(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103539777 A
(43)申请公布日 2014.01.29

(21)申请号 201310296776.8

(22)申请日 2013.07.15

(66)本国优先权数据
201210241206.4 2012.07.13 CN
201310116869.8 2013.04.03 CN

(71)申请人 广东东阳光药业有限公司
地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工业园工业北路1号
申请人 加拓科学公司

(72)发明人 习宁 李卓 王婷瑾 吴族平 温秋玲

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 赵青朵 冯琼

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 27/06(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 7/10(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

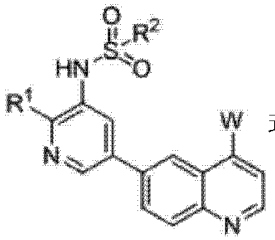
权利要求书5页 说明书61页

(54)发明名称

PI3激酶调节剂及其使用方法和用途

(57)摘要

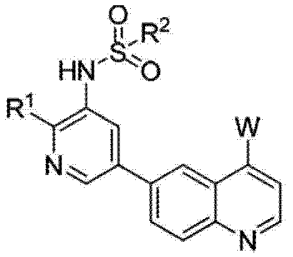
本发明属于药物领域并且具体涉及用于治疗癌症的化合物、组合物及其用途，具体涉及PI3激酶调节剂及其使用方法和用途。本发明提供了一种如式(I)所示的化合物，其药学上可接受的盐，及其药物制剂，用于调节蛋白激酶的活性，并调节细胞间或细胞内的信号响应。本发明同时也涉及包含本发明化合物的药物组合物，并使用该药物组合物治疗哺乳动物，特别是人类高增殖性疾病的方法。



式(I)。

CN 103539777 A

1. 一种如式 (I) 所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，溶剂化物，代谢产物，药学上可接受的盐或它的前药：



(I)，

其中：

W 为 D，CN，N_3，C_{5-12} 螺双环基或 ，其中，所述 C_{5-12} 螺双环基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 D，F，Cl，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代；

X 为 H，D，C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 环烷基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基) 或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 环烷基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基) 和包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，Br，CN，N_3，C_{1-4} 烷基，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代；

R^1 为 H，D，Cl，OR^a，C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代；

R^2 为 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 环烷基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，C_{6-10} 芳基或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 环烷基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，C_{6-10} 芳基和包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，Br，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代；和

各 R^a 和 R^b 独立地为 H，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 卤代烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，C_{6-10} 芳基，包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{6-10} 芳基) 或 -(C_{1-4} 亚烷基)-(包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基)；当 R^a 和 R^b 与同一个氮原子连接时，R^a，R^b，和与它们连接的氮原子一起，还可以任选地形成取代或非取代的 3-8 个原子组成的杂环基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，W 为 CN，C_{5-12} 螺双环基或 ，其中，所述 C_{5-12} 螺双环基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 D，F，Cl，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，X 为 H，D，C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基) 或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基) 和包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，CN，C_{1-3} 烷基，OR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代。

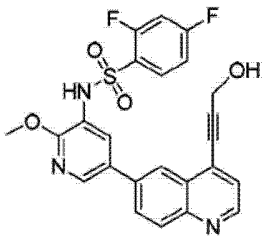
4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，R^1 为 H，D，Cl 或 OR^a。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，R^2 为 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基和 C_{6-10} 芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 D，F 和 Cl 的取代基所取代。

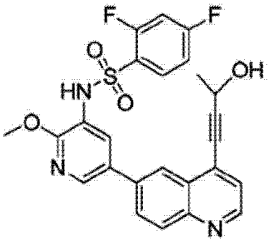
6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，R^1 为 Cl 或 OMe。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，各 R^a 和 R^b 独立地为 H，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 卤代烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，C_{6-10} 芳基，包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，-(C_{1-2} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，-(C_{1-2} 亚烷基)-(C_{6-10} 芳基) 或 -(C_{1-2} 亚烷基)-(包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基)；当 R^a 和 R^b 与同一个氮原子连接时，R^a，R^b，和与它们连接的氮原子一起，还可以任选地形成取代的或非取代的 3-8 个原子组成的杂环基。

