



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101889015 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 04

(21) 申请号 200880119649. 8

(22) 申请日 2008. 10. 03

(30) 优先权数据

60/977, 720 2007. 10. 05 US

61/075, 532 2008. 06. 25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 06. 04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/SG2008/000379 2008. 10. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/045175 EN 2009. 04. 09

(73) 专利权人 维拉斯通股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 H · K · M · 纳加拉 M · 威廉姆斯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 樊云飞 周承泽

(51) Int. Cl.

C07D 473/32 (2006. 01)

A61K 31/52 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2004/048365 A1, 2004. 06. 10, 权利要求
1-36.

EP 1277738 A1, 2003. 01. 22, 权利要求
1-21.

审查员 安玲玲

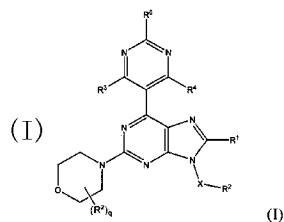
权利要求书10页 说明书58页

(54) 发明名称

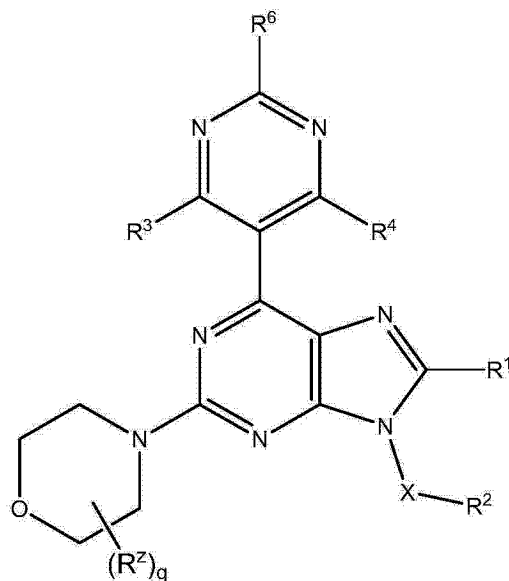
嘧啶取代的嘌呤衍生物

(57) 摘要

本发明涉及能用作激酶抑制剂的嘌呤化合物。更具体得, 本发明涉及嘌呤化合物、其制备方法、含这些化合物的药物组合物以及该化合物在治疗增殖性疾病或病症中的应用。这些化合物可以用作治疗各种增殖性疾病或病症的药物, 所述病症包括肿瘤和癌症以及与 PI3 和 / 或 mTOR 激酶有关的其他疾病或病症。通式



1. 一种式 (I) 的化合物, 或其药学上可接受的盐:



式 (I)

其中:

R^1 选自下组: H、Br 和任选取代的 C_1-C_6 烷基;

R^2 选自下组: H、CN、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基;

R^3 选自下组: H、OCH₃ 和 CH₃;

R^4 是 H;

R^6 选自下组: H、NH₂ 和 NR⁸R⁹;

R^8 和 R^9 各自独立地选自下组: H 和 CH₃;

各 R^z 是 CH₃;

q 是选自下组的整数: 0 和 1;

X 是式 $(CR^{10})_m$ 的基团;

各 R^{10} 独立地选自下组: H 和任选取代的 C_1-C_6 烷基;

m 是选自下组的整数: 0、1、2、3 和 4;

所述任取代基选自下组: F、Br、Cl、=O、=S、-CN、甲基、三氟-甲基、乙基、2, 2, 2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3, 3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3, 3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、NH₂、-NO₂、苯氧基、羟基、甲氧基、三氟-甲氧基、乙氧基、和亚甲二氧基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, q 为 0。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其特征在于, R^3 是 H。

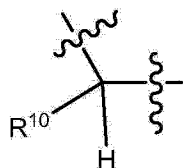
4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, m 选自下组: 0、1 和 2。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, m 为 0 或 1。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, m 为 0。

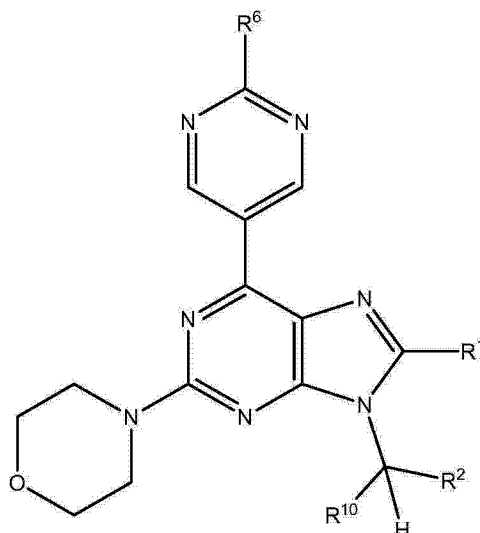
7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, m 为 1。

8. 如权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,一个 R^{10} 是 H, X 是下式的基团:



其中 R^{10} 按照权利要求 1 定义。

9. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,所述化合物是下式的化合物:



其中, R^1 、 R^2 、 R^6 和 R^{10} 按照权利要求 1 定义。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的化合物,其特征在于, R^{10} 选自下组: H、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基和 C_1 - C_6 烷基。

11. 如权利要求 10 所述的化合物,其特征在于, R^{10} 选自下组: H、甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。

12. 如权利要求 11 所述的化合物,其特征在于, R^{10} 选自下组: H、甲基和乙基。

13. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于, R^1 是氢。

14. 如权利要求 13 所述的化合物,其特征在于, R^6 选自下组: NH_2 和 NR^8R^9 , R^8 和 R^9 按照权利要求 1 定义。

15. 如权利要求 14 所述的化合物,其特征在于, R^6 是 NH_2 。

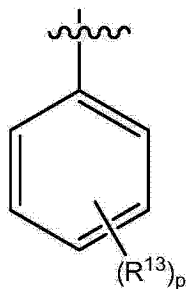
16. 如权利要求 15 所述的化合物,其特征在于, R^2 选自下组: H、氰基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、任选取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基和任选取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基;

所述任选取代基选自下组: F、Br、Cl、=O、=S、-CN、甲基、三氟-甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、 $-NO_2$ 、苯氧基、羟基、甲氧基、三氟-甲氧基、乙氧基、和亚甲二氧基。

17. 如权利要求 16 所述的化合物,其特征在于, R^2 是任选取代的 C_6 - C_{18} 芳基,所述任选取代基选自下组: F、Br、Cl、=O、=S、-CN、甲基、三氟-甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、 $-NO_2$ 、苯氧基、羟基、甲氧基、

三氟-甲氧基、乙氧基、和亚甲二氧基。

18. 如权利要求 17 所述的化合物,其特征在于,所述任选取代的 C_6-C_{18} 芳基是下式表示的基团:



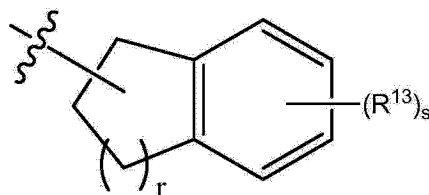
其中, p 是选自下组的整数:0、1、2、3、4 和 5;

各 R^{13} 独立地选自下组: H、卤素、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基;

其中所述任选取代基选自 F、Br、Cl、=O、=S、-CN、甲基、三氟-甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、 $-NO_2$ 、苯氧基、羟基、甲氧基、三氟-甲氧基、乙氧基和亚甲二氧基。

19. 如权利要求 18 所述的化合物,其特征在于, p 选自下组:0、1 和 2。

20. 如权利要求 17 所述的化合物,其特征在于,所述任选取代的 C_6-C_{18} 芳基是下式表示的基团:



R^{13} 按照权利要求 18 定义;

s 是选自下组的整数:0、1、2、3 和 4;

r 是选自下组的整数:1、2 和 3;

其中所述任选取代基选自 F、Br、Cl、=O、=S、-CN、甲基、三氟-甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、 $-NO_2$ 、苯氧基、羟基、甲氧基、三氟-甲氧基、乙氧基、和亚甲二氧基。

21. 如权利要求 20 所述的化合物,其特征在于, r 为 1 或 2。

22. 如权利要求 18-21 中任一项所述的化合物,其特征在于,各 R^{13} 独立地选自下组: H、F、 CH_3 和 CF_3 。

23. 如权利要求 16 所述的化合物,其特征在于, R^2 选自下组: 氰基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基;

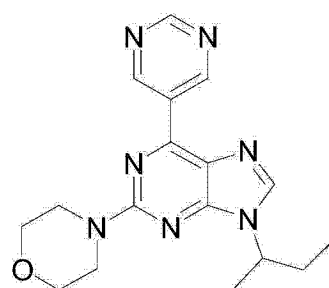
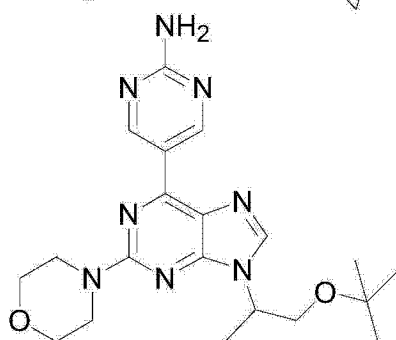
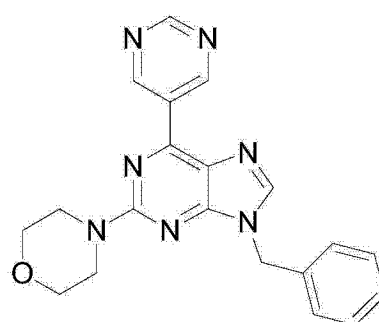
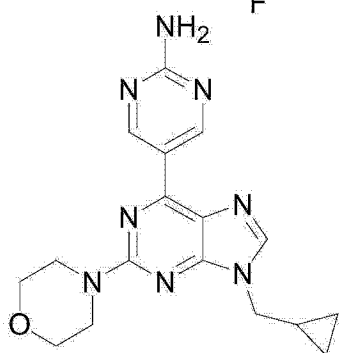
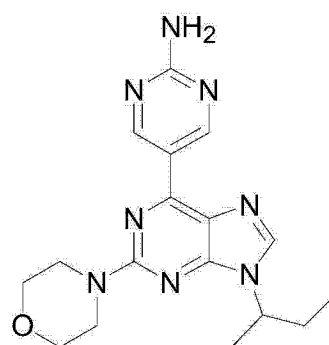
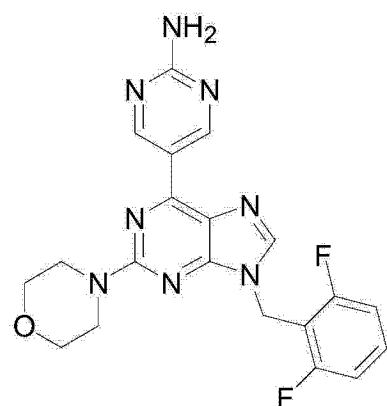
所述任选取代基选自下组: F、Br、Cl、=O、=S、-CN、甲基、三氟-甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、 $-NO_2$ 、苯氧基、羟基、甲氧基、三氟-甲氧基、乙氧基、和亚甲二氧基。

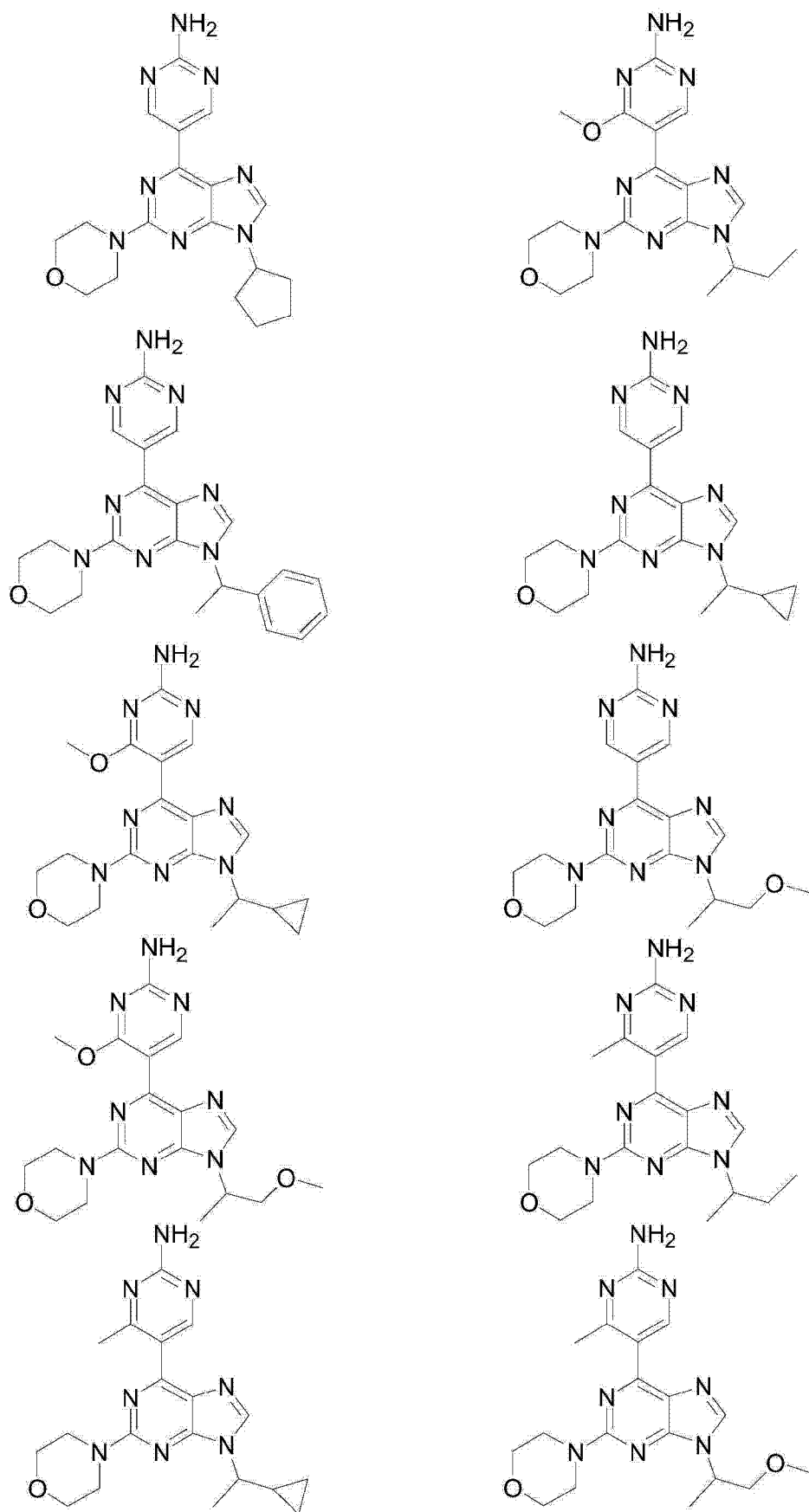
24. 如权利要求 23 所述的化合物,其特征在于, R^2 是任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基:

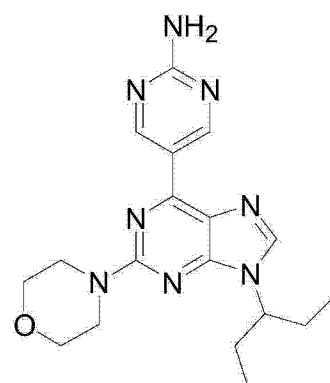
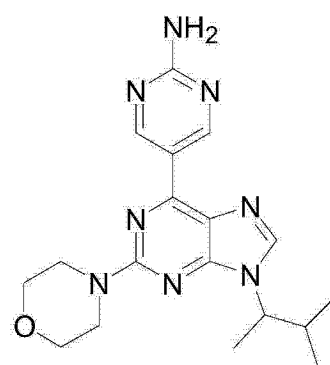
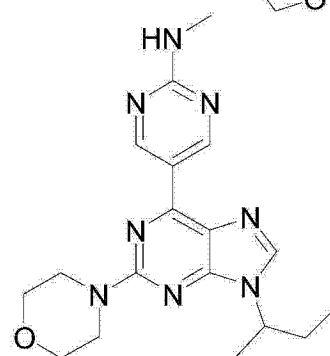
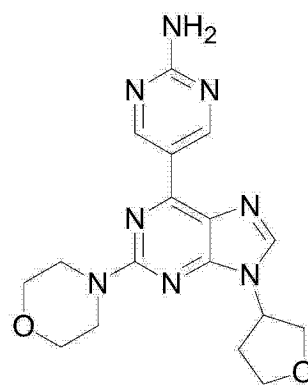
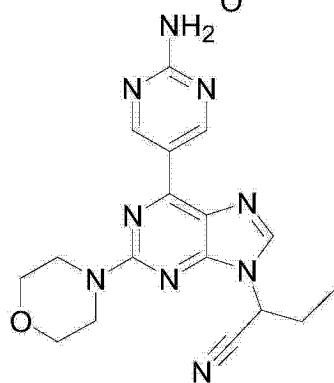
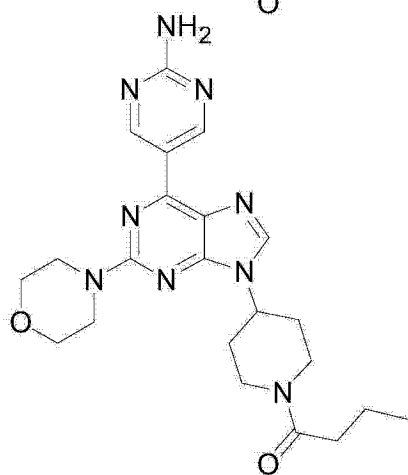
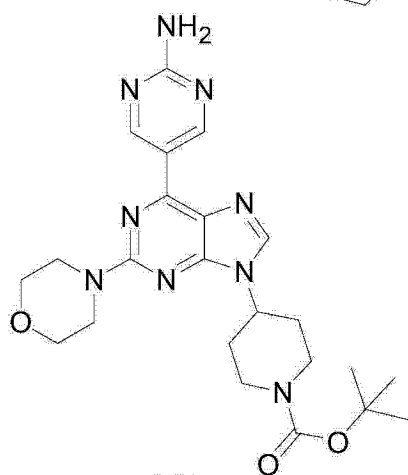
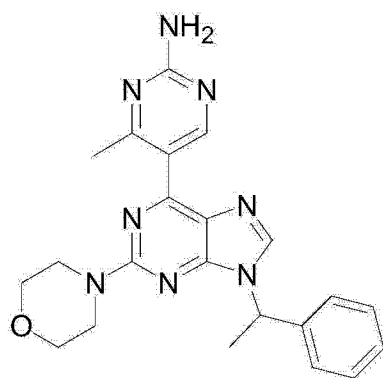
其中所述任选取代基选自 F、Br、Cl、=O、=S、-CN、甲基、三氟-甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、 $-NO_2$ 、苯氧基、羟基、甲氧基、三氟-甲氧基、乙氧基、和亚甲二氧基。

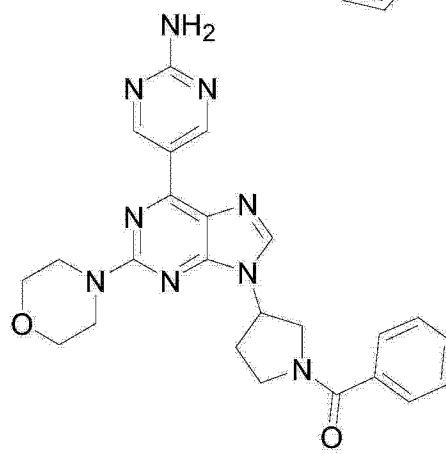
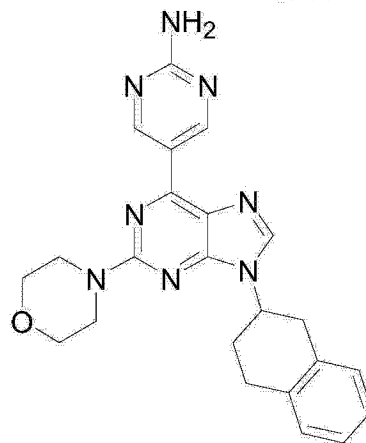
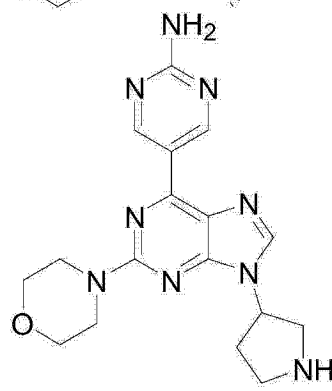
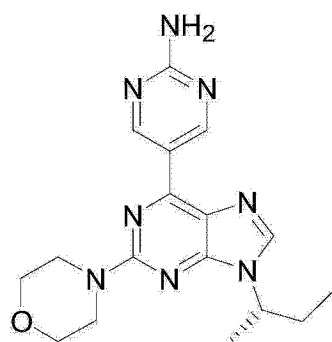
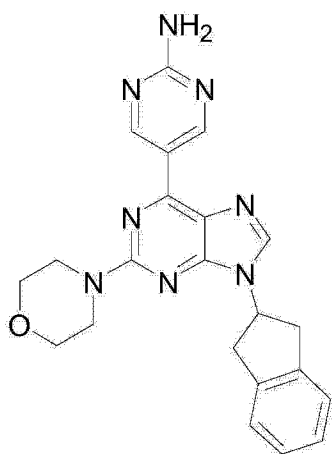
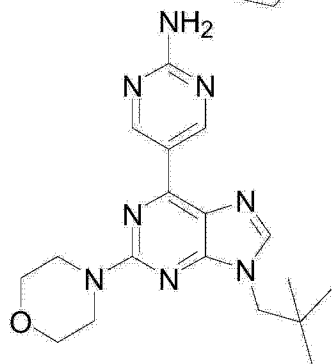
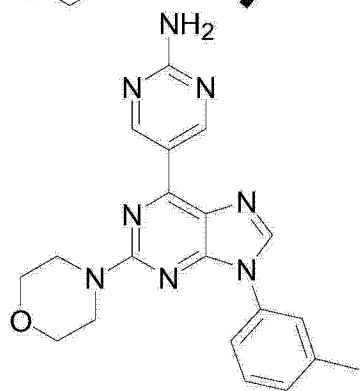
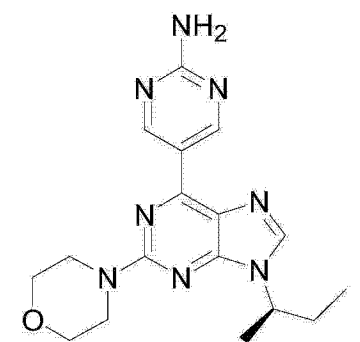
25. 如权利要求 16 所述的化合物,其特征在于, R^2 选自下组:甲基、乙基、异丙基、丙基、3,3-二甲基-丙基、环丙基、环戊基、3-甲基环戊基、环己基、4-甲基环己基、丁基、仲丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、氰基、甲氧基甲基、丁氧基甲基、叔丁氧基甲基和四氢呋喃-3-基。

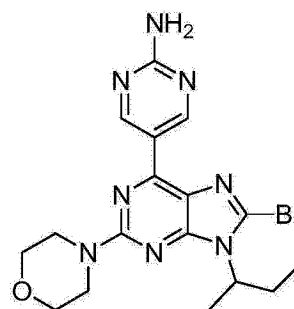
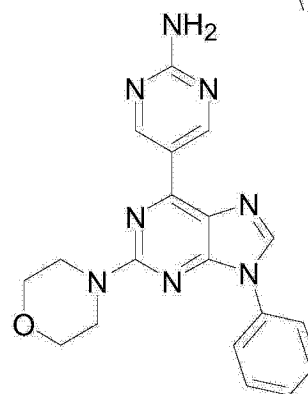
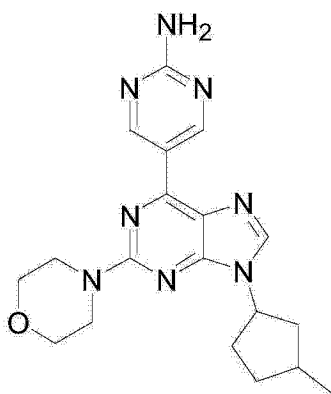
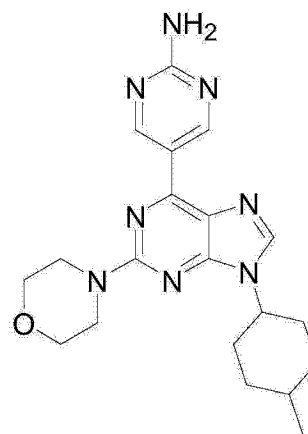
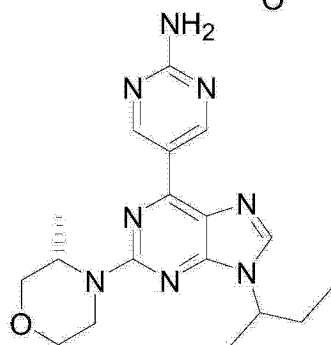
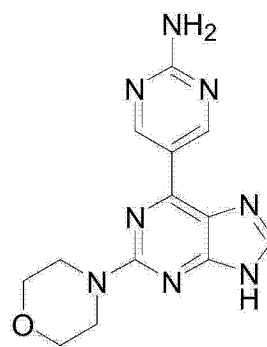
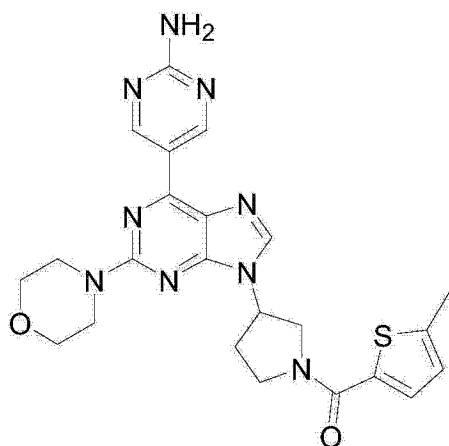
26. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,所述化合物选自下组,或其药学上可接受的盐:











27. 一种药物组合物, 包含权利要求 1-26 中任一项所述的化合物, 以及药学上可接受的赋形剂。

28. 一种药物组合物, 包含权利要求 1-26 中任一项所述的化合物, 以及药学上可接受的载剂。

29. 一种在体外抑制蛋白激酶的方法,所述蛋白激酶选自下组:丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物,以及PI3激酶或者其片段或复合物,所述方法包括使蛋白激酶或者其片段或复合物和/或其辅因子与有效量的权利要求1-26中任一项所述的化合物接触。

30. 如权利要求29所述的方法,其特征在于,所述蛋白激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物。

31. 如权利要求30所述的方法,其特征在于,所述丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物是mTOR蛋白激酶或其片段、或其复合物。

32. 如权利要求30或31所述的方法,其特征在于,所述丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是mTORC1或者其片段或复合物。

33. 如权利要求29所述的方法,其特征在于,所述蛋白激酶是PI3K激酶或者其片段或其复合物。

34. 如权利要求33所述的方法,其特征在于,所述PI3K激酶或者其片段或其复合物是I类PI3K激酶或者其片段或其复合物。

35. 权利要求1-26中任一项所述的化合物在体外抑制一种或多种蛋白激酶中的应用,所述蛋白激酶选自下组:丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物,以及PI3激酶或者其片段或复合物。

36. 如权利要求35所述的应用,其特征在于,所述蛋白激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物。

37. 如权利要求36所述的应用,其特征在于,所述丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物是mTOR蛋白激酶或其片段、或其复合物。

38. 如权利要求36或37所述的应用,其特征在于,所述丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是mTORC1或者其片段或复合物。

39. 如权利要求35所述的应用,其特征在于,所述蛋白激酶是PI3激酶或者其片段或其复合物。

40. 如权利要求39所述的应用,其特征在于,所述PI3激酶或者其片段或其复合物是I类PI3K或者其片段或其复合物。

41. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物在制备用于治疗哺乳动物疾病的药物中的应用,其中抑制一种或多种选自丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物和PI3激酶或者其片段或复合物的蛋白激酶能防止、抑制或改善所述疾病的病状或症状。

