



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105593231 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 18

(21) 申请号 201480054702. 6

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

(22) 申请日 2014. 10. 03

代理人 陈文平 侯宝光

(30) 优先权数据

13187386. 1 2013. 10. 04 EP

(51) Int. Cl.

C07D 498/14(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 513/14(2006. 01)

2016. 04. 01

A61K 31/519(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 35/00(2006. 01)

PCT/EP2014/071227 2014. 10. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/049369 EN 2015. 04. 09

(71) 申请人 巴塞尔大学

地址 瑞士巴塞尔

申请人 皮奎尔治疗公司

(72) 发明人 V·克米尔贾诺维克 P·赫贝森

E·杰克森 F·贝奥非尔斯

T·伯纳克 M·威曼

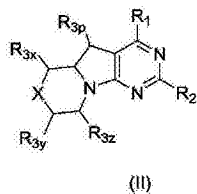
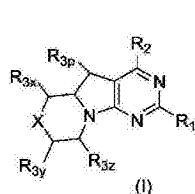
权利要求书10页 说明书42页

(54) 发明名称

构象限制的 PI3K 和 mTOR 抑制剂

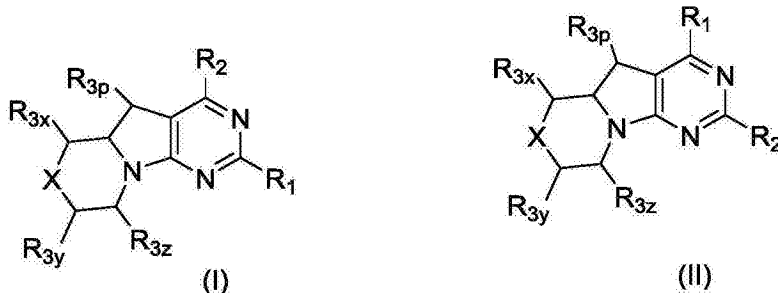
(57) 摘要

本发明涉及新的式 (I) 和 (II) 的磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K) 和雷帕霉素的哺乳动物靶蛋白 (mTOR) 抑制剂化合物, 其为构象受限的且其中取代基的含义在说明书中列出。优选化合物为其中 X 为氧, R<sub>1</sub> 为咪啉基且 R<sub>2</sub> 为取代的苯基或杂芳基的化合物。这些化合物可单独或与其它治疗剂组合用于治疗由脂质激酶介导的紊乱,

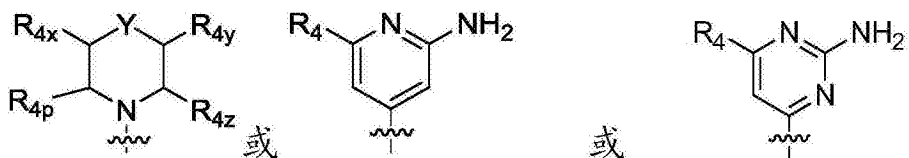


CN 105593231 A

1. 式(I)和(II)的化合物,



及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物和药学上可接受的盐,其中 R<sub>1</sub>是



X和Y独立地选自C(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>、O、S、SO、SO<sub>2</sub>和NR<sub>7</sub>;

R<sub>3x</sub>、R<sub>3y</sub>、R<sub>3z</sub>、R<sub>3p</sub>和R<sub>4</sub>独立地选自氢、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳环基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基)-(具有3-20个环原子的杂环基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基)-C(=O)-(具有3-20个环原子的杂环基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基)-(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基)和-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基)-(具有5-20个环原子的杂芳基)、-C(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>t</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>7</sub>C(=Z)R<sub>8</sub>、(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>7</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-CH(OR<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-C(=Z)R<sub>5</sub>、-C(=Z)OR<sub>5</sub>、C(=Z)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-C(=Z)NR<sub>7</sub>OR<sub>5</sub>、-C(=O)NR<sub>7</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-C(=O)NR<sub>7</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NHR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(=Z)R<sub>5</sub>、-NR<sub>7</sub>C(=Z)OR<sub>5</sub>、-NR<sub>7</sub>C(=Z)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-NR<sub>7</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-SC(=Z)R<sub>5</sub>、-SC(=Z)OR<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳环基、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基、和C<sub>1</sub>-C=NR<sub>7</sub>、OR<sub>5</sub>、-OC(=Z)R<sub>5</sub>、-OC(=Z)OR<sub>5</sub>、-OC(=Z)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、以及-OS(O)<sub>2</sub>(OR<sub>5</sub>);

R<sub>4x</sub>、R<sub>4y</sub>、R<sub>4z</sub>和R<sub>4p</sub>独立地选自氢、D、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基,或者R<sub>4x</sub>、R<sub>4y</sub>、R<sub>4z</sub>和R<sub>4p</sub>的一个或两个是两个偕取代基甲基且其它的是氢,或者R<sub>4x</sub>与R<sub>4p</sub>、或R<sub>4y</sub>与R<sub>4z</sub>一起形成环状的五元或六元碳环基、杂环基、芳基或杂芳基环,或者R<sub>4x</sub>和R<sub>4y</sub>一起形成桥接的亚乙基或亚甲基,R<sub>4p</sub>和R<sub>4z</sub>一起形成桥接的亚乙基或亚甲基,或R<sub>4y</sub>和R<sub>4p</sub>一起形成桥接的亚乙基或亚甲基;

其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被独立地选自下组的一个或多个取代基取代:F、Cl、Br、I、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、氧代、-C(=Z)R<sub>5</sub>、-C(=Z)OR<sub>5</sub>、-C(=Z)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>C(=Z)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>C(=Z)OR<sub>5</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-NR<sub>7</sub>C(=Z)R<sub>5</sub>、-NR<sub>7</sub>C(=Z)OR<sub>5</sub>、-NR<sub>7</sub>C(=Z)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-OP(OR<sub>5</sub>)(OR<sub>6</sub>)、SR<sub>5</sub>、-S(O)R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)(OR<sub>5</sub>)、-S(O)<sub>2</sub>(OR<sub>5</sub>)、-SC(=Z)R<sub>5</sub>、-SC(=Z)OR<sub>5</sub>、-SC(=Z)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳环基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>杂环基、任选地取代的C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基、和任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>杂芳基;

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>独立地选自:H、D、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳环基、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>杂环

基、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基、和C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>杂芳基,或者R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>与其连接的氮一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>杂环,该任选地含有选自N、O或S的一个或多个额外的环原子,其中所述杂环任选地被独立选自下组的一个或多个基团取代:氧代、CF<sub>3</sub>、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳环基、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基和C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>杂芳基;

R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>独立地选自H、D、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基,或R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>与其连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳环;

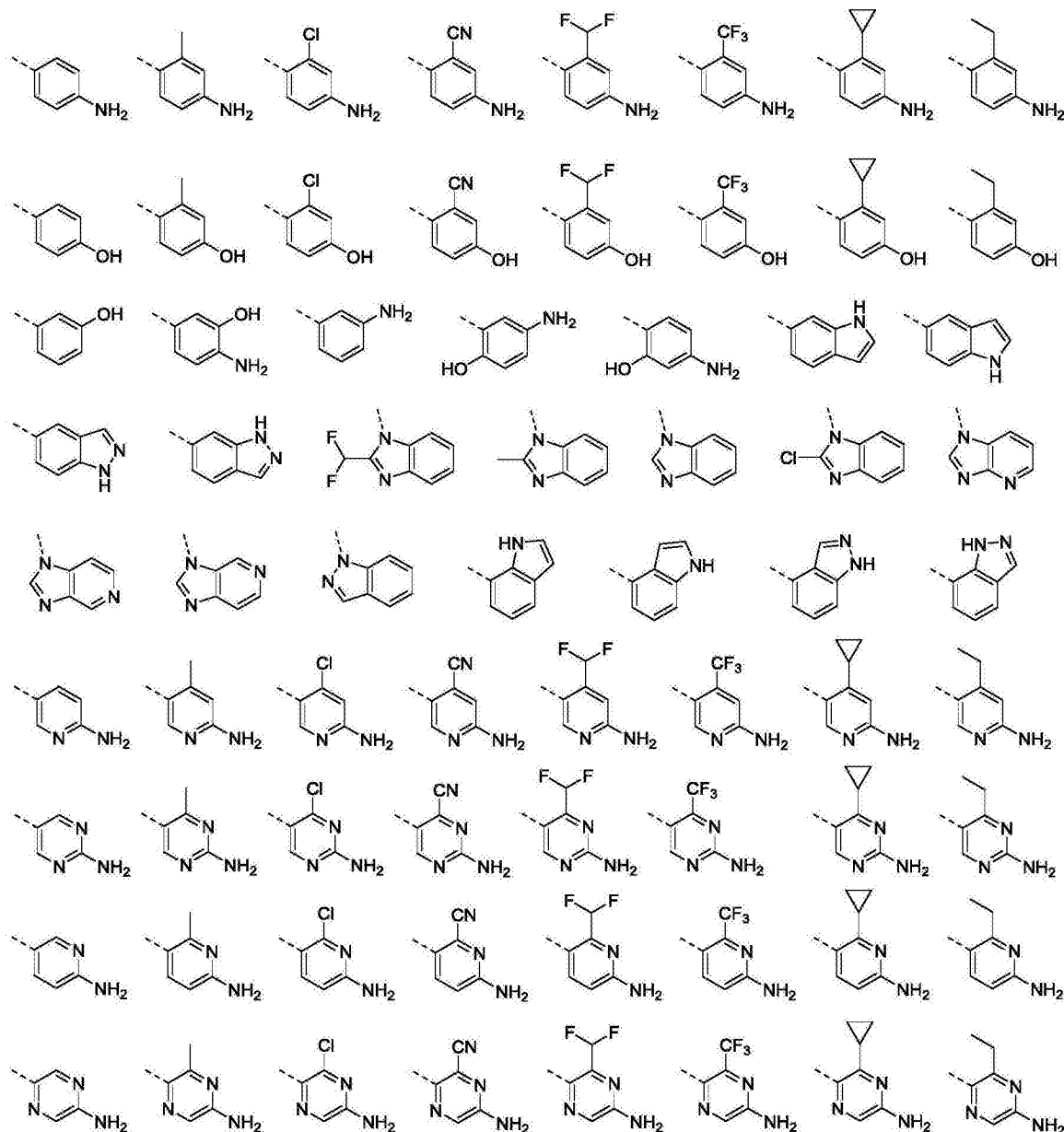
m是0、1、2、3、4、5或6;

n是1、2、3、4、5或6;

t是2、3、4、5或6;且

R<sub>2</sub>独立地选自单环或双环芳基或杂芳基,其具有选自O、N、S的1-6个杂原子,具有选自以下的1-4个取代基:C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、D、F、Cl、Br、I、-OR<sub>5</sub>、-COOH、COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CFH<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCOR<sub>5</sub>、NR<sub>7</sub>COR<sub>5</sub>、NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、SOR<sub>5</sub>和SR<sub>5</sub>。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sub>2</sub>是:

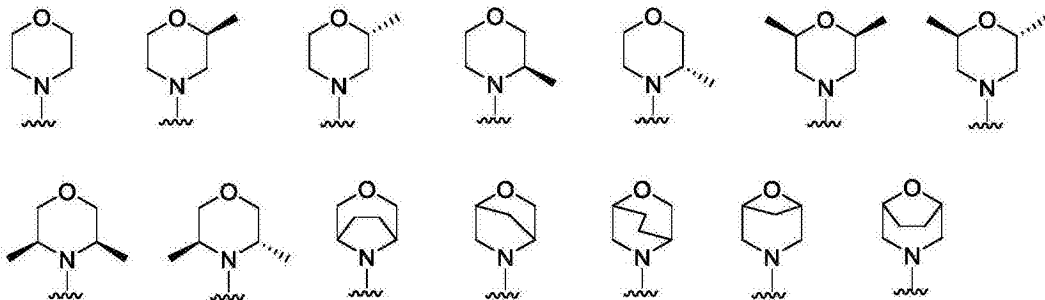




其进一步任选地被独立地选自下组的一个或多个基团取代：D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCOC}_3$ 、 $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NHCOC}_2\text{HOH}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

其中虚线表示 $\text{R}_1$ 的连接点，且其它取代基具有权利要求1、2或3中所述的含义。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中 $\text{R}_1$ 是：



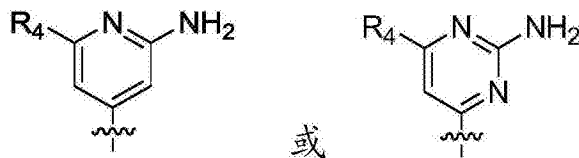
其中虚线表示 $\text{R}_1$ 的连接点，且其它取代基具有权利要求1、2或3中所述的含义。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中 $\text{R}_1$ 是咪啉基；且其它取代基具有权利要求1、2或3中所述的含义。

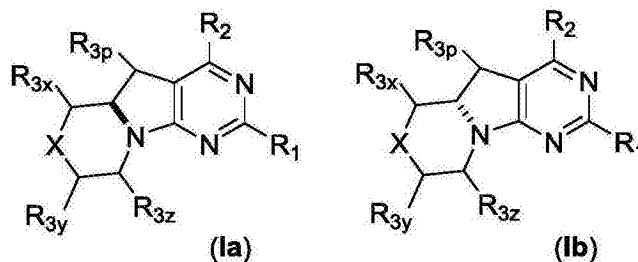
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物，其中X为O或S。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物，其中 $\text{R}_{3x}$ 、 $\text{R}_{3y}$ 、 $\text{R}_{3z}$ 和 $\text{R}_{3p}$ 为H。

9. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物，其中 $\text{R}_1$ 是



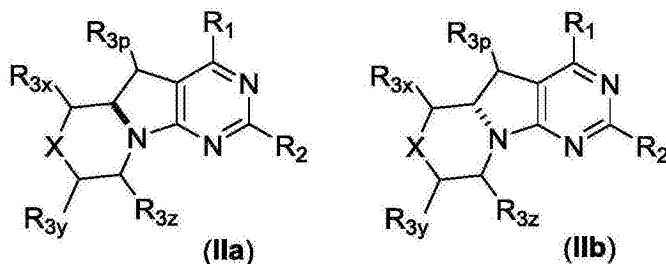
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物，其具有式(Ia)和(Ib)，



其中取代基如权利要求1-9中所定义，

及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物和药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物，其具有式(IIa)和式(IIb)，



其中取代基如权利要求1-9中所定义，

及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物和药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求1所述的化合物，其选自下组：

-(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺；

-(R)-4-甲基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺；

-(R)-4-氯代-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺；

-(R)-2-氨基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)异烟腈；

-(R)-4-(二氟甲基)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺；

-(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

-(R)-4-环丙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺；

-(R)-4-乙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺；

-(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺；

-(R)-4-甲基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺；

-(R)-4-氯代-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺；

-(R)-2-氨基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-4-甲腈；

-(R)-4-(二氟甲基)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺；

-(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺；

-(R)-4-环丙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺；

-(R)-4-乙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺;

-(S)-4-甲基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺;

-(S)-4-氯代-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺;

-(S)-2-氨基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)异烟腈;

-(S)-4-(二氟甲基)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺;

-(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺;

-(S)-4-环丙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺;

-(S)-4-乙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺;

-(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-4-甲基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-4-氯代-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-2-氨基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-4-甲腈;

-(S)-4-(二氟甲基)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺;

-(S)-4-环丙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-4-乙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺;

-(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;

-(R)-4-甲基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;

-(R)-4-氯代-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]

- [1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;  
-(R)-2-氨基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)异烟腈;  
-(R)-4-(二氟甲基)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;  
-(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c])[1,4]噁嗪-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺;  
-(R)-4-环丙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;  
-(R)-4-乙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;  
-(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c])[1,4]噁嗪-4-基)噁嗪-2-胺;  
-(R)-4-甲基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)噁嗪-2-胺;  
-(R)-4-氯代-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)噁嗪-2-胺;  
-(R)-2-氨基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)异烟腈;  
-(R)-4-(二氟甲基)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)噁嗪-2-胺;  
-(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c])[1,4]噁嗪-4-基)-4-(三氟甲基)噁嗪-2-胺;  
-(R)-4-环丙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)噁嗪-2-胺;  
-(R)-4-乙基-5-(2-吗啉基-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)噁嗪-2-胺;  
-(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c])[1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;  
-(S)-4-甲基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;  
-(S)-4-氯代-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;  
-(S)-2-氨基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)异烟腈;  
-(S)-4-(二氟甲基)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c]
- [1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;  
-(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-噁嗪并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c])[1,4]噁嗪-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺;



-(S)-4-环丙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;

-(S)-4-乙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)吡啶-2-胺;

-(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-4-甲基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-4-氯代-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-2-氨基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)异烟腈;

-(S)-4-(二氟甲基)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺;

-(S)-4-环丙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-4-乙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺;

-(R)-1-甲基-3-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)苯基)脲;

-(R)-1-甲基-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-基)脲;

-(R)-1-甲基-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-基)脲;

-(R)-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)苯基)氨基甲酸甲酯;

-(R)-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

-(R)-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

-(R)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)苯基)脲;

-(R)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-基)脲;

-(R)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-基)脲;

-(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁

嗉-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺;

-(5aR)-2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪7-氧化物;

-(R)-2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪7,7-二氧化物;

-5-((5aR)-4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺;

-(S)-1-甲基-3-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)苯基)脲;

-(S)-1-甲基-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)吡啶-2-基)脲;

-(S)-1-甲基-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)嘧啶-2-基)脲;

-(S)-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)苯基)氨基甲酸甲酯;

-(S)-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

-(S)-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

-(S)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)苯基)脲;

-(S)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)吡啶-2-基)脲;

-(S)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)嘧啶-2-基)脲;

-(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺;

-(5aS)-2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪7-氧化物;

-(S)-2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪7,7-二氧化物;

-5-((5aS)-4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其选自下组:

-(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺;

-(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺;

-(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻

嗪-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺;和

-(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其选自下组:

-(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺;

-(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺;

