

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103339133 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 02

(21) 申请号 201180064612. 1

U · 门宁 刘宁姝

(22) 申请日 2011. 11. 08

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

(30) 优先权数据

72002

61/412, 508 2010. 11. 11 US

代理人 安琪 张晓威

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2013. 07. 10

C07D 487/04 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/069634 2011. 11. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02012/062745 EN 2012. 05. 18

(71) 申请人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

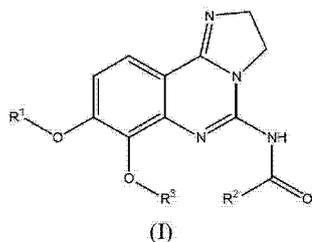
(72) 发明人 W · J · 斯科特 M · 默维斯 U · 伯默

权利要求书7页 说明书82页

(54) 发明名称

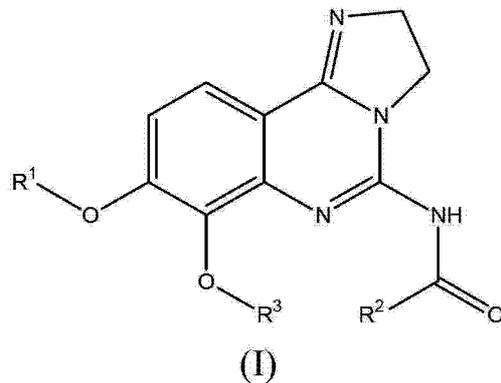
烷氧基取代的 2, 3- 二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹啉

(57) 摘要



(I) 的烷氧基取代的 2, 3- 二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹啉化合物、制备所述化合物的方法、用于制备所述化合物的中间体、包含所述化合物的药物组合物和组合、以及所述化合物作为单一药剂或与其他活性成分组合在制备用于治疗或预防疾病特别是过度增殖性和 / 或血管发生病症的药物组合物中的用途, 其中 R¹、R²和 R³如权利要求书中所定义。

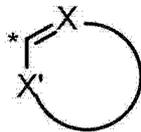
1. 通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是生理学可接受的盐, 或者它们的混合物:



其中:

R^1 表示 $-(CH_2)_n-(CR^4(R^{4'}))-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$;

R^2 表示任选地被 1、2 或 3 个 R^6 基团取代的具有以下结构的杂芳基:



其中:

* 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构其余部分的连接点,

X 表示 N 或 $C-R^6$,

X' 表示 O、S、NH、 $N-R^6$ 、N 或 $C-R^6$,

条件是当 X 和 X' 均为 $C-R^6$ 时, 则一个 $C-R^6$ 为 C-H;

R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基;

R^4 为羟基;

$R^{4'}$ 为氢原子或 C_1-C_6 -烷基基团;

R^5 为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -烷基、芳基、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基, 其中所述芳基、 C_1-C_6 -烷基以相同或不同的方式被 R^6 取代一次或多次;

$R^{5'}$ 为芳基、 C_1-C_6 -烷基, 其中所述芳基、 C_1-C_6 -烷基以相同或不同的方式被 R^6 取代一次或多次;

或者

R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所结合的氮原子一起表示 3- 至 8- 元含氮杂环, 所述 3- 至 8- 元含氮杂环任选地包含至少一个选自氧、氮或硫的其它杂原子, 并且可以任选地被 1 个或多个 R^6 基团取代;

R^6 的每次出现可以相同或不同, 并独立地为氢原子、卤素原子、或者各自可以任选地被 1 个或多个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -烷基、芳基、芳基、 C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -烷基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基 $-OR^7$ 、 C_1-C_6 -烷基 $-SR^7$ 、 C_1-C_6 -烷基 $-N(R^7)(R^{7'})$ 、 C_1-C_6 -烷基 $-C(=O)R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)(R^{7'})$ 或 $-NR^7C(=O)R^7$;

R^7 和 $R^{7'}$ 的每次出现可以相同或不同,并独立地为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3-至8-元杂环、3-至8-元杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基;

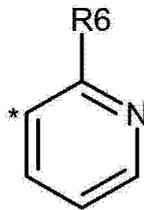
R^8 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3-至8-元杂环、杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基;

n 为整数 1 且 m 为整数 1。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是生理学可接受的盐,或者它们的混合物,其中:

R^1 表示 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$;

R^2 表示具有以下结构的杂芳基:



其中:

* 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构的其余部分的连接点;

R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基;

R^4 为羟基;

$R^{4'}$ 为氢原子或 C_1-C_6 -烷基基团;

R^5 和 $R^{5'}$ 相同或不同,并彼此独立地为氢原子,或 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、芳基- C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基基团,其中所述基团以相同或不同的方式被 R^6 取代一次或多次;

或者

R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所结合的氮原子一起表示 3-至8-元含氮杂环,所述 3-至8-元含氮杂环任选地包含至少一个选自氧、氮或硫的其它杂原子,并且可以任选地被 1 个或多个 R^6 基团取代;

R^6 的每次出现可以相同或不同,并且独立地为氢原子、甲基;

R^7 和 $R^{7'}$ 的每次出现可以相同或不同,并独立地为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3-至8-元杂环、3-至8-元杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基;

R^8 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3-至8-元杂环、杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基;

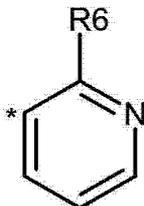
n 为整数 1 且 m 为整数 1。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、

溶剂合物或盐特别是生理学可接受的盐,或者它们的混合物,其中:

R^1 表示 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5')$;

R^2 表示具有以下结构的杂芳基:



其中:

* 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构其余部分的连接点;

R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基;

R^4 为羟基;

R^4' 为氢原子或 C_1-C_6 -烷基基团;

R^5 和 R^5' 与它们所结合的氮原子一起表示 3- 至 8- 元含氮杂环,所述 3- 至 8- 元含氮杂环包含一个氧原子,并且可以任选地被 1 个或多个 R^6' 基团取代;

R^6 的每次出现可以相同或不同,并且独立地为氢原子、甲基;

R^7 和 R^7' 的每次出现可以相同或不同,并独立地为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基;

R^8 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基;

n 为整数 1 且 m 为整数 1。

4. 如权利要求 1、2 或 3 中任一项所述的化合物,其选自:

N-(8-[(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基]氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺;

N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基丙基)氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺;

N-{7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-8-[2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺;

rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺;

rel-2-氨基-N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}吡啶-5-甲酰胺;

rel-N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺。

5. 如权利要求 1、2、3 或 4 中任一项所述的化合物,其选自:

N-(8-[(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基]氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺;

N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基丙基)氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺;

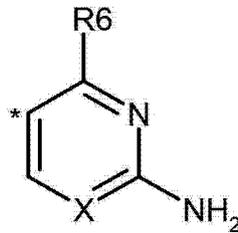
N-{7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-8-[2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺;

rel-N-{8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺。

6. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是生理学可接受的盐,或者它们的混合物,其中:

R^1 表示 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$;

R^2 表示具有以下结构的杂芳基:



其中:

* 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构其余部分的连接点,并且

X 表示 N 或 C- R^6 ;

R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基;

R^4 为羟基;

$R^{4'}$ 为氢原子或 C_1-C_6 -烷基基团;

R^5 和 $R^{5'}$ 相同或不同,并彼此独立地为氢原子,或 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -烷基、芳基、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基基团,其中所述基团以相同或不同的方式被 R^6 取代一次或多次;

或者

R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所结合的氮原子一起表示 3-至 8-元含氮杂环,所述 3-至 8-元含氮杂环任选地包含至少一个选自氧、氮或硫的其它杂原子,并且可以任选地被 1 个或多个 $R^{6'}$ 基团取代;

R^6 的每次出现可以相同或不同,并且独立地为氢原子、甲基;

R^7 和 $R^{7'}$ 的每次出现可以相同或不同,并独立地为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烯基、芳基、芳基、 C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3-至 8-元杂环、3-至 8-元杂环基、 C_1-C_6 -烷基或杂芳基、 C_1-C_6 -烷基;

R^8 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -环烯基、芳基、芳基、 C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3-至 8-元杂环、杂环基、 C_1-C_6 -烷基或杂芳

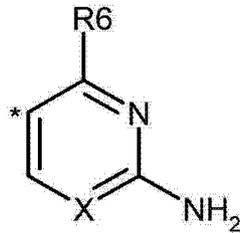
基 $-C_1-C_6-$ 烷基；

n 为整数 1 且 m 为整数 1。

7. 如权利要求 1 或 6 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是生理学可接受的盐，或者它们的混合物，其中：

R^1 表示 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)$ ($R^{5'}$)；

R^2 表示具有以下结构的杂芳基：



其中：

* 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构其余部分的连接点，并且

X 表示 N 或 $C-R^6$ ；

R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6- 烷基；

R^4 为羟基；

$R^{4'}$ 为氢原子或 C_1-C_6- 烷基基团；

R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所结合的氮原子一起表示 3- 至 8- 元含氮杂环，所述 3- 至 8- 元含氮杂环包含一个氧原子，并且可以任选地被 1 个或多个 R^7 基团取代；

R^6 的每次出现可以相同或不同，并且独立地为氢原子、甲基；

R^7 和 $R^{7'}$ 的每次出现可以相同或不同，并独立地为氢原子、 C_1-C_6- 烷基、 C_2-C_6- 烯基、 C_2-C_6- 炔基、 C_3-C_6- 环烷基、 C_3-C_6- 环烷基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 C_3-C_6- 环烯基、芳基、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基 $-C_1-C_6-$ 烷基或杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基；

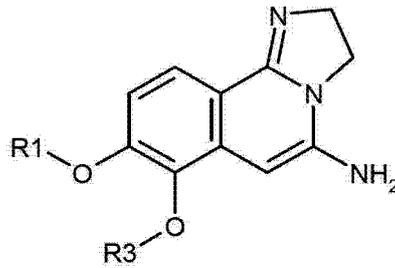
R^8 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、 C_1-C_6- 烷基、 C_1-C_6- 烷氧基、 C_2-C_6- 烯基、 C_2-C_6- 炔基、 C_3-C_6- 环烷基、 C_3-C_6- 环烷基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 C_1-C_6- 环烯基、芳基、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、杂环基 $-C_1-C_6-$ 烷基或杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基；

n 为整数 1 且 m 为整数 1。

8. 如权利要求 1、6 或 7 中任一项所述的化合物，其为：

rel-2-氨基-N-{8-({(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺。

9. 制备权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 (I) 化合物的方法，所述方法包括以下步骤：使通式 (XI) 的中间体化合物与通式 (XIa) 的化合物反应，从而得到通式 (I) 的化合物，



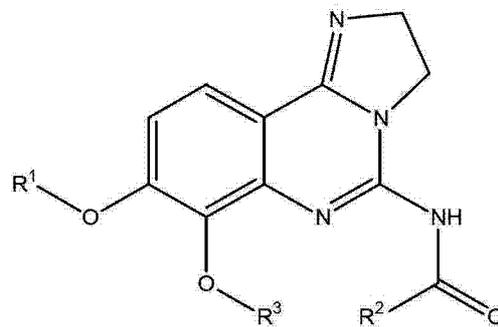
(XI)

其中 R^1 和 R^3 如权利要求 1 至 8 之任一项中关于通式 (I) 所定义的；

R^2COOH

(XIa)

其中 R^2 如权利要求 1 至 8 之任一项中关于通式 (I) 所定义的，



(I)

其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求 1 至 8 之任一项中关于通式 (I) 所定义的。

10. 权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是其药学可接受的盐，或者它们的混合物，其用于治疗或预防疾病。

11. 药物组合物，其包含权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是其药学可接受的盐，或者它们的混合物，以及药学可接受的稀释剂或载体。

12. 药物组合，其包含：

— 一种或多种权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是其药学可接受的盐，或者它们的混合物；

以及

— 一种或多种选自以下的药剂：紫杉烷，例如多西他赛、紫杉醇或紫杉酚；埃博霉素，例如伊沙匹隆、帕土匹隆 (Patupilone) 或沙戈匹隆 (Sagopilone)；米托蒽醌；泼尼松龙；地塞米松；雌莫司汀；长春碱；长春新碱；多柔比星；阿霉素；伊达比星；柔红霉素；博来霉素；依托泊苷；环磷酰胺；异环磷酰胺；丙卡巴肼；美法仑；5-氟尿嘧啶；卡培他滨；氟达拉滨；阿糖胞苷；Ara-C；2-氯-2'-脱氧腺苷；硫鸟嘌呤；抗雄激素，例如氟他胺、醋酸环丙孕酮或比卡鲁胺；硼替佐米；铂衍生物，例如顺铂或卡铂；苯丁酸氮芥；甲氨蝶呤和利妥昔单抗。

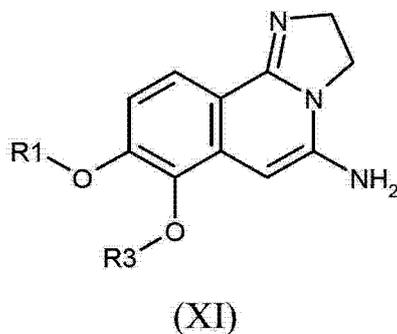
13. 权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是其药学可接受的盐或者它们的混合物用于治疗或

预防疾病的用途。

14. 权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是其药学可接受的盐或者它们的混合物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途。

15. 如权利要求 10、13 或 14 所述的用途,其中所述疾病是由不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由 PI3K 途径介导的,更特别地,其中所述由不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病是血液肿瘤、实体瘤和 / 或它们的转移,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其他妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和 / 或它们的转移。

16. 通式 (XI) 的化合物:



其中 R¹ 和 R³ 如权利要求 1 至 8 之任一项中关于通式 (I) 所定义的。

17. 权利要求 16 所述的通式 (XI) 的化合物用于制备权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 (I) 化合物的用途。

烷氧基取代的 2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉

发明领域

[0001] 本发明涉及如本文所描述和定义的芳基氨基醇取代的 2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉（下文称为“通式 (I) 的化合物”）、制备所述化合物的方法、用于制备所述化合物的中间体、包含所述化合物的药物组合物和组合，以及所述化合物作为单一药剂或与其它活性成分的组合在制备用于治疗或预防疾病特别是过度增殖和 / 或血管生成病症的药物组合物中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 近十年来，开发靶向异常活性蛋白激酶的抗癌药物的概念已取得了许多成功。除了蛋白激酶的作用之外，脂质激酶也在产生关键调节第二信使方面起到重要作用。脂质激酶的 PI3K 家族产生与多种细胞靶结合并使其活化的 3' - 磷酸肌醇，启动了广泛的信号转导级联 (Vanhaesebroeck 等人, 2001; Toker, 2002; Pendaries 等人, 2003; Downes 等人, 2005)。这些级联最终诱导多种细胞过程的变化，所述细胞过程包括细胞增殖、细胞存活、分化、囊泡运输 (vesicle trafficking)、迁移和趋化性。

[0004] PI3K 可基于结构和底物偏好方面的差异而被分为三种不同的类别。尽管 PI3K 的第 II 类家族的成员已经涉及肿瘤生长的调节 (Brown&Shepherd, 2001; Traer 等人, 2006)，但大部分研究集中在第 I 类酶及其在癌症中的作用 (Stauffer 等人, 2005; Stephens 等人, 2005; Vivanco&Sawyers, 2002; Workman, 2004; Chen 等人, 2005; Hennessy 等人, 2005; Cully 等人, 2006)。

[0005] 第 I 类 PI3K 通常基于在蛋白质亚单位组成方面的差异而被分为两个不同的子类。第 I_A 类 PI3K 由与 p85 调节亚单位家族的成员异二聚体化的催化 p110 催化亚单位 (p110 α 、 β 或 δ) 组成。相反，第 I_B 类 PI3K 催化亚单位 (p110 γ) 与不同的 p101 调节亚单位异二聚体化 (由 Vanhaesebroeck&Waterfield, 1999; Funaki 等人, 2000; Katso 等人, 2001 评述)。这些蛋白的 C- 端区域包含具有与蛋白激酶远同源 (distant homology) 的催化域。PI3K γ 结构与第 I_A 类 p110 类似，但缺少 N- 端 p85 结合位点 (Domin&Waterfield, 1997)。尽管在总体结构上类似，但催化 p110 亚单位之间的同源性的低度到中度的。PI3K 亚型之间的最高同源性在激酶域的 c (kinase pocket) 中。

[0006] 第 I_A 类 PI3K 亚型通过它们的产生脂质激酶活性的刺激的 p85 调节亚单位与活化的受体酪氨酸激酶 (RTK) (包括 PDGFR、EGFR、VEGFR、IGF1-R、c-KIT、CSF-R 和 Met) 有关，或与酪氨酸磷酸化衔接蛋白 (例如 Grb2、Cbl、IRS-1 或 Gab1) 有关。已证明在对 ras 致癌基因的活化形式的结合的反应中 (Kodaki 等人, 1994) 出现 p110 β 和 p110 γ 亚型的脂质激酶活性的活化。实际上，这些亚型的致癌活性可能需要与 ras 结合 (Kang 等人, 2006)。相反，p110 α 和 p110 δ 亚型通过 Akt 的组成性激活而表现出与 ras 结合无关的致癌活性。

[0007] 第 I 类 PI3K 催化 PI(4,5)P₂[PIP₂] 到 PI(3,4,5)P₃[PIP₃] 的转化。由 PI3K 产生的 PIP₃ 影响多个信号传导过程，所述过程调节和协调细胞增殖、细胞存活、分化和细胞迁移的生物学端点。PIP₃ 经含 Pleckstrin-Homology (PH) 域的蛋白 (包括磷酸肌醇依赖性激酶、PDK1 和 Akt 原癌基因产物) 而结合，使这些蛋白定位在活性信号转导区域

中并且还直接促进了它们的活化 (Klippel 等人, 1997; Fleming 等人, 2000; Itoh&Takenawa, 2002; Lemmon, 2003)。该 PDK1 与 Akt 的共定位 (co-localization) 促进了 Akt 的磷酸化和活化。Akt 在 Ser⁴⁷³ 上的羧基端磷酸化促进了 Thr³⁰⁸ 在 Akt 活化循环中的磷酸化 (Chan&Tsichlis, 2001; Hodgkinson 等人, 2002; Scheid 等人, 2002; Hresko 等人, 2003)。一旦活化, 则 Akt 使直接影响细胞周期进程和细胞存活的途径的多种调节激酶磷酸化并对其调节。

[0008] Akt 活化的许多作用通过其对影响细胞存活并通常在癌症中失调的途径的负调节而介导。Akt 通过调节凋亡机制和细胞周期机制的组成而促进肿瘤细胞存活。Akt 是使促凋亡 BAD 蛋白磷酸化并使其失活的多种激酶之一 (deI Peso 等人, 1997; Pastorino 等人, 1999)。Akt 还可以通过使半胱天冬酶 9 在 Ser¹⁹⁶ 上磷酸化来阻断细胞色素 C- 依赖性半胱天冬酶的活化, 从而促进细胞存活 (Cardone 等人, 1998)。

[0009] Akt 在多种水平上影响基因转录。MDM2E3 泛素连接酶在 Ser¹⁶⁶ 和 Ser¹⁸⁶ 上的 Akt 介导的磷酸化促进了 MDM2 的入核转运以及泛素连接酶复合物的形成和活化。核 MDM2 靶向用于降解 (可由 LY294002 阻断的过程) 的 p53 肿瘤抑制剂 (Yap 等人, 2000; Ogawara 等人, 2002)。由 MDM2 下调 p53 这负面影响了 p53 调节的促凋亡基因 (例如 Bax、Fas、PUMA 和 DR5)、细胞周期抑制剂 p21^{Cip1} 以及 PTEN 肿瘤抑制剂的转录 (Momand 等人, 2000; Hupp 等人, 2000; Mayo 等人, 2002; Su 等人, 2003)。同样地, Forkhead 转录因子 FKHR、FKHRL 和 AFX (Kops 等人, 1999; Tang 等人, 1999) 的 Akt 介导的磷酸化促进了它们与 14-3-3 蛋白的结合以及从细胞核到细胞溶胶的输出。Forkhead 活性的这种功能性失活还影响了促凋亡和促血管生成基因转录, 包括 Fas 配体 (Ciechomska 等人, 2003)、Bim (促凋亡 Bcl-2 家族成员) (Dijkers 等人, 2000) 以及血管生成素 -1 (Ang-1) 拮抗剂 Ang-2 (Daly 等人, 2004) 的转录。Forkhead 转录因子调节细胞周期蛋白依赖性激酶 (Cdk) 抑制剂 p27^{Kip1} 的表达。实际上, 已证明 PI3K 抑制剂诱导 p27^{Kip1} 表达, 导致 Cdk1 抑制、细胞循环停滞和凋亡 (Dijkers 等人, 2000)。还报道了 Akt 使 Thr¹⁴⁵ 上的 p21^{Cip1} 以及 Thr¹⁵⁷ 上的 p27^{Kip1} 磷酸化, 促进了它们与 14-3-3 蛋白的关联, 导致出核转运和细胞质滞留, 防止它们对核 Cdks 的抑制 (Zhou 等人, 2001; Motti 等人, 2004; Sekimoto 等人, 2004)。除了这些作用之外, Akt 还使 IKK 磷酸化 (Romashkova&Makarov, 1999), 导致 I κ B 的磷酸化和降解以及随后的 NF κ B 的核转位, 导致存活的基因如 IAP 和 Bcl-X_L 的表达。

[0010] PI3K/Akt 途径还通过与凋亡诱导相关的 JNK 和 p38^{MAPK} 激酶而与凋亡抑制相关。假设 Akt 通过两种 JNK/p38 调节激酶 (凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) (Kim 等人, 2001; Liao&Hung, 2003; Yuan 等人, 2003) 和混合谱系激酶 (mixed lineage kinase) 3 (MLK3) (Lopez-Illasaca 等人, 1997; Barthwal 等人, 2003; Figueroa 等人, 2003)) 的磷酸化和抑制来抑制 JNK 和 p38^{MAPK} 信号传导。在用细胞毒素剂治疗的肿瘤中观察到 p38^{MAPK} 活性的诱导, 并且需要诱导细胞死亡的那些物质 (在 Olson&Hallahan, 2004 中评述)。因此, PI3K 途径的抑制剂可以促进共同给药的细胞毒素药物的活性。

[0011] PI3K/Akt 信号传导的其它作用涉及通过调节糖原合酶激酶 3 (GSK3) 活性而调节细胞周期进程。GSK3 活性在静止细胞中升高, 在所述细胞中其使 Ser²⁸⁶ 上的细胞周期素 D₁ 磷酸化, 靶向用于泛素化和降解的蛋白 (Diehl 等人, 1998) 并阻断向 S- 相的进入。Akt 通过在 Ser⁹ 上的磷酸化而抑制 GSK3 活性 (Cross 等人, 1995)。这导致了促进细胞周期进程的

细胞周期素 D₁ 水平的升高。GSK3 活性的抑制还通过 wnt/ β -连环蛋白信号传导途径的激活而影响细胞增殖 (Abbosh&Nephew, 2005; Naito 等人, 2005; Wilker 等人, 2005; Segrelles 等人, 2006)。GSK3 的 Akt 介导的磷酸化导致 β -连环蛋白的稳定化和核定位, 这又导致 c-myc 和细胞周期素 D1 (β -连环素 /Tcf 途径的靶标) 的表达增加。

[0012] 尽管由许多与致癌基因和肿瘤抑制剂相关的信号转导网络来利用 PI3K 信号传导, 但 PI3K 及其活性与直接癌症相关。已经在膀胱和结肠肿瘤以及细胞系中观察到 p110 α 和 p110 β 亚型的过表达, 并且过表达通常与增加的 PI3K 活性相关 (Bénistant 等人, 2000)。已经在卵巢和宫颈肿瘤以及肿瘤细胞系中以及在鳞状细胞肺癌中报道了 p110 α 的过表达。p110 α 在宫颈和卵巢肿瘤细胞系中的过表达与增加的 PI3K 活性有关 (Shayesteh 等人, 1999; Ma 等人, 2000)。已经在结肠直肠癌中观察到升高的 PI3K 活性 (Phillips 等人, 1998), 并且在乳腺癌中观察到增加的表达 (Gershtein 等人, 1999)。

[0013] 最近几年, 已在多种癌症中确认了编码 p110 α (PIK3CA) 的基因中的体细胞突变。迄今为止所收集的数据表明在约 32% 的结肠直肠癌 (Samuels 等人, 2004; Ikenoue 等人, 2005)、18-40% 的乳腺癌 (Bachman 等人, 2004; Campbell 等人, 2004; Levine 等人, 2005; Saal 等人, 2005; Wu 等人, 2005)、27% 的胶质母细胞瘤 (Samuels 等人, 2004; Hartmann 等人, 2005; Gallia 等人, 2006)、25% 的胃癌 (Samuels 等人, 2004; Byun 等人, 2003; Li 等人, 2005)、36% 的肝细胞癌 (Lee 等人, 2005)、4-12% 的卵巢癌 (Levine 等人, 2005; Wang 等人, 2005)、4% 的肺癌 (Samuels 等人, 2004; Whyte&Holbeck, 2006) 以及高达 40% 的子宫内膜癌 (Oda 等人, 2005) 中发生 PIK3CA 突变。已经在少突神经胶质瘤 (oligodendroma)、星形细胞瘤、髓母细胞瘤以及甲状腺瘤中报道了 PIK3CA 突变 (Broderick 等人, 2004; Garcia-Rostan 等人, 2005)。基于观察到的高频率的突变, PIK3CA 是与癌症相关的两种最频繁突变的基因之一, 而另一个为 K-ras。多于 80% 的 PIK3CA 突变簇集在蛋白的两个区域内, 即螺旋域 (E545K) 和催化域 (H1047R)。生物化学分析和蛋白表达研究已经证明这两种突变均导致增加的组成性 p110 α 催化活性, 并且实际上为致癌的 (Bader 等人, 2006; Kang 等人, 2005; Samuels 等人, 2005; Samuels&Ericson, 2006)。最近已经报道了 PIK3CA 基因敲除小鼠胚胎成纤维细胞在多种生长因子受体 (IGF-1、胰岛素、PDGF、EGF) 下游的信号传导方面存在缺陷, 并且对多种致癌 RTK 产生的转化耐受 (IGFR、野生型 EGFR 以及 EGFR、即 Her2/Neu 的体细胞激突变) (Zhao 等人, 2006)。

[0014] PI3K 的体内功能性研究已表明 p110 β 的 siRNA 介导的下调抑制了裸小鼠中的 Akt 磷酸化和 HeLa 细胞肿瘤生长二者 (Czuderna 等人, 2003)。在类似的实验中, 还证明 p110 β 的 siRNA 介导的下调在体外和体内抑制恶性神经胶质瘤细胞的生长 (Pu 等人, 2006)。由显性负性 p85 调节亚单位来抑制 PI3K 功能可阻断有丝分裂发生和细胞转化 (Huang 等人, 1996; Rahimi 等人, 1996)。也已经在多种癌细胞中确定了编码 PI3K 的 p85 α 和 p85 β 调节亚单位 (其导致升高的脂质激酶活性) 的基因中的多个体细胞突变 (Janssen 等人, 1998; Jimenez 等人, 1998; Philp 等人, 2001; Jucker 等人, 2002; Shekar 等人, 2005)。中和 PI3K 抗体还阻断有丝分裂发生并可诱导体外凋亡 (Roche 等人, 1994; Roche 等人, 1998; Bénistant 等人, 2000)。使用 PI3K 抑制剂 LY294002 和渥曼青霉素的体内原理论证 (proof-of-principle) 研究表明 PI3K 信号传导使体内肿瘤生长变缓 (Powis 等人, 1994; Schultz 等人, 1995; Semba 等人, 2002; Ihle 等人, 2004)。

[0015] 第 I 类 PI3K 活性的过表达或它们的脂质激酶活性的刺激与对靶向（例如伊马替尼和曲妥单抗）和细胞毒素化疗方法以及放射疗法的耐受性有关（West 等人，2002；Gupta 等人，2003；Osaki 等人，2004；Nagata 等人，2004；Gottschalk 等人，2005；Kim 等人，2005）。还证明 PI3K 的活化导致在前列腺癌细胞中的多重耐药蛋白 -1 (MRP-1) 的表达以及随后诱导对化疗的耐受性（Lee 等人，2004）。

[0016] 下列发现进一步强调了 PI3K 信号传导在肿瘤发生中的重要性：PTEN 肿瘤抑制剂 PI(3)P 磷酸酶属于人类癌症的最常失活的基因（Li 等人，1997；Steck 等人，1997；Ali 等人，1999；Ishii 等人，1999）。PTEN 使 PI(3, 4, 5)P₃ 脱磷酸为 PI(4, 5)P₂，由此拮抗 PI3K- 依赖性信号传导。含功能性失活 PTEN 的细胞具有升高的 PIP₃ 水平、高水平的 PI3K 信号传导活性（Haas-Kogan 等人，1998；Myers 等人，1998；Taylor 等人，2000）、增加的增殖潜能和对促凋亡刺激的降低的敏感性（Stambolic 等人，1998）。功能性 PTEN 的重构抑制了 PI3K 信号传导（Taylor 等人，2000），抑制了细胞生长并使细胞对促凋亡刺激重新敏化（Myers 等人，1998；Zhao 等人，2004）。类似地，在缺少功能性 PTEN 的肿瘤中的 PTEN 功能修复抑制了体内肿瘤生长（Stahl 等人，2003；Su 等人，2003；Tanaka&Grossman, 2003）并使细胞对细胞毒素剂敏化（Tanaka&Grossman, 2003）。

[0017] 向第 I 类 PI3K 的信号输入多种多样，并可通过基因分析而推演。因此，在受到传统受体酪氨酸激酶（RTK）配体（例如，EGF、胰岛素、IGF-1 和 PDGF）刺激时，AKT 的活化可在 p110 α - 缺陷鼠胚胎成纤维细胞（MEF）中受损（Zhao 等人，2006）。然而，其中 p110 β 被切除或被 p110 β 的激酶死亡等位基因替代的 MEF 通常通过 RTK 对生长因子刺激做出应答（Jia 等人，2008）。相反，对于 GPCR 配体（例如 LPA）应答的 AKT 活化，需要 p110 β 催化活性。由此，p110 α 似乎在经典 RTK 信号传导中携带大部分的 PI3K 信号，并且是肿瘤生长、增殖、存活、血管生成和代谢的原因，而 p110 β 介导了来自促细胞分裂剂和趋化因子的 GPCR 信号传导，并由此可以调节肿瘤细胞增殖、代谢、炎症和入侵（Vogt 等人，2009；Jia 等人，2009）。

[0018] 编码 p110 β 的基因的突变在肿瘤中是少见的，但在许多肿瘤中已发现 PI3K β 的扩增（Bénistant 等人，2000；Brugge 等人，2007）。重要地，在由 PTEN 缺陷驱动的小鼠前列腺肿瘤模型中，证明 p110 α 的切除对肿瘤发生没有影响（Jia 等人，2008）。此外，在 p110 β 而非 p110 α 的 PTEN- 缺陷性人类癌细胞系（例如 PC-3、U87MG 和 BT549）中，抑制了 AKT 的下游活化、细胞转化和 PTEN- 缺陷性细胞的生长以及肿瘤异种移植（Wee 等人，2008）。基因研究已经表明，p110 β 的激酶活性在由 PTEN 损失而导致的细胞转化中是必不可少的。例如，在添加回激酶死亡 p110 β 而并非其野生型配对物的情况下，PTEN- 缺陷性 PC3 细胞中受损的转化灶形成（focus formation）使内源性 p110 β 贫化（Wee 等人，2008）。这些研究表明 PTEN- 缺陷性肿瘤细胞依赖于 p110 β 及其对信号传导和生长的催化活性。

[0019] 肿瘤抑制基因 PTEN 的基因变异通常在许多癌症中发现（Liu 等人，2009），例如子宫内膜癌（43%）、CRPC（35-79%）、神经胶质瘤（19%）和黑素瘤（18%）。对于子宫内膜癌，确认了共存的 PIK3CA 和 PTEN 基因变异（Yuan&Cantley, 2008）。除了突变之外，已经发现了由多种分子机制引起的 PIK3CA 扩增和 PTEN 功能缺失。例如，分别在 30-50% 和 35-60% 的胃癌患者中发现 PIK3CA 扩增和 PTEN 功能缺失，尽管报道 PIK3CA 和 PTEN 突变率各自小于 7%（Byun 等人，2003；Oki 等人，2006；Li 等人，2005；桑格数据库）。