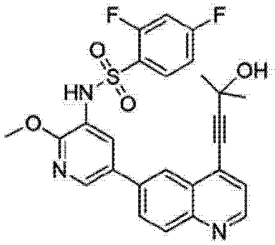
8. 根据权利要求 1 所述的化合物，具有以下其中之一的结构：



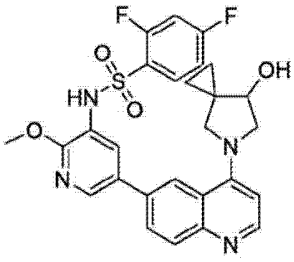
(1) ,



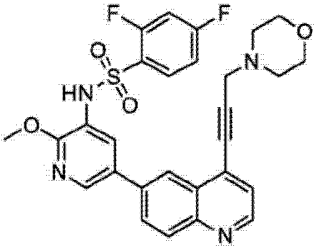
(2) ,



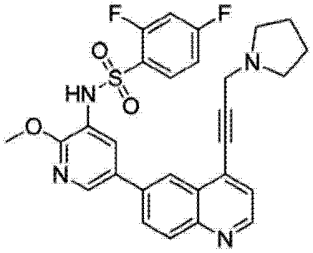
(3) ,



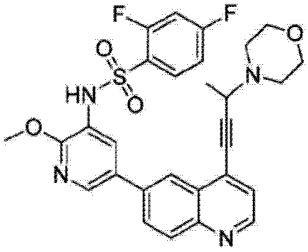
(4) ,



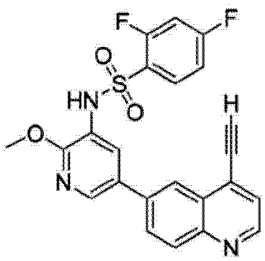
(5) ,



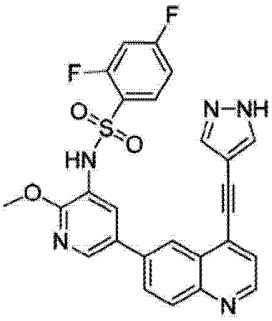
(6) ,



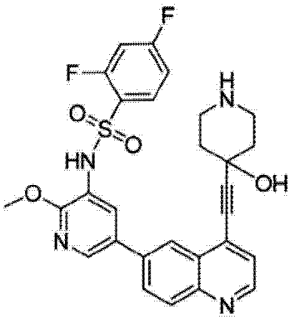
(7) ,



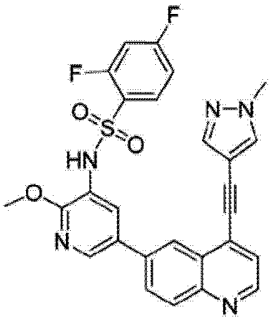
(8) ,



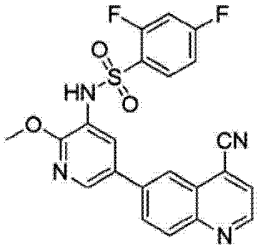
(9) ,



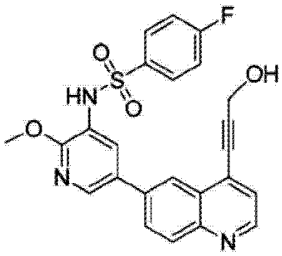
(10) ,



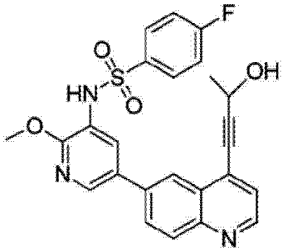
(11) ,



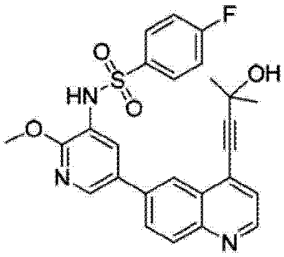
(12) ,



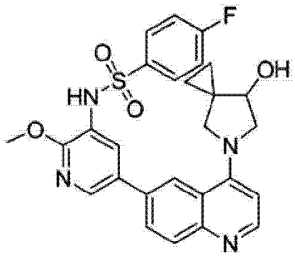
(13) ,



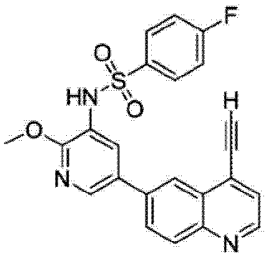
(14) ,



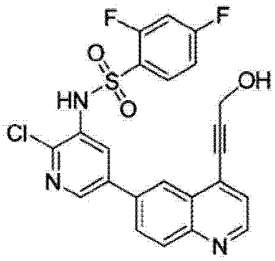
(15) ,



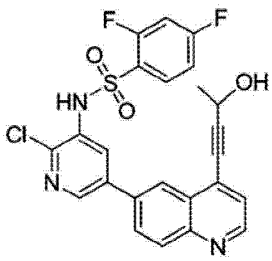
(16) ,



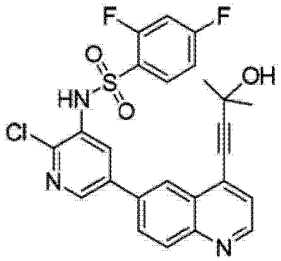
(17) ,



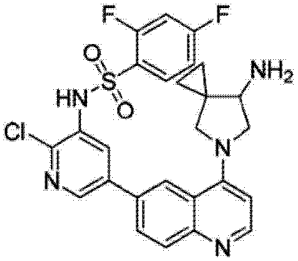
(18) ,



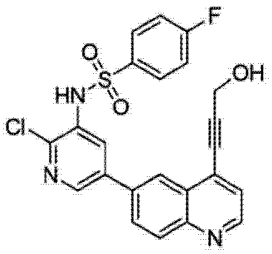
(19) ,



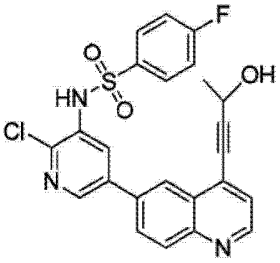
(20)，



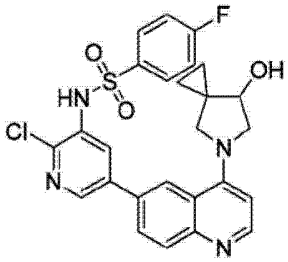
(21)，



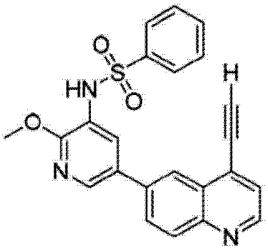
(22)，



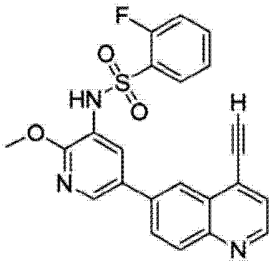
(23)，



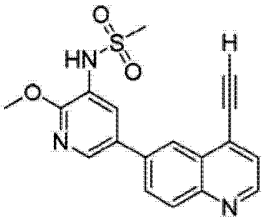
(24)，



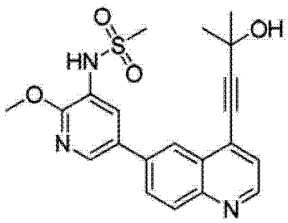
(25)，



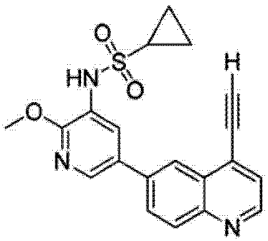
(26)，



(27)，



(28) 或



(29)。

9. 一种药物组合物，包含权利要求 1-8 任意一项所述的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，还包含附加治疗剂，所述附加治疗剂选自化学治疗药物、抗增殖剂、用于治疗动脉粥样硬化的药物、用于治疗肺纤维化的药物或它们的组合。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，所述的附加治疗剂是苯丁酸氮芥 (chlorambucil)，美法仑 (melphalan)，环磷酰胺 (cyclophosphamide)，异环磷酰胺 (ifosfamide)，白消安 (busulfan)，卡莫司汀 (carmustine)，洛莫司汀 (lomustine)，链脲佐菌素 (streptozocin)，顺铂 (cisplatin)，卡铂 (carboplatin)，奥沙利铂 (oxaliplatin)，达卡巴嗪 (dacarbazine)，替莫唑胺 (temozolomide)，丙卡巴肼 (procarbazine)，甲氨蝶呤 (methotrexate)，氟尿嘧啶 (fluorouracil)，阿糖胞苷 (cytarabine)，吉西他滨 (gemcitabine)，巯基嘌呤 (mercaptopurine)，氟达拉滨 (fludarabine)，长春碱 (vinblastine)，长春新碱 (vincristine)，长春瑞滨 (vinorelbine)，紫杉醇 (paclitaxel)，多西紫杉醇 (docetaxel)，拓扑替康 (topotecan)，伊立替康 (irinotecan)，依托泊苷 (etoposide)，曲贝替定 (trabectedin)，更生霉素 (dactinomycin)，多柔比星 (doxorubicin)，表柔比星 (epirubicin)，道诺霉素 (daunorubicin)，米托蒽醌 (mitoxantrone)，博来霉素 (bleomycin)，丝裂霉素 C(mitomycin)，伊沙匹隆 (ixabepilone)，他莫昔芬 (tamoxifen)，氟他胺 (flutamide)，戈