-(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺。

15. 药物组合物,其包含权利要求1-14中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

16. 权利要求1-14中任一项所述的化合物用于治疗癌症。

## 构象限制的PI3K和mTOR抑制剂

### 发明领域

[0001] 本发明涉及作为治疗剂的新的吗啉基-二氢吡咯并-嘧啶和相关的化合物和可用于调节细胞活性如信号转导、增殖、分化、程序性细胞死亡、迁移和细胞因子分泌的诊断探针。本发明的化合物调节激酶活性,特别是磷酸肌醇3-激酶(PI3K)、雷帕霉素的哺乳动物靶蛋白(mTOR)、DNA-PK和ATM激酶活性。

### [0002] 发明背景

[0003] 蛋白激酶参与响应于细胞外介质或刺激(包括生长因子、细胞因子或趋化因子)而控制细胞的活化、生长、分化、存活和迁移的信号传导事件。在一般情况下,这些激酶分为两类,优先磷酸化酪氨酸残基的那些和优先磷酸化丝氨酸和/或苏氨酸残基的那些。酪氨酸激酶包括跨膜生长因子受体(例如表皮生长因子受体(EGFR))和胞质非受体激酶(包括Src家族激酶、Syk家族激酶和Tec家族激酶)。

[0004] 在许多疾病中涉及不适当的高蛋白激酶活性,包括癌症、代谢性疾病、免疫性疾病和炎症性疾病。这可以通过由于酶的突变、过表达或不适当激活引起的控制机制的失效而直接或间接造成。

[0005] 蛋白质酪氨酸激酶-受体酪氨酸激酶和非受体激酶-对于免疫系统细胞的活化和增殖是至关重要的。在肥大细胞、T细胞和B细胞的免疫受体活化时最早可检测的事件包括非受体酪氨酸激酶的刺激。

[0006] 磷酸肌醇3-激酶(PI3K)在早期被鉴定为与病毒致癌基因相关的脂质激酶[Whitman等人,Nature 315:239-242(1985)],且在过去的20年中,已经进一步证实癌症和PI3K之间的关联[Wymann等人,Curr.Opin.Cell Biol.17:141-149(2005)]。PI3K一直被认为调节广范的细胞活动,并且对生长和代谢控制至关重要。靶向PI3K途径的遗传改变小鼠以及对人类遗传性疾病如考登氏综合征、结节性硬化症、共济失调毛细血管扩张、X-连锁的肌小管性肌病和Charcot-Marie-Tooth神经病的阐明已经对磷酸乙醇信号传导的细胞和全身作用提供了进一步的深入了解。磷酸肌醇水平的失调和特别是I类PI3K的产物PtdIns(3,4,5)P3参与癌症、慢性炎症、变态反应、代谢性疾病、糖尿病和心血管疾病的疾病发生。

[0007] PI3K是磷酸化磷酸肌醇的肌醇环的3'-OH位置的酶家族。根据结构特征和体外脂质底物特异性将它们划分为三类[Marone等人,Biochimica et Biophysica Acta 1784:159-185(2008)]。I类PI3K形成异源二聚体,它由四个密切相关的约110kDa的催化亚基之一与属于两个不同家族的相关调节亚基组成。在体外它们能够将PtdIns转化为PtdIns-3-P,将PtdIns-4-P转化为PtdIns(3,4)P2和将PtdIns(4,5)P2转化为PtdIns(3,4,5)P3,但是体内底物是PtdIns(4,5)P2[Cantley等人,Science 296:1655-1657(2002)]。I类PI3K由多种多样的细胞表面受体活化,包括生长因子受体以及G蛋白偶联受体。

[0008] II类PI3K能够在体外能够磷酸化PtdIns和PtdIns-4-P,但它们的相关体内底物仍在研究中。这一大(170-200kDa)酶类有三个成员,全部以C端C2同源结构域为特征。迄今还没有鉴别出用于II类PI3K的衔接分子。III类PI3K只能够磷酸化PtdIns,且因此只生成PtdIns-3-P。这个类的单一成员是Vps34,其中酿酒酵母(*S.cerevisiae*)Vps34p(空泡蛋白

分选突变体34蛋白)为原型,并已被证明在新合成的蛋白质从高尔基体转运至酵母液泡中发挥重要作用,酵母液泡是相当于哺乳动物的溶酶体的一种细胞器[Schu等人,Science 260:88-91(1993)]。

[0009] 磷酸肌醇4-激酶(PI4K)磷酸化PtdIns的肌醇环的4'-OH位置,并由此产生PtdIns-4-P。此脂质然后可以被PtdIns-4-P 5-激酶进一步磷酸化以产生PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>,其是在质膜处磷脂酶C和PI3K信号传导的主要来源。四种PI4K同工型是已知的:PI4KII $\alpha$ 和 $\beta$ 及PI4KIII $\alpha$ 和 $\beta$ 。PI4KIII与PI3K最密切相关。

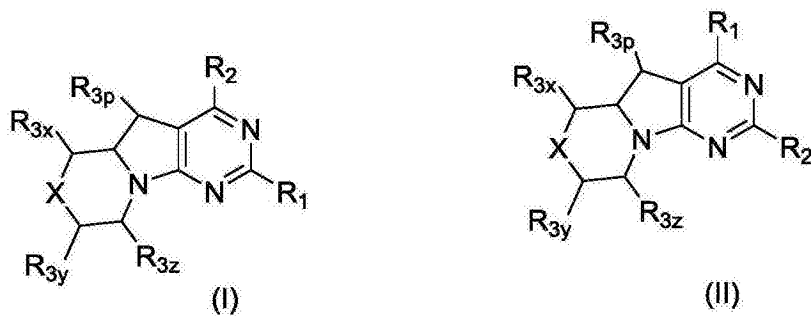
[0010] PI3K相关蛋白的类(被称为IV类PI3K)由具有类似于PI3K和PI4K的催化核心的高分子量酶组成,并包括雷帕霉素的靶蛋白(mTOR,也称为FRAP)、DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PKcs)、共济失调毛细血管扩张症突变基因产物(ATM),共济失调毛细血管扩张症相关(ATR)、SMG-1和转化/转录结构域相关蛋白(TRRAP)。前五个成员是参与细胞生长控制和基因组/转录监控的活性蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶[Marone等人,Biochimica et Biophysica Acta 1784:159-185(2008)]。DNA-PKcs、ATM、ATR和SMG-1参与DNA损伤的反应。唯一不参与DNA损伤的活性激酶是mTOR,其通过生长因子和营养供应调节,并协调蛋白质合成、细胞生长和增殖。雷帕霉素靶蛋白(mTOR)复合物1和将生长因子信号传导(通过PI3K/PKB和Ras/MAPK级联)、能量状态(LKB1和AMPK)和营养物检测整合在一起。TOR通过磷酸化结节性硬化症(TSC)中的负调节子TSC2的PKB/Akt进行正调节,导致GTP酶Rheb和mTOR的活化。平行地,mTOR刺激核糖体蛋白的翻译,并因此刺激经由该活化的核糖体生物发生[Wullschlegler等人,Ce11 124:471(2006)]。雷帕霉素及其衍生物RAD001和CCI-779结合FKBP12,且该复合物高度选择性地阻断mTOR复合物1(mTORC1)活性。使用雷帕霉素和衍生物开始了各种临床试验,大多数是在具有表现出PI3K信号传导升高和高活性mTOR的肿瘤的患者中。

[0011] PI3K途径是控制细胞生长、增殖、存活以及细胞迁移的关键的信号转导级联。PI3K由多种多样的不同刺激(包括生长因子、炎症介质、激素、神经递质及免疫球蛋白和抗原)激活[Wymann等人,Trends Pharmacol.Sci.24:366-376(2003)]。IA类PI3K同工型PI3K $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 均结合p85/p55/p50调节亚基之一,其全部都携带以高亲和力结合磷酸化的Tyr-X-X-Met基序的两个SH2结构域。这些基序存在于活化的生长因子受体、它们的底物和许多衔接蛋白中。如上所述,PI3K/PKB信号转导级联的活化对细胞生长、存活和增殖产生积极影响。PI3K信号传导的组成型上调可以对细胞产生有害影响,导致不受控制的增殖、增强的迁移和非粘附依赖性的生长。这些事件不但有利于恶性肿瘤的形成,而且有利于炎症和自身免疫疾病的发生。

## 发明内容

[0012] 本发明涉及构象受限的式(I)或(II)化合物

[0013]



[0014] 包括它们的药物组合物,以及它们作为治疗剂和诊断探针的用途。

[0015] 本发明还涉及这些化合物作为激酶抑制剂和激酶诊断探针的用途,特别是作为具有抗癌活性的磷酸肌醇3-激酶(PI3K)和雷帕霉素哺乳动物靶蛋白(mTOR)抑制剂化合物。

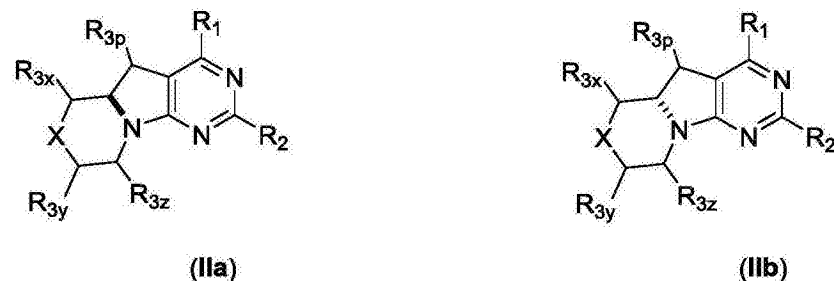
[0016] 本发明的化合物潜在地用于治疗PI3K和mTOR激酶调节的疾病、病症和/或紊乱。该化合物抑制哺乳动物中肿瘤的生长,显示抗癌活性、抗炎活性、免疫调节性质以及在相关病理学状况中的有益性质。

[0017] 本发明还涉及使用该化合物用于哺乳动物细胞和生物体的体外、原位和体内诊断或治疗的方法,特别是人类癌症患者。

[0018] 更具体地说,本发明提供式(Ia)、(Ib)、(IIa)和(IIb)的对映体富集的嘧啶化合物



[0019]



[0020] 及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物和药学上可接受的盐。

[0021] 取代基R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>如下文描述。

[0022] 在另一个方面,本发明提供了包含式(I)或(II),特别是式(Ia)、(Ib)、(IIa)或(IIb)的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。该药物组合物可以进一步包含选自以下的一种或多种另外的治疗剂:抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节剂、神经营养因子、治疗血液紊乱的药剂、治疗糖尿病的药剂和治疗免疫缺陷性紊乱的药剂。

[0023] 在另一个方面,本发明提供了抑制PI3激酶活性的方法,包括将PI3激酶与有效抑制量的式(I)或(II)的化合物,特别是式(Ia)、(Ib)、(IIa)或(IIb)的化合物,或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐接触。

[0024] 在另一个方面,本发明提供了预防或治疗由PI3激酶调节的疾病或紊乱的方法,其

包括向需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式(I)或(II)的化合物,特别是式(Ia)、(Ib)、(IIa)或(IIb)的化合物,或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐。这类疾病、病症和紊乱的实例包括但不限于:过度增殖性疾病(例如,癌症,包括黑素瘤和其它皮肤癌)、神经变性、心脏肥大、疼痛、偏头痛、神经创伤性疾病、中风、糖尿病、肝肿大、心血管疾病、阿尔茨海默氏病、囊性纤维化、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、银屑病、变应性障碍、炎症、神经性紊乱、激素相关疾病、与器官移植相关的病症、免疫缺陷疾病、破坏性骨疾病、过度增殖性紊乱、传染性疾病、与细胞死亡相关的病症、凝血酶诱导的血小板聚集、慢性髓性白血病(CML)、肝病、涉及T细胞活化的病理性免疫病症和CNS紊乱。

[0025] 在另一个方面,本发明提供了预防或治疗过度增殖性疾病的方法,包括向需要这种治疗的哺乳动物单独施用有效量的式(I)或(II)的化合物,特别是式(Ia)、(Ib)、(IIa)或(IIb)的化合物,或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐,或与具有抗过度增殖性质的一种或多种另外的化合物组合施用。在进一步的方面,本发明提供了使用本发明的化合物治疗哺乳动物中由PI3激酶和/或mTOR调节的疾病或病症的方法。

[0026] 本发明的另一个方面是本发明的化合物在制备治疗或预防哺乳动物中由PI3激酶调节的疾病或病症的药物中的用途。

[0027] 本发明的另一个方面包括试剂盒,其包含式(I)或(II)的化合物,特别是式(Ia)、(Ib)、(IIa)或(IIb)的化合物,或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐、容器以及任选的指示治疗的包装插页或标签。

[0028] 本发明的另一个方面包括式(I)或(II)的化合物,特别是式(Ia)、(Ib)、(IIa)或(IIb)的化合物,及可用于制备式(I)或(II)的化合物,特别是式(Ia)、(Ib)、(IIa)或(IIb)的化合物的新型中间体的制备方法、分离方法以及纯化方法。

[0029] 发明详述

[0030] 现在将详细地参考本发明的某些实施方案,其实例在所附的结构和式中说明。虽然本发明将结合所列举的实施方案进行描述,但是应当理解,它们并不意图将本发明限制于那些实施方案。相反,本发明意图涵盖可被包括在由权利要求所限定的本发明范围内的所有替代、修改和等同。本领域技术人员将认识到类似或等同于本文中描述的那些的许多方法和材料可用于本发明的实施中。本发明决不限于这里所描述的方法和材料。

[0031] 定义

[0032] 如本文所用的术语“烷基”是指1-12个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)的饱和直链或支链单价烃基,其中所述烷基可任选独立地被下文所述的一个或多个取代基取代。在另一个实施方案中,烷基是1-8个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>),或1-6个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)。烷基的实例包括但不限于:甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、2-甲基-1-丙基(异丁基)、2-丁基(仲丁基)、2-甲基-2-丙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基、1-辛基等。

[0033] 术语“烯基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳、sp<sup>2</sup>双键)的2-8个碳原子

(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)的直链或支链单价烃基,其中所述烯基可以任选独立地被本文描述的一个或多个取代基取代,并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。实例包括但不限于次乙基(ethylenyl)或乙烯基(-CH=CH<sub>2</sub>)、烯丙基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)等。

[0034] 术语“炔基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳、sp三键)的2-8个碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)的直链或支链单价烃基,其中所述炔基可以任选独立地被本文描述的一个或多个取代基取代。实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(炔丙基,-CH<sub>2</sub>C≡CH)等。

[0035] 术语“卤素”(或卤代)优选表示氯代或氟代,但也可以是溴代或碘代。

[0036] 术语“碳环”、“碳环基”、“碳环状环”和“环烷基”是指作为单环的3-12个碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)或作为双环的7-12个碳原子的单价非芳族饱和或部分不饱和的环。具有7-12个原子的双环碳环可被设置为例如双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统,且具有9或10个环原子的双环碳环可被设置为双环[5,6]或[6,6]系统,或者为桥连系统如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[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、环十一烷基、环十二烷基等。

[0037] “芳基”是指通过从母体芳族环系统的单个碳原子除去一个氢原子而衍生的6-20个碳原子(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)的单价芳族烃基。一些芳基在示例性结构中表示为“Ar”。芳基包括含有与饱和、部分不饱和环或芳族碳环稠合的芳族环的双环基团。典型的芳基包括但不限于:由苯(苯基)、取代的苯、萘、蒽、联苯、茛基、茛满基、1,2-二氢萘、1,2,3,4-四氢萘等衍生的基团。芳基可任选独立地被本文描述的一个或多个取代基取代。

[0038] 术语“杂环”、“杂环基”和“杂环状环”在本文中可互换使用,且是指3-20个环原子的饱和或部分不饱和(即在环内具有一个或多个双键和/或三键)的碳环基,其中至少一个环原子是选自氮、氧、磷和硫的杂原子,其余环原子是碳原子,其中一个或多个环原子任选独立地被下面描述的一个或多个取代基取代。杂环可以是具有3-7个环成员(1-6个碳原子和1-4个选自N、O、P和S的杂原子)的单环或具有7-10个环成员(4-9个碳原子和1-6个选自N、O、P和S的杂原子)的双环,例如双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统。杂环描述于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至今), 特别是第13、14、16、19和28卷; 和J. Am. Chem. Soc. (1960)82:5566中。“杂环基”还包括其中杂环基团与饱和、部分不饱和的环或芳族碳环或杂环稠合的基团。杂环状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、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂茛基(oxazepinyl)、二氮杂茛基(diazepinyl)、硫氮杂茛基(thiazepinyl)、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡啶基、4H-吡啶基、二噁烷基(dioxanyl)、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基(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-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、氮杂双环[2.2.2]辛烷基、3H-吡啶基和喹啉基(quinoliziny)。螺环部分也包括在本定义的范围。其中环碳原子被氧代(=O)部



分取代的杂环基的例子为嘧啶酮基和1,1-二氧化-硫代吗啉基。本文的杂环基任选独立地被本文描述的一个或多个取代基取代。

[0039] 术语“杂芳基”是指5、6或7元环的一价芳族基团,并且包括5-20个原子的稠合环系统(其中至少一个是芳族的),其含有独立地选自氮、氧和硫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、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹喔啉基、茶啶基和呋喃并吡啶基。杂芳基任选独立地被本文描述的一个或多个取代基取代。

[0040] 杂环或杂芳基在可能的情况下可以通过碳(碳连接的)或氮(氮连接的)连接。举例而非限制性的,碳连接的杂环或杂芳基在以下位置连接: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、硫代呋喃、噻吩、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,或氮杂环丁烷的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。

[0041] 举例而非限制性的,氮连接的杂环或杂芳基在以下位置连接: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、吲哚、二氢吲哚、1H-吲唑的1位,异吲哚或异二氢吲哚的2位,吗啉的4位,和咪唑或1,3-咪唑的9位。

[0042] 术语“单环杂芳基”是指五元或六元的、未取代或取代的单环杂芳基团,其包含独立地选自N、O和S的1、2、3或4个环杂原子。单环杂芳基包括但不限于:2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、2-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、3-三唑基、1-三唑基、5-四唑基、1-四唑基和2-四唑基。单环杂芳基任选独立地被本文描述的一个或多个取代基取代。