[0020] 尽管肿瘤类型的亚类仅依赖于 PI3K α 信号传导,但其它肿瘤依赖于 PI3K β 信号传导或 PI3K α 和 PI3K β 信号传导的组合。

[0021] 因此,对能够抑制 PI3K α 和 PI3K β 靶的平衡 PI3K α/β 抑制剂仍存在需求。

[0022] WO2008/070150(Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft) 涉及 2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉化合物、包含此类化合物的药物组合物以及此类化合物或组合物作为单一药剂或与其它活性成分组合用于磷脂酰肌醇 -3- 激酶 (PI3K) 抑制以及治疗与 PI3K 活性相关的疾病特别是治疗过度增殖性和 / 或血管发生病症的用途。所述化合物表现出与 PI3K β 相比对 PI3K α 的增加的活性 (更低的 IC_{50})。

[0023] 然而,上述背景技术并未记载如本文描述和定义的并在下文中称作“本发明化合物”的本发明的通式 (I) 的化合物、其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物。上述背景技术也未表明如本发明的通式 (I) 化合物所表现出的药理活性。

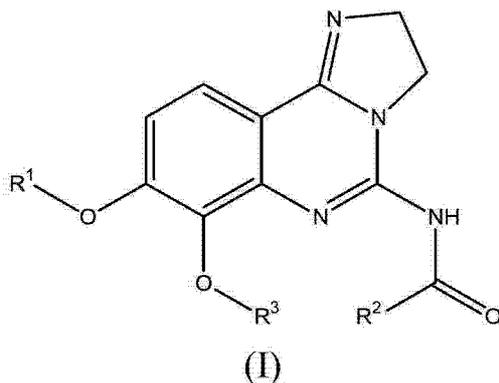
[0024] 现已发现如本文描述和定义的并在下文中称作“本发明化合物”的所述本发明的化合物具有令人惊讶且有利的性质,这构成了本发明的基础,所述性质为:如在本文生物学部分所示,本发明化合物表现出对抑制磷脂酰肌醇 -3- 激酶 α - 和 β - 亚型的令人惊讶的平衡活性,其可表示为 $PI3K \beta IC_{50}/PI3K \alpha IC_{50}$ 的比率。

[0025] 本发明化合物 (包括其盐、代谢物、溶剂合物、盐的溶剂合物、水合物和立体异构形式在内) 表现出抗增殖活性并因此可用于预防或治疗与过度增殖有关的病症:具体而言,所述本发明的通式 (I) 的化合物因此可用于治疗或预防由不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病、或者伴有不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由 PI3K 途径介导的,例如血液肿瘤、实体瘤和 / 或它们的转移,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其他妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和 / 或它们的转移。

发明内容

[0026] 根据第一方面,本发明包括通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是生理学可接受的盐,或者它们的混合物:

[0027]

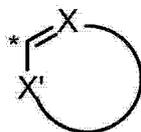


[0028] 其中：

[0029] R^1 表示 $-(CH_2)_n-(CR^4(R^{4'}))-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ ；

[0030] R^2 表示任选地被 1、2 或 3 个 R^6 基团取代的具有以下结构的杂芳基：

[0031]



[0032] 其中：

[0033] * 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构其余部分的连接点，

[0034] X 表示 N 或 $C-R^6$ ，

[0035] X' 表示 O、S、NH、 $N-R^6$ 、N 或 $C-R^6$ ，

[0036] 条件是当 X 和 X' 均为 $C-R^6$ 时，则一个 $C-R^6$ 为 C-H；

[0037] R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基；

[0038] R^4 为羟基；

[0039] $R^{4'}$ 为氢原子或 C_1-C_6 -烷基基团；

[0040] R^5 为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、芳基- C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基，其中所述芳基- C_1-C_6 -烷基以相同或不同的方式被 R^6 取代一次或多次；

[0041] $R^{5'}$ 为芳基- C_1-C_6 -烷基，其中所述芳基- C_1-C_6 -烷基以相同或不同的方式被 R^6 取代一次或多次；

[0042] 或者

[0043] R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所结合的氮原子一起表示 3- 至 8- 元含氮杂环，所述 3- 至 8- 元含氮杂环任选地包含至少一个选自氧、氮或硫的其它杂原子，并且可以任选地被 1 个或多个 $R^{6'}$ 基团取代；

[0044] R^6 的每次出现可以相同或不同，并独立地为氢原子、卤素原子、或者各自可以任选地被 1 个或多个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基- C_1-C_6 -烷基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基- C_1-C_6 -烷基、- C_1-C_6 -烷基- OR^7 、- C_1-C_6 -烷基- SR^7 、- C_1-C_6 -烷基- $N(R^7)(R^{7'})$ 、- C_1-C_6 -烷基- $C(=O)R^7$ 、-CN、- $C(=O)OR^7$ 、- $C(=O)N(R^7)(R^{7'})$ 、- OR^7 、- SR^7 、- $N(R^7)(R^{7'})$ 或 - $NR^7C(=O)R^7$ ；

[0045] R^7 和 $R^{7'}$ 的每次出现可以相同或不同，并独立地为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、

C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3-至8-元杂环、3-至8-元杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基；

[0046] R^8 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3-至8-元杂环、杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基；

[0047] n 为整数 1 且 m 为整数 1。

[0048] 定义

[0049] 本文所提及的术语优选具有以下含义：

[0050] 术语“卤素原子”或“卤素 / 卤代”应理解为表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0051] 术语“ C_1-C_6 -烷基”应理解为优选表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链的饱和一价烃基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或 1,2-二甲基丁基或它们的异构体。特别地，所述基团具有 1、2 或 3 个碳原子（“ C_1-C_3 -烷基”），例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0052] 术语“卤代- C_1-C_6 -烷基”应理解为优选表示直链或支链的饱和一价烃基，其中术语“ C_1-C_6 -烷基”如上所定义，并且其中一个或多个氢原子以相同或不同的方式被卤素原子代替，即卤素原子之间相互独立。特别地，所述卤素原子为 F。所述卤代- C_1-C_6 -烷基是例如 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

[0053] 术语“ C_1-C_6 -烷氧基”应理解为优选表示式 $-O-$ 烷基的直链或支链的饱和一价烃基，其中术语“烷基”如上所定义，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、异戊氧基或正己氧基，或它们的异构体。

[0054] 术语“卤代- C_1-C_6 -烷氧基”应理解为优选表示其中一个或多个氢原子以相同或不同的方式被卤素原子代替的如上所定义的直链或支链的饱和一价 C_1-C_6 -烷氧基。特别地，所述卤素原子是 F。所述卤代- C_1-C_6 -烷氧基是例如 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2CF_3$ 或 $-OCH_2CF_3$ 。

[0055] 术语“ C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基”应理解为优选表示其中一个或多个氢原子以相同或不同的方式被如上所定义的 C_1-C_6 -烷氧基代替的如上所定义的直链或支链的饱和一价烷基或它们的异构体，例如甲氧基烷基、乙氧基烷基、丙氧基烷基、异丙氧基烷基、丁氧基烷基、异丁氧基烷基、叔丁氧基烷基、仲丁氧基烷基、戊氧基烷基、异戊氧基烷基、己氧基烷基，其中术语“ C_1-C_6 -烷基”如上所定义。

[0056] 术语“卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基”应理解为优选表示其中一个或多个氢原子以相同或不同的方式被卤素原子代替的如上所定义的直链或支链的饱和一价- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基。特别地，所述卤素原子是 F。所述卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基是例如 $-CH_2CH_2OCF_3$ 、 $-CH_2CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$ 或 $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$ 。

[0057] 术语“ C_2-C_6 -烯基”应理解为优选表示直链或支链的一价烃基，其包含一个或多个双键，并且具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子特别是 2 或 3 个碳原子（“ C_2-C_3 -烯基”），应理

解,在所述烯基包含多于一个双键的情况下,所述双键可相互分离或者共轭。所述烯基是例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、高烯丙基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、(E)-2-甲基丁-2-烯基、(Z)-2-甲基丁-2-烯基、(E)-1-甲基丁-2-烯基、(Z)-1-甲基丁-2-烯基、(E)-3-甲基丁-1-烯基、(Z)-3-甲基丁-1-烯基、(E)-2-甲基丁-1-烯基、(Z)-2-甲基丁-1-烯基、(E)-1-甲基丁-1-烯基、(Z)-1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基、4-甲基戊-4-烯基、3-甲基戊-4-烯基、2-甲基戊-4-烯基、1-甲基戊-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基、(E)-3-甲基戊-3-烯基、(Z)-3-甲基戊-3-烯基、(E)-2-甲基戊-3-烯基、(Z)-2-甲基戊-3-烯基、(E)-1-甲基戊-3-烯基、(Z)-1-甲基戊-3-烯基、(E)-4-甲基戊-2-烯基、(Z)-4-甲基戊-2-烯基、(E)-3-甲基戊-2-烯基、(Z)-3-甲基戊-2-烯基、(E)-2-甲基戊-2-烯基、(Z)-2-甲基戊-2-烯基、(E)-1-甲基戊-2-烯基、(Z)-1-甲基戊-2-烯基、(E)-4-甲基戊-1-烯基、(Z)-4-甲基戊-1-烯基、(E)-3-甲基戊-1-烯基、(Z)-3-甲基戊-1-烯基、(E)-2-甲基戊-1-烯基、(Z)-2-甲基戊-1-烯基、(E)-1-甲基戊-1-烯基、(Z)-1-甲基戊-1-烯基、3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、(E)-3-乙基丁-2-烯基、(Z)-3-乙基丁-2-烯基、(E)-2-乙基丁-2-烯基、(Z)-2-乙基丁-2-烯基、(E)-1-乙基丁-2-烯基、(Z)-1-乙基丁-2-烯基、(E)-3-乙基丁-1-烯基、(Z)-3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、(E)-1-乙基丁-1-烯基、(Z)-1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-异丙基丙-2-烯基、1-异丙基丙-2-烯基、(E)-2-丙基丙-1-烯基、(Z)-2-丙基丙-1-烯基、(E)-1-丙基丙-1-烯基、(Z)-1-丙基丙-1-烯基、(E)-2-异丙基丙-1-烯基、(Z)-2-异丙基丙-1-烯基、(E)-1-异丙基丙-1-烯基、(Z)-1-异丙基丙-1-烯基、(E)-3,3-二甲基丙-1-烯基、(Z)-3,3-二甲基丙-1-烯基、1-(1,1-二甲基乙基)乙烯基、丁-1,3-二烯基、戊-1,4-二烯基、己-1,5-二烯基或甲基己二烯基。特别地,所述基团是乙烯基或烯丙基。

[0058] 术语“C₂-C₆-炔基”应理解为优选表示直链或支链的一价烃基,其包含一个或多个叁键,并且包含 2、3、4、5 或 6 个碳原子特别是 2 或 3 个碳原子(“C₂-C₃-炔基”)。所述 C₂-C₆-炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或 3,3-二甲基丁-1-炔基。

特别地,所述炔基是乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

[0059] 术语“C₃-C₆-环烷基”应理解为优选表示饱和的一价单环或双环烃环,其包含3、4、5或6个碳原子。所述C₃-C₆-环烷基是例如单环烃环如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,或者是双环烃环如全氢并环戊二烯(perhydropentalenylene)或十氢化萘环。所述环烷基环可任选地包含一个或多个双键,例如环烯基,如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基,其中所述环与分子其余部分之间的键(无论是饱和或是不饱和)可在所述环的任意碳原子上。

[0060] 术语“亚烷基”应理解为优选表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的任选取代的烃链(或“链”),即任选取代的-CH₂-(“亚甲基”或“一元链”或例如-C(Me)₂-)、-CH₂-CH₂-(“亚乙基”、“二亚甲基”或“二元链”)、-CH₂-CH₂-CH₂-(“亚丙基”、“三亚甲基”或“三元链”)、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-(“亚丁基”、“四亚甲基”或“四元链”)、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-(“亚戊基”、“五亚甲基”或“五元链”)或-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-(“亚己基”、“六亚甲基”或“六元链”)。特别地,所述亚烷基链具有1、2、3、4或5个碳原子,更特别地具有1或2个碳原子。

[0061] 术语“3-至8-元杂环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其包含2、3、4、5、6或7个碳原子和一个或多个选自以下的含杂原子的基团:C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NR^a,其中R^a表示氢原子或C₁-C₆-烷基-或卤代-C₁-C₆-烷基-;所述杂环烷基可以通过任一个碳原子或者通过氮原子(若存在的话)与分子的其余部分连接。

[0062] 特别地,所述3-至8-元杂环烷基可包含2、3、4、5、6或7个碳原子和一个或多个上文提及的含杂原子的基团(“3-至8-元杂环烷基”),更特别地,所述杂环烷基可包含4或5个碳原子和一个或多个上文提及的含杂原子的基团(“5-至7-元杂环烷基”)。

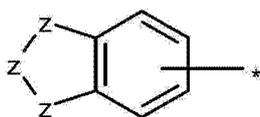
[0063] 特别地,但不限于此,所述杂环烷基可以是四元环,例如氮杂环丁烷基、环氧丙烷基(oxetanyl);或五元环,例如四氢呋喃基、间二氧杂环戊烷基(dioxolinylyl)、吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、吡咯啉基;或六元环,例如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基(trithianyl);或七元环,例如二氮杂环庚烷基(diazepanyl)环。任选地,所述杂环烷基环可以是苯并稠合的。

[0064] 所述杂环基可为双环的,例如但不限于5,5-元环如六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基环,或5,6-元双环如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环或8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基环。

[0065] 如上所述,所述含氮原子的环可以是部分不饱和的,即其可包含一个或多个双键,例如但不限于2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基环,或者其可以是苯并稠合的,例如但不限于二氢异喹啉环。

[0066] 术语“芳基”应理解为优选表示具有6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的一价芳族或部分芳族的单环、双环或三环烃环(“C₆-C₁₄-芳基”),特别是具有6个碳原子的环(“C₆-芳基”)例如苯基;或联苯基,或者是具有9个碳原子的环(“C₉-芳基”)例如茛蒎基或茛蒎基,或者是具有10个碳原子的环(“C₁₀-芳基”)例如四氢化萘基、二氢化萘基或萘基,或者是具有13个碳原子的环(“C₁₃-芳基”)例如茛蒎基,或者是具有14个碳原子的环(“C₁₄-芳基”)例如蒽基。芳基的具体实例为以下可能的结构之一:

[0067]

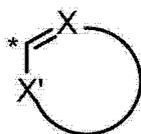


[0068] 其中 z 表示 O、S、NH 或 $N(C_1-C_6-$ 烷基)，并且 * 表示所述芳基与分子的其余部分的连接点。

[0069] 术语“杂芳基”应理解为优选表示这样的一价单环、双环或三环芳族环系统，其具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子（“5- 至 14- 元杂芳基”），特别是 5 或 6 或 9 或 10 个碳原子，且其包含至少一个可以相同或不同的杂原子（所述杂原子是例如氧、氮或硫），另外，其在每一种情况下可为苯并稠合的。

[0070] 特别地，所述杂芳基具有下列结构：

[0071]



[0072] 其任选地被 1、2 或 3 个 R^6 基团取代，

[0073] 其中：

[0074] * 表示所述杂芳基与如上所定义的通式 (I) 的化合物的其余部分的连接点，

[0075] X 表示 N 或 $C-R^6$ ，

[0076] X' 表示 O、S、NH、 $N-R^6$ 、N 或 $C-R^6$ ，

[0077] $-R^6$ 的每次出现可以相同或不同，并独立地为氢原子、卤素原子、或者各自可以任选地被 1 个或多个 R^8 基团取代的 C_1-C_6- 烷基、 C_2-C_6- 烯基、 C_2-C_6- 炔基、 C_3-C_6- 环烷基、 C_3-C_6- 环烷基 $-C_1-C_6-$ 烷基、芳基、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、杂芳基、杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 $-C_1-C_6-$ 烷基 $-OR^7$ 、 $-C_1-C_6-$ 烷基 $-SR^7$ 、 $-C_1-C_6-$ 烷基 $-N(R^7)$ (R^7)、 $-C_1-C_6-$ 烷基 $-C(=O)R^7$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)$ (R^7)、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)$ (R^7) 或 $-NR^7C(=O)R^7$ ；

[0078] $-R^7$ 和 R^7 的每次出现可以相同或不同，并独立地为氢原子、 C_1-C_6- 烷基、 C_2-C_6- 烯基、 C_2-C_6- 炔基、 C_3-C_6- 环烷基、 C_3-C_6- 环烷基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 C_3-C_6- 环烯基、芳基、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基 $-C_1-C_6-$ 烷基或杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基；

[0079] $-R^8$ 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、 C_1-C_6- 烷基、 C_1-C_6- 烷氧基、 C_2-C_6- 烯基、 C_2-C_6- 炔基、 C_3-C_6- 环烷基、 C_3-C_6- 环烷基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 C_1-C_6- 环烯基、芳基、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、杂环基 $-C_1-C_6-$ 烷基或杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基。

[0080] 更特别地，所述杂芳基选自噁吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基 (thia-4H-pyrazolyl) 等以及它们的苯并衍生物，例如苯并呋喃基、苯并噁吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡辛因基 (azocinyl)、吡嗪基、嘌呤基等以及它们的苯并衍生物；或噌啉基、酞嗪基、

喹啉基、喹啉基、萘啉基 (naphthpyridinyl)、蝶啉基、咪唑基、吡啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、咕吨基或氧杂环庚三烯基 (oxepinyl) 等。

[0081] 一般而言并且除非另有说明,所述杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式,例如其位置异构体。因此,对于一些说明性的非限制性实例而言,术语吡啉基或亚吡啉基包括吡啉-2-基、亚吡啉-2-基、吡啉-3-基、亚吡啉-3-基、吡啉-4-基和亚吡啉-4-基;或者术语噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基。

[0082] 如本文通篇使用,例如在“ C_1-C_6 -烷基”、“ C_1-C_6 -卤代烷基”、“ C_1-C_6 -烷氧基”或“ C_1-C_6 -卤代烷氧基”的定义的语境中使用的术语“ C_1-C_6 ”应理解为表示具有1-6个有限数量的碳原子,即1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。还应理解,所述术语“ C_1-C_6 ”应理解为包含于其中的任意亚范围,例如 C_1-C_6 、 C_2-C_5 、 C_3-C_4 、 C_1-C_2 、 C_1-C_3 、 C_1-C_4 、 C_1-C_5 、 C_1-C_6 ;特别是 C_1-C_2 、 C_1-C_3 、 C_1-C_4 、 C_1-C_5 、 C_1-C_6 ;更特别地是 C_1-C_4 ;在“ C_1-C_6 -卤代烷基”或“ C_1-C_6 -卤代烷氧基”的情况下,更特别地是 C_1-C_2 。

[0083] 相似地,本文使用的(如在本文中通篇使用,例如在“ C_2-C_6 -烯基”和“ C_2-C_6 -炔基”的定义的语境中使用的)术语“ C_2-C_6 ”应理解为表示具有2-6个有限数量的碳原子,即2、3、4、5或6个碳原子的烯基或炔基。还应理解,所述术语“ C_2-C_6 ”应理解为包含于其中的任意亚范围,例如 C_2-C_6 、 C_3-C_5 、 C_3-C_4 、 C_2-C_3 、 C_2-C_4 、 C_2-C_5 ;特别是 C_2-C_3 。

[0084] 另外,本文使用的(如在本文中通篇使用,例如在“ C_3-C_6 -环烷基”的定义的语境中使用的)术语“ C_3-C_6 ”应理解为表示具有3-6个有限数量的碳原子,即3、4、5或6个碳原子的环烷基。还应理解,所述术语“ C_3-C_6 ”应理解为包含于其中的任意亚范围,例如 C_3-C_6 、 C_4-C_5 、 C_3-C_5 、 C_3-C_4 、 C_4-C_6 、 C_5-C_6 ;特别是 C_3-C_6 。

[0085] 术语“取代的”指所指定的原子的一个或多个氢被从所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

[0086] 术语“任选取代的”指任选地被特定的基团、原子团或部分取代。

[0087] 环系统取代基表示与芳族或非芳族环系统连接的取代基,例如所述取代基代替所述环系统上可用的氢。

[0088] 本文使用的(例如在本发明的通式化合物的取代基的定义中使用的)术语“一次或多次”应理解为表示“一次、两次、三次、四次或五次,特别是一次、两次、三次或四次,更特别地是一次、两次或三次,甚至更特别地是一次或两次”。

[0089] 当本文中使用的化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂合物等词的复数形式时,应理解为还表示单数的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂合物等。

[0090] “稳定的化合物”或“稳定的结构”指足够强大,能够经受从反应混合物中分离到有用的纯度并配制成有效的治疗剂的化合物。

[0091] 本发明的化合物可包含一个或多个不对称中心,视期望的各种取代基的位置和性质而定。不对称碳原子可以(R)或(S)构型存在,在具有一个不对称中心的情况下得到外消旋混合物,并且在具有多个不对称中心的情况下得到非对映异构体混合物。在某些情况下,由于围绕特定键(例如连接指定化合物的两个被取代的芳环的中心键)的旋转受阻还可能不存在不对称性。

[0092] 环上的取代基还可以顺式或反式形式存在。意图所有的此类构型(包括对映异构

体和非对映异构体)均包括于本发明的范围内。

[0093] 优选的化合物是产生更期望的生物活性的那些化合物。本发明化合物的分离的、纯净的或部分纯化的异构体和立体异构体、或者外消旋混合物或非对映异构体混合物均包括于本发明范围内。此类物质的纯化和分离可通过本领域已知的标准技术实现。

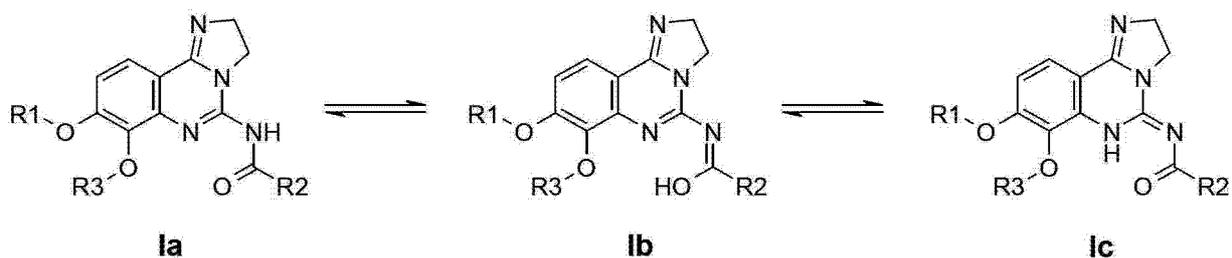
[0094] 根据常规方法通过拆分外消旋混合物可获得旋光异构体,例如通过使用旋光酸或碱形成非对映异构体盐,或者通过形成共价非对映异构体。适当的酸的实例为酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可基于它们的物理和/或化学差异,通过本领域已知的方法例如通过色谱法或分级结晶而分离成它们的单一的非对映异构体。然后,从分离的非对映异构体盐中释放旋光碱或酸。另一种不同的分离旋光异构体的方法涉及在进行或不进行常规衍生化的条件下使用手性色谱法(例如手性 HPLC 柱),其经过最佳选择以将对映异构体的分离最大化。适合的手性 HPLC 柱是由 Diacel 生产,例如 Chiracel OD 和 Chiracel OJ 等,所有的均可常规性选用。还可在进行或不进行衍生化的条件下使用酶法分离。同样地,可通过使用旋光原料的手性合成来获得本发明的旋光化合物。

[0095] 为了将不同类型的异构体相互之间区分开来,参考了 IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem45, 11-30, 1976)。

[0096] 本发明包括本发明化合物的所有可能的立体异构体,其是单一立体异构体或所述异构体的任意比例的任意混合物的形式。可通过任意适合的现有技术方法例如色谱法特别是例如手性色谱法实现本发明化合物的单一立体异构体例如单一对映异构体或单一非对映异构体的分离。

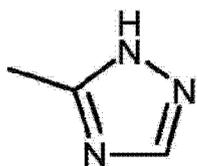
[0097] 有时被称为质子移动互变异构体的互变异构体为通过伴随有一个或多个单键和一个或多个相邻双键的转换的氢原子迁移而相关联的两种或更多种化合物。本发明的化合物可以一种或多种互变异构形式存在。例如,式 I 的化合物可以互变异构形式 Ia、互变异构形式 Ib 或互变异构形式 Ic 而存在,或可以这些形式中任意几个的混合物的形式存在。意即,所有这样的互变异构形式均包括在本发明的范围内。

[0098]

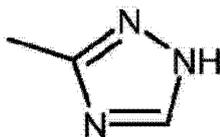


[0099] 此外,包含作为杂芳基的吡唑部分的任意本发明化合物例如可以 1H 互变异构体或 2H 互变异构体的形式存在或甚至以任意量的所述两种互变异构体的混合物的形式存在,或者包含作为杂芳基的三唑部分的任意本发明化合物例如可以 1H 互变异构体、2H 互变异构体或 4H 互变异构体的形式存在或甚至以任意量的所述 1H、2H 和 4H 互变异构体的混合物的形式存在,即:

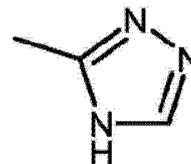
[0100]



1H-互变异构体



2H-互变异构体



4H-互变异构体。

[0101] 本发明包括本发明化合物的所有可能的互变异构体,其是单一互变异构体或所述互变异构体的任意比例的任意混合物的形式。

[0102] 另外,本发明的化合物可以 N-氧化物的形式存在,其被定义为本发明化合物中的至少一个氮被氧化。本发明包括所有此类可能的 N-氧化物。

[0103] 本发明还涉及本文所公开的化合物的有用形式,例如代谢物、水合物,溶剂合物、前药、盐特别是药学可接受的盐和共沉淀物。

[0104] 本发明的化合物可以水合物或溶剂合物的形式存在,其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂,特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量溶剂合物例如水合物的情况下,可能分别是半 (hemi-) 溶剂合物或水合物、(半 (semi-)) 溶剂合物或水合物、一溶剂合物或水合物、倍半溶剂合物或水合物、二溶剂合物或水合物、三溶剂合物或水合物、四溶剂合物或水合物、五溶剂合物或水合物等。本发明包括所有此类水合物或溶剂合物。

[0105] 此外,本发明的化合物可以游离形式,例如游离碱或游离酸或两性离子形式存在,或者可以盐的形式存在。所述盐可以是任意盐,其可为有机或无机加成盐,特别是药学中常用的任意药学可接受的有机或无机加成盐。

[0106] 术语“药学可接受的盐”指本发明化合物的相对无毒的、无机酸或有机酸加成盐。例如,参见 S. M. Berge 等人,“Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

[0107] 本发明化合物的适合的药学可接受的盐可以是例如在链或环中携带氮原子的具有足够碱性的本发明化合物的酸加成盐,例如与如下无机酸形成的酸加成盐:例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、焦硫酸 (bisulfuric acid)、磷酸或硝酸,或者与如下有机酸形成的酸加成盐:例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸 (digluconic acid)、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、肥酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸 (hemisulfuric acid) 或硫氰酸。

[0108] 另外,具有足够酸性的本发明化合物的另一种适合的药学可接受的盐是碱金属盐例如钠盐或钾盐,碱土金属盐例如钙盐或镁盐,铵盐,或与提供生理学可接受的阳离子的有机碱形成的盐,例如与如下物质形成的盐:N-甲基葡萄糖胺、二甲基葡萄糖胺、乙基葡萄糖胺、赖氨酸、二环己基胺、1,6-己二胺、乙醇胺、葡萄糖胺、肌氨酸、丝氨酸、三羟基甲基氨基甲烷、氨基丙二醇、sovak 碱、1-氨基-2,3,4-丁三醇。另外,碱性含氮基团可用如下试剂季铵化:低级烷基卤,例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二烷基酯,例如硫酸

二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯；长链卤化物例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物如苄基和苯乙基溴化物等。

[0109] 本领域技术人员还会认识到，所要求保护的化合物的酸加成盐可通过多种已知方法中的任意一种使所述化合物与适当的无机酸或有机酸反应来制备。或者，本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐通过各种已知的方法使本发明的化合物与适当的碱反应来制备。

[0110] 本发明包括本发明化合物的所有可能的盐，其可为单一盐或所述盐的任意比例的任意混合物。

[0111] 本文使用的术语“体内可水解的酯”应理解为表示包含羧基或羟基的本发明化合物的体内可水解的酯，例如可在人体或动物体内被水解从而产生母体酸或醇的药学可接受的酯。对于羧基适合的药学可接受的酯包括例如烷基酯、环烷基酯和被任选取代的苯基烷基酯特别是苄基酯、 C_1-C_6 烷氧基甲基酯例如甲氧基甲基酯、 C_1-C_6 烷酰氧基甲基酯例如特戊酰氧基甲基酯、酞基酯、 C_3-C_8 环烷氧基羰氧基- C_1-C_6 烷基酯例如 1-环己基羰氧基乙基酯；1,3-二氧杂环戊烯-2-羰基甲基 (1,3-dioxolen-2-onylmethyl ester)，例如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-羰基甲基酯；以及 C_1-C_6 -烷氧基羰氧基乙基酯，例如 1-甲氧基羰氧基乙基酯，并且所述酯可在本发明化合物的任意羧基上形成。

[0112] 包含羟基的本发明化合物的体内可水解的酯包括无机酸酯（例如磷酸酯）、 $[\alpha]$ 酰氧基烷基醚和相关化合物，所述相关化合物由于所述酯的体内水解而断裂形成母体羟基。 $[\alpha]$ 酰氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基甲基醚 (acetoxymethoxy) 和 2,2-二甲基丙酰氧基甲基醚 (2,2-dimethylpropionyloxymethoxy)。与羟基形成体内可水解的酯的基团的选择包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧羰基（以形成碳酸烷基酯）、二烷基氨基甲酰基和 N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基（以形成氨基甲酸酯）、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。本发明包括所有此类酯。

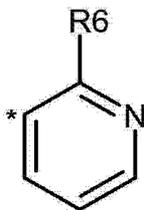
[0113] 此外，本发明包括本发明化合物的所有可能的晶体形式或多晶型物，其是单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物的形式。

[0114] 根据第二方面，本发明包括上述通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是生理学可接受的盐，或者它们的混合物，其中：

[0115] R^1 表示 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5')$ ；

[0116] R^2 表示具有以下结构的杂芳基：

[0117]



[0118] 其中：

[0119] * 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构的其余部分的连接点；

[0120] R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基；

[0121] R^4 为羟基；

[0122] R^4 为氢原子或 C_1-C_6 -烷基基团；

[0123] R^5 和 $R^{5'}$ 相同或不同，并彼此独立地为氢原子，或 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -烷基、芳基、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基基团，其中所述基团以相同或不同的方式被 R^6 取代一次或多次；

[0124] 或者

[0125] R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所结合的氮原子一起表示 3- 至 8- 元含氮杂环，所述 3- 至 8- 元含氮杂环任选地包含至少一个选自氧、氮或硫的其它杂原子，并且可以任选地被 1 个或多个 R^6 基团取代；

[0126] R^6 的每次出现可以相同或不同，并且独立地为氢原子、甲基；

[0127] R^7 和 $R^{7'}$ 的每次出现可以相同或不同，并独立地为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基；

[0128] R^8 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基；

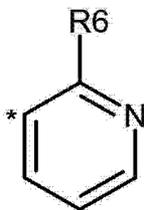
[0129] n 为整数 1 且 m 为整数 1。

[0130] 根据第三方面，本发明包括上述通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是生理学可接受的盐，或者它们的混合物，其中：

[0131] R^1 表示 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ ；

[0132] R^2 表示具有以下结构的杂芳基：

[0133]



[0134] 其中：

[0135] * 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构的其余部分的连接点；

[0136] R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基；

[0137] R^4 为羟基；

[0138] R^4 为氢原子或 C_1-C_6 -烷基基团；

[0139] R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所结合的氮原子一起表示 3- 至 8- 元含氮杂环，所述 3- 至 8- 元含氮杂环包含一个氧原子，并且可以任选地被 1 个或多个 R^6 基团取代；

[0140] R^6 的每次出现可以相同或不同，并且独立地为氢原子、甲基；

[0141] R^7 和 $R^{7'}$ 的每次出现可以相同或不同，并独立地为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基；

[0142] R^8 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、

C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₃-C₆-环烷基、C₃-C₆-环烷基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-环烯基、芳基、芳基-C₁-C₆-烷基、杂芳基、3-至8-元杂环、杂环基-C₁-C₆-烷基或杂芳基-C₁-C₆-烷基；