那瑞林类似物(gonadorelin analogues),甲地孕酮(megestrol),强的松(prednisone),地塞米松(dexamethasone),甲泼尼龙(methylprednisolone),沙利度胺(thalidomide),干扰素α(interferon alfa),亚叶酸钙(leucovorin),西罗莫司(sirolimus),西罗莫司脂化物(temsirolimus),依维莫司(everolimus),阿法替尼(afatinib),alisertib,amuvatinib,阿帕替尼(apatinib),阿西替尼(axitinib),硼替佐米(bortezomib),波舒替尼(bosutinib),brivanib,cabozantinib,西地尼布(cediranib),crenolanib,克卓替尼(crizotinib),dabrafenib,dacomitinib,danusertib,达沙替尼(dasatinib),dovitinib,厄洛替尼(erlotinib),foretinib,ganetespib,吉非替尼(gefitinib),ibrutinib,埃克替尼(icotinib),伊马替尼(imatinib),iniparib,拉帕替尼(lapatinib),lenvatinib,linifanib,linsitinib,马赛替尼(masitinib),momelotinib,莫替沙尼(motesanib),来那替尼(neratinib),尼罗替尼(nilotinib),niraparib,oprozomib,olaparib,帕唑帕 尼(pazopanib),pictilisib,ponatinib,quizartinib,regorafenib,rigosertib,rucaparib,ruxolitinib,塞卡替尼(saracatinib),saridegib,索拉非尼(sorafenib),舒尼替尼(sunitinib),tasocitinib,telatinib,tivantinib,tivozanib,tofacitinib,trametinib,凡德他尼(vandetanib),veliparib,威罗菲尼(vemurafenib),vismodegib,volasertib,阿仑单抗(alemtuzumab),贝伐单抗(bevacizumab),brentuximab vedotin,卡妥索单抗(catumaxomab),西妥昔单抗(cetuximab),地诺单抗(denosumab),吉妥珠单抗(gemtuzumab),伊匹单抗(ipilimumab),尼妥珠单抗(nimotuzumab),奥法木单抗(ofatumumab),帕尼单抗(panitumumab),利妥昔单抗(rituximab),托西莫单抗(tositumomab),曲妥珠单抗(trastuzumab),或它们的组合。

12. 一种使用权利要求1-8任意一项所述化合物或权利要求9-11任意一项所述的药物组合物来制备用于防护、处理、治疗或减轻患者增殖性疾病的药品的用途。

13. 根据权利要求12所述化合物或药物组合物的用途,其中,所述的增殖性疾病是转移癌、结肠癌,胃腺癌,膀胱癌,乳腺癌,肾癌,肝癌,肺癌,皮肤癌,甲状腺癌,脑癌,颈癌,前列腺癌,胰腺癌,中枢神经系统的癌症,恶性胶质瘤,骨髓增生病,动脉粥样硬化或肺纤维化。

14. 一种使用权利要求1-8任意一项所述的化合物或权利要求9-11任意一项所述的药物组合物来制备用于在生物标本内抑制或调节磷酸肌醇3-激酶和/或mTOR活性的药品的用途。

PI3 激酶调节剂及其使用方法和用途

[0001] 本申请要求于 2012 年 07 月 13 日提交中国专利局、申请号为 201210241206.4、发明名称为“PI3 激酶调节剂及其使用方法和用途”的中国专利申请和于 2013 年 04 月 03 日提交中国专利局、申请号为 201310116869.8、发明名称为“PI3 激酶调节剂及其使用方法和用途”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

[0002] 本发明属于药物领域并且具体涉及用于治疗癌症的化合物、组合物及其用途。特别地，本发明所述的化合物可以作为磷酸肌醇 3- 激酶调节剂。

背景技术

[0003] 磷酸肌醇 3- 激酶（PI3 激酶或 PI3Ks），作为脂质激酶的一个家族，在许多细胞进程，如细胞的存活、繁殖和分化中，发挥着重要的调节作用。作为受体酪氨酸激酶和 G 蛋白 - 偶联受体下游传导中的主要影响因素，PI3Ks 通过产生磷脂将来自各类生长因素和因子的信号传导到细胞内，激活丝 - 苏氨酸蛋白激酶 AKT（也称为蛋白激酶 B(PKB)）和其它下游通路。抑癌基因或者 PTEN（同源性磷酸酶 - 张力蛋白）是 PI3K 信号通路中最重要的反向调节剂（“Small-molecule inhibitors of the PI3K signaling network.”Future Med Chem.2011,3(5),549-565）。

[0004] 磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K) 通路是导致肿瘤发生的一条常见的重要信号转导通路。PI3K 激活的结果是促使磷脂 -4,5- 二磷酸 (PIP2) 磷酸化，产生磷脂 -3,4,5- 三磷酸 (PIP3)。PIP3 可以被同源性磷酸酶 - 张力蛋白 (PTEN) 去磷酸化，继而终止 PI3K 信号转导。富集的 PI3K 可以活化这样一条信号链：首先，促使磷酸肌醇依赖型激酶 1(PDK1) 磷酸化蛋白丝 - 苏氨酸激酶 AKT 的 thr308，从而活化 AKT；之后，磷酸化的 AKT 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白，进一步引导其它下游分子的磷酸化。

[0005] 根据结构和性质，PI3K 可以分为三类：I 类、II 类和 III 类。其中，I 类又可分为 Ia 和 Ib 两种亚型。II 类 PI3Ks 是一类大分子量 (170-210kDa) 蛋白，蛋白的催化区域可以介导经典蛋白激酶 C 亚型的钙 / 脂键合。III 类 PI3Ks，以由 VSP34 基因编码的酵母蛋白为代表，仅磷酸化 PtdIns，促使产生 PtdIns(3)P；他们被当做是囊泡运输的调节者（“Targeting PI3K signaling in cancer:opportunities,challenges and limitations.”Nature Review Cancer,2009,9,550）。