[0043] 术语“治疗(treat)”和“处理(treatment)”是指治疗性处理和预防性或防范性措施,其中其目的是预防或减缓(减轻)不期望的病理变化或紊乱,如癌症的发生或扩散。对于本发明的目的,有益或期望的临床结果包括但不限于:症状的减轻、疾病程度的降低、疾病的稳定(即不恶化)的状态、疾病进展的延缓或减慢、疾病状态的改善或缓和以及缓解(无论是部分还是完全),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可以指与未接受治疗的情况下所预期的相比延长的存活。需要治疗的那些对象包括已有所述病症或紊乱的那些以及倾向于患上所述病症或紊乱的那些,或要预防所述病症或紊乱的那些。

[0044] 短语“治疗有效量”是指本发明的化合物(i)治疗或预防特定疾病、病症或紊乱,(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病症或紊乱的一种或多种症状,或者(iii)预防或延迟本文描述的特定疾病、病症或紊乱的一种或多种症状的发作的量。在癌症的情况中,治疗有效量的药物可以减少癌细胞的数量;减小肿瘤大小;抑制(即,一定程度上减缓和优选阻止)癌

细胞浸润到周围器官中；抑制(即，一定程度上减缓和优选阻止)肿瘤转移；在一定程度上抑制肿瘤的生长；和/或在一定程度上减轻与癌症相关的一种或多种症状。达到药物可以防止生长和/或杀死已有的癌细胞的程度，它可能是细胞抑制性的和/或细胞毒性的。对于癌症治疗，疗效可以例如通过评价疾病进展时间(TIP)和/或确定应答率(RR)来测量。

[0045] 术语“癌症”和“癌性的”是指或描述哺乳动物中特征通常为不受调节的细胞生长的生理状况。“肿瘤”包含一种或多种癌性细胞。癌症的实例包括但不限于：癌瘤、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴恶性肿瘤。此类癌症的更具体实例包括：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”)、肺的腺癌和肺的鳞状细胞癌)、腹膜癌、肝细胞癌、胃部癌症或胃癌(包括胃肠道癌)、胰腺癌、成胶质细胞瘤、子宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌或肾脏癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、肛门癌、阴茎癌、胆管癌、套细胞淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤以及头颈癌。

[0046] “化疗剂”是在癌症治疗中有用的化学化合物。已知化疗剂的实例包括：曲妥珠单抗、帕妥珠单抗(pertuzumab)、埃罗替尼(erlotinib)(**TARCEVA®**, Genentech/Roche/OSI Pharm.)、硼替佐米(bortezomib)(**VELCADE®**, Millennium Pharm.)、氟维司群(fulvestrant)(**FASLODEX®**, AstraZeneca)、舒尼替尼(sunitib)(**SUTENT®**, Pfizer/Sugen)、来曲唑(letrozole)(**FEMARA®**, Novartis)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)(**GLEEVEC®**, Novartis)、finasunate(**VATALANIB®**, Novartis)、奥沙利铂(**ELOXATIN®**, Sanofi)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、雷帕霉素(Sirolimus, **RAPAMUNE®**, Wyeth)、拉帕替尼(Lapatinib)(**TYKERB®**, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(Lonafafarnib)(SCH 66336)、索拉非尼(NEXAVAR, Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib)(**IRESSA®**, AstraZeneca)、AG1478、烷化剂如塞替派(thiotepa)和**CYTOXAN®**环磷酰胺；烷基磺酸酯类如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶类如苯佐替哌(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa)；乙撑亚胺类和甲基蜜胺类，包括六甲蜜胺(altretamine)、三亚乙基蜜胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲基蜜胺(trimethylomelamine)；番荔枝内酯；喜树碱(包括合成的类似物托泊替康)；苔藓抑素(bryostatin)；callystatin；CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物)；念珠藻素(cryptophycins)；多拉司他汀(dolastatin)；多卡霉素(duocarmycin)(包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1)；五加素(eleutherobin)；pancratistatin；sarcodictyin；海绵抑制素(spongistatin)；氮芥类，如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷酰胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、氮芥氧化物盐酸盐、美法仑(melphalan)、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺

(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲类(nitrosureas),如卡莫司汀(carmustine)、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素类,如烯二炔类抗生素(如卡奇霉素,特别是卡奇霉素 $\gamma$ 1和卡奇霉素 $\omega$ 1;达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;双磷酸酯,如氯膦酸盐;埃斯佩拉霉素(esperamicin);以及新抑癌菌素发色团和相关的色蛋白烯二炔类抗生素发色团,阿克莱诺霉素(aclacinomysins)、放线菌素(actinomycin)、奥瑟霉素(authramycin)、重氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycins),放线菌素(cactinomycin)、卡洛比星(carabycin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌霉素(carzinophillin)、色霉素(chromomycinis)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-二唑-5-氧代-L-正亮氨酸、**ADRIAMYCIN®**(多柔比星(doxorubicin))、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星和脱氧多柔比星、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物类,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、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫醚嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷;雄激素类,如卡普鲁酮、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺类,如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,如亚叶酸;醋葡萄糖内酯;醛磷酸胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吡啶;贝塔布辛(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);地美可新;地吡醌;elfornithine;依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明(lonidainine);美登素生物碱类,如美登素和安丝菌素(ansamitocins);米托胍脲(mitoguazone);米托蒽醌;莫哌达醇(mopidanmol);二胺硝吡啶(nitraerine);喷司他丁;苯来美特;吡柔比星;洛索蒽醌;足叶草酸;2-乙基胍;甲基苄胍;**PSK®**多糖复合物;雷佐生;根霉素;西佐南;螺环锗;孢氮杂酸;三亚胺醌;单端孢霉烯;乌拉坦;长春地辛(indesine);达卡巴嗪;甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;gacytosine;阿糖胞苷;紫杉烷类,例如**TAXOL®**(紫杉醇(paclitaxel),Bristol-Myers Squibb)、**ABRAXANE™**(不含克列莫佛(Cremophor))、紫杉醇的白蛋白改造纳米颗粒制剂以及**TAXOTERE®**(多西他赛(docetaxel),多西紫杉醇(doxetaxel);Sanofi-Aventis);苯丁酸氮芥;**GEMZAR®**(吉西他滨);6-巯鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨喋呤;铂类似物,如顺铂和卡铂;长春碱;依托泊苷;异环磷酰胺;米托蒽醌,长春新碱;**NAVELBINE®**(长春瑞滨);诺肖林(novantrone);替尼泊苷;依达曲沙;道诺霉素(daunomycin);氨基喋呤;卡培他滨(**XELODA®**);伊班膦酸;CP-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄醇类,如视黄酸;和上述任何物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0047] “化疗剂”定义中还包括:(i)其作用是调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂,

例如抗雌激素和选择性受体调节剂(SERM),包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX®;他莫昔芬柠檬酸盐)、雷洛昔芬、屈洛昔芬和FARESTON®(托瑞米芬柠檬酸盐);(ii)抑制芳香酶的芳香酶抑制剂,其调节肾上腺中雌激素的产生,诸如,例如:4(5)-咪唑、MEGASE®(醋酸甲地孕酮);AROMASIN®(依西美坦;Prizer)、formestanie、fadrazole、RIVISOR®(verozole)、FEMARA®(来曲唑,Novartis)以及ARIMIDEX®(阿那曲唑;AstraZeneca);(iii)抗雄激素类,如氟他胺、尼鲁米特;(iv)蛋白激酶抑制剂;(v)脂质激酶抑制剂;(vi)反义寡核苷酸,特别是抑制涉及异常细胞增殖的信号传导途径中基因的表达式的那些,例如,PKC- $\alpha$ 、Raf I和H-Ras;(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® r11-2;拓扑异构酶1抑制剂,如LURTOTECANE®;ABARELIX® rmRH;(ix)抗血管生成剂,如贝伐单抗(AVASTIN®, Genentech/Roche);和(x)上述任一的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0048] 如在本申请中使用的术语“前药”是指本发明的化合物的前体或衍生物形式,其与母体化合物或药物相比可能具有较小的细胞毒性且能够被酶促或水解活化或转化为更具活性的母体形式。本发明的前药包括但不限于:含磷酸盐的前药、含硫代磷酸盐的前药、含硫酸盐的前药、含肽的前药、O-氨基酸-修饰的前药、糖基化前药、含 $\beta$ -内酰胺的前药、含任选取代的苯氧乙酰胺的前药、含任选取代的苯基乙酰胺的前药、5-氟胞嘧啶和可转化为更具活性的无细胞毒性药物的其它5-氟尿昔前药。可以衍生化成用于本发明的前药形式的细胞毒性药物的实例包括但不限于本发明的化合物和如上所述的化疗剂。

[0049] “代谢物”是指定的化合物或其盐通过体内代谢而产生的产物。化合物的代谢产物可以使用本领域已知的常规技术来鉴定,且它们的活性可以使用如本文所述的那些的试验来测定。这类产物可能例如由所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯化、酶促裂解等生成。因此,本发明包括本发明化合物的代谢物,其包括由包括使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间的方法产生的化合物。

[0050] “脂质体”指由各种类型的脂质、磷脂和/或表面活性剂组成的小囊泡(vesicle),其可用于将药物(例如本文公开的PI3K和mTOR激酶抑制剂和任选的化疗剂)递送至哺乳动物。脂质体的成分通常被排列成双层形式,类似于生物膜的脂质排列。

[0051] 术语“包装插页”用于指通常包括在治疗产品的商业包装中的说明书,其含有关于适应症、用法、剂量、给药、有关使用此类治疗产品的禁忌症和/或警告的信息。

[0052] 术语“手性”是指具有与镜像伴体(mirror image partner)不可重叠的特性的分子,而术语“非手性”是指与其镜像伴体重叠的分子。

[0053] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成但空间上原子或基团排列不同的化合物。

[0054] “非对映体”是指具有两个或更多手性中心的立体异构体,其中化合物不是彼此的镜像。非对映体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质及化学和生物学反应性。非对映体的混合物可通过高分辨分析方法如电泳和色谱来分离。

[0055] “对映体”是指作为互不重叠的镜像的化合物的两个立体异构体。

[0056] 本文所用的立体化学定义和惯例一般遵循S.P.Parker, Ed., *McRaw-Hiff Dictionary of Chemical Terms*(1984), McGraw-Hill Book Company, New York; 及ElieI, E.和Wilens, S., “*Stereochemistry of Organic Compounds*”, John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994. 本发明的化合物可含有不对称或手性中心, 并且因此存在不同的立体异构形式。意图是, 本发明化合物的所有立体异构形式, 包括但不限于非对映体、对映体和阻转异构体以及它们的混合物如外消旋混合物, 构成本发明的部分。许多有机化合物以旋光活性形式存在, 即它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述旋光活性化合物中, 前缀D和或者R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)是用于指定化合物的平面偏振光旋转的符号, (-)或l表示化合物是左旋的。(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构, 这些立体异构体除了它们是彼此的镜像外是相同的。特定的立体异构体还可被称为对映异构体, 且此类异构体的混合物通常称为对映体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指不同能量的结构异构体, 它们通过低能垒可互相转化。例如, 质子互变异构体包括通过质子迁移的相互转化, 如酮-烯醇(keto-enol)和亚胺-烯胺异构化。

[0057] 如本文所用, 短语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性的盐包括但不限于: 硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、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、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐, 甲烷磺酸盐(甲磺酸盐)、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、和双羟萘酸盐。药学上可接受的盐可涉及包含另一种分子, 如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其它抗衡离子。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, 药学上可接受的盐可在其结构中具有多于一个带电原子。其中多个带电原子是药学上可接受的盐的部分的情况可具有多个抗衡离子。因此, 药学上可接受的盐可具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0058] 如果本发明的化合物是碱, 那么期望的药学上可接受的盐可以通过本领域可用的任何合适方法来制备, 例如, 用无机酸或有机酸处理游离碱, 无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸, 甲烷磺酸、磷酸等, 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、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 $\alpha$ -羟酸如柠檬酸或酒石酸、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烷磺酸等。

[0059] 如果本发明的化合物是酸, 则期望的药学上可接受的盐可通过任何合适的方法制备, 例如, 用无机或有机碱处理游离酸, 如胺、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等。适合的盐的示例包括但不限于: 衍生自氨基酸如甘氨酸和精氨酸、氨、伯胺、仲胺、叔胺、环胺如哌啶、吗啉和哌嗪的有机盐, 衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0060] 短语“药学上可接受的”表示该物质或组合物必须与构成制剂的其他成分和/或用其进行处理的哺乳动物化学和/或毒理学上相容。

[0061] “溶剂化物”指的是一种或多种溶剂分子和本发明化合物的配合物(association)或复合物。形成溶剂化物的溶剂的例子包括但不限于: 水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜

(DMSO)、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子是水的复合物。

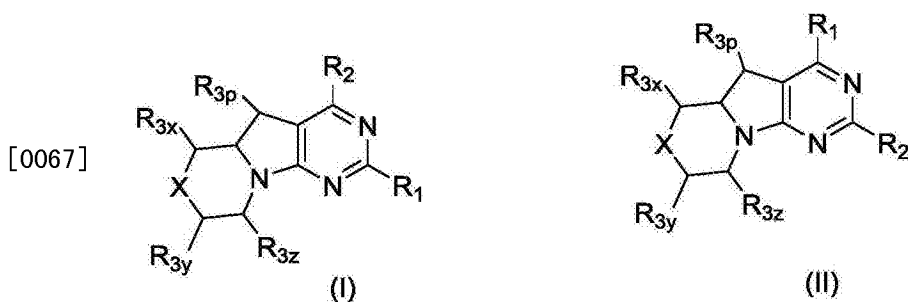
[0062] 术语“保护基”指的是通常用于在化合物上的其它官能团的反应过程中封闭或保护特定官能性的取代基。例如，“氨基保护基”是封闭或保护化合物中氨基官能性的连接至氨基的取代基。适合的氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔-丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基和9-苄基甲氧羰基(Fmoc)。对于保护基及其用途的一般描述参见T.W.Greene, Protective Groups I Organic Synthesis, John Wiley&Sons, 纽约, 1991年。

[0063] 术语“本发明化合物”和“本发明的化合物”和“式(I)或(II)的化合物”或“式(Ia)、(Ib)、(IIa)和(IIb)的化合物”包括其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物和药学上可接受的盐。

[0064] 术语“哺乳动物”包括但不限于人、小鼠、大鼠、豚鼠、猪、猴、狗、猫、马、奶牛、猪和绵羊。

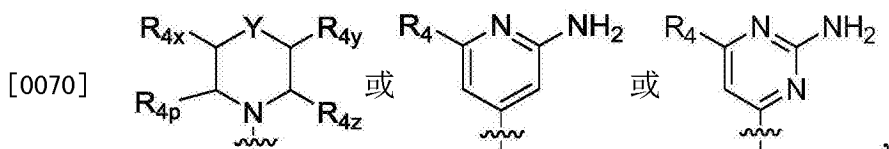
[0065] 本发明提供了新的吗啉代-二氢吡咯并-嘧啶和相关的化合物, 及其药物制剂, 其可用作治疗剂和新的诊断探针。此外, 这些化合物潜在地可用于治疗由蛋白激酶和脂质激酶调节的疾病、病症和/或紊乱。

[0066] 更具体地, 本发明提供了式(I)和(II)的化合物及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物和药学上可接受的盐,



[0068] 其中

[0069] R<sub>1</sub>是



[0071] X和Y独立地选自C(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>、O、S、SO、SO<sub>2</sub>和NR<sub>7</sub>;

[0072] R<sub>3x</sub>、R<sub>3y</sub>、R<sub>3z</sub>、R<sub>3p</sub>和R<sub>4</sub>独立地选自氢、D(即氘)、F、Cl、Br、I、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳环基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基)-(具有3-20个环原子的杂环基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基)-C(=O)-(具有3-20个环原子的杂环基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基)-(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基)和-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基)-(具有5-20个环原子的杂芳基)、-C(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>t</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>7</sub>C(=Z)R<sub>8</sub>、(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>7</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-CH(OR<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>5</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-C(=Z)R<sub>5</sub>、-C(=Z)OR<sub>5</sub>、C(=Z)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-C(=Z)NR<sub>7</sub>OR<sub>5</sub>、-C(=O)NR<sub>7</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-C(=O)NR<sub>7</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NHR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(=Z)R<sub>5</sub>、-NR<sub>7</sub>C(=Z)OR<sub>5</sub>、-NR<sub>7</sub>C(=Z)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-NR<sub>7</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-SC(=Z)R<sub>5</sub>、-SC(=Z)OR<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>碳环基、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基、和C<sub>1</sub>-C=NR<sub>7</sub>、OR<sub>5</sub>、-OC(=Z)R<sub>5</sub>、-OC(=Z)OR<sub>5</sub>、-OC(=Z)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>以及-OS(O)<sub>2</sub>(OR<sub>5</sub>);

[0073]  $R_{4x}$ 、 $R_{4y}$ 、 $R_{4z}$ 和 $R_{4p}$ 独立地选自氢、D、F、Cl、Br、I、 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基,或者 $R_{4x}$ 、 $R_{4y}$ 、 $R_{4z}$ 和 $R_{4p}$ 的一个或两个是两个偕取代基甲基,而其它的是氢,或者 $R_{4x}$ 与 $R_{4p}$ 或 $R_{4y}$ 与 $R_{4z}$ 一起形成环状(annulated)的五元或六元碳环基、杂环基、芳基或杂芳基环,或者 $R_{4x}$ 和 $R_{4y}$ 一起形成桥接的亚乙基或亚甲基, $R_{4p}$ 和 $R_{4z}$ 一起形成桥接的亚乙基或亚甲基,或 $R_{4y}$ 和 $R_{4p}$ 一起形成桥接的亚乙基或亚甲基;