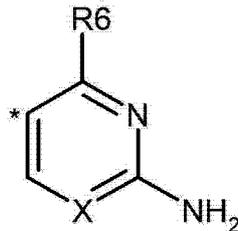
[0143] n 为整数 1 且 m 为整数 1。

[0144] 根据第四方面，本发明包括上述通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是生理学可接受的盐，或者它们的混合物，其中：

[0145] R¹ 表示 -(CH₂)_n-(CHR⁴)-(CH₂)_m-N(R⁵)(R^{5'})；

[0146] R² 表示具有以下结构的杂芳基：

[0147]



[0148] 其中：

[0149] * 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构的其余部分的连接点，并且

[0150] X 表示 N 或 C-R⁶；

[0151] R³ 为被 1 个 R⁸ 基团取代的 C₁-C₆-烷基；

[0152] R⁴ 为羟基；

[0153] R^{4'} 为氢原子或 C₁-C₆-烷基基团；

[0154] R⁵ 和 R^{5'} 相同或不同，并彼此独立地为氢原子，或 C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基-C₁-C₆-烷基、芳基-C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基基团，其中所述基团以相同或不同的方式被 R⁶ 取代一次或多次；

[0155] 或者

[0156] R⁵ 和 R^{5'} 与它们所结合的氮原子一起表示 3-至8-元含氮杂环，所述 3-至8-元含氮杂环任选地包含至少一个选自氧、氮或硫的其它杂原子，并且可以任选地被 1 个或多个 R^{6'} 基团取代；

[0157] R⁶ 的每次出现可以相同或不同，并且独立地为氢原子、甲基；

[0158] R⁷ 和 R^{7'} 的每次出现可以相同或不同，并独立地为氢原子、C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₃-C₆-环烷基、C₃-C₆-环烷基-C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烯基、芳基、芳基-C₁-C₆-烷基、杂芳基、3-至8-元杂环、3-至8-元杂环基-C₁-C₆-烷基或杂芳基-C₁-C₆-烷基；

[0159] R⁸ 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₃-C₆-环烷基、C₃-C₆-环烷基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-环烯基、芳基、芳基-C₁-C₆-烷基、杂芳基、3-至8-元杂环、杂环基-C₁-C₆-烷基或杂芳基-C₁-C₆-烷基；

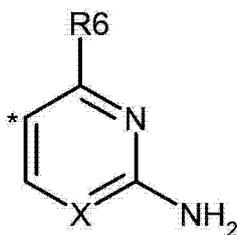
[0160] n 为整数 1 且 m 为整数 1。

[0161] 根据第五方面，本发明包括上述通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐特别是生理学可接受的盐，或者它们的混合物，其中：

[0162] R¹ 表示 -(CH₂)_n-(CHR⁴)-(CH₂)_m-N(R⁵)(R^{5'})；

[0163] R^2 表示具有以下结构的杂芳基：

[0164]



[0165] 其中：

[0166] * 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构其余部分的连接点，并且

[0167] X 表示 N 或 $C-R^6$ ；

[0168] R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基；

[0169] R^4 为羟基；

[0170] $R^{4'}$ 表示氢原子或 C_1-C_6 -烷基基团；

[0171] R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所结合的氮原子一起表示 3- 至 8- 元含氮杂环，所述 3- 至 8- 元含氮杂环包含一个氧原子，并且可以任选地被 1 个或多个 $R^{6'}$ 基团取代；

[0172] R^6 的每次出现可以相同或不同，并且独立地为氢原子、甲基；

[0173] R^7 和 $R^{7'}$ 的每次出现可以相同或不同，并独立地为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基；

[0174] R^8 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基；

[0175] n 为整数 1 且 m 为整数 1。

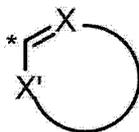
[0176] 在上述方面的又一实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0177] R^1 表示 $-(CH_2)_n-(CR^4(R^{4'}))-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ ；

[0178] 在上述方面的又一实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0179] R^2 表示任选地被 1、2 或 3 个 R^6 基团取代的具有以下结构的杂芳基：

[0180]



[0181] 其中：

[0182] * 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构其余部分的连接点，

[0183] X 表示 N 或 $C-R^6$ ，

[0184] X' 表示 O、S、NH、 $N-R^6$ 、N 或 $C-R^6$ ，

[0185] 条件是当 X 和 X' 均为 $C-R^6$ 时，则一个 $C-R^6$ 为 C-H；

[0186] 在上述方面的又一实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0187] R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基；

[0188] 在上述方面的又一实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0189] R^4 为羟基;

[0190] 在上述方面的又一实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0191] R^4 为氢原子或 C_1-C_6 -烷基基团;

[0192] 在上述方面的又一实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0193] R^5 为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、芳基- C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基,其中所述芳基- C_1-C_6 -烷基以相同或不同的方式被 R^6 取代一次或多次;

[0194] 在上述方面的又一实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0195] R^5 为芳基- C_1-C_6 -烷基,其中所述芳基- C_1-C_6 -烷基以相同或不同的方式被 R^6 取代一次或多次;

[0196] 或者

[0197] R^5 和 R^5 与它们所结合的氮原子一起表示 3- 至 8- 元含氮杂环,所述 3- 至 8- 元含氮杂环任选地包含至少一个选自氧、氮或硫的其它杂原子,并且可以任选地被 1 个或多个 R^6 基团取代;

[0198] 在上述方面的又一实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0199] R^6 的每次出现可以相同或不同,并独立地为氢原子、卤素原子、或者各自可以任选地被 1 个或多个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基- C_1-C_6 -烷基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基- C_1-C_6 -烷基、- C_1-C_6 -烷基- OR^7 、- C_1-C_6 -烷基- SR^7 、- C_1-C_6 -烷基- $N(R^7)$ (R^7)、- C_1-C_6 -烷基- $C(=O)R^7$ 、-CN、- $C(=O)OR^7$ 、- $C(=O)N(R^7)$ (R^7)、- OR^7 、- SR^7 、- $N(R^7)$ (R^7) 或 - $NR^7C(=O)R^7$;

[0200] 在上述方面的又一实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0201] R^7 和 R^7 的每次出现可以相同或不同,并独立地为氢原子、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、3- 至 8- 元杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基;

[0202] 在上述方面的又一实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0203] R^8 的每次出现独立地为卤素原子、硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、氨基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -环烯基、芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、3- 至 8- 元杂环、杂环基- C_1-C_6 -烷基或杂芳基- C_1-C_6 -烷基;

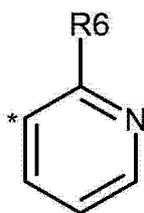
[0204] 在上述方面的又一实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0205] n 为整数 1 且 m 为整数 1;

[0206] 在上述方面的又一实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0207] R^2 表示具有以下结构的杂芳基:

[0208]



[0209] 其中：

[0210] * 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构的其余部分的连接点；

[0211] 在上述方面的又一实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0212] R^5 和 $R^{5'}$ 相同或不同，并彼此独立地为氢原子，或 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -烷基、芳基、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基基团，其中所述基团以相同或不同的方式被 R^6 取代一次或多次；

[0213] 或者

[0214] R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所结合的氮原子一起表示 3- 至 8- 元含氮杂环，所述 3- 至 8- 元含氮杂环任选地包含至少一个选自氧、氮或硫的其它杂原子，并且可以任选地被 1 个或多个 $R^{6'}$ 基团取代；

[0215] 在上述方面的又一实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0216] R^6 的每次出现可以相同或不同，并且独立地为氢原子、甲基；

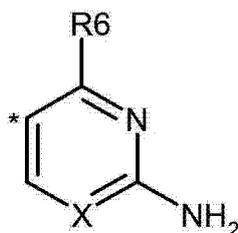
[0217] 在上述方面的又一实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0218] R^5 和 $R^{5'}$ 与它们所结合的氮原子一起表示 3- 至 8- 元含氮杂环，所述 3- 至 8- 元含氮杂环包含一个氧原子，且可以任选地被 1 个或多个 $R^{6'}$ 基团取代；

[0219] 在上述方面的又一实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0220] R^2 表示具有以下结构的杂芳基：

[0221]



[0222] 其中：

[0223] * 表示所述杂芳基与所述通式 (I) 的结构的其余部分的连接点，并且

[0224] X 表示 N 或 $C-R^6$ ；

[0225] 在上述方面的又一实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0226] R^3 为被 1 个 R^8 基团取代的 C_1-C_6 -烷基；

[0227] 应理解的是，本发明涉及在上述通式 (I) 的化合物的本发明的任意实施方案范围内的任意子组合。

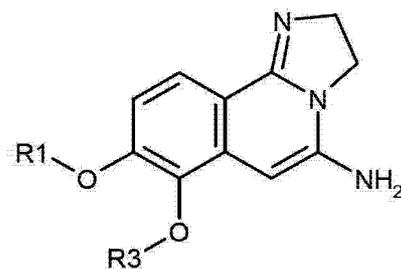
[0228] 在又一方面，本发明包括在下文实施例部分中公开的通式 (I) 的化合物。

[0229] 根据另一方面，本发明包括制备本发明化合物的方法，所述方法包括如本文所述的步骤。

[0230] 根据又一方面，本发明包括用于制备通式 (I) 的本发明化合物、特别是用于本文

所述方法的中间体化合物。具体而言,本发明包括通式 (XI) 的化合物:

[0231]



(XI)

[0232] 其中 R¹ 和 R³ 如上述对通式 (I) 所定义。

[0233] 根据又一方面,本发明包括上述通式 (XI) 的中间体化合物用于制备上述通式 (I) 的本发明化合物的用途。

[0234] 实验部分

[0235] 一般制备方法

[0236] 用于制备在本发明该实施方案中使用的化合物的具体方法依赖于期望的特定化合物。作为特定取代基的选择的这类因素在本发明的特定化合物的制备中所遵循的途径中发挥作用。本领域技术人员容易地认识到那些因素。

[0237] 可以通过使用已知的化学反应和操作制备本发明的化合物。然而,提供以下一般合成方法来帮助读者合成本发明的化合物,并且在以下描述实施例的实验部分中提供更详细的具体实施例。

[0238] 可根据常规化学方法和/或以下所公开的方法,由可商购的或可根据常规常规化学方法制备的原料来制备本发明的化合物。以下给出用于制备化合物的一般方法,并且在实施例中具体例示了代表性化合物的制备。

[0239] 可以在本发明化合物的合成中以及在合成本发明化合物所涉及的中间体的合成中采用的合成转化是本领域技术人员已知或可得的。合成转化的汇总可以在下列辑录中找到,例如:

[0240] J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 第 4 版; John Wiley: New York (1992)

[0241] R. C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 第 2 版; Wiley-VCH: New York (1999)

[0242] F. A. Carey; R. J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 第 2 版; Plenum Press: New York (1984)

[0243] T. W. Greene; P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版; John Wiley: New York (1999)

[0244] L. S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 第 2 版; University Science Books: Mill Valley, CA (1994)

[0245] L. A. Paquette, Ed. *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: New York (1994)

[0246] A. R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C. W. Rees, Eds. *Comprehensive Organic*

Functional Group Transformations;Pergamon Press:Oxford,UK(1995)

[0247] G. Wilkinson;F. G. A. Stone;E. W. Abel, Eds. Comprehensive Organometallic Chemistry;Pergamon Press:Oxford,UK(1982)

[0248] B. M. Trost;I. Fleming. Comprehensive Organic Synthesis;Pergamon Press:Oxford, UK(1991)

[0249] A. R. Katritzky;C. W. Rees Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry;Pergamon Press:Oxford,UK(1984)

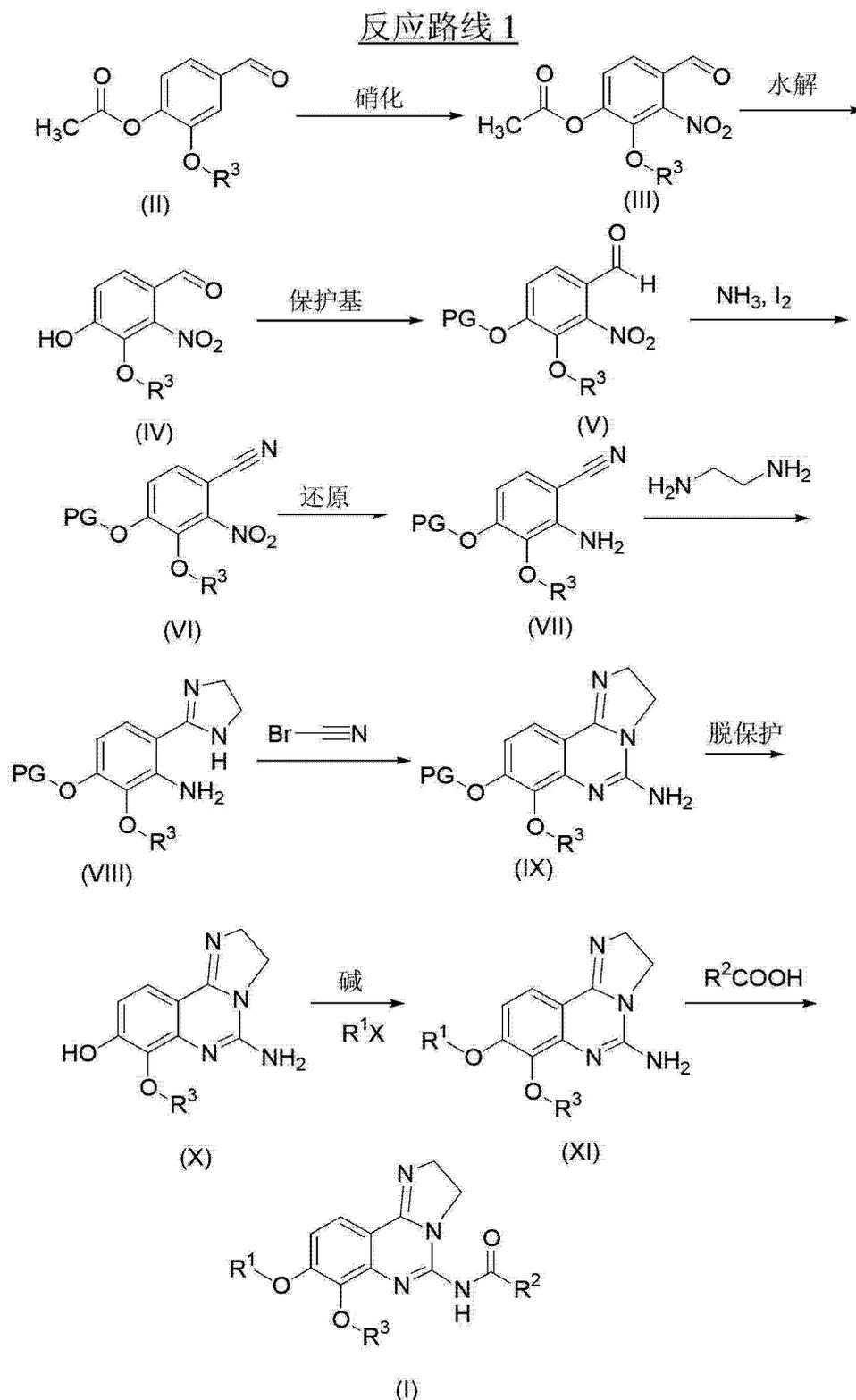
[0250] A. R. Katritzky;C. W. Rees;E. F. V. Scriven, Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II;Pergamon Press:Oxford,UK(1996)

[0251] C. Hansch;P. G. Sammes;J. B. Taylor, Eds. Comprehensive Medicinal Chemistry;Pergamon Press:Oxford,UK(1990)。

[0252] 此外,合成方法和相关专题的定期回顾包括 Organic Reactions;John Wiley:New York;Organic Syntheses;John Wiley:New York;Reagents for Organic Synthesis:John Wiley:New York;The Total Synthesis of Natural Products;John Wiley:New York;The Organic Chemistry of Drug Synthesis;John Wiley:New York;Annual Reports in Organic Synthesis;Academic Press:San Diego CA; 和 Methoden der Organischen Chemie(Houben-Weyl);Thieme:Stuttgart,Germany。另外,合成转化的数据库包括 Chemical Abstracts,其可以利用 CAS OnLine 或 SciFinder,Handbuch der Organischen Chemie(Beilstein)(其可以利用 SpotFire 和 REACCS 检索)来进行检索。

[0253] 在以下内容中,“PG”是指合适的保护基,这是本领域技术人员例如从 T. W. Greene;P. G. M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis,3rd ed.;John Wiley:New York(1999) 而获知的。

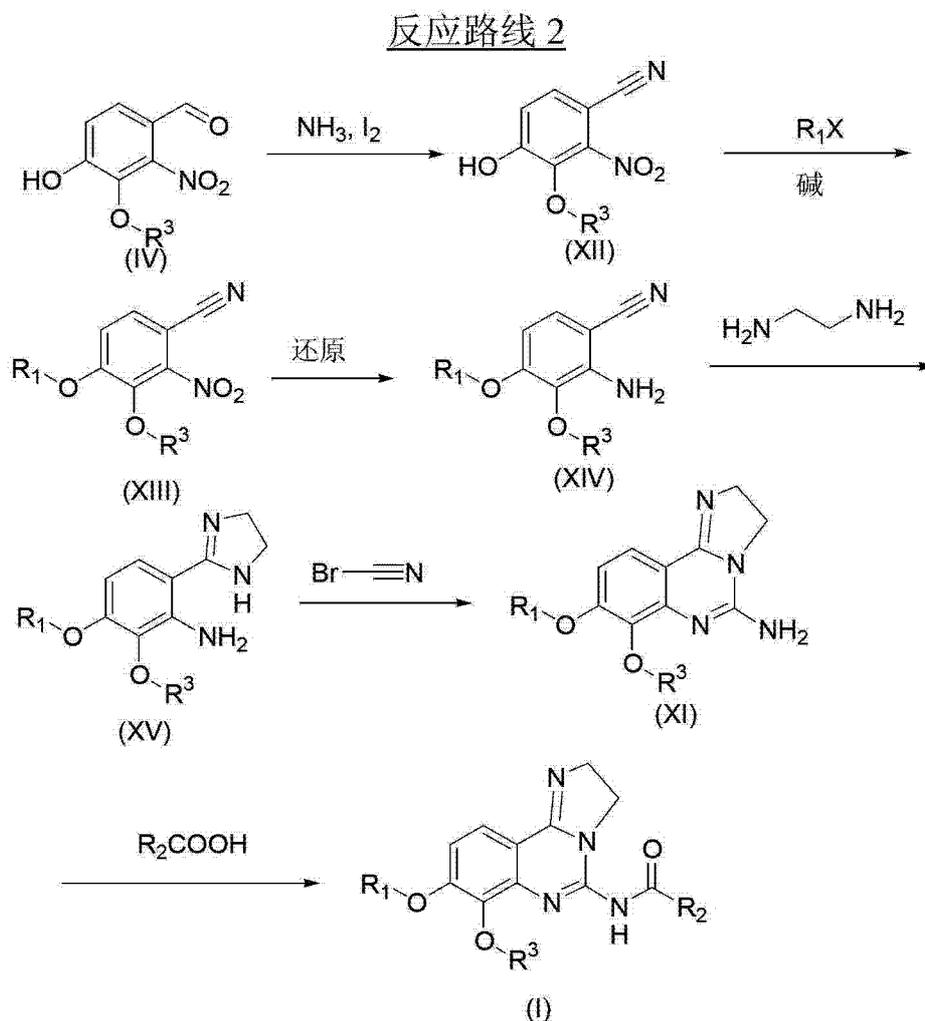
[0254]



[0255] 在反应路线 1 中,可通过硝化条件如纯发烟硝酸或在另一种强酸如硫酸的存在下的硝酸,将乙酸香草酯转化为中间体 (III)。可在碱例如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾的存在下,在质子溶剂如甲醇中预期中间体 (III) 中的乙酸酯的水解。可通过标准方法 (Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M. ;Protective Groups in Organic Synthesis;Wiley&Sons:New York, 1999) 实现用于产生式 (V) 的化合物的中间体 (IV) 的保护 (PG= 本领域技术人员公知的保护基)。可在碘的存在下,非质子溶剂如 THF 或二氧杂环己烷,利用氨实现式

(V) 的化合物到式 (VI) 的化合物的转化。可在合适的钯、铂或镍催化剂的存在下,利用铁的乙酸溶液或氢气实现式 (VI) 中的硝基的还原。在催化剂如元素硫的存在下利用乙二胺并加热来最佳地实现式 (VII) 的化合物到式 (VIII) 的咪唑啉的转化。在胺碱如三乙胺、二异丙基乙胺或吡啶的存在下,在卤化溶剂如 DCM 或二氯乙烷中,利用溴化氰实现式 (VIII) 的化合物到式 (IX) 的化合物的环化。式 (IX) 的保护基的脱除取决于所选的基团,并可通过标准方法实现 (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley&Sons: New York, 1999)。可在极性非质子溶剂如 DMF 或 DMSO 中,利用碱如碳酸铯、氢化钠或叔丁醇钾,并引入携带合适的离去基团如卤素或磺酸酯基团的侧链,实现式 (X) 的苯酚的烷基化,从而提供式 (XI) 的化合物。最后,可在极性非质子溶剂中,利用活化的酯如酰氯和酸酐,或者利用羧酸和合适的偶联剂如 PYBOP、DCC 或 EDCI 来形成式 (I) 的酰胺。

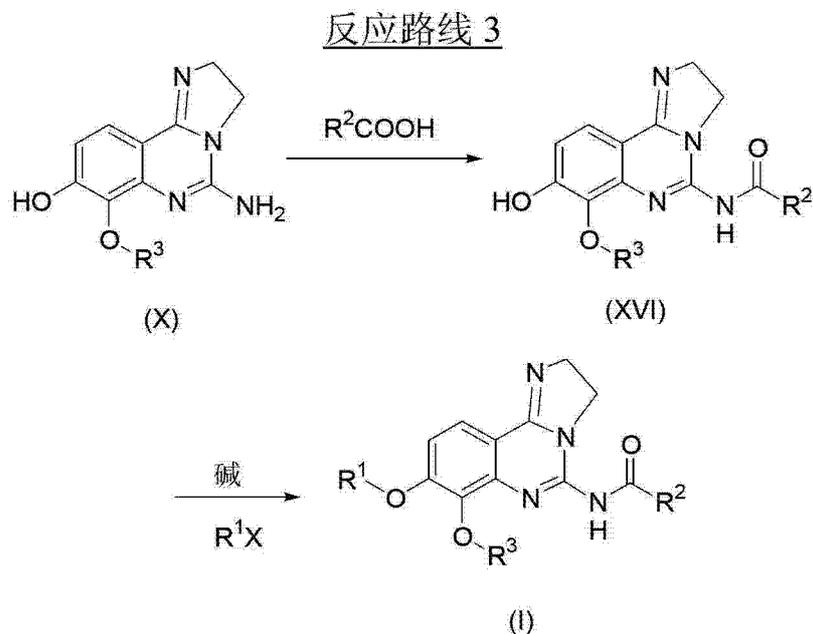
[0256]



[0257] 在反应路线 2 中,可在碘的存在下,在非质子溶剂如 THF 或二氧杂环己烷中,利用氨将上述制备的式 (IV) 的化合物转化为式 (XII) 的结构。可在极性非质子溶剂如 DMF 或 DMSO 中,利用碱如碳酸铯、氢化钠或叔丁醇钾并引入携带合适的离去基团如卤素或磺酸酯基团的侧链,来实现式 (XII) 的苯酚的烷基化。可在合适的钯、铂或镍催化剂的存在下,利用铁的乙酸溶液或氢气实现式 (XIII) 中的硝基的还原。在催化剂如元素硫的存在下利用

二乙胺并加热来最佳地实现式 (XIV) 化合物到式 (XV) 的咪唑啉的转化。在胺碱如三乙胺、二异丙基乙胺或吡啶的存在下, 在卤化溶剂如 DCM 或二氯乙烷中, 利用溴化氰实现式 (XV) 化合物到式 (XVI) 化合物的环化。最后, 可在极性非质子溶剂中, 利用活化的酯如酰氯和酸酐, 或者利用羧酸和合适的偶联剂如 PYBOP、DCC 或 EDCI 来形成式 (I) 的酰胺。

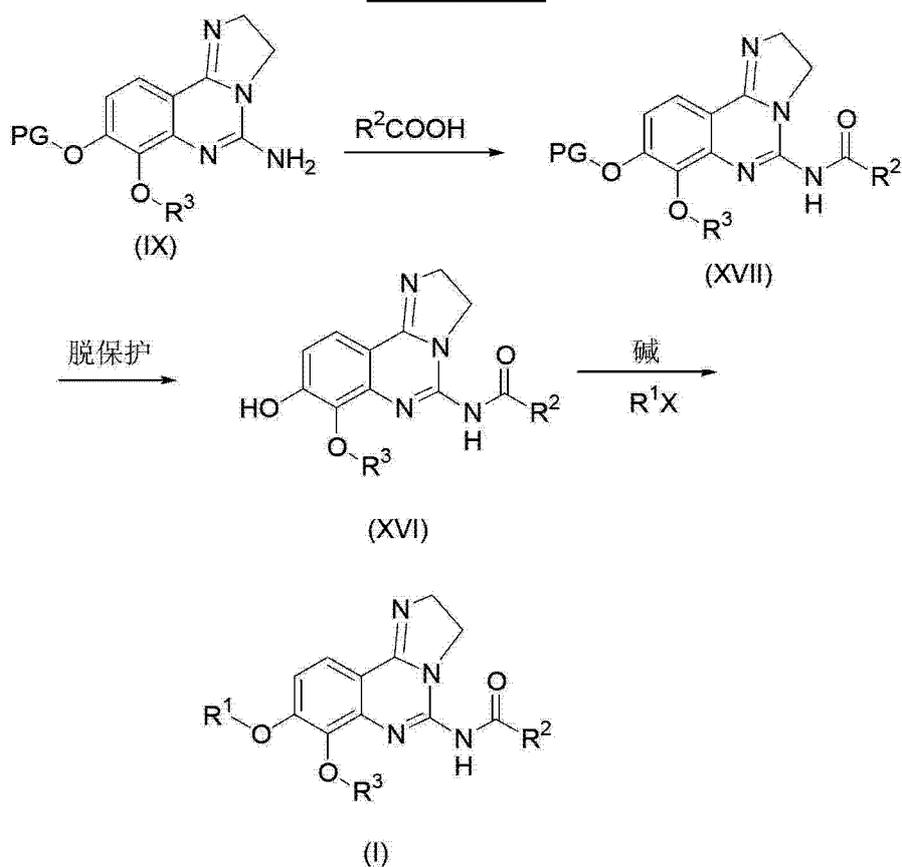
[0258]



[0259] 在反应路线 3 中, 可在极性非质子溶剂中, 利用活化的酯如酰氯和酸酐将上述所制备的式 (X) 的化合物转化为酰胺 (XVI), 或者利用羧酸和合适的偶联剂如 PYBOP、DCC 或 EDCI 来形成酰胺 (XVI)。然后, 可在极性非质子溶剂如 DMF 或 DMSO 中, 利用碱如碳酸铯、氢氧化钠或叔丁醇钾, 并引入携带合适的离去基团如卤素或磺酸酯基团的侧链, 将上述酰胺 (XVI) 转化为式 (I) 的化合物。

[0260]

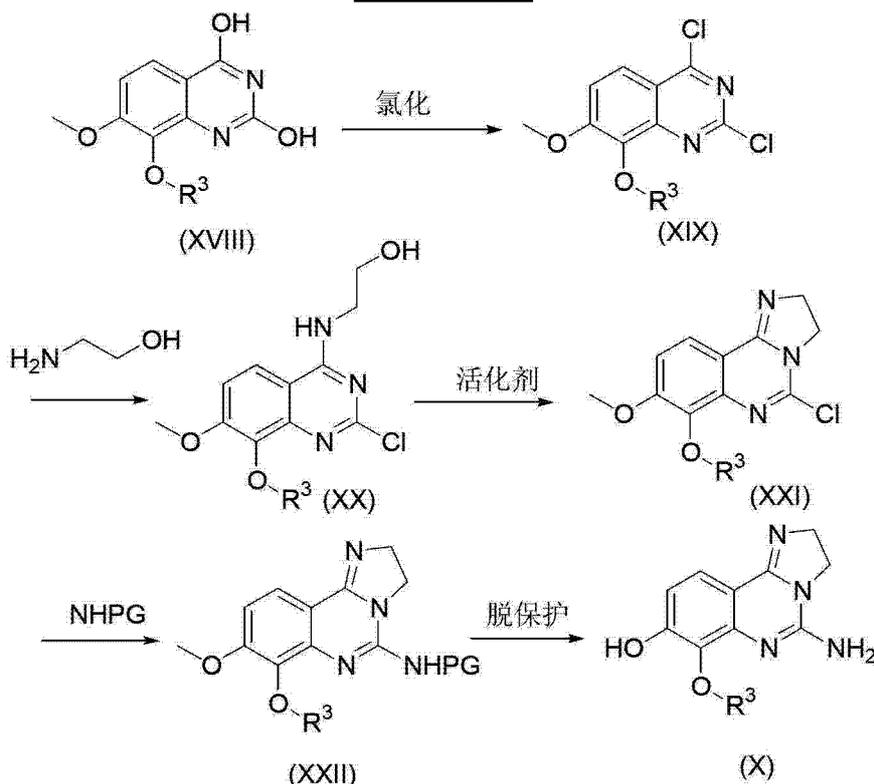
反应路线 4



[0261] 在反应路线 4 中,可在极性非质子溶剂中,利用活化的酯如酰氯和酸酐将上述所制备的式 (IX) 的化合物转化为酰胺 (XVII),或者利用羧酸和合适的偶联剂如 PYBOP、DCC 或 EDCI 来形成酰胺 (XVII)。式 (XVII) 中的保护基的脱除取决于所选的基团,并可通过标准方法实现 (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1999)。可在极性非质子溶剂如 DMF 或 DMSO 中,利用碱如碳酸铯、氢化钠或叔丁醇钾,并引入携带合适的离去基团如卤素或磺酸酯基团的侧链,实现式 (XVI) 的苯酚的烷基化。

[0262]

反应路线 5



[0263] 在反应路线 5 中,可在非质子溶剂中,利用氯化剂如 POCl_3 或 COCl_2 将式 XVIII 的化合物转化为式 XIX 的二氯化物。因此,可通过与适量的乙醇胺或适当保护的取代基反应,然后用合适的活化剂如磺酰氯、 PPh_3 或卤化剂如 SOCl_2 ,从而将所获得的氯化物转化为通式 XXI 的咪唑啉。可通过在极性溶剂如 DMF 或 DMSO 中使用任意来源的亲核胺如氨、邻苯二甲酰亚胺或受保护的胺如苄基胺,将氯化物 XXI 转化为胺 XXII。可使用文献中概述的任意条件,通过使甲酯脱保护而实现式 X 中所示的苯酚的形成 (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley&Sons: New York, 1999)。

[0264] 为了更好地理解本发明,描述下列实施例。这些实施例仅为了例示目的,并不应解释为以任何方式限制本发明的范围。本文所提及的所有公开以其整体援引加入本文。

[0265] 缩写和简称

[0266] 在 The ACS Style Guide (第三版) 或 Journal of Organic Chemistry 的作者的指南中具有本领域普通有机化学技师所使用的缩写的综合目录。该目录包括的缩写和本领域普通有机化学技师所使用的所有缩写均援引加入本文参考。对于本发明的目的,根据元素周期表, CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 第 67 版, 1986-87 来鉴定化学元素。

[0267] 更具体地,当在整个本公开内容中使用下列缩写时,它们具有下列含义:

- | | | |
|--------|--------------------------------|----------|
| [0268] | acac | 乙酰丙酮化物 |
| [0269] | Ac_2O | 乙酸酐 |
| [0270] | AcO (或 OAc) | 乙酸盐 |
| [0271] | anh | 无水的 |
| [0272] | aq | 水性 / 含水的 |

