



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102105474 B

(45) 授权公告日 2014. 01. 08

(21) 申请号 200980129148. 2

A61P 35/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 05. 29

A61K 31/52 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/057, 559 2008. 05. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 01. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/045603 2009. 05. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/146406 EN 2009. 12. 03

(73) 专利权人 健泰科生物技术公司

地址 美国加利福尼亚州

专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

(72) 发明人 乔吉特·卡斯塔尼多

伊里纳·查科雷 阿德里安·福克斯

丹尼尔·P·萨瑟林 N·C·万

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 473/32 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 98/05335 A1, 1998. 02. 12,

EP 1277738 A1, 2003. 01. 22,

US 2003/0191312 A1, 2003. 10. 09,

GB 2431156 A, 2007. 04. 18,

WO 2004/021979 A2, 2004. 03. 18,

Lucie Vandromme et al.. Suzuki-type

Pd(0) coupling reactions in the synthesis of 2-arylpurines as Cdk inhibitors.

《Bioorg. Med. Chem. Lett.》. 2006, 第 16 卷

Jean-Jacques Bourguignon et

al.. 9-Benzyladenines: Potent and Selective cAMP Phosphodiesterase Inhibitors. 《J. Med. Chem.》. 1997, 第 40 卷 (第 12 期),

Jianxin Yang et al.. Preparation of a Fully Substituted Purine Library. 《J. Comb. Chem.》. 2005, 第 7 卷 (第 3 期),

审查员 原悦

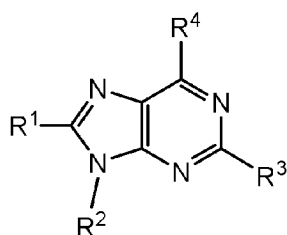
权利要求书4页 说明书66页 附图2页

(54) 发明名称

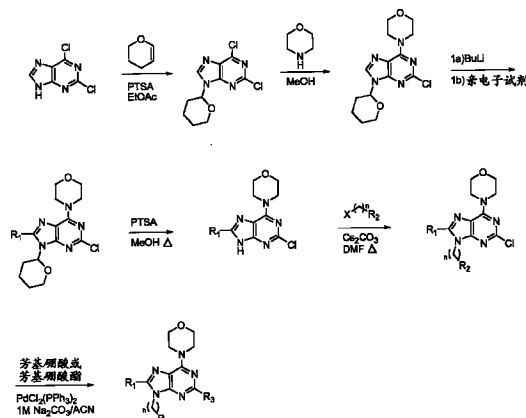
嘌呤 PI3K 抑制剂化合物及使用方法

(57) 摘要

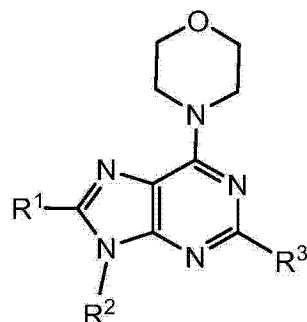
式 I 的嘌呤化合物并且包括其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物和药用盐,其用于抑制脂质激酶包括 p110 α 和 PI3K 其它同工型,以及用于治疗病症,诸如由脂质激酶介导的癌症。本发明披露了使用式 I 的化合物对哺乳动物细胞中所述病症或相关病理学病症进行体外、原位和体内诊断、预防或治疗的方法。



(I)



1. 具有下述结构的化合物及其立体异构体、互变异构体或药用盐：

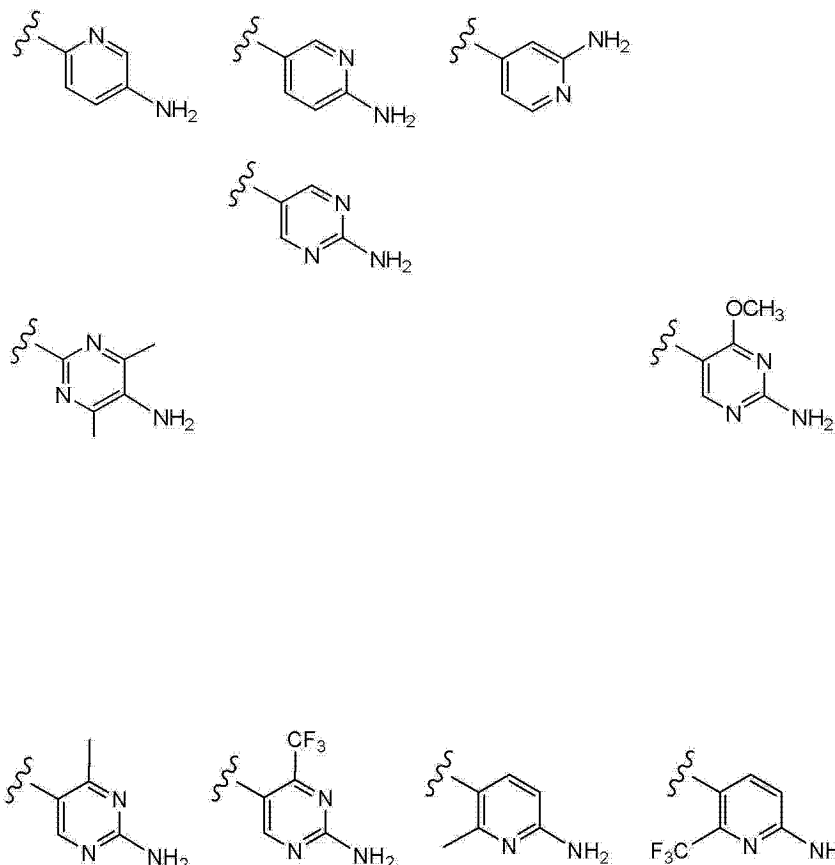


其中：

R^1 选自 H 、 C_1-C_{12} 烷基和 $-(C_1-C_{12} \text{ 亚烷基})-(C_2-C_{20} \text{ 杂环基})$ ，其中所述烷基、亚烷基和杂环基任选被一个或多个独立选自下述的取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 和 $-S(O)_2CH_3$ ；

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(C_1-C_{12} \text{ 亚烷基})-(C_3-C_{12} \text{ 碳环基})$ 、 $-(C_1-C_{12} \text{ 亚烷基})-(C_2-C_{20} \text{ 杂环基})$ 、 $-(C_1-C_{12} \text{ 亚烷基})-C(=O)-(C_2-C_{20} \text{ 杂环基})$ 、 $-(C_1-C_{12} \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{20} \text{ 芳基})$ 和 $-(C_1-C_{12} \text{ 亚烷基})-(C_1-C_{20} \text{ 杂芳基})$ ，其中所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个独立选自下述的取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 和 $-S(O)_2CH_3$ ；以及

R^3 为单环杂芳基，其选自：



其中波浪线表示连接位。

2. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 选自 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、被一个或多个 $-F$ 取代的 C_1 - C_{12} 烷基, 以及 $-CH_2-(4-(\text{甲基磺酰基})\text{哌嗪}-1\text{-基})$ 。

3. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为 $-(C_1-C_{12}\text{亚烷基})-(C_2-C_{20}\text{杂环基})$ 。

4. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为 $-CH_2-(\text{哌嗪}-1\text{-基})$, 其中所述哌嗪-1-基任选被取代。

5. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 选自 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、被一个或多个 $-F$ 取代的 C_1 - C_{12} 烷基, 以及 $-CH_2-(4-(\text{甲基磺酰基})\text{哌嗪}-1\text{-基})$ 。

6. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为 $-(C_1-C_{12}\text{亚烷基})-(C_2-C_{20}\text{杂环基})$ 。

7. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为 $-CH_2-(\text{哌嗪}-1\text{-基})$, 其中所述哌嗪-1-基任选被取代。

8. 化合物, 所述化合物选自:

2-(2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(2-羟基乙基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇;

2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-丁基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇;

2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9-丙基-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇;

3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-8-(2-羟基丙-2-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇;

2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(2-羟基乙基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇;

1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮;

1-(3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡咯烷-1-基)乙酮;

(R)-3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮;

(S)-3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮;

1-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酰基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺;

3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)丙-1-酮;

3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-吗啉代丙-1-酮;

3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸;

5-(9-(4-(甲基磺酰基)苄基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;

4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯甲酸甲酯;

5-(6-吗啉代-9-(2-吗啉代乙基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;

5-(9-(3-甲氧基苄基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;

- 3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯甲酸甲酯；
- 3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇；
- 2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙醇；
- 1-(2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酰基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺；
- 2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酮；
- 2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-吗啉代乙酮；
- 2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸；
- 2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸甲酯；
- 5-(9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺；
- 5-(9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)吡啶-2-胺；
- 2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇；
- 2-(2-(6-氨基吡啶-3-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇；
- 5-(9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)吡啶-2-胺；
- 5-(8-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺；
- 5-(8-((4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺；
- 5-(8-((4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺；
- 2-(4-((2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酰胺；
- 5-(8-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺；
- 5-(8-(1,4'-联哌啶-1'-基甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺；
- 5-(8-(1,4'-联哌啶-1'-基甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺；
- 5-(9-乙基-6-吗啉代-8-((4-吗啉代哌啶-1-基)甲基)-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺；
- 5-(9-乙基-6-吗啉代-8-((4-吗啉代哌啶-1-基)甲基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺；
- N-(1-((2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲磺酰胺；以及
- N-(1-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲磺酰胺。
9. 一种药物组合物,其包含权利要求1的化合物和药用赋形剂。
10. 一种药物组合物,其包含权利要求1的化合物和稀释剂。

11. 权利要求 9 或 10 的药物组合物,其还包含选自下列的另外的治疗药物:化疗药物、抗炎药、免疫调节剂、神经营养因子、治疗心血管疾病的药物、治疗肝病的药物、抗病毒药、治疗血液病症的药物和治疗糖尿病的药物。

12. 权利要求 9 或 10 的药物组合物,其还包含另外的治疗药物,所述另外的治疗药物为治疗免疫缺陷病症的药物。

13. 制备药物组合物的方法,所述方法包括将权利要求 1 的化合物与药用载体混合。

14. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,其中所述癌症为卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、食管癌、喉癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、角化棘皮瘤、肺癌、肺腺癌、骨癌、滤泡性癌、肉瘤、膀胱癌、肝脏癌和胆道癌、肾癌、胰腺癌、骨髓样病症、淋巴瘤、毛细细胞癌、咽癌、唇癌、舌癌、小肠癌、结肠直肠癌和中枢神经系统癌、或白血病。

15. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,其中所述癌症为生殖泌尿道癌。

16. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,其中所述癌症为皮肤癌。

17. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,其中所述癌症为腺癌。

18. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,其中所述癌症为非小细胞肺癌、小细胞肺癌、大细胞癌、表皮样癌、黑素瘤、毛细细胞癌、结肠癌、直肠癌、精原细胞瘤、脑癌、口腔癌、霍杰金淋巴瘤、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌或甲状腺癌。

19. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,其中所述癌症为未分化癌、乳头状癌或腺瘤。

20. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症为鼻咽癌。

嘌呤 PI3K 抑制剂化合物及使用方法

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本非临时申请根据 37CFR § 1.53(b) 提交,根据 35USC § 119(e) 要求 2008 年 5 月 30 日提交的美国临时申请 61/057,559 的优先权,在此将每篇申请全文引入作为参考。

技术领域

[0003] 本发明一般性地涉及具有抗癌活性的化合物,更具体地涉及显示出抑制 PI3 激酶活性的化合物。本发明还涉及使用所述化合物对哺乳动物细胞或相关病理学病症进行体外、原位和体内诊断或治疗的方法。

背景技术

[0004] 磷脂酰肌醇(缩写为“PI”)是细胞膜中存在的多种磷脂中的一种。近年来,已经清楚的是,PI 在细胞内信号转导(intracellular signal transduction)中起着重要作用。经由 3'-磷酸化磷脂酰肌醇(3'-phosphorylated phosphoinositide)的细胞信号传导(Cell signaling)已经牵涉多种细胞过程,例如恶性转化(malignant transformation)、生长因子信号传导、炎症和免疫(Rameh 等人(1999)J. Biol.Chem, 274 :8347-8350)中。导致生成这些磷酸化信号转导产物的酶,即磷脂酰肌醇 3-激酶(也称为 PI3 激酶、PI 3-激酶或 PI3K),最初被鉴定为具有与病毒癌蛋白和生长因子受体酪氨酸激酶相关的活性,所述酶对磷脂酰肌醇(PI)及其位于肌醇环的 3'-羟基的磷酸化衍生物进行磷酸化(Panayotou 等人(1992)Trends Cell Biol 2 :358-60)。

[0005] 磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)是在磷酸肌醇的肌醇环的 3-羟基残基对脂质进行磷酸化的脂质激酶(lipid kinase)(Whitman 等人(1988)Nature, 332 :664)。由 PI3-激酶生成的 3'-磷酸化磷脂(PIP3)充当第二信使,所述第二信使募集具有脂质结合结构域(lipid binding domain)(包括锤型同源(PH)区域)的激酶(如 Akt 和磷酸肌醇依赖性激酶-1(phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK1))。Akt 与膜 PIP3 的结合引起 Akt 向质膜的易位,使得 Akt 与 PDK1 接触,这造成了激活 Akt 的原因。肿瘤抑制因子磷酸酶(tumor-suppressor phosphatase)即 PTEN 对 PIP3 进行去磷酸化,因此充当 Akt 激活的负调节物。PI3-激酶 Akt 和 PDK1 在许多细胞过程(包括细胞周期调节、增殖、存活、细胞凋亡(apoptosis)和运动性(motility))的调节中是重要的,并且是诸如癌症、糖尿病和免疫炎症等疾病的分子机理的重要组成部分(Vivanco 等人(2002)Nature Rev. Cancer 2 :489; Phillips 等人(1998)Cancer 83 :41)。

[0006] PI3 激酶是异源二聚体,其由 p85 和 p110 亚单元组成(Otsu 等人(1991)Cell 65 :91-104; Hiles 等人(1992)Cell 70 :419-29)。已经鉴定出四种不同的 I 型 PI3Ks,称为 PI3K α (alpha)、 β (beta)、 δ (delta)和 γ (gamma),每种由不同的 110kDa 催化亚单元和调节亚单元组成。更具体地,三种催化亚单元,即 p110 α 、p110 β 和 p110 δ ,每种与相同的调节亚单元 p85 相互作用;而 p110 γ 与不同的调节亚单元 p101 相互作用。这些 PI3Ks 中的每种在人类细胞和组织中的表达模式也是不同的。

[0007] 癌症中主要的 PI3- 激酶同工型为 I 类 PI3- 激酶, p110 α (α) (US 5824492 ;US 5846824 ;US 6274327)。其它同工型牵涉在心血管疾病和免疫 - 炎症性疾病中 (Workman P(2004)Biochem Soc Trans 32 :393-396 ;Patel 等人 (2004)Proceedings of the American Association of Cancer Research(Abstract LB-247)95th Annual Meeting, March 27-31, Orlando, Florida, USA ;Ahmadi K and Waterfield MD(2004)Encyclopedia of Biological Chemistry(Lennarz W J, Lane M D eds)Elsevier/Academic Press)。

[0008] PI3 激酶 /Akt/PTEN 途径对癌症药物开发而言是有吸引力的靶标,这是因为这些药物被预期在癌细胞中抑制增殖、逆转对细胞凋亡的阻抑以及克服对细胞毒素剂 (cytotoxic agent) 的抗药性。已经报道了 PI3 激酶抑制剂 (Yaguchi 等人 (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8) :545-556 ;US 7173029 ;US7037915 ;US 6608056 ;US 6608053 ;US 6838457 ;US 6770641 ;US 6653320 ;US 6403588 ;US 6703414 ;WO 97/15658 ;WO 2006/046031 ;WO 2006/046035 ;WO 2006/046040 ;WO 2007/042806 ;WO 2007/042810 ;WO 2004/017950 ;US 2004/092561 ;WO 2004/007491 ;WO 2004/006916 ;WO 2003/037886 ;US 2003/149074 ;WO 2003/035618 ;WO 2003/034997 ;US 2003/158212 ;EP1417976 ;US 2004/053946 ;JP 2001247477 ;JP 08175990 ;JP 08176070)。

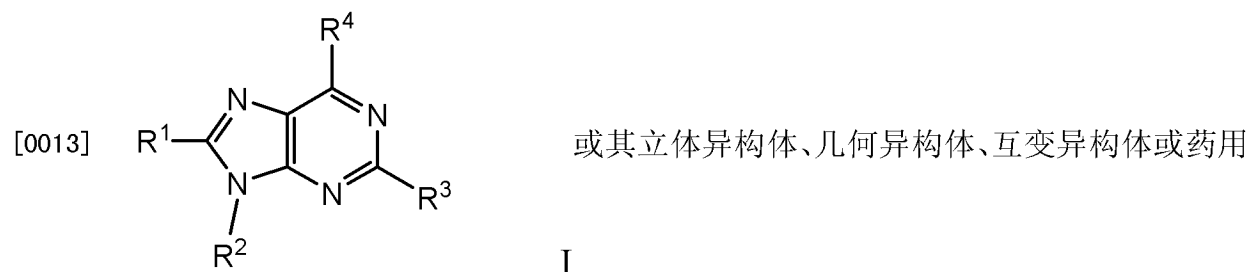
[0009] 某些噻吩并嘧啶化合物具有 p110 α 结合、PI3 激酶抑制活性并且抑制癌细胞的生长 (WO 2006/046031 ;WO 2007/122410 ;WO 2007/127183 ;WO2007/129161 ;US 2008/0269210 ;US 2008/0242665)。一些嘌呤化合物具有 p110 δ 结合性, PI3 激酶抑制活性 (WO 2009/053716)。

发明内容

[0010] 本发明一般性地涉及具有抗癌活性的式 I 的嘌呤化合物,更具体地具有抑制 PI3 激酶调节或抑制活性的化合物。某些过度增殖性 (hyperproliferative) 病症的特征在于通过例如所述蛋白质的突变或过表达对 PI3 激酶功能进行调节。因此,本发明化合物可用于治疗过度增殖性病症如癌症。所述化合物可在哺乳动物中抑制肿瘤生长,并且可用于治疗人类癌症患者。

[0011] 本发明还涉及使用式 I 的嘌呤化合物对哺乳动物细胞、器官或相关病理学病症进行体外、原位和体内诊断或治疗的方法。

[0012] 式 I 化合物包括



盐,其中各取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本申请所定义。

[0014] 本发明的另一个方面提供了药物组合物,其包含式 I 的嘌呤化合物和药

[0015] 用载体。所述药物组合物还可包含一种或多种另外的治疗药物。

[0016] 本发明的另一个方面提供了抑制 PI3 激酶活性的方法,所述方法包括使 PI3 激酶

与有效抑制量的式 I 的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体或药用盐接触。

[0017] 本发明的另一个方面提供了治疗或预防由 PI3 激酶调节的过度增殖性疾病或病症的方法,所述方法包括将有效量的式 I 的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体或药用盐给予需要所述治疗的哺乳动物。所述过度增殖性疾病或病症包括,但不限于,癌症。

[0018] 本发明的另一个方面提供了治疗或预防过度增殖性病症的方法,所述方法包括将有效量的式 I 的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体或药用盐单独或与一种或多种具有抗过度增殖性质的另外化合物一起给予需要所述治疗的哺乳动物。

[0019] 本发明的另一个方面是本发明化合物在制备用于在哺乳动物中治疗或预防由 PI3 激酶调节的疾病或病症的药物中的用途。

[0020] 本发明的另一个方面包括试剂盒 (kit),其包含式 I 的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体或药用盐、容器,以及任选的指示治疗的包装说明书 (package insert) 或标签。

[0021] 本发明的另一个方面包括式 I 的化合物的制备方法、分离方法和纯化方法。

[0022] 本发明的另一个方面包括用于制备式 I 化合物的新颖的中间体。

[0023] 本发明的另外的优点和新颖特征应在随后的说明书中部分列出,部分在检查随后的说明书时对于本领域技术人员而言将是明显的或可通过本发明的实践来了解。本发明的优点可通过在所附的权利要求中具体指出的手段、组合、组合物和方法实现或达到。

附图说明

[0024] 图 1 示出了制备多官能化的嘌呤的一般方法。

[0025] 图 2 示出了合成多官能化的嘌呤的替代方法。

具体实施方式

[0026] 现详细说明本发明的某些实施方案即附有结构和化学式所说明的实施例。当本发明结合所列举的实施方案描述时,应该理解它们并非意在将本发明局限于那些实施方案。相反地,本发明旨在涵盖可包括在如权利要求所定义的本发明范围内的所有变化、修改和等价形式。本领域技术人员会认识到与本发明描述的方法和物质类似或等价的多种方法和物质,这些方法和物质可用于本发明的实践中。本发明决不限于所描述的方法和物质。如果一篇或多篇引入的文献、专利和类似材料与本发明(包括但不限于所定义的术语、术语的用法、所描述的技术等)不同或矛盾,以本发明为准。

[0027] 定义

[0028] 本发明使用的术语“烷基”是指具有 1-12 个碳原子 (C_1-C_{12}) 的饱和直链或支链单价烃基,其中所述烷基可任选独立被一个或多个下文描述的取代基取代。在另一实施方案中,烷基具有一至八个碳原子 (C_1-C_8),或具有一至六个碳原子 (C_1-C_6)。烷基的实例包括,但不限于,甲基 (Me, $-CH_3$)、乙基 (Et, $-CH_2CH_3$)、1- 丙基 (n-Pr, 正丙基, $-CH_2CH_2CH_3$)、2- 丙基 (i-Pr, 异丙基, $-CH(CH_3)_2$)、1- 丁基 (n-Bu, 正丁基, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2- 甲基-1- 丙基 (i-Bu, 异丁基, $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2- 丁基 (s-Bu, 仲丁基, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2- 甲基-2- 丙基 (t-Bu, 叔丁基, $-C(CH_3)_3$)、1- 戊基 (正戊基, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2- 戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3- 戊基

($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-庚基、1-辛基等。

[0029] 本申请使用的术语“亚烷基”是指具有 1-12 个碳原子($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)的饱和的直链或支链二价烃基,其中所述亚烷基可任选独立被一个或多个下文描述的取代基取代。在另一实施方案中,亚烷基具有一至八个碳原子($\text{C}_1\text{-C}_8$),或具有一至六个碳原子($\text{C}_1\text{-C}_6$)。亚烷基的实例包括,但不限于,亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)等。

[0030] 术语“烯基”是指具有 2-8 个碳原子($\text{C}_2\text{-C}_8$)且具有至少一个不饱和位点(即碳碳 sp^2 双键)的直链或支链单价烃基,其中所述烯基可任选被取代,并包括具有“顺式”和“反式”取向(或者“E”和“Z”取向)的基团。实例包括但不限于乙烯基(ethylenyl 或 vinyl)($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)等。

[0031] 术语“亚烯基”是指具有 2-8 个碳原子($\text{C}_2\text{-C}_8$)且具有至少一个不饱和位点(即,碳碳 sp^2 双键)的直链或支链二价烃基,其中所述烯基可任选被取代,并包括具有“顺式”和“反式”取向(或者“E”和“Z”取向)的基团。实例包括但不限于亚乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-$)、亚烯丙基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$)等。

[0032] 术语“炔基”是指具有 2-8 个碳原子($\text{C}_2\text{-C}_8$)且具有至少一个不饱和位点(即碳碳 sp 三键)的直链或支链单价烃基,其中所述炔基可任选被取代。实例包括但不限于乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、丙炔基(炔丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)等。

[0033] 术语“亚炔基”是指具有 2-8 个碳原子($\text{C}_2\text{-C}_8$)且具有至少一个不饱和位点(即碳碳 sp 三键)的直链或支链二价烃基,其中所述炔基可任选被取代。实例包括但不限于亚乙炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、亚丙炔基(亚炔丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)等。

[0034] 术语“碳环(carbocycle)”、“碳环基(carbocyclyl)”、“碳环(carbocyclic ring)”和“环烷基(cycloalkyl)”是指具有 3 至 12 个碳原子($\text{C}_3\text{-C}_{12}$)作为单环或 7 至 12 个碳原子作为二环的单价非芳香性饱和或部分饱和的环。具有 7 至 12 个原子的二环碳环可排列为例如二环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统,具有 9 或 12 个环原子的二环碳环可排列为二环[5,6]或[6,6]系统,或排列为桥连系统(bridged system)如二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷。单环碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一碳基、环十二碳基等。

[0035] “芳基”表示通过从母体芳族环系中的单个碳原子除去一个氢原子得到的、具有 6-20 个碳原子($\text{C}_6\text{-C}_{20}$)的单价芳族烃基。在示例性结构中一些芳基表示为“Ar”。芳基包括含有与饱和、部分饱和的环或芳族碳环稠合的芳族环的二环基团。典型的芳基包括但不限于由苯(苯基)、取代的苯、萘、蒽、联苯基、茛基(indenyl)、茛满基(indanyl)、1,2-二氢萘、1,2,3,4-四氢萘基等得到的基团。芳基可任选被取代。

[0036] “亚芳基”表示通过从母体芳族环系中的两个碳原子除去两个氢原子得到的、具有 6-20 个碳原子 (C_6-C_{20}) 的二价芳族烃基。在示例性结构中一些亚芳基表示为“Ar”。亚芳基包括含有与饱和、部分饱和的环或芳族碳环稠合的芳族环的二环基团。典型的亚芳基包括但不限于由苯(亚苯基)、取代的苯(亚苯基)、亚萘基、亚蒽基、亚联苯基、亚茚基(indenylene)、亚茚满基(indanylene)、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基等得到的基团。亚芳基可任选被取代。

[0037] 术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”和“杂环(heterocyclic ring)”在本申请中可交换使用,是指具有 3 至约 20 个环原子的饱和或部分饱和(即在环中具有一个或多个双键和/或三键)的碳环基团,其中至少一个环原子为选自氮、氧、磷和硫的杂原子,其余环原子为 C,其中一个或多个环原子任选被取代,例如被氧代(=O)、巯基或氨基等取代。杂环可以是具有 3 至 7 个环成员(2 至 6 个碳原子以及 4 至 1 个选自 N、O、P 和 S 中的杂原子)的单环或具有 7 至 10 个环成员(4 至 9 个碳原子以及 6 至 1 个选自 N、O、P 和 S 中的杂原子)的二环,例如二环[4,5]、[5,5]、[5,6] 或 [6,6] 系统。杂环描述在 Paquette, Leo A.; “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W. A. Benjamin, New York, 1968) (特别是第 1、3、4、6、7 和 9 章); “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present) (特别是第 13、14、16、19 和 28 卷); 以及 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566 中。“杂环基”还包括杂环基团与饱和、部分饱和的环或芳族碳环或杂环稠合的基团。杂环的实例包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基(piperidino)(哌啶基)((piperidinyl))、吗啉代(morpholino)(吗啉基(吗啉基))、硫吗啉代(thiomorpholino)、硫杂氧杂环己基(thioxanyl)、哌嗪基、高哌嗪基(homopiperazinyl)、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基(homopiperidinyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧杂茛苳基(oxazepinyl)、二氮杂茛苳基(diazepinyl)、硫杂茛苳基(thiazepinyl)、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊基、吡唑啉基、二硫杂环己基(dithianyl)、二硫杂环戊基(dithiolanyl)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、氮杂二环[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基、喹啉基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮-5-基和脲基吡啶基(N-pyridyl urea)。螺环部分也包括在本定义的范围之内。被一个或多个氧代(=O)部分取代的杂环基的实例为嘧啶酮基(pyrimidinonyl)和 1,1-二氧化代-硫吗啉基。