[0006] Ia 型 PI3Ks（PI3Kα，PI3Kβ，PI3Kγ 和 PI3Kδ）是由催化亚单位 p110（分别是 p110α，p110β，p110γ 和 p110δ）和调节亚单位 p85（例如：p85α，p85β，p55δ，p55α 和 p50α）组成的二聚体蛋白。具有催化活性的 p110 亚单位使用 ATP 磷酸化 PtdIns,PtdIns4P 和 PtdIns(4,5)P2。PI3K 催化亚单位 α- 亚型基因（PIK3CA）的发现，证实了 Ia 型 PI3Ks 在癌症中的重要作用。该基因由 p110α 编码，常常在人类肿瘤中发生突变和扩增，例如卵巢癌 (Campbell et al.,Cancer Res.2004,64,7678-7681;Levine et al.,Clin.Cancer Res.2005,11,2875-2878;Wang et al.,Hum.Mutat.2005,25,322;Lee

et al.,Gynecol Oncol.2005,97,26-34)，子宫颈癌、乳癌(Bachman et al.,Cancer Biol.Ther.2004,3,772-775;Levine et al.,Breast Cancer Res.Treat2006,96,91-95;Saal et al.,Cancer Res.2005,65,2554-2559;Samuels and Velculescu,Cell Cycle2004,3,1221-1224)，结直肠癌(Samuels et al.,Science2004,304,554;Velho et al.,Eur.J Cancer2005,41,1649-1654)，子宫内膜癌(Oda et al.,Cancer Res.2005,65,10669-10673)，胃癌(Byun et al.,M J Cancer2003,104,318-327;Li et al.,Oncogene2005,24,1477-1480)，肝癌(Lee et al.,id)，小细胞和非小细胞肺癌(Tang et al.,Lung Cancer2006,J1,181-191;Massion et al.,Am J Respir Crit Care Meaf2004,170,1088-1094)，甲状腺癌(Wu et al.,J Clin. Endocrinol Metαb2005,90,4688-4693)，急性髓细胞白血病(AML)(Sujobert et al.,Blood1997,106,1063-1066)，慢性髓细胞白血病(CML)(Hickey and Cotter J Biol Chem.2006,281,2441-2450)，以及胶质母细胞瘤(Hartmann et al.,Acta Neuropαthol(Berl)2005,109,639-642)。

[0007] mTOR是高度保守的丝-苏氨酸激酶，具有脂质激酶活性，是PI3K/AKT通路的影响因素之一。mTOR存在两种截然不同的复合物，mTORC1和mTORC2，并通过调节营养供应和细胞能量水平，发挥其在细胞增殖中的重要作用。mTORC1的下游靶标是核糖体蛋白S6激酶1和真核生物翻译起始因子4E结合蛋白1，两者都对蛋白合成具有重要的作用(“Present and future of PI3K pathway inhibition in cancer:perspectives and limitations.”Current Med.Chem.2011,18,2647-2685)。

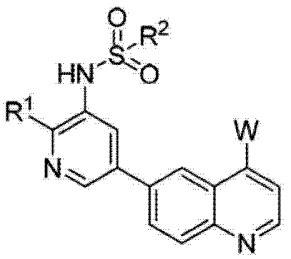
[0008] mTOR信号传导失调诱发癌症的结论来自于药理干扰mTOR的研究，研究的药物包括雷帕霉素，其同系物西罗莫司脂化物(CCI-779)和依维莫司(RAD001)。雷帕霉素是mTOR抑制剂，诱导G1期阻滞和细胞凋亡。雷帕霉素与FK-结合蛋白12(FKBP-12)复合物的形成，被认为与雷帕霉素生长抑制机制相关。这些复合物特异性结合mTOR，抑制其活性，阻止蛋白翻译和细胞生长。mTOR抑制剂的细胞作用还表现在含有伴随性失活的PTEN的细胞中。因此，雷帕霉素的抗癌活性是得到认同的，而一系列雷帕霉素同系物，比如西罗莫司脂化物和依维莫司，也被美国食品和药品管理局批准用于治疗一些类型的癌症。

[0009] 正因为PI3Ks和mTOR在生物过程和疾病阶段起着重要的作用，研发这些激酶的抑制剂是非常值得期待的(“Phosphatidylinositol3-kinase isoforms as a novel drug targets.”Current Drug Targets,2011,12,1056-1081;“Progress in the preclinicaldiscovry and clinical development of class I and dual class I/IV phosphoinositide3-kinase(PI3K)inhibitors.”Current Med. Chem.2011,18,2686-2714)。

发明内容

[0010] 有鉴于此，本发明提供了一类新化合物，可以用来抑制，控制和/或调节PI3K或mTOR活性，也可以用来治疗人类增殖性疾病，比如癌症。本发明还提供制备这类化合物的方法，治疗人类增殖性疾病的方法以及含有此类化合物的药物组合物。

[0011] 一方面，本发明提供了一种如式(I)所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，溶剂化物，代谢产物，药学上可接受的盐或它的前药：

[0012] 

(I),

[0013] 其中：

[0014] W 为 D，CN，N_3，C_{5-12} 螺双环基或

，其中，所述 C_{5-12} 螺双环基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 D，F，Cl，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代；

[0015] X 为 H，D，C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 环烷基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 环烷基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)和包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，Br，CN，N_3，C_{1-4} 烷基，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代；

[0016] R^1 为 H，D，Cl，OR^a，C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代；

[0017] R^2 为 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 环烷基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，C_{6-10} 芳基或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 环烷基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，C_{6-10} 芳基和包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，Br，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代；

[0018] 各 R^a 和 R^b 独立地为 H，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 卤代烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，C_{6-10} 芳基，包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{6-10} 芳基)或-(C_{1-4} 亚烷基)-(包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基)；当 R^a 和 R^b 与同一个氮原子连接时，R^a，R^b，和与它们连接的氮原子一起，还可以任选地形成取代或非取代的 3-8 个原子组成的杂环基。

[0019] 在一些实施方案中，W 为 CN，C_{5-12} 螺双环基或

，其中，所述 C_{5-12} 螺双环基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 D，F，Cl，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代。

[0020] 在另外一些实施方案中，X 为 H，D，C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)和包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，CN，C_{1-3} 烷基，OR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代。

[0021] 在一些实施方案中，R^1 为 H，D，Cl 或 OR^a。

[0022] 在另外一些实施方案中，R^2 为 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 芳基，其中，所述各 C_{1-6}

烷基，C_{3-6} 环烷基和 C_{6-10} 芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 D，F 和 Cl 的取代基所取代。

[0023] 在一些实施方案中，R^1 为 Cl 或 OMe。

[0024] 在另外一些实施方案中，各 R^a 和 R^b 独立地为 H，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 卤代烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，C_{6-10} 芳基，包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，-(C_{1-2} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，-(C_{1-2} 亚烷基)-(C_{6-10} 芳基) 或 -(C_{1-2} 亚烷基)-(包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基)；当 R^a 和 R^b 与同一个氮原子连接时，R^a，R^b，和与它们连接的氮原子一起，还可以任选地形成取代的或非取代的 3-8 个原子组成的杂环基。

[0025] 另一方面，本发明还提供了一种药物组合物，包含本发明所述的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