[0273]	Ar	芳基
[0274]	atm	大气
[0275]	9-BBN	9- 硼杂双环 [3. 3. 1] 壬基
[0276]	BINAP	2, 2' - 双 (二苯基膦基) -1, 1' - 联萘
[0277]	Bn	苄基
[0278]	bp	沸点
[0279]	br s	宽单峰
[0280]	Bz	苯甲酰基
[0281]	BOC	叔丁氧基羰基
[0282]	n-BuOH	正丁醇
[0283]	t-BuOH	叔丁醇
[0284]	t-BuOK	叔丁醇钾
[0285]	C	摄氏
[0286]	calcd	计算的
[0287]	CAN	硝酸铈铵
[0288]	Cbz	苄氧羰基 (carbobenzyloxy)
[0289]	CDI	羰基二咪唑
[0290]	CD ₃ OD	甲醇 -d ₄
[0291]	Celite®	硅藻土过滤剂, Celite® Corp.
[0292]	CI-MS	化学电离质谱法
[0293]	¹³ C NMR	碳 -13 核磁共振
[0294]	m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
[0295]	d	双峰
[0296]	dd	双二重峰
[0297]	DABCO	1, 4- 二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷
[0298]	DBU	1, 8- 二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯
[0299]	DCC	N, N' - 二环己基碳二亚胺
[0300]	DCM	二氯甲烷
[0301]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0302]	dec	分解
[0303]	DIA	二异丙胺
[0304]	DIBAL	二异丁基氢化铝
[0305]	DMAP	4-(N, N- 二甲基氨基) 吡啶
[0306]	DME	1, 2- 二甲氧基乙烷
[0307]	DMF	N, N- 二甲基甲酰胺
[0308]	DMSO	二甲基亚砷
[0309]	E	E 型 (entgegen) (构型)
[0310]	EDC1 或	1-(3- 二甲基氨基丙基) -3- 乙基碳二亚胺, 或
[0311]	EDCI • HCl	1-(3- 二甲基氨基丙基) -3- 乙基碳二亚胺盐酸盐

[0312]	ee	对映体过量
[0313]	EI	电子轰击
[0314]	ELSD	蒸发光散射检测器
[0315]	equiv	当量
[0316]	ES-MS	电喷射质谱法
[0317]	EtOAc	乙酸乙酯
[0318]	EtOH	乙醇 (100%)
[0319]	EtSH	乙硫醇
[0320]	Et ₂ O	乙醚
[0321]	Et ₃ N	三乙胺
[0322]	Fmoc	9- 芴基甲氧羰基
[0323]	GC	气相色谱法
[0324]	GC-MS	气相色谱 - 质谱法
[0325]	h	小时
[0326]	hex	己烷
[0327]	¹ H NMR	质子核磁共振
[0328]	HMPA	六甲基磷酰胺
[0329]	HMPT	六甲基磷酸三酰胺
[0330]	HOBT	羟基苯并三唑
[0331]	HPLC	高效液相色谱法
[0332]	insol	不溶的
[0333]	IPA	异丙胺
[0334]	iPrOH	异丙醇
[0335]	IR	红外线的
[0336]	J	偶合常数 (NMR 波谱法)
[0337]	L	升
[0338]	LAH	氢化铝锂
[0339]	LC	液相色谱法
[0340]	LC-MS	液相色谱 - 质谱法
[0341]	LDA	二异丙氨基锂
[0342]	M	mol L ⁻¹ (摩尔)
[0343]	m	多重峰
[0344]	m	间
[0345]	MeCN	乙腈
[0346]	MeOH	甲醇
[0347]	MHz	兆赫
[0348]	min	分钟
[0349]	μ L	微升
[0350]	mL	毫升

[0351]	μM	微摩尔
[0352]	mol	摩尔
[0353]	mp	熔点
[0354]	MS	质谱, 质谱法
[0355]	Ms	甲磺酰基
[0356]	m/z	质荷比
[0357]	N	当量 L^{-1} (当量的 (normal))
[0358]	NBS	N- 溴琥珀酰亚胺
[0359]	nM	纳摩尔
[0360]	NMM	4- 甲基吗啉
[0361]	NMR	核磁共振
[0362]	o	邻
[0363]	obsd	观察到的
[0364]	p	对
[0365]	p	页
[0366]	pp	页
[0367]	PdCl_2dppf	[1, 1' - 双 (二苯基膦基) 二茂铁] 二氯化钯 (II)
[0368]	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	乙酸钯
[0369]	pH	氢离子浓度的负对数
[0370]	Ph	苯基
[0371]	pK	平衡常数的负对数
[0372]	pKa	缔合平衡常数的负对数
[0373]	PPA	聚磷酸
[0374]	PS-DIEA	聚苯乙烯 - 结合的二异丙基乙胺
[0375]	PyBOP	苯并三唑 -1- 基 - 氧基 - 三 - 吡咯烷基 - 磷六氟磷酸盐
[0376]	q	四重峰
[0377]	rac	外消旋的
[0378]	R	右 (构型)
[0379]	rel	是指其中一个手性中心未定义的化合物, 所述手性中心在一个或多个已定义的其他手性中心的存在下存在
[0380]	R_f	阻滞因数 (TLC)
[0381]	RT	保留时间 (HPLC)
[0382]	rt	室温
[0383]	s	单峰
[0384]	S	左 (构型)
[0385]	t	三重峰
[0386]	TBDMS, TBP	叔丁基二甲基甲硅烷基
[0387]	TBDPS, TPS	叔丁基二苯基甲硅烷基
[0388]	TEA	三乙胺

- [0389] THF 四氢呋喃
- [0390] Tf 三氟甲磺酰基 (triflyl)
- [0391] TFA 三氟乙酸
- [0392] TFFH 氟 -N,N,N',N' - 四 甲 基 甲 脒 六 氟 磷 酸
盐 (Fluoro-N,N,N',N' -tetramethylformamidiniumhexa-
fluorophosphate)
- [0393] TLC 薄层色谱法
- [0394] TMAD N,N,N',N' - 四甲基乙二胺
- [0395] TMSCl 三甲基氯硅烷
- [0396] Ts 对甲苯磺酰基
- [0397] v/v 体积 / 体积比
- [0398] w/v 重量 / 体积比
- [0399] w/w 重量 / 重量比
- [0400] Z Z 型 (构型)
- [0401] 具体实验描述
- [0402] 分析型 HPLC-MS 条件 :
- [0403] 在随后的具体实验描述中给出的 HPLC-MS- 数据涉及下列条件 :
- [0404]

系统	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001 or ZQ4000
系统	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, PDA, ELSD,
柱:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
溶剂:	A1 = H ₂ O + 0.1% HCOOH A2 = H ₂ O + 0.2% NH ₃
	B1 = 乙腈
梯度:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
流量:	0.8 mL/min
温度:	60°C
注入:	2.0 µl
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm

[0405] 方法 1 :99% 的 0.1% 甲酸水溶液 :1% 的 CH₃CN 至 1% 的 0.1% 甲酸水溶液 :99% 的 CH₃CN, 1.6 分钟内 ;1% 0.1% 甲酸水溶液 :99%CH₃CN, 1.6 分钟内 ;持续 0.4 分钟。

[0406] 方法 2 :99% 的 0.2% 氨水 :1% 的 CH₃CN 至 1% 的 0.1% 氨水 :99% 的 CH₃CN, 1.6 分钟内 ;1% 的 0.1% 氨水 :99%CH₃CN, 1.6 分钟内 ;持续 0.4 分钟。

[0407] 除非另外指出,分析型 HPLC 利用方法 2。

[0408] 制备型 HPLC 条件 :

[0409] 除非另外声明,在随后的具体实验描述中的“通过制备型 HPLC 纯化”涉及下列条件 :

[0410] 分析 :

[0411]

系统	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
柱:	Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm
溶剂:	A = H ₂ O ± 0.1% HCOOH
	B = 乙腈
梯度:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
流量:	0.8 mL/min
温度:	60°C
注入:	2.0 µl
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z
	ELSD

[0412] 制备 :

[0413]

系统	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
柱:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
溶剂:	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH B = 乙腈
梯度:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
流量:	50 mL/min
温度:	RT
溶液:	最大 250 mg / 2.5 mL DMSO 或 DMF
注入:	1 x 2.5 mL
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z

[0414] 手性 HPLC 条件：

[0415] 在随后的具体实验描述中给出的手性 HPLC- 数据涉及下列条件：

[0416] 分析：

[0417]

系统	Dionex:Pump680, ASI100, Waters:UV-Detektor2487
柱：	Chiralpak IC5 μ m150x4.6mm
溶剂：	己烷 / 乙醇 80:20+0.1% 二乙胺
流量：	1.0mL/min
温度：	25° C
溶液：	1.0mg/mL EtOH/MeOH1:1
注入：	5.0 μ l
检测：	UV280nm

[0418] 制备：

[0419]

系统	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC, ESA: Corona
柱:	Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm
溶剂:	己烷/乙醇 80:20 + 0.1%二乙胺
流量:	40 mL/min
温度:	RT
溶液:	660 mg / 5.6 mL EtOH
注入:	8 x 0.7 mL
检测:	UV 280 nm

[0420] 制备型 MPLC:

[0421] 通过标准硅胶“快速色谱”技术(例如,Still 等人,1978)或通过使用硅胶柱和诸如 Flashmaster 或 Biotage Flash 系统的装置,进行制备型中压液相色谱法(MPLC)。

[0422] 除非另有指出,利用装备有 Isolute Flash NH₂ 反相柱的 Flash Master II 色谱仪,在针对柱尺寸所推荐的流速(即 5g 柱,10mL/min.;50g 柱,30ml/min.)下,用混合溶剂梯度(100%CH₂Cl₂ 持续 3min.,12 分钟内 90%CH₂Cl₂:10%MeOH 的梯度;20min. 内 80%CH₂Cl₂:20%MeOH 的梯度;10min. 内 70%CH₂Cl₂:30%MeOH 的梯度;以及 15min. 内 50%CH₂Cl₂:50%MeOH 的梯度)洗脱,从而进行 MPLC 纯化。用 UV 检测器在 254nm 下监测洗脱液。

[0423] 旋光度测定条件:

[0424] 在下列条件下测量旋光度:DMSO 中,589nm 波长下,20° C,1.0000g/100mL 浓度,10s 积分时间,100.00mm 膜厚度。

[0425] 利用下列操作中的一种或多种来确认本发明化合物的结构。

[0426] NMR

[0427] 获得每一化合物的 NMR 谱,其与所示结构一致。

[0428] 在 300MHz 或 400MHz Varian® Mercury-plus 波谱仪上进行常规一维 NMR 波谱法。将样品溶解在氘化溶剂中。以 ppm 量度来记录化学位移,并且与合适的溶剂信号比对,例如对于 ¹H 谱,DMSO-d₆ 为 2.49ppm,CD₃CN 为 1.93ppm,CD₃OD 为 3.30ppm,CD₂Cl₂ 为 5.32ppm,且 CDCl₃ 为 7.26ppm。

[0429] 下列实施例中报道的百分比收率基于以最低摩尔量使用的起始组分。通过注射器或套管转移空气和水分敏感性液体和溶液,并通过橡胶隔片引入反应容器中。在不进一步纯化的情况下使用商品级试剂和溶剂。术语“减压浓缩”是指在约 15mm Hg 下使用 Buchi 旋转蒸发器。以摄氏度(° C)来未修正地报道所有温度。

[0430] 在预涂装玻璃底析硅胶 60A F-254250 μ m 板上进行薄膜色谱法(TLC)。

[0431] 使用任选装备有自动单元(robotic unit)的 Biotage Initiator® 微波炉进行利用微波辐射的反应。报道的利用微波加热的反应时间旨在理解为在达到所指反应温度之后的

固定反应时间。

[0432] 下列实施例中报道的百分比收率基于以最低摩尔量使用的起始组分。通过注射器或套管转移空气和水分敏感性液体和溶液,并通过橡胶隔片引入反应容器中。在不进一步纯化的情况下使用商品级试剂和溶剂。术语“真空浓缩”是指在约 15mm Hg 的最小压力下使用 Buchi 旋转蒸发器。以摄氏度 (° C) 来未修正地报道所有温度。

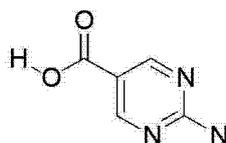
[0433] 使用 ACD/Name Batch 第 12.01 版来生成化合物的名称。在一些情况下,使用商购试剂的通常可接受名称。

[0434] 中间体合成

[0435] 中间体 A

[0436] 2-氨基嘧啶-5-羧酸的制备

[0437]



[0438] 如 Zhichkin(Zhichkin 等人,2002) 所述的那样来制备 (1Z)-2-(二甲氧基甲基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠。

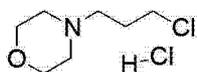
[0439] 将 (1Z)-2-(二甲氧基甲基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠 (1.37g, 7.8mmol) 溶解在 DMF(12mL) 中,并添加盐酸胍 (640mg, 6.7mmol)。将混合物在 100° C 下搅拌 1 小时,然后冷却至室温并用水稀释。析出浅黄色固体形式的 2-氨基嘧啶-5-羧酸甲酯,将其通过真空过滤而分离 (510mg, 50%):¹H NMR(DMSO-d₆) δ :8.67(s, 2H), 7.56(br s, 2H), 3.79(s, 3H)。

[0440] 将 2-氨基嘧啶-5-羧酸甲酯 (300mg, 2.0mmol) 稀释于含几滴水的甲醇 (5mL) 中。添加氢氧化锂 (122mg, 5.1mmol),并将反应混合物在 60° C 搅拌过夜。将混合物减压浓缩,然后在水中稀释并用 1M HCl 调节至 pH4。析出白色固体形式的 2-氨基嘧啶-5-羧酸,将其通过真空过滤而分离 (244mg, 90%):¹H NMR(DMSO-d₆) δ :12.73(1H, br s), 8.63(2H, s), 7.44(2H, br s)。

[0441] 中间体 B

[0442] 4-(3-氯丙基)吗啉盐酸盐的制备

[0443]

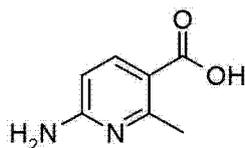


[0444] 向 1-溴-3-氯丙烷 (45g, 0.29mol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液中添加吗啉 (38g, 0.44mol)。将溶液在 84° C 搅拌 3 小时,在此期间形成沉淀物。冷却至室温,然后将沉淀物通过真空过滤而分离,用乙醚洗涤,并且丢弃固体。用 HCl(4M 的二氧杂环己烷溶液, 72mL, 0.29mol) 酸化母液,导致析出 HCl 盐形式的期望产物。将溶剂减压除去,并且干燥所得固体以得到题述化合物 (53g, 90%):¹H NMR(DMSO-d₆) δ :11.45(1H, br s), 3.94-3.77(4H, m), 3.74(2H, t), 3.39(2H, m), 3.15(2H, m), 3.03(2H, m), 2.21(2H, m)。

[0445] 中间体 B

[0446] 6-氨基-2-甲基烟酸的制备

[0447]

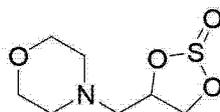


[0448] 在回流温度下加热 6-氨基-2-甲基烟腈 (1.0g, 7.5mmol) 在 KOH 水溶液 (20%, 12mL) 中的悬浮液, 持续 3 天。之后, 将其冷却至室温, 用浓 HCl 中和, 过滤并干燥以获得在不进一步纯化的情况下使用的期望产物 (1.1g, 96%)。

[0449] 中间体 C

[0450] 4-[(2-氧代-1,3,2-二氧硫杂环戊烷-4-基)甲基]吗啉盐酸盐的制备

[0451]



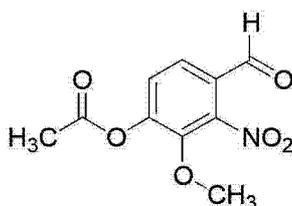
HCl

[0452] 将 3-吗啉-4-基丙烷-1,2-二醇 (2.1g, 9.07mmol) 溶解在 DCM (15mL) 中并冷却至 0° C。将冷却的溶液用亚硫酸氯 (1.81mL, 24.8mmol) 处理, 然后在回流温度下加热 1 小时。然后, 将反应混合物减压浓缩以获得固体 (2.5g, 97%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.4 (1H, br s), 5.64-5.55 (1H, m), 4.82 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 4.02-3.71 (4H, m), 3.55-3.33 (4H, m), 3.26-3.06 (2H, br s)。

[0453] 中间体 D

[0454] 8-(苄氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺的制备[0455] 步骤 1: 4-甲酰基-2-甲氧基-3-硝基苯基乙酸酯的制备

[0456]



[0457] 在氮气下将发烟硝酸 (2200mL) 冷却至 0° C, 在此期间分批添加乙酸香草酯 (528g, 2.7mol), 保持内部温度低于 10° C。在 2 小时之后, 将所得混合物在搅拌下倾倒在冰上。将浆体过滤并将所得固体用水 (3x100mL) 洗涤三次并风干。在 2 天之后, 将固体在 DCM (3000mL) 中加热, 直至完全溶解。使溶液冷却至室温, 同时滴加己烷 (3000mL)。将固体过滤, 用己烷 (500mL) 洗涤并风干, 从而得到 4-甲酰基-2-甲氧基-3-硝基苯基乙酸酯 (269g, 41%): ¹H NMR, (DMSO-d₆) δ : 9.90 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[0458] 步骤 2: 4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛的制备

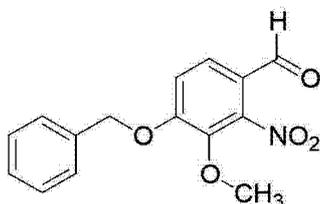
[0459]



[0460] 将 4-甲酰基-2-甲氧基-3-硝基苯基乙酸酯 (438g, 1.8mol) 和碳酸钾 (506g, 3.7mol) 在 MeOH(4000mL) 中的混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物减压浓缩以得到粘性油。将其溶解在水中,用 HCl 溶液 (2N) 酸化并用 EtOAc 萃取。将有机层用饱和氯化钠溶液洗涤,干燥 (硫酸镁) 并过滤。将溶液减压浓缩至 1/3 的体积,并且将所得固体过滤并风干以得到 4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (317g, 88%):¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.69 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.19 (1H, d), 3.82 (3H, s)。

[0461] 步骤 3:4-(苄氧基)-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛的制备

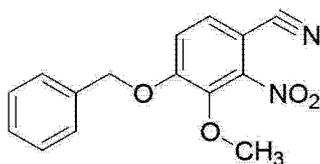
[0462]



[0463] 将 4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (155g, 786mmol) 溶解在 DMF (1500mL) 中,并且先后用碳酸钾 (217g, 1.57mol) 和苄基溴 (161g, 0.94mol) 处理搅拌的溶液。在搅拌 16 小时之后,将反应混合物减压浓缩并在水 (2L) 和 EtOAc (2L) 之间分离。将有机层用饱和氯化钠溶液 (3×2L) 洗涤,干燥 (无水硫酸钠) 并减压浓缩。将所得固体用 Et₂O (1L) 研磨以得到 4-(苄氧基)-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (220g, 97%):¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.77 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.51 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.39 (3H, m), 5.36 (2H, s), 3.05 (3H, s)。

[0464] 步骤 4:4-(苄氧基)-3-甲氧基-2-硝基苄腈的制备

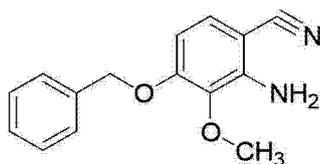
[0465]



[0466] 向溶解在 THF (5L) 中的 4-(苄氧基)-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (220g, 766mmol) 和氢氧化铵 (28% 的溶液, 3L) 的混合物中添加碘 (272g, 1.1mmol)。在 16 小时之后,将反应混合物用亚硫酸钠 (49g, 383mmol) 处理,并且减压浓缩,从而得到稠浆体。将浆体过滤,用水 (250mL) 洗涤并干燥以得到固体形式的 4-(苄氧基)-3-甲氧基-2-硝基苄腈 (206g, 95%):¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.89 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.49 (2H, m), 7.40 (3H, m), 5.35 (2H, s), 3.91 (3H, s)。

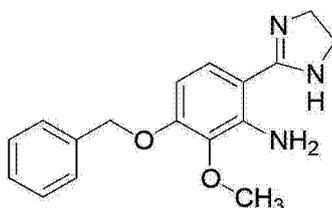
[0467] 步骤 5:2-氨基-4-(苄氧基)-3-甲氧基苄腈的制备

[0468]



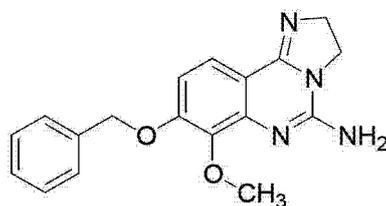
[0469] 将 4-(苄氧基)-3-甲氧基-2-硝基苄腈 (185g, 651mmol) 在冰乙酸 (3500mL) 和水 (10mL) 中的脱气溶液冷却至 5° C, 并用铁粉 (182g, 3.25mol) 处理。在 3 天之后, 通过 Celite 过滤反应混合物, 并且将滤液减压浓缩。将由此获得的油用饱和氯化钠溶液处理, 用碳酸氢钠溶液中和并萃取入 CH₂Cl₂ 中。通过 Celite 过滤所得乳液, 之后分离有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥 (无水硫酸钠) 并减压浓缩以得到固体形式的 2-氨基-4-(苄氧基)-3-甲氧基苄腈 (145g, 88%): ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ : 7.32-7.44(5H, m), 7.15(1H, d), 6.47(1H, d), 5.69(2H, s), 5.15(2H, s), 3.68(3H, s)。

[0470] 步骤 6 : 3-(苄氧基)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯胺的制备
[0471]



[0472] 将 2-氨基-4-(苄氧基)-3-甲氧基苄腈 (144g, 566mmol) 和硫 (55g, 1.7mol) 在乙二胺 (800mL) 中的混合物脱气 30 分钟, 然后加热至 100° C。在 16 小时之后, 将反应混合物冷却至室温, 然后过滤。将滤液减压浓缩, 用饱和碳酸氢钠溶液稀释并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (硫酸钠), 过滤并减压浓缩。将所得固体从 EtOAc 和己烷中重结晶, 从而得到 3-(苄氧基)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯胺 (145g, 86%): ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ : 7.27-7.48(5H, m), 7.14(1H, d), 6.92(2H, m), 6.64(1H, m), 6.32(1H, d), 5.11(2H, s), 3.67(3H, s), 3.33(2H, s)。

[0473] 步骤 7 : 8-(苄氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-胺的制备
[0474]

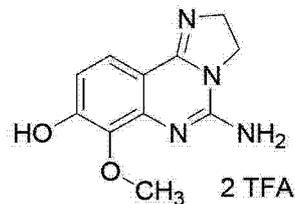


[0475] 将 3-(苄氧基)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯胺 (100g, 336mmol) 和三乙胺 (188mL) 在 DCM(3L) 中的混合物冷却至 0° C, 并用溴化氰 (78.4g, 740mmol) 处理。将反应混合物搅拌并使其逐渐升温至室温。在 16 小时之后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液稀释并用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤三次, 然后用盐水洗涤多次。将有机层干燥 (硫酸钠) 并减压浓缩以得到半固体 (130g, 具有三乙胺盐污染物): ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ : 7.30-7.48(7H, m), 5.31(2H, s), 4.32(2H, m), 4.13(2H, m), 3.81(3H, s)。

[0476] 中间体 E

[0477] 5-氨基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-醇双(三氟乙酸酯)的制备

[0478]

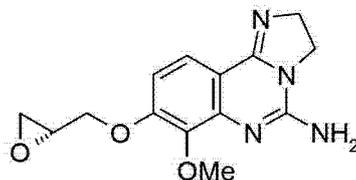


[0479] 在 1 小时内,将 3-(苄氧基)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯胺 (30g, 93mmol) 分批添加至用冰浴预冷却的含 TFA(400mL) 的圆底烧瓶中。将反应混合物加热至 60° C 并使其在该温度搅拌 17 小时,在此期间将其冷却至室温,并且将反应混合物减压浓缩。将所得残留物溶解在 DCM 和己烷中,并减压浓缩。将由此获得的物质溶解在 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液 (250mL, 1:1) 中,并减压浓缩。将所得固体在低热下真空干燥过夜,从而得到 5-氨基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-醇双(三氟乙酸酯) (44.7g, >100%): ¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 7.61(1H, m), 6.87(1H, m), 4.15(2H, br t), 4.00(2H, m), 3.64(3H, s)。

[0480] 中间体 F

[0481] 7-甲氧基-8-[(2R)-环氧乙烷-2-基甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺的制备

[0482]



[0483] 步骤 1:(R)-缩水甘油基甲磺酸酯的制备

[0484]



[0485] 将 (S)-(-)-缩水甘油 (8.6mL, 130mmol) 和三乙胺 (36.2mL, 260mmol, 2.0equiv.) 在 DMF (250mL) 中的溶液在冰浴上冷却,并且滴加甲磺酰氯 (10.1mL, 130mmol, 1.0equiv.)。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时,得到 0.47M 的 (R)-缩水甘油基甲磺酸酯的 DMF 溶液,其在不进一步纯化的情况下使用。

[0486] 步骤 2:7-甲氧基-8-[(2R)-环氧乙烷-2-基甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺的制备

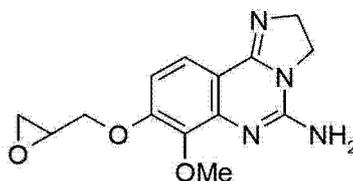
[0487] 向 5-氨基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-醇双(三氟乙酸酯) (中间体 E, 0.30g, 0.65mmol) 在 DMF (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯,从而产生白色悬浮液。将悬浮液在室温搅拌 1.5 小时,然后添加 (R)-缩水甘油基甲磺酸酯 (中间体 F, 步骤 1, 3.9mL 的 0.34M 的 DMF 溶液, 1.30mmol, 2.0equiv.), 并且将所得溶液在 60° C 搅拌 20 小时。将所得悬浮液减压浓缩,并且将残留物在饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 和 4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液 (30mL) 之间处理并分离。将水相用 4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液 (30mL) 萃取。将合并

的有机相干燥（无水硫酸钠）并减压浓缩。将残留物用 MPLC (Isolute FlashNH₂ 反相柱；100%CH₂Cl₂ 持续 5min., 15 分钟内 95%CH₂Cl₂:5%MeOH 的梯度；15min. 内 90%CH₂Cl₂:10%MeOH 的梯度；15min. 内 80%CH₂Cl₂:20%MeOH 的梯度；以及 15min. 内 75%CH₂Cl₂:25%MeOH 的梯度) 纯化, 从而得到 7-甲氧基-8-[(2R)-环氧乙烷-2-基甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺 (0.080g, 43%): ¹H NMR(DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ 2.71 (dd, J=2.5, 4.8Hz, 1H), 2.85, (t, J=4.6Hz, 1H), 3.34-3.40 (br m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.30(dd, J=6.6, 11.4Hz, 1H), 4.10(br t, J=9.7Hz, 2H), 4.31(br t, J=9.7Hz, 2H), 4.54(dd, J=2.3, 11.6Hz, 1H), 7.26(d, J=9.4Hz, 1H), 7.84(d, J=9.1Hz, 1H)。

[0488] 中间体 G

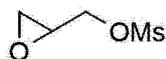
[0489] 7-甲氧基-8-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺的制备

[0490]



[0491] 步骤 1: 外消旋缩水甘油基甲磺酸酯的制备

[0492]



[0493] 以与中间体 F, 步骤 1 类似的方式合成外消旋缩水甘油基甲磺酸酯, 用外硝酸缩水甘油替代 (S)-(-)-缩水甘油。将外消旋缩水甘油基甲磺酸酯在 DMF 中的溶液在不进一步纯化的情况下用于进一步转化。

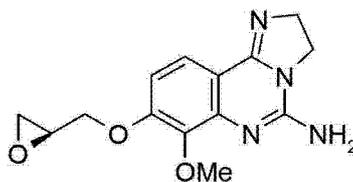
[0494] 步骤 2: 7-甲氧基-8-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺的制备

[0495] 以与中间体 F, 步骤 2 类似的方式合成中间体 G, 用外消旋缩水甘油基甲磺酸酯替代 (R)-缩水甘油基甲磺酸酯 (0.30g, 24%): HPLC 保留时间 0.62min.; ¹H NMR(DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ 2.71 (dd, J=2.5, 4.8Hz, 1H), 2.85, (t, J=4.6Hz, 1H), 3.34-3.40 (br m, 1H), 4.30 (d, J=6.6, 11.4Hz, 1H), 4.10 (br t, J=9.7Hz, 2H), 4.31 (br t, J=9.7Hz, 2H), 4.54 (dd, J=2.3, 11.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.1Hz, 1H)。

[0496] 中间体 H

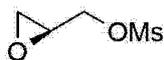
[0497] 7-甲氧基-8-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺的制备

[0498]



[0499] 步骤 1 : (S)- 缩水甘油基甲磺酸酯的制备

[0500]



[0501] 以与中间体 F, 步骤 1 类似的方式合成 (S)- 缩水甘油基甲磺酸酯, 用 (R)-(+)- 缩水甘油替代 (S)-(-)- 缩水甘油。其在不进一步纯化的情况下以 (S)- 缩水甘油基甲磺酸酯的 DMF 溶液形式用于进一步的转化。

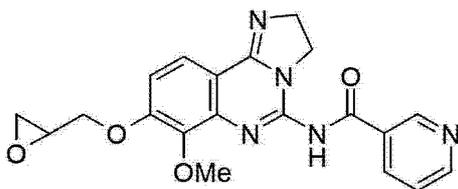
[0502] 步骤 2 : 7- 甲氧基 -8-[(2S)- 环氧乙烷 -2- 基甲氧基]-2, 3- 二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5- 胺的制备

[0503] 以与中间体 F, 步骤 2 类似的方式合成中间体 G, 用 (S)- 缩水甘油基甲磺酸酯替代 (R)- 缩水甘油基甲磺酸酯 (0.14g, 15%): HPLC 保留时间 0.62min.; ^1H NMR(DMSO- d_6 +1 滴 TFA- d) δ 2.71 (dd, J=2.5, 4.8Hz, 1H), 2.85, (t, J=4.6Hz, 1H), 3.34-3.40(br m, 1H), 4.30 (dd, J=6.6, 11.4Hz, 1H), 4.10(br t, J=9.7Hz, 2H), 4.31(br t, J=9.7Hz, 2H), 4.54(dd, J=2.3, 11.6Hz, 1H), 7.21(d, J=9.4Hz, 1H), 7.79(d, J=9.1Hz, 1H)。

[0504] 中间体 I

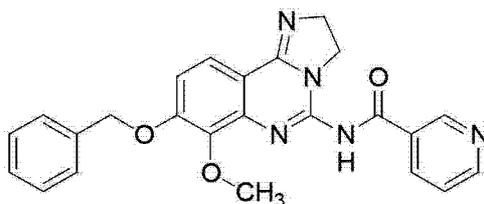
[0505] N-[7- 甲氧基 -8-(环氧乙烷 -2- 基甲氧基)-2, 3- 二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5- 基] 烟酰胺的制备

[0506]



[0507] 步骤 1 : N-[8-(苄氧基)-7- 甲氧基 -2, 3- 二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5- 基] 烟酰胺的制备

[0508]

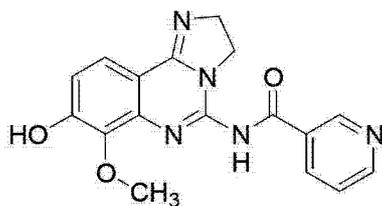


[0509] 向 8-(苄氧基)-7- 甲氧基 -2, 3- 二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5- 胺 (21g, 65mmol) 和烟酸 (12g, 97.7mmol) 在 DMF(240mL) 中的悬浮液中添加二异丙基乙胺 (33.7g, 260.4mmol), 然后添加 PYBOP(51g, 97.7mmol)。将所得混合物在顶部搅拌器的辅助下, 在环境温度下搅拌 3 天。将所得沉淀物通过真空过滤而分离, 用 EtOAc 重复洗涤, 并在稍微加热下真空干燥, 从而得到 N-[8-(苄氧基)-7- 甲氧基 -2, 3- 二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5- 基] 烟酰胺 (27.3g, 98%): ^1H NMR(DMSO- d_6 +2 滴 TFA- d) δ : 9.32(1H, s), 8.89(1H, br m), 8.84(1H, d), 7.89(1H, br m), 7.82(1H, d), 7.37(1H, d), 7.27(1H, d), 7.16(6H, m), 5.18(2H, s), 4.36(2H, t), 4.04(2H, t), 3.78(3H, s); 质谱 m/z338 ((M+1) $^+$, 6%)。

[0510] 步骤 2 : N-[8- 羟基 -7- 甲氧基 -2, 3- 二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5- 基] 烟酰胺

的制备

[0511]