42. 如权利要求41所述的应用,其特征在于,所述蛋白激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物。

43. 如权利要求42所述的应用,其特征在于,所述丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物是mTOR蛋白激酶或其片段、或其复合物。

44. 如权利要求42或43所述的应用,其特征在于,所述丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是mTORC1或者其片段或复合物。

45. 如权利要求42所述的应用,其特征在于,所述蛋白激酶是PI3激酶或者其片段或其复合物。

46. 如权利要求45所述的应用,其特征在于,所述PI3激酶或者其片段或其复合物是I类PI3K或者其片段或其复合物。

47. 如权利要求 42-46 中任一项所述的应用,其特征在于,所述病症是癌症。

48. 如权利要求 1-26 中任一项所述的化合物在制备用于治疗对象的增殖性病症的药物中的应用。

49. 如权利要求 48 所述的应用,其特征在于,所述病症是癌症。

嘧啶取代的嘌呤衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及能用作激酶抑制剂的嘌呤化合物。更具体地,本发明涉及 2-(吗啉 -4- 基)、6-(嘧啶 -5- 基) 取代的嘌呤衍生物,其制备方法,含这些化合物的药物组合物以及这些化合物在治疗某些激酶相关疾病 / 病症的用途。

背景技术

[0002] 对激酶抑制剂的研究已经证实是研制有用的药学活性物质富有成效的领域。激酶或者称为磷酸转移酶,是能够在称作磷酸化过程中将磷酸酯基团从高能供体分子 (例如 ATP) 转移到特定靶分子 (通常称作底物) 的酶。最大一组激酶中的一种是能作用于并修饰特定蛋白质活性的蛋白激酶。

[0003] 因为这种活性,这些激酶参与许多细胞过程,例如在信号转导和使细胞投入新陈代谢中的生物化学反应。某些细胞信号转导过程在许多医疗状态中至关重要,因此对特定细胞信号转导过程的有效抑制提供了停止这些病症发展的可能性。因此,激酶成为对医疗化学医师有吸引力的靶点,激酶抑制剂的方案潜在地提供了对特定信号转导过程的控制,从而控制特定医疗状态。

[0004] 一类在体内与不良医疗状态相关的激酶家族是激酶的磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3) 家族,它们参与许多细胞事件,例如细胞迁移、细胞增殖、致癌性转化、细胞存活、信号转导和蛋白质细胞内运输。该激酶家族近来一直是许多研究的重点,这些研究致力于研制针对各种适应征的治疗,例如增殖性疾病,如癌症、免疫和炎性疾病,由过度血管新生和移植排斥导致的疾病。

[0005] 磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K) 家族是产生磷脂酰肌醇“第二信使”的一类酶。这些脂质随后参与各种生理学过程。在哺乳动物细胞中,已将 PI3K 大家族分成三类,称作 I 类、II 类和 III 类,它们在分子结构和底物特异性方面各有其自己的特性。优选在体内底物中的 I 类 PI3K 是磷脂酰肌醇 -4,5 二磷酸酯,可以磷酸化,产生磷脂酰肌醇 -3,4,5- 三磷酸酯。这些可进一步再划分为 IA 类和 IB 类 PI3K。IA 类酶包括与任何一种“调节”亚单位 (p85 α , p85 β 或 p55 γ) 复合的任何一种“催化”亚单位 (p110 α , p110 β 或 p110 δ)。只存在一个 IB 类 PI3K 酶,并由 p110 γ 催化亚单位和 p101 调节亚单位构成。还有三个 II 类 PI3K (CII α , CII β 和 CII γ) 和一个 III 类 PI3K (Vps34)。

[0006] I 类 PI3K 是该家族中最被了解的成员,是细胞内信号转导网络的关键参与者,所述网络整合了许多生长因子引发的各种信号。IA 类酶被酪氨酸激酶 (如,生长因子受体)、抗原受体和细胞因子受体活化,而 IB 类酶被“G 蛋白偶联受体” (GPCR) 活化。PI3K 对活化作出响应,产生脂质第二信使,它们结合和活化在独特的信号转导路径中的特定蛋白。信号转导路径保持活性,直到磷酸酶,特别是致癌基因 PTEN 使 PI3K 脂质第二信使脱磷酸。

[0007] PI3K 信号转导路径通过对各种生理学过程的调控,对细胞生长和存活的许多方面是重要的,这些过程包括细胞周期进程、分化、转录、转译和凋亡作用。PI3K 路径的组成型活化参与各种癌的发病机理和进程,目前快速积累了大量证据明确表明 PI3K 信号在癌中频

繁失去控制。认为 PI3K 信号的频繁失控以两种不同方式发生。第一种是由活化基因突变、扩增和对 PI3K 或活化 PI3K 的上游受体的过度表达导致的 PI3K 信号增加。例如, PI3K α 催化亚单位被扩增,并在卵巢癌和子宫颈癌中过度表达。类似地,活化 PI3K 的上游受体酪氨酸激酶通常突变,扩增和过度表达,如 EGFR 在乳腺癌、卵巢癌和肺癌中。

[0008] 此外,在 PI3K 下游因子的活化也影响到 PI3K 路径的失控,如 Akt/PKB(蛋白激酶 B)在乳腺癌、胰脏癌和卵巢癌中过度表达和活化。此外,参与 PI3K 活化的 Ras 家族成员也频繁发生突变,例如在结肠直肠癌和胰腺癌中。PI3K 失控的第二种机制涉及肿瘤抑制剂磷酸酶 PTEN 的损失,在许多攻击性脑肿瘤、子宫内膜和乳腺癌以及黑素瘤中发生。

[0009] 一种通过 PI3 激酶家族介导的特定细胞信号路径是磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K)/Akt 路径。这种路径很重要地涉及细胞存活调控,并且是生长因子受体酪氨酸激酶 (RTK) 下游的主要信号组分。生长因子 RTK 控制 IA 组 PI3K,这是包括 p85 调控亚单位和 p110 催化亚单位的杂二聚物。小的 GTPase Ras 也可以募集并通过与 p110 直接结合来活化 PI3K。在细胞膜上,PI3K 催化产生脂质第二信使磷脂酰肌醇 -3,4,5- 三磷酸酯 (PIP3)。然后,PIP3 通过与它们的血小板 - 白细胞 C 激酶底物 - 同源 (PH) 结构域结合募集其他下游分子 - 特别是丝氨酸 - 苏氨酸激酶 Akt 和 PDK1。在膜上,Akt 通过在其活化回路中苏氨酸 308 被 PDK1 磷酸化而活化。Akt 羧基端的丝氨酸 473 的另外磷酸化导致其完全活化。而 Akt 调控各种目标蛋白,其中一种是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (通常称作 mTOR)。严格调控细胞中 PIP3 水平,几种脂质磷酸酶的作用是快速除去 PIP3。特别感兴趣的是磷酸酶 PTEN,它们将 PIP3 转化回到 PIP2,因此停止 PI3K 信号转导。PI3K-Akt 信号转导路径调控许多正常细胞过程,包括细胞增殖、存活、生长和活力 - 这些过程对于肿瘤发生是至关重要的。

[0010] 还深入研究 PI3K/Akt 路径在肿瘤生成中的作用,在许多癌症中大多数路径组分发生突变或表达改变。在一些人卵巢癌的情况发生 p110 的基因扩增,在卵巢癌、乳腺癌和结肠癌中发现 Akt 扩增。此外,在卵巢癌和结肠癌中已经确定了 p85 的活化突变。最重要的是确定 PTEN 为人的主要肿瘤抑制剂,PTEN 基因的功能缺失突变在散发性恶性胶质瘤、黑素瘤、前列腺癌和子宫内膜癌中极为普通,大部分的乳腺癌、肺癌和淋巴瘤也具有 PTEN 突变。因此,通过各种机理,高百分比的人癌症具有活化的 PI3K 信号转导。很明显, mTOR 对由 PI3K 和 Akt 诱发的致癌性转化非常重要。

[0011] 除了上述具有说服力的相关数据,对癌症中失控的 PI3K 信号的直接证据得自小鼠基因模型。例如,具有 PI3K 的组成性激活 p85 调控亚单位的小鼠与 p53- 敲除小鼠杂交时,这种小鼠会患恶性淋巴瘤。此外,逆转录病毒引入 Akt 和 Ras 在小鼠中导致恶性胶质瘤。综合考虑,这些数据提供以 PI3K 为目标的新颖抗癌方案进展的有力证据。近期对 PI3K 抑制剂的关注集中在目前开发的证明对动物模型具有抗肿瘤活性的许多化合物。最先进的化合物处于 I 期临床试验的评价阶段。因此,预期为 PI3K 抑制剂的化合物显示有益的生物活性,因为 PI3K 抑制剂具有阻断 PI3K/Akt 信号路径的可能性,从而形成对参与这种路径失控的疾病治疗基础。

[0012] 此外,PI 3- 激酶同种型 (isoform)p110 δ 和 p110 γ 调控免疫和炎性响应的不同方面。因此,人们对 PI 3- 激酶信号在免疫和炎性疾病以及移植排斥范围的作用有很大兴趣。

[0013] 引起人们注意的另一个领域是丝氨酸 / 苏氨酸激酶。引起人们注意的丝氨酸 / 苏

氨酸激酶是 mTOR。

[0014] mTOR 是 289kDa 的丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 是 PI3K- 类激酶, 将促有丝分裂的刺激素和营养状况与细胞生长和分裂关联。为了解雷帕霉素作用机理进行的研究中发现 mTOR。雷帕霉素进入细胞后, 雷帕霉素结合到其细胞内靶标 FKBP12, 然后该复合物结合 mTOR 并特异性抑制 mTOR。因此, mTOR 也称作 FKBP-RAP 关联蛋白 (FRAP)、RAP FKBP12 靶标 (RAFT1) 和 RAP 靶标 (RAP1)。响应器官排斥反应的细胞因为雷帕霉素抑制由 mTOR 协调的合成代谢信号的能力而停止生长。因为抑制细胞生长代表一种用于治疗癌症的有效靶标, 因此设计抑制 mTOR 的新药物将极可能具有治疗价值。

[0015] 在人中, mTOR 调节 2 种来源的合成代谢信号, 这 2 种来源是进入细胞的营养素和激活的生长因子受体。存在至少两种不同的复合物: 雷帕霉素 - 敏感复合物, 称作 mTOR 复合物 1 (mTORC1), 通过其与辅助蛋白 Raptor (mTOR 的调控相关蛋白) 的相互作用限定。mTOR 的常规激活导致蛋白质翻译, 因为 mTORC1 对翻译调节子真核起始因子 4E- 结合蛋白 1 和核糖体的 p70S6 激酶进行磷酸化和激活。因此, 通过抑制 mTOR, 雷帕霉素导致这些效应物的磷酸化下降, 蛋白质合成减少, 有效地阻断 mTOR 的促生长作用。

[0016] 第二种复合物 mTOR 复合物 2 (mTORC2) 对雷帕霉素不敏感, 由其与 Rictor (mTOR 的雷帕霉素不敏感的配对物) 的相互作用限定。mTORC2 通过将激酶 Akt/PKB 的 S473 磷酸化而参与促存活激酶 Akt/PKB 的调控。与 PDK1 导致 T308 磷酸化一起, S473 磷酸化是对 Akt 完全活化所必需的。最近的报道表明对某些细胞用雷帕霉素延长治疗也能抑制 TORC2 的组装和功能以抑制 Akt, 雷帕霉素的这种性质影响了药物的抗细胞凋亡作用。mTOR 也是在磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) /Akt 路径中的主要下游效应物之一, 因此, 抑制 mTOR 提供了进一步至少部分抑制 PI3K/Akt 路径的可能性。

[0017] 在肾细胞癌中特别重要的 mTOR 影响的另一个路径涉及缺氧诱导型因子 (HIF)。因为通常在透明细胞肾细胞癌所见的 Von Hippel-Lindau (VHL) 基因功能损失, 氧敏感的转录因子 HIF-1 和 HIF-2 累积。这些因子的累积使血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板衍生的生长因子和转化生长因子的刺激增大。这种效应通过 mTOR 活化而增大, 同时刺激蛋白稳定功能和高蛋白转化功能, 因而提高 HIF-1 活性。

[0018] 还已经确定了结节性硬化复合基因产物 TSC1 和 TSC2 的综合功能是抑制 mTOR 介导的下游信号。在结节性硬化中发生这些基因的突变, 其功能的损失也产生另一个路径, 即导致 mTOR 活性增大并诱导 VEGF 产生。TSC2 也调控 HIF。因此, 评价 TSC1 和 TSC2 突变效果表明, 增大的 VEGF 和激活的 mTOR 路径与血管发生关联。

[0019] 迄今为止, 在临床试验中已经测试了四种 mTOR 抑制剂: 原型雷帕霉素和三种雷帕霉素衍生物, CCI-779 (特西罗莫司 (temsirolimus))、RAD001 (依维莫司) 和 AP23573。雷帕霉素也称作西罗莫司, 是由不吸水链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 产生的天然抗菌素。最初研制作为对抗白色念珠菌 (*Candida albicans*)、新型串酵母 (*Cryptococcus neoformans*) 和烟曲病 (*Aspergillus fumigatus*) 抗菌药物。后来, 开发雷帕霉素作为免疫抑制剂, 这些研究有助于了解这种抑制剂的机理。雷帕霉素作为抗癌剂显示, 在组织培养物和异种移植模型中能够以浓度依赖的方式抑制一些鼠科动物和人的癌细胞系的生长。美国国家癌症研究院筛选的六种肿瘤细胞系中, 在 2000ng/ml 剂量下观察到对该药物的一般敏感性, 在白血病、卵巢癌、乳腺癌、中枢神经系统和下肺癌细胞系中更明显。此外, 雷帕霉

素能抑制由 PI3K 或 Akt 诱导的人细胞的致癌性转化,并在小鼠体内模型中显示对转移性肿瘤生长的抑制和抗血管生成效应。

[0020] 根据这些临床前结果,进行以雷帕霉素作为抗癌药物的临床试验,并开发具有更有利药物性质的雷帕霉素类似物。Wyeth Ayerst 的研究人员确定 CCI-779(一种雷帕霉素的水溶性酯衍生物)作为非细胞毒剂,延缓肿瘤细胞增殖。证实在几种非毒性剂量下,CCI-779 单独或者与细胞毒剂组合对各种人癌模型具有抗肿瘤活性,人癌模型例如神经胶质瘤、横纹肌肉瘤、原发性神经外胚层瘤如成神经管细胞瘤、头颈癌、前列腺癌、胰腺癌和乳腺癌细胞。小鼠用 CCI-779 治疗抑制了 p70S6K 活性,减少瘤性增殖。对雷帕霉素,PTEN- 缺乏的人肿瘤对 CCI-779- 介导的生长抑制比表达 PTEN 的细胞更敏感。具体地,对八种人乳腺癌细胞系的体外研究显示,这八种癌细胞系中的六种被 CCI-779 抑制,IC₅₀ 在较低纳摩尔范围。但是,发现两种细胞系的耐药性,IC₅₀ > 1 μM。敏感细胞系为雌激素受体阳性或过度表达 HER-2/Neu,或者肿瘤抑制基因产物 PTEN 丧失。CCI-779 的主要毒性包括皮肤病学毒性和轻微的骨髓抑制(主要血小板血症(thrombocytopenia))。

[0021] RAD001(40-0-(2- 羟基乙基)- 雷帕霉素)是可以口服给药的另一种雷帕霉素类似物。在体外不同人癌细胞系和体内异种移植物模型中评价其抗肿瘤活性,IC₅₀ 范围为 5-1800nM。在这些模型中显示 p70S6K 的抑制和抗肿瘤效应,以 2.5 毫克/千克/天的剂量在黑素瘤、肺癌、胰腺癌和结肠癌中达到最佳效果。类似地,RAD001 在同源大鼠胰腺癌模型中以间歇性剂量方案给药显示浓度依赖的抗肿瘤活性。RAD001 还显示抗血管生成活性和抑制人血管内皮细胞(HUVEC)增殖。报道的 RAD001 毒性包括血胆固醇过多、血甘油三酯过多、轻度白血球减少和血小板减少。在对晚期癌症患者进行的 I 期临床试验中,最高达 30 毫克/周时,RAD001 显示良好的安全性分布特征,具有轻度至中度皮肤和粘膜毒性。初步药效结果显示对非小细胞肺癌患者的客观响应。

[0022] AP23573 是最近报道的处于临床研究中的雷帕霉素类似物。该化合物是在计算机模型研究帮助下合成的含磷化合物。发现在体外和体内,AP23573 在有机溶剂、各种 pH 条件的水溶液以及在血浆和全血中稳定,显示在体外对不同人肿瘤细胞系的有效抑制,并作为异种移植物单独或与细胞毒或靶标剂组合移植到裸小鼠中。在 I 期临床试验中,AP23573 每天通过静脉内给药,每 2 周给药 5 天。在第一周期,剂量限制性毒性发生严重的 3 级口腔粘膜炎。其他副作用似乎是中度,包括轻度至中度的粘膜炎症、疲劳、反胃、疹、贫血症、嗜中性白血球减少症、腹泻、高脂血症和血小板减少的发生。在所有剂量水平都观察到初步的抗肿瘤活性。

[0023] 因此,许多研究证实 mTOR 抑制剂能够改善癌症患者的存活。但是,雷帕霉素和其类似物在早期的临床试验中并未显示广谱抗肿瘤活性。响应率从恶性胶质瘤和晚期肾细胞癌患者的小于 10%到套细胞淋巴瘤患者的约 40%变化。对 PTEN 和 PI3K/Akt/mTOR- 相关路径的了解可能有助于选择响应 mTOR 抑制剂的肿瘤类型。此外,因为许多肿瘤类型并不响应雷帕霉素衍生物的单一试剂治疗,因此重要的是继续研究能够预测对 mTOR 抑制剂耐受或敏感的因素。特别感兴趣的是能够直接抑制 mTOR 激酶活性的分子,假设这类分子能抑制 mTORC1 和 mTORC2。这种抑制剂可能对 Akt 磷酸化水平升高的肿瘤治疗有益,能够下调与 Akt 激活相关的生长、增殖和存活作用。如果 mTOR-Rictor 是 Akt- 依赖的存活过程的关键活化剂,这类药物将促进适合于 Akt 依赖的调控机理的肿瘤细胞中的凋亡作用。

[0024] 此外, mTOR 抑制剂显示通过对免疫应答的作用, 能非常有效地防止移植后的器官排异, 具有治疗自身免疫和炎症疾病以及癌症的可能性。

[0025] 通过 PI3K 同种型作为血管生成生长因子如 VEGF、FGF 和 PDGF 以及血管生成细胞因子的下游信号转导路径的关键组分的作用, 由于 mTOR 在调控血管内皮生长因子 (VEGF) 中的作用, PI3K 和 mTOR 抑制剂也具有治疗由病理学新血管生成导致的疾病。在肿瘤发生、炎症病症如类风湿性关节炎和眼新生血管疾病如与年龄相关的黄斑变性 (AMD)、视网膜血管疾病 (静脉阻塞和糖尿病性视网膜病) 和其他可能的增殖性血管疾病期间是这样。

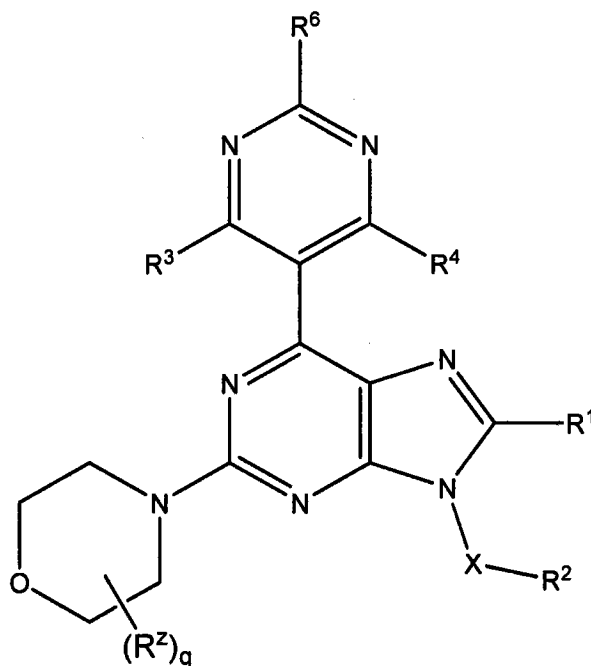
[0026] 已经确定 mTOR 和 PI3 作为许多疾病中涉及的蛋白激酶, 靶向这些激酶中的一种或多种的化合物应显示有用的生物活性。因此, mTOR 和 / 或 PI3K 抑制剂的化合物具有进一步提供生物活性化合物的可能性, 所述生物活性化合物预期在治疗增殖性疾病如癌症、免疫和炎症疾病、由过度新血管化和器官移植排斥产生的疾病方面具有改进的、有用的药学性质。

[0027] 预期同时抑制 mTOR 和 PI3K 的化合物提供了有效的抗增殖、抗血管生成和抗肿瘤活性, 因为这些化合物能够作用于 PI3K/Akt/mTOR 路径中的多个点。目前, 这种类型的许多抑制剂正进行首次临床研究 (如, BEZ235, XL765, GDC0941, PX866, SF1126)。

[0028] 发明概述

[0029] 本发明提供式 (I) 的化合物, 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、或前药:

[0030]



[0031] 式 (I)

[0032] 其中:

[0033] R^1 选自下组: H、卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基;

[0034] R^2 选自下组: H、卤素、OH、NO₂、CN、NH₂、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯氧

基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_2-C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基氨基、 SR^8 、 SO_3H 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 SO_2R^8 、 $SONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 COR^8 、 $COOH$ 、 $COOR^8$ 、 $CONR^8R^9$ 、 NR^8COR^9 、 NR^8COOR^9 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 $NR^8CONR^8R^9$ 、 NR^8R^9 和酰基；

[0035] R^3 和 R^4 各自独立地选自下组： H 、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 OR^8 、 $OCOR^8$ 、 CH_2OH 、 NH_2 、 NR^8R^9 、 NR^8COR^9 和 $NR^8SO_2R^9$ ；

[0036] R^6 选自下组： H 、 OH 、 OR^8 、 OP_g^0 、 $OCOR^8$ 、 CH_2OH 、 NH_2 、 NR^8R^9 、 $NR^8P_g^N$ 、 $N(P_g^N)_2$ 、 NR^8COR^9 和 $NR^8SO_2R^9$ ；

[0037] R^8 和 R^9 各自独立地选自下组： H 、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_2-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；或

[0038] R^8 和 R^9 与它们相连的原子一起形成任选取代的环状部分；

[0039] P_g^0 是对氧的保护基；

[0040] 各 P_g^N 独立地是对氮的保护基；

[0041] 各 R^Z 独立地选自下组： C_1-C_6 烷基、卤代 $-C_1-C_6$ 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、氰基 C_1-C_6 烷基、氨基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基氨基 C_1-C_6 烷基和二 $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基 C_1-C_6 烷基；

[0042] q 是选自下组的整数： 0 、 1 、 2 、 3 和 4 ；

[0043] X 是式 $(CR^{10}_2)_m$ 的基团；

[0044] 各 R^{10} 独立地选自下组： H 和任选取代的 C_1-C_6 烷基；

[0045] m 是选自下组的整数： 0 、 1 、 2 、 3 和 4 。

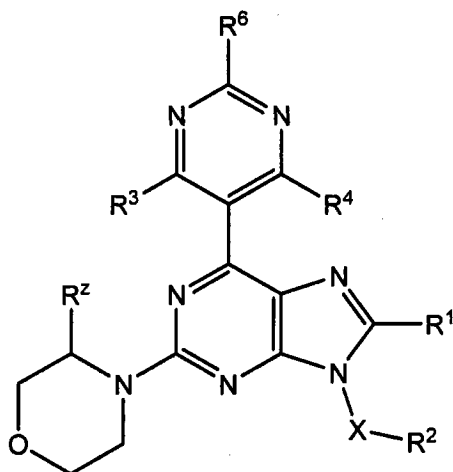
[0046] 对于拥有特定用途的结构相关化合物的任何基团而言，各种式 (I) 所示化合物的某些实施方式尤其可用于其最终用途应用。

[0047] 在各种实施方式中， q 是选自下组的整数： 0 、 1 、 2 、 3 和 4 。在一些实施方式中 q 为 4 。在一些实施方式中， q 为 3 。在一些实施方式中， q 为 2 。在一些实施方式中， q 为 1 。在一些实施方式中， q 为 0 。

[0048] 在一些实施方式中，其中 q 不为 0 ，各 R^Z 可选自下组： F 、 Cl 、 Br 、甲基、三氟甲基和乙基。 R^Z 取代基可连接在吗啉环的 2 、 3 、 5 或 6 位，在具有多个 R^Z 取代基的情况，各 R^Z 取代基的位置相互独立，使得在有多个 R^Z 取代基时，则两个 R^Z 取代基可位于吗啉环的同一碳上，或者各取代基可位于不同碳上。

[0049] 在一些实施方式中， q 为 1 ， R^Z 取代基位于吗啉环的 3 位。这提供下式 (Ia) 的化合物，或其药学上可接受的盐或其前药。

[0050]

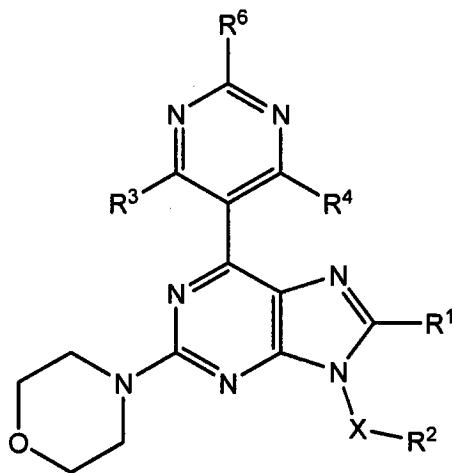


[0051] 式 (Ia)

[0052] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 X 按照上面定义。

[0053] 在一些实施方式中, 本发明化合物中 q 为 0。这提供了以下式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或其前药。

[0054]



[0055] 式 (Ib)

[0056] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 按照上面定义。

[0057] 在一些实施方式中, R^3 选自下组: H、 OR^8 和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0058] 在一些实施方式中, R^3 是 OR^8 , 其中 R^8 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基。这种类型的 R^3 例子包括: 甲氧基、三氟-甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基和丁氧基。在一些实施方式中, R^3 是甲氧基。

[0059] 在一些实施方式中, R^3 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基。这种类型的 R^3 的例子包括甲基、三氟-甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。在一些实施方式中, R^3 是甲基。

[0060] 在一些实施方式中, R^3 选自下组: H、甲氧基和甲基。在一些实施方式中, R^3 是氢。

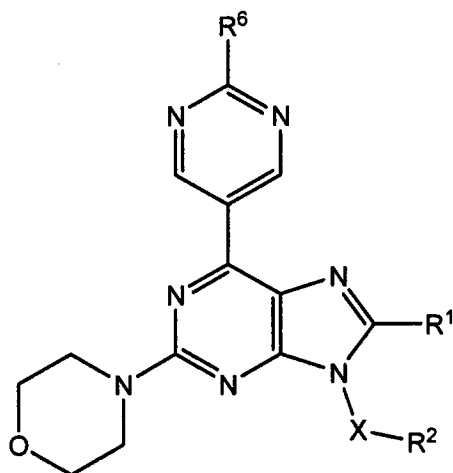
[0061] 在一些实施方式中, R^4 选自下组: H、F、Cl、Br、OH 和 NH_2 。在一些实施方式中, R^4 是氢。