[0026] 在一些实施方案中，还包含附加治疗剂，所述附加治疗剂选自化学治疗药物、抗增殖剂、用于治疗动脉粥样硬化的药物、用于治疗肺纤维化的药物或它们的组合。

[0027] 在一些实施方案中，所述的附加治疗剂是苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、美法仑 (melphalan)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、白消安 (busulfan)、卡莫司汀 (carmustine)、洛莫司汀 (lomustine)、链脲佐菌素 (streptozocin)、顺铂 (cisplatin)、卡铂 (carboplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、达卡巴嗪 (dacarbazine)、替莫唑胺 (temozolomide)、丙卡巴肼 (procarbazine)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、阿糖胞苷 (cytarabine)、吉西他滨 (gemcitabine)、巯基嘌呤 (mercaptopurine)、氟达拉滨 (fludarabine)、长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、长春瑞滨 (vinorelbine)、紫杉醇 (paclitaxel)、多西紫杉醇 (docetaxel)、拓扑替康 (topotecan)、伊立替康 (irinotecan)、依托泊苷 (etoposide)、曲贝替定 (trabectedin)、更生霉素 (dactinomycin)、多柔比星 (doxorubicin)、表柔比星 (epirubicin)、道诺霉素 (daunorubicin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、博来霉素 (bleomycin)、丝裂霉素 C(mitomycin)、伊沙匹隆 (ixabepilone)、他莫昔芬 (tamoxifen)、氟他胺 (flutamide)、戈那瑞林类似物 (gonadorelin analogues)、甲地孕酮 (megestrol)、强的松 (prednisone)、地塞米松 (dexamethasone)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、沙利度胺 (thalidomide)、干扰素 α (interferon alfa)、亚叶酸钙 (leucovorin)、西罗莫司 (sirolimus)、西罗莫司脂化物 (temsirolimus)、依维莫司 (everolimus)、阿法替尼 (afatinib)、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼 (apatinib)、阿西替尼 (axitinib)、硼替佐米 (bortezomib)、波舒替尼 (bosutinib)、brivanib、cabozantinib、西地尼布 (cediranib)、crenolanib、克卓替尼 (crizotinib)、dabrafenib、dacomitinib、danusertib、达沙替尼 (dasatinib)、dovitinib、厄洛替尼 (erlotinib)、foretinib、ganetespib、吉非替尼 (gefitinib)、ibrutinib、埃克替尼 (icotinib)、伊马替尼 (imatinib)、iniparib、拉帕替尼 (lapatinib)、lenvatinib、linifanib、linsitinib、马赛替尼 (masitinib)、momelotinib、莫替沙尼 (motesanib)、来那替尼 (neratinib)、尼罗替尼 (nilotinib)、niraparib、oprozomib、olaparib、帕唑帕 尼 (pazopanib)、pictilisib、ponatinib、quizartinib、regorafenib、rigosertib、rucaparib、ruxolitinib、塞卡替尼 (saracatinib)、saridegib、索拉非尼 (sorafenib)、舒尼替尼 (sunitinib)、tasocitinib、telatinib、tivantinib、tivozanib、tofacitinib、

trametinib、凡德他尼 (vandetanib)、veliparib、威罗菲尼 (vemurafenib)、vismodegib、volasertib、阿仑单抗 (alemtuzumab)、贝伐单抗 (bevacizumab)、brentuximab vedotin、卡妥索单抗 (catumaxomab)、西妥昔单抗 (cetuximab)、地诺单抗 (denosumab)、吉妥珠单抗 (gemtuzumab)、伊匹单抗 (ipilimumab)、尼妥珠单抗 (nimotuzumab)、奥法木单抗 (ofatumumab)、帕尼单抗 (panitumumab)、利妥昔单抗 (rituximab)、托西莫单抗 (tositumomab)、曲妥珠单抗 (trastuzumab) 或它们的组合。

[0028] 另一方面，本发明还提供了使用本发明所述化合物或所述药物组合物来制备用于防护、处理、治疗或减轻患者增殖性疾病的药品的用途。

[0029] 在一些实施方案中，本发明所述的增殖性疾病是转移癌、结肠癌、胃腺癌、膀胱癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、肺癌、皮肤癌、甲状腺癌、脑癌、颈癌、前列腺癌、胰腺癌、中枢神经系统的癌症、恶性胶质瘤、骨髓增生病、动脉粥样硬化或肺纤维化。另一方面，本发明还提供了使用本发明所述化合物或药物组合物来制备用于在生物标本内抑制或调节磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3 激酶或 PI3Ks) 和 / 或 mTOR 活性的药品的用途，所述方法包含使用本发明化合物或药物组合物与所述的生物标本接触。

[0030] 另一方面，本发明提供一些药物组合物，其包含本发明作为磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3 激酶或 PI3Ks) 和 / 或 mTOR 抑制剂的化合物，或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，溶剂化物，代谢产物，或其药学上可接受的盐，药学上可接受的载体、稀释剂，辅剂，媒介物，或它们的组合。

[0031] 在一些实施方案中，本发明所提供药物组合物包含可作为 PI3K 信号响应抑制剂，mTOR 信号响应抑制剂的化合物，或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，溶剂化物，代谢产物，或其药学上可接受的盐，或药学上可接受的载体、稀释剂，辅剂，媒介物，或它们的组合。

[0032] 在另外一些实施方案中，本发明药物组合物更进一步地包含附加治疗剂。

[0033] 另一方面，本发明涉及一种抑制 PI3K 或 mTOR 活性的方法，该方法包含本发明化合物或其药物组合物与所述激酶接触。

[0034] 在一些实施方案中，本发明涉及一种抑制 PI3K 或 mTOR 信号响应的方法，该方法包含本发明化合物或其药物组合物与所述受体接触。另外一些实施方案是，在细胞或多细胞生物体中抑制 PI3K 或 mTOR 信号响应的活性。根据本发明所述的方法，该方法包含使用本发明化合物或其药物组合物对所述多细胞生物体进行给药。在一些实施方案，所述多细胞生物体是指哺乳动物。在另外一些实施方案，所述多细胞生物体是指人类。在一些实施方案，本发明所述方法更进一步地包含附加治疗剂与所述激酶接触。

[0035] 另一方面，本发明涉及一种抑制细胞增殖活性的方法，所述方法包含使用本发明化合物或其药物组合物能抑制增殖的有效治疗量与细胞接触。在一些实施方案，本发明所述方法更进一步地包含附加治疗剂与细胞接触。

[0036] 在一些实施方案，本发明涉及一种治疗患者细胞增殖性疾病的方法，所述方法包含使用本发明化合物或其药物组合物的有效治疗量对患者进行给药。在一些实施方案，本发明所述方法更进一步包含附加治疗剂的给药。

[0037] 在一些实施方案，本发明涉及一种抑制患者肿瘤生长的方法，所述方法包含使用本发明化合物或其药物组合物的有效治疗量对患者进行给药。在一些实施方案，本发明所

述方法更进一步地包含附加治疗剂的给药。

[0038] 另一方面，本发明涉及式（I）所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0039] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面，但并不限于这些方面。这些方面及其他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

