



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1735607 B

(45) 授权公告日 2010.06.09

- (21) 申请号 200380108239.0 C07D 407/14 (2006.01)
- (22) 申请日 2003.11.21 C07D 403/12 (2006.01)
- (30) 优先权数据 C07D 407/12 (2006.01)
 - 60/428,473 2002.11.21 US C07D 239/48 (2006.01)
 - 60/438,568 2003.01.07 US C07D 417/12 (2006.01)
 - 60/523,081 2003.11.19 US C07D 403/04 (2006.01)
- (85) PCT申请进入国家阶段日 C07D 403/14 (2006.01)
 - 2005.07.04 C07D 401/14 (2006.01)
- (86) PCT申请的申请数据 A61K 31/506 (2006.01)
 - PCT/US2003/037294 2003.11.21 A61P 35/00 (2006.01)
- (87) PCT申请的公布数据 (56) 对比文件
 - WO2004/048365 EN 2004.06.10 WO 0222606 A1, 2002.03.21, 权利要求 1、9, 说明书第 12 页第 15-34 行、第 13 页第 7-10 行, 化合物 IV-2、IV-28.
- (73) 专利权人 诺华疫苗和诊断公司 WO 0222606 A1, 2002.03.21, 权利要求 1、9, 说明书第 12 页第 15-34 行、第 13 页第 7-10 行, 化合物 IV-2、IV-28.
 - 地址 美国特拉华州 WO 0172745 A1, 2001.10.04, 权利要求 1.
- (72) 发明人 J·M·努斯 S·佩奇 P·A·伦豪 审查员 沙磊
- (74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
- 代理人 陈文青
- (51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)

权利要求书 5 页 说明书 68 页

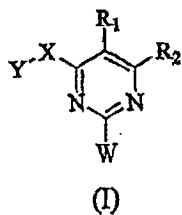
(54) 发明名称

2,4,6-三取代的嘧啶作为磷脂酰肌醇 (PI)3-激酶抑制剂及其在治疗癌症中的应用

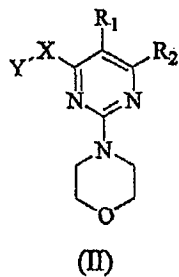
(57) 摘要

提供具有结构式 I 的化合物, 该化合物的各种具有本文所述的价值。药物制剂包含所述化合物或其医学上可接受的盐和药学上可接受的运载体和其他药物的组合。治疗患者的方法包括给予有这种需要的患者本发明的药物制剂。

CN 1735607 B



1. 结构式 II 的化合物：



或其药学上可接受的盐,其中

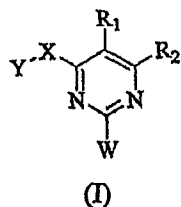
R₁ 是 H;

R₂ 是苯基,苯酚或苯胺;

X 是 NH;和

Y 是吡啶基或 C₁-C₆ 烷氧基吡啶基。

2. 结构式 I 的化合物：



或其药学上可接受的盐,其中

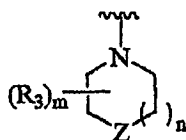
R₁ 是 H;

R₂ 是苯酚;

X 是共价键

Y 是杂环基,选自:吗啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基;和

W 是

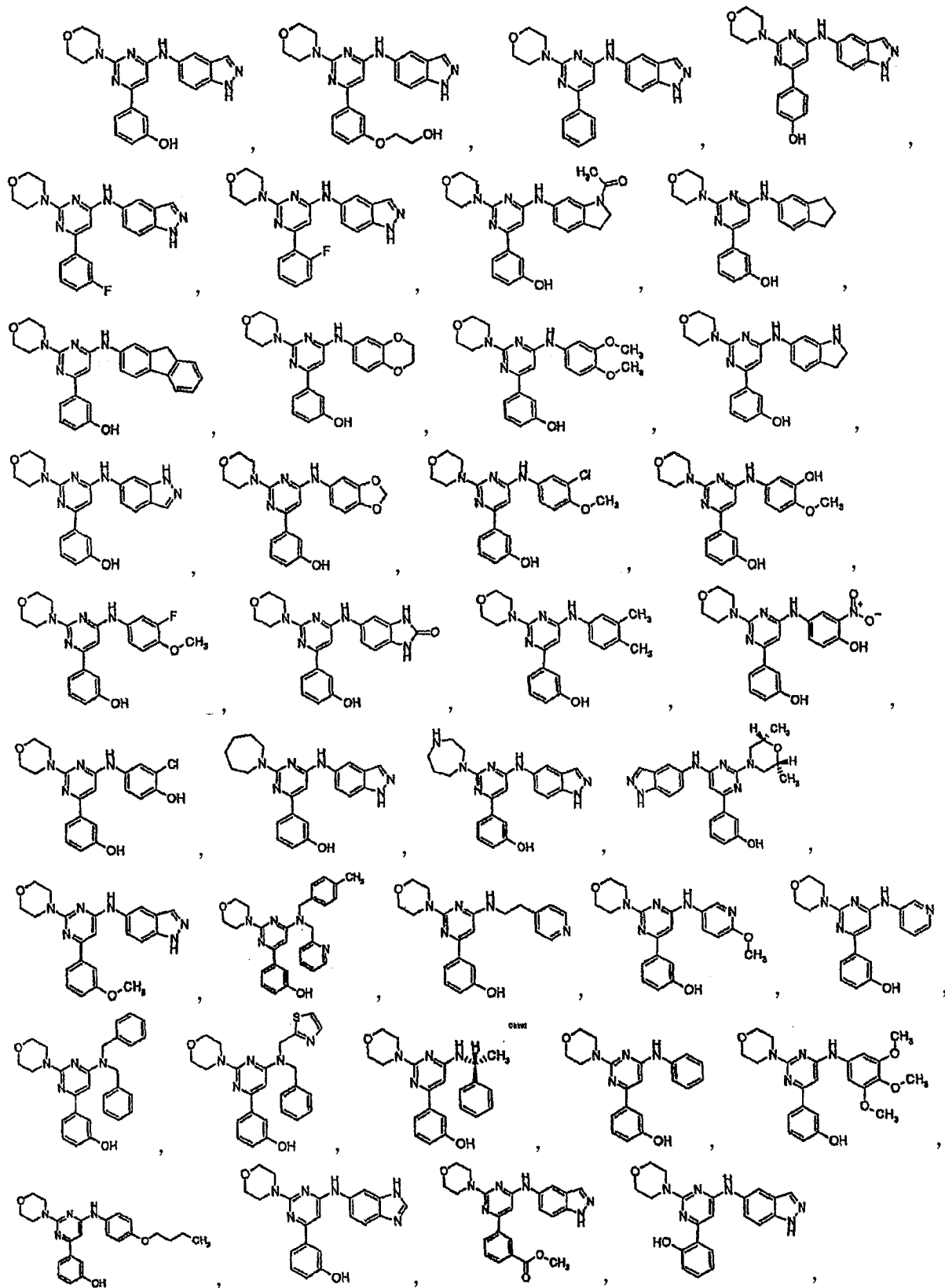


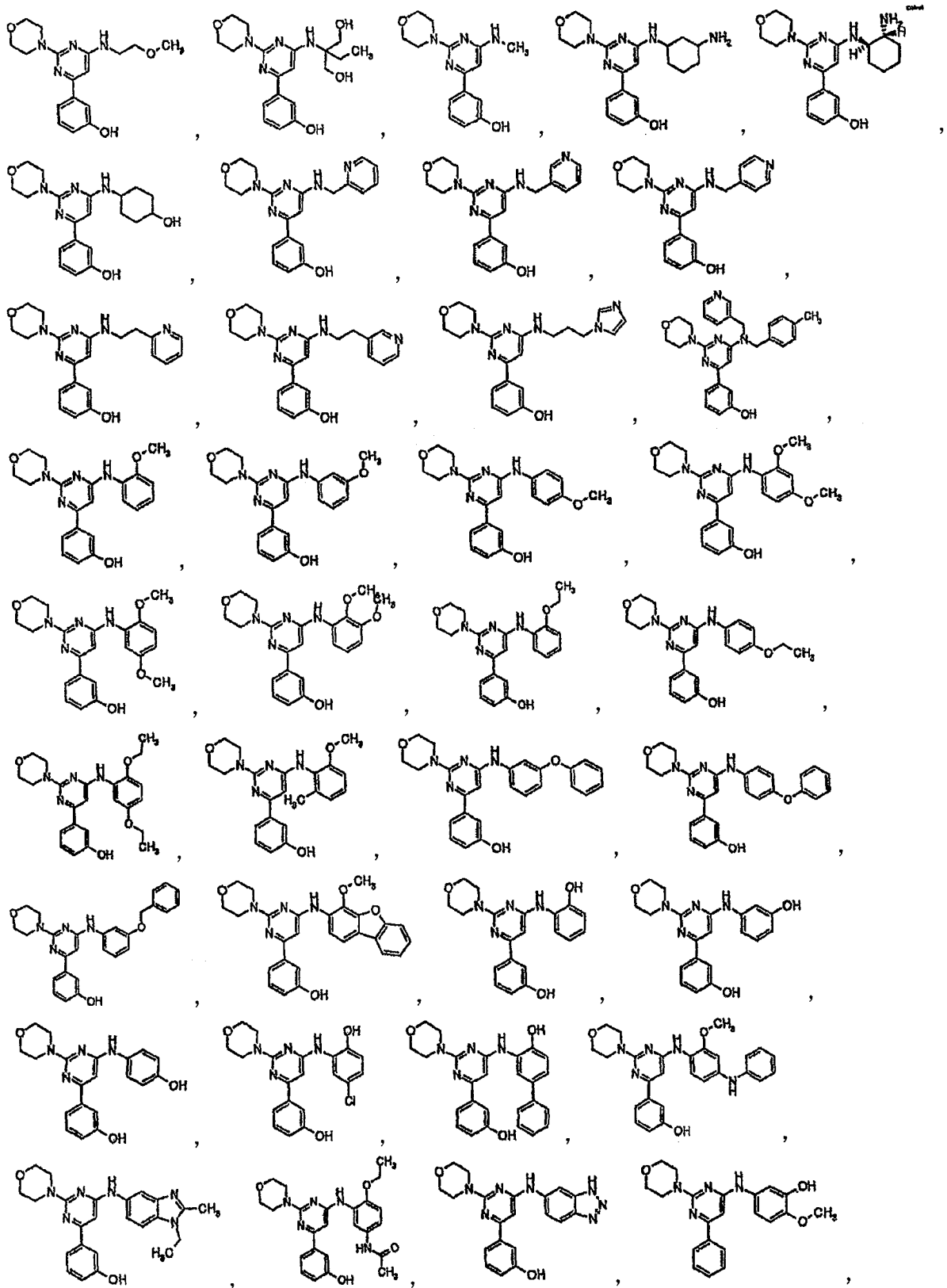
其中,Z 是 -O-;

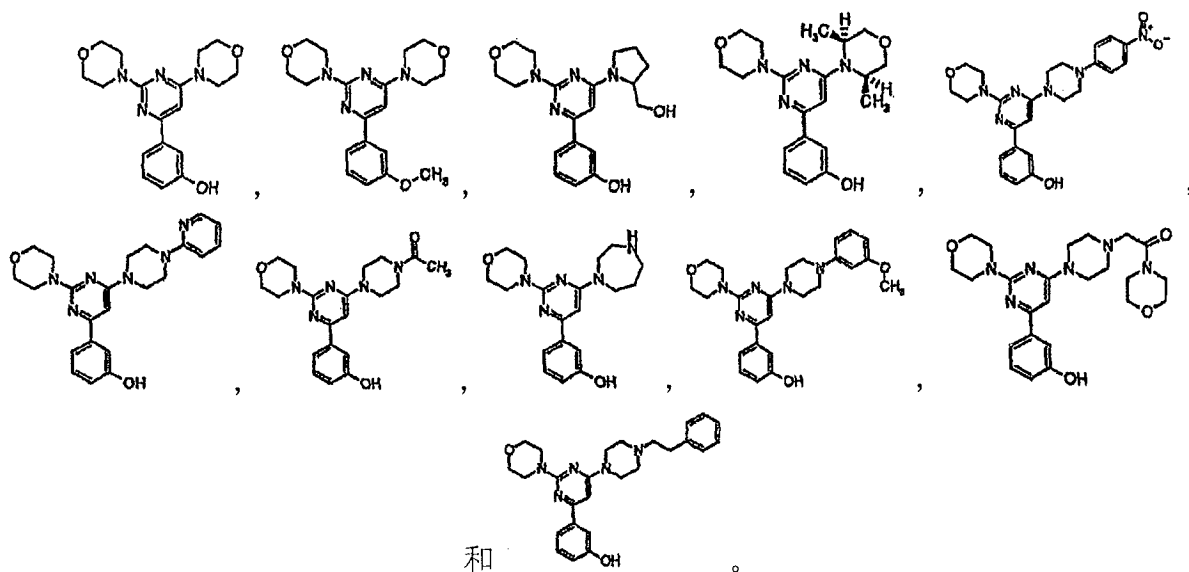
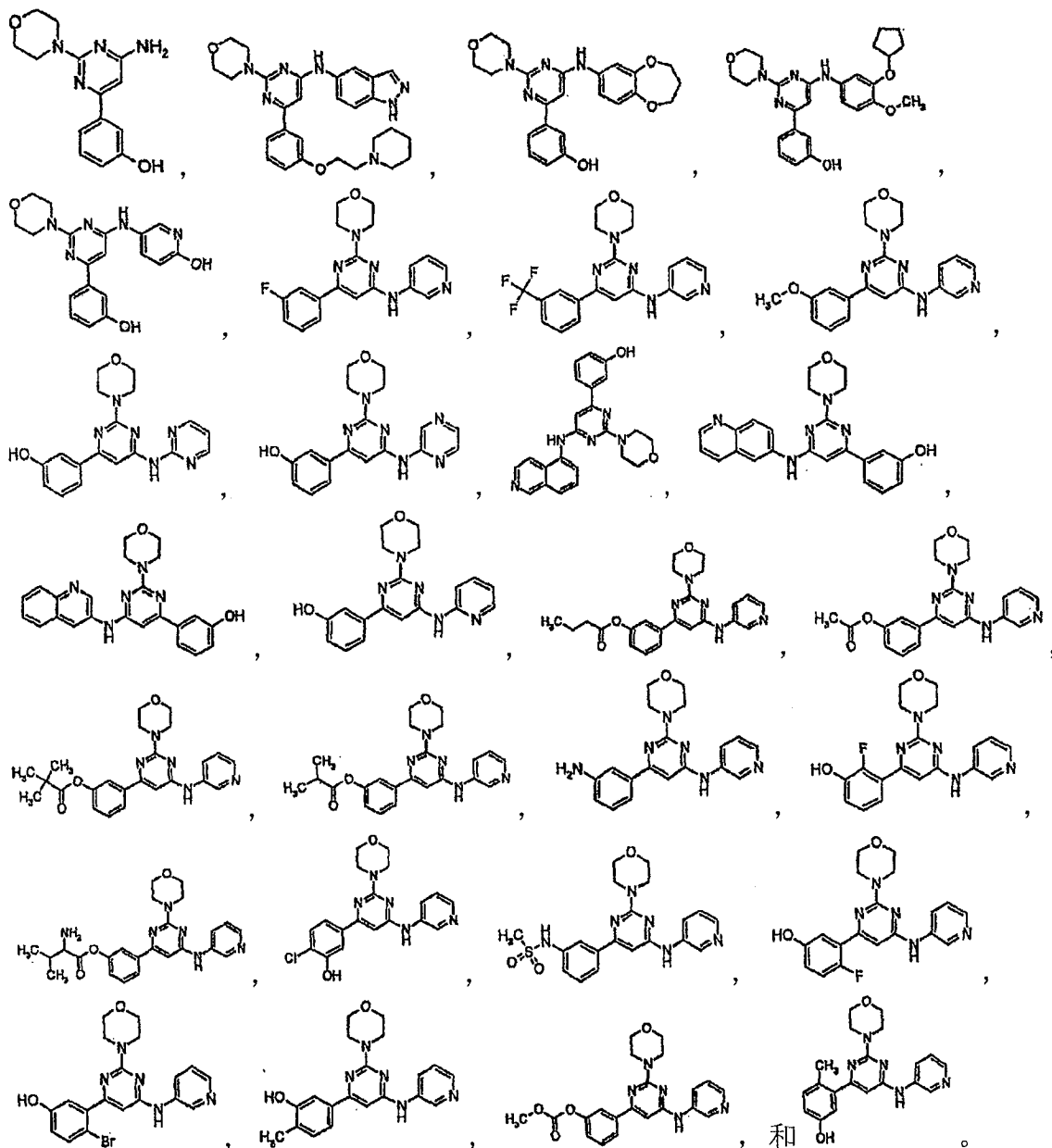
R₃ 不存在;和

n 是 1 的整数。

3. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中所述的化合物选自：







5. 一种组合物,其包含药学上可接受的载体和给药时能抑制人或动物对象的磷脂酰肌醇 3- 激酶活性的有效量的如权利要求 1-4 任一所述的化合物。

6. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物在制备一种通过调节磷脂酰肌醇 3- 激酶活性来治疗疾病的药物中的应用。

7. 如权利要求 6 所述的应用,其特征在于,所述疾病是癌症。

8. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物在制备抑制人或动物对象的磷脂酰肌醇 3- 激酶活性的药物中的应用。

9. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物在制备治疗人或动物对象癌症疾病的药物中的应用。

10. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物在制备抑制人或动物对象肿瘤生长的药物中的应用。

11. 如权利要求 1-4 任一所述的化合物在制备抑制人或动物对象毛细血管增殖的药物中的应用。

2,4,6-三取代的嘧啶作为磷脂酰肌醇 (PI) 3-激酶抑制剂 及其在治疗癌症中的应用

发明领域

[0001] 本发明总体涉及治疗,特征为生长因子,蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶,和磷脂激酶活性异常的疾病如癌症。其他方面,本发明提供磷脂酰肌醇 (PI) 3-激酶的小分子抑制剂,含这种抑制剂的药物制剂,用这种药物制剂治疗患者的方法以及制备这种药物制剂和抑制剂的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 是一种磷脂激酶和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶,如在 Carpenter et al, Mol. Cell. Biol. 13:1657-1665(1993) 中所述。PI3K 是一种受生长因子激活的酶,能使磷脂酰肌醇 (PI) 中肌醇环 D-3' 位磷酸化,如 Whitman 等, Nature 332:644-646(1988) 中所述。PI3K 与 Src-样或受体酪氨酸激酶结合还涉及这些蛋白激酶诱导的致癌或致有丝分裂反应中的 PI3K,如 Cantley 等, Cell 64:281-302(1991), Escobedo and Williams, Nature 335:85-87(1988) 和 Fantl 等, Cell 69:413-423(1992) 中所述。

[0004] 以前,曾用构建的受体突变体来改变 PI3K 的信号转导,或通过构建突变癌基因来研究 PI3K 诱导的致癌反应进行研究阐明了 PI3-激酶活化对下游的作用。血小板衍生的生长因子 (PDGF) 受体的受体突变体不能激活 PI3K,这与触发有丝分裂反应中的受体突变体的缺陷相关。类似的,一些癌基因的突变体不能引发母体癌基因诱导的致癌性转化。后来组建的方法直接促进了 PI3K 的下游作用,无须生长因子激活而确定 PI3K 是否明确参与了肿瘤形成和有丝分裂的发生。结果说明 PI3K 可能直接或间接作用于许多细胞过程,如有丝分裂和肿瘤形成,以及组胺分泌,中性粒细胞活化,血小板活化,细胞迁移,葡萄糖转运,抗脂质分解和胞囊分拣。

[0005] 已知与 PI3-激酶有关的许多调节反应涉及包括其他熟知的致癌性蛋白质,如受体酪氨酸激酶(如, VEGF-RTK) 的信号传导级联反应,因此很需要产生能调节如抑制 PI3-激酶活性的小分子。

[0006] 本发明的一个目的是提供 PI3K 的强抑制剂。还有一个目的是提供单用化合物或与其他已知药物组合来调节需要治疗的患者的细胞增殖。

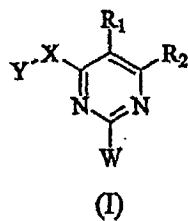
[0007] 此外,本发明的一个目的是提供用于治疗癌症的药物。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供新颖的嘧啶基化合物,含这类化合物的药物制剂,抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 的方法,以及治疗癌症的方法。

[0010] 一方面,本发明提供结构式 (I) 的化合物,其立体异构体,互变体,药学上可接受的盐,酯以及前药:

[0011]



[0012] 式中, Y 选自:

[0013] (1) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基,

[0014] (2) 取代或未取代的 C_2-C_6 -烯基,

[0015] (3) 取代或未取代的 C_2-C_6 -炔基,

[0016] (4) 取代或未取代的芳基,

[0017] (5) 取代或未取代的杂环基, 和

[0018] (6) 取代或未取代的杂芳基;

[0019] X 选自:

[0020] (1) 直接连接,

[0021] (2) $-N(R^{1x})-$,

[0022] (3) $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$,

[0023] (4) $-O-$,

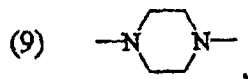
[0024] (5) $-S-$,

[0025] (6) $-SO-$,

[0026] (7) $-SO_2-$,

[0027] (8) $-C(R^{2x}, R^{3x})-$, 和

[0028]



[0029] 其中, R^{1x} , R^{2x} 和 R^{3x} 选自:

[0030] (a) H,

[0031] (b) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基,

[0032] (c) 取代或未取代的 C_2-C_6 -烯基,

[0033] (d) 取代或未取代的 C_2-C_6 -炔基,

[0034] (e) 取代或未取代的芳基,

[0035] (f) 取代或未取代的杂环基,

[0036] (g) 取代或未取代的杂芳基; 和

[0037] m 是 0, 1, 2, 3 或 4;

[0038] R_1 选自:

[0039] (1) H,

[0040] (2) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基,

[0041] (3) $-COOH$,

[0042] (4) 卤素,

[0043] (5) $-OR^{1t}$, 和

[0044] (6) $-NHR^{1t}$,

[0045] 式中, R^{1t} 是 H 或 C_1-C_6 -烷基;

[0046] R_2 选自:

[0047] (1) 取代或未取代的芳基,

[0048] (2) 取代或未取代的杂芳基, 和

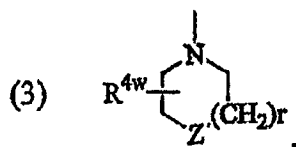
[0049] (3) 取代或未取代的杂环基; 和

[0050] W 选自:

[0051] (1) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基,

[0052] (2) $-N(R^{1w}, R^{2w})$ 和

[0053]



[0054] 其中, R^{1w} 和 R^{2w} 选自:

[0055] (a) H,

[0056] (b) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基,

[0057] (c) 取代或未取代的芳基,

[0058] (d) 取代或未取代的杂环基, 和

[0059] (e) 取代或未取代的杂芳基, 其中, R^{1w} 和 R^{2w} 不都是 H;

[0060] Z 选自:

[0061] (a) $-O-$,

[0062] (b) $-NR^z-$,

[0063] (c) $-S-$,

[0064] (d) $-SO-$,

[0065] (e) $-SO_2-$, 和

[0066] (f) $-CH_2-$,

[0067] 其中, R^z 是 H 或取代或未取代的烷基; R^{4w} 选自:

[0068] (a) H,

[0069] (b) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基,

[0070] (c) $-COOR^{5w}$,

[0071] (d) $-CONH_2$,

[0072] (e) $-OR^{5w}$, 和

[0073] (f) $-NHR^{5w}$,

[0074] 其中, R^{5w} 是 H 或 C_1-C_6 -烷基; r 是 0, 1 或 2;

[0075] 条件是, 当 X 是 0 时, 则 Y 是取代或未取代的芳基, 取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂芳基;

[0076] 条件是, 当 W 是吗啉代, 硫代吗啉代, 1-氧桥-硫代吗啉代, 1,1-二氧桥吗啉代, 哌嗪并或 N-取代的哌嗪并, R_2 是吗啉代, 硫代吗啉代, 1-氧桥-硫代吗啉代, 1,1-二氧桥-硫代吗啉代, 哌嗪并或 N'-[乙酰基 (1-3 个碳原子的烷酰基)] 哌嗪并, X 是 NH 时 Y 不是氢, 1-3 个碳原子的烷基, 环己基, 苯基, 氯-苯基, 羧基-苯基, 甲氧碳酰基-苯基或吡啶基;

[0077] 条件是,当 W 是吗啉代,硫代吗啉代,1-氧桥-硫代吗啉代,1,1-二氧桥吗啉代,哌嗪并或 N-取代的哌嗪并, R₂ 是吗啉代,硫代吗啉代,1-氧桥-硫代吗啉代,1,1-二氧桥-硫代吗啉代,哌嗪并或 N'-[乙酰基(1-3 个碳原子的烷酰基)]哌嗪并,以及 X 是直接连接时 Y 不是苯基,取代或未取代的 C₁-C₆-烷基或 1-氧桥硫代吗啉代;和

[0078] 条件是,当 R₂ 是独立地被选自下列的 1-5 个取代基取代的苯基:氢,环烷基,杂环烷基,卤素,硝基,氨基,磺酰氨基或烷基磺酰基氨基, R₁ 是氢,卤代烷基,烷基或卤素, X 是 NR^{1x} 时 Y 是取代或未取代的杂芳基,或取代或未取代的杂环基。

[0079] 在一个实施方式中,本发明提供结构式 (I) 的化合物,式中,

[0080] Y 选自:

[0081] (1) 取代或未取代的 C₁-C₆-烷基,

[0082] (2) 取代或未取代的芳基,

[0083] (3) 取代或未取代的杂环基,和

[0084] (4) 取代或未取代的杂芳基;

