



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101711249 A

(43) 申请公布日 2010.05.19

(21) 申请号 200880018758.0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.04.11

C07D 471/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/519 (2006.01)

60/911,160 2007.04.11 US

A61P 35/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.12.04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/004807 2008.04.11

(87) PCT申请的公布数据

W02008/127712 EN 2008.10.23

(71) 申请人 埃克塞里艾克西斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 C·A·布尔 L·王

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张轶东 付磊

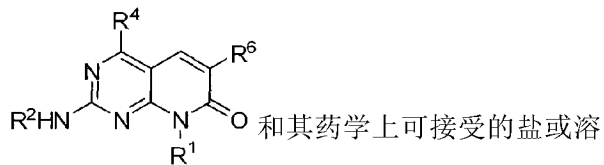
权利要求书 5 页 说明书 56 页

(54) 发明名称

作为 PI3K- α 的抑制剂用于治疗癌症的吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7-酮化合物

(57) 摘要

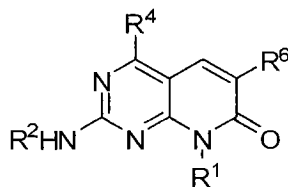
本发明涉及下式 I 的化合物:



I

剂化物,以及制备和使用所述化合物的方法。

1. 一种下式 I 的化合物,或其单一异构体,



I

所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物,其中

R¹ 是可选择地取代的 5 元或 6 元杂环烷基;

R² 是氢或烷基;

R⁴ 是可选择地取代的烷基;

R⁶ 是由 1、2、3、4 或 5 个 R⁹ 基团可选择地取代的 5 元或 6 元杂芳基;

每个 R⁹,当存在时,独立地为卤、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基烷基、羧基烷基、烷氧羰基、氨基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、杂环烷基或杂芳基,并且其中环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基每一个单独或作为 R⁹ 中另一个基团的一部分独立地由选自卤、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的 1、2、3 或 4 个基团可选择地取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物,或其单一异构体,其中 R¹ 是可选择地取代的 5 元或 6 元杂环烷基,其中所述杂环烷基含有一个杂原子并且所述杂原子是 -O-;其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,或其单一异构体,其中 R⁶ 是由 1、2 或 3 个 R⁹ 基团可选择地取代的 5 元杂芳基;其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,或其单一异构体,其中 R⁶ 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R⁹ 基团可选择地取代;其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物,或其单一异构体,其中 R⁶ 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R⁹ 基团可选择地取代;其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物。

6. 如权利要求 1、2、3、4 或 5 所述的化合物,或其单一异构体,其中 R² 是氢;其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物。

7. 如权利要求 1、2、3、4 或 5 所述的化合物,或其单一异构体,其中 R² 是乙基或甲基;其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物。

8. 如权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 所述的化合物,或其单一异构体,其中 R⁴ 是甲基;其中

所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物。

9. 如权利要求 1 所述的化合物,其选自

名称
2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
名称
2-氨基-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

名称
2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
名称
2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

名称
2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；
2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；以及
2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物。

10. 如权利要求1所述的化合物,其选自2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮、2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮、2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮、2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮、2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮、2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮和2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物。

11. 一种药物组合物,其含有如权利要求1、2、3、4、5、6、7、8或9所述的化合物或其单一异构体和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂;其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物。

12. 一种用于治疗疾病、病症或综合征的方法,所述方法包括对患者施用治疗上有效的量的如权利要求1、2、3、4、5、6、7、8或9所述的化合物或其单一异构体,其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物;或者对患者施用治疗上有效的量的药物组合物,所述药物组合物含有如权利要求1、2、3、4、5、6、7、8或9所述的化合物或其单一异构体以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

13. 如权利要求 12 所述的方法, 其中所述疾病是癌症。

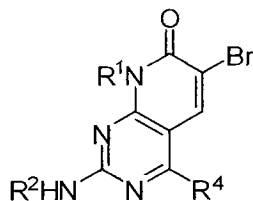
14. 如权利要求 12 所述的方法, 其中所述癌症是乳癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、子宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、非霍奇金淋巴瘤或甲状腺癌。

15. 如权利要求 12 所述的方法, 其中所述癌症是卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、结肠癌、直肠癌或成胶质细胞瘤。

16. 一种治疗癌症的方法, 所述方法包括与选自手术、一种或多种化学治疗剂、一种或多种激素疗法、一种或多种抗体、一种或多种免疫疗法、放射性碘疗法和辐射的一种或多种治疗组合, 对患者施用治疗上有效的量的如权利要求 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 所述的化合物或其单一异构体, 其中所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物; 或与选自手术、一种或多种化学治疗剂、一种或多种激素疗法、一种或多种抗体、一种或多种免疫疗法、放射性碘疗法和辐射的一种或多种治疗组合, 对患者施用药物组合物, 所述药物组合物含有治疗上有效的量的如权利要求 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 所述的化合物或其单一异构体以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

17. 一种制备如权利要求 1 所述的化合物的方法, 其包括:

(a) 将下式 1 的中间体



与式 $R^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$ 或 $R^6\text{B}(\text{OH})_2$ 的中间体反应以产生如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^4 如同权利要求 1 中所定义的, 其中 R^6 和 R^9 如同权利要求 1 中所定义的,

(b) 可选择地进一步拆分单种异构体;

(c) 可选择地进一步修饰 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^6 基团中的一个; 以及

(d) 可选择地形成其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物。

作为 PI3K- α 的抑制剂用于治疗癌症的吡啶并 [2,3-D] 嘧啶-7-酮化合物

[0001] 发明背景

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 申请人根据 35U. S. C. 119(e) 要求享有 2007 年 4 月 11 日提交的共同待决的临时申请第 60/911,160 号的优先权,其公开内容通过引用全文并入本文。

发明领域

[0004] 本发明涉及蛋白激酶和其抑制剂的领域。尤其是,本发明涉及磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 信号转导途径的抑制剂和它们的使用方法。

[0005] 背景

[0006] 磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K α) 是一种双特异性脂质激酶,包含 85kDa 的调节亚基和 110kDa 的催化亚基。由这一基因编码的蛋白代表用 ATP 来将 PtdIns、PtdIns4P 和 PtdIns(4,5)P₂ 磷酸化的催化亚基。PTEN,通过多种机制抑制细胞生长的一种肿瘤抑制因子,能够将 PIK3CA 的主要产物 PIP₃ 去磷酸化。反过来,PIP₃ 是蛋白激酶 B(AKT1, PKB) 向细胞膜转移所需要的,蛋白激酶 B 在细胞膜被上游激酶磷酸化并活化。PTEN 对细胞死亡的作用是通过 PIK3CA/AKT1 途径介导的。

[0007] PI3K α 涉及细胞骨架重构、细胞凋亡、囊泡运输、增殖和分化过程的控制。增加 PIK3CA 的拷贝数和表达或者活化 PIK3CA 的 p110 α 催化亚基中的突变与许多恶性肿瘤有关,例如卵巢癌 (Campbell 等人, Cancer Res 2004,64,7678-7681;Levine 等人, Clin Cancer Res 2005,11,2875-2878;Wang 等人, Hum Mutat 2005,25,322;Lee 等人, Gynecol Oncol 2005,97,26-34)、子宫颈癌、乳腺癌 (Bachman, 等人, Cancer Biol Ther 2004,3,772-775;Levine, 等人, 如上;Li 等人, Breast Cancer Res Treat 2006,96,91-95;Saal 等人, Cancer Res 2005,65,2554-2559;Samuels 和 Velculescu, Cell Cycle 2004,3,1221-1224)、结肠直肠癌 (Samuels, 等人, Science 2004,304,554;Velho 等人, Eur J Cancer 2005,41,1649-1654)、子宫内膜癌 (Oda 等人, Cancer Res. 2005,65,10669-10673)、胃癌 (Byun 等人, Int J Cancer 2003,104,318-327;Li 等人, 如上;Velho 等人, 如上;Lee 等人, Oncogene 2005,24,1477-1480)、肝细胞癌 (Lee 等人, 同上)、小细胞和非小细胞肺癌 (Tang 等人, LungCancer 2006,51,181-191;Massion 等人, Am J Respir Crit Care Med 2004,170,1088-1094)、甲状腺癌 (Wu 等人, J Clin Endocrinol Metab 2005,90,4688-4693)、急性骨髓性白血病 (AML) (Sujobert 等人, Blood 1997,106,1063-1066)、慢性骨髓性白血病 (CML) (Hickey 和 Cotter J Biol Chem 2006,281,2441-2450) 和成胶质细胞瘤 (Hartmann 等人, Acta Neuropathol (Berl) 2005,109,639-642;Samuels 等人, 如上)。

[0008] 由于 PI3K α 在生物学过程和疾病状态中的重要作用,这一蛋白激酶的抑制剂是所需要的。

[0009] 发明概述

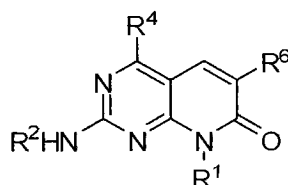
[0010] 下文仅概述本发明的某些方面并且本质上没有意图进行限制。下文更充分地描述

了这些方面以及其他的方面和实施方案。本说明书中引证的所有参考文献据此通过引用全文并入本文。如果在本说明书所表达的公开内容和通过引用并入的参考文献之间有差异，应以本说明书所表达的公开内容为准。

[0011] 本发明提供抑制、调节和 / 或调控 PI3K 的化合物，其被用于人类中的过度增殖疾病例如癌症的治疗。本发明还提供了制备所述化合物的方法，在人类中的过度增殖疾病的治疗中使用这种化合物的方法和含有这种化合物的药物组合物。

[0012] 本发明的第一方面提供了下式 I 的化合物：

[0013]



[0014] 或其单一异构体，所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、另外可选择地为其溶剂化物以及另外可选择地为其水合物，其中

[0015] R^1 是可选择地取代的 5 元或 6 元杂环烷基；

[0016] R^2 是氢或烷基；

[0017] R^4 是可选择地取代的烷基；

[0018] R^6 是由 1、2、3、4 或 5 个 R^9 基团可选择地取代的 5 元或 6 元杂芳基；每个 R^9 ，当存在时，独立地为卤、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基烷基、羧基烷基、烷氧羰基、氨基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、杂环烷基或杂芳基，并且其中环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基每一个单独或作为 R^9 中另一个基团的一部分独立地由选自卤、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的 1、2、3 或 4 个基团可选择地取代。

[0019] 在第二方面，本发明涉及药物组合物，其含有可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物的式 I 的化合物或其单一异构体，以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0020] 在第三方面，本发明包括抑制 PI3K 的方法，其包括用可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物的式 I 的化合物或其单一异构体接触细胞，或者用含有治疗上有效的量的式 I 的化合物或其单一异构体以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物接触细胞。

[0021] 本发明的第四方面是抑制 PI3K α 的体内活性的方法，所述方法包括对患者施用有效抑制 PI3K α 的抑制量的可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物的式 I 的化合物或其单一异构体或者施用其药物组合物。

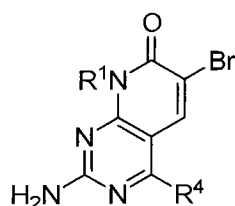
[0022] 在第五方面，本发明提供了治疗疾病、病症或综合征的方法，所述方法包括对患者施用治疗上有效的量的可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物的式 I 的化合物或其单一异构体，或者施用含有治疗上有效的量的式 I 的化合物或其单一异构体以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0023] 在第六方面,本发明涉及治疗癌症的方法,所述方法包括与选自手术、一种或多种化学治疗剂、一种或多种激素疗法、一种或多种抗体、一种或多种免疫疗法、放射性碘疗法和辐射的一种或多种治疗组合,对患者施用治疗上有效的量的可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物的式 I 的化合物或其单一异构体,或者施用含有治疗上有效的量的式 I 的化合物或其单一异构体以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0024] 本发明的第七方面涉及制备下式 I 的化合物的方法,其包括:

[0025] (a) 将下式 1 的中间体 (其中 R^1 、 R^2 和 R^4 如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的):

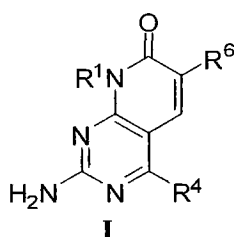
[0026]



1

[0027] 与式 $R^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$ 或 $R^6\text{B}(\text{OH})_2$ 的中间体 (其中 R^6 和 R^9 如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的) 反应,以产生下式 I 的化合物:

[0028]



I

;

[0029] (b) 可选择地进一步拆分单种异构体;

[0030] (c) 可选择地进一步修饰 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^6 基团中的一个;以及

[0031] (d) 可选择地形成其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物。

[0032] 发明详述

[0033] 缩写和定义

[0034] 下列缩写和术语始终具有所指明的含义:

[0035]

缩写	含义
Ac	乙酰基
br	宽度
°C	摄氏度

缩写	含义
c-	环
CBZ	苄氧羰基 (CarboBenZoxy) = 苄氧羰基 (benzyloxycarbonyl)
d	双峰
dd	双峰的双峰
dt	三重峰的双峰
DBU	1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯
DCM	二氯甲烷
DIEA	N, N- 二异丙基乙胺
DME	1,2- 二甲氧基乙烷
DMF	N, N- 二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
dppf	1,1'- 双 (二苯基膦 (phosphano)) 二茂铁
EI	电子碰撞电离
EtOAc	醋酸乙酯
g	克
h 或 hr	小时
HPLC	高压液相色谱法
L	升
M	摩尔的或摩尔浓度
m	多重峰
MeOH	甲醇
mg	毫克

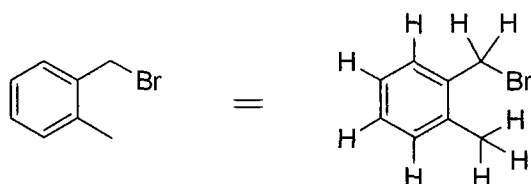
缩写	含义
MHz	兆赫（频率）
Min	分钟
mL	毫升
μ L	微升
μ M	微摩尔或微摩尔的
缩写	含义
mM	毫摩尔的
mmol	毫摩尔
mol	摩尔
MS	质谱分析
N	规度的或规度
nM	纳摩尔的
NMR	核磁共振光谱法
q	四重峰
RT	室温
s	单峰
sat.	饱和的
t 或 tr	三重峰
TEA	三乙胺
TFA	三氟醋酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法

[0036]

[0037] 符号“-”意指单键，“=”意指双键，“≡”意指三键，“ ”意指单键或双键。符号“~~~~”是指在双键上占据该符号所连接的双键末端上的任一位置的基团；即双键的几何形状 E- 或 Z- 是不明确的。当描绘一个基团从它的母体式除去时，“~”符号将被用于理论上被断裂以便将基团从它的母体结构式分离的键的末尾处。

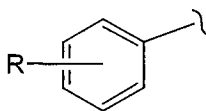
[0038] 当描绘或描述化学结构时，除非明确地以其他方式指定，否则假定所有的碳都具有氢取代以符合四价。例如，在下文示意图左侧边上的结构中有暗含的九个氢。右侧的结构中描绘了所述九个氢。有时将结构中特定的原子以文字形式描述为具有氢 (hydrogen) 或者氢 (hydrogens) 作为取代（清楚地定义的氢），例如 -CH CH-。本领域的普通技术人员应理解的是，前面提到的使其他方式的复杂结构的描述变得简洁并且简单的说明方法在化学领域是常见的。

[0039]



[0040] 如果基团“R”被描绘为在环系统上“流动 (floating)”，如同例如下式中：

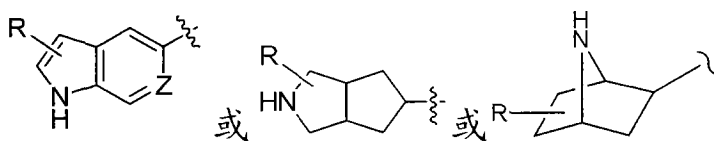
[0041]



[0042] 那么除非以其他方式定义，否则在假定替代来自所述环原子中的一个的描绘的、暗含的或清楚定义的氢时，只要形成稳定的结构，取代基“R”可位于所述环系统的任何原子上。

[0043] 如果基团“R”被描绘为在稠环系统上流动，如同例如下式中：

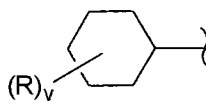
[0044]



[0045] 那么除非以其他方式定义，否则在假定替代来自所述环原子中的一个的描绘的氢（例如上文式中的 -NH-）、暗含的氢（例如如同上文式中的，其中氢未显示但是理解为存在）或清楚定义的氢（例如其中在上文式中，“Z”相当于 = CH-）时，只要形成稳定的结构，取代基“R”可位于所述稠环系统的任何原子上。在所描绘的实例中，“R”基团可位于稠环系统的 5 元或 6 元环上。在上文所描绘的式中，当 y 是例如 2 时，那么在再次假定每一个都取代环上描绘的、暗含的或清楚定义的氢时，两个“R”可位于环系统的任何两个原子上。

[0046] 当基团“R”被描绘为存在于含有饱和的碳的环系统上，如同例如在下式中时：

[0047]



[0048] 其中在这一实例中，“y”可以大于一，假定每一个都取代所述环上当前描绘的、暗

含的或清楚定义的氢；那么，除非以其他方式定义，当所得到的结构稳定时，两个“R”可位于相同的碳上。一个简单的实例是当 R 是甲基基团时；所描绘的环的碳（“环形”碳）上可存在成对的二甲基。

[0049] 如本文所定义的，“酰基”意指 $-C(O)R$ 原子团，其中 R 是可选择地取代的烷基、可选择地取代的烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基，所述“酰基”例如乙酰基、三氟甲基羰基或 2-甲氧基乙基羰基和类似基团。

[0050] 如本文所定义的，“酰氨基”意指 $-NRR'$ 原子团，其中 R 是氢、羟基、烷基或烷氧基并且 R' 是酰基。

[0051] 如本文所定义的，“酰氧基”意指其中 R 是酰基的 $-OR$ 原子团，例如氰甲基羰氧基和类似基团。

[0052] 与本发明的化合物有关的“施用 (administration)”和其变型（例如“施用 (administering)”化合物）是指将化合物或化合物的前药引入需要治疗的动物的系统中。当将本发明的化合物或其前药与一种或多种其他活性剂（例如手术、辐射和化学疗法等）组合提供时，“施用”和其变型都被理解为包括同时和相继引入化合物或其前药以及其他剂。

