

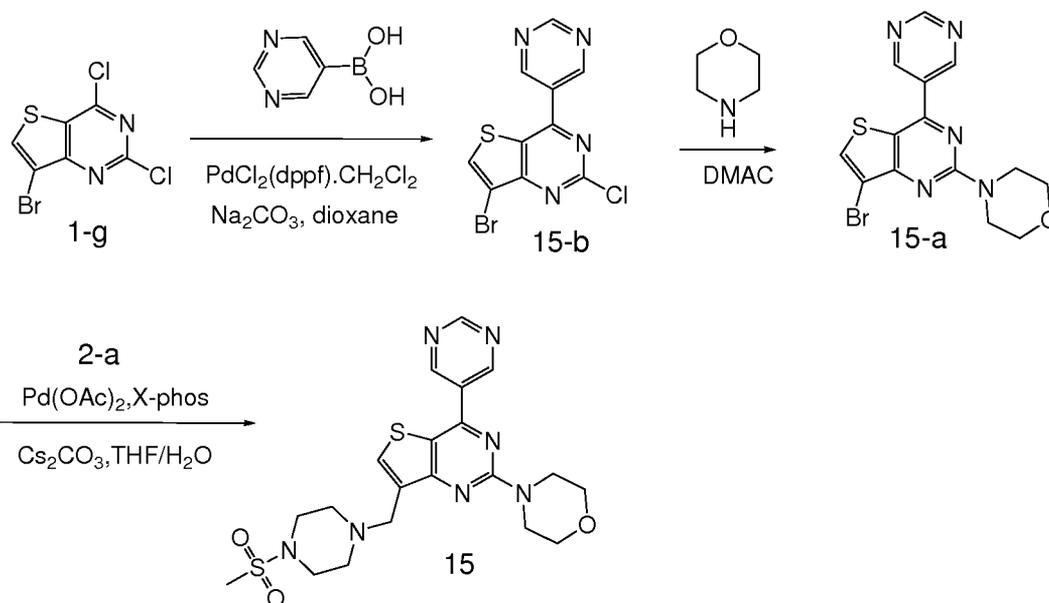
化合物 **14-a** 的合成

将 **14-b** (370 mg, 1.06 mmol)和吗啡啉(205 μ L, 2.34 mmol), 以及三乙胺 (0.18 mL, 1.32 mmol)溶于 DMAC(7 mL)中, 在氮气保护下, 加热至 94 $^{\circ}$ C 反应 24 小时。反应液冷却后, 加入水(14 mL), 用乙酸乙酯(20 mL \times 3)萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。残留物用柱层析 (石油醚/四氢呋喃 = 4:1~2:1) 纯化得到化合物 **14-a** (243 mg, 收率 57%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 401.0(M+H)⁺。

化合物 **14** 的合成

将 **14-a**(243 mg, 0.60 mmol), **2-a** (295 mg, 1.2 mmol), 醋酸钯(3 mg, 0.012 mmol), X-phos (6 mg, 0.012 mmol)和碳酸铯(117 mg, 0.36 mmol)加入装有 THF(1.0 mL)和水(0.1 mL)的微波管中。氮气保护下, 于 80 $^{\circ}$ C 反应 24 小时。反应不完全, 将其放入微波中, 于 125 $^{\circ}$ C, 150W, 反应 1 小时。反应液冷却后, 经硅藻土过滤, 四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后, 残留物经 Prep-HPLC 纯化, 得到化合物 **14** (50 mg, 收率 17%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 499.2 (M+H)⁺。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.84 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.79 (s, 1H), 3.95 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.88 (s, 2H), 3.85 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.28 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 2.78 (s, 3H), 2.71 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz)。

化合物 **15** 的合成路线



化合物 **15-b** 的合成

将 **1-g** (338 mg, 1.2 mmol), 嘧啶硼酸 (178 mg, 1.44 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (98 mg, 0.12 mmol), 2 M 碳酸钠溶液(2.5 mL)加入至装有二氧六环(25 mL)的烧瓶中, 氮气保护下, 于 80℃ 反应过夜。冷却, 加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。残留物用柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 3:1~1:1) 纯化得到化合物 **15-b** (152 mg, 收率 39%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 326.9 (M+H)⁺。

化合物 **15-a** 的合成

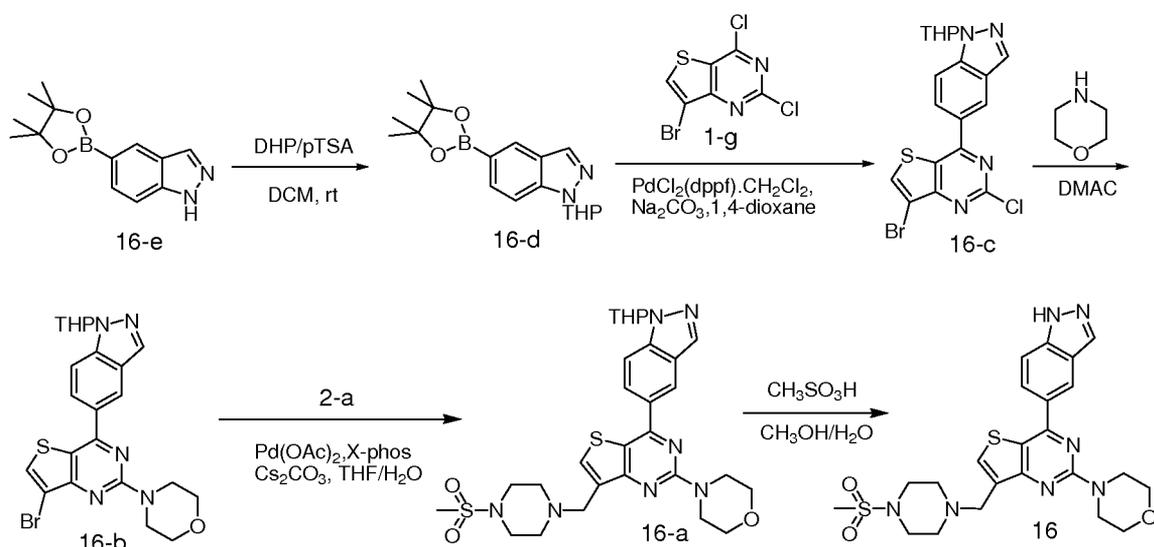
将 **15-b** (152 mg, 0.47 mmol)和吗啡啉(91 uL, 1.03 mmol), 以及三乙胺(0.18 mL, 1.32 mmol)溶于 DMAC(7 mL)中, 在氮气保护下, 加热至 94℃ 反应 24 小时。反应结束后冷却, 加入水(14 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。残留物用柱层析 (石油醚/四氢呋喃 = 4:1~2:1) 纯化得到化合物 **15-a** (93 mg, 收率 53%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 378.0 (M+H)⁺。

化合物 **15** 的合成

将 **15-a** (93 mg, 0.25 mmol), **2-a** (123 mg, 0.5 mmol), 醋酸钯(3 mg, 0.012 mmol), X-phos (6 mg, 0.012 mmol)和碳酸铯(117 mg, 0.36 mmol)加入装有

THF(1.0 mL)和水(0.1 mL)的微波管中。氮气保护下, 于 80℃ 反应 24 小时。反应不完全, 将其放入微波中, 于 125℃, 150W, 反应 1 小时。反应液冷却后, 经硅藻土过滤, 四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后, 粗品用 Prep-HPLC 纯化, 得到化合物 **15** (27 mg, 收率 23%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 476.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.48 (s, 2H), 9.36 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.96 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.88 (s, 2H), 3.85 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.28 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 2.79 (s, 3H), 2.71 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz)。

化合物 **16** 的合成路线



化合物 **16-d** 的合成

往 **16-e**(400 mg, 1.628 mmol)的二氯甲烷 (5 mL)溶液中加入二氢吡喃 (DHP) (413 mg, 4.92 mmol)和对甲基苯磺酸 (pTSA) (31 mg, 0.164 mmol), 混合物在室温下搅拌过夜。次日, 反应液用二氯甲烷(10 mL)稀释, 有机层经饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。残留物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 9:1)纯化, 得化合物 **16-d**(404 mg, 收率 76%), 无色油状物。LC-MS (ESI): m/e 329.2 (M+H)⁺。

化合物 **16-c** 的合成

将化合物 **1-g** (256 mg, 0.902mmol), 化合物 **16-d** (404 mg, 0.902 mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (74 mg, 0.092mmol), 2 N 碳酸钠溶液(1.5 mL)加入至装有

二氧六环(18 mL)的烧瓶中,氮气保护下,于 80 °C 反应过夜。加入水(100 mL),用乙酸乙酯(60 mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残余物经薄层层析板(二氯甲烷 : 石油醚 = 2 : 1)纯化得化合物 **16-c** (170 mg, 收率 42 %), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 449.0 (M+H)⁺。

化合物 **16-b** 的合成

将化合物 **16-c** (150 mg, 0.335 mmol)和吗啡啉(73 mg, 0.837 mmol)溶于 DMAC(4 mL), 在氮气保护下, 加热至 94 °C 反应过夜。加入水(50 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经薄层层析板(乙酸乙酯 : 石油醚=1: 4)纯化得化合物 **16-b** (150 mg, 收率 90 %), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 500.1 (M+H)⁺。

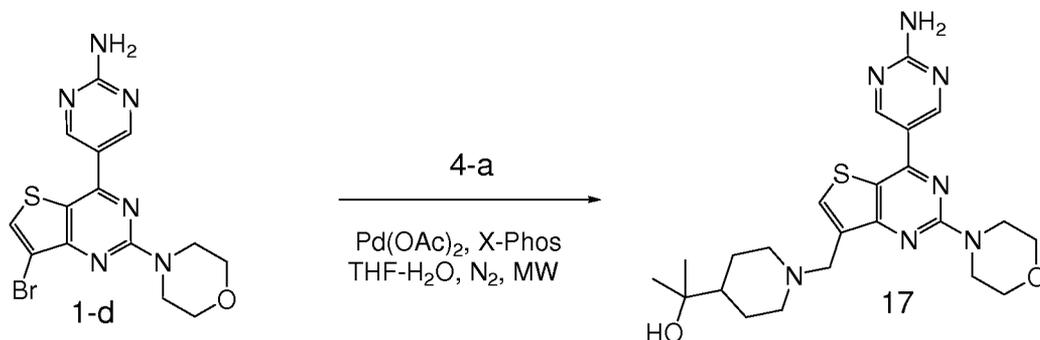
化合物 **16-a** 的合成

将 **16-b** (150 mg, 0.300 mmol), 化合物 **2-a**(148 mg, 0.600 mmol), 醋酸钯(14.6 mg, 0.06 mmol), X-phos(14.5 mg, 0.03 mmol), 碳酸铯(0.293 g, 0.900 mmol)加入装有 THF(3 mL)和水(0.3 mL)的反应管中, 氮气保护下, 于 80 °C 油浴反应过夜。反应液冷却后, 经硅藻土过滤, 四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后, 残留物经薄层层析板(二氯甲烷: 甲醇 =50:1)纯化, 得化合物 **16-a** (55 mg, 收率 31 %), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 598.3 (M+H)⁺。

化合物 **16** 的合成

将化合物 **16-a** (55 mg, 0.092 mmol)加入装有甲醇(3 mL)和水(1 mL)的圆底烧瓶中, 在 N₂ 的保护下, 加入甲基磺酸(44 mg, 0.460 mmol), 室温搅拌 1 h。然后升温至 65 °C 继续搅拌 16 h。反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤至 pH 7-8, 加入水(20 mL), 乙酸乙酯(20 mL)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物经薄层层析板(二氯甲烷: 甲醇= 20 : 1)纯化得化合物 **16** (38 mg, 收率 80%)。LC-MS (ESI): m/e 514.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 3.98-3.96 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.30-3.28 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.74-2.72 (m, 4H)。

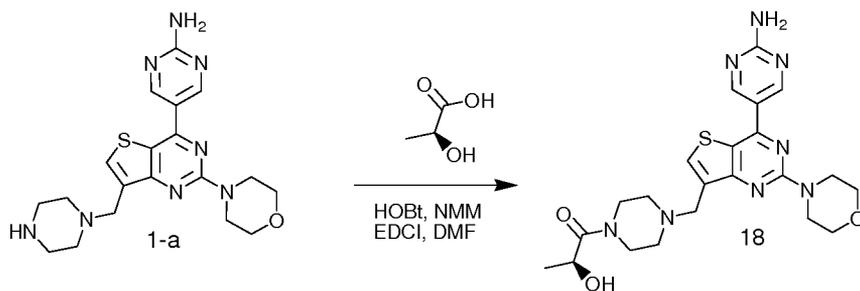
化合物 **17** 的合成路线



化合物 17 的合成

将 **1-d** (157 mg, 0.4 mmol), **4-a** (180 mg, 0.8 mmol), 醋酸钯(3 mg, 0.012 mmol), X-phos (6 mg, 0.012 mmol)和碳酸铯(117 mg, 0.36 mmol)加入装有 THF(1.0 mL)和水(0.1 mL)的微波管中。氮气保护下, 于 80°C 反应 24 小时。反应不完全, 将其放入微波中, 于 125°C, 150W, 反应 1 小时。反应液冷却后, 过滤, 四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后, 残留物经 Prep-HPLC 纯化, 得化合物 **17** (86 mg, 50%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/e 470.0 (M+H)⁺。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 5.58 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.92 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.85 (s, 2H), 3.83 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.13 (d, 2H, $J = 11.0$ Hz), 2.14 (t, 2H, $J = 11.5$ Hz), 1.76-1.73 (m, 4H), 1.49 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 1.46 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 1.16 (s, 6H)。

化合物 18 的合成路线

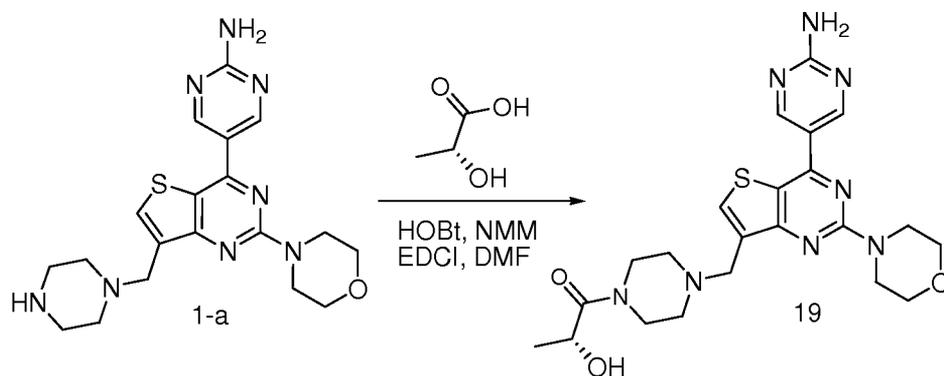


化合物 18 的合成

将 **1-a** (60 mg, 0.146 mmol)和 L-乳酸(13.2 mg, 0.146 mmol)溶于 DMF (2 ml) 中, 再依次加入 HOBt (25 mg, 0.186 mmol), NMM (0.372 mmol)和 EDCI (36 mg, 0.186 mmol)。反应液在 25°C 下搅拌 24 小时后, 加水 (5 mL) 淬灭

反应。再用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有机相先后经饱和食盐水(30 ml×2)洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残留物经薄层制备分离板色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化得到化合物 **18**(30 mg, 收率 42%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 485.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.47 (dd, 1H, $J = 13.0$ Hz, 6.5 Hz), 3.93 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.86 (s, 2H), 3.85 (t, 4H, $J = 5.5$ Hz), 3.78 (t, 1H, $J = 3.5$ Hz), 3.63 (t, 1H, $J = 3.5$ Hz), 3.48 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz), 2.60 (s, 4H), 1.32 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz)。