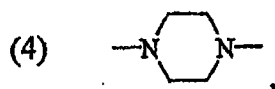
[0085] X 选自:

[0086] (1) 直接连接,

[0087] (2) -N(R^{1x})-,

[0088] (3) -(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-, 和

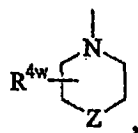
[0089]



[0090] 此式中, R^{1x}, R^{2x}, R^{3x} 各自独立地是 H 或取代或未取代的 C₁-C₆-烷基;和

[0091] W 选自:

[0092]



[0093] 其中, Z 是 -O- 或 -NRZ-, 其中, R^{4w} 是 H 或取代或未取代的 C₁-C₆-烷基。

[0094] 另一个实施方式中,本发明提供结构式 (I) 的化合物,

[0095] 其中, Y 选自:

[0096] (1) 取代或未取代的杂环基,

[0097] (2) 取代或未取代的杂芳基;

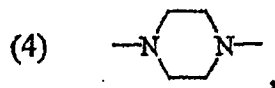
[0098] X 选自:

[0099] (1) 直接连接,

[0100] (2) -N(R^{1x})-,

[0101] (3) -(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-, 和

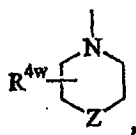
[0102]



[0103] 其中, R^{1x}, R^{2x}, R^{3x} 各自独立地是 H 或取代或未取代的 C₁-C₆-烷基;和

[0104] W 选自：

[0105]



[0106] 其中, Z 是 -O- 或 -NRZ-, 其中 R^{4w} 是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6 - 烷基。

[0107] 另一个实施方式中, 本发明提供结构式 (I) 的化合物,

[0108] 其中, Y 是取代或未取代的芳基;

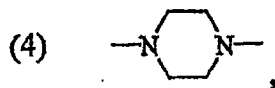
[0109] X 选自：

[0110] (1) 直接连接,

[0111] (2) $-N(R^{1x})-$,

[0112] (3) $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$, 和

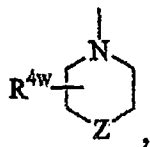
[0113]



[0114] 其中, R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} 各自独立地是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6 - 烷基; 和

[0115] W 选自：

[0116]



[0117] 其中, Z 是 -O- 或 -NRZ-, 其中 R^{4w} 是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6 - 烷基。

[0118] 另一个实施方式中, 本发明提供结构式 (I) 的化合物,

[0119] 其中, Y 是取代或未取代的烷基;

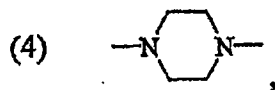
[0120] X 选自：

[0121] (1) 直接连接,

[0122] (2) $-N(R^{1x})-$,

[0123] (3) $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$, 和

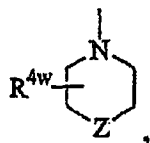
[0124]



[0125] 其中, R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} 各自独立地是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6 - 烷基; 和

[0126] W 选自：

[0127]



[0128] 其中, Z 是 -O- 或 -NRZ-, 其中 R^{4w} 是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6 - 烷基。

[0129] 另一个实施方式中, 本发明提供结构式 (I) 的化合物,

[0130] 其中:Y 选自:

[0131] (1) 取代或未取代的杂环基,

[0132] (2) 取代或未取代的杂芳基;

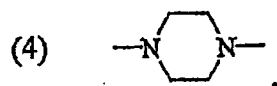
[0133] X 选自:

[0134] (1) 直接连接,

[0135] (2) $-N(R^{1x})-$,

[0136] (3) $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$, 和

[0137]

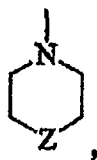


[0138] 其中, R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} 各自独立地是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6- 烷基;

[0139] R_2 是取代或未取代的芳基; 和

[0140] W 是

[0141]



[0142] 其中, Z 是 $-O-$ 或 $-NH-$ 。

[0143] 另一个实施方式中, 本发明提供结构式 (I) 的化合物,

[0144] 其中, Y 是取代或未取代的芳基;

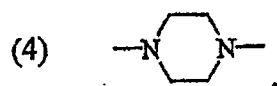
[0145] X 选自:

[0146] (1) 直接连接,

[0147] (2) $-N(R^{1x})-$,

[0148] (3) $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$, 和

[0149]

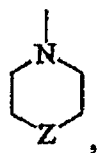


[0150] 其中, R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} 各自独立地是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6- 烷基;

[0151] R_2 是取代或未取代的芳基; 和

[0152] W 是

[0153]



[0154] 其中, Z 是 $-O-$ 或 $-NH-$ 。

[0155] 另一个实施方式中, 本发明提供结构式 (I) 的化合物,

[0156] 其中, Y 是取代或未取代的烷基;

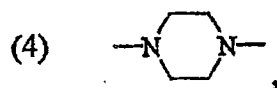
[0157] X 选自:

[0158] (1) 直接连接,

[0159] (2) $-N(R^{1x})-$,

[0160] (3) $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$, 和

[0161]

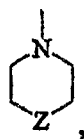


[0162] 其中, R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} 各自独立地是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6- 烷基;

[0163] R_2 是取代或未取代的芳基; 和

[0164] W 是

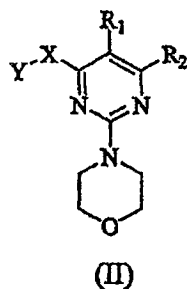
[0165]



[0166] 其中, Z 是 $-O-$ 或 $-NH-$ 。

[0167] 另一个实施方式中, 本发明提供具有结构 (II) 的式 (I) 化合物:

[0168]



[0169] 此式中, Y 选自:

[0170] (1) 取代或未取代的 C_1-C_6- 烷基,

[0171] (2) 取代或未取代的芳基,

[0172] (3) 取代或未取代的杂环基,

[0173] (4) 取代或未取代的杂芳基; 和

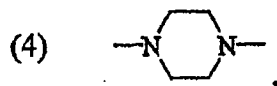
[0174] X 选自:

[0175] (1) 直接连接,

[0176] (2) $-N(R^{1x})-$,

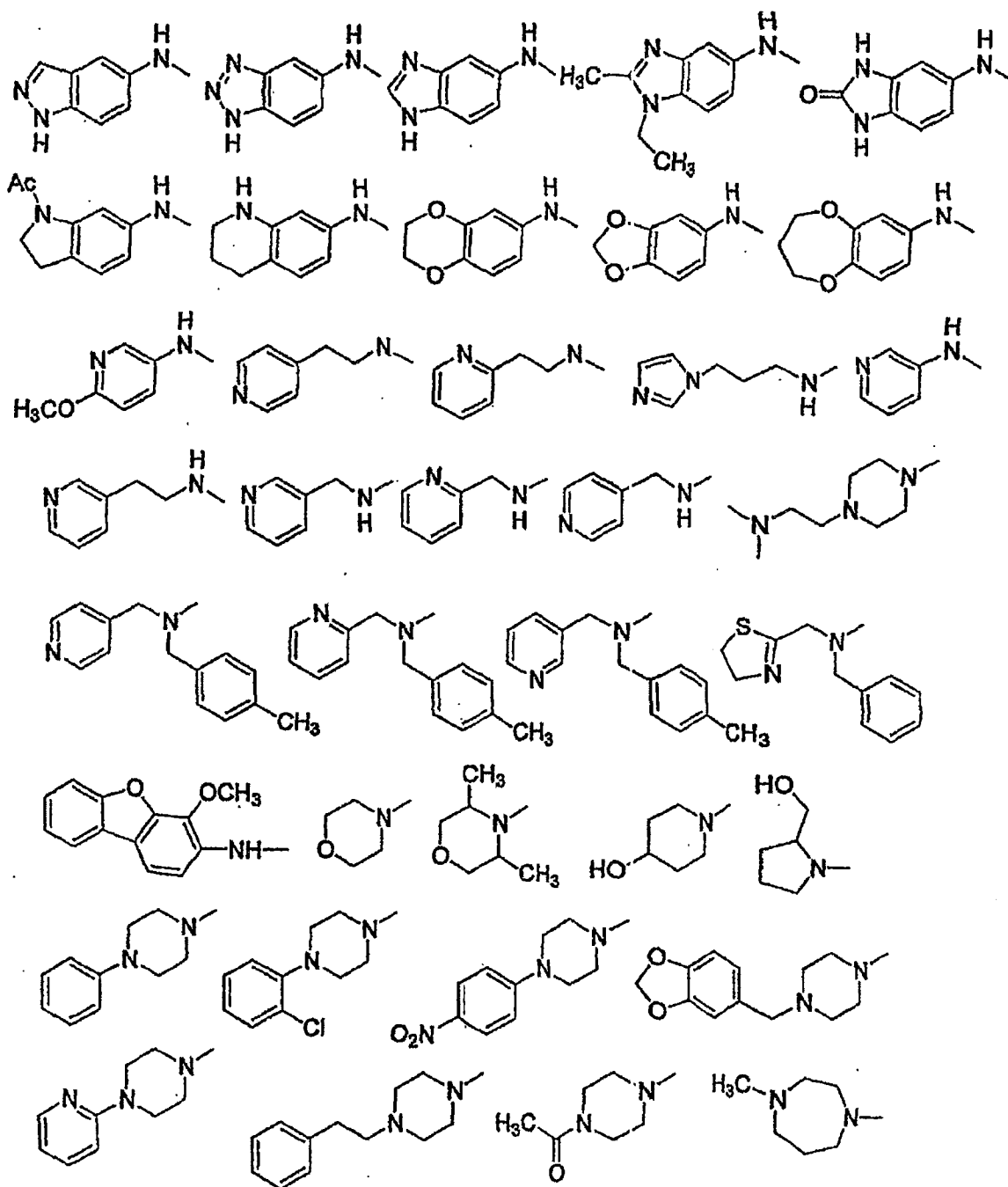
[0177] (3) $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$, 和

[0178]



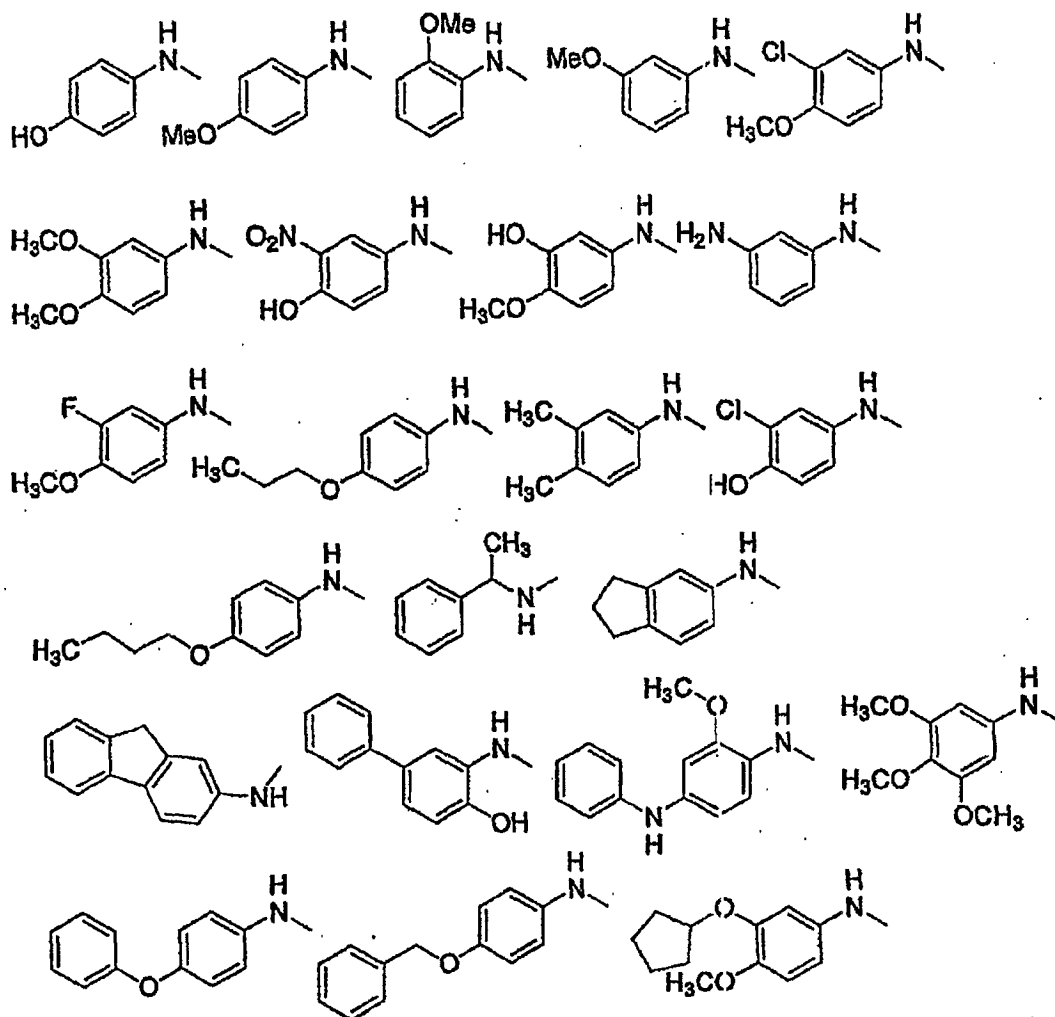
[0179] 另一个实施方式中, 本发明提供具有结构式 (II) 的式 (I) 化合物, 其中 Y 和 X 一起选自:

[0180]



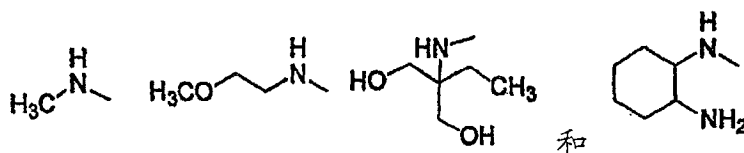
[0181] 另一个实施方式中,本发明提供具有结构 (II) 的式 (I) 化合物,其中 X 和 Y 一起选自:

[0182]



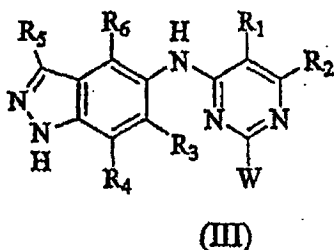
[0183] 另一个实施方式中,本发明提供具有结构 (II) 的式 (I) 化合物,其中 X 和 Y 一起选自:

[0184]



[0185] 另一个实施方式中,本发明提供具有结构 (III) 的式 (I) 化合物:

[0186]



[0187] 式中, R_3, R_4, R_5, R_6 选自:

[0188] (1)H,

[0189] (2) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基,

[0190] (3) $-COOR^{t1}$,

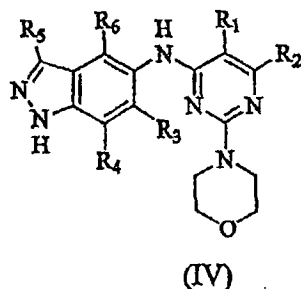
[0191] (4) $-\text{COONH}_2$,

[0192] (5) $-\text{OR}^{1t}$, 和

[0193] (6) $-\text{NHR}^{1t}$ 。

[0194] 另一个实施方式中, 本发明提供具有结构 (IV) 的式 (I) 化合物:

[0195]



[0196] 式中, R_3, R_4, R_5, R_6 选自:

[0197] (1) H,

[0198] (2) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基,

[0199] (3) $-\text{COOR}^{1t}$,

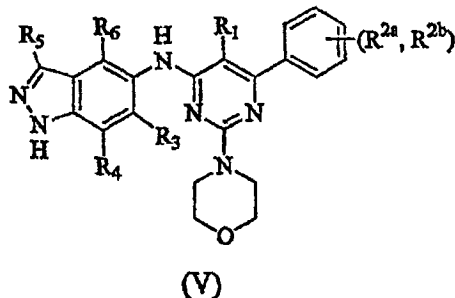
[0200] (4) $-\text{COONH}_2$,

[0201] (5) $-\text{OR}^{1t}$, 和

[0202] (6) $-\text{NHR}^{1t}$ 。

[0203] 另一个实施方式中, 本发明提供具有结构 (V) 的式 (I) 化合物:

[0204]



[0205] 式中, R_3, R_4, R_5, R_6 选自:

[0206] (1) H,

[0207] (2) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基,

[0208] (3) $-\text{COOR}^{1t}$,

[0209] (4) $-\text{COONH}_2$,

[0210] (5) $-\text{OR}^{1t}$, 和

[0211] (6) $-\text{NHR}^{1t}$; 和

[0212] R^{2a} 和 R^{2b} 选自:

[0213] (1) H,

[0214] (2) 取代或未取代的烷基,

[0215] (3) 卤素,

[0216] (4) $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(R^{2c}, R^{2d})$,

[0217] (5) $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(R^{2c}, R^{2d})\text{COR}^{2e}$,

[0218] (6) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OR}^{2e}$,

[0219] (7) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCOR}^{2e}$,

[0220] (8) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCOR}^{2e}$,

[0221] (9) $-(\text{CH}_2)_q-\text{COOR}^{2e}$,

[0222] (10) $-(\text{CH}_2)_q-\text{CONR}^{2c}$,

[0223] (11) $-\text{CN}$,

[0224] (12) $-\text{NO}_2$,

[0225] (13) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,

[0226] (14) $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, 和

[0227] (15) $-\text{SO}_2\text{R}^{2f}$,

[0228] 其中, R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} 和 R^{2f} 选自:

[0229] (a) H,

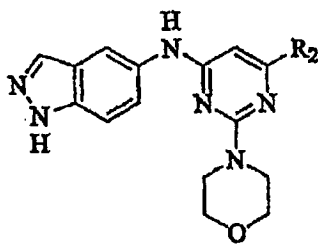
[0230] (b) 取代或未取代的烷基,

[0231] (c) 取代或未取代的苯基; 和

[0232] q 是 0, 1, 2, 3 或 4。

[0233] 另一个实施方式中, 本发明提供具有结构 (VI) 的式 (I) 化合物:

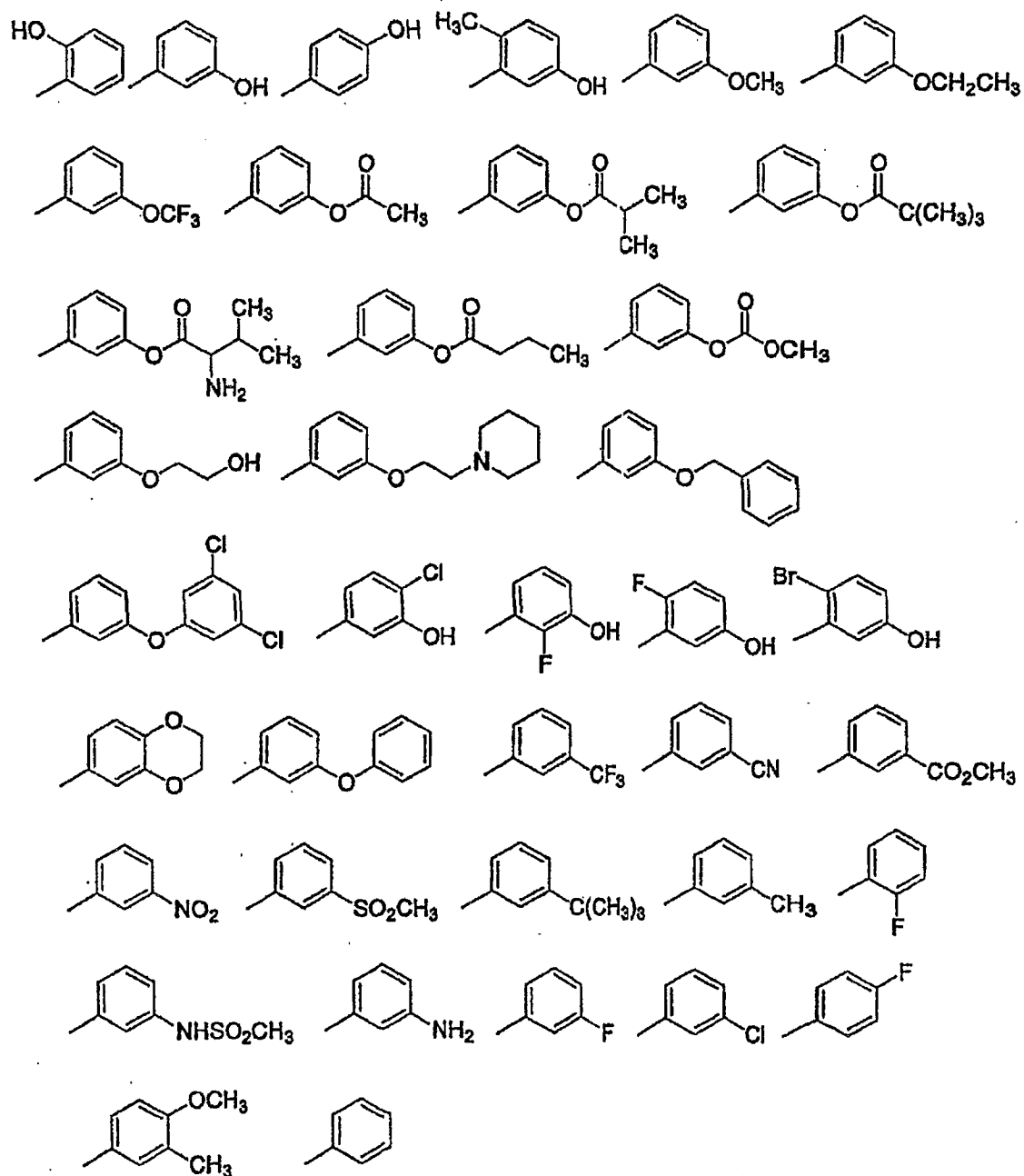
[0234]



(VI)

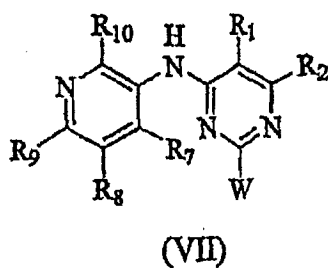
[0235] 式中: R_2 选自:

[0236]



[0237] 另一个实施方式中,本发明提供具有结构 (VII) 的式 (I) 化合物:

[0238]



[0239] 式中, R_7 , R_8 , R_9 和 R_{10} 选自:

[0240] (1) H,

[0241] (2) 取代或未取代的 C_1 - C_6 -烷基,

[0242] (3) $-COOR^{1t}$,

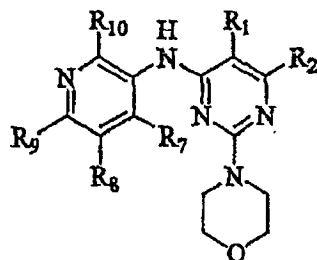
[0243] (4) $-\text{COONH}_2$,

[0244] (5) $-\text{OR}^{1t}$, 和

[0245] (6) $-\text{NHR}^{1t}$ 。

[0246] 另一个实施方式中, 本发明提供具有结构 (VIII) 的式 (I) 化合物:

[0247]



(VIII)

[0248] 式中, R_7 , R_8 , R_9 和 R_{10} 选自:

[0249] (1) H,

[0250] (2) 取代或未取代的 C_1 - C_6 -烷基,

[0251] (3) $-\text{COOR}^{1t}$,

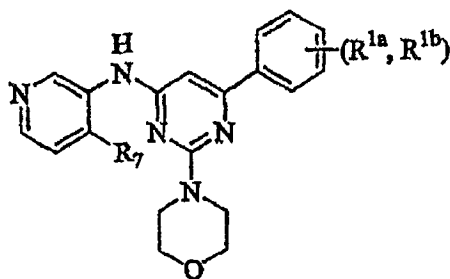
[0252] (4) $-\text{COONH}_2$,

[0253] (5) $-\text{OR}^{1t}$, 和

[0254] (6) $-\text{NHR}^{1t}$ 。

[0255] 另一个实施方式中, 本发明提供具有结构 (IX) 的式 (I) 化合物:

[0256]



(IX)

[0257] 式中: R^{1a} 和 R^{1b} 选自:

[0258] (1) H,

[0259] (2) 取代或未取代的烷基,

[0260] (3) 卤素,

[0261] (4) $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{2c}, \text{R}^{2d})$,

[0262] (5) $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{2c}, \text{R}^{2d})\text{COR}^{2e}$,

[0263] (6) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OR}^{2e}$,

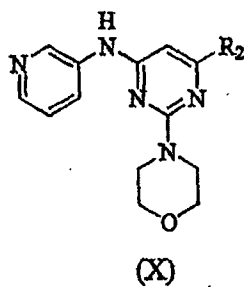
[0264] (7) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCOR}^{2e}$,