[0074] 其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被独立地选自下组的一个或多个基团取代:F、Cl、Br、I、CN、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、氧代、 $-C(=Z)R_5$ 、 $-C(=Z)OR_5$ 、 $-C(=Z)NR_5R_6$ 、 $-(CR_8R_9)_nNR_5R_6$ 、 $-(CR_8R_9)_nC(=Z)NR_5R_6$ 、 $-(CR_8R_9)_nC(=Z)OR_5$ 、 $-(CR_8R_9)_nNR_7SO_2R_5$ 、 $-(CR_8R_9)_nOR_5$ 、 $-(CR_8R_9)_nR_5$ 、 $-(CR_8R_9)_nSO_2R_5$ 、 $-NR_5R_6$ 、 $-NR_7C(=Z)R_5$ 、 $-NR_7C(=Z)OR_5$ 、 $-NR_7C(=Z)NR_5R_6$ 、 $-NR_7SO_2R_5$ 、 $-OP(OR_5)(OR_6)$ 、 $SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $-S(O)_2NR_5R_6$ 、 $-S(O)(OR_5)$ 、 $-S(O)_2(OR_5)$ 、 $-SC(=Z)R_5$ 、 $-SC(=Z)OR_5$ 、 $-SC(=Z)NR_5R_6$ 、任选地取代的 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_8$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_8$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 碳环基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{20}$ 杂环基、任选地取代的 $C_6$ - $C_{20}$ 芳基和任选地取代的 $C_1$ - $C_{20}$ 杂芳基;

[0075]  $R_5$ 、 $R_6$ 和 $R_7$ 独立地选自H、D、 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_3$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_{12}$ 碳环基、 $C_2$ - $C_{20}$ 杂环基、 $C_6$ - $C_{20}$ 芳基和 $C_1$ - $C_{20}$ 杂芳基,或者 $R_5$ 和 $R_6$ 与其连接的氮一起形成 $C_3$ - $C_{20}$ 杂环,其任选地含有选自N、O或S的一个或多个额外的环原子,其中所述杂环任选地被独立选自下组的一个或多个基团取代:氧代、 $CF_3$ 、F、Cl、Br、I、 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、 $C_2$ - $C_8$ 烯基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_{12}$ 碳环基、 $C_2$ - $C_{20}$ 杂环基、 $C_6$ - $C_{20}$ 芳基和 $C_1$ - $C_{20}$ 杂芳基;

[0076]  $R_8$ 和 $R_9$ 独立地选自H、D、 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基和 $-(CH_2)_n$ -芳基,或 $R_8$ 和 $R_9$ 与其连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的 $C_3$ - $C_{12}$ 碳环;

[0077] m是0、1、2、3、4、5或6;

[0078] n是1、2、3、4、5或6;

[0079] t是2、3、4、5或6;且

[0080]  $R_2$ 独立的选自单环或双环芳基或杂芳基,其具有选自O、N、S的1-6个杂原子,具有选自以下的1-4个取代基: $C_1$ - $C_4$ 烷基、D、F、Cl、Br、I、 $-OR_5$ 、 $-COOH$ 、 $COOR_5$ 、 $-CONR_5R_6$ 、 $-SO_2NR_5R_6$ 、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CFH_2$ 、 $OCF_3$ 、 $OCOR_5$ 、 $NR_7COR_5$ 、 $NR_7SO_2R_5$ 、 $NR_5R_6$ 、 $SO_2R_5$ 、 $SOR_5$ 和 $SR_5$ 。

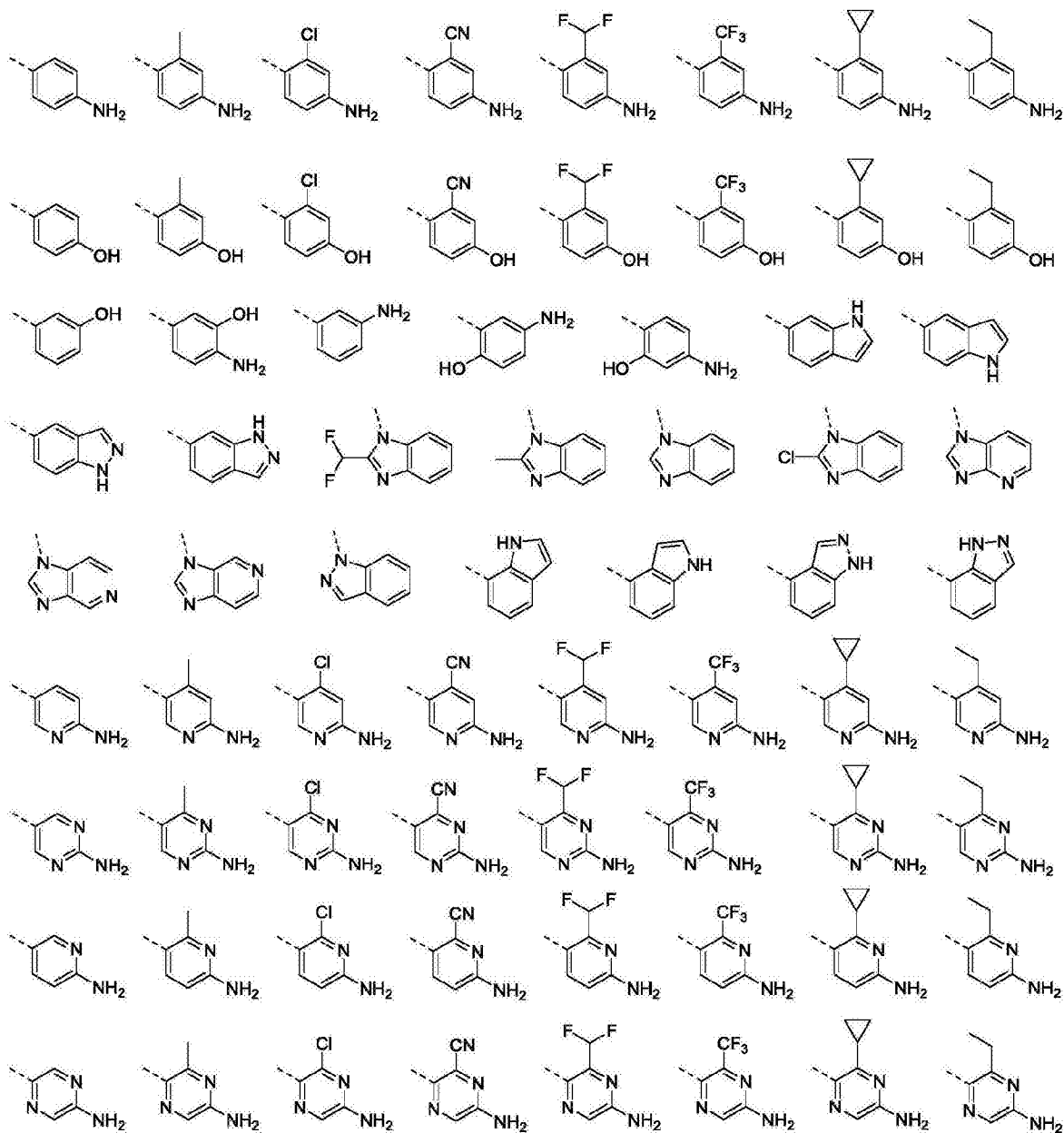
[0081]  $R_2$ 含义为单环芳基时优选为苯基,间位或对位取代的苯基,或2,4-、3,4-或3,5-二取代的苯基,其中取代基选自卤素、 $C_1$ - $C_6$ -烷基、卤代- $C_1$ - $C_6$ -烷基、羟基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基或者任选的 $C_1$ - $C_6$ -烷基化氨基或 $C_1$ - $C_{20}$ 酰化氨基。

[0082]  $R_2$ 含义为杂芳基时优选选自任选地取代的吡啶基、咪唑基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、苯并咪唑基、吡唑基、噁二唑基和噻二唑基,其中取代基选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代- $C_1$ - $C_6$ -烷基、吡啶基、氨基吡啶基、氨基或 $C_1$ - $C_8$ 酰基氨基,其中 $C_1$ - $C_8$ -酰基是连接至羰基的 $C_1$ - $C_7$ -烷基、卤代- $C_1$ - $C_7$ -烷基、 $C_2$ - $C_7$ -烯基、吡啶基或氨基吡啶基,氧羰基(如甲氧羰基)或氨基羰基(如甲基氨基羰基或任选取代的芳基氨基羰基例如[4-(4-二甲基氨基哌啶基)-羰基苯基]氨基羰基);以及它们的组合。

[0083] 更优选地, $R_2$ 含义为杂芳基时是吡啶基或嘧啶基,其中取代基选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代- $C_1$ - $C_6$ -烷基、吡啶基、氨基吡啶基、氨基或 $C_1$ - $C_8$ 酰基氨基,其中 $C_1$ - $C_8$ -酰基为连接至羰基的 $C_1$ - $C_7$ -烷基、卤代- $C_1$ - $C_7$ -烷基、 $C_2$ - $C_7$ -烯基、吡啶基或氨基吡啶基,氧羰基(如甲氧羰基)或氨基羰基(如甲基氨基羰基或任选取代的芳基氨基羰基);以及它们的组合。

[0084] R<sub>2</sub>的优选实例选自下组:

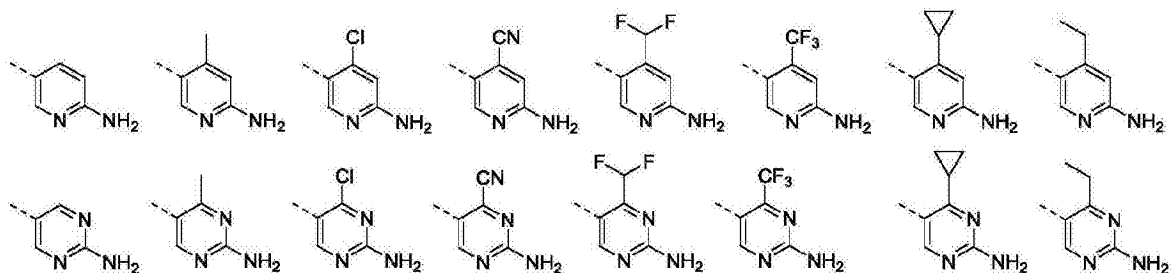
[0085]



[0086] 其中虚线表示R<sub>2</sub>的连接点。在这些优选的基团R<sub>2</sub>中,氨基官能团可进一步被如上所定义C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-酰基、氧羰基或氨基羰基取代。

[0087] R<sub>2</sub>的最优选例子列举如下:

[0088]

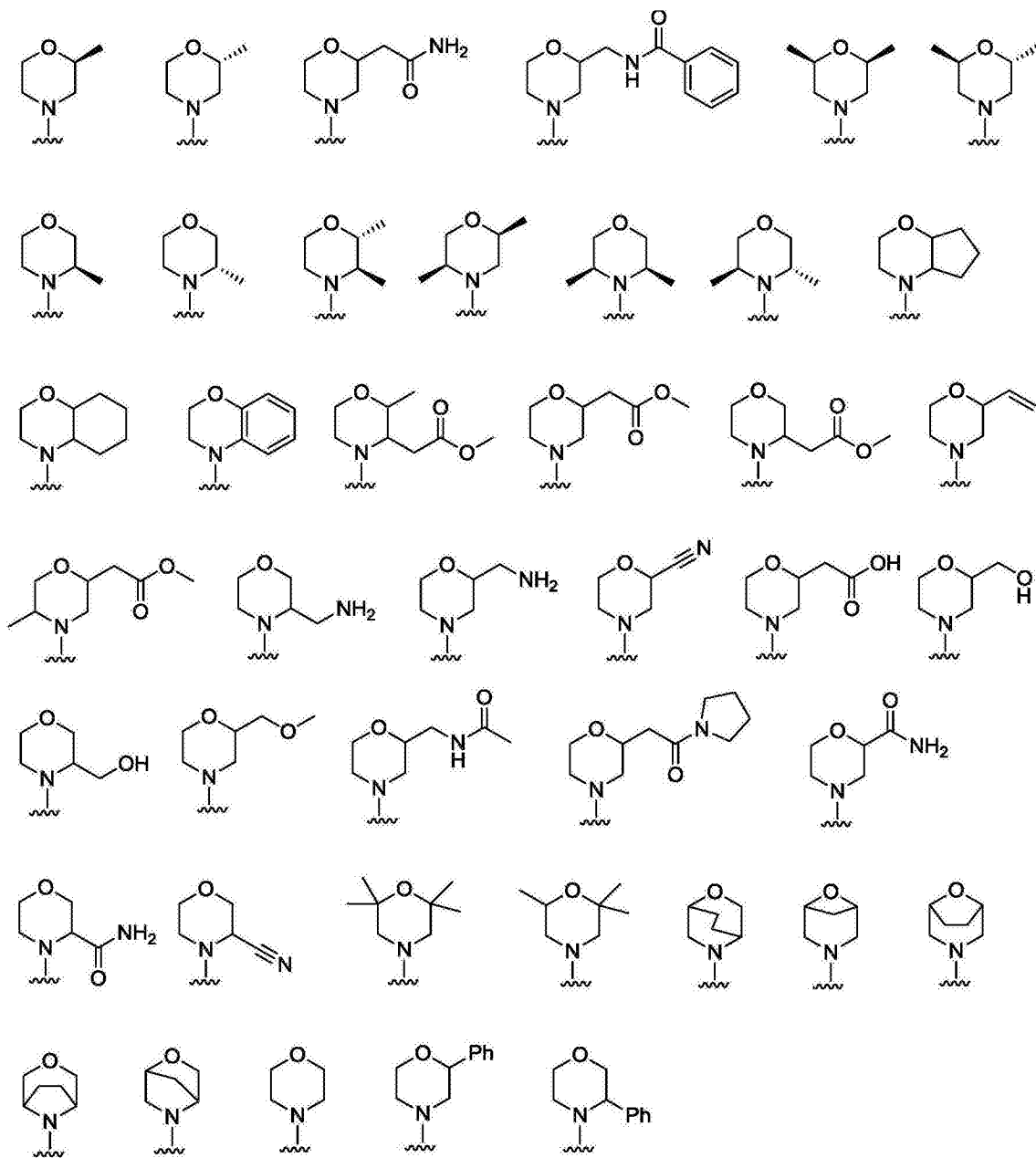


[0089] 优选地Y是O(含Y的环是吗啉)。在这些优选的吗啉类中,取代基R<sub>4x</sub>、R<sub>4y</sub>、R<sub>4z</sub>和R<sub>4p</sub>优



选选择为使得吗啉对应于下列结构的取代基R<sub>1</sub>:

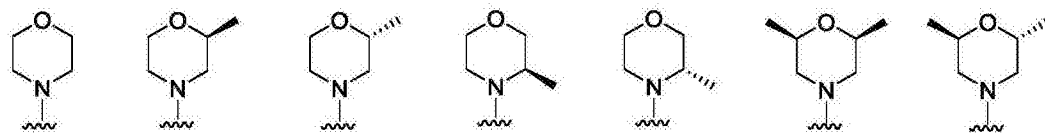
[0090]



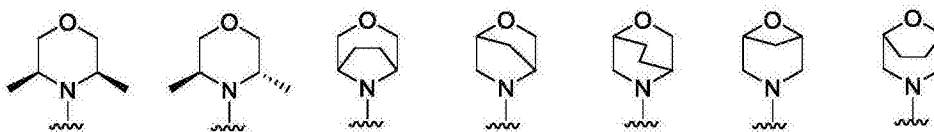
[0091] 其进一步任选地被独立地选自下组的一个或多个基团取代: D、F、Cl、Br、I、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)F、-C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)F、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-COCH<sub>3</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>OH、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、=O、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SH、-NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0092] 其中波形线表示R<sub>1</sub>到吗啉环的连接。

[0093] R<sub>1</sub>的优选实例列举如下:



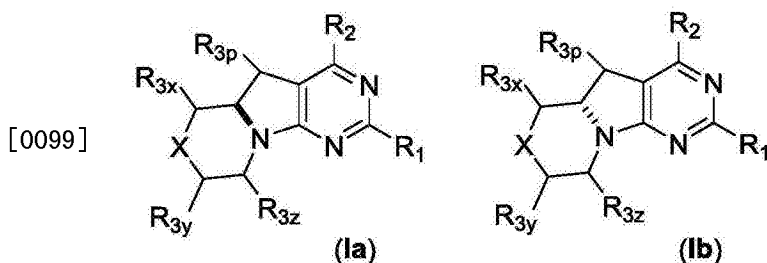
[0094]

[0095] R<sub>1</sub>的最优选实例是吗啉基。

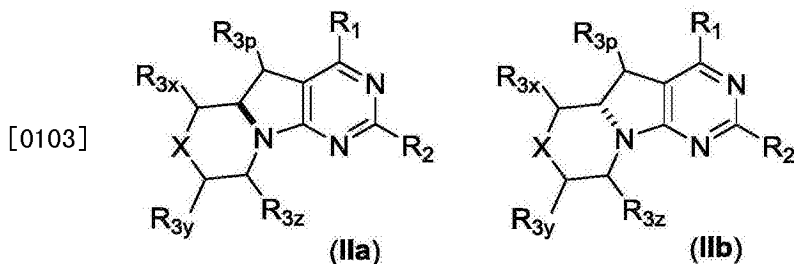
[0096] 优选X为O或S(含X的环分别是环状的吗啉或硫代吗啉)。最优选X为O。

[0097] 最优选R<sub>3x</sub>是H。最优选R<sub>3y</sub>是H。最优选R<sub>3z</sub>是H。最优选R<sub>3p</sub>是H。最优选R<sub>4</sub>是H。最优选R<sub>4x</sub>是H。最优选R<sub>4y</sub>是H。最优选R<sub>4z</sub>是H。最优选R<sub>4p</sub>是H。最优选R<sub>5</sub>是H。最优选R<sub>6</sub>是H。最优选R<sub>7</sub>是H。最优选R<sub>8</sub>是H。最优选R<sub>9</sub>是H。最优选m为1。最优选n为1。最优选t为1。

[0098] 优选地,本发明提供了式(Ia)和(Ib)的化合物及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物和药学上可接受的盐,

[0100] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3x</sub>、R<sub>3y</sub>、R<sub>3z</sub>和R<sub>3p</sub>如对上述式(I)的定义。[0101] 以上对于式(I)中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3x</sub>、R<sub>3y</sub>、R<sub>3z</sub>和R<sub>3p</sub>阐述的优选、特定方面和实施方案同样适用于式(Ia)和(Ib)的这些结构。