[0053] “烯基”意指其原子团含有至少一个双键的 2 至 6 个碳原子的线性单价烃原子团或 3 至 6 个碳原子的支链的单价烃原子团，例如乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基和类似基团。

[0054] 如本文所定义的，“烷氧基”意指 $-OR$ 基团，其中 R 是烷基基团。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和类似基团。

[0055] 如本文所定义的“烷氧基烷基”意指由至少一个，优选地一个、两个或三个如本文所定义的烷氧基基团所取代的烷基基团。代表性的实例包括甲氧基甲基和类似基团。

[0056] 如本文所定义的，“烷氧羰基”意指 $-C(O)R$ 基团，其中 R 是烷氧基。

[0057] “烷基”意指 1 至 6 个碳原子的线性饱和单价烃原子团或 3 至 6 个碳原子的支链饱和单价烃原子团，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基（包括所有异构形式）或戊基（包括所有异构形式）和类似基团。

[0058] 如本文所定义的，“烷基氨基”意指 $-NHR$ 基团，其中 R 是烷基。

[0059] 如本文所定义的，“烷基氨基烷基”意指由一个或两个烷基氨基基团取代的烷基基团。

[0060] 如本文所定义的，“烷基氨基烷基氧基”意指 $-OR$ 基团，其中 R 是烷基氨基烷基。

[0061] 如本文所定义的，“烷基羰基”意指 $-C(O)R$ 基团，其中 R 是烷基。

[0062] “炔基”意指其原子团含有至少一个三键的 2 至 6 个碳原子的线性单价烃原子团或 3 至 6 个碳原子的支链的单价烃原子团，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基和类似基团。

[0063] “氨基”意指 $-NH_2$ 。

[0064] “氨基烷基”意指由至少一个，具体地一个、两个或三个氨基基团取代的烷基基团。

[0065] 如本文所定义的，“氨基烷基氧基”意指 $-OR$ 基团，其中 R 是氨基烷基。

[0066] “芳基”意指单价的六至十四元的，单或双碳环的环，其中，单环的环是芳香族的并且双环的环中的至少一个环是芳香族的。除非以其他方式说明，否则化合价规则允许时，基

团的化合价可位于原子团中任何环的任何原子上。代表性的实例包括苯基、萘基和茚满基以及类似基团。

[0067] 如本文所定义的,“芳基烷基”意指由一个或两个如本文所定义的芳基基团取代的烷基原子团,例如苯甲基和苯乙基以及类似基团。

[0068] 如本文所定义的,“芳氧基”意指 $-OR$ 基团,其中 R 是芳基。

[0069] 如本文所定义的,“羧基烷基”意指由至少一个,具体地一个或两个 $-C(O)OH$ 基团取代的烷基基团。

[0070] “环烷基”意指三至十个碳环原子的,单环或稠合的双环的,饱和的或部分不饱和的(但不是芳香族的),单价的烃原子团。稠合的双环烃原子团包括桥环体系。除非以其他方式说明,否则化合价规则允许时,基团的化合价可位于原子团中任何环的任何原子上。一个或两个环碳原子可被 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C(=NH)-$ 基团替代。更加具体地,术语环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己基或环己-3-烯基以及类似基团。

[0071] 如本文所定义的,“环烷基烷基”意指由至少一个,具体地一个或两个环烷基基团所取代的烷基基团。

[0072] “二烷基氨基”意指 $-NRR'$ 原子团(其中 R 和 R' 是如本文所定义的烷基)或者 N -氧化物衍生物或者其受保护的衍生物,例如二甲基氨基、二乙基氨基、 N,N -甲基丙基氨基或 N,N -甲基乙基氨基以及类似基团。

[0073] 如本文所定义的,“二烷基氨基烷基”意指由一个或两个二烷基氨基基团取代的烷基基团。

[0074] 如本文所定义的,“二烷基氨基烷基氧基”意指 $-OR$ 基团,其中 R 是二烷基氨基烷基。代表性的实例包括 2-(N,N -二乙基氨基)-乙基氧基以及类似基团。

[0075] “卤素”或“卤”是指氟、氯、溴和碘。

[0076] “卤代烷氧基”意指 $-OR'$ 基团(其中 R' 是如本文所定义的卤代烷基),例如三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基以及类似基团。

[0077] “卤代烷基”意指由一个或多个卤素,具体地一至五个卤原子取代的烷基基团,例如三氟甲基、2-氯乙基和 2,2-二氟乙基以及类似基团。

[0078] “杂芳基”意指含有独立地选自 $-O-$ 、 $-S(O)_n$ (n 是 0、1 或 2)、 $-N-$ 、 $-N(R^x)-$ 的一个或多个,具体地一个、两个、三个或四个环杂原子并且其余的环原子是碳的 5 至 14 个环原子的单环的、稠合的双环的或稠合的三环的,单价的原子团,其中含有单环原子团的环是芳香族的并且其中含有双环或三环原子团的稠环中的至少一个是芳香族的。含有双环或三环原子团的任何非芳香族环的一个或两个环碳原子可被 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C(=NH)-$ 基团替代。 R^x 是氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基。稠合的双环原子团含有桥环体系。除非以另外的方式指定,否则化合价规则允许时,化合价可位于杂芳基基团的任何环的任何原子上。当化合价的点位于氮时, R^x 是不存在的。更具体地,术语杂芳基包括但不限于 1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、邻苯二甲酰亚胺基(phthalimidyl)、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶基(包括例如 2,3-二氢-1H-吡啶-2-基或 2,3-二氢-1H-吡啶-5-基以及类似基团)、异吡啶基、吡啶啉基、异吡啶啉基、苯并咪唑基、苯并间二氧杂环戊烯-4-基、苯并呋喃基、噻啉基、吡啶基、萘啶-3-基、酞嗪-3-基、酞嗪-4-基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、四唑基、吡唑基、吡嗪基、噻啶基、哒嗪基、

噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基（包括例如四氢异喹啉-4-基或四氢异喹啉-6-基以及类似基团）、吡咯并[3,2-c]吡啶基（包括例如吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基或吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基以及类似基团）、苯并吡喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基及其衍生物，或者其 N-氧化物或受保护的衍生物。术语“杂芳基”包括但不限于术语“5 元或 6 元杂芳基”。

[0079] “杂原子”是指 O、S、N 和 P。

[0080] “杂环烷基”意指 3 至 8 个环原子的饱和的或部分不饱和的（但不是芳香族的）单价单环基团或 5 至 12 个环原子的饱和的或部分不饱和的（但不是芳香族的）单价稠合的双环基团，其中一个或多个，具体地一个、两个、三个或四个环杂原子独立地选自 O、S(O)_n（n 是 0、1 或 2）、N、N(R^y)（其中 R^y 是氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基），并且其余的环原子是碳。一个或两个环碳原子可被 -C(O)-、-C(S)- 或 -C(=NH)- 基团替代。稠合的双环原子团含有桥环体系。除非以另外的方式指定，化合价规则允许时，基团的化合价可位于原子团中任何环的任何原子上。当化合价的点位于氮原子上时，R^y 是不存在的。更具体地，术语杂环烷基包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、哌啶基、4-哌啶酮基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、四氢吡喃基、2-氧代哌啶基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、全氢吡啶基（perhydroazepinyl）、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑烷基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基及其衍生物，以及其 N-氧化物或受保护的衍生物。术语“杂环烷基”包括但不限于术语“5 元或 6 元杂环烷基”。但是“5 元或 6 元杂环烷基”在使用时特别地意指含有五个或六个环成员并且可包括单一异构体和异构体的混合物的杂环烷基环。

[0081] 如本文所定义的，“杂环烷基烷基”意指由一个或两个如本文所定义的杂环烷基基团取代的烷基原子团，例如吗啉基甲基、N-吡咯烷基乙基和 3-(N-氮杂环丁烷基)丙基以及类似基团。

[0082] “可选择的”或“可选择地”意指接下来所描述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且该描述包括了当所述事件或情况发生时的实例和其不发生时的实例。本领域的普通的技术人员应理解的是对于被描述为含有一个或多个可选择的取代基的任何分子，只意图包括空间上实用和 / 或合成上可行的化合物。

[0083] 如本文所定义的，“可选择地取代的烷基”意指由独立地选自以下的一个或多个基团，在另一个实例中一个、两个、三个、四个或者五个基团可选择地取代的烷基原子团：烷基羰基、烯基羰基、环烷基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氰基、氰基烷基氨基羰基、烷氧基、烯氧基、羟基、羟基烷氧基、卤、羧基、烷基羰基氨基、烷基羰氧基、烷基-S(O)₂-、烯基-S(O)₂-、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基-NR^c-（其中 R^c 是氢、烷基、可选择地取代的烯基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基）、烷基氨基羰氧基、二烷基氨基羰氧基、烷基氨基烷基氧基、二烷基氨基烷基氧基、烷氧羰基、烯氧羰基、烷氧羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷氧基烷基氧基和 -C(O)NR^aR^b（其中 R^a 和 R^b 独立地为氢、烷基、可选择地取代的烯基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基）。

[0084] 如本文所定义的，“可选择地取代的烯基”意指由独立地选自以下的一个或多个基

团,具体地一个、两个、三个、四个或五个基团可选择地取代的烯基原子团:烷基羰基、烯基羰基、环烷基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氰基、氰基烷基氨基羰基、烷氧基、烯氧基、羟基、羟基烷氧基、卤、羧基、烷基羰基氨基、烷基羰氧基、烷基-S(O)₂-、烯基-S(O)₂-、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基-NR^c- (其中 R^c 是氢、烷基、可选择地取代的烯基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基)、烷基氨基羰氧基、二烷基氨基羰氧基、烷基氨基烷基氧基、二烷基氨基烷基氧基、烷氧羰基、烯氧羰基、烷氧羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷氧基烷基氧基和 -C(O)NR^aR^b (其中 R^a 和 R^b 独立地为氢、烷基、可选择地取代的烯基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基)。

[0085] 如本文所定义的,“可选择地取代的 5 元或 6 元杂环烷基”意指杂环烷基基团,并且其中环含有由一个、两个或三个取代基可选择地取代的五个或六个原子,或者芳基是五氟苯基,所述取代基独立地选自酰基、酰基氨基、酰氧基、可选择地取代的烷基、可选择地取代的烯基、烷氧基、烯氧基、卤、羟基、烷氧羰基、烯氧羰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羧基、氰基、烷硫基、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、氨基烷氧基。“杂环烷基”上的可选择的取代基中,烷基和烯基单独或者作为另一基团的一部分(包括例如烷氧羰基中的烷基)由一个、两个、三个、四个或者五个卤独立地可选择地取代。

[0086] 本文所描述的每个反应的“产率”被表达为理论产量的百分比。

[0087] “AKT 抑制剂”包括例如 LY294002、PKC 412、哌立福辛、表 2a 中的化合物、表 2b 中的化合物以及 WO 2006/071819 和 W005/117909 中描述的化合物。这些参考文献还描述了可被用来测定 AKT 的抑制活性的体外测定。

[0088] “烷基化剂”包括例如下列中的一种或多种:苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、亚硝基脲氮芥、链佐星、福莫司汀、洛莫司汀、链佐星、碳铂、顺铂、奥沙利铂、BBR3464、白消安、达卡巴嗪、双氯乙基甲胺、丙卡巴肼、替莫唑胺、噻替派和乌拉莫司汀。

[0089] “抗体”包括例如下列中的一种或多种:IGF1R 抗体(包括例如 α IGF-1R A12 MoAb、19D12、h7C10 和 CP-751871)、EGFR 抗体(包括例如西妥昔单抗(**Erbitux®**)和帕尼单抗)、ErbB2 抗体(包括例如曲妥珠单抗(**Herceptin®**))、VEGF 抗体(包括例如贝伐单抗(**Avastin®**))、IgG1 抗体(包括例如替伊莫单抗(Ibritumomab(tiuaxetan)))、CD20 抗体(包括例如利妥昔单抗和托西莫单抗)、CD33 抗体(包括例如吉妥珠单抗(Gemtuzumab)和吉妥珠单抗奥唑米星(Gemtuzumabozogamicin))和 CD52 抗体(包括例如阿仑单抗)。

[0090] “抗代谢物”包括例如甲氨蝶呤、培美曲塞、雷替曲塞、克拉屈滨、氟达拉滨、氟达拉滨、巯基嘌呤、硫代鸟嘌呤、卡培他滨、阿糖胞苷、氟尿嘧啶(与或不与甲酰四氢叶酸或亚叶酸一起施用)和吉西他滨。

[0091] “抗微管剂”包括例如长春新碱、长春碱、长春瑞滨、长春氟宁和长春地辛。

[0092] “芳香酶抑制剂”包括例如下列中的一种或多种:氨鲁米特、阿那曲唑(**Arimidex®**)、来曲唑(**Femara®**)、依西美坦(**Aromasin®**)和福美坦(**Lentaron®**)。

[0093] “癌症”是指细胞增殖性疾病状态,包括但不限于:心脏的:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管癌

(鳞状细胞、未分化的小细胞、未分化的大细胞、腺癌),肺泡(细支气管)癌,支气管腺瘤,肉瘤,淋巴瘤,软骨性错构瘤(chondromatous hamartoma),间皮瘤(mesothelioma);胃肠的:食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤),胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤),胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤(insulinoma)、胰升糖素瘤、胃泌素瘤、类癌肿瘤、血管活性肠肽瘤),小肠(腺癌(adenocarcinoma)、淋巴瘤、类癌肿瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤),大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤[肾母细胞瘤]、淋巴瘤、白血病),膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌),前列腺(腺癌、肉瘤),睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);肝:肝细胞癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;骨:骨源性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞型肿瘤脊索瘤、骨软骨瘤(osteochondroma)(骨软骨外生性骨疣(osteochondilaginousexostoses))、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨黏液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎(osteitis deformans)),脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤(meningiosarcoma)、神经胶质瘤病),脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形成性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme)、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓纤维神经瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科的:子宫(子宫内膜癌),子宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈发育不良),卵巢(卵巢癌[浆液囊性腺癌、粘液囊性腺癌、未分类癌]、粒层-卵泡膜细胞瘤(granulosa-thecal cell tumors)、卵巢塞-莱二氏细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤),外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤),阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤),输卵管(癌);血液学的:血液(髓性白血病[急性和慢性]、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤[恶性淋巴瘤];皮肤:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、痣结构不良痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣;肾上腺:神经母细胞瘤;和乳癌。因此,如本文所提供的,术语“癌细胞”包括由于上文指出的病况中的任何一个而患病的细胞。

[0094] “化学治疗剂”包括但不限于AKT抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、抗微管剂、芳香酶抑制剂、c-KIT抑制剂、cMET抑制剂、EGFR抑制剂、ErbB2抑制剂、Flt-3抑制剂、HSP90抑制剂、IGF1R抑制剂、铂类(platin)、Raf抑制剂、雷帕霉素、雷帕霉素类似物、受体酪氨酸激酶抑制剂、紫杉烷、拓扑异构酶抑制剂、SRC和/或ABL激酶抑制剂和VEGFR抑制剂。化学治疗剂的药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物能够由本领域的普通技术人员制备,并且其这样的盐、溶剂化物和/或水合物可被用于实践本发明。

[0095] “c-KIT抑制剂”包括例如伊马替尼、舒尼替尼、尼罗替尼、AMG706、索拉非尼、表3b中的化合物、表3c中的化合物、表8中的化合物、表9中的化合物以及WO 2006/108059、WO/2005/020921、WO/2006/033943、和WO 2005/030140中描述的化合物。

[0096] “cMET抑制剂”包括例如表3a中的化合物、表3b中的化合物、表3c中的化合物、WO 06/108059、WO 2006/014325和WO 2005/030140中描述的化合物。

[0097] “EGFR抑制剂”包括例如下列中的一种或多种:培利替尼、拉帕替尼

(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(Tarceva®)、Zactima(ZD6474, 凡德他尼(vandetanib))、AEE788 和 HKI-272、EKB-569、CI-1033、N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-([[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环戊[c]吡咯-5-基]甲基}氧)-6-(甲基氧基)喹唑啉-4-胺 N-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-([[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环戊[c]吡咯-5-基]甲基}氧)-6-(甲基氧基)喹唑啉-4-胺、N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-([[(3aR,5s,6aS)-2-甲基八氢环戊[c]吡咯-5-基]甲基}氧)-6-(甲基氧基)喹唑啉-4-胺、N-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-([[(3aR,5s,6aS)-2-甲基八氢环戊[c]吡咯-5-基]甲基}氧)-6-(甲基氧基)喹唑啉-4-胺、表 4 中的化合物、表 7 中的化合物以及 WO 2004/006846 和 WO 2004/050681 中描述的化合物。

[0098] “ErbB2 抑制剂”包括例如拉帕替尼(GW572016)、PKI-166、卡奈替尼、CI-1033、HKI272 和 EKB-569。

[0099] “Flt-3 抑制剂”包括例如 CEP-701、PKC412、MLN518、舒尼替尼、索拉非尼、表 3a 中的化合物、表 3b 中的化合物、表 3c 中的化合物、表 9 中的化合物以及 WO 2006/108059、WO/2006/033943、WO 2006/014325、和 WO 2005/030140 中描述的化合物。

[0100] “激素疗法”和“激素的疗法”包括例如使用下列中的一种或多种的治疗：类固醇（例如地塞米松）、非那雄胺、他莫昔芬、芳香酶抑制剂。

[0101] “HSP90 抑制剂”包括例如 17-AAG、17-DMAG、格尔德霉素、5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噻唑-3-甲酰胺[NVP-AUY922(VER 52296)]、6-氯-9-((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9H-嘌呤-2-胺(CNF2024,也称为 BIIB021)、WO 2004072051(其通过引用并入本文)中公开的化合物、WO 2005028434(其通过引用并入本文)中公开的化合物、WO 2007035620(其通过引用并入本文)中公开的化合物和 WO 2006091963(其通过引用并入本文)中公开的化合物。

[0102] “IGF1R 抑制剂”包括例如酪氨酸磷酸化抑制剂 AG1024、表 5a 中的化合物、表 5b 中的化合物和 WO06/074057 中描述的化合物。