[0265] (8) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCOR}^{2e}$,

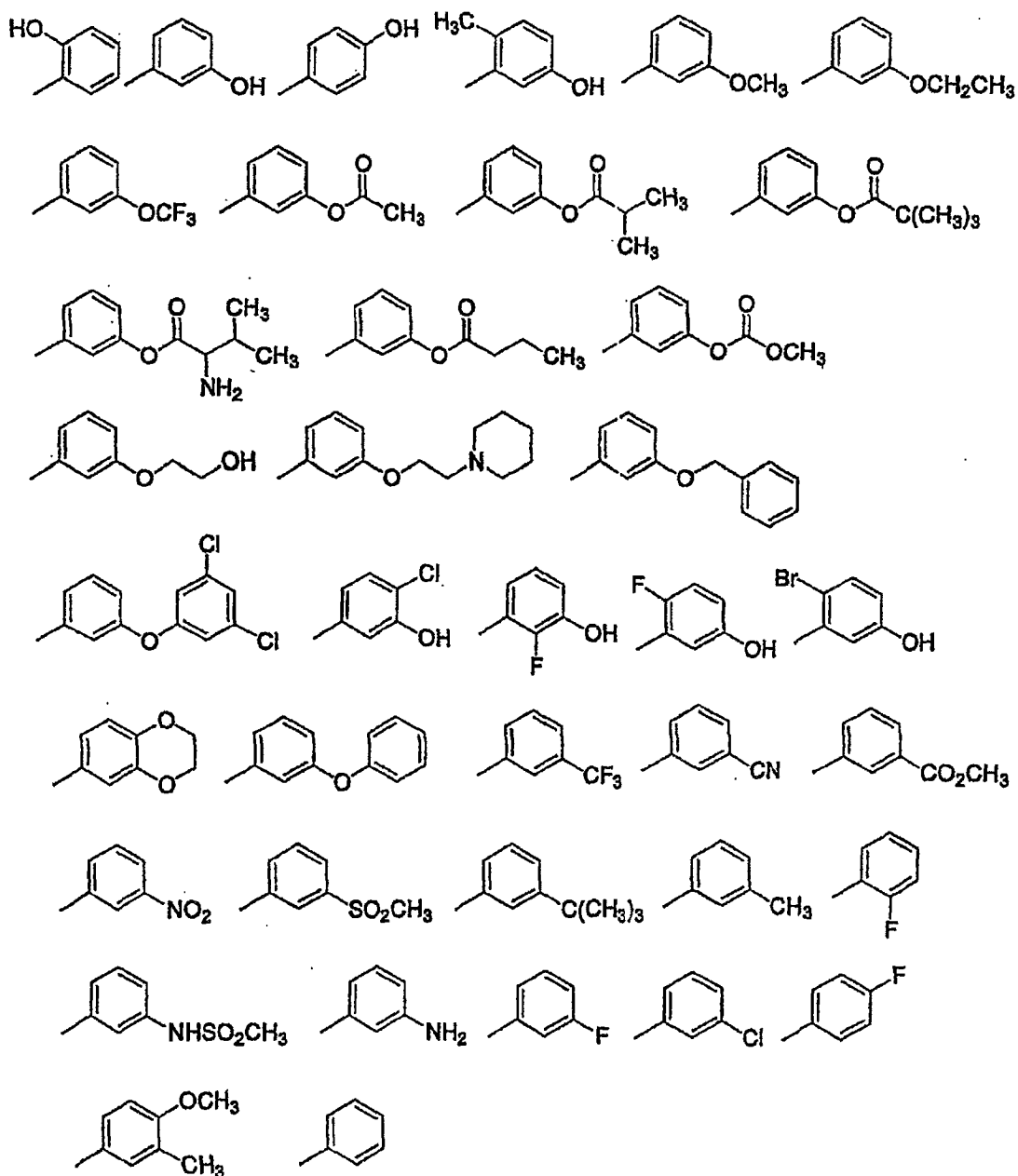
[0266] (9) $-(\text{CH}_2)_q-\text{COOR}^{2e}$,

[0267] (10) $-(\text{CH}_2)_q-\text{CONR}^{2c}$,

- [0268] (11) -CN,
[0269] (12) -NO₂,
[0270] (13) -SO₂NH₂,
[0271] (14) -NHSO₂CH₃, 和
[0272] (15) -SO₂R^{2f},
[0273] 其中, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e} 和 R^{2f} 选自:
[0274] (a) H,
[0275] (b) 取代或未取代的烷基,
[0276] (c) 取代或未取代的苯基 ; 和
[0277] R₇ 选自:
[0278] (1) H,
[0279] (2) 取代或未取代的 C₁-C₆- 烷基,
[0280] (3) -COOR^{1t},
[0281] (4) -COONH₂,
[0282] (5) -OR^{1t}, 和
[0283] (6) -NHR^{1t}.
[0284] 另一个实施方式中, 本发明提供具有结构 (X) 的式 (I) 化合物:
[0285]

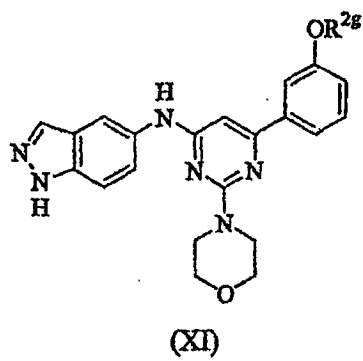


- [0286] 此式中, R₂ 选自:
[0287]



[0288] 另一个实施方式中,本发明提供具有结构 (XI) 的式 (I) 化合物:

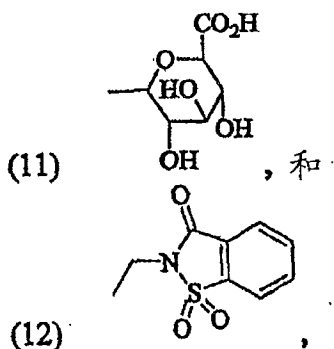
[0289]



[0290] 式中, R^{2g} 选自:

[0291] (1)H,

- [0292] (2) 取代或未取代的烷基,
 [0293] (3) $-\text{CONHR}^{2h}$,
 [0294] (4) $-\text{CON}(\text{R}^{2h})-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^{2h}, \text{R}^{2i})$,
 [0295] (5) $-\text{COR}^{2j}$,
 [0296] (6) $-\text{CO}_2\text{R}^{2j}$,
 [0297] (7) $-\text{COC}_1-\text{C}_6-$ 烷基 $-\text{CO}_2\text{H}$,
 [0298] (8) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2i}$,
 [0299] (9) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCHR}^{2i}\text{CO}_2\text{R}^{3j}$,
 [0300] (10) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2k}, \text{OR}^{2p})$,
 [0301]

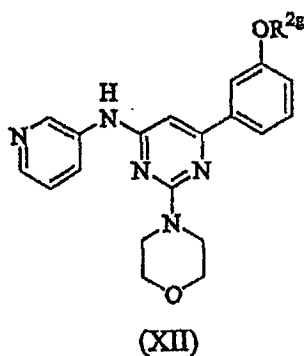


[0302] 其中, R^{2h} , R^{2i} , R^{2j} , R^{2k} 和 R^{2p} 选自:

- [0303] (a) H,
 [0304] (b) 取代或未取代的烷基, 和
 [0305] (c) 取代或未取代的芳基。

[0306] 另一个实施方式中, 本发明提供具有结构 (XII) 的式 (I) 化合物:

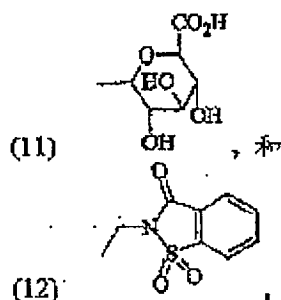
[0307]



[0308] 此式中, R^{2g} 选自:

- [0309] (1) H,
 [0310] (2) 取代或未取代的烷基,
 [0311] (3) $-\text{CONHR}^{2h}$,
 [0312] (4) $-\text{CON}(\text{R}^{2h})-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^{2h}, \text{R}^{2i})$,
 [0313] (5) $-\text{COR}^{2j}$,
 [0314] (6) $-\text{CO}_2\text{R}^{2j}$,
 [0315] (7) $-\text{COC}_1-\text{C}_6-$ 烷基 $-\text{CO}_2\text{H}$,

- [0316] (8) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2i}$,
 [0317] (9) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCHR}^{2i}\text{CO}_2\text{R}^{2j}$,
 [0318] (10) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2k}, \text{OR}^{2p})$,
 [0319]

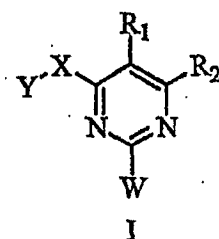


[0320] 其中, R^{2h} , R^{2i} , R^{2j} , R^{2k} 和 R^{2p} 选自:

- [0321] (a) H,
 [0322] (b) 取代或未取代的烷基, 和
 [0323] (c) 取代或未取代的芳基。

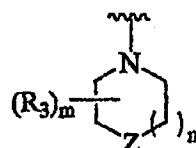
[0324] 另一个实施方式中, 本发明提供下面结构式 (I) 的化合物, 及其互变体; 和其药学上可接受的盐, 酯或前药:

[0325]



[0326] 此式中, W 是:

[0327]



[0328] 其中, Z 选自: $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}_6-$, 其中 R_6 是烷基或取代的烷基;

[0329] R_3 不存在或选自: 烷基, 取代的烷基, 氨基, 烷基氨基, 氨基烷基, 二烷基氨基, 二烷基氨基烷基, 烷氧基, 烯基, 取代的烯基, 炔基, 羰基氨基和烷氧基羰基; 和

[0330] M 和 n 是 0-2 的整数;

[0331] X 是共价键或选自: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}_5-$, 其中 R_5 是烷基或取代的烷基;

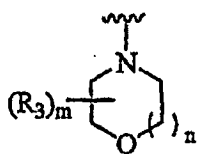
[0332] Y 选自: 杂环基, 取代的杂环基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基;

[0333] R_1 选自: 氢, 卤素, 羧酸和烷基; 和

[0334] R_2 选自: 杂环基, 取代的杂环基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基。

[0335] 结构式 (I) 化合物的另一方面, W 是下式的吗啉基:

[0336]



[0337] 此式中, R_3 , m 和 n 如上所述。

[0338] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, W 是未取代的吗啉基。

[0339] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, X 是 $-NH-$ 。

[0340] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, Y 是杂芳基或取代的杂芳基, 选自吡啶基和烷氧基吡啶基。

[0341] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, R_1 是氢。

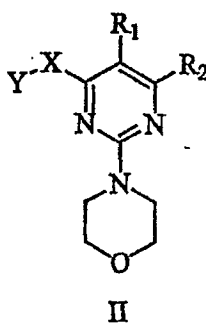
[0342] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, R_2 是芳基或取代的芳基。

[0343] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, R_2 选自: 苯基, 苯酚, 苯胺, 羟基苄基, 苯基烷氧基羰基, 苯基羰基烷氧基, 苯基氨基羰基和苯基羰基氨基。

[0344] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, R_3 不存在。

[0345] 另一个实施方式中, 提供结构式 (II) 的化合物, 及其互变体; 其药学上可接受的盐, 酯或前药:

[0346]



[0347] 此式中, X 选自: $-NH-$, $-O-$ 和 $-S-$;

[0348] Y 选自: 杂环基, 取代的杂环基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基;

[0349] R_1 是氢, 卤素或羧基;

[0350] R_2 选自芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基。

[0351] 结构式 (II) 的化合物的另一方面, X 是 $-NH-$ 。

[0352] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, Y 是杂芳基或取代的杂芳基, 选自吡啶基, 和烷氧基吡啶基。

[0353] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, R_1 不存在。

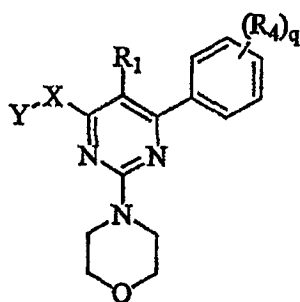
[0354] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, R_2 是芳基或取代的芳基。

[0355] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, R_2 选自: 苯基, 苯酚, 苯胺, 羟基苄基, 苯基烷氧基羰基, 苯基羰基烷氧基, 苯基氨基羰基和苯基羰基氨基。

[0356] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, R_3 不存在。

[0357] 另一个实施方式中, 提供结构式 (XIII) 的化合物, 及其互变体; 其药学上可接受的盐, 酯或前药:

[0358]



XIII

[0359] 此式中, X 选自: -NH-, -O- 和 -S-;

[0360] Y 选自: 杂环基, 取代的杂环基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基;

[0361] R_1 是氢, 卤素或羧酸;

[0362] R_4 独立地选自: 氢, 卤素, 烷基, 取代的烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 氨基烷基, 二烷基氨基, 二烷基氨基烷基, 芳基, 杂芳基, 杂环基, 羰基氨基和烷氧基羰基;

[0363] Q 是 1-5 的整数。

[0364] 结构式 (XIII) 的化合物的另一方面, X 是 -NH-, R_1 是氢。

[0365] 结构式 (XIII) 的化合物的另一方面, R_4 选自: 氢, 卤素, 烷基, 取代的烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 氨基烷基, 二烷基氨基, 二烷基氨基烷基, 羰基氨基和烷氧基羰基。

[0366] 除了上述具有注明条件的化合物外, 本发明还包括按上面定义的, 但不包括注明条件的化合物。本发明第二类的化合物包括下面条件:

[0367] 当 X 是 O 时, Y 是取代或未取代的芳基, 取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂芳基;

[0368] 当 W 是吗啉代, 硫代吗啉代, 1-氧桥-硫代吗啉代, 1,1-二氧桥吗啉代, 哌嗪并或 N-取代的哌嗪并时, R_2 是吗啉代, 硫代吗啉代, 1-氧桥-硫代吗啉代, 1,1-二氧桥-硫代吗啉代, 哌嗪并或 N'-[乙酰基 (1-3 个碳原子的烷酰基)] 哌嗪并, X 是 NH 时, Y 不是氢, 1-3 个碳原子的烷基, 环己基, 苯基, 氯-苯基, 羧基-苯基, 甲氧碳酰基-苯基或吡啶基;

[0369] 当 W 是吗啉代, 硫代吗啉代, 1-氧桥-硫代吗啉代, 1,1-二氧桥吗啉代, 哌嗪并或 N-取代的哌嗪并时, R_2 是吗啉代, 硫代吗啉代, 1-氧桥-硫代吗啉代, 1,1-二氧桥-硫代吗啉代, 哌嗪并或 N'-[乙酰基 (1-3 个碳原子的烷酰基)] 哌嗪并, X 是直接连接, Y 不是取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基或 1-氧桥硫代吗啉代;

[0370] 当 R_2 是独立地被 1-5 个选自以下取代基取代的苯基: 氢, 环烷基, 杂环烷基, 卤素, 硝基, 氨基, 磺酰氨基或烷基磺酰氨基时, R_1 是氢, 卤代烷基, 烷基或卤素, X 是 NR^{1x} 时, Y 是取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂环基。

[0371] 因此, 在一方面, 本发明提供两类化合物, 它们各自有自己的条件。这两类化合物的差异是其条件的差异。

[0372] 其他方面, 本发明提供使用磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂化合物的方法。

[0373] 本发明另一方面, 提供的药物制剂包含本文所述的化合物以及与之组合的药学上可接受的运载体。

[0374] 从以下详细描述, 将能更好理解本发明的目的, 特征以及优点。

[0375] 优选实施方式的详细说明

[0376] 本发明提供新颖的化合物,可用作丝氨酸 / 苏氨酸激酶,磷脂激酶的抑制剂,更具体说,可作为磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 功能的抑制剂。本文提供的化合物可配制成为治疗需要抑制 PI3K 的患者的药物制剂,尤其在具体实施方式中,提供用于降低细胞增殖和治疗癌症的组合物和方法。

[0377] 在本申请文本中使用下列缩写和定义:

[0378]

缩写	定义
PI3K	磷脂酰肌醇 3- 激酶
AcOH	乙酸
ATP :	腺苷三磷酸
BOC	叔丁氧基羰基
CPT11	伊立替康 (irinotecan)
DIBAL-H	氢化二异丁基铝
DCM	二氯甲烷
bdQ	2,3- 二氯 -5,6- 二氰基 -1,4- 苯醌
DIEA	二异丙基乙胺
DMA :	N, N- 二甲基乙酰胺
DMF :	N, N- 二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EDTA :	乙二胺四乙酸
EtOAc :	乙酸乙酯
EtOH :	乙醇
5-FU	5- 氟尿嘧啶 (5-fluourouracil)
GCMS	气相色谱 / 质谱

缩写	定义
HBTU :	六氟磷酸 0- 苯并三唑 -1- 基 -N, N, N', N' - 四甲基-uronium
HPLC	高效液相色谱
IC ₅₀ 值 :	使测定的活性下降 50% 的抑制剂浓度
LCMS	液相色谱 / 质谱
MeOH :	甲醇
NMP :	N- 甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
Rt	室温 (25 °C)
THF :	四氢呋喃
TLC	薄层色谱

[0379] 词语“烷基”指不含杂原子的烷基。因此该词语包括直链烷基如甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基, 己基, 庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 十一烷基, 十二烷基等。该词语还包括直链烷基的支链异构体, 例如包括但不限于下列烷基: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。还包括环烷基, 如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基和环辛基, 这样的环可被上述直链和支链烷基取代。因此, 词语烷基包括伯烷基, 仲烷基和叔烷基。优选的烷基包括含有 1-12 个碳原子的直链和支链烷基以及环烷基。

[0380] 词语“取代的烷基”指上述烷基中一个或多个连接碳或氢的键被连接于非氢原子和非碳原子的键取代, 非氢原子和非碳原子例如但不限于: 卤原子如 F, Cl, Br 和 I; 在如羟基, 烷氧基, 芳氧基和酯基中的氧原子; 在如硫醇基, 烷基硫和芳基硫, 砜基, 磺酰基和亚砜基等基团中的硫原子; 在如胺, 酰胺, 烷基胺, 二烷基胺, 芳基胺, 烷基芳基胺, 二芳基胺, N-氧化物, 酰亚胺和烯胺中的氮原子; 在如三烷基甲硅烷基, 二烷基芳基甲硅烷基, 烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基等基团中的硅原子; 以及在各种其他基团中的杂原子。取代的烷基还包括其中一个或多个连接碳或氢原子的键被连接于杂原子的高级键(如, 双键或三键)取代的基团, 杂原子如在氧代, 羰基, 羧基和酯基中的氧; 在如亚胺, 肟, 脞和脞中

的氮。取代的烷基还包括其中一个或多个连接碳或氢原子的键被连接于芳基,杂环基或环烷基的键取代。优选的取代烷基还包括,其中一个或多个连接碳或氢原子的键被连接于氟原子的一个或多个键取代的烷基。另一种优选的取代烷基是三氟甲基和含三氟烷基的烷基。其他优选的取代烷基包括其中一个或多个连接碳或氢原子的键被连接于氧原子的键取代的那些,而使取代烷基包含羟基,烷氧基或芳氧基。还有一些优选的取代的烷基包括有胺,或取代或未取代烷基胺,二烷基胺,芳胺,(烷基)(芳基)胺,二芳胺,杂环基胺,二杂环基胺,(烷基)(杂环基)胺或(芳基)(杂环基)胺基的烷基。

[0381] 卤代指氯代,溴代,碘代或氟代,卤素指氯,溴,碘或氟。

[0382] 词语“烯基”指直链和支链以及环基团,如上面定义的烷基所述的那些,但在两个碳原子间至少有一个双键。例子包括但不限于:乙烯基, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, 环己烯基, 环庚烯基, 环己二烯基, 丁二烯基, 戊二烯基和己二烯。词语“取代的烯基”具有和烯基相同的含义,与取代的烷基和未取代的烷基含义相同。取代的烯基包括其中一个非碳原子或非氢原子连接于另一个碳原子的碳双键上的烯基以及其中一个非碳原子或非氢原子连接的碳不包含在连接另一个碳原子的碳双键上的烯基。

[0383] 词语“炔基”指直链和支链基团,如上面定义的烷基所述的那些,但在两个碳原子间有至少一个三键。例子包括但不限于:

[0384] $-\text{C}-\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}=\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$ 和 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。词语“取代的炔基”具有和炔基相同的含义,与取代的烷基和未取代的烷基含义相同。取代的炔基包括其中一个非碳原子或非氢原子连接于另一个碳原子的碳三键上的炔基以及其中一个非碳原子或非氢原子连接的碳不包含在连接另一个碳原子的碳三键上的炔基。

[0385] 词语“杂环基”指芳族或非芳族环状化合物,包括:单环,二环和多环化合物,例如但不限于:奎宁环基,含有三元或多元环原子,其中有一个或多个杂原子,例如但不限于 N, O 和 S。尽管词语“未取代的杂环基”包括稠合杂环如苯并咪唑基,但不包括含有连接的一个环上有其他基团如烷基或卤素的杂环基,如 2-甲基苯并咪唑基是取代的杂环基。杂环基例子包括但不限于:含 1-4 个氮原子的不饱和 3-8 元环,例如但不限于:吡咯基,吡咯啉基,咪唑基,吡唑基,吡啶基,二氢吡啶基,噻啶基,吡嗪基,哒嗪基,三唑基(如 4H-1,2,4-三唑基,1H-1,2,3-三唑基,2H-1,2,3-三唑基等),四唑基(如,1H-四唑基,2H-四唑基,等);含 1-4 个氮原子的饱和 3-8 元环,例如但不限于,吡咯烷基,咪唑烷基,哌啶基,哌嗪基;含 1-4 个氮原子的稠合不饱和杂环基例如但不限于,吲哚基,异吲哚基,二氢吲哚基,中氮茛基,苯并咪唑基,喹啉基,异喹啉基,吲唑基,苯并三唑基;含 1-2 氧原子和 1-3 氮原子的不饱和 3-8 元环,例如但不限于,恶唑基,异恶唑基,恶二唑基(如 1,2,4-恶二唑基,1,3,4-恶二唑基,1,2,5-恶二唑基等);含 1-2 氧原子和 1-3 氮原子的饱和 3-8 元环,例如但不限于,吗啉基;含 1-2 个氧原子和 1-3 氮原子的不饱和稠合杂环基,例如,苯并恶唑基,苯并恶二唑基,苯并恶嗪基(如 2H-1,4-苯并恶嗪基等);含 1-3 个硫原子和 1-3 氮原子的不饱和 3-8 元环,例如但不限于,噻唑基,异噻唑基,噻二唑基(如 1,2,3-噻二唑基,1,2,4-噻二唑基,1,3,4-噻二唑基,1,2,5-噻二唑基,等);含 1-2 个硫原子和 1-3 氮原子的饱和 3-8 元环,例如但不限于,thiazolodiny1;含 1-2 个硫原子的饱和和不饱和 3-8 元环,例如但不限于,噻吩

基,二氢二噻吩基,二氢二亚硫酸基,四氢噻吩,四氢噻喃;含 1-2 个硫原子和 1-3 氮原子的不饱和稠合杂环,例如但不限于,苯并噻唑基,苯并噻二唑基,苯并噻嗪基(如 2H-1,4-苯并噻嗪基,等),二氢苯并噻嗪基(如 2H-3,4-二氢苯并噻嗪基,等),含氧原子的不饱和 3-8 元环,例如但不限于呋喃基;含 1-2 个氧原子的不饱和稠合杂环如苯并 dioxolyl(如 1,3-苯并 dioxolyl,等);含 1 个氧原子和 1-2 硫原子的不饱和 3-8 元环,例如但不限于,二氢氧硫杂环己烯;含 1-2 氧原子和 1-2 硫原子的饱和 3-8 元环,如 1,4-氧硫杂环己烷;含 1-2 个硫原子的不饱和稠环,如苯并噻吩基,苯并二噻吩基;含 1 个氧原子和 1-2 氧原子的不饱和稠合杂环,如苯并氧硫杂环己烯。杂环基还包括环上一个或多个 S 原子是双键连接有一个或两个氧原子的杂环(亚砷基和砷)。例如,杂环基包括四氢噻吩,四氢噻吩氧化物,和四氢噻吩的 1,1-二氧化物。优选的杂环基包括 5 或 6 个环原子。更好的杂环基包括:吗啉,哌嗪,哌啶,吡咯烷,咪唑,吡唑,1,2,3-三唑,1,2,4-三唑,四唑,硫代吗啉,其中的 S 原子连接于一个或多个 O 原子上的硫代吗啉,吡咯, homo 哌嗪,恶唑烷-2-酮,吡咯烷-2-酮,恶唑,奎宁环,噻唑,异恶唑,呋喃和四氢呋喃。

[0386] 词语“取代的杂环基”指上面定义的杂环基,环中的一个原子连接有非氢原子,如上述取代的烷基和取代的芳基。例如包括但不限于:2-甲基苯并咪唑基,5-甲基苯并咪唑基,5-氯苯并噻唑基,1-甲基哌嗪基,和 2-氯吡啶基。

[0387] 词语“芳基”指不含杂原子的芳基。因此,该词语包括但不限于:如苯基,二苯基,蒎基,萘基。尽管词语“未取代的芳基”包括含稠环如萘基团,但不包括含有其他基团如烷基或卤素连接于一个环原子上的芳基,按下面所述,如甲苯基本文认为是取代的芳基。较好的未取代芳基是苯基。然而,未取代的芳基可连接于母体化合物中的一个或多个碳原子,氧原子,氮原子和 / 或硫原子上。

[0388] 词语“取代的芳基”具有和与未取代芳基相同的含义,与取代的烷基和未取代的烷基含义相同。然而,取代的芳基还包括其中一个芳基碳原子连接有上述一个非碳或非-氢原子的芳基以及其中一个或多个芳基碳原子连接有本文所述的取代的和 / 或未取代的烷基,烯基或炔基的芳基。这包括连接键的方式,其中任一芳基的两个碳原子连接到烷基,烯基或炔基的两个碳原子,定义为稠合环体系(如二氢萘基或四氢萘基)。因此,词语“取代的芳基”包括但不限于甲苯基和羟基苯基。

[0389] 本文所用的术语“杂芳基”指每环有 5-10 个环原子的单环或双环芳基,其中每个环上的一个环原子选自 S, O 和 N; 0, 1 或 2 个环原子是其他独立选自 S, O 和 N 的杂原子;其余的环原子是碳,该基团通过任一环原子连接于分子的其余部分,例如,吡啶基,吡嗪基,噻啶基,吡咯基,吡唑基,咪唑基,噻唑基,恶唑基,异恶唑基,噻二唑基,恶二唑基,硫苯基,呋喃基,喹啉基,异喹啉基和二氮杂萘基等。