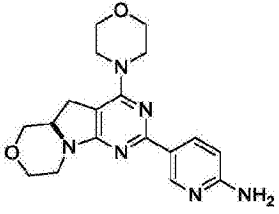
[0102] 在另一个方面,本发明提供了式(IIa)和式(IIb)的化合物及其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物和药学上可接受的盐,

[0104] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3x</sub>、R<sub>3y</sub>、R<sub>3z</sub>和R<sub>3p</sub>如对上述式(II)的定义。[0105] 以上对于式(II)中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3x</sub>、R<sub>3y</sub>、R<sub>3z</sub>和R<sub>3p</sub>阐述的优选、特定方面和实施方案同样适用于式(IIa)和(IIb)的这些结构。

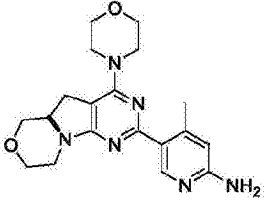
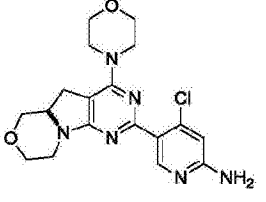
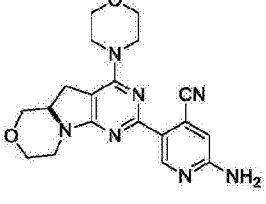
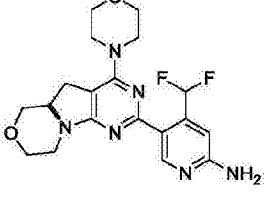
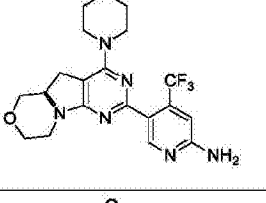
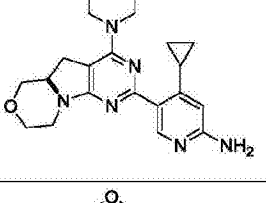
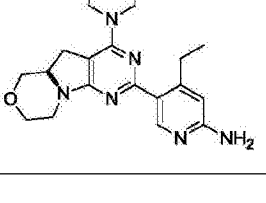
[0106] 最优的实例描述在表1-4中。

[0107] 表1给出了式(Ia)的示例性化合物(Cpd)编号1-16的结构和对应的IUPAC名称(使用ChemDraw Ultra,版本13.0.1以及其更低和更高软件版本, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)。

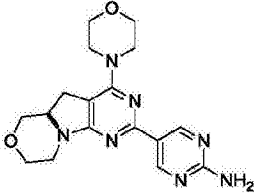
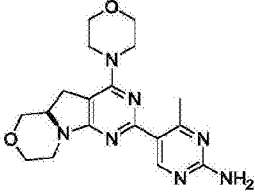
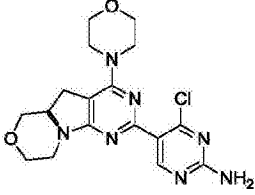
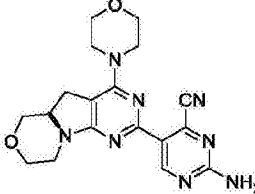
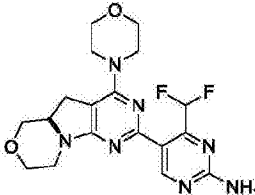
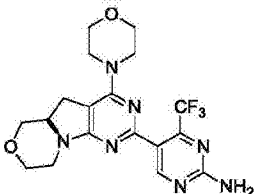
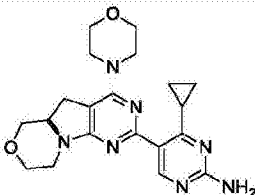
[0108]

化合物 编号	结构	名称
1	 <p>The chemical structure shows a central pyridine ring substituted at the 2-position with an amino group (-NH<sub>2</sub>). This pyridine ring is fused to a thiazine ring system. The thiazine ring is further fused to a morpholine ring system, forming a complex polycyclic structure with multiple nitrogen and oxygen atoms.</p>	(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)吡啶-2- 胺

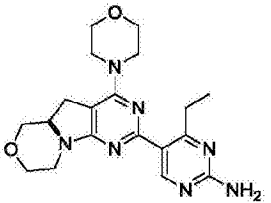
[0109]

2		(R)-4-甲基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)吡啶-2-胺
3		(R)-4-氯代-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)吡啶-2-胺
4		(R)-2-氨基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)异烟肼
5		(R)-4-(二氟甲基)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)吡啶-2-胺
6		(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
7		(R)-4-环丙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)吡啶-2-胺
8		(R)-4-乙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)吡啶-2-胺

[0110]

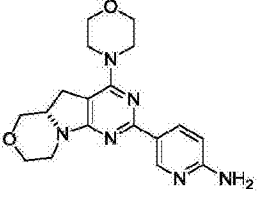
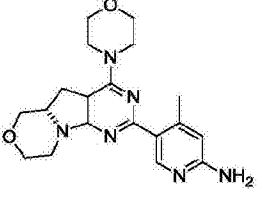
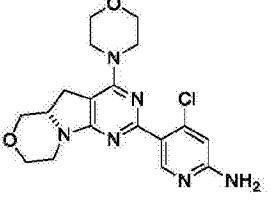
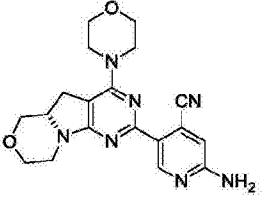
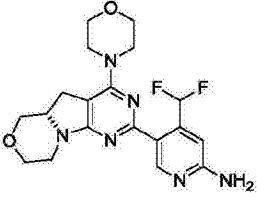
9		(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
10		(R)-4-甲基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
11		(R)-4-氯代-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
12		(R)-2-氨基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-4-甲腈
13		(R)-4-(二氟甲基)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
14		(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺
15		(R)-4-环丙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺

[0111]

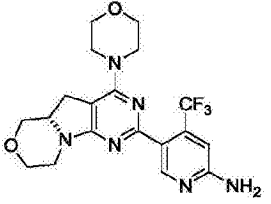
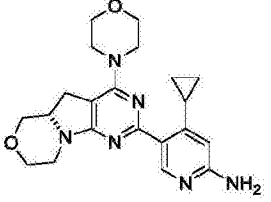
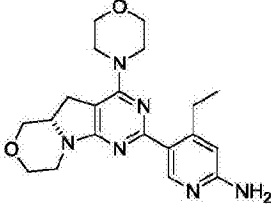
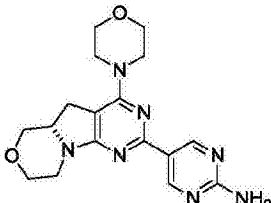
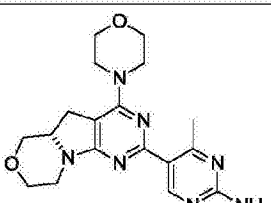
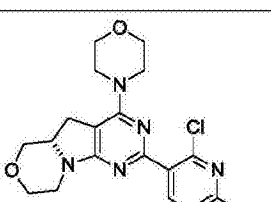
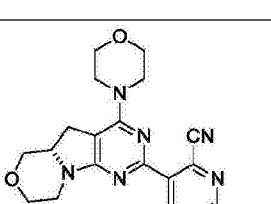
16		(R)-4-乙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
----	---	---

[0112] 表2给出了式(Ib)的示例性化合物(Cpd)编号17-32的结构和对应的IUPAC名称(使用ChemDraw Ultra,版本13.0.1以及其更低和更高软件版本, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)。

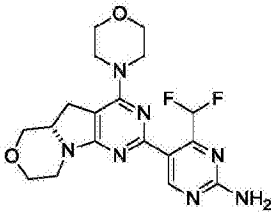
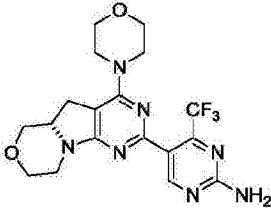
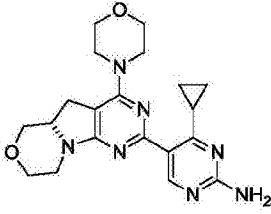
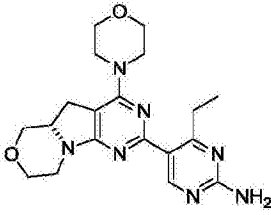
[0113]

化合物编号	结构	名称
17		(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
18		(S)-4-甲基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
19		(S)-4-氯代-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
20		(S)-2-氨基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)异烟脒
21		(S)-4-(二氟甲基)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺

[0114]

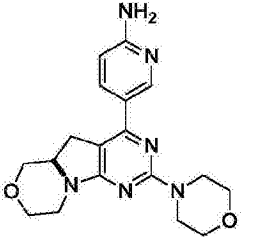
22		(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
23		(S)-4-环丙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺
24		(S)-4-乙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-胺
25		(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
26		(S)-4-甲基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
27		(S)-4-氯代-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺
28		(S)-2-氨基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-4-甲腈

[0115]

29		(S)-4-(二氟甲基)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)嘧啶-2-胺
30		(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺
31		(S)-4-环丙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)嘧啶-2-胺
32		(S)-4-乙基-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)嘧啶-2-胺

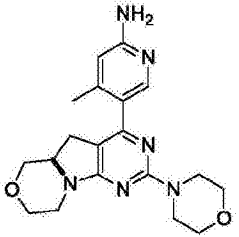
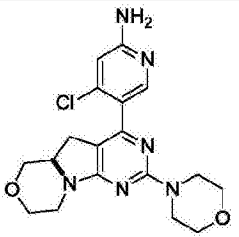
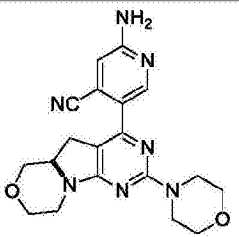
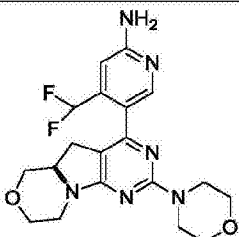
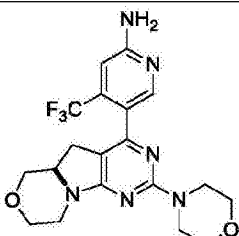
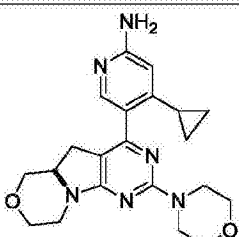
[0116] 表3给出了式(I Ia)的示例性化合物(Cpd)编号33-48的结构和对应的IUPAC名称(使用ChemDraw Ultra,版本13.0.1以及其更低和更高软件版本, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)。

[0117]

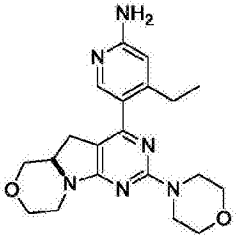
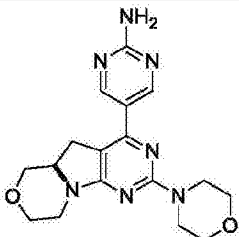
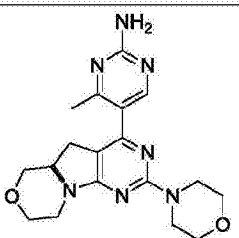
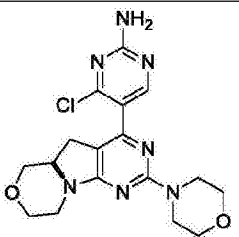
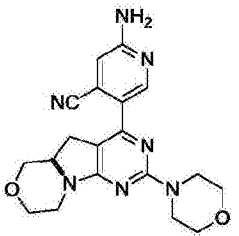
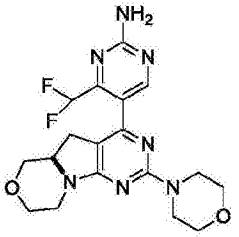
化合物编号	结构	名称
33		(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺



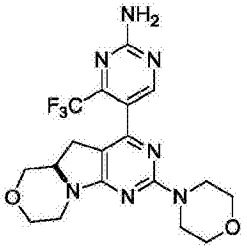
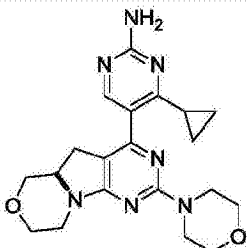
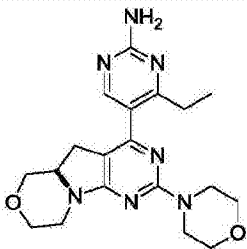
[0118]

34		(R)-4-甲基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺
35		(R)-4-氯代-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺
36		(R)-2-氨基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)异烟腈
37		(R)-4-(二氟甲基)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺
38		(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
39		(R)-4-环丙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺

[0119]

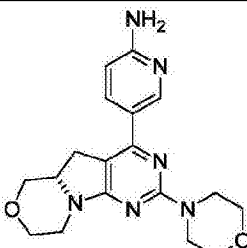
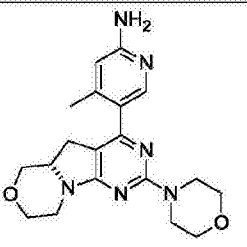
40		(R)-4-乙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺
41		(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺
42		(R)-4-甲基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺
43		(R)-4-氯代-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺
44		(R)-2-氨基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)异烟脒
45		(R)-4-(二氟甲基)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺

[0120]

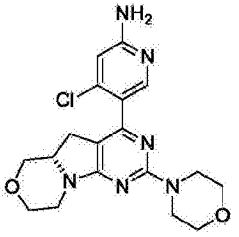
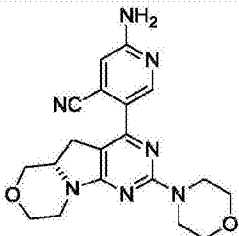
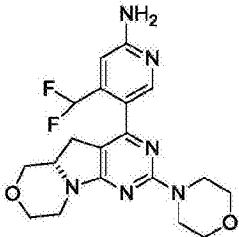
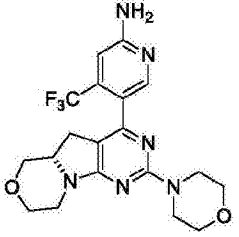
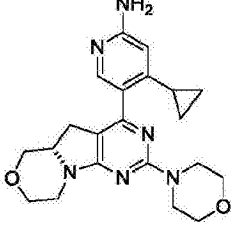
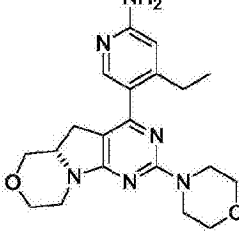
46		(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺
47		(R)-4-环丙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺
48		(R)-4-乙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺

[0121] 表4给出了式(I Ib)的示例性化合物(Cpd)编号49-64的结构和对应的IUPAC名称(使用ChemDraw Ultra,版本13.0.1以及其更低和更高软件版本, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)。

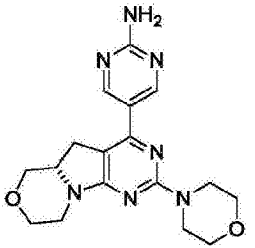
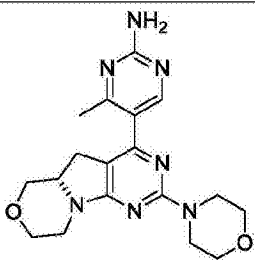
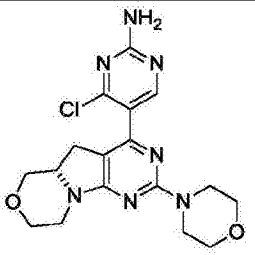
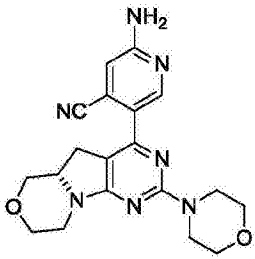
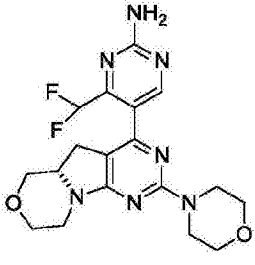
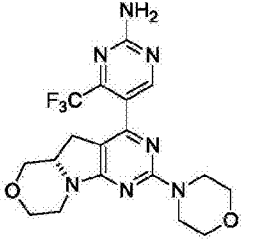
[0122]

化合物编号	结构	名称
49		(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺
50		(S)-4-甲基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺

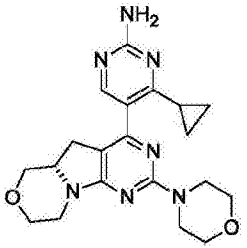
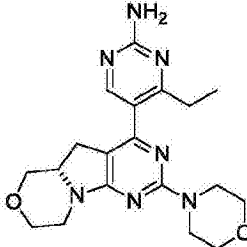
[0123]

51		(S)-4-氯代-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺
52		(S)-2-氰基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)异烟腈
53		(S)-4-(二氟甲基)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺
54		(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
55		(S)-4-环丙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺
56		(S)-4-乙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)吡啶-2-胺

[0124]

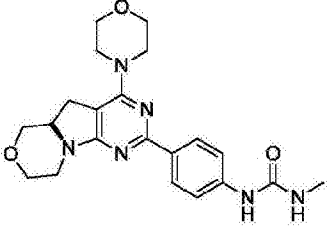
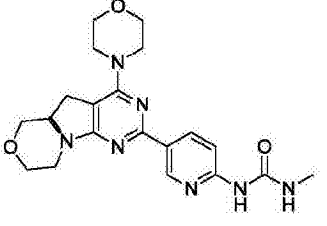
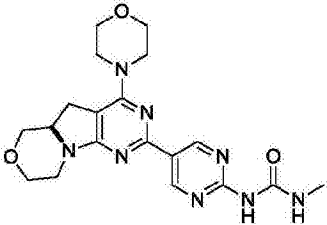
57		(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺
58		(S)-4-甲基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺
59		(S)-4-氯代-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺
60		(S)-2-氨基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)异烟腈
61		(S)-4-(二氟甲基)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)嘧啶-2-胺
62		(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-4-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

[0125]