[0062] 在本发明的化合物, 特别是式 (I)、(Ia) 和 (Ib) 的化合物的一些实施方式, R^3 和 R^4 都是 H。

[0063] 在本发明的化合物的一些实施方式中, $q = 0$, R^3 是 H, R^4 是氢。这提供下式 (Ic)

的化合物,或其药学上可接受的盐或其前药。

[0064]



[0065] 式 (Ic)

[0066] 其中, R¹、R²、R⁶ 和 X 按照上面定义。

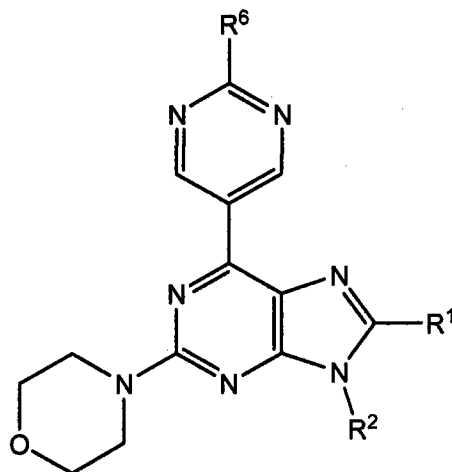
[0067] 在含 R⁸ 的化合物的一些实施方式中, R⁸ 选自 H 和 C₁-C₆ 烷基。在一些实施方式中, R⁸ 是甲基。在一些实施方式中, R⁸ 是氢。

[0068] 在在含 R⁹ 的化合物的一些实施方式中, R⁹ 选自 H 和 C₁-C₆ 烷基。在一些实施方式中, R⁹ 是甲基。在一些实施方式中, R⁹ 是氢。

[0069] 如前面指出的, X 是式 (CR¹⁰)_m 的基团。在式 (I)、(Ia)、(Ib) 和 (Ic) 化合物的一些实施方式中, m 选自下组: 0、1 和 2。在一些实施方式中, m 为 0 或 1。在一些实施方式中, m 为 0。在一些实施方式中, m 为 1。

[0070] 在一些实施方式中, q = 0, R³ 是 H, R⁴ 是 H, m 为 0。这提供了下式 (II) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或其前药。

[0071]

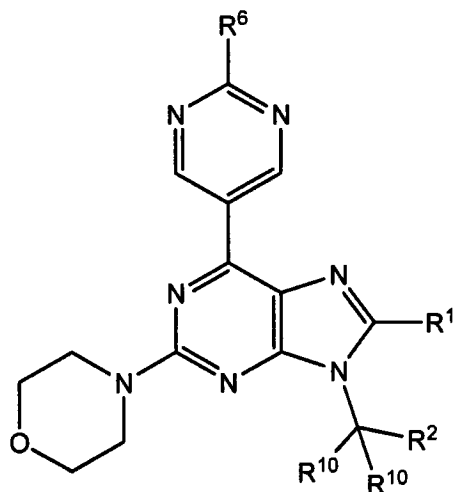


[0072] 式 (II)

[0073] 其中, R¹、R² 和 R⁶ 按照上面定义。

[0074] 在一些实施方式中, q = 0, R³ 是 H, R⁴ 是 H, m 为 1。这提供了下式 (III) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或其前药。

[0075]



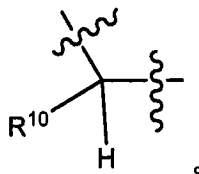
[0076] 式 (III)

[0077] 其中, R^1 、 R^2 、 R^6 和 R^{10} 按照上面定义。

[0078] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (III) 化合物的一些实施方式中, 各 R^{10} 是氢。在一些实施方式中, 各 R^{10} 独立地是任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方式中, 一个 R^{10} 是 H, 另一个是 CH_3 。在一些实施方式中, 一个 R^{10} 是 H, 另一个 R^{10} 是 H 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基。

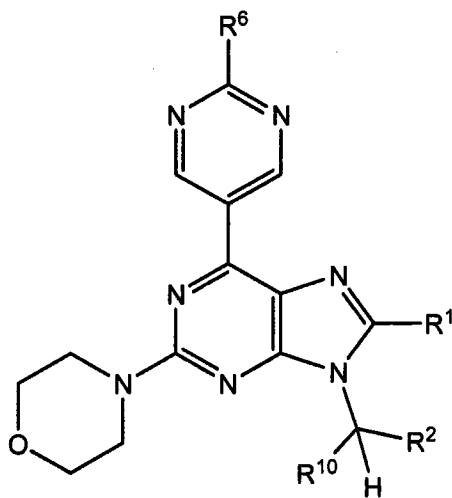
[0079] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (III) 化合物的一些实施方式中, m 为 1, 一个 R^{10} 是 H, X 是下式表示的基团:

[0080]



[0081] 在本发明化合物的一些实施方式中, R^3 和 R^4 是 H, m 为 1, q 为 0, 一个 R^{10} 是氢。这提供了下式 (IV) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或其前药。

[0082]



[0083] 式 (IV)

[0084] 其中, R^1 、 R^2 、 R^6 和 R^{10} 按照上面定义。

[0085] 在含 R^{10} 的化合物, 特别是式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(III) 和 (IV) 的化合物的一

些实施方式中,其 R^{10} 选自下组: H, C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷基。在一些实施方式中, R^{10} 选自下组: 甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。在一些实施方式中, R^{10} 选自下组: H、甲基和乙基。

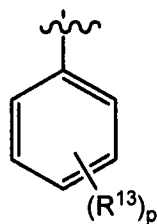
[0086] 在本发明的化合物,特别是式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物的一些实施方式中, R^1 选自下组: H、Br、甲基、乙基、异丙基、丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基和己基。在一些实施方式中, R^1 选自下组: H、甲基和乙基。在一些实施方式中, R^1 是氢。在一些实施方式中, R^1 是甲基。在一些实施方式中, R^1 是乙基。在一些实施方式中, R^1 是 Br。

[0087] 在本发明的化合物,特别是式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物的一些实施方式中, R^6 选自下组: H、 NH_2 和 NR^8R^9 , 其中 R^8 和 R^9 按照上面定义。在一些实施方式中, R^6 是 NH_2 。

[0088] 在本发明的化合物,特别是 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物的一些实施方式中, R^2 选自下组: H、氰基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基。

[0089] 在一些实施方式中, R^2 是任选取代的 C_6-C_{18} 芳基。在 R^2 的一些实施方式中, 任选取代的 C_6-C_{18} 芳基是下式表示的基团:

[0090]



[0091] 其中, p 是选自下组的整数: 0、1、2、3、4 和 5;

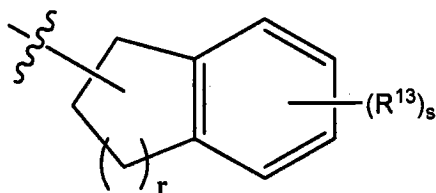
[0092] 各 R^{13} 独立地选自下组: H、卤素、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_2-C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基氨基、 SR^8 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 SO_2R^8 、 $SONH_2$ 、 SOR^8 、 COR^8 、 $COOH$ 、 $COOR^8$ 、 $CONR^8R^9$ 、 NR^8COR^9 、 NR^8COOR^9 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 $NR^8CONR^8R^9$ 、 NR^8R^9 和酰基;

[0093] 其中, R^8 和 R^9 按照上面定义。

[0094] 苯基可以是未取代的, 或者被一个或多个合适取代基任选取代。如果苯基被取代, 可以有 1、2、3、4 或 5 个取代基。在一些实施方式中, p 为 0、1 或 2。在一些实施方式中, p 为 1。在一些实施方式中, p 为 2。

[0095] 在 R^2 的一些实施方式中, 任选取代的 C_6-C_{18} 芳基是下式表示的基团:

[0096]



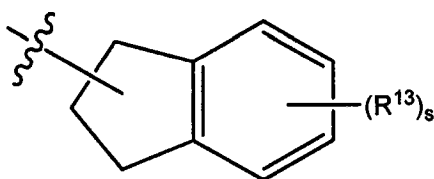
[0097] 其中, R^{13} 按照上面定义;

[0098] s 是选自下组的整数: 0、1、2、3 和 4;

[0099] r 是选自下组的整数: 1、2 和 3。

[0100] 在一些实施方式中, r 为 1, 任选取代的 C_6-C_{18} 芳基是下式表示的基团:

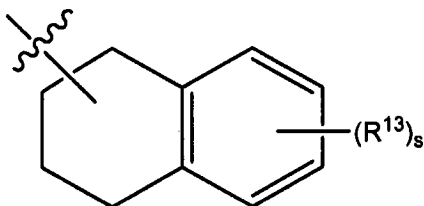
[0101]



[0102] 其中, R^{13} 和 s 按照上面定义。

[0103] 在一些实施方式中, r 为 2, 任选取代的 C_6-C_{18} 芳基是下式表示的基团:

[0104]



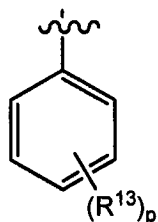
[0105] 其中, R^{13} 和 s 按照上面定义。

[0106] 在一些实施方式中, s 选自下组: 0、1 和 2。在一些实施方式中, s 为 1。在一些实施方式中, s 为 1。在一些实施方式中, s 为 2。

[0107] 各 R^{13} 取代基可选自任何合适的取代基。在一些实施方式中, 各 R^{13} 独立地选自下组: H、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、CN、 OCF_3 、 CO_2CH_3 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 和 CF_3 。

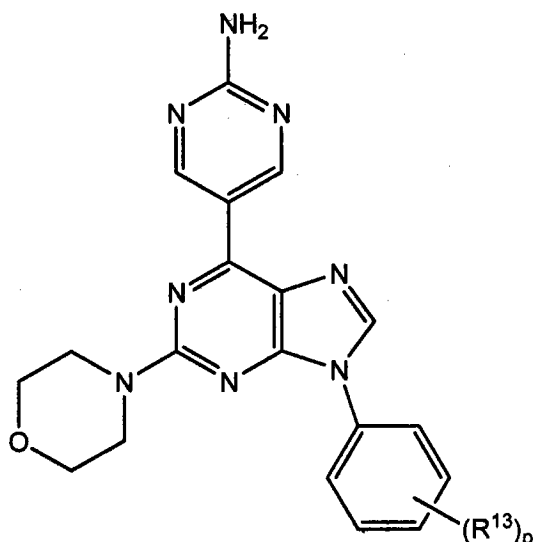
[0108] 在一些实施方式中, R^1 是 H, R^3 是 H, R^4 是 H, R^6 是 NH_2 , X 是 $(CH_2)_m$, 其中 m 为 0, R^2 是下式表示的基团:

[0109]



[0110] 这提供下式 (V) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或其前药。

[0111]

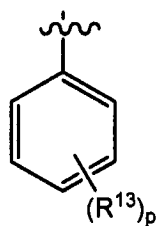


[0112] 式 (V)

[0113] 其中, R^{13} 和 p 按照上面定义。

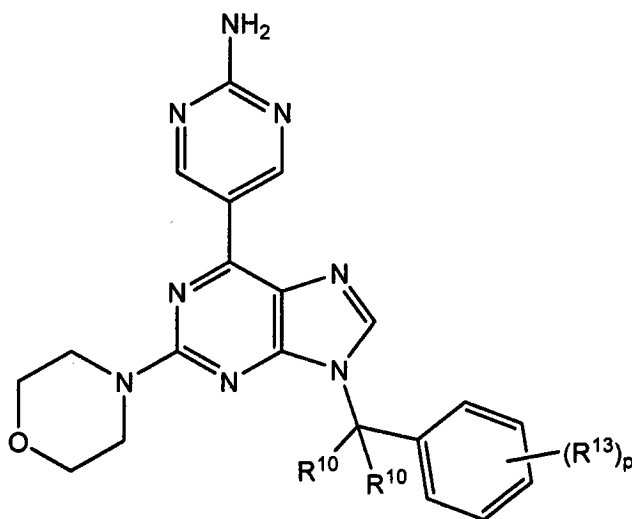
[0114] 在一些实施方式中, R^1 是 H, R^3 是 H, R^4 是 H, R^6 是 NH_2 , X 是 $(CH_2)_m$, 其中 m 为 1, R^2 是下式表示的基团:

[0115]



[0116] 这提供了下式 (Va) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或其前药。

[0117]



[0118] 式 (Va)

[0119] 其中, R^{13} , R^{10} 和 p 按照上面定义。

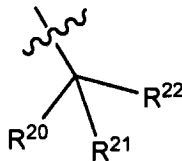
[0120] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物的一些实施方式中, R^2 选自下组: 氰基、任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基、和任选取代的 C_2 - C_{12} 杂烷基。

[0121] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物的一些实施方式中, R^2

选自下组：甲基、乙基、异丙基、丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、仲丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、己基、庚基和辛基。

[0122] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物的一些实施方式中， R^2 是下式的任选取代的甲基：

[0123]



[0124] 其中， R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自下组：H、Cl、Br、F、OH、NO₂、CN、NH₂、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、和任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基；或者 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 中的两个或更多个与它们相连的碳原子一起形成环状部分。

[0125] 在一些实施方式中， R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自下组：H、Cl、Br、F、OH、NO₂、CN、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、4-甲基氨基丁基、5-甲基氨基戊基、乙基氨基甲基、2-乙基氨基乙基、3-乙基氨基丙基、4-乙基氨基丁基、5-乙基氨基戊基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、4-二甲基氨基丁基、5-二甲基氨基戊基、二乙基氨基甲基、2-二乙基氨基乙基、3-二乙基氨基丙基、4-二乙基氨基丁基和 5-二乙基氨基戊基。

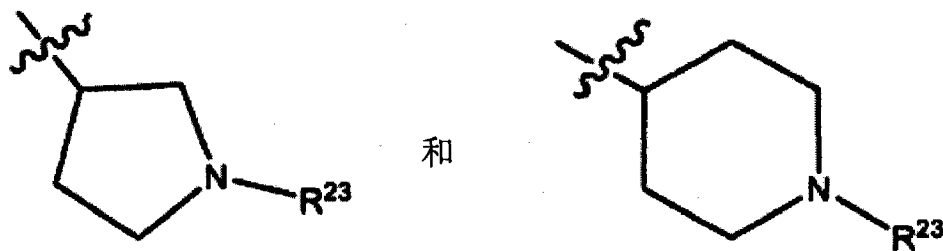
[0126] 在一些实施方式中， R^2 是任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基。在一些实施方式中， R^2 选自下组：环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一些实施方式中， R^2 是环丙基。

[0127] 在一些实施方式中， R^2 是任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基。

[0128] 在一些实施方式中， R^2 选自下组：任选取代的吡咯烷-1-基、任选取代的吡咯烷-2-基、任选取代的吡咯烷-3-基、任选取代的二氧戊环-2-基、任选取代的二氧戊环-3-基、任选取代的四氢呋喃-2-基、任选取代的四氢呋喃-3-基、任选取代的哌啶-1-基、任选取代的哌啶-2-基、任选取代的哌啶-3-基、任选取代的哌啶-4-基、任选取代的吗啉-2-基、任选取代的吗啉-3-基、任选取代的 1,4,二氧戊环-2-基、任选取代的硫代吗啉-2-基、任选取代的硫代吗啉-3-基、任选取代的硫代吗啉-4-基、任选取代的哌嗪-1-基和任选取代的哌嗪-2-基。

[0129] 在一些实施方式中，任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基选自下组：

[0130]



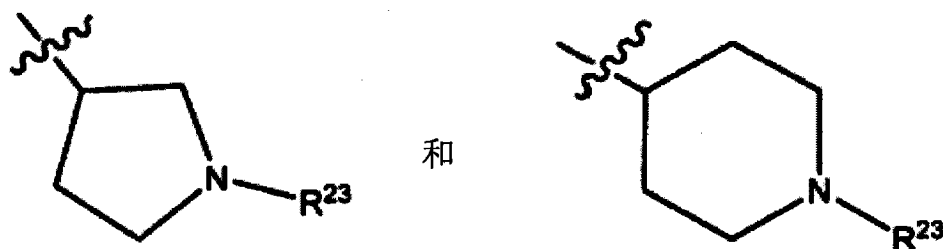
[0131] 其中， R^{23} 独立地选自下组：H、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任

选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔氧基、任选取代的 C_2-C_{10} 杂烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷氧基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷氧基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯氧基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳氧基、任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳氧基、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基氨基、 $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、 SOR^{24} 、 SO_2R^{24} 、 $SONR^{24}R^{25}$ 、 SOR^{24} 、 COR^{24} 、 $COOH$ 、 $COOR^{24}$ 和 $CONR^{24}R^{25}$ ；

[0132] R^{24} 和 R^{25} 各自独立地选自下组：H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_2-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基。

[0133] 在一些实施方式中，任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基选自下组：

[0134]



[0135] 其中， R^{23} 按照上面定义。

[0136] 在一些实施方式中， R^{23} 选自下组：H、 COR^{24} 和 $COOR^{24}$ 。

[0137] 在一些实施方式中， R^{24} 选自下组：H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基、和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基。在一些实施方式中， R^{24} 是 C_1-C_6 烷基。

[0138] 在一些实施方式中， R^2 是任选取代的 C_2-C_{12} 杂烷基。在一些实施方式中， C_2-C_{12} 杂烷基选自下组：羟基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、氨基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基氨基 C_1-C_6 烷基和二 (C_1-C_6 烷基) 氨基 C_1-C_6 烷基。 R^2 作为 C_2-C_{12} 杂烷基的有用的例子包括：羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基、羟基戊基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、4-甲基氨基丁基、5-甲基氨基戊基、乙基氨基甲基、2-乙基氨基乙基、3-乙基氨基丙基、4-乙基氨基丁基、5-乙基氨基戊基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、4-二甲基氨基丁基、5-二甲基氨基戊基、二乙基氨基甲基、2-二乙基氨基乙基、3-二乙基氨基丙基、4-二乙基氨基丁基和5-二乙基氨基戊基。

[0139] 在一些实施方式中， R^2 是 $COOR^8$ ，其中 R^8 按照上面定义。在一些实施方式中， R^2 是 $COOR^8$ ， R^8 是 C_1-C_{12} 烷基。这种类型的基团的例子包括 $COOCH_3$ 、 $COOCH_2CH_3$ 等。

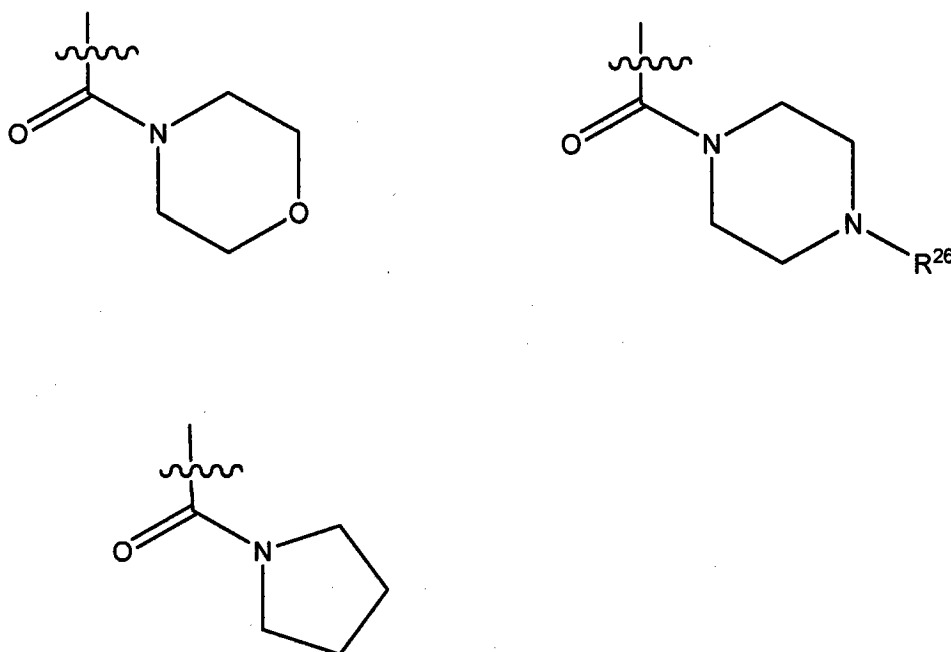
[0140] 在一些实施方式中， R^2 是 $CONR^8R^9$ ，其中 R^8 和 R^9 各自独立地选自下组：H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选取代的 C_2-C_{10} 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基，或

[0141] R^8 和 R^9 与它们相连的原子一起形成任选取代的环状部分；

[0142] 在一些实施方式中,其中 R^2 是 CONR^8R^9 ,则 R^8 和 R^9 各自独立地选自下组: H 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 芳基。这种类型的 R^2 基团的例子包括 $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CONH 环丙基和 CONH 苯基。

[0143] 在一些实施方式中,当 R^2 是 CONR^8R^9 ,则 R^8 和 R^9 与它们相连的原子一起形成环状部分。这种类型的 R^2 基团的例子包括:

[0144]



[0145] 其中, R^{26} 独立地选自下组: H 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环烯基、任选取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯氧基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔氧基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂烷氧基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷氧基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯氧基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环烷氧基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环烯氧基、任选取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基氨基、 H 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 SO_2R^{27} 、 $\text{SONR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 SOR^{27} 、 COR^{27} 、 COOH 、 COOR^{27} 和 $\text{CONR}^{27}\text{R}^{28}$;

[0146] R^{27} 和 R^{28} 各自独立地选自下组: H 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 杂环烯基、任选取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳基和任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基。

[0147] 在一些实施方式中, R^2 选自下组: 甲基、乙基、异丙基、丙基、3,3-二甲基-丙基、环丙基、环戊基、3-甲基环戊基、环己基、4-甲基环己基、丁基、仲丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、氰基、甲氧基甲基、丁氧基甲基、叔丁氧基甲基和四氢呋喃-3-基。

[0148] 上面讨论的变量即使不是全部也有许多可以是任选取代的。如果所述变量是任选取代的,则在一些实施方式中,各任选取代基独立地选自下组: 卤素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂烷基、环烷

基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、环烷基烯基、杂环烷基烯基、芳基烯基、杂芳基烯基、环烷基杂烷基、杂环烷基杂烷基、芳基杂烷基、杂芳基杂烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、杂环烷氧基、杂环烯氧基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、酰氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰氨基、亚磺酰氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、氨基亚磺酰基烷基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $C(=NOH)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^bR^c$ 、 NR^aR^b 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $NR^aC(=O)OR^b$ 、 $NR^aC(=O)NR^bR^c$ 、 $NR^aC(=NR^b)NR^cR^d$ 、 $NR^aSO_2R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $SO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $OC(=O)NR^aR^b$ 、 $OC(=O)R^a$ 和酰基，

[0149] 其中， R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自独立地选自下组： H 、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 卤代烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烯基、 C_1-C_{12} 杂环烷基、 C_1-C_{12} 杂环烯基、 C_6-C_{18} 芳基、 C_1-C_{18} 杂芳基和酰基，或者 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 中的任何两个或多个与它们相连的原子一起形成具有 3-12 个环原子的杂环体系。

[0150] 或者，两个任意相邻的取代基与它们相连的原子一起可以形成环状部分，如任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基部分或任选取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基部分。

[0151] 在一些实施方式中，各任选取代基独立地选自下组： F 、 Cl 、 Br 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、烷基、烯基、杂烷基、卤代烷基、炔基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷基氨基、氨基烷基、酰氨基、苯氧基、烷氧基烷基、苄氧基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、 $-C(=O)OR^a$ 、 $COOH$ 、 SH 和酰基。

[0152] 在一些实施方式中，各任选的取代基独立地选自下组： F 、 Br 、 Cl 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 甲基、三氟-甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、 $-NO_2$ 、苯氧基、羟基、甲氧基、三氟-甲氧基、乙氧基和亚二甲氧基。

[0153] 除了式 I 化合物外，揭示的实施方式还涉及这类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的 N-氧化物、药学上可接受的前药和药学上活性代谢产物，以及这种代谢产物的药学上可接受的盐。

[0154] 本发明还涉及包含本发明化合物和药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0155] 本发明的另一个方面提供一种抑制蛋白激酶的方法，所述蛋白激酶选自下组：丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物、以及 PI3 激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物，该方法包括使蛋白激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物和 / 或其辅因子与有效量的本发明化合物接触。

[0156] 在此揭示的化合物可直接和单独作用于激酶分子或其复合物或片段，以抑制生物活性。但是，应理解，所述化合物还可以至少部分作用于参与在磷酸化过程中的辅因子。已知的激酶辅因子包括离子物质（如锌和钙）、脂质（如磷脂酰基丝氨酸）和二酰基甘油。

[0157] 在一些实施方式中，蛋白激酶是丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中，丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物是 mTOR 蛋白激酶或其片段、或其复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中，丝氨酸 / 苏

氨酸蛋白激酶是 mTORC1 或者其片段或复合物或者其功能等效物。

[0158] 在一些实施方式中,蛋白激酶是 PI3 激酶或者其片段或其复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中,PI3 激酶或者其片段或其复合物或者其功能等效物是 I 类 PI3K 或者其片段或其复合物或者其功能等效物。

[0159] 在使一种或多种蛋白激酶与所述化合物接触的方法的一种实施方式中,包括将所述化合物给予含一种或多种蛋白激酶的哺乳动物。

[0160] 在本发明的另一个方面,提供本发明化合物抑制一种或多种蛋白激酶的应用,所述蛋白激酶选自下组:丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物、以及 PI3 激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物。

[0161] 在一些实施方式中,蛋白激酶是丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中,丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物是 mTOR 蛋白激酶或其片段、或其复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中,丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶是 mTORC1 或者其片段或复合物或者其功能等效物。

[0162] 在一些实施方式中,蛋白激酶是 PI3 激酶或者其片段或其复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中,PI3 激酶或者其片段或其复合物或者其功能等效物是 I 类 PI3K 或者其片段或其复合物或者其功能等效物。

[0163] 在本发明的另一个方面,提供一种治疗或预防哺乳动物疾病的方法,其中,抑制一种或多种选自丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物以及 PI3 激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物的蛋白激酶能防止、抑制或改善所述疾病的病状或症状,所述方法包括给予治疗有效量的本发明的化合物。

[0164] 在一些实施方式中,蛋白激酶是丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中,丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物是 mTOR 蛋白激酶或其片段、或其复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中,丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶是 mTORC1 或者其片段或复合物或者其功能等效物。

[0165] 在一些实施方式中,蛋白激酶是 PI3 激酶或者其片段或其复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中,PI3 激酶或者其片段或其复合物或者其功能等效物是 I 类 PI3K 或者其片段或其复合物或者其功能等效物。

[0166] 在一些实施方式中,所述病症是癌症。在一些实施方式中,癌症选自下组:血液学癌症,如骨髓增生病(特发性骨髓纤维变性、真性红细胞增多、特发性血小板增多症、慢性髓细胞样白血病)、髓样化生、慢性骨髓单核细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性成红细胞性白血病、霍奇金和非霍奇金病、B 细胞淋巴瘤、急性 T 细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、浆细胞障碍、毛细胞性白血病、卡波西肉瘤、淋巴瘤和高度增殖病症如牛皮癣和再狭窄;妇科癌,如乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、阴道和外阴癌、子宫内膜增生;胃肠道癌,如结肠直肠癌、息肉、肝癌、胃癌、胰腺癌、胆囊癌;泌尿道癌,如前列腺癌、肾和肾脏部癌;膀胱癌、尿道癌、阴茎癌;皮肤癌,如黑素瘤;脑肿瘤,如恶性胶质瘤、成神经细胞瘤、星形细胞瘤、室管膜细胞瘤(ependynoma)、脑干神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、脑膜瘤(menigiomas)、星形细胞瘤、间胶质瘤;头颈部癌症,如鼻咽癌、喉癌;呼吸道癌,如肺癌(NSCLC 和 SCLC)、间皮瘤;眼病,如视网膜母细胞瘤;肌肉-骨骼疾病,如骨肉瘤、肌与骨骼肿瘤;鳞状上皮细胞癌和纤维瘤。在其他实施方式中,本发明的化合物可用于治疗癌前病症