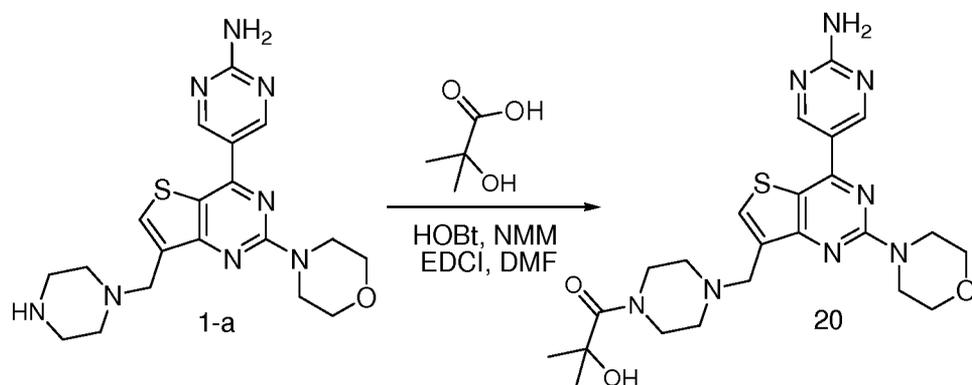
化合物 **19** 的合成路线



化合物 **19** 的合成

将 **1-a** (70 mg, 0.17 mmol)和 L-乳酸(16.2 mg, 0.17 mmol)溶于 DMF (2 ml)中，再依次加入 HOBt (29 mg, 0.217 mmol)，NMM (0.434 mmol)和 EDCI (42 mg, 0.217 mmol)。反应液在 25℃下搅拌 24 小时后，加水(5 mL)淬灭反应。再用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有机相先后经饱和食盐水(30 ml×2)洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残留物经薄层制备分离板色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化得到化合物 **19**(50 mg, 收率 61%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 485.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 4.39 (dd, 1H, $J = 13.5$ Hz, 7.0 Hz), 3.85 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.79 (s, 2H), 3.77 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.71 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 3.54 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz), 3.40 (m, 2H), 2.52 (s, 4H), 1.24 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz)。

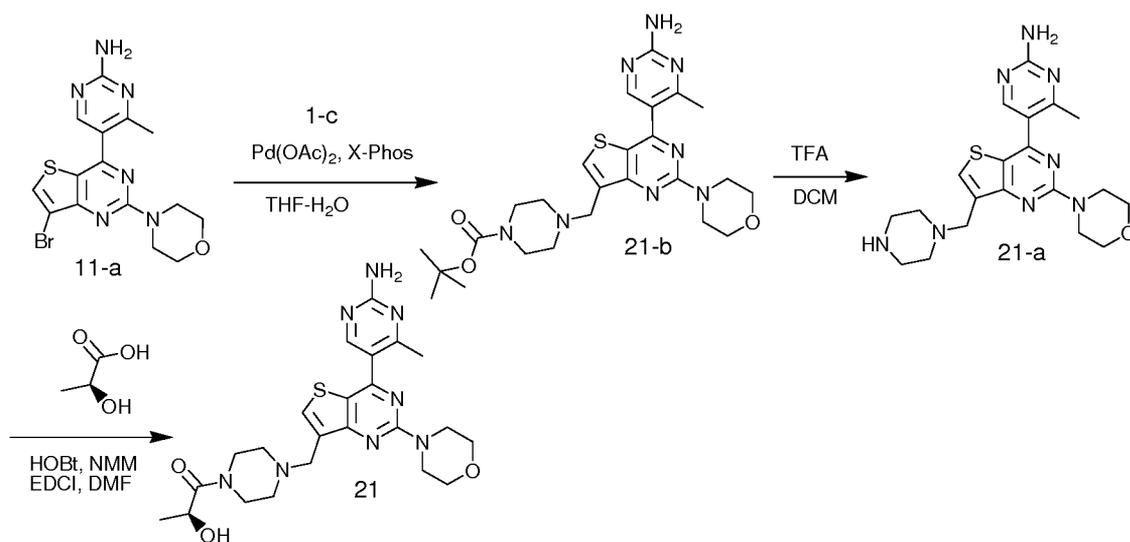
化合物 **20** 的合成路线



化合物 20 的合成

按照合成化合物 19 相同的操作步骤，以 1-a (65 mg, 0.157 mmol) 和 2-甲基乳酸 (18 mg, 0.173 mmol) 为原料，得到化合物 20 (40 mg, 收率 51%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 499.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 3.82 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.80 (s, 2H), 3.72 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.32 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 1.27 (s, 6H)。

化合物 21 的合成路线



化合物 21-b 的合成

往反应管中加入化合物 11-a (366 mg, 0.9 mmol)，化合物 1-c (485 mg, 1.8 mmol)，Pd(OAc)₂ (40 mg, 0.18 mmol)，x-Phos (43 mg, 0.09 mmol)，Cs₂CO₃ (879 mg, 2.7 mmol)，THF (3.6 mL)，H₂O (0.4 mL)。混合物在氮气保护下，于 80℃ 搅拌过夜。冷却后，反应液用 100-200 目硅胶过滤，

滤饼用 THF 洗，合并滤液，浓缩。残余物经柱层析纯化得化合物 **21-b** (382 mg, 81%)。LC-MS (ESI): m/z 527.3(M+H)⁺。

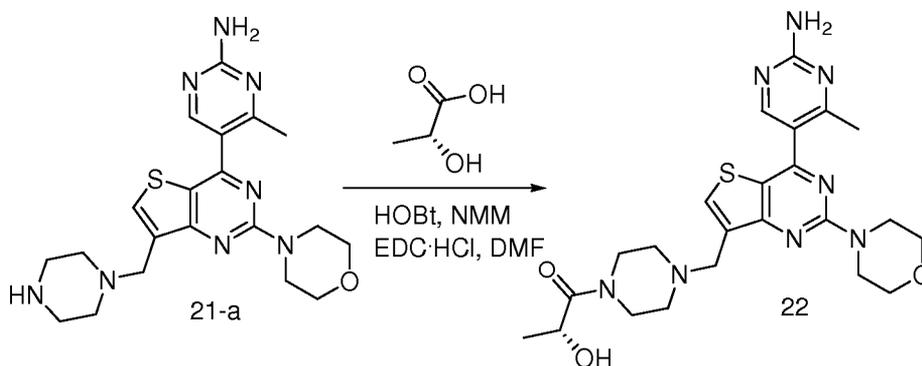
化合物 **21-a** 的合成

将 **21-b**(382 mg, 0.73 mmol)溶于 DCM(3 mL)后，再将 2.6 M 的 CF₃COOH/DCM(3 mL)慢慢加入其中，并让反应液在常温下搅拌 1 小时。然后将反应液浓缩并加入碳酸钠的饱和溶液(5 mL)。常温搅拌 5 分钟后，混合物用 DCM 萃取(10 mL×6)，有机相先后经饱和食盐水 (20 mL×2) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，即得到化合物 **21-a** (180 mg, 收率 58%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 427.2(M+H)⁺。

化合物 **21** 的合成

将 **21-a** (90 mg, 0.21 mmol)和 L-乳酸(21 mg, 0.22 mmol)溶于 DMF (2 mL)中，再依次加入 HOBT (43 mg, 0.32 mmol)，NMM (64 mg, 0.63 mmol)和 EDCI (61 mg, 0.32 mmol)。反应液在 25℃下搅拌过夜。次日，反应液加水 (30 mL)淬灭，再用二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有机相先后经饱和食盐水(10 mL×2)洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残留物经 Prep-TLC (DCM/MeOH =20/1)纯化得到目标化合物 **21** (25 mg, 收率 24%)，白色固体。LC-MS (ESI): m/z 499.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ (加了两滴氘代甲醇)): δ 8.43 (1H, s), 7.74 (1H, s), 4.39 (1H, q), 3.64-3.90 (12H, m), 3.48-3.61 (1H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 2.46-2.65 (4H, m), 2.43 (3H, s), 1.26 (3H, d)。

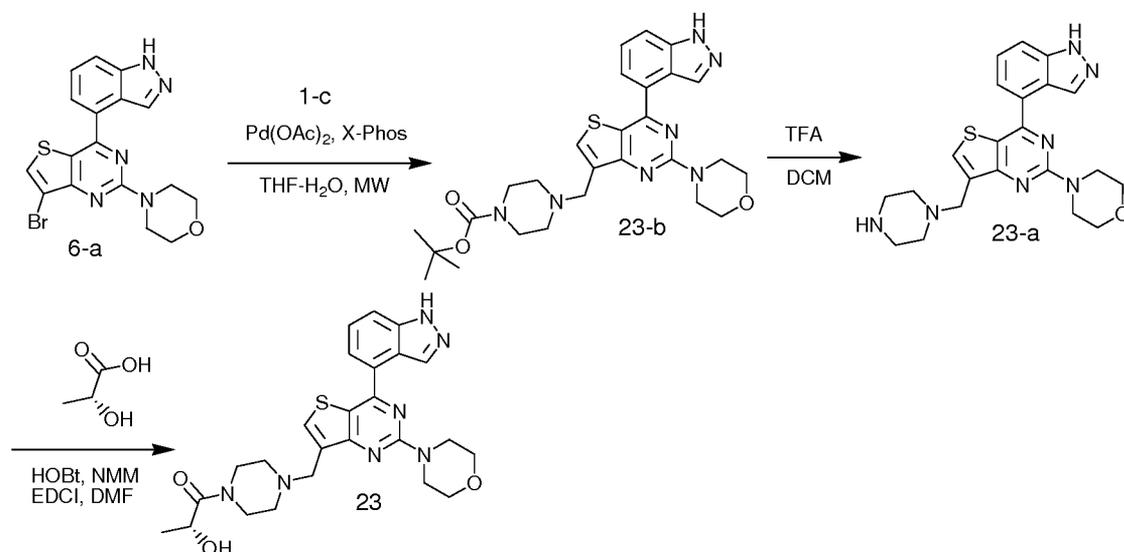
化合物 **22** 的合成路线



化合物 **22** 的合成

将 **21-a**(90 mg, 0.21 mmol)和 D-乳酸(21 mg, 0.22 mmol)溶于 DMF(2 mL)中,再依次加入 HOBt (43 mg, 0.32 mmol), NMM (64 mg, 0.63 mmol)和 EDCI (61 mg, 0.32 mmol)。反应液在 25℃下搅拌过夜。次日,反应液加水(30 ml)淬灭。再用二氯甲烷(30 mL×3)萃取,有机相先后经饱和食盐水(10 mL×2)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残留物用 Prep-TLC(DCM/MeOH =20/1)纯化得到目标化合物 (29 mg, 收率 28%),白色固体。LC-MS (ESI): m/z 499.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ (加了两滴氘代甲醇)): δ 8.44 (1H, s), 7.74 (1H, s), 4.39 (1H, q), 3.66-2.96 (12H, m), 3.48-3.61 (1H, m), 3.33-3.48 (2H, m), 2.47-2.66 (4H, m), 2.44 (3H, s), 1.26 (3H, d)。

化合物 **23** 的合成路线



化合物 **23-b** 的合成

按照合成化合物 **21-b** 相同的操作步骤,以 **6-a**(374 mg, 0.9 mmol)和 **1-c** (485 mg, 1.8 mmol)为原料,得到化合物 **23-b**(169 mg, 收率 35%),黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 536.2 (M+H)⁺。

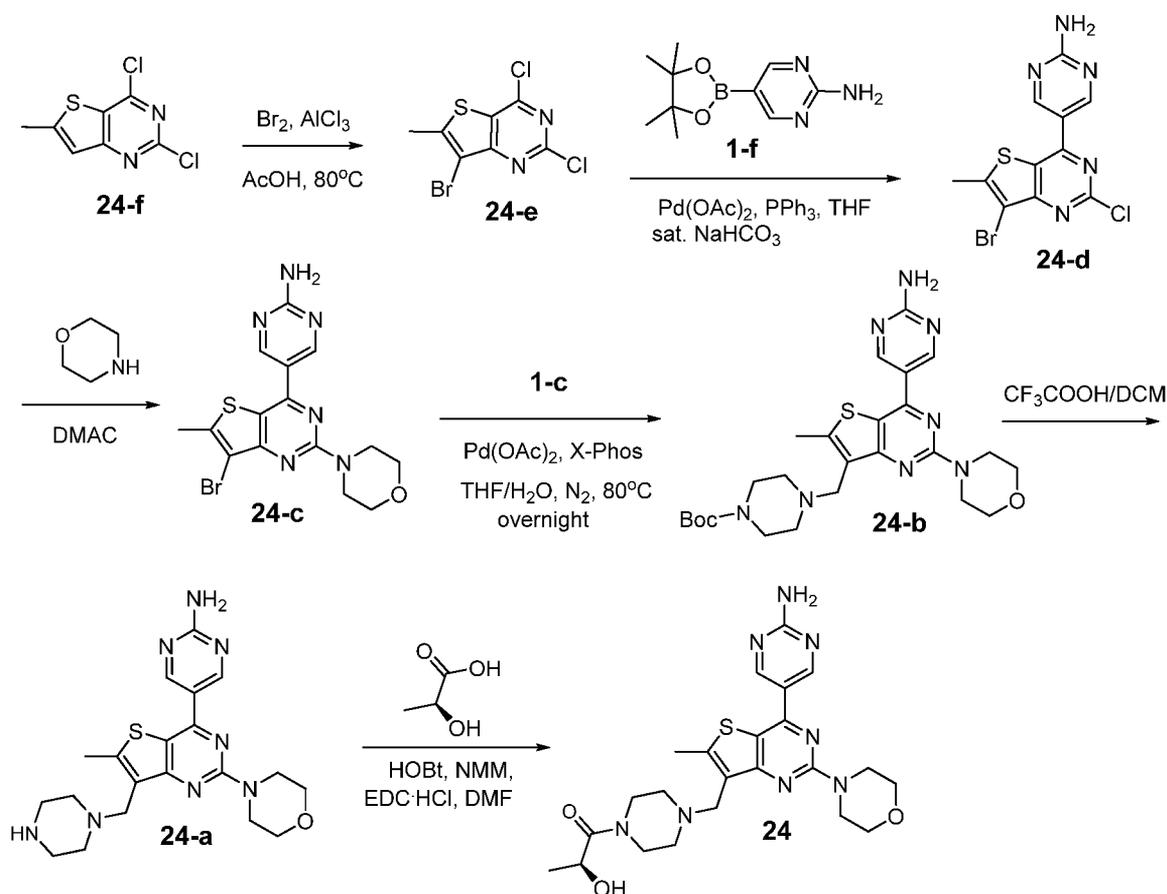
化合物 **23-a** 的合成

按照合成化合物 **21-a** 相同的操作步骤,以 **23-b**(160 mg, 0.3 mmol)为原料,得到化合物 **23-a**(102 mg, 收率 78%),黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 436.2 (M+H)⁺。

化合物 23 的合成

按照合成化合物 22 相同的操作步骤，以 23-a(37.4 mg, 0.086 mmol)和 D-乳酸 (16 mg, 0.17 mmol) 为原料，得到化合物 23 (15 mg, 收率 34%)，黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 508.3 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.48-7.59 (1H, m), 4.45 (1H, q), 3.92-4.02 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.81-3.87 (4H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 2.52-2.73 (4H, m), 1.32 (3H, d), 3.75-3.82 (1H, m), 3.56-3.71 (1H, m)。

化合物 24 的合成路线



化合物 24-e 的合成

将溴 (0.72 mL, 13.8 mmol) 的乙酸 (5 mL) 溶液在常温下慢慢滴加到 24-f (参照专利: WO 2007/023382 A2 方法制备) (992 mg, 4.6 mmol) 和三氯化铝 (1.23 g, 9.2 mmol) 的乙酸 (15 mL) 溶液中。滴加完毕，加热至 80°C 反应 6 小时。反应结束后，冷却，反应液倒入乙酸乙酯 (40 mL) 中，水洗

(40 mL), 再用 5% 的硫代硫酸钠溶液 (40 mL × 2) 洗去溴的颜色。水相用乙酸乙酯 (120 mL × 2) 萃取, 合并的有机相先后用饱和的碳酸氢钠溶液 (100 mL) 洗, 饱和食盐水 (200 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到目标化合物 **24-e** (1.035 g, 收率 76%), 淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 296.9 (M+H)⁺。

化合物 **24-d** 的合成

将 **24-e** (287 mg, 0.97 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 0.1 mmol) 和三苯基磷 (51 mg, 0.194 mmol) 溶于四氢呋喃 (14 mL) 中, 在常温下搅拌 5 分钟后, 加入化合物 **1-f** (237 mg, 1.07 mmol) 和碳酸氢钠的饱和溶液 (1.4 mL), 氮气保护下, 于 90°C 反应一夜。冷却, 过滤, 四氢呋喃冲洗, 将洗液和滤液浓缩。残留物用柱层析 (石油醚/四氢呋喃 = 1/1) 纯化得到目标化合物 **24-d** (137 mg, 收率 45%), 淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 355.9 (M+H)⁺。