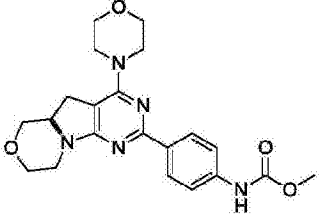
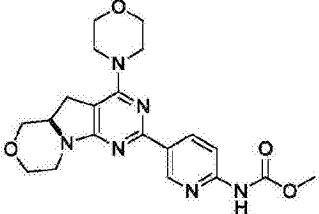
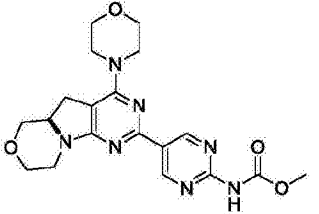
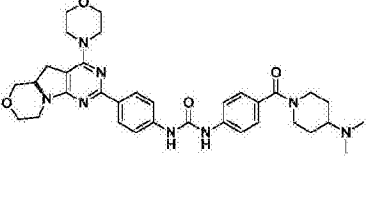
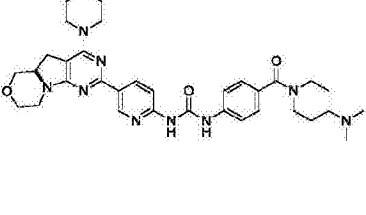
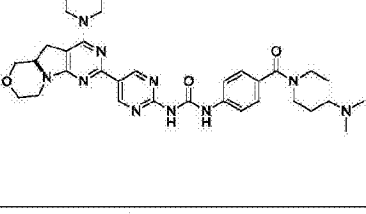
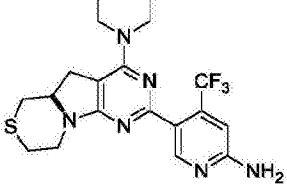
63		(S)-4-环丙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺
64		(S)-4-乙基-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺

[0126] 表5给出了式(Ia)的示例性化合物(Cpd)编号65-77的结构和对应的IUPAC名称(使用ChemDraw Ultra,版本13.0.1以及其更低和更高软件版本, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)。

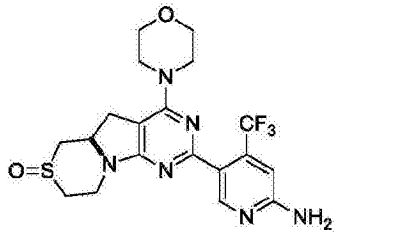
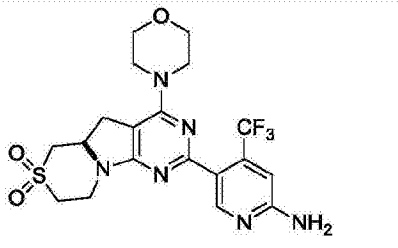
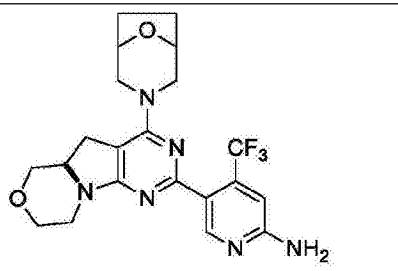
[0127]

化合物编号	结构	名称
65		(R)-1-甲基-3-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)苯基)脲
66		(R)-1-甲基-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-基)脲
67		(R)-1-甲基-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-基)脲

[0128]

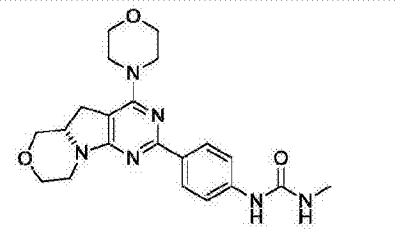
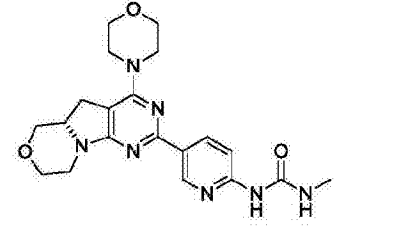
68		(R)-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)苯基)氨基甲酸甲酯
69		(R)-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯
70		(R)-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯
71		(R)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)苯基)脲
72		(R)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-基)脲
73		(R)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-基)脲
74		(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0129]

75		(5aR)-2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪 7-氧化物
76		(R)-2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪 7,7-二氧化物
77		5-((5aR)-4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

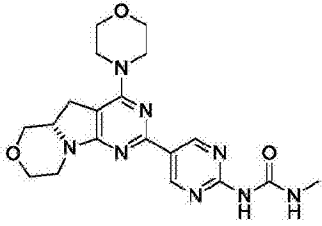
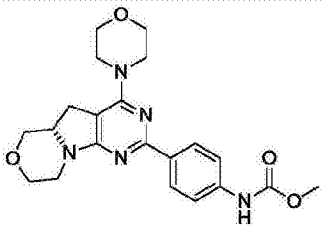
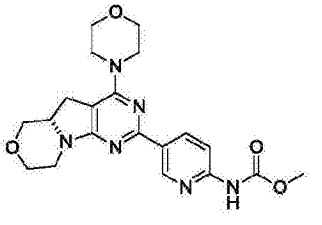
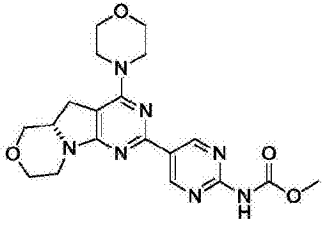
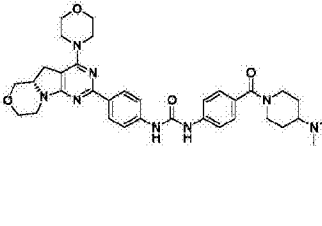
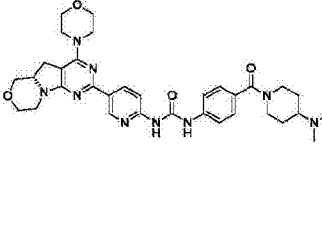
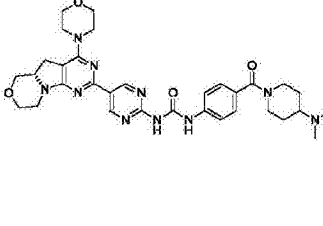
[0130] 表6给出了式(Ib)的示例性化合物(Cpd)编号78-90的结构和对应的IUPAC名称(使用ChemDraw Ultra,版本13.0.1以及其更低和更高软件版本, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)。

[0131]

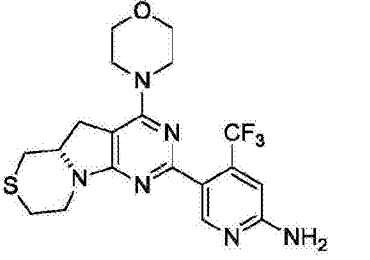
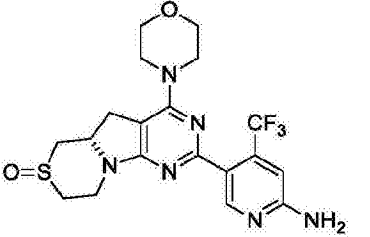
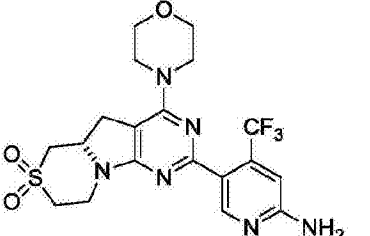
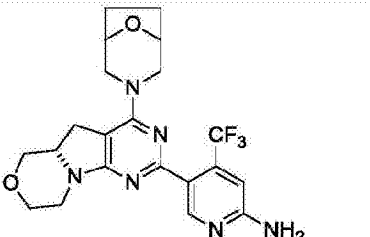
化合物编号	结构	名称
78		(S)-1-甲基-3-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)苯基)脲
79		(S)-1-甲基-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)吡啶-2-基)脲



[0132]

80		(S)-1-甲基-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-基)脲
81		(S)-4-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)苯基)氨基甲酸甲酯
82		(S)-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯
83		(S)-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯
84		(S)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)苯基)脲
85		(S)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)吡啶-2-基)脲
86		(S)-1-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-基)脲

[0133]

87		(S)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
88		(5aS)-2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪 7-氧化物
89		(S)-2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪 7,7-二氧化物
90		5-((5aS)-4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0134] 本发明的化合物的制备

[0135] 本发明的化合物可通过包括类似于化学领域众所周知的过程的合成途径,特别在参照本文所包含的描述来合成。起始材料通常可从商业来源如Aldrich Chemicals获得或使用本领域技术人员公知的方法(例如,通常通过在Louis F.Fieser和Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 第1-19卷, Wiley, N.Y. (1967-1999版), 或者Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, 包括增刊(还通过Beilstein在线数据库获得)描述的方法来制备)容易地制备。在某些实施方案中,本发明的化合物可以使用制备嘧啶和其它杂环的公知的方法来容易地制备,其描述于:Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky和Rees, Pergamon Press, 1984。

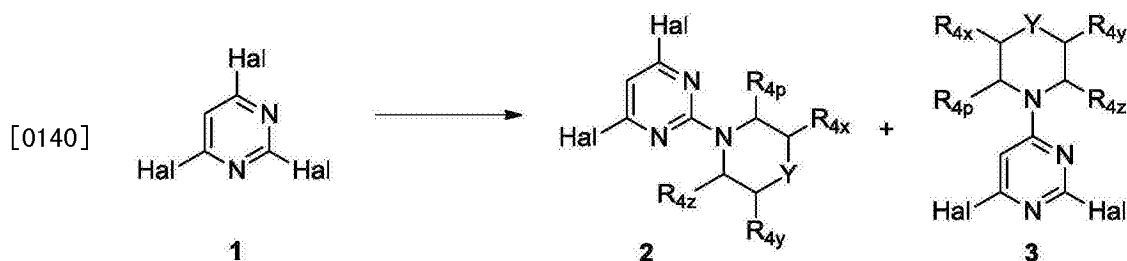
[0136] 本发明的化合物可单独制备或作为包含至少2种,例如5至1000种化合物或10至100种化合物的化合物文库制备。本发明的化合物文库可通过组合的“分离和混合”方法或通过使用溶液相或固相化学的多个平行合成或通过本领域技术人员公知的程序来制备。因此,根据本发明的进一步方面,提供了包含至少2种化合物或其药学上可接受的盐的化合物

文库。

[0137] 为了说明的目的,方案1-6显示了制备本发明化合物以及关键中间体的一般方法。对于单个反应步骤的更详细说明,参见下文的实施例。本领域的技术人员将理解,其它合成途径可以用于合成本发明的化合物。尽管具体的起始材料和试剂在方案中描述并在下面讨论,但是可容易地被其它起始材料和试剂替代以提供多种衍生物和/或反应条件。此外,根据本公开使用本领域技术人员公知的常规化学可以对由下述方法制备的许多化合物进行进一步的修饰。

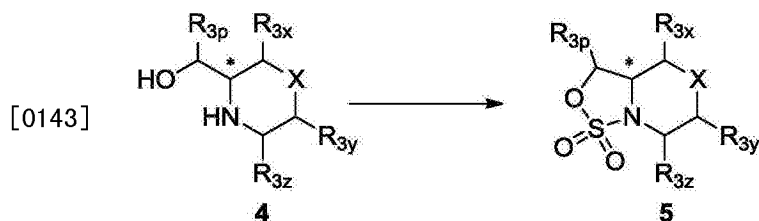
[0138] 在制备本发明的化合物中,中间体的远端官能团(remote functionality)(例如,伯胺或仲胺)的保护可能是必要的。这种保护的需要根据远端官能团的性质和制备方法的条件而变化。适合的氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔-丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBz)和9-芴基甲氧羰基(Fmoc)。对这种保护的需要易于由本领域技术人员确定。对于保护基及其用途的一般描述,参见T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons,New York,1991。

[0139] 方案1



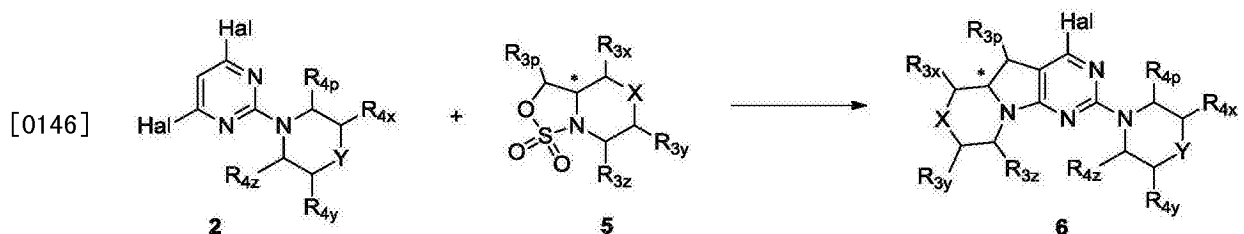
[0141] 方案1示出了从2,4,6-三卤代-1,3,5-嘧啶试剂(1)制备嘧啶中间体2和3的一般方法,其中Hal是Cl、Br或I;且Y、R<sub>4p</sub>、R<sub>4x</sub>、R<sub>4y</sub>和R<sub>4z</sub>如上所定义。

[0142] 方案2



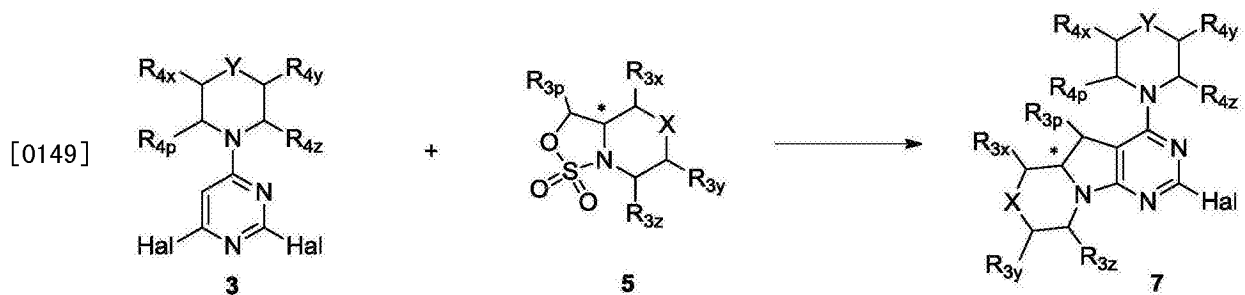
[0144] 方案2示出了由(R)或(S)官能化的3-羟基甲基吗啉(4)制备磺胺内酯中间体5的一般方法。

[0145] 方案3



[0147] 方案3示出了从中间体2制备稠合的吗啉并嘧啶6的一般方法。

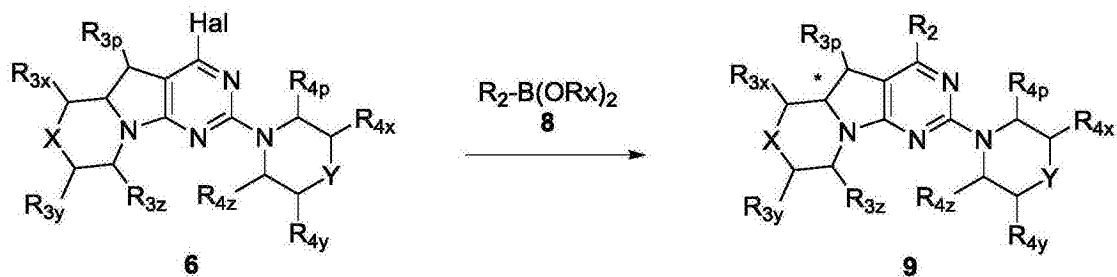
[0148] 方案4



[0150] 方案4显示了从中间体3制备稠合的吗啉并嘧啶7的一般方法。

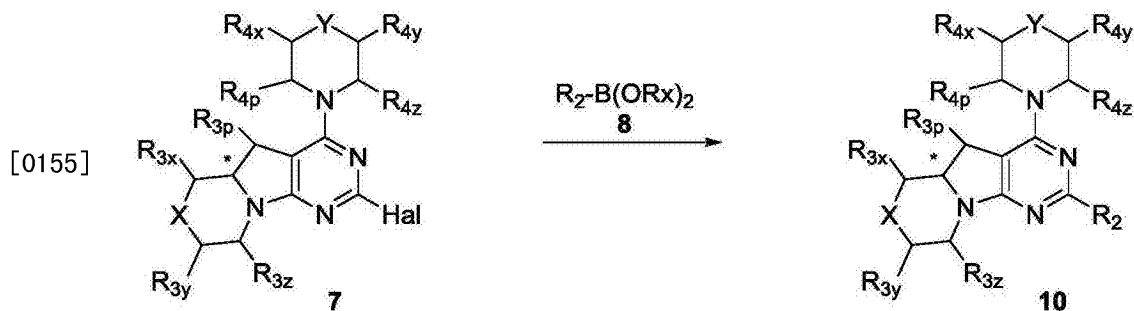
[0151] 方案5

[0152]



[0153] 方案5示出了4-卤代嘧啶中间体6与环状杂芳基硼酸( $R_x=H$ )或酯( $R_x=$ 烷基)试剂8的Suzuki型偶联以制备式Ia-Ib的环状杂芳基( $R_1$ )化合物(9)的一般方法,其中Hal是Cl、Br或I;且 $R_2$ 残基如对于式Ia-Ib化合物或其前体所定义的。对于Suzuki反应的综述,参见:Miyaura等(1995)Chem. Rev. 95:2457-2483;Suzuki, A. (1999) J. Organomet. Chem. 576:147-168;钯催化剂可以是通常用于Suzuki型交叉偶联的任何一种,如 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(dppf)-DCM$ 、 $Pd_2(dba)_3/Pt-Bu_3$ (Owens等(2003), Bioorganic & Med. Chem. Letters 13:4143-4145;Molander等(2002), Organic Letters 4(11):1867-1870;US 6,448,433)。