(pre-cancer condition) 或增生,包括:家族性腺瘤性息肉病、结肠腺瘤性息肉病、脊髓发育不良、子宫内膜发育异常、子宫内膜非典型增生、宫颈非典型增生、阴道上皮内瘤形成、良性前列腺增生、喉头绒毛状瘤、光化和日光性角化病、脂溢性角化病和角化棘皮瘤。

[0167] 在一些实施方式中,所述病症是自身免疫或炎症性疾病或由过度新血管化导致的疾病。一定程度上影响自身免疫病因学或者涉及病理学炎症性和新生血管形成反应的疾病包括以下疾病:急性播散性脑脊髓炎、艾迪生氏病、无丙球蛋白血症 (agammaglobulinemia)、粒细胞缺乏症、过敏性哮喘、变应性脑脊髓炎、变应性鼻炎、斑秃、老年性脱发、红细胞发生不能、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、主动脉炎综合征、再生障碍性贫血、特应性皮炎、自身免疫溶血性贫血症、自身免疫性肝炎、自身免疫卵巢炎、巴洛病、巴泽多病 (Basedow's disease)、眼-口-生殖器三联综合征、支气管哮喘、卡斯曼综合征 (Castleman's syndrome)、乳糜泻、查加斯病、慢性炎症性脱髓鞘性多神经病、丘-施二氏综合征 (Chrug-Strauss syndrome)、柯根综合征 (Cogans syndrome)、圆锥形角膜 (cornical cornea)、圆锥形角膜白斑 (cornical leukoma)、柯萨奇病毒性心肌炎、CREST 病、克罗恩病、表皮嗜酸粒细胞增多、表皮 T 细胞淋巴瘤、多样性皮炎骨髓病性红细胞增多症、皮炎、糖尿病性视网膜病、心肌梗死后综合征、角膜上皮营养不良、湿疹性皮炎、嗜酸细胞性筋膜炎、嗜酸细胞性胃肠炎、大疱性表皮松解、伊文思综合征 (Evans syndrome)、纤维化肺泡炎、妊娠类天疱疮、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、移植物抗宿主病、格雷夫斯病、格-巴二氏综合征 (Guillain-Barre syndrome)、桥本病、溶血性尿毒综合征、疱疹性角膜炎、普通鳞癣、特发性间质性肺炎、特发性血小板减少性紫癜、炎症肠病、川崎病、角膜炎、角结膜炎、兰伯特-伊顿综合征、普通白斑病、扁平苔癣、硬化性苔癣、莱姆病、线性 IgA 大疱病 (linear IgA disease)、黄斑变性、巨幼红细胞性贫血、美尼尔氏病 (Meniere's disease)、莫伦氏溃疡 (Mooren's ulcer)、穆哈-哈伯曼二氏病、多发性肌炎、多发性硬化症、重症肌无力、坏死性小肠结肠炎、眼脑脊髓病、眼天疱疮、眼肌阵挛综合征、奥德氏甲状腺炎 (Ord's thyroiditis)、阵发性夜间血红蛋白尿、巴-特二氏综合征 (Parsonnage-Turner syndrome)、天疱疮、牙周炎、恶性贫血、花粉变态反应、多腺自身免疫综合征、后色素层炎、单小叶性肝硬变、直肠炎、假膜性结肠炎、牛皮癣、肺气肿、脓皮病、赖特综合征、可逆阻塞性气道疾病、风湿热、类风湿性关节炎、肉样瘤病、巩膜炎、塞扎里综合征、舍格伦综合征、亚急性细菌心内膜炎、系统性红斑狼疮、大动脉炎、颞动脉炎、托-亨二氏综合征、I 型糖尿病、溃疡性结肠炎、荨麻疹、春季结膜炎、白斑病、沃吉-小柳-原田综合征 (Vogy-Koyanagi-Harada syndrome) 和韦氏肉芽肿病。

[0168] 在本发明的另一个方面,提供本发明化合物在制备用于治疗动物疾病的药物的应用,其中,抑制一种或多种选自丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物以及 PI3 激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物的蛋白激酶能防止、抑制或改善所述疾病的病状或症状。

[0169] 在本发明的另一个方面,提供本发明化合物或其药学上可接受的盐、N-氧化物或其前药在治疗疾病中的应用,其中,抑制一种或多种选自丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物以及 PI3 激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物的蛋白激酶能防止、抑制或改善所述疾病的病状或症状。

[0170] 在一些实施方式中,蛋白激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物或

者其功能等效物。在一些实施方式中,丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶或者其片段或复合物是 mTOR 蛋白激酶或其片段、或其复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中,丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是 mTORC1 或者其片段或复合物或者其功能等效物。

[0171] 在一些实施方式中,蛋白激酶是 PI3 激酶或者其片段或其复合物或者其功能等效物。在一些实施方式中,PI3 激酶或者其片段或其复合物或者其功能等效物是 I 类 PI3K 或者其片段或其复合物或者其功能等效物。

[0172] 在本发明的另一个方面,提供一种预防或治疗对象的增殖性疾病的方法,该方法包括给予治疗有效量的本发明的化合物。

[0173] 在本发明的另一个方面,提供本发明化合物在制备用于治疗对象增殖性疾病的药物的应用。

[0174] 在一些实施方式中,所述疾病是癌症。在一些实施方式中,癌症选自下组:血液学癌症,如骨髓增生病(特发性骨髓纤维变性,真性红细胞增多、特发性血小板增多症、慢性髓细胞样白血病)、髓样化生、慢性骨髓单核细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性成红细胞性白血病、霍奇金和非霍奇金病、B 细胞淋巴瘤、急性 T 细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、浆细胞障碍、毛细胞性白血病、卡波西肉瘤、淋巴瘤;妇科癌,如乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、阴道和外阴癌、子宫内膜增生;胃肠道癌,如结肠直肠癌、息肉、肝癌、胃癌、胰腺癌、胆囊癌;泌尿道癌,如前列腺癌、肾和肾脏部癌;膀胱癌、尿道癌、阴茎癌;皮肤癌,如黑色素瘤;脑肿瘤,如恶性胶质瘤、成神经细胞瘤、星形细胞瘤、室管膜细胞瘤、脑干神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、脑膜瘤、星形细胞瘤、间胶质瘤;头颈部癌症,如鼻咽癌、喉癌;呼吸道癌,如肺癌(NSCLC 和 SCLC)、间皮瘤;眼病,如视网膜母细胞瘤;肌肉-骨骼病,如骨肉瘤、肌与骨骼肿瘤;鳞状上皮细胞癌和纤维瘤。

[0175] 本发明技术的这些特征和其他特征如下。

[0176] 发明详述

[0177] 在此说明书中使用多个技术人员熟知的术语。然而为清晰起见将定义多个术语。

[0178] 本文所用的术语“未取代的”表示不存在取代基或仅有的取代基为氢。

[0179] 本说明书通篇所用的术语“任选取代”表示该基团可经或可未经一或多个非氢取代基进一步取代或稠合(以形成稠合的多环系统)。在一些实施方式中,这些取代基为独立选自下组的一或多个基团:卤素、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、环烷基烯基、杂环烷基烯基、芳基烯基、杂芳基烯基、环烷基杂烷基、杂环烷基杂烷基、芳基杂烷基、杂芳基杂烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、杂环烷氧基、杂环烯氧基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、酰氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰氨基、亚磺酰氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、氨基亚磺酰基、-C(=O)OH、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、C(=O)NR^aR^b、C(=NOH)R^a、C(=NR^a)NR^bR^c、NR^aR^b、NR^aC(=O)R^b、NR^aC(=O)OR^b、NR^aC(=O)NR^bR^c、NR^aC(=NR^b)NR^cR^d、NR^aSO₂R^b、-SR^a、SO₂NR^aR^b、-OR^a、OC(=O)NR^aR^b、OC(=O)R^a 和酰基,

[0180] 其中, R^a、R^b、R^c 和 R^d 各自独立地选自下组: H、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₂ 卤代烷基、C₂-C₁₂

烯基、 C_2-C_{12} 炔基、 C_2-C_{10} 杂烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烯基、 C_2-C_{12} 杂环烷基、 C_2-C_{12} 杂环烯基、 C_6-C_{18} 芳基、 C_1-C_{18} 杂芳基和酰基,或者 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 中的两个或更多个与它们相连的原子一起形成具有 3-12 个环原子的杂环体系。

[0181] 在一些实施方式中,各任选取代基独立地选自下组:卤素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、杂环烷氧基、杂环烯氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、酰氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、氨基烷基、 $-COOH$ 、 $-SH$ 和酰基。

[0182] 特别合适的任选取代基的例子包括: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OH 、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NH_2 和 CN 。

[0183] 在以下许多取代基的定义中,指出“基团是端基或桥连基团”。这意图表示使用该术语是用来包括所述基团是该分子的两个其他部分之间的连接基以及是末端部分。使用术语烷基作为例子,一些出版物中可能使用“亚烷基”用于桥连基团,而在其他出版物中,在术语“烷基”(端基)和“亚烷基”(桥连基团)之间有差别。在本申请中,不存在这种差别,大多数基团可以是桥连基团或者是端基。

[0184] “酰基”表示烷基 $R-C(=O)-$ 基团,其中 R 基团可以是如本文所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。酰基的例子包括:乙酰基和苯甲酰基。所述基团可以是端基或桥连基团。如果基团是端基则通过羰基碳与分子的其余部分相连。

[0185] “酰氨基”表示 $R-C(=O)-NH-$ 基团,其中, R 基团可以是如本文定义的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。所述基团可以是端基或桥连基团。如果基团是端基则通过羰基碳与分子的其余部分相连。

[0186] “烯基”作为一个基团或者一个基团的一部分指含至少一个碳-碳双键的脂族烃基,可以是直链或支链的、在主链上优选有 2-12 个碳原子,更优选 2-10 个碳原子,最优选 2-6 个碳原子。所述基团在主链上可具有多个双键,各自的取向独立地是 E 或 Z 。烯基的例子包括但不限于:乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基和壬烯基。该基团可为端基或桥连基团。

[0187] “烯氧基”指 $-O-$ 烯基,其中烯基如本文定义。烯氧基优选 C_1-C_6 烯基氧基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氧原子与分子的其余部分相连。

[0188] 除非另有注释,“烷基”作为基团或基团的部分指直链或支链脂族烃基,优选 C_1-C_{12} 烷基,更优选 C_1-C_{10} 烷基,最优选 C_1-C_6 烷基。合适的直链和支链 C_1-C_6 烷基取代基包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、己基等。该基团可以是端基或桥连基团。

[0189] 除非指定,否则“烷基氨基”包括单烷基氨基和二烷基氨基。“单烷基氨基”表示 $-NH-$ 烷基,其中烷基如上所定义。“二烷基氨基”表示 $-N(烷基)_2$,其中各烷基可相同或不同,且各如本文关于烷基所定义的。该烷基优选 C_1-C_6 烷基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氮原子与分子的其余部分相连。

[0190] “烷基氨基羰基”表示式 $(烷基)_x(H)_yNC(=O)-$ 的基团,其中的烷基如上定义, X 为 1 或 2, $X+Y$ 的和 = 2。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过羰基碳与分子的其余部分相连。

[0191] “烷氧基”表示 $-O-$ 烷基,其中烷基如上定义。烷氧基优选是 C_1-C_6 烷氧基。其例子包括但不限于甲氧基和乙氧基。该基团可以是端基或桥连基团。

[0192] “烷氧基烷基”表示烷氧基-烷基-基团,其中,烷氧基和烷基部分如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过烷基与分子的其余部分相连。

[0193] “烷氧基芳基”表示烷氧基-芳基-基团,其中,烷氧基和芳基部分如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过芳基与分子的其余部分相连。

[0194] “烷氧基羰基”表示烷基 $-O-C(=O)-$ 基团,其中烷基如上定义。所述烷基优选是 C_1-C_6 烷基。其例子包括但不限于甲氧基羰基和乙氧基羰基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过羰基碳与分子的其余部分相连。

[0195] “烷氧基环烷基”表示烷氧基-环烷基-基团,其中,烷氧基和环烷基部分如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过环烷基与分子的其余部分相连。

[0196] “烷氧基杂芳基”表示烷氧基-杂芳基-基团,其中烷氧基和杂芳基部分如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过杂芳基与分子的其余部分相连。

[0197] “烷氧基杂环烷基”表示烷氧基-杂环烷基-基团,其中烷氧基和杂环烷基部分如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过杂环烷基与分子的其余部分相连。

[0198] “烷基亚磺酰基”表示烷基 $-S(=O)-$ 基团,其中,烷基如上定义。该烷基优选是 C_1-C_6 烷基。示例的烷基亚磺酰基包括但不限于甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过硫原子与分子的其余部分相连。

[0199] “烷基磺酰基”表示烷基 $-S(=O)_2-$ 基团,其中,烷基按照上面定义。该烷基优选是 C_1-C_6 烷基。其例子包括但不限于甲基磺酰基和乙基磺酰基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过硫原子与分子的其余部分相连。

[0200] 作为基团或基团之部分,“炔基”表示含有一个碳-碳三键且可为直链或支链的脂族烃基,其主链中优选具有 2-14 个碳原子、更优选 2-12 个碳原子、更优选 2-6 个碳原子。示例性结构包括但不限于乙炔基和丙炔基。该基团可为端基或桥连基团。

[0201] “炔氧基”表示炔基 $-O-$ 基团,其中炔基如上定义。优选的炔氧基是 C_1-C_6 炔氧基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氧原子与分子的其余部分相连。

[0202] “氨基烷基”表示 NH_2- 烷基-基团,其中烷基如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过烷基与分子的其余部分相连。

[0203] “氨基磺酰基”表示 $NH_2-S(=O)_2-$ 基团。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过硫原子与分子的其余部分相连。

[0204] 作为基团或基团的部分,“芳基”表示 (i) 优选具有 5-12 个环原子的任选取代的单环、或稠合多环、芳族碳环(所有环原子都是碳的环结构)。芳基的例子包括:苯基、萘基等;(ii) 任选取代的部分饱和的二环芳族碳环部分,其中,苯基与 C_{5-7} 环烷基或 C_{5-7} 环烯基稠合在一起,形成环结构,如四氢萘基、茛基或 2,3-二氢化茛基。所述基团可以是端基或桥连基团。通常芳基是 C_6-C_{18} 芳基。

[0205] “芳基烯基”表示芳基-烯基-基团,其中芳基和烯基如上定义。示例的芳基烯基包括苯基烯丙基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过烯基与分子的其余部分相连。

[0206] “芳基烷基”表示芳基-烷基-基团,其中,芳基和烷基部分如上定义。优选的芳基烷基可含有 C_{1-5} 烷基部分。示例的芳基烷基包括苄基、苯乙基、1-萘甲基和 2-萘甲基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过烷基与分子的其余部分相连。

[0207] “芳基烷氧基”表示芳基-烷基-O-基团,其中烷基和芳基如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氧原子与分子的其余部分相连。

[0208] 除非指出,否则“芳基氨基”包括单-芳基氨基和二-芳基氨基。单-芳基氨基表示式芳基 $NH-$ 的基团,其中的芳基如上定义。二-芳基氨基表示式(芳基) $_2N-$ 基团,其中各芳基可以相同或不同,各自按上述对芳基的定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氮原子与分子的其余部分相连。

[0209] “芳基杂烷基”表示芳基-杂烷基-基团,其中芳基和杂烷基部分如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过杂烷基与分子的其余部分相连。

[0210] “芳氧基”表示芳基-O-基团,其中芳基如上定义。优选的芳氧基是 C_6-C_{18} 芳氧基,更优选是 C_6-C_{10} 芳氧基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氧原子与分子的其余部分相连。

[0211] “芳基磺酰基”表示芳基-S(=O) $_2$ -基团,其中芳基如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过硫原子与分子的其余部分相连。

[0212] “键”是化合物或分子中原子之间的连接。所述键可以是单键、双键或三键。

[0213] “环烯基”表示包含至少一个碳-碳双键的非芳族的单环环体系,优选环上有 5-10 个碳原子。示例的单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。环烯基可以被一个或多个取代基取代。环烯基通常是 C_3-C_{12} 烯基。该基团可以是端基或桥连基团。

[0214] 除非另外特别指出,“环烷基”表示包含单环或稠合或螺环的多环、碳环,优选每个环上含 3-9 个碳,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。包括单环体系,如环丙基和环己基,二环体系如十氢化萘和多环体系如金刚烷。环烷基通常是 C_3-C_{12} 烷基。该基团可以是端基或桥连基团。

[0215] “环烷基烷基”表示环烷基-烷基-基团,其中环烷基和烷基部分如上定义。示例的单环烷基烷基包括环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基和环庚基甲基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过烷基与分子的其余部分相连。

[0216] “环烷基烯基”表示环烷基-烯基-基团,其中环烷基和烯基部分如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过烯基与分子的其余部分相连。

[0217] “环烷基杂烷基”表示环烷基-杂烷基-基团,其中环烷基和杂烷基部分如上定义。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过杂烷基与分子的其余部分相连。

[0218] “环烷氧基”表示环烷基-O-基团,其中环烷基如上定义。优选环烷氧基是 C_1-C_6 环烷氧基。其例子包括但不限于:环丙氧基和环丁氧基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氧原子与分子的其余部分相连。

[0219] “环烯氧基”表示环烯基-O-基团,其中环烯基如上定义。优选环烯氧基是 C_1-C_6 环

烯氧基。该基团可为端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氧原子与分子的其余部分相连。

[0220] “卤代烷基”表示按上面定义的烷基,其中的一个或多个氢原子已被选自下组的卤原子取代:氟、氯、溴和碘。卤代烷基通常具有式 $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$, 其中, 各 X 独立地选自下组: F、Cl、Br 和 I。在这类基团中, n 通常为 1-10, 更优选 1-6, 最优选 1-3。m 通常为 1-6, 更优选 1-3。卤代烷基包括氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0221] “卤代烯基”表示按上面定义的烯基,其中的一个或多个氢原子已被独立地选自下组的卤原子取代: F、Cl、Br 和 I。

[0222] “卤代炔基”表示按上面定义的炔基,其中的一个或多个氢原子已被独立地选自下组的卤原子取代: F、Cl、Br 和 I。

[0223] “卤素”表示氯、氟、溴和碘。

[0224] “杂烷基”表示直链或支链、在主链上优选具有 2-12 碳,更优选 2-6 个碳、其中的一个或多个碳原子(和任何相关的氢原子)各自独立地被选自 S、O、P 和 NR' 的杂原子取代的烷基,其中 R' 选自下组: H、任选取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选取代的 C_6-C_{18} 芳基和任选取代的 C_1-C_{18} 杂芳基。示例杂烷基包括烷基醚、仲和叔烷基胺、酰胺、烷基硫等。杂烷基的例子还包括羟基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、氨基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基氨基 C_1-C_6 烷基和二(C_1-C_6 烷基)氨基 C_1-C_6 烷基。该基团可以是端基或桥连基团。

[0225] “杂烷氧基”表示杂烷基 -O- 基团,其中杂烷基如上定义。优选杂烷氧基是 C_2-C_6 杂烷氧基。该基团可以是端基或桥连基团。

[0226] “杂芳基”单独或作为基团的部分指含芳环的基团(优选 5 或 6 元芳环),该芳环上具有一个或多个杂原子作为环原子,其余环原子是碳原子。合适的杂原子包括氮、氧和硫。杂芳基的例子包括: 噻吩、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、茚并[2,3-b] 噻吩、呋喃、异吲哚啉(isoindolizine)、二苯并呋喃(xantholene)、氧硫杂蒽(phenoxatone)、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、异吡啶、1H- 吡啶、嘌呤、喹啉、异喹啉、2,3- 二氮杂茚、1,5- 二氮杂茚、喹啉、噌啉、呋唑、菲啶、吡啶、吩嗪、噻唑、异噻唑、吩噻唑、噁唑、异噁唑、呋喃(furazane)、吩噻唑、2-、3- 或 4- 吡啶基、2-、3-、4-、5- 或 8- 喹啉基、1-、3-、4- 或 5- 异喹啉基、1-、2- 或 3- 吡啶基和 2- 或 3- 噻吩基。杂芳基通常是 C_1-C_{18} 杂芳基。该基团可以是端基或桥连基团。

[0227] “杂芳基烷基”表示杂芳基 - 烷基基团,其中杂芳基和烷基部分如上定义。优选的杂芳基烷基含有低级烷基部分。示例的杂芳基烷基包括吡啶甲基。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过烷基与分子的其余部分相连。

[0228] “杂芳基烯基”表示杂芳基 - 烯基 - 基团,其中杂芳基和烯基部分如上定义。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过烯基与分子的其余部分相连。

[0229] “杂芳基杂烷基”表示杂芳基 - 杂烷基 - 基团,其中杂芳基和杂烷基部分如上定义。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过杂烷基与分子的其余部分相连。

[0230] “杂芳氧基”表示杂芳基 -O- 基团,其中杂芳基如上定义。优选的杂芳氧基是 C_1-C_{18} 杂芳氧基。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氧原子与分子的其余部分相连。

[0231] “杂环”表示饱和、部分不饱和或者完全不饱和的单环、二环或多环体系,含有至少一种选自氮、硫和氧的杂原子作为环原子。杂环部分包括杂环烷基、杂环烯基和杂芳基。

[0232] “杂环烯基”表示按照上面定义的杂环烷基,但是含有至少一个双键。杂环烯基通常是 C_2-C_{12} 杂环烯基。该基团可以是端基或桥连基团。

[0233] “杂环烷基”表示饱和、部分不饱和或者完全不饱和的单环、二环或多环,含有至少一种选自氮、硫和氧的杂原子作为环原子,优选在至少一个环上具有 1-3 个杂原子。各环优选为 3-10 元,更优选 4-7 元。合适杂环烷基取代基的例子包括:吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基 (piperazyl)、四氢吡喃基、吗啉基、1,3-二氮杂环庚烷 (diazepane)、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧氮杂环庚烷 (oxazepane) 和 1,4-氧硫杂环庚烷 (1,4-oxathiapane)。杂环烷基通常是 C_2-C_{12} 杂环烷基。该基团可以是端基或桥连基团。

[0234] “杂环烷基烷基”表示杂环烷基-烷基-基团,其中杂环烷基和烷基部分如上定义。示例杂环烷基烷基包括:(2-四氢呋喃基)甲基、(2-四氢噻吩基)甲基。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过烷基与分子的其余部分相连。

[0235] “杂环烷基烯基”表示杂环烷基-烯基-基团,其中杂环烷基和烯基部分如上定义。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过烯基与分子的其余部分相连。

[0236] “杂环烷基杂烷基”表示杂环烷基-杂烷基-基团,其中杂环烷基和杂烷基部分如上定义。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过杂烷基与分子的其余部分相连。

[0237] “杂环烷氧基”表示杂环烷基-O-基团,其中杂环烷基如上定义。优选杂环烷氧基是 C_1-C_6 杂环烷氧基。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氧原子与分子的其余部分相连。

[0238] “杂环烯氧基”表示杂环烯基-O-基团,其中杂环烯基如上定义。优选杂环烯氧基是 C_1-C_6 杂环烯氧基。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氧原子与分子的其余部分相连。

[0239] “羟基烷基”表示按照上面定义的烷基,其中一个或多个氢原子已被 OH 基团取代。羟基烷基通常具有式 $C_nH_{(2n+1-x)}(OH)_x$ 。这种类型中 n 通常为 1-10,更优选 1-6,最优选 1-3。X 是通常是 1-6,更优选 1-3。

[0240] 除非另外特别指出,“低级烷基”作为基团表示链中具有 1-6 个碳原子,更优选 1-4 个碳原子的直链、支链脂族烃基,例如,甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)或丁基(正丁基、异丁基或叔丁基)。该基团可以是端基或桥连基团。

[0241] “亚磺酰基”表示 $R-S(=O)-$ 基团,其中 R 基团可以是 OH、烷基、环烷基、杂环烷基;芳基或杂芳基按上面定义。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过硫原子与分子的其余部分相连。

[0242] “亚磺酰氨基”表示 $R-S(=O)-NH-$ 基团,其中 R 基团可以是 OH、烷基、环烷基、杂环烷基;芳基或杂芳基按照上面定义。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氮原子与分子的其余部分相连。

[0243] “磺酰基”表示 $R-S(=O)_2-$ 基团,其中 R 基团可以是 OH、烷基、环烷基、杂环烷基;芳基或杂芳基按照上面定义。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以

通过硫原子与分子的其余部分相连。

[0244] “磺酰氨基”表示 $R-S(=O)_2-NH-$ 基团。该基团可以是端基或桥连基团。如果该基团为端基,则可以通过氮原子与分子的其余部分相连。

[0245] 应了解式 (I) 所示化合物的家族包括异构体形式,包括非对映异构体、对映异构体、互变异构体和处于“E”或“Z”构型的几何异构体或 E 和 Z 异构体的混合物的同种型。亦应了解诸如非对映异构体、对映异构体和几何异构体等一些同种型可由技术人员采用物理和 / 或化学方法分离。

[0246] 所揭示实施方式的一些化合物可作为单一立体异构体、外消旋体和 / 或对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物存在。所有这种单一立体异构体、外消旋体 及其混合物应属于所描述和主张的主旨的范围内。

[0247] 另外,若适用,则式 (I) 应覆盖该化合物的溶剂化和未溶剂化的形式。因此,各式包括具有有所指示结构的化合物,包括水合和非水合的形式。

[0248] 术语“药学上可接受的盐”指保留以上鉴定的化合物的所需生物活性的盐,包括药学上可接受的酸加成盐和碱加成盐。式 (I) 所示化合物的合适药学上可接受的酸加成盐可从无机酸或有机酸制备。这些无机酸的实例包括盐酸、硫酸和磷酸。适当有机酸可选自有机酸之脂族、环脂族、芳族、杂环羧酸和磺酸类,其实例为甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、烷基磺酸、芳基磺酸。关于药学上可接受的盐的其它信息见《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences),第 19 版,马克出版公司 (Mack Publishing Co.),伊斯顿,宾夕法尼亚州,1995。在药物为固体的情况中,技术人员应知道本发明化合物、药剂和盐可以存在不同结晶或多晶型形式,所有这些物质均应属于本发明和所示结构式的范围内。

[0249] “前药”表示可藉由代谢手段(例如藉由水解、还原或氧化)在体内转化为式 (I) 所示化合物的化合物。例如,含有羟基的式 (I) 所示化合物的酯前药可藉由水解在体内转化为母体分子。含有羟基的式 (I) 所示化合物的适当酯类为(例如)乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、反丁烯二酸酯、顺丁烯二酸酯、亚甲基-双-β-羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯(gestisates)、羟乙磺酸酯、二-对甲苯酰基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯和奎尼酸酯。作为另一实例,含有羧基的式 (I) 所示化合物的酯前药可藉由水解在体内转化为母体分子。(酯前药的实例见 F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18 :379, 1987 所述)。类似地,含氨基的式 (I) 化合物的酰基前药通过在体内水解可转化为母体分子(对这些和其他官能团的前药的例子,包括在《前药:挑战与回馈》(Prodrugs:Challenges and Rewards)(第 1 和第 2 部分);V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag 和 J. Tilley 编著;Springer, 2007 中所述的那些)。

[0250] 术语“氧保护基”表示可防止氧部分在所保护的化合物的进一步衍生期间反应并在需要时容易除去的基团。在一个实施方式中,保护基通过自然代谢过程在生理学状态下去除。氧保护基的例子包括:酰基(如乙酰基),醚(如甲氧基甲醚(MOM)、B-甲氧基乙氧基甲醚(MEM)、p-甲氧基苯甲醚(PMB)、甲硫基甲基醚、新戊酰(Piv)、四氢呋喃吡喃(THP)和甲硅烷基醚(如三甲基甲硅烷基(TMS)叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)和三异丙基甲硅烷基(TIPS))。