[0390] 本文所用的术语“取代的杂芳基”指其中的 1, 2 或 3 个氢原子被下列基团取代的杂芳基: Cl, Br, F, I, -OH, -CN, C₁-C₃-烷基, C₁-C₆-烷氧基, C₁-C₆-烷氧基, 被芳基, 卤代烷基, 硫代烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 巯基, 硝基, 甲醛, 羧基, 烷氧基羰基和羧酰胺取代的 C₁-C₆ 烷氧基。此外, 任何一个取代基可以是芳基, 杂芳基或杂环烷基。

[0391] 术语“二芳基”指连接的两个彼此没有稠合的芳基的基团或取代基。二芳基化合物的例子包括, 例如, 联苯, 二苯基二氮烯, 4-甲硫基-1-联苯, 苯氧基苯, (2-苯基乙炔基) 苯, 二苯基酮, (4-苯基丁-1,3-二炔基) 苯, 苯基-苄胺, (苯基甲氧基) 苯等。较

好任选取代的二芳基包括:2-(苯基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺,1,4-二苯基苯,N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[苄基氨基]乙酰胺,2-氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙酰胺,2-氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺,2-(环丙基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺,2-(乙基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺,2-[(2-甲基丙基)氨基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-乙酰胺,5-苯基-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯(dioxolene),2-氯-1-甲氧基-4-联苯,2-[(咪唑基甲基)氨基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺,4-苯基-1-苯氧基苯,N-(2-氨基乙基)[4-(2-苯基乙炔基)苯基]羧酰胺,2-[(4-氟苯基)甲基]氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺,2-[(4-甲基-苯基)甲基]氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺,4-苯基-1-(三氟-甲基)苯,1-丁基-4-联苯,2-(环己基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)-苯基]乙酰胺,2-(乙基甲基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺,2-(丁基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺,N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(4-吡啶基氨基)乙酰胺,N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(奎宁环-3-基氨基)乙酰胺,N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]吡咯烷-2-基羧酰胺,2-氨基-3-甲基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丁酰胺,4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基胺,2-(二甲基氨基)-N-[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]乙酰胺,2-(乙基氨基)-N-[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]乙酰胺,4-乙基-1-联苯,1-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙-1-酮,N-(1-氨基甲酰基-2-羟基丙基)[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]-羧酰胺,N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙酰胺,4-甲氧基苯基苯基酮,苯基-N-苯甲酰胺,(叔丁氧基)-N-[(4-联苯基)甲基]羧酰胺,2-(3-苯基苯氧基)乙烷异羟肟酸,3-联苯基丙酸酯,1-(4-乙氧基苯基)-4-甲氧基苯和[4-(2-苯基乙炔基)苯基]吡咯。

[0392] 术语“杂芳基芳基”指一种二芳基,其中一个芳基是杂芳基。杂芳基芳基的例子包括,例如,2-苯基吡啶,苯基吡咯,3-(2-苯基乙炔基)吡啶,苯基吡啶,5-(2-苯基乙炔基)-1,3-二氢咪啶-2,4-二酮,4-苯基-1,2,3-噁二唑,2-(2-苯基乙炔基)吡嗪,2-苯基噁吩,苯基咪唑,3-(2-哌嗪基苯基)呋喃,3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基吡咯等。较好任选取代的杂芳基芳基包括:5-(2-苯基乙炔基)咪啶-2-基胺,1-甲氧基-4-(2-噁吩基)苯,1-甲氧基-3-(2-噁吩基)苯,5-甲基-2-苯基吡啶,5-甲基-3-苯基异恶唑,2-[3-(三氟甲基)苯基]呋喃,3-氟-5-(2-呋喃基)-2-甲氧基-1-丙-2-基苯,(羟基亚氨基)(5-苯基(2-噁吩基))甲烷,5-[(4-甲基哌嗪基)甲基]-2-苯基噁吩,2-(4-乙基苯基)噁吩,4-甲硫基-1-(2-噁吩基)苯,2-(3-硝基苯基)噁吩,(叔丁氧化、基)-N-[(5-苯基(3-吡啶基))甲基]羧酰胺,羟基-N-[(5-苯基(3-吡啶基))甲基]酰胺,2-(苯基甲硫基)吡啶和苄基咪唑。

[0393] 术语“杂芳基杂芳基”指一种二芳基基团,其中两个芳基都是杂芳基。杂芳基杂芳基的例子包括,例如,3-吡啶基咪唑,2-咪唑基吡嗪等。较好任选的取代的杂芳基杂芳基包括:2-(4-哌嗪基-3-吡啶基)呋喃,二乙基(3-吡嗪-2-基(4-吡啶基))胺和二甲基{2-[2-(5-甲基吡嗪-2-基)乙炔基](4-吡啶基)}胺。

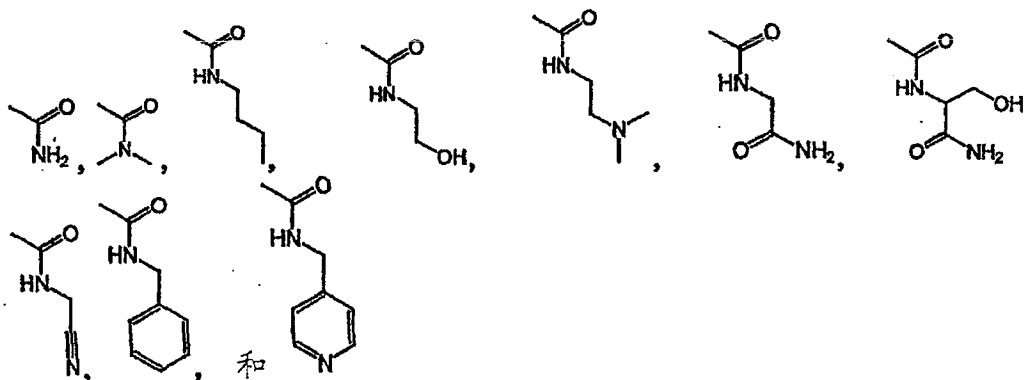
[0394] “任选取代的”指氢被一个或多个单价或二价基团任选取代。任选取代的基团包括本文所述的那些,提供对每个基团对取代的独特定义。

[0395] 此外,合适的取代基包括,例如,羟基,硝基,氨基,亚氨基,氰基,卤素,硫代,硫代

酰胺基,脘基,亚脘基,氧代,氨脘基,甲氧基脘基(methoxamidino),亚脘基,胍基,磺酰氨基,羧基,甲酰基,烷基,取代的烷基,卤代低级烷基,低级烷氧基,卤代低级烷氧基,低级烷氧基烷基,烷基羰基,芳基羰基,芳烷基羰基,杂芳基羰基,杂芳烷基羰基,烷硫基,氨基烷基,氰基烷基,苄基,吡啶基,吡唑基,吡咯,噻吩,咪唑基等。

[0396] 代表性取代的氨基羰基包括,例如,下面列出的那些。这些还可以被杂环基和杂芳基取代,有机和药学化学领域技术人员结合本文所述内容,会明白这些。较好的氨基羰基包括:N-(2-氰基乙基)羧酰胺,N-(3-甲氧基丙基)羧酰胺,N-环丙基羧酰胺,N-(2-羟基-异丙基)羧酰胺,2-羰基氨基-3-羟基丙酸甲酯,N-(2-羟基丙基)羧酰胺,N-(2-羟基-异丙基)羧酰胺,N-[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]羧酰胺,N-(2-羰基氨基乙基)乙酰胺,N-(2-(2-吡啶基)乙基)羧酰胺,N-(2-吡啶基甲基)羧酰胺,N-(oxolan-2-基甲基)-羧酰胺,N-(4-羟基吡咯烷-2-基)羧酰胺,N-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-羧酰胺,N-(4-羟基环己基)羧酰胺,N-[2-(2-氧-4-咪唑基)乙基]-羧酰胺,N-(羰基氨基甲基)乙酰胺,N-(3-吡咯烷基丙基)羧酰胺,N-[1-(羰基氨基甲基)吡咯烷-3-基]乙酰胺,N-(2-吗啉-4-基乙基)羧酰胺,N-[3-(2-氧吡咯烷基)丙基]羧酰胺,4-甲基-2-氧哌嗪羰基醛,N-(2-羟基-3-吡咯烷基丙基)羧酰胺,N-(2-羟基-3-吗啉-4-基丙基)羧酰胺,N-{2-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]乙基}羧酰胺,3-(二甲基氨基)吡咯烷羰基醛,N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]羧酰胺,2,2,2-三氟-N-(1-甲酰基吡咯烷-3-基)乙酰胺,

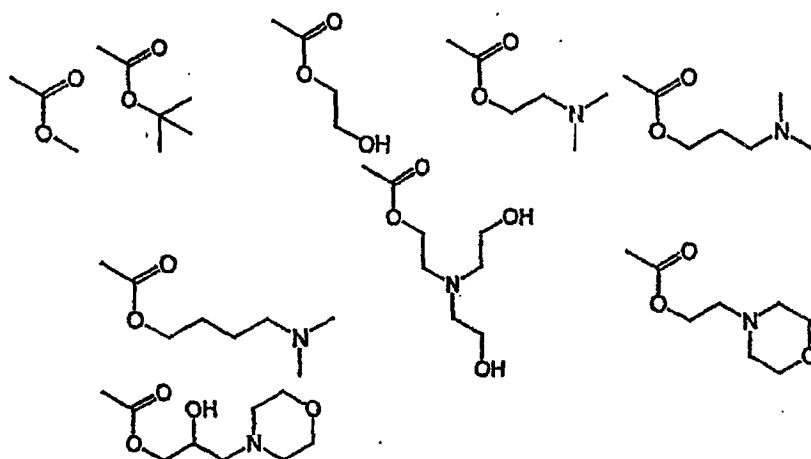
[0397]



[0398] 代表性取代的烷氧基羰基包括,例如,下面列出的那些。这些烷氧基羰基也可以被取代,有机和药学化学领域技术人员结合本文所述内容会明白这些。

[0399] 代表性取代的烷氧基羰基包括,例如,下面列出的那些。这些烷氧基羰基也可以被取代,有机和药学化学领域技术人员结合本文所述内容,将会明白这些。

[0400]



[0401] 对于羟基,胺基和巯基,术语“受保护的”指这些官能团用本领域技术人员所知的保护基保护而不会发生不希望的反应,如在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M. , John Wiley&Sons, New York, NY, (第三版,1999) 提出的,可采用该书的方法加入或除去基团。保护的羟基例子包括但不限于:甲硅烷基醚,如通过羟基与例如但不限于下列的试剂反应获得的那些基团,叔丁基二甲基-氯硅烷,三甲基氯硅烷,三异丙基氯硅烷,三乙基氯硅烷;取代的甲基和乙醚,例如但不限于甲氧基甲基醚,甲硫基甲基醚,苄氧基甲基醚,叔丁氧基甲基醚,2-甲氧基乙氧基甲基醚,四氢吡喃基醚,1-乙氧基乙基醚,烯丙基醚,苯甲醚;酯,例如但不限于:甲酸苯甲酰酯,甲酸酯,乙酸酯,三氯乙酸酯,和三氟乙酸酯。受保护的胺基例子包括但不限于:酰胺,如甲酰胺,乙酰胺,三氟乙酰胺,和苯甲酰胺;酰亚胺,如苯二甲酰亚胺,和二硫代琥珀酰亚胺等。受保护的巯基的例子包括但不限于:硫醚如 S-苄基硫醚,和 S-4-吡啶甲基硫醚;取代的 S-甲基衍生物,如半硫,二硫和氨基硫乙缩醛等。

[0402] “药学上可接受的盐”包括与无机碱,有机碱,无机酸,有机酸,或碱式氨基酸或酸式氨基酸的盐。对无机碱的盐,本发明包括,例如,碱金属如钠或钾盐;碱土金属如钙、镁或铝盐;和铵。作为有机碱的盐,本发明包括,例如,三甲基胺,三乙基胺,吡啶,甲基吡啶,乙醇胺,二乙醇胺和三乙醇胺盐。作为无机酸的盐,本发明包括,例如,盐酸,氢硼酸,硝酸,硫酸和磷酸盐。作为有机酸的盐,本发明包括,例如,甲酸,乙酸,三氟乙酸,富马酸,草酸,酒石酸,马来酸,柠檬酸,琥珀酸,苹果酸,甲磺酸,苯磺酸和对甲苯磺酸盐。作为碱式氨基酸的盐,本发明包括,例如,精氨酸,赖氨酸和鸟氨酸盐。酸式氨基酸包括,例如,天冬氨酸和谷氨酸盐。

[0403] 如本文所用的,术语“药学上可接受的酯”指能在体内水解的酯,包括能在人体内分解留下母体化合物或其盐的酯。合适的酯基包括,例如衍生自药学上可接受的脂族羧酸,特别是链烷酸,链烯酸,环烷酸和烷二酸的酯基,其中各烷基或烯基部分优选不超过 6 个碳原子。酯的代表性例子包括但不限于:甲酸酯,乙酸酯,丙酸酯,丁酸酯,丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

[0404] 如本文所用术语“药学上可接受的前药”指本发明化合物的前药,在合理的医学判断范围之内,适合用于和人和低等动物的组织接触,而无不适当毒性,刺激,变态反应等,与合理的效益/风险之比相当,对预定用途有效,以及可能是本发明化合物的两性离子形式。术语“前药”指能在体内迅转化,例如通过在血液中水解产生上面结构式的母体化合

物。在 T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A. C. S. Symposium Series, 和 Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 提供了全面论述, 两篇的内容都参考结合于此。

[0405] 如本文所用的“限制”, “处理”和“治疗”是可互换的术语, 如本文所用的“限制”和“处理”包括预防(如, 预防性)和姑息性治疗或提供预防或姑息性治疗作用。

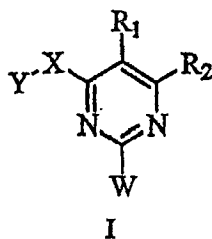
[0406] “治疗”在本文中, 指缓解疾病或病症相关症状, 或阻止这些症状的进一步发展或恶化, 或预防病症或疾病。例如, 在治疗需要抑制 PI3K 的患者时, 成功地治疗可包括减少供养肿瘤或患病组织的毛细血管的增殖, 缓解癌症或肿瘤生长、毛细血管或患病组织增殖相关的症状, 阻止毛细血管增殖或阻止疾病如癌症的发展或癌细胞的生长。治疗还包括给予本发明的药物制剂与其他的治疗方法。例如, 可以在外科手术和 / 或放疗之前, 期间或之后, 给予本发明化合物和药物制剂。还可以结合其他抗癌药物包括在反义和基因治疗中使用的那些药物给予本发明化合物。

[0407] 如本文所述本发明的 PI3K 抑制剂可以酸加成盐形式给予。通过使化合物(如果是碱性)与合适的酸, 如上述的酸反应方便地形成这些盐。在中等温度下能以高产率快速形成盐, 并且常常只需要在合成的最后步骤用合适的酸洗分离化合物而制备盐。将形成盐的酸溶解在合适的有机溶剂或含水有机溶剂, 如烷醇, 酮或酯中。另一方面, 如果需要本发明化合物为游离碱形式, 可按照常规实践方法从最后的碱洗涤步骤分离得到。制备盐酸盐的较好方法是将游离碱溶解在合适溶剂中, 在使氢氯酸气泡通过该溶液之前, 在分子筛上彻底干燥该溶液。应知道可以给予无定形形式的 PI3K 抑制剂。

[0408] 本发明还包括同位素标记的 PI3K 抑制剂, 它们的结构与上述制剂相同, 但实际上有一个或多个原子被原子量或质子数不同于自然界发现的原子量或质子数的原子所取代。可加入到本发明化合物中的同位素例子包括: 氢, 碳, 氮, 氧, 磷, 硫, 氟或氯的同位素, 如 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本发明化合物, 其前药, 和所述化合物和所述前药的药学上可接受的盐, 含有上述同位素和 / 或其他原子的同位素都包括在本发明范围之内。本发明某些同位素标记的化合物, 例如, 其中加入了放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物可用于药物和 / 或基质组织的分布试验。特别优选含氟的即 ^3H 和碳-14 即 ^{14}C 同位素, 原因是它们易于制备和可检测。而在某些情况优选较重的同位素如氘, 即 ^2H , 其能提供更高的代谢稳定性而得到某些治疗好处, 例如提高体内半衰期或减少需要的剂量。本发明同位素标记的化合物及其前药可采用已知或参考文献的方法制备, 并可通过用易于得到的同位素标记试剂代替非同位素标记的试剂。

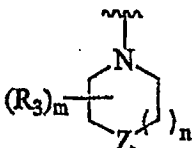
[0409] 总体上, 本发明提供具有结构式 I 的化合物。本发明还提供所述化合物的互变体, 药学上可接受的盐, 酯和前药, 以及药学上可接受的盐, 酯和互变体的前药。式 I 化合物具有下面结构:

[0410]



[0411] 在一个实施方式中, W 是:

[0412]



[0413] 式中: Z 选自: $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}_6-$, 其中 R_6 是烷基或取代的烷基;

[0414] R_3 不存在, 或选自下面的基团: 烷基, 取代的烷基, 氨基, 烷基氨基, 氨基烷基, 二烷基氨基, 二烷基氨基烷基, 烷氧基, 烯基, 取代的烯基, 炔基, 羰基氨基和烷氧基羰基;

[0415] m 和 n 是 0-2 的整数;

[0416] X 是共价键, 或选自: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}_5-$, 其中 R_5 是烷基或取代的烷基;

[0417] Y 选自: 杂环基, 取代的杂环基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基;

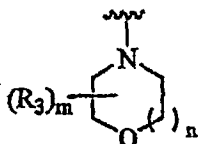
[0418] R_1 选自: 氢, 卤素, 羧酸和烷基;

[0419] R_2 选自: 杂环基, 取代的杂环基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基;

[0420] 其互变体; 药学上可接受的盐, 酯或前药。

[0421] 另一方面, 结构式 (I) 的化合物, X 是共价键, Y 是如下所示的吗啉基:

[0422]



[0423] 式中, R_3 , m 和 n 如上所述。

[0424] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, X 是共价键, Y 是未取代的吗啉基。

[0425] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, X 是 $-\text{NH}-$ 。

[0426] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, Y 是杂芳基或取代的杂芳基, 选自吡啶基和烷氧基吡啶基。

[0427] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, R_1 是氢。

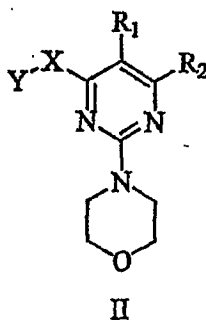
[0428] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, R_2 是芳基或取代的芳基。

[0429] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, R_2 选自: 苯基, 苯酚, 苯胺, 羟基苄基, 苄基烷氧基羰基, 苄基羰基烷氧基, 苄基氨基羰基和苄基羰基氨基。

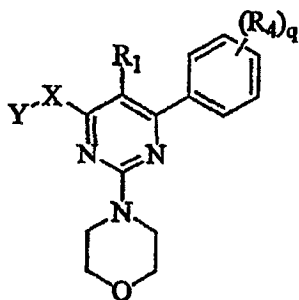
[0430] 在化合物 (I) 的另一个更具体的实施方式中, R_3 不存在。

[0431] 本发明的一个方面, 提供结构式 (II) 的化合物, 其互变体; 以及药学上可接受的盐, 酯或前药:

[0432]



- [0433] 式中, X 选自: -NH-, -O- 和 -S-;
- [0434] Y 选自: 杂环基, 取代的杂环基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基;
- [0435] R₁ 是氢, 卤素或羧基;
- [0436] R₂ 选自: 芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基;
- [0437] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, X 是 -NH-。
- [0438] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, Y 是杂芳基或取代的杂芳基, 选自吡啶基和烷氧基吡啶基。
- [0439] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, R₁ 是氢。
- [0440] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, R₂ 是芳基或取代的芳基。
- [0441] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, R₂ 选自: 苯基, 苯酚, 苯胺, 羟基苄基, 苯基烷氧基羰基, 苯基羰基烷氧基, 苯基氨基羰基和苯基羰基氨基。
- [0442] 在结构式 (II) 的化合物另一方面, R₃ 不存在。
- [0443] 在本发明的另一方面, 提供结构式 (XIII) 的化合物, 其互变体; 以及药学上可接受的盐, 酯或前药:
- [0444]



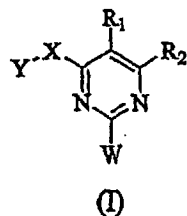
- [0445] 式中,
- [0446] X 选自: -NH-, -O- 和 -S-;
- [0447] Y 选自: 杂环基, 取代的杂环基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基;
- [0448] R₁ 是氢, 卤素或羧酸;
- [0449] R₄ 独立地选自: 氢, 卤素, 烷基, 取代的烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 氨基烷基, 二烷基氨基, 二烷基氨基烷基, 芳基, 杂芳基, 杂环基, 羰基氨基和烷氧基羰基;
- [0450] q 是 1-5 的整数。
- [0451] 结构式 (XIII) 的化合物的另一方面, X 是 -NH-, R₁ 是氢。
- [0452] 结构式 (XIII) 的化合物的另一方面, R₄ 选自: 氢, 卤素, 烷基, 取代的烷基, 羟基,

烷氧基,氨基,烷基氨基,氨基烷基,二烷基氨基,二烷基氨基烷基,羰基氨基和烷氧基羰基。

[0453] 在上面本发明概述中描述了本发明的其他化合物。

[0454] 在其他方面,本发明提供包含本文所述的磷脂酰肌醇 3- 激酶抑制剂的组合物,还提供了使用磷脂酰肌醇 3- 激酶抑制剂的方法。除上述化合物外,本发明的组合物以及方法还包括和使用具有下面结构式的化合物:

[0455]



[0456] 其立体异构体,互变体,药学上可接受的盐,酯,以及前药,其中,

[0457] Y 选自:

[0458] (1) 取代或未取代的 C_1-C_6 - 烷基,

[0459] (2) 取代或未取代的 C_2-C_6 - 烯基,

[0460] (3) 取代或未取代的 C_2-C_6 - 炔基,

[0461] (4) 取代或未取代的芳基,

[0462] (5) 取代或未取代的杂环基,和

[0463] (6) 取代或未取代的杂芳基;

[0464] X 选自:

[0465] (1) 直接连接,

[0466] (2) $-N(R^{1x})-$,

[0467] (3) $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$,

[0468] (4) $-O-$,

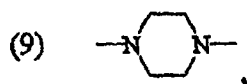
[0469] (5) $-S-$,

[0470] (6) $-SO-$,

[0471] (7) $-SO_2-$,

[0472] (8) $-C(R^{2x}, R^{3x})-$, 和

[0473]



[0474] 其中, R^{1x} , R^{2x} 和 R^{3x} 选自:

[0475] (a) H,

[0476] (b) 取代或未取代的 C_1-C_6 - 烷基,

[0477] (c) 取代或未取代的 C_2-C_6 - 烯基,

[0478] (d) 取代或未取代的 C_2-C_6 - 炔基,

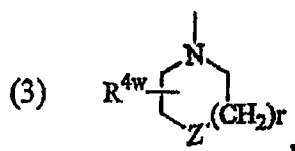
[0479] (e) 取代或未取代的芳基,

[0480] (f) 取代或未取代的杂环基,

[0481] (g) 取代或未取代的杂芳基; 和

[0482] m 是 0, 1, 2, 3 或 4;

- [0483] R^1 选自：
- [0484] (1)H，
- [0485] (2) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基，
- [0486] (3)-COOH，
- [0487] (4) 卤素，
- [0488] (5)-OR^{1t}，和
- [0489] (6)-NHR^{1t}，
- [0490] 其中 R^{1t} 是 H 或 C_1-C_6 -烷基；
- [0491] R_2 选自：
- [0492] (1) 取代或未取代的芳基，
- [0493] (2) 取代或未取代的杂芳基，和
- [0494] (3) 取代或未取代的杂环基；和
- [0495] W 选自：
- [0496] (1) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基，
- [0497] (2)-N(R^{1w} , R^{2w}) 和
- [0498]



- [0499] 其中 R^{1w} 和 R^{2w} 选自：
- [0500] (a)H，
- [0501] (b) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基，
- [0502] (c) 取代或未取代的芳基，
- [0503] (d) 取代或未取代的杂环基，和
- [0504] (e) 取代或未取代的杂芳基，其中， R^{1w} 和 R^{2w} 都不是 H；
- [0505] Z 选自：
- [0506] (a)-O-；
- [0507] (b)-NR^z-，
- [0508] (c)-S-，
- [0509] (d)-SO-，
- [0510] (e)-SO₂-，和
- [0511] (f)-CH₂-，
- [0512] 其中， R^z 是 H 或取代或未取代的烷基； R^{4w} 选自：
- [0513] (a)H，
- [0514] (b) 取代或未取代的 C_1-C_6 -烷基，
- [0515] (c)-COOR^{5w}，
- [0516] (d)-CONH₂，
- [0517] (e)-OR^{5w}，和
- [0518] (f)-NHR^{5w}，

[0519] 其中, R^{5w} 是 H 或 C_1-C_6 - 烷基 ; 和

[0520] r 是 0, 1 或 2。

[0521] 一方面, 本发明提供包含一种或多种本文所述化合物与药学上可接受的运载体组合的药物制剂。本发明的药物制剂可包含其他治疗剂, 包括例如, 其他常规细胞毒制剂。

[0522] 其他代表性的常用细胞毒制剂包括例如, 伊立替康, 拓扑替康 (topotecan), 吉西他滨 (gemcitabine), gleevec, herceptin (单克隆单体), 5- 氟尿嘧啶 (5-fluorouracil), 亚叶酸, 卡铂, 顺铂, taxanes, tezacitabine, 环磷酰胺, 长春花生物碱 (vinca alkaloids), imatinib, 安慈那环素 (anthracyclines), 利妥希玛 (rituximab), 他莫昔芬, CPT 11 和司徒曼布 (trastuzumab) 等, 认为它们都属于本发明范围之内。