化合物 **24-c** 的合成

将 **24-d** (137 mg, 0.39 mmol) 和吗啡啉 (0.86 mmol) 溶于 DMAC (6 mL) 中, 在氮气保护下, 加热至 94°C 反应过夜。冷却, 加入水 (12 mL), 析出固体, 过滤, 水洗, 乙醚淋洗, 干燥, 得到目标化合物 **24-c** (152 mg, 收率 90%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 407.1 (M+H)⁺。

化合物 **24-b** 的合成

将 **24-c** (152 mg, 0.37 mmol), **1-c** (150 mg, 0.56 mmol), 醋酸钯 (9 mg, 0.037 mmol), X-phos (18 mg, 0.037 mmol) 和碳酸铯 (362 mg, 1.11 mmol) 加入装有 THF (2.0 mL) 和水 (0.2 mL) 的反应管中。氮气保护下, 于 80°C 反应过夜。冷却, 过滤, 用 THF 淋洗, 将洗液和滤液浓缩。残余物用薄层制备分离板色谱法 (DCM/MeOH = 20/1) 纯化得到目标化合物 **24-b** (148 mg, 收率 75%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 527.2 (M+H)⁺。

化合物 **24-a** 的合成

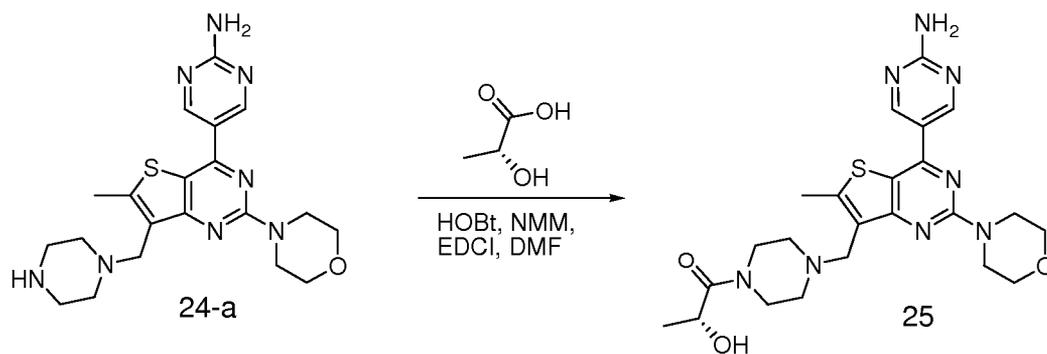
将 **24-b** (148 mg, 0.28 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 后, 再将 2.6 M 的 CF₃COOH/DCM (10 mL) 慢慢加入其中, 并让反应液在常温下搅拌 1 小时。

然后将反应液浓缩并加入碳酸钠的饱和溶液 (10 mL)。常温搅拌 5 分钟后, 混合物用二氯甲烷萃取 (10 mL×3), 有机相用饱和食盐水洗 (30 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩即得到目标化合物 **24-a**(113 mg, 收率 94%), 淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 427.2 (M+H)⁺。

化合物 **24** 的合成

将 **24-a** (57 mg, 0.134 mmol) 和 L-乳酸 (13 mg, 0.147 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 再依次加入 HOBT (27 mg, 0.201 mmol), NMM (0.402 mmol) 和 EDCI (39 mg, 0.201 mmol)。反应液在常温中搅拌过夜后, 加水 (6 mL) 淬灭反应。再用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用薄层制备分离板色谱法 (DCM/MeOH =10/1) 纯化得到目标化合物 **24** (20 mg, 收率 31%), 淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 499.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.37 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.88 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.35 (t, 4H, $J = 4.0$ Hz), 3.77 (t, 4H, $J = 4.0$ Hz), 3.69 (s, 2H), 3.66 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 3.50 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 3.31 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.57 (s, 3H), 2.45 (t, 4H, $J = 4.0$ Hz), 1.24 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz)。

化合物 **25** 的合成路线

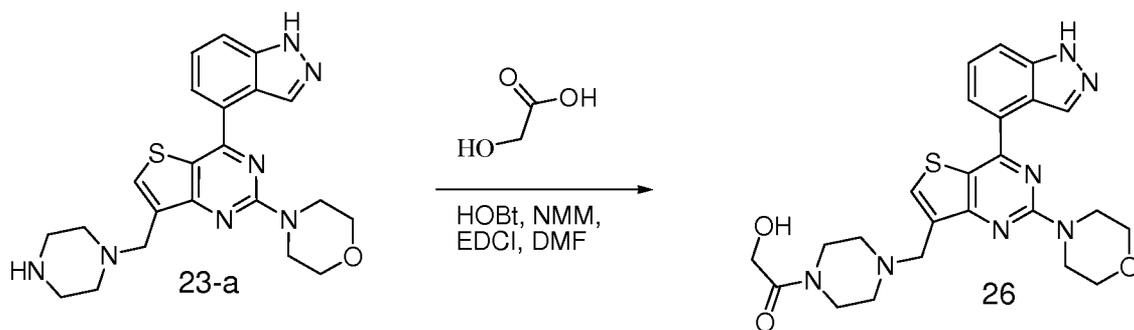


化合物 **25** 的合成

按照与化合物 **24** 的合成相同的操作步骤, 以 **24-a** (56 mg, 0.134 mmol) 和 D-乳酸 (13 mg, 0.147 mmol) 为原料, 得到目标化合物 **25**(23 mg, 收率 35%), 淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 499.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) : δ 9.01 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.38 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.87 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.83 (t, 4H, $J = 5.2$ Hz), 3.77 (t, 4H, $J = 5.2$ Hz), 3.69 (s, 2H), 3.66 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 3.50 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz), 3.31 (t, 2H, $J = 4.0$ Hz), 2.57 (s, 3H), 2.45 (t, 4H, $J = 4.0$ Hz), 1.24 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz)。

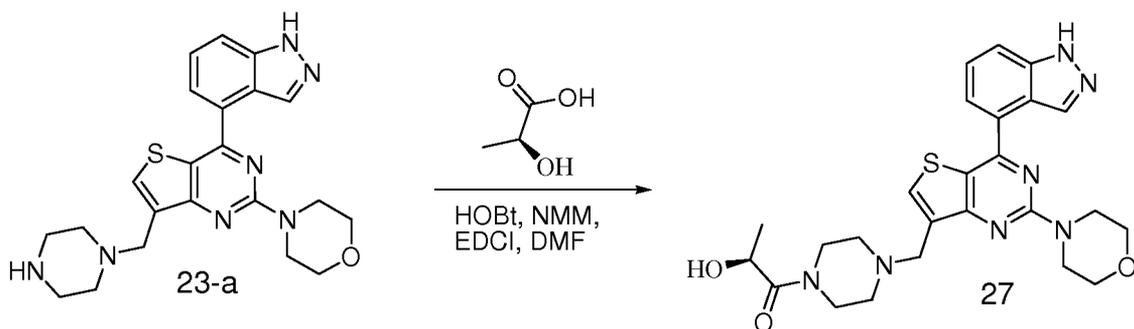
化合物 26 的合成路线



化合物 26 的合成

将 **23-a** (0.185 mmol) 和乙醇酸 (22 mg, 0.278 mmol) 溶于 DMF (2.5 mL) 中, 再依次加入 HOBt (38 mg, 0.278 mmol), NMM (1.85 mmol) 和 EDCI (54 mg, 0.278 mmol)。反应液在 25℃ 下搅拌过夜。次日, 反应液加水 (4 mL) 淬灭。再用二氯甲烷 (10 mL \times 3) 萃取, 合并的有机相用水 (10 mL \times 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用 Prep-TLC (DCM/MeOH = 15/1) 纯化得到化合物 **26** (30 mg, 收率 33%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 494.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.58 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.48-7.58 (1H, m), 4.16 (2H, s), 3.91-4.05 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.79-3.87 (4H, m), 3.72 (2H, t), 3.48 (1H, s), 3.32 (2H, t), 2.53-2.69 (4H, m)。

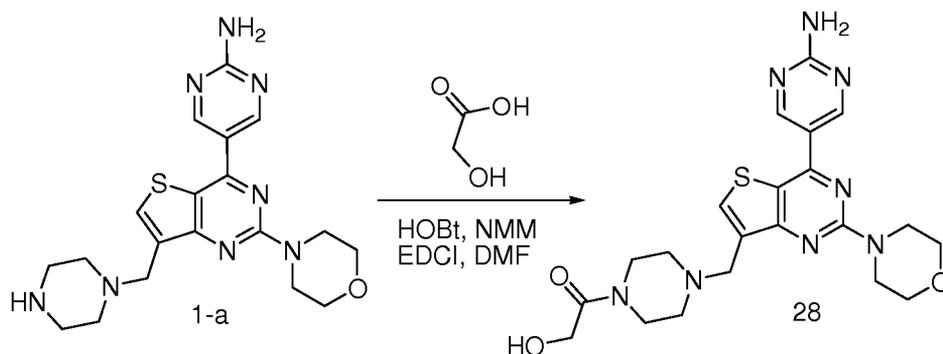
化合物 27 的合成路线



化合物 27 的合成

将 **23-a** (0.185 mmol) 和 L-乳酸 (16 mg, 0.172 mmol) 溶于 DMF (1.5 mL) 中, 再依次加入 HOBt (18 mg, 0.129 mmol), NMM (0.1 mL, 0.90 mmol) 和 EDCI (25 mg, 0.129 mmol)。反应液在 25°C 下搅拌过夜。次日, 反应液加水淬灭。再用二氯甲烷萃取, 有机相依次用水洗, 饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物经两次 Prep-TLC 纯化(展开剂: 第一次 DCM/MeOH = 10/1; 第二次 THF) 得到化合物 **27** (20 mg, 收率 46%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 508.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.48-7.59 (1H, m), 4.46 (1H, q), 3.92-4.50 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.80-3.87 (4H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 3.57-3.69 (1H, m), 3.36-3.53 (4H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 1.32 (3H, d)。

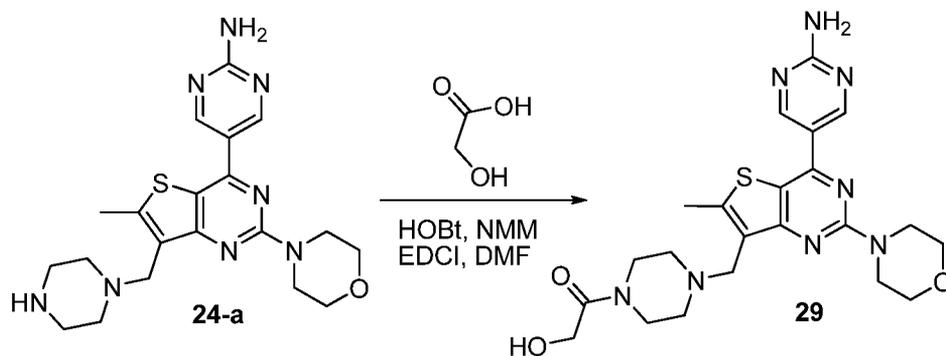
化合物 28 的合成路线



化合物 28 的合成

按照与化合物 **26** 的合成相同的操作步骤, 以 **1-a** (0.18 mmol) 为原料, 得到目标化合物 **28** (40 mg, 收率 47%), 淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 471.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.13 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.15 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz), 3.88-3.97 (m, 4H), 3.79-3.88 (m, 6H), 3.67-3.74 (m, 2H), 3.62 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz), 3.30 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 2.53-2.63 (m, 4H)。

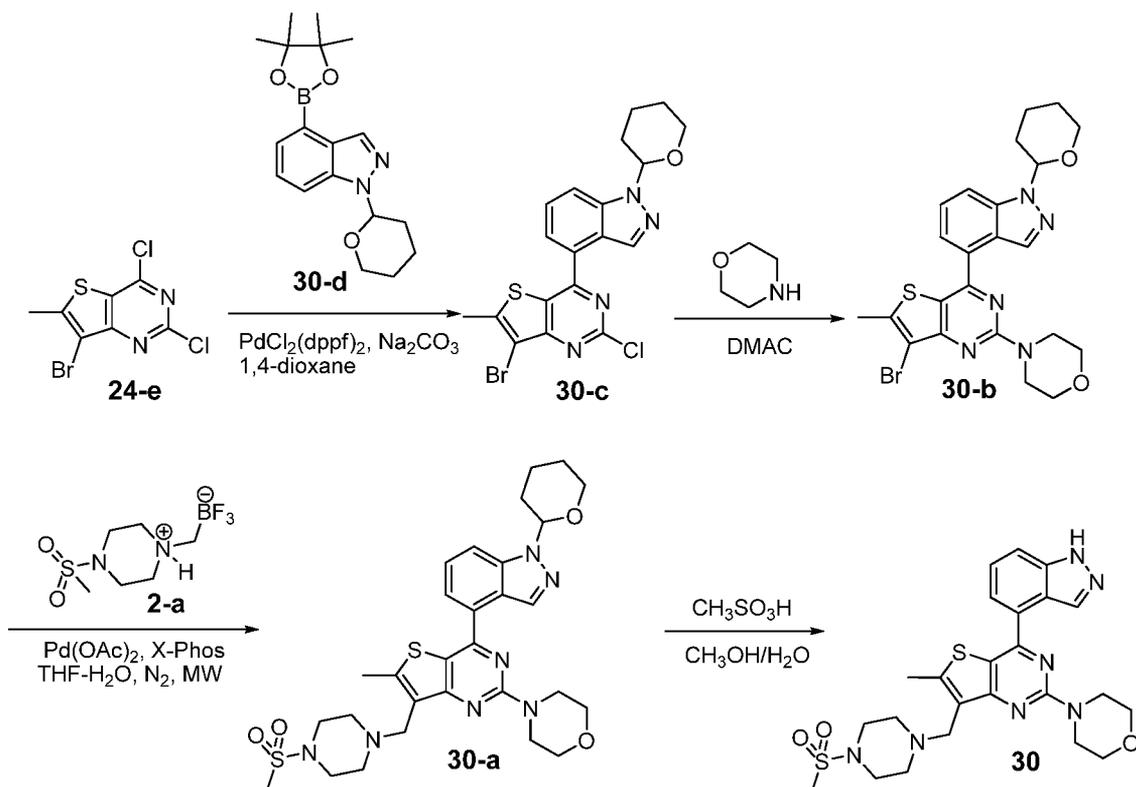
化合物 29 的合成路线



化合物 **29** 的合成

按照与化合物 **26** 的合成相同的操作步骤，以 **24-a** (0.164 mmol) 为原料，得到目标化合物 **29** (45 mg, 收率 57%)，淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 485.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.84 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.27 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz), 2.66 (s, 3H), 2.55 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz)。

化合物 **30** 的合成路线



化合物 **30-c** 的合成

将 **24-e** (290 mg, 0.98 mmol), **30-d** (642 mg, 1.96 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (80 mg, 0.098 mmol), 2 M 碳酸钠溶液(2.5 mL)加入至装有二氧六环(25 mL)的烧瓶中, 氮气保护下, 于 80°C 反应一夜。反应完, 冷却, 加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。残留物经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化得到化合物 **30-c** (106 mg, 收率 24%), 白色固体。LC-MS (ESI): m/z 463.0 (M+H)⁺。

化合物 **30-b** 的合成

将 **30-c** (106 mg, 0.23 mmol)和吗啉 (44 mg, 0.50 mmol), 溶于 DMAC(3 mL)中, 反应液在氮气保护下, 于 94°C 搅拌过夜。次日, 将反应液冷至室温, 加入水(6 mL)。析出固体, 过滤, 滤饼用水洗, 干燥即得到化合物 **30-b** (125 mg, 收率 90%), 淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 514.1 (M+H)⁺。