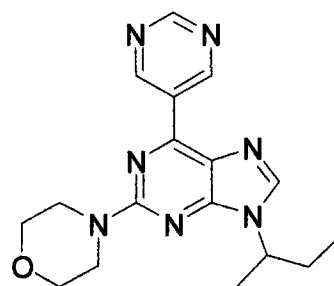
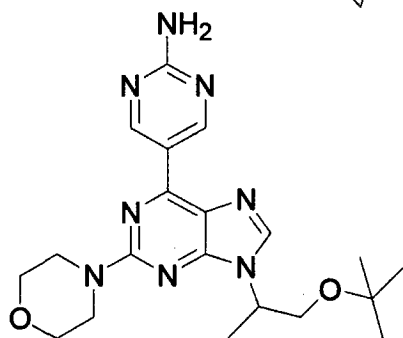
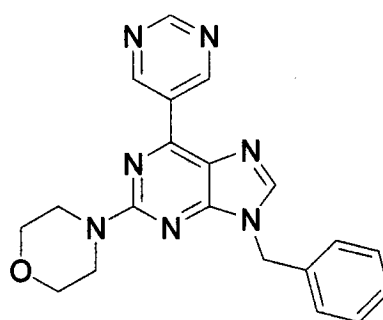
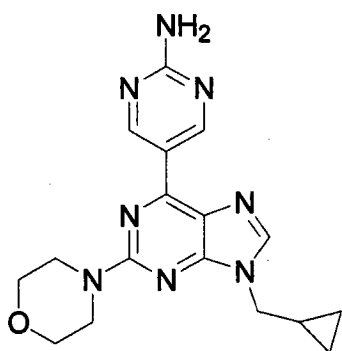
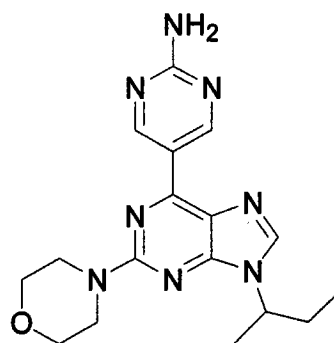
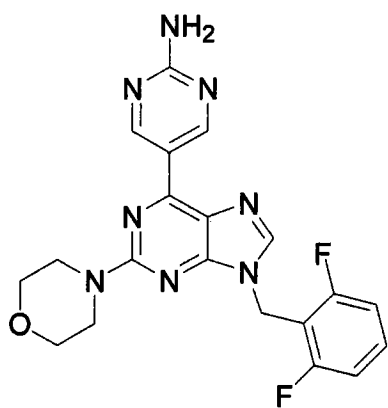
[0251] 术语“氮保护基”可防止氮部分在所保护的化合物的进一步衍生期间反应并在需要时容易除去的基团。在一个实施方式中,保护基通过自然代谢过程在生理学状态下去除。合适的氮保护基的例子包括:甲酰基、三苯甲基、苯二酰亚氨基、乙酰基、三氯乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基、碘乙酰基;氨基甲酸型封端基团如苄氧基羰基(‘CBz’)、4-苄基苄氧基羰基、2-甲基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、4-氟苄氧基羰基、4-氯苄氧基羰基、3-氯苄氧基羰基、2-氯苄氧基羰基、2,4-二氯苄氧基羰基、4-溴苄氧基羰基、3-溴苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、4-氰基苄氧基羰基、叔丁氧基羰基(‘tBoc’)、2-(4-联苯基)-异丙氧基羰基、1,1-二苯基乙-1-氧基羰基、1,1-二苯基丙-1-氧基羰基、2-苯基丙-2-氧基羰基、2-(对甲苯基)-丙-2-氧基羰基、环戊氧基-羰基、1-甲基环戊氧基羰基、环己氧基羰基、1-甲基环己氧基羰基、2-甲基环己氧基羰基、2-(4-甲苯磺基(sulfonyl))-乙氧基羰基、2-(甲基磺基)乙氧基羰基、2-(三苯基膦基)-乙氧基羰基、苄基甲氧基羰基(“Fmoc”)、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基、烯丙氧基羰基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯氧基羰基、5-苯并异噁唑基(benzisoxalyl)甲氧基羰基、4-乙酰氧基苄氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-乙炔基-2-丙氧基羰基、环丙基甲氧基羰基、4-(癸氧基)苄氧基羰基、异冰片氧基羰基、1-哌啶氧基羰基等;苯甲酰基甲基磺基、2-硝基苯基亚磺酰基、二苯基氧膦等。对实际所用的氮保护基要求并不严格,只要衍生的氨基团对随后的反应条件稳定,并且在需要时可以限制性去除,而不必分裂分子中包含任何其他氮保护基的其余部分。这些基团的进一步的例子在以下文献中描述:Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M.,《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis),第二版;Wiley-Interscience: 1991;第7章;McOmie, J. F. W. (编),《有机化学中的保护基团》(Protective Groups in Organic Chemistry),Plenum出版社,1973;和Kocienski, P. J.,《保护基团》(Protecting Groups),第二版,Theime Medical Pub.,2000。

[0252] 术语“治疗有效量”或“有效量”为足以实现有益或所需临床结果的用量。可以分一次或多次给药来给予有效量。有效量通常足以使疾病状态的进程减轻、改善、稳定、逆转、减缓或延迟。

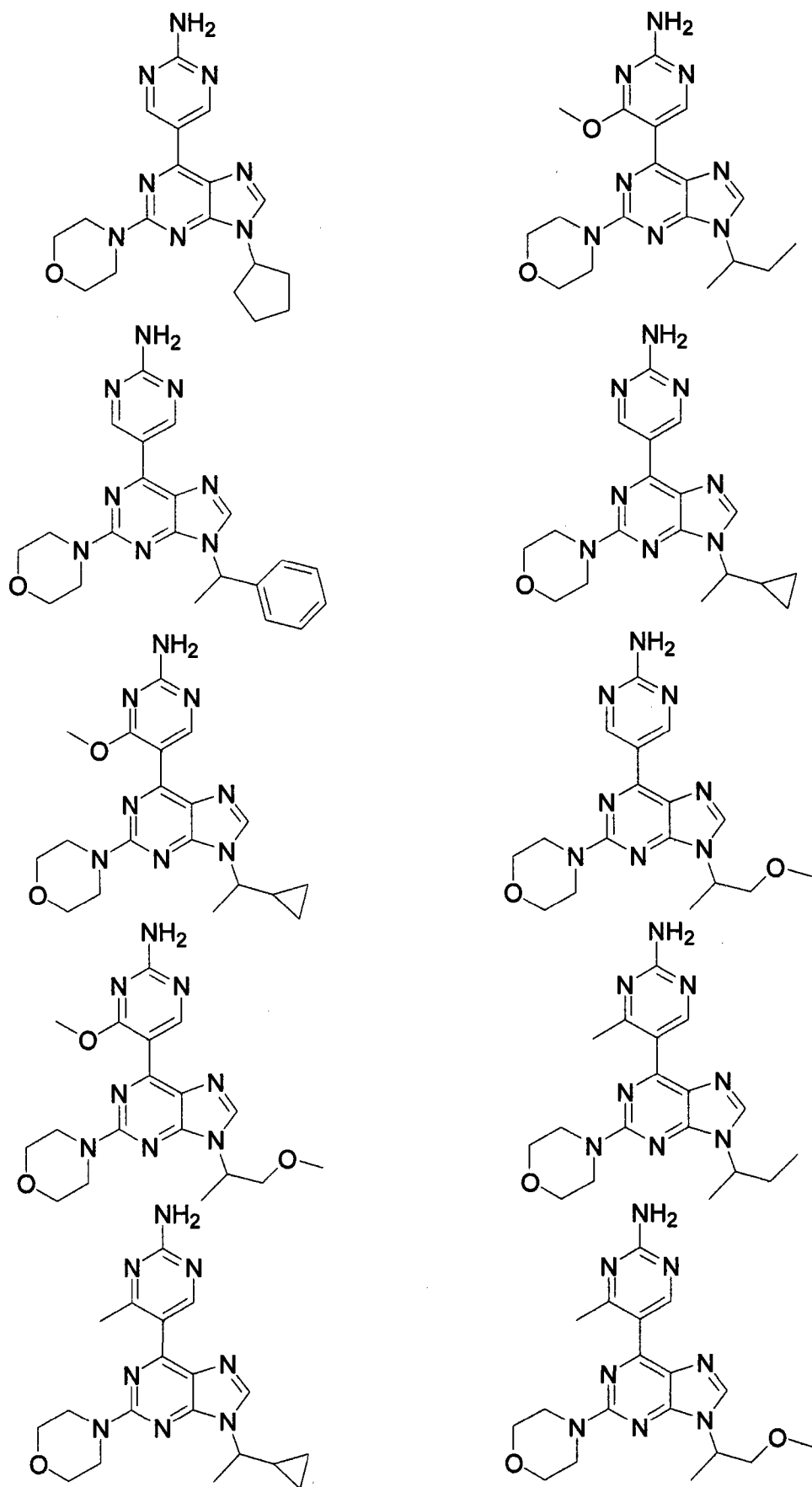
[0253] 术语“功能等价物”应包括本文所述具体蛋白激酶种类的变体。应知道激酶可具有各种同种型,使得虽然给定激酶同种型的一级、二级、三级或四级结构不同于原型激酶,但该分子保留了蛋白激酶的生物活性。同种型可从人群内正常等位基因突变产生,包括诸如氨基酸取代、删除、插入、截短或重复等突变。术语“功能等价物”还包括转录水平产生的变体。许多激酶(包括JAK2和CDK2)具有自转录突变产生的同种型。还知道FLT3具有因外显子跳跃产生的同种型。其它功能等价物包括翻译后修饰(例如糖基化)得到改变的激酶。

[0254] 本发明的具体化合物包括以下结构式表示的化合物,或其药学上可接受的盐或其前药:

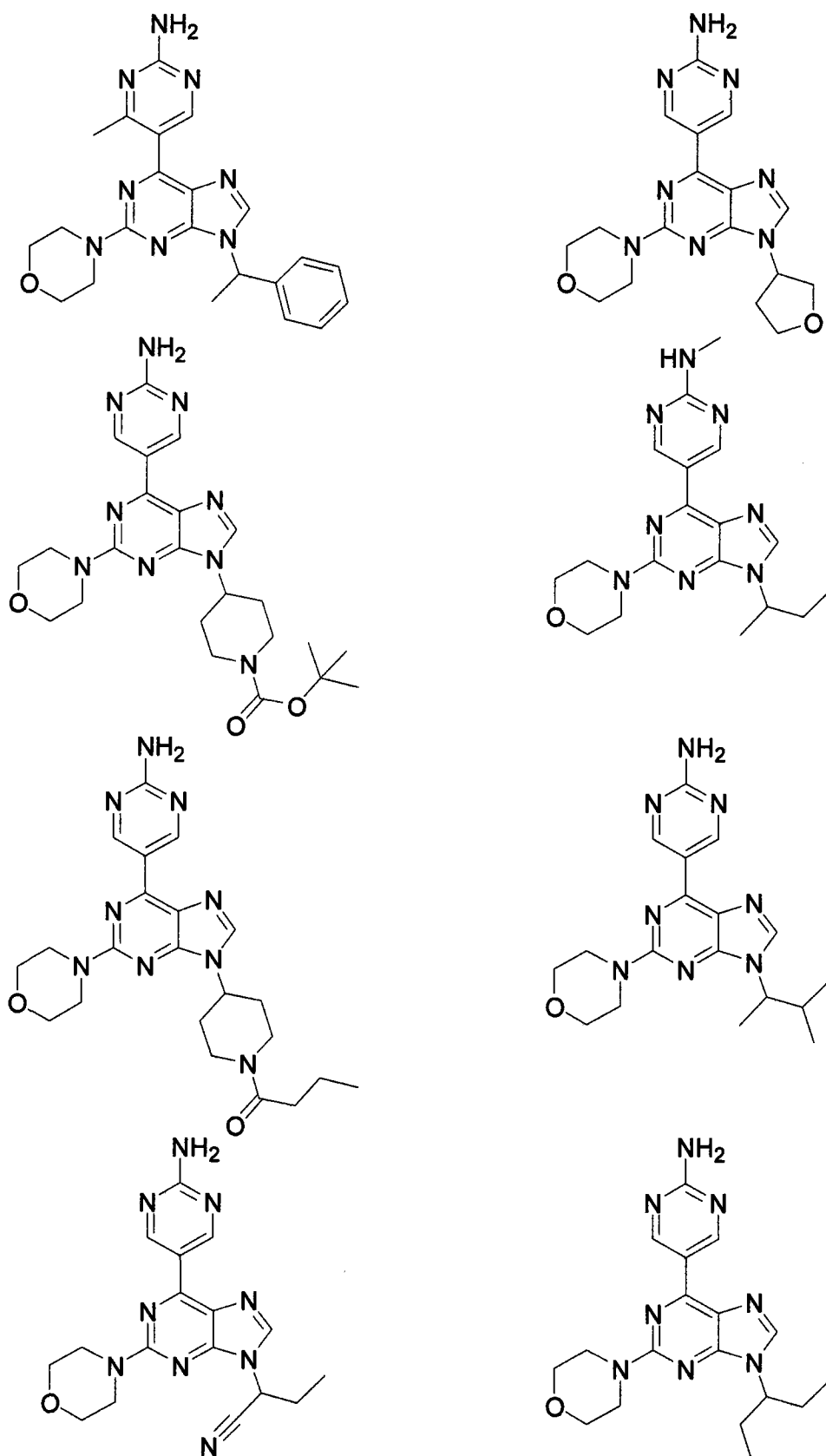
[0255]



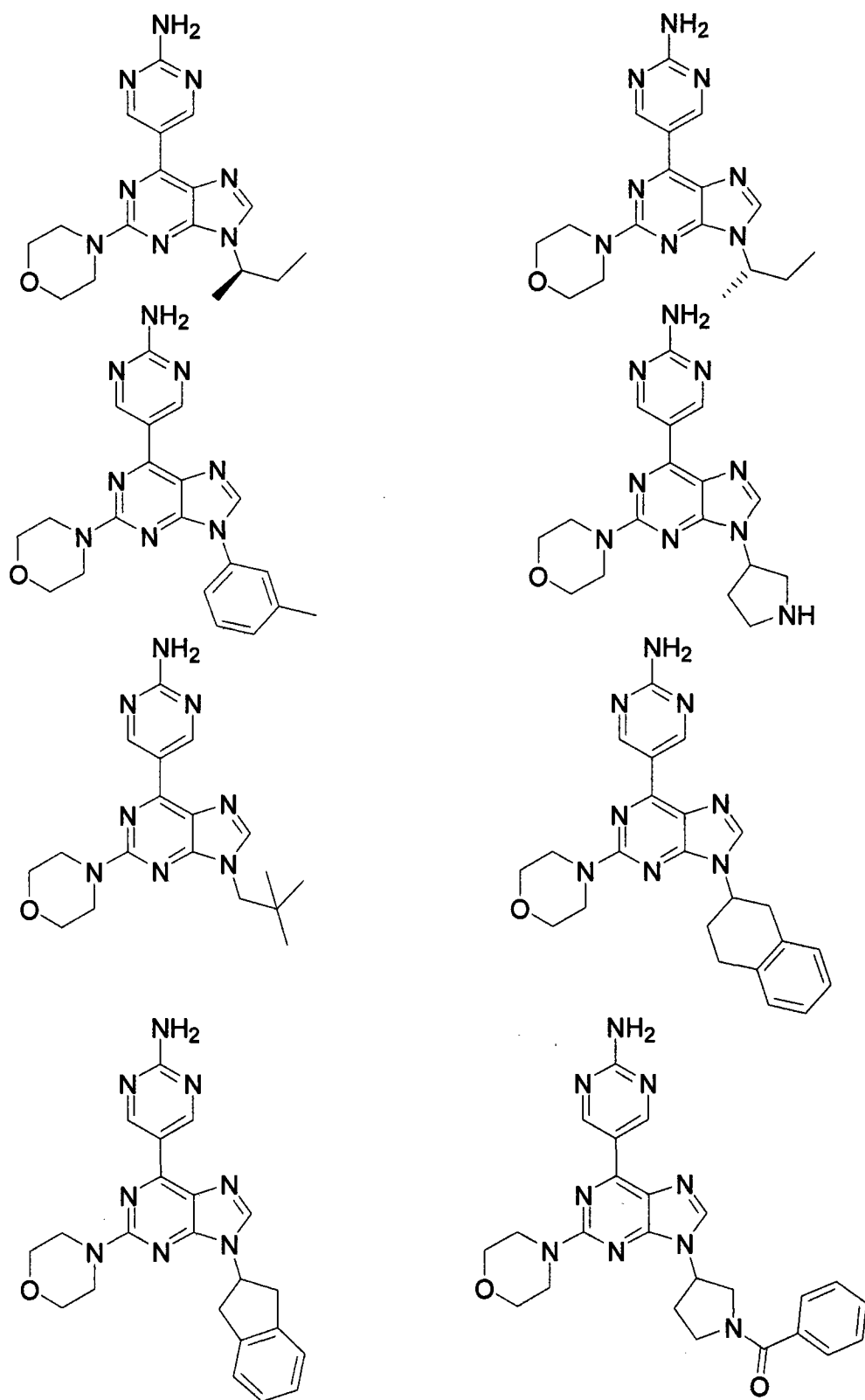
[0256]



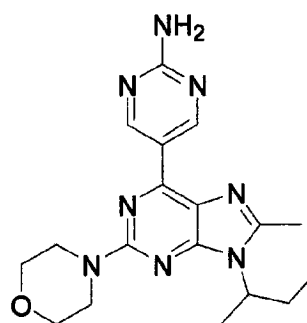
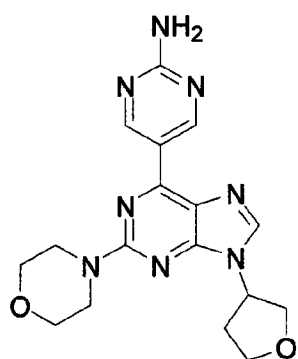
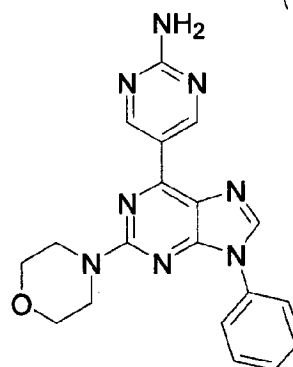
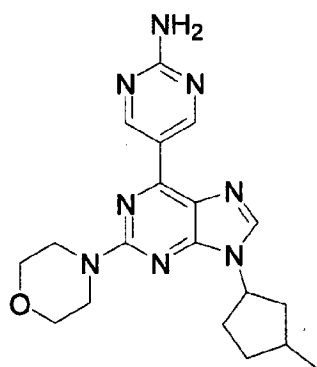
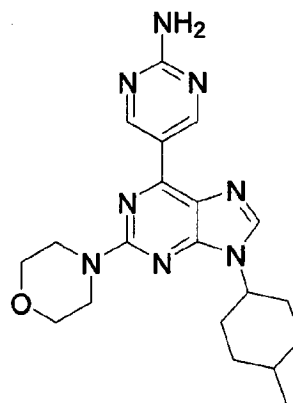
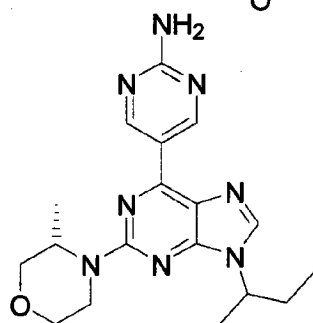
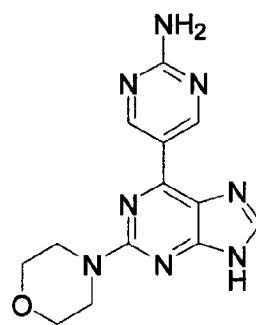
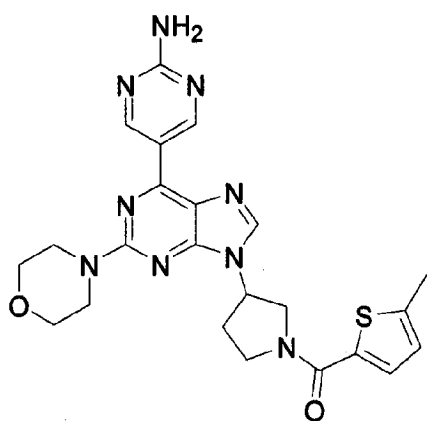
[0257]



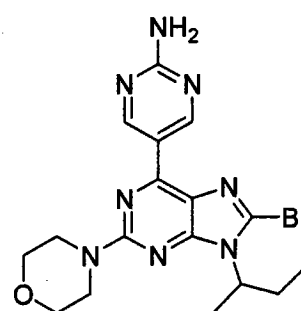
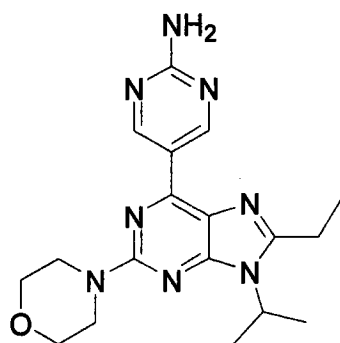
[0258]



[0259]



[0260]



[0261] 本发明的化合物能够抑制特定蛋白激酶的活性。抑制激酶活性的能力是本发明化合物直接单独作用于激酶分子以抑制生物活性的结果。但是,应理解,所述化合物还可以至少部分作用于参与磷酸化过程中的可疑的激酶的辅因子上。

[0262] 化合物对 PI3 蛋白激酶或者其片段或复合物或者其功能等效物具有活性。

[0263] 化合物可以对特定丝氨酸 / 苏氨酸激酶如 mTOR 或者其片段或复合物或者其功能等效物具有活性。

[0264] 可以本领域已知许多方式进行蛋白激酶抑制。例如,如果需要蛋白激酶体外抑制,可在含激酶的溶液中加入适当量的本发明化合物。在要求抑制哺乳动物中激酶活性的情况,抑制激酶通常涉及将该化合物给予含该激酶的哺乳动物。

[0265] 因此,本发明化合物可具有各种应用,利用其抑制上述类型蛋白激酶的能力。例如,所述化合物可用于抑制丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶。还可用于治疗或预防哺乳动物的病症,其中抑制其蛋白激酶和 / 或辅因子能够防止、抑制或改善所述疾病的病状或症状。

[0266] 揭示的化合物具有能够用于治疗增殖性疾病的能力。所述疾病的例子是癌症。预期所述化合物能够治疗实体瘤和液体肿瘤。在一些实施方式中,可被本发明化合物治疗的癌症的例子包括实体瘤和血液癌。

[0267] 如本文所用,术语“癌”是意图包括以不受控制的细胞异常生长为特征的许多病症的通用术语。预期本发明的化合物能用于治疗各种癌症,包括但不限于:骨癌、脑和 CNS 肿瘤、乳腺癌、结肠直肠癌、内分泌腺癌包括肾上腺皮质癌、胰腺癌、脑下垂体癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、胸腺癌、胃肠癌、肝癌、肝胆管外癌症 (extra hepatic bile duct cancer)、胃肠类癌肿瘤、膀胱癌、泌尿生殖器癌、妇科癌、头颈部癌症、白血病、骨髓瘤、血液病症、肺癌、淋巴瘤、眼癌、皮肤癌、软组织肉瘤、成人软组织肉瘤、卡波西肉瘤、泌尿系统癌。

[0268] 可藉由本发明化合物治疗的癌症的例子包括:血液学癌症,如骨髓增生病(特发性骨髓纤维变性、真性红细胞增多、特发性血小板增多症、慢性髓细胞样白血病)、髓样化生、慢性骨髓单核细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性成红细胞性白血病、霍奇金和非霍奇金病、B 细胞淋巴瘤、急性 T 细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、浆细胞障碍、毛细胞性白血病、卡波西肉瘤、淋巴瘤和高度增殖病症,如牛皮癣和再狭窄;妇科癌,如乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、阴道和外阴癌、子宫内膜增生;胃肠道癌,如结肠直肠癌、息肉、肝癌、胃癌、胰腺癌、胆囊癌;泌尿道癌,如前列腺癌、肾和肾脏部癌;膀胱癌、尿道癌、阴茎癌;皮肤癌如黑素瘤;脑肿瘤,如恶性胶质瘤、成神经细胞瘤、星形细胞瘤、室管膜细胞瘤、脑干神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、脑膜瘤、星形细胞瘤、间胶质瘤;头颈部癌症,如鼻咽癌、喉癌;呼吸道癌,如肺癌 (NSCLC 和 SCLC)、间皮瘤;眼病,如视网膜母细胞瘤;肌肉-骨骼病,如骨肉瘤、肌与骨骼肿瘤;鳞状上皮细胞癌和纤维瘤。本发明的化合物还用于治疗癌前病症或增

生,包括家族性腺瘤性息肉病、结肠腺瘤性息肉病、脊髓发育不良、子宫内膜发育异常、子宫内膜非典型增生、宫颈非典型增生、阴道上皮内瘤形成、良性前列腺增生、喉头绒毛状瘤、光化和日光性角化病、脂溢性角化病和角化棘皮瘤。

[0269] 还预期本发明的化合物可用于治疗自身免疫或炎性疾病或由过度新血管化导致的疾病。一定程度上优选自身免疫病因的疾病,或者参与病理炎症和新血管形成反应的疾病包括但不限于:急性播散性脑脊髓炎、艾迪生氏病、无丙球蛋白血症、粒细胞缺乏症、过敏性哮喘、变应性脑脊髓炎、变应性鼻炎、斑秃、老年性脱发、红细胞发生不能、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、主动脉炎综合征、再生障碍性贫血、特应性皮炎、自身免疫溶血性贫血症、自身免疫肝炎、自身免疫卵巢炎、巴洛病、巴泽多病、眼-口-生殖器三联综合征、支气管哮喘、卡斯曼综合征、乳糜泻、查加斯病、慢性炎性脱髓鞘性多神经病、丘-施二氏综合征、柯根综合征、圆锥形角膜、圆锥形角膜白斑、柯萨奇病毒性心肌炎、CREST 病、克罗恩病、表皮嗜酸粒细胞增多、表皮 T 细胞淋巴瘤、多样性皮炎骨髓病性红细胞增多症、皮炎、糖尿病性视网膜病、心肌梗死后综合征、角膜上皮营养不良、湿疹性皮炎、嗜酸细胞性筋膜炎、嗜酸细胞性胃肠炎、大疱性表皮松解、伊文思综合征、纤维化肺泡炎、妊娠类天疱疮、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、移植物抗宿主病、格雷夫斯病、格-巴二氏综合征、桥本病、溶血性尿毒综合征、疱疹性角膜炎、普通鳞癣、特发性间质性肺炎、特发性血小板减少性紫癜、炎性肠疾病、川崎病、角膜炎、角结膜炎、兰伯特-伊顿综合征、普通白斑病、扁平苔癣、硬化性苔癣、莱姆病、线性 IgA 大疱病、黄斑变性、巨幼红细胞性贫血、美尼尔氏病、莫伦氏溃疡、穆哈-哈伯曼二氏病、多发性肌炎、多发性硬化症、重症肌无力、坏死性小肠结肠炎、眼脑脊髓病、眼天疱疮、眼肌阵挛综合征、奥德甲状腺炎、阵发性夜间血红蛋白尿、巴-特二氏综合征、天疱疮、牙周炎、恶性贫血、花粉变态反应、多腺自身免疫综合征、后色素层炎、单小叶性肝硬变、直肠炎、假膜性结肠炎、牛皮癣、肺气肿、脓皮病、赖特综合征、可逆阻塞性气道疾病、风湿热、类风湿性关节炎、肉样瘤病、巩膜炎、塞扎里综合征、舍格伦综合征、亚急性细菌性内膜炎、系统性红斑狼疮、大动脉炎、颞动脉炎、托-亨二氏综合征、I 型糖尿病、溃疡性结肠炎、荨麻疹、春季结膜炎、白斑病、沃吉-小柳-原田综合征和韦氏肉芽肿病。