[0038] 术语“杂芳基”是指具有 5、6 或 7 元环的单价芳族基团,以及包括由 5 至约 20 个环原子组成的稠环系(其中至少一个环是芳族的),其含有独立选自氮、氧和硫中的一个或多个杂原子。杂芳基的实例为吡啶基(包括例如 2-羟基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括例如 4-羟基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、二氮杂萘基和呋喃并吡啶基。本申请的杂芳

基任选被取代。

[0039] 杂环或杂芳基在适当连接时可以是碳连接的（碳联的）或氮连接的（氮联的）。通过举例而非限制，碳连接的杂环或杂芳基在以下位置进行连接：吡啶的 2、3、4、5 或 6 位；哒嗪的 3、4、5 或 6 位；嘧啶的 2、4、5 或 6 位；吡嗪的 2、3、5 或 6 位；呋喃、四氢呋喃、噻吩（thiofuran 或 thiophen）、吡咯或四氢吡咯的 2、3、4 或 5 位；噁唑、咪唑或噻唑的 2、4 或 5 位；异噁唑、吡唑或异噻唑的 3、4 或 5 位；氮丙啶的 2 或 3 位；氮杂环丁烷的 2、3 或 4 位；喹啉的 2、3、4、5、6、7 或 8 位；或异喹啉的 1、3、4、5、6、7 或 8 位。

[0040] 通过举例而非限制，氮连接的杂环或杂芳基在以下位置进行连接：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、二氢吡啶、1H-吡啶的 1 位；异吡啶或异二氢吡啶的 2 位；吗啉的 4 位；和呋喃或 β -呋喃的 9 位。

[0041] 术语“单环杂芳基”是指未取代的五或六元单环杂芳基或取代的五或六元单环杂芳基，其含有独立选自 N、O 和 S 中的 1、2、3 或 4 个环杂原子。所述单环杂芳基可在单环杂芳基 R^3 基团的任何碳（碳联的）原子与式 I 的嘧啶环的 C-4 和 C-6 位相连。单环杂芳基包括，但不限于：吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、哒嗪-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-5-基、嘧啶-6-基、吡嗪-2-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、三唑-3-基、三唑-1-基、四唑-5-基、四唑-1-基和四唑-2-基。单环杂芳基任选被取代。

[0042] 含有独立选自氮、氧和硫的一个或多个杂原子的“稠合二环 C_4 - C_{20} 杂环基”和“稠合二环 C_1 - C_{20} 杂芳基”仅在于其芳香性不同，并且含有两个稠合在一起的环，即共享一个相同的键。稠合二环杂环基和稠合二环芳基可以是取代的或未取代的，并且在作为 R^3 基团的稠合二环 C_4 - C_{20} 杂环基或稠合二环 C_1 - C_{20} 杂芳基的任意碳原子（碳联的）处与式 I 的嘧啶环的 C-4 和 C-6 位连接。稠合二环杂环基和稠合二环杂芳基包括但不限于：1H-吡啶基、1H-吡啶基、二氢吡啶-2-酮基、1-（二氢吡啶-1-基）乙酮基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基、7H-嘌呤基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基、2-氨基-1H-嘌呤-6(9H)-酮基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、异喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮基、喹啉-2(1H)-酮基、喹啉-2(1H)-酮基、1,8-二氮杂萘基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[3,2-b]吡嗪基、苯并[d][1,3]二氧环戊烯基和 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯基。

[0043] 术语“治疗 (treating)”和“治疗 (treatment)”是指治疗性处置和预防性措施，其中目的是预防或减缓（减轻）不期望的生理学变化或障碍如癌的发展或扩散。出于本发明的目的，有益的或期望的临床结果包括但不限于缓解症状、减小病变程度、稳定（即，并非恶化）疾病状态、延迟或减缓疾病进展、改善或缓和疾病状态以及好转（部分好转或完全好转），无论这些结果是可检测的还是不可检测的。“治疗 (treating)”还可表示与未接受治疗的预期存活相比延长的存活。需要治疗的对象包括已经患有病症或障碍的对象以及易

患所述病症或障碍的对象或将要预防所述病症或障碍的对象。

[0044] 短语“治疗有效量”表示 (i) 治疗或预防本申请描述的具体疾病、病症或障碍的本发明化合物的量, (ii) 削弱、改善或消除本申请描述的具体疾病、病症或障碍中的一种或多种症状的本发明化合物的量, 或 (iii) 预防或延迟本申请描述的具体疾病、病症或障碍中的一种或多种症状的发作的本发明化合物的量。在癌症的情况中, 治疗有效量的药物可降低癌细胞的数量; 减小肿瘤尺寸; 抑制 (即在一定程度上减慢以及优选停止) 癌细胞渗入周围器官 (peripheral organ) 中; 抑制 (即在一定程度上减慢以及优选停止) 肿瘤转移; 在一定程度上抑制肿瘤生长; 和 / 或在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状。如果药物可达到预防现存的癌细胞的生长和 / 或杀死现存的癌细胞程度, 则其可以是细胞生长抑制性的 (cytostatic) 和 / 或细胞毒性的。对于癌症治疗而言, 可例如通过评价疾病进展时间 (TTP) 和 / 或确定应答率 (RR) 来测量功效。

[0045] 术语“癌症 (cancer)”和“癌的 (cancerous)”是指哺乳动物中特征通常为未调节的细胞生长的生理条件或描述所述生理条件。“肿瘤”包含一种或多种癌细胞。癌症的实例包括但不限于癌 (carcinoma)、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤以及白血病 (leukemia) 或淋巴样恶性肿瘤 (lymphoid malignancy)。所述癌症的更具体的实例包括鳞状细胞癌 (例如上皮鳞状细胞癌); 肺癌, 包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌 (“NSCLC”)、肺腺癌 (adenocarcinoma of the lung) 和肺鳞状细胞癌 (squamous carcinoma of the lung); 腹膜癌; 肝细胞癌; 胃癌 (gastric or stomach cancer), 包括胃肠癌; 胰腺癌; 成胶质细胞瘤; 子宫颈癌; 卵巢癌; 肝癌 (liver cancer); 膀胱癌; 肝细胞瘤 (hepatoma); 乳腺癌 (breast cancer); 结肠癌; 直肠癌; 结肠直肠癌; 子宫内膜癌或子宫癌; 唾液腺癌; 肾癌或肾癌; 前列腺癌; 外阴癌 (vulval cancer); 甲状腺癌; 肝脏癌 (hepatic carcinoma); 肛门癌; 阴茎癌; 以及头颈癌。

[0046] “化疗药物”是可用于治疗癌症的化合物, 而与其作用机理无关。化疗药物包括, 但是不限于: 烷化剂、抗代谢药、纺丝体毒植物生物碱 (spindle poison plant alkaloids)、细胞毒性 / 抗肿瘤抗生素 (cytotoxic/antitumor antibiotics)、拓扑异构酶抑制剂 (topoisomerase inhibitors)、抗体、光敏性药物和激酶抑制剂。化疗药物包括在“靶向疗法”和常规化学疗法中使用的化合物。化疗药物的实例包括: 厄洛替尼 (erlotinib) (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)、多西他赛 (docetaxel) (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis)、5-FU (氟尿嘧啶, 5-氟尿嘧啶, CAS No. 51-21-8)、吉西他滨 (gemcitabine) (GEMZAR®, Lilly)、PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer)、顺铂 (cisplatin) (顺-二胺, 二氯化铂 (II), CAS No. 15663-27-1)、卡铂 (carboplatin) (CAS No. 41575-94-4)、紫杉醇 (paclitaxel) (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.)、曲妥单抗 (trastuzumab) (HERCEPTIN®, Genentech)、替莫唑胺 (temozolomide) (4-甲基-5-氧代-2,3,4,6,8-五氮杂二环 [4.3.0] 壬-2,7,9-三烯-9-甲酰胺, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough)、他莫昔芬 (tamoxifen) ((Z)-2-[4-(1,2-二苯基丁-1-烯基) 苯氧基]-N,N-二甲基-乙基胺, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®)、多柔比星 (doxorubicin) (ADRIAMYCIN®)、Akti-1/2、HPPD 和雷帕霉素 (rapamycin)。

[0047] 化疗药物的其它实例包括: 奥沙利铂 (oxaliplatin) (ELOXATIN®, Sanofi)、硼替佐米 (bortezomib) (VELCADE®, Millennium Pharm.)、舒尼替尼 (sunitinib) (SU26560, Schering-Plough)。

(**SUNITINIB®**, SU11248, Pfizer)、来曲唑 (letrozole) (**FEMARA®**, Novartis)、甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate) (**GLEEVEC®**, Novartis)、XL-518 (MEK 抑制剂, Exelixis, WO 2007/044515)、ARRY-886 (MEK 抑制剂, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca)、SF-1126 (PI3K 抑制剂, SemaforePharmaceuticals)、BEZ-235 (PI3K 抑制剂, Novartis)、XL-147 (PI3K 抑制剂, Exelixis)、PTK787/ZK 222584 (Novartis)、氟维司群 (fulvestrant) (**FASLODEX®**, AstraZeneca)、甲酰四氢叶酸 (leucovorin) (亚叶酸)、雷帕霉素 (西罗莫司, **RAPAMUNE®**, Wyeth)、拉帕替尼 (lapatinib) (**TYKERB®**, GSK572016, GlaxoSmith Kline)、lonafaniib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough)、索拉非尼 (sorafenib) (**NEXAVAR®**, BAY43-9006, Bayer Labs)、吉非替尼 (gefitinib) (**IRESSA®**, AstraZeneca)、伊立替康 (irinotecan) (**CAMPTOSAR®**, CPT-11, Pfizer)、tipifarnib (ZARNE STRA™, Johnson&Johnson)、ABRAXANE™ (Cremophor-free)、紫杉醇的白蛋白工程化纳米微粒制剂 (albumin-engineered nanoparticle formulations of paclitaxel) (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL)、vandetanib (rINN, ZD6474, **ZACTIMA®**, AstraZeneca)、chloranmbucil、AG1478、AG1571 (SU 5271; Sugen)、temsirolimus (**TORISEL®**, Wyeth)、pazopanib (Glaxo SmithKline)、canfosfamide (**TELCYTA®**, Telik)、塞替派 (thiotepa) 和环磷酰胺 (cyclophosphamide) (**CYTOXAN®**, **NEOSAR®**); 磺酸烷基酯 (alkyl sulfonate) 如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡 (piposulfan); 氮丙啶如 benzodopa、卡波醌、meturedopa 和 uredopa; 乙撑亚胺 (ethylenimine) 和甲基氨基吡啶 (methylenamine), 包括六甲蜜胺、三亚胺嗪 (triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺 (triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫化磷酰胺 (triethylenethiophosphoramidate) 和 trimethylmelamine; 番荔枝内酯 (acetogenin) (尤其是布拉它辛 (bullatacin) 和布拉它辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (包括合成性类似物托泊替康 (topotecan)); 苔藓抑素 (bryostatin); callistatin; CC-1065 (包括其阿多来新 (adozelesin)、卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin) 合成性类似物); ctyptophycins (特别是 ctyptophycin 1 和 ctyptophycin8); 多拉司他汀 (dolastatin); duocarmycin (包括合成性类似物 KW-2189 和 CBI-TM1); 艾榴塞洛素 (eleutherobin); pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; 氮芥如苯丁酸氮芥、苯氮芥、氯磷酰胺 (chlorophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺 (mechlorethamine)、盐酸氧氮芥 (mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新氮芥 (novembichin)、苯芥胆甾醇 (phenesterine)、泼尼莫司汀 (prednimustine)、曲磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard); 硝基脲如卡莫司汀、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫斯汀和雷莫司汀; 抗生素如烯二炔 (enediynes) 抗生素 (例如刺孢霉素 (calicheamicin), 刺孢霉素 γ II、刺孢霉素 ω II (Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 蒽环类抗生素 (dynemicin), dynemicin A; 二膦酸盐 (bisphosphonate) 如氯膦酸盐 (clodronate); 埃斯培拉霉素 (esperamicin); 以及新抑癌蛋白生色团 (neocarzinostatin chromophore) 和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团 (enediynes antibiotic chromophore)、aclacinomycin、放线菌素 (actinomycin)、authramycin、偶氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素、放线菌素 C (cactinomycin)、carabacin、去甲柔红霉素 (carminomycin)、嗜癌素 (carzinophilin)、

色霉素 (chromomycin)、放线菌素 D(dactinomycin)、柔红霉素 (daunorubicin)、地拖比星 (detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸 (6-diazo-5-oxo-L-norleucine)、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉子基-多柔比星和去氧多柔比星、表柔比星 (epirubicin)、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素如丝裂霉素 C、麦考酚酸 (mycophenolic acid)、诺拉霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素 (olivomycins)、培洛霉素 (peplomycin)、泊非霉素 (porfiromycin)、嘌呤霉素 (puromycin)、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑霉素 (streptonigrin)、链佐星 (streptozocin)、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司 (ubenimex)、净司他丁 (zinostatin)、佐柔比星;抗代谢物如甲氨喋呤和 5-氟尿嘧啶 (5-FU);叶酸类似物如二甲叶酸、甲氨喋呤、喋罗呤 (pteropterin)、三甲曲沙 (trimetrexate);嘌呤类似物如氟达拉滨 (fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鸟嘌呤 (thioguanine);嘧啶类似物如安西他滨 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacytidine)、6-氮鸟苷 (6-azauridine)、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、二脱氧尿苷 (dideoxyuridine)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、伊诺他滨 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine);雄激素如卡普睾酮 (calusterone)、丙酸甲雄烷酮 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、睾内酯 (testolactone);抗肾上腺素 (anti-adrenal) 如氨鲁米特 (aminoglutethimide)、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane);叶酸补充剂 (folic acid replenisher) 如亚叶酸 (frolinic acid);醋葡萄糖内酯 (aceglatone);醛磷酸胺糖苷 (aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸 (aminolevulinic acid);恩尿嘧啶 (eniluracil);安吡啶 (amsacrine);bestrabucil;比生群 (bisantrene);伊达曲杀 (edatraxate);地磷酰胺 (defofamine);秋水仙胺 (demecolcine);地吡醌 (diaziquone);elfornithine;依利醋铵 (elliptinium acetate);埃坡霉素 (epothilone);依托格鲁 (etoglucid);硝酸镓 (gallium nitrate);羟基脲 (hydroxyurea);香菇多糖 (lentinan);氯尼达明 (lonidainine);美登醇 (maytansinoid) 如美登素 (maytansine) 和安丝菌素 (ansamitocin);米托胍脲 (mitoguazone);米托蒽醌 (mitoxantrone);mopidanmol;根瘤菌剂 (nitraerine);喷司他丁 (pentostatin);蛋氨酸芥 (phenamet);吡柔比星 (pirarubicin);洛索蒽醌 (losoxantrone);鬼臼酸 (podophyllinic acid);2-乙基胍;丙卡巴肼 (procarbazine);PSK®多糖复合物 (JHS Natural Products, Eugene, OR);雷佐生 (razoxane);根霉素 (rhizoxin);西佐喃 (sizofiran);锗螺胺 (spirogermanium);细交链孢菌酮酸 (tenuazonic acid);三亚胺醌 (triaziquone);2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢菌毒素 (trichothecene)(尤其是 T-2 毒素、verracurin A、杆孢菌素 A 和 anguidine);乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪 (dacarbazine);甘露莫司汀 (mannomustine);二溴甘露醇 (mitobronitol);二溴卫矛醇 (mitolactol);哌泊溴烷 (pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷 (arabinoside)("Ara-C");环磷酰胺;塞替派;6-硫代鸟嘌呤;硫嘌呤;甲氨喋呤;铂类似物如顺铂和卡铂;长春碱;依托泊苷 (VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨(NAVELBINE®);诺消灵 (novantrone);替尼泊苷 (teniposide);伊达曲杀 (edatrexate);柔红霉素;氨基喋呤;卡培他滨 (XELODA®, Roche);伊班膦酸盐 (ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine, DMFO);类视黄醇 (retinoid) 如视黄酸 (retinoic acid);

以及上述任何物质的可药用盐、酸和衍生物。

[0048] 以下物质也包括在“化疗药物”的定义中：(i) 用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素药物，如抗雌激素药物 (anti-estrogen) 和选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulator, SERM)，包括例如他莫昔芬 (包括NOLVADEX®; 枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、雷洛西芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮 (onapristone) 和FARESTON® (枸橼酸托米芬 (toremifine citrate))；(ii) 抑制芳香酶 (调节肾上腺中雌激素产生) 的芳香酶抑制剂，例如 4(5)-咪唑、氨鲁米特、MEGASE® (醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、AROMASIN® (依西美坦 (exemestane) ;Pfizer)、formestane、法屈唑 (fadrozole)、RIVISOR® (伏氯唑 (vorozole))、FEMARA® (来曲唑 ;Novartis) 和ARIMIDEX® (阿那曲唑 (anastrozole) ;AstraZeneca)；(iii) 抗雄激素药物 (anti-androgen)，如氟他胺、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、醋酸亮丙瑞林 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin) 以及曲沙他滨 (troxacitabine) (1,3- 二氧戊环核苷胞嘧啶类似物)；(iv) 蛋白激酶抑制剂，例如 MEK 抑制剂 (WO 2007/044515)；(v) 脂质激酶抑制剂；(vi) 反义寡核苷酸，特别是抑制异常细胞增殖中所涉及的信号转导途径中的基因表达的反义寡核苷酸，例如 PKC- α 、Raf 和 H-Ras，如 oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.)；(vii) 核酶如 VEGF 表达抑制剂 (例如ANGIOZYME®) 和 HER2 表达抑制剂；(viii) 疫苗如基因治疗疫苗，例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®和VAXID®；PROLEUKIN® rIL-2；拓扑异构酶 1 抑制剂如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；(ix) 抗血管生成药物如贝伐单抗 (AVASTIN®, Genentech)；以及上述任何物质的可药用盐、酸和衍生物。

[0049] 还包括在“化疗药物”定义中的有治疗性抗体，比如阿仑珠单抗 (alemtuzumab, Campath)、贝伐珠单抗 (AVASTIN®, Genentech)；西妥昔单抗 (ERBITUX®, Imclone)；帕木单抗 (panitumumab, VECTIBIX®, Amgen)、利妥昔单抗 (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec)、培妥珠单抗 (pertuzumab, OMNITARG®, 2C4, Genentech)、曲妥单抗 (HERCEPTIN®, Genentech)、托西莫单抗 (Bexxar, Corixa) 和抗体药物偶合物奥吉妥珠单抗 (gemtuzumab ozogamicin, MYLOTARG®, Wyeth)。

[0050] 具有作为化疗药物的治疗潜力而与本发明的 PI3K 抑制剂联用的人源化单克隆抗体包括：阿仑珠单抗 (alemtuzumab)、阿泊珠单抗 (apolizumab)、阿塞珠单抗 (aselizumab)、atlizumab、bapineuzumab、贝伐珠单抗 (bevacizumab)、莫比伐珠单抗 (bivatuzumab mertansine)、莫坎妥珠单抗 (cantuzumab mertansine)、西利珠单抗 (cedelizumab)、赛妥珠单抗 (certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达克珠单抗 (daclizumab)、依库珠单抗 (eculizumab)、依法珠单抗 (efalizumab)、依帕珠单抗 (epratuzumab)、厄利珠单抗 (erlizumab)、泛维珠单抗 (felvizumab)、芳妥珠单抗 (fontolizumab)、奥吉妥珠单抗 (gemtuzumab ozogamicin)、奥英妥珠单抗 (inotuzumab ozogamicin)、ipilimumab、拉贝珠单抗 (labetuzumab)、林妥珠单抗 (lintuzumab)、马妥珠单抗 (matuzumab)、美泊珠单抗 (mepolizumab)、莫维珠单抗 (motavizumab)、motovizumab、那他珠单抗 (natalizumab)、尼妥珠单抗 (nimotuzumab)、nolovizumab、numavizumab、ocrelizumab、奥马珠单抗 (omalizumab)、帕利珠单抗 (palivizumab)、帕

考珠单抗 (pascolizumab)、pecfusituzumab、pectuzumab、培妥珠单抗 (pertuzumab)、培克珠单抗 (pexelizumab)、ralivizumab、雷珠单抗 (ranibizumab)、瑞利珠单抗 (reslivizumab)、瑞利珠单抗 (reslizumab)、resyvizumab、罗维珠单抗 (rovelizumab)、卢利珠单抗 (ruplizumab)、西罗珠单抗 (sibrotuzumab)、西利珠单抗 (siplizumab)、索土珠单抗 (sontuzumab)、他珠单抗 (tacatuzumab tetraxetan)、tadocizumab、他利珠单抗 (talizumab)、特非珠单抗 (tefibazumab)、托珠单抗 (tocilizumab)、托利珠单抗 (toralizumab)、曲司珠单抗 (trastuzumab)、Tucotuzumab 西莫白介素 (tucotuzumab celmoleukin)、tucosituzumab、umavizumab、乌珠单抗 (urtoxazumab) 和维西珠单抗 (visilizumab)。

[0051] “代谢物”是通过具体化合物或其盐在体内的代谢而产生的产物。可使用本领域已知的常规技术鉴定化合物的代谢物,并使用如本申请所述的试验确定它们的活性。所述产物可起因于例如所给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱酯化、酶法裂解等。因此,本发明包括本发明化合物的代谢物,包括由以下方法产生的化合物,所述方法包括使本发明化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间。

[0052] 术语“包装说明书”是指通常包括在治疗产品的市售包装中的说明书,其含有关于适应症、用法、剂量、给药、禁忌症和 / 或注意事项的信息,这些信息涉及上述治疗产品的使用。

[0053] 术语“手性”是指具有镜像配偶体 (mirror image partner) 不可重叠性质的分子,而术语“非手性”是指可与其镜像配偶体重叠的分子。

[0054] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成但原子或基团的取向在空间上的排列不同的化合物。

[0055] “非对映异构体”是指具有两个或更多手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱来分离。

[0056] “对映异构体”是指互为不可重叠镜像的化合物的两种立体异构体。

[0057] 本申请使用的立体化学定义和常规通常遵循 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本发明化合物可含有不对称或手性中心,因此以不同立体异构形式存在。预期的是,本发明化合物的所有立体异构形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体 (atropisomers) 及它们的混合物如外消旋混合物,形成了本发明的部分。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述有光学活性的化合物时,使用前缀 D 和 L 或者 R 和 S 来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或者 (+) 和 (-) 用于指定平面偏振光由化合物引起的旋转的符号,其中 (-) 或 l 表示化合物是左旋的。前缀为 (+) 或 d 的化合物是右旋的。对于给定的化学结构而言,除了这些立体异构体互为镜像外,这些立体异构体是相同的。具体的立体异构体也可称为对映异构体,所述异构体的混合物通常称作对映异构混合物。对映异构体的 50 : 50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体,当化学反应或方法中没有立体选择性或立体专一性时可出现这种情况。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映异构物质的等摩尔

混合物,其没有光学活性。

[0058] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可通过低能垒 (low energy barrier) 互相转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体 (proton tautomer) (也称为质子移变互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体 (valence tautomer) 包括通过一些成键电子的重组进行的互相转化。

[0059] 本申请使用的短语“药用盐”是指本发明化合物的药用有机或无机盐。示例性盐包括但不限于硫酸盐、枸橼酸盐、乙酸盐、草酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式枸橼酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐 (tannate)、泛酸盐 (pantothenate)、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐 (gentisinate)、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖二酸盐 (saccharate)、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐 (mesylate)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐 (即 1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。药用盐可涉及另一种分子如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其它抗衡离子的包合物 (inclusion)。抗衡离子可以是稳定母体化合物电荷的任何有机或无机部分。此外,药用盐可在其结构中具有多于一个带电原子。多个带电原子为药用盐的部分的情况可具有多个抗衡离子。因此,药用盐可具有一个或多个带电原子和 / 或一个或多个抗衡离子。

[0060] 若本发明化合物为碱,则期望的药用盐可通过本领域可得任何合适方法来制备,例如用无机酸 (如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、磷酸等) 或用有机酸 (如乙酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、羟乙酸、水杨酸、吡喃糖基酸 (pyranosidyl acid) 如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟基酸如枸橼酸或酒石酸、氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸、芳族酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如对甲苯磺酸或乙磺酸等) 处理游离碱。

[0061] 若本发明化合物为酸,则期望的可药用盐可通过任何合适方法来制备,例如用无机或有机碱 (如胺 (伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等) 处理游离酸。合适盐的示例性实例包括但不限于从以下物质得到的有机盐:氨基酸如甘氨酸和精氨酸、氨、伯胺、仲胺和叔胺以及环状胺如哌啶、吗啉和哌嗪;以及从以下物质得到的无机盐:钠、钙、钾、镁、铁、铜、锌、铝和锂。

[0062] 短语“药用的”表示所述物质或组合物必须与制剂包含的其它成分和 / 或用其治疗的哺乳动物在化学上和 / 或毒理学上是相容的。

[0063] “溶剂化物”是指一种或多种溶剂分子与本发明化合物的缔合物 (association) 或络合物 (complex)。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指当溶剂分子是水时的络合物。

[0064] 术语“保护基”是指通常用于在化合物上的其它官能团发生反应时阻断或保护具体官能团的取代基。例如,“氨基保护基”为与氨基相连的取代基,其阻断或保护化合物中氨基官能团。合适的氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基 (BOC)、苄基氧基羰基 (CBZ) 和 9-苄基甲氧基羰基 (Fmoc)。类似地,“羟基保护基”是指羟基的取代基,其阻断或保护羟基官能团。合适的保护基包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基”是指羧基的取代基,其阻断或保护羧基官能团。常见的羧基保护基包括苯基磺酰基乙基、氰基乙基、2-(三甲

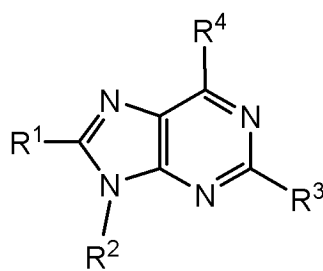
基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基、硝基乙基等。关于保护基的一般描述及其用途,参见 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。

[0065] 术语“本发明化合物 (compound of this invention)”和“本发明化合物 (compounds of the present invention)”和“式 I 化合物”包括式 I 化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物,和药用盐和前药。

[0066] 嘌呤化合物

[0067] 本发明提供了嘌呤化合物及其药物制剂,所述化合物及其药物制剂在治疗由 PI3 激酶调节的疾病、病症和 / 或障碍中具有潜在的效用。更具体地,本发明提供了式 I 的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体或药用盐,

[0068]



I

[0069] 其中, R^1 选自 H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_6-C_{20} 芳基、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_3-C_{12}$ 碳环基)、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_2-C_{20}$ 杂环基)、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $C(=O)-(C_2-C_{20}$ 杂环基)、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_6-C_{20}$ 芳基) 和 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_1-C_{20}$ 杂芳基), 其中所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个独立选自下述的取代基取代: F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 和 $-S(O)_2CH_3$;

[0070] R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_3-C_{12}$ 碳环基)、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_2-C_{20}$ 杂环基)、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $C(=O)-(C_2-C_{20}$ 杂环基)、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_6-C_{20}$ 芳基) 和 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_1-C_{20}$ 杂芳基), 其中所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个独立选自下述的取代基取代: F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 和 $-S(O)_2CH_3$;

[0071] R^3 选自 C_6-C_{20} 芳基、碳联的 C_2-C_{20} 杂环基和碳联的 C_1-C_{20} 杂芳基, 所述基团各自任选被一个或多个独立选自下述的取代基取代: F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-NHC(=O)NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)NHCH_2CH_3$ 和 $-S(O)_2CH_3$;

[0072] R^4 选自 $-NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}(C_1-C_{12}$ 烷基) $NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}(C_1-C_{12}$ 亚烷基) OR^{10} 、 $-NR^{10}(C_1-C_{12}$ 亚烷基) $C(=O)NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_3-C_{12}$ 碳环基)、 $-NR^{10}(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_2-C_{20}$ 杂环基)、 $-NR^{10}(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_6-C_{20}$ 芳基) 和 $-NR^{10}(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $(C_1-C_{20}$ 杂芳基)。