[0523] 另一方面, 本发明提供使用本文所述化合物的方法。例如, 本文所述化合物可用于治疗癌症。本文所述化合物还可用于制造治疗癌症的药物。

[0524] 该方法采用包含一种或多种本文所述化合物与药学上可接受的运载体组合的药物制剂。该方法也采用包含其他治疗剂的本发明的药物制剂。

[0525] 在一个实施方式中, 本发明提供抑制人或动物个体磷脂酰肌醇 (PI) 3- 激酶活性的方法。该方法中, 给予人或动物个体抑制磷脂酰肌醇 (PI) 3- 激酶活性有效量的本文所述化合物。

[0526] 另一个实施方式中, 本发明提供治疗需要磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 抑制剂的患者方法。该方法中, 给予有此种需要的患者含有效量本文所述化合物的药物制剂。

[0527] 另一个实施方式中, 本发明提供通过调节磷脂酰肌醇 (PI) 3- 激酶活性来治疗疾病 (如, 癌症) 的方法。该方法中, 给予需要这种治疗的人或动物有效量的本文所述化合物。

[0528] 另一个实施方式中, 本发明提供了治疗人或动物个体癌症的方法。该方法中, 给予有这种需要的人或动物治疗癌症有效量的本文所述化合物。如上所述, 给予的组合物还包含其他治疗剂 (如, 常规细胞毒制剂)。

[0529] 另一个实施方式中, 本发明提供一种抑制患者的肿瘤生长的方法。该方法中, 给予肿瘤患者有效量的本文所述的化合物。

[0530] 另一个实施方式中, 本发明提供一种抑制患者毛细血管增殖的方法。该方法中, 给予需要的患者有效量的本文所述的化合物。

[0531] 本发明还提供制备药物制剂的方法, 包括混合任一上述化合物与药学上可接受的运载体, 水或水溶液。

[0532] 药物组合物

[0533] 本发明的药物组合物包含治疗有效量的本文所述的磷脂酰肌醇 3- 激酶抑制剂化合物, 与一种或多种药学上可接受的运载体一起配制。如本文所用, 术语“药学上可接受的运载体”指无毒性的惰性固体, 半固体或液体填充剂, 稀释剂, 胶囊包裹材料或任何类型的制剂辅助剂。作为药学上可接受的运载体材料的一些例子有: 糖如乳糖, 葡萄糖和蔗糖; 淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉; 纤维素及其衍生物如羧甲基纤维素钠, 乙基纤维素和乙酸纤维素; 粉末西黄蓍胶; 麦芽; 明胶; 滑石; 赋形剂如可可脂和栓剂蜡; 油如花生油, 棉籽油; 红花油; 麻油; 橄榄油; 玉米油和大豆油; 乙二醇如丙二醇; 酯如油酸乙酯和月桂酸乙酯; 琼脂; 缓冲液如氢氧化镁和氢氧化铝; 褐藻酸; 无热原水; 等渗盐水; Ringer 溶液; 乙醇和磷酸盐缓冲液溶液, 以及其他无毒性的相容润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁, 以及着色剂,

释放剂,包衣剂,增甜剂,调味剂和香味剂,根据配制者的判断该组合物中还可以包含防腐剂和抗氧化剂。本发明的药物组合物可通过口服,直肠,胃肠道外,脑池内,阴道内,腹腔内,局部(如用粉剂,软膏或滴剂),口颊或作为口服或鼻喷雾剂或供吸入的液体气溶胶或干粉剂给予人或动物。

[0534] 口服用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂,微乳剂,溶液,悬浮剂,糖浆和酞剂。除了活性化合物外,液体剂型可含有本领域常用的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂,溶剂和乳化剂如乙醇,异丙基醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苯醇,苄基苯甲酸酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油(特别是,棉籽,花生,玉米,胚芽,橄榄,蓖麻的油和麻油),甘油,四氢呋喃基醇,聚乙二醇以及山梨糖脂肪酸酯,和它们的混合物,除惰性稀释剂外,口服组合物还包含辅助剂如湿润剂,乳化剂和悬浮剂,增甜剂,调味剂以及香味剂。

[0535] 注射制剂,例如,无菌注射水性或油性悬浮剂可按照本领域已知方法用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制。无菌注射制剂也可以是用无毒性的胃肠道外可接受的稀释剂或溶剂配的无菌注射溶液,悬浮液或乳液,例如,以1,3-丁二醇配的溶液。一般使用的可接受的运载体和溶剂是水,Ringer 溶液,U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。此外,常规使用无菌的固定油(fixed oil)作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何无刺激的固定油,包括合成的单或二甘油。此外,在注射剂制品中可采用脂肪酸如油酸。

[0536] 注射制剂,例如可通过阻留细菌过滤器进行过滤,或加入无菌固体组合物形式的杀菌剂进行灭菌,所述固体组合物在使用前溶解在无菌水或其他无菌注射介质中。

[0537] 为延长药物的效果,常需要延缓药物在皮下注射或肌肉注射部位的吸收。这可以用水溶性差的结晶或无定形物质的悬浮液实现。药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率又取决于结晶大小以及结晶形式。或者,通过将药物溶解或悬浮在油性赋形剂中可达到延缓胃肠道外给予的药物剂型吸收。可注射的储存剂型用以下面方法形成,可将药物装在可生物降解的聚合物如聚交酯-聚乙醇酸的微胶囊基质中。根据药物与聚合物的比例以及使用的颗粒聚合物的性能,可以控制药物释放的速率。其他可生物降解的聚合物例子包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储存型注射制剂还可通过将药物包埋在与机体组织相容的脂质体或微乳剂中制备。

[0538] 直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂,可通过将本发明化合物与无刺激性的赋形剂或运载载体如可可脂,聚乙二醇或在室温下为固体但在体温下为液体的栓剂蜡混合制备,在直肠或阴道腔内融化并释放出活性化合物。

[0539] 口服用的固体剂型包括胶囊,片剂,丸剂,粉剂和颗粒。这样的固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或运载载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或 a) 填充剂或增量剂如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇和硅酸,b) 粘合剂如,例如,羧基甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖和阿拉伯树胶,c) 保湿剂如甘油,d) 崩解剂如琼脂-琼脂,碳酸钙,土豆或木薯淀粉,褐藻酸,一些硅酸盐和碳酸钠,e) 缓溶剂如石蜡,f) 吸收加速剂如季胺化合物,g) 湿润剂,例如,乙酰基醇和甘油单硬脂酸酯,h) 吸收剂如高岭土和膨润土,和 i) 润滑剂如滑石,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂基硫酸钠,和它们的混合物。就胶囊,片剂和丸剂情况,其剂型还可以包含缓冲液。

[0540] 类似剂型的固体组合物还可以用作软填充或硬填充明胶胶囊的填充剂,可采用乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0541] 片剂,糖衣丸,胶囊,丸剂和颗粒的固体剂型可制备成有包衣或壳如肠衣和其他药物制剂领域已知的包衣。它们还可含遮光剂,也可以是一种组合物,只在或优选在消化道的某部位,任选以缓释方式释放活性成分。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0542] 类似剂型的固体组合物还可以用作软填充或硬填充明胶胶囊的填充剂,可采用乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0543] 活性化合物还可以用一种或多种上述赋形剂微包封。片剂,糖衣丸,胶囊,丸剂和颗粒的固体剂型可制备成有包衣或壳如肠衣,控释包衣和其他药物制剂领域已知的包衣。这样的固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖,乳糖或淀粉掺混。这样的剂型还可包含(如常规操作)惰性稀释剂外的其他物质,如,成片润滑剂和其他成片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊,片剂和丸剂而言,所述剂型还包含缓冲液。它们也可含遮光剂,也可以是一种组合物,只在或优选在消化道的某部位,任选以缓释方式释放活性成分。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0544] 用于局部或经皮给予本发明化合物的剂型包括软膏,糊,霜,乳剂,凝胶,粉剂,溶液,喷剂,吸入剂或贴片。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的运载体以及任何需要的防腐剂或缓冲液混合。考虑眼药,耳滴剂等也在本发明范围之内。

[0545] 软膏,糊,霜和凝胶除含本发明活性化合物外,还可含赋形剂如动物和植物脂肪,油,蜡,石蜡,淀粉,西黄蓍胶,纤维素衍生物,聚乙二醇,有机硅,膨润土,硅酸,滑石和氧化锌,或它们的混合物。

[0546] 本发明的组合物也可以配制成液体气溶胶或可吸入干粉剂给药。液体气溶胶制剂可以主要喷雾成能传递给最终呼吸支气管炎的颗粒大小。

[0547] 本发明的气溶胶制剂可使用形成气溶胶的器具传递,如喷嘴,振动多孔板或超声波喷雾器,优选能形成气溶胶,颗粒平均粒径中值主要在 1-5 微米范围的器具。而且,这种制剂还优选平衡离子渗透强度和氯化物浓度,以及能将有效剂量的本发明化合物传递到感染部位的最小气雾体积分量。此外,该气溶胶化制剂优选不损伤气道功能,不会引起不良副作用。

[0548] 适合给予本发明气溶胶制剂的气溶胶化装置包括,例如喷嘴,振动多孔板,超声波喷雾器和赋能(energized)干粉吸入器,它们能将本发明的制剂喷雾成气溶胶颗粒,其粒度主要在 1-5 微米范围。本申请中“主要的”指产生的气溶胶颗粒的至少 70%,但最好大于 90%在 1-5 微米范围内。喷嘴喷雾器的工作原理是通过气压将液体溶液分散成气溶胶液滴。振动多孔板的工作原理是利用迅速振动的多孔板产生的音速真空(sonic vacuum),将溶剂液滴挤出通过多孔板。超声波喷雾器的工作原理是通过压电晶体将液体剪切成小的气溶胶液滴。许多合适的装置都能购得,包括,例如,AeroNeb™和 AeroDose™振动多孔板喷雾器(AeroGen, Inc., Sunnyvale, California),侧流喷雾器®(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England),Pari LC®和 Pari LCStar®喷射喷雾器(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia),以及 Aerosonic™(DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) 和 UltraAireX®(Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois) 超声波喷雾器。

[0549] 本发明化合物还可以配制成局部用的粉剂和喷洒,它们除包含本发明化合物外,可包含赋形剂如乳糖,滑石,硅酸,氢氧化铝,硅酸钙和聚酰胺粉,或这些物质的混合物。喷

剂还可以含有常用的推进剂如氯氟烃。

[0550] 透皮贴片还具有的优点是能控制化合物向机体传递。这种剂型的制备方法是将化合物溶解或分散在合适的介质中。也可以用吸收增强剂来提高化合物通过皮肤的进入量。其速度可由控速膜控制或通过将该化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0551] 根据本发明的治疗方法,通过给予患者如人或低等哺乳动物治疗有效量的本发明化合物,可降低或防止肿瘤生长,给药量和时间应达到所需结果。本发明化合物的“治疗有效量”指该化合物能治疗肿瘤生长的足够剂量,以合理的效益/风险比应用于任何医学治疗。但是应理解,本发明化合物和组合物的每日总剂量可由主治医师在合理的医学判断范围内确定。对任一具体患者的具体治疗有效剂量将取决于许多因素,包括需治疗疾病及其严重程度;所用的具体化合物的活性;所用的具体组合物;患者的年龄,体重,健康状况,性别和饮食;所用的具体化合物的给药时间,给药途径以及排泄速率;治疗持续时间;与所用具体化合物联用或同时使用的药物;以及医学领域已知的其他因素。

[0552] 本发明化合物给予人或其他哺乳动物的每日总剂量可以一次给予或分剂给予,例如,从 0.01-50mg/kg 体重,或更常用 0.1-25mg/kg 体重。单一剂量组合物可包含构成日剂量的量或其约数。本发明的治疗方案一般包括给予需要这种治疗的患者约 10mg-2000mg/天本发明化合物,一次剂量或多次剂量。

[0553] 配制方法是本领域已知的,例如,见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第 19 版 (1995)。本发明中使用的药物组合物可以是无菌无热原的液体溶液或悬浮剂,包衣胶囊,栓剂,冻干粉剂,透皮贴片形式或本领域已知的其他形式。

[0554] 在短时应用中使用的“药盒”包括一个用于容纳药物组合物的容器,也可以包括分开的容器如分开的瓶或箔包装。容器可由药学上可接受的材料制成,可以是本领域已知的任何常规形状或形式,例如纸盒或纸板盒,玻璃或塑料瓶或罐,可再密封的袋(例如,“再充填”片剂,放入不同的容器中)或有单一剂量的塑料泡罩包装,可根据治疗方案从该包装中挤出。使用的容器取决于确切的药剂形式,例如,常规纸板盒一般不用于装液体悬浮剂。可行的在一个包装中可使用的一个以上的容器,来销售一种剂型。例如,片剂可装在一个瓶中,而此瓶又装在一个盒子中。

[0555] 这种药盒的一个例子是所谓的泡罩包装。泡罩包装为包装工业熟知且广泛用于包装药物单位药剂型(片剂,胶囊等)。泡罩包装一般由相对硬的材料片材组成,片材上覆以优选的透明塑料材质箔。在包装过程中,在塑料箔上形成凹陷。凹陷具有要包装的一个片剂或胶囊的大小和形状,或具有容纳多个要包装的片剂和/或胶囊的大小和形状。下一步,将片剂或胶囊放入凹陷中,并将相对硬的片材压在与凹陷方向相反的塑料箔面上密封该塑料箔。结果,按需要,片剂或胶囊分别密封或集合密封在塑料箔和片材之间的凹陷中。优选片材强度能通过手在凹陷上压力而打开泡罩包装从中取出片剂或胶囊,从而在凹陷处的片材上形成一个开口。然后通过所述开口取出片剂或胶囊。

[0556] 可能需要提供书写的记忆辅助物,该记忆辅助物包括给予医师,药剂师或其他健康护理人员或病人的信息和/或说明,例如,片剂或胶囊的数量形式,该数量对应于片剂或胶囊列出的应被摄取用药方案的天数,或含有同样类型信息的卡片。这样的记忆辅助物的另一个例子是印制在卡片上的日程表,如下述“第一周,星期一,星期二”...等...“第二

周,星期一,星期二,...”等。记忆辅助物的其他变化也很容易理解。“日剂量”可以是在指定日期摄取的一个药片或胶囊,或数片药或数个胶囊。当该药盒含有不同的组分时,药盒的一个或多个组分的日剂量可由一个药片或胶囊组成,而该药盒的另一个或多个组分的日剂量可由数个药片或胶囊组成。

[0557] 药盒的另一个具体实施方式是一分配器,根据其预期用途设计成分配一次的日剂量。优选该分配器装有一个记忆辅助物,以利于用药方案的顺从。这种记忆辅助物的一个例子是机械计数器,它可显示已分配的日剂量数。这种记忆辅助物的另一个例子是电池作能源的微芯片记忆器,连接一个液晶读出器或可视提醒信号,例如,读出已取出的最后日剂量的日期,和/或当要服用下一剂量时提醒病人。

[0558] 本发明药盒除含有PI3K抑制剂外,还可以含一种或多种其他药物活性化合物。优选其他化合物是另一种PI3K抑制剂或另一种用于治疗癌症,血管生成或肿瘤生长的化合物。其他化合物可以和PI3K抑制剂相同的剂型或不同的剂型给予。同样,其他化合物可以和PI3K抑制剂同时或不同时间给予。

[0559] 部位引用的所有参考文献和专利都作为参考。

[0560] 通过参考下面实施例能更好理解上面概述的本发明,这些实施例用于说明,不意味对本发明的限制。

实施例

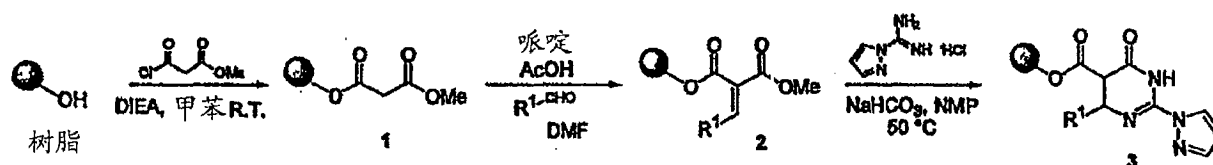
[0561] 实验

[0562] 本发明的化合物一般可采用本领域技术人员已知的方法制备,例如按照下面的代表性方法(如,下面方法1和2)和反应方案。

[0563] 方法1

[0564] 结合了2-(吡唑并)三氢嘧啶-4-酮的树脂(3)(步骤1)

[0565]



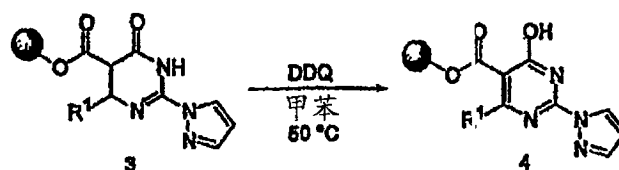
[0566] 将Wang树脂(1.0g, 0.55mmol, 1eq)悬浮于甲苯(10mL)中,加入DIEA(0.377mL, 2.2mmol, 4.0eq),随后加入甲基丙二酰氯(0.236mL, 2.2mmol, 4.0eq)。于室温振荡混合物过夜。

[0567] 过滤获得树脂用 CH_2Cl_2 , MeOH, 水, DMF, CH_2Cl_2 洗涤,然后干燥,获得结合有丙二酸甲酯的树脂1。将树脂1(300mg, 0.165mmol, 1.0eq)悬浮于吡啶(16.3uL, 0.165mmol, 1.0eq)和乙酸(9.4uL, 0.165mmol, 1.0eq)的DMF(3mL)的溶液中,加入乙醛(10.0eq)。室温振荡混合物过夜。过滤得到树脂,用DMF和 CH_2Cl_2 洗涤,然后干燥,得到结合了 α , β 不饱和二酯的树脂2,该树脂不需分析用于下一步骤。由于分析要从树脂上分解产物会引起广泛的分解。将树脂2(300mg, 0.165mmol, 1.0eq)悬浮于NMP(3mL)中,并加入盐酸1-H-吡唑羧基脒(carboxamidine)(121mg 0.825mmol, 5.0eq),随后加入 NaHCO_3 (35mg, 0.412mmol, 2.5eq)。在50°C振荡反应混合物过夜,然后过滤树脂,用DMF, 水, MeOH, CH_2Cl_2 洗涤后干燥,获得所

需的结合了 6-R¹-4-氧-2-吡唑基-3,5,6-三氢嘧啶-5-羧酸的树脂 3。用 95% TFA/H₂O 室温处理该树脂 1.5 小时,过滤并减压蒸发,获得裂解产物的分析样品。

[0568] 结合了 2-吡唑并嘧啶酮的树脂 (4) (步骤 2)

[0569]

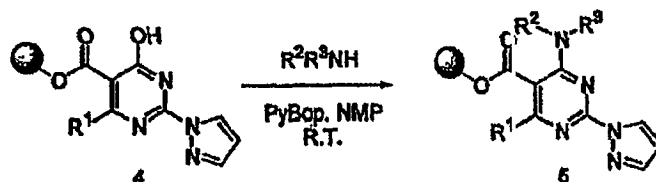


[0570] 步骤 2

[0571] 将树脂 3 (200mg, 0.11mmol, 1eq) 悬浮于 0.1M DDQ 的甲苯溶液 (2.5mL, 253mmol 2.3eq) 中,在 50°C 振荡反应混合物过夜。过滤树脂,用 DMF, 20% AcOH 水溶液,水, MeOH, CH₂Cl₂ 洗涤,干燥,获得所需的结合了 R¹-4-羟基-2-吡唑基嘧啶-5-羧酸树脂 4。用 95% TFA/H₂O 在室温处理该树脂 1.5 小时,过滤并减压蒸发,获得裂解产物的分析样品。

[0572] PyBop 介导的 4 位取代, (步骤 3)

[0573]

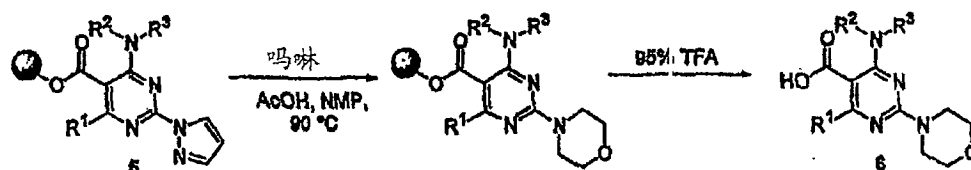


[0574] 步骤 3

[0575] 将树脂 4 (150mg, 0.082mmol, 1eq), 选择的胺 (10eq) 和 PyBop (85mg, 0.164mmol, 2eq) 的混合物在 NMP 中室温振荡过夜。过滤树脂,用 DMF, MeOH 和 CH₂Cl₂ 洗涤,干燥,获得所需的结合了 6-R¹-4-氨基烷基 (或芳基)-2-吡唑基嘧啶-5-羧酸的树脂 5。用 95% TFA/H₂O 室温处理该树脂 1.5 小时,过滤并减压蒸发,获得裂解产物的分析样品。

[0576] 2 位有吗啉的 SnAr (步骤 4)

[0577]

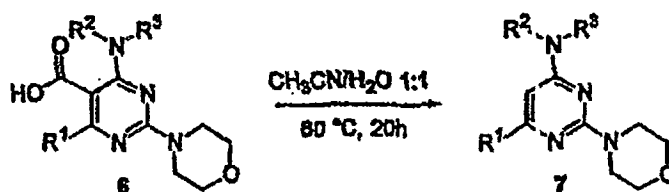


[0578] 步骤 4

[0579] 将树脂 5 (100mg, 0.055mmol, 1eq) 悬浮于 NMP 中,加入吗啉 (144 μL, 144mg, 1.65mmol, 30eq),随后加入乙酸 (31 μL, 33mg, 0.55mmol, 10eq)。在 90°C 振荡反应混合物过夜。过滤树脂,用 DMF, 水, MeOH, CH₂Cl₂ 洗涤,然后干燥。用 95% TFA/H₂O 室温处理该树脂 1.5 小时。过滤并且减压蒸发,获得 6-R¹-4-烷基 (或芳基) 氨基-2-吗啉代嘧啶-5-羧酸 6。

[0580] 二羧基化 (步骤 5)

[0581]



[0582] 步骤 5

[0583] 将羧酸 6 溶解在乙腈和水的混合物 (1 : 1, 2mL) 中, 60°C 加热该溶液过夜。冷却该溶液至室温, 然后冻干。反相液相层析纯化后, 获得所需的三取代的嘧啶 7 固体。

[0584] 实施例 1

[0585] (合成 3-[6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚)

[0586] 6-(3-羟基苯基)-4-氧-2-吡啶基-3,5,6-三氢嘧啶-5-羧酸

[0587] 将 Wang 树脂 (1.0g, 0.55mmol, 1eq) 悬浮于甲苯 (10mL) 中, 加入 DIEA (0.377mL, 2.2mmol, 4.0eq), 随后加入甲基丙二酰氯 (0.236mL, 2.2mmol, 4.0eq)。在室温振荡混合物过夜。过滤树脂, 用 CH_2Cl_2 , MeOH, 水, DMF, CH_2Cl_2 洗涤, 然后干燥, 获得结合了丙二酸甲酯的树脂 (1)。将树脂 1 (300mg, 0.165mmol, 1.0eq) 悬浮于哌啶 (16.3 μL , 0.165mmol, 1.0eq) 和乙酸 (9.4 μL , 0.165mmol, 1.0eq) 溶液中, 加入 3-羟基苯甲醛 (201mg, 1.65mmol, 10.0eq)。于室温振荡混合物过夜。过滤树脂, 用 DMF 和 CH_2Cl_2 洗涤, 干燥, 悬浮于 NMP 中, 加入盐酸 1-H-吡啶羧基脒 (121mg, 0.825mmol, 5.0eq), 随后加入 NaHCO_3 (35mg, 0.412mmol, 2.5eq)。在 50°C 振荡反应混合物过夜, 然后过滤树脂, 用 DMF, 水, MeOH, CH_2Cl_2 洗涤后干燥。为获得分析样品, 将 20mg 树脂用 95% TFA/ H_2O 室温处理 1.5 小时。过滤并且减压蒸发, 获得 6-(3-羟基苯基)-4-氧-2-吡啶基-3,5,6-三氢嘧啶-5-羧酸。

[0588] HPLC (缓冲液 A : 0.1% TFA/ H_2O ; 缓冲液 B : 0.1% TFA/ CH_3CN ; 柱 : C18, 4.6 \times 250mm; 流速 : 1mL/min; 梯度 : 2.1%, 5% -80% B, 36 分钟内) : $R_t = 14.70$ 。

[0589] LC/MS (离子喷射 (ion spray), 50eV, m/z) : 275 (M+ H_2O + H^+)。

[0590] 4-羟基-6-(3-羟基苯基)-2-吡啶基嘧啶-5-羧酸

[0591] 结合了 6-(3-羟基苯基)-4-氧-2-吡啶基-3,5,6-三氢嘧啶-5-羧酸的树脂 (200mg, 0.11mmol, 1eq) 悬浮于 0.1M DDQ 的甲苯溶液 (2.5mL, 253mmol, 2.3eq), 在 50°C 振荡反应混合物过夜。过滤树脂, 用 DMF, 20% AcOH 水溶液, 水, MeOH, CH_2Cl_2 洗涤后干燥。为获得分析样品, 20mg 树脂用 95% TFA/ H_2O 在室温处理 1.5 小时。过滤并且减压蒸发, 提供 4-羟基-6-(3-羟基苯基)-2-吡啶基嘧啶-5-羧酸。