[0270] 本发明的化合物还可用于制备治疗哺乳动物病症的药物,其中,抑制蛋白激酶可以防止、抑制或改善所述疾病的病状或症状。本发明的化合物还可用于制备治疗或预防激酶相关疾病的药物。

[0271] 给予人类属于式 (I) 所示的化合物可借助用于经肠给药的任何可接受模式(例如口服或经直肠),或借助胃肠外给药,例如皮下、肌肉内、静脉内和真皮内途径。注射可为推注或经由持续或间歇输注。该活性化合物通常包含于药学上可接受的载剂或稀释剂中,其用量足以向患者递送治疗有效的剂量。在各种实施方式中,与正常细胞相比,该抑制剂化合物对例如癌肿瘤等快速增殖细胞可具有选择毒性或更具毒性。

[0272] 本发明化合物在使用时可以使得该化合物生物可利用的任何形式或模式给予。制备制剂领域的技术人员可视所选化合物的具体性质、待治疗的病症、待治疗病症的阶段和其它相关状况容易地选择给药的适当形式和模式。我们推荐读者参考《雷明顿药物科学》,第 19 版,马克出版公司(1995)以获得其它信息。

[0273] 本发明化合物可单独给予或与药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂组合成药物组合物的形式给予。虽然本发明化合物本身有效,但通常以其药学上可接受的盐形式给

予,因为这些形式通常更稳定、更容易结晶且具有更高的溶解度。

[0274] 然而,这些化合物通常以视所需给药模式而配制的药物组合物形式使用。因此,在另一实施方式中,本发明提供包括式(I)所示化合物和药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂的药物组合物。可采用本领域熟知的技术制备这些组合物。

[0275] 在其它实施方式中,本发明提供一种药物包或试剂盒,其装有一或多个填充有本发明药物组合物的一种或多种成份的容器。在这种药物包或试剂盒中可装有含单位剂量的药物的容器。这些试剂盒可装有含有效药物的组合物,所述组合物可以是浓缩物(包括冻干组合物),其可先作进一步稀释再使用或可提供使用浓度的组合物,其中这些小瓶可装有一份或多份剂量。为便利起见,试剂盒中可以无菌小瓶提供单一剂量,从而使得医师可直接利用这些小瓶,其中这些小瓶装有所需用量和浓度的药物。这些容器还可贴有各种书面材料,例如使用说明书或管理药物或生物产品的生产、使用或销售的政府机构规定形式的说明,该说明反映该机构批准用于人类给药的生产、使用或销售。

[0276] 本发明化合物可与一种或多种其他药物联用或给药,以治疗所述病症/疾病。可用同一制剂或用不同制剂给予诸组份。若用不同制剂给药,则本发明化合物可与其它药物依次或同时给予。

[0277] 除能与一种或多种其它药物联合给予外,本发明化合物可用于组合疗法中。此时,通常彼此组合给予这些化合物。因此可同时(作为组合制剂)或依次给予一种或多种本发明化合物以实现所需作用。如果各化合物的治疗特性不同,尤其需要这样以使该两种药物的组合效应能改善治疗结果。

[0278] 用于胃肠外注射的本发明药物组合物包含药学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液和无菌粉末,从而能先重建成无菌可注射溶液或分散液再使用。适当的水性和非水性载剂、稀释剂、溶剂或媒剂的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适当的混合物、植物油(例如橄榄油)和诸如油酸乙酯等可注射有机酯。例如,通过使用诸如卵磷脂等包衣材料,在分散液情况下通过维持所需粒度,以及通过使用表面活性剂可维持适当的流动性。

[0279] 这些组合物亦可含有诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂等辅助试剂。包含各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等 确保防止微生物作用。亦可需要包含等渗剂,例如糖、氯化钠等。可通过包含诸如单硬脂酸铝和明胶等延迟吸收的物质实现可注射药物形式的延长吸收。

[0280] 若需要,且出于更有效分布目的,可将该化合物掺入诸如聚合物基质、脂质体和微球体等缓释或靶向递送系统。

[0281] 可通过,例如用细菌截留过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂使可注射制剂无菌,可在将使用之前,先将所述组合物溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中再使用。

[0282] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、锭剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种诸如柠檬酸钠或磷酸氢二钙等惰性、药学上可接受的赋形剂或载剂和/或以下物质混合:a)填充剂或增补剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)保湿剂,例如甘油;d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐

和碳酸钠 ;e) 溶液阻滞剂,例如石蜡 ;f) 吸收促进剂,例如季铵化合物 ;g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯 ;h) 吸附剂,例如高岭土和膨润土 ;及 i) 润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和它们的混合物。在胶囊、锭剂和丸剂情况下,该剂型亦可包含缓冲剂。

[0283] 亦可使用诸如乳糖和高分子量聚乙二醇等聚合物作为赋形剂,将类型相似的固体组合物填充到软和硬填充明胶胶囊中。

[0284] 可用包衣和衣壳,例如药物配制领域熟知的肠衣或其它包衣来制备片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型。它们可任选含有遮光剂,还可以是只在或优先在肠道的某部分(任选)以延迟方式释放活性成份的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0285] 若适用,这些活性化合物与一种或多种上述赋形剂还可采用微囊化形式。

[0286] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆及酏剂。除活性化合物外,液体剂型可含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇脂肪酸酯和它们的混合物。

[0287] 除惰性稀释剂外,这些口服组合物亦可包含诸如湿润剂、乳化及悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂等辅助试剂。

[0288] 除活性化合物外,悬浮液可含有诸如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及它们的混合物等悬浮剂。

[0289] 用于直肠或阴道给药的组合物优选栓剂,其可通过混合本发明化合物与诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡(它们在室温为固态但在体温下为液态,因此在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物)等适当的无刺激赋形剂或载剂而制备。

[0290] 用于本发明化合物局部给药的剂型包括粉末剂、贴剂、喷雾剂、软膏剂和吸入剂。活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂、缓冲剂或可能需要的推进剂混合。

[0291] 所给予的化合物的量优选能治疗和降低或减缓该病症。主治医师采用常规技术并通过观察在类似状况下获得的结果不难确定治疗有效量。在确定治疗有效量中,应考虑数个因素,包括但不限于:动物种类、体积、年龄和总体健康状况、所涉及的具体病症、病症严重程度、患者对治疗的反应、所给予的具体化合物、给药模式、所给予制剂的生物可用度、所选剂量疗法、其它药剂的使用和其它相关状况。

[0292] 优选的剂量是每天每公斤体重约 0.01 至 300mg 范围。更优选的剂量是每天每公斤体重 0.1 至 100mg 范围,更优选每天每公斤体重 0.2 至 80mg,更优选每天每公斤体重 0.2 至 50mg。每天可分多个亚剂量给予适当剂量。

[0293] 本发明化合物的合成

[0294] 采用下面所述的反应路线和合成方案,使用本领域可利用的技术,使用易得的起始材料,制备各实施方式的试剂。在以下实施例中详细描述了实施方式中的特定化合物的制备,但是,技术人员能够认识到所述化学反应可以容易地适用于制备不同实施方式的许

多其他试剂。例如,通过对本领域技术人员而言是显而易见的变动,例如通过适当的保护阻隔基团,通过改变为本领域已知的其他合适试剂,或者通过对反应条件的常规变动,可以成功地合成非示例的化合物。在有机合成中的适当保护基列表可参见 T. W. Greene 的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis),第 3 版, John Wiley & Sons, 1991。或者,在此揭示的或者本领域已知的其他反应也将被应用于制备各种实施方式的其他化合物。

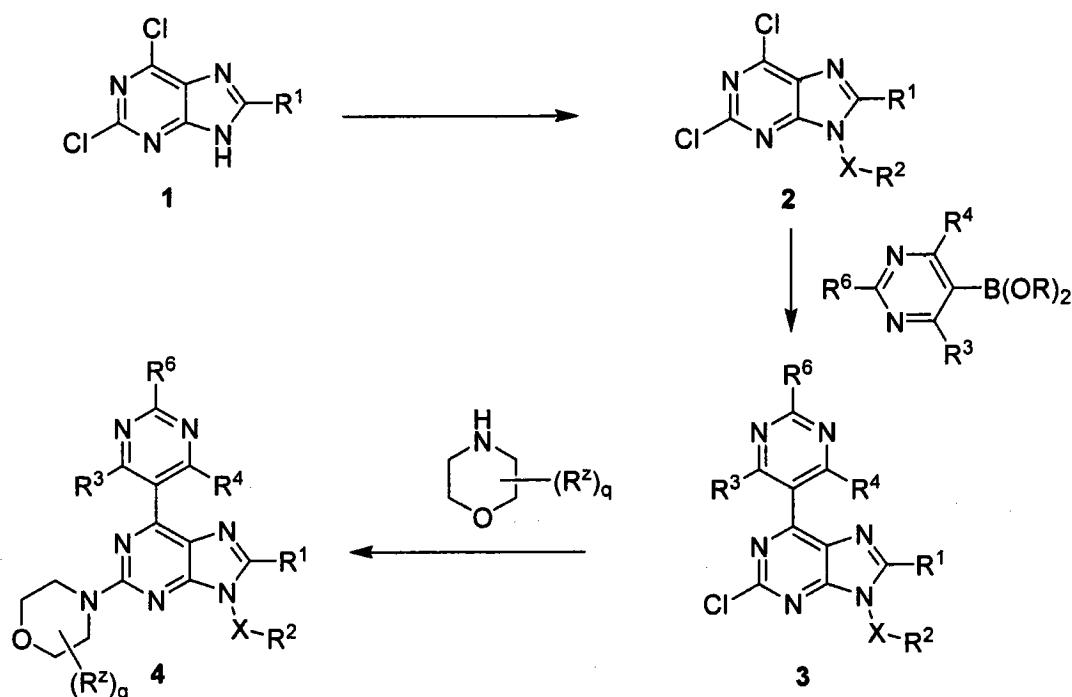
[0295] 用于合成化合物的试剂可以获得或者按照本领域已知的技术制备。

[0296] 通用合成方案

[0297] 按照直接三步过程,从 2,6-二氯嘌呤开始,制备各种三取代的嘌呤,2,6-二氯嘌呤可从许多来源商业获得,或者使用例如磷酰氯由嘌呤本身制备。在以下方案 1 中显示代表性的通用过程。

[0298] 方案 1

[0299]

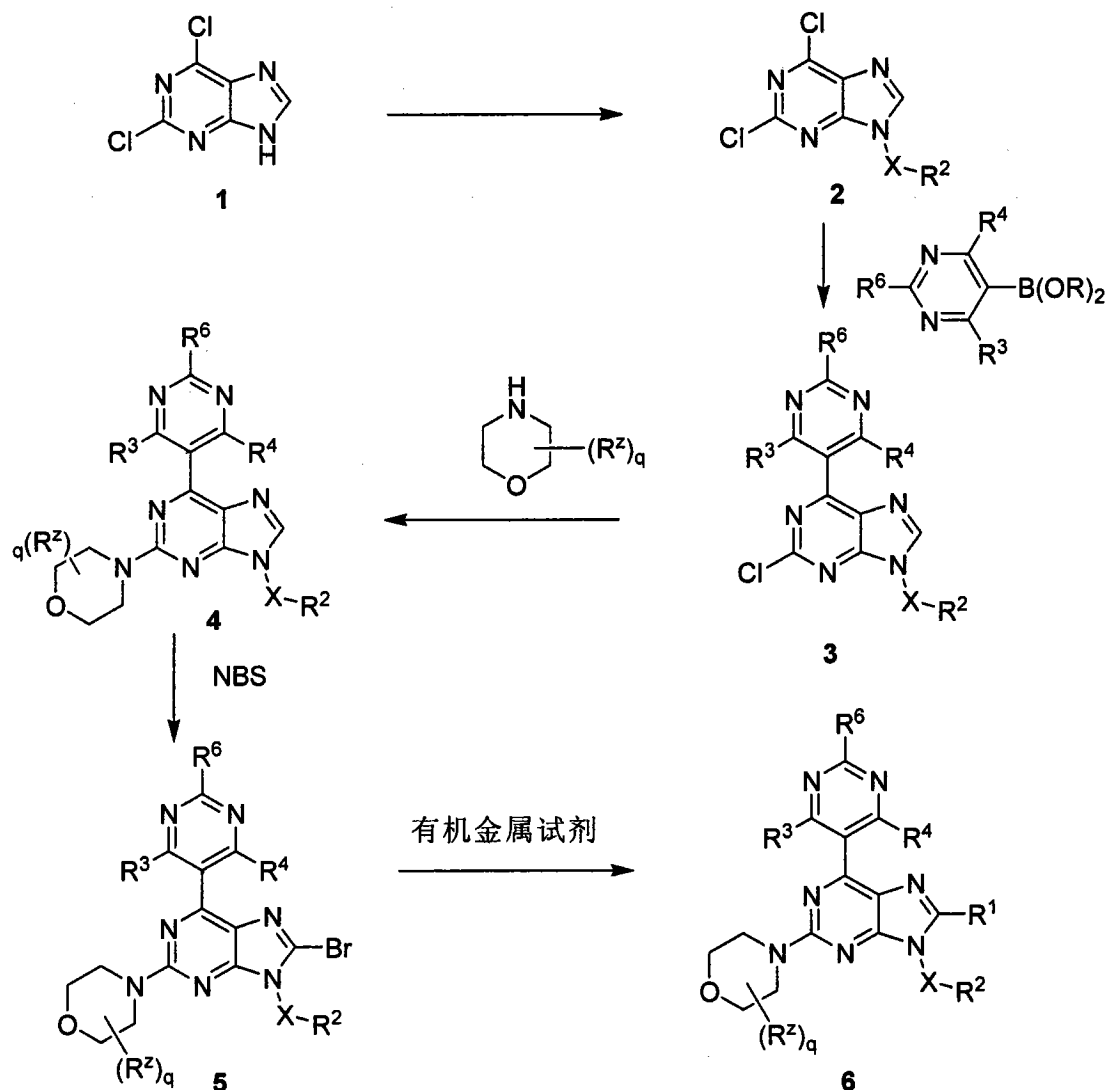


[0300] 如上所示,2,6-二氯嘌呤或其 8 衍生物与烷基卤的最初反应导致主要在 9 位的烷基化 (Tetrahedron Letters 1995, 36, 11, 1945)。一种典型的过程在合适碱如碳酸钾存在下使用烷基溴。或者,在磷化氢和活化剂如偶氮二羧酸二乙酯存在下醇与 2,6-二氯嘌呤反应,以进行类似的烷基化。在二氯嘌呤的 9 位还可以进行 N-芳基化。这种类型的铜催化偶联已经由 Gundersen 等在 Tetrahedron Letters 2003, 44, 3359-3362 中描述。随后钯催化化合物 2 与合适芳基硼酸或酯的偶联形成中间体 3 (Collect. Czech. Chem. Commun. 2002, 67, 325)。然后在升高温度,在合适溶剂如 DMA、DMF 或 THF 中发生吗啉加合,获得所需的三取代的嘌呤。在加入取代的吗啉基的情况,显示使用微波辐照可促进该反应。R¹ 取代基可以通过使用 8-取代的二氯嘌呤作为起始材料改变 (方案 1) 或者可以在随后的合成步骤中引入 (方案 2)。例如,完成方案 1 中所示步骤后可以在 8-位进行化学反应。例如,化合物 4 的 8-位可以溴化获得化合物 5。然后,溴通过例如有机金属试剂如有机锌被取代,在化合

物 6 中引入 R¹。

[0301] 方案 2

[0302]



实施例

[0303] 在下面所述的实施例中,除非另外指出,以下描述中所有温度按摄氏度,所有份和百分数为重量份和重量百分数。

[0304] 各种起始材料和其它试剂自诸如阿尔德里奇化学品公司 (Aldrich Chemical Company) 或兰开斯特合成有限公司 (Lancaster Synthesis Ltd.) 等化学供货商购得,除非另有说明,否则不经进一步纯化使用。四氢呋喃 (THF) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 自阿尔德里奇公司 (Aldrich) 以 SureSeal 瓶购得,收到即可使用。除非另外指出,否则所有溶剂采用本领域的标准方法纯化。

[0305] 以下反应在氮、氩的正压下或使用干燥管,于室温 (除非另外表明) 在无水溶剂中进行,且反应烧瓶装有橡胶隔片用于经由注射器引入物质和试剂。玻璃器具经烘箱干燥和/或加热干燥。在硅胶 60F 254 玻璃板 (E Merck (0.25mm)) 上进行分析薄层层析,以适当溶

剂比率 (v/v) 洗脱。通过 TLC 检定反应,由起始材料的消耗来判断 反应终止。

[0306] TLC板经由UV吸收或使用对茴香醛喷雾试剂或磷钼酸试剂(阿尔德里奇化学品公司,乙醇配制 20 重量%)(热活化)或在碘室中染色来观察。

[0307] 通常用反应溶剂或萃取溶剂使反应体积加倍,接着使用以体积计 25% 萃取体积(除非另外说明)的所示水性溶液洗涤进行后处理。产物溶液经无水硫酸钠干燥后过滤,经旋转式蒸发器减压蒸发溶剂,真空除去溶剂时应注意。

[0308] 除非另外表明,否则快速柱层析(flash column chromatography)[Still 等人, J. Org. Chem., 43, 2923(1978)] 使用E默克(Merck)级快速硅胶(flash silica)(47-61mm), 硅胶:粗材料比率为约 20 : 1 至 50 : 1。在所示压力或于环境压力下进行氢解作用。

[0309] 于 400MHz 操作 Bruker 仪器以记录 ^1H NMR 谱,于 100MHz 操作记录 ^{13}C -NMR 谱。使用氯仿作为参比标准品(7.27ppm 和 77.00ppm)或使用 CD_3OD (3.4 和 4.8ppm 及 49.3ppm) 作为参比标准品或适当时利用四甲基硅烷内标(0.00ppm),获得 CDCl_3 溶液的 NMR 谱(以 ppm 为单位报导)。若需要可使用其它 NMR 溶剂。当报导峰多样性时,使用以下缩写:s = 单峰, d = 双峰, t = 三重峰, m = 多重峰, br = 加宽, dd = 双二重峰, dt = 双三重峰。当给出耦合常数时,以赫兹为单位报导。采用 LC/MS 以 ESI 或 APCI 获得质谱。所有熔点均未经校正。所有终产物的纯度大于 90%(经由 HPLC, 220nm 和 254nm 波长)。

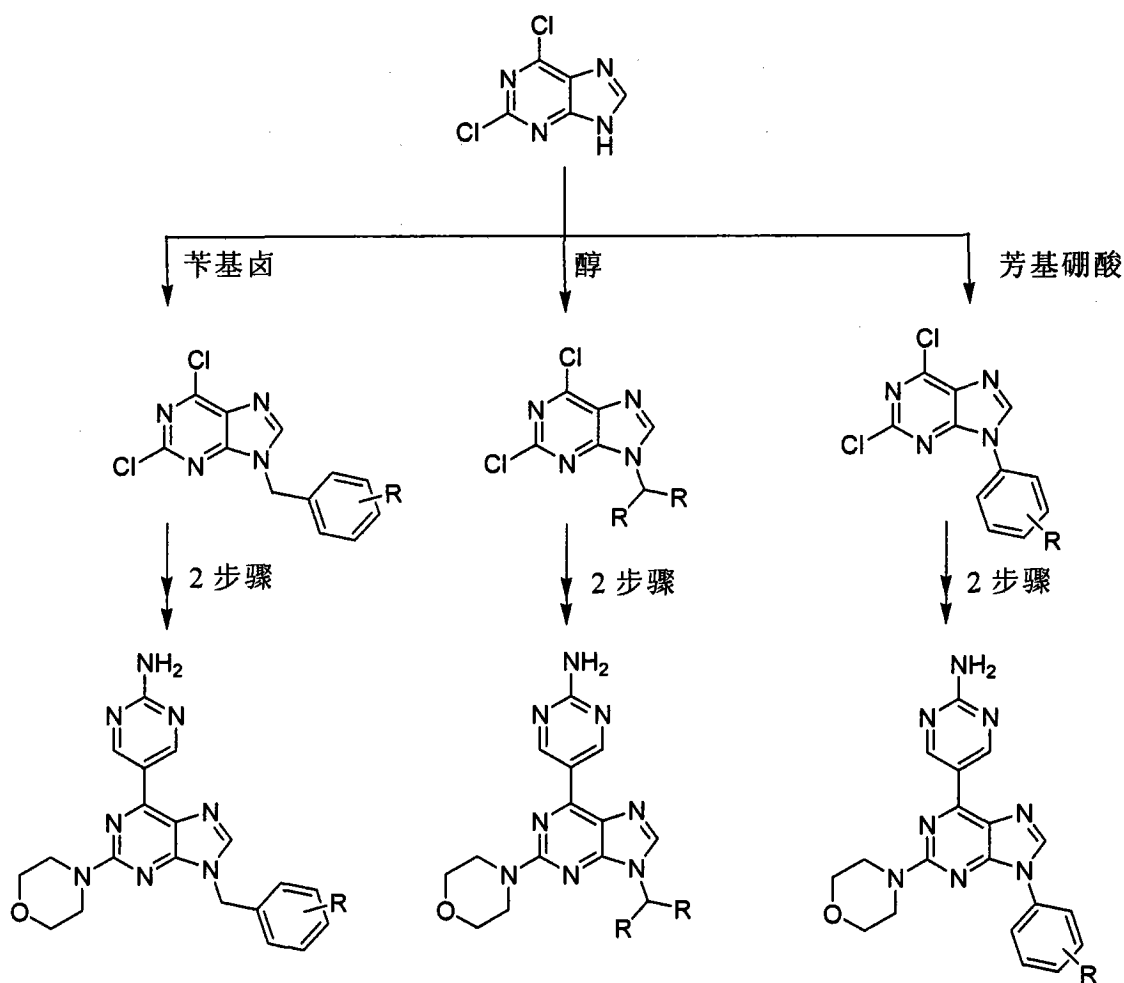
[0310] 以下实施例用于说明所揭示的实施方式,不应理解为仅限于这些实施例。除以下描述的那些化合物外,其它化合物可采用以下描述的反应方案或其适当的改变或改进来制备。

[0311] 方案 3 显示三步骤过程中的三种变化,其中在第一步骤采用不同条件,以在嘌呤骨架的 9 位引入不同取代基。但是,原则上熟练的操作人员(addressee)能够改进在方案 1 中所示的常规反应方案,其中在嘌呤 9 位的氮部分可以和含适当离去基(如卤化物)部分反应,因而氮取代离去基,形成 9 位的氮被该部分官能化的化合物。适合用于这种类型反应,在这类反应中可被氮取代的合适离去基为本领域已知,含适用于这些类型反应的离去基的部分的合成也为本领域技术人员已知。

[0312] 如方案 3 中所示,本发明化合物的三种最简单的路线涉及二氯嘌呤与芳基烷基卤(如苄基卤)或者杂芳基烷基卤反应以在 9 位引入芳基或杂芳基取代的甲基,与醇(在 9 位引入二取代的甲基)或者与芳基或杂芳基硼酸(直接引入芳基或杂芳基)反应。

[0313] 方案 3

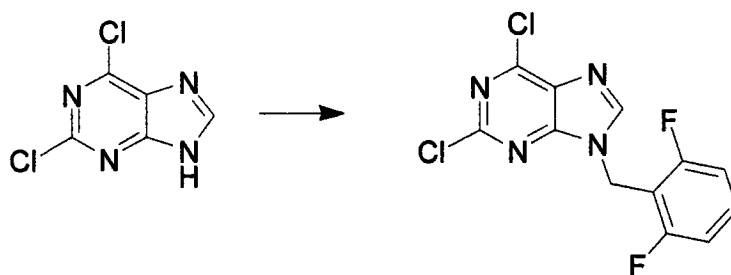
[0314]



[0315] 实施例 1 (化合物 1)

[0316] 合成 2,6-二氯-9-(2,6-二氟-苄基)-9H-嘌呤

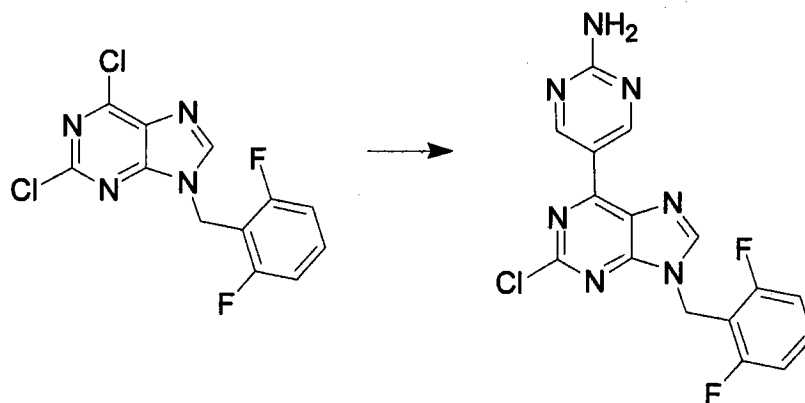
[0317]



[0318] 室温向 2,6-二氯嘌呤 (5.3 毫摩尔) 在 10 毫升无水 DMSO 的搅拌条件下的溶液中加入无水碳酸钾 (6.34 毫摩尔) 和 2,6-二氟苄基溴 (6.34 毫摩尔)。反应混合物保持该温度 20 小时。使用 TLC 或 LC/MS 监测反应。将反应混合物倒入含冰冷却的水的烧杯中。水层酸化至 pH 5-6。3x75 毫升的乙酸乙酯萃取该含水层, 获得粗产物。粗产物通过硅胶柱纯化 (10-70% 乙酸乙酯在石油醚中, 步进梯度 (step-gradient)), 获得所需化合物, 产率为 61%。

[0319] 合成 5-[2-氯-(2,6-二氟-苄基)-9H-嘌呤-6-基]-嘧啶-2-基胺

[0320]

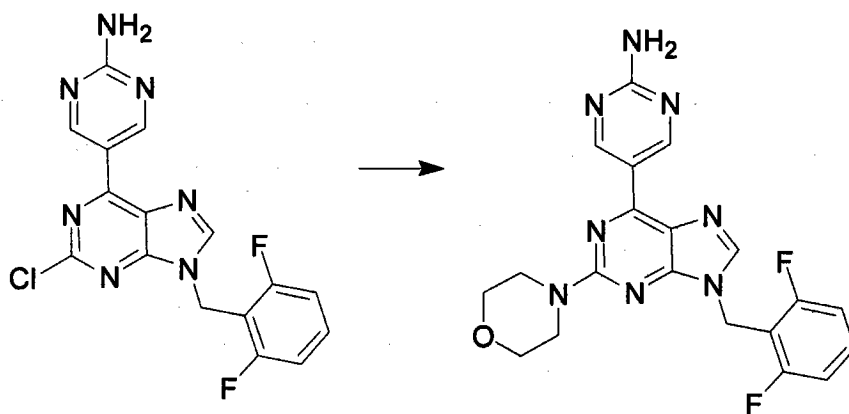


[0321] 将 2,6-二氯-9-(2,6-二氟-苄基)-9H-嘌呤 (1.59 毫摩尔)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼戊烷 (dioxaborolan)-2-基胺 (1.59 毫摩尔) 和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) (与二氯甲烷络合) (0.15 毫摩尔) 的溶液加入在不含过氧化物的二噁烷的混合物 (40 毫升) 中, 加入 2M 碳酸钠水溶液 (6.4 毫摩尔)。该反应混合物脱气并用氮气吹扫。然后在保持 65℃ 的油浴中搅拌该反应混合物 3 小时。由 LC/MS 监测反应, 由起始嘌呤的消耗来判断。