基)-(C₁-C₂₀ 杂芳基),其中所述烷基、亚烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个独立选自下述的取代基取代:F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂OH、-CN、-CF₃、-CO₂H、-COCH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHC(=O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-OH、-OCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-CH₂OCH₃和-S(O)₂CH₃;

[0073] R¹⁰、R¹¹和R¹²独立选自H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₁₂碳环基、C₂-C₂₀杂环基、C₆-C₂₀芳基和C₁-C₂₀杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个独立选自下述的取代基取代:F、Cl、Br、I、-CH₂OH、-CH₂C₆H₅、-CN、-CF₃、-CO₂H、-CONH₂、-CONHCH₃、-NO₂、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-SCH₃、-S(O)CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₃和-S(O)₂CH₃;

[0074] 或者,R¹⁰和R¹¹与它们所连接的氮原子一起形成C₂-C₂₀杂环基环;以及

[0075] R¹³选自C₁-C₁₂烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₁₂碳环基、C₂-C₂₀杂环基、C₆-C₂₀芳基和C₁-C₂₀杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个独立选自下述的取代基取代:F、Cl、Br、I、-CH₂OH、-CH₂C₆H₅、-CN、-CF₃、-CO₂H、-CONH₂、-CONHCH₃、-NO₂、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-SCH₃、-S(O)CH₃、-OCH₂CH₂-N(CH₃)₂和-S(O)₂CH₃;

[0076] 或者,R¹⁰和R¹³与它们所连接的氮原子一起形成C₂-C₂₀杂环基环;

[0077] 条件是当R¹为-(C₁-C₁₂亚烷基)-(C₂-C₂₀杂环基)时,则R³不是取代的或未取代的吲哚基。

[0078] R¹的示例性实施方案包括H、C₁-C₁₂烷基,例如CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃和-CH₂CH(CH₃)₂、被一个或多个-OH或F取代的C₁-C₁₂烷基,例如-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH和-CH₂CH₂CO₂H,以及2-吗啉代乙基。

[0079] R¹的示例性实施方案也包括任选取代的苯基。

[0080] R¹的示例性实施方案也包括-(C₁-C₁₂亚烷基)-(C₂-C₂₀杂环基)例如-CH₂-(哌嗪-1-基),其中哌嗪-1-基是任选取代的,例如-CH₂-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)。

[0081] 示例性实施方案R²包括C₁-C₁₂烷基,例如CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃和-CH₂CH(CH₃)₂、被一个或多个-OH或F取代的C₁-C₁₂烷基,例如-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH和-CH₂CH₂CO₂H,以及2-吗啉代乙基。

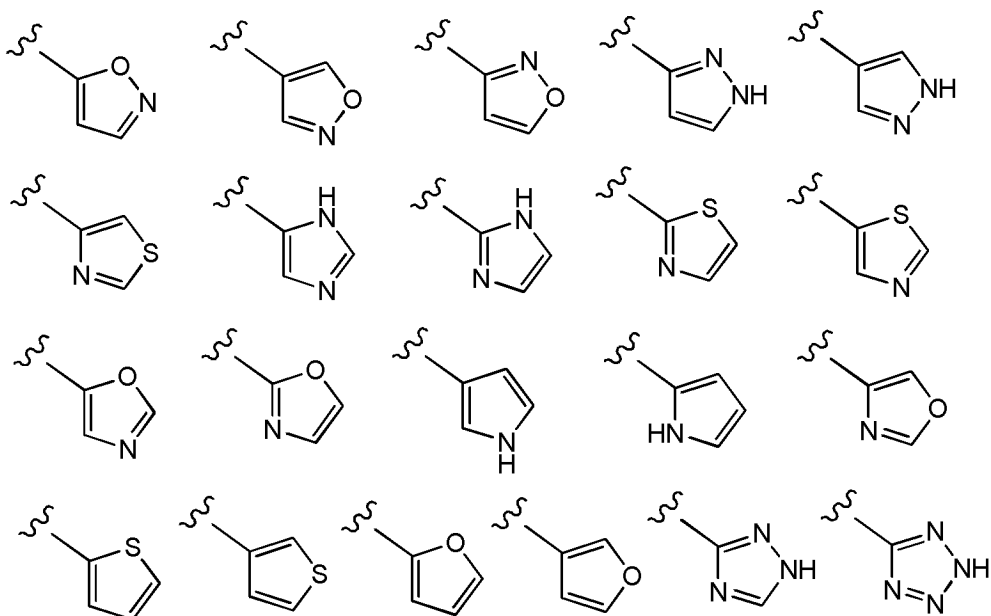
[0082] R²的示例性实施方案也包括-(C₁-C₁₂亚烷基)-(C₂-C₂₀杂环基),例如-CH₂-(哌嗪-1-基),其中哌嗪-1-基是任选取代的,例如-CH₂-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)。

[0083] 示例性实施方案包括R³是任选取代的C₆-C₂₀芳基的那些。所述C₆-C₂₀芳基包括苯基、萘基、蒽基、联苯基、茚基、茚满基、1,2-二氢萘基和1,2,3,4-四氢萘基,例如被一个或多个-OH取代的苯基。

[0084] 示例性实施方案包括R³是单环杂芳基的那些,其中所述单环杂芳基选自吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噁唑基、噁二唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基和四唑基。

[0085] 示例性实施方案包括R³为单环杂芳基的那些,其中所述单环杂芳基选自下述结构:

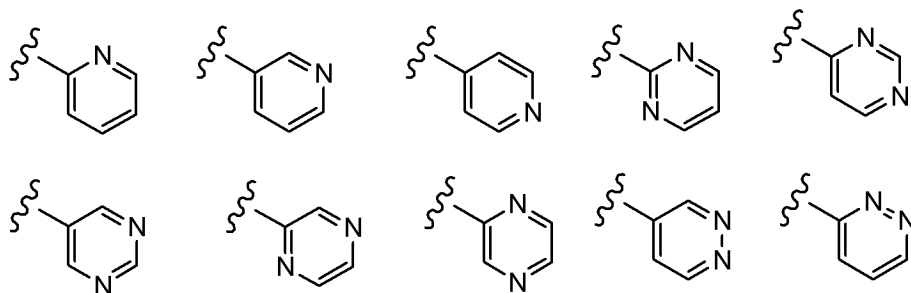
[0086]



[0087] 其中波浪线表示连接位。

[0088] 示例性实施方案包括 R^3 为单环杂芳基的那些, 其中所述单环杂芳基选自下述结构:

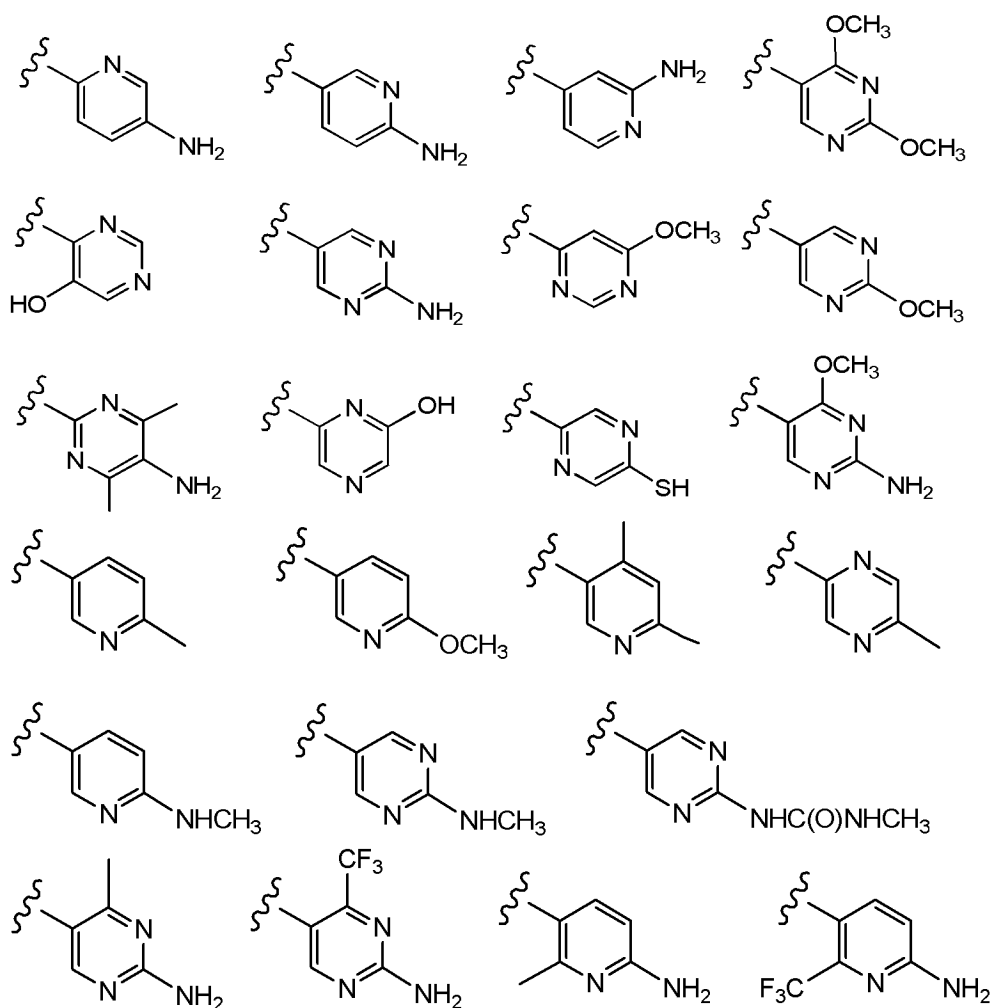
[0089]



[0090] 其中波浪线表示连接位。

[0091] 示例性实施方案包括 R^3 为单环杂芳基的那些, 其中所述单环杂芳基选自下述结构:

[0092]

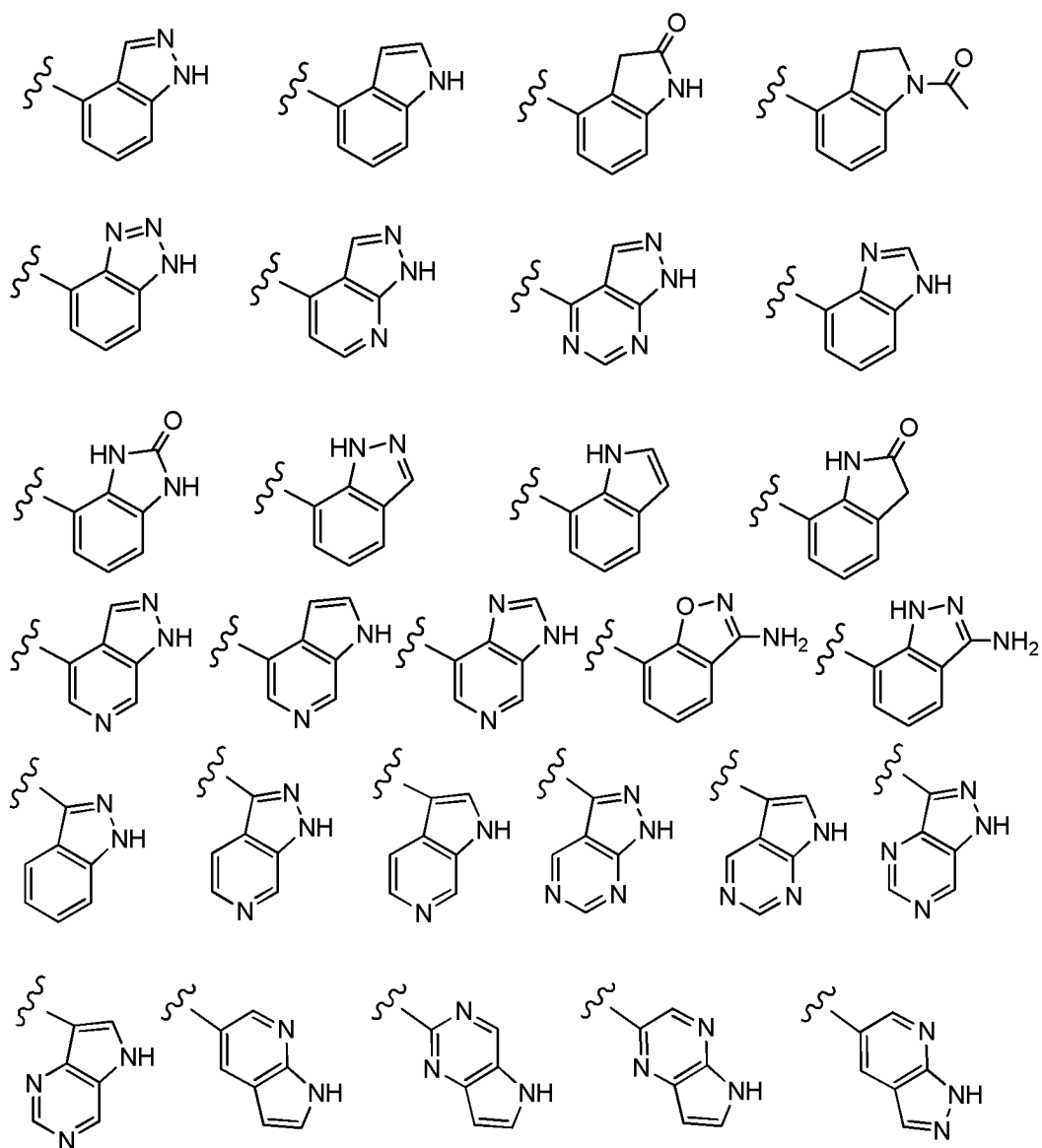


[0093] 其中波浪线表示连接位。

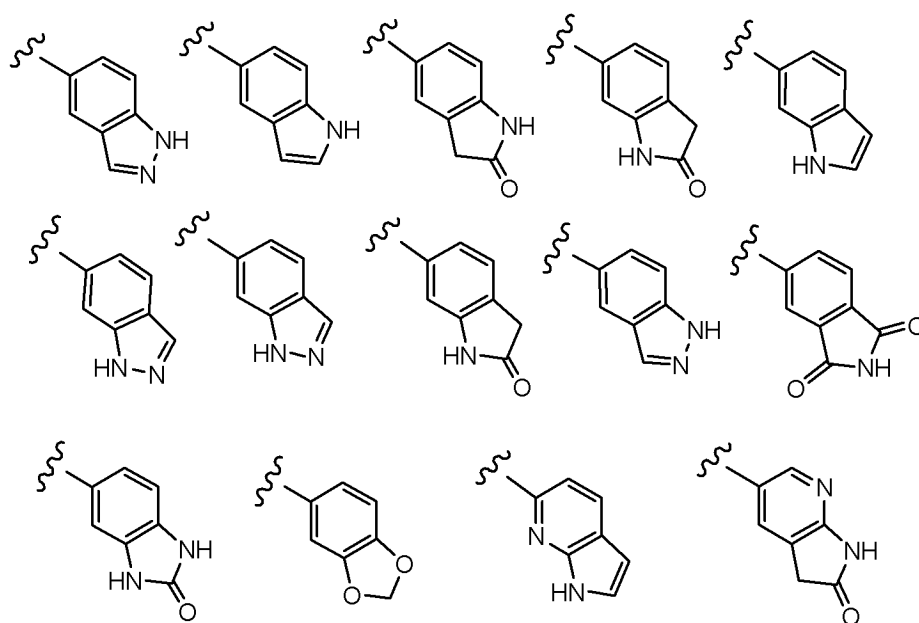
[0094] 示例性实施方案包括 R^3 为被选自 F、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 和 $-CH_3$ 中的一个或多个基团取代的 C_1 - C_{20} 杂芳基的那些。

[0095] 示例性实施方案包括 R^3 为碳联的稠合二环 C_4 - C_{20} 杂环基或碳联的稠合二环 C_1 - C_{20} 杂芳基的那些,所述碳联的稠合二环 C_4 - C_{20} 杂环基或碳联的稠合二环 C_1 - C_{20} 杂芳基选自:

[0096]



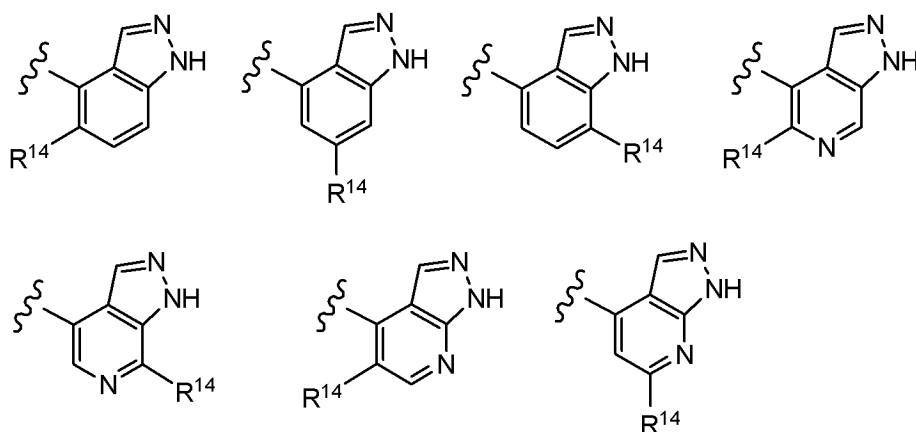
[0097]



[0098] 其中波浪线表示连接位。

[0099] 示例性实施方案包括 R^3 选自以下结构的那些：

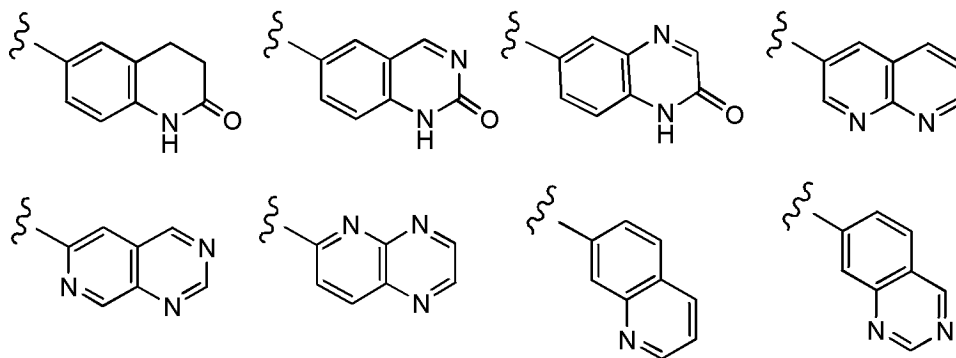
[0100]



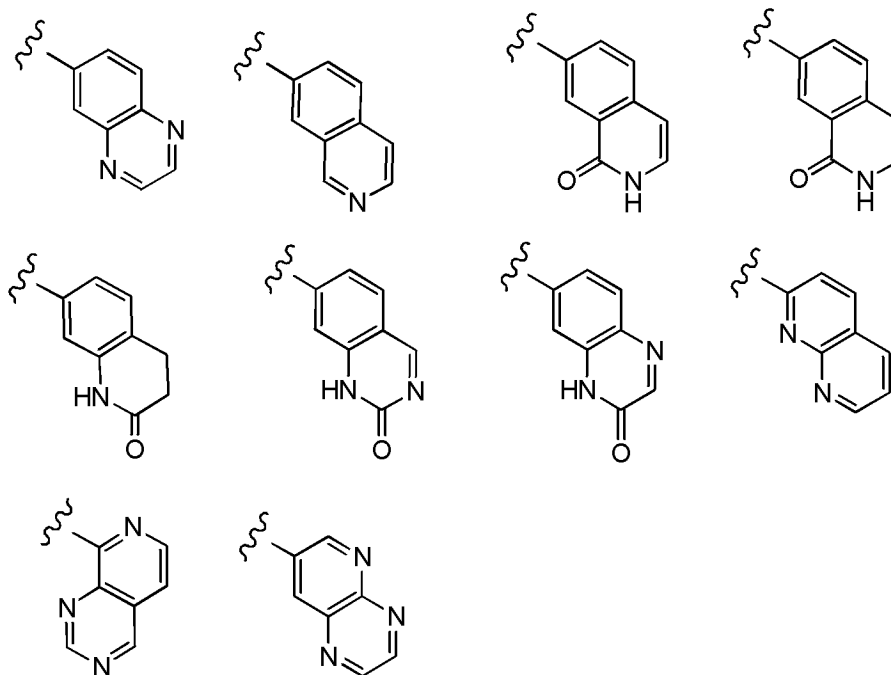
[0101] 其中波浪线表示连接位, 以及 R^{14} 选自 F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

[0102] 示例性实施方案包括 R^3 为碳联的稠合二环 $\text{C}_4\text{-C}_{20}$ 杂环基或碳联的稠合二环 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 杂芳基的那些, 其中所述碳联的稠合二环 $\text{C}_4\text{-C}_{20}$ 杂环基或碳联的稠合二环 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 杂芳基选自：

[0103]



[0104]



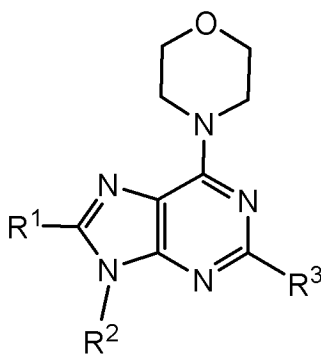
[0105] 其中波浪线表示连接位。

[0106] 示例性实施方案包括 R^3 为 1H- 吡唑 -4- 基或 1H- 吡啶 -4- 基的那些。

[0107] 示例性实施方案包括 R^4 为 $-NR^{10}R^{13}$, 以及其中 $-NR^{10}R^{13}$ 形成 C_2-C_{20} 杂环基环例如吗啉基、4- 甲基哌嗪 -1- 基、4- 甲基磺酰基哌嗪 -1- 基或 4-(吡啶 -2- 基) 哌嗪 -1- 基的那些。

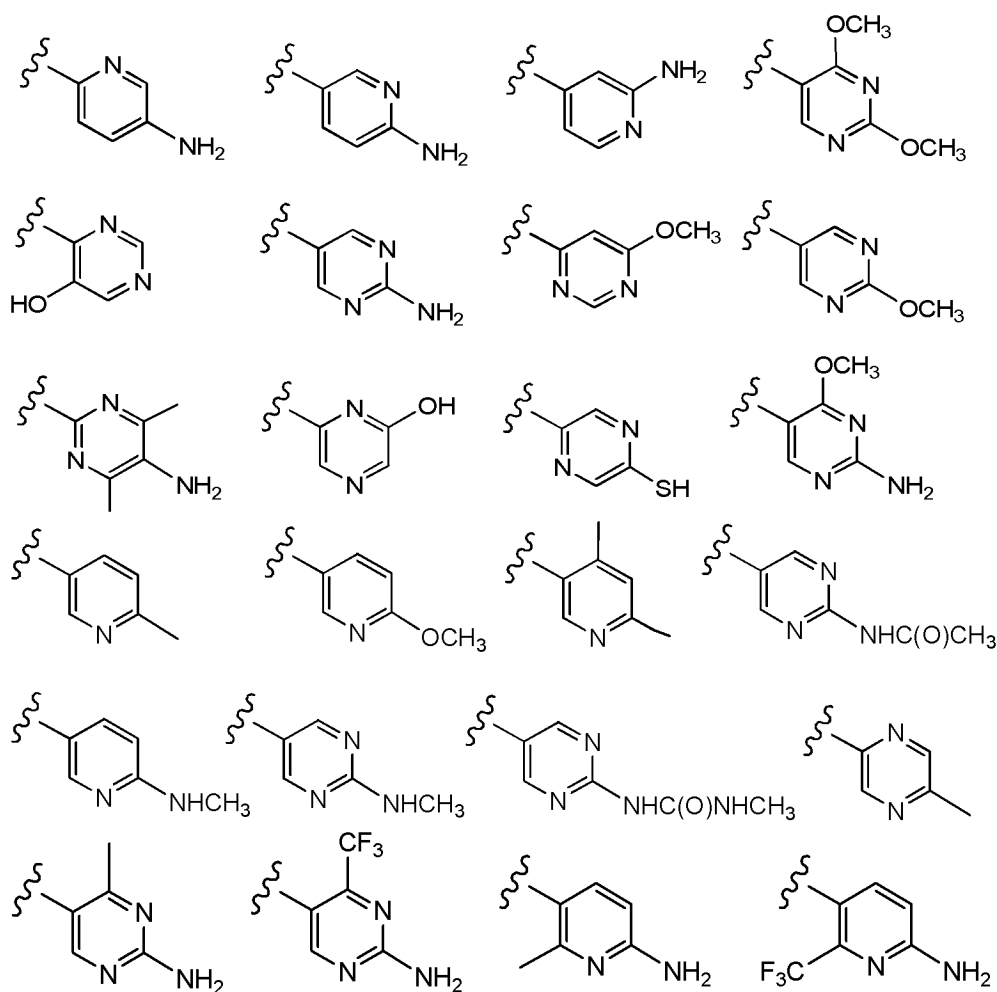
[0108] 示例性实施方案包括下述结构：

[0109]



[0110] 其中 R^3 为单环杂芳基, 其选自：

[0111]



[0112] 其中波浪线表示连接位,以及其中 R^1 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_6 - C_{20} 芳基、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $-(C_3-C_{12}$ 碳环基)、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $-(C_2-C_{20}$ 杂环基)、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $C(=O)$ - $-(C_2-C_{20}$ 杂环基)、 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $-(C_6-C_{20}$ 芳基) 和 $-(C_1-C_{12}$ 亚烷基)- $-(C_1-C_{20}$ 杂芳基), 其中所述烷基、烯基、炔基、亚烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个独立选自下述的取代基取代: F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 和 $-S(=O)_2CH_3$ 。

[0113] 本发明的式 I 化合物可含有不对称或手性中心, 因此以不同立体异构形式存在。预期的是, 本发明化合物的所有立体异构形式, 包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体及它们的混合物如外消旋混合物, 形成了本发明的部分。

[0114] 此外, 本发明包括所有几何异构体和位置异构体。例如, 若式 I 化合物含有双键或稠环, 则其顺式和反式形式以及其混合物都包括在本发明的范围中。单一的位置异构体和位置异构体的混合物也都在本发明的范围中。

[0115] 在本申请所示的结构中, 当任何具体手性原子的立体化学未指定时, 则预期了所有立体异构体并且都包括在本发明的化合物中。当立体化学被表示具体构型的实体楔 (solid wedge) 或虚线指定时, 则所述立体异构体被如此指定和定义。

[0116] 本发明化合物可以呈非溶剂化形式以及与药用溶剂如水、乙醇等形成的溶剂化形式存在, 预期的是本发明包括溶剂化和非溶剂化形式。

[0117] 本发明化合物可以呈互变异构形式存在,并且所有这些形式都包括在本发明的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可通过低能垒互相转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体)包括通过质子迁移进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子的重组进行的互相转化。

[0118] 本发明还包括同位素标记的本发明化合物,其与本申请所述的化合物相同,但是事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中常见原子质量或质量数的原子代替。预期任何具体原子或元素的所有同位素都包括在本发明化合物和它们的用途的范围内。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I 和 ¹²⁵I。某些同位素标记的本发明化合物(例如,用³H 和 ¹⁴C 标记的化合物)用于化合物和/或底物的组织分布测定。氚标记的(³H) 和碳-14(¹⁴C) 同位素由于其易于制备及可检测性,从而是有用的。此外,用较重的同位素如氘(即,²H) 取代可得到起因于较好的代谢稳定性(例如,体内半衰期增加或剂量需求降低)的某些治疗优点,因此在一些情况中可以是优选的。发射正电子的同位素如¹⁵O、¹³N、¹¹C 和 ¹⁸F 用于正电子发射成像(PET) 研究以检查底物受体的占据。同位素标记的本发明化合物通常可通过遵循与方案中和/或下文本申请的实施例中披露的操作所类似的操作,通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0119] 式 I 的嘌呤化合物的制备