化合物 **30-a** 的合成

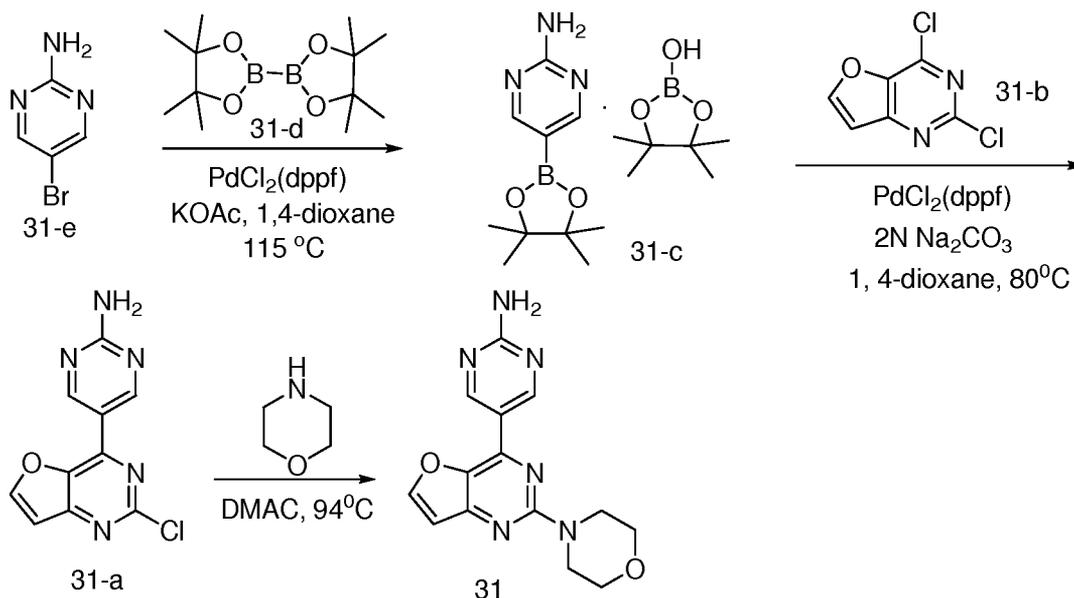
将 **30-b** (125 mg, 0.25 mmol), **2-a** (123 mg, 0.50 mmol), 醋酸钯(6 mg, 0.025 mmol), X-phos (12 mg, 0.025 mmol)和碳酸铯(245 mg, 0.75 mmol)加入装有 THF(1.0 mL)和水(0.1 mL)的微波管中。氮气保护下, 将其放入微波中, 于 125°C, 150W, 反应 1 小时。反应液冷却后, 过滤, 四氢呋喃洗涤。滤液和洗液合并浓缩后, 残留物经薄层制备板层析分离纯化 (DCM/MeOH = 20/1) 得到化合物 **30-a** (76 mg, 收率 51%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 612.2 (M+H)⁺。

化合物 **30** 的合成

将 **30-a** (76 mg, 0.124 mmol)溶于甲醇(4.5 mL)和水(1.5 mL)中, 滴加入甲磺酸(60 mg, 0.62 mmol)。反应液在氮气的保护下, 先在常温下搅拌 1 小时, 然后加热到 65°C 并反应过夜。将反应液冷却至室温后, 滴加饱和的碳酸氢钠溶液至 pH 约为 7-8, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相经饱和食盐水(30 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物经薄层制备板层析分离纯化 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化得到化合物 **30** (60 mg, 收率 92%), 淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 528.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃OD): δ 8.54

(s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.97 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.87 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.83 (s, 2H), 3.24 (s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 2.63 (s, 3H)。

化合物 **31** 的合成路线



化合物 **31-c** 的合成

在一个干燥的 1000 mL 的烧瓶中加入 **31-e** (20 g, 115 mmol), **31-d** (32.2 g, 126.5 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4.68 g, 5.75 mmol), KOAc (33.86 g, 345 mmol) 和 1,4-二氧六环 (600 mL)。反应液在氮气的保护下, 115 °C 回流过夜。将反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (1000 mL) 超声 15 分钟后过滤, 有机相先后经水洗 (1000 mL \times 2), 食盐水洗 (1000 mL), 无水硫酸钠干燥, 滤液经短硅胶柱 (约 5 厘米高) 过滤, 浓缩。粗产品用二氯甲烷/石油醚 (1/3) 处理, 过滤, 用石油醚洗涤。所得固体在乙醚中回流后, 过滤得到目标化合物 **31-c** (18.65 g, 收率 45%), 灰白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.37 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 1.26 (s, 12H), 1.16 (s, 12H)。

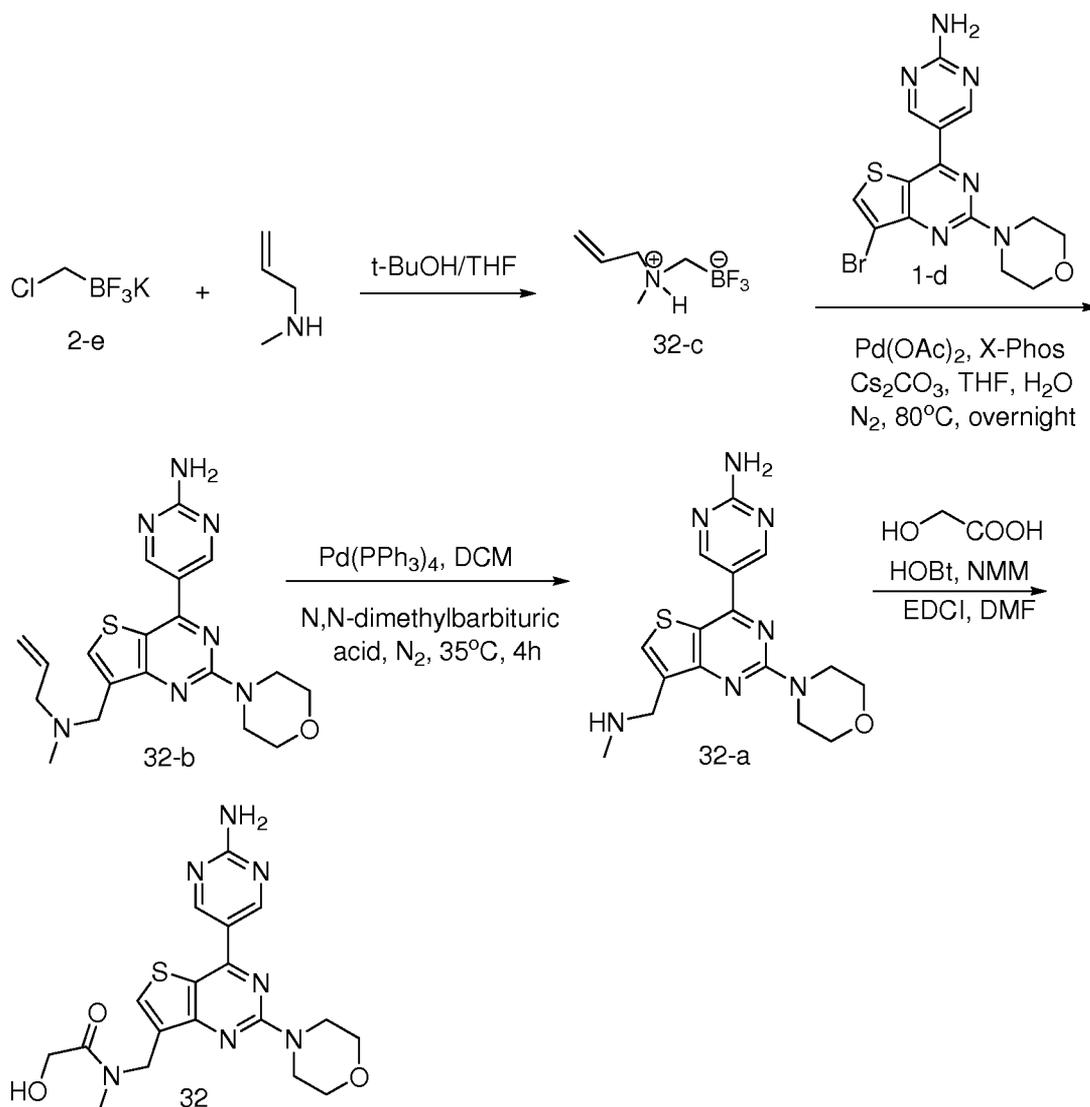
化合物 **31-a** 的合成

往反应瓶中加入化合物 **31-c**(0.088 mmol), **31-b** (参照专利: WO 2011/079230 A2 方法制备) (15 mg, 0.080 mmol), PdCl₂(dppf) (3 mg, 0.004 mmol), 2 N 碳酸钠水溶液 (0.12 mL, 0.24 mmol), 1, 4-二氧六环 (3 mL)。混合物在氮气保护下, 于 80°C 搅拌过夜。反应混合液浓缩后, 残留物用水 (15 mL) 稀释, 水相用二氯甲烷 (15 mL×2) 萃取。合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得粗产物 **31-a** (35 mg), 未经纯化直接用于下一步反应)。LC-MS (ESI): $m/z = 248.1 [M+H]^+$ 。

化合物 **31** 的合成

将化合物 **31-a** (35 mg, 0.142 mmol), 吗啉 (62 mg, 0.71 mmol) 和 N, N-二甲基乙酰胺 (2 mL) 的混合物加热至 94°C 反应过夜。反应物冷至室温后浓缩, 残余物用乙酸乙酯稀释, 用氨水洗, 分出的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后的残余物经 HPLC 分离纯化得化合物 **31** (8 mg, 19.0%)。LC-MS (ESI): $m/z = 299.1 [M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.26 (2H, s), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.32 (2H, s), 3.80-3.82 (4H, m), 3.75-3.77 (4H, m)。

化合物 **32** 的合成路线



化合物 **32-c** 的合成

往封管中加入化合物 **2-e** (3.12 g, 20.0 mmol), 甲基烯丙基胺 (3.4 mL, 40.0 mmol), THF (11 mL), 叔丁醇 (5 mL)。反应液在氮气保护下, 于 80°C 下搅拌过夜。次日, 将反应液浓缩, 剩余物中加入丙酮回流, 慢慢加入乙醚使沉淀析出, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **32-c** (3.12 g, 69%), 白色固体。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (1H, brs), 5.77-5.99 (1H, m), 5.35-5.51 (2H, m), 3.56 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.59 (3H, s), 1.92 (2H, brs)。

化合物 **32-b** 的合成

将 **1-d** (100 mg, 0.246 mmol), **32-c** (189 mg, 1.23 mmol), 乙酸钯 (6 mg, 0.0246 mmol), X-Phos (12 mg, 0.0246 mmol), 碳酸铯 (240 mg, 0.738 mmol),

THF (1.0 mL) 和水 (0.1 mL) 加入微波管中。氮气保护下, 于 80°C 反应过夜。反应结束后过滤, 用 THF 淋洗, 浓缩。残留物经薄层制备板层析分离 (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) 纯化得到 **32-b** (22 mg, 收率 23%), 淡黄色固体。

LC-MS (ESI): m/z 398.2 [M+H]⁺。

化合物 **32-a** 的合成

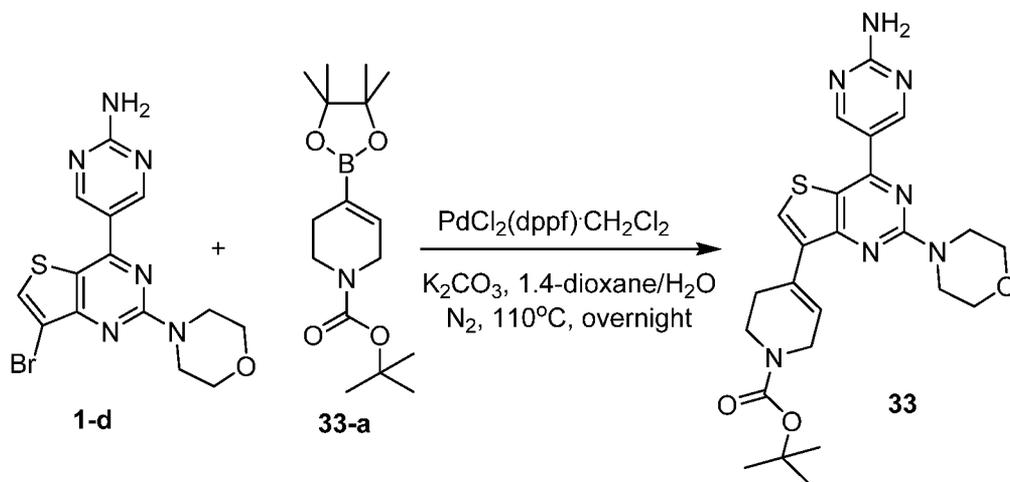
将 **32-b** (48 mg, 0.12 mmol), 四(三苯基膦)钯 (14 mg, 0.012 mmol), 和 N, N-二甲基巴比妥酸 (57 mg, 0.36 mmol) 溶于二氯乙烷 (12 mL) 中, 反应混合物在氮气保护下, 于 35°C 反应 4 小时。将反应液浓缩, 残余物溶于乙酸乙酯中 (30 mL), 用 0.1 M 的碳酸钠洗涤 (10 mL × 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物 **32-a** (13 mg, 收率 30%), 黄色固体。

LC-MS (ESI): m/z 358.1 [M+H]⁺。

化合物 **32** 的合成

将 **32-a** (16 mg, 0.045 mmol) 和乙醇酸 (4 mg, 0.054 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 再依次加入 HOBt (10 mg, 0.068 mmol), NMM (15 ul, 0.135 mmol) 和 EDC·HCl (13 mg, 0.068 mmol)。反应液在常温中搅拌过夜后, 加水 (6 mL) 淬灭反应。用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取, 有机相经食盐水洗 (30 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品经 Prep-HPLC 纯化得化合物 **32** (14 mg, 收率 74%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 416.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-MeOD): δ 9.02 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.85 (t, 4H, J = 4.4 Hz), 3.77 (t, 4H, J = 4.0 Hz), 2.91 (s, 3H)。

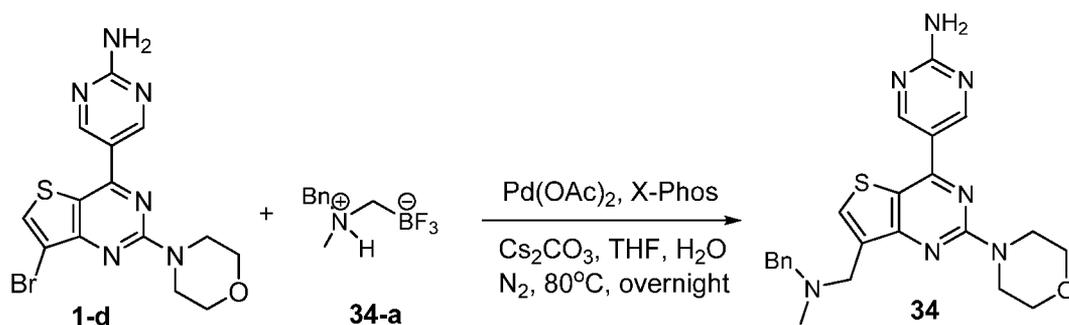
化合物 **33** 的合成路线



化合物 33 的合成

将 **1-d** (300 mg, 0.756 mmol), **33-a** (参照专利: WO 2008/088881 方法制备) (284 mg, 0.918 mmol), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (63 mg, 0.077 mmol), 碳酸钾 (317 mg, 2.23 mmol) 和二氧六环 (25 mL) 加入烧瓶中, 氮气保护下, 于 110°C 反应一夜。冷却反应液, 用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 水洗 (50 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品经 Prep-HPLC 纯化, 得到化合物 **33** (151 mg, 收率 40%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 496.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-MeOD): δ 9.09 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.87 (s, 4H), 3.70 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 2.66 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)。