[0512] 在 1 小时内, 将 N-[8-(苧氧基)-7- 甲氧基-2,3- 二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉-5- 基] 烟酰胺 (20g, 45.1mmol) 分批添加至用冰浴预冷却的含 TFA (400mL) 的圆底烧瓶中。将反应混合物加热至 60° C 并使其在该温度搅拌 17 小时, 在此期间将其冷却至室温。然后, 将反应混合物减压浓缩。将所得残留物溶解在 CH₂Cl₂ 和己烷中, 并减压浓缩。将由此获得的物质溶解在 MeOH 和 CH₂Cl₂ 溶液 (250mL, 1:1) 中, 并减压浓缩。将所得固体在低热下真空干燥过夜, 从而得到 N-(8- 羟基-7- 甲氧基-2,3- 二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉-5- 基) 烟酰胺 (17.3g, 66%): ¹H NMR (DMSO-d₆+2 滴 TFA-d) δ: 13.41 (1H, s), 12.21 (1H, br s), 9.38 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.53 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.59 (1H, m), 7.17 (1H, d), 4.54 (2H, m), 4.21 (2H, m), 3.98 (3H, s); 质谱 m/z 481 ((M+1)⁺)。

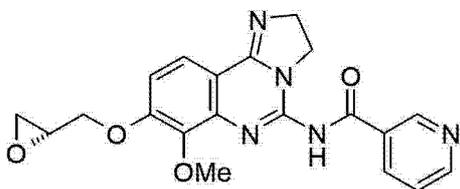
[0513] 步骤 3: N-[7- 甲氧基-8-(环氧乙烷-2- 基甲氧基)-2,3- 二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉-5- 基] 烟酰胺的制备

[0514] 将 N-[8- 羟基-7- 甲氧基-2,3- 二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉-5- 基] 吡啶-3- 甲酰胺 (0.85g, 1.50mmol) 和碳酸铯 (2.93g, 8.99mmol, 6.0equiv.) 在 DMF (12.5mL) 中的混合物在室温搅拌 1 小时, 然后用外消旋环氧氯丙烷 (0.29mL, 3.75mmol, 2.5equiv.) 处理, 并将所得混合物在室温搅拌 16 小时。将所得混合物以 0.120M 的 N-[7- 甲氧基-8-(环氧己烷-2- 基甲氧基)-2,3- 二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉-5- 基] 烟酰胺的 DMF 溶液形式用于进一步转化。

[0515] 中间体 J

[0516] N-[7- 甲氧基-8-((2R)- 环氧乙烷-2- 基甲氧基)-2,3- 二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉-5- 基] 烟酰胺的制备

[0517]



[0518] 将 N-[8- 羟基-7- 甲氧基-2,3- 二氢咪唑并 [1,2-c] 喹唑啉-5- 基] 吡啶-3- 甲酰胺 (中间体 I, 步骤 2 (以双-TFA 盐形式使用), 1.50g, 2.65mmol) 和碳酸铯 (4.32g, 13.3mmol, 5.0equiv.) 在 DMF (37mL) 中的混合物在室温搅拌 1 小时, 然后用 (R)- 缩水甘油基甲磺酸酯 (中间体 F, 步骤 1, 21.2mL, 0.25M 的 DMF 溶液, 5.31mmol, 2.0equiv.) 处理。将所得混合物在室温下、在 60° C 下搅拌 16 小时, 然后冷却至室温并减压浓缩。将所得残留物在水 (50mL) 和 4:1CH₂Cl₂/ 异丙醇溶液 (50mL) 之间分离。将有机相用浓碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥 (无水硫酸钠), 并减压浓缩。将所得物质用 EtOH 研磨, 并减压干燥, 从而得到

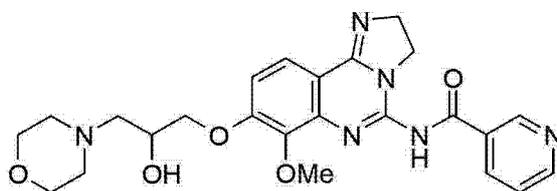
N-{7-甲氧基-8-[(2R)-环氧己烷-2-基甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺 (0.72g, 69%): HPLC 保留时间 0.94min.; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 +1 滴 TFA-d) δ 2.75 (dd, $J=2.5, 5.1$ Hz, 1H), 2.88 (app t, $J=4.7$, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.14 (dd, $J=6.6, 11.6$ Hz, 1H), 4.20-4.29 (m, 3H), 4.52-4.59 (m, 2H), 4.68 (dd, $J=2.3, 11.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=5.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.90 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.97 (dd, $J=1.5, 5.6$ Hz, 1H), 9.49 (d, $J=1.5$ Hz, 1H); 质谱 m/z 394 ($(M+1)^+$, 11%)。

实施例

[0519] 比较例 1 (来自 W02008/070150):

[0520] N-{8-[2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺的制备

[0521]

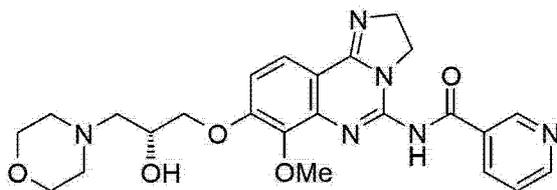


[0522] 向 N-(8-羟基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺双三氟乙酸盐 (1.0g, 1.88mmol) 在 DMF (40mL) 中的悬浮液中添加碳酸铯 (3g, 9.37mmol), 并搅拌 1.5 小时, 然后添加 4-[(2-氧代-1,3,2-二氧硫杂环戊-4-基)甲基]吗啉盐酸盐 (中间体 C, 0.39g, 1.88mmol)。在 3 小时之后, 将反应混合物用另一当量的 4-[(2-氧代-1,3,2-二氧硫杂环戊-4-基)甲基]吗啉盐酸盐 (中间体 C, 步骤 2) 处理, 并在 60°C 搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩, 并且将产物用 20% 异丙醇/80% 氯仿的溶液萃取, 并用碳酸氢钠饱和溶液洗涤。将有机物干燥 (硫酸镁) 并减压浓缩, 并且将所得残留物用 EtOAc 研磨并过滤。然后, 将固体通过 HPLC (Gilson, 5%MeOH/95% H_2O 至 50%MeOH/50% H_2O 的梯度, 0.1% NH_4OH) 纯化, 从而得到 N-{8-[2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺 (160mg, 18%): HPLC MS RT=0.19min.; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 +1 滴 TFA-d) δ 13.40-13.38 (1H, br s), 9.45 (1H, d), 8.90 (1H, dd), 8.72 (1H, d), 8.06 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 4.59 (2H, t), 4.49-4.41 (1H, br s), 4.33-4.22 (4H, m), 4.06 (3H, s), 4.05-3.92 (2H, m), 3.86-3.67 (2H, m), 3.51 (2H, d), 3.43-3.13 (4H, m); 质谱 m/z 495 ($(M+1)^+$)。

[0523] 实施例 2:

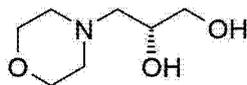
[0524] N-(8-[(2R)-2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙基]氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺的制备

[0525]



[0526] 步骤 1: (2R)-3-(4-吗啉基)-1,2-丙二醇的制备

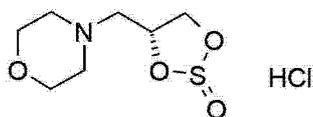
[0527]



[0528] 将(S)-缩水甘油(1.00mL, 15.0mmol)和吗啉(1.96mL, 22.5mmol, 2.5equiv.)在无水乙醇中的溶液在1400°C下在微波中加热4分钟,冷却至室温并在12mbar真空及70°C下浓缩,从而得到(2R)-3-(4-吗啉基)-1,2-丙二醇(2.47g, 102%):¹H NMR(CDCl₃) δ 2.37 (dd, J=4.0, 12.4Hz, 1H), 2.40-2.48(m, 2H), 2.57(dd, J=9.6, 12.4Hz, 1H), 2.62-2.71(m, 2H), 3.50(dd, J=4.2, 11.4Hz, 1H), 3.65-3.79(m, 5H), 3.79-3.88(m, 1H)。

[0529] 步骤2:4-[(4R)-(2-氧代-1,3,2-二氧硫杂环戊-4-基)甲基]吗啉盐酸盐的制备

[0530]



[0531] 将(2R)-3-(4-吗啉基)-1,2-丙二醇(0.447g, 2.77mmol)在CH₂Cl₂(7.5mL)中的溶液冷却至0°C并向其中滴加亚硫酰氯(0.41mL, 5.55mmol, 2.0equiv.)。将所得溶液在回流温度加热1小时,冷却至室温并减压浓缩,从而得到4-[(4R)-(2-氧代-1,3,2-二氧硫杂环戊-4-基)甲基]吗啉盐酸盐(0.70g, 104%)。该物质在不进一步纯化的情况下用于下一步。

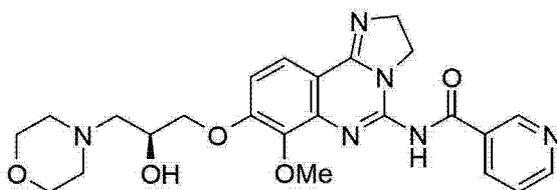
[0532] 步骤3:N-(8-{[(2R)-2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙基]氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺的制备

[0533] 向N-(8-羟基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺双-TFA盐(中间体I,步骤2,0.750g,1.3mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加碳酸铯(1.30g,3.9mmol,3.0equiv.),并且将所得浆体在室温搅拌1.5小时,然后添加环亚硫酸酯(cyclic sulfite)(0.275g,1.3mmol,1.0equiv)。将该混合物在60°C搅拌12小时,冷却至室温,用另外的碳酸铯(0.86g,2.6mmol,2.0equiv.)和环亚硫酸酯(0.275g,1.3mmol,1.0equiv.)处理,并且在60°C搅拌另外12小时。将所得混合物减压浓缩。将残留物溶解在4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液(100mL)中,然后用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)和饱和氯化钠溶液(50mL)洗涤,干燥(无水硫酸钠)并减压浓缩。将残留物(1.77g)用制备型HPLC纯化,从而得到N-(8-{[(2R)-2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙基]氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺(0.52g,82%):TLC(9:1CH₂Cl₂/MeOH+1%NH₄OH的MeOH溶液)R_f0.35;制备型HPLC(条件A)保留时间3.70min.;¹H NMR(DMSO-d₆+1滴TFA-d) δ 3.10-3.40 (m, 4H), 3.47(br d, J=11.9Hz, 2H), 3.63-3.84(m, 2H), 3.88-4.01(m, 2H), 4.03(s, 3H), 4.20-4.30(m, 4H), 4.42(br s, 1H), 4.57(app t, J=10.3Hz, 2H), 7.50(d, J=9.2Hz, 1H), 7.96(dd, J=5.0, 7.5Hz, 1H), 8.04(d, J=9.2Hz, 1H), 8.94(br d, J=7.7Hz, 1H), 8.99(D, J=5.2Hz, 1H), 9.50(d, J=1.1Hz, 1H);质谱m/z481((M+1)⁺, 11%)。

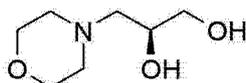
[0534] 实施例3:

[0535] N-(8-{[(2S)-2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙基]氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑

并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5- 基) 吡啶 -3- 甲酰胺的制备
[0536]



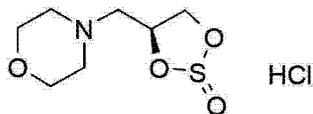
[0537] 步骤 1 : (2S)-3-(4-吗啉基)-1, 2-丙二醇的制备
[0538]



[0539] 将 (R)-缩水甘油 (0.33mL, 5.0mmol) 和吗啉 (0.65mL, 7.5mmol, 1.5equiv.) 在无水乙醇中的溶液在 1400° C 下在微波中加热 4 分钟, 冷却至室温并在 12mBar 真空及 70° C 下浓缩, 从而得到 (2S)-3-(4-吗啉基)-1, 2-丙二醇 (0.91g, 113%): ¹H NMR(CDC13) δ 2.37 (dd, J=3.9, 12.5Hz, 1H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.57 (dd, J=9.7, 12.5Hz, 1H), 3.51 (dd, J=4.3, 11.4Hz, 1H), 3.66-3.79 (m, 5H), 3.81-3.87 (m, 1H)。

[0540] 步骤 2 : 4-[(4S)-(2-氧代-1, 3, 2-二氧硫杂环戊-4-基)甲基]吗啉盐酸盐的制备

[0541]



[0542] 将 (2S)-3-(4-吗啉基)-1, 2-丙二醇 (0.90g, 5.6mmol) 在 CH₂Cl₂ (7.5mL) 中的溶液冷却至 0° C 并向其中滴加亚硫酸氯 (0.81mL, 11.1mmol, 2.0equiv.)。将所得溶液在回流温度加热 1 小时, 冷却至室温并减压浓缩, 从而得到 4-[(4S)-(2-氧代-1, 3, 2-二氧硫杂环戊-4-基)甲基]吗啉盐酸盐 (1.40g, 103%)。该物质在不进一步纯化的情况下用于下一步。

[0543] 步骤 3 : N-(8-{[(2S)-2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙基]氧基}-7-甲氧基-2, 3-二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺的制备

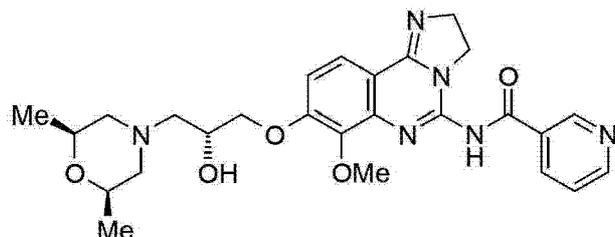
[0544] 向 N-(8-羟基-7-甲氧基-2, 3-二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉-5-基)烟酰胺双-TFA 盐 (中间体 I, 步骤 2, 0.210g, 0.37mmol) 在 DMF (12mL) 中的溶液中添加 Cs₂CO₃ (0.61g, 1.86mmol, 5.0equiv.), 并且将所得浆体在室温搅拌 1.5 小时, 然后添加环亚硫酸酯 (0.092g, 0.45mmol, 1.2equiv.)。将该混合物在 60° C 搅拌 12 小时, 冷却至室温, 用另外的碳酸铯 (0.86g, 2.6mmol, 2.0equiv.) 和环亚硫酸酯 (0.076g, 0.37mmol, 1.0equiv.) 处理, 并且在 60° C 再搅拌 3.5 天。将所得混合物减压浓缩。将残留物溶解在 4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液 (50mL) 中, 然后用饱和 NaHCO₃ (25mL) 和饱和 NaCl 溶液 (25mL) 洗涤, 干燥 (无水 Na₂SO₄) 并减压浓缩。用 MeOH 研磨, 得到晶体, 将其用水洗涤, 然后用 MeOH 洗涤, 并且在 50° C 减压干燥。将所得固体 (0.077g) 通过制备型 HPLC 纯化, 从而得到 N-(8-{[(2S)-2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙基]氧基}-7-甲氧基-2, 3-二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺 (0.52g, 82%): TLC (9:1CH₂Cl₂/MeOH+1%NH₄OH 的 MeOH 溶液) R_f0.35; HPLC (条件 A) 保留

时间 4.29min. ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 +1 滴 TFA- d) δ 3.09-3.41 (m, 4H), 3.48 (br d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 3.62-3.85 (m, 2H), 3.88-4.01 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.20-4.31 (m, 4H), 4.41 (br s, 1H), 4.52-4.62 (m, 2H), 7.50 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=5.3, 7.9\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.92 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.98 (dd, $J=1.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 9.49 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H)。

[0545] 实施例 4

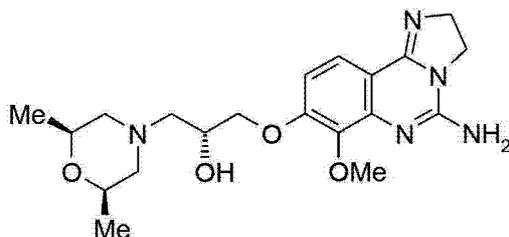
[0546] N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺的制备

[0547]



[0548] 步骤 1 :N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]胺的制备

[0549]



[0550] 将 7-甲氧基-8-[(2R)-环氧乙烷-2-基甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺 (中间体 F, 1.50g, 5.20mmol) 和 顺式-2,6-二甲基吗啉 (6.4mL, 52.0mmol, 10equiv.) 在 DMF (36mL) 中的溶液以两部分形式在微波反应器中在 140°C 加热 45 分钟。将所得的合并混合物减压浓缩并用 MPLC 纯化, 从而得到 N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]胺 (2.02g, 96%): 制备型 HPLC 保留时间 4.29min. ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 +1 滴 TFA- d) δ 1.10 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 2.69 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.76 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 4.31 (app dd, $J=8.6, 12.1\text{Hz}$, 2H), 4.35-4.43 (m, 1H), 7.22 ($J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H); 质谱 m/z 404 ($(M+1)^+$, 100%)。

[0551] 步骤 2 :N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺的制备

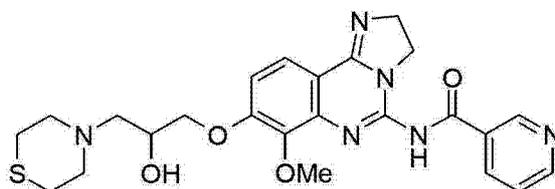
[0552] 将 N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]胺 (2.02g, 5.01mmol) 和 烟酸 (0.80g, 6.51mmol, 1.3equiv) 在 DMF (139mL) 中的混合物用 PyBOP (3.39g, 6.51mmol, 1.3equiv.) 处理, 然后用 N,N-二异丙基乙胺 (3.50mL, 20.0mmol, 4.0equiv.) 处理, 缓慢形成澄清溶液。将混合物在室温搅拌 24 小

时。将所得固体过滤并用 DMF、H₂O 和 MeOH 洗涤,然后在 60 ° C 减压干燥,从而得到 N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺 (1.64g, 64%):TLC(9:1CH₂Cl₂/MeOH+1%NH₄OH 的 MeOH 溶液)R_f0.40; ¹H NMR(DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ 1.15 (d, J=9.5Hz, 3H), 1.16 (d, J=9.5Hz, 3H), 2.76 (t, J=11.2Hz, 1H), 2.83 (t, J=11.4Hz, 1H), 3.26-3.38 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.26-4.33 (m, 4H), 4.50 (br s, 1H), 4.61 (app t, J=10.7Hz, 2H), 7.54 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.96 (dd, J=5.7, 7.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.92 (d, J=7.9Hz, 1H), 9.01 (d, J=4.1Hz, 1H), 9.53 (s, 1H); 质谱 m/z 507 ((M-1)⁻, 100%), 509 ((M+1)⁺, 24%)。

[0553] 实施例 5

[0554] N-{8-[2-羟基-3-(硫代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺的制备

[0555]



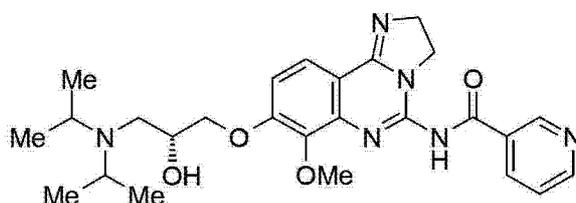
[0556] 在微波反应器中,将 N-[7-甲氧基-8-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺(中间体 I, 7.6mL 的 0.120M DMF 溶液, 0.92mmol) 和硫代吗啉 (0.46mL, 4.60mmol, 5.0equiv.) 的混合物在 140 ° C 加热 30 分钟。将所得混合物减压浓缩,并且将残留物溶解在 4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液 (50mL) 中。将所得溶液用饱和 NaHCO₃ 溶液 (25mL) 洗涤,干燥(无水 Na₂SO₄) 并减压浓缩。将所得残留物用 MPLC 纯化以获得不纯的产物 (128mg), 将其用制备型 HPLC 进一步纯化以得到 N-{8-[2-羟基-3-(硫代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺 (34.0mg, 7%):HPLC 保留时间 0.61min.; ¹H NMR(DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ 2.75-3.05 (m, 3H), 3.05-3.44 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 4H), 4.43 (br s, 1H), 4.55 (br app t, J=9.8Hz, 2H), 7.47 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.77 (dd, J=5.3, 7.8, 1H), 8.02 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.72 (br d, J=7.8Hz, 1H), 8.89 (dd, J=1.5, 5.1Hz, 1H), 9.43 (br s, 1H); 质谱 m/z 507 ((M-1)⁻, 100%), 509 ((M+1)⁺, 24%)。

[0557] 以与实施例 5 类似的方式制备下列实施例。

[0558] 实施例 6

[0559] N-(8-[[2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基]氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺

[0560]

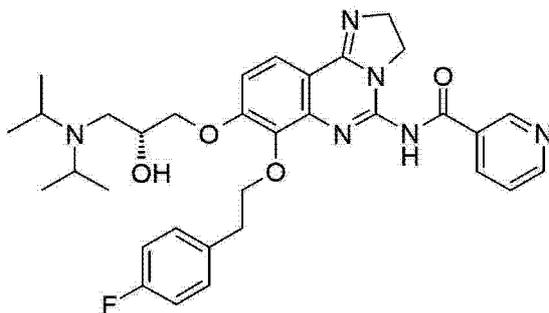


[0561] 在步骤 1 中,用二异丙胺替代硫代吗啉,并用中间体 J 替代中间体 I 进行制备 (22.0mg, 16%):HPLC 保留时间 1.29min.;¹H NMR(DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ 1.22-1.34 (m, 12H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.35 (br d, J=14.3Hz, 1H), 3.63-3.78 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.19-4.31 (m, 5H), 4.52-4.61 (m, 2H), 7.49 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.93 (dd, J=5.7, 8.1Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.90 (br d, J=8.1Hz, 1H), 8.97 (dd, J=1.5, 5.3Hz, 1H), 9.49 (d, J=1.5Hz, 1H); 质谱 m/z495((M+1)⁺, 11%)。

[0562] 实施例 7

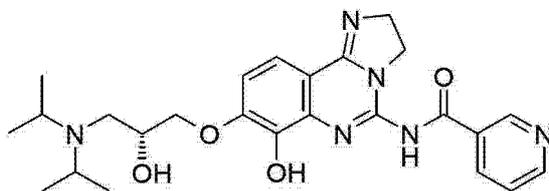
[0563] N-(8-{[(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺的制备

[0564]



[0565] 步骤 1 :N-(8-{[(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-7-羟基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺的制备

[0566]



[0567] 将 N-(8-{[(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺 (实施例 12, 0.244g, 0.49mmol) 在 N-甲基吡咯烷酮 (7mL) 中的溶液升温至 100° C, 并分批添加 Na₂S (0.19g, 2.5mmol, 5.0equiv.)。当完成 Na₂S 添加时,将反应混合物在 160° C 加热 10 分钟,冷却至室温并减压 (0.3mbar) 浓缩。将残留物用水 (20mL) 处理,并用 0.1NHCl 溶液使混合物稍微成酸性,并且将所得混合物在室温搅拌 6 小时。将所得固体用水洗涤并减压干燥以得到 N-(8-{[(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-7-羟基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺 (0.16g, 65%):¹H NMR(DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ 1.24-1.32 (m, 12H), 3.25 (dd, J=8.6, 11.9Hz, 1H), 3.39 (br d, J=13.1, 1H), 3.61-3.73 (m, 2H), 4.17-4.30 (m, 5H), 4.53-4.60 (m, 2H), 7.40 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.99 (dd, J=5.3, 7.8Hz, 1H), 8.95-9.01 (m, 2H), 9.50 (d, 1.8Hz, 1H); 质谱 m/z481((M+1)⁺, 5.8%)。

[0568] 步骤 2 :N-(8-{[(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺的制备

[0569] 向 N-(8-{[(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-7-羟基-2,3-二

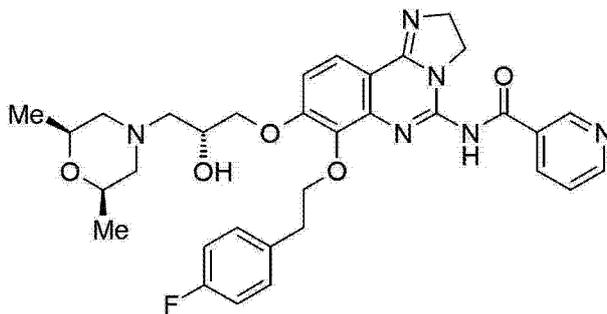
氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5-基) 吡啶 -3- 甲酰胺 (0.16g, 0.33mmol) 在 DMF (6.6mL) 中的悬浮液中添加碳酸铯 (0.54g, 1.67mmol, 5.0equiv.), 然后添加 2-(4- 氟苯基) 乙基溴 (0.093mL, 0.67mmol, 2.0equiv.). 将所得金黄色混合物在 50° C 搅拌 16 小时, 冷却至室温, 并减压浓缩。将残留物在水 (25mL) 和 4:1CH₂Cl₂/ 异丙醇溶液 (50mL) 之间分离。将有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥 (无水硫酸钠), 并减压浓缩。将残留物用 MPLC 纯化以得到 N-(8-({(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基}氧基)-7-[2-(4- 氟苯基) 乙氧基]-2, 3-二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5-基) 吡啶 -3- 甲酰胺 (0.10g, 51%): ¹H NMR(DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ . 1.15-1.29 (m, 12H), 3.07-3.14(m, 2H), 3.25(br d, J=12.0Hz, 1H), 3.65(sept, J=6.2Hz, 2H), 4.16-4.31 (m, 5H), 4.48(t, J=7.2Hz, 2H), 4.52-4.61 (m, 2H), 7.06(t, J=8.9Hz, 2H), 7.33(dd, J=5.5, 8.5Hz, 2H), 7.47(d, J=9.2Hz, 1H), 7.92(dd, J=5.7, 8.3Hz, 1H), 8.04(d, J=9.0Hz, 1H), 8.88(br d, J=8.1Hz, 1H), 8.96(dm, J=5.1Hz, 1H), 9.47(d, 1.7Hz, 1H); . 质谱 m/z601((M-1)⁻, 100%)。

[0570] 以与实施例 7 类似的方式制备下列实施例。

[0571] 实施例 8

[0572] N-[8-({(2R)-3-[(2R, 6S)-2, 6- 二甲基吗啉 -4- 基]-2-羟基丙基}氧基)-7-[2-(4- 氟苯基) 乙氧基]-2, 3-二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5-基} 吡啶 -3- 甲酰胺

[0573]

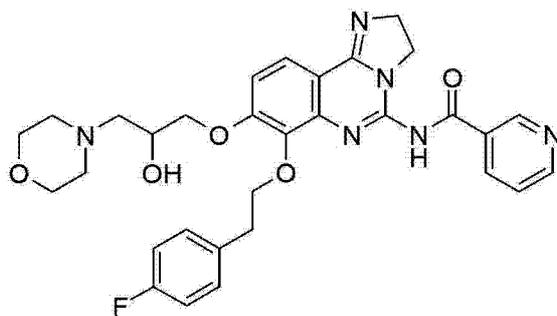


[0574] 使用 N-[8-({(2R)-3-[(2R, 6S)-2, 6- 二甲基吗啉 -4- 基]-2-羟基丙基}氧基)-7-甲氧基-2, 3-二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5-基] 吡啶 -3- 甲酰胺 (合成实施例 4) 替代步骤 1 中的 N-(8-{{(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基}氧基}-7-甲氧基-2, 3-二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5-基) 吡啶 -3- 甲酰胺 (合成实施例 6) 进行制备 (55.5mg, 5%): HPLC 保留时间 1.24min.; ¹H NMR(DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ 1.10 (d, J=6.0, 3H), 1.12(d, J=6.0Hz, 3H), 2.60-2.77 (m, 2H) 3.09(t, J=7.2Hz, 2H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.36-3.49(m, 2H), 3.80-3.96 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 4H), 4.38-4.47 (m, 1H), 4.47-4.60 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.32(dd, J=5.7, 8.5Hz, 2H), 7.48(d, J=9.2Hz, 1H), 7.93(dd, J=5.3, 6.4Hz, 1H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 8.89(br d, J=7.5Hz, 1H), 8.98(d, J=6.0Hz, 1H), 9.47(s, 1H); . 质谱 m/z617((M+1)⁺, 5.5%)。

[0575] 实施例 9

[0576] N-{7-[2-(4- 氟苯基) 乙氧基]-8-[2-羟基-3-(吗啉 -4- 基) 丙氧基]-2, 3-二氢咪唑并 [1, 2-c] 喹唑啉 -5-基} 吡啶 -3- 甲酰胺

[0577]

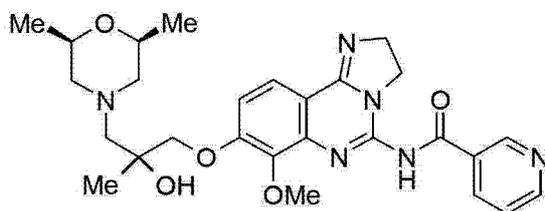


[0578] 使用 N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺(合成实施例 4) 替代步骤 1 中的 N-(8-[(2R)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基]氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺(合成实施例 6) 进行制备 (0.14g, 45%): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 +1 滴 TFA- d) δ 3.09 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.15-3.37(m, 4H), 3.39-3.47(m, 2H), 3.63-3.83(m, 2H), 3.88-4.02(m, 3H), 4.20-4.30(m, 4H), 4.35-4.44(m, 1H), 4.47-4.60(m, 2H), 7.05(t, J=8.9Hz, 2H), 7.32(dd, J=5.7, 8.5Hz, 2H), 7.48(d, J=9.2Hz, 1H), 7.93(dd, J=5.5, 7.2Hz, 1H), 8.03(d, J=9.0Hz, 1H), 8.88(br d, J=7.5Hz, 1H), 8.98(d, J=6.0Hz, 1H), 9.47(s, 1H); . 质谱 m/z 589 ($M+1$) $^+$, 3.0%。

[0579] 实施例 10

[0580] rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺的制备

[0581]



[0582] 步骤 1 :7-甲氧基-8-[(2-甲基环氧乙烷-2-基)甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺的制备

[0583]

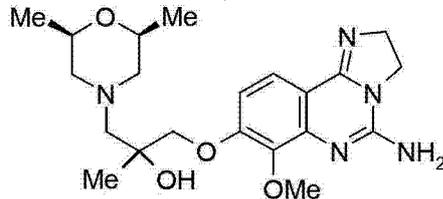


[0584] 向 5-氨基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-醇双(三氟乙酸酯)(中间体 E, 5.00g, 10.9mmol) 和碳酸铯(17.7g, 54.3mmol, 5.0equiv.) 在 DMF(152mL) 中的悬浮液中添加 2-(氯甲基)-2-甲基环氧乙烷(2.32g, 21.7mmol, 2.0equiv.), 并将所得混合物在 60°C 搅拌 16 小时。将所得悬浮液减压浓缩并将残留物在水(100mL) 和 4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液(250mL) 之间分离。将有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥(无水硫酸钠), 并减压浓缩。将残留物通过 MPLC 纯化, 从而得到 7-甲氧基-8-[(2-甲基环氧乙烷-2-基)甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺(2.18g, 66%): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 +1 滴 TFA- d)

δ 1.37 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.03-4.14 (m, 4H), 4.26-4.39 (m, 4H), 7.19 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.0Hz, 1H)。

[0585] 步骤 2 :rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]胺的制备

[0586]



[0587] 在微波反应器中,将 7-甲氧基-8-[(2-甲基环氧乙烷-2-基)甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺 (0.54g, 1.79mmol) 和顺式-2,6-二甲基吗啉 (2.06g, 17.9mmol, 10equiv.) 在 DMF (16.2mL) 中的混合物在 140 ° C 加热 45 分钟,冷却至室温并减压浓缩。将残留物溶解在 4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液 (50mL) 中,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,干燥 (无水硫酸钠) 并减压浓缩。将残留物通过 MPLC 纯化以得到 rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]胺 :¹H NMR (DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ 1.08 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.78 (app q, J=11.5Hz, 2H), 3.29 (app q, J=9.6Hz, 2H), 3.51 (d, J=12.6, 1H), 3.65 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87-3.98 (br m, 2H), 4.06-4.15 (m, 4H), 4.28-4.36 (m, 2H), 7.22 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.2Hz, 1H)。