[0120] 式 I 的嘌呤化合物可通过包括与化学领域公知的方法所类似的方法的合成途径,特别是根据本申请所包含的说明书来合成。原料通常获自商业来源如 Aldrich Chemicals(Milwaukee, WI) 或容易地使用本领域技术人员公知的方法制备(例如,通过通常在 Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N. Y. (1967-2006ed.), 或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, 包括附录(也可通过 Beilstein 在线数据库获得)中描述的方法制备)。

[0121] 在某些实施方案中,式 I 化合物可利用制备嘌呤类的公知操作容易地制备(Hammarstrom 等人(2007)Tetrahedron Lett. 48(16):2823-2827;Cerna 等人(2006)Organic Letters 8(23):5389-5392;Chang 等人(2006)J. Med. Chem. 49(10):2861-2867;Yang 等人(2005)J. Comb. Chem. 7:474-482;Liu 等人(2005)J. Comb. Chem. 7:627-636;Hocek 等人(2004)Synthesis 17:2869-2876;Hammarstrom 等人(2003)Tetrahedron Lett. 44:8361-8363;Hammarstrom 等人(2002)Tetrahedron Lett. 43:8071-8073;Booth 等人(1987)J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1:Organic and Bio-Organic Chem. 7:1521-1526;Booth 等人(1981)J. Chem. Soc., Chemical Communications 15:788-789;Yoneda 等人(1976)J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1:Organic and Bio-Organic Chem. 14:1547-1550;Taylor 等人(1971)J. Org. Chem. 36(21):3211-3217;Lister, J. H.; Fenn, M. D. The purines, Supplementary 1, John Wiley&Sons, 1996, Volume 54;The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Editors Weissberger, A.;Taylor E. C., WileyInterscience, 1971, Volume 24;Legraverend, M.;Grierson, D. S. (2006)Bioorg. Med. Chem. 14:3987-4006;Hocek, M. (2003)Eur. J. Org. Chem. 245-254;US7122665;US

6743919 ;US 5332744 ;US 4728644 ;US 3016378 ;US2008/0058297 ;US 2003/0139427 ;WO 2008/043031) ;以及其它杂环类,所述杂环类描述于 Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editors Katritzky and Rees, Elsevier, 1997, 例如 Volume 3 ;Liebigs Annalen der Chemie, (9) :1910-16, (1985) ;Helvetica Chimica Acta, 41 :1052-60, (1958) ;Arzneimittel-Forschung, 40 (12) :1328-31, (1990), 在此将这些文献清楚地引入作为参考。用于合成嘌呤类化合物的合成化学转换和保护基方法学(保护与脱保护)以及必要的试剂和中间体是本领域已知的,并且包括,例如描述于 R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers(1989) ;T.W. Greene and P. G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons(1999) ;和 L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons(1995) 及其后续版本中的那些。

[0122] 式 I 的化合物可单独制备或作为包含至少 2 种,例如 5 至 1,000 种或 10 至 100 种化合物的化合物库来制备。式 I 的化合物库可通过本领域技术人员已知的操作,使用溶液相或固相化学,通过组合的“分裂和混合(split and mix)”途径来制备,或通过多平行合成(multiple parallel syntheses)来制备。由此根据本发明的另一个方法,其提供了含有至少 2 种化合物或其药用盐的化合物库。

[0123] 嘌呤化合物可使用 2,4,8- 三氯嘌呤作为起始物质来制备。其中三个氯可被不同取代基置换。更具体地,最具有反应性的氯(即,4 位的氯)被吗啉代基团取代,形成吗啉代嘌呤。

[0124] 出于说明的目的,图 1-2 示出了制备式 I 的嘌呤化合物及关键中间体的一般方法。对于单独反应步骤的更详细说明而言,参见一般操作和实施例部分。本领域技术人员应该理解,可使用其它合成途径来合成本发明化合物。尽管在附图、一般操作和实施例中描述和讨论了具体原料和试剂,但是可容易地替换为其它原料和试剂,从而提供多种衍生物和/或反应条件。此外,通过下文描述的方法制备的许多示例化合物可根据本公开使用本领域技术人员公知的常规化学来进一步修饰。

[0125] 在制备式 I 化合物时,对中间体的远距离官能团(例如,伯胺或仲胺)的保护可能是必要的。对所述保护的需要将随着远距离官能团(remote functionality)的性质和制备方法的条件而变化。合适的氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄基氧基羰基(CBZ)和 9- 苄基甲氧基羰基(Fmoc)。对所述保护的需要由本领域技术人员容易地确定。对于保护基及其用途的一般描述,参见 T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。

[0126] 图 1 示出了制备多官能化的嘌呤的一般方法,通过用四氢吡喃基团(THP)保护 2,6- 二氯 -9H- 嘌呤的 N-9 氮开始。用吗啉置换更具有反应活性的氯,这生成了 4-(2- 氯 -9-(四氢 -2H- 吡喃 -2- 基)-9H- 嘌呤 -6- 基)吗啉。用强碱除去 C-8 质子,并与各种亲电子试剂(R¹)反应。在用温和的酸(mild acid)中和后,使 N-9 与各种亲电子试剂(R²)反应,由此对 N-9 进行烷基化。将 C-2 氯与各种硼酸酯试剂和钯催化剂通过一般操作 A 进行 Suzuki 偶联,得到 R³ 基团,即 C₆-C₂₀ 芳基、碳联的 C₂-C₂₀ 杂环基或碳联的 C₁-C₂₀ 杂芳基。

[0127] 图 2 示出了合成多官能化的嘌呤的替代方法。将 2,6- 二氯 -9H- 嘌呤在 N-9

保护为 THP, 以及用吗啉置换更具有反应活性的氯, 生成 4-(2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉。用 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)嘧啶-2-胺和钯催化剂进行 Suzuki 偶联, 生成 5-(6-吗啉代-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺。将嘧啶氨基保护为二-Boc 氨基, 并且在温和和酸水解的条件下脱除 THP, 使得 N-9 与各种亲电子试剂 (R^2) 进行烷基化。用 TFA 处理, 脱除 Boc 基团。

[0128] 分离方法

[0129] 在制备本发明化合物的方法中, 将反应产物彼此分离和 / 或与原料分离可能是有益的。通过本领域常见技术将每步或多步中期望的产物分离和 / 或纯化为期望的同质性程度。通常所述分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或色谱法。色谱法可涉及任何数目的方法, 包括例如: 反相和正相; 尺寸排阻 (size exclusion); 离子交换; 高、中和低压液相色谱方法和装置; 小规模分析; 模拟移动床 (SMB) 和制备性薄层或厚层色谱, 以及小规模薄层和快速色谱技术。

[0130] 另一类分离方法涉及用所选择的试剂处理混合物, 从而与期望的产物、未反应的原料、反应副产物等结合或使得期望的产物、未反应的原料、反应副产物等分离。所述试剂包括吸附剂 (adsorbent) 或吸收剂 (absorbent), 如活性炭、分子筛、离子交换介质等。可供选择地, 所述试剂可以是酸 (在碱性物质的情况下), 碱 (在酸性物质的情况下), 结合剂如抗体、结合蛋白, 选择性螯合剂如冠醚, 液 / 液离子交换试剂 (LIX) 等。对适当的分离方法的选择依赖于所涉及物质的性质。例如, 沸点和分子量 (在蒸馏和升华中)、存在或不存在极性官能团 (在色谱法中)、在酸性和碱性介质中物质的稳定性 (在多相萃取中) 等等。

[0131] 可通过本领域技术人员公知的方法 (如色谱法和 / 或分级结晶), 基于非对映异构体的物理化学差别, 将非对映异构混合物分离为其单独的非对映异构体。对映异构体可通过以下方式分离: 通过使对映异构体混合物与适当的光学活性的化合物 (例如, 手性助剂如手性醇或 Mosher's 酰氯) 反应将其转化为非对映异构混合物, 分离非对映异构体, 然后将单独的非对映异构体转化 (例如, 水解) 为相应的纯的对映异构体。此外, 一些本发明化合物可以是阻转异构体 (例如, 取代的联芳 (biaryl)) 并视为本发明的部分。对映异构体也可通过使用手性 HPLC 柱分离。

[0132] 单一的立体异构体, 例如, 基本上不含其立体异构体的对映异构体, 可通过以下方式获得: 使用诸如形成非对映异构体的方法, 用光学活性的拆分剂来拆分外消旋混合物 (Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可通过任何合适的方法分开和离析, 所述方法包括: (1) 与手性化合物形成离子性非对映异构的盐, 然后通过分级结晶或其它方法分离, (2) 与手性衍生试剂形成非对映异构的化合物, 分离所述非对映异构体, 然后转化为纯的立体异构体, (3) 在手性条件下直接分离基本上纯的或富含的立体异构体。参见: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

[0133] 在条件 (1) 的情况下, 非对映异构的盐可通过以下方式形成: 使对映异构纯的手性碱如马钱子碱 (brucine)、奎宁、麻黄碱、番木鳖碱 (strychnine)、 α -甲基- β -苯基乙

胺（安非他明）等与带有酸性官能团的不对称化合物如羧酸和磺酸反应。可通过分级结晶或离子色谱法诱导非对映异构体的盐分离。对于氨基化合物的光学异构体的分离而言，加入手性羧酸或磺酸如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸可引起非对映异构体的盐的形成。

[0134] 可供选择地，通过方法（2），使待拆分的底物与手性化合物的一种对映异构体反应，形成非对映异构对（E. and Wilen, S. “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322）。非对映异构化合物可通过以下方式形成：使不对称化合物与对映异构纯的手性衍生试剂如薄荷基衍生物反应，接着分离非对映异构体，然后水解得到纯的或富集的对映异构体。确定光学纯度的方法涉及制备外消旋混合物的手性酯，如在碱的存在下制备薄荷基酯例如（-）氯甲酸薄荷基酯，或 Mosher 酯，乙酸 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基酯（Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165），然后就两种阻转异构的对映异构体或非对映异构体的存在而分析 ^1H NMR 光谱。阻转异构化合物的稳定的非对映异构体可遵循分离阻转异构的萘基-异喹啉（WO 96/15111）的方法通过正相和反相色谱分开和离析。通过方法（3），两种对映异构体的外消旋混合物可使用手性固定相通过色谱来分离（“Chiral Liquid Chromatography” (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378）。富集的或纯化的对映异构体可通过用于区分带有不对称碳原子的其它手性分子的方法（如旋光性或圆二色性）来区分。

[0135] 生物学评价

[0136] 有可能通过多种直接和间接的检测方法确定式 I 的化合物抑制 PI3 激酶活性的活性。针对本申请描述的某些示例性化合物的 PI3K 结合活性（实施例 52）和体外抗肿瘤细胞活性（实施例 53）而对这些化合物进行了测定。PI3K 结合活性的范围小于 1nM（纳摩尔）至约 10 μM （微摩尔）。本发明的某些示例性化合物具有小于约 10nM 的 PI3K 结合活性 IC_{50} 值。本发明的某些化合物具有小于约 100nM 的基于肿瘤细胞活性的 IC_{50} 值。

[0137] 式 I 的示例性化合物的细胞毒性或抑制细胞活性如下测量：在细胞培养基中建立增殖性哺乳动物肿瘤细胞系，加入式 I 化合物，将细胞培养约 6 小时至约 5 天的一段时间；然后测量细胞生存力（实施例 53）。基于细胞的体外测定用于测量生存力即增殖（ IC_{50} ）、细胞毒性（ EC_{50} ）和对细胞凋亡的诱导（胱天蛋白酶活化）。

[0138] 式 I 的示例性化合物的体外效能通过细胞增殖测定、CellTiter-Glo[®] 发光细胞生存力测定（购于 Promega Corp., Madison, WI）来测量（实施例 53）。这种同种测定方法基于鞘翅目萤光素酶（Coleoptera luciferase）的重组表达（US5583024; US 5674713; US 5700670）并且基于存在的 ATP（代谢活性细胞的指示物）的定量来确定培养物中生存细胞的数目（Crouch 等人（1993）J. Immunol. Meth. 160:81-88; US 6602677）。CellTiter-Glo[®] 测定在 96 或 384 孔板中进行，使其顺应自动化高通量筛选（HTS）（Cree 等人（1995）AntiCancer Drugs 6:398-404）。所述同种测定操作涉及将单一的试剂（CellTiter-Glo[®] Reagent）直接加到在补充有血清的培养基中培养的细胞中。洗涤细胞，除去培养基，不需要多次移液步骤。在加入试剂并混合后在 10 分钟内系统检测到在 384 孔板中至少 15 细胞/孔。

[0139] 同种“加入-混合-测量”板引起细胞溶解以及与存在的 ATP 的量成比例的发光信号的产生。ATP 的量直接与培养物中存在的细胞的数目成比例。CellTiter-Glo[®] 测定产生了由萤光素酶反应产生的“辉光型（glow-type）”发光信号，取决于细胞类型和所用的培

培养基,所述发光信号具有通常超过五小时的半衰期。生存的细胞以相对发光单位 (RLU) 反映。底物甲虫萤光素 (BeetleLuciferin) 通过重组萤火虫萤光素酶进行氧化脱羧,伴随 ATP 向 AMP 的转化以及光子的产生。延长的半衰期消除了使用试剂注射器的需要并且为多个板的连续或批量模式处理提供了灵活性。该细胞增殖测定可与各种多孔板如 96 或 384 孔板一起使用。数据可通过发光计或 CCD 照相显像装置记录。发光产量表现为随时间测量的相对光单位 (RLU)。

[0140] 式 I 的示例性化合物的抗增殖效应通过抗几种肿瘤细胞系 (包括 PC3、Detroit 562 和 MDAMB361.1) 的 CellTiter-Glo[®]测定 (实施例 53) 来测量。针对所测试的化合物确立 EC₅₀ 值。体外细胞效能活性的范围为约 100nM 至约 10 μ M。

[0141] 针对某些示例性化合物通过以下测定来测量某些 ADME 特性,所述测定包括: Caco-2 渗透性 (实施例 54)、肝细胞清除率 (实施例 55)、细胞色素 P450 抑制 (实施例 56)、细胞色素 P450 诱导 (实施例 57)、血浆蛋白结合 (实施例 58) 和 hERG 通道阻滞 (实施例 59)。

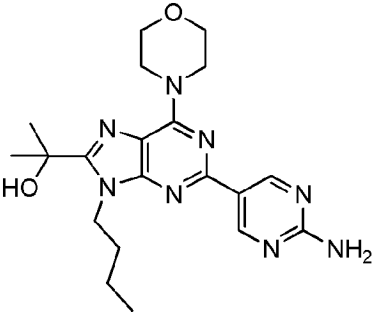
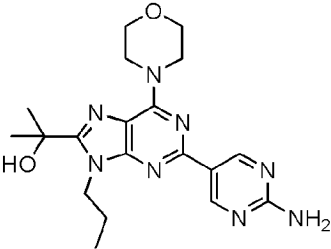
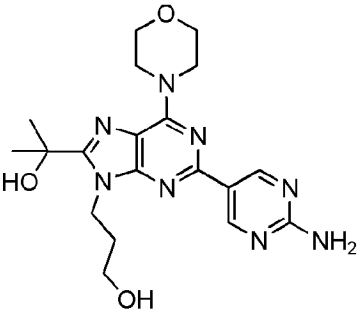
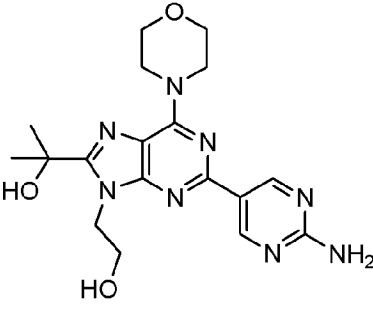
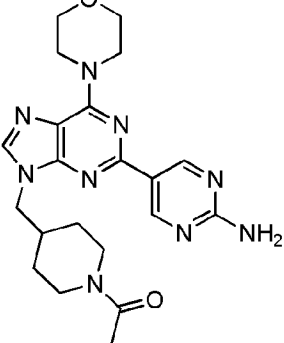
[0142] 对表 1 中编号 101-156 示例性的式 I 化合物,根据本发明的方法进行了制备、表征和测试其 PI3K 活性,这些化合物具有以下结构及其相应的名称 (ChemDraw Ultra, Version 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)。

[0143] 表 1

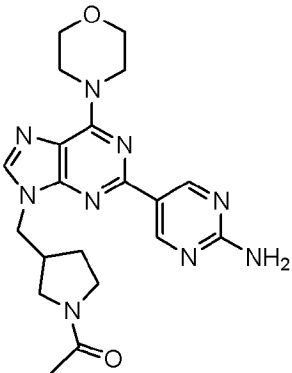
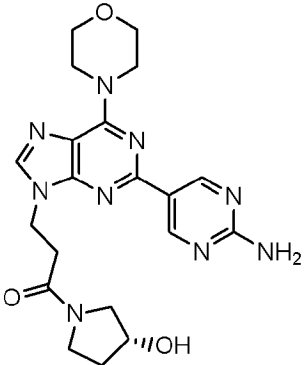
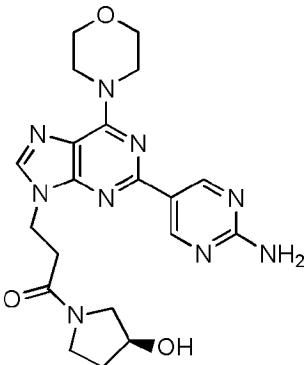
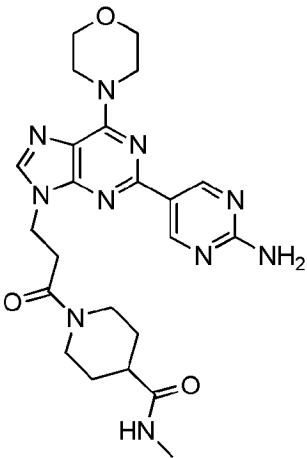
[0144]

编号	结构	名称
101		2-(9-(2-羟基乙基)-2-(1H-吲哚-4-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇
102		2-(2-(2-氨基-4-甲基咪唑-5-基)-9-(2-羟基乙基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇

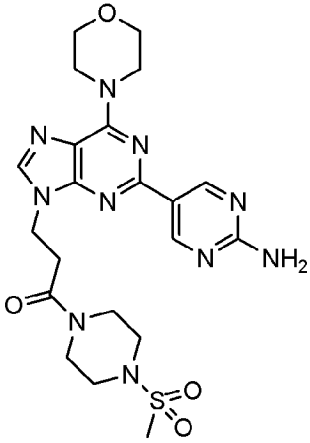
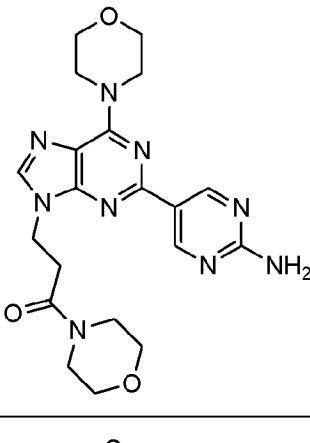
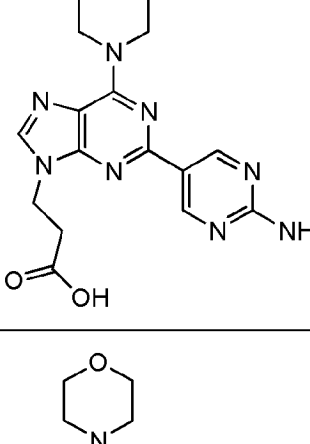
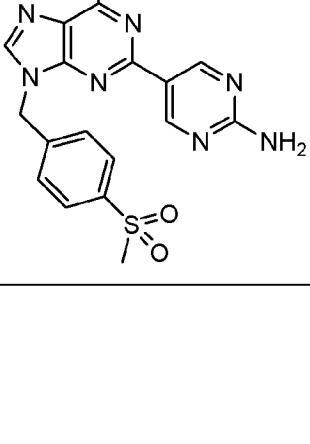
[0145]

103		2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-丁基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇
104		2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9-丙基-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇
105		3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-8-(2-羟基丙-2-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇
106		2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(2-羟基乙基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇
107		1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮

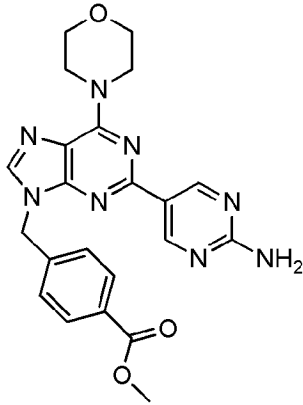
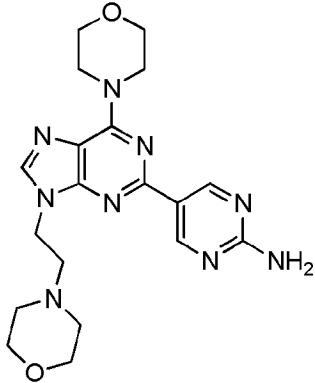
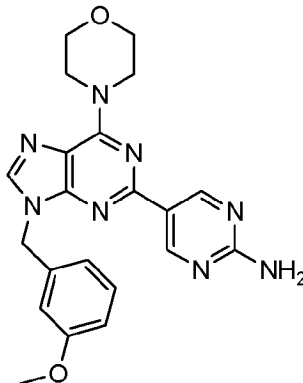
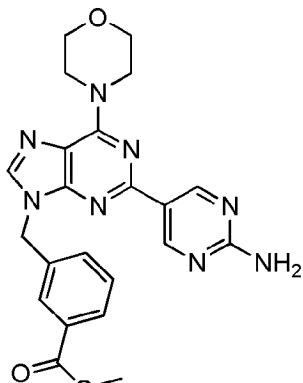
[0146]

108		1-(3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡咯烷-1-基)乙酮
109		(R)-3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮
110		(S)-3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮
111		1-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酰基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

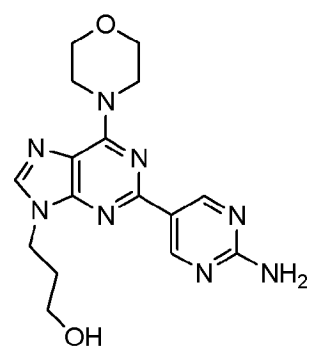
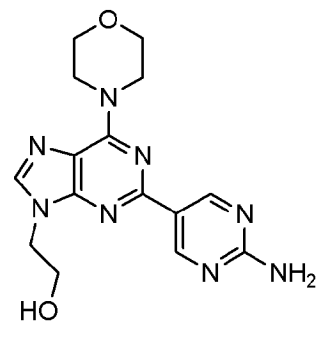
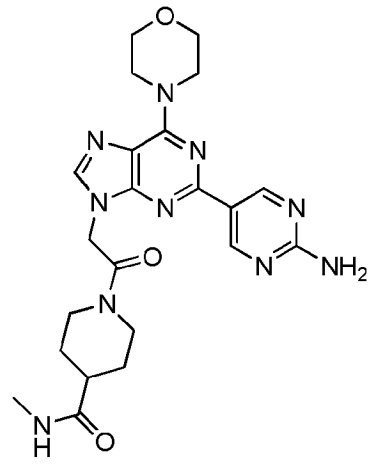
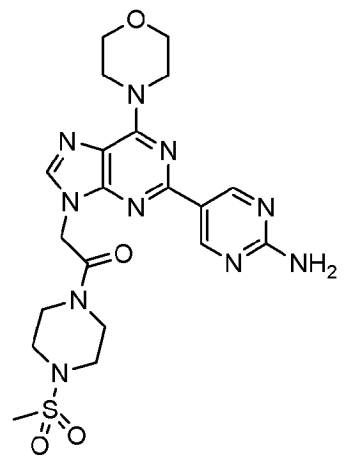
[0147]

112		3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)丙-1-酮
113		3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-吗啉代丙-1-酮
114		3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸
115		5-(9-(4-(甲基磺酰基)苄基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺

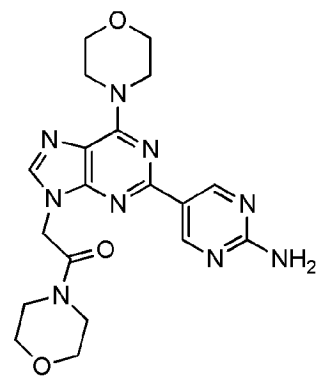
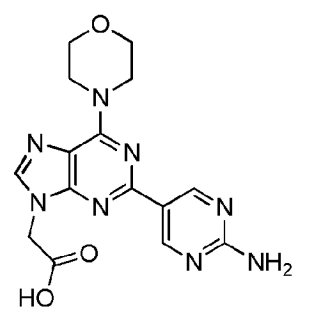
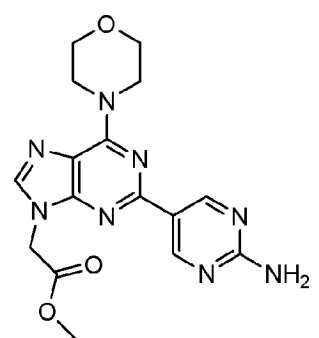
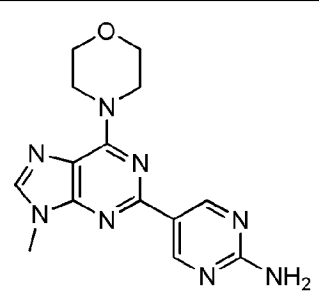
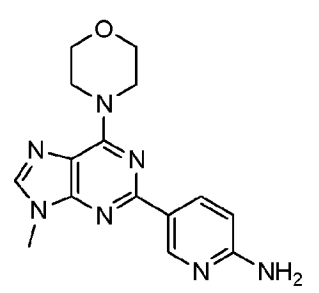
[0148]

116		4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯甲酸甲酯
117		5-(6-吗啉代-9-(2-吗啉代乙基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺
118		5-(9-(3-甲氧基苄基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺
119		3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯甲酸甲酯

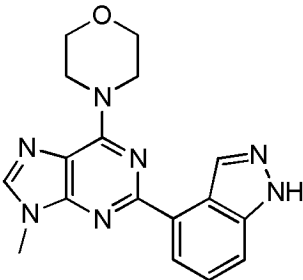
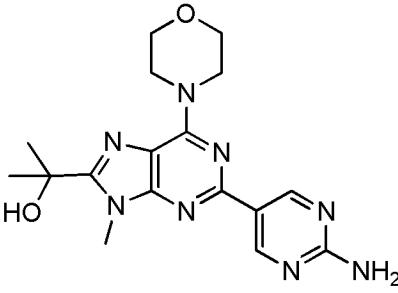
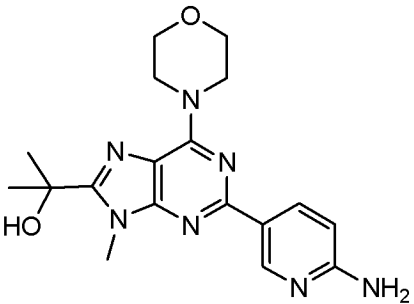
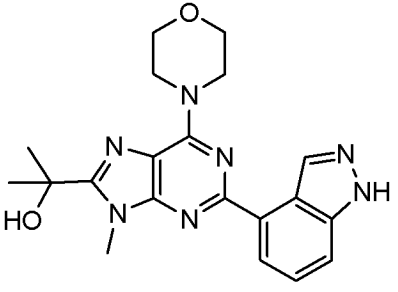
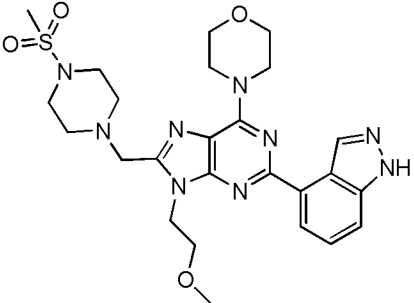
[0149]