[0154] 方案6



[0156] 方案6示出了2-卤代吗啉并嘧啶中间体7与环状杂芳基硼酸( $R_x=H$ )或酯( $R_x=$ 烷基)试剂8的Suzuki型偶联以制备式IIa-IIb的环状杂芳基( $R_1$ )化合物(10)的一般方法,其中Hal是Cl、Br或I;且 $R_1$ 残基如对于式II化合物或其前体所定义的。

[0157] 分离方法

[0158] 在制备本发明的化合物的方法中,将反应产物彼此分离和/或将其与起始材料分离会是有利的。通过本领域常见的技术将每个步骤或系列步骤的所需产物分离和/或纯化(后文为分离)达到所需的同质性。通常,这类分离涉及多相提取、从溶剂或溶剂混合物结晶化、蒸馏、升华或色谱分析。色谱分析可涉及任意数量的方法,包括例如:反相和正相;尺寸

排阻；离子交换；高压、中压和低压液相色谱方法和设备；小规模分析；模拟移动床(SMB)和制备型薄层色谱或制备型厚层色谱，以及小规模薄层色谱和快速色谱的技术。

[0159] 另一类分离方法涉及用选择结合所需产物或以另外的方式使得所需产物、未反应的起始材料、反应副产物等可分离的试剂处理混合物。这类试剂包括吸附剂或吸收剂，如活性炭、分子筛、离子交换介质等。或者，试剂可以是酸(在碱性材料的情况下)、碱(在酸性材料的情况下)、结合试剂如抗体、结合蛋白、选择性螯合剂如冠醚、液/液离子萃取试剂(LIX)等。

[0160] 适当的分离方法的选择取决于所涉及的材料特性，例如，在蒸馏和升华中的沸点和分子量，在色谱中极性官能团的存在与否，多相萃取中在酸性和碱性介质中材料的稳定性等。本领域技术人员将应用最有可能实现所需分离的技术。

[0161] 通过本领域技术人员熟知的方法，如通过色谱和/或分步结晶，可将非对映体混合物基于其物理化学差异分离成其单个非对映体。对映体可以通过以下来分离：通过与适当的光学活性化合物(例如，手性助剂如手性醇或莫舍(Mosher)酰氯)反应将对映体混合物转化成非对映体混合物，分离非对映异构体并将单个非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯对映体而分离非对映体。此外，本发明的一些化合物可以是阻转异构体(例如取代的联芳基)，并且被视为本发明的部分。对映体也可以通过使用手性HPLC柱来分离。

[0162] 基本上不含其立体异构体的单一立体异构体，例如对映体，可通过利用诸如使用光学活性拆分剂形成非对应异构体的方法来拆分外消旋混合物而获得(Eliel, E. 和 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分离，包括：(1)用手性化合物形成离子的非对映异构体盐并通过分步结晶或其他方法分离，(2)用手性衍生化试剂形成非对映异构化合物，分离非对映异构体，并转化为纯的立体异构体，以及(3)直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。参见 "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

[0163] 根据方法(1)，非对映异构体盐可通过对映体纯的手性碱如马钱子碱、奎宁、麻黄素、土的宁、 $\alpha$ -甲基-13-苯乙胺(安非他明)等与携带酸性官能团的不对称化合物如羧酸和磺酸反应来形成。非对映异构体盐可以被诱导以通过分步结晶或离子色谱法分离。对于氨基化合物的光学异构体的分离，加入手性羧酸或磺酸如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸可以导致形成非对映异构体盐。

[0164] 或者，通过方法(2)，使待拆分的底物与手性化合物的一种对映体反应以形成非对映异构体对(E. 和 Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, 第322页)。非对映异构化合物可以通过以下步骤来形成：使不对称化合物与对映体纯的手性衍生化试剂如薄荷基衍生物反应，随后分离非对映体并水解以得到纯的或富集的对映体。确定光学纯度的方法包括在碱存在下制备外消旋混合物手性酯(如薄荷基酯，例如(-)薄荷基氯甲酸酯)或莫舍酯， $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -三氟甲基)苯基醋酸酯(Jacob Ill, J. Org. Chem. (1982)47:4165)，并通过<sup>1</sup>H NMR谱分析两种阻转对映体或非对映体的存在。

[0165] 阻转异构化合物的稳定非对映体可以按照用于分离阻转异构体萘基-异喹啉的方

法(WO 96/15111)通过正相和反相色谱法分开或分离。通过方法(3),两种对映体的外消旋混合物可以通过色谱法使用手性固定相来分离(“Chiral Liquid Chromatography”(1989) W.J.Lough, Ed., Chapman和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具有不对称碳原子的其它手性分子的方法如旋光性和圆二色性来进行区分。

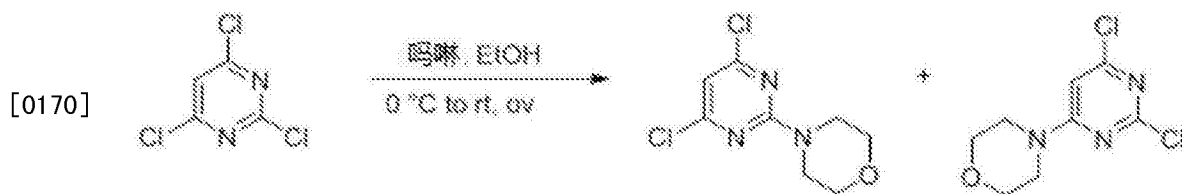
### 实施例

[0166] 在实施例中描述的化学反应可容易地适应于制备本发明的许多其它脂质激酶抑制剂,并且制备本发明化合物的替代方法被认为落在本发明的范围之内。例如,根据本发明的非示例性化合物的合成可通过对于本领域技术人员显而易见的改变成功地进行,例如,通过适当地保护干扰基团,通过利用本领域已知的上述试剂以外的其它适合的试剂,和/或通过对反应条件进行常规修改来进行。可替代地,认为本文公开的或本领域已知的其它反应具有制备本发明其它化合物的适用性。

[0167] 在下文描述的实施例中,除非另有说明,所有温度均以摄氏度(°C)表示。试剂购自商业供应商如Aldrich化学公司、Fluorochem、Acros、Lancaster、TCl或Maybridge,并且无需进一步纯化即可使用,除非另有说明。下面阐述的反应通常都在氮气或氩气的正压下或使用在无水溶剂中的干燥管(除非另有说明)进行,且反应烧瓶通常配备有用于经由注射器引入底物和试剂的橡胶隔片。玻璃器皿被烘箱干燥和/或加热干燥。柱色谱用Merck硅胶进行。<sup>1</sup>H NMR谱记录在以400MHz、500MHz和600MHz操作的Bruker仪器。<sup>1</sup>H NMR谱在氘代CDCl<sub>3</sub>、D<sub>6</sub>-DMSO、CD<sub>3</sub>OD或D<sub>6</sub>-丙酮溶液中获得(以ppm报告),使用氯仿作为参照标准(7.25ppm)或TMS(0ppm)。当报告峰多重性时,使用以下缩写:s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双二重峰)、dt(双三重峰)。偶联常数(coupling constant)(当给出时)以赫兹(Hz)报告。

[0168] 缩写:h(小时)、min(分钟)、s(秒)、FC(快速色谱法)、rt(室温)、DCM(二氯甲烷)、ACN(乙腈)、DMF(二甲基甲酰胺)、EtOAc(乙酸乙酯)、EtOH(乙醇)、Cycl(环己烷)、MeOH(甲醇)、THF(四氢呋喃)、DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)。

[0169] 实施例1:4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)吗啉和4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)吗啉



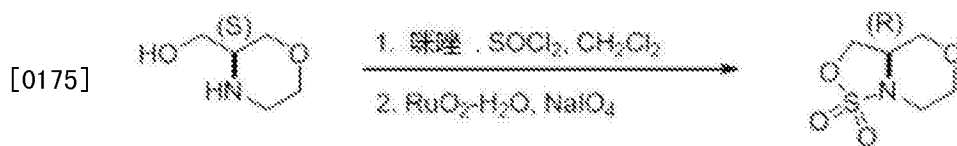
[0171] 将在EtOH(100mL)中的吗啉溶液(22.4mL, 512.4mmol, 4.2当量)逐滴加入到在EtOH(200mL)中的2,4,6-三氯嘧啶(14mL, 122mmol, 1当量)的冷却(0°C)溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将粗混合物倒入NaHSO<sub>4</sub>(1L)的饱和溶液上,并将所得沉淀物通过过滤收集。将固体再溶解在最小量的DCM中并吸附在硅胶上。FC(AcOEt/Cycl 1:3→1:1)得到所需化合物4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)吗啉(20%收率)和4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)吗啉(65%收率)。

[0172] 4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)吗啉:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 6.53(s, 1H), 3.77(m, 4H), 3.71(m, 4H). <sup>13</sup>C NMR(100.6MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 161.6, 160.4, 108.2, 66.5, 44.3.

[0173] 4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)吗啉:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 6.34(s, 1H), 3.70(m, 4H),

3.58(m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100.6MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 162.9, 160.3, 159.5, 99.6, 66.9, 44.3.

[0174] 实施例2:(R)-四氢-3H-[1,2,3]氧杂噻唑并[4,3-c][1,4]噁嗪1,1-二氧化物



[0176] 将在DCM(0.8mL)中的 $\text{SOCl}_2$ 的溶液(0.82mL, 11.3mmol)逐滴加入到在DCM(15mL)中的咪唑(2.38g, 34.9mmol)的冷却( $-5^\circ\text{C}$ )溶液,并将温度保持在 $-5^\circ\text{C}$ 。撤掉冷却浴并将反应混合物搅拌45分钟,同时使其升温至室温。将混合物冷却至 $-10^\circ\text{C}$ 。逐滴加入在DCM(5.8mL)中的(S)-吗啉-3-基甲醇(0.68g, 5.8mmol)溶液,同时保持温度在约 $-10^\circ\text{C}$ 。将混合物在 $-5^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时,然后在 $+5^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时。加入水(15mL)并且层分离。将有机层用半浓缩盐水(15mL)洗涤,并冷却至 $0^\circ\text{C}$ 。加入在水(40mL)中的 $\text{NaIO}_4$ (3.73g, 17.4mmol)溶液,随后加入 $\text{Ru}_2\text{O}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8mg)。15分钟后撤掉浴槽,并将深色反应混合物搅拌过夜。层分离,并通过用过量的DCM洗脱的硅胶柱过滤该有机层,直到通过TLC没有观察到更多的产物。

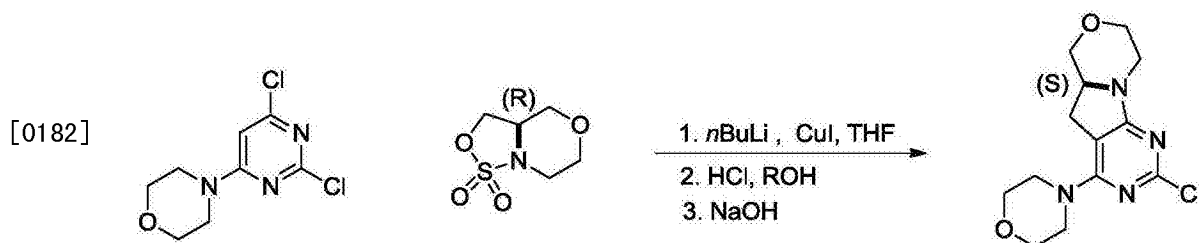
[0177] 以相同的方式合成对应的(S)对映体。

[0178]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 4.71-4.51(m, 1H), 4.30(m, 1H), 4.02(dd,  $J=11.6, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 3.94-3.68(m, 3H), 3.61(dd,  $J=11.6, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 3.37(dt,  $J=12.1, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.24-3.07(m, 1H)。

[0179] R对映体:  $[\alpha_D] = -42.8(\text{CHCl}_3, c=0.65)$

[0180] S对映体:  $[\alpha_D] = +53.8(\text{CHCl}_3, c=0.75)$

[0181] 实施例3:(S)-2-氯-4-吗啉代-5 $\alpha$ ,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪



[0183] 将1.6M正丁基锂溶液(1.4mL)冷却至 $-78^\circ\text{C}$ ,并逐滴加入在THF(5mL)中的4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)吗啉(435mg, 1.86mmol)溶液。将混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌35分钟。加入 $\text{CuI}$ (14mg, 0.07mmol)和在THF(3mL)中的(R)-四氢-3H-[1,2,3]氧杂噻唑并[4,3-c][1,4]噁嗪1,1-二氧化物(333mg, 1.86mmol)溶液。将混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 下搅拌,然后温热至室温,然后搅拌16小时。该反应通过加入水(1mL)淬灭。加入15%的 $\text{HCl}$ (10mL)和甲醇(5mL),并且将混合物加热至 $60^\circ\text{C}$ 持续5小时。将有机溶剂通过旋转蒸发除去,并用2M的 $\text{NaOH}$ (5mL)稀释剩余的水层。 $\text{NaOH}$ 颗粒被用来调节pH值至11。加入 $\text{AcOEt}$ (10mL)并搅拌该混合物30分钟。层分离,并用 $\text{AcOEt}$ ( $2 \times 10\text{mL}$ )萃取水层。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。产物沉淀为棕色固体(530mg, 96%),并且无需任何进一步纯化即可使用。

[0184] 以相同的方式合成对应的(R)对映体。

[0185]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 4.01(dd,  $J=13.6, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.97-3.85(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.66(m, 4H), 3.61-3.47(m, 4H), 3.38(td,  $J=11.7, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 3.23(t,  $J=11.0\text{Hz}$ ,

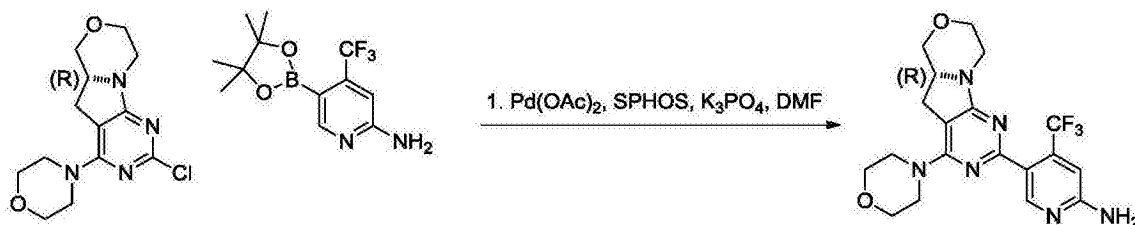
1H), 3.19–3.04(m, 2H), 2.50(dd, J=15.0, 5.1Hz, 1H).

[0186] R对映体:  $[\alpha_D] = -3.3$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.5)

[0187] S对映体:  $[\alpha_D] = +4.0$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.2)

[0188] 实施例4: (R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0189]



[0190] 将嘧啶(147mg, 0.495mmol)、硼酸酯(255mg, 0.74mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(250mg, 1.18mmol)、SPHOS(25mg, 0.06mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(7mg, 0.03mmol)在氮气下置于圆底烧瓶中。加入DMF(3mL), 并用氮气鼓泡混合物15分钟。将反应混合物加热至100℃持续18小时, 冷却至室温, 用AcOEt(10mL)稀释, 并倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl(10mL)中。层分离, 并用AcOEt(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱纯化(1:1→1:3→0:1Cycl:AcOEt)粗混合物。获得为固体的产物(77mg, 37%)。

[0191] 以相同的方式合成对应的(S)对映体。

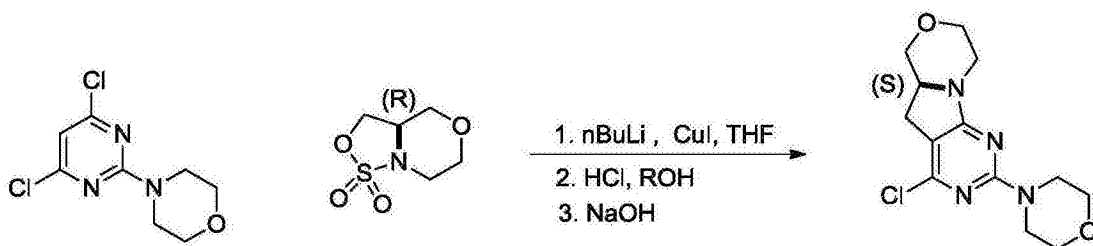
[0192] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.63(s, 1H), 6.77(s, 1H), 4.76(s, 2H), 4.17–4.05(m, 1H), 4.03–3.89(m, 1H), 3.87–3.72(m, 6H), 3.72–3.56(m, 6H), 3.47(td, J=11.7, 2.9Hz, 1H), 3.35(t, J=11.0Hz, 1H), 3.31–3.11(m, 2H), 2.62(dd, J=15.0, 4.9Hz, 1H).