[0103] “激酶依赖性疾病或病况”是指依赖于一种或者多种脂质激酶活性的病理状况。激酶直接或间接地参与包括增殖、附着、迁移、分化和侵入的多种细胞活性的信号转导途径。与激酶活性有关的疾病包括肿瘤生长、支持实体肿瘤生长的病理性新血管形成,并且涉及和过度的局部血管生成的其他疾病有关的疾病例如眼部疾病(糖尿病性视网膜病、年龄相关性黄斑变性和类似疾病)和炎症(牛皮癣、类风湿性关节炎和类似疾病)。

[0104] 尽管不希望被理论所束缚,磷酸酶还可在“激酶依赖性疾病或病况”中作为激酶的相关物起作用,即激酶磷酸化而磷酸酶去磷酸化例如脂质底物。因此,本发明的化合物在如本文所描述调控激酶活性时,也可直接或间接调控磷酸酶活性。这一额外的调控,如果存在,对于针对相关或以其他方式互相依赖的激酶或激酶家族的本发明的化合物的活性来说可是增效的或不是增效的。无论如何,如之前所陈述的,本发明的化合物被用于治疗部分地以非正常水平的细胞增殖(即肿瘤生长)、程序性细胞死亡(细胞凋亡)、细胞迁移和侵入以及与肿瘤生长有关的血管发生为特征的疾病。

[0105] “代谢物”是指通过动物或人类体内的代谢或生物转化产生的化合物或其盐的分解或终产物;例如,诸如通过氧化、还原或水解生物转化为更极性的分子或生物转化为轭合物(参见 Goodman 和 Gilman, “The Pharmacological Basis of Therapeutics(治疗学的

药理学基础) ” 8. sup. thEd., Pergamon Press, Gilman 等人, (编辑), 1990 关于生物转化的讨论)。如本文所用的, 本发明的化合物或其盐的代谢物在体内可是化合物的生物活性形式。在一个实例中, 可使用前药以便体内释放生物活性形式(代谢物)。在另一个实例中, 偶然发现了生物活性代谢物, 即本身没有进行前药设计。对本发明的化合物的代谢物的活性的测定是本领域的技术人员根据本发明公开内容可知的。

[0106] 出于本发明的目的, “患者” 包括人类和其他动物, 尤其是哺乳动物以及其他生物。因此对于人类治疗和兽医应用来说本方法都是可适用的。在优选的实施方案中患者是哺乳动物, 并且在最优选的实施方案中患者是人类。

[0107] 化合物的“药学上可接受的盐” 意指药学上可接受的并且具有所需要的母体化合物的药理学活性的盐。应理解的是药学上可接受的盐是无毒的。关于适合的药学上可接受的盐的另外的信息可在 Remington 的 Pharmaceutical Sciences(药学), 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985 中找到, 其通过引用并入本文, 或者在 S. M. Berge 等人, “Pharmaceutical Salts(药用盐)” J. Pharm. Sci., 1977 ;66 :1-19 中找到, 其都通过引用并入本文。

[0108] 药学上可接受的酸加成盐的实例包括与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸以及类似酸形成的那些; 以及与以下有机酸形成的那些: 例如醋酸、三氟醋酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羟基苯甲酰基) 苯甲酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、叔丁基醋酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、对甲苯磺酸和水杨酸以及类似酸。

[0109] 药学上可接受的碱加成盐的实例包括当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子所替代时形成的那些, 例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐和类似的盐。优选的盐是铵、钾、钠、钙和镁盐。来源于药学上可接受的有机的无毒的碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺, 包括天然存在的取代的胺的取代的胺, 环状胺以及碱性离子交换树脂的盐。有机碱的实例包括异丙基胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴青霉素、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺、聚胺树脂以及类似物。示例性的有机碱是异丙基胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0110] “铂类” 和“含铂的剂” 包括例如顺铂、碳铂和奥沙利铂。

[0111] “前药” 是指例如通过在血液中水解而体内转化(通常迅速地)以产生上文的式的母体化合物的化合物。常见的实例包括但不限于具有含有羧酸部分的活性形式的化合物的酯和酰胺形式。本发明的化合物的药学上可接受的酯的实例包括但不限于烷基基团是直链或支链的烷基酯(例如具有约一个和约六个之间的碳)。可接受的酯还包括环烷基酯和芳基烷基酯(例如但不限于苯甲基)。本发明的化合物的药学上可接受的酰胺的实例包括但不限于伯酰胺、仲烷基酰胺和叔烷基酰胺(例如具有约一个和约六个之间的碳)。可按照常规方法制备本发明的化合物的酰胺和酯。T. Higuchi 和 V. Stella, “Pro-drugs

as Novel Delivery Systems(作为新递送系统的前药)”, A. C. S. Symposium Series 的卷 14 和 Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计中生物可逆的载体), Edward B. Roche 编辑, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供了前药的详尽的讨论, 其都适用于所有目的地通过引用并入本文。

[0112] “Raf 抑制剂”包括例如索拉非尼、RAF 265(CHIR 265)、表 6 中的化合物和 WO 2005/112932 中描述的化合物。这些参考文献还描述了可被用于测定 RAF 的抑制活性的体外测定。

[0113] “雷帕霉素类似物”包括例如 CCI-779、AP 23573、RAD 001、TAF93 以及 WO 2004/101583 和 US 7, 160, 867 中描述的化合物, 其每一个都通过引用全文并入本文。

[0114] “受体酪氨酸激酶抑制剂”包括例如 AKT、EGFR、ErbB2、IGF1R、KIT、Met、Raf 和 VEGFR2 的抑制剂。受体酪氨酸激酶抑制剂的实例可在以下中找到, 其每一个都适用于所有目的地通过引用并入本文: WO2006/108059(美国国家阶段(Nat’l Stage)申请序列第 11/910, 720 号)、WO 2006/074057(美国国家阶段申请序列第 11/722, 719 号)、WO2006/071819(美国国家阶段申请序列第 11/722, 291 号)、WO 2006/014325(美国国家阶段申请序列第 11/571, 140 号)、WO 2005/117909(美国国家阶段申请序列第 11/568, 173 号)、WO 2005/030140(美国国家阶段申请序列第 10/573, 336 号)、WO 2004/050681(美国国家阶段申请序列第 10/533, 555 号)、WO 2005/112932(美国国家阶段申请序列第 11/568, 789 号)和 WO 2004/006846(美国国家阶段申请序列第 10/522, 004 号)。特别地, 为了提供用于实践本发明的化合物的具体的实例和通用的实施方案(以及与实施方案中使用的术语有关的定义)的目的并入本段中所引用的申请。这些参考文献还描述了用于实践本发明的体外测定。

[0115] “SRC 和 / 或 ABL 激酶抑制剂”包括例如达沙替尼、伊马替尼(Gleevec®)和 WO2006/074057 中描述的化合物。

[0116] “紫杉烷”包括例如下列中的一种或多种: 紫杉醇(Taxol®)和多西紫杉醇(Taxotere®)。

[0117] “治疗上有效的量”是当施用于患者时改善疾病的症状的本发明的化合物的量。构成“治疗上有效的量”的本发明的化合物的量将依赖于化合物、疾病状态和其严重度、待治疗的患者的年龄和类似因素而变化。治疗上有效的量可由本领域的普通技术人员考虑他的知识和本公开内容而常规确定。

[0118] “拓扑异构酶抑制剂”包括例如下列中的一种或多种: 安吡啶、喜树碱、依托泊苷、依托泊苷磷酸酯、依沙替康、伊立替康、勒托替康和替尼泊苷和托泊替康。

[0119] 如本文所用的, 疾病、病症或综合症的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括 (i) 防止疾病、病症或综合症在人类中的发生, 也就是致使疾病、病症或综合症的临床症状在暴露于或易感染疾病、病症或综合症但还没有经历或表现出疾病、病症或综合症的动物中不发展; (ii) 抑制疾病、病症或综合症, 也就是阻止其发展; 以及 (iii) 缓解疾病、病症或综合症, 也就是导致疾病、病症或综合症的消退。如本领域内已知的, 根据系统的对局部的递送、年龄、体重、总体健康、性别、饮食、施用的时间、药物的相互作用和病况的严重度的调整可能是必须的, 并且由本领域的普通技术人员用常规的实验将可确定。在另一个实施方案中, 如本文所用的, 疾病、病症或综合症的“治疗(treating)”或“治疗

(treatment)”包括(i)抑制疾病、病症或综合征,也就是阻止其发展;以及(ii)缓解疾病、病症或综合征,也就是导致疾病、病症或综合征的消退。

[0120] “VEGFR 抑制剂”包括例如下列中的一种或多种:VEGF Trap、ZD6474(凡德他尼、Zactima)、索拉非尼、Angiozyme、AZD2171(西地尼布)、帕唑帕尼、索拉非尼、axitinib、SU5416(司马沙尼)、PTK787(伐他拉尼)、AEE778、RAF 265、舒尼替尼(Sutent)、N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-([[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环戊[c]吡咯-5-基]甲基}氧)-6-(甲基氧基)喹唑啉-4-胺、N-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-([[(3aR,5r,6aS)-2-甲基八氢环-戊[c]吡咯-5-基]甲基}氧)-6-(甲基氧基)喹唑啉-4-胺、N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-([[(3aR,5s,6aS)-2-甲基八氢环戊[c]吡咯-5-基]甲基}氧)-6-(甲基氧基)喹唑啉-4-胺、N-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-7-([[(3aR,5s,6aS)-2-甲基八氢环-戊[c]吡咯-5-基]甲基}氧)-6-(甲基氧基)喹唑啉-4-胺、表7中的化合物以及WO 2004/050681和WO 2004/006846中描述的化合物。

[0121] 本发明的实施方案

[0122] 下列段落提供了许多可被用于实施本发明的化合物的实施方案。在每个实例中,实施方案包括所列举的化合物以及单种异构体和异构体的混合物。此外,在每个实例中,实施方案包括所列举的化合物的药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物以及其任何单种异构体或异构体的混合物。

[0123] 本发明的一个实施方案(A)涉及式I的化合物,其中R¹是可选择地取代的5元或6元杂环烷基,其中杂环烷基含有选自-O-、-S-和-NH-的一个或两个杂原子;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式I的化合物所定义的。在另一个实施方案中,本发明涉及式I的化合物,其中R¹是可选择地取代的5元或6元杂环烷基,其中杂环烷基含有-O-和-NH-;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式I的化合物所定义的。在另一个实施方案中,本发明涉及式I的化合物,其中R¹是可选择地取代的5元或6元杂环烷基,其中杂环烷基含有一个-O-;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式I的化合物所定义的。

[0124] 在另一实施方案(B1)中,本发明涉及式I的化合物,其中R¹是可选择地取代的四氢呋喃基或可选择地取代的四氢吡喃基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式I的化合物所定义的。

[0125] 本发明的另一个实施方案(B2)是式I的化合物,其中R¹是可选择地取代的吡咯烷基或可选择地取代的哌啶基,并且所有其他的基团是如同发明概述中对式I的化合物所定义的。

[0126] 本发明的另一个实施方案(C)是式I的化合物,其中R⁶是由1、2或3个R⁹基团可选择地取代的5元杂芳基;并且R⁹(当R⁹存在时)和所有其他的基团是如同发明概述中对式I的化合物所定义的。

[0127] 本发明的另一个实施方案(D)是式I的化合物,其中R⁶是由1、2或3个R⁹基团可选择地取代的6元杂芳基;并且R⁹(当R⁹存在时)和所有其他的基团是如同发明概述中对式I的化合物所定义的。在实施方案(D)的另一个实施方案中,式I的化合物是这样的化合物:其中R⁶是未取代的6元杂芳基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式I的化合物所定义的。

[0128] 本发明的另一个实施方案(E)是式I的化合物,其中R⁶是由1、2或3个R⁹基团可

选择地取代的 5 元杂芳基；其中杂芳基含有选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-NH-$ 和 $-NR^9-$ 的一个或两个杂原子；并且 R^9 （当 R^9 存在时）和所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在实施方案 (E) 的另一个实施方案中，式 I 的化合物是这样的化合物：其中 R^6 是未取代的 5 元杂芳基；并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0129] 本发明的另一个实施方案 (F) 是式 I 的化合物，其中 R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基，其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代；并且 R^9 （当 R^9 存在时）和所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中， R^6 是吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基或噻唑-5-基，其每一个由一个或两个 R^9 可选择地取代；并且 R^9 （当 R^9 存在时）和所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。本发明的另一个实施方案中是式 I 的化合物，其中 R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基，其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代；并且 R^9 （当 R^9 存在时）和所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中， R^6 是吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基或噻唑-5-基，其每一个由一个或两个 R^9 可选择地取代；并且 R^9 （当 R^9 存在时）和所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在本发明的另一个实施方案中，式 I 的化合物是这样的化合物：其中 R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基；并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中， R^6 是未取代的吡唑-1-基、未取代的吡唑-3-基、未取代的吡唑-4-基、未取代的吡唑-5-基、未取代的咪唑-2-基、未取代的咪唑-4-基、未取代的咪唑-5-基、未取代的噻唑-2-基、未取代的噻唑-4-基或未取代的噻唑-5-基；并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在本发明的另一个实施方案中，式 I 的化合物是这样的化合物：其中 R^6 是由一个 R^9 可选择地取代的咪唑基，其中 R^9 （当 R^9 存在时）是烷氧基烷基；并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0130] 本发明的另一个实施方案 (CC) 是式 I 的化合物，其中 R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基、未取代的噻吩基、未取代的吡咯基、未取代的呋喃基或未取代的噻唑基；并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中， R^6 是未取代的吡唑-1-基、未取代的吡唑-3-基、未取代的吡唑-4-基、未取代的吡唑-5-基、未取代的咪唑-2-基、未取代的咪唑-4-基、未取代的咪唑-5-基、未取代的噻吩-2-基、未取代的噻吩-3-基、未取代的吡咯-1-基、未取代的吡咯-2-基、未取代的吡咯-3-基、未取代的呋喃-2-基、未取代的呋喃-3-基、未取代的噻唑-2-基、未取代的噻唑-4-基或未取代的噻唑-5-基。本发明的另一个实施方案中是式 I 的化合物，其中 R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基；并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中， R^6 是未取代的吡唑-1-基、未取代的吡唑-3-基、未取代的吡唑-4-基、未取代的吡唑-5-基、未取代的咪唑-2-基、未取代的咪唑-4-基、未取代的咪唑-5-基、未取代的噻唑-2-基、未取代的噻唑-4-基或未取代的噻唑-5-基；并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中， R^6 是未取代的吡唑-1-基、未取代的吡唑-3-基、未取代的吡唑-4-基或未取代的吡唑-5-基；并且所

有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, R^6 是未取代的咪唑-2-基、未取代的咪唑-4-基、未取代的咪唑-5-基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, R^6 是未取代的噻唑-2-基、未取代的噻唑-4-基或未取代的噻唑-5-基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0131] 本发明的另一个实施方案 (G) 是式 I 的化合物, 其中 R^4 是烷基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, R^4 是甲基或乙基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在本发明的另一个实施方案中, R^4 是甲基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0132] 本发明的另一个实施方案 (H) 是式 I 的化合物, 其中 R^4 是甲基; R^1 是可选择地取代的 5 元或 6 元杂环烷基, 其中杂环烷基含有选自 -O-、-S- 和 -NH- 的一个或两个杂原子;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。实施方案 (H) 的另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中 R^4 是甲基; R^1 是可选择地取代的 5 元或 6 元杂环烷基, 其中杂环烷基含有一个杂原子并且杂原子是 -O-;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0133] 本发明的另一个实施方案 (J) 是式 I 的化合物, 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代的 5 元杂芳基;并且 R^9 (当 R^9 存在时) 和所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0134] 本发明的另一个实施方案 (K) 是式 I 的化合物, 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代的 5 元杂芳基, 其中杂芳基含有选自 -O-、-S-、-N=、-NH- 和 -NR⁹- 的一个或两个杂原子;并且 R^9 (当 R^9 存在时) 和所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0135] 本发明的另一个实施方案 (L) 是式 I 的化合物, 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 (当 R^9 存在时) 和所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 (当 R^9 存在时) 和所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0136] 本发明的另一个实施方案 (M) 是式 I 的化合物, 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^1 是可选择地取代的 5 元或 6 元杂环烷基, 其中杂环烷基含有选自 -O-、-S- 和 -NH- 的一个或两个杂原子; R^6 是由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代的 5 元杂芳基;并且 R^9 (当 R^9 存在时) 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在实施方案 (M) 的另一个实施方案中, 化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^1 是可选择地取代的四氢呋喃基或四氢吡喃基; R^6 是由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代的 5 元杂芳基;并且 R^9 (当 R^9 存在时) 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0137] 本发明的另一个实施方案 (N) 是式 I 的化合物, 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^1 是可选择地取代的 5 元或 6 元杂环烷基, 其中杂环烷基含有选自 -O-、-S- 和 -NH- 的一个或两个杂原子; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 (当 R^9 存在时) 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在

实施方案 (M) 的另一个实施方案中, 式 I 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^1 是可选择地取代的 5 元或 6 元杂环烷基, 其中杂环烷基含有选自 -O-、-S- 和 -NH- 的一个或两个杂原子; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 (当 R^9 存在时) 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0138] 本发明的另一个实施方案 (P) 是式 I 的化合物, 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^1 是可选择地取代的四氢呋喃基或四氢吡喃基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 (当 R^9 存在时) 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在实施方案 (P) 的另一个实施方案中, 式 I 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^1 是可选择地取代的四氢呋喃基或四氢吡喃基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 (当 R^9 存在时) 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0139] 本发明的另一个实施方案 (Q) 是式 I 的化合物, 其中 R^1 是可选择地取代的 5 元杂环烷基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0140] 本发明的另一个实施方案 (R) 是式 I 的化合物, 其中 R^1 是可选择地取代的 6 元杂环烷基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

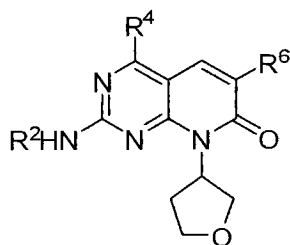
[0141] 本发明的另一个实施方案 (S) 是式 I 的化合物, 其中 R^2 是烷基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。另一个实施方案是这样的化合物: 其中 R^2 是甲基或乙基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在本发明的另一个实施方案中, R^2 是甲基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0142] 本发明的另一个实施方案 (T) 是式 I 的化合物, 其中 R^2 是氢; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0143] 本发明的另一个实施方案 (U) 是式 I 的化合物, 其中 R^6 由一个 R^9 可选择地取代; 并且 R^9 (当 R^9 存在时) 是烷基、烷氧基烷基或烷氧羰基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。本发明的另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中 R^6 由一个 R^9 可选择地取代; 并且 R^9 (当 R^9 存在时) 是甲基、乙基、异丙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基或叔丁氧基羰基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0144] 本发明的另一个实施方案 (V) 涉及式 I(a) 的化合物