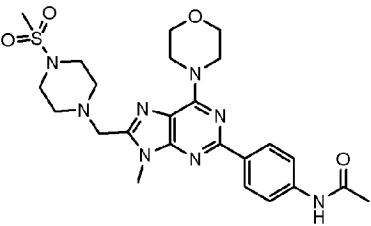
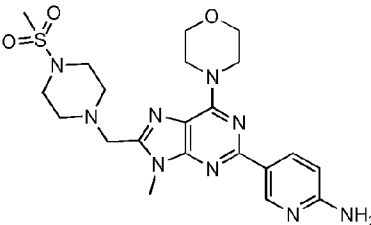
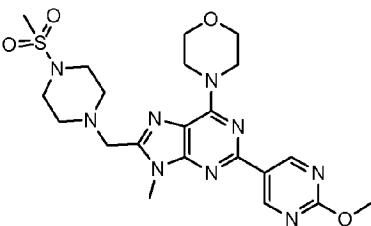
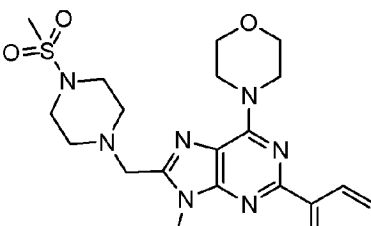
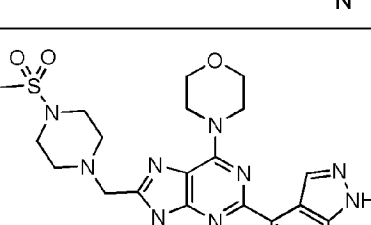
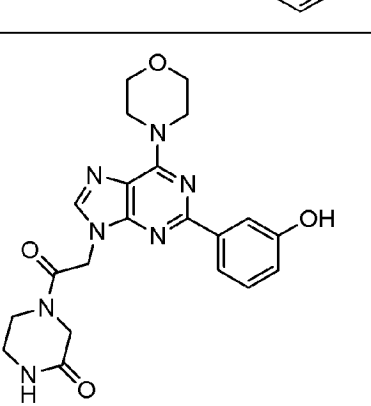
120		3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇
121		2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙醇
122		1-(2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酰基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺
123		2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)乙醇

[0150]

124		2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-吗啉代乙酮
125		2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸
126		2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸甲酯
127		5-(9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺
128		5-(9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)吡啶-2-胺

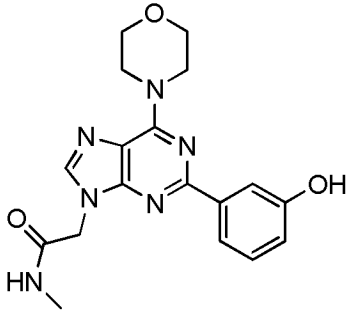
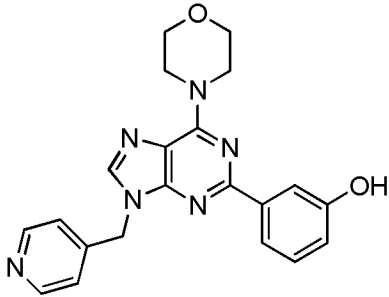
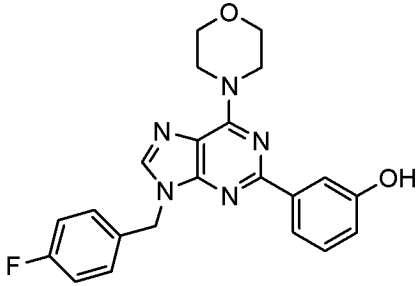
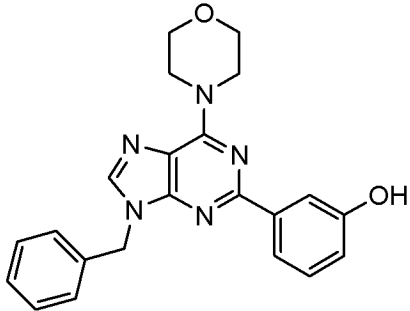
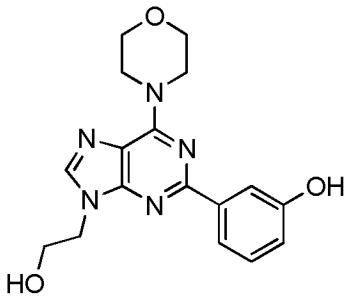
[0151]

129		4-(2-(1H-吲唑-4-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)吗啉
130		2-(2-(2-氨基咪唑-5-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇
131		2-(2-(6-氨基吡唑-3-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇
132		2-(2-(1H-吲唑-4-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇
133		4-(2-(1H-吲唑-4-基)-9-(2-甲氧基乙基)-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉

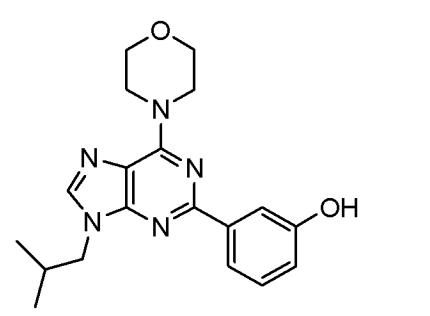
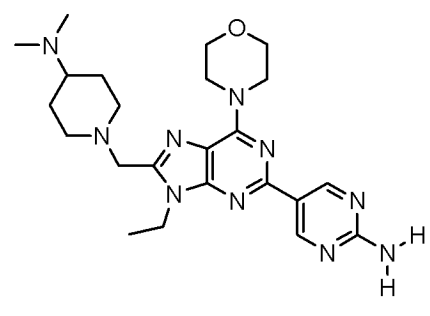
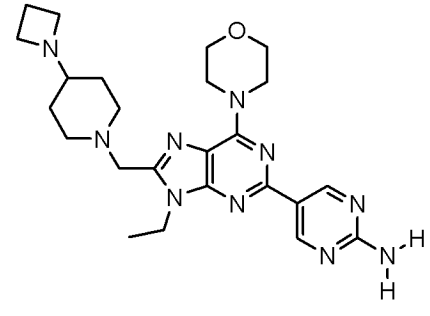
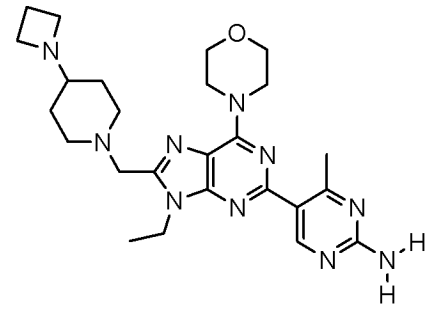
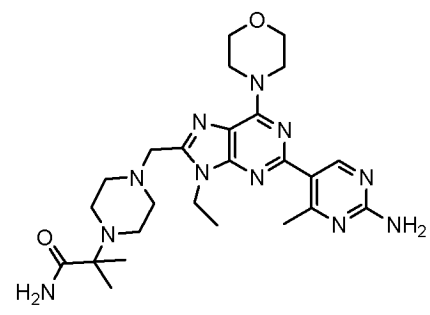
134		N-(4-(9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)苯基)乙酰胺
135		5-(9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)吡啶-2-胺
136		4-(2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉
137		4-(9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉
138		4-(2-(1H-喹唑-4-基)-9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉
139		4-(2-(2-(3-羟基苯基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酰基)哌嗪-2-酮

[0152]

[0153]

140		2-(2-(3-羟基苯基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-N-甲基乙酰胺
141		3-(6-吗啉代-9-(吡啶-4-基甲基)-9H-嘌呤-2-基)苯酚
142		3-(9-(4-氟苄基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)苯酚
143		3-(9-苄基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)苯酚
144		3-(9-(2-羟基乙基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)苯酚

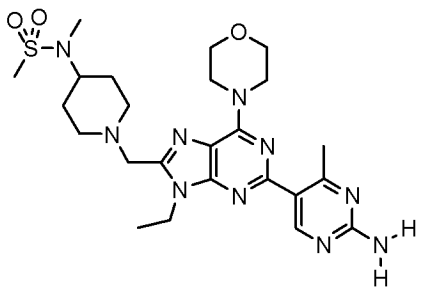
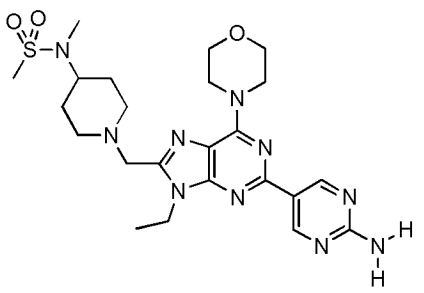
[0154]

145		3-(9-异丁基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)苯酚
146		5-(8-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺
147		5-(8-((4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺
148		5-(8-((4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺
149		2-(4-((2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基丙酰胺

[0155]

150		5-(8-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺
151		5-(8-(1,4'-联吡啶-1'-基甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺
152		5-(8-(1,4'-联吡啶-1'-基甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺
153		5-(9-乙基-6-吗啉代-8-((4-吗啉代哌啶-1-基)甲基)-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺
154		5-(9-乙基-6-吗啉代-8-((4-吗啉代哌啶-1-基)甲基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺

[0156]

155		N-(1-((2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲磺酰胺
156		N-(1-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲磺酰胺

[0157] 式 I 的化合物的给药

[0158] 本发明化合物可通过适于待治疗的病症的任何途径给药。合适的途径包括口服、肠胃外（包括皮下、肌肉、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外）、经皮、直肠、经鼻、局部（包括口腔和舌下）、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。对于局部免疫抑制治疗而言，化合物可通过损伤区给药（包括灌注或在移植前使移植物与抑制剂接触）来给药。应该理解的是优选的途径可随例如受体的条件而变化。当口服给药化合物时，可将其与药用载体或赋形剂配制成丸剂、胶囊剂、片剂等。当化合物肠胃外给药时，可将其与药用肠胃外媒介物一起配制，并且呈如下文详述的单位剂量可注射形式。

[0159] 治疗人类患者的剂量可为约 10 毫克至约 1000 毫克的式 I 化合物。典型的剂量可为约 100 毫克至约 300 毫克化合物。剂量可每日一次 (QID)、每日两次 (BID) 或更频繁给药，这取决于药物代谢动力学和药效学性质，包括具体化合物的吸收、分布、代谢和排泄。此外，毒性因素可能影响剂量和给药方案。当口服给药时，在指定时间期限内，丸剂、胶囊剂或片剂可每日服用，或以更低的频率服用。所述方案可重复多个治疗周期。

[0160] 用式 I 化合物治疗的方法

[0161] 本发明化合物用于治疗过度增殖性疾病、病症和 / 或障碍，包括但不限于，特征在于脂质激酶如 PI3 激酶的过度表达的疾病、病症和 / 或障碍。因此，本发明的另一个方面包括治疗或预防可通过抑制脂质激酶（包括 PI3）来治疗或预防的疾病或病症的方法。在一个实施方案中，所述方法包括给予需要治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体或药用盐。

[0162] 在一个实施方案中，将人类患者用式 I 的化合物和药用载体、辅料或媒介物治疗，其中所述式 I 的化合物以可检测性地抑制 PI3 激酶活性的量存在。

[0163] 可根据本发明的方法治疗的癌症包括，但不限于，乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道 (genitourinary tract) 癌、食管癌、喉 (larynx) 癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤 (keratoacanthoma)、肺癌、表皮样癌 (epidermoid carcinoma)、大细胞癌 (large cell carcinoma)、非小细胞肺

癌 (NSCLC)、小细胞肺癌、肺腺癌 (lung adenocarcinoma)、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌 (adenocarcinoma)、甲状腺癌、滤泡性癌 (follicular carcinoma)、未分化癌 (undifferentiated carcinoma)、乳头状癌、精原细胞瘤 (seminoma)、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝脏癌 (livercarcinoma) 和胆道癌、肾癌 (kidney carcinoma)、骨髓样病症 (myeloid disorder)、淋巴样病症 (lymphoid disorder)、毛细细胞癌、口腔癌和咽 (口部) 癌、唇癌、舌癌、口癌 (mouth)、咽癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑癌和中枢神经系统癌和霍杰金淋巴瘤和白血病。

[0164] 本发明的另一个方面提供了本发明化合物,其用于在患有本申请描述的疾病或病症的哺乳动物 (例如人) 中治疗所述疾病或病症。本发明还提供了本发明化合物在制备用于在患有本申请描述的病症的温血动物 (如哺乳动物,例如人) 中治疗所述疾病和病症的药物中的用途。

[0165] 药物制剂

[0166] 为了使用本发明化合物用于对哺乳动物 (包括人) 进行治疗性处置 (包括预防性处置), 通常根据标准药学实践将其配制为药物组合物。根据本发明的这一方面, 其提供了药物组合物, 其包含本发明化合物, 以及结合有药用稀释剂或载体。

[0167] 典型的制剂通过将本发明化合物与载体、稀释剂或赋形剂混合来制备。合适的载体、稀释剂和赋形剂是本领域技术人员公知的, 并且包括以下物质, 如碳水化合物、蜡、水溶性聚合物和 / 或水可溶胀聚合物 (swellable polymer)、亲水性物质或疏水性物质、明胶、油、溶剂、水等。所用的具体载体、稀释剂或赋形剂将取决于应用本发明化合物的方式和目的。通常基于本领域技术人员认为给予哺乳动物安全的溶剂 (GRAS) 来选择溶剂。一般而言, 安全溶剂为无毒性含水溶剂如水和可在水中溶解或混溶的其它无毒性溶剂。合适的含水溶剂包括水、乙醇、聚乙二醇 (例如, PEG 400、PEG 300) 等及其混合物。制剂还可包括以下物质中的一种或多种: 缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂 (opaquing agent)、助流剂、加工助剂 (processing aid)、着色剂、增甜剂、芳香剂、矫味剂和提供药物 (即本发明化合物或其药物组合物) 的优质外观或辅助制造药物产品 (即药物) 的其它已知添加剂。

[0168] 制剂可使用常规溶出和混合操作制备。例如, 将大块的药品 (即, 本发明化合物或化合物的经稳定形式 (例如, 与环糊精衍生物或其它已知复合剂 (complexation agent) 的复合物)) 在一种或多种上述的赋形剂存在下溶于合适的溶剂中。通常将本发明化合物配制成提供容易可控制药物的剂量且使患者能够依从所给出的方案的药物剂型。

[0169] 取决于用于给药药物的方法, 用于施用的药物组合物 (或制剂) 可按多种方式包装。一般地, 用于分配的物品包括容器, 容器内存放有适当形式的药物制剂。合适的容器是本领域技术人员公知的, 并且包括以下物质, 如瓶 (塑料的和玻璃的)、小袋 (sachet)、安瓿、塑料袋、金属圆筒等。容器还可包括防止不慎重取得包装中的内含物的防干扰装置 (tamper-proof assemblage)。此外, 在容器上具有描述容器中的内含物的标签。所述标签还可包括适当的注意事项。

[0170] 可制备本发明化合物的药物制剂用于多种给药途径和类型。例如, 具有期望的纯度的式 I 的化合物可任选与药用稀释剂、载体、赋形剂或稳定剂 (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.) 以冻干制剂、磨细的粉末剂

或水溶液剂形式混合。配制可如下进行：在环境温度在适当的 pH 以及在适当的纯度与生理学可接受的载体（即在采用的剂量和浓度下对受体是无毒性的载体）混合。制剂的 pH 主要取决于具体用途和化合物的浓度，但范围可为约 3 至约 8。在乙酸盐缓冲液中 pH 为 5 的制剂是合适的实施方案。

[0171] 化合物通常可储存为固体组合物、冻干制剂或水溶液剂。

[0172] 本发明的药物组合物将按照与良好医学实践一致的方式（即量、浓度、时间表、过程、媒介物和给药途径）来配制、确定剂量和给药。在此背景下考虑的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床情况、病症的起因、药物的递送位点、给药方法、给药的时间表和医学实践者已知的其它因素。所给药的化合物的“治疗有效量”将由这些考虑因素控制，并且是预防、改善或治疗过度增殖性病症所需的最小量。

[0173] 作为通常的建议，每剂量肠胃外给药的初始药理学有效量的抑制剂为约每日 0.01-100 毫克/kg，即约 0.1 至 20 毫克/kg 患者体重，所使用的化合物的典型的最初范围为 0.3 至 15 毫克/kg/日。

[0174] 可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定性在所用的剂量和浓度下对受体是无毒性的，并且包括缓冲剂如磷酸盐、枸橼酸盐和其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和蛋氨酸(methionine)；防腐剂（如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化六甲双铵(hexamethonium chloride)；苯扎氯铵、苄索氯胺；苯酚、丁醇或苄醇；对羟基苯甲酸烷基酯，如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；儿茶酚；间苯二酚(resorcinol)；环己醇；3-戊醇和间甲酚)；低分子量（少于约 10 个残基）多肽；蛋白质，如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，如 EDTA；糖如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成盐的抗衡离子，如钠；金属络合物（例如，Zn-蛋白质络合物）；和/或非离子型表面活性剂，如 TWEEN™、PLURONICS™ 或聚乙二醇(PEG)。活性药物成分还可包埋在通过例如凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中，例如在胶体药物递送系统（例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊(nanocapsules)）中或在巨乳液(macroemulsion)中，分别为羟基甲基纤维素或明胶微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。所述技术披露于 Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980) 中。

[0175] 可制备式 I 化合物的缓释制剂。缓释制剂的合适实例包括含有式 I 化合物的固态疏水性聚合物的半渗透性基质，其中基质以成形的物品形式（例如薄膜或微胶囊）存在。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶（例如，聚（甲基丙烯酸 2-羟基乙酯）或聚（乙烯醇））、聚交酯(US3,773,919)、L-谷氨酸和 γ -乙基-L-谷氨酸的共聚物、非降解性乙烯-乙酸乙烯酯、降解性乳酸-羟乙酸共聚物如 LUPRON DEPOT™（由乳酸-羟乙酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球）和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0176] 所述制剂包括适于本申请详述的给药途径的制剂。制剂可适宜地以单位剂量形式存在并可通过药学领域公知的任何方法制备。技术和制剂通常参见 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., Easton, PA)。所述方法包括使活性成分与构成一种或多种助剂(accessory ingredient)的载体结合的步骤。通常制剂如下制备：使活性成分与液态载体或微细分散的固态载体或与这两种载体同时均匀和紧密的结合，然

后必要时,对产品进行成型。

[0177] 适于口服给药的式 I 的化合物的制剂可制备为离散的单位,如各自含有预定量的式 I 的化合物的丸剂、胶囊剂、扁囊剂或片剂。压制片可如下制备:在合适的机器中对自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分以及任选混合的粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂进行压制。模制片可如下制备:在合适的机器中对用惰性液态稀释剂润湿的粉末状活性成分的混合物进行模制。可任选对片剂进行包衣或刻痕,并任选进行配制以提供活性成分从其中缓慢或控制释放。可制备片剂、含片(troche)、糖锭、水性混悬剂或油性混悬剂、可分散粉末剂或可分散颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂例如明胶胶囊、糖浆剂或酏剂,以用于口服。预期用于口服的式 I 的化合物的制剂可根据制备药物组合物的领域已知的任何方法制备,所述组合物可含有一种或多种试剂,包括增甜剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以提供适口的制剂。含有活性成分以及混合有适于制造片剂的无毒性生理学可接受的赋形剂的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是,例如,惰性稀释剂,如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂(granulating and disintegrating agent),如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的或可通过已知技术(包括微胶囊化)包衣,以延迟在胃肠道的崩解和吸收,由此在较长的时间提供持续的作用。例如,可采用定时延迟物质,如单独的或与蜡结合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0178] 对于治疗眼部或其它外部组织如嘴和皮肤而言,所述制剂优选应用为局部软膏剂(ointment)或乳膏剂(cream),其含有的活性成分的量为例如,0.075至20% w/w。当配制成软膏剂时,活性成分可与石蜡(paraffinic)或可与水混溶的软膏基质一起使用。可供选择地,活性成分可与水包油性乳膏基质一起配制成乳膏。如果期望的话,乳膏基质的水相可包括多元醇,即,具有两个或更多个羟基的醇,如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)及这些醇的混合物。局部制剂可预期包括增强活性成分通过皮肤或其它作用区域吸收或渗透的化合物。所述皮肤渗透增强剂的实例包括二甲基亚砜和相关类似物。本发明的乳剂的油相可由已知成分以已知方式构成。当所述相可仅包含乳化剂时,预期其包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选地,包括亲水性乳化剂以及作为稳定剂的亲脂性乳化剂。其还优选同时包括油和脂肪。同时,含有或不含有稳定剂的乳化剂构成了所谓的乳化蜡(emulsifying wax),所述蜡和油和脂肪一起构成了形成软膏制剂的油性分散相的所谓乳化软膏基质。适用于本发明制剂的乳化剂和乳化稳定剂包括Tween® 60、Span® 80、十八醇/十六醇(cetostearylalcohol)、苺醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。

[0179] 式 I 化合物的水性混悬剂含有活性物质以及混合有适于制备水性混悬剂的赋形剂。所述赋形剂包括助悬剂,如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶,以及分散或润湿剂(dispersing or wetting agent),如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如,十七亚乙氧基十六醇(heptadeca ethyleneoxycetanol))、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇脱水物(hexitol anhydride)的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(polyoxyethylene sorbitan monooleate))。水性混悬剂还可含有一种或多种防腐剂如对

羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种增甜剂如蔗糖或糖精。

[0180] 式 I 的化合物的药物组合物可呈无菌注射制剂,如无菌注射水性混悬剂或油性混悬液制剂形式存在。该混悬液可使用上文已提及的合适的分散剂或润湿剂和助悬剂根据本领域已知方法配制。无菌注射制剂还可以是于无毒性的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液,如于 1,3- 丁二醇中的溶液,或制备为冻干粉末。可使用的可接受媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液 (Ringer' s solution) 和等张氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油 (sterile fixed oil) 通常可用作溶剂或助悬介质。出于该目的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成性甘油一酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸同样可用于制备注射剂。

[0181] 可与载体物质结合以产生单一剂量形式的活性成分的量将随着所治疗的宿主和具体的给药模式而变化。例如,意在对人类口服给药的定时释放制剂可含有约 1 至 1000 毫克活性物质,以及混合有适当和适宜量的载体物质,所述载体其可占总组合物 (重量:重量) 的约 5 至约 95%。可制备药物组合物以提供给药时容易测量的量。例如,意在用于静脉输注的水溶液每毫升溶液可含有约 3 至 500 μ g 活性成分,从而合适体积的输注以约 30 毫升/hr 的速率出现。

[0182] 适于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液剂,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得制剂与预期受体的血液等张的溶质;以及水性和非水性无菌混悬剂,其可包括助悬剂和增稠剂。

[0183] 适于局部给药至眼部的制剂还包括滴眼剂,其中将活性成分溶于或悬浮于合适的载体 (尤其是活性成分的含水溶剂) 中。在所述制剂中存在的活性成分的浓度优选为约 0.5 至 20% w/w,例如约 0.5 至 10% w/w,例如约 1.5% w/w。

[0184] 适于在口内局部给药的制剂包括糖锭 (lozenge),其含有于矫味基质 (通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶) 中的活性成分;锭剂 (pastille),其含有于惰性基质 (如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶) 中的活性成分;以及漱口剂,其包含于液态载体中的活性成分。

[0185] 适于直肠给药的制剂可呈现为栓剂形式,其具有合适基质 (其包含例如可可脂或水杨酸酯)。

[0186] 适于肺内或经鼻给药的制剂具有例如为 0.1 至 500 微米的粒度 (包括在 0.1 和 500 微米之间,增量例如 0.5、1、30 微米、35 微米等的粒度),其通过鼻道经快速吸入给药或通过口经吸入给药,以便到达肺泡囊 (alveolar sacs)。合适的制剂包括活性成分的水性或油性溶液剂。适于气雾剂或干粉给药的制剂可根据常规方法制备,并可与其它治疗药物 (如迄今用于治疗或预防下文所述的病症的化合物) 一起递送。

[0187] 适于阴道给药的制剂可呈现为阴道栓剂、棉塞 (tampon)、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾制剂,这些制剂除了活性成分外还含有本领域已知为适当的载体。

[0188] 制剂可包装在单位剂量或多剂量容器例如密封安瓿或小瓶中,并且可在冷冻干燥 (冻干) 条件下储存,在立即使用前仅需要加入无菌液态载体例如水,用于注射。即时注射溶液剂 (Extemporaneous injection solutions and suspension) 和混悬剂从前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有本申请上文所述的日剂量或单位

日亚剂量 (sub-dose) 或其适当分数的活性成分的制剂。

[0189] 本发明还提供了兽用组合物 (veterinary composition), 由此其含有上文定义的至少一种活性成分以及兽用载体。兽用载体是用于给药所述组合物目的的物质, 并可为固态、液态或气态物质, 这些物质在兽医领域要么是惰性的要么是可接受的, 并且与活性成分相容。这些兽用组合可经肠胃外、口服或经任何其它期望的途径给药。

[0190] 联用治疗

[0191] 式 I 的化合物可单独使用或与其它治疗药物联用, 用来治疗本申请描述的疾病或病症, 如过度增殖性病症 (例如, 癌症)。在某些实施方案中, 式 I 的化合物与具有抗过度增殖性质或用于治疗过度增殖性病症 (例如, 癌症) 的第二种化合物在药物组合制剂或给药方案中作为联用治疗联用。药物组合制剂或给药方案的第二种化合物优选具有对式 I 的化合物的补充活性, 由此它们不彼此不利地影响。在组合中所述化合物的存在量适宜地为出于所预期的目的是有效的量。在一个实施方案中, 本发明的组合物包含与本申请描述的化疗药物联用的式 I 的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体或药用盐。

[0192] 联用治疗可作为同时或先后方案给药。当先后给药时, 组合物可按两次或多次给药方式给药。联用给药包括使用分开的制剂或单一的药物制剂同时给药, 和以任一顺序先后给药, 其中优选的是存在两种 (或所有) 活性药物同时发挥其生物活性的一段时间。

[0193] 任何上述同时给药药物的合适剂量是目前所用的剂量, 并且由于新鉴定的药物和其它化疗药物或治疗的联用作用 (协同), 所述剂量可降低。

[0194] 联用治疗可提供“协同 (synergy)”及提供“协同作用 (synergistic)”, 即, 当活性成分一起使用时实现的作用大于分别使用这些化合物导致的作用的总和。当活性成分: (1) 在组合的单位剂量制剂中同时配制以及同时给药或递送时; (2) 作为分开的制剂经交替或平行递送时; 或 (3) 通过一些其它方案给药时, 可达到协同作用。当在交替治疗中递送时, 当化合物例如通过在分开的注射器中分开注射, 通过分开的丸剂或胶囊剂或分开输注而先后给药或递送时, 可达到协同作用。一般而言, 在交替治疗期间, 将有效剂量的各种活性成分先后 (即顺次) 给药, 而在联用治疗中, 将有效剂量的两种或多种活性成分一起给药。

[0195] 在抗癌治疗的一个具体的实施方案中, 式 I 的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体或药用盐, 可与其它化疗药物、激素药物或抗体药物 (例如本申请描述的药物) 联用, 或与外科治疗和放射治疗联用。根据本发明的联用治疗由此包括给药至少一种式 I 的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体或药用盐, 以及使用至少一种其它癌症治疗方法。将对式 I 化合物和其它药理学活性的化疗药物的量和相关的给药时限进行选择, 以便实现期望的联用治疗作用。