化合物 34 的合成路线

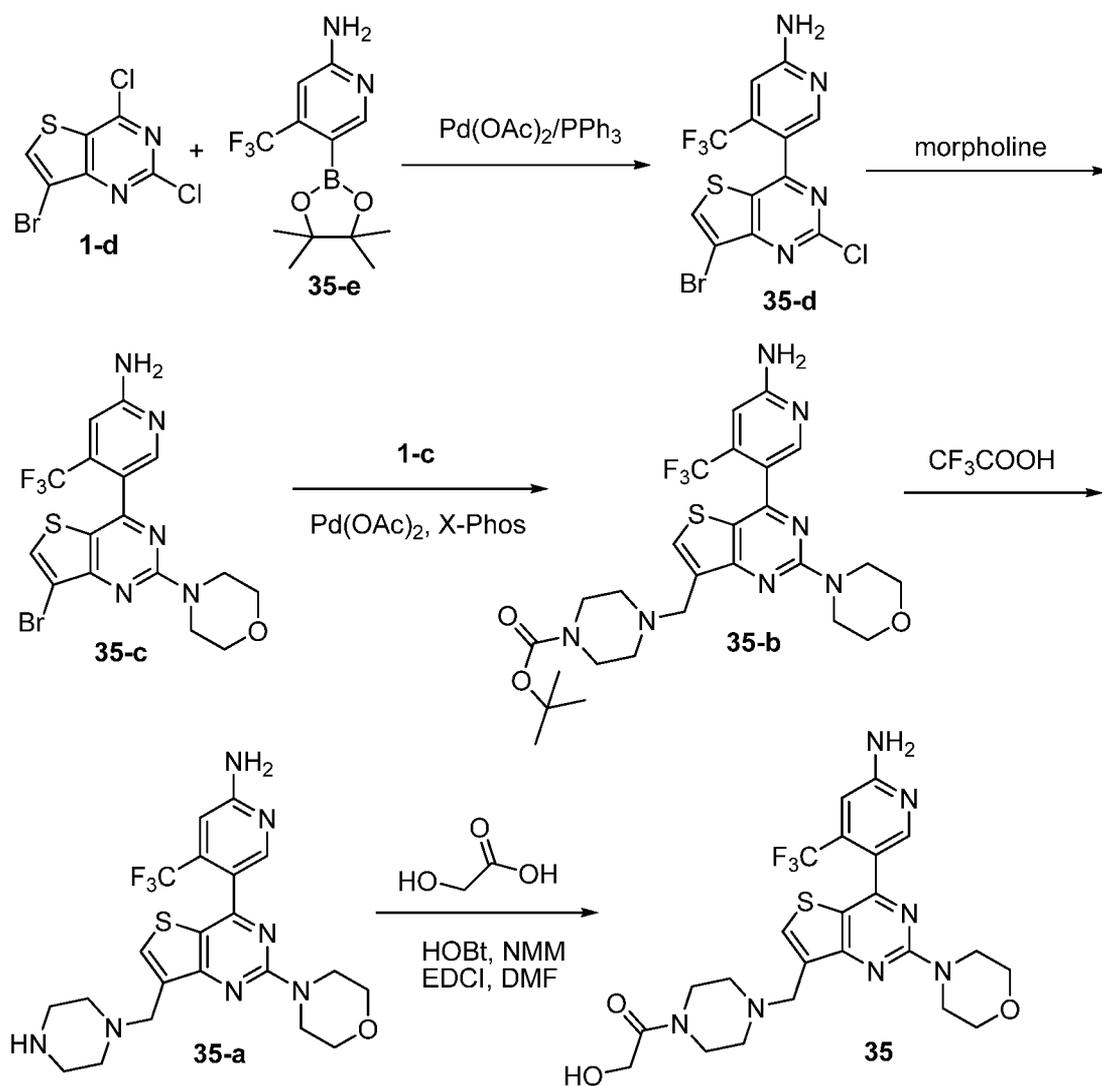


化合物 34 的合成

将 **1-d** (600 mg, 1.53 mmol), **34-a** (参照文献: J. Org. Chem. 2011, 76, 2762–2769 方法制备) (466 mg, 2.3 mmol), 乙酸钯 (34 mg, 0.153 mmol),

X-Phos (73 mg, 0.153 mmol), 碳酸铯 (1.495 g, 4.59 mmol), THF (6.0 mL) 和水 (0.6 mL) 加入微波管中。氮气保护下, 于 80°C 反应过夜。过滤, 用 THF 淋洗, 将滤液浓缩。粗品经薄层制备板层析分离(DCM/MeOH = 20/1) 纯化后再经二氯甲烷/乙醚(1/4)及乙醚洗涤得到化合物 **34** (510 mg, 收率 75%), 黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 448.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-MeOD): δ 9.10 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.35 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 3.89 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.86 (s, 2H), 3.84 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.64 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

化合物 **35** 的合成路线



化合物 35-d 的合成

往反应瓶中加入 **1-d** (70 mg, 0.25 mmol), **35-e** (参照文献: ACS Med. Chem. Lett. 2011, 2, 774–779 方法制备)(71 mg, 0.25 mmol), 三苯基磷(14 mg, 0.05 mmol), 醋酸钨(8 mg, 0.04 mmol), THF (3 mL), 饱和碳酸氢钠水溶液(0.3 mL)。氮气保护下, 于 90°C 下搅拌过夜。反应液经硅藻土过滤, 用 THF 淋洗, 浓缩。残余物经制备薄层板层析纯化得 **35-d** (39 mg, 39%)。LC-MS (ESI): $m/z = 408.9 [M+H]^+$ 。

化合物 35-c 的合成

往化合物 **35-d** (49 mg, 0.12 mmol) 的 DMAC (3 mL) 溶液中加入吗啉(40 μ L, 0.45 mmol)。在氮气保护下, 加热至 94°C 反应过夜。冷却, 加入水(6 mL), 混合物用二氯甲烷萃取。二氯甲烷层先后经水洗, 饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经制备薄层板层析纯化得 **35-c** (51 mg, 92%)。LC-MS (ESI): $m/z = 460.0 [M+H]^+$ 。

化合物 35-b 的合成

往 5 mL 微波管中加入化合物 **35-c** (51 mg, 0.11 mmol), **1-c** (59 mg, 0.22 mmol), X-Phos (12 mg, 0.02 mmol), 碳酸铯(107 mg, 0.33 mmol), 醋酸钨(6 mg, 0.03 mmol), THF (1 mL), 水(0.1 mL)。氮气保护下, 于 80°C 下搅拌过夜。反应液经硅藻土过滤, 用 THF 淋洗, 浓缩。残余物经制备薄层板层析纯化得 **35-b** (49 mg, 76%)。LC-MS (ESI): $m/z = 580.3 [M+H]^+$ 。

化合物 35-a 的合成

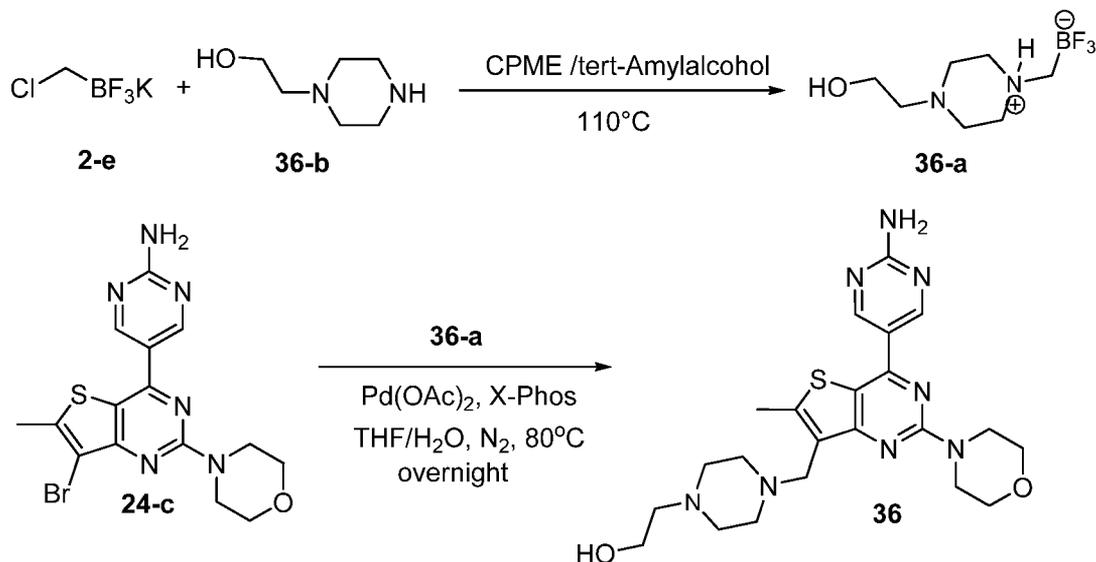
往化合物 **35-b** (49 mg, 0.08 mmol) 的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入三氟乙酸(1.5 mL)。反应液于常温下搅拌 1 小时, 浓缩。往剩余物中加入二氯甲烷和饱和碳酸钠水溶液。收集二氯甲烷层, 先后经水洗, 饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩得到 **35-a** (44 mg) 直接用于下一步反应。

化合物 35 的合成

往 **35-a** (44 mg, 0.092 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中分别加入乙醇酸(10 mg, 0.13 mmol), NMM (35 μ L, 0.313 mmol), HOBt (20 mg, 0.147 mmol), EDCI

(27 mg, 0.141 mmol)。反应液于 27°C 下搅拌过夜。往反应液中加入水和二氯甲烷。收集二氯甲烷层，先后经水洗，饱和氯化钠水溶液洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到化合物 **35** (21 mg, 48%)。LC-MS (ESI): $m/z = 538.2 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.46 (1H, s), 7.74 (1H, s), 6.90 (1H, s), 4.99 (2H, s), 4.15 (2H, s), 3.82-3.92 (6H, m), 3.75-3.82 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.31 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 2.51-2.68 (4H, m)。

化合物 **36** 的合成路线



化合物 **36-a** 的合成

往封管中加入 **2-e** (1.26 g, 8.07 mmol)，**36-b** (1.05 g, 8.07 mmol)，环戊基甲基醚(CPME) (24 mL)，叔戊醇 (8 mL)。氮气保护下，于 110°C 下搅拌过夜。将反应液浓缩，往剩余物中加入丙酮并回流，然后慢慢加入乙醚使沉淀析出，过滤，滤饼干燥得到化合物 **36-a** (1.04 g, 45%) 直接用于下一步反应。

化合物 **36** 的合成

将 **24-c** (100 mg, 0.246 mmol)，**36-a** (261 mg, 1.23 mmol)，乙酸铯 (6 mg, 0.025 mmol)，X-Phos (12 mg, 0.025 mmol)，碳酸铯 (240 mg, 0.738 mmol)，THF (1.0 mL) 和水 (0.1 mL) 加入微波管中。氮气保护下，于 80°C 反应过夜。冷却，过滤，用 THF 淋洗，将洗液和滤液浓缩。粗品用 Prep-HPLC 纯

化得化合物 **36** (20 mg, 收率 18%), 淡黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 471.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 2H), 3.91 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.84 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.77 (s, 2H), 3.62 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 2.65 (s, 3H), 2.59 (s, 4H), 2.54 (t, 6H, $J = 5.0$ Hz)。

效果实施例 1 PI3K α 和 PI3K δ 酶活性抑制 IC₅₀ 评价实验

1. 缓冲液配置: 50 mM HEPES, pH 7.5, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 100 mM NaCl, 0.03% CHAPS。

2. 化合物在 100%DMSO 中配置成浓度梯度, 加入 384 孔板, 最终 DMSO 浓度为 1%。

3. PI3K α 和 PI3K δ 酶用以下缓冲液稀释成最佳浓度: 50 mM HEPES, pH 7.5, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 100 mM NaCl, 0.03% CHAPS, 2 mM DTT。转移到 384 孔板中, 与化合物孵育一定时间。

4. 底物用以下缓冲液稀释成最佳浓度: 50 mM HEPES, pH 7.5, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 100 mM NaCl, 0.03% CHAPS, 2 mM DTT, 50 μ M PIP₂, Km 下的 ATP。加入 384 孔板起始反应, PI3K α 在室温下反应 1 小时, PI3K δ 在室温下反应 2 小时。

5. 用 Caliper Reader 读取转化率, 计算抑制率为两次测试平均值。

表 1 显示了对于选择的化合物对 PI3K α 和 PI3K δ 活性的 IC₅₀ 数值:

表1

化合物编号	IC ₅₀ on PI3K α (nM)	IC ₅₀ on PI3K δ (nM)
1	9.5	18
6	57	62
11	13.1	28.3

12	232	190
13	265	327
15	104	200
17	245	65.4
18	12.0	12.6
19	51.4	31.9
20	46.2	52.0
21	35	4.7
22	77	11
23	202	16
24	18.9	8.3
25	56	13
26	141	41
27	76	18
28	24	38
29	18	7
30	262.2	60.4
31	26	290
32	32	137
36	157	56

效果实施例 2 癌细胞增殖抑制测定

将处于对数生长期的癌细胞（A549, PC3, 或 U97-MG）以约 3000 个/孔的密度接种于 96 孔培养板, 90 μ L/孔, 每个浓度设双复孔。并设相应浓度的溶媒对照孔及无细胞对照孔。贴壁生长 24 小时再加实施例化合物或阳性对照药物, 10 μ L/孔, DMSO 终浓度为 0.5%。细胞在 10%Invitrogen 胎牛血清, 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂ 条件下培养 72 小时。加入 5 mg/mL MTT 溶液 10 μ L/孔, 37 $^{\circ}$ C 孵育 4 小时。加入用 ddH₂O 配置的三联液(10%SDS, 5%异丁醇, 10 mmol/L 盐酸), 100 μ L /孔, 37 $^{\circ}$ C 孵育过夜。酶标仪 580 nm 和 680 nm 下测定 OD 值, 通过计算获得实施例化合物对于癌细胞的 IC₅₀ 值, 实验数据见表 2:

表 2

化合物编号	A549(IC ₅₀ , μ M)	PC3 (IC ₅₀ , μ M)	U87-MG(IC ₅₀ , μ M)
1	2.9944	3.1394	6.5683
6	4.6422	6.1073	7.4109
11	6.4383	10.098	12.1719
17	4.8164	5.3876	7.8122
18	3.637	2.3144	8.8724
19	3.9947	2.6073	8.078
24	2.7395	2.0674	9.3573
25	6.6843	3.0606	11.2905
26	9.3333	3.2792	19.7315
28	2.5991	1.9357	4.4577
29	2.7024	1.4867	3.7358

从表 1 和表 2 可以看出本发明的化合物对 PI3 激酶的活性和一些癌细胞

的增殖都具有很好的抑制作用，是一类极具潜力的治疗或预防与 PI3 激酶相关的疾病或病症，特别是癌症的药物。

效果实施例 3 化合物对恶性神经胶质瘤细胞 U87MG 裸小鼠移植瘤生长抑制的影响

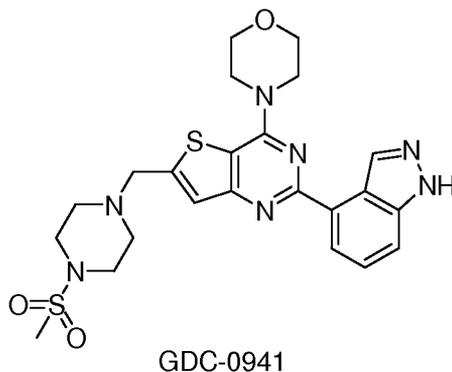
将 4×10^6 个 U87MG 细胞皮下接种于每只裸小鼠的右后背。肿瘤平均体积达到约 $150 (100-200) \text{ mm}^3$ 时开始分组给药。分组方法：给药前称重动物，测量瘤体积。根据瘤体积随机分组（随机区组设计），每组 8 只。溶剂对照组每天灌胃给溶剂（0.5%CMC-Na + 0.2%Tween-80）一次，给药组每天灌胃给设定剂量的受试化合物一次，连续给药 20 天。

每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ， a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。受试化合物的抑瘤疗效用反映肿瘤生长抑制率的TGI (%)来评价，其计算方法为： $\text{TGI} (\%) = [1 - (\text{给药组给药结束时瘤体积} - \text{给药组给药开始时瘤体积}) / (\text{溶剂对照组给药结束时瘤体积} - \text{溶剂对照组给药开始时瘤体积})] \times 100\%$ 。同时，每周两次称量各组裸鼠体重，以初步评价化合物的毒副作用。实验结果见表3。

表3

化合物编号	体重 (g)		肿瘤体积 (mm^3)		TGI(%)	<i>p</i> value
	D0	D20	D0	D20		
溶剂对照	22.12±0.35	24.11±0.42	148.40±13.65	873.04±107.01	--	--
GDC-0941 (25 mg/kg)	22.24±0.33	23.64±0.42	149.86±14.67	456.64±68.28	57.65	0.005
GDC-0941 (50 mg/kg)	22.47±0.41	23.57±0.35	150.72±16.35	396.57±54.30	66.07	0.001
29 (20 mg/kg)	22.40±0.22	22.69±0.36	148.62±14.64	232.84±48.68	88.38	< 0.001
29 (50 mg/kg)	22.21±0.33	21.99±0.30	151.36±14.64	130.48±16.63	102.88	< 0.001
29 (150 mg/kg)	22.76±0.31	20.62±0.28	148.16±13.74	47.70±10.16	113.86	< 0.001