具体实施方式

[0040] 定义和一般术语

[0041] 本发明将会把确定的具体化的内容所对应的文献详细列出，实施例都伴随有结构式和化学式的图解。本发明有预期地涵盖所有的选择余地、变体和同等物，这些可能像权利要求所定义的那样包含在现有发明领域。所属领域的技术人员将识别许多类似或等同于在此所描述的方法和物质，这些可以应用于本发明的实践中去。本发明绝非限于方法和物质的描述。有很多文献和相似的物质与本发明申请相区别或抵触，其中包括但绝不限于术语的定义，术语的用法，描述的技术，或像本发明申请所控制的范围。

[0042] 除非其他方面表明，本发明将应用以下定义：根据本发明的目的，化学元素根据元素周期表，CAS 版本和化学药品手册，75，thEd，1994 来定义。另外，有机化学一般原理见 "Organic Chemistry"，University Science Books，Sausalito：1999，and Smith et al.，"March's Advanced Organic Chemistry"，John Wiley& Sons，New York：2007，因此所有的内容都融合了参考文献。

[0043] 像本发明所描述的，本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代，如上面的通式化合物，或者像实施例里面特殊的例子，子类和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。“任选地”或“任选”意思是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，并且该描述包括其中发生该事件或状况的情况，以及其中未发生该事件或状况的情况。例如：“杂环基任选地被 1 或 2 个独立选自 D、F 的基团所取代”意思是指该 D、F 可以但未必存在，并且该描述包括其中杂环基被 1 或 2 个独立选自 D、F 的基团所取代的情况，以及杂环基未被取代的情况。

[0044] 一般而言，术语“取代的”或“取代”，表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明，一个任选的取代基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是，但并不限于氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

[0045] 本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”，表示含 1-20 个碳原子的饱和直链或支链一价碳氢化合物原子团。其中所述烷基基团可以独立任选地被一个或多个取代基所取代。除非另外详细说明，烷基基团含有 1-20 个碳原子；其中一些实施例是，烷基基团含有 1-10 个碳原子；另外一些实施例是，烷基基团含有 1-8 个碳原子；另外一些实施例是，烷基基团含有 1-6 个碳原子；另外一些实施例是，烷基基团含有 1-4 个碳原子；另外一些实施例是，烷基基团含 1-3 个碳原子；另外一些实施例是，烷基基团含 1-2 个碳原子。

[0046] 烷基基团的实例包含但并不限于甲基（Me，$-CH_3$）、乙基（Et，$-CH_2CH_3$）、正丙基（n-Pr，$-CH_2CH_2CH_3$）、异丙基（i-Pr，i-propyl，$-CH(CH_3)_2$）、正丁基

(n-Bu，n-butyl，$-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、异丁基(i-Bu，i-butyl，$-CH_2CH(CH_3)_2$)、仲丁基(s-Bu，s-butyl，$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、叔丁基(t-Bu，t-butyl，$-C(CH_3)_3$)、正戊基(n-pentyl，$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、正己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、正庚基、正辛基等等。并且烷基可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但并不限于，氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳烷基等等。

[0047] 本发明所使用的术语“烷基”和其前缀“烷”，都包含直链和支链的饱和碳链。

[0048] 本发明使用的术语“亚烷基”，表示从直链或支链饱和碳氢化合物消去两个氢原子得到的饱和二价烃基。除非另外详细说明，亚烷基基团含有1-10个碳原子，其中一些实施例是，亚烷基基团含有1-6个碳原子；另外一些实施例是，亚烷基基团含有1-4个碳原子；另外一些实施例是，亚烷基基团含有1-3个碳原子；另外一些实施例是，亚烷基基团含有1-2个碳原子。亚烷基基团的实例包括，但并不限于，亚甲基($-CH_2-$)、亚乙基($-CH_2CH_2-$)、亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、次乙基($-CH(CH_3)-$)、次异丙基($-CH(CH_3)CH_2-$)等等。亚烷基可被进一步取代，该取代基选自，但并不限于氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

[0049] 术语“烯基”表示直链或支链的一价烃基，其中至少一个位置为不饱和状态，即一个C-C为sp^2双键。除非另外详细说明，烯基含有2-12个碳原子，其中一些实施例是，烯基含有2-8个碳原子；另外一些实施例是，烯基含有2-6个碳原子；另外一些实施例是，烯基含有2-4个碳原子。烯基具体的实例包括，但并不限于，乙烯基($-CH=CH_2$)、烯丙基($-CH_2CH=CH_2$)等等。其中链烯基的基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，包括基团有“反”、“正”、“E”或“Z”的定位。

[0050] 术语“炔基”表示直链或支链的一价烃基，其中至少一个位置为不饱和状态，即一个C-C为sp三键。除非另外详细说明，炔基含有2-12个碳原子；在一些实施例中，炔基含有2-8个碳原子；在另外一些实施例中，炔基含有2-6个碳原子；在另外一些实施例中，炔基含有2-4个碳原子。烃基具体的实例包括但并不限于，乙炔基($-C\equiv CH$)、炔丙基($-CH_2C\equiv CH$)等等。其中烃基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0051] 术语“卤代烷基”、“卤代链烯基”或“卤代烷氧基”表示烷基，链烯基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代，这样的实例包含，但并不限于三氟甲基，三氟甲氧基等。

[0052] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明，所述烷氧基基团含有1-20个碳原子，其中一些实施例是，烷氧基基团含有1-10个碳原子；另外一些实施例是，烷氧基基团含有1-8个碳原子；另外一些实施例是，烷氧基基团含有1-6个碳原子；另外一些实施例是，烷氧基基团含有1-4个碳原子；另外一些实施例是，烷氧基基团含有1-3个碳原子。

[0053] 烷氧基基团的实例包含，但并不限于，甲氧基(MeO，$-OCH_3$)、乙氧基

(EtO，$-OCH_2CH_3$)、1- 丙氧基 (n-PrO，n- 丙氧基，$-OCH_2CH_2CH_3$)、2- 丙氧基 (i-PrO，i- 丙氧基，$-OCH(CH_3)_2$)、1- 丁氧基 (n-BuO，n- 丁氧基，$-OCH_2CH_2CH_2CH_3$)、2- 甲基 -1- 丙氧基 (i-BuO，i- 丁氧基，$-OCH_2CH(CH_3)_2$)、2- 丁氧基 (s-BuO，s- 丁氧基，$-OCH(CH_3)CH_2CH_3$)、2- 甲基 -2- 丙氧基 (t-BuO，t- 丁氧基，$-OC(CH_3)_3$)、1- 戊氧基 (n- 戊氧基，$-OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2- 戊氧基 ($-OCH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3- 戊氧基 ($-OCH(CH_2CH_3)_2$)、2- 甲基 -2- 丁氧基 ($-OC(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3- 甲基 -2- 丁氧基 ($-OCH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3- 甲基 -1- 丁氧基 ($-OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2- 甲基 -1- 丁氧基 ($-OCH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$) 等等。