[0196] 式 I 化合物的代谢物

[0197] 本申请描述的式 I 的体内代谢产物也落入本发明的范围内。所述产物可以是由例如所给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱脂化、酶法裂解等而引起的。因此, 本发明包括式 I 化合物的代谢物, 包括由以下方法产生的化合物, 所述方法包括使本发明化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间。

[0198] 代谢产物通常如下鉴定: 制备本发明化合物的放射标记的 (例如, ^{14}C 或 ^3H) 同位素, 将其以可检测的剂量 (例如, 大于约 0.5 毫克/kg) 肠胃外给药至动物, 如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或给药至人, 允许足够发生代谢的时间 (通常约 30 秒至 30 小时), 然后将其转化产物

与尿、血样或其它生物试样分离。这些产物容易分离,因为它们进行了标记(其它的通过使用能够与代谢物中存活的抗原表位结合的抗体来分离)。代谢物结构以常规方式,例如通过 MS、LC/MS 或 NMR 分析确定。一般而言,代谢物的分析以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究中相同的方式完成。所述代谢产物,只要它们不是在体内另外存在的,就用于本发明化合物的治疗剂量的诊断测定。

[0199] 制品

[0200] 在本发明的另一实施方案中,其提供了含有用于治疗上文描述的疾病和病症的物质的制品和“试剂盒”。在一个实施方案中,所述试剂盒包含容器,所述容器包含式 I 的化合物其立体异构体、几何异构体、互变异构体或药用盐。所述试剂盒还可包含附在容器上或容器中的标签或包装说明书。术语“包装说明书”用来指通常包括在治疗产品的市售包装中的说明书,其含有关于适应症、用法、剂量、给药、禁忌症和 / 或注意事项的信息,这些信息涉及所述治疗产品的使用。合适的容器包括,例如,瓶、小瓶、注射器、发泡包装 (blister pack) 等。容器可从多种材料(如玻璃或塑料)形成。容器可装有有效治疗所述病症的式 I 的化合物或其制剂,并可具有无菌入口(例如,容器可为静脉注射溶液袋或具有可由皮下注射针头刺穿的塞子的小瓶)。在组合物中至少一种活性药物是式 I 的化合物。标签或包装说明书指示所述组合物用于治疗选择的病症如癌症。此外,标签或包装说明书可指示待治疗的患者是患有病症如过度增殖性病症、神经变性、心脏肥大、疼痛、偏头痛或神经创伤性疾病或事件的患者。在一个实施方案中,标签或包装说明书指示包含式 I 的化合物的组合物可用于治疗起因于异常细胞生长的病症。标签或包装说明书还可指示所述组合物可用于治疗其它病症。可供选择地或另外地,所述制品还可包含第二种容器,所述容器包含药用缓冲液,如抑菌性注射用水 (BWFI)、磷酸盐缓冲生理盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。试剂盒还可包括从商业和使用者角度看是期望的其它物质,包括其它缓冲液、稀释剂、滤器、针头和注射器。

[0201] 试剂盒还可包含给药式 I 的化合物以及第二种药物制剂(如果存在)的说明。例如,若试剂盒包含第一种组合物(含有式 I 的化合物)和第二种药物制剂,则试剂盒还可包含将第一种和第二种药物组合物同时、先后或分开给予需要所述制剂的患者的说明。

[0202] 在另一实施方案中,试剂盒适于递送固态口服形式的式 I 的化合物,如片剂或胶囊剂。这样的试剂盒优选包括多个单位剂量。所述试剂盒可以包括针对预期用途为目的的剂量卡片。这样的试剂盒的一个实例是“泡罩包装”。泡罩包装在包装工业中是公知的,并且广泛用于包装药物单位剂量形式。如果期望的话,可提供记忆辅助装置 (memory aid),其可呈例如数字、字母或其它标记形式,或具有日历插入物,所述记忆辅助装置指定在可对所述剂量进行给药的治疗时间表中的天数。

[0203] 根据一实施方案,试剂盒可包含 (a) 在其中含有式 I 的化合物的第一个容器;以及任选地 (b) 在其中含有第二种药物制剂的第二个容器,其中所述第二种药物制剂包含具有抗过度增殖活性的第二种化合物。可供选择地或另外地,所述试剂盒还可包含第三个容器,其包含药用缓冲液,如抑菌性注射用水 (BWFI)、磷酸盐缓冲生理盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。其还可包括从商用和使用者角度来看是期望的其它物质,包括其它缓冲液、稀释剂、滤器、针头和注射器。

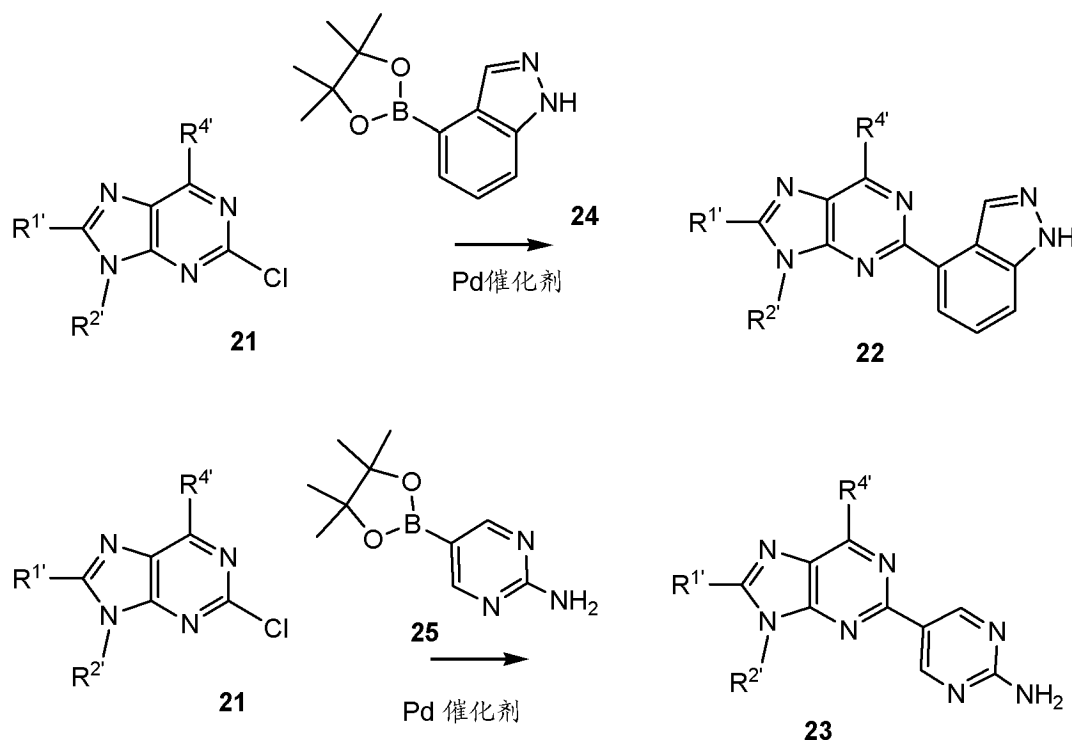
[0204] 在试剂盒包含式 I 和第二种治疗药物的组合物的某些其它实施方案中,所述试剂

盒可包含用于容纳分开的组合物的容器,如分开的瓶或分开的箔包装 (foil packet),然而,分开的组合物还可容纳在单一的未分开的容器中。典型地,试剂盒包含给药分开的组分的说明。当分开的组分优选以不同剂量形式(例如口服和肠胃外)给药时,当以不同剂量间隔给药时,或当对联用的单独组分进行滴定对主治医师是期望之时,试剂盒形式是特别有益的。

[0205] 一般制备操作

[0206] 一般操作 A Suzuki 偶联:

[0207]



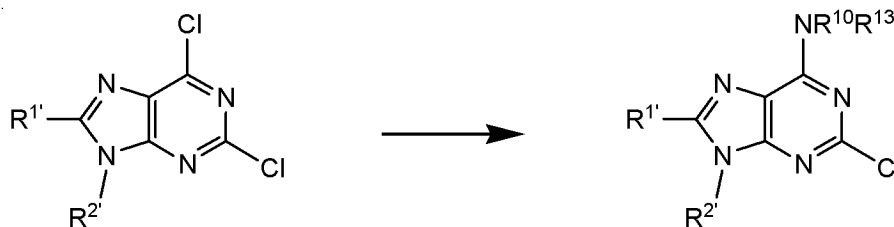
[0208] Suzuki 型偶联反应可用于将单环杂芳基、稠合的二环杂环、稠合的二环杂芳基或苯基连接在 2-氯-嘌呤 21 的嘧啶环的 2 位。例如,可将 21 与 1.5 当量的 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-咪唑 24 混合,然后溶于 3 当量的碳酸钠(为 1 摩尔水溶液)和等体积的乙腈中。加入催化量的或更多的低价钯试剂,例如二(三苯基膦)二氯化钯(II)。可使用各种硼酸或硼酸酯代替所示出的咪唑硼酸酯。可供选择地,对咪唑上的氮进行保护,例如, N-THP 保护的化合物 41。在一些情况下,使用乙酸钾代替碳酸钠来调整水层的 pH 值。然后将反应混合物在压力下,在微波反应器,例如 the Biotage Optimizer(Biotage, Inc.) 中加热至约 140-150℃,保持 10-30 分钟。内容物用乙酸乙酯或其它有机溶剂萃取。在对有机层进行蒸发后,可经硅胶反相 HPLC 纯化 Suzuki 偶联产物,即 6,8,9-取代的 2-(1H-咪唑-4-基)-嘌呤 22,或 6,8,9-取代的 2-(5-嘧啶-2-胺)-嘌呤 23。取代基 R^{1'}、R^{2'}、R^{4'} 可为所定义的 R¹、R²、R⁴,或它们的受保护的形式或前体。

[0209] 在 Suzuki 偶联步骤中,可使用各种钯催化剂,由此形成化合物,包括示例性实施方案 22 和 23。Suzuki 偶联为芳基卤例如 21 与硼酸 24 或 25 之间的钯介导的交叉偶联反应。可在 Suzuki 偶联反应中使用低价 Pd(II) 和 Pd(0) 催化剂,包括 PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(t-Bu)₃、PdCl₂dppf、CH₂Cl₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂/PPh₃、Cl₂Pd[(Pet₃)₂]₂、Pd(DIPHOS)₂、

$\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{Bipy})$ 、 $[\text{PdCl}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{邻甲基})_3]_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{邻甲基})_3$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{呋喃基})_3$ 、 $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{呋喃基})_3]_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PMePh}_2)_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(4\text{-F-Ph})_3]_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(2\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(4\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$ ，以及包埋催化剂(encapsulated catalysts) $\text{Pd EnCat}^{\text{TM}}$ 30、 $\text{Pd EnCat}^{\text{TM}}$ TPP30 和 $\text{Pd(II)EnCat}^{\text{TM}}$ BINAP30(US 2004/0254066)。

[0210] 一般操作 B C-6 氮取代

[0211]



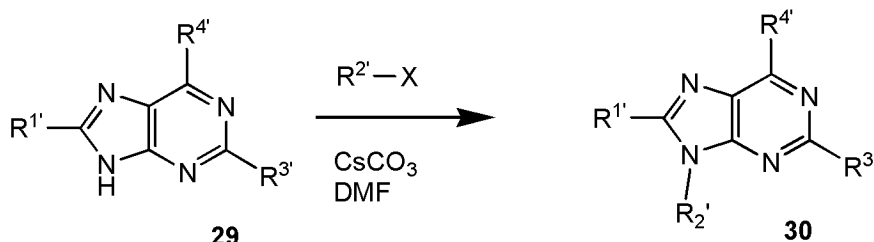
27

28

[0212] 向 2,6-二氯嘌呤中间体 27 于溶剂例如乙醇中的溶液中，加入伯胺或仲胺 ($\text{R}^{10}\text{R}^{13}\text{NH}$, 1.1 当量) 和非亲核碱例如三乙胺 (NEt_3 , 1.5 当量, 63 μl)。可供选择地，乙腈可用作溶剂，碳酸钾可用作碱。将反应混合物在室温搅拌约 1 小时或过夜，真空除去挥发物，并且将残余物在 DCM 和盐水之间分配。如果混合物是不溶的，则可对其进行超声，并且过滤收集固体产物。经硫酸镁干燥并且蒸发溶剂，得到 $\text{N}'-(2\text{-氯嘌呤-6-基})\text{-胺}$ 取代的中间体 28，通常为结晶固体或者通过研磨得到。取代基 $\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{2'}$ 可为所定义的 R^1 和 R^2 ，或者它们的受保护形式或前体。

[0213] 一般操作 C N-9 氮烷基化

[0214]



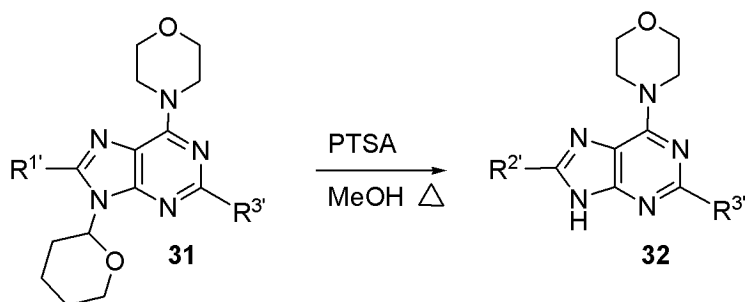
29

30

[0215] 将 9-H 嘌呤中间体 29 吸收至 DMF 中，并且将 2 当量碳酸铯加至反应混合物中。将反应混合物加热至 50°C ，此时将 3 当量的烷基卤 $\text{R}^{2'}\text{-X}$ 加至反应混合物中。反应由 TLC 或 LC/MS 监控，并且搅拌直到反应完成，通常为数小时。反应混合物用 EtOAc 和水萃取，然后干燥有机层，过滤和浓缩，得到粗制的 9-烷基化嘌呤 30，将其直接用于下一步反应中或者经反相 HPLC 纯化。取代基 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 和 $\text{R}^{4'}$ 可为所定义的 R^1 、 R^3 和 R^4 ，或者它们的受保护形式或前体。

[0216] 一般操作 D THP 脱保护

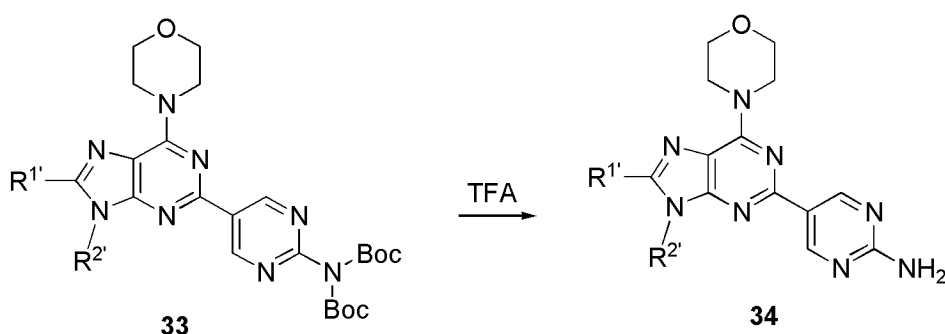
[0217]



[0218] 通常, N-9-四氢吡喃基取代的 31 可用催化量的对甲苯磺酸 (PTSA) 在甲醇溶液中处理, 并且加热至约 50℃, 直到四氢吡喃 (THP) 基团被脱除, 得到化合物 32。反应可由 LC-MS 或 TLC 监控。取代基 R^{1'} 和 R^{3'} 可为所定义的 R¹ 和 R³, 或者它们的受保护形式或前体。

[0219] 一般操作 E Boc 脱保护

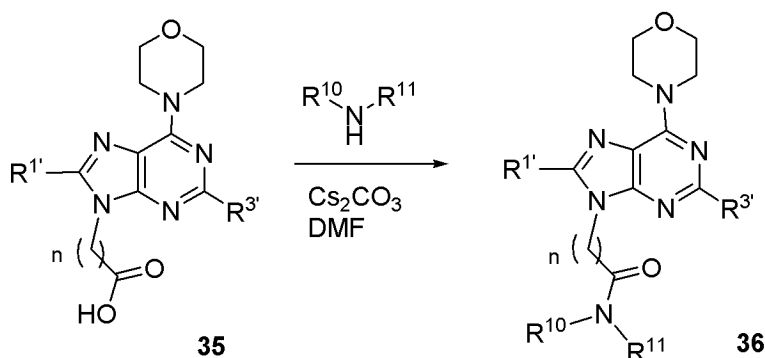
[0220]



[0221] 通常, Boc-取代的 33 用 TFA 或 4N HCl 处理, 除去叔丁氧基羰基, 并且反应由 LC-MS 检测是否完成。然后对粗产物进行浓缩, 经反相 HPLC 进行纯化, 得到产物 34, 为纯固体。取代基 R^{1'} 和 R^{2'} 可为所定义的 R¹ 和 R², 或者它们的受保护形式或前体。

[0222] 一般操作 F 酰胺偶联

[0223]



[0224] 2,6,8-取代的 9-烷基羧基嘌呤 35 (其中 n 为 1-12) 用 1.5 当量的 HATU (2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、过量 (例如 3 当量) 的烷基胺 (HNR¹⁰R¹¹) 和过量 (例如 3 当量) 的碳酸铯于二甲基甲酰胺 (DMF) 中的溶液处理。可供选择地, 可以使用其它偶联试剂。对反应混合物进行搅拌直至反应完成, 并且在乙酸乙酯中用饱和碳酸氢溶液处理。对有机层进行干燥, 过滤并浓缩, 得到酰基化的粗中间体, 其经反相 HPLC 纯化, 得到产物 36。取代基 R^{1'} 和 R^{3'} 可为所定义的 R¹ 和 R³, 或者它们的受保护形式或前体。

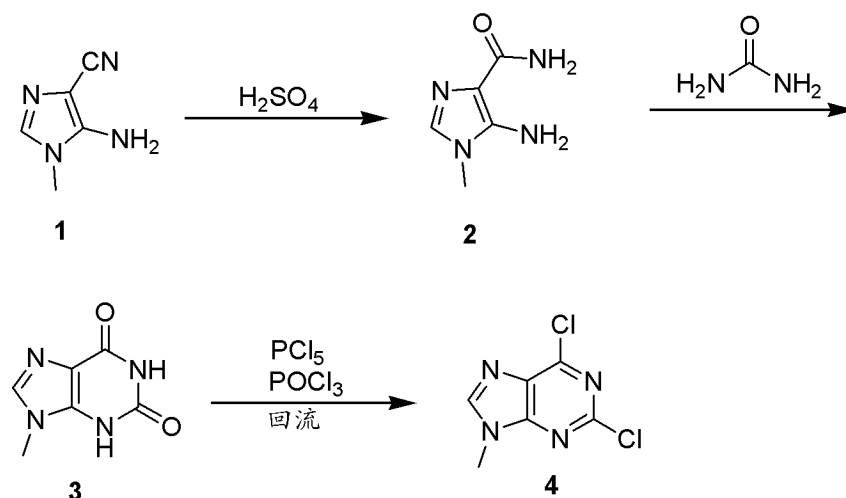
[0225] 实施例

[0226] 可容易地对实施例中描述的化学反应进行调整以适于制备多种本发明的其它 PI3K 抑制剂,并且制备本发明化合物的供选方法被认为包括在本发明的范围内。例如,本发明的非示例性化合物的合成可通过本领域技术人员明显的变化形式来顺利进行,这些变化形式例如,通过适当的保护性反应官能团,通过利用并非本申请所述的本领域已知的其它合适试剂和/或通过反应条件的常规变化形式。可供选择地,本申请披露的或本领域已知的其它反应将被理解为具有制备本发明的其它化合物的适用性。

[0227] 在下文描述的实施例中,除非另有说明,所有温度以摄氏度列出。试剂购于商业供应商,如 Sigma Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI 或 Maybridge,并且除非另有说明不经进一步纯化就使用。下文列出的反应通常在氮气或氩气的正压力下或在干燥管(除非另有说明)中在无水溶剂中进行,反应烧瓶通常装有用于通过注射器引入底物和试剂的橡胶隔片。玻璃器皿烘干和/或加热干燥。柱色谱在具有硅胶柱的 Biotage 系统(制造商: Dyax Corporation)上或在硅胶 SEP PAK® 柱(Waters)上进行。¹H NMR 光谱(400MHz)在氘代 CDCl₃、d₆-DMSO、CH₃OD 或 d₆-丙酮溶液(报道为 ppm)中,使用氯仿作为参比标准(7.25ppm)获得。当报道峰的多重性时,使用以下缩写:s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双双峰)、dt(双三峰)。偶合常数(当给出时)报道为赫兹(Hz)。

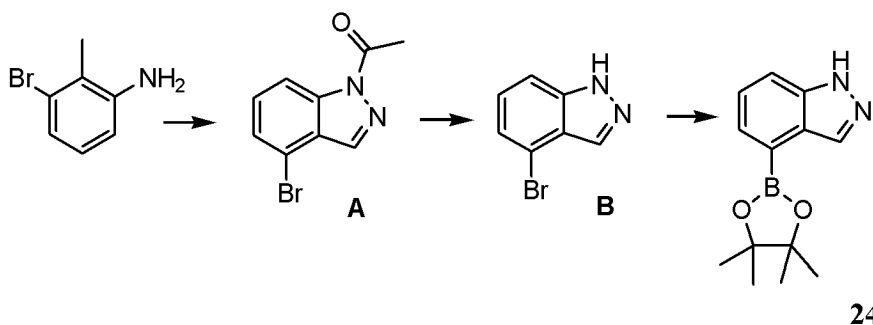
[0228] **实施例 1** 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤 4

[0229]



[0230] **实施例 2** 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 24-路线 1

[0231]



[0232] 向 3-溴-2-甲基苯胺(5.0g, 26.9mmol)于氯仿(50mL)中的溶液中,加入乙酸钾

(1.05 当量, 28.2mmol, 2.77g)。加入乙酸酐 (2.0 当量, 53.7mmol, 5.07mL), 同时在冰水中冷却。然后将混合物在室温搅拌 10 分钟, 其后形成白色凝胶状固体。先后加入 18-冠-6 醚 (0.2 当量, 5.37mmol, 1.42g) 和亚硝酸异戊酯 (2.2 当量, 59.1mmol, 7.94mL), 然后将混合物回流加热 18 小时。使反应混合物冷却, 然后在氯仿 (3×100mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 之间分配。合并有机萃取物, 用盐水 (100mL) 洗涤, 分离并干燥 (MgSO₄)。

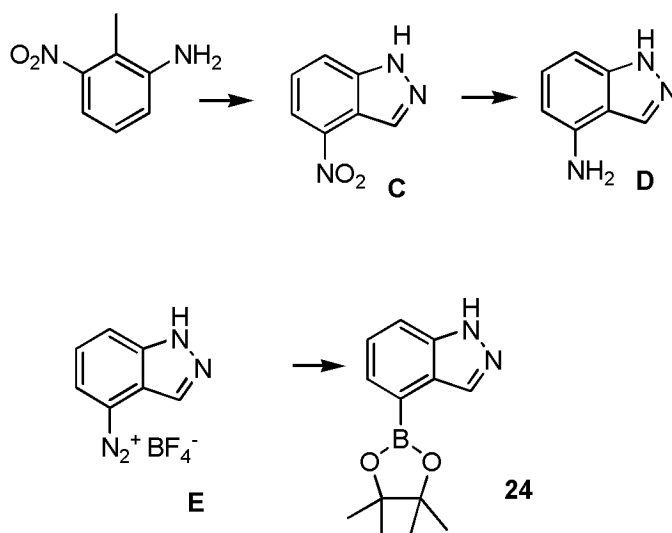
[0233] 将粗产物蒸发到硅胶上, 经色谱纯化 (用 20% -40% EtOAc-石油醚洗脱), 得到 1-(4-溴-吡啶-1-基)-乙酮 A (3.14g, 49%), 为橙色固体, 以及 4-溴-1H-吡啶 B (2.13g, 40%), 为浅橙色固体。A: ¹H NMR δ (400MHz, CDCl₃) 2.80 (3H, s), 7.41 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 7.8Hz)。B: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.25 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.11 (1H, s), 10.20 (1H, br s)。

[0234] 向 1-(4-溴-吡啶-1-基)-乙酮 A (3.09g, 12.9mmol) 于 MeOH (50mL) 中的溶液中, 加入 6NHCl 水溶液 (30mL), 并且将混合物在室温搅拌 7 小时。蒸发 MeOH, 将混合物在 EtOAc (2×50mL) 和水 (50mL) 之间分配。合并有机层, 用盐水 (50mL) 洗涤, 分离并干燥 (MgSO₄)。减压蒸发除去溶剂, 得到 4-溴-1H-吡啶 B (2.36g, 93%)。

[0235] 向 4-溴-1H-吡啶 B (500mg, 2.54mmol) 和双(频哪醇合)二硼烷 (bis(pinacolato)diboron) (1.5 当量, 3.81mmol) 于 DMSO (20mL) 中的溶液中, 加入乙酸钾 (3.0 当量, 7.61mmol, 747mg; 干燥枪中干燥) 和 PdCl₂(dppf)₂ (3mol%, 0.076mmol, 62mg)。用氩气对混合物进行脱气, 并且在 80°C 加热 40 小时。使反应混合物冷却, 并且在水 (50mL) 和乙醚 (3×50mL) 中分配。合并有机层, 用盐水 (50mL) 洗涤, 分离并干燥 (MgSO₄)。粗物质经色谱纯化 (用 30% -40% EtOAc-石油醚洗脱), 得到 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶 24 (369mg, 60%) 和吡啶 (60mg, 20%) 的不可分开 3:1 混合物, 该混合物分离为黄色胶状物, 其在静置时固化, 得到灰白色固体。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 1.41 (12H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.4Hz, 6.9Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (1H, d, J = 6.9Hz), 10.00 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 和吡啶: 7.40 (1H, t), 7.18 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.9Hz), 8.09 (1H, s); 在 1.25 处为不纯物。

[0236] **实施例 3** 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶 24-路线 2

[0237]



[0238] 向 2-甲基-3-硝基苯胺 (2.27g, 14.91mmol) 于乙酸 (60mL) 中的溶液中, 加入亚硝酸钠 (1.13g, 1.1 当量) 于水 (5mL) 中的溶液。2 小时后, 将深红色溶液倾倒至冰 / 水上, 过滤收集生成的沉淀, 得到 4-硝基-1H-吡唑 C (1.98g, 81%)。

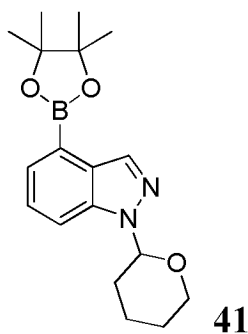
[0239] 将 4-硝基-1H-吡唑 C (760mg, 4.68mmol)、钯 / 碳 (10%, 催化量) 和乙醇 (30mL) 在氢气气囊的存在下搅拌 4 小时。然后将反应混合物经硅藻土过滤, 真空除去溶剂, 得到 1H-吡唑-4-基胺 D (631mg, 100%)。

[0240] 在低于 0℃, 将亚硝酸钠 (337mg, 4.89mmol) 于水 (2mL) 中的溶液滴加至 1H-吡唑-4-基胺 D (631mg, 4.74mmol) 于 6M 盐酸 (7.2mL) 中的悬浮液中。在搅拌 30 分钟后, 将四氟硼酸钠 (724mg) 加至反应混合物中。生成了粘稠的溶液, 对其进行过滤, 用水快速洗涤, 得到 4-重氮基-1H-吡唑四氟硼酸盐 E (218mg, 20%), 为深红色固体。