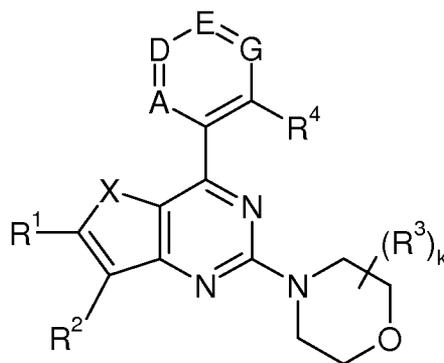
其中，化合物GDC-0941（CAS号：957054-30-7）是一种已知的PI3K抑制剂。其结构如下：



从表 3 可以看出化合物 29 具有很强的体内抗肿瘤活性，其对恶性神经胶质瘤细胞 U87MG 裸小鼠移植瘤生长的抑制能力明显优于 GDC-0941，并且毒副作用小，即使在高剂量（150 mg/kg）时受试小鼠仍然可以耐受。

权利要求

1、一种如式 I 所示的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，



I

式中：

X 为 S 或 O；

R^1 选自氢、氘、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^2 选自氢、氘、卤素、CN、 $-(CR^8R^9)_mNR^5R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_mNR^7C(=Y)R^5$ 、 $-(CR^8R^9)_mNR^7S(O)_2R^5$ 、 $-(CR^8R^9)_mOR^5$ 、 $-(CR^8R^9)_mS(O)_2R^5$ 、 $-(CR^8R^9)_mS(O)_2NR^5R^6$ 、 $-C(OR^5)R^6R^8$ 、 $-C(=Y)R^5$ 、 $-C(=Y)OR^5$ 、 $-C(=Y)NR^5R^6$ 、 $-C(=Y)NR^7OR^5$ 、 $-C(=O)NR^7S(O)_2R^5$ 、 $-C(=O)NR^7(CR^8R^9)_mNR^5R^6$ 、 $-NR^7C(=Y)R^6$ 、 $-NR^7C(=Y)OR^6$ 、 $-NR^7C(=Y)NR^5R^6$ 、 $-NR^7S(O)_2R^5$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-SC(=Y)R^5$ 、 $-SC(=Y)OR^5$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基或 C_{1-20} 杂芳基；

$(R^3)_k$ 表示其所在吗啉环上的氢被 0 至 k 个 R^3 取代，各个 R^3 相同或彼此不同，各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基，或任意两个 R^3 通过单键、 C_{1-6} 亚烷基或被一个或多个杂原子取代的 C_{1-6} 亚烷基连接在一起，所述杂原子为 O、N、或 S；

A 为 N 或 CR^{4a};

D 为 N 或 CR^{4b};

E 为 N 或 CR^{4d};

G 为 N 或 CR^{4e};

A、D、E 和 G 不同时为 N;

R⁴、R^{4a}、R^{4b}、R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地为氢、卤素、-CN、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-SR⁵、-C(O)R⁵、-NR⁵C(O)R⁶、-N(C(O)R⁶)₂、-NR⁵C(O)NR⁵R⁶、-NR⁷S(O)₂R⁵、-C(=O)OR⁵ 或 -C(=O)NR⁵R⁶，或者

R⁴ 或 R^{4d}，与 R^{4e}，以及与它们所连接的原子一起形成饱和、不饱和或部分不饱和的 5 元或 6 元杂环，此 5 元或 6 元杂环的环原子中至少有两个选自 O、N、或 S 的杂原子，此 5 元或 6 元杂环与 A、D、E 和 G 所在的 6 元环相稠合；

R⁵、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁷ 各自独立地为氢、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、C₂₋₂₀ 杂环基、C₆₋₂₀ 芳基或 C₁₋₂₀ 杂芳基，或 R⁵、R⁶ 以及与它们所连接的氮一起形成可任选地被选自下列的一个或多个基团取代的杂环：氧代、-(CH₂)_mOR⁷、-NR⁷R⁷、-CF₃、卤素、-SO₂R⁷、-C(=O)R⁷、-NR⁷C(=Y)R⁷、-NR⁷S(O)₂R⁷、-C(=Y)NR⁷R⁷、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、C₂₋₂₀ 杂环基、C₆₋₂₀ 芳基和 C₁₋₂₀ 杂芳基；

R⁸ 为氢、氘、卤素、-CN、羟基、烷氧基、环烷氧基、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₆₋₁₂ 芳基、3-12 元杂环烷基或 5-12 元杂芳基；

(CR⁸R⁹)_m 表示 0~m 个 (CR⁸R⁹) 相连，其中各个 R⁸ 以及各个 R⁹ 相同或彼此不同，各自独立地为氢、氘、卤素、-CN、羟基、烷氧基、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₆₋₁₂ 芳基、3-12 元杂环烷基或 5-12 元杂芳基；或 R⁸、R⁹、以及与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的 C₃₋₁₂ 碳环或 C₂₋₂₀ 杂环；

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、碳环、杂环、杂环烷基、芳基、或杂芳基可任选地被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、氧代、R⁵、-C(=Y)R⁵、-C(=Y)OR⁵、-C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mNR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mOR⁵、-NR⁵R⁶、-NR⁷C(=Y)R⁵、-NR⁷C(=Y)OR⁶、-NR⁷C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mNR⁷SO₂R⁵、=NR⁷、OR⁵、-OC(=Y)R⁵、-OC(=Y)OR⁵、-OC(=Y)NR⁵R⁶、-OS(O)₂(OR⁵)、-OP(=Y)(OR⁵)(OR⁶)、-OP(OR⁵)(OR⁶)、-SR⁵、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)(OR⁵)、-S(O)₂(OR⁵)、-SC(=Y)R⁵、-SC(=Y)OR⁵、-SC(=Y)NR⁵R⁶、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂碳环基、C₂₋₂₀杂环基、C₆₋₂₀芳基或C₁₋₂₀杂芳基；

Y 为 O、S、或 NR⁷；

m 和 k 独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

2、如权利要求 1 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R¹ 为烷基时，所述的烷基为 C₁₋₆ 烷基。

3、如权利要求 2 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R¹ 为烷基时，所述的 C₁₋₆ 烷基为 C₁₋₃ 烷基。

4、如权利要求 1 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R⁴、R^{4a}、R^{4b}、R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地为卤素时，所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I；

和/或，当 R⁴、R^{4a}、R^{4b}、R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地为烷基时，所述的烷基为 C₁₋₆ 烷基；

和/或，当 R⁴、R^{4a}、R^{4b}、R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地为烷氧基时，所述的烷氧基为 C₁₋₆ 烷氧基。

5、如权利要求 1 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R⁵、R^{5'}、R⁶、R⁷ 和 R^{7'} 各自独立地为 C₁₋₁₂ 烷基时，所述的 C₁₋₁₂ 烷基为 C₁₋₆ 烷基。

6、如权利要求 1 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 和 $R^{7'}$ 各自独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{6-20} 芳基时，所述的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基，所述的 C_{6-20} 芳基为 C_{6-10} 芳基。

7、如权利要求 6 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 和 $R^{7'}$ 各自独立地为 C_{1-4} 烷基或 C_{6-10} 芳基时，所述的 C_{1-4} 烷基为叔丁基或甲基；所述的 C_{6-10} 芳基为苯基。

8、如权利要求 1、5~7 任一项所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 和 $R^{7'}$ 各自独立地为烷基时，所述的烷基的取代基为羟基。

9、如权利要求 8 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 和 $R^{7'}$ 各自独立地为烷基时，所述的烷基为 (S) - α -羟乙基，(R) - α -羟乙基，羟甲基或者 α -羟基异丙基。

10、如权利要求 1 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R_2 为 C_{1-12} 烷基时，所述的 C_{1-12} 烷基为 C_{1-6} 烷基。

11、如权利要求 10 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R_2 为 C_{1-6} 烷基时，所述的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-3} 烷基。

12、如权利要求 1、10 或 11 任一项所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R_2 为 C_{1-12} 烷基时，所述的 C_{1-12} 烷基的取代基为 C_{2-20} 杂环基或 $-NR^7C(=Y)R^5$ 。

13、如权利要求 12 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R_2 为 C_{1-12} 烷

基, 所述的 C_{1-12} 烷基的取代基为 C_{2-20} 杂环基时, 所述 C_{2-20} 杂环基被选自下列的一个或多个基团取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代、 R^5 、 $-\text{C}(=\text{Y})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{Y})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $=\text{NR}^7$ 、 OR^5 、 $-\text{OC}(=\text{Y})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(=\text{Y})\text{OR}^5$ 、 $-\text{OC}(=\text{Y})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^5)$ 、 $-\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^5)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^5)$ 、 $-\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^5$ 、 $-\text{SC}(=\text{Y})\text{OR}^5$ 、 $-\text{SC}(=\text{Y})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基或 C_{1-20} 杂芳基。

14、如权利要求 13 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其特征在于: 当 R_2 为 C_{1-12} 烷基, 所述的 C_{1-12} 烷基的取代基为 C_{2-20} 杂环基, 所述 C_{2-20} 杂环基被 C_{1-12} 烷基取代时, 所述的 C_{1-12} 烷基为 C_{1-6} 烷基。

15、如权利要求 14 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其特征在于: 当 R_2 为 C_{1-12} 烷基, 所述的 C_{1-12} 烷基的取代基为 C_{2-20} 杂环基, 所述 C_{2-20} 杂环基被 C_{1-6} 烷基取代时, 所述的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-3} 烷基。

16、如权利要求 13、14 或 15 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其特征在于: 当 R_2 为 C_{1-12} 烷基, 所述的 C_{1-12} 烷基的取代基为 C_{2-20} 杂环基, 所述 C_{2-20} 杂环基被 C_{1-12} 烷基取代时, 该 C_{1-12} 烷基被羟基取代。

17、如权利要求 16 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其特征在于: 当 R_2 为 C_{1-12} 烷基, 所述的 C_{1-12} 烷基的取代基为 C_{2-20} 杂环基, 所述 C_{2-20} 杂环基被 C_{1-12} 烷基取代时, 该 C_{1-12} 烷基被羟基取代后形成羟乙基或 α -羟基异丙基。

18、如权利要求 13 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其特征在于:

当 R_2 为 C_{1-12} 烷基, 所述的 C_{1-12} 烷基的取代基为 C_{2-20} 杂环基时, 所述的 C_{2-20} 杂环基为 C_{2-8} 饱和杂环基, 其中杂原子为 N、O 或 S;

和/或,

当 R^2 为 C_{2-20} 杂环基时, 所述 C_{2-20} 杂环基被 $C(=Y)OR^5$ 取代, 其中杂原子为 N、O 或 S。

19、如权利要求 18 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其特征在于:

当 R_2 为 C_{1-12} 烷基, 所述的 C_{1-12} 烷基的取代基为 C_{2-20} 杂环基时, 所述的 C_{2-20} 杂环基为 C_{4-5} 饱和杂环基;

当 R^2 为 C_{2-20} 杂环基, 所述 C_{2-20} 杂环基被 $C(=Y)OR^5$ 取代时, 所述的 C_{2-20} 杂环基为 C_{2-8} 饱和杂环基或 C_{2-8} 不饱和杂环基, 其中杂原子为 N、O 或 S。

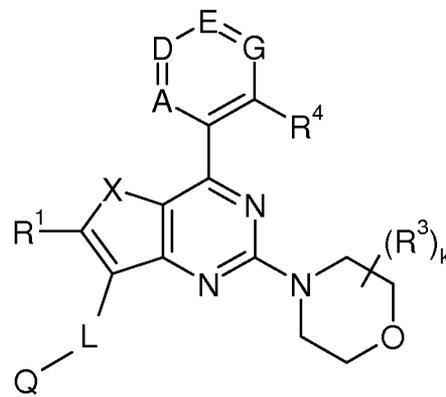
20、如权利要求 19 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其特征在于: 当 R_2 为 C_{1-12} 烷基, 所述的 C_{1-12} 烷基的取代基为 C_{2-20} 杂环基时, 所述的 C_{2-20} 杂环基为杂原子数目为 2 个的 C_{4-5} 饱和杂环基; 所述的 C_{2-20} 杂环基中, 杂原子为一个时, 取代位置在碳原子或杂原子上; 杂原子为两个以上时, 取代位置在杂原子上;

当 R^2 为 C_{2-20} 杂环基, 所述 C_{2-20} 杂环基被 $C(=Y)OR^5$ 取代时, 所述的 C_{2-20} 杂环基为 C_{4-5} 部分不饱和杂环基, 其中杂原子为 N、O 或 S。

21、如权利要求 20 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其特征在于: 当 R_2 为 C_{1-12} 烷基, 所述的 C_{1-12} 烷基的取代基为 C_{2-20} 杂环基时, 所述的 C_{2-20} 杂环基为哌嗪基或哌啶基;

当 R^2 为 C_{2-20} 杂环基, 所述 C_{2-20} 杂环基被 $C(=Y)OR^5$ 取代时, 所述的 C_{2-20} 杂环基为杂原子数目为 1 个、仅有一个双键的 C_{4-5} 饱和杂环基。

22、如权利要求 1 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其特征在于: 所述的化合物 I 为如下结构 IA:

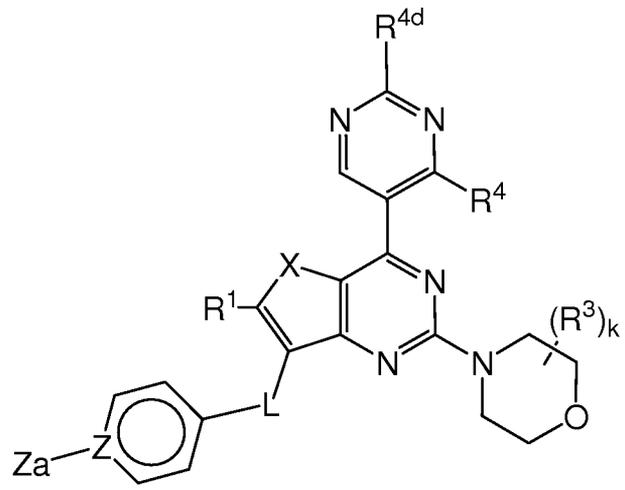


IA

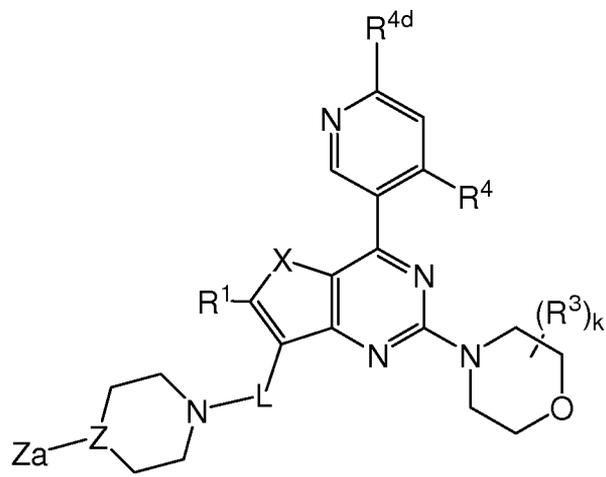
其中 Q 为 C₂₋₂₀ 杂环基，并且被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、氧代、R⁵、-C(=Y)R⁵、-C(=Y)OR⁵、-C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_nNR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_nOR⁵、-NR⁵R⁶、-NR⁷C(=Y)R⁵、-NR⁷C(=Y)OR⁶、-NR⁷C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mNR⁷SO₂R⁵、=NR⁷、OR⁵、-OC(=Y)R⁵、-OC(=Y)OR⁵、-OC(=Y)NR⁵R⁶、-OS(O)₂(OR⁵)、-OP(=Y)(OR⁵)(OR⁶)、-OP(OR⁵)(OR⁶)、-SR⁵、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)(OR⁵)、-S(O)₂(OR⁵)、-SC(=Y)R⁵、-SC(=Y)OR⁵、-SC(=Y)NR⁵R⁶、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 碳环基、C₂₋₂₀ 杂环基、C₆₋₂₀ 芳基或 C₁₋₂₀ 杂芳基；L 为 C₁₋₃ 亚烷基或者不存在；