[0054] 术语“烷硫基”表示烷基基团通过二价硫原子与分子其余部分相连，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。在一些实施例中，烷硫基中的烷基为 C_{1-10} 直链或支链的烷基；另外一些实施例是，烷硫基中的烷基是较低级的 C_{1-3} 烷基。烷硫基的实例包括，但并不限于甲硫基 (CH_3S-)。

[0055] 术语“烷氨基”或“烷基氨基”包括“N- 烷基氨基”和“N,N- 二烷基氨基”，其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代。其中一些实施例是，烷基氨基是一个或两个 C_{1-6} 烷基连接到氮原子上的较低级的烷基氨基基团。另外一些实施例是，烷基氨基是 C_{1-3} 的较低级的烷基氨基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基，这样的实例包括，但并不限于，N- 甲氨基、N- 乙氨基、N,N- 二甲氨基、N,N- 二乙氨基等等。

[0056] 术语“芳氨基”表示氨基团被一个或两个芳基基团所取代，这样的实例包括，但并不限于 N- 苯氨基。其中一些实施例是，芳氨基上的芳环可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0057] 术语“碳环”、“碳环基”或“碳环的”是指一价或多价、非芳香族、饱和或部分不饱和的单环。在一些实施例中，碳环含 3-12 个碳原子。在一些实施例中，碳环为环状脂肪族基团。合适的环状脂肪族基团包括，但并不限于，环烷基、环烯基和环炔基。环状脂肪族基团的实例进一步包括，但绝不限于，环丙基、环丁基、环戊基、1- 环戊基 -1- 烯基、1- 环戊基 -2- 烯基、1- 环戊基 -3- 烯基、环己基、1- 环己基 -1- 烯基、1- 环己基 -2- 烯基、1- 环己基 -3- 烯基、环己二烯基等等。所述“环烷基”是指一价或多价、饱和的的单环。在一些实施例中，环烷基含 3-12 个碳原子。且环烷基可被进一步取代，该取代基选自，但并不限于，氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

[0058] 术语“环烷基亚烷基”表示烷基基团可以被一个或多个环烷基基团所取代，其中烷基和环烷基基团具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是，环烷基亚烷基基团是指“较低级的环烷基亚烷基”基团，即环烷基基团连接到 C_{1-6} 的烷基基团上。另外一些实施例是，环烷基基团连接到 C_{1-4} 的烷基基团上。另外一些实施例是，环烷基基团连接到 C_{1-2} 的烷基基团上。这样的实例包括，但并不限于，环丙基乙基、环戊基甲基、环己基甲基等等。环烷基亚烷基可被进一步取代，该取代基可以是，但并不限于，氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

[0059] 术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”在此处可交换使用，都是指单环或双环体系，其中环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代，环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度，但绝不是芳香族类，只有一个连接点连接到分子的其余部分上去。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例

是,“杂环”,“杂环基”或“杂环的”基团是 3-8 元环的单环,其包括 2-7 个碳原子和选自 N,O,P,S 的 1-3 个杂原子,在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO,SO_2,PO,PO_2 的基团,当所述的环为三元环时,其中只有一个杂原子;在另外一些实施例中,杂环”,“杂环基”或“杂环的”基团是 7-10 元的双环,其包括 4-9 个碳原子和选自 N,O,P,S 的 1-3 个杂原子,在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO,SO_2,PO,PO_2 的基团。

[0060] 杂环基可以是碳基或杂原子基。杂环的实例包括,但并不限于,吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、环氧丙基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、二氢吲哚基、2H- 吡喃基、4H- 吡喃基、二氧杂环己基、1,3- 二氧戊基、吡唑啉基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氢噻吩基、吡唑烷基咪唑啉基、咪唑烷基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基。杂环基团的实例还包括,环上两个碳原子被氧(=O)取代的嘧啶二酮基和 1,1- 二氧硫代吗啉基。所述杂环基独立任选地被本发明中的一个或多个取代基取代,其中取代基可以是,但并不限于,氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

[0061] 术语“杂环基亚烷基”表示烷基基团可以被一个或多个杂环基基团所取代,其中烷基和杂环基基团具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是,杂环基亚烷基基团是指“较低级的杂环基亚烷基”基团,即杂环基基团连接到 C_{1-6} 的烷基基团上。另外一些实施例是,杂环基基团连接到 C_{1-4} 的烷基基团上。另外一些实施例是,杂环基基团连接到 C_{1-2} 的烷基基团上。这样的实例包括,但并不限于,2- 吡咯烷乙基、1- 吗啉乙基、1- 吗啉甲基、1- 四氢吡咯甲基等等。杂环基亚烷基可被进一步取代,该取代基可以是,但不限于,氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

[0062] 术语“杂原子”表示一个或多个 O、S、N、P 或 Si,包括 N、S 和 P 任何氧化态的形式;伯、仲、叔胺和季铵盐的形式;或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式,例如,N(像 3,4- 二氢 -2H- 吡咯基中的 N),NH(像吡咯烷基中的 NH)或 NR(像 N- 取代的吡咯烷基中的 NR)。

[0063] 术语“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

[0064] 术语“H”表示单个氢原子。这样的原子团可以与其他基团连接,譬如与氧原子相连,形成羟基基团。

[0065] 术语“D”或“^2H”表示单个氘原子。一个这样的原子团与一个甲基相连,形成单 - 氘代甲基($-CDH_2$);两个氘原子与一个甲基相连,形成双 - 氘代甲基($-CD_2H$);三个氘原子与一个甲基相连,形成三氘代甲基($-CD_3$)。

[0066] 术语“N_3”表示一个叠氮结构。这种基团可以与其他基团相连接,例如,与甲基基团相连接,可以形成叠氮甲烷(甲基叠氮,MeN_3);或与苯基基团相连接,形成苯基叠氮(PhN_3)。

[0067] 术语“芳基”可以单独使用或作为“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一大部分,表示共含有 6-14 元环的单环,双环或三环的碳环体系,其中,至少一个环体系是芳香族的,其中每一个环体系包含 3-7 元环,且只有一个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用,芳香环可以包括苯基、萘基和蒽。并且所述芳基可以是取代或非取代的,其中取代基可以是,但并不限于、氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

[0068] 术语“芳基亚烷基”表示烷基基团可以被一个或多个芳基基团所取代，其中烷基和芳基基团具有如本发明所述的含义，其中一些实施例是，芳基亚烷基基团是指“较低级的芳基亚烷基”基团，即芳基基团连接到 C_{1-6} 的烷基基团上。另外一些实施例是，芳基亚烷基基团是指含 C_{1-4} 的烷基的“苯烷撑”。另外一些实施例是，芳基亚烷基基团是指含 C_{1-2} 的烷基的“苯烷撑”。其中具体实例包括苄基、二苯基甲基、苯乙基等等。芳基亚烷基可被进一步取代，该取代基可以是，但并不限于，氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