[0145]



I (a)

[0146] 其中 R^2 、 R^4 、 R^6 以及所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0147] 在实施方案 (V) 的另一个实施方案中, 式 I(a) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; 并且所有其他基团是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。

[0148] 在实施方案(V)的另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^4 是甲基;并且所有其他基团如同对式 I(a) 的化合物所定义的。

[0149] 在实施方案(V)的另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。

[0150] 在实施方案(V)的另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是烷基;并且所有其他基团是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基或乙基;并且所有其他基团是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。

[0151] 在实施方案(V)的另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是烷基; R^4 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。

[0152] 在实施方案(V)的另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的吡唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的咪唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的噻唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0153] 在实施方案(V)的另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的;并且 R^2 和 R^4 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

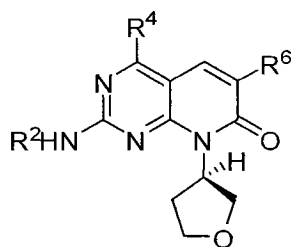
[0154] 在实施方案(V)的另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。在实施方案(V)的另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基。

[0155] 在实施方案(V)的另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(a) 的化合物所定义的。在实施方案(V)的另一个实施方案中,式 I(a) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基或乙基;

R^4 是甲基 ; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代 ;并且 R^9 是如同对式 I (a) 的化合物所定义的。

[0156] 本发明的另一个实施方案 (W) 涉及式 I (b) 的化合物

[0157]



I (b)

[0158] 其中 R^2 、 R^4 、 R^6 以及所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0159] 在实施方案 (W) 的另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^2 是氢 ;并且所有其他基团是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。

[0160] 在实施方案 (W) 的另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^4 是甲基 ;并且所有其他基团是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。

[0161] 在实施方案 (W) 的另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^2 是氢 ; R^4 是甲基 ;并且所有其他基团是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。

[0162] 在实施方案 (W) 的另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^2 是烷基 ;并且所有其他基团是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^2 是甲基或乙基 ;并且所有其他基团是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^2 是甲基 ;并且所有其他基团是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。

[0163] 在实施方案 (W) 的另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^2 是烷基 ; R^4 是甲基 ;并且所有其他基团是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^2 是甲基或乙基 ; R^4 是甲基 ;并且所有其他基团是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。

[0164] 在实施方案 (W) 的另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代 ;并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代 ;并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基 ;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^6 是未取代的吡唑基 ;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^6 是未取代的咪唑基 ;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I (b) 的化合物是这样的化合物 :其中 R^6 是未取代的噻唑基 ;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化

合物所定义的。

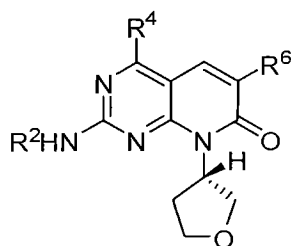
[0165] 在实施方案 (W) 的另一个实施方案中, 式 I (b) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^6 是未取代的; 并且 R^2 和 R^4 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0166] 在实施方案 (W) 的另一个实施方案中, 式 I (b) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (b) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (b) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基。

[0167] 在实施方案 (W) 的另一个实施方案中, 式 I (b) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (b) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 是如同对式 I (b) 的化合物所定义的。

[0168] 本发明的另一个实施方案 (X) 涉及式 I (c) 的化合物

[0169]



I (c)

[0170] 其中 R^2 、 R^4 、 R^6 以及所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0171] 在实施方案 (X) 的另一个实施方案中, 式 I (c) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; 并且所有其他基团是如同对式 I (c) 的化合物所定义的。

[0172] 在实施方案 (X) 的另一个实施方案中, 式 I (c) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^4 是甲基; 并且所有其他基团是如同对式 I (c) 的化合物所定义的。

[0173] 在实施方案 (X) 的另一个实施方案中, 式 I (c) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; 并且所有其他基团是如同对式 I (c) 的化合物所定义的。

[0174] 在实施方案 (X) 的另一个实施方案中, 式 I (c) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是烷基; 并且所有其他基团是如同对式 I (c) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (c) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是甲基或乙基; 并且所有其他基团是如同对式 I (c) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (c) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是甲基; 并且所有其他基团是如同对式 I (c) 的化合物所定义的。

[0175] 在实施方案 (X) 的另一个实施方案中, 式 I (c) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是烷基; R^4 是甲基; 并且所有其他基团是如同对式 I (c) 的化合物所定义的。在另一个实施

方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(c) 的化合物所定义的。

[0176] 在实施方案(X)的另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I(c) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I(c) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的吡唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的咪唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的噻唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

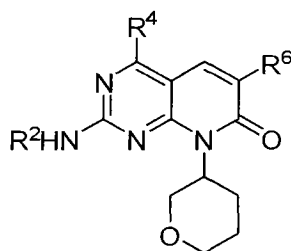
[0177] 在实施方案(X)的另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的;并且 R^2 和 R^4 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0178] 在实施方案(X)的另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(c) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(c) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基。

[0179] 在实施方案(X)的另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(c) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(c) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(c) 的化合物所定义的。

[0180] 本发明的另一个实施方案(Y)涉及式 I(d) 的化合物

[0181]



I (d)

[0182] 其中 R^2 、 R^4 、 R^6 以及所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0183] 在实施方案 (Y) 的另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; 并且所有其他基团是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。

[0184] 在实施方案 (Y) 的另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^4 是甲基; 并且所有其他基团是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。

[0185] 在实施方案 (Y) 的另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; 并且所有其他基团是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。

[0186] 在实施方案 (Y) 的另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是烷基; 并且所有其他基团是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是甲基或乙基; 并且所有其他基团是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是甲基; 并且所有其他基团是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。

[0187] 在实施方案 (Y) 的另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是烷基; R^4 是甲基; 并且所有其他基团是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基; 并且所有其他基团是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。

[0188] 在实施方案 (Y) 的另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^6 是未取代的吡唑基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^6 是未取代的咪唑基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^6 是未取代的噻唑基; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0189] 在实施方案 (Y) 的另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^6 是未取代的; 并且 R^2 和 R^4 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

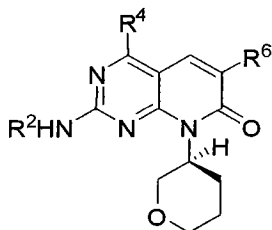
[0190] 在实施方案 (Y) 的另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 是如同对式 I (d) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基。

[0191] 在实施方案 (Y) 的另一个实施方案中, 式 I (d) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2

是甲基或乙基； R^4 是甲基； R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基，其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代；并且 R^9 是如同对式 I(d) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中，式 I(d) 的化合物是这样的化合物：其中 R^2 是甲基或乙基； R^4 是甲基； R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基，其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代；并且 R^9 是如同对式 I(d) 的化合物所定义的。

[0192] 本发明的另一个实施方案 (Z) 涉及式 I(e) 的化合物

[0193]



I (e)

[0194] 其中 R^2 、 R^4 、 R^6 以及所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0195] 在实施方案 (Z) 的另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^2 是氢；并且所有其他基团是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。

[0196] 在实施方案 (Z) 的另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^4 是甲基；并且所有其他基团是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。

[0197] 在实施方案 (Z) 的另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^2 是氢； R^4 是甲基；并且所有其他基团是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。

[0198] 在实施方案 (Z) 的另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^2 是烷基；并且所有其他基团是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^2 是甲基或乙基；并且所有其他基团是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^2 是甲基；并且所有其他基团是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。

[0199] 在实施方案 (Z) 的另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^2 是烷基； R^4 是甲基；并且所有其他基团是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^2 是甲基或乙基； R^4 是甲基；并且所有其他基团是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。

[0200] 在实施方案 (Z) 的另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基，其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代；并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基，其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代；并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基；并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中，式 I(e) 的化合物是这样的化合物：其中 R^6 是未取代的吡唑基；并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案

中,式 I(e) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的咪唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(e) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的噻唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

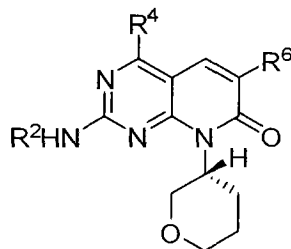
[0201] 在实施方案(Z)的另一个实施方案中,式 I(e) 的化合物是这样的化合物:其中 R^6 是未取代的;并且 R^2 和 R^4 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0202] 在实施方案(Z)的另一个实施方案中,式 I(e) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(e) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(e) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基。

[0203] 在实施方案(Z)的另一个实施方案中,式 I(e) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(e) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代;并且 R^9 是如同对式 I(e) 的化合物所定义的。

[0204] 本发明的另一个实施方案(AA)涉及式 I(f) 的化合物

[0205]



I (f)

[0206] 其中 R^2 、 R^4 、 R^6 以及所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0207] 在实施方案(AA)的另一个实施方案中,式 I(f) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢;并且所有其他基团是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。

[0208] 在实施方案(AA)的另一个实施方案中,式 I(f) 的化合物是这样的化合物:其中 R^4 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。

[0209] 在实施方案(AA)的另一个实施方案中,式 I(f) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是氢; R^4 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。

[0210] 在实施方案(AA)的另一个实施方案中,式 I(f) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是烷基;并且所有其他基团是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(f) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲基或乙基;并且所有其他基团是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(f) 的化合物是这样的化合物:其中 R^2 是甲

基 ; 并且所有其他基团是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。

[0211] 在实施方案 (AA) 的另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^2 是烷基 ; R^4 是甲基 ; 并且所有其他基团是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^2 是甲基或乙基 ; R^4 是甲基 ; 并且所有其他基团是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。

[0212] 在实施方案 (AA) 的另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代 ; 并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代 ; 并且 R^9 和所有其他基团是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基 ; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^6 是未取代的吡唑基 ; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^6 是未取代的咪唑基 ; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^6 是未取代的噻唑基 ; 并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

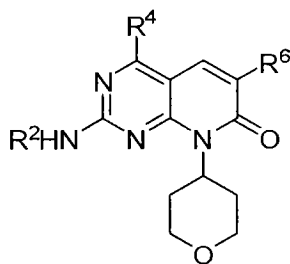
[0213] 在实施方案 (AA) 的另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^6 是未取代的 ; 并且 R^2 和 R^4 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0214] 在实施方案 (AA) 的另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^2 是氢 ; R^4 是甲基 ; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代 ; 并且 R^9 是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^2 是氢 ; R^4 是甲基 ; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代 ; 并且 R^9 是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^2 是氢 ; R^4 是甲基 ; R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基。

[0215] 在实施方案 (AA) 的另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^2 是甲基或乙基 ; R^4 是甲基 ; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代 ; 并且 R^9 是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(f) 的化合物是这样的化合物 : 其中 R^2 是甲基或乙基 ; R^4 是甲基 ; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代 ; 并且 R^9 是如同对式 I(f) 的化合物所定义的。

[0216] 本发明的另一个实施方案 (BB) 涉及式 I(g) 的化合物

[0217]



I (g)

[0218] 其中 R²、R⁴、R⁶ 以及所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0219] 在实施方案 (BB) 的另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R² 是氢;并且所有其他基团是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。

[0220] 在实施方案 (BB) 的另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R⁴ 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。

[0221] 在实施方案 (BB) 的另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R² 是氢;R⁴ 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。

[0222] 在实施方案 (BB) 的另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R² 是烷基;并且所有其他基团是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R² 是甲基或乙基;并且所有其他基团是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R² 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。

[0223] 在实施方案 (BB) 的另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R² 是烷基;R⁴ 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R² 是甲基或乙基;R⁴ 是甲基;并且所有其他基团是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。

[0224] 在实施方案 (BB) 的另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R⁶ 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R⁹ 基团可选择地取代;并且 R⁹ 和所有其他基团是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R⁶ 是吡唑基、咪唑基或噻唑基,其每一个由 1、2 或 3 个 R⁹ 基团可选择地取代;并且 R⁹ 和所有其他基团是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R⁶ 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R⁶ 是未取代的吡唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R⁶ 是未取代的咪唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。在另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R⁶ 是未取代的噻唑基;并且所有其他的基团是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0225] 在实施方案 (BB) 的另一个实施方案中,式 I(g) 的化合物是这样的化合物:其中 R⁶ 是未取代的;并且 R² 和 R⁴ 是如同发明概述中对式 I 的化合物所定义的。

[0226] 在实施方案 (BB) 的另一个实施方案中, 式 I(g) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(g) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(g) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是氢; R^4 是甲基; R^6 是未取代的吡唑基、未取代的咪唑基或未取代的噻唑基。

[0227] 在实施方案 (BB) 的另一个实施方案中, 式 I(g) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。在另一个实施方案中, 式 I(g) 的化合物是这样的化合物: 其中 R^2 是甲基或乙基; R^4 是甲基; R^6 是吡唑基、咪唑基或噻唑基, 其每一个由 1、2 或 3 个 R^9 基团可选择地取代; 并且 R^9 是如同对式 I(g) 的化合物所定义的。

[0228] 本发明的另一个实施方案提供了含有可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0229] 本发明的另一方面是抑制细胞中的增殖活性的方法, 所述方法包括对一个细胞或多个细胞施用有效量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物, 所述化合物可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物, 并且另外可选择地为其药物组合物。

[0230] 本发明的另一个实施方案 (CC) 是治疗疾病、病症或综合征的方法, 其中所述疾病与直接或间接被 PI3K α 影响的不受控制的、不正常的和 / 或不需要的细胞活性有关, 所述方法包括对需要其的人类施用治疗上有效量的式 I 的化合物 (如发明概述中所定义的) 或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或药物组合物。具体地, 所述化合物具有式 I (如发明概述中所定义的)。

[0231] 本发明的另一个实施方案 (DD) 涉及治疗疾病、病症或综合征的方法, 所述方法包括对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物, 或者施用含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0232] 在 (EE) 的另一个实施方案中, 疾病是癌症。

[0233] 在实施方案 (FF) 的另一个实施方案中, 所述癌症是乳癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌 (包括胃肠的类癌肿瘤和胃肠的间质肿瘤)、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、子宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、非霍奇金淋巴瘤或甲状腺癌。在另一个实施方案中, 所述癌症是卵巢癌、子宫颈癌、乳癌、结肠癌、直肠癌或成胶质细胞瘤。在实施方案 (T) 的另一个实施方案中, 式 I 的化合物选自表 1。

[0234] 本发明的另一个实施方案 (GG) 是治疗癌症的方法, 所述方法包括与一种或多种化学治疗剂组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或

I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物（可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物），或者含有治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0235] 在实施方案 (GG) 的另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或多种独立地选自雷帕霉素、雷帕霉素类似物、烷基化剂、紫杉烷、铂类、EGFR 抑制剂和 ErbB2 抑制剂。在另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或两种独立地选自雷帕霉素、替莫唑胺、紫杉醇、多西紫杉醇、碳铂、顺铂、奥沙利铂、吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(Tarceva®)、Zactima(ZD6474)、HKI-272、培利替尼、卡奈替尼和拉帕替尼。在另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或两种独立地选自雷帕霉素、替莫唑胺、紫杉醇、多西紫杉醇、碳铂、曲妥珠单抗、埃罗替尼和拉帕替尼。在另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或两种独立地选自雷帕霉素、紫杉醇、碳铂和埃罗替尼。

[0236] 在实施方案 (GG) 的另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或多种独立地选自铂类和紫杉烷。在另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或两种独立地选自碳铂、顺铂、奥沙利铂和紫杉醇。

[0237] 在实施方案 (GG) 的另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或多种是 EGFR 抑制剂。在另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或两种是 EGFR 抑制剂。在另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种是选自拉帕替尼(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(Tarceva®)、Zactima(ZD6474)、AEE778、HKI-272、EKB-569 和 CI1033 的 EGFR 抑制剂。

[0238] 在实施方案 (GG) 的另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或多种是 ErbB2 抑制剂。在另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种是选自拉帕替尼、EXB-569、HKI272、CI1033 和 PKI-166 的 ErbB2 抑制剂。

[0239] 在实施方案 (GG) 的另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或多种选自雷帕霉素、CCI-779、AP23573、RAD 001、Tafa 93、PI103 和 SF1126。在另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种是雷帕霉素。

[0240] 本发明的另一个实施方案是治疗癌症的方法，所述方法包括与辐射组合对患者施用治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物（可选择地另外地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物），或者含有治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0241] 本发明的另一个实施方案是治疗癌症的方法，所述方法包括与一种或多种抗体组合对患者施用治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物（可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物），或者含有治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0242] 本发明的另一个实施方案是治疗癌症的方法，所述方法包括与手术组合对患者施用治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物（可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物），或者含有治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0243] 本发明的另一个实施方案是治疗癌症的方法,所述方法包括与一种或多种激素疗法组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0244] 本发明的另一个实施方案是治疗急性骨髓性白血病的方法,所述方法包括与选自骨髓或外周血干细胞移植、辐射、一种或多种抗体和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,抗体选自吉妥珠单抗奥唑米星(MyloTag)、^αIGF-1R A12 MoAb、^αIGF-1R19D12MoAb、^αIGF-1R h7C10 MoAb、^αIGF-1R CP-751871 MoAb 和曲妥珠单抗。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自伊马替尼(即Gleevec®)、PKC412、CEP-701、柔红霉素、多柔比星、阿糖胞苷(ara-C)、蒽环类抗生素药物例如柔红霉素或伊达比星(idarubicin)(道诺霉素、去甲氧柔红霉素(Idamycin))、6-硫代鸟嘌呤和粒细胞集落刺激因子例如 Neupogen 或 Leukine。

[0245] 本发明的另一个实施方案是治疗慢性骨髓性白血病(CML)的方法,所述方法包括与选自骨髓或外周血干细胞移植、辐射、一种或多种化学治疗剂、免疫疗法和一种或多种抗体的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自伊马替尼(即Gleevec®)、PKC412、羟基脲(Hydrea)、胞嘧啶、阿糖胞苷(cytosinearabioside)、达沙替尼、AMN107、VX680(MK0457)和阿糖胞苷(ara-C);在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或多种选自伊马替尼(即Gleevec®)和达沙替尼。在另一个实施方案中,免疫疗法选自干扰素疗法例如干扰素-α。