[0588] 步骤 3 :rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺的制备

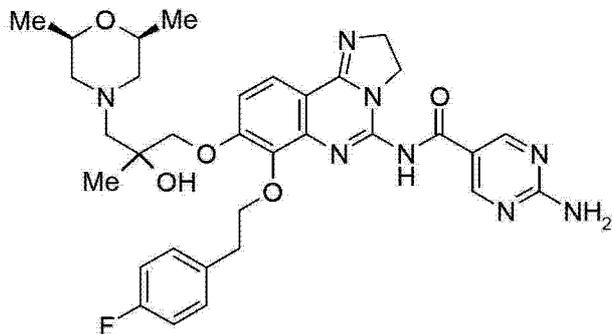
[0589] 将 rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]胺 (0.40g, 0.96mmol) 和烟酸 (0.15g, 1.25mmol, 1.30equiv) 的 DMF (27mL) 混合物用 PyBOP (0.65g, 125mmol, 1.30mmol) 处理,然后用二异丙基乙胺 (0.67mL, 3.83mmol, 4.0equiv.) 处理。将所得混合物在室温下搅拌 24 小时,然后减压浓缩。将残留物在水 (500mL) 和 4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液 (50mL) 之间分离。将有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,干燥 (无水硫酸钠),并减压浓缩。将残留物用 MPLC 纯化,从而得到 rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺 (0.225g, 45%) :¹H NMR (DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ 1.09 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.12 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.80 (app q, J=12.8Hz, 2H), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.58 (app t, J=13.1, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.52-4.61 (m, 2H), 7.49 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=5.3, 7.9Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.82 (br d, J=8.10Hz, 1H), 8.94 (dd, J=1.3, 5.1Hz, 1H), 9.47 (d, J=1.5Hz, 1H) ;. 质谱 m/z 521 ((M-1)⁻, 46%)。

[0590] 实施例 11

[0591] rel-2-氨基-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲

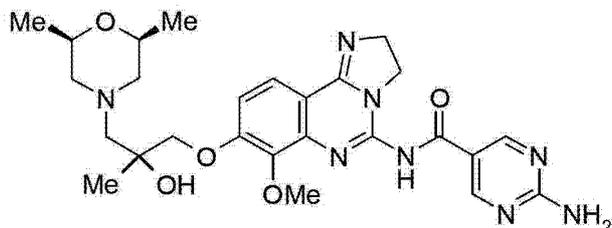
基丙基}氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺的制备

[0592]



[0593] 步骤1:rel-2-氨基-N-{8-({(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺的制备

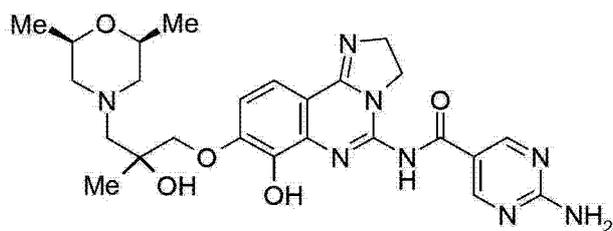
[0594]



[0595] 向rel-N-[8-({(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]胺(实施例10,步骤2,0.290g,0.69mmol)和2-氨基-5-嘧啶羧酸(0.125g,0.90mmol,1.3equiv.)在DMF(20mL)中的混合物中添加PyBOP(0.468g,0.90mmol,1.3equiv.),然后添加二异丙基乙胺(0.48mL,2.77mmol,4.0equiv.),并将所得混合物在室温搅拌24小时。使用膜过滤器除去所得沉淀物,依次用DMF、水和甲醇洗涤,并在60°C减压干燥,从而得到rel-2-氨基-N-{8-({(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺(0.26g,68%):HPLC保留时间0.99min.;¹H NMR(DMSO-d₆+1滴TFA-d) δ 1.09(d, J=5.8, 3H), 1.11(d, J=5.8Hz, 3H), 1.41(s, 3H), 2.74-2.86(m, 2H) 3.25-3.36(m, 2H), 3.52-3.63(m, 2H), 3.89-3.98(m, 2H), 3.99(s, 3H), 4.15(s, 2H), 4.17-4.23(m, 2H), 4.46-4.53(m, 2H), 7.43(d, J=9.4Hz, 1H), 8.00(d, J=9.1Hz, 1H), 8.99Hz(s, 2H); 质谱m/z617((M+1)⁺, 37%)。

[0596] 步骤2:rel-2-氨基-N-{8-({(2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-羟基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺的制备

[0597]



[0598] 将 *rel*-2-氨基-N-{8-((2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺 (0.248g, 0.46mmol) 在 *N*-甲基吡咯烷酮 (5mL) 中的悬浮液升温至 60° C, 并分批用 Na_2S (0.180g, 2.30mmol, 5.0equiv.) 处理。将所得混合物在 160° C 加热 10 分钟, 冷却至室温, 并减压浓缩 (0.3mbar)。将残留物用水 (25mL) 处理, 使用 1N HCl 溶液使其成为酸性, 并且使用饱和 NaHCO_3 溶液将 pH 调节至 7。将所得混合物在室温搅拌 30 分钟, 并且用膜过滤器去除所得沉淀物。将母液用 4:1 CH_2Cl_2 /异丙醇溶液 (3×50mL) 萃取。将合并的有机相干燥 (无水 Na_2SO_4) 并减压浓缩。将含 *N*-甲基吡咯烷酮的残留物 (0.55g) 用于下一步而不进一步纯化。

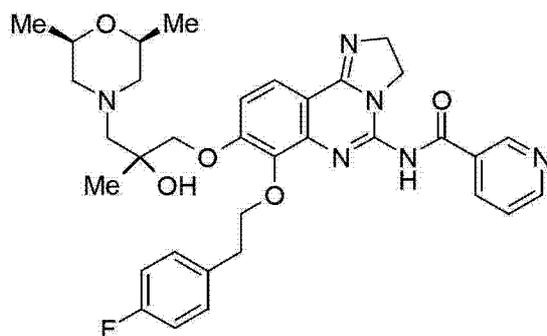
[0599] 步骤 3: *rel*-2-氨基-N-{8-((2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺的制备

[0600] 向 *rel*-2-氨基-N-{8-((2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-羟基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺 (0.55g) 在 DMF (7.5mL) 中的悬浮液用 Cs_2CO_3 (0.68g, 2.10mmol) 处理, 然后用 2-(4-氟苯基)乙基溴 (0.12mL, 0.839mmol) 处理。将所得悬浮液在室温搅拌 20 小时, 并在 50° C 搅拌 6 小时。向所得混合物中添加另外的 2-(4-氟苯基)乙基溴 (0.10mL, 0.700mmol), 并将所得混合物在 50° C 搅拌 16 小时。将所得混合物冷却至室温并减压浓缩。将残留物在水 (50mL) 和 4:1 CH_2Cl_2 /异丙醇溶液 (50mL) 之间分离。将有机相用饱和 NaHCO_3 溶液 (50mL) 处理, 干燥 (无水 Na_2SO_4) 并减压浓缩。将残留物用 HPLC 纯化, 从而得到 *rel*-2-氨基-N-{8-((2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺 (0.046g, 基于 2 个步骤为 1.5%): HPLC 保留时间 1.21min.; ^1H NMR (DMSO- d_6 +1 滴 TFA-*d*) δ 1.07 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.63-2.78 (m, 2H), 3.10 (app t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.22 (br s, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.86-3.98 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.42 (app t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.46-4.54 (m, 2H), 7.06 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.33 (dd, $J=5.7, 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 9.01 (s, 2H); 质谱 m/z 645 ($(M-1)^-$, 100%), 647 ($(M+1)^+$, 12%)。

[0601] 实施例 12

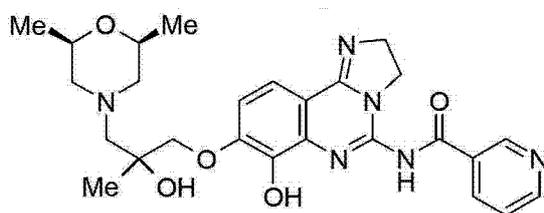
[0602] *rel*-N-{8-((2*R*)-3-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺的制备

[0603]



[0604] 步骤 1:rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-羟基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺的制备

[0605]



[0606] 将 rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺(实施例 10,步骤 3,0.27g,0.51mmol)在 N-甲基吡咯烷酮(5mL)中的悬浮液升温至 100° C 并添加 Na₂S(0.199g,2.55mmol,5.0equiv.)。将所得混合物在 160° C 加热 10 分钟,冷却至室温,并减压(0.3mbar)浓缩。将残留物用水(25mL)处理,使用 1N HCl 溶液使其成为酸性,并且使用饱和 NaHCO₃ 溶液将 pH 调节至 7。将所得混合物在室温搅拌 4 小时,然后用 4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液(4×50mL)萃取。将合并的有机相干燥(无水 Na₂SO₄)并减压浓缩。将含 N-甲基吡咯烷酮的残留物(.20g)在不进一步纯化的情况下用于下一步。

[0607] 步骤 2:rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺的制备

[0608] 向 rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-羟基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺(0.200g)在 DMF(7.5mL)中的悬浮液中添加 Cs₂CO₃(0.513g,1.57mmol,4.0equiv.),然后添加 2-(4-氟苯基)乙基溴(0.11mL,0.787mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌 16 小时,然后减压浓缩。将残留物在水(50mL)和 4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液(50mL)之间分离。将有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液(50mL)处理,干燥(无水 Na₂SO₄)并减压浓缩。将残留物(0.26g)用 HPLC(Isolute Flash NH₂ 反相柱;100%CH₂Cl₂,持续 10min.,1 分钟内 90%CH₂Cl₂:10%MeOH 的梯度;10min. 内 80%CH₂Cl₂:20%MeOH 的梯度;以及 80%CH₂Cl₂:20%MeOH,持续 10min.) 纯化,从而得到物质(0.10g),将其用制备型 HPLC 进一步纯化以得到 rel-N-[8-((2R)-3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡啶-3-甲酰胺(0.015g,基于 2 个步骤为 0.5%):HPLC 保留时间 1.34min.;¹H NMR(DMSO-d₆+1 滴 TFA-d) δ 1.06 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.10(d, J=6.6Hz, 3H

), 1.37 (s, 3H), 2.66-2.79 (m, 2H), 3.11 (app t, J=7.1Hz, 2H), 3.23 (br s, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.22-4.28 (m, 2H), 4.47 (app t, J=6.8Hz, 2H), 4.53-4.60 (m, 2H), 7.07 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (dd, J=5.6, 8.6Hz, 2H), 7.47 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.90 (dd, J=5.1, 8.1Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.86 (br d, J=8.1Hz, 1H), 8.95 (dd, J=1.5, 5.3 Hz, 1H), 9.47 (d, J=1.5Hz, 1H); 质谱 m/z 631 ($(M+1)^+$, 0.8%)。

[0609] 此外,可通过本领域技术人员已知的任意方法将本发明的式(I)的化合物转化为本文所述的任何盐。同样地,可通过本领域技术人员已知的任意方法将本发明的式(I)的化合物的任意盐转化为游离化合物。

[0610] 本发明化合物的药物组合物

[0611] 本发明还涉及包含一种或多种本发明的化合物的药物组合物。可利用这些组合物通过向有此需要的患者给药来实现期望的药理学作用。就本发明而言,患者是需要治疗特定病症或疾病的包括人在内的哺乳动物。因此,本发明包括这样的药物组合物,其包含药学可接受的载体和药学有效量的本发明的化合物或其盐。药学可接受的载体优选是这样的载体,其在与活性成分的有效活性一致的浓度下对患者相对无毒且无害,以致于由所述载体引起的任何副作用不会破坏所述活性成分的有益作用。化合物的药学有效量优选是对正在治疗的特定病症产生结果或者产生影响的量。可使用包括速释、缓释和定时释放制剂在内的任意有效的常规剂量单位形式,将本发明化合物与药学可接受的载体一起以如下方式给药:口服、肠胃外、局部、鼻腔、眼部 (ophthalmically)、眼部 (optically)、舌下、直肠、阴道给药等。

[0612] 对于口服给药,可将所述化合物配制成固体或液体制剂,例如胶囊剂、丸剂、片剂、含锭剂 (troche)、锭剂 (lozenge)、熔胶剂 (melt)、散剂、溶液剂、混悬剂或乳剂,并且可根据本领域已知的用于制备药物组合物的方法来制备。固体单位剂型可为胶囊剂,其可为普通的硬胶囊或软胶囊型,包含例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。

[0613] 在另一实施方案中,可将本发明化合物和常规片剂基质(例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉)一起并与如下物质组合压制成片剂:粘合剂例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶,用于辅助给药后片剂的分解和溶出的崩解剂例如土豆淀粉、藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、西黄蓍胶、阿拉伯胶,用于提高片剂制粒的流动性并且防止片剂材料与片剂模具和冲头的表面粘附的润滑剂例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌,染料,着色剂,以及用于改善片剂的感官性质并使它们更容易被患者接受的调味剂例如薄荷油、冬青油或樱桃香精。用于口服液体剂型的适合的赋形剂包括磷酸二钙和稀释剂例如水和醇(例如乙醇、苯甲醇和聚乙二醇),添加或不添加药学可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。可以存在各种其它物质作为包衣或者用于改变剂量单位的物理形式。例如可用虫胶、糖或二者将片剂、丸剂或胶囊剂包衣。

[0614] 可分散的粉末和颗粒适合用于制备水性混悬剂。它们提供与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散剂或润湿剂和助悬剂的实例为上文提及的那些。还可存在另外的赋形剂例如上文所述的那些甜味剂、调味剂和着色剂。

[0615] 本发明的药物组合物还可为水包油乳剂的形式。油相可为植物油例如液体石蜡、或植物油的混合物。适合的乳化剂可为(1)天然树胶,例如阿拉伯树胶和西黄蓍胶,(2)天

然磷脂,例如大豆磷脂和卵磷脂,(3) 衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,(4) 所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。所述乳剂还可包含甜味剂和调味剂。

[0616] 可通过将所述活性成分悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中或者悬浮在矿物油例如液体石蜡中来配制油性混悬剂。所述油性混悬剂可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。所述混悬剂还可包含一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;以及一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0617] 可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖来配制糖浆剂和酏剂。此类制剂还可包含缓和剂和防腐剂例如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯以及调味剂和着色剂。

[0618] 还可将本发明的化合物以所述化合物的注射剂量进行肠胃外给药,即皮下、静脉内、眼内、滑膜内、肌内或腹膜内给药,所述注射剂量优选在含有药物载体的生理学可接受的稀释剂中,所述药物载体可为无菌液体或液体的混合物,所述液体例如水,盐水,葡萄糖水溶液和相关的糖溶液,醇例如乙醇、异丙醇或十六醇,二醇例如丙二醇或聚乙二醇,甘油缩酮例如 2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇,醚例如聚(乙二醇)400,油,脂肪酸,脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯,所述稀释剂添加或不添加有药学可接受的表面活性剂例如肥皂或去污剂,助悬剂例如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙甲纤维素或羧甲基纤维素,或乳化剂和其它药学辅料。

[0619] 可用于本发明的肠胃外制剂中的示例性的油是那些源于石油、动物、植物或合成来源的油,例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林油和矿物油。适合的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。适合的脂肪酸酯是例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。适合的肥皂包括脂肪酸碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐,且适合的去污剂包括阳离子去污剂例如二甲基二烷基卤化铵、烷基卤化吡啶鎓和烷基胺乙酸盐;阴离子去污剂例如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐和烯烴磺酸盐、烷基硫酸盐和烷基磺基琥珀酸盐、烯烴磺酸盐和烯烴磺基琥珀酸盐、醚硫酸盐和醚磺基琥珀酸盐以及单酸甘油酯硫酸盐和单酸甘油酯磺基琥珀酸盐;非离子型去污剂例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺以及聚(氧乙烯-氧丙烯)、环氧乙烷共聚物或环氧丙烷共聚物;以及两性去污剂例如烷基- β -氨基丙酸盐和 2-烷基咪唑啉季铵盐,以及其混合物。

[0620] 本发明的肠胃外组合物通常会在溶液中包含约 0.5 重量%-约 25 重量%的所述活性成分。还可有利地使用防腐剂和缓冲剂。为了最小化或消除对注射部位的刺激,此类组合物可包含亲水-亲脂平衡(HLB) 优选为约 12-约 17 的非离子表面活性剂。此类制剂中表面活性剂的量优选为约 5 重量%-约 15 重量%。所述表面活性剂可为具有以上 HLB 的单一成分,或者为两种或多种具有期望的 HLB 的成分的混合物。

[0621] 用于肠胃外制剂的示例性表面活性剂是聚乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类例如脱水山梨糖醇单油酸酯,以及环氧乙烷与疏水性基质的高分子量加合物,所述疏水性基质由环氧丙烷和丙二醇缩合形成。

[0622] 所述药物组合物可为注射用无菌水性混悬剂的形式。可根据已知的方法使用如下物质配制此类混悬剂:适合的分散剂或润湿剂和助悬剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,其可为

天然磷脂例如卵磷脂、氧化烯与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七烯氧基鲸蜡醇、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0623] 无菌注射制剂还可为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的注射用无菌溶液剂或混悬剂。可使用的稀释剂和溶剂例如水、林格溶液、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。另外，将无菌不挥发油常规性用作溶剂或悬浮介质。就此而言，可使用任何刺激性小的不挥发油，包括合成的单酸甘油酯或甘油二酯。另外，可将脂肪酸例如油酸用于注射剂的制备中。

[0624] 还可将本发明的组合物以用于药物的直肠给药的栓剂的形式给药。可通过将药物与在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并且因此可在直肠中熔化而释放所述药物的适合的无刺激性的赋形剂混合来制备这些组合物。此类物质是例如可可脂和聚乙二醇。

[0625] 本发明的方法中使用的另一种制剂利用透皮递送装置（“贴剂”）。此类透皮贴剂可用于提供可控量的本发明化合物的连续或非连续输入。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和使用是本领域公知的（参见例如 1991 年 6 月 11 日公告的第 5,023,252 号美国专利，其援引加入本文）。可将此类贴剂构造成用于连续地、脉冲式或按需递送药剂。

[0626] 用于肠胃外给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体微球、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

[0627] 可能需要或必须通过机械递送装置将所述药物组合物递送至患者。用于递送药剂的机械递送装置的构造和使用是本领域公知的。例如将药物直接给药至脑的直接技术通常涉及将药物递送导管置入患者的脑室系统以绕过血脑屏障。用于将药剂运输至身体的特定解剖学位置的一种此类植入式递送系统记载于 1991 年 4 月 30 日公告的第 5,011,472 号美国专利。

[0628] 本发明的组合物必须或视需要还可包含通常被称作载体或稀释剂的其它常规的药学可接受的制剂成分。可使用将此类组合物制备成适合的剂型的常规操作。此类成分和操作包括记载于如下参考文献中的那些，所述参考文献均援引加入本文：Powell, M. F. 等人, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R. G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999) - Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; 以及 Nema, S. 等人, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171。

[0629] 适当时可用于将所述组合物配制成用于预期的给药途径的常用药物成分包括：

[0630] 酸化剂（实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸）；

[0631] 碱化剂（实例包括但不限于氨水、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺 (triethanolamine)、三乙醇胺 (trolamine)）；

[0632] 吸附剂（实例包括但不限于粉状纤维素和活性炭）；

[0633] 气雾剂抛射剂（实例包括但不限于二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{C}_1\text{C}-\text{CClF}_2$ 和 CClF_3 ）；

[0634] 驱空气剂 (air displacement agent)（实例包括但不限于氮气和氩气）；

- [0635] 抗真菌防腐剂（实例包括但不限于苯甲酸、尼泊金丁酯、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯甲酸钠）；
- [0636] 抗菌防腐剂（实例包括但不限于苯扎氯铵、苜索氯铵、苯甲醇、西吡氯铵、三氯叔丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞）；
- [0637] 抗氧化剂（实例包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠）；
- [0638] 粘合物质（实例包括但不限于嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅酮、聚硅氧烷以及苯乙烯-丁二烯共聚物）；
- [0639] 缓冲剂（实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠以及柠檬酸钠二水合物）；
- [0640] 载体（实例包括但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香剂糖浆、芳香剂酞剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙皮糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌的氯化钠注射液和抑菌的注射用水）；
- [0641] 螯合剂（实例包括但不限于依地酸钠和依地酸）；
- [0642] 着色剂（实例包括但不限于FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、焦糖以及氧化铁红）；
- [0643] 澄清剂（实例包括但不限于膨润土）；
- [0644] 乳化剂（实例包括但不限于阿拉伯胶、聚西托醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯 50 单硬脂酸酯）；
- [0645] 成胶囊剂（实例包括但不限于明胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素）；
- [0646] 香料（实例包括但不限于茴香油、肉桂油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油和香草醛）；
- [0647] 湿润剂（实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨糖醇）；
- [0648] 研磨剂（实例包括但不限于矿物油和甘油）；
- [0649] 油（实例包括但不限于花生油 (arachis oil)、矿物油、橄榄油、花生油 (peanut oil)、芝麻油和植物油）；
- [0650] 软膏基质（实例包括但不限于羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇软膏、凡士林油、亲水凡士林油、白色软膏、黄色软膏以及玫瑰水软膏）；
- [0651] 渗透增强剂（透皮递送）（实例包括但不限于一元或多元醇类、一价或多价醇类、饱和或不饱和脂肪醇类、饱和或不饱和脂肪酯类、饱和或不饱和二羧酸类、精油类、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜类、酰胺类、醚类、酮类和脲类）；
- [0652] 增塑剂（实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油）；
- [0653] 溶剂（实例包括但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯化水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水）；
- [0654] 硬化剂（实例包括但不限于鲸蜡醇、十六烷基酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡）；
- [0655] 栓剂基质（实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇（混合物））；
- [0656] 表面活性剂（实例包括但不限于苯扎氯铵、壬苯醇醚 10、辛苯昔醇 9、聚山梨酯 80、十二烷基硫酸钠和脱水山梨糖醇单棕榈酸酯）；

[0657] 助悬剂（实例包括但不限于琼脂、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄耆胶和硅酸镁铝）；

[0658] 甜味剂（实例包括但不限于阿司帕坦、葡萄糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖）；

[0659] 片剂抗粘附剂（实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石）；

[0660] 片剂粘合剂（实例包括但不限于阿拉伯胶、藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、非交联聚乙烯吡咯烷酮和预胶化淀粉）；

[0661] 片剂和胶囊剂稀释剂（实例包括但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨糖醇和淀粉）；

[0662] 片剂包衣剂（实例包括但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素和虫胶）；

[0663] 片剂直接压制赋形剂（实例包括但不限于磷酸氢钙）；

[0664] 片剂崩解剂（实例包括但不限于藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、泼拉克林钾（polacrillin potassium）、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、淀粉羟乙酸钠和淀粉）；

[0665] 片剂助流剂（实例包括但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石）；

[0666] 片剂润滑剂（实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌）；

[0667] 片剂/胶囊剂遮光剂（实例包括但不限于二氧化钛）；

[0668] 片剂抛光剂（实例包括但不限于巴西棕榈蜡和白蜡）；

[0669] 增稠剂（实例包括但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡）；

[0670] 张度剂（实例包括但不限于葡萄糖和氯化钠）；

[0671] 增粘剂（实例包括但不限于藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠和黄耆胶）；以及

[0672] 润湿剂（实例包括但不限于十七烯氧基鲸蜡醇（heptadecaethylene oxycetanol）、卵磷脂、山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯）。

[0673] 本发明的药物组合物可举例如下：

[0674] 无菌静脉内溶液剂：可使用无菌注射用水制备本发明的期望化合物的 5mg/mL 溶液，可视需要调节 pH。用无菌 5% 葡萄糖将所述溶液稀释至 1-2mg/mL 用于给药，并且在约 60min 内以静脉内输注给药。

[0675] 用于静脉内给药的冻干粉：可用 (i) 100-1000mg 的冻干粉形式的本发明的期望化合物，(ii) 32-327mg/mL 柠檬酸钠，和 (iii) 300-3000mg 葡聚糖 40 制备无菌制剂。用无菌注射用盐水或 5% 葡萄糖将该制剂复溶至 10-20mg/mL 的浓度，然后用盐水或 5% 葡萄糖进一步稀释至 0.2-0.4mg/mL，并且静脉内推注或在 15-60 分钟内静脉内输注给药。

[0676] 肌内注射混悬剂：可制备以下溶液剂或混悬剂用于肌内注射：

[0677] 50mg/mL 期望的水不溶性的本发明化合物

[0678] 5mg/mL 羧甲基纤维素钠

[0679] 4mg/mL TWEEN80

[0680] 9mg/mL 氯化钠

[0681] 9mg/mL 苯甲醇

[0682] **硬胶囊剂**:通过各自用 100mg 粉状活性成分、150mg 乳糖、50mg 纤维素和 6mg 硬脂酸镁填充标准的两片式硬胶囊来制备大量的单位胶囊剂。

[0683] **软胶囊剂**:制备活性成分在可消化的油例如大豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物并且通过容积式泵注入熔化的明胶中以形成包含 100mg 所述活性成分的软胶囊。将胶囊洗涤并干燥。可将所述活性成分溶解于聚乙二醇、甘油和山梨糖醇的混合物中以制备水混溶性药物混合物。

[0684] **片剂**:通过常规操作制备大量片剂,使得剂量单位包含 100mg 活性成分、0.2mg 胶体二氧化硅、5mg 硬脂酸镁、275mg 微晶纤维素、11mg 淀粉和 98.8mg 乳糖。可采用适当的水性和非水性包衣以增加适口性、改善外观和稳定性或延迟吸收。

[0685] **速释片剂 / 胶囊剂**:这些是通过常规方法和新方法制备的固体口服剂型。不需用水而将这些单位口服,用于药物的即刻溶出和递送。将所述活性成分混合在包含诸如糖、明胶、果胶和甜味剂的成分的液体中。通过冷冻干燥和固态萃取技术使这些液体固化成固体片剂或囊片。可将药物化合物与粘弹性和热弹性的糖和聚合物或泡腾组分一起压片以制备在不需要水的条件下速释的多孔基质。

[0686] 组合治疗

[0687] 可将本发明的化合物作为唯一药剂给药或者与一种或多种其他药剂组合给药,其中所述组合不会引起不可接受的不良作用。本发明还涉及此类组合。例如,可将本发明的化合物与已知的抗过度增殖性疾病或其他适应症的药剂等以及与它们的混合物和组合进行组合。其他适应症药剂包括但不限于抗血管生成剂、有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢剂、DNA- 嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂或抗激素。

[0688] 另外的药剂可为依维莫司 (afinitor)、阿地白介素、阿仑膦酸、 α -干扰素 (alfaferone)、阿利维 A 酸、别嘌醇、注射用别嘌醇钠 (aloprim)、盐酸帕洛诺司琼注射剂 (aloxi)、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨磷汀、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、多拉司琼片 (anzmet)、阿法达贝泊汀注射剂 (aranesp)、arglabin、三氧化二砷、依西美坦片、5- 氮杂胞苷、硫唑嘌呤、BAY80-6946、BCG 或 tice BCG、抑氨肽酶 (bestatin)、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸酯钠、贝沙罗汀、硫酸博来霉素、溴尿苷、硼替佐米、白消安、降钙素、阿仑单抗 (campath)、卡培他滨、卡铂、比卡鲁胺、cefesone、西莫白介素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、克拉屈滨、氯膦酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、枸橼酸柔红霉素脂质体 (DaunoXome)、地塞米松、地塞米松磷酸钠、戊酸雌二醇、地尼白介素 2 (denileukin diftitox)、甲基氢化泼尼松、地洛瑞林、右雷佐生、己烯雌酚、氟康唑、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、屈大麻酚、DW-166HC、醋酸亮丙瑞林 (eligard)、拉布立酶注射剂 (elitek)、盐酸表柔比星注射剂 (ellence)、阿瑞吡坦胶囊 (emend)、表柔比星、阿法依伯汀 (epoetin alfa)、阿法依伯汀 (epogen)、依他铂、左旋咪唑、雌二醇 (estrace)、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、炔雌醇、氨磷汀、依替膦酸、依托泊苷注射剂、依托泊苷、法倔唑、farston、非格司亭、非那雄胺、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、单磷酸 5- 氟脱氧尿苷、5- 氟尿嘧啶 (5-FU)、氟甲睾酮、氟他胺、福美坦、fosteabine、福莫司汀、氟维司群、 γ -球蛋白 (gammagard)、吉西他滨、吉姆单抗、甲磺酸伊马替尼 (gleevec)、卡氮芥糯米纸胶囊剂 (gliadel)、戈舍

瑞林、盐酸格拉司琼、组氨瑞林、托泊替康 (hycamtin)、氢化可的松、红羟基壬基腺嘌呤 (eyrthro-hydroxynonyladenine)、羟基脲、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、 α 干扰素、 $\alpha 2$ 干扰素、 $\alpha -2A$ 干扰素、 $\alpha -2B$ 干扰素、 $\alpha -n1$ 干扰素、 $\alpha -n3$ 干扰素、 β 干扰素、 $\gamma -1a$ 干扰素、白介素 -2、干扰素 α (intron A)、吉非替尼片 (iressa)、伊立替康、格拉司琼、硫酸香菇多糖、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、左亚叶酸钙盐 (levofolinic acid calcium salt)、左甲状腺素钠 (levothroid)、左甲状腺素钠 (levoxyl)、洛莫司汀、氯尼达明、屈大麻酚、氮芥、甲钴胺、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、酯化雌激素片 (menest)、6- 巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、美特维克、米替福新、米诺环素、丝裂霉素 C、米托坦、米托蒽醌、曲洛司坦 (Modrenal)、Myocet、奈达铂、非格司亭 (neulasta)、重组人白介素 11 (neumega)、非格司亭 (neupogen)、尼鲁米特、他莫昔芬、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽、盐酸昂丹司琼、头孢沙定 (orapred)、奥沙利铂、紫杉醇、泼尼松磷酸钠 (pediapred)、培门冬酶、派罗欣、喷司他丁、溶链菌 (picibanil)、盐酸毛果芸香碱、吡柔比星、普卡霉素、吡吩姆钠、泼尼莫司汀、泼尼松龙、泼尼松、马雌激素、丙卡巴肼、重组人类红细胞生成素 α 、雷替曲塞、RDEA119、重组人干扰素 $\beta 1a$ 注射液 (rebif)、铼 -186 羟乙膦酸盐、利妥昔单抗、罗扰素 (roferon-A)、罗莫肽、盐酸毛果芸香碱 (salagen)、奥曲肽、沙格司亭、司莫司汀、西佐喃、索布佐生、泼尼松龙、磷乙天冬氨酸、干细胞疗法、链佐星、氯化锶 89、左甲状腺素钠、他莫昔芬、坦洛新、他索纳明、鞣内酯、多西他赛注射液 (taxotere)、替西白介素、替莫唑胺、替尼泊苷、丙酸睾酮、甲睾酮、硫鸟嘌呤、塞替派、促甲状腺素、替鲁膦酸、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、甲氨蝶呤 (trexall)、三甲基三聚氰胺、三甲曲沙、醋酸曲普瑞林、扑酸曲普瑞林、UFT、尿苷、戊柔比星、维司力农、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、维鲁利秦、右雷佐生、净司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer)、昂丹司琼、ABI-007、acolbifene、干扰素 $\gamma -1b$ (actimmune)、affinitak、氨基蝶呤、阿佐昔芬、asoprisnil、阿他美坦、阿曲生坦、索拉非尼 (sorafenib)、贝伐珠单抗 (avastin)、CCI-779、CDC-501、塞来昔布、西妥昔单抗、克立那托、醋酸环丙孕酮、地西他滨、DN-101、多柔比星 -MTC、dSLIM、度他雄胺、edotecarin、依氟鸟氨酸、依沙替康、芬维 A 胺、二盐酸组胺、组氨瑞林水凝胶植入剂、钇 -166DOTMP、伊班膦酸、 γ 干扰素、PEG 化干扰素 $\alpha -2b$ (intron-PEG)、伊沙匹隆 (ixabepilone)、匙孔血蓝蛋白 (keyhole limpet hemocyanin)、L-651582、兰瑞肽、拉索昔芬、libra、法尼醇蛋白转移酶抑制剂 (lonafarnib)、米泼昔芬、米诺膦酸 (minodronate)、MS-209、MTP-PE 脂质体、MX-6、那法瑞林、奈莫柔比星、新伐司他、诺拉曲赛、oblimersen、onco-TCS、osidem、聚谷氨酸紫杉醇、帕米膦酸二钠、PN-401、QS-21、夸西洋、R-1549、雷洛昔芬、豹蛙酶、13- 顺式 - 视黄酸、沙铂、西奥骨化醇、T-138067、盐酸厄洛替尼片 (tarceva)、taxoprexin、 $\alpha -1$ 胸腺素、噻唑呋林、替吡法尼 (tipifarnib)、替拉扎明、TLK-286、托瑞米芬、TransMID-107R、伐司朴达、伐普肽、瓦他拉尼 (vatalanib)、维替泊芬、长春氟宁、Z-100、唑来膦酸或它们的组合。