[0592] HPLC (缓冲液 A : 0.1% TFA/ H_2O ; 缓冲液 B : 0.1% TFA/ CH_3CN ; 柱 : C18, 4.6 \times 250mm; 流速 : 1mL/min; 梯度 : 2.1%, 5% -80% B, 36 分钟内) : $R_t = 15.78$ 。

[0593] LC-MS (离子喷射, 50eV, m/z) : 299 (M+ H^+)。

[0594] 结合了 6-(3-羟基苯基)-4-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-吡啶基嘧啶-5-羧酸的树脂

[0595] 将结合 4-羟基-6-(3-羟基苯基)-2-吡啶基嘧啶-5-羧酸的树脂 (150mg, 0.082mmol, 1eq), 5-氨基吡啶 (110mg, 0.82mmol, 10eq) 和 PyBop (85mg, 0.164mmol, 2eq) 的混合物在 NMP 中室温振荡过夜。过滤树脂, 用 DMF, MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤, 干燥。为获得分析样品, 将 20mg 树脂用 95% TFA/ H_2O 室温处理 1.5 小时。过滤并减压蒸发, 获得 6-(3-羟基苯基)-4-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-吡啶基嘧啶-5-羧酸。

[0596] HPLC(缓冲液 A :0.1% TFA/H₂O ;缓冲液 B :0.1% TFA/CH₃CN ;柱 :C18, 4.6×250mm ;流速 :1mL/min ;梯度 :2.1%,5% -80% B,36 分钟内) :Rt = 20.72。

[0597] LC-MS(离子喷射,50eV, m/z) :414(M+H)。

[0598] 结合了 6-(3-羟基苯基)-4-(1H-咪唑-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧酸的树酯

[0599] 将结合 6-(3-羟基苯基)-4-(1H-咪唑-5-基氨基)-2-吡啶基嘧啶-5-羧酸的树酯(100mg,0.055mmol,1eq)悬浮于 NMP 中,加入吗啉(144 μ L,144mg,1.65mmol,30eq),随后加入乙酸(31g,33mg,0.55mmol,10eq)。90℃振荡反应混合物过夜。过滤树酯,并用 DMF,水,MeOH,CH₂Cl₂ 洗涤,然后干燥。该树酯用 95% TFA/H₂O 室温处理 1.5 小时。过滤并减压蒸发,获得 6-(3-羟基苯基)-4-(1H-咪唑-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧酸。

[0600] HPLC(缓冲液 A :0.1% TFA/H₂O ;缓冲液 B :0.1% TFA/CH₃CN ;柱 :C18, 4.6×250mm ;流速 :1mL/min ;梯度 :2.1%,5% -80% B,36 分钟内) :Rt = 16.97。

[0601] LC-MS(离子喷射,50eV, m/z) :433(M+H⁺)。

[0602] 3-[6-(1H-咪唑-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚

[0603] 将 6-(3-羟基苯基)-4-(1H-咪唑-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧酸溶解在乙腈和水(1 : 1,2mL)的混合物中,60℃加热该溶液过夜。冷却溶液至室温,然后冻干。反相液相层析纯化后(缓冲液 A :0.1% TFA/H₂O ;缓冲液 B :0.1% TFA/CH₃CN,柱 :C18,5 μ ,10×50mm,梯度 5% B-95% B,9 分钟内),获得 3-[6-(1H-咪唑-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚的 Bis TFA 盐,为淡黄色固体。¹H-NMR(HCl 盐,60% CD₃CN/D₂O,300MHz) : 8.09(s,1H),8.03(bs,1H),7.61(1H,d,J = 8.7),7.55(bm,1H),7.38(app. t,1H,J = 7.8),7.17(bd,1H,J = 7.8),7.10(bs,1H),7.06(d,1H,J = 8.7),6.42(bs,1H),3.75(app. s,8H)。

[0604] HPLC(缓冲液 A :0.1% TFA/H₂O ;缓冲液 B :0.1% TFA/CH₃CN ;柱 :C18, 4.6x250mm ;流速 :1mL/min ;梯度 :2.1%,5% -80% B,36 分钟内) :Rt = 18.17。

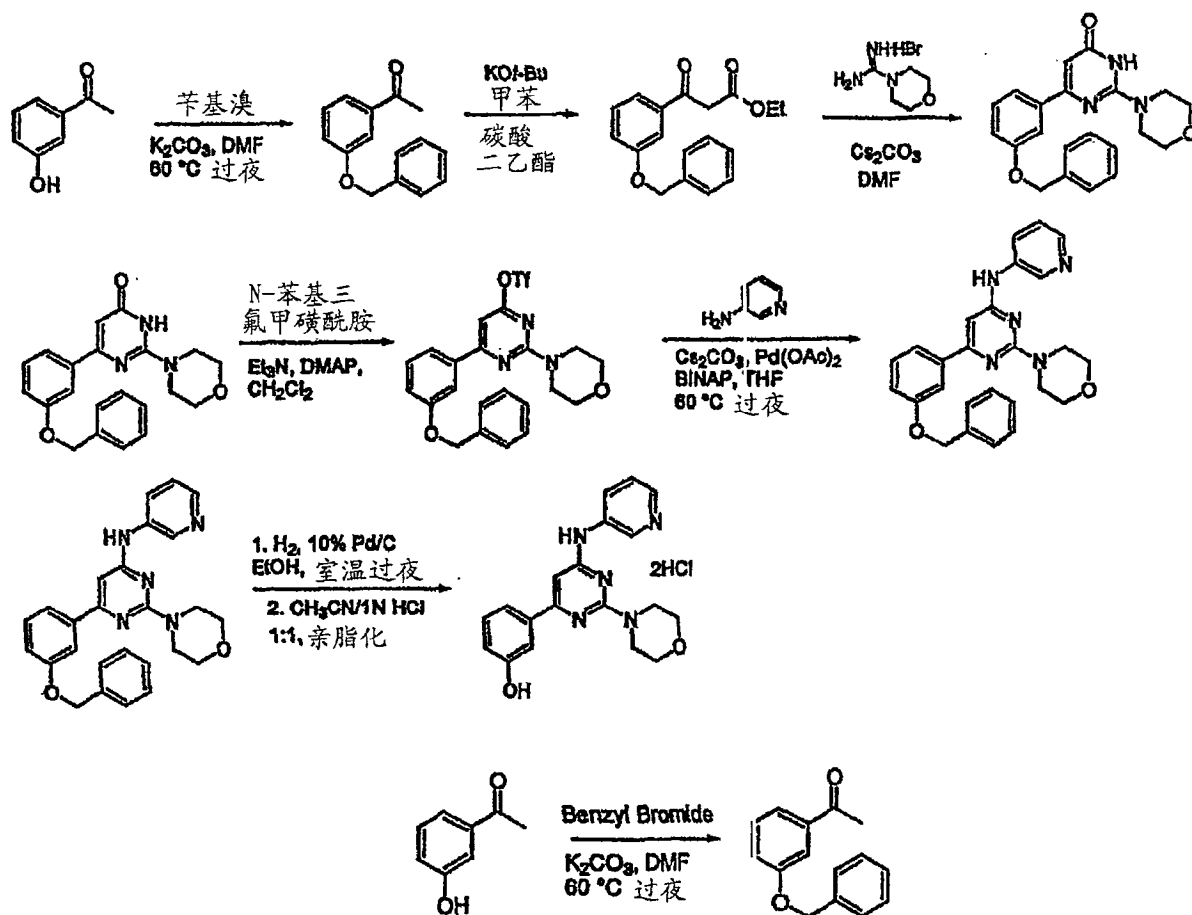
[0605] LC-MS(离子喷射,50eV, m/z) :389(M+H⁺)。

[0606] 方法 2

[0607] 溶液相合成 3-[2-吗啉-4-基-6-(3-吡啶基氨基)嘧啶-4-基]苯酚

[0608] 步骤 1 :

[0609]



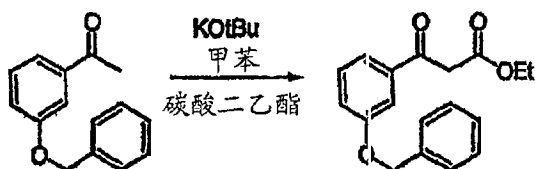
[0610] 向 3'-羟基苯乙酮 (1eq) 和苄基溴 (1.5eq) 在无水 DMF 的搅拌溶液中, 于 N_2 中, 以一份加入固体 K_2CO_3 (2eq)。60°C 搅拌反应混合物 3 天, 然后冷却至室温。减压蒸馏除去大部分 DMF。残余物溶于 EtOAc 中, 用 1N HCl, H_2O , 盐水洗涤, 并干燥 (Na_2SO_4)。减压蒸发出溶剂, 获得了一种棕色油, 为约 1 : 1 原料和所需产物的混合物。后者通过硅胶层析分离 (EtOAc/ 己烷, 1 : 1), 得到所需的 3'-苄氧基苯乙酮 (51%)。参见例如: Schmidhammer, H.; Brossi, A. R. *Org. Chem.* 1983, 48, 1469。

[0611] TLC (硅胶, 乙酸乙酯/己烷 1 : 2, 香草醛着色剂): $R_f = 0.58$ 橙棕色 (R_f 原料 = 0.28)。

[0612] 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 7.6-7.1 (9H, m), 5.11 (2H, s, CH_2Ph); 2.59 (3H, s, CH_3)。

[0613] 步骤 2:

[0614]



[0615] 在一个圆底烧瓶中, 在干燥和 N_2 气下, 投入叔丁醇钾 (2.2eq), 和加入无水甲苯。该悬浮液冷却至 0°C, 剧烈搅拌下, 通过滴液漏斗滴加 3'-苄氧基苯乙酮 (1eq) 和碳酸二乙酯 (2eq) 的甲苯溶液。滴加期间温度不应超过 10°C。滴加结束后, 室温搅拌反应混合物 1 小时, 然后 60°C 搅拌过夜。反应混合物冷却至室温, 用 1 : 10 的乙酸和水的混合物骤冷。滴加必须很慢, 骤冷必须保持温度低于 20°C。分离两相, 水相用 EtOAc ($\times 3$) 萃取。收集有机

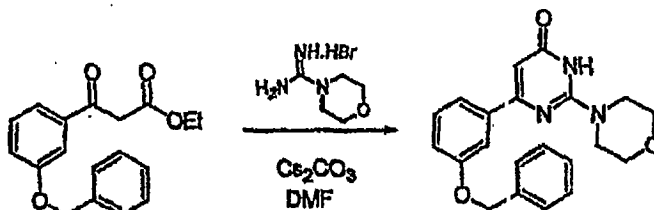
萃取液,并干燥 (Na_2SO_4)。减压蒸发除去溶剂,获得粗制 3-氧-3-[3-(苯基甲氧基)苯基]丙酸乙酯。该化合物不必进一步纯化可在下一步骤使用。

[0616] TLC(硅胶,乙酸乙酯/己烷 1 : 5,香草醛着色剂) : $R_f = 0.26$,淡橙棕色

[0617] LC-MS(离子喷射,50eV, m/z) :299 ($\text{M}+\text{H}^+$) ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) :7.6-7.1(9H, m) ; 5.10(2H, bs, CH_2Ph) ;4.21(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$ OCH_2) ;3.96(2H, s, COCH_2) ;1.25(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$, CH_3)。

[0618] 步骤 3 :

[0619]



[0620] 在一个圆底烧瓶中,在干燥和 N_2 气下,将 Cs_2CO_3 (1.5eq) 悬浮于无水 DMF 中。加入氢溴酸吗啉代甲脒 (1.2eq),随后加入 3-氧-3-[3-(苯基甲氧基)苯基]丙酸乙酯 (1eq)。115 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应混合物过夜,然后冷却至室温。减压蒸馏出 DMF,残余物溶于水,用 5% HCl 溶液中和。水相用 CH_2Cl_2 ($\times 5$) 产萃取。收集有机萃取液并干燥 (Na_2SO_4)。减压蒸发除去溶剂后,获得所需的 2-吗啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]-3-氢嘧啶-4-酮,为白色固体 (60%)。该粗产物的纯度已足够用于下一步骤,但也可用乙腈研碎进一步纯化。

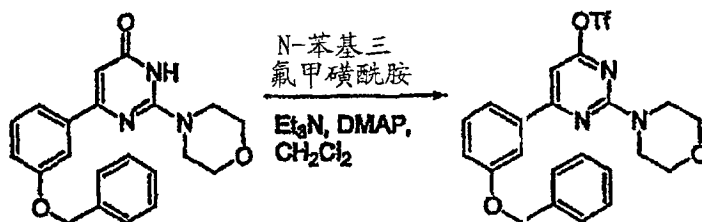
[0621] TLC(硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1 : 10) : $R_f = 0.32$ (原料的 $R_f = 0.9$)。

[0622] LC-MS(离子喷射,50eV, m/z) :364 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0623] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) :7.65-7.3(8H, m) ;7.06(1H, ddd, $J = 8.4, 2.7, 0.9\text{Hz}$) ; 6.25(1H, s) ;5.13(2H, s, CH_2Ph) ;3.83(8H, bs, 吗啉)。

[0624] 步骤 4 :

[0625]



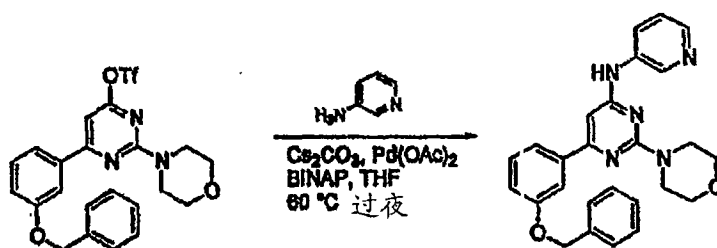
[0626] 在干燥并保持 N_2 气下,在一个圆底烧瓶中,将 2-吗啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]-3-氢嘧啶-4-酮 (1eq) 溶解于 CH_2Cl_2 。该化合物没有完全溶解。加入三乙胺 (1.4eq),随后加入 N-苯基三氟甲烷磺酰亚胺 (1.2eq) 和 DMAP (10mol%)。室温搅拌反应混合物过夜,获得亮橙色溶液。减压蒸发溶剂,残余物通过在硅胶层析纯化 (乙酸乙酯/己烷 1 : 5),获得 (99%) 所需的 2-吗啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]嘧啶-4-基(三氟甲基)磺酸酯。

[0627] TLC(硅胶, EtOAc/己烷 1 : 5) : $R_f = 0.31$ 。

[0628] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) :7.64(1H, dd, $J = 2.4, 1.5\text{Hz}$) ;7.55(1H, app. dt, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$) ;7.2-7.3(6H, m) ;7.12(1H, ddd, $J = 8.4, 2.4, 0.9\text{Hz}$) ;6.66(1H, s, 嘧啶 CH), 5.14(2H, s, CH_2Ph), 3.86(4H, bm, 吗啉) ;3.79(4H, m, 吗啉)。

[0629] 步骤 5 :

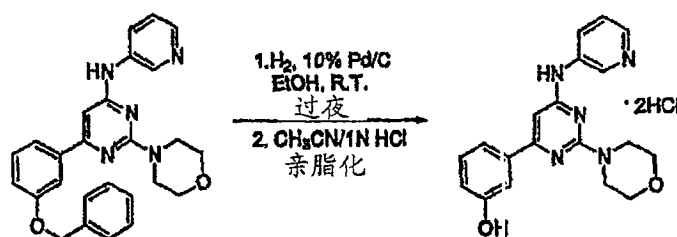
[0630]



[0631] 在干燥和保持 N_2 气下, 在一个圆底烧瓶中投入 Cs_2CO_3 (1.4eq), $Pd(OAc)_2$ (5mol%) 和 S-(−)-BINAP (1.5x mol Pd 催化剂)。用 N_2 吹扫该烧瓶约 5-10 分钟, 通过注射器加入 2-吗啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]嘧啶-4-基(三氟甲基)磺酸酯 (1eq) 的无水 THF (20mL) 的溶液, 随后一次加入 3-氨基吡啶 (2eq,)。该烧瓶装有回流冷凝器, 再用 N_2 吹扫 5 分钟, 反应混合物回流过夜。有效搅拌至关重要。将反应混合物冷却至室温, 减压蒸发溶剂。残余物用水 ($\times 2$) 洗涤, 并用甲醇研碎, 获得所需 {2-吗啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]嘧啶-4-基}-3-吡啶基胺。

[0632] 步骤 6 :

[0633]



[0634] 在一个圆底烧瓶中, 将 {2-吗啉-4-基-6-[3-(苯基甲氧基)苯基]嘧啶-4-基}-3-吡啶基胺 (1eq) 悬浮于乙醇中, 用 N_2 吹扫。加入 10% Pd/C (20 重量%)。对该烧瓶抽真空并充入 H_2 (含在一气球中) 五次, 然后在 H_2 下搅拌反应混合物 20 小时。用硅藻土垫过滤除去催化剂, 用 EtOH, MeOH, CH_2Cl_2 和乙腈彻底洗涤 (使用约 1 升溶剂混合物, 确保产物完全溶解)。减压蒸发溶剂, 残余物通过反相色谱纯化 (缓冲液 A : 0.1% TFA 的水溶液, 缓冲液 B : 0.1% TFA 的 CH_3CN 溶液; 柱: 水, C18, 47 \times 300mm; 梯度: 1.1%, 10% -60% B, 45 分钟内)。获得的游离碱从 1 : 1 乙腈和 1N HCl 混合物中冻干, 获得所需的 3-[2-吗啉-4-基-6-(3-吡啶基氨基)嘧啶-4-基]苯酚, 为二盐酸盐。光谱数据如下: HPLC : (缓冲液 A : 0.1% TFA 的水溶液, 缓冲液 B : 0.1% TFA 的 CH_3CN 溶液; 柱: 水, C18, 4.6 \times 250mm; 梯度: 4.2%, 5% -80% B, 18 分析内) $R_t = 4.47$ 。

[0635] LC-MS (离子喷射, 50eV, m/z) : 350 (M+H⁺)。

[0636] 1H NMR (DMSO+D₂O, 300MHz) : 9.22 (1H, bs), 8.37 (2H, app d, J = 5.7), 7.79 (1H, dd, J = 7.2, 5.4), 7.43 (2H, m), 7.30 (1H, app t, J = 7.5), 6.89 (1H, dd, J = 7.0, 2.1), 6.59 (1H, s), 3.6-3.8 (8H, m)。

[0637] 按照上面方法 1 和 2 所述的合成方法, 合成下面实施例的化合物。前体易为本领域技术人员理解, 并可从 Aldrich (Milwaukee, WI), AcrosOrganics (Pittsburgh, PA), Biosynth International (Naperville, IL), Asymchem International, Inc. (Durham, NC) Maybridge Chemical Company Ltd. (Cornwall) 和 / 或 UK Peakdale Molecular (High

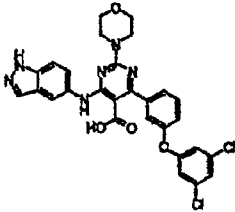
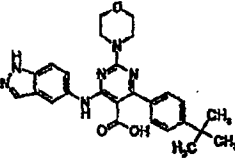
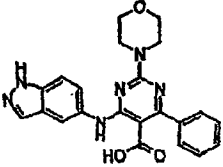
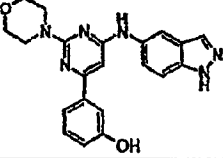
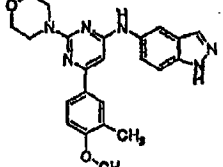
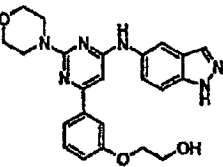
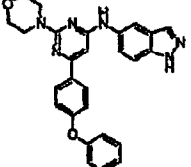
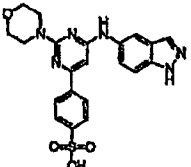
Peak, UK) 获得。

[0638] 采用 ACD/Name v. 5.04, 2001 和 ChemInovation Software, Inc. 的 Nomenclator (v. 6.0), 命名这些化合物。

[0639]

实施例	结构式	命名	LC/MS m/z (MH+)
2		N-[6-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶烯-6-基)-2-N 吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-6-胺	431.5
3		4-(3-羟基苯基)-6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧酸	433.4
4		4-[3-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧酸	477.5
5		4-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-吗啉-4-基-6-(4-苯氧基苯基)嘧啶-5-羧酸	509.5
6		4-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶烯-6-基)-6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧酸	475.5
7		4-(1H-吡啶-5-基氨基)-6-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧酸	495.5
8		4-[3-(4-叔丁基苯氧基)苯基]-6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧基	565.6

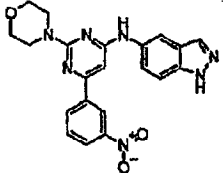
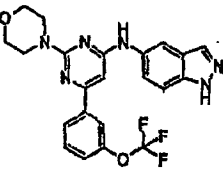
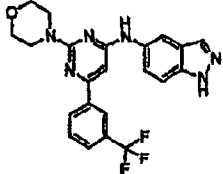
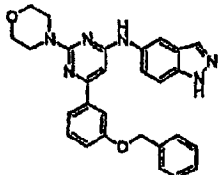
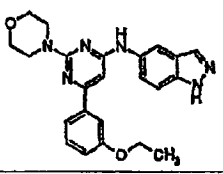
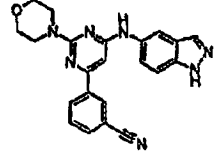
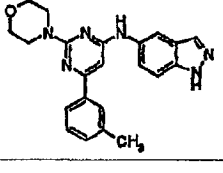
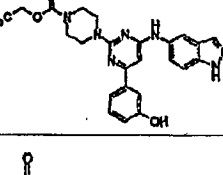
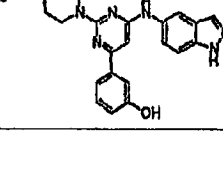
[0640]

9		4-[3-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-6-(1H-咪唑-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧酸	578.4
10		4-(4-叔丁基苯基)-6-(1H-咪唑-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧酸	473.5
11		4-(1H-咪唑-5-基氨基)-2-吗啉-4-基-6-苯基嘧啶-5-羧酸	417.4
11a			
12		N-[6-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-咪唑-5-胺	417.5
13		2-{3-[6-(1H-咪唑-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯氧基}乙醇	433.5
14		N-[2-吗啉-4-基-6-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基]-1H-咪唑-5-胺	465.5
15		N-{6-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-5-胺	451.5

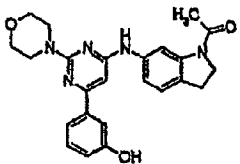
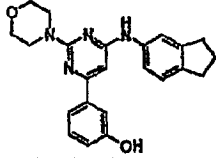
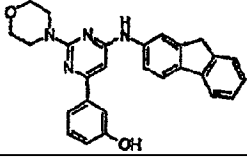
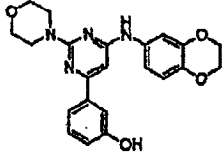
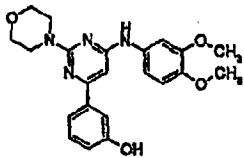
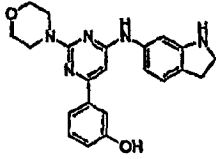
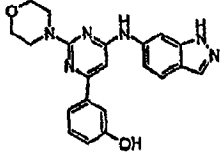
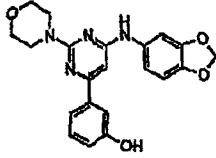
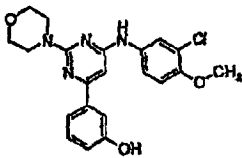
[0641]

16		N-[6-[3-(4-叔丁基苯氧基)苯基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	521.6
17		N-[6-[3-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	534.4
18		N-[6-(4-叔丁基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	429.5
19		N-(2-吗啉-4-基-6-苯基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺	373.4
20		4-[6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	389.4
21		N-[6-(3-氟苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	391.4
22		N-[6-(4-氟苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	391.4
23		N[6-(2-氟苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	391.4
24		N-[6-(3-氯苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	407.9

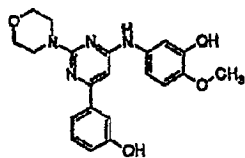
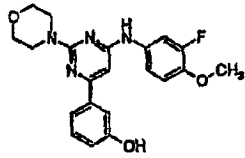
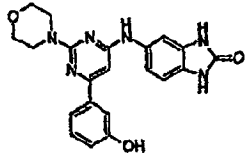
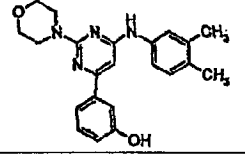
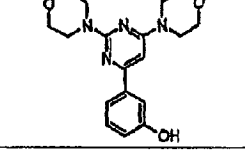
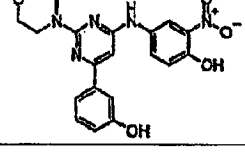
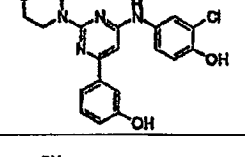
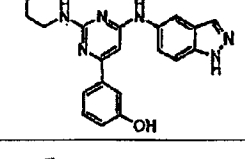
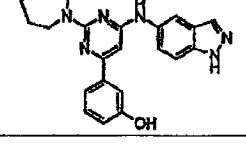
[0642]

25		N-[2-吗啉-4-基-6-(3-硝基苯基)嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	418.4
26		N-{2-吗啉-4-基-6-[3-三氟甲氧基]苯基}嘧啶-4-基}-1H-吡啶-5-胺	457.4
27		N-{2-吗啉-4-基-6-[3-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-5-胺	441.4
28		N-{6-[3-(苄氧基)苯基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}-1H-吡啶-5-胺	479.6
29		N-[6-(3-乙氧基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	417.5
30		3-[6-(1 H-吡啶-5-基氨基)-3-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯并脒	398.4
31		N-[6-(3-甲基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	387.5
32		4-[4-(3-羟基苯基)-6-(1H-吡啶-5-基氨基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-羧基乙酯	460.5
33		3-[2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-(1H-吡啶-5-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	430.5