[0246] 本发明的另一个实施方案是治疗前列腺癌的方法,所述方法包括与选自手术(包括冷冻手术)、辐射、一种或多种化学治疗剂、一种或多种抗体和一种或多种激素疗法的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,抗体中的一种或两种是^αIGF-1R A12 MoAb、^αIGF-1R 19D12MoAb、^αIGF-1R h7C10 MoAb、^αIGF-1R CP-751871 MoAb。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自雷帕霉素、米托蒽醌、泼尼松、多西紫杉醇(Taxotere)、多柔比星、依托泊苷、长春碱、紫杉醇和碳铂。在另一个实施方案中,激素疗法中的一种或两种是雄激素阻断疗法或雄激素抑制疗法。在另一个实施方案中,治疗的一种或两种是紫杉烷。

[0247] 本发明的另一个实施方案是治疗黑素瘤的方法,所述方法包括与选自手术、辐射、一种或多种免疫疗法、一种或多种激素疗法和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种独立地选自烷基化剂、紫杉烷、铂类和 Raf 抑制剂。在另一个实施方案中,一种或两种化学治疗剂选自索拉非尼、紫杉醇(Taxol®)、多西紫杉醇(Taxotere®)、达卡巴嗪、雷帕霉素、甲磺酸伊马替尼(Gleevec®)、索拉非尼、顺铂、碳铂、达卡巴嗪(DTIC)、亚硝基脲氮芥(BCNU)、长春碱、替莫唑胺(Temodar)、美法仑和咪喹莫特(Aldara)。在另一个实施方案中,免疫疗法中的一种或两种选自 ipilimumab、干扰素- α 和/或白细胞介素-2。在另一个实施方案中,激素疗法的一种或两种是他莫昔芬。

[0248] 本发明的另一个实施方案是治疗结肠或直肠癌的方法,所述方法包括与选自手术、辐射、一种或多种抗体和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,手术选自局部切除、电灼疗法、分段结肠切除、息肉切除术、经肛门局部切除、低位前切除、经腹会阴切除和盆腔廓清术。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自含铂的化合物(包括顺铂、奥沙利铂和碳铂)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲酰四氢叶酸、卡培他滨(Xeloda)、伊立替康(Camptosar)、FOLFOX(亚叶酸、5-FU、奥沙利铂)和甲酰四氢叶酸。在另一个实施方案中,抗体中的一种或两种选自西妥昔单抗(Erbitux)和贝伐单抗(Avastin)。

[0249] 本发明的另一个实施方案是治疗胰腺癌的方法,所述方法包括与选自手术、辐射和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自含铂的化合物(包括顺铂、奥沙利铂和碳铂)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他滨、紫杉烷(包括紫杉醇和多西紫杉醇)、托泊替康、伊立替康、卡培他滨、链佐星、埃罗替尼(Tarceva)、西妥昔单抗、甲酰四氢叶酸和卡培他滨(Xeloda)。

[0250] 本发明的另一个实施方案是治疗乳癌的方法,所述方法包括与选自手术、辐射、一种或多种化学治疗剂、一种或多种激素疗法和一种或多种抗体的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自拉帕替尼(Tykerb®)、紫杉醇(Taxol®)、多西紫杉醇、卡

培他滨、环磷酰胺 (Cytosan)、CMF (环磷酰胺、氟尿嘧啶 (fluoruracil) 和甲氨蝶呤)、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、多柔比星、表柔比星、吉西他滨、碳铂 (Paraplatin)、顺铂 (Platinol)、长春瑞滨 (Navelbine)、卡培他滨 (Xeloda)、聚乙二醇化的脂质体多柔比星 (Doxil)、白蛋白结合型紫杉醇 (Abraxane)、AC (阿霉素和环磷酰胺)、阿霉素 (adriamycin) 和帕米膦酸盐 (pamidronate) 或唑来膦酸 (以治疗骨软弱)。在另一个实施方案中,激素疗法中的一种或两种选自他莫昔芬、托瑞米芬 (Fareston)、氟维司群 (Faslodex)、醋酸甲地孕酮 (Megace)、卵巢切除、雷洛昔芬、促黄体激素释放激素 (LHRH) 类似物 (包括戈舍瑞林和亮丙瑞林)、醋酸甲地孕酮 (Megace) 和一种或两种芳香酶抑制剂;在另一个实施方案中,芳香酶抑制剂中的一种或两种选自来曲唑 (Femara)、阿那曲唑 (Arimidex) 和依西美坦 (Aromasin)。在另一个实施方案中,抗体中的一种或多种选自^αIGF-1R A12 MoAb、^αIGF-1R 19D12 MoAb、^αIGF-1R h7C10MoAb、^αIGF-1R CP-751871 MoAb、贝伐单抗 (Avastin) 和曲妥珠单抗。

[0251] 本发明的另一个实施方案是治疗乳癌的方法,所述方法包括与选自一种或多种化学治疗剂和一种或多种抗体的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 和表 2 和表 3 的化合物 (可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自雷帕霉素、拉帕替尼和埃罗替尼。在另一个实施方案中,抗体中的一种是曲妥珠单抗。

[0252] 本发明的另一个实施方案是治疗非小细胞肺癌的方法,所述方法包括与选自手术、辐射、一种或多种抗体和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物 (可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种独立地选自顺铂、奥沙利铂、碳铂、Zactima (ZD6474)、紫杉醇、多西紫杉醇 (Taxotere®)、吉西他滨 (Gemzar®)、长春瑞滨、伊立替康、依托泊苷、长春碱、埃罗替尼 (Tarceva®)、吉非替尼 (Iressa) 和培美曲塞。在另一个实施方案中,抗体中的一种是贝伐单抗。在另一个实施方案中,化学治疗剂选自顺铂、奥沙利铂、碳铂、紫杉醇、多西紫杉醇 (Taxotere®) 和埃罗替尼 (Tarceva®)。

[0253] 本发明的另一个实施方案是治疗小细胞肺癌的方法,所述方法包括与选自手术、辐射和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物 (可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自铂类 (例如顺铂、奥沙利铂和碳铂)、吉非替尼、长春瑞滨、多西紫杉醇、紫杉醇、依托泊苷、磷酰胺 (fosfamide)、异环磷酰胺、环磷酰胺、环磷酰胺 / 多柔比星 / 长春新碱 (CAV)、多柔比星、长春新碱、吉西他滨、紫杉醇、长春瑞滨、托泊替康、伊立替康、甲氨蝶呤和多西紫杉醇。

[0254] 本发明的另一个实施方案是治疗甲状腺乳头状癌或甲状腺未分化癌的方法,所述方法包括与选自手术、辐射、放射性碘疗法、一种或多种激素疗法和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自甲状腺激素丸剂、多柔比星(Doxorubicin)和铂类。在另一个实施方案中,激素疗法中的一种是放射性碘消融。

[0255] 本发明的另一个实施方案是治疗子宫内膜癌的方法,所述方法包括与选自手术、辐射、一种或多种激素疗法和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,激素疗法中的一种或两种选自醋酸甲地孕酮、他莫昔芬和包括醋酸甲羟孕酮(Provera)和醋酸甲地孕酮(Megace)的孕酮。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自含铂的化合物(包括顺铂、奥沙利铂和碳铂;在另一个实例中为顺铂)、紫杉烷(包括紫杉醇)、多柔比星(Adriamycin)、环磷酰胺、氟尿嘧啶(5-FU)、甲氨蝶呤和长春碱。

[0256] 本发明的另一个实施方案是治疗卵巢癌的方法,所述方法包括与选自手术、辐射、一种或多种抗体和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 和表 2 和表 3 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,抗体中的一种选自贝伐单抗。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自含铂的化合物(包括顺铂、奥沙利铂和碳铂)、紫杉烷(包括紫杉醇和多西紫杉醇)、托泊替康、蒽环类抗生素(包括多柔比星和脂质体多柔比星)、吉西他滨、环磷酰胺、长春瑞滨(Navelbine)、六甲蜜胺、异环磷酰胺、依托泊苷、博来霉素、长春碱、异环磷酰胺、长春新碱和环磷酰胺。在另一个实施方案中,治疗中的一种或多种选自一种或两种化学治疗剂,其中化学治疗剂独立地选自铂类和紫杉烷。

[0257] 本发明的另一个实施方案是治疗成胶质细胞瘤的方法,所述方法包括与选自手术、辐射、一种或多种化学治疗剂、一种或多种抗癫痫剂(anti-seizure agent)和一种或多种减少肿胀的剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,辐射治疗选自外线束辐射、间质放射疗法和立体定向放射外科。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自亚硝基脲氮芥(BCNU)、埃罗替尼(Tarceva)、贝伐单抗、吉非替尼(Iressa)、雷帕霉素、替莫唑胺、顺铂、BCNU、洛莫

司汀、丙卡巴肼和长春新碱。在另一个实施方案中,抗癫痫剂中的一种或两种选自二苯基乙内酰脲(苯妥英(Dilantin))。在另一个实施方案中,减少肿胀的剂中的一种或两种选自地塞米松(地卡特隆(Decadron))。在另一个实施方案中,治疗中的一种是一种或两种化学治疗剂;在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种独立地选自埃罗替尼和替莫唑胺。

[0258] 本发明的另一个实施方案是治疗子宫颈癌的方法,所述方法包括与选自手术、辐射和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,手术选自冷冻手术、激光手术、环形电切术、锥形切除术、单纯子宫切除术和根治性子宫切除术和盆腔淋巴结切除。在另一个实施方案中,辐射选自所谓的外线束辐射疗法和近距离放射疗法。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自铂化合物(例如顺铂、碳铂和奥沙利铂)、紫杉醇、托泊替康、异环磷酰胺、吉西他滨、长春瑞滨和氟尿嘧啶。

[0259] 本发明的另一个实施方案是治疗胃肠的类癌肿瘤的方法,所述方法包括与选自手术、辐射、免疫疗法和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,手术选自切除和电灼疗法。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种选自赛庚啶、SOM230、奥曲肽和兰瑞肽。在另一个实施方案中,免疫疗法是干扰素。

[0260] 本发明的另一个实施方案是治疗胃肠的间质肿瘤的方法,所述方法包括与选自手术、辐射和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种独立地选自甲磺酸伊马替尼(Gleevec)、舒尼替尼(Sutent) 和尼罗替尼(AMN 107)。

[0261] 本发明的另一个实施方案是治疗肝细胞癌的方法,所述方法包括与选自手术、射频消融术、乙醇消融术(ethanol ablation)、冷冻手术、肝动脉栓塞形成治疗(hepatic artery embolization)、化疗栓塞、辐射和一种或多种化学治疗剂的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物(可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物),或者含有治疗上有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中,手术选自切除术和移植。在另一个实施方案中,化学治疗剂中的一种或两种独立地选自索拉非尼、5-氟尿嘧啶和顺铂。

[0262] 本发明的另一个实施方案是治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,所述方法包括与选自辐

射、一种或多种化学治疗剂、干扰素疗法、一种或多种抗体和骨髓或外周血干细胞移植的一种或多种治疗组合对患者施用治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物（可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物），或者含有治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在另一个实施方案中，化学治疗剂中的一种或两种独立地选自 CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松）、苯丁酸氮芥、氟达拉滨和依托泊苷。在另一个实施方案中，抗体选自利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗和阿仑单抗；在另一个实施方案中，抗体是利妥昔单抗。

[0263] 本发明的另一个实施方案是治疗癌症的方法，所述方法包括与辐射和手术组合对患者施用治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物（可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物），或者含有治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

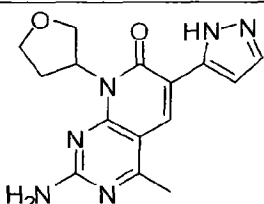
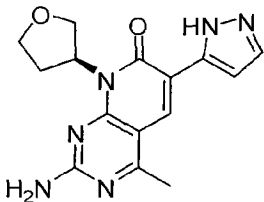
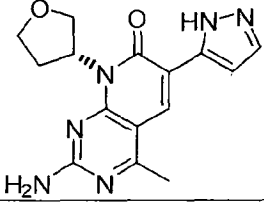
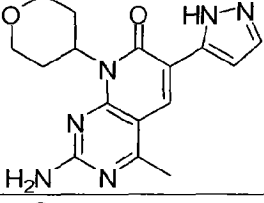
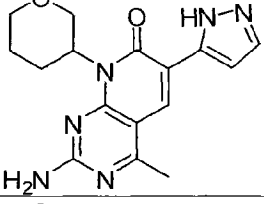
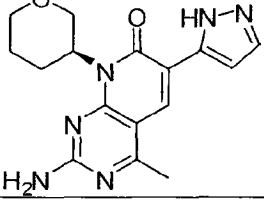
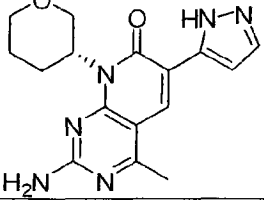
[0264] 本发明的另一个实施方案是治疗癌症的方法，所述方法包括与辐射和一种或两种化学治疗剂组合对患者施用治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物（可选择地为其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物），或者含有治疗上有有效的量的式 I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f) 或 I(g) 的化合物或选自表 1 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0265] 代表性化合物

[0266] 下文描绘了代表性的式 I 的化合物。实施例仅为示例性说明并且未以任何方式限制本发明的范围。按照由国际理论和应用化学联合会（IUPAC）、国际生物化学与分子生物学联合会（IUBMB）和美国化学文摘社（CAS）确定的命名法则的系统应用来命名本发明的化合物。使用 ACD/Labs 命名软件 8.00 版，产品 8.08 版产生命名。可将表 1 中所描述的化合物中的每一个制备为单种异构体（此处可适用的）以及其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物。

[0267] 表 1

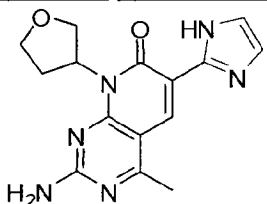
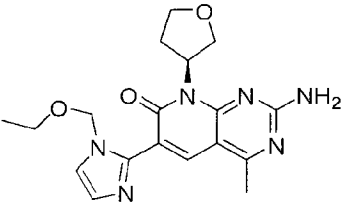
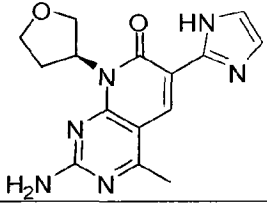
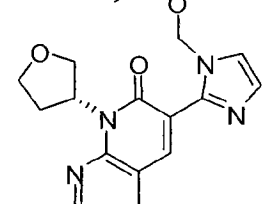
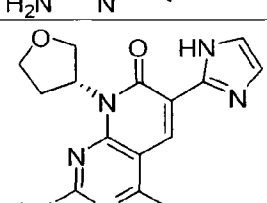
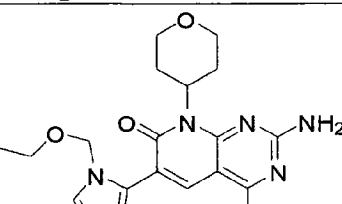
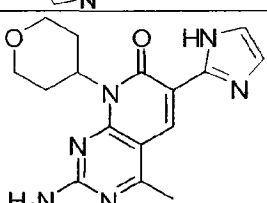
[0268]

实施例	结构	名称
1		2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
2		2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
3		2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
4		2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
5		2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
6		2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
7		2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

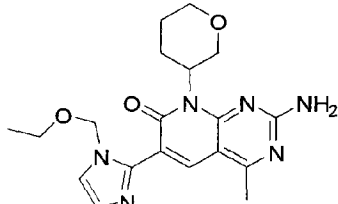
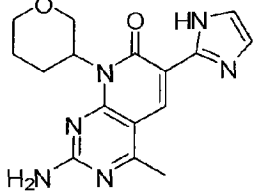
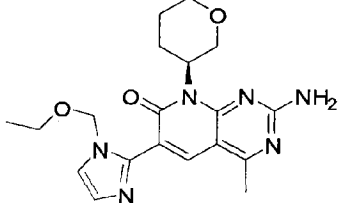
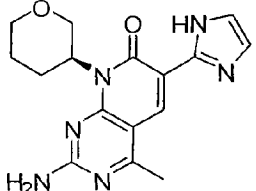
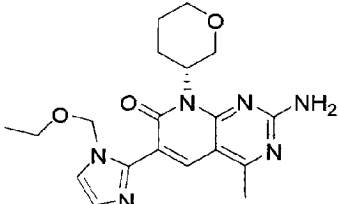
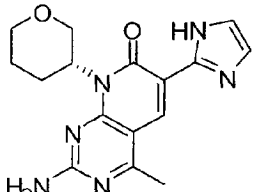
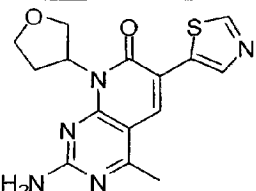
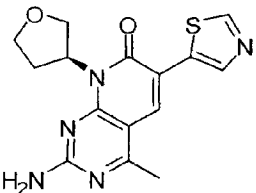
[0269]

实施例	结构	名称
8		2-氨基-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
9		2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
10		2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
11		2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
12		2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
13		2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
14		2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
15		2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0270]

实施例	结构	名称
16		2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-(四氢吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
17		2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3S)-四氢吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
18		2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3S)-四氢吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
19		2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
20		2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
21		2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
22		2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0271]

实施例	结构	名称
23		2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
24		2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
25		2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
26		2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
27		2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
28		2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
29		2-氨基-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
30		2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0272]

实施例	结构	名称
31		2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
32		2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
33		2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
34		2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
35		2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0273] 一般施用

[0274] 在一个方面中,本发明提供了含有根据本发明的PI3K的抑制剂和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在某些其他的具体实施方案中,施用是通过口服途径。纯化形式或适当的药物组合物形式的本发明的化合物,或它们的药学上可接受的盐的施用可通过任何公认的施用方式或提供相似效用的媒介(agent)来实现。因此,施用可是例如口服地、鼻地、肠胃外地(静脉内、肌肉内或皮下)、局部地、经皮地、阴道内地、膀胱内地、脑池内地(intracistemally)或直肠地,以固体、半固体、冻干粉末或液体剂型(例如诸如片剂、栓剂、丸剂、软弹性或硬明胶胶囊、粉末、溶液、悬浮液或气溶胶或类似物)的形式,特别是适用于精确剂量的简单施用的单位剂型。