[0193] R对映体:  $[\alpha_D] = +13.5$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.6)

[0194] S对映体:  $[\alpha_D] = -13.2$  (CHCl<sub>3</sub>, c=2.0)

[0195] 实施例5: (S)-4-氯-2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0196]



[0197] 将正丁基锂(1.6M, 1mL)和THF(1mL)在氮气下置于干燥圆底烧瓶中并冷却至-78℃。缓慢加入在THF(3.5mL)中的嘧啶(298mg, 1.27mmol)溶液, 并将该反应混合物在-78℃下搅拌30分钟。加入CuI(12mg, 0.06mmol)和在THF(2mL)中的磺胺内酯溶液(228mg, 1.27mmol)。将混合物在-78℃下搅拌15分钟, 然后使其升温至室温, 并搅拌16小时。将反应混合物通过加入水(0.5mL)淬灭。加入12M HCl溶液(5mL)和EtOH(5mL), 并将混合物加热至70℃持续1.5小时。除去有机溶剂, 将残留物用2M NaOH稀释, 加入固体NaOH调节pH至11。混合物用乙酸乙酯稀释并在室温搅拌1.5小时。除去溶剂, 并将残余物再溶解在EtOH(7mL)中, 和用12M HCl酸化直到pH为1, 然后在室温下搅拌18小时。冷却混合物, 并缓慢加入NaOH直到



pH 11, 然后搅拌2小时, 并用AcOEt稀释。层分离, 并将水层用AcOEt(2×15mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 并通过FC纯化(2:1→1:1Cycl:AcOEt)。获得为白色固体的所需产物(286mg, 76%)。

[0198] 以相同的方式合成相应的(R)-对映体。

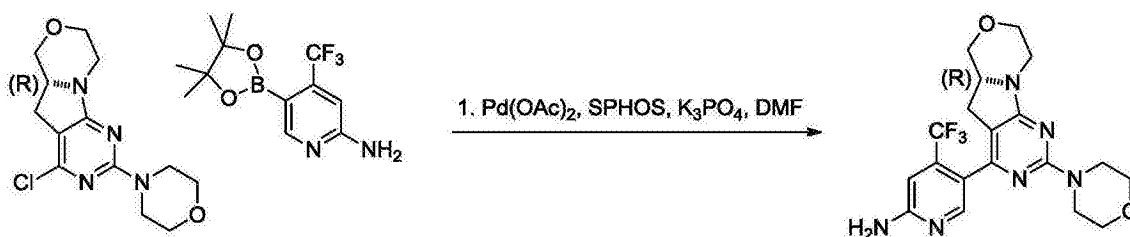
[0199]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4.04-3.90(m, 2H), 3.87(dt,  $J=11.3, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 3.79-3.65(m, 8H), 3.44(td,  $J=11.7, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 3.32-3.14(m, 2H), 2.99(dd,  $J=16.1, 9.4\text{Hz}$ , 1H), 2.42(dd,  $J=16.1, 5.0\text{Hz}$ , 1H)。

[0200] R对映体: $[\alpha_D]=+56.2(\text{CHCl}_3, c=1.4)$

[0201] S对映体: $[\alpha_D]=-61.0(\text{CHCl}_3, c=1.1)$

[0202] 实施例6:(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0203]



[0204] 将嘧啶(94mg, 0.32mmol)、硼酸酯(141mg, 0.41mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (134mg, 0.64mmol)、SPHOS(14mg, 0.035mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4mg, 0.016mmol)置于圆底烧瓶中。加入DMF(2mL), 并将该溶液用氮气冲洗10分钟, 然后在氮气下加热至 $100^\circ\text{C}$ 持续3小时。将该混合物冷却至室温, 用AcOEt稀释。加入饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (10mL)并将层分离。水层用AcOEt(2×10mL)萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并通过FC(1:1→1:3Cycl:AcOEt→100%AcOEt→2%MeOH/AcOEt)纯化。获得为固体的所需产物(70mg, 52%收率)。

[0205] 以相同的方式合成相应的(S)-对映体。

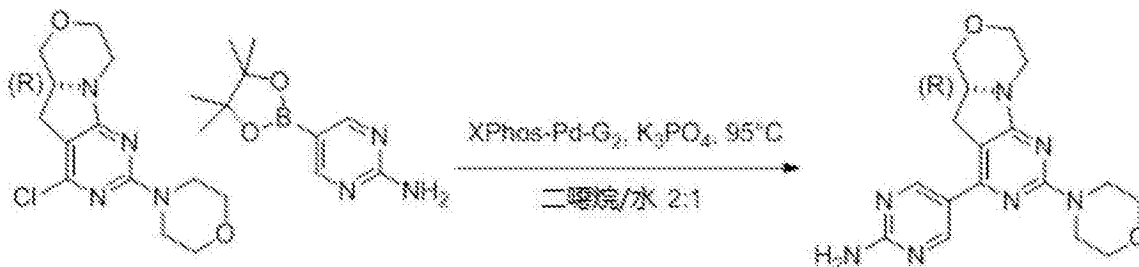
[0206]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.11(s, 1H), 6.79(s, 1H), 4.77(s, 2H), 4.04(dd,  $J=13.3, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 4.00-3.78(m, 2H), 3.78-3.63(m, 9H), 3.50(td,  $J=11.6, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 3.36-3.12(m, 2H), 2.91(dd,  $J=15.8, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 2.32(dd,  $J=15.8, 5.2\text{Hz}$ , 1H)。

[0207] R对映体: $[\alpha_D]=+20.5(\text{CHCl}_3, c=1.5)$

[0208] S对映体: $[\alpha_D]=-18.9(\text{CHCl}_3, c=1.1)$

[0209] 实施例7:(R)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺

[0210]



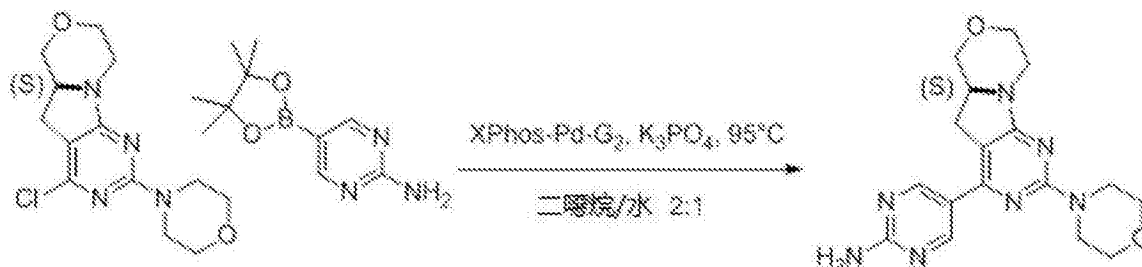
[0211] 将(R)-4-氯-2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,

4]噁嗪(40mg,0.135mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-嘧啶-2-胺(45mg,0.2mmol)、 $K_3PO_4$ (57mg,0.27mmol)、XPhos-Pd-G2(氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II))(5.3mg,0.007mmol)在氮气下置于圆底烧瓶中。加入二噁烷(3mL),随后加入水(1.5mL),且氮气鼓泡混合物15分钟。将反应混合物加热至95℃持续2小时,冷却至室温,用AcOEt(10mL)稀释,并倒入饱和 $NH_4Cl$ (10mL)中。层分离,并用AcOEt(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱纯化( $CH_2Cl_2/MeOH$  20:1)粗混合物。获得为固体的标题化合物(44mg,92%)。

[0212]  $^1H$  NMR(400MHz,  $D_6$ -DMSO)  $\delta$ 8.73(s, 2H), 7.01(s, 2H), 3.97-3.90(m, 2H), 3.81-3.75(m, 2H), 3.66-3.63(m, 8H), 3.31-3.11(m, 4H), 2.67-2.62(dd,  $J=16.0, 4.5$ Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR(100MHz,  $D_6$ -DMSO)  $\delta$ 166.8, 163.3, 161.2, 157.3, 150.7, 120.3, 102.9, 70.2, 66.1, 65.6, 57.0, 44.3, 41.3, 27.3. MS(MALDI): 356(M+H).

[0213] 实施例8:(S)-5-(2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)嘧啶-2-胺

[0214]

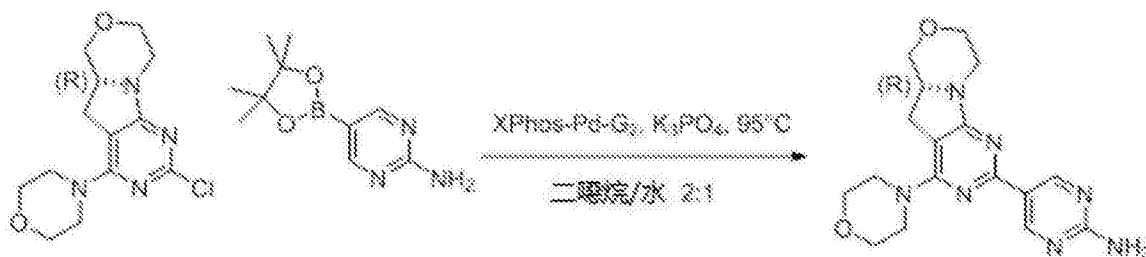


[0215] 将(S)-4-氯代-2-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪(40mg,0.135mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-嘧啶-2-胺(45mg,0.2mmol)、 $K_3PO_4$ (57mg,0.27mmol)、XPhos-Pd-G2(氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II))(5.3mg,0.007mmol)在氮气下置于圆底烧瓶中。加入二噁烷(3mL),随后加入水(1.5mL),且氮气鼓泡混合物15分钟。将反应混合物加热至95℃2小时,冷却至室温,用AcOEt(10mL)稀释,并倒入饱和 $NH_4Cl$ (10mL)中。层分离,并用AcOEt(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗混合物通过柱色谱( $CH_2Cl_2/MeOH$  20:1)纯化。获得为固体的标题化合物(42mg,88%)。

[0216]  $^1H$  NMR(400MHz,  $D_6$ -DMSO)  $\delta$ 8.73(s, 2H), 7.01(s, 2H), 3.97-3.90(m, 2H), 3.81-3.75(m, 2H), 3.66-3.63(m, 8H), 3.31-3.11(m, 4H), 2.67-2.62(dd,  $J=16.0, 4.5$ Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR(100MHz,  $D_6$ -DMSO)  $\delta$ 166.8, 163.3, 161.2, 157.3, 150.7, 120.3, 102.9, 70.2, 66.1, 65.6, 57.0, 44.3, 41.3, 27.3. MS(MALDI): 356(M+H).

[0217] 实施例9:(R)-5-(4-吗啉代-5a,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺

[0218]

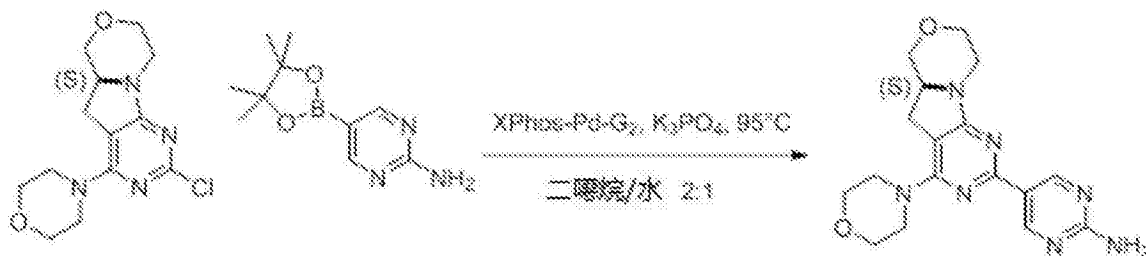


[0219] 将(R)-2-氯代-4-吗啉代-5 $\alpha$ ,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪(40mg,0.135mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-嘧啶-2-胺(45mg,0.2mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(57mg,0.27mmol)、XPhos-Pd-G2(氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II))(5.3mg,0.007mmol)在氮气下置于圆底烧瓶中。加入二噁烷(3mL),随后加入水(1.5mL),且氮气鼓泡混合物15分钟。将反应混合物加热至95°C 2小时,冷却至室温,用AcOEt(10mL)稀释,并倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl(10mL)中。层分离,并用AcOEt(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗混合物通过柱色谱(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)纯化。获得为固体的标题化合物(46mg,96%)。

[0220] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  9.0(s, 2H), 7.01(s, 2H), 4.06-4.02(dd, J=13.4, 2.6Hz, 1H), 3.91-3.84(m, 1H), 3.78-3.70(m, 2H), 3.67-3.55(m, 8H), 3.31-3.09(m, 4H), 2.66-2.61(dd, J=15.4, 4.6Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR(100MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  167.1, 164.0, 158.8, 158.0, 157.7, 120.2, 93.5, 70.2, 69.6, 66.2, 65.7, 56.4, 45.4, 41.6, 28.7. MS(MALDI): 356 (M+H).

[0221] 实施例10: (S)-5-(4-吗啉代-5 $\alpha$ ,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺

[0222]



[0223] 将(S)-2-氯代-4-吗啉代-5 $\alpha$ ,6,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪(40mg,0.135mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-嘧啶-2-胺(45mg,0.2mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(57mg,0.27mmol)、XPhos-Pd-G2(氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II))(5.3mg,0.007mmol)在氮气下置于圆底烧瓶中。加入二噁烷(3mL),随后加入水(1.5mL),且氮气混鼓泡合物15分钟。将反应混合物加热至95°C 2小时,冷却至室温,用AcOEt(10mL)稀释,并倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl(10mL)中。层分离,并用AcOEt(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗混合物通过柱色谱(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)纯化。获得为固体的标题化合物(32mg,67%)。

[0224] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  9.0(s, 2H), 7.01(s, 2H), 4.06-4.02(dd, J=13.4, 2.6Hz, 1H), 3.91-3.84(m, 1H), 3.78-3.70(m, 2H), 3.67-3.55(m, 8H), 3.31-3.09(m, 4H), 2.66-2.61(dd, J=15.4, 4.6Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR(100MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  167.1, 164.0, 158.8,

158.0,157.7,120.2,93.5,70.2,69.6,66.2,65.7,56.4,45.4,41.6,28.7.MS(MALDI):356(M+H).

#### [0225] 细胞内蛋白质印迹

[0226] 在96-孔板(Perkin Elmer,目录号6005558)中以20000个细胞/孔对A2058细胞进行铺板,24h后用不同化合物处理1h。对于每种化合物,对细胞应用7种不同浓度(5 $\mu$ M、1.25 $\mu$ M、0.625 $\mu$ M、0.3125 $\mu$ M、0.155 $\mu$ M、0.08 $\mu$ M和0.04 $\mu$ M)。在室温(RT)下用4%多聚甲醛固定细胞30分钟,用在PBS中的1%BSA洗涤2次,在室温下用在PBS/1%BSA中的0.1%Triton X-100渗透30分钟,并在室温下用在PBS/1%BSA/0.1%Triton X-100中的5%山羊血清封闭30分钟。在4 $^{\circ}$ C下,用一级抗体,或者用兔抗pPKB S473(1:500;Cell Signalling Technology,目录号4058)结合小鼠抗 $\alpha$ -微管蛋白(1:2000;用于标准化;Sigma,目录号T9026)或者用兔抗pS6S235/S236(1:500;Cell Signalling Technology,目录号4856)结合小鼠抗 $\alpha$ -微管蛋白(1:2000;用于标准化),对细胞染色过夜。在用PBS/1%BSA/0.1%Triton进行3次5分钟的洗涤后,在黑暗中伴随振摇用二级抗体山羊抗小鼠IRDye 680(LICOR,目录号926-68070)和山羊抗兔IRDye800(LICOR,926-32211)(各自在PBS/1%BSA/0.1%Triton中以1:500稀释)处理细胞1小时。用PBS/1%BSA/0.1%Triton对细胞进行3次5分钟的洗涤,并使用700nm和800nm通道使用奥德赛红外扫描系统对板进行扫描。作为0%抑制的对照,将媒介(0.2%DMSO)加入细胞中。为了在数据中校正背景染色,孔仅用二级抗体处理。

[0227] 为进行数据分析,分别从700nm和800nm通道中每个信号中减去来自700nm和800nm通道的平均背景信号。每个通道中的信号针对0%抑制进行标准化,然后进行700nm与800nm的信号比,以获得针对 $\alpha$ -微管蛋白标准化的pPKB S473或pS6S235/S236的值。

[0228] 分别通过针对化合物浓度(以对数为刻度)绘制标准化的pPKB S473和pS6S235/S236信号然后通过使用GraphPad<sup>TM</sup> Prism将具有可变斜率的反曲剂量-响应曲线与数据拟合来确定每种化合物的IC<sub>50</sub>值。

#### [0229] 体外PI3K $\alpha$ 结合实验

[0230] N端His标记的PI3K $\alpha$ (目录号PV4789;0.49mg/ml)、Alexa Fluor<sup>®</sup> 647标记的激酶示踪剂314(目录号PV6087)、生物素抗His Tag抗体(目录号PV6089)和LanthaScreen<sup>®</sup> Eu-链霉亲和素(目录号PV5899)购自Life Technologies。1x激酶缓冲液A由50mM HEPES pH 7.5、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EGTA和0.01%(v/v)Brij-35(Sigma目录号B4184-100ML)组成。

[0231] 在96孔聚苯乙烯板(Falcon目录号353072,平底)在DMSO(主稀释)中制备每个待测化合物的4倍系列稀释液,最高浓度为1000 $\mu$ M,和最低浓度为0.004 $\mu$ M。通过将5 $\mu$ l各浓度的稀释化合物转移至在新的96孔板中的162 $\mu$ l激酶缓冲液A将主稀释系列进一步稀释33.3倍至激酶缓冲液A中,获得化合物的3倍系列稀释液。基于示踪剂314滴定实验,选用20nM的工作浓度。因此制备在激酶缓冲液A中的60nM示踪剂314溶液,获得3倍浓缩溶液。在激酶缓冲液A中制备15nM激酶、6nM抗体和6nM Eu-链霉亲和素的3倍浓缩激酶/抗体溶液。将5 $\mu$ l的每个3x系列稀释的化合物分布在384孔板中,一式两份。然后向每个孔中加入5 $\mu$ l的3x激酶/抗体混合物,随后加入5 $\mu$ l 3x示踪剂314溶液。在室温下孵育1h后,用Synergy 4多模式微孔板阅读器(Biotek Instruments)使用以下设置测定时间-解析FRET:在数据采集前100 $\mu$ s延迟,数据采集时间200 $\mu$ s,每个数据点10次测量。发射滤光片:665nm/8nm,灵敏度设定为163,和620nm/10nm,灵敏度设定为135;激发滤光片:340nm/30nm;二向色镜400nm。

[0232] 为了进行数据分析,通过用来自受体的在665nm下的信号(Alexa Fluor® 647标记的示踪剂314)除以从供体在620nm下发出的信号(Eu-标记的抗体)来计算发射比。通过针对化合物浓度(以对数为刻度)绘制发射比然后通过使用GraphPad™ Prism将具有可变斜率的反曲剂量-响应曲线与数据拟合来确定每种化合物的IC<sub>50</sub>值。

[0233] 结果

[0234]

化合物	细胞内蛋白质印迹		体外 PI3K $\alpha$ 结合	
	pPKB S473 IC50 [nM]	pS6 S235/236 IC50 [nM]	p110 $\alpha$ IC50 [nM]	p110 $\alpha$ Ki [nM]
6	425.4	695.9	390.4	n.d.
9	145	65	411	42
22	428.5	1088	98.1	n.d.

[0235]

25	154	98	76	8
38	5909	9080	2623	n.d.
41	575	574	231	23
54	833	2111	383.1	n.d.
57	1261	594	1637	166

[0236] n.d. = 未测定。