[0322] 将反应混合物冷却至室温, 在减压下除去溶剂。残余物分散在乙酸乙酯和水中。分离有机相, 水层用 3x100 毫升的乙酸乙酯再次萃取。合并的乙酸乙酯层用盐水溶液 (25 毫升) 洗涤一次。有机物用硫酸钠干燥, 真空下除去溶剂, 获得 5-[2-氯-(2,6-二氟-苄基)-9H-嘌呤-6-基]-嘧啶-2-基胺, 产率为 60%。

[0323] 合成 5-[2-氯-(2,6-二氟-苄基)-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-6-基]-嘧啶-2-基胺

[0324]

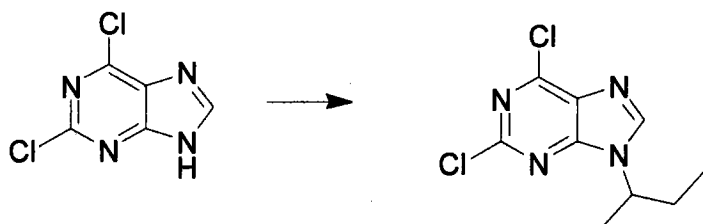


[0325] 向 5-[2-氯-(2,6-二氟-苄基)-9H-嘌呤-6-基]-嘧啶-2-基胺 (1.12 毫摩尔) 在二甲基乙酰胺 (18 毫升) 的溶液中加入吗啉 (3.5 毫摩尔)。在保持 94℃ 的油浴中加热该反应混合物 12 小时。通过 LC-MS 监测该反应, 由不存在 5-[2-氯-(2,6-二氟-苄基)-9H-嘌呤-6-基]-嘧啶-2-基胺来判断。将粗材料直接加入到制备 HPLC 柱, 通过色谱纯化, 获得标题化合物, 产率为 70%。¹H NMR, DMSO : 9.48 (s, 2H) ; 8.29 (s, 1H) ; 7.45 (m, 2H) ; 7.31 (s, 2H) ; 7.14 (t, 1H) ; 5.42 (s, 2H) ; 3.75 (m, 4H) ; 3.67 (m, 4H). m/z : 425.27 [MH]⁺。

[0326] 实施例 2 (化合物 2)

[0327] 合成 9-仲丁基-2,6-二氯-9H-嘌呤

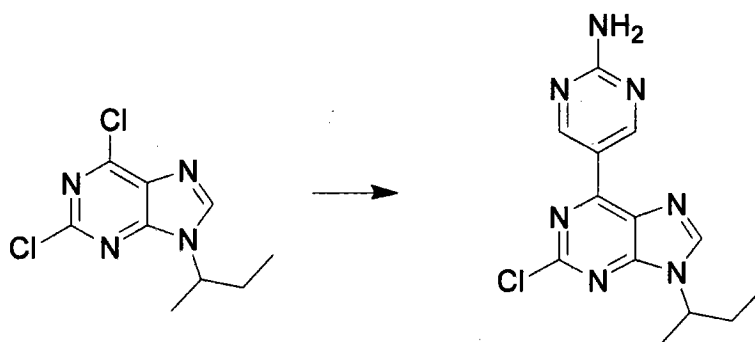
[0328]



[0329] 室温下,在 30 分钟周期内,向 2,6-二氯嘌呤 (5.3 毫摩尔)、2-丁醇 (9.01 毫摩尔)、三苯基磷化氢 (7.95 毫摩尔) 在 40 毫升无水四氢呋喃的溶液中逐滴加入重氮二羧酸二异丙基酯 (7.95 毫摩尔)。室温搅拌反应混合物 24 小时。由 TLC 或 LC/MS 监测该反应。将反应混合物倒入含冰冷却水的烧杯中。用 3x100 毫升乙酸乙酯萃取水层,获得粗产物。粗产物在硅胶柱上纯化 (10-80% 乙酸乙酯的石油醚溶液,梯度洗脱),获得所需化合物,产率为 50%。

[0330] 合成 5-(9-仲丁基-2-氯-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺

[0331]

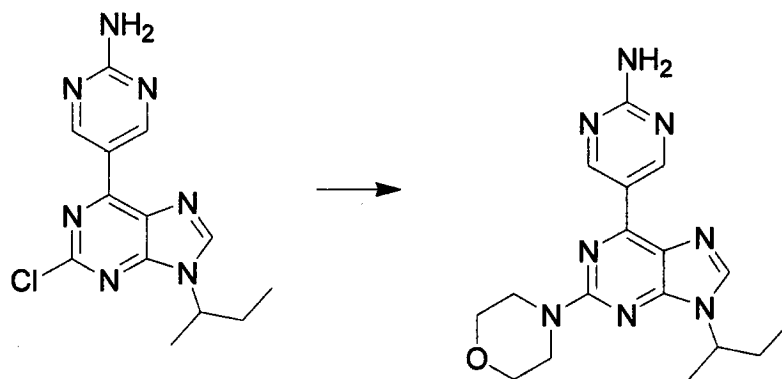


[0332] 将 9-仲丁基-2,6-二氯-9H-嘌呤 (1.59 毫摩尔)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼戊烷-2-基胺) (1.59 毫摩尔) 和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) (与二氯甲烷络合) (0.15 毫摩尔) 分散在不含过氧化物的二噁烷的混合物 (40 毫升) 中,加入 2M 碳酸钠水溶液 (6.4 毫摩尔)。将反应混合物脱气并用氮气吹扫。然后在保持 80°C 的油浴转化搅拌该反应混合物 3 小时。由 LC/MS 监测反应,由起始嘌呤的消耗来判断。

[0333] 将反应混合物冷却至室温,减压下除去溶剂。将残余物吸收在乙酸乙酯和水中。分离有机相,水层用 3x100 毫升乙酸乙酯进一步萃取。有机物用硫酸钠干燥,真空下除去溶剂,获得 5-(9-仲丁基-2-氯-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺,产率为 60%。

[0334] 合成 5-(9-仲丁基-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺

[0335]

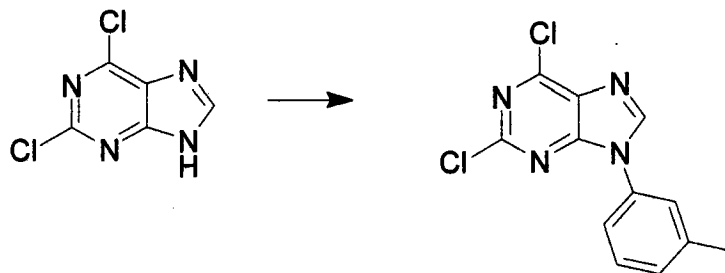


[0336] 向 5-(9-仲丁基-2-氯-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺 (1.12 毫摩尔) 在二甲基乙酰胺 (18 毫升) 的溶液中加入吗啉 (3.5 毫摩尔)。反应混合物在保持 94℃ 的油浴中加热 12 小时。由 LC-MS 监控给出的 5-(9-仲丁基-2-氯-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺消失来监控反应。将该粗产物直接加入制备 HPLC 柱, 色谱纯化后获得标题化合物, 产率为 70%。¹H NMR, DMSO-d₆: 9.52 (s, 2H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.5 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H)。m/z: 355.45 [MH]⁺。

[0337] 实施例 3 (化合物 27)

[0338] 合成 2,6-二氯-9-间-甲苯基-9H-嘌呤

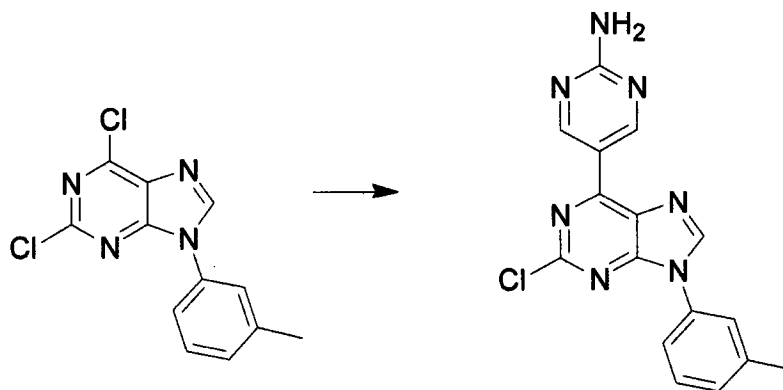
[0339]



[0340] 室温搅拌在圆底烧瓶中的 2,6-二氯嘌呤 (1.3 毫摩尔)、间-甲苯基硼酸 (4.0 毫摩尔)、无水乙酸铜 (1.32 毫摩尔)、4Å 分子筛 (1 克) [1,10]-菲咯啉 (phenanthroline) (2.64 毫摩尔) 在 25 毫升无水二氯甲烷的溶液。室温下搅拌反应混合物, 并由 TLC, LC-MS 监控。24 小时后完成反应。通过硅藻土滤床过滤除去分子筛和无机材料。该床层以甲醇彻底清洗。合并的有机物通过快速色谱纯化, 获得固体的所需化合物, 产率为 50%。m/z: 279.02 [MH]⁺。

[0341] 合成 5-(2-氯-9-间-甲苯基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基-胺

[0342]



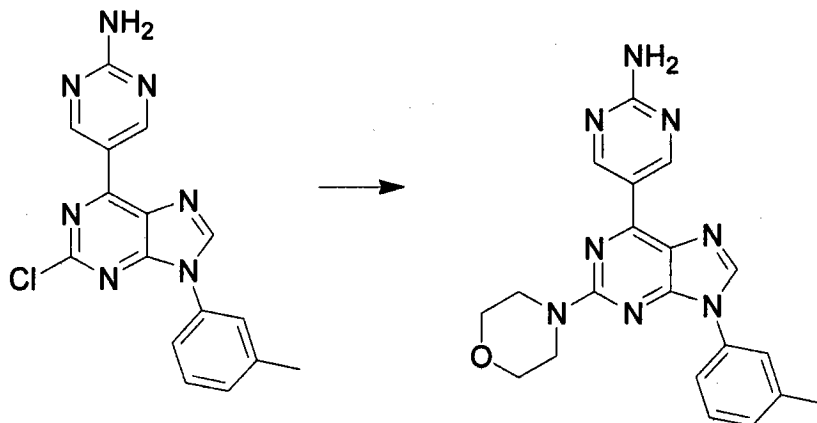
[0343] 将 2,6-二氯-9-间-甲苯基-9H-嘌呤 (0.182 毫摩尔)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼戊烷-2-基胺) (0.182 毫摩尔) 和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁氯化钨 (II) (与二氯甲烷络合) (0.018 毫摩尔) 分散在不含过氧化物的二噁烷混合物 (40 毫升) 中, 加入 2M 碳酸钠水溶液 (0.730 毫摩尔)。将反应混合物脱气并用氮气吹扫。然后在保持 40℃ 的油浴中搅拌该反应混合物 2 小时。由 LC/MS 监测反应, 由对起始嘌呤的消耗来判断。

[0344] 将反应混合物冷却至室温, 在减压下除去溶剂。将残余物吸收在乙酸乙酯和水中。分离有机相, 水层用 3x100 毫升乙酸乙酯进一步萃取。有机物用硫酸钠干燥, 真空下除去溶

剂,获得 5-(2-氯-9-间甲苯基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基-胺。该粗产物无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[0345] 合成 5-(2-吗啉-4-基-9-间甲苯基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基-胺

[0346]

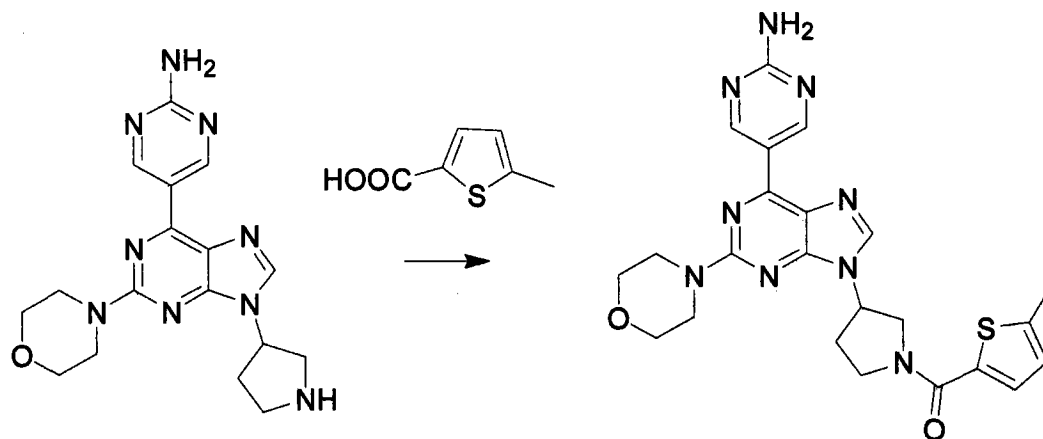


[0347] 向 5-(2-氯-9-间甲苯基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基-胺 (0.182 毫摩尔) 在二甲基乙酰胺 (4 毫升) 的溶液中加入吗啉 (0.4 毫摩尔)。反应混合物在保持 94℃ 的油浴中加热 12 小时。由 LC-MS 对给出的 5-(2-氯-9-间甲苯基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基-胺的消失来监控反应。粗产物直接加到制备 HPLC 柱上,通过色谱纯化,获得标题化合物。m/z :389.2[MH]⁺。

[0348] 实施例 4 (化合物 33)

[0349] 合成 {3-[6-(2-氨基-嘧啶-5-基)-2-吗啉-4-基-嘌呤-9-基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-噻吩-2-基)-甲酮 (methanone)

[0350]



[0351] 采用标准脱保护方案,由相应的 Boc 保护的化合物 (3-[6-(2-氨基-嘧啶-5-基)-2-吗啉-4-基-嘌呤-9-基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯) 制备 {3-[6-(2-氨基-嘧啶-5-基)-2-吗啉-4-基-嘌呤-9-基]-吡咯烷-1-基}-(5-甲基-噻吩-2-基)-甲酮。采用与合成 5-(9-仲丁基-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺 (化合物 2) 的相同三步骤过程,由商业可得的 Boc 保护的氨基醇 3-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯制备该中间体。

[0352] 向 5-(2-吗啉-4-基-9-吡咯烷-3-基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺 (37 毫

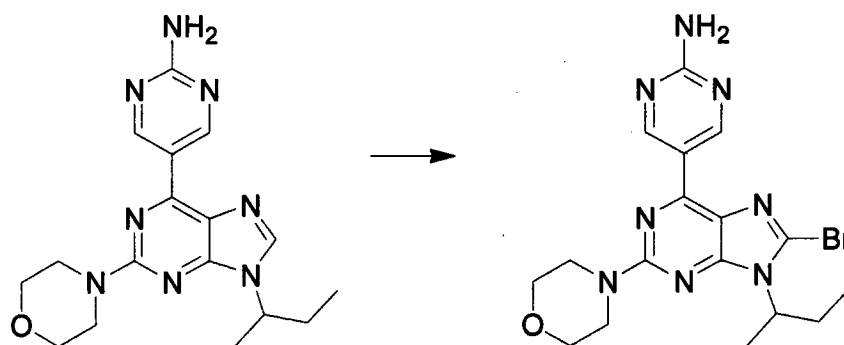
克, 0.08 毫摩尔) 在 DMF 的溶液中加入 5-甲基-噻吩-2-羧酸 (15 毫克, 0.104 毫摩尔, 1.3 当量)、EDC (20 毫克, 0.104 毫摩尔, 1.3 当量)、HOBt (14 毫克, 0.104 毫摩尔, 1.3 当量) 和二异丙基乙基胺 (32 微升, 0.184 毫摩尔, 2.3 当量)。于 50℃ 搅拌该混合物 16 小时。然后加入 NaHCO_3 , 混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层进一步用盐水洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥。粗产物通过色谱纯化, 获得黄色固体的标题化合物 (14.4 毫克)。

[0353] ^1H NMR, CDCl_3 : 9.74 (2H, s), 7.80 (1H, s), 7.39 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J = 3.3$), 5.19-5.13 (1H, m), 4.33 (1H, b s), 4.24-4.19 (1H, m), 4.09-4.04 (1H, m), 4.00 (1H, b s), 3.87-3.79 (8H, m), 2.61-2.56 (2H, m), 2.52 (3H, s)。m/z: 492 $[\text{MH}]^+$ 。

[0354] 实施例 5 (化合物 40)

[0355] 合成 5-(8-溴-9-仲丁基-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺

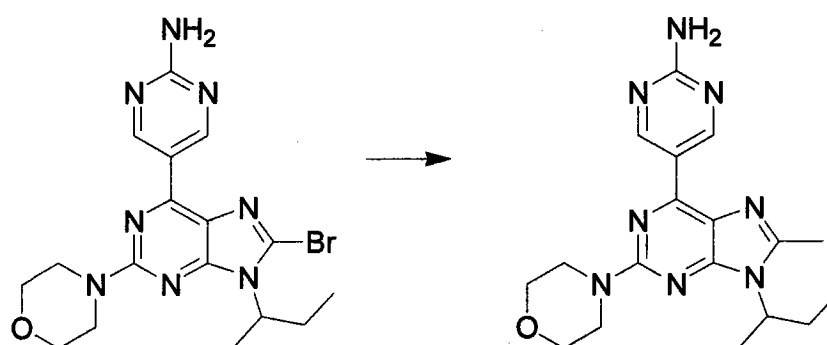
[0356]



[0357] 在 5℃, 向 5-(9-仲丁基-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺 (200 毫克, 0.57 毫摩尔) 在 15 毫升氯仿的溶液中缓慢加入 NBS (120 毫克, 0.68 毫摩尔)。在此温度下继续反应 2 小时。简单后处理后, 产物 5-(8-溴-9-仲丁基-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺通过快速柱纯化 (溶剂体系: 50% 乙酸乙酯在己烷中), 获得所需化合物, 产率为 49% (120 毫克)。

[0358] 合成 5-(9-仲丁基-8-甲基-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺

[0359]



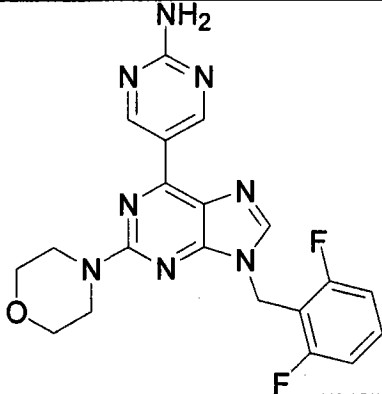
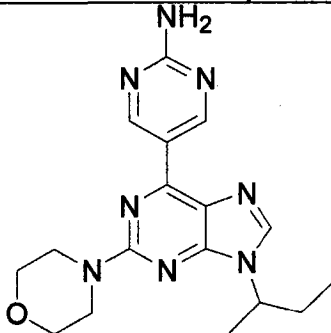
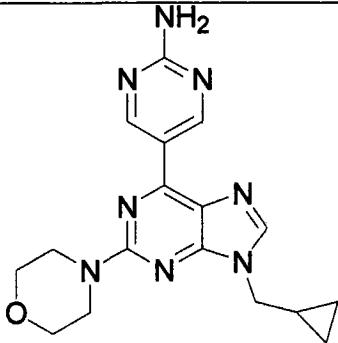
[0360] 向 5-(8-溴-9-仲丁基-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺 (20 毫克, 0.046 毫摩尔)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3 毫克, 8% 毫摩尔) 在 3 毫升无水二噁烷的溶液中缓慢加入二甲基锌 (230 微升, 1.0M 庚烷溶液)。在密封管中加热该混合物至约 65℃。滴加 MeOH, 真空下除去溶剂。在残余物中加入 EtOAc, 产生的溶液用 1 M HCl、水和盐水洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂, 粗混合物进行快速色谱, 获得 5-(9-仲丁基-8-甲基-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤-6-基)-嘧啶-2-基胺 (8 毫克), 产率为 47%。 ^1H NMR, MeOD: 9.45 (s, 2H); 4.55 (m, 1H); 3.87 (m, 4H); 3.80 (s, 4H); 2.69 (s, 3H); 2.43 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.71 (d, 3H); 0.86 (t,

3H). m/z : 369. 22 $[MH]^+$.

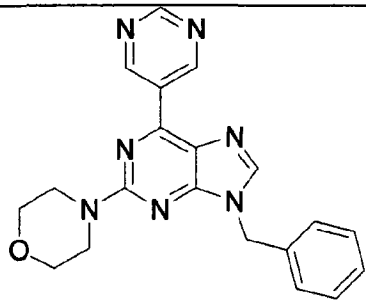
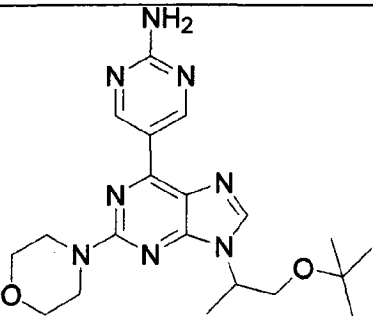
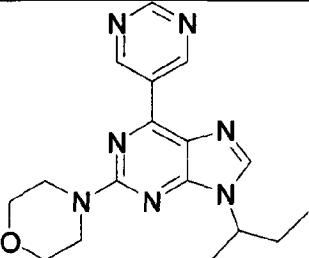
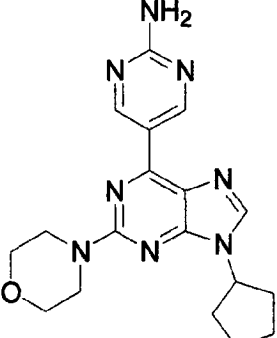
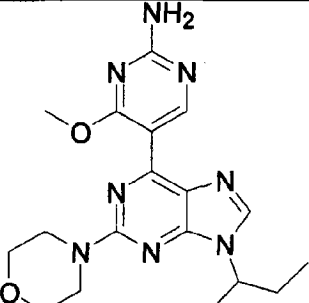
[0361] 表 1 中所列化合物按照以上所示的过程或其变体, 通常通过改变所用起始材料来合成。

[0362] 表 1 合成的化合物

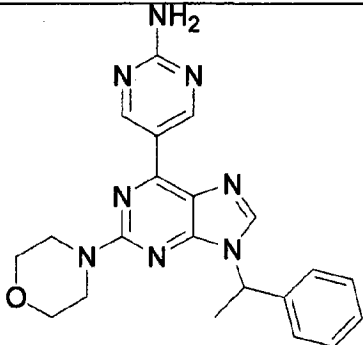
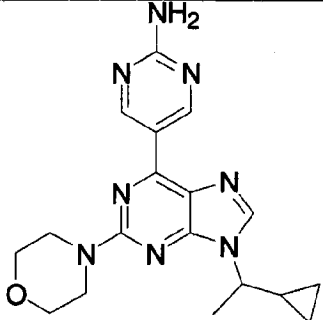
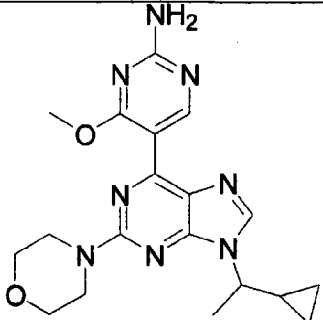
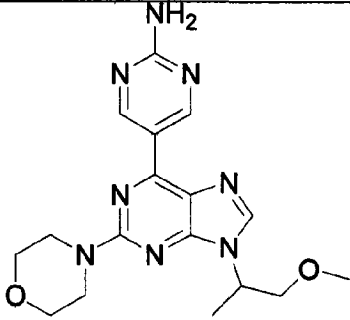
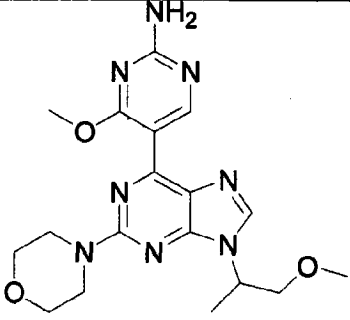
[0363]

化合物 编号	结构	1H -NMR	MS (M+1)
1		(DMSO-d ₆) δ 9.48 (s, 2H); 8.29 (s, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.31 (s, 2H); 7.14 (t, 1H); 5.42 (s, 2H); 3.75 (m, 4H); 3.67 (m, 4H).	425. 27
2		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.5 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H).	355. 45
3		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.01 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H), 1.3 (m, 1H); 0.54 (m, 2H); 0.52 (m, 2H).	353. 40

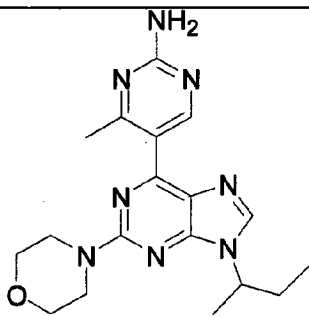
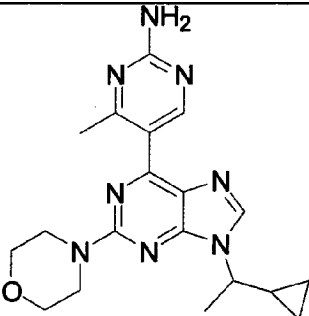
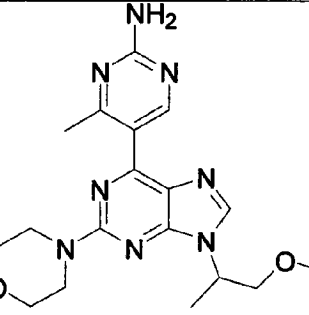
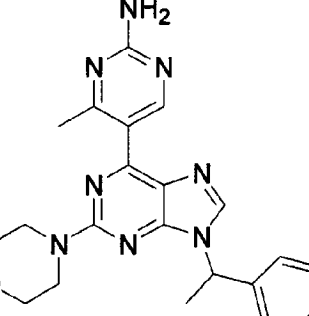
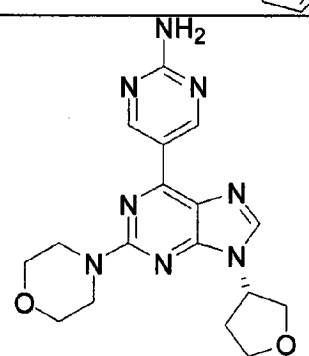
[0364]

化合物 编号	结构	¹ H-NMR	MS (M+1)
4		(CDCl ₃) δ 10.0 (s, 2H); 9.4 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.45–7.35 (m, 5H); 5.4 (s, 2H); 3.9 (m, 4H); 3.8 (m, 4H).	374.32
5		(DMSO-d ₆) δ 9.54 (s, 2 H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.6 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H); 3.65 (m, 2H); 1.55 (d, 3H); 0.9 (s, 9H).	413.41
6		(DMSO-d ₆) δ 9.97 (s, 2H); 9.34 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 4.5 (m, 1H); 3.9 (m, 4H); 3.8 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H).	340.50
7		(MeOD) δ 9.28 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.85 (m, 2H).	367
8		(DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 7.6 (bs, 2H); 4.5 (m, 1H); 4.0 (s, 3H); 3.8 (m, 4H); 3.7 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H).	385.46