[0275] 组合物将包括常规的药学载体或赋形剂和作为活性剂的本发明的化合物,并且此外可包括载体和辅助剂等。

[0276] 辅助剂包括防腐剂、润湿剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、乳化剂和分散剂。可通过不同的抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸和类似物确保防止微生物的作用。含有等渗剂例如糖、氯化钠和类似物也是可取的。可注射的药物形式

的长时间吸收可通过延迟吸收的剂例如单硬脂酸铝和明胶的使用来实现。

[0277] 如果需要,本发明的药物组合物还可含有较小量的辅助物质例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂和类似物,例如诸如柠檬酸、山梨糖醇酐单月桂酸酯、油酸合三乙醇胺、丁羟甲苯 (butylatedhydroxytoluene) 等。

[0278] 制剂的选择取决于不同的因素,诸如药物施用的方式(例如对于口服施用,制剂为片剂、丸剂或胶囊的形式)和药物物质的生物利用率。近来,以可通过增加表面积即降低颗粒尺寸来增加生物利用率的原理为基础已经开发了特别针对显示出低生物利用率的药物的药物制剂。例如,美国专利第 4,107,288 号描述了具有从 10nm 至 1,000nm 的尺寸范围的颗粒的药物制剂,其中活性材料以交联的大分子基质为载体。美国专利第 5,145,684 号描述了药物制剂的生产,其中在表面改性剂存在下将药物物质粉碎至纳米颗粒(400nm 的平均颗粒尺寸)并且之后分散于液体介质中以产生显示出非常高的生物利用率的药物制剂。

[0279] 适用于肠胃外注射的组合物可含有生理上可接受的无菌的含水或无水的溶液、分散液(dispersion)、悬浮液或乳液和用于重新构成为无菌的可注射溶液或分散液的无菌的粉末。适合的含水和无水的载体、稀释剂、溶剂或运载体(vehicle)的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油和类似物)、其适合的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯例如油酸乙酯。例如可通过包衣诸如卵磷脂的使用,在分散液的情况下通过保持所需要的颗粒尺寸以及通过表面活性剂的使用来保持适当的流动性。

[0280] 使用能根据待治疗的疾病状态的严重度程度调整的常规的剂量方案,施用的一个具体的路线是口服。

[0281] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和粒剂。在这种固体剂型中,将活性化合物与以下混合:至少一种惰性的惯用的赋形剂(或载体)例如柠檬酸钠或磷酸二钙或(a)填充剂或补充剂,如例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b)粘合剂,如例如纤维素衍生物、淀粉、藻酸盐(alginate)、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,(c)保湿剂,如例如甘油,(d)崩解剂,如例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液缓凝剂,如例如石蜡,(f)吸收加速剂,如例如季铵化合物,(g)润湿剂,如例如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁和类似物,(h)吸附剂,如例如高岭土和膨润土,以及(i)润滑剂,如例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包括缓冲剂。

[0282] 可用包衣和壳料(shells)例如肠溶衣和本领域内熟知的其他物质制备上文所描述的固体剂型。它们可包括不透明剂(opacifying agent)并且还可具有在肠道的某一部分内以延迟的方式释放活性化合物的这样的组合物。可使用的包埋组合物的实例是聚合的物质和蜡。活性化合物还可是微胶囊化的形式,如果适合,具有上文提及的赋形剂中的一种或多种。

[0283] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。这种剂型例如通过将本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及可选择的药物辅助剂溶解、分散等在以下物质中以由此形成溶液或悬浮液来制备:载体,诸如例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇和类似物;增溶剂和乳化剂如例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯

甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺；油，尤其是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨糖醇酐的脂肪酸酯；或这些物质的混合物和类似物。

[0284] 悬浮液，除了活性化合物之外，可含有悬浮剂，如例如乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨糖醇酐酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝 (aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂和黄耆胶或这些物质的混合物以及类似物。

[0285] 用于直肠施用的组合物是，例如栓剂，其可通过将本发明的化合物与例如适合的非刺激性赋形剂或载体例如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备，其在常温时为固体但在体温时为液体并且因此在适合的体腔内融化并释放其中的活性组分。

[0286] 用于局部施用本发明的化合物的剂型包括软膏、粉末、喷雾剂和吸入剂。如可能需要的，将活性组分在无菌条件下与生理上可接受的载体和任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用制剂，眼部软膏、粉末和溶液也预期在本发明的范围内。

[0287] 压缩气体可被用于分散气溶胶形式的本发明的化合物。适用于这一目的的惰性气体为氮气、二氧化碳等。

[0288] 通常，取决于预期的施用方式，药学上可接受的组合物将含有约 1% 至约 99% 重量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐，以及 99% 至 1% 重量的适合的药物赋形剂。在一个实例中，组合物将为约 5% 和约 75% 之间重量的本发明化合物或其药学上可接受的盐，其余为适合的药物赋形剂。

[0289] 制备这种剂型的实际方法对于本领域的那些技术人员来说是已知的或者将是清楚的；例如参见 Remington 的 Pharmaceutical Sciences (药学)，第 18 版，(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。为了依照本发明的教导治疗疾病状态，在任何情况下，待施用的组合物将含有治疗上有有效的量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0290] 以治疗上有有效的量施用本发明的化合物或者它们的药学上可接受的盐或溶剂化物，治疗上有有效的量将依赖于多种因素而变化，所述因素包括所使用的具体的化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用长度、年龄、体重、总体健康、性别、饮食、施用的方式和时间、排泄的速率、药物组合、特定的疾病状态的严重度和本人正在进行的疗法。可以在约 0.1mg 至约 1,000mg 每天的范围内的剂量水平对患者施用本发明的化合物。对于具有约 70 千克体重的正常的人类成年人来说，一个实例是约 0.01mg 至约 100mg 每千克体重每天的范围内的剂量。然而，所使用的具体的剂量可以变化。例如，剂量可取决于包括患者的需要、正在治疗的病况的严重度和正在使用的化合物的药理活性的许多因素。对于特定患者的最佳剂量的确定是本领域的普通技术人员所熟知的。

[0291] 如果配制为固定的剂量，这种组合产品使用在上文描述的剂量范围内的本发明的化合物和在认可的剂量范围内的其他药物活性剂。当组合制剂不适用时，本发明的化合物可以可选择地与已知的药学上可接受的剂顺序使用。

[0292] 效用

[0293] 已使用生物学实施例 1 中描述的测定测试了本发明的化合物以确定 PI3K 抑制活性。式 I 的化合物对于治疗疾病是有用的，尤其是对于其中 PI3K 活性促成疾病的病理学和 / 或症候学的癌症而言。例如，其中 PI3K 活性促成其病理学和 / 或症候学的癌症包括乳癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、

黑素瘤、卵巢癌、子宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML) 或甲状腺癌。

[0294] 用于测量 PI3K 活性和化合物对其抑制的适合的体外测定是本领域已知的。用于测量 PI3K 活性的体外测定的进一步的细节参见下文的生物学实施例, 实施例 1。按照本文所公开的实施例以及本领域所公开的实施例, 本领域的普通的技术人员可测定本发明的化合物的抑制活性。

[0295] 用于测量癌症治疗中的体外效力的测定是本领域已知的。基于细胞的测定的进一步的细节参见下文的生物学实施例, 实施例 2、3 和 4。按照本文所公开的实施例以及本领域所公开的实施例, 本领域的普通的技术人员可测定本发明的化合物的基于细胞的活性。

[0296] 适合的癌症体内模型是本领域的那些普通技术人员已知的。前列腺腺癌、成胶质细胞瘤、肺癌和乳腺癌的体内模型的进一步的细节参见下文的生物学实施例 5、6、7、8、9 和 10, 并且可用于测定本发明的化合物的基于细胞的活性。

[0297] 一般合成

[0298] 可通过下文描述的合成程序制备本发明的化合物。用于制备这些化合物的起始材料和试剂可从商业供应商例如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) 或 Bachem (Torrance, Calif.) 获得或可按照以下参考文献展示的程序通过本领域那些技术人员已知的方法制备: 例如 Fieser 和 Fieser 的 Reagents for Organic Synthesis (用于有机合成的试剂), 卷 1-17 (John Wiley 和 Sons, 1991); Rodd 的 Chemistry of Carbon Compounds (碳化合物化学), 卷 1-5 和增补 (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions (有机反应), 卷 1-40 (John Wiley 和 Sons, 1991), March 的 Advanced Organic Chemistry (高等有机化学), (John Wiley 和 Sons, 第 4 版) 和 Larock 的 Comprehensive Organic Transformations (综合有机转化) (VCH Publishers Inc., 1989)。这些方案仅仅是可合成本发明的化合物的一些方法的示例性说明, 并且可对这些方案进行各种修改并可向已参考这一公开内容的本领域的技术人员建议各种修改。如果需要, 可使用常规技术来离析并纯化反应的起始材料和中间体, 所述常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法和类似技术。可使用常规方法包括物理常数和谱数据表征这些材料。

[0299] 除非有相反的规定, 本文所描述的反应在大气压下以及从约 -78°C 至约 150°C , 更具体地从约 0°C 至约 125°C 以及更具体地在约室温 (或环境温度) 例如约 20°C 的温度范围内进行。除非以其他方式说明 (如在氢化作用的情况下), 所有的反应均在氮气的气氛下进行。

[0300] 可通过本领域内的技术人员已知的技术制备前药。这些技术通常修饰给定的化合物中的适当的官能团。这些修饰的官能团通过常规处理或在体内重新产生原来的官能团。可按照常规方法制备本发明的化合物的酰胺和酯。T. Higuchi 和 V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems (作为新递送系统的前药)", A. C. S. Symposium Series 的卷 14 和 Bioreversible Carriers in Drug Design (药物设计中生物可逆的载体), Edward B. Roche 编辑, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供了前药的详尽的讨论, 其都适用于所有目的地通过引用并入本文。

[0301] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐在它们的结构中可具有不对称的碳原子

或季铵化的氮原子。可通过本文描述的合成制备的式 I 的化合物可作为单一的立体异构体、外消旋体以及作为对映体和非对映体的混合物而存在。化合物还可作为几何异构体存在。所有这种单一的立体异构体、外消旋体和其混合物和几何异构体都预期在本发明的范围内。本发明的一些化合物可作为互变异构体存在。例如当酮或醛存在时,分子可以烯醇的形式存在;当酰胺存在时,分子可以亚氨酸存在;以及当烯胺存在时,分子可以亚胺存在。所有这些互变异构体均在本发明的范围内。特别地,咪唑-5-基和吡唑-5-基每一个还可以它们的各自的互变异构形式咪唑-4-基和吡唑-3-基存在。不管使用哪种结构和那种术语,每种互变异构体都包括在本发明的范围内。

[0302] 本发明还包括式 I 的化合物的 N-氧化物衍生物和受保护的衍生物。例如,当式 I 的化合物含有可氧化的氮原子时,可通过本领域内熟知的方法将氮原子转化为 N-氧化物。当式 I 的化合物包含诸如羟基、羧基、硫醇等基团或含氮原子的任何基团时,这些基团可由适合的“保护基团”或“保护性基团”保护。适合的保护性基团的综述列表可在 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护性基团), John Wiley & Sons, Inc. 1991 中找到,其公开内容通过引用全文并入本文。式 I 的化合物的受保护的衍生物可通过本领域内熟知的方法制备。

[0303] 从立体异构体的外消旋混合物或非外消旋混合物中制备和/或分离和离析单一立体异构体的方法是本领域内熟知的。例如,光学活性 (R)-和 (S)-异构体可使用手性合成单体或手性试剂制备或者使用常规技术拆分。对映体 (R-和 S-异构体) 可通过本领域内的普通技术人员已知的方法拆分,例如通过:可例如通过结晶分离的非对映异构体的盐或复合物的形成;经由可例如通过结晶、一种对映体和对映体特异性试剂的选择性反应(例如酶促氧化或还原)之后分离修饰的和未修饰的对映体而分离的非对映异构体衍生物的形成;或者在手性环境中(例如在手性载体诸如具有结合的手性配位体的二氧化硅上或在手性溶剂存在下)的气液或液相色谱法。应理解的是当通过上文描述的分离程序中的一种将所需的对映体转化为另一种化学实体时,可能需要进一步的步骤以释放所需要的对映体的形式。可选择地,特定的对映体可使用可选择的活性试剂、底物、催化剂或溶剂通过不对称合成,或者通过不对称转化将一种对映体转化为另一种来合成。对于富含特定对映体的对映体的混合物,可通过重结晶进一步富集(具有伴随的产量上的损失)主要成分对映体。

[0304] 此外,本发明的化合物可以未溶剂化以及用药学上可接受的溶剂例如水、乙醇和类似物溶剂化的形式存在。通常,对于本发明的目的来说,溶剂化的形式被认为等同于未溶剂化的形式。

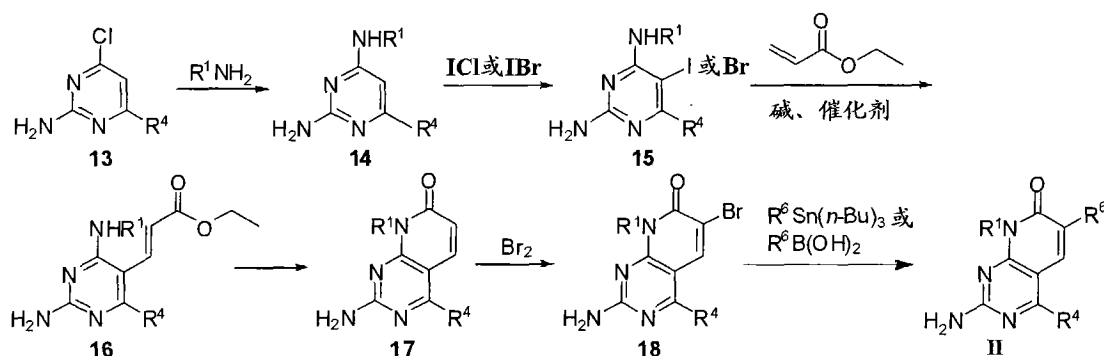
[0305] 用于本发明的化合物的制备的化学是本领域内的那些技术人员已知的。事实上,可能有多于一种的工艺以制备本发明的化合物。对于特定的实例,参见 M. Barvian 等人, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4606-4616; S. N. VanderWei 等人, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2371-2387; P. L. Toogood 等人, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2388-2406; J. Kaspárec 等人, *Tetrahedron Letters* 2003, 44, 4567-4570; 和其中所引用的参考文献。还参见美国早期公开的 US 2004/0009993 A1 (M. Angiolini 等人)(其通过引用并入本文)和其中所引用的参考文献。下列实施例示例性说明但未限制本发明。本文引用的所有参考文献通过引用全文并入本文。

[0306] 根据方案 1 可制备式 II 的化合物,其中 R¹ 是 5 元或 6 元杂环烷基,其含有一个杂

原子并且所述杂原子是 $-O-$, R^2 是氢, R^4 是甲基或乙基, 并且 R^6 是由 1、2、3、4 或 5 个 R^9 基团 (如发明概述中对式 I 的化合物所定义的) 可选择地取代的 5 元或 6 元杂芳基。

[0307] 方案 1

[0308]



[0309] 通过将商业可得的式 13 的中间体与商业可得的伯胺 R^1NH_2 (为游离胺或其盐, 例如 HCl 盐) 在溶剂诸如水和诸如水 / 乙醇混合物中在碱诸如 TEA 存在下反应并通过加热反应物制备式 14 的中间体。然后用一氯化碘或一溴化碘在溶剂诸如甲醇中于约 0°C 处理中间体 14, 并允许于室温反应大约整夜或更短 (根据反应完成的需要) 以形成 15。完成后, 可将残留物用丙酮研磨。可选择地, 完成后可将反应混合物倒入 0.2N 硫代硫酸钠中以消耗 (quench) 过量的碘。

[0310] 之后将中间体 15 在溶剂诸如 DMA 或 DMF 中在碱诸如三乙胺存在下和在催化剂诸如 (+)BINAP 存在的 $Pd(OAc)_2$ 或催化剂诸如 $(Pd(PPh_3)_4)$ 存在下与丙烯酸乙酯反应。将反应物加热至大约 $95-100^\circ\text{C}$ 并允许反应大约整夜或更短 (根据反应完成的需要) 以形成 16。之后可选择地通过柱色谱法纯化 16。

[0311] 通过用 DBU 可选择地在碱诸如 DIEA 存在下于大约室温处理 16 来制备 17。之后将反应混合物加热至回流或约 170°C 并使反应进行直到完成, 大约 5-15h。蒸发溶剂之后, 将残留物用丙酮研磨并通过过滤收集以产生 17。可选择地, 使反应物冷却至室温并且之后通过柱色谱法直接纯化。

[0312] 通过将 17 与溴化剂诸如 Br_2 在溶剂诸如 DCM 中于大约室温反应来制备 18。之后将反应混合物搅拌大约四小时至过夜。将所得的产物过滤并且之后在溶剂诸如 DCM 中悬浮并用碱诸如三乙胺处理。将有机层用水清洗并用干燥剂诸如 Na_2SO_4 干燥以产生 18。可选择地, 完成后, 将反应混合物部分地浓缩并加入丙酮, 之后浓缩并在溶剂诸如乙酸乙酯中沉淀, 其之后可通过过滤收集以产生 18。

[0313] 可用式 $R^6B(OH)_2$ 的硼酸 (或酯) 在溶剂诸如 DME- H_2O 混合物或诸如二噁烷- H_2O 混合物中在催化剂诸如 $Pd(dpppf)_2$ 存在下并且在碱诸如三乙胺存在下对 18 进行 Suzuki 偶联。将反应混合物加热至回流或约 $95-100^\circ\text{C}$ 大约 4h。冷却至室温后, 将反应混合物以水和乙酸乙酯分配。分离后, 将有机层用干燥剂诸如 Na_2SO_4 干燥以产生式 II 的化合物。

[0314] 可选择地, 可使用式 $R^6Sn(n-Bu)_3$ 的锡试剂在溶剂诸如甲苯中, 在催化剂诸如 $Pd(PPh_3)_4$ 存在下并且可选择地在碱诸如 N,N-二异丙基乙胺 (Hunig's base) 或三乙胺存在下对 18 (作为游离碱或作为盐, 如 HBr 盐) 进行 Stille 偶联。将反应物加热于约 $80-110^\circ\text{C}$ 大约四小时。冷却至室温后, 可将反应混合物用柱色谱法纯化以产生式 II 的化合物。可选择地, 冷却至室温后, 加入处于氧化铝上的 40% KF。之后通过硅藻土 (Celite) 过滤混合物