[0643]

34		3-[6-[(1-乙酰基-2,3-二氢吲哚-6-基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	432.5
35		3-[6-(2,3-二氢-1H-茛-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	389.5
36		3-[6-(9H-芴-2-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	437.5
37		3-[6-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶烯-6-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	407.4
38		3-[6-[(3,4-二甲氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	409.5
39		3-[6-(2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	390.
40		3-[6-(1H-吲哚-6-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	389.4
41		3-[6-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯(dioxol)-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	393.4
42		3-[6-[(3-氯-4-甲氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	413.9

[0644]

43		5-[[6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]氨基-2-甲氧基苯酚	395.4
44		3-[6-[(3-氟-4-甲氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	397.4
45		5-[[6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]氨基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	405.4
46		3-[6-[(3,4-二甲基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	377.5
47		3-(2,6-二吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	343.4
48		4-[[6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基氨基]-2-硝基苯酚	410.4
49		2-氯-4-[[6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基氨基]苯酚	399.8
50		3-[6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-[(2-甲氧基乙基)氨基]嘧啶-4-基]苯酚	377.4
51		3-[2-azepan-1-基-6-(1H-吡啶-5-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	401.5

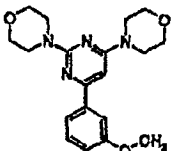
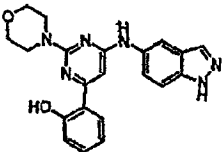
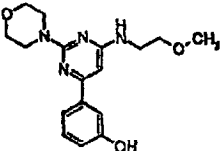
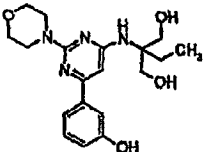
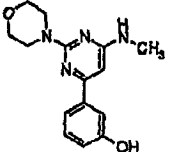
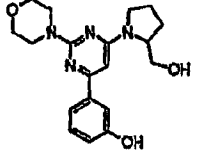
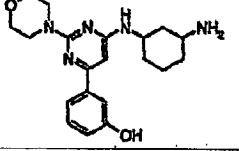
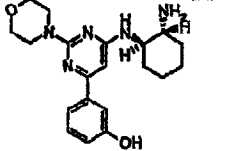
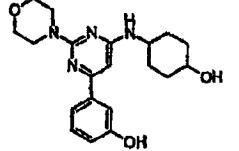
[0645]

52		3-[2-(1,4-diazepan-1-基)-6-(1H-吡啶-5-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	402.5
53		3-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-6-(1H-吡啶-5-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	417.5
54		3-[6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-硫代吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	405.5
55		N-[6-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-5-胺	403.5
56		3-{6-[(4-甲基苄基)(吡啶-2-基甲基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	468.6
57		3-{2-吗啉-4-基-6-[(2-吡啶-4-基乙基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	378.4
58		3-{6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	380.4
59		3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	350.4
60		3-[6-(二苄基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	453.6

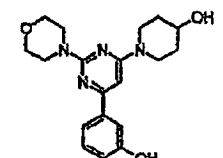
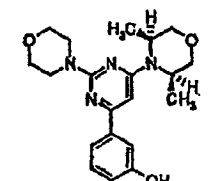
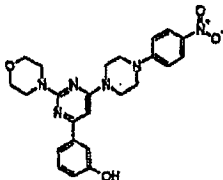
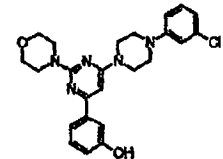
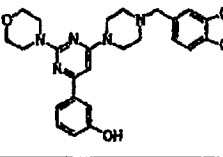
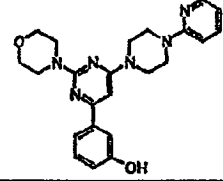
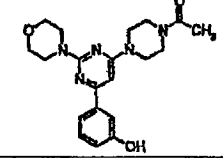
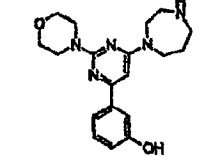
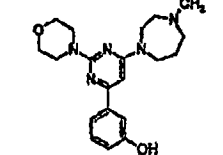
[0646]

61		3-{6-[苄基(1,3-噻唑-2-基甲基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	460.6
62		3-(2-吗啉-4-基-6-{[(1R)-1-苯基乙基]氨基}嘧啶-4-基)苯酚	377.5
63		3-(6-苯胺基-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	349.4
64		3-{2-吗啉-4-基-6-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	439.5
65		3-{6-[(4-丁氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	421.5
66		3-(2-吗啉-4-基-6-[[4-(苯氧基)苯基]氨基]嘧啶-4-基)苯酚	435.5
67		3-(6-[[4-(羟基)苯基]氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	449.6
68		3-[6-(1H-苯并咪唑-6-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	389.4
69		4-[4-(3-羟基苯基)-6-(1H-吡啶-5-基氨基)嘧啶-基]哌嗪-1-甲醛(carbaldehyde)	416.5
70		3-[6-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯甲酸甲酯	431.5

[0647]

71		4-[4-(3-甲氧基苯基)]-6-吗啉-4-基嘧啶-2-基]吗啉	357.4
72		2-[6-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	389.4
73		3-{6-[(2-甲氧基乙基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	331.4
74		2-乙基-2-{{6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}氨基}丙烷-1,3-二醇	375.4
75		3-[6-(甲基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	287.3
76		3-{6-[2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	357.4
77		3-{6-[(3-氨基环己基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	370.5
78		3-(6-{{[1R,2R]-2-氨基环己基}氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	370.5
79		3-{6-[(4-羟基环己基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	371.4

[0648]

80		1-[6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]哌啶-4-醇	357.4
81		3-(6-[(3R,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	371.4
82		3-(2-吗啉-4-基-6-[4-(4-硝基苯基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基)苯酚	463.5
83		3-(6-[4-(3-氯苯基)哌啶-1-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	453.0
84		3-(6-[4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯(间二氧杂环戊烯)-5-基甲基)哌啶-1-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	476.5
85		3-[2-吗啉-4-基-6-(4-哌啶-2-基哌啶-1-基)嘧啶-4-基]苯酚	419.5
86		3-[6-(4-乙酰基哌啶-1-基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	384.4
87		3-[6-(1,4-diazepan-1-基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	356.4
88		3-[6-(4-甲基-1,4-diazepan-1-基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	370.5

[0649]

89		3-{2-吗啉-4-基-6-(吡啶-2-基甲基)氨基}嘧啶-4-基}苯酚	364.4
90		3-{2-吗啉-4-基-6-[(吡啶-3-基甲基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	364.4
91		3-{2-吗啉-4-基-6-[(吡啶-4-基甲基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	364.4
92		3-{2-吗啉-4-基-6-[(2-吡啶-2-基乙基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	378.4
93		3-{2-吗啉-4-基-6-[(2-吡啶-3-基甲基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	378.4
94		3-(6-{(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)氨基}-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	381.4
95		3-{6-[(4-甲基苄基)(吡啶-3-基甲基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	468.6
96		3-(6-{[二(2,4-二甲基苯基)甲基]氨基}-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	495.6
97		3-(6-[(2-甲氧基苄基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	379.4

[0650]

98		3-{6-[(3-甲氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	379.4
99		3-{6-[(4-甲氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	379.4
100		3-{6-[(2,4-甲氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	409.5
101		3-{6-[(2,5-甲氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	409.5
102		3-{6-[(2,3-二甲氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	409.5
103		3-{6-[(2-乙氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	393.5
104		3-{6-[(4-乙氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	393.5
105		3-{6-[(2,5-二乙氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	437.5
106		3-{6-[(2-甲氧基-6-甲基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	393.5

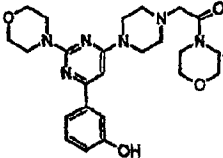
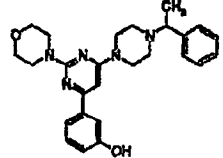
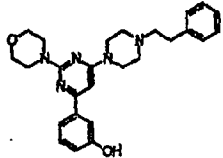
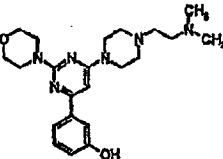
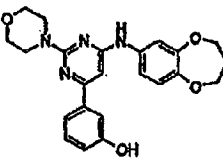
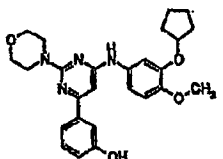
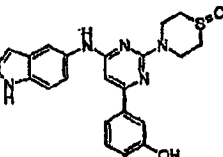
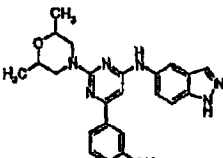
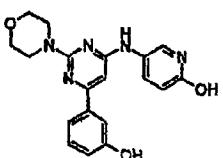
[0651]

107		3-{2-吗啉-4-基-6-[(3-苯氧基苯基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	441.5
108		3-{2-吗啉-4-基-6-[(4-苯氧基苯基)氨基]嘧啶-4-基}苯酚	441.5
109		3-(6-{[3-(3-苯氧基)苯基]氨基}-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	455.5
110		3-{6-[(4-甲氧基二苯并[b,d]呋喃-3-基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	469.5
111		2-[[6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基氨基]苯酚	365.4
112		3-(6-[(3-羟基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	365.4
113		3-{6-[(4-羟基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	365.4
114		4-氯-2-[[6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基氨基]苯酚	399.8
115		4-[[6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基氨基]-1,1'-双苯酚-4	441.5

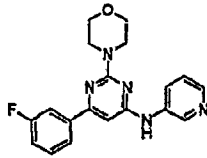
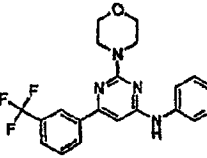
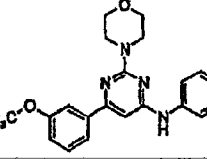
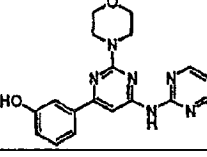
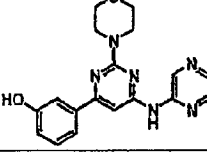
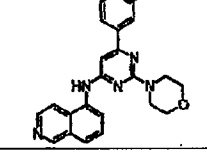
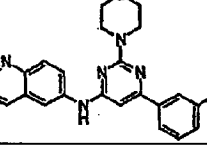
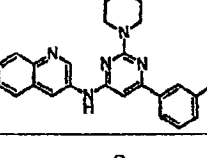
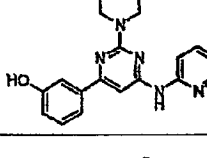
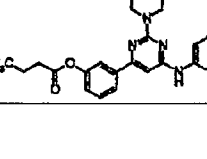
[0652]

116		3-{6-[(4-苯胺基-2-甲氧基苯基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	470.5
117		3-{6-[(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氨基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	431.5
118		N-(4-乙氧基-3-[[6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]氨基]苯基)乙酰胺	450.5
119		3-[6-(1H-1,2,3-苯并三唑-6-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	390.4
120		2-甲氧基-5-[(2-吗啉-4-基-6-苯基嘧啶-4-基)氨基]苯酚	379.4
121		3-(6-氨基-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	273.3
122		N-{2-吗啉-4-基-6-[3-(2-哌嗪-1-基乙氧基)苯基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-5-胺	500.6
123		4-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-5-羧酸	408.4
124		3-{6-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}苯酚	448.5

[0653]

125		3-{2-吗啉-4-基-6-[4-(2-吗啉-4-基-2-氧乙基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}苯酚	469.6
126		3-{2-吗啉-4-基-6-[4-(1-苯基乙基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}苯酚	446.6
127		3-{2-吗啉-4-基-6-[4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}苯酚	446.6
128		3-(6-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基}-2-吗啉-4-基)嘧啶-4-基)苯酚	413.5
129		3-[6-(3,4-二氢-2H-1,5-苯并dioxepin-7-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	421.5
130		3-(6-{[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]氨基}-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	463.5
131		3-[6-(1H-吲哚-5-基氨基)-2-(1-oxidithio吗啉-4-基嘧啶-4-基)苯酚	421.5
132		3-[2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-6-(1H-吲哚-5-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	417.5
133		5-{{6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基}氨基}吡啶-2-醇	366.4

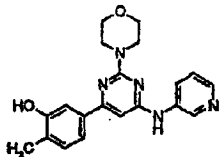
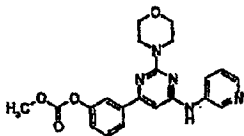
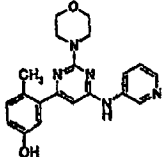
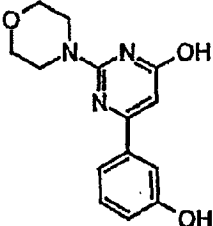
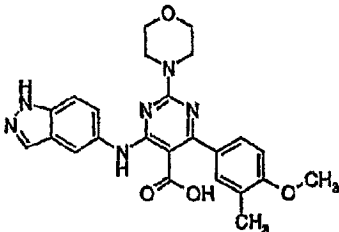
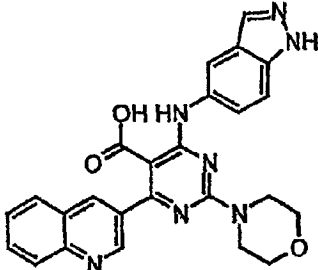
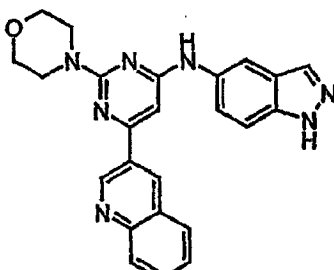
[0654]

134		6-(3-氟苯基)-2-吗啉-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-4-胺	352.4
135		2-吗啉-4-基-N-吡啶-3-基-6-[3-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-胺	402.4
136		6-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-4-胺	364.4
137		3-[2-吗啉-4-基-6-(嘧啶-2-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	351.4
138		3-[2-吗啉-4-基-6-(咪唑-2-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	351.4
139		3-[6-(喹啉-5-基氨基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基]苯酚	400.5
140		3-[2-吗啉-4-基-6-(喹啉-6-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	400.5
141		3-[2-吗啉-4-基-6-N(喹啉-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	400.5
142		3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	350.4
143		3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯基丁酸酯	420.5

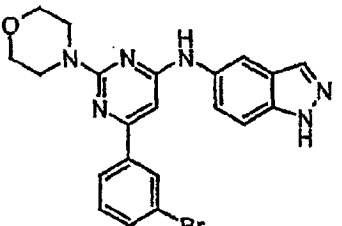
[0655]

144		3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基]苯基乙酸酯	392.4
145		3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基]苯基戊酸酯	434.5
146		3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基]苯基 2-甲基丙酸酯	420.5
147		6-(3-氨基苯基)-2-吗啉-4-基-吡啶-3-基氨基-4-胺	349.4
148		2-氟-3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基]苯酚	368.4
149		3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基]苯基 valinate	449.5
150		2-氯-5-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基]苯酚	384.8
151		N-[3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基]苯基]甲磺酰胺	427.5
152		4-氟-3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基]苯酚	368.4
153		4-溴-3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基]苯酚	429.3

[0656]

154		2-甲基-5-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	364.4
155		3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯基碳酸甲酯	408.4
156		4-甲基-3-[2-吗啉-4-基-6-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]苯酚	364.4
157		6-(3-羟基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-醇	274.3
158		4-(1H-吲哚-5-基氨基)-6-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-5-羧酸	461
159		4-(1H-吲哚-5-基氨基)-2-吗啉-4-基-6-喹啉-3-嘧啶-5-羧酸	468
160		N-(2-吗啉-4-基-6-喹啉-3-基嘧啶-4-基)-1H-吲哚-5-胺	424

[0657]

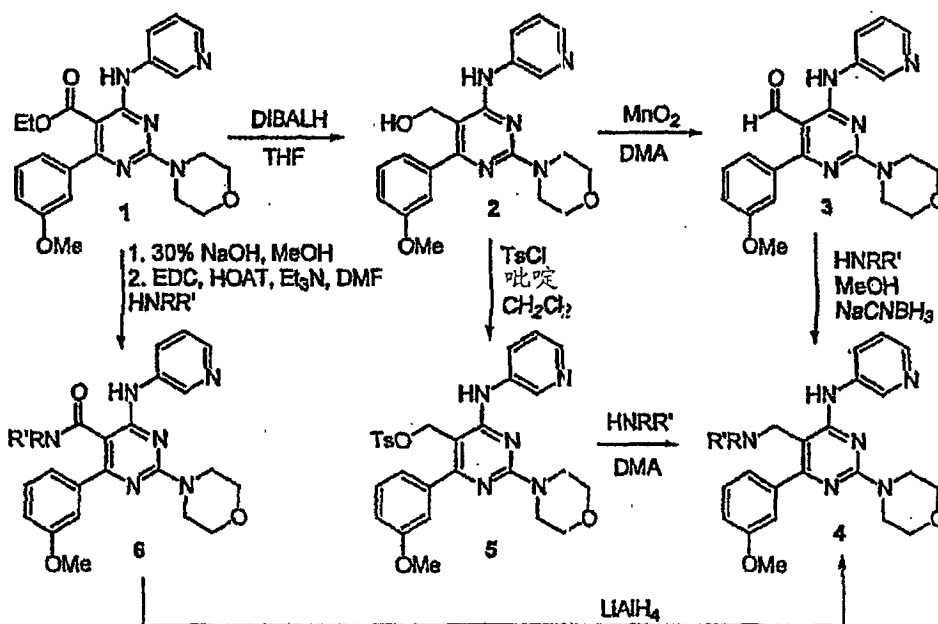
161		N-[6-(3-溴苯基)-2-吗啉-4-基咪唑-4-基]-1H-咪唑-5-胺	452
-----	---	--	-----

[0658] 实施例 162

[0659] 4- 取代的嘧啶基化合物

[0660] 如以下方案 1 所示, 由 4- 酯分子开始, 在嘧啶基核进行修饰。可将酯 1 还原为醇 2, 然后再氧化为相应的乙醛 3。可采用乙醛作为伯胺或仲胺还原胺化的基质, 提供了 4- 烷基 (或二烷基) 氨基甲基取代的嘧啶 4 (下面给出的代表性方法)。作为另一条路线, 可将醇 2 转变为良好的离去基如甲磺酸酯 (mesylate), 甲苯磺酸酯 (5) 三氟甲磺酸盐等, 与合适的亲核剂如伯胺或仲胺, 醇, 硫醇基。作为又一条路线, 可水解酯成为羧酸, 而容易与各种伯胺和仲胺偶联, 获得 4- 酰胺 6。还原酰胺可提供所需的 4- 烷基 (或二烷基) 氨基甲基取代的嘧啶 4 (参见方案 1)。化合物 1 和其类似物可通过基本上与这类化合物固相合成所用相同方式获得 (在芳基化步骤也可采用其他已知试剂如 CAN), 即合适的醛与乙酰乙酸乙酯 Knoevenagel 缩合, 随后用 DDQ 氧化二氢嘧啶核。

[0661]



[0662] 方案 1

[0663] 合成 { [6-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基-4-(3-吡啶基氨基)嘧啶-5-基] 甲基 } 二烷基胺的常规方法。

[0664] [6-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基-4-(3-吡啶基氨基)嘧啶-5-基] 甲醛 (3)

[0665] 将酯 1 悬浮于 THF 中, 通过注射器滴加 DIBALH (1.6N 的 THF 溶液, 3eq)。50°C 搅拌反应混合物过夜, 然后冷却至室温, 用水骤冷。过滤出产物 2 沉淀, 干燥, 在下一步骤使用。将醇 2 溶解于 DMA 中, 加入 MnO₂ (xs)。室温搅拌反应混合物过夜, 过滤除去固体。将所得澄清溶液减压蒸馏除去溶剂, 加入水。过滤所获得的沉淀, 用更多水研碎, 获得醛 3, 不必进一

步纯化。

[0666] {[6-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基-4-(3-吡啶基氨基嘧啶-5-基)甲基]二烷基胺(4)}

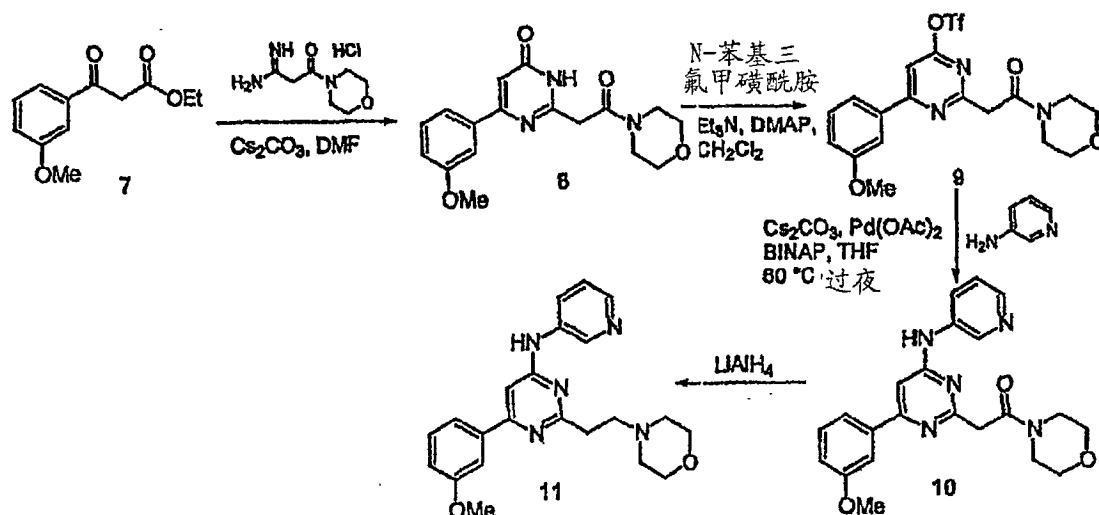
[0667] 将醛 3 (1eq), 所需的胺 (2.5-3eq) 和 NaCNBH_3 的混合物在 MeOH 中回流过夜。冷却该反应混合物至室温, 加入 2N Na_2CO_3 水溶液。搅拌混合物 1 小时, 用氯仿萃取数次。收集有机萃取液并干燥 (Na_2SO_4)。蒸发除去溶剂, 并通过反相制备型 HPLC 纯化残余物, 得到所需的化合物 4。

[0668] 实施例 163

[0669] 具有 2-位碳-碳连接的嘧啶基化合物

[0670] 在与合适取代的乙酸苯酰的环化反应中使用各种脒可提供在 2-位有碳-碳连接的嘧啶。下面方案 2 和 3 给出了某些例子。所需的脒可购得, 或通过本领域技术人员已知的方法从购得的前体获得。

[0671]



[0672] 方案 2

[0673] 6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-吗啉-4-基-2-氧乙基)-3-氢嘧啶-4-酮 (8)

[0674] 在干燥并保持在 N_2 气下的圆底烧瓶中, 将 Cs_2CO_3 (1.5eq) 悬浮于无水 DMF 中。加入盐酸 3-吗啉-4-基-3-氧丙脒 (1.2eq), 随后加入 3-(3-甲氧基苯基)-3-氧丙酸乙酯 7 (1eq)。115°C 搅拌反应混合物过夜, 然后冷却至室温。减压蒸馏除去 DMF, 残余物溶解于水, 用 5% HCl 溶液中和。然后用 CH_2Cl_2 ($\times 5$) 萃取水相。收集有机萃取液并干燥 (Na_2SO_4)。减压蒸发除去溶剂后, 获得所需的 6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-吗啉-4-基-2-氧乙基)-3-氢嘧啶-4-酮 8。

[0675] 6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-吗啉-4-基-2-氧乙基)嘧啶-4-基(三氟甲基)磺酸酯 (9)

[0676] 在干燥并保持在 N_2 气下的圆底烧瓶中, 将 6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-吗啉-4-基-2-氧乙基)-3-氢嘧啶-4-酮 8 (1eq) 溶解于 CH_2Cl_2 中。加入三乙胺 (1.4eq), 随后加入 N-苯基三氟甲磺酰亚胺 (1.2eq) 和 DMAP (10mol%)。室温搅拌反应混合物过夜。减压蒸馏溶剂, 残余物通过硅胶层析纯化 (乙酸乙酯/己烷 1:5), 获得所需 6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-吗啉-4-基-2-氧乙基)嘧啶-4-基(三氟甲基)磺酸酯 9。

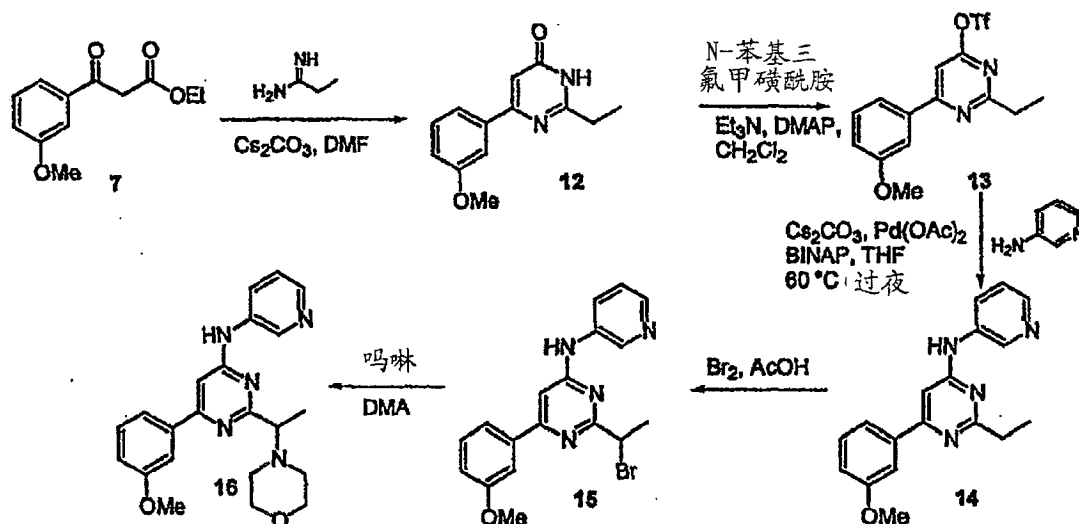
[0677] 2-[6-(3-甲氧基苯基)-4-(3-吡啶基氨基嘧啶-2-基)]-1-吗啉-4-基乙-1-酮 (10)