[0689] 在本发明的一实施方案中，如本文所定义的通式 (I) 的化合物可任选地与以下中的一种或多种组合给药： ^{131}I -chTNT、阿巴瑞克、阿比特龙、阿柔比星、阿地白介素、阿伦珠单抗、阿利维 A 酸、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、arglabin、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、巴利昔单抗、BAY80-6946、BAY1000394、BAY86-9766 (RDEA119)、贝洛替康 (belotecan)、苯达莫司汀、贝伐单抗、贝沙罗汀、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、硼

替佐米、布舍瑞林、白消安、卡巴他赛 (cabazitaxel)、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡铂、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗 (catumaxomab)、塞来昔布、西莫白介素、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨、克立他酶 (crisantaspase)、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、达贝泊汀 α 、达沙替尼 (dasatinib)、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克 (degarelix)、地尼白介素 2 (denileukin diftitox)、德尼单抗 (denosumab)、地洛瑞林、二溴螺氯铵、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星 + 雌酮、依库丽单抗 (eculizumab)、依决洛单抗、依利醋铵、伊屈泼帕 (eltrombopag)、内皮他丁、依诺他滨、表柔比星、环硫雄醇、依泊亭 α 、依泊亭 β 、依铂、艾日布林 (eribulin)、埃罗替尼、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法倔唑、非格司亭、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、福美司坦、福莫司汀、氟维司群、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥单抗、谷胱甘肽 (glutxim)、戈舍瑞林、二盐酸组胺、组胺瑞林、羟基脲、I-125 籽、伊班膦酸、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、伊匹单抗、伊立替康、伊沙匹隆、兰瑞肽、拉帕替尼、来那度胺、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、麦角乙脲、洛铂、洛莫司汀、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、美雄烷、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、氨基酮戊酸甲酯、甲睾酮、米伐木肽、米替福新、米铂 (miriplatin)、二溴甘露醇、米托胍脲、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、奈达铂、奈拉滨、尼洛替尼、尼鲁米特、尼妥珠单抗、尼莫司汀、尼曲吡啶 (nitracrine)、奥法木单抗、奥美拉唑、奥普瑞白介素、奥沙利铂、p53 基因疗法、紫杉醇、帕利夫明、钋 -103 籽、帕米膦酸、帕尼单抗、帕唑帕尼、培门冬酶、PEG- 依泊亭 β (甲氧基 PEG- 依泊亭 β)、聚乙二醇非格司亭 (pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素 α -2b、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、培磷酰胺、毕西巴尼、吡柔比星、普乐沙福、普卡霉素、聚氨基葡萄糖 (poliglusam)、聚磷酸雌二醇、多糖 -K、吡吩姆钠、普拉曲沙、泼尼氮芥、丙卡巴肼、喹高利特、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀、丙亚胺、瑞戈非尼、利塞膦酸、利妥昔单抗、罗咪酯肽、咯咪珀咯、沙格司亭、sipuleucel-T、西佐糖、索布佐生、甘氨双唑钠、索拉非尼、链脲霉素、舒尼替尼、他拉泊芬、他米巴罗汀、他莫昔芬、他索纳明、替西白介素、替加氟、替加氟 + 吉莫斯特 + 奥替拉西、替莫泊芬、替莫唑胺、替西罗莫司、替尼泊苷、睾酮、替曲膦、沙利度胺、塞替派、胸腺法新 (thymalfasin)、硫鸟嘌呤、塔西单抗、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲贝替定、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦、曲普瑞林、曲洛磷胺、色氨酸、乌苯美司、戊柔比星、凡德他尼、伐普肽、威罗菲尼、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、伏立诺他、氟氯唑、钇 -90 玻璃微珠、净司他丁、净司他丁斯酯、唑来膦酸、佐柔比星。

[0690] 可加入所述组合物中的任选的抗过度增殖药剂包括但不限于第 11 版默克索引 (1996) (援引加入本文) 中的癌症化疗药物方案中所列的化合物, 例如门冬酰胺酶、博来霉素、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、门冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、多柔比星 (阿霉素)、表柔比星、依托泊苷、5- 氟尿嘧啶、六甲蜜胺、羟基脲、异环磷酰胺、伊立替康、甲酰四氢叶酸、洛莫司汀、氮芥、6- 巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、米托蒽醌、泼尼松龙、泼尼松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、链佐星、他莫西芬、硫鸟嘌呤、托泊替康、长春碱、长春新碱以及长春地辛。

[0691] 适合与本发明的组合物一起使用的其他抗过度增殖药剂包括但不限于 Goodman

and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(第9版), Molinoff 等人编辑, McGraw-Hill 出版, 第 1225-1287 页 (1996) (援引加入本文) 中公认用于肿瘤疾病治疗的那些化合物, 例如氨鲁米特、L- 门冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5- 氮杂胞苷、克拉屈滨、白消安、己烯雌酚、2', 2' - 二氟脱氧胞苷、多西他赛、红羟基壬基腺嘌呤、炔雌醇、5- 氟脱氧尿苷、单磷酸 5- 氟脱氧尿苷、磷酸氟达拉滨、氟甲睾酮、氟他胺、己酸羟孕酮、伊达比星、干扰素、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、米托坦、紫杉醇、喷司他丁、N- 磷酸基乙酰基-L- 天冬氨酸盐 (PALA)、普卡霉素、司莫司汀、替尼泊苷、丙酸睾酮、噻替派、三甲基三聚氰胺、尿苷以及长春瑞滨。

[0692] 适合与本发明的组合物一起使用的其他抗过度增殖药剂包括但不限于其他抗癌药剂例如埃博霉素及其衍生物、伊立替康、雷洛昔芬和托泊替康。

[0693] 还可将本发明的化合物与蛋白质治疗剂组合给药。适用于治疗癌症或其他血管生成病症并且适于和本发明的组合物一起使用的此类蛋白质治疗剂包括但不限于干扰素 (例如 α 、 β 或 γ 干扰素)、超激动性单克隆抗体、Tuebingen、TRP-1 蛋白质疫苗、Colostrinin、抗-FAP 抗体、YH-16、吉姆单抗、英夫利昔单抗、西妥昔单抗、曲妥珠单抗、地尼白介素 2、利妥昔单抗、 α 1 胸腺素、贝伐珠单抗、美卡舍明、美卡舍明林菲培 (mecasermin rinfabate)、奥普瑞白介素、那他珠单抗、rhMBL、MFE-CP1+ZD-2767-P、ABT-828、ErbB2- 特异免疫毒素、SGN-35、MT-103、林菲培 (rinfabate)、AS-1402、B43- 染料木黄酮、L-19 系放射免疫治疗剂、AC-9301、NY-ESO-1 疫苗、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m) CRP、MORAb-009、阿维库明 (aviscumine)、MDX-1307、Her-2 疫苗、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1. 3、IGN-311、内皮抑素、伏洛昔单抗 (volociximab)、PR0-1762、来沙木单抗 (lexatumumab)、SGN-40、帕妥珠单抗 (pertuzumab)、EMD-273063、L19-IL-2 融合蛋白、PRX-321、CNT0-328、MDX-214、替加泊肽 (tigapotide)、CAT-3888、拉贝珠单抗 (labetuzumab)、发射 α 粒子的放射性同位素交联的林妥珠单抗、EM-1421、HyperAcute 疫苗、西莫白介素单抗 (tucotuzumab celmoleukin)、加利昔单抗 (galiximab)、HPV-16-E7、Javelin- 前列腺癌、Javelin- 黑素瘤、NY-ESO-1 疫苗、EGF 疫苗、CYT-004-MelQbG10、WT1 肽、奥戈伏单抗 (oregovomab)、ofatumumab、扎鲁木单抗 (zalutumumab)、贝辛白介素 (cintredekin besudotox)、WX-G250、Albuferon、aflibercept、地诺单抗 (denosumab)、疫苗、CTP-37、依芬古单抗 (efungumab) 或 ^{131}I -chTNT-1/B。用作蛋白质治疗剂的单克隆抗体包括但不限于莫罗单抗-CD3、阿昔单抗、依决洛单抗、达珠单抗、吉妥单抗 (gentuzumab)、阿仑珠单抗、替伊莫单抗 (ibritumomab)、西妥昔单抗、贝伐珠单抗、依法珠单抗 (efalizumab)、阿达木单抗 (adalimumab)、奥马珠单抗 (omalizumab)、莫罗单抗-CD3、利妥昔单抗、达珠单抗、曲妥珠单抗、帕利珠单抗、巴利昔单抗以及英夫利昔单抗。

[0694] 如本文所定义的式 (I) 的化合物可任选地与下列一种或多种组合给药: ARRY-162、ARRY-300、ARRY-704、AS-703026、AZD-5363、AZD-8055、BEZ-235、BGT-226、BKM-120、BYL-719、CAL-101、CC-223、CH-5132799、deforolimus、E-6201、因扎托雷 (enzastaurin)、GDC-0032、GDC-0068、GDC-0623、GDC-0941、GDC-0973、GDC-0980、GSK-2110183、GSK-2126458、GSK-2141795、MK-2206、novolimus、OSI-027、哌立福辛、PF-04691502、PF-05212384、PX-866、雷帕霉素、RG-7167、RO-4987655、RO-5126766、司美替尼 (selumetinib)、TAK-733、trametinib、曲西立滨、UCN-01、WX-554、XL-147、XL-765、佐他

莫司 (zotarolimus)、ZSTK-474。

[0695] 一般而言,将细胞毒性剂和 / 或细胞抑制剂与本发明的化合物或组合物组合使用会起到以下作用:

[0696] (1) 与单独给药任一种药剂相比在减少肿瘤生长或者甚至消除肿瘤方面产生更好的功效,

[0697] (2) 允许给药更少量的所给药的化疗药剂,

[0698] (3) 提供化疗剂治疗,其被患者良好地耐受并且具有的有害药理学并发症比在单一药剂化疗和某些其他组合疗法中所观察到的少,

[0699] (4) 允许治疗范围更广的哺乳动物特别是人的不同癌症类型,

[0700] (5) 提供受治疗患者中更高的应答率,

[0701] (6) 与标准的化疗治疗相比提供受治疗患者中更长的存活时间,

[0702] (7) 提供更长的肿瘤进展时间,和 / 或

[0703] (8) 与其他癌症药剂组合产生拮抗效应的已知情况相比,得到至少与单独使用的药剂一样好的功效和耐受性。

[0704] 使细胞对放射敏感的方法

[0705] 在本发明的一个不同的实施方案中,本发明的化合物可用于使细胞对放射敏感。即,在细胞的放射治疗之前用本发明的化合物治疗细胞使得所述细胞与未用本发明的化合物进行任何治疗时所述细胞的情况相比更容易发生 DNA 损伤和细胞死亡。在一个方面中,用至少一种本发明的化合物治疗细胞。

[0706] 因此,本发明还提供杀灭细胞的方法,其中将一种或多种本发明的化合物与常规放射疗法一起施用于细胞。

[0707] 本发明还提供使细胞更容易发生细胞死亡的方法,其中在治疗所述细胞前用一种或多种本发明的化合物治疗所述细胞以引起或诱导细胞死亡。在一个方面中,用一种或多种本发明的化合物治疗所述细胞后,用至少一种化合物、至少一种方法或它们的组合治疗所述细胞以引起 DNA 损伤从而用于抑制正常细胞的功能或杀灭所述细胞。

[0708] 在一个实施方案中,通过用至少一种 DNA 损伤剂治疗细胞将所述细胞杀灭。即,用一种或多种本发明的化合物治疗细胞使所述细胞对细胞死亡敏感后,用至少一种 DNA 损伤剂治疗所述细胞以杀灭所述细胞。用于本发明中的 DNA 损伤剂包括但不限于化疗剂(例如顺铂)、电离辐射(X-射线、紫外线辐射)、致癌剂和致突变剂。

[0709] 在另一实施方案中,通过用至少一种方法治疗细胞以引起或诱导 DNA 损伤将所述细胞杀灭。此类方法包括但不限于:激活细胞信号转导途径(当所述途径被激活时引起 DNA 损伤)、抑制细胞信号转导途径(当所述途径被抑制时引起 DNA 损伤)以及诱导细胞中的生物化学变化(其中所述变化引起 DNA 损伤)。作为非限制性实例,可抑制细胞中的 DNA 修复途径,由此阻止 DNA 损伤的修复并且导致细胞中 DNA 损伤的异常积累。

[0710] 在本发明的一个方面,在进行辐射或进行引起细胞中 DNA 损伤的其它诱导之前给药本发明的化合物。在本发明的另一方面,在进行辐射或进行引起细胞的 DNA 损伤的其它诱导的同时给药本发明的化合物。在本发明的又一方面,在进行辐射或进行引起细胞的 DNA 损伤的其它诱导开始之后立即给药本发明的化合物。

[0711] 在另一方面,所述细胞在体外。在另一实施方案中,所述细胞在体内。

[0712] 如上文所述,已令人惊讶地发现本发明的化合物有效地抑制 allo-MEK 并且因此可用于治疗或预防不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,或者伴有不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由 allo-MEK 介导的,例如血液肿瘤、实体瘤和 / 或它们的转移,如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其他妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和 / 或它们的转移。

[0713] 因此,根据另一方面,本发明涉及如本文所述和定义的通式 (I) 的化合物、其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物、或盐特别是药学可接受的盐、或者它们的混合物,其用于治疗或预防如上文所述的疾病。

[0714] 因此,本发明的另一特定方面是上述通式 (I) 化合物在制备用于治疗或预防疾病的药物组合物中的用途。

[0715] 前两段中所提及的疾病是由不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病,或者伴有不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由 Mps-1 介导的,例如血液肿瘤、实体瘤和 / 或它们的转移,如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其他妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和 / 或它们的转移。

[0716] 在本发明的语境中,特别是如本文所使用的在“不适当的免疫应答或不适当的细胞炎症应答”的语境中,术语“不适当的”应理解为优选表示比正常应答更弱或更强并且与所述疾病的病理相关、引起或导致所述疾病的病理的应答。

[0717] 优选地,所述用途是用于疾病的治疗或预防,其中所述疾病是血液肿瘤、实体瘤和 / 或它们的转移。

[0718] 治疗过度增殖性病征的方法

[0719] 本发明涉及使用本发明化合物及其组合物治疗哺乳动物的过度增殖性病征的方法。可利用化合物来抑制、阻断、降低、减少(等等)细胞增殖和 / 或细胞分裂和 / 或引起凋亡。该方法包括向有此需要的包括人在内的哺乳动物给药一定量的可有效治疗所述病征的本发明化合物、其药学可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯等。过度增殖性病征包括但不限于银屑病、瘢痕疙瘩和其他影响皮肤的增生、良性前列腺增生(BPH)、实体瘤例如乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌以及它们的远端转移。所述病症还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0720] 乳腺癌的实例包括但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

[0721] 呼吸道癌症的实例包括但不限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌以及支气管腺瘤和

胸膜肺母细胞瘤。

[0722] 脑癌的实例包括但不限于脑干和下丘脑胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤以及神经外胚层瘤和松果体瘤。

[0723] 男性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。女性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤。

[0724] 消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0725] 泌尿道肿瘤包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌以及人乳头状肾癌。

[0726] 眼癌包括但不限于眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0727] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌（有或无纤维板层变异的肝细胞癌）、胆管上皮癌（肝内胆管癌）和混合性肝细胞胆管上皮癌。

[0728] 皮肤癌包括但不限于鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、恶性黑素瘤、梅克尔细胞皮肤癌以及非黑素瘤皮肤癌。

[0729] 头颈癌包括但不限于喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌、口腔癌以及鳞状上皮细胞。淋巴瘤包括但不限于爱滋病相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病以及中枢神经系统淋巴瘤。

[0730] 肉瘤包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤以及横纹肌肉瘤。

[0731] 白血病包括但不限于急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病以及多毛细胞白血病。

[0732] 这些病症已在人类中得到良好的表征，但是还以相似的病因学存在于其他哺乳动物中，并且可通过给药本发明的药物组合物进行治疗。

[0733] 本文件通篇提及的术语“治疗”的使用是常规的，例如为了抵抗、减轻、减少、缓解、改善诸如肉瘤的疾病或病症的情况等。

[0734] 治疗激酶病症的方法

[0735] 本发明还提供用于治疗与异常的丝裂原胞外激酶活性相关的病症的方法，所述病症包括但不限于中风、心力衰竭、肝大、心脏扩大症、糖尿病、阿尔茨海默氏病、囊性纤维化病、异种移植物排斥的症状、感染性休克或哮喘。

[0736] 有效量的本发明化合物可用于治疗此类病症，包括上文背景技术部分提及的那些疾病（例如癌症）。而且，可用本发明的化合物治疗此类癌症和其他疾病，而与作用机制和/或所述激酶与所述病症的关系无关。

[0737] 短语“异常的激酶活性”或“异常的酪氨酸激酶活性”包括编码所述激酶的基因或其编码的多肽的任何异常表达或活性。此类异常活性的实例包括但不限于所述基因或多肽的过度表达；基因扩增；产生组成型活性的或高活性的激酶活性的突变；基因突变、缺失、置换、添加等。

[0738] 本发明还提供抑制激酶活性特别是丝裂原胞外激酶活性的方法，所述方法包括给药有效量的本发明化合物，包括其盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物、前药（例如酯）以及其非对映异构体形式。可在细胞中（例如体外）或在哺乳动物个体特别是需要治疗的

人类患者的细胞中抑制激酶活性。

[0739] 治疗血管生成病症的方法

[0740] 本发明还提供治疗与过度和 / 或异常的血管生成相关的病症和疾病的方法。

[0741] 血管生成的不适当表达和异常表达对生物体可能是有害的。许多病理状态与无关 (extraneous) 血管的生长相关。这些包括例如糖尿病性视网膜病、缺血性视网膜静脉阻塞以及早产儿视网膜病 [Aiello 等人, *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480 ;Peer 等人, *Lab. Invest.* 1995, 72, 638]、年龄相关性黄斑变性 [AMD ;参见 Lopez 等人 *Invest. Ophthalmol. Vis. Vis.* 1996, 37, 855]、新生血管性青光眼、银屑病、晶体后纤维增生症、血管纤维瘤、炎症、类风湿性关节炎 (RA)、再狭窄、支架内再狭窄、血管移植后再狭窄等。另外,与癌组织和肿瘤组织相关的血液供给增加促进生长,导致快速的肿瘤增大和转移。此外,肿瘤中新血管和淋巴管的生长为癌变细胞 (renegade cells) 提供了离开途径,促进转移并且导致癌症扩散。因此,可使用本发明的化合物来治疗和 / 或预防任何前文提及的血管生成病症,其方式例如抑制和 / 或减少血管形成 ;抑制、阻断、降低、减少 (等等) 内皮细胞增殖或与血管生成相关的其他类型,以及引起此类细胞的细胞死亡或凋亡。

[0742] 剂量和给药

[0743] 基于已知用来评价用于治疗过度增殖性病症和血管生成病症的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验以及通过用于确定对哺乳动物中上文所述病症的治疗的标准药理学试验,并且通过将这些结果与用于治疗这些病症的已知药物的结果进行比较,可容易地确定用于治疗每一种期望适应症的本发明化合物的有效剂量。在这些病症之一的治疗中所给药的活性成分的量可根据如下考量而发生很大变化 :所使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、疗程、受治疗患者的年龄和性别以及被治疗病症的性质和程度。

[0744] 待给药的活性成分的总量一般为约 0.001mg/kg- 约 200mg/kg 体重 / 天,并且优选约 0.01mg/kg- 约 20mg/kg 体重 / 天。临床上有用的给药方案会是每日一至三次的给药至每周一次的给药。另外,“停药期”(其中在某一段时间内不给予患者药物)对于药理学效力和耐受性之间的整体平衡可能是有利的。单位剂量可包含约 0.5mg- 约 1500mg 活性成分,并且可每日一次或多次地给药,或者少于每日一次地给药。通过包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射在内的注射以及使用输注技术给药的平均每日剂量优选可以为 0.01-200mg/kg 总体重。平均每日直肠剂量方案优选为 0.01-200mg/kg 总体重。平均每日阴道剂量方案优选为 0.01-200mg/kg 总体重。平均每日局部剂量方案优选为每日一至四次给药 0.1-200mg。透皮浓度优选为维持 0.01-200mg/kg 的每日剂量所需要的浓度。平均每日吸入剂量方案优选为 0.01-100mg/kg 总体重。

[0745] 当然每一名患者的具体的起始剂量和维持剂量方案会根据以下因素而变化 :临床诊断医生所确定的病症的性质和严重度、所使用的具体化合物的活性、所述患者的年龄和整体健康状况、给药时间、给药途径、药物的排泄速率、药物组合等。因此,本发明的化合物、其药学可接受的盐、酯或组合物的期望的治疗方式和给药数量可由本领域技术人员利用常规的治疗试验来确定。

[0746] 优选地,所述方法所针对的疾病是血液肿瘤、实体瘤和 / 或它们的转移。

[0747] 本发明的化合物尤其可用于治疗和防止 (即预防) 肿瘤生长和转移,特别是接受或未接受所述肿瘤生长的预防治疗的所有适应症和阶段的实体瘤的肿瘤生长和转移。

[0748] 具体的药理学性质或药物性质的测定方法是本领域技术人员公知的。

[0749] 本文描述的实施例测定实验用于举例说明本发明并且本发明不限于所提供的实施例。

[0750] 生物学评价

[0751] 本发明化合物的效用可以通过例如下述体外肿瘤细胞增殖实验中它们的体外活性来说明。本领域中已很好地确定了体外肿瘤细胞增殖实验中的活性与临床环境中抗肿瘤活性之间的联系。例如，紫杉醇 (Silvestrini 等人, 1993)、泰索帝 (Bissery 等人, 1995) 和拓扑异构酶抑制剂 (Edelman&Gandara. 1996) 的治疗效果是由体外肿瘤增殖测定中的效用证明的。

[0752] 通过本领域公知的体外、先体外后体内和体内测定可以表明本发明化合物的活性。例如，为了表明本发明化合物的活性，可以采用以下测定。

[0753] 生物学测定

[0754] 在所选的生物学测定中将实施例测试一次或多次。当测试多于一次时，以平均值或中间值的形式报告数据，其中：

[0755] • 平均值，还被称为算术平均值，表示所获得的值的总数除以所测试的次数，并且

[0756] • 中间值表示当以升序或降序排列时数值组的中位数。如果在数据集中的数值的个数为奇数，则中间值为中间的数值。如果在数据集中的数值的个数为偶数，则中值为两个中间的数值的算术平均值。

[0757] 一次或多次合成实施例。当多于一次合成时，来自生物学测定的数据表示利用通过测试一个或多个合成批次而获得的数据集来进行计算的平均值或中间值。

[0758] 在 PI3K α 激酶试验中化合物的抑制百分比和 IC₅₀ 值的测定

[0759] 采用如下所述的基于 HTRF 的 PI3K 抑制测定来定量本发明化合物的 PI3K α 抑制活性。

[0760] 化学品和测定材料

[0761] 作为用于激酶反应本身和定量反应产物的试剂，使用来自 Millipore (#33-017) 的 PI3- 激酶 HTRF 测定试剂盒。使用该试剂盒，通过替代能量传递复合物（由铕标记的抗 -GST 单抗、GST- 标记的 PH 域、生物素化 PIP₃ 和链霉亲和素 - 别藻蓝素 (APC) 组成）的生物素化配体来检测在激酶反应中产生的磷脂酰肌醇 3, 4, 5- 三磷酸 (PIP₃)。作为激酶，使用的是通过杆状病毒转染的 Sf21 昆虫细胞共表达的并利用 Ni²⁺/NTA- 琼脂糖纯化的 N- 端 His6- 标记的重组全长人 p110 α 和未标记的重组全长人 p85 α 的复合物 (Millipore 产品 #14-602)。

[0762] 对于测定，将 50nL 的受试化合物在 DMSO 中的 80 倍浓溶液用移液器吸取入黑色小体积 384- 孔微量滴定板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) 中，添加 PI3K α 和磷脂酰肌醇 -4, 5- 二磷酸 (PIP₂, 13.8 μ M \Rightarrow 在 4 μ l 反应体积中的最终浓度 = 10 μ M) 在 1x 反应缓冲液（供应商未公开准确组成）中的 3 μ L 溶液，并且将混合物在 22° C 孵育 15 分钟，从而使受试化合物与酶在开始激酶反应之前预结合。选择 PI3K α 的量以使激酶反应在线性范围中并依赖于单个批次 (lot) 的活性，测定的一般浓度为 90ng/mL。然后，通过添加三磷酸腺苷 (ATP, 40 μ M \Rightarrow 在 4 μ L 测定体积中的最终浓度为 10 μ M) 在反应缓冲液中的 1 μ L 溶液而开始激酶反应，并且将所得混合物在 22° C 孵育 20min 的反应时间。

[0763] 通过添加 1 μ L 的停止液 (包含用作示踪剂的生物素化 PIP₃) 来停止反应, 然后添加 1 μ L 的检测混合物 (包含铕标记的抗 -GST 单抗、GST- 标记的 PH 域和链霉亲和素 - 别藻蓝素), 并且将所得混合物在 22° C 孵育 3 小时, 从而使得在检测试剂与在激酶反应中产生的 PIP₃ 或者与随停止液而添加的生物素化 PIP₃ 形成复合物。随后, 通过测量从铕标记的抗 -GST 单抗到链霉亲和素 - 别藻蓝素的共振能量传递来评价一定量的由铕标记的抗 -GST 单抗、GST- 标记的 PH 域、生物素化 PIP₃ 和链霉亲和素 - 别藻蓝素 (APC) 组成的能量传递复合物。因此, 利用 TR-FRET 读数器例如 Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 或 Viewlux (Perkin-Elmer) 来测量在 350nm 激发之后, 在 620nm 和 665nm 处的荧光发射。采集在 665nm 和 622nm 处的发射比作为与 GST- 标记的 PH 域结合的生物素化 PIP₃ 的量的测量值, 这与产生的 PIP₃ 的量负相关。使数据归一化 (没有抑制剂的酶反应 =0% 抑制, 没有酶的所有其它测定组分 =100% 抑制)。通常, 受试化合物在相同微量滴定板上以 10 种不同浓度来测试, 每一浓度测试两个值, 并且使用内部软件通过 4 参数拟合来计算 IC₅₀ 值, 所述浓度为 25 μ M 至 1.3nM (25 μ M、8.3 μ M、2.8 μ M、0.93 μ M、0.31 μ M、103nM、34nM、11nM、3.8nM 和 1.3nM, 在测定前, 通过一系列 1:3 稀释在 80 倍浓原液水平下制备稀释系列)。

[0764] 下列实施例化合物表明在 PI3K α 生物化学测定中的平均 IC₅₀ 小于 10 纳摩尔: 实施例 1、7、10 和 11。下列实施例化合物还表明 PI3K α 生物化学测定的平均 IC₅₀ 为 10-50 纳摩尔: 实施例 2、3、8、9 和 12。在表 1 中给出在 0.93 μ M 浓度下的实施例化合物所获得的抑制百分比值。

[0765] 在 PI3K β 激酶测定中化合物的抑制百分比和 IC₅₀ 值的测定

[0766] 采用如下所述的基于 HTRF 的 PI3K 抑制测定来定量本发明化合物的 PI3K β 抑制活性。

[0767] 化学品和测定材料

[0768] 作为用于激酶反应本身和定量反应产物的试剂, 使用来自 Millipore (#33-017) 的 PI3- 激酶 HTRF 测定试剂盒。使用该试剂盒, 通过替代能量传递复合物 (由铕标记的抗 -GST 单抗、GST- 标记的 PH 域、生物素化 PIP₃ 和链霉亲和素 - 别藻蓝素 (APC) 组成) 的生物素化配体来检测在激酶反应中产生的磷脂酰肌醇 3, 4, 5- 三磷酸 (PIP₃)。作为激酶, 使用的是通过杆状病毒转染的 Sf21 昆虫细胞共表达的并利用 Ni²⁺/NTA- 琼脂糖纯化的 N- 端 His6- 标记的重组全长人 p110 β 和未标记的重组全长人 p85 α 的复合物 (Millipore 产品 #14-603)。

[0769] 对于测定, 将 50nL 的受试化合物在 DMSO 中的 80 倍浓溶液用移液器吸取入黑色低体积 384- 孔微量滴定板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) 中, 添加 PI3K β 和磷脂酰肌醇 -4, 5- 二磷酸 (PIP₂, 13.8 μ M => 在 4 μ L 反应体积中的最终浓度 =10 μ M) 在 1x 反应缓冲液 (供应商未公开准确组成) 中的 3 μ L 溶液, 并且将混合物在 22° C 孵育 15 分钟, 从而使受试化合物与酶在开始激酶反应之前预结合。选择 PI3K β 的量以使激酶反应在线性范围中并依赖于单个批次 (lot) 的活性, 测定的一般浓度为 120ng/mL。然后, 通过添加三磷酸腺苷 (ATP, 40 μ M => 在 4 μ L 试验体积中的最终浓度为 10 μ M) 在反应缓冲液中的 1 μ L 溶液而开始激酶反应, 并且将所得混合物在 22° C 孵育 20min 的反应时间。

[0770] 通过添加 1 μ L 的停止液 (包含用作示踪剂的生物素化 PIP₃) 来停止反应。然后添加 1 μ L 的检测混合物 (包含铕标记的抗 -GST 单抗、GST- 标记的 PH 域和链霉亲和素 - 别

藻蓝素),并且将所得混合物在 22° C 孵育 3 小时,从而使得在检测试剂与在激酶反应中产生的 PIP₃ 或者与随停止液而添加的生物素化 PIP₃ 形成复合物。随后,通过测量从铈标记的抗 -GST 单抗到链霉亲和素 - 别藻蓝素的共振能量传递来评价由铈标记的抗 -GST 单抗、GST- 标记的 PH 域、生物素化 PIP₃ 和链霉亲和素 - 别藻蓝素 (APC) 组成的能量递复合物的量。因此,利用 TR-FRET 读数器例如 Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 或 Viewlux (Perkin-Elmer) 来测量在 350nm 激发之后,在 620nm 和 665nm 处的荧光发射。采集在 665nm 和 622nm 处的发射的比作为与 GST- 标记的 PH 域结合的生物素化 PIP₃ 的量的测量值,这与产生的 PIP₃ 的量负相关。使数据归一化 (没有抑制剂的酶反应 =0% 抑制,没有酶的所有其它试验组分 =100% 抑制)。通常,受试化合物在相同微量滴定板上以 10 种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用内部软件通过 4 参数拟合来计算 IC₅₀ 值,所述浓度为 25 μ M 至 1.3nM (25 μ M、8.3 μ M、2.8 μ M、0.93 μ M、0.31 μ M、103nM、34nM、11nM、3.8nM 和 1.3nM,在试验前,通过一系列 1:3 稀释在 80 倍浓原液水平下制备稀释系列)。

[0771] 下列实施例化合物表明在 PI3K β 生物化学试验中的平均 IC₅₀ 小于 10 纳摩尔:实施例 9。下列实施例化合物还表明 PI3K β 生物化学试验的平均 IC₅₀ 为 10-50 纳摩尔:实施例 2、7、8、11。下列实施例化合物表明在 PI3K β 生物化学试验的平均 IC₅₀ 大于 50 纳摩尔:实施例 1、3、10 和 12。在表 1 中给出在 0.93 μ M 浓度下的实施例化合物所获得的抑制百分比值。

[0772] 表 1

[0773]

实施例编号	在 0.93 μM 下的 PI3K α 的平均抑制百分比	在 0.93 μM 下的 PI3K β 的平均抑制百分比	PI3K β 平均 IC ₅₀ / PI3K α 平均 IC ₅₀	IUPAC 命名
比较例 1	97.4	92.1	9.92	<i>N</i> -{8-[2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]啉啞啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺
2	97.6	94.4	2.98	<i>N</i> -(8-{{(2 <i>R</i>)-2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙基}氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]啉啞啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺
3	103.4	92.9	6.20	<i>N</i> -(8-{{(2 <i>S</i>)-2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙基}氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]啉啞啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺
7	91.5	90.0	2.78	<i>N</i> -(8-{{(2 <i>R</i>)-3-(二丙-2-基氨基)-2-羟基丙基}氧基}-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]啉啞啉-5-基)吡啶-3-甲酰胺
8	99.9	96.7	2.28	<i>N</i> -[8-({(2 <i>R</i>)-3-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基丙基}氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]啉啞啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺
9	98.8	101.5	0.63	<i>N</i> -{7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-8-[2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]啉啞啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺
10	93.2	81.6	8.95	rel- <i>N</i> -[8-({(2 <i>R</i>)-3-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]啉啞啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺
11	108.7	95.3	9.66	rel-2-氨基- <i>N</i> -{8-({(2 <i>R</i>)-3-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基}氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]啉啞啉-5-基}啞啞啉-5-甲酰胺
12	103.7	100.0	3.69	rel- <i>N</i> -{8-({(2 <i>R</i>)-3-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-

[0774]

				-二甲基吗啉-4-基]-2-羟基-2-甲基丙基)氧基)-7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]噻唑啉-5-基}吡啶-3-甲酰胺
--	--	--	--	---

[0775] 应确信的是,本领域技术人员利用以上信息和本领域可获得的信息,可以最大程度地利用本发明。本领域技术人员会认识到,在不偏离此文中提出的本发明精神或范围的情况下,可以对本发明中所公开的结构、材料、组合物和方法进行改变,并且认为这样的变化是在本发明的范围内。实施例中所所述的化合物是用来作为本发明的代表,要认识到本发明的范围不局限于实施例的范围。以上所提出的标题旨在指引在本申请的什么地方可以发现某信息,但是不应视为本发明中仅有的可发现关于这样主题的信息之处。

[0776] 参考文献

[0777] Abbosh, P. H. ;Nephew, K. P. *Thyroid*2005, 15, 551-561. Multiple signaling pathways converge on β -catenin in thyroid cancer.