或者，Q 为 -NR⁷C(=Y)R⁵，其它各基团和字母的定义均同权利要求 1~21 任一项所述。

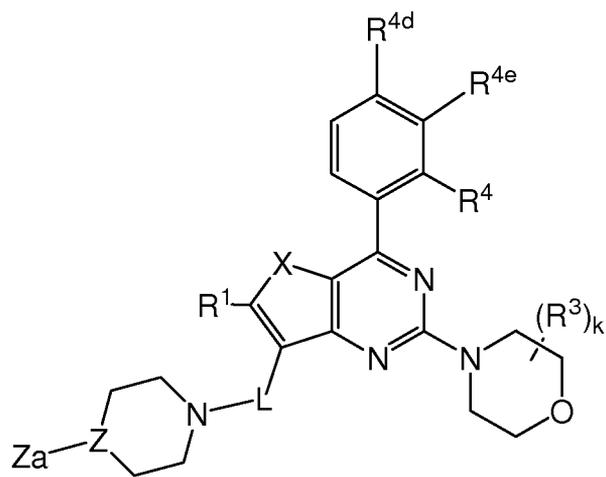
23、如权利要求 22 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：所述的化合物 IA 为如下任一结构：



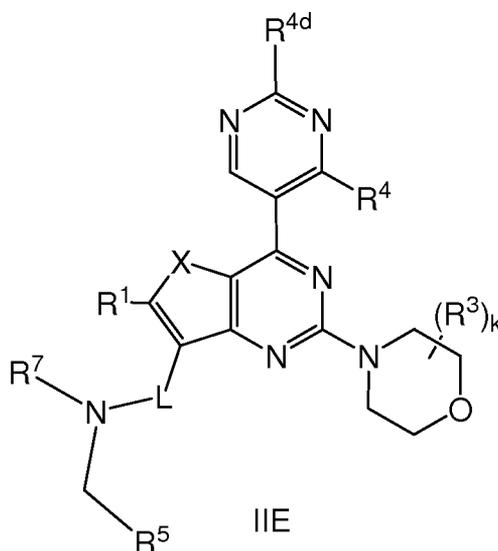
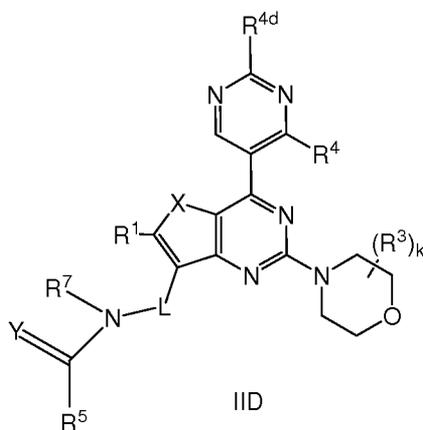
IIA



IIB



IIC



其中, Z 为 N 或 CH, Za 为 $-C(=Y)R^5$ 、 $-C(=Y)NR^5R^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、或 C_{1-12} 烷基; 其它各基团和字母的定义均同前所述;



为饱和、部分不饱和或不饱和的杂环。

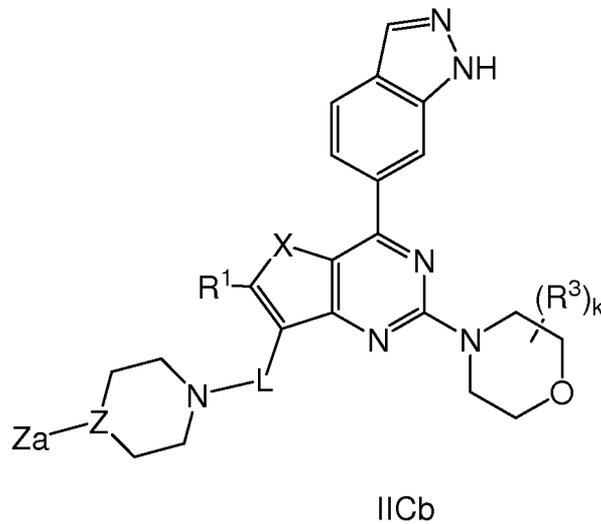
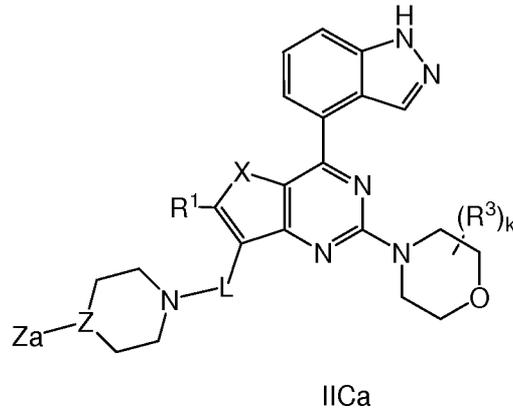
24、如权利要求 23 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药, 其特征在于: 当 Za 为 C_{1-12} 烷基时, 所述的 C_{1-12} 烷基为取代或未取代的 C_{1-3} 烷基, 取代基为羟基, 羟基与烷基形成羟乙基或 α -羟基异丙基;



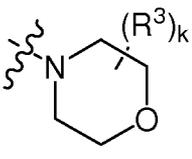
和/或, 当 为部分不饱和的杂环时, 其中仅有一个双键。

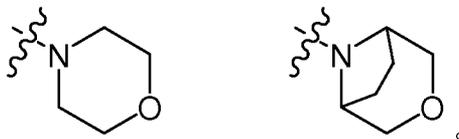
25、如权利要求 23 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、

水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：所述的化合物 IIC 为如下任一结构：

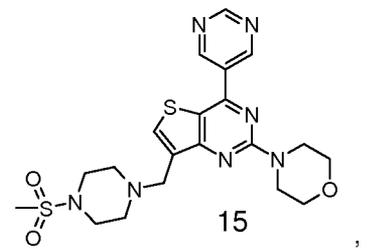
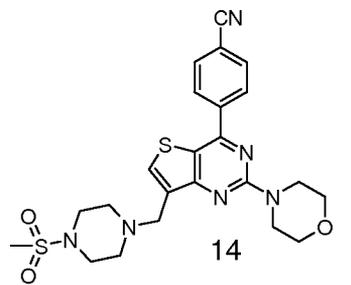
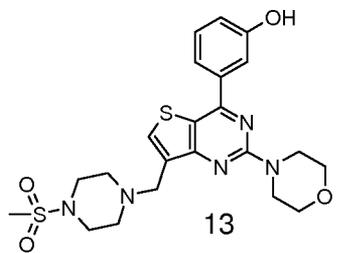
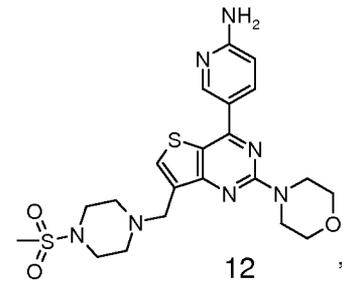
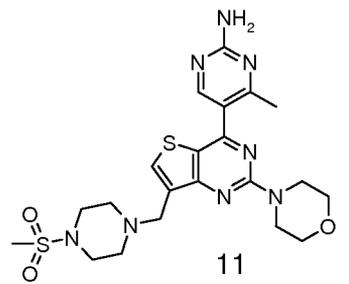
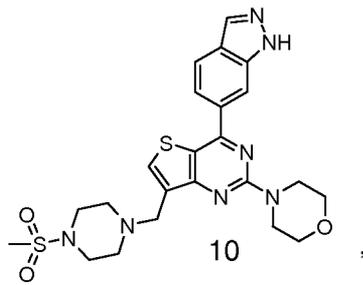
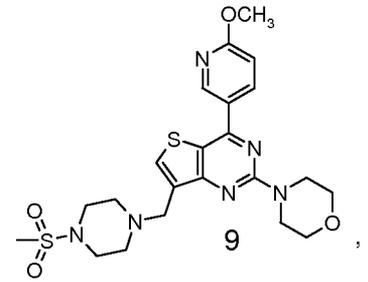
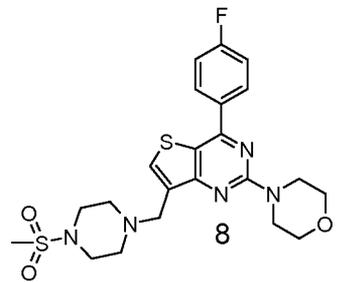
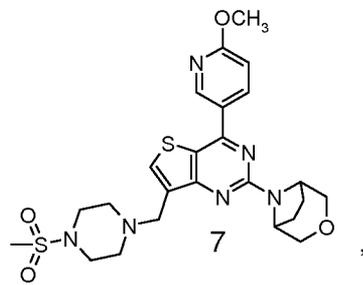
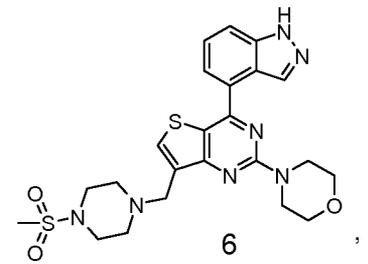
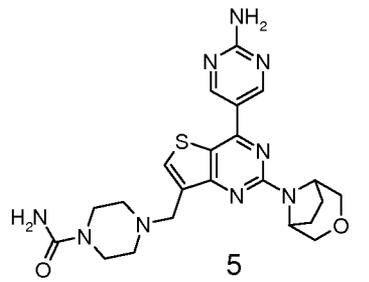
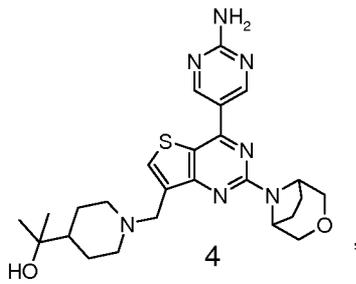
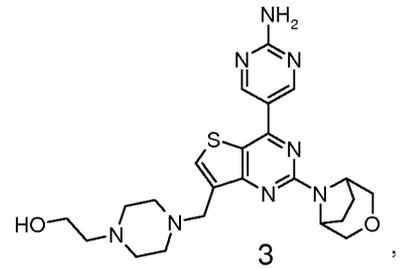
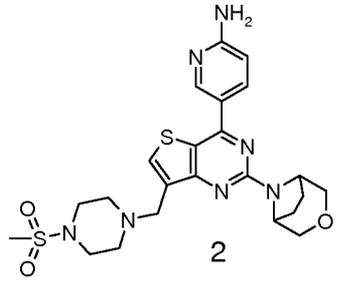
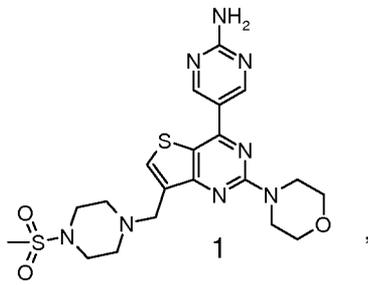


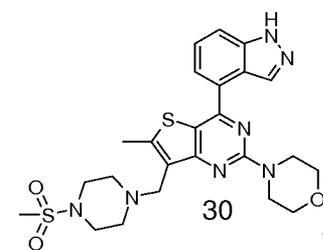
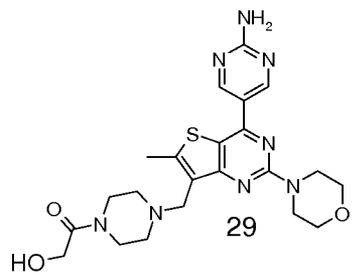
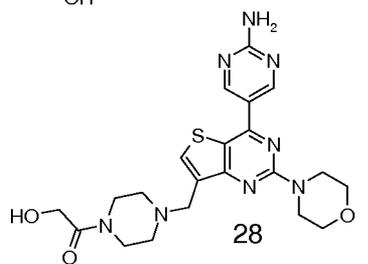
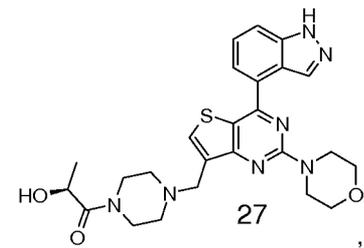
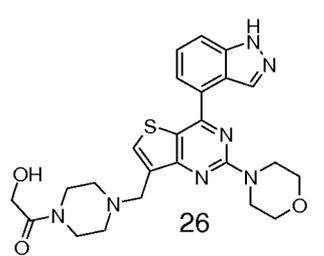
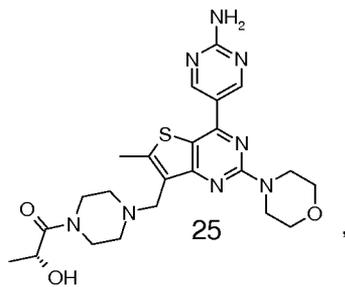
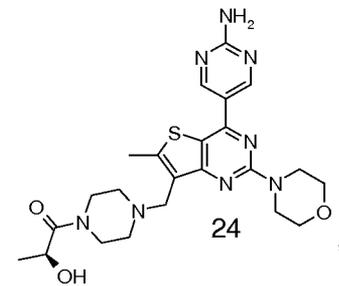
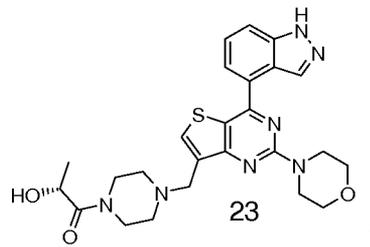
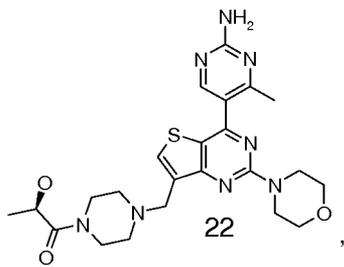
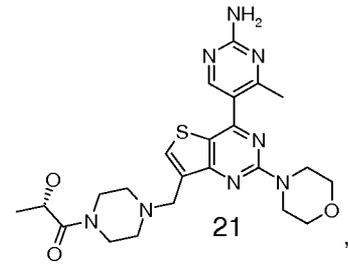
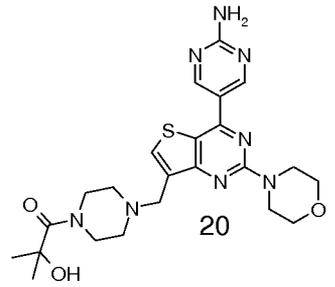
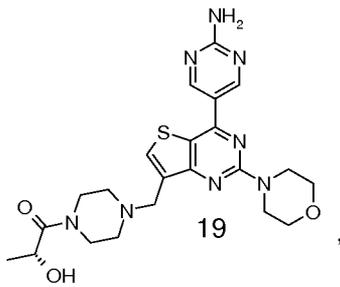
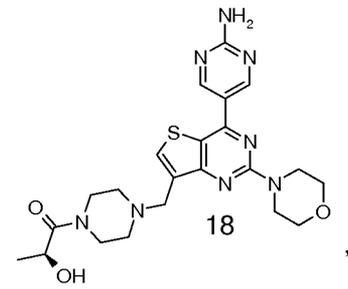
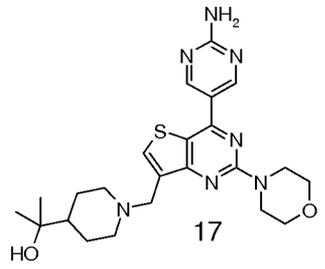
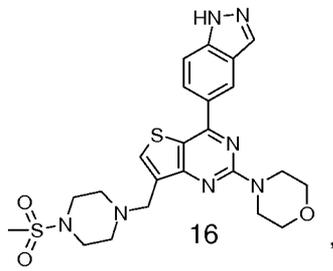
26、如权利要求 1、22、23~25 任一项所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：