[0678] 在干燥并保持在 N_2 气下的圆底烧瓶中投入 Cs_2CO_3 (1.4eq), $Pd(OAc)_2$ (5mol%) 和 S-(-)-BINAP (7.5mol%)。烧瓶用 N_2 吹扫约 5-10 分钟,通过注射其加入化合物 9 (1eq) 的无水 THF 溶液,随后一次加入 3-氨基吡啶 (2eq)。该烧瓶装有回流冷凝器,再用 N_2 吹扫 5 分钟,反应混合物回流过夜。冷却反应混合物至室温,减压蒸馏掉溶剂。残余物用水 ($\times 2$) 洗涤,用甲醇研碎,获得 2-[6-(3-甲氧基苯基)-4-(3-吡啶基氨基)嘧啶-2-基]-1-吗啉-4-基乙-1-酮 10。

[0679] [6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-吗啉-4-基乙基)嘧啶-4-基]-3-吡啶基胺 (11)

[0680] 在干燥圆底烧瓶中投入 $LiAlH_4$ (4eq), 加入无水 THF。将悬浮液冷却至 $0^\circ C$, 滴加化合物 10 的 THF 溶液。室温搅拌反应混合物 4 小时, 然后冷却至 $0^\circ C$, 并用水骤冷, 随后再用 10% NaOH 和水萃取。搅拌混合物过夜, 过滤萃取固体。用 CH_2Cl_2 萃取水相, 收集有机萃取液并干燥 (Na_2SO_4)。减压蒸发萃取溶剂后, 用反相制备型 HPLC 纯化, 获得 [6-(3-甲氧基苯基)-2-(2-吗啉-4-基乙基)嘧啶-4-基]-3-吡啶基胺 11。

[0681]



[0682] 方案 3

[0683] 2-(溴乙基)-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基 1-3-吡啶基胺 (15)

[0684] 将 [2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]-3-吡啶基胺 14 (采用类似于前面所述的方法合成) (1eq) 溶解于乙酸中, 然后加入乙酸钠 (2eq)。向该混合物中滴加溴 (1eq) 的乙酸溶液。室温搅拌反应物 3 小时。减压浓缩反应混合物, 加入水, 该溶液用 Na_2CO_3 饱和溶液碱化 (pH=10-11)。产物 15 用粗布过滤, 干燥, 在下一步骤使用。

[0685] [6-(3-甲氧基苯基)-2-(吗啉-4-基乙基)嘧啶-4-基]-3-吡啶基胺 (16)

[0686] 将化合物 15 (1eq) 溶解于 3ml 二甲基乙酰胺中, 加入吗啉 (5eq)。 $60^\circ C$ 搅拌反应混合物 4 小时, 然后冷却至室温。在混合物中加入水, 粗布过滤, 用水洗涤, 通过反相制备型 HPLC 纯化, 获得 [6-(3-甲氧基苯基)-2-(吗啉-4-基乙基)嘧啶-4-基]-3-吡啶基胺 16。

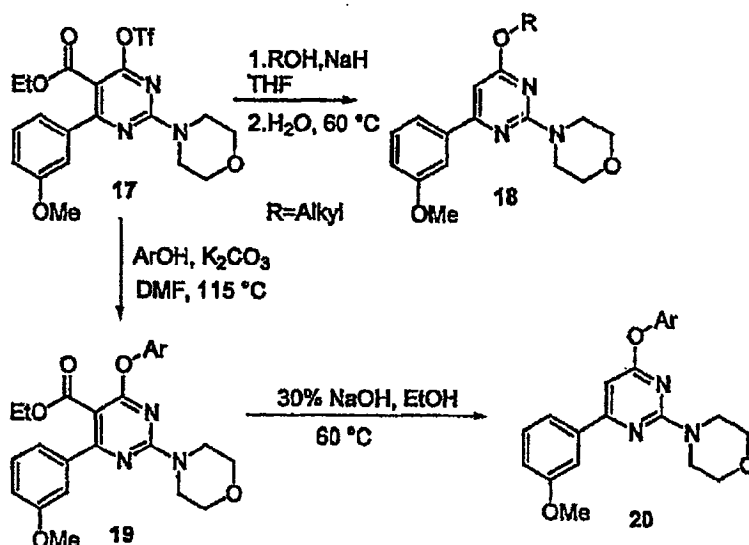
[0687] 实施例 164

[0688] 4-C 和 4-O 取代的嘧啶基化合物

[0689] 在 4-位的取代并不限于实施例 163 所述的氨基。4-位也可以有一个氧或碳连

接。采用本领域技术人员已知的标准方法（即 SNAr , Mitsunobu, Suzuki, Stille, Heck and Sonogashira couplings), 并提供下面方案 4 和 5 举例的方法, 获得醚和 4-芳基, 烷基或 4-取代的烷基嘧啶。

[0690]



[0691] 方案 4

[0692] 合成 4-烷氧基-6-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶 (18) 的常规方法

[0693] 将 NaH (60% 矿物油中, -1.2eq) 悬浮于无水 NMP 中, 加入所需的醇 (1eq)。室温搅拌反应混合物 1 小时, 然后一次加入三氟甲磺酸盐 17, 混合物在 100°C 加热 2 小时。反应物冷却至室温, 用水骤冷, 在 60°C 加热。用 CH_2Cl_2 萃取水, 使有机萃取液干燥 (Na_2SO_4), 蒸发, 并通过反相制备型 HPLC 纯化, 获得化合物 18。

[0694] 合成 6-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基-4-芳基 (或杂芳基) 氧嘧啶 (20) 的常规方法

[0695] 将所需的羟基取代的芳基或杂芳基化合物 (1eq) 和三氟甲磺酸盐 17 (1eq) 溶解于 DMF 中, 一次加入固体 K_2CO_3 (2eq)。 115°C 加热反应混合物过夜。反应混合物冷却至室温, 蒸馏除去大部分 DMF, 残余物中加入水, 获得沉淀物。过滤获得固体, 干燥, 并通过反相制备型 HPLC 纯化, 获得化合物 19。将酯 9 溶解于 EtOH 和 30% NaOH 的混合物 (1 : 1) 中, 60°C 加热溶液过夜。溶液冷却至室温并浓缩。通过反相制备型 HPLC 纯化, 获得化合物 20。

[0696] Suzuki 偶联的常规方法: 合成 3-甲氧基-1-(2-吗啉-4-基-6-芳基 (或杂芳基) 嘧啶-4-基) 苯 (22)

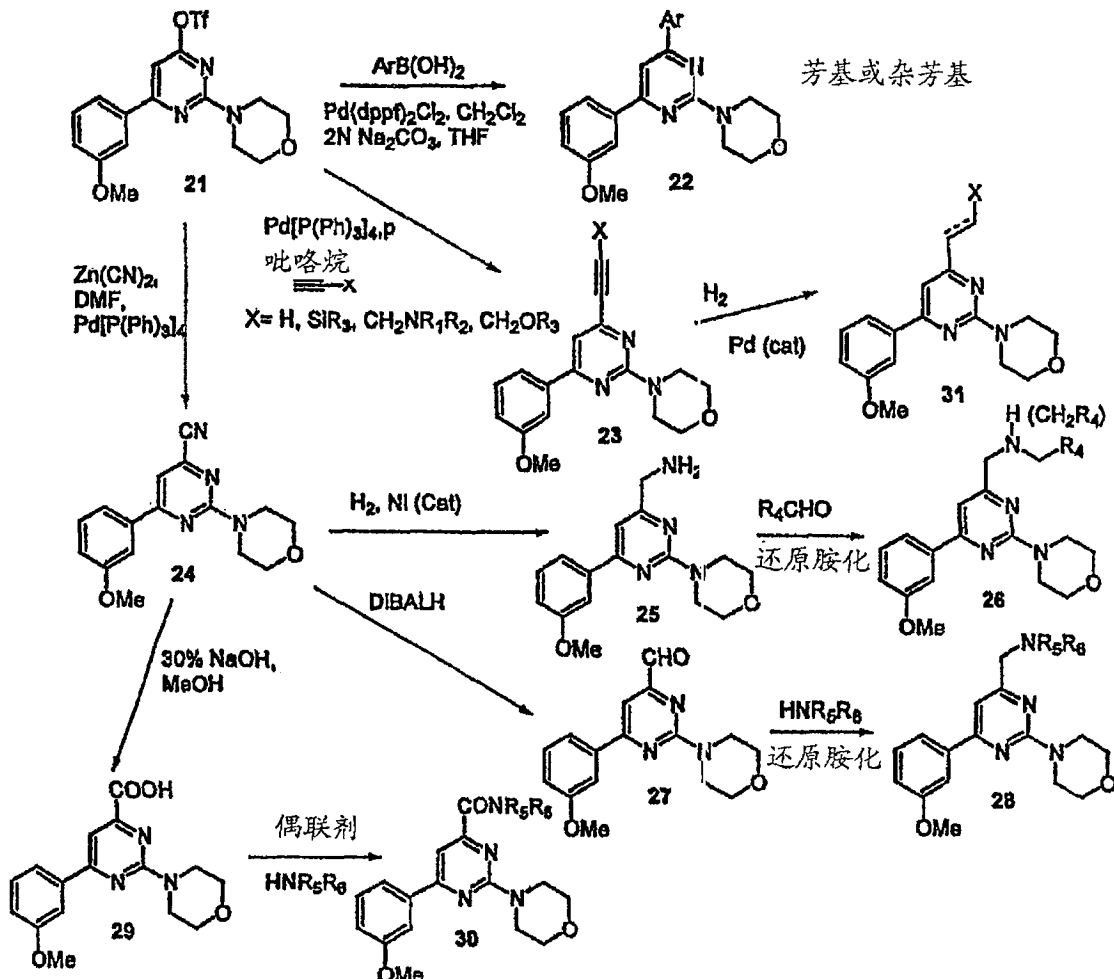
[0697] 在一个圆底烧瓶中投入 2N Na_2CO_3 溶液 (4eq) 和 THF, 通过分散管用 N_2 吹扫该混合物。顺序加入三氟甲磺酸盐 21 (1eq) 和所需的硼酸或硼酸盐 (1.2eq), 随后加入 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (2.5mol%)。反应混合物回流过夜, 冷却至室温, 并用 EtOAc 稀释。分离两相, 有机相用 2N Na_2CO_3 水溶液, 盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4)。减压蒸发出溶剂, 并通过硅胶柱层析纯化, 获得需要的产物 22。

[0698] Sonogashira 偶联的常规方法: 合成 3-甲氧基-1-(2-吗啉-4-基-6-炔基嘧啶-4-基) 苯 (23)

[0699] 在一个圆底烧瓶投入 THF, 用分散管氮气吹扫溶剂 10 分钟。加入炔 (1eq),

吡咯烷 (2eq) 和三氟甲磺酸盐 21(1eq), 同时将氮气鼓泡通过该溶液。最后加入 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (2.5mol%), 停止吹扫。该烧瓶装有回流冷凝器, 反应混合物在氮气中回流过夜, 然后冷却至室温。蒸发掉 THF, 残余物用水和醚研碎, 并通过反相制备型 HPLC 纯化, 获得产物 23。

[0700]



[0701] 方案 5

[0702] 6-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-腈 (24)

[0703] 在干燥圆底烧瓶中投入三氟甲磺酸盐 21(1eq) 和氰化锌 (2eq), 加入 DMF。氮气鼓泡通过该溶液 5 分钟, 一次加入 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ 。90°C 搅拌反应混合物过夜。冷却至室温后, 加入饱和 NaHCO_3 , 用 EtOAc 萃取混合物。收集有机萃取液并干燥 (Na_2SO_4)。减压蒸发出溶剂后, 通过硅胶柱层析纯化 (10% 甲醇的二氯甲烷溶液), 提供需要的产物 24。

[0704] 6-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-羧酸 (29)

[0705] 将化合物 24 溶于 1 : 1 的 EtOH 和 30% NaOH 水溶液的混合液中。加热该溶液到 100°C 2 小时。混合物冷却至室温, 浓缩并用 1N HCl 中和。由此形成的沉淀用水洗涤两次后干燥, 获得需要的产物 25。

[0706] 合成 N,N'-二取代的 [6-(3-甲氧基苯基)-2-吗啉-4-基嘧啶-4-基] 羧酰胺 (30)

[0707] 将羧酸 29(1eq) 悬浮在 DMF 中。加入 Et_3N (2eq) 和所需的胺 (1.3eq), 随后加入 EDC(1.2eq) 和 HOAT(1.2eq)。在室温搅拌反应混合物 2 天。加入水, 用 EtOAc 萃取该混合

物。残余物用制备型 HPLC 纯化, 获得需要的产物 30。

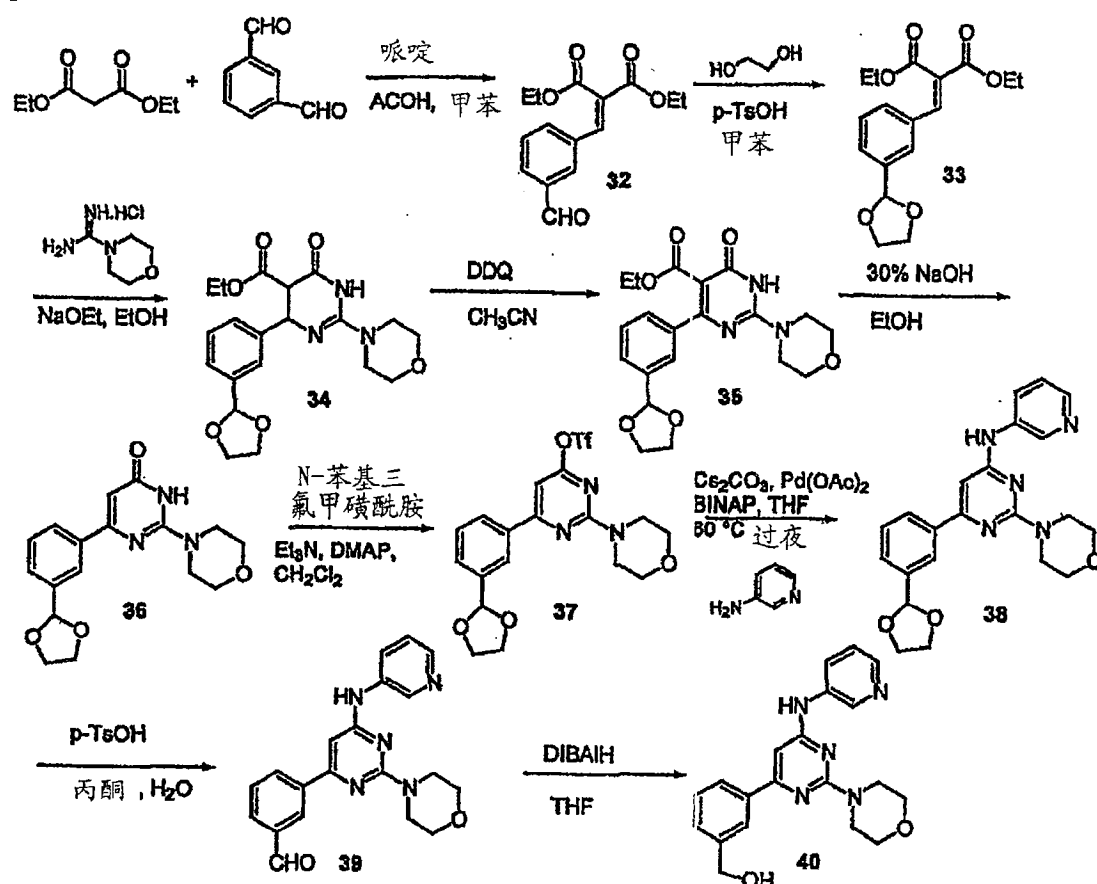
[0708] 上述化合物可以通过本领域技术人员已知的合成方法进一步修饰。通过选择合适的催化剂, 如 Ni, 10% Pd/C, 5Pd/C 或 Lindlar 催化剂, 在加氢条件下, 完全或部分还原化合物 23 中的三键。可在不同条件下, 将腈 24 还原为 4-氨基甲基嘧啶 25 或醛 27, 它们还可以用羧基 (对 25) 封端官能化或通过还原胺化 (对 25 和 27), 获得各种 4-氨基甲基取代的嘧啶。

[0709] 实施例 165

[0710] 6-取代的嘧啶基化合物

[0711] 在形成上述中间体之后, 当用芳族 1,2-1,3- 和 1,4- 二乙醛作为 Knoevenagel 缩合步骤的基质 (如方案 6 列举的), 可使 6-位基团合成性修饰。然后可将 fonyl 直接还原为羟甲基或用作还原胺化的操作。

[0712]



[0713] 方案 6

[0714] 2-[(3-甲酰基苯基)亚甲基]丙烷-1,3-二油酸二乙酯 (dioate) 二乙酯 (32)

[0715] 将苯 1,3-二甲醛 (1eq) 溶解于甲苯中, 加入丙二酸二乙酯 (1eq), 随后加入哌啶 (0.1eq) 和 AcOH (0.1eq)。烧瓶装 Dean-Stark 阱, 将反应混合物回流过夜。使反应混合物冷却至室温, 用水, 2% HCl 水溶液, 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 盐水洗涤, 干燥。减压蒸发溶剂, 通过硅胶柱层析分离产物 32。

[0716] 2-[(3-(1,3-二氧戊环-2-基)苯基)亚甲基]丙烷-1,3-二油酸二乙酯 (33)

[0717] 过滤前面反应的产物 32 的甲苯溶液, 转移到一个圆底烧瓶, 加入乙二醇 (2.4eq), 随后加入对甲苯磺酸 (0.5eq)。用 Dean-Stark 阱, 整合反应混合物回流过夜, 然后冷却至

室温,用 NaHCO_3 饱和水溶液,盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4)。产物 33 不必进一步纯化用于下一步骤。

[0718] 4-(3-(1,3- 二氧戊环 -2- 基) 苯基)-6- 吗啉 -4- 基 -2- 氧 -1,3,4- 三氢吡啶 -3- 羧酸乙酯 (34)

[0719] 在一个干圆底烧瓶中投入无水 EtOH,加入 Na (3eq)。搅拌该反应混合物直到 Na 完全溶解,然后加入盐酸吗啉代羧基脒 (1.2eq),随后加入化合物 33 (1eq)。在室温搅拌反应混合物过夜。减压除去溶剂,在残余物中加入水。过滤获得的固体,用水洗涤后干燥,提供粗产物 34 不必进一步纯化,可在下步使用。

[0720] 4-(3-(1,3- 二氧戊环 -2- 基) 苯基)-6- 吗啉 -4- 基氢吡啶 -2- 酮 (36)

[0721] 将底物 34 (1eq) 溶解在 CH_3CN 中。加入 DDQ (1.2eq)。室温搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂,残余物通过硅胶柱层析纯化 (10% MeOH in CH_2Cl_2),获得所需的酯 35,在类似于前面所述制备化合物 20 的条件下,经水解和脱羧基成为化合物 36。

[0722] 4-(3-(1,3- 二氧戊环 -2- 基) 苯基)-6- 吗啉 -4- 基 -2- 吡啶基 (三氟甲基) 磺酸酯 (37)

[0723] 标题化合物按照上述用于化合物 9 的相同方法制备。

[0724] 4-(3-(1,3- 二氧戊环 -2- 基) 苯基)-6- 吗啉 -4- 基 (2- 吡啶基)]-3- 吡啶基胺 (3)

[0725] 在干燥和保持 N_2 气中的圆底烧瓶中投入 CS_2CO_3 (1.4eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5mol%) 和 S-($-$)-BINAP (7.5mol%)。烧瓶用 N_2 吹扫约 5-10 分钟,通过注射器加入化合物 37 (1eq) 的无水 THF 溶液,随后一次加入 3- 氨基吡啶 (2eq)。该烧瓶装有回流冷凝器,再用 N_2 吹扫 5 分钟,使反应混合物回流过夜。将反应混合物冷却至室温,减压蒸发溶剂。残余物用水 ($\times 2$) 洗涤,用甲醇研碎,获得化合物 38。

[0726] 3-[2- 吗啉 -4- 基 -6-(3- 吡啶基氨基)-4- 吡啶基] 苯甲醛 (39)

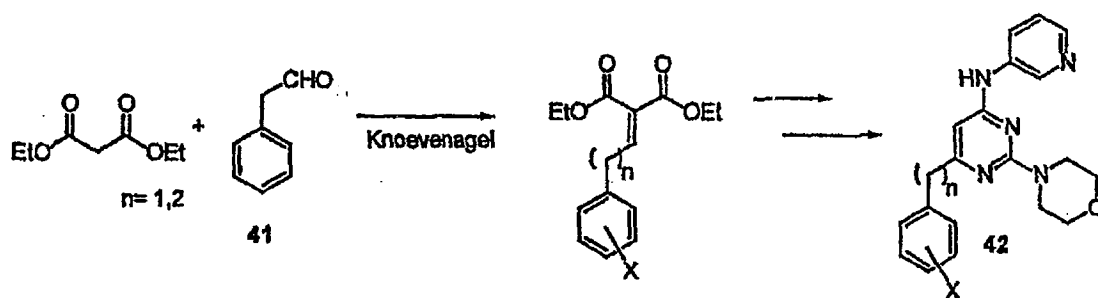
[0727] 将化合物 38 悬浮于含水丙酮 (wet acetone) 中,加入对甲苯磺酸 (0.2eq)。使反应混合物回流过夜,然后减压浓缩。残余物用乙醚,水和 MeOH 研碎,获得所需的醛 39。

[0728] {3-[2- 吗啉 -4- 基 -6-(3- 吡啶基氨基)-4- 吡啶基] 苯基甲 -1- 醇 (40)

[0729] 将醛 39 悬浮于 THF 中,通过注射器滴加 DIBALH (1.6N 的 THF 溶液,3eq)。室温搅拌反应混合物过夜,然后用水骤冷。水相用 EtOAc 反复萃取。收集有机萃取液,干燥 (Na_2SO_4)。减压蒸出溶剂,通过反相制备 HPLC 纯化,获得化合物 40。

[0730] 在 Knoevenagel 步骤中使用合适的醛可以改变 6- 位的取代基,如前面所述。这些底物不必限于芳族醛类。该合成路线可扩展到杂芳基醛,杂环基醛和脂族醛类。特别是取代的苯乙醛 (41, $n = 1$) 和 3- 苯基丙醛 (41, $n = 2$),使接近化合物如 42,其中取代的芳基通过一个碳或两个碳间隔臂连接于嘧啶核,如方案 7 所示。

[0731]



[0732] 方案 7

[0733] 实施例 166

[0734] PI3K 试验方法

[0735] 方法 1:均相溶液试验

[0736] 将测试化合物溶解在 DMSO 中,直接分配到 384-孔的闪蒸板 (flashplate) 内,每孔 1.25 μ L。为启动反应,在每孔中加入 20 μ L 的 6nM PI3 激酶,随后加入 20 μ L 400nM ATP (其中含有少量放射性标记的 ATP) 和 900nM 1- α -磷脂酰肌醇 (PI)。简短离心此板除去所有的空气间隙。进行 15 分钟的反应,然后加入 20 μ L 100mM EDTA 停止反应。停止后的反应物室温下培育过夜,使脂质底物通过疏水性反应结合到闪蒸板的表面。洗去孔中的液体,用闪烁计数器测定标记底物。

[0737] 方法 2:一步固相试验

[0738] 此方法类似于方法 1,但先将脂质底物 (1- α -磷脂酰肌醇) 溶解在包被缓冲液中并在闪蒸板上室温培育过夜,使脂质底物通过疏水性反应结合到闪蒸板的表面。然后洗去未结合底物。试验当天,每孔中加入 20 μ L 6nM PI3 激酶,随后加入 20 μ L 400nM ATP (含少量放射性标记的 ATP)。将化合物与酶和 ATP 一起加入到包被了脂质的板上。简短离心该板除去所有空气间隙。进行 2-3 小时反应。加入 20 μ L 100mM EDTA 或立刻冲洗板停止反应。用闪烁计数器检测磷脂酰化脂质底物。

[0739] 在如上所述在均相溶液试验 (方法 1) 中检测时,实施例 11a, 13, 19, 34-49, 51-53, 55, 57-59, 61-64, 68, 71-76, 79, 81, 82, 85-87, 89-91, 118, 119, 121, 122, 124 和 133-156 的各化合物显示的 PIK30 的 IC_{50} 值小于 20 μ M。在如上所述的一步固相试验 (方法 2) 中检测时,实施例 20, 21, 23, 47, 55-60, 62, 63, 65, 70, 71-75, 77-95, 97-120, 122-125, 127, 129, 130, 133, 137 和 143-155 的各化合物显示的 PIK30 的 IC_{50} 值小于 20 μ M。

[0740] 应理解,本发明的有机化合物可显示互变体现象。因在本说明书中的化学结构式仅代表了一种可能的互变体形式,故应理解本发明包括所示结构的所有互变体形式。

[0741] 应理解,本发明不限于部位列出的为说明目的实施方式,而包括了上述公开范围内的所有形式。

[0742] 尽管描述并说明了本发明的优选实施方式,但可理解在不偏离本发明精神和范围时可作出各种变动。