[0241] 用氩气吹洗无水甲醇 (4mL) 5 分钟。向其内, 加入 4-重氮基-1H-吡唑四氟硼酸盐 (218mg, 0.94mmol)、双(频哪醇合)二硼烷 (239mg, 1.0 当量) 和 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) (20mg)。将反应混合物搅拌 5 小时, 然后经硅藻土过滤。残余物使用快速色谱法纯化, 得到 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 24 (117mg)。

[0242] **实施例 4** 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 41 (路线 A)

[0243]



[0244] 步骤 A: 制备 4-氯-1H-吡唑: 向配备搅拌棒的 250mL 烧瓶中, 加入 2-甲基-3-氯苯胺 (8.4mL, 9.95g, 70.6mmol)、乙酸钾 (8.3g, 84.7mmol) 和氯仿 (120mL)。伴随着搅拌, 将该混合物冷却至 0℃。向该冷却的混合物中, 滴加乙酸酐 (20.0mL, 212mmol), 历时 2 分

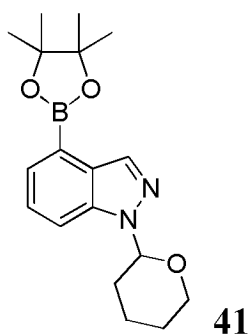
钟。将该反应混合物温热至 25℃,并且搅拌 1 小时。此时,将反应混合物加热至 60℃。加入亚硝酸异戊酯 (18.9ml,141mmol),并且将反应混合物在 60℃搅拌过夜。一旦反应完成,加入水 (75ml) 和 THF (150ml),然后将反应混合物冷却至 0℃。加入 LiOH (20.7g,494mmol),将反应混合物在 0℃搅拌 3 小时。加入水 (200ml),产物用 EtOAc (300ml,100ml) 萃取。合并有机层,经 MgSO₄ 干燥,真空浓缩,得到 4-氯-1H-吡唑 11.07g (100%) 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 1Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7Hz, 1H, 1H)。LCMS (ESI pos) m/e 153 (M+1)。

[0245] 步骤 B: 制备 4-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑: 向配备有机械搅拌器的 1L 烧瓶中,加入 4-氯-1H-吡唑 (75.0g, 0.492mol)、对甲苯磺酸吡啶鎓 (1.24g, 4.92mmol)、CH₂Cl₂ (500ml) 和 3,4-二氢-2H-吡喃 (98.6ml, 1.08mol)。伴随着搅拌,将混合物加热至 45℃,保持 16 小时。对反应混合物的分析,显示了生成两种异构体产物。将反应混合物冷却至 25℃,加入 CH₂Cl₂ (200ml)。溶液用水 (300ml) 和饱和 NaHCO₃ (250ml) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥,浓缩至干。将粗产物溶解在 EtOAc/己烷 (4:6, 1L) 中并且加入 SiO₂ (1.2L) 以进行纯化。对混合物进行过滤,滤饼用 EtOAc/己烷 (4:6, 2L) 洗涤。对有机层进行真空浓缩,得到 4-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑 110.2g (95%), 为橙色固体。异构体 1: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 1Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9Hz, 1H, 1H), 7.29 (dd, J = 9Hz, 8Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8Hz, 1H, 1H) 5.71 (dd, J = 9Hz, 3Hz, 1H) 4.02 (m, 1H) 3.55 (m, 1H) 2.51 (m, 1H) 2.02 (m, 2H) 1.55 (m, 3H)。LCMS (ESI pos) m/e 237 (M+1); 异构体 2: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J = 1Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9Hz, 1H, 1H), 7.20 (dd, J = 9Hz, 8Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8Hz, 1H, 1H) 5.69 (dd, J = 9Hz, 3Hz, 1H) 4.15 (m, 1H) 3.80 (m, 1H) 2.22 (m, 2H) 2.05 (m, 1H) 1.75 (m, 3H)。LCMS (ESI pos) m/e 237 (M+1)。

[0246] 步骤 C: 制备 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 41: 向配备有搅拌棒的 500ml 烧瓶中,加入 4-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑 (10.0g, 42.2mmol)、DMSO (176ml)、PdCl₂(PPh₃)₂ (6.2g, 8.86mmol)、三环己基膦 (0.47g, 1.69mmol)、双(频哪醇合)二硼烷 (16.1g, 63.4mmol) 和乙酸钾 (12.4g, 0.127mol)。伴随着搅拌,将混合物加热至 130℃,保持 16 小时。将反应混合物冷却至 25℃,加入 EtOAc (600ml),用水 (2×250ml) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥,并且真空浓缩至干。粗产物经 SiO₂ 填料 (120g) 纯化,(用 10% EtOAc/己烷 (1L) 和 30% EtOAc/己烷 (1L) 进行洗脱)。对滤液进行真空浓缩,得到 13.9g (100%) 产物 41,为 20% (wt/wt) 的乙酸乙酯溶液。¹H NMR 显示了存在约 20% (wt/wt) 双(频哪醇合)二硼烷。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 14Hz, 2Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7Hz, 1H, 1H), 7.31 (dd, J = 8Hz, 7Hz, 1H) 5.65 (dd, J = 9Hz, 3Hz, 1H) 4.05 (m, 1H) 3.75 (m, 1H) 2.59 (m, 1H) 2.15 (m, 1H) 2.05 (m, 1H) 1.75 (m, 3H) 1.34 (s, 12H)。LCMS (ESI pos) m/e 245 (M+1)。

[0247] 实施例 5 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 41 (路线 B)

[0248]



[0249] 步骤A:制备4-硝基-1H-吡唑:将2-甲基-3-硝基苯胺(200g,1.315摩尔)和乙酸(8000ml)的混合物冷却至15-20℃,并且历时30分钟,缓慢加入亚硝酸钠(90.6g,1.315摩尔)于水(200ml)中的溶液。在添加后,将反应温度升温至25-30℃,然后将反应混合物在该温度搅拌2-3小时。反应进程由TLC监控,并且在反应结束后,过滤出产物,残余物用乙酸(1000ml)洗涤。将乙酸在低于80℃进行真空蒸馏(550mm of Hg),加入水(8000ml),然后冷却至25-30℃,并且搅拌30分钟。对浆液进行过滤,用水(1000ml)洗涤。将粗产物在70-80℃加热2小时,然后吸收在5%乙酸乙酯/正己烷(100:2000ml)溶液中,并且在环境温度搅拌1-1.5小时。对悬浮液进行过滤,用5%乙酸乙酯/正己烷混合物(25:475ml)进行洗涤。将获得的产物在低于80℃的温度真空干燥10-12小时,得到4-硝基-1H-吡唑,为棕色固体(150g,70%)。mp:200-203℃;¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 13.4(br, 1H), 8.6(s, 1H), 8.2-7.95(dd, 2H), 7.4(m, 1H)。ESMS m/z 164(M+1)。纯度:95%(HPLC)

[0250] 步骤B:制备4-氨基-1H-吡唑:将4-硝基-1H-吡唑(200g,1.22摩尔)和10%钯/碳(20.0g)于EtOH(3000ml)中的混合物在环境温度氢化(反应是放热的,温度升温至50℃)。在反应结束后,过滤除去催化剂。在低于80℃的温度真空除去溶剂,并且冷却至室温,将正己烷(1000ml)加至残余物中,并且搅拌30分钟。对分离出的固体进行过滤,并且用正己烷(200ml)洗涤。将产物在70-80℃真空干燥10-12小时,得到4-氨基-1H-吡唑,为棕色固体(114g,70%), m. p.:136-143℃。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 12(br, 1H), 8.0(s, 1H), 7.1-7.0(dd, 2H), 6.5(d, 1H), 3.9(m, 2H)。ESMS m/z 134(M+1)。纯度:90-95%(HPLC)

[0251] 步骤C:制备4-碘-1H-吡唑:将4-氨基-1H-吡唑(50.0g,0.375摩尔)于水(100ml)和浓盐酸(182ml)中的混合物冷却至-10℃。在-10℃,向其内滴加亚硝酸钠(51.7g,0.75摩尔)于水(75ml)中的溶液,历时约30-60分钟(在添加期间观察到起泡)。在另一烧瓶中,在室温准备碘化钾(311g,1.87摩尔)于水(3000ml)中的混合物,在30-40℃向其内加入上述冷却的重叠盐,历时约30-40分钟。将反应混合物在30℃搅拌1小时,在反应结束后,添加乙酸乙酯(500ml),并且将反应混合物经硅藻土过滤。分离各层,水层用乙酸乙酯(2×500ml)萃取。合并有机层,并且用5%海波(hypo)溶液(2×500ml)和盐水(500ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。粗产物经色谱法纯化(硅胶,己烷,15-20%乙酸乙酯/己烷),得到4-碘-1H-吡唑,为橙色固体(23.0g,25%)。mp:151-177℃;¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 12.4(br, 1H), 8.0(s, 1H), 7.6(dd, 2H), 7.1(d, 1H)。ESMS m/z 245(M+1)。纯度:95-98%(HPLC)。

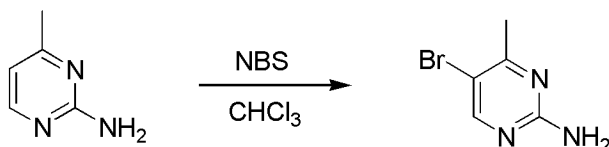
[0252] 步骤D:制备4-碘-1-(四氢吡喃-2-基)吡唑:将4-氨基-1H-吡唑(250.0g,1.024摩尔)、3,4-二氢-2H-吡喃(126.0g,1.5摩尔)和PPTS(2.57g,0.01摩尔)于CH₂Cl₂(1250ml)中的混合物加热至50℃,保持2小时。将反应混合物冷却至室温,然后倾倒

至水 (625ml) 中, 分离各层, 以及水层用 CH_2Cl_2 (250ml) 萃取。合并有机层, 用水 (625ml 洗涤) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 后浓缩。粗制的残余物经色谱法纯化 (硅胶, 己烷, 5-10% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到 4-碘-1-(四氢吡喃-2-基) 吡唑, 为油状物 (807.0g, 60%)。 ^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 8.5 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.7 (dd, 1H), 4.2-3.8 (dd, 1H), 2.2-2.0 (m, 4H) 2.0-1.8 (m, 4H)。ESMS m/z 329 (M+1)。

[0253] 步骤E: 制备 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 41: 将 4-碘-1-(四氢吡喃-2-基) 吡唑 (100g, 0.304 摩尔)、双(频哪醇合)二硼烷 (96.4g, 0.381 摩尔)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (8.91g, 0.012 摩尔) 和乙酸钾 (85.97g, 0.905 摩尔) 于 DMSO (500ml) 中的混合物加热至 80°C , 保持 2-3 小时。结束后, 将反应混合物冷却至室温, 并且加入水 (1500ml)。反应物质用乙酸乙酯 ($3 \times 200\text{ml}$) 萃取, 对合并的有机层进行蒸发, 干燥 (Na_2SO_4) 后浓缩。粗产物经柱色谱法纯化 (硅胶, 己烷, 5-10% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到 41, 为粘稠棕色油状物 (70.0g, 70%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.5 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.7 (dd, 1H), 4.2-3.8 (dd, 1H), 2.2-2.0 (m, 4H) 2.0-1.8 (m, 4H) 1.4-1.2 (s, 12H)。ESMS m/z 329 (M+1)

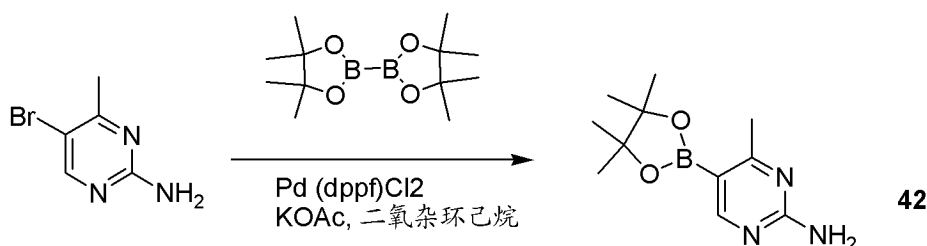
[0254] 实施例 6 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)) 嘧啶-2-基胺 42

[0255]



[0256] 向 4-甲基嘧啶-2-基胺 (8.0g, 0.073 摩尔) 于氯仿 (320mL) 中的溶液中, 加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (13.7g, 0.077mol)。将该反应混合物避光搅拌 18 小时。LC/MS 指示反应完成。混合物用 DCM 稀释, 然后用 1N NaOH 水溶液和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 然后过滤并浓缩, 得到 5-溴-4-甲基嘧啶-2-基胺 (12g, 产率: 86%)。

[0257]

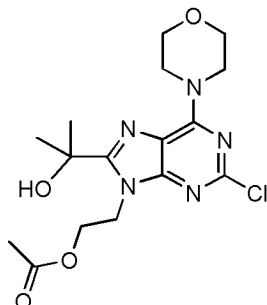


[0258] 将 5-溴-4-甲基嘧啶-2-基胺 (5.0g, 26mmol)、乙酸钾 (7.83g, 79.8mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (7.43g, 29.2mmol) 于二氧杂环己烷 (140mL) 中的混合物在氮气气氛中搅拌 20 分钟。将 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (II)·二氯甲烷加合物 (1.08g, 1.33mmol) 加至反应混合物中。将反应混合物在氮气气氛下加热至 115°C , 保持 18 小时。结束时, 将混合物冷却, 并且添加 EtOAc。对生成的混合物进行超声处理并且过滤。使用额外的 EtOAc 洗涤固体。合并的有机萃取物用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 然后过滤并浓缩。粗物质经色谱法纯化 (使用 20 ~ 100% EtOAc / 己烷洗脱), 得到 4.5 克 42 (产率: 74%)。 ^1H -NMR (DMSO, 400MHz):

δ 8.28 (s, 1H), 6.86 (br s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.25 (s, 12H). MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 236.15, 154.07。

[0259] **实施例 7** 2-(9-(2-羟基乙基)-2-(1H-咪唑-4-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇 101

[0260]



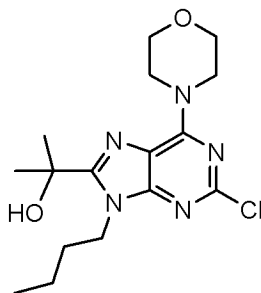
[0261] 使乙酸 2-(2-氯-8-(2-羟基丙-2-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙基酯 (165mg) 与咪唑-4-硼酸经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 21mg 101, 为白色固体。MS (Q1) 423.2 (M)⁺。

[0262] **实施例 8** 2-(2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(2-羟基乙基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇 102

[0263] 使乙酸 2-(2-氯-8-(2-羟基丙-2-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙基酯 (300mg) 与 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)嘧啶-2-胺经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 107mg 102, 为白色固体。MS (Q1) 415.2 (M)⁺。

[0264] **实施例 9** 2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-丁基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇 103

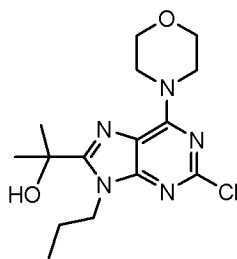
[0265]



[0266] 使 2-(2-氯-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇 100mg 与溴代丁烷经一般操作 C 反应, 得到粗制的中间体 2-(9-丁基-2-氯-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇, 使该中间体与 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 55mg 103, 为白色固体。MS (Q1) 413.3 (M)⁺。

[0267] **实施例 10** 2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9-丙基-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇 104

[0268]



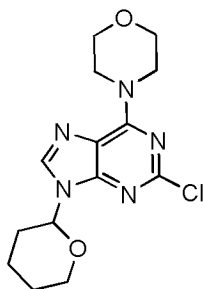
[0269] 使 2-(2-氯-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇(100mg)与碘代丙烷经一般操作 C 反应,得到粗制的中间体 2-(2-氯-6-吗啉代-9-丙基-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇,使该中间体与 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯经一般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 34mg 104,为白色固体。MS(Q1)399.3(M)+。

[0270] 实施例 11 3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-8-(2-羟基丙-2-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇 105

[0271] 使 100mg 2-(2-氯-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇与 TBDMS(叔丁基二甲基甲硅烷基)-保护的溴代丙醇经一般操作 C 反应。使粗制的中间体 2-(9-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙基)-2-氯-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇与 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯经一般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 36mg 105,为白色固体。MS(Q1)415.2(M)+。

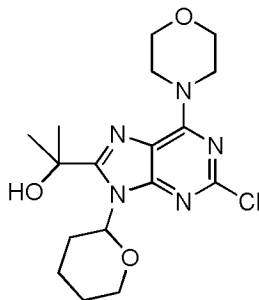
[0272] 实施例 12 3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-8-(2-羟基丙-2-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇 106

[0273]



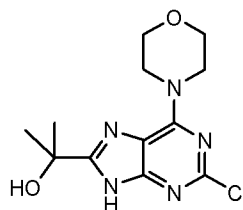
[0274] 将 2,6-二氯嘌呤(3gm)吸收在 20mL EtOAc 中,加入 100mg PTSA。将二氢吡喃(3mL)缓慢地加至非均相混合物中,同时对其进行加热直到反应混合物变成均相的。然后用饱和碳酸氢钠溶液将反应混合物萃取三次。对有机层进行干燥,过滤后,浓缩至干。将粗制的 2,6-二氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤吸收在 MeOH 中,此时加入吗啉(3 当量)。在接下来的 3 个小时内,4-(2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉缓慢地从溶液中析出,然后过滤收集,并且干燥,得到 4.26g,为白色固体。

[0275]



[0276] 将 4-(2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (2.76gm) 在 THF 中冷却至 -78℃。历时 20 分钟,滴加 2.5M 的正丁基锂于 THF(1.5 当量)中的溶液。将反应混合物在 -78℃ 搅拌 30 分钟,然后加入丙酮 (1.56mL),在将反应混合物搅拌 2 小时后,缓慢地温热至 0℃。反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将粗产物 2-(2-氯-6-吗啉代-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇浓缩,并且吸收在 MeOH 中。然后经一般操作 D 脱除 THP 基团。对反应混合物进行浓缩,将粗制的固体吸收在水中,过滤收集,干燥过夜,得到 2.23 克 2-(2-氯-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇,为淡黄色固体。

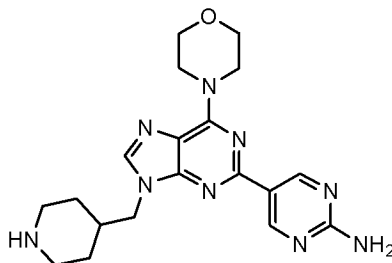
[0277]



[0278] 使 100mg 2-(2-氯-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇与乙酸 2-溴乙酯经一般操作 C 反应。使粗制的中间体乙酸 2-(2-氯-8-(2-羟基丙-2-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙基酯与 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯经一般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 54mg 106,为白色固体。MS(Q1) 401.2(M)+。

[0279] 实施例 13 1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮 107

[0280]

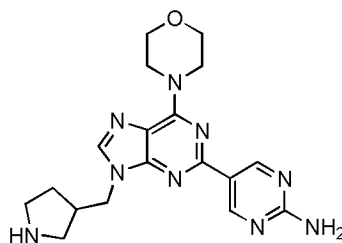


[0281] 使 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基) (400mg) 与 4-(溴甲基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯经一般操作 C 反应,得到 4-((2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (554mg),经一般操作 D 对该羧酸酯进行 Boc 脱保护,得到 5-(6-吗啉代-9-(哌啶-4-基甲基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (454mg),为黄色固体。

[0282] 5-(6-吗啉代-9-(哌啶-4-基甲基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (75mg) 与过量乙酸、2 当量 HOBT、5 当量二异丙基乙基胺和 2 当量 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐于 1mL DMF 中的混合物反应。结束时,反应混合物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液萃取。对有机层进行浓缩,经反相 HPLC 纯化,得到 18.9mg 107,为白色固体。MS(Q1) 438.3(M)+。

[0283] 实施例 14 1-(3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡咯烷-1-基)乙酮 108

[0284]



[0285] 使 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基) (400mg) 与 3-(溴甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯经一般操作 C 进行反应, 得到 3-((2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (496mg), 经一般操作 D 对该羧酸酯进行 Boc 脱保护, 得到 352mg 5-(6-吗啉代-9-(吡咯烷-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺, 为黄色固体。

[0286] 使 5-(6-吗啉代-9-(吡咯烷-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (75mg) 与过量乙酸、2 当量 HOBt、5 当量二异丙基乙基胺和 2 当量 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐于 1mL DMF 中的混合物反应。结束时, 反应混合物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液萃取。对有机层进行浓缩, 经反相 HPLC 纯化, 得到 40.1mg 108, 为白色固体。MS(Q1) 424.2(M)+。

[0287] **实施例 15** (R)-3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮 109

[0288] 使 3-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸 (50mg) 与 (R)-吡咯烷-3-醇经一般操作 F 反应, 然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护, 接着经反相色谱纯化, 得到 10.9mg 109, 为白色固体。MS(Q1) 440.2(M)+。

[0289] **实施例 16** (S)-3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮 110

[0290] 使 3-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸 (50mg) 与 (S)-吡咯烷-3-醇经一般操作 F 反应, 然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护, 接着经反相色谱纯化, 得到 10.1mg 110, 为白色固体。MS(Q1) 440.2(M)+。

[0291] **实施例 17** 1-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酰基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺 111

[0292] 使 3-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸 (50mg) 与 N-甲基哌啶-4-甲酰胺经一般操作 F 反应, 然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护, 接着经反相色谱纯化, 得到 10.9mg 111, 为白色固体。MS(Q1) 495.3(M)+。

[0293] **实施例 18** 3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)丙-1-酮 112

[0294] 使 3-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸 (50mg) 与 1-(甲基磺酰基)哌嗪经一般操作 F 反应, 然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护, 接着经反相色谱纯化, 得到 33.8mg 112, 为白色固体。MS(Q1) 517.2(M)+。

[0295] **实施例 19** 3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-吗啉代丙-1-酮 113

[0296] 使 3-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸 (50mg) 与吗啉经一般操作 F 反应, 然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护, 接着经反相色谱

纯化,得到 24.9mg 113,为白色固体。MS(Q1)440.2(M)+。

[0297] 实施例 20 3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸 114

[0298] 使 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基(400mg)与 3-溴丙酸甲酯经一般操作 C 反应。使产物,即 468mg 粗制的 3-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸甲酯与 3 当量氢氧化锂在 1:1THF/水溶液中反应。结束后,真空除去 THF,并且使用浓盐酸溶液,将水溶液酸化至 pH 2。产物析出,为白色固体,过滤得到 388mg 3-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸,对 88mg 该丙酸化合物经一般操作 E 进行 Boc 脱保护,接着经反相色谱纯化,得到 15.5mg 114,为白色固体。MS(Q1)371.2(M)+。

[0299] 实施例 21 5-(9-(4-(甲基磺酰基)苄基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 115

[0300] 使 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基(100mg)与 1-(氯甲基)-4-(甲基磺酰基)苯经一般操作 C 反应,然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护,接着经反相色谱纯化,得到 25.4mg 115,为白色固体。MS(Q1)467.2(M)+。

[0301] 实施例 22 4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯甲酸甲酯 116

[0302] 使 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基(100mg)与 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯经一般操作 C 反应,然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护,接着经反相色谱纯化,得到 10.2mg 116,为白色固体。MS(Q1)447.2(M)+。

[0303] 实施例 23 5-(6-吗啉代-9-(2-吗啉代乙基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 117

[0304] 使 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基(100mg)与 4-(2-溴乙基)吗啉经一般操作 C 反应,然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护,接着经反相色谱纯化,得到 15.9mg 117,为白色固体。MS(Q1)412.2(M)+。

[0305] 实施例 24 5-(9-(3-甲氧基苄基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 118

[0306] 使 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基(75mg)与 1-(溴甲基)-3-甲氧基苯经一般操作 C 反应,然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护,接着经反相色谱纯化,得到 50.2mg 118,为白色固体。MS(Q1)419.2(M)+。

[0307] 实施例 25 3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯甲酸甲酯 119

[0308] 使 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基(75mg)与 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯经一般操作 C 反应,然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护,接着经反相色谱纯化,得到 27.6mg 119,为白色固体。MS(Q1)447.2(M)+。

[0309] 实施例 26 3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇 120

[0310] 使 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基(75mg)与 3-溴丙-1-醇经一般操作 C 反应,然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护,接着经反相色谱纯化,得到 19.6mg 120,为白色固体。MS(Q1)357.2(M)+。

[0311] 实施例 27 2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙醇 121

[0312] 使 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基

(75mg) 与乙酸 2- 溴乙酯经一般操作 C 反应, 然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护, 接着经反相色谱纯化, 得到 22mg 121, 为白色固体。MS(Q1) 343. 2(M)+。

[0313] **实施例 28** 1-(2-(2-(2- 氨基嘧啶 -5- 基)-6- 吗啉代 -9H- 嘌呤 -9- 基) 乙酰基)-N- 甲基哌啶 -4- 甲酰胺 122

[0314] 使 2-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基) 嘧啶 -5- 基)-6- 吗啉代 -9H- 嘌呤 -9- 基) 乙酸 (35mg) 与 N- 甲基哌啶 -4- 甲酰胺经一般操作 F 反应, 然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护, 经反相 HPLC 纯化, 得到 10. 3mg 122, 为白色固体。MS(Q1) 481. 2(M)+。

[0315] **实施例 29** 2-(2-(2- 氨基嘧啶 -5- 基)-6- 吗啉代 -9H- 嘌呤 -9- 基)-1-(4-(甲基磺酰基) 哌嗪 -1- 基) 乙酮 123

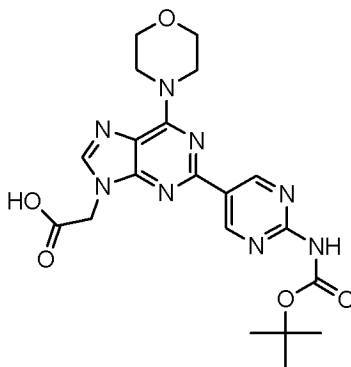
[0316] 使 2-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基) 嘧啶 -5- 基)-6- 吗啉代 -9H- 嘌呤 -9- 基) 乙酸 (35mg) 与 1-(甲基磺酰基) 哌嗪经一般操作 E 反应, 然后经一般操作 D 进行 Boc 脱保护, 经反相 HPLC 纯化, 得到 9mg 123, 为白色固体。MS(Q1) 503. 2(M)+。

[0317] **实施例 30** 2-(2-(2- 氨基嘧啶 -5- 基)-6- 吗啉代 -9H- 嘌呤 -9- 基)-1- 吗啉代乙酮 124

[0318] 使 2-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基) 嘧啶 -5- 基)-6- 吗啉代 -9H- 嘌呤 -9- 基) 乙酸 (35mg) 与吗啉经一般操作 F 反应, 然后经一般操作 E 进行 Boc 脱保护, 经反相 HPLC 纯化, 得到 3. 2mg 124, 为白色固体。MS(Q1) 426. 2(M)+。

[0319] **实施例 31** 2-(2-(2- 氨基嘧啶 -5- 基)-6- 吗啉代 -9H- 嘌呤 -9- 基) 乙酸 125

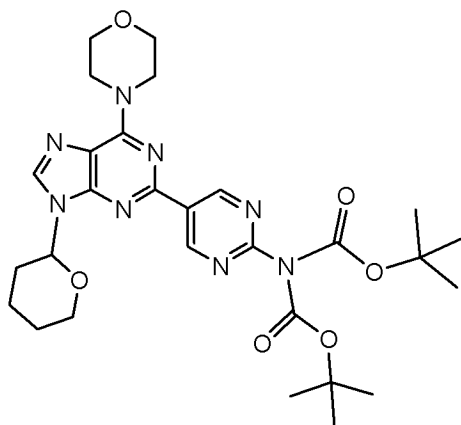
[0320]