[0778] Aiello, L. P. ;Avery, R. L. ;Arrigg, P. G. ;Keyt, B. A. ;Jampel, H. D. ;Shah, S. T. ;Pasquale, L. R. ;Thieme, H. ;Iwamoto, M. A. ;Park, J. E. ; 等 人 *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480-1487. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders.

[0779] Ali, I. U. ;Schriml, L. M. ;Dean, M. J. *Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 1922-1932. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity.

[0780] Bachman, K. E. ;Argani, P. ;Samuels, Y. ;Silliman, N. ;Ptak, J. ;Szabo, S. ;Konishi, H. ;Karakas, B. ;Blair, B. G. ;Lin, C. ;Peters, B. A. ;Velculescu, V. E. ;Park, B. H. *Cancer Biol. Therap.* 2004, 3, 772-775. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers.

[0781] Bader, A. G. ;Kang, S. ;Vogt, P. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1475-1479. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo.

[0782] Barthwal, M. K. ;Sathyanarayana, P. ;Kundu, C. N. ;Rana, B. ;Pradeep, A. ;Sharma, C. ;Woodgett, J. R. ;Rana, A. J. *Biol. Chem.* 2003, 278, 3897-3902. Negative Regulation of Mixed Lineage Kinase 3 by Protein Kinase B/AKT Leads to Cell Survival.

[0783] Bénistant, C. ;Chapuis, H. ;Roche, S. *Oncogene*2000, 19, 5083-5090. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase α (p85 α -p110 α) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase β (p85 α -p110 β) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells.

[0784] Bissery, M. -C. ;Nohynek, G. ;Sanderink, G. -J. ;Lavelle, F. *Anti-Cancer Drugs*1995, 6, 339-355. Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part I: preclinical experience.

[0785] Broderick, D. K. ;Di, C. ;Parrett, T. J. ;Samuels, Y. R. ;Cummins, J.

M. ; McLendon, R. E. ; Fults, D. W. ; Velculescu, V. E. ; Bigner, D. D. ; Yan, H. Cancer Res. 2004, 64, 5048-5050. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas.

[0786] Brown, R. A. ; Shepherd, P. R. Biochem. Soc. Trans. 2001, 29, 535-537. Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide3-kinases.

[0787] Brugge, J. ; Hung, M. -C. ; Mills, G. B. Cancer Cell 2007, 12, 104-107. A new mutational activation in the PI3K pathway.

[0788] Brunet, A. ; Bonni, A. ; Zigmond, M. J. ; Lin, M. Z. ; Juo, P. ; Hu, L. S. ; Anderson, M. J. ; Arden, K. C. ; Blenis, J. ; Greenberg, M. E. Cell 1999, 96, 857-868. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor.

[0789] Byun, D. -S. ; Cho, K. ; Ryu, B. -K. ; Lee, M. -G. ; Park, J. -I. ; Chae, K. -S. ; Kim, H. -J. ; Chi, S. -G. Int. J. Cancer 2003, 104, 318-327. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma.

[0790] Campbell, I. G. ; Russell, S. E. ; Choong, D. Y. H. ; Montgomery, K. G. ; Ciavarella, M. L. ; Hooi, C. S. F. ; Cristiano, B. E. ; Pearson, R. B. ; Phillips, W. A. Cancer Res. 2004, 64, 7678-7681. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer.

[0791] Cardone, M. H. ; Roy, N. ; Stennicke, H. R. ; Salvesen, G. S. ; Franke, T. F. ; Stanbridge, E. ; Frisch, S. ; Reed, J. C. Science 1998, 282, 1318-1321. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation.

[0792] Chan, T. O. ; Tschlis, P. N. Sci. STKE 2001, 2001, pe1. PDK2: a complex tail in one Akt.

[0793] Chen, Y. L. ; Law, P. -Y. ; Loh, H. H. Curr. Med. Chem. : Anti-Cancer Agents 2005, 5, 575-589. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy.

[0794] Ciechomska, I. ; Pyrzynska, B. ; Kazmierczak, P. ; Kaminska, B. Oncogene 2003, 22, 7617-7627. Inhibition of Akt kinase signalling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression in apoptosis of glioma cells.

[0795] Cross, D. A. E. ; Alessi, D. R. ; Cohen, P. ; Andjelkovich, M. ; Hemmings, B. A. Nature 1995, 378, 785-789. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B.

[0796] Cully, M. ; You, H. ; Levine, A. J. ; Mak, T. W. Nat. Rev. Cancer 2006, 6, 184-192. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis.

[0797] Czauderna, F. ; Fechtner, M. ; Aygun, H. ; Arnold, W. ; Klippel, A. ; Giese, K. ; Kaufmann, J. Nucleic Acids Res. 2003, 31, 670-682. Functional studies of the PI(3)-kinase signalling pathway employing synthetic and expressed siRNA.

[0798] Daly, C. ; Wong, V. ; Burova, E. ; Wei, Y. ; Zabski, S. ; Griffiths, J. ; Lai, K. -M. ;

Lin, H. C. ; Ioffe, E. ; Yancopoulos, G. D. ; Rudge, J. S. *Genes Dev.* 2004, 18, 1060-1071. Angiopoietin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FKHR (FOXO1).

[0799] del Peso, L. ; González-García, M. ; Page, C. ; Herrera, R. ; Nunez, G. *Science* 1997, 278, 687-689. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt.

[0800] Diehl, J. A. ; Cheng, M. ; Roussel, M. F. ; Sherr, C. J. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511. Glycogen synthase kinase-3 β regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization.

[0801] Dijkers, P. F. ; Medema, R. H. ; Lammers, J. -W. J. ; Koenderman, L. ; Coffey, P. J. *Curr. Biol.* 2000, 10, 1201-1204. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FKHR-L1.

[0802] Domin, J. ; Waterfield, M. D. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95. Using structure to define the function of phosphoinositide 3-kinase family members.

[0803] Downes, C. P. ; Gray, A. ; Lucocq, J. M. *Trends Cell Biol.* 2005, 15, 259-268. Probing phosphoinositide functions in signaling and membrane trafficking.

[0804] Edelman, M. J. ; Gandara, D. R. *Cancer Chemotherap. Pharmacol.* 1996, 37, 385-393. Promising new agents in the treatment of non-small cell lung cancer.

[0805] Figueroa, C. ; Tarras, S. ; Taylor, J. ; Vojtek, A. B. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex.

[0806] Fleming, I. N. ; Gray, A. ; Downes, C. P. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and -independent components.

[0807] Funaki, M. ; Katagiri, H. ; Inukai, K. ; Kikuchi, M. ; Asano, T. *Cell. Signalling* 2000, 12, 135-142. Structure and function of phosphatidylinositol-3, 4-kinase.

[0808] Gallia, G. L. ; Rand, V. ; Siu, I. M. ; Eberhart, C. G. ; James, C. D. ; Marie, S. K. N. ; Oba-Shinjo, S. M. ; Carlotti, C. G. ; Caballero, O. L. ; Simpson, A. J. G. ; Brock, M. V. ; Massion, P. P. ; Carson, B. S., Sr. ; Riggins, G. J. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714. PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme.

[0809] Garcia-Rostan, G. ; Costa, A. M. ; Pereira-Castro, I. ; Salvatore, G. ; Hernandez, R. ; Hermsem, M. J. A. ; Herrero, A. ; Fusco, A. ; Cameselle-Teijeiro, J. ; Santoro, M. *Cancer Res.* 2005, 65, 10199-10207. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer.

[0810] Gershtein, E. S. ; Shatskaya, V. A. ; Ermilova, V. D. ; Kushlinsky, N. E. ; Krasil'nikov, M. A. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer.

- [0811] Gottschalk, A. R. ; Doan, A. ; Nakamura, J. L. ; Stokoe, D. ; Haas-Kogan, D. A. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 1221-1227. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism.
- [0812] Gupta, A. K. ; Cerniglia, G. J. ; Mick, R. ; Ahmed, M. S. ; Bakanauskas, V. J. ; Muschel, R. J. ; McKenna, W. G. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 846-853. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002.
- [0813] Haas-Kogan, D. ; Shalev, N. ; Wong, M. ; Mills, G. ; Yount, G. ; Stokoe, D. *Curr. Biol.* 1998, 8, 1195-1198. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC.
- [0814] Hartmann, C. ; Bartels, G. ; Gehlhaar, C. ; Holtkamp, N. ; von Deimling, A. *Acta Neuropathol.* 2005, 109, 639-642. PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme.
- [0815] Hennessy, B. T. ; Smith, D. L. ; Ram, P. T. ; Lu, Y. ; Mills, G. B. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, 4, 988-1004. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery.
- [0816] Hodgkinson, C. P. ; Sale, E. M. ; Sale, G. J. *Biochemistry* 2002, 41, 10351-10359. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma.
- [0817] Hresko, R. C. ; Murata, H. ; Mueckler, M. J. *Biol. Chem.* 2003, 278, 21615-21622. Phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes.
- [0818] Huang, C. ; Ma, W. -Y. ; Dong, Z. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16, 6427-6435. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6P+ cells.
- [0819] Hupp, T. R. ; Lane, D. P. ; Ball, K. L. *Biochem. J.* 2000, 352, 1-17. Strategies for manipulating the p53 pathway in the treatment of human cancer.
- [0820] Ihle, N. T. ; Williams, R. ; Chow, S. ; Chew, W. ; Berggren, M. I. ; Paine-Murrieta, G. ; Minion, D. J. ; Halter, R. J. ; Wipf, P. ; Abraham, R. ; Kirkpatrick, L. ; Powis, G. *Mol. Cancer Ther.* 2004, 3, 763-772. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling.
- [0821] Ikenoue, T. ; Kanai, F. ; Hikiba, Y. ; Obata, T. ; Tanaka, Y. ; Imamura, J. ; Ohta, M. ; Jazag, A. ; Guleng, B. ; Tateishi, K. ; Asaoka, Y. ; Matsumura, M. ; Kawabe, T. ; Omata, M. *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer.
- [0822] Ishii, N. ; Maier, D. ; Merlo, A. ; Tada, M. ; Sawamura, Y. ; Diserens, A. -C. ; Van Meir, E. G. *Brain Pathol.* 1999, 9, 469-479. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines.
- [0823] Itoh, T. ; Takenawa, T. *Cell. Signalling* 2002, 14, 733-743. Phosphoinositide-binding domains. Functional units for temporal and spatial

regulation of intracellular signalling.

[0824] Janssen, J. W. G. ; Schleithoff, L. ; Bartram, C. R. ; Schulz, A. S. *Oncogene* 1998, 16, 1767-1772. An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme.

[0825] Jia, S. ; Liu, Z. ; Zhang, S. ; Liu, P. ; Zhang, L. ; Lee, S. H. ; Zhang, J. ; Signoretti, S. ; Loda, M. ; Roberts, T. M. ; Zhao, J. J. *Nature* 2008, 454, 776-779. Essential roles of PI(3)K-p110 β in cell growth, metabolism and tumorigenesis.

[0826] Jia, S. ; Roberts, T. M. ; Zhao, J. J. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2009, 21, 199-208. Should individual PI3kinase isoforms be targeted in cancer?

[0827] Jimenez, C. ; Jones, D. R. ; Rodriguez-Viciana, P. ; Gonzalez-Garcia, A. ; Leonardo, E. ; Wennstrom, S. ; Von Kobbe, C. ; Toran, J. L. ; R. -Borlado, L. ; Calvo, V. ; Copin, S. G. ; Albar, J. P. ; Gaspar, M. L. ; Diez, E. ; Marcos, M. A. R. ; Downward, J. ; Martinez-A, C. ; Merida, I. ; Carrera, A. C. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide3-kinase.

[0828] Jucker, M. ; Sudel, K. ; Horn, S. ; Sickel, M. ; Wegner, W. ; Fiedler, W. ; Feldman, R. A. *Leukemia* 2002, 16, 894-901. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of phosphatidylinositol3-kinase in a Hodgkin' s lymphoma-derived cell line (CO).

[0829] Kang, S. ; Bader, A. G. ; Vogt, P. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005, 102, 802-807. Phosphatidylinositol3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic.

[0830] Kang, S. ; Denley, A. ; Vanhaesebroeck, B. ; Vogt, P. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1289-1294. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and -d isoforms of class I phosphoinositide3-kinase.

[0831] Katso, R. ; Okkenhaug, K. ; Ahmadi, K. ; White, S. ; Timms, J. ; Waterfield, M. D. *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2001, 17, 615-675. Cellular function of phosphoinositide3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer.

[0832] Kim, A. H. ; Khursigara, G. ; Sun, X. ; Franke, T. F. ; Chao, M. V. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase1.

[0833] Kim, D. ; Dan, H. C. ; Park, S. ; Yang, L. ; Liu, Q. ; Kaneko, S. ; Ning, J. ; He, L. ; Yang, H. ; Sun, M. ; Nicosia, S. V. ; Cheng, J. Q. *Front. Biosci.* 2005, 10, 975-987. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance.

[0834] Klippel, A. ; Kavanaugh, W. M. ; Pot, D. ; Williams, L. T. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-344. A specific product of phosphatidylinositol3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain.

- [0835] Kodaki, T. ;Woscholski, R. ;Hallberg, B. ;Rodriguez-Viciana, P. ;Downward, J. ;Parker, P. J. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806. The activation of phosphatidylinositol3-kinase by Ras.
- [0836] Kops, G. J. P. L. ;De Ruiter, N. D. ;De Vries-Smits, A. M. M. ;Powell, D. R. ;Bos, J. L. ;Burgering, B. M. T. *Nature*1999, 398, 630-634. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B.
- [0837] Lee, J. T., Jr. ;Steelman, L. S. ;McCubrey, J. A. *Cancer Res.* 2004, 64, 8397-8404. Phosphatidylinositol3 -Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1Expression and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells.
- [0838] Lee, J. W. ;Soung, Y. H. ;Kim, S. Y. ;Lee, H. W. ;Park, W. S. ;Nam, S. W. ;Kim, S. H. ;Lee, J. Y. ;Yoo, N. J. ;Lee, S. H. *Oncogene*2005, 24, 1477-1480. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas.
- [0839] Lemmon, M. A. *Traffic*2003, 4, 201-213. Phosphoinositide recognition domains.
- [0840] Levine, D. A. ;Bogomolny, F. ;Yee, C. J. ;Lash, A. ;Barakat, R. R. ;Borgen, P. I. ;Boyd, J. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 2875-2878. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancers.
- [0841] Li, J. ;Yen, C. ;Liaw, D. ;Podsypanina, K. ;Bose, S. ;Wang, S. I. ;Puc, J. ;Miliareis, C. ;Rodgers, L. ;McCombie, R. ;Bigner, S. H. ;Giovannella, B. C. ;Ittmann, M. ;Tycko, B. ;Hibshoosh, H. ;Wigler, M. H. ;Parsons, R. *Science*1997, 275, 1943-1947. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer.
- [0842] Li, V. S. W. ;Wong, C. W. ;Chan, T. L. ;Chan, A. S. W. ;Zhao, W. ;Chu, K. -M. ;So, S. ;Chen, X. ;Yuen, S. T. ;Leung, S. Y. *BMC Cancer*2005, 5, 29. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma.
- [0843] Li, Y. -L. ;Tian, Z. ;Wu, D. -Y. ;Fu, B. -Y. ;Xin, Y. *World J. Gastroenterol.* 2005, 11, 285-288. Loss of heterozygosity on10q23.3 and mutation of tumor suppressor gene PTEN in gastric cancer and precancerous lesions.
- [0844] Liao, Y. ;Hung, M. -C. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23, 6836-6848. Regulation of the activity of p38mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis.
- [0845] Liu, P. ;Cheng, H. ;Roberts, T. M. ;Zhao, J. J. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2009, 8, 627-644. Targeting the phosphoinositide3-kinase pathway in cancer.
- [0846] Lopez-Illasaca, M. ;Li, W. ;Uren, A. ;Yu, J. -c. ;Kazlauskas, A. ;Gutkind, J. S. ;Heidaran, M. A. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 273-277. Requirement of phosphatidylinositol-3kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF.
- [0847] Lopez, P. F. ;Sippy, B. D. ;Lambert, H. M. ;Thach, A. B. ;Hinton, D. R. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855-868. Transdifferentiated retinal pigment

epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes.

[0848] Ma, Y. -Y. ;Wei, S. -J. ;Lin, Y. -C. ;Lung, J. -C. ;Chang, T. -C. ;Whang-Peng, J. ;Liu, J. M. ;Yang, D. -M. ;Yang, W. K. ;Shen, C. -Y. *Oncogene*2000, 19, 2739-2744. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer.

[0849] Mayo, L. D. ;Dixon, J. E. ;Durden, D. L. ;Tonks, N. K. ;Donner, D. B. J. *Biol. Chem.* 2002, 277, 5484-5489. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy.

[0850] Momand, J. ;Wu, H. -H. ;Dasgupta, G. *Gene*2000, 242, 15-29. MDM2-master regulator of the p53 tumor suppressor protein.

[0851] Motti, M. L. ;De Marco, C. ;Califano, D. ;Fusco, A. ;Viglietto, G. *Cell Cycle*2004, 3, 1074-1080. Akt-dependent T198 phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in breast cancer.

[0852] Myers, M. P. ;Pass, I. ;Batty, I. H. ;Van Der Kaay, J. ;Stolarov, J. P. ;Hemmings, B. A. ;Wigler, M. H. ;Downes, C. P. ;Tonks, N. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998, 95, 13513-13518. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function.

[0853] Nagata, Y. ;Lan, K. -H. ;Zhou, X. ;Tan, M. ;Esteva, F. J. ;Sahin, A. A. ;Klos, K. S. ;Li, P. ;Monia, B. P. ;Nguyen, N. T. ;Hortobagyi, G. N. ;Hung, M. -C. ;Yu, D. *Cancer Cell*2004, 6, 117-127. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients.

[0854] Naito, A. T. ;Akazawa, H. ;Takano, H. ;Minamino, T. ;Nagai, T. ;Aburatani, H. ;Komuro, I. *Circ. Res.* 2005, 97, 144-151. Phosphatidylinositol3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling.

[0855] Nema, S. ;Washkuhn, R. J. ;Brendel, R. J. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1997, 51, 166-171. Excipients and their use in injectable products.

[0856] Oda, K. ;Stokoe, D. ;Taketani, Y. ;McCormick, F. *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes in Endometrial Carcinoma.

[0857] Ogawara, Y. ;Kishishita, S. ;Obata, T. ;Isazawa, Y. ;Suzuki, T. ;Tanaka, K. ;Masuyama, N. ;Gotoh, Y. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 21843-21850. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53.

[0858] Oki, E. ;Kakeji, Y. ;Baba, H. ;Tokunaga, E. ;Nakamura, T. ;Ueda, N. ;Futatsugi, M. ;Yamamoto, M. ;Ikebe, M. ;Maehara, Y. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 21, 814-818. Impact of loss of heterozygosity of encoding phosphatase and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer.

[0859] Olson, J. M. ;Hallahan, A. R. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129. p38MAP kinase: a

convergence point in cancer therapy.

[0860] Osaki, M. ; Oshimura, M. ; Ito, H. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer.

[0861] Pastorino, J. G. ; Tafani, M. ; Farber, J. L. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositol-3-OH kinase-dependent pathway.

[0862] Pendaries, C. ; Tronchere, H. ; Plantavid, M. ; Payrastre, B. *FEBS Lett.* 2003, 546, 25-31. Phosphoinositide signaling disorders in human diseases.

[0863] Phillips, W. A. ; St. Clair, F. ; Munday, A. D. ; Thomas, R. J. S. ; Mitchell, C. A. *Cancer* 1998, 83, 41-47. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors.

[0864] Philp, A. J. ; Campbell, I. G. ; Leet, C. ; Vincan, E. ; Rockman, S. P. ; Whitehead, R. H. ; Thomas, R. J. S. ; Phillips, W. A. *Cancer Res.* 2001, 61, 7426-7429. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors.

[0865] Powell, M. F. ; Nguyen, T. ; Baloiian, L. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 1998, 52, 238-311. Compendium of excipients for parenteral formulations.

[0866] Powis, G. ; Bonjouklian, R. ; Berggren, M. M. ; Gallegos, A. ; Abraham, R. ; Ashendel, C. ; Zalkow, L. ; Matter, W. F. ; Dodge, J. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419-2423. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase.

[0867] Pu, P. ; Kang, C. ; Zhang, Z. ; Liu, X. ; Jiang, H. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006, 5, 271-280. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo.

[0868] Rahimi, N. ; Tremblay, E. ; Elliott, B. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 24850-24855. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in epithelial cells.

[0869] Roche, S. ; Downward, J. ; Raynal, P. ; Courtneidge, S. A. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin- and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction.

[0870] Roche, S. ; Koenig, M. ; Courtneidge, S. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994, 91, 9185-9189. The phosphatidylinositol 3-kinase a is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors.

[0871] Romashkova, J. A. ; Makarov, S. S. *Nature* 1999, 401, 86-90. NF- κ B is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signalling.

[0872] Saal, L. H. ; Holm, K. ; Maurer, M. ; Memeo, L. ; Su, T. ; Wang, X. ; Yu, J. S. ; Malmstrom, P. -O. ; Mansukhani, M. ; Enoksson, J. ; Hibshoosh, H. ; Borg, A. ; Parsons, R. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast

carcinoma.

[0873] Samuels, Y. ; Diaz, L. A. , Jr. ; Schmidt-Kittler, O. ; Cummins, J. M . ; DeLong, L. ; Cheong, I. ; Rago, C. ; Huso, D. L. ; Lengauer, C. ; Kinzler, K. W. ; Vogelstein, B. ; Velculescu, V. E. *Cancer Cell*2005, 7, 561-573. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells.

[0874] Samuels, Y. ; Ericson, K. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77-82. Oncogenic PI3K and its role in cancer.

[0875] Samuels, Y. ; Wang, Z. ; Bardelli, A. ; Silliman, N. ; Ptak, J. ; Szabo, S. ; Yan, H. ; Gazdar, A. ; Powell, S. M. ; Riggins, G. J. ; Willson, J. K. V. ; Markowitz, S. ; Kinzler, K. W. ; Vogelstein, B. ; Velculescu, V. E. *Science*2004, 304, 554. Brevia: High frequency of mutations of the PIK3Ca gene in human cancers.

[0876] Scheid, M. P. ; Marignani, P. A. ; Woodgett, J. R. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247-6260. Multiple phosphoinositide3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B.

[0877] Schultz, R. M. ; Merriman, R. L. ; Andis, S. L. ; Bonjouklian, R. ; Grindey, G. B. ; Rutherford, P. G. ; Gallegos, A. ; Massey, K. ; Powis, G. *Anticancer Res.* 1995, 15, 1135-1139. In vitro and in vivo antitumor activity of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin.

[0878] Segrelles, C. ; Moral, M. ; Lara, M. F. ; Ruiz, S. ; Santos, M. ; Leis, H. ; Garcia-Escudero, R. ; Martinez-Cruz, A. B. ; Martinez-Palacio, J. ; Hernandez, P. ; Ballestin, C. ; Paramio, J. M. *Oncogene*2006, 25, 1174-1185. Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation.

[0879] Sekimoto, T. ; Fukumoto, M. ; Yoneda, Y. *EMBO J.* 2004, 23, 1934-1942. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine157-phosphorylated p27Kip1.

[0880] Semba, S. ; Itoh, N. ; Ito, M. ; Youssef, E. M. ; Harada, M. ; Moriya, T. ; Kimura, W. ; Yamakawa, M. *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 3824-3831. Down-regulation of PIK3CG catalytic subunit of phosphatidylinositol3-OH kinase by CpG hypermethylation in human colorectal carcinoma.

[0881] Shayesteh, L. ; Lu, Y. ; Kuo, W. -L. ; Baldocchi, R. ; Godfrey, T. ; Collins, C. ; Pinkel, D. ; Powell, B. ; Mills, G. B. ; Gray, J. W. *Nat. Genet.* 1999, 21, 99-102. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer.

[0882] Shekar, S. C. ; Wu, H. ; Fu, Z. ; Yip, S. -C. ; Nagajyothi ; Cahill, S. M. ; Girvin, M. E. ; Backer, J. M. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 27850-27855. Mechanism of Constitutive Phosphoinositide3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85Regulatory Subunit.

[0883] Silvestrini, R. ; Zaffaroni, N. ; Orlandi, L. ; Oriana, S. *Stem Cells*1993, 11, 528-535. In vitro cytotoxic activity of taxol and taxotere on primary cultures and established cell lines of human ovarian cancer.

[0884] Stahl, J. M. ; Cheung, M. ; Sharma, A. ; Trivedi, N. R. ; Shanmugam, S. ; Robertson, G.

P. Cancer Res. 2003, 63, 2881-2890. Loss of PTEN Promotes Tumor Development in Malignant Melanoma.

[0885] Stambolic, V. ; Suzuki, A. ; De La Pompa, J. L. ; Brothers, G. M. ; Mirtsos, C. ; Sasaki, T. ; Ruland, J. ; Penninger, J. M. ; Siderovski, D. P. ; Mak, T. W. Cell 1998, 95, 29-39. Negative regulation of PKB/Akt-Dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN.

[0886] Stauffer, F. ; Holzer, P. ; Garcia-Echeverria, C. Curr. Med. Chem. : Anti-Cancer Agents 2005, 5, 449-462. Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells.

[0887] Steck, P. A. ; Pershouse, M. A. ; Jasser, S. A. ; Yung, W. K. A. ; Lin, H. ; Ligon, A. H. ; Langford, L. A. ; Baumgard, M. L. ; Hattier, T. ; Davis, T. ; Frye, C. ; Hu, R. ; Swedlund, B. ; Teng, D. H. F. ; Tavtigian, S. V. Nat. Genet. 1997, 15, 356-362. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers.

[0888] Stephens, L. ; Williams, R. ; Hawkins, P. Curr. Opin. Pharmacol. 2005, 5, 357-365. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer.

[0889] Still, W. C. ; Kahn, M. ; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution.

[0890] Strickley, R. G. PDA J. Pharm. Sci. Technol. 1999, 53, 324-349. Parenteral formulations of small molecules therapeutics marketed in the United States (1999). Part I.

[0891] Su, J. D. ; Mayo, L. D. ; Donner, D. B. ; Durden, D. L. Cancer Res. 2003, 63, 3585-3592. PTEN and Phosphatidylinositol 3'-Kinase Inhibitors Up-Regulate p53 and Block Tumor-induced Angiogenesis: Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment.

[0892] Tanaka, M. ; Grossman, H. B. Gene Therap. 2003, 10, 1636-1642. In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin.

[0893] Tang, E. D. ; Nunez, G. ; Barr, F. G. ; Guan, K. -L. J. Biol. Chem. 1999, 274, 16741-16746. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt.

[0894] Taylor, V. ; Wong, M. ; Brandts, C. ; Reilly, L. ; Dean, N. M. ; Cowser, L. M. ; Moodie, S. ; Stokoe, D. Mol. Cell. Biol. 2000, 20, 6860-6871. 5'-Phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells.

[0895] Toker, A. Cell Mol. Life Sci. 2002, 59, 761-779. Phosphoinositides and signal transduction.

[0896] Traer, C. J. ; Foster, F. M. ; Abraham, S. M. ; Fry, M. J. Bull. Cancer (Paris) 2006, 93, E53-58. Are class II phosphoinositide 3-kinases potential

targets for anticancer therapies?

[0897] Vanhaesebroeck, B. ;Leevers, S. J. ;Ahmadi, K. ;Timms, J. ;Katso, R. . ;Driscoll, P. C. ;Woscholski, R. ;Parker, P. J. ;Waterfield, M. D. *Ann. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535-602. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids.

[0898] Vanhaesebroeck, B. ;Waterfield, M. D. *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 239-254. Signaling by Distinct Classes of Phosphoinositide 3-Kinases.

[0899] Vivanco, I. ;Sawyers, C. L. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 489-501. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer.

[0900] Vogt, P. K. ;Gymnopoulos, M. ;Hart, J. R. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009, 19, 12-17. PI3-kinase and cancer: changing accents.

[0901] Wang, Y. ;Helland, A. ;Holm, R. ;Kristensen Gunnar, B. ;Borresen-Dale, A. -L. *Human Mutation* 2005, 25, 322. PIK3CA mutations in advanced ovarian carcinomas.

[0902] Wee, S. ;Lengauer, C. ;Wiederschain, D. *Curr. Opin. Oncol.* 2008, 20, 77-82. Class IA phosphoinositide 3-kinase isoforms and human tumorigenesis: implications for cancer drug discovery and development.

[0903] West, K. A. ;Castillo, S. S. ;Dennis, P. A. *Drug Resist. Updates* 2002, 5, 234-248. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance.

[0904] Whyte, D. B. ;Holbeck, S. L. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475. Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI-60 cell lines.

[0905] Wilker, E. ;Lu, J. ;Rho, O. ;Carbajal, S. ;Beltran, L. ;DiGiovanni, J. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145. Role of PI3K/Akt signaling in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion.

[0906] Workman, P. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396. Inhibiting the phosphoinositide 3-kinase pathway for cancer treatment.

[0907] Wu, G. ;Xing, M. ;Mambo, E. ;Huang, X. ;Liu, J. ;Guo, Z. ;Chatterjee, A. ;Goldenberg, D. ;Gollin, S. M. ;Sukumar, S. ;Trink, B. ;Sidransky, D. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, R609-R616. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer.

[0908] Yap, D. B. ;Hsieh, J. K. ;Lu, X. J. *Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-37302. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation.

[0909] Yuan, T. L. ;Cantley, L. C. *Oncogene* 2008, 27, 5497-5510. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme.

[0910] Yuan, Z. -q. ;Feldman, R. I. ;Sussman, G. E. ;Coppola, D. ;Nicosia, S. V. ;Cheng, J. *Q. J. Biol. Chem.* 2003, 278, 23432-23440. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 in Chemoresistance.

[0911] Zhao, H. ; Dupont, J. ; Yakar, S. ; Karas, M. ; LeRoith, D. Oncogene 2004, 23, 786-794. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression in prostate cancer cells.

[0912] Zhao, J. J. ; Cheng, H. ; Jia, S. ; Wang, L. ; Gjoerup, O. V. ; Mikami, A. ; Roberts, T. M. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2006, 103, 16296-16300. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation.

[0913] Zhichkin, P. ; Fairfax, D. J. ; Eisenbeis, S. A. Synthesis 2002, 720-722. A general procedure for the synthesis of 2-substituted pyrimidine-5-carboxylic esters.

[0914] Zhou, B. P. ; Liao, Y. ; Xia, W. ; Spohn, B. ; Lee, M. H. ; Hung, M. C. Nat. Cell Biol. 2001, 3, 245-252. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells.

[0915] 以上所引用的所有公开和专利均援引加入本文。