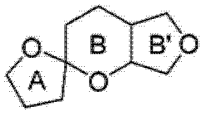
[0069] 术语“杂芳基”可以单独使用或作为“杂芳烷基”的一大部分，表示含 5-14 个环原子的单环，双环或三环体系，其中至少一个环体系是芳香族的，且至少一个环体系包含一个或多个杂原子，其中每一个环体系包含 5-7 元环，且只有一个附着点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“芳杂环”或“杂芳族化合物”交换使用。并且所述杂芳基可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但并不限于，氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

[0070] 另外一些实施例是，芳杂环包括以下的单环，但并不限于这些单环：2- 呋喃基、3- 呋喃基、N- 咪唑基、2- 咪唑基、4- 咪唑基、5- 咪唑基、3- 异噁唑基、4- 异噁唑基、5- 异噁唑基、2- 噁唑基、4- 噁唑基、5- 噁唑基、N- 吡咯基、2- 吡咯基、3- 吡咯基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、5- 嘧啶基、哒嗪基（如 3- 哒嗪基）、2- 噻唑基、4- 噻唑基、5- 噻唑基、四唑基（如 5- 四唑基）、三唑基（如 2- 三唑基或 5- 三唑基）、2- 噻吩基、3- 噻吩基、吡唑基（如 2- 吡唑基或 4- 吡唑基）、异噻唑基，1,2,3- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3- 三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基、1,3,5- 三嗪基；也包括以下的双环，但绝不限于这些双环：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基（如 2- 吲哚基）、嘌呤基、喹啉基（如 2- 喹啉基，3- 喹啉基或 4- 喹啉基）和异喹啉基（如 1- 异喹啉基，3- 异喹啉基或 4- 异喹啉基）。

[0071] 术语“杂芳基亚烷基”表示烷基基团可以被一个或多个杂芳基基团所取代，其中烷基和杂芳基基团具有如本发明所述的含义，其中一些实施例是，杂芳基亚烷基基团是指“较低级的杂芳基亚烷基”基团，即杂芳基基团连接到 C_{1-6} 的烷基基团上。另外一些实施例是，杂芳基基团连接到 C_{1-4} 的烷基基团上。另外一些实施例是，杂芳基基团连接到 C_{1-2} 的烷基基团上。其中具体实例包括 2- 吡啶甲基，3- 呋喃乙基等等。杂芳基亚烷基上的可进一步被取代，该取代基可以是，但不限于，氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

[0072] 术语“螺环基”，“螺环”，“螺双环基”或“螺双环”，表示一个环起源于另一个环上特殊的环状碳，例如，像下面式 a 所描述的，一个饱和的桥环体系（环 B 和 B’）被称为“稠合双环”，反之环 A 和环 B 在两个饱和的环体系中共享一个碳原子，则被称为“螺环”或“螺双环”。螺环中的每个环都可以是碳环或杂环。这样的实例包括，但并不限于 5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -5- 基、(R)-4- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -6- 基等等。螺双环基可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但并不限于，氘、氟、氯、溴、氰基、叠氮基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、芳氨基等等。

[0073]



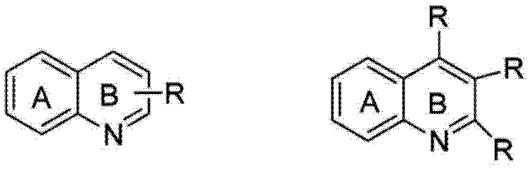
[0074] 式 a

[0075] 在本发明中所使用的术语“不饱和的”表示部分含有一个或多个不饱和度。

[0076] 术语“包含”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

[0077] 像本发明所描述的，取代基画一个键连接到中心的环上形成的环体系，如式 b 所示，代表取代基在环上任何可取代的位置都可以取代。例如，式 b 代表 B 环上任何可能被取代的位置，如式 c 所示。

[0078]



[0079] 式 b 式 c

[0080] 除非其他方面表明，本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式，如对映异构，非对映异构，和几何异构(或构象异构)。例如含有不对称中心的 R、S 构型，双键的 (Z)、(E) 异构体，和 (Z)、(E) 的构象异构体。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体，非对映异构体，或几何异构体(或构象异构体) 的混合物都属于本发明的范围。

[0081] 本发明所使用的术语“互变异构体”或“互变异构形式”表示具有不同能量的结构同分异构体可以越过低能垒，从而互相转化。譬如，质子互变异构体(即质子移变)包括通过质子迁移进行互变，如酮 - 烯醇式互变和亚胺 - 烯胺同分异构化作用。化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组而进行互变。

[0082] 除非其他方面表明，本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外，除非其他方面表明，本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0083] 本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式 (I) 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族(C_{p-24}) 酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含 OH 基团，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献 :Higuchi et al.,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14,A.C.S.Symposium Series;Roche et al.,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987;Rautio et al.,Prodrugs:Design and Clinical Applications,Nature Reviews Drug Discovery,2008,7,255-270,and Hecker et al.,Prodrugs of Phosphates and Phosphonates,J.Med.Chem.,2008,51,2328-2345, 每篇文献通过引用包含于此。

[0084] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化

合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化、还原、水解、酰氨化、脱酰氨作用、酯化、脱脂作用、酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0085] 本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献：Parker et al.,ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York and Eliel et al.,"Stereochemistry of Organic Compounds",John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994. 本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心，因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式，包括但绝不限于，非对映体、对映异构体、阻转异构体和它们的混合物，如外消旋混合物，组成了本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在，即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时，前缀 D、L 或 R、S 用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀 d、l 或 (+)、(-) 用来命名化合物平面偏振光旋转的符号，(-) 或 l 是指化合物是左旋的，前缀 (+) 或 d 是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的，但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体，异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50 的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体，这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物，缺乏光学活性。

[0086] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：Berge et al.,describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmacol Sci,1977,66,1-19，所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但并不限于，与氨基基团反应形成的无机酸盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、高氯酸盐等；和有机酸盐，如乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、丙二酸盐等，或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊基丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基 - 乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属，碱土金属，铵和 $N^+(C_{1-4}$ 烷基 $)_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵、季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子，如卤化物、氢氧化物、羧化物、硫酸化物、磷酸化物、硝酸化物、C_{1-8} 磺酸化物和芳香磺酸化物。

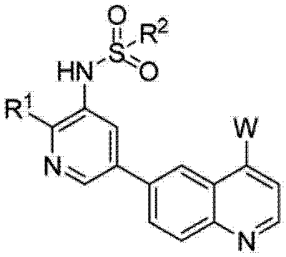
[0087] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但并不限于，水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸、氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0088] 术语“保护基团”或“PG”是指一个取代基与别的官能团起反应的时候，通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如，“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性，合适的氨基保护基团包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基（BOC）、苄氧羰基（CBZ）和9-芴亚甲氧羰基（Fmoc）。相似地，“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性，合适的保护基团包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性，一般的羧基保护基包括 $-CH_2CH_2SO_2Ph$、氰基