以除去氧化铝并且之后用溶剂诸如乙酸乙酯清洗硅藻土。之后可将所得的滤液用 1M KF 水溶液和盐水清洗。将有机层用干燥剂诸如 MgSO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩。之后可将残留物用二氯甲烷和己烷研磨以产生式 II 的化合物。

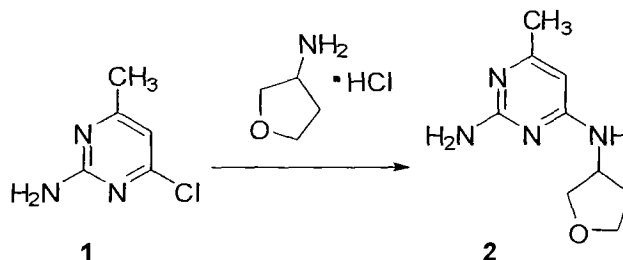
[0315] 合成实施例

[0316] 中间体 6(a)

[0317] 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮氢溴酸盐

[0318] 步骤 1

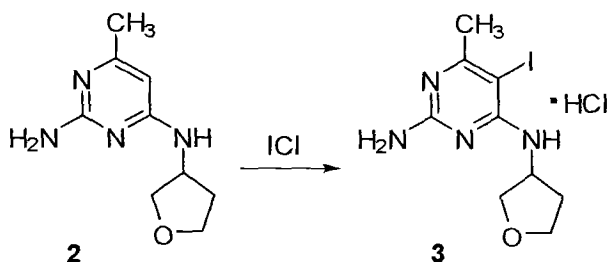
[0319]



[0320] 向 2-氨基-4-氯-6-甲基嘧啶 (8.10g, 56.63mmol, Aldrich) 和 R, S-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐 (7.0g, 56.64mmol, Small Molecules) 的溶液中加入 H_2O (70mL)、EtOH (30mL) 和三乙胺 (28.0mL, 198.2mmol)。将反应混合物加热至温和回流, 持续 120h。通过 LC/MS 监测反应显示反应已经完成。将反应物冷却至室温。在减压下除去挥发性有机物并且用乙酸乙酯 (50mL) 清洗含水层。将含水层减少至约体积的一半并且在冷冻干燥器上干燥过夜以获得定量产量的 6-甲基- N^4 -(四氢呋喃-3-基)嘧啶-2,4-二胺。 ^1H NMR (400MHz, CH_3OD) ; δ 5.93 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (m, 1H) ; $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ 的 MS (EI) : 195.1 $[\text{MH}]^+$ 。

[0321] 步骤 2

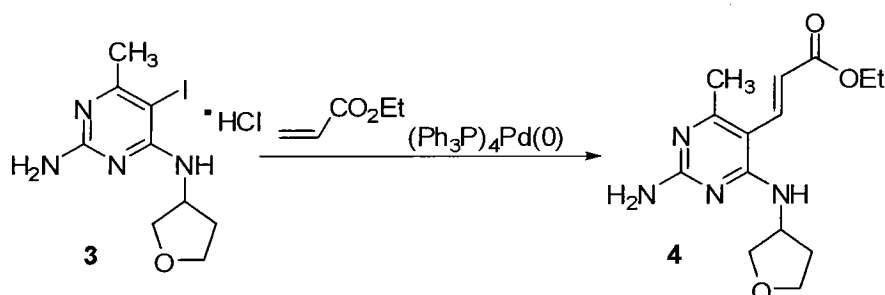
[0322]



[0323] 向在冰水浴上冷却的 6-甲基- N^4 -(四氢呋喃-3-基)嘧啶-2,4-二胺 (10.90g, 56.18mmol) 的甲醇 (150mL) 溶液中加入 ICl (1.0M 二氯甲烷溶液, 85mL, 84.27mmol, Aldrich)。将反应混合物在室温搅拌过夜并通过 LC/MS 监测。在完成, 将反应混合物倒入 0.2N 硫代硫酸钠中并搅拌 20 分钟以消耗过量的碘。向其加入饱和的 NaHCO_3 水溶液以消耗从反应生成的 HI。将反应物萃取入二氯甲烷 (50mLx6) 中并用 MgSO_4 干燥。在过滤并在旋转蒸发器上蒸发溶剂之后, 通过柱色谱法 (30% 乙酸乙酯 / 己烷至 100% 乙酸乙酯) 将其纯化以获得为棕色粉末的 5-碘-6-甲基- N^4 -(四氢呋喃-3-基)嘧啶-2,4-二胺的固体 2.53g (14.0% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 4.73 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{IN}_4\text{O}$ 的 MS (EI) : 321.0 $[\text{MH}]^+$ 。

[0324] 步骤 3

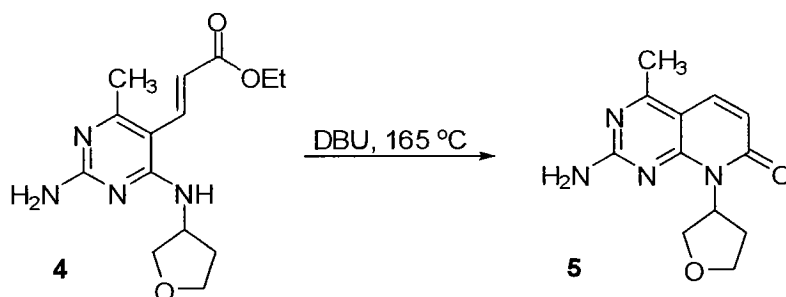
[0325]



[0326] 向用氮气预先吹扫 5 分钟的溶于 DMF (30mL) 的 N⁴-乙基-5-碘-6-甲基嘧啶-2,4-二胺 (1.80g, 5.62mmol)、丙烯酸乙酯 (1.84mL, 16.86mmol)、三乙胺 (2.40mL, 16.86mmol) 的混合物中加入四(三苯基膦)钯 (Pd(PPh₃)₄, 650mg, 10mmol)。将反应混合物加热至 95℃ 并搅拌过夜。完成之后, 将反应混合物倒入 H₂O 中并萃取入乙酸乙酯中 (5 次)。将有机层用 MgSO₄ 干燥并在旋转蒸发器上浓缩至干燥。通过快速柱色谱法 (50% 乙酸乙酯 / 己烷至 100% 乙酸乙酯) 将反应混合物纯化以得到为黄色固体的 (E)-乙基-3-(2-氨基-4-甲基-6-(四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-基)丙烯酸酯的黄色粉末 (1.45g, 88% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, J = 15.9Hz, 2H), 6.05 (d, J = 15.9Hz, 2H), 5.18 (d, 1H), 4.85 (bs, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.27 (t, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)。C₁₄H₂₀N₄O₃ 的 MS (EI): 293.1 [MH]⁺。

[0327] 步骤 4

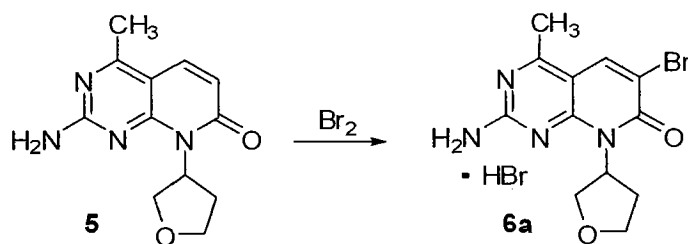
[0328]



[0329] 向圆底烧瓶装入 (E)-乙基-3-(2-氨基-4-甲基-6-(四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-基)丙烯酸酯 (1.45g, 4.96mmol) 和 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU, 3.0mL, 19.84mmol)。将反应混合物在 170℃ 搅拌 5h, 冷却至室温并直接通过柱色谱法 (100% 乙酸乙酯至 5% MeOH / 乙酸乙酯) 纯化以获得为棕色固体的 2-氨基-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7(8H)-酮 (623.0mg, 51%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ 7.68 (d, J = 9.4Hz, 1H), 6.38 (d, J = 9.4Hz, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.36 (q, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.15 (m, 1H) (s, 2H); C₁₂H₁₄N₄O₂ 的 MS (EI): 247.1 [MH]⁺。

[0330] 步骤 5

[0331]



[0332] 向 2-氨基-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (125mg, 0.508mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入溴 (52 μ L, 1.02mmol)。将这一反应混合物于室温搅拌 4h 并通过 LC-MS 和 TLC 监测。完成后, 将反应混合物浓缩至其原体积的一半并加入丙酮。将混合物浓缩并加入乙酸乙酯。通过过滤收集沉淀并用乙酸乙酯清洗以得到为淡黄色粉末的 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮氢溴酸盐, 185.0mg (89% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ; δ 8.40 (s, 1H), 7.45 (br. s, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.20 (q, 1H), 3.85 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (m, 1H); $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 的 MS (EI) : 324.1 $[\text{M}]^+$, 326.1 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 。

[0333] 中间体 6(b): 相似地, 通过用 R-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐替代在中间体 6(a) 的制备中所用的 R,S-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐制备 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮氢溴酸盐。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 7.47 (br. s, 1H), 6.22-6.10 (m, 1H), 6.01 (br. s, 1H), 4.19 (q, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H); $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 的 MS (EI) : 325, 327 $[\text{MH}]^+$ (Br 同位素模式)。分析的 hplc 纯度 83%。

[0334] 中间体 6(c): 相似地, 通过用 S-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐替代在中间体 6(a) 的制备中所用的 R,S-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐制备 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮氢溴酸盐。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 6.61 (br. s, 1H), 6.21-6.10 (m, 1H), 4.19 (q, 1H), 3.91-3.79 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H); $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 的 MS (EI) : 325, 327 $[\text{MH}]^+$ (Br 同位素模式)。分析的 hplc 纯度 90%。

[0335] 中间体 6(d): 相似地, 通过用四氢-2H-吡喃-4-胺替代在中间体 6(a) 的制备中所用的 R,S-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐制备 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮氢溴酸盐。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.52 (br. s, 1H), 5.71-5.55 (m, 1H), 5.15 (br. s, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.91-2.75 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.46 (dd, 2H); $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 的 MS (EI) : 339, 341 $[\text{MH}]^+$ (Br 同位素模式)。分析的 HPLC 纯度 92%。

[0336] 中间体 6(e): 相似地, 通过用 R,S-四氢-2H-吡喃-3-胺替代在中间体 6(a) 的制备中所用的 R,S-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐制备 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮氢溴酸盐。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) ; δ 8.41 (s, 1H), 7.60 (bs, 2H), 5.53 (bs, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (m, 1), 3.39 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.69 (m, 3H); $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 的 MS (EI) : 338.9 (M+), 340.9 (M+2)。

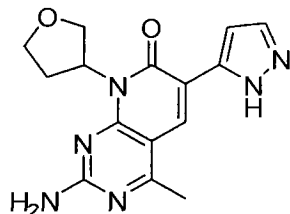
[0337] 中间体 6(f): 可用为中间体 6(a) 所描述的程序并通过用 (S)-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐替代在中间体 6(a) 的制备中所用的 R,S-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐来制备 (S)-2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0338] 中间体 6(g):可用为中间体 6(a) 所描述的程序并通过用 (R)-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐替代在中间体 6(a) 的制备中所用的 R,S-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐来制备 (R)-2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0339] 实施例 1

[0340] 2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0341]



[0342] 将如同对中间体 6(a) 所描述的制备的 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮氢溴酸盐 (100mg, 0.247mmol)、1H-吡唑-5-基硼酸 (41.4mg, 0.371mmol)、Pd(dpppf)₂ (20.1mg, 0.0247mmol)、TEA (100mg, 0.99mmol)、二噁烷 (0.8mL) 和水 (0.2mL) 的混合物加热至 95℃, 持续 3 小时 (通过 LC/MS 监测)。冷却至室温, 将反应混合物以水和乙酸乙酯分配。分离后, 将有机层用 Na₂SO₄ 干燥。通过硅胶柱色谱法获得产物 2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (27.7g, 36%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 13.0 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (bd, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.35 ~ 4.20 (m, 1H), 4.05 ~ 3.75 (m, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.48 ~ 2.40 (m, 1H), 2.13 ~ 2.0 (m, 1H)。C₁₅H₁₆N₆O₂ 的 MS (EI): 313.2 (M+1⁺)。

[0343] 使用对实施例 1 所描述的程序通过分别用中间体 6(c)、中间体 6(b)、中间体 6(d) 和中间体 6(e) 代替实施例 1 中所使用的中间体 6(a) 来制备实施例 2、3、4 和 5 中的化合物。

[0344] 实施例 2: 2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.30 ~ 6.20 (m, 1H), 6.48 ~ 6.38 (m, 1H), 5.46 (bs, 2H), 4.44 ~ 4.00 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.55 ~ 2.46 (m, 1H), 2.23 ~ 2.13 (m, 1H)。C₁₅H₁₆N₆O₂ 的 MS (EI): 313.2 (M+1⁺)。

[0345] 实施例 3: 2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.39 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.48 ~ 6.38 (m, 1H), 4.44 ~ 4.40 (m, 1H), 4.19 ~ 3.97 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.59 ~ 2.50 (m, 1H), 2.23 ~ 2.15 (m, 1H)。C₁₅H₁₆N₆O₂ 的 MS (EI): 313.2 (M+1⁺)。

[0346] 实施例 4: 2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 13.0 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 7.7 ~ 7.2 (m, 3H), 6.95 (bs, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.2 ~ 4.00 (m, 2H), 3.1 ~ 2.8 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.50 ~ 1.40 (m, 2H), 1.0 ~ 0.8 (m, 2H)。C₁₆H₁₈N₆O₂ 的 MS (EI): 327.2 (M+1⁺)。

[0347] 实施例 5: 2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 13.0 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 6.91 (bs, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.70 ~ 1.60 (m, 3H)。C₁₆H₁₈N₆O₂ 的 MS (EI):

327.2(M+1⁺)。

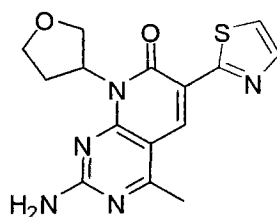
[0348] 实施例 6:可使用上文对实施例 1 所描述的程序通过用中间体 6(f) 替代实施例 1 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0349] 实施例 7:可使用上文对实施例 1 所描述的程序通过用中间体 6(g) 替代实施例 1 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0350] 实施例 8

[0351] 2-氨基-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0352]



[0353] 向溶于甲苯(5mL)的使用对中间体 6(a) 所描述的程序制备的 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(60mg, 0.185mmol) 和三丁基甲锡烷基噻唑(139mg, 0.370mmol) 的溶液中加入 Pd(PPh₃)₄(21mg, 10mol%)。将反应混合物加热至 110℃。4h 后,将反应物冷却至室温并加入处于氧化铝上的 40% KF。于室温搅拌 30 分钟后,通过在硅藻土上过滤除去氧化铝并用乙酸乙酯清洗硅藻土。将所得的滤液用 1M 的 KF 水溶液和盐水连续清洗。将有机层用 MgSO₄ 干燥、过滤并在真空中浓缩。将残留物用二氯甲烷和己烷研磨以产生 2-氨基-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)-6-(噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(58mg, 85% 纯),其通过快速柱色谱法纯化以产生为黄色固体的产物(24mg, 40% 产率)。¹H NMR(400MHz, MeOD); δ 8.97(s, 1H), 7.92(d, J = 3.4Hz, 1H), 7.61(d, J = 3.4Hz, 1H), 6.45(m, 1H), 4.43(q, 1H), 4.19(t, 1H), 4.01(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.57(m, 1H), 2.22(m, 1H); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ 8.84(s, 1H), 7.95(d, J = 3.4Hz, 1H), 7.74(d, J = 3.4Hz, 1H), 7.55(m, 2H), 6.27(m, 1H), 4.30(q, 1H), 4.00(qn, 1H), 3.91(m, 2H), 2.44(m, 1H), 2.10(m, 1H); C₁₅H₁₅N₅O₂S 的 MS(EI): 330.1[MH]⁺。分析的 HPLC 纯度 > 96%。

[0354] 实施例 9:使用对实施例 8 所描述的程序通过用中间体 6(c) 替代实施例 8 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(5.9mg, 4.9% 产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.7(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.46(s, 1H), 6.38(m, 1H), 5.38(s, 2H), 4.46(q, 1H), 4.25(t, 1H), 4.06(m, 2H), 2.73(s, 3H), 2.60(m, 1H), 2.24(m, 1H); C₁₅H₁₅N₅O₂S 的 MS(EI): 330.1(MH⁺)。

[0355] 实施例 10:使用对实施例 8 所描述的程序通过用中间体 6(b) 替代实施例 8 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.0mg 0.8%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃); δ 8.70(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.39(m, 1H), 5.37(s, 2H), 4.44(q, 1H), 4.22(m, 1H), 4.06(m, 2H),

2.73(s, 3H), 2.61(m, 1H), 2.25(m, 1H); $C_{15}H_{15}N_5O_2S$ 的 MS(EI): 330.1(MH⁺)。

[0356] 实施例 11: 使用对实施例 8 所描述的程序通过用中间体 6(d) 替代实施例 8 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。 $C_{16}H_{17}N_5O_2S$ 的 MS(EI): 344.2(MH⁺)。

[0357] 实施例 12: 使用对实施例 8 所描述的程序通过用中间体 6(e) 替代实施例 8 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (8.2mg, 9%)。¹H NMR(400MHz, DMSO); δ 8.82(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.56(s, 2H), 5.65(bs, 1H), 4.51(bs, 1H), 3.88(m, 1H), 3.45(m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.63(s, 3H), 1.75(m, 3H)。 $C_{16}H_{17}N_5O_2S$ 的 MS(EI): 344.2(MH⁺)。

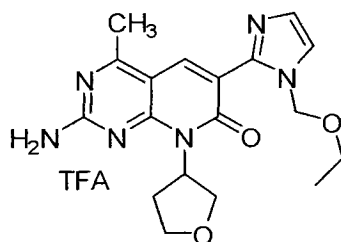
[0358] 实施例 13: 可使用上文对实施例 8 所描述的程序通过用可如上文所描述的制备的中间体 6(f) 替代实施例 8 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0359] 实施例 14: 可使用上文对实施例 8 所描述的程序通过用可如上文所描述的制备的中间体 6(g) 替代实施例 8 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0360] 实施例 15