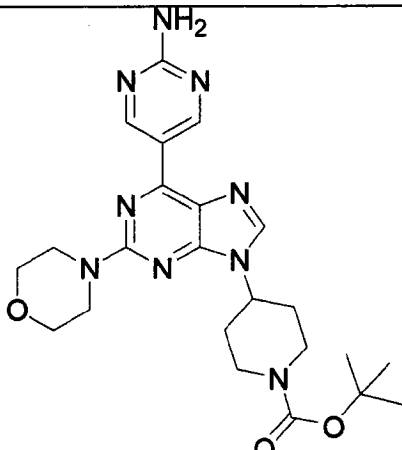
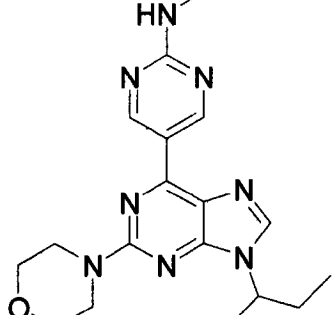
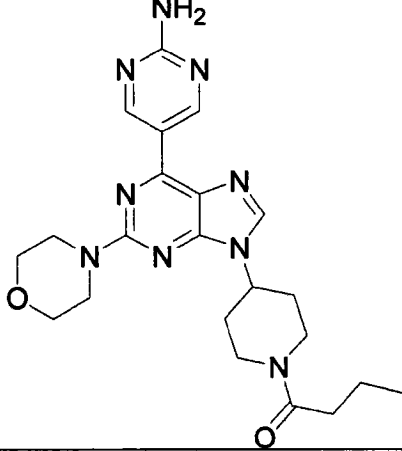
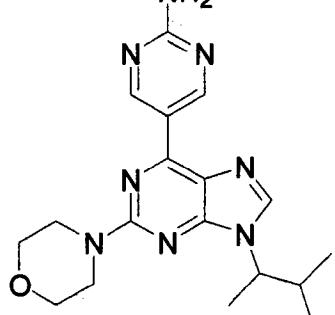
[0365]

化合物 编号	结构	¹ H-NMR	MS(M+1)
9		(DMSO-d ₆) δ 9.54(s, 2H); 8.45(s, 1H); 7.42-7.22(m, 5H); 5.8(m, 1H); 3.8(m, 4H); 3.7(m, 4H); 2.0(d, 3H).	403.39
10		(DMSO-d ₆) δ 9.53(s, 2H); 8.35(s, 1H); 7.28(s, 2H); 3.86(m, 1H); 3.78(m, 4H); 3.72(m, 4H); 1.62(d, 3H); 1.5(m, 1H); 0.7(m, 1H); 0.5(m, 2H); 0.4(m, 1H).	367.46
11		(DMSO-d ₆) δ 8.73(s, 1H); 8.5(s, 1H); 7.28(s, 2H); 4.0(s, 3H); 3.86(m, 1H); 3.78(m, 4H); 3.72(m, 4H); 1.62(d, 3H); 1.5(m, 1H); 0.7(m, 1H); 0.5(m, 2H); 0.4(m, 1H).	397.41
12		(DMSO-d ₆) δ 9.53(s, 2H), 8.26(s, 1H), 4.81(m, 1H), 3.84(m, 4H), 3.71(m, 4H), 3.62(m, 2H), 3.23(s, 3H), 1.50(d, 3H).	371
13		(DMSO-d ₆) δ 8.72(s, 1H); 8.34(s, 1H); 7.66(bs, 2H); 4.8(m, 1H); 4.0(s, 3H); 3.9(m, 1H); 3.8-3.7(m, 8H); 3.6(m, 1H); 3.3(s, 3H); 1.5(d, 3H).	401.41

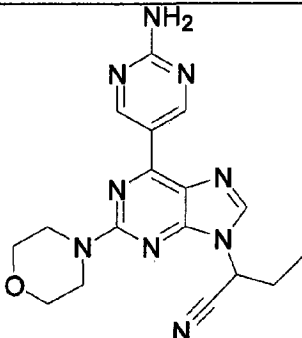
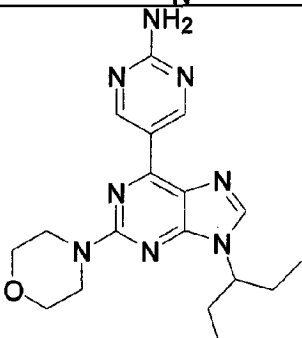
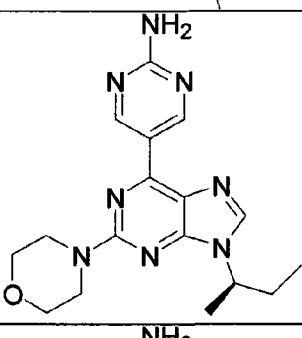
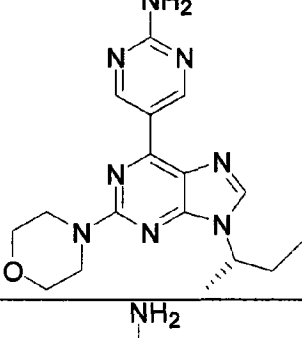
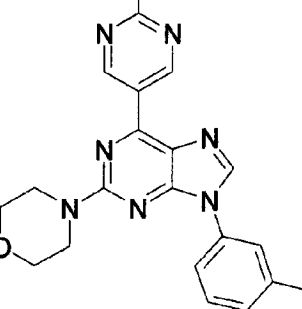
[0366]

化合物 编号	结构	¹ H-NMR	MS (M+1)
14		(CDCl ₃) δ 9.16 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 4.6 (m, 1H); 3.86 (m, 8H); 2.88 (s, 3H); 2.0 (m, 2H); 1.65 (d, 3H); 0.94 (t, 3H).	369.31
15		(CDCl ₃) δ 9.16 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 3.86 (m, 8H); 2.88 (s, 3H); 1.65 (d, 3H); 1.4 (m, 2H); 0.81 (m, 1H); 0.6 (m, 1H); 0.46 (m, 2H);	381.29
16		(CDCl ₃) δ 9.13 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.6 (bs, 2H); 4.75 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.8-3.7 (m, 8H); 3.6 (m, 1H); 3.4 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 1.6 (d, 3H).	385.3
17		(CDCl ₃) δ 9.16 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.4 (m, 5H); 5.9 (m, 1H); 3.86 (m, 8H); 2.88 (s, 3H); 2.0 (d, 3H).	417.31
18		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.2 (s, 1H); 7.3 (s, 2H); 5.2 (m, 1H); 4.2 (m, 1H); 4.1 (m, 2H); 3.9 (m, 1H); 3.8 (m, 4H); 3.7 (m, 4H); 2.4 (m, 2H).	369.24

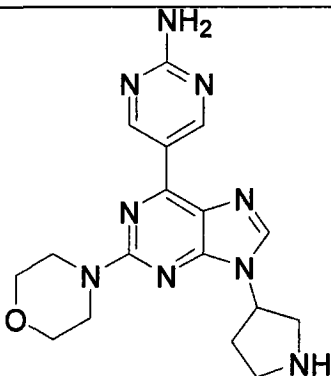
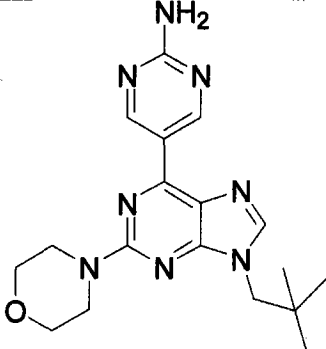
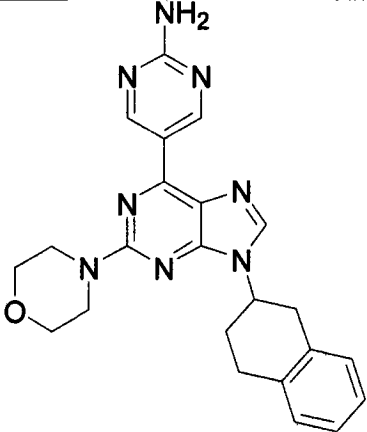
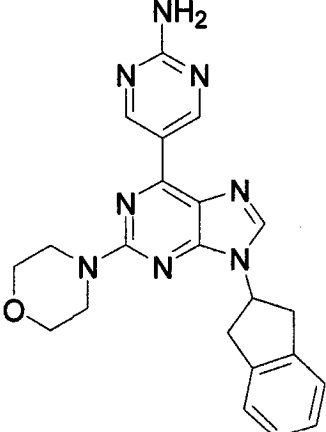
[0367]

化合物 编号	结构	¹ H-NMR	MS(M+1)
19		(MeOD) δ 9.68 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).	482
20		(CDCl ₃) δ 10.4 (bs, 1H); 9.9 (s, 1H); 9.6 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 4.6 (m, 1H); 3.9 (m, 4H); 3.8 (m, 4H); 3.3 (d, 3H); 2.0 (m, 2H); 1.6 (d, 3H); 1.0 (t, 3H).	369.30
21		(MeOD) δ 9.46 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.10 (m, 5H), 1.57 (m, 2H), 0.91 (m, 3H).	452
22		(DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 2H); 8.3 (s, 1H); 7.33 (bs, 2H); 4.31 (m, 1H); 3.77 (m, 4H); 3.72 (m, 4H); 2.4 (m, 1H); 1.5 (d, 3H); 1.0 (m, 3H); 0.7 (m, 3H).	369.28

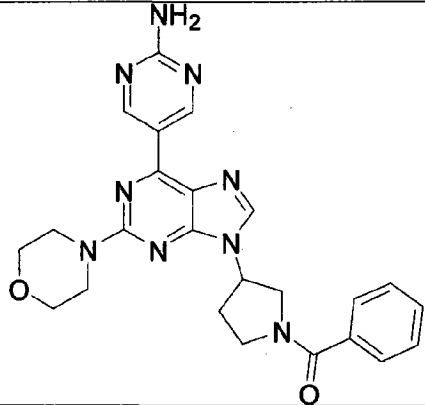
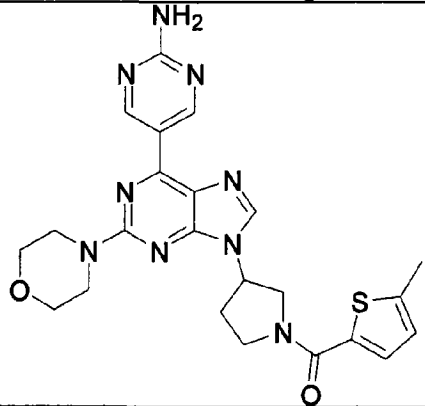
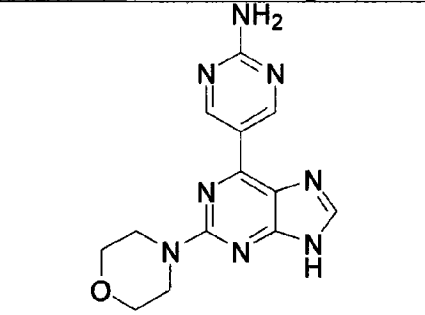
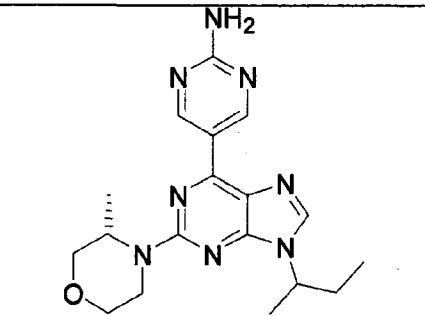
[0368]

化合物 编号	结构	¹ H-NMR	MS (M+1)
23		(DMSO-d ₆) δ 9.56 (s, 2H); 8.35 (s, 1H); 7.40 (bs, 2H); 5.81 (t, 1H); 3.9 (m, 4H); 3.8 (m, 4H); 2.4 (m, 2H); 0.9 (t, 3H).	366.18
24		(DMSO-d ₆) δ 9.54 (s, 2H); 8.28 (s, 1H); 7.37 (bs, 2H); 4.3 (m, 1H); 3.8 (m, 4H); 3.7 (m, 4H); 2.0 (m, 4H); 0.7 (t, 6H).	369.21
25		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.5 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H).	355.45
26		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.5 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H).	355.45
27		(DMSO-d ₆) δ 9.56 (s, 2H); 8.64 (s, 1H); 7.73 (m, 2H); 7.50 (t, 1H); 7.36 (s, 2H); 7.28 (m, 1H); 3.78 (m, 4H); 3.73 (m, 4H); 2.38 (s, 3H).	389.14

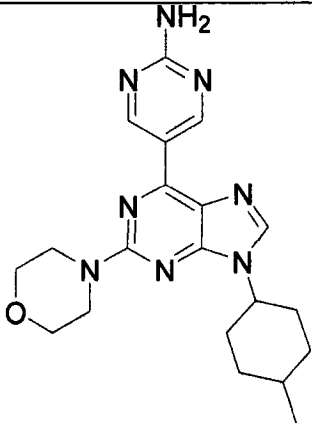
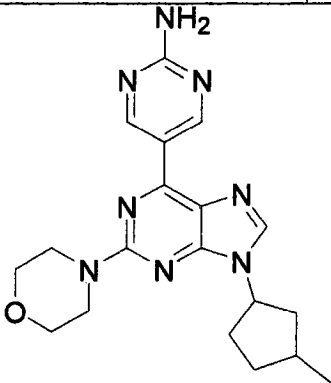
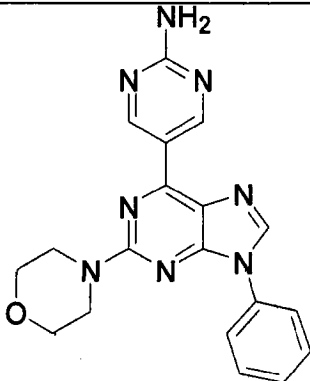
[0369]

化合物 编号	结构	¹ H-NMR	MS (M+1)
28		(DMSO-d ₆) δ 9.46 (2 H, s); 8.25 (1 H, s); 7.35 (2H, br s); 5.21-5.14 (1H, m); 3.73-3.60 (10H, m); 3.58-3.50 (1H, m); 3.39-3.30 (1H, m); 2.46 (2H, 重叠).	368.17
29		(DMSO-d ₆) δ 9.54 (s, 2H); 8.18 (s, 1H); 3.66 (s, 2H); 3.78 (m, 4H); 3.73 (m, 4H).	369.15
30		(DMSO-d ₆) δ 9.54 (s, 2H); 8.32 (s, 1H); 7.34 (bs, 2H); 7.16 (m, 4H); 4.82 (m, 1H); 3.78 (m, 4H); 3.43 (m, 4H); 3.21-3.0 (m, 6H).	429.19
31		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.21 (s, 1H); 7.33 (bs, 2H); 7.24 (m, 4H); 5.35 (m, 1H); 3.78 (m, 4H); 3.63 (m, 4H); 3.58-3.40 (m, 4H).	415.15

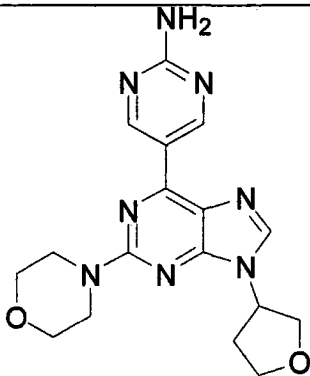
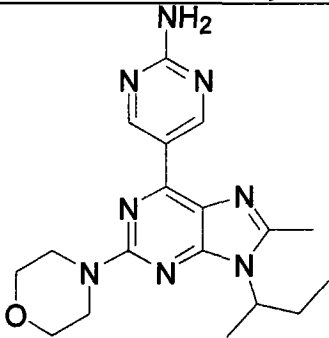
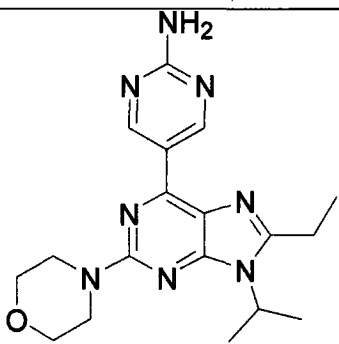
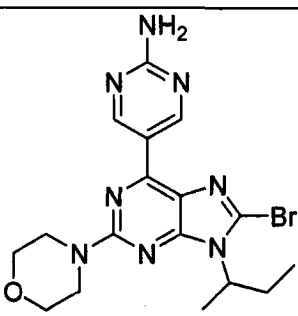
[0370]

化合物 编号	结构	¹ H-NMR	MS (M+1)
32		na	472.18
33		(CDC13) δ 9.74 (2 H, s); 7.80 (1 H, s); 7.39 (3H, s); 6.77 (1H, d); 5.19-5.13 (1H, m); 4.33 (1H, b s); 4.24-4.19 (1H, m); 4.09-4.04 (1H, m); 4.00 (1H, b s); 3.87-3.79 (8H, m); 2.61-2.56 (2H, m); 2.52 (3H, s).	492.19
34		(DMSO-d6): δ 12.83 (1H, bs, D ₂ O 可交换质子); 9.51 (2H, s); 8.15 (1H, s); 7.25 (2H, s, D ₂ O 可交换质子); 3.73-3.74 (4H, d); 3.69-3.70 (4H, d).	299.00
35		(DMSO-d6): δ 9.51 (2H, s); 8.27-8.25 (1H, d); 7.25 (2H, s, D ₂ O 可交换质子); 4.72-4.70 (1H, d); 4.51-4.46 (1H, m); 4.37-4.35 (1H, d); 3.96-3.95 (1H, d), 3.77-3.74 (1H, d); 3.65-3.63 (1H, d); 3.51-3.48 (1H, t); 3.23-3.19 (1H, m); 2.05-1.85 (2H, m); 1.54-1.52 (3H, q); 1.22-1.20 (3H, q); 0.78-0.74 (3H, q).	369.10

[0371]

化合物 编号	结构	¹ H-NMR	MS (M+1)
36		(DMSO-d ₆) δ 9.53 (2 H, s); 8.35 (1 H, s); 7.37 (2H, b s); 4.37-4.31 (1H, m); 3.77 (4H, m); 3.72 (4H, m); 2.31-2.21 (2H, m); 1.99-1.91 (1H, m); 1.78-1.65 (4H, m); 1.57-1.52 (2H, m); 1.07 (3H, d, J = 7.1).	295. 21
37		非对映体混合物 (2:1): (DMSO-d ₆): δ 9.50 (2H, s), 9.50 (2H, s); 8.26 (1H, s), 8.28 (1H, s); 7.26 (2H, s), 7.26 (2H, s); 4.95-4.92 (1H, m), 4.83-4.80 (1H, m); 3.77 (4H, s), 3.77 (4H, s); 3.71-3.69 (4H, t), 3.71-3.69 (4H, t); 2.40-2.35 (1H, m), 2.40-2.35 (1H, m); 2.30-2.13 (2H, m), 2.30-2.13 (2H, m); 2.08-2.02 (3H, m), 1.89-1.88 (1H, m), 1.77-1.70 (2H, m); 1.55-1.53 (1H, m), 1.32-1.21 (1H, m); 1.10-1.08 (3H, d), 1.04-1.02 (3H, d).	381. 20
38		(DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 2H); 8.55 (s, 1H); 8.20 (s, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.56 (t, 2H); 7.40 (t, 1H); 3.77 (m, 4H); 3.70 (m, 4H).	375. 15

[0372]

化合物编号	结构	¹ H-NMR	MS (M+1)
39		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.20 (s, 1H); 7.29 (s, 2H); 5.18 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 3.96 (m, 2H); 3.86 (m, 1H); 3.79 (m, 4H); 3.68 (m, 4H); 2.43 (m, 2H).	369.10
40		(MeOD) δ 9.45 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 0.86 (t, 3H).	369.22
41		(MeOD) δ 9.44 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 1.61 (d, 6H), 1.21 (t, 3H).	369.21
42		(MeOD) δ 9.58 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.46 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 0.82 (t, 3H).	434

[0373] 生物测试

[0374] mTOR Assay

[0375] 截短的 mTOR 激酶和 His- 标签的 4eBP1 内部制备。[γ-³³P]-ATP 从安玛西亚 (Amersham) (GE Healthcare) 购得。除非另外指出,所有化学品都得自西格玛-阿尔德里公司 (Sigma-Aldrich)。

[0376] 磷酸化测试最初在最终体积为 20 微升的 384 孔聚丙烯板 (Greiner) 上进行。化合物的测试范围通常为 100 μM 至 0.006 μM, 分 8 步稀释, 一式两份。首先, 在净 DMSO 中,

在含 1 微升 / 孔测试化合物的样品板上加入 10 微克 / 孔 2X 酶 - 底物溶液 (1.5 微克 / 毫升 mTOR, 40 μ g / 毫升 4eBP1 在 1X 测试缓冲液中 :10mM Hepes pH 7.5, 50mM NaCl 和 10mM MnCl_2)。通过加入 10 微升 / 孔的 20 μ MATP 溶液 (最终测试浓度为 10 μ M ATP 和 0.4 μ Ci / 孔 [γ ^{33}P]-ATP) 启动反应。在室温培养 1 小时后,用 40 微升 / 孔的 20mM EDTA/1mM ATP 溶液终止反应。

[0377] 然后,将 50 微升 / 孔终止反应的混合物转移到 384- 孔 MultiScreenHTS-PH 过滤板 (Millipore) 上,该过滤板上预先加入 50 微升 / 孔的 1% 磷酸。通过真空过滤,所述板用 120 微升 / 孔的 0.5% 磷酸洗涤四次。最后,加入 10 微升 / 孔的 OptiphaseTM SuperMix 液体闪烁调合物 (cocktail) (Perkin Elmer)。最少 1 小时培养之后,采用串扰校正的符合计数模式,在 Wallac MicroBeta TriLux 闪烁计数仪中进行计数。 IC_{50} 定义为 50% 激酶活性抑制所需的化合物浓度。 IC_{50} 数据示于下面表 2。

[0378] PI3K 测试

[0379] 重组 PI3K p110 α / p85 内部制备。磷脂酰肌醇 (PtdIns)、磷脂酰基丝氨酸 (PtdSer) 和所有其他未详细说明的化学品都购自西格玛 - 阿尔德里公司。 [γ ^{33}P]ATP 和 Optiphase 闪烁材料可从帕金埃尔默公司 (Perkin Elmer) 获得。

[0380] 以 25 微升最终测试体积在 384- 孔 Maxisorp 孔板 (Nunc) 上进行测试。混合物按照 3 倍连续稀释,以 8 种浓度进行测试,通常从 10 μ M 开始。Maxisorp 孔板上涂覆 20 微升 / 孔的 1 : 1 PtdIns 和 PtdSer 的混合物 [各自以 0.1 毫克 / 毫升溶解于氯仿 : 乙醇 (3 : 7) 中],室温 (RT) 下在通风橱中过夜干燥。

[0381] 通过移液管将 5 微升 / 孔化合物 (2.5% DMSO 溶液)、10 微升 / 孔酶 (0.5 微克 / 毫升 p110 α + 1 微克 / 毫升 p85) 和 10 微升 / 孔 5 μ M ATP 与 5 μ Ci / 毫升 [γ ^{33}P]ATP 加入测试缓冲液 (最终浓度 :0.2 微克 / 毫升 p110 α , 2 μ M ATP, 0.05 μ Ci / 孔 [γ ^{33}P]ATP 在 1X 测试缓冲液 :100mM Tris-HCl pH 7.0, 200mM NaCl, 8mM MgCl_2), 开始酶反应。该反应在室温下培养 1 小时,用 30 微升 / 孔的 50mMEDTA 溶液终止反应。然后,孔板用 TBS 洗涤两次,干燥后加入 30 微升 / 孔的闪烁材料,然后在 MicroBeta Trilux 上计数。 IC_{50} 定义 50% 激酶活性抑制所需的化合物浓度。 IC_{50} 数据示于下面表 2。

[0382] 表 2- 体外 mTOR 和 PI3K 抑制活性测试的 IC_{50} 数据

[0383]

化合物 编号	IC ₅₀ (mTOR) *	IC ₅₀ (PI3K α) *	化合物 编号	IC ₅₀ (mTOR) *	IC ₅₀ (PI3K α) *
1	++	+++	22	+++	+++
2	+++	+++	23	+++	+++
3	+++	+++	24	+++	+++
4	+	+++	25	+++	+++
5	++	+++	26	+++	+++
6	++	+++	27	+++	+++
7	+++	+++	28	++	na
8	+++	+++	29	+++	+++
9	++	+++	30	+++	+++
10	+++	+++	31	+++	+++
11	++	+++	32	+++	+++
12	+++	+++	33	+++	+++
13	++	+++	34	++	+++
14	+	+++	35	+++	+++
15	+	+++	36	+++	+++
16	+	+++	37	+++	+++
17	+	+++	38	+++	+++
18	+++	+++			
19	+++	+++			
20	+++	+++			
21	+++	+++			

[0384] *+++ < 1 μ M

[0385] ++1 μ M-5 μ M

[0386] + > 5 μ M

[0387] na 不能得到

[0388] 基于细胞的增殖测试

[0389] 通过以下试验证明本发明的生物学功效。人类癌细胞系 PC3 和 DU145 (人前列腺癌细胞系) 得自 ATCC。根据 ATCC 说明书将其培养于培养基中。PC3 和 DU145 细胞以每孔 1000 个细胞的密度分别接种于 96 孔板中。将这些平板于 37℃、5% CO₂ 中培育 24 小时。用各种浓度的化合物处理细胞 96 小时。接着采用威斯康星州麦迪逊市普罗麦加公司 (Promega, Madison, Wisconsin) 的 Celltiter96 水性单分辨率细胞增殖试验 (Celltiter96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay) 量化细胞增殖。采用 XL- 拟合 (ID 商业解答公司 (ID Business Solution), 艾莫利维尔 (Emeryville), 加利福尼亚州) 绘制剂量反应曲线以确定化合物的 IC₅₀ 值。IC₅₀ 定义为抑制 50% 细胞增殖所需的化合物浓度。如下表 3 所示, 本发明化合物抑制细胞增殖。数据显示,

[0390] 本发明化合物对于抑制肿瘤细胞生长有活性。IC₅₀ 数据示于下表 3 中。

[0391] 表 3- 基于细胞的增殖试验的 IC₅₀ 数据

[0392]

化合物编号	PC3	DU145
2	+++	NT
3	NT	++
10	+++	NT
18	+++	NT
19	+++	NT
21	+++	NT
22	+++	NT
23	+++	NT
25	+++	NT
26	+++	NT
29	+++	NT
35	+++	NT
37	+++	NT
42	+++	NT

[0393] NT = 未检测

[0394] IC₅₀ ≤ 1 μ M +++

[0395] 1 μ M < IC₅₀ ≤ 5 μ M ++

[0396] IC₅₀ > 5 μ M +

[0397] 体内抗赘生物 (或抗肿瘤) 效应

[0398] 然后可采用体内动物异种移植研究来测定本发明化合物的功效。动物异种移植模型是最常用的体内癌症模型之一。

[0399] 在这些研究中, 在 12-14 周龄的雌性无胸腺裸小鼠的肋部皮下植入 50 % Matrigel (BD 生物科学公司 (BD Biosciences)) 配制的 5×10⁶ 个细胞的 PC-3 人类前列腺癌细胞系。当肿瘤达到 100mm³ 尺寸时, 将异种移植裸小鼠成双配对为各种治疗组。将所选激酶抑制剂溶解于适当载体中, 每天经腹膜内或口服给予异种移植裸小鼠, 共计 28 天。给药体积为每克体重 0.01 毫升。注射后每周两次利用下式计算肿瘤体积: 体积 (mm³) = (w²×l)/2, 其中 w = 以毫米为单位的 MV4-11 肿瘤宽度, l = 以毫米为单位的 MV4-11 肿瘤长度。与仅以载体治疗的对照相比, 测试的本发明化合物显示能显著减小肿瘤体积。因此结

果表明本发明化合物能有效治疗诸如癌症等增殖性疾病。

[0400] 本发明所描述的具体实施方式的细节不应理解为限制性的。在不脱离本发明实质和范围的条件下可作出各种等效方案和改进,应该知道这些等效实施方式是本发明的一部分。