[0321] 使粗制的 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基) 嘧啶 -5- 基)-6- 吗啉代 -9H- 嘌呤 -9- 基) 乙酸甲酯 (240mg) 与 3 当量氢氧化锂在 1 : 1THF/ 水溶液中反应。结束后, 对 THF 进行真空浓缩, 并且使用浓盐酸溶液, 将水溶液酸化至 pH 2。产物析出, 为微细白色固体, 然后过滤得到 2-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基) 嘧啶 -5- 基)-6- 吗啉代 -9H- 嘌呤 -9- 基) 乙酸 (145mg), 对 40mg 该乙酸化合物进行一般操作 E, 经反相 HPLC 纯化, 得到 19. 5mg 125, 为白色固体。MS(Q1) 357. 2(M)+。

[0322] **实施例 32** 2-(2-(2- 氨基嘧啶 -5- 基)-6- 吗啉代 -9H- 嘌呤 -9- 基) 乙酸甲酯 126

[0323]



[0324] 使 4-(2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (4.05g) 与 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯经一般操作 A 反应, 得到 4.75g 5-(6-吗啉代-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺, 将该胺在催化量的二甲基氨基吡啶、4 当量 Boc-酸酐和 3 当量三乙胺于 60mL 乙腈中的混合物存在下进行回流。结束时, 将反应混合物冷却, 浓缩至干燥, 并且经正相色谱纯化, 得到 6.11g 2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤, 为淡黄色固体。

[0325] 对 2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤 (2gm) 进行一般操作 D, 选择性脱除 THP 保护基, 并且使 300mg 2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤与 2-溴乙酸甲酯经一般操作 C 反应, 得到 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸甲酯。粗制的 2-(2-(2-(二(叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸甲酯 (60mg) 的 Boc 基团经一般操作 E 脱除, 并且产物经反相 HPLC 纯化, 得到 39mg 126, 为白色固体。MS(Q1) 371.2(M)+。

[0326] **实施例 33** 5-(9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 127

[0327] 使 4-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (95mg) 与 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 26.1mg 127, 为白色固体。MS(Q1) 313.2(M)+。

[0328] **实施例 34** 5-(9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)吡啶-2-胺 128

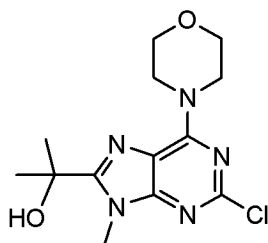
[0329] 使 4-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (20mg) 与 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-胺经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 9.3mg 128, 为白色固体。MS(Q1) 312.3(M)+。

[0330] **实施例 35** 4-(2-(1H-吡唑-4-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)吗啉 129

[0331] 使 4-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (20mg) 与 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 13.8mg 129, 为白色固体。MS(Q1) 336.2(M)+。

[0332] **实施例 36** 2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇 130

[0333]



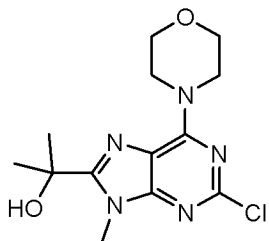
[0334] 使 2-(2-氯-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇(100mg)与碘代甲烷经一般操作 C 反应,得到粗制的中间体 2-(2-氯-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇,将该中间体与 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯经一般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 44mg 130,为白色固体。MS(Q1)371.2(M)+。

[0335] **实施例 37** 2-(2-(6-氨基吡啶-3-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇 131

[0336] 使 2-(2-氯-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇(95mg)与 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-胺经一般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 89.3mg 131,为白色固体。MS(Q1)370.3(M)+。

[0337] **实施例 38** 2-(2-(1H-吡唑-4-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇 132

[0338]



[0339] 将 4-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)吗啉(233mg)在 5mL 无水 THF 中冷却至 -78℃,然后添加 2 当量 2.5M 正丁基锂溶液。将反应混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时,此时加入 3 当量丙酮。接着,30 分钟后将反应混合物温热至 0℃。反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。对有机层进行浓缩,得到粗制的 2-(2-氯-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇(95mg)。

[0340] 使粗制的 2-(2-氯-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇与 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑经一般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 56.6mg 132,为白色固体。MS(Q1)394.3(M)+。

[0341] **实施例 39** 4-(2-(1H-吡唑-4-基)-9-(2-甲氧基乙基)-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉 133

[0342] 使 4-(2-氯-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉(250mg)与对甲苯磺酸经一般操作 D 反应,得到 4-(2-氯-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉。

[0343] 使 4-(2-氯-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉(215mg)与 2-溴乙基甲基醚经一般操作 C 反应,得到 4-(2-氯-9-(2-甲氧基乙基)-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉(207mg),然后使所生成的吗啉化合物与 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑经一

般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 21.6mg 133,为白色固体。MS(Q1)556.3(M)+。

[0344] **实施例 40** N-(4-(9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)苯基)乙酰胺 134

[0345] 使 4-(2-氯-9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (50mg) 与 4-乙酰氨基苯基硼酸经一般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 25.9mg 134,为白色固体。MS(Q1)529.3(M)+。

[0346] **实施例 41** 5-(9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)吡啶-2-胺 135

[0347] 使 4-(2-氯-9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (50mg) 与 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-胺经一般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 29.1mg 135,为白色固体。MS(Q1)488.3(M)+。

[0348] **实施例 42** 4-(2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉 136

[0349] 使 4-(2-氯-9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (50mg) 与 2-甲氧基嘧啶-5-基硼酸经一般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 5.5mg 136,为白色固体。MS(Q1)504.3(M)+。

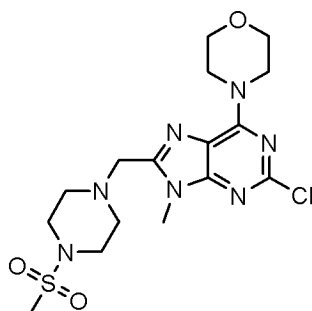
[0350] **实施例 43** 4-(9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉 137

[0351] 使 4-(2-氯-9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (50mg) 与吡啶-3-基硼酸经一般操作 A 反应,经反相 HPLC 纯化,得到 33.4mg 137,为白色固体。MS(Q1)473.3(M)+。

[0352] **实施例 44** 4-(2-(1H-吡唑-4-基)-9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉 138

[0353] 使 4-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (510mg) 与碘甲烷经一般操作 C 反应,得到 4-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)吗啉。将 4-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (100mg) 在 1.5mL 无水 THF 中冷却至 -78℃,然后加入 2 当量 2.5M 正丁基锂溶液。将反应混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时,此时加入 3 当量 DMF。接着,30 分钟后,将反应混合物温热至 0℃。将反应混合物淬灭至冷 0.25M HCl 水溶液中,过滤出橙色固体,收集并干燥,得到 48mg 粗制的中间体 2-氯-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-甲醛。

[0354]



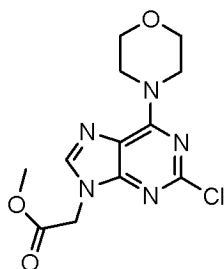
[0355] 使 2-氯-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-甲醛与 1.1 当量 1-(甲基磺酰基)哌嗪、7 当量原甲酸三甲酯、1 当量乙酸于 2mL 二氯乙烷中的混合物反应 6 小时,此时将 1.1 当量三乙酰氧基硼氢化钠加至反应混合物。反应混合物用二氯甲烷和水萃取,得到粗制的中

中间体 4-(2-氯-9-甲基-8-((4(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉, 然后使吗啉化合物与 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 41.8mg 138, 为白色固体。MS(Q1) 512.2(M)+。

[0356] **实施例 45** 4-(2-(2-(3-羟基苯基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酰基)哌嗪-2-酮 139

[0357] 使粗制的 2-(2-(3-羟基苯基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸 (50mg) 与哌嗪-2-酮经一般操作 F 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 1.9mg 139, 为白色固体。MS(Q1) 438.2(M)+。

[0358] **实施例 46** 2-(2-(3-羟基苯基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-N-甲基乙酰胺 140
[0359]

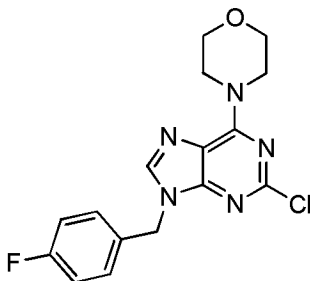


[0360] 使 4-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (75mg) 与 2-溴乙酸甲酯经一般操作 C 反应。使 2-(2-氯-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸甲酯与 150mg 碳酸叔丁基酯·3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基酯经一般操作 A 反应。使粗制的 2-(2-(3-羟基苯基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸 (50mg) 与甲基胺经一般操作 F 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 5.6mg 140, 为白色固体。MS(Q1) 369.2(M)+。

[0361] **实施例 47** 3-(6-吗啉代-9-(吡啶-4-基甲基)-9H-嘌呤-2-基)苯酚 141 使 4-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (75mg) 与 4-(溴甲基)吡啶经一般操作 C 反应, 得到 4-(2-氯-9-(吡啶-4-基甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉, 然后使吗啉化合物与 150mg 碳酸叔丁基酯·3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基酯经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 28.1mg 141, 为白色固体。MS(Q1) 389.2(M)+。

[0362] **实施例 48** 3-(9-(4-氟苄基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)苯酚 142

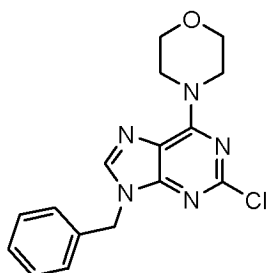
[0363]



[0364] 使 4-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (75mg) 与 1-(溴甲基)-4-氟苯经一般操作 C 反应, 得到 4-(2-氯-9-(4-氟苄基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉, 然后使所述吗啉化合物与 150mg 碳酸叔丁基酯·3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基酯经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 50mg 142, 为白色固体。MS(Q1) 406.2(M)+。

[0365] 实施例 49 3-(9-苄基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)苯酚 143

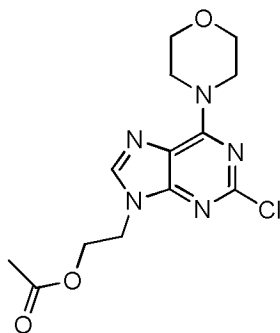
[0366]



[0367] 使 4-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (75mg) 与 (溴甲基) 苯经一般操作 C 反应, 得到 4-(9-苄基-2-氯-9H-嘌呤-6-基)吗啉, 然后是所述吗啉化合物与 150mg 碳酸叔丁基酯·3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基酯经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 92.2mg 143, 为白色固体。MS(Q1) 388.2(M)+。

[0368] 实施例 50 3-(9-(2-羟基乙基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)苯酚 144

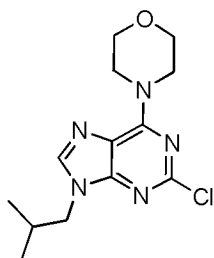
[0369]



[0370] 使 4-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (75mg) 与乙酸 2-溴乙酯经一般操作 C 反应, 得到乙酸 2-(2-氯-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙基酯, 然后使所述酯与 150mg 碳酸叔丁基酯·3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基酯经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 59.4mg 144, 为白色固体。MS(Q1) 342.2(M)+。

[0371] 实施例 51 3-(9-异丁基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)苯酚 145

[0372]



[0373] 使 4-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)吗啉 (75mg) 与 1-碘-2-甲基丙烷经一般操作 C 反应。使 4-(2-氯-9-异丁基-9H-嘌呤-6-基)吗啉与 150mg 碳酸叔丁基酯·3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基酯经一般操作 A 反应, 经反相 HPLC 纯化, 得到 62.6mg 145, 为白色固体。MS(Q1) 354.2(M)+。

[0374] 实施例 52 p110 α (α)PI3K 结合测定

[0375] 结合测定: 初始偏振实验在 Analyst HT 96-384(Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.) 上进行。用于荧光偏振亲和力测量的试样如下制备: 将 1 : 3 连续稀释的

p110 α PI3K (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA), 由 20 μ g/ 毫升于偏振缓冲液 (10mM Tris pH 7.5、50mM NaCl、4mM $MgCl_2$ 、0.05% Chaps 和 1mM DTT) 中的最终浓度开始, 加至 10mM PIP_2 (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) 的最终浓度。在室温孵育 30 分钟后, 反应通过分别加入 GRP-1 和 PIP_3 -TAMRA 探针 (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) 至 100nM 和 5nM 的最终浓度来停止。在 384 孔黑色低容量 Proxi 板 (PerkinElmer, Wellesley, MA.) 中针对若丹明荧光团 (rhodamine fluorophore) ($\lambda_{ex} = 530nm$; $\lambda_{em} = 590nm$) 用标准截止滤波器 (cut-off filter) 进行读数。将荧光偏振值描绘为蛋白质浓度的函数, EC_{50} 值通过使用 KaleidaGraph 软件 (Synergy software, Reading, PA) 将数据拟合成 4- 参数方程来获得。该实验还确立了在随后与抑制剂的竞争实验中使用的适当蛋白质浓度。

[0376] 抑制剂的 IC_{50} 值如下确定: 将结合有 PIP_2 (10mM 最终浓度) 的 0.04 毫克 / 毫升 p110 α PI3K (最终浓度) 加至孔中, 所述孔中含有 1 : 3 连续稀释的拮抗剂, 在偏振缓冲液中的最终浓度为 25mM ATP (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA)。在室温孵育 30 分钟后, 反应通过分别加入 GRP-1 和 PIP_3 -TAMRA 探针 (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) 至 100nM 和 5nM 的最终浓度来停止。在 384 孔黑色低容量 Proxiplates (PerkinElmer, Wellesley, MA.) 中针对若丹明荧光团 ($\lambda_{ex} = 530nm$; $\lambda_{em} = 590nm$) 用标准截止滤波器进行读数。将荧光偏振值描绘为拮抗剂浓度的函数, IC_{50} 值通过在 Assay Explorer 软件 (MDL, San Ramon, CA.) 中将数据拟合成 4- 参数方程来获得。

[0377] 可供选择地, 对 PI3K 的抑制在放射性测定中使用浓度为 1 μ M 的纯化的重组酶和 ATP 来确定。将式 I 化合物在 100% DMSO 中进行连续稀释。将激酶反应混合物在室温孵育 1h, 反应通过加入 PBS 终止。随后使用 S 形剂量响应曲线拟合 (可变斜率) 确定 IC_{50} 值。

[0378] 实施例 53 体外细胞增殖测定

[0379] 式 I 化合物的功效通过采用以下方案进行细胞增殖测定来测量 (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza 等人 (2002) Cancer Res. 62 :5485-5488) :

[0380] 1. 将等份的 100 毫升细胞培养物 (在培养基中含有约 10^4 细胞 (PC3, Detroit562, 或 MDAMB361.1)) 置于 384 孔不透明壁板的每孔中。

[0381] 2. 制备含有培养基以及不含细胞的对照孔。

[0382] 3. 将化合物加至实验孔中, 然后孵育 3-5 天。

[0383] 4. 将板平衡至室温并保持约 30 分钟。

[0384] 5. 加入体积与每孔中存在的细胞培养基的体积相同的 CellTiter-Glo 试剂。

[0385] 6. 将内含物在定轨振荡器 (orbital shaker) 中混合 2 分钟以诱导细胞溶解。

[0386] 7. 将板在室温孵育 10 分钟以稳定发光信号。

[0387] 8. 记录发光信号并以图表形式报道, 发光信号单位为 RLU = 相对发光单位。

[0388] 可供选择地, 将细胞以最佳密度接种于 96 孔板中, 然后在测试化合物的存在下孵育 4 天。随后将 Alamar Blue™ 加到测定培养基中, 将细胞孵育 6h, 然后在 544nm 激发、590nm 发射读数。使用 S 形剂量响应曲线拟合计算 EC_{50} 值。

[0389] 实施例 54 Caco-2 渗透性

[0390] 将 Caco-2 细胞以 1×10^5 细胞 / cm^2 接种于 Millipore Multiscreen 板上, 然后孵育 20 天。随后进行化合物渗透性的评价。将化合物涂覆至细胞单层的顶端表面 (A), 然后

对化合物渗入基底外侧 (B) 隔室进行测量。将其反向进行 (B-A) 以研究主动转运。计算每种化合物的渗透性系数值 P_{app} (化合物经过膜的渗透率的量度)。基于与已确立的人类吸收的对照化合物的比较, 将化合物分为低吸收潜力组 ($P_{app} < / = 1.0 \times 10^6 \text{ cm/s}$) 或高吸收潜力组 ($P_{app} > / = 1.0 \times 10^6 \text{ cm/s}$)。

[0391] 为评价化合物的主动流出能力, 确定基底外侧 (B) 至顶端 (A) 的转运与 A 至 B 的转运的比例。B-A/A-B $> / = 1.0$ 的值表明主动细胞流出的发生。

[0392] 实施例 55 肝细胞清除率

[0393] 使用冷藏保存的人肝细胞的悬浮液。以 1mM 或 3 μM 的化合物浓度、 0.5×10^6 活细胞 / 毫升的细胞密度进行孵育。在孵育中最终 DMSO 浓度为约 0.25%。对照孵育也在不存在细胞的情况下进行以展现任何非酶降解。在 0、5、10、20、40 和 60 分钟 (对照试样仅在 60 分钟) 从孵育混合物中一式两份移取试样 (50 μL), 然后加至含有 MeOH 的内标 (100 μL) 中以终止反应。甲苯磺丁脲、7- 羟基香豆素和睾酮可用作对照化合物。将试样进行离心, 将在每个时间点汇集的上清液用于经 LC-MSMS 进行分析。从峰面积比 (母体化合物峰面积 / 内标峰面积) 的自然对数相对时间的描绘图, 如下计算固有清除率 (CL_{int}): $CL_{int} (\mu\text{L}/\text{min}/\text{百万细胞}) = V \times k$, 其中 k 为消除速率常数, 获自相对时间描绘的自然对数浓度的梯度; V 为从孵育体积得到的体积术语并表达为 $\mu\text{L} \times 10^6 \text{ 细胞}^{-1}$ 。

[0394] 实施例 56 细胞色素 P450 抑制

[0395] 可针对 CYP450 靶标 (1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) 对式 I 化合物在约 10 个浓度一式两份进行筛选, 使用约 100 μM 的最高浓度。标准抑制剂 (呋拉茶碱 (furaflavone)、磺胺苯吡唑 (sulfaphenazole)、反苯环丙胺 (translucyproline)、奎尼丁 (quinidine)、酮康唑 (ketoconazole)) 可用作对照。可使用 BMGLabTechnologies PolarStar 以荧光模式对板进行读数。

[0396] 实施例 57 细胞色素 P450 诱导

[0397] 可将来自单一供体的新鲜分离的人肝细胞孵育约 48h, 然后以三个浓度加入式 I 化合物, 并孵育 72h。在孵育结束前 30 分钟和 1h 加入 CYP3A4 和 CYP1A2 探针底物。在 72h, 移除细胞和培养基, 每种探针底物的代谢程度通过 LC-MS/MS 定量。实验通过使用所述单个 P450 的诱导剂 (在一个浓度孵育, 一式三份) 进行对照。

[0398] 实施例 58 血浆蛋白结合

[0399] 式 I 化合物溶液 (5 μM , 0.5% 最终 DMSO 浓度) 在缓冲液和 10% 血浆 (v/v, 于缓冲液中) 中制备。装配 96 孔 HT 透析板, 以便使每孔通过半渗透纤维素膜分成两半。将缓冲液溶液加到膜的一侧, 血浆溶液加到另一侧; 然后历时 2h 以一式三份在 37°C 进行孵育。随后将细胞排空, 然后将每批化合物溶液合并成两组 (不含血浆的和含有血浆的), 然后使用两组校准标准 (不含血浆的溶液 (6 个点), 含有血浆的溶液 (7 个点)) 通过 LC-MSMS 分析。计算化合物的分数未结合值。

[0400] 实施例 59 hERG 通道阻滞

[0401] 针对式 I 化合物调节铷从稳定表达 hERG 钾通道的 HEK-294 细胞流出的能力, 使用已确立的流出方法学对本发明化合物进行评价。细胞在含有 RbCl 的培养基中制备, 然后铺板于 96- 孔板中, 培养过夜以形成单层。流出实验通过在室温对培养基抽气并且用 $3 \times 100 \mu\text{L}$ 预孵育缓冲液 (含有低 $[K^+]$) 洗涤细胞来开始。末次抽气后, 将 50 μL 处理储

备液 (2x) 化合物加至每孔,然后在室温孵育 10 分钟。然后将 50 μ L 刺激缓冲液 (含有高 [K⁺]) 加至每孔,得到最终测试化合物浓度。然后将细胞板在室温再孵育 10 分钟。然后将 80 μ L 上清液从每孔中转移到相等孔的 96-孔板中,通过原子发射光谱法进行分析。化合物从 100 μ M 的最高浓度筛选为 10pt 一式两份 IC₅₀ 曲线。

[0402] 前述说明书视为仅对本发明的原则的阐述。此外,由于多种修改和变化对本领域技术人员是容易显而易见的,因此,不期望将本发明限制为如上所述的精确解释和方法。因此,所述合适的变化和等价物都可视为落入由随后的权利要求定义的本发明的范围内。

[0403] 当单词“包含 (comprise)”、“包含 (comprising)”“包括 (include)”、“包括 (including)”和“包括 (includes)”用于本说明书和随后的权利要求时,旨在具体说明所述的特征、整数、组分或步骤的存在,但它们不排除其另外的一种或多种其它特征、整数、组分、步骤或基团的存在。

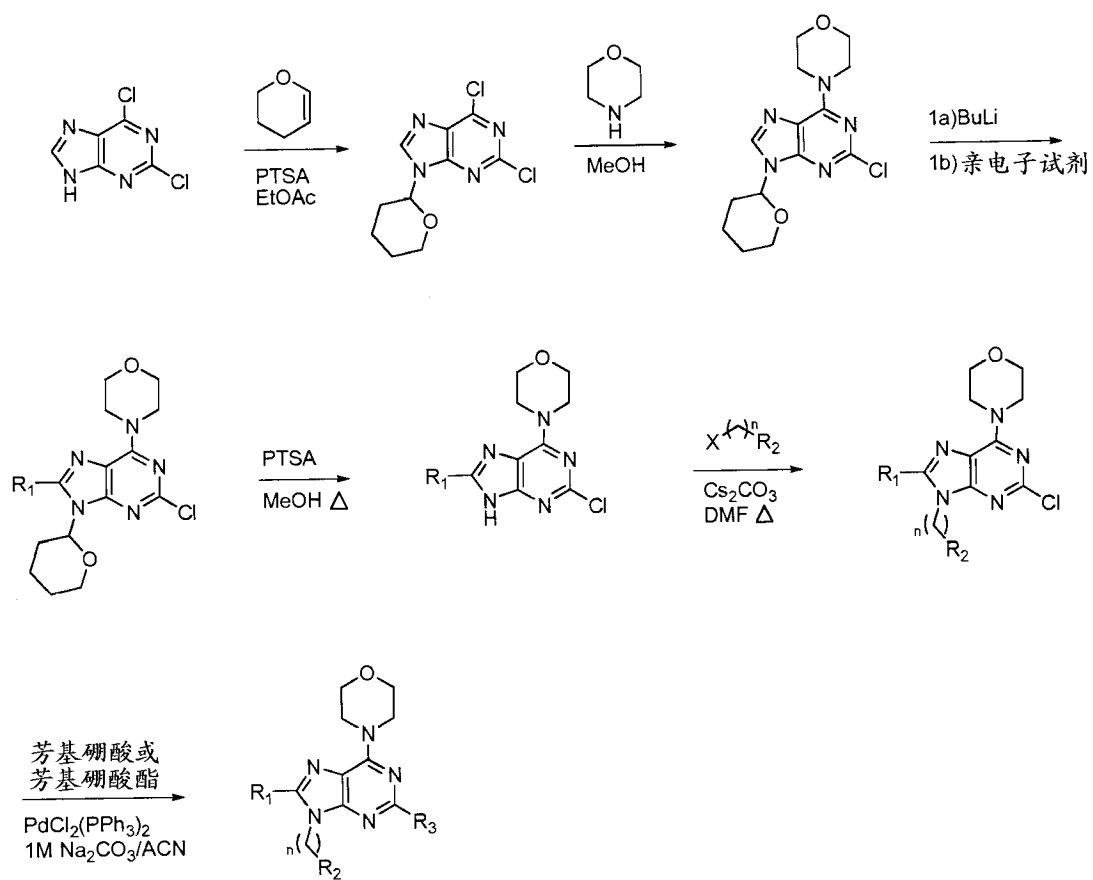


图 1

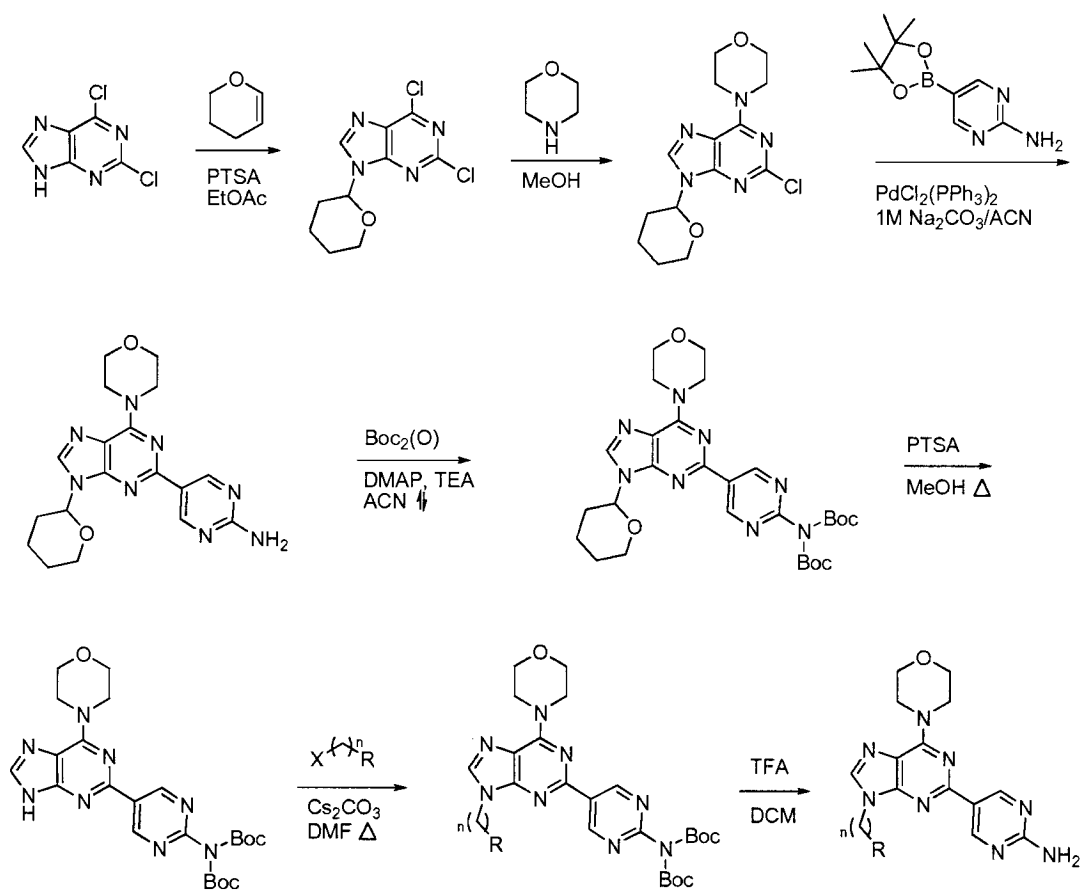


图 2