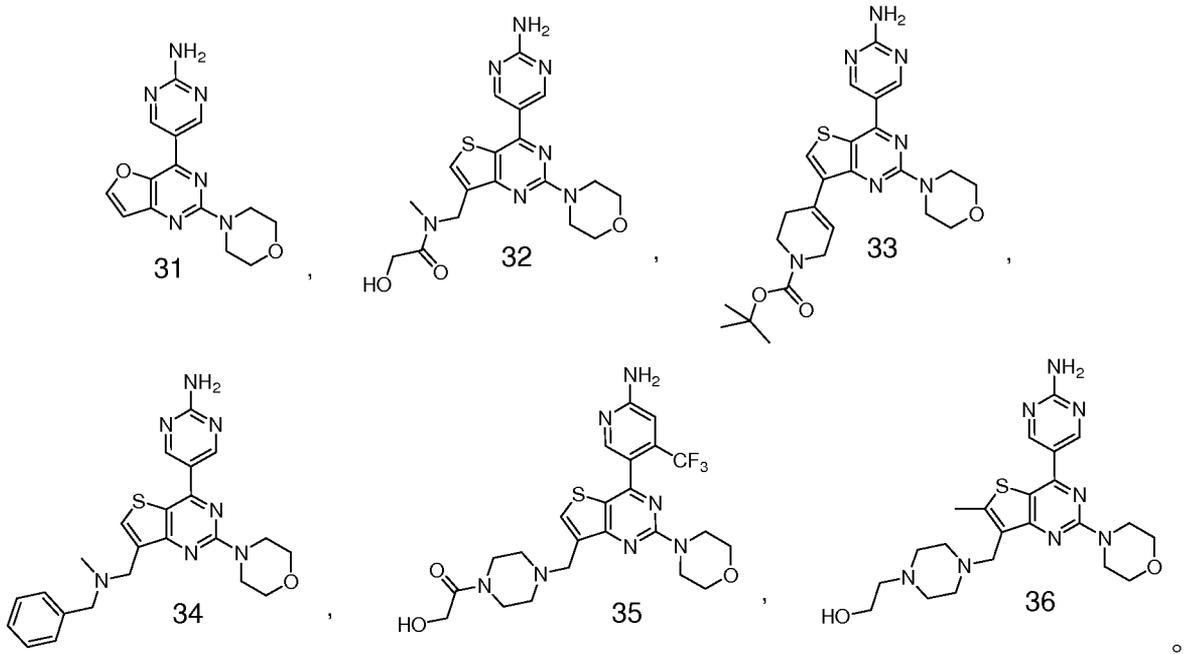
所述的  为如下任一结构：



27、如权利要求 1 所述的稠合嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、其光学异构体或其前药，其特征在于：所述的化合物 I 为如下任一化合物：

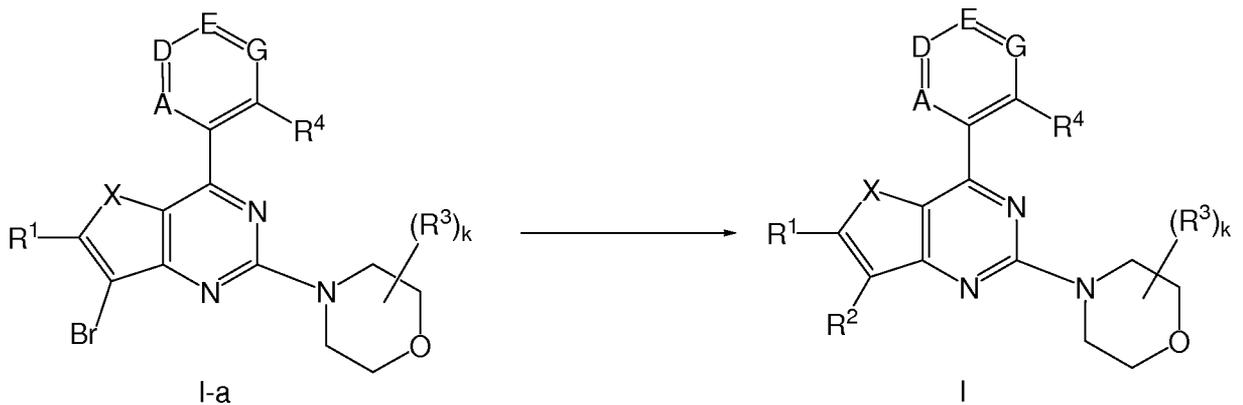




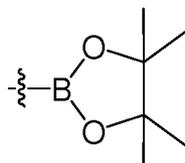


28、如权利要求 1~27 任一项所述的化合物 I 的制备方法，其为下述任一种方法：

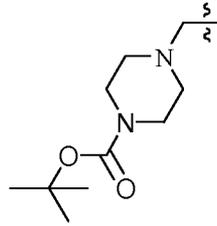
方法一，将化合物 I-a 和 R^2BF_3K 或者 $R^2B(OR^{10})_2$ 进行如下所示的偶联反应，即可；



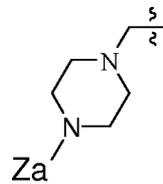
其中， R^{10} 为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基或者两个基团 OR^{10} 与其连接的硼原子一起形成如下所示的频那醇硼酸酯基团；其它各基团和字母的定义均如权利要求 1~27 任一项所述；



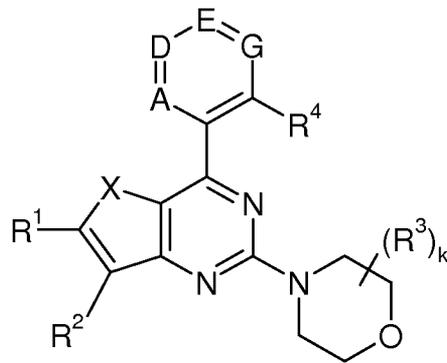
方法二：将化合物 I（其中，R² 为如下所示基团）进一步衍生化，即脱保护基



-CO₂t-Bu 后再经 N-烷基化、还原胺化、或 N-酰基化反应，即可得到目标化合物 I（其中 R² 为如下所示基团）；其他各基团的定义均如权利要求 1~27 任一项所述；

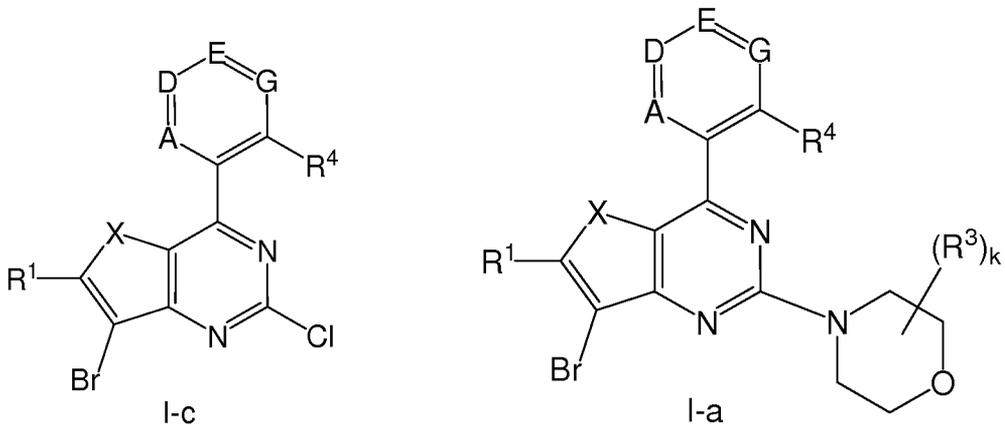


方法二中的化合物 I 通式如下：



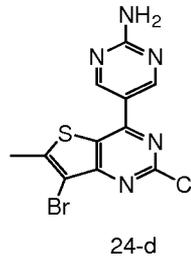
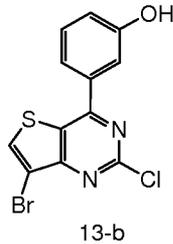
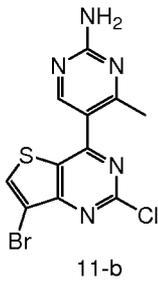
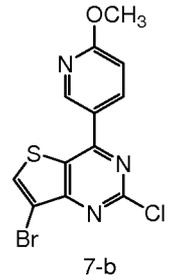
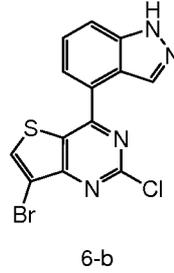
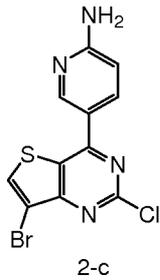
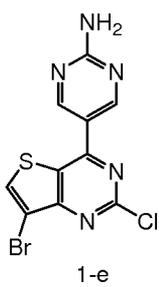
I

29、一种如下所示的任一中间体化合物：

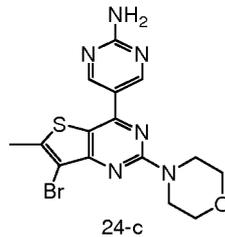
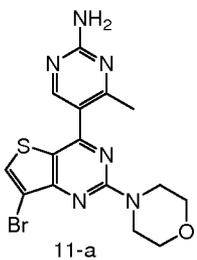
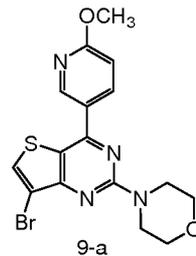
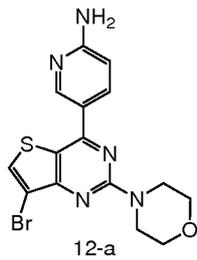
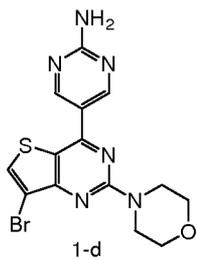


其中，各基团和字母的定义如权利要求 1~27 任一项所述。

30、如权利要求 29 所述的中间体化合物，其特征在于：所述的中间体化合物 I-c 为如下任一具体化合物：



所述的中间体化合物 I-a 为如下任一具体化合物：



31、如权利要求 1~27 任一项所述的化合物 I、其药学上可接受的盐、溶剂合物、其光学异构体或其前药，在制备激酶抑制剂，或者制备用于治疗 and /或预防与激酶相关的疾病的药物中的应用。

32、如权利要求 31 所述的应用，其特征在于：所述的激酶为 PI3 激酶。

33、如权利要求 32 所述的应用，其特征在于：所述的 PI3 激酶为 PI3K 的 Ia 类亚型。

34、如权利要求 32 或 33 所述的应用，其特征在于：所述疾病或病症包括：癌症、免疫疾病、代谢/内分泌功能障碍、心血管疾病、病毒感染、炎症或神经疾病，以及这些疾病或病症的任何组合。

35、如权利要求 34 所述的应用，其特征在于：所述的癌症包括：肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头和颈癌、黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、宫颈癌、阴道癌、阴户癌、何杰金病、食道癌、小肠癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、儿童期实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾癌、输尿管癌、儿科恶性肿瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、急性髓细胞样白血病，慢性髓细胞样白血病以及这些癌症的任何组合。

36、一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量的权利要求 1~27 任一项所述的通式 I 化合物或其可药用的盐、或其药学上可接受的溶剂合物、或其前药，以及可药用的载体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073974

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 495/-, C07D 519/-, C07D 491/-, A61K 31/-

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

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

WPI, EPODOC, REGISTRY, CAPLUS, CNKI, CNABS: condensed pyrimidine, P13, PI3K, pyrimidine, pyridine, substructure search according to formulas I, I-a, and I-c

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007132171 A1 (PIRAMED LTD.), 22 November 2007 (22.11.2007), the whole document	1-36
A	CN 102014914 A (WYETH), 13 April 2011 (13.04.2011), the whole document	1-36
A	CN 101883774 A (WYETH), 10 November 2010 (10.11.2010), the whole document	1-36

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search
25 June 2013 (25.06.2013)

Date of mailing of the international search report
18 July 2013 (18.07.2013)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
WANG, Shaohua
Telephone No.: (86-10) **62086353**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/073974

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
WO 2007132171 A1	22.11.2007	CN 101479276 B	14.11.2012		
		EP 2035431 A1	18.03.2009		
		CN 101479276 A	08.07.2009		
		CA 2651136 A1	22.11.2007		
		INDELNP 200809768 E	22.05.2009		
		US 2009209559 A1	20.08.2009		
		JP 2009535390 A	01.10.2009		
		US 8153639 B2	10.04.2012		
		CN 102014914 A	13.04.2011	US 2009181963 A1	16.07.2009
				WO 2009091788 A1	23.07.2009
AU 2009205501 A1	23.07.2009				
KR 20100113 567 A	21.10.2010				
MXPA 10007746 A	31.08.2010				
EP 2252296 A1	24.11.2010				
CA 2712267 A1	23.07.2009				
JP 2011510010 A	31.03.2011				
VN 25018 A	27.01.2011				
HK 1150391 A0	23.12.2011				
ZA 201004603 A	30.03.2011				
ZA 201005793 A	28.04.2011				
INDELNP 201005416 E	18.11.2011				
PH 12010501535 A	23.07.2009				
CN 101883774 A	10.11.2010	US 2009098086 A1	16.04.2009		
		WO 2009052145 A1	23.04.2009		
		TW 200922593 A	01.06.2009		
		AU 2008312631 A1	23.04.2009		
		MXPA 10004260 A	30.04.2010		
		CA 2702838 A1	23.04.2009		
		EP 2212333 A1	04.08.2010		
		KR 20100083170 A	21.07.2010		
		INDELNP 201002612 E	01.10.2010		
		US 8129371 B2	06.03.2012		
		VN 23644 A	25.08.2010		
		JP 2011500702 A	06.01.2011		
		ZA 201003430 A	23.02.2011		
		PH 12010500836 A	23.04.2009		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073974

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07D 495/04 (2006.01) i

C07D 519/00 (2006.01) i

C07D 491/048 (2006.01) i

A61K 31/5386 (2006.01) i

A61K 31/5377 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

A61P 35/02 (2006.01) i

A61P 37/02 (2006.01) i

A61P 3/00 (2006.01) i

A61P 9/00 (2006.01) i

A61P 31/12 (2006.01) i

A61P 29/00 (2006.01) i

A61P 25/00 (2006.01) i

A. 主题的分类 <p style="text-align: center;">参见附加页</p> 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) <p style="text-align: center;">IPC: C07D 495/-, C07D519/-, C07D491/-, A61K31/-</p> 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPODOC, REGISTRY, CAPLUS, CNKI, CNABS: 嘧啶, 稠合嘧啶, PI3, PI3K, pyrimidine, pyridine, 根据式 I 和式 I-a、I-c 进行的亚结构检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2007132171 A1 (PIRAMED LTD), 22.11 月 2007 (22.11.2007) 全文	1-36
A	CN 102014914 A (惠氏有限责任公司), 13.4 月 2011 (13.04.2011) 全文	1-36
A	CN 101883774 A (惠氏有限责任公司), 10.11 月 2010 (10.11.2010) 全文	1-36
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “I” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 <p style="text-align: center;">25.6 月 2013 (25.06.2013)</p>		国际检索报告邮寄日期 <p style="text-align: center;">18.7 月 2013 (18.07.2013)</p>
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 <p style="text-align: center;">王少华</p> 电话号码: (86-10) 62086353

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/073974

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期		
WO2007132171A1	22.11.2007	CN101479276B	14.11.2012		
		EP2035431A1	18.03.2009		
		CN101479276A	08.07.2009		
		CA2651136A1	22.11.2007		
		INDELNP200809768E	22.05.2009		
		US2009209559A1	20.08.2009		
		JP2009535390A	01.10.2009		
		US8153639B2	10.04.2012		
		CN102014914 A	13.04.2011	US2009181963A1	16.07.2009
				WO2009091788A1	23.07.2009
AU2009205501A1	23.07.2009				
KR20100113567A	21.10.2010				
MXPA10007746A	31.08.2010				
EP2252296A1	24.11.2010				
CA2712267A1	23.07.2009				
JP2011510010A	31.03.2011				
VN25018A	27.01.2011				
HK1150391A0	23.12.2011				
CN 101883774 A	10.11.2010	ZA201004603A	30.03.2011		
		ZA201005793A	28.04.2011		
		INDELNP201005416E	18.11.2011		
		PH12010501535A	23.07.2009		
		US2009098086A1	16.04.2009		
		WO2009052145A1	23.04.2009		
		TW200922593A	01.06.2009		
		AU2008312631A1	23.04.2009		
		MXPA10004260A	30.04.2010		
		CA2702838A1	23.04.2009		
		EP2212333A1	04.08.2010		
		KR20100083170A	21.07.2010		
		INDELNP201002612E	01.10.2010		
		US8129371B2	06.03.2012		
		VN23644A	25.08.2010		
		JP2011500702A	06.01.2011		
		ZA201003430A	23.02.2011		
		PH12010500836A	23.04.2009		

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D 495/04(2006.01) i

C07D 519/00(2006.01) i

C07D 491/048(2006.01) i

A61K 31/5386(2006.01) i

A61K 31/5377(2006.01) i

A61P 35/00(2006.01) i

A61P 35/02(2006.01) i

A61P 37/02(2006.01) i

A61P 3/00(2006.01) i

A61P 9/00(2006.01) i

A61P 31/12(2006.01) i

A61P 29/00(2006.01) i

A61P 25/00(2006.01) i