[0361] 2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮三氟乙酸盐

[0362]



[0363] 将溶于甲苯 (5mL) 的用于对中间体 6(a) 所描述的程序制备的 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮氢溴酸盐 (150mg, 0.369mmol)、三乙胺 (0.052mL, 0.373mmol) 和如 Xie, L. 等人的 US 2003220348 描述所制备的 1-乙氧基甲基-2-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑 (85% 纯; 720mg, 1.47mmol) 的混合物用氮气充气鼓泡 5 分钟。加入 $Pd(PPh_3)_4$ (854mg, 0.738mmol) 并将反应混合物于 110°C 加热。1h 后, 将反应物冷却至室温并接着通过快速柱色谱法 ($SiO_2 \sim 60mL$) (使用含有 1% 三乙胺的 EtOAc 至溶于 EtOAc 的 50% MeOH 作为洗脱剂) 纯化。将来自最纯的部分的材料通过制备型 HPLC 使用三氟乙酸作为洗脱剂缓冲液进一步纯化以获得为灰白色固体的 2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮三氟乙酸盐 (40.5mg, 23% 产率)。¹H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.59(s, 1H), 7.99(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.85-7.70(br d, 2H), 6.26-6.16(m, 1H), 5.54(s, 2H), 4.21(q, 1H), 3.98-3.86(m, 3H), 3.51(q, 2H), 2.54(s, 3H), 2.48-2.35(m, 1H), 2.16-2.04(m, 1H), 1.09(t, 3H); $C_{18}H_{22}N_6O_3$ 的 MS(EI): 371[MH]⁺。分析的 HPLC 纯度 > 93%。

[0364] 实施例 16: 使用对实施例 15 所描述的程序通过用中间体 6(c) 替代实施例 15 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲

基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮三氟乙酸盐(26mg, 18%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.70(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.68(d, 1H), 6.45-6.35(m, 1H), 5.60(s, 2H), 4.35(q, 1H), 4.13(t, 1H), 4.03-3.95(m, 2H), 3.67(q, 2H), 2.62(s, 3H), 2.56-2.45(m, 1H), 2.28-2.16(m, 1H), 1.22(t, 3H); C₁₈H₂₂N₆O₃ 的 MS(EI): 371[MH]⁺。

[0365] 实施例 17: 使用对实施例 15 所描述的程序通过用中间体 6(b) 替代实施例 15 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮三氟乙酸盐(10.7mg, 6%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.70(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.68(d, 1H), 6.45-6.35(m, 1H), 5.60(s, 2H), 4.35(q, 1H), 4.13(t, 1H), 4.03-3.94(m, 2H), 3.67(q, 2H), 2.62(s, 3H), 2.55-2.45(m, 1H), 2.27-2.16(m, 1H), 1.22(t, 3H); C₁₈H₂₂N₆O₃ 的 MS(EI): 371[MH]⁺。分析的 HPLC 纯度 > 92%。

[0366] 实施例 18: 可使用实施例 15 中的程序通过用如上文描述制备的中间体 6(d) 替代实施例 15 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0367] 实施例 19: 可使用实施例 15 中的程序通过用如上文描述制备的中间体 6(e) 替代实施例 15 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0368] 实施例 20: 可使用实施例 15 中的程序通过用可如上文描述制备的中间体 6(f) 替代实施例 15 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0369] 实施例 21: 可使用实施例 15 中的程序通过用可如上文描述制备的中间体 6(g) 替代实施例 15 中的中间体 6(a) 来制备 2-氨基-6-{1-[(乙基氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0370] 实施例 22: 可用本领域内的普通技术人员已知的程序特别地通过用适合的路易斯酸和亲核试剂处理来从实施例 15 的产物制备 2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0371] 实施例 23: 可用本领域内的普通技术人员已知的程序特别地通过用适合的路易斯酸和亲核试剂处理来从实施例 16 的产物制备 2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0372] 实施例 24: 可用本领域内的普通技术人员已知的程序特别地通过用适合的路易斯酸和亲核试剂处理来从实施例 17 的产物制备 2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0373] 实施例 25: 可用本领域内的普通技术人员已知的程序特别地通过用适合的路易斯酸和亲核试剂处理来从实施例 18 的产物制备 2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0374] 实施例 26: 可用本领域内的普通技术人员已知的程序特别地通过用适合的路易斯酸和亲核试剂处理来从实施例 19 的产物制备 2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0375] 实施例 27: 可用本领域内的普通技术人员已知的程序特别地通过用适合的路

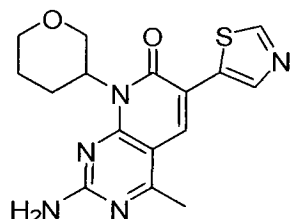
易斯酸和亲核试剂处理来从实施例 20 的产物制备 2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0376] 实施例 28:可用本领域内的普通技术人员已知的程序特别地通过用适合的路易斯酸和亲核试剂处理来从实施例 21 的产物制备 2-氨基-6-(1H-咪唑-2-基)-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

[0377] 实施例 29

[0378] 2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0379]



[0380] 将溶于甲苯 (5mL) 的使用对中间体 6(e) 所描述的程序制备的 2-氨基-6-溴-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮氢溴酸盐 (155mg, 0.369mmol)、三乙胺 (0.052mL, 0.373mmol) 和 5-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (700mg, 1.87mmol) 的混合物用氮气充气鼓泡 5 分钟。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (427mg, 0.369mmol) 并将反应混合物于 110℃ 加热。1h 后, 将反应物冷却至室温并通过快速柱色谱法 ($\text{SiO}_2 \sim 60\text{mL}$) (将溶于 EtOAc 的 0-10% MeOH 用作洗脱剂) 纯化。将最纯的部分合并, 浓缩并将残留物用甲醇研磨。将固体通过过滤收集, 用甲醇清洗之后干燥以获得为棕褐色固体的 2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (20mg, 16% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 5.64 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.82-1.65 (m, 3H); $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的 MS (EI) : 344 $[\text{MH}]^+$ 。分析的 hplc 纯度 > 90%。

[0381] 实施例 30:使用对实施例 29 所描述的程序通过用中间体 6(a) 替代实施例 29 中的中间体 6(e) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-(四氢呋喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ; δ 9.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.26 (m, 1H), 4.27 (qr, 1H), 3.91 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.06 (m, 1H); $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的 MS (EI) : 330.03 $[\text{MH}]^+$ 。分析的 HPLC 纯度 > 89%。

[0382] 实施例 31:使用对实施例 29 所描述的程序通过用中间体 6(c) 替代实施例 29 中的中间体 6(e) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ; δ 9.05 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.41 (br, 2H), 6.28 (m, 1H), 4.30 (q, 1H), 3.90 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的 MS (EI) : 330.1。分析的 HPLC > 87% 纯度。

[0383] 实施例 32:使用对实施例 29 所描述的程序通过用中间体 6(b) 替代实施例 29 中的中间体 6(e) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (6.1mg, 7.5% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 9.03 (s, 1H),

8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.31-6.21 (m, 1H), 4.28 (q, 1H), 3.99-3.84 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H); $C_{15}H_{15}N_5O_2S$ 的 MS (EI): 330 (MH^+)。

[0384] 实施例 33: 使用对实施例 29 所描述的程序通过用中间体 6 (d) 替代实施例 29 中的中间体 6 (e) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7 (8H)-酮。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 9.03 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.39 (br, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.02 (dd, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.50 (brd, 2H)。 $C_{16}H_{17}N_5O_2S$ 的 MS (EI): 344. 2。 分析的 HPLC > 95% 纯度。

[0385] 实施例 34: 可使用上文对实施例 29 所描述的程序通过用中间体 6 (f) 替代实施例 29 中的中间体 6 (e) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7 (8H)-酮。

[0386] 实施例 35: 可使用上文对实施例 29 所描述的程序通过用中间体 6 (g) 替代实施例 29 中的中间体 6 (e) 来制备 2-氨基-4-甲基-8-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7 (8H)-酮。

[0387] 生物学实施例

[0388] 生物学实施例 1

[0389] PI3K α 萤光素酶偶联的化学发光测定方案

[0390] 测量作为使用萤光素酶-萤光素偶联的化学发光的激酶反应后所消耗的 ATP 的百分比的 PI3K α 活性。反应在 384 孔白色的中结合力微量滴定板 (Greiner) 中进行。通过将测试化合物、ATP、底物 (PIP2) 和激酶以 20 μ L 体积在缓冲溶液中混合而起始激酶反应。标准的 PI3K α 测定缓冲液由 50mM Tris, pH 7.5、1mM EGTA、10mM MgCl₂、1mM DTT 和 0.03% CHAPS 构成。酶、ATP 和底物的标准测定浓度分别是 0.5-1.1nM、1 μ M 和 7.5 μ M。将反应混合物于环境温度孵育约 2h。继激酶反应之后, 加入 10 μ L 等分的萤光素酶-萤光素混合物 (Promega Kinase-Glo) 并且用 Victor2 板读数器 (Perkin Elmer) 测量化学发光信号。总的 ATP 消耗限制在 40-60% 并且对照化合物的 IC₅₀ 值与参考文献相关良好。

[0391] 将本发明的化合物以这一测定测试并且其显示出结合 PI3K 的能力。特别地, 本发明的化合物显示出约 0.06 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力; 这些化合物的一个亚组显示出约 0.05 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力; 这些化合物的一个亚组显示出约 0.04 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力; 这些化合物的一个亚组显示出约 0.03 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力; 这些化合物的一个亚组显示出约 0.02 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力; 这些化合物的一个亚组显示出约 0.01 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力。

[0392] 在本发明的一个实施方案中, PI3K 抑制剂选自表 1 中具有约 0.1 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力的化合物。在另一个实施方案中, PI3K 抑制剂选自表 1 中具有约 0.06 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力的化合物。在另一个实施方案中, PI3K 抑制剂选自表 1 中具有约 0.05 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力的化合物。在另一个实施方案中, PI3K 抑制剂选自表 1 中具有约 0.04 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力的化合物。在另一个实施方案中, PI3K 抑制剂选自表 1 中具有约 0.03 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力的化合物。在另一个实施方案中, PI3K 抑制剂选自表 1 中具有约 0.02 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力的化合物。在另一个实施方案中, PI3K 抑制剂选自表 1 中具有约 0.01 μ M 或更少的 PI3K 结合亲和力的化合物。

[0393] 生物学实施例 2

[0394] Phospho AKT 测定 将 PC-3 细胞以 24,000 细胞 / 孔接种在 96 孔板中。将细胞培养 2 天,之后用无血清培养基中的化合物处理 3 小时。最后 10 分钟加入 EGF(100ng/mL)。将细胞溶解在 RIPA 缓冲液中。通过按照制造商的方案进行的 ELISA 来定量 Phospho T308 Akt(CellSignaling Technology,7144) 和总 Akt1(Cell Signaling Technology,7142)。将 phospho Akt 的读数对总 Akt 读数标准化。(RIPA:50mM Tris,pH 7.5、150mM NaCl、1% Triton X-100、0.5% 去氧胆酸钠、0.1% SDS、1mMEDTA、1mM Na3VO4、1mM NaF、1mM β 磷酸甘油、全蛋白酶抑制剂 (Roche,11 873 580 001) 和磷酸酶抑制剂混合物 1(Sigma,P2850)。

[0395] 生物学实施例 3

[0396] Phospho S6 测定

[0397] 将 PC3 细胞以 8,000 细胞 / 孔接种在 96 孔板上。对于每一个实验,在成对的板中接种和处理细胞:一个板用于 phospho S6 CellELISA 而一个板用于总 S6 CellELISA。将细胞在板上培养 3 天,之后一式三份用无血清培养基中的化合物处理 3 小时。将细胞用 4% 甲醛固定、用 0.6% H_2O 淬灭、用 5% BSA 封闭、与 phospho S6 抗体或总 S6 抗体孵育过夜、与山羊抗兔 IgG HRP 孵育 1 小时并在化学发光底物中显像。

[0398] 生物学实施例 4

[0399] PIP 测定

[0400] 将在 10cm 盘上生长的 MCF-7 细胞在 DMEM 中饥饿 3 小时,之后用化合物处理 20 分钟。在与化合物孵育的最后两分钟内加入 EGF(100ng/mL) 以促进 PIP3 的产生。吸出培养基并将细胞用 10% 的三氯乙酸刮取。在将细胞溶解物离心后,从沉淀 (pellet) 提取脂质。用 AlphaScreen 测定来定量细胞脂质提取物中的 PIP3,其中 Grp1-PH 被用作 PIP3 特异性探针。从 diC PI(3,4,5)P3 的标准曲线计算出细胞 PIP3 的量。

[0401] 生物学实施例 5-10

[0402] 体内模型

[0403] 以下的模型中使用 5-8 周大并且重约 20g 的雌性和雄性无胸腺裸小鼠 (NCR)。研究开始前,使动物适应环境至少 48h。这些研究期间,随意给动物提供食物和水并将它们圈养在条件为 70-75° F 和 60% 的相对湿度的房间中。用自动定时器保持 12h 光照和 12 小时黑暗的循环。每天检查所有动物的化合物诱导的或肿瘤相关的死亡。

[0404] 在补充了 20% 胎牛血清 (Hyclone)、青霉素 - 链霉素和非必需氨基酸的 DMEM(Mediatech) 中于 37°C 以加湿的 5% CO 气氛体外培养 PC-3 人类前列腺腺癌细胞。在 0 天,通过胰蛋白酶消化收获细胞,并将在 0.1mL 的冰冷 Hank' s 平衡盐溶液中的 3×10^6 的细胞 (13 代,99% 生存力) 皮下移植到 5-8 周大的雄性裸小鼠的后肋 (hindflank) 中。将应答器植入每只小鼠中以鉴别身份,并且每天监测动物的临床症状和存活。每天记录体重。

[0405] 在补充了 10% 胎牛血清 (Hyclone)、青霉素 - 链霉素和非必需氨基酸的 DMEM(Mediatech) 中于 37°C 以加湿的 5% CO 气氛体外培养 U-87MG 人类成胶质细胞瘤细胞。在 0 天,通过胰蛋白酶消化收获细胞,并将在 0.1mL 的冰冷 Hank' s 平衡盐溶液中的 2×10^6 的细胞 (5 代,96% 生存力) 皮内移植到 5-8 周大的雌性裸小鼠的后肋中。将应答器植入每只小鼠中以鉴别身份,并且每天监测动物的临床症状和存活。每天记录体重。

[0406] 在补充了 10% 胎牛血清 (Hyclone)、青霉素 - 链霉素和非必需氨基酸的 DMEM(Mediatech) 中于 37°C 以加湿的 5% CO 气氛体外培养 A549 人类肺癌细胞。在 0 天,

通过胰蛋白酶消化收获细胞,并将在 0.1mL 的冰冷 Hank' s 平衡盐溶液中的 10×10^6 的细胞 (12 代,99% 生存力) 皮内移植到 5-8 周大的雌性裸小鼠的后肋中。将应答器植入每只小鼠中以鉴别身份,并且每天监测动物的临床症状和存活。每天记录体重。

[0407] 将 MDA-MB-468 人类乳腺腺癌细胞 (传代数 < 6) 在补充了 10% 胎牛血清 (Hyclone)、青霉素 - 链霉素和非必需氨基酸的含有 L- 谷氨酰胺的 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基 (DMEM ;Mediatech) 中于 37℃ 在加湿的 5% CO 气氛中维持并以对数期生长繁殖。在 0 天,通过胰蛋白酶消化收获细胞,并将于 50% 冷的 Hanks 平衡盐溶液 /50% 的 Matrigel (100 μ L 总体积每只小鼠) 中的 10×10^6 细胞 (10 代,98% 生存力) 皮下移植到雌性裸小鼠的乳腺脂肪垫中。

[0408] 在补充了 10% 胎牛血清 (Hyclone)、青霉素 - 链霉素和非必需氨基酸的 DMEM (Mediatech) 中于 37℃ 以加湿的 5% CO 气氛体外培养 Calu-6 人类肺未分化癌细胞。在 0 天,通过胰蛋白酶消化收获细胞,并将在 0.1mL 的冰冷 Hank' s 平衡盐溶液中的 5×10^6 的细胞 (#8 代,96% 生存力) 皮内移植到 5-8 周大的雌性无胸腺裸小鼠的后肋中。将应答器植入每只小鼠中以鉴别身份,并且每天监测动物的临床症状和存活。每天记录体重。

[0409] 对于皮下或皮内的肿瘤,在研究期间每周测定各个对照和处理组中的每只动物的平均肿瘤重量两次。通过用卡钳测量垂直直径,使用下列公式确定肿瘤重量 (TW) :

[0410] 肿瘤重量 (mg) = [肿瘤体积 = 长度 (mm) x 宽度 ² (mm²)] / 2

[0411] 将这些数据记录并以肿瘤重量对移植后的天数绘制线形图并以图表示为肿瘤生长速率的指示。用下列公式确定肿瘤生长抑制 (TGI) 百分比 :

$$[0412] \quad \left[1 - \left(\frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right) \right] * 100$$

[0413] 其中, X_0 = 0 天时所有肿瘤的平均 TW

[0414] X_f = f 天时处理组的 TW

[0415] Y_f = f 天时运载体对照组的 TW

[0416] 如果肿瘤退化至它们的初始尺寸之下,那么用下列公式确定肿瘤退化的百分比 :

$$[0417] \quad \left[1 - \left(\frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right) \right] * 100$$

[0418] 单独计算每个肿瘤的肿瘤尺寸以获得每个实验组的平均 $\pm$ SEM 值。用双尾的 Student' s t 检验确定统计显著性 (显著性定义为 $P < 0.05$)。

[0419] 为了清楚和理解,已经通过示例性说明和实施例的方法较详细的描述了上述发明。已经通过参考不同的具体的实施方案和技术描述了本发明。然而,应当理解的是在属于本发明的精神和范围内时,可做出许多变化和修改。对本领域的技术人员来说明显的是可在所附的权利要求的范围内实行变化和修改。因此,应当理解的是上文说明意图为示例性说明的而非限制性的。因此不应当参照上文说明书来确定本发明的范围,而应当参照下文所附的权利要求以及这些权利要求所授权的等同物的全部范围来确定本发明的范围。出于所有目的,在这一申请中所引证的所有的专利、专利申请和出版物都由此通过引用全文并入本文,程度达到如同单独指出每个单独的专利、专利申请或出版物通过引用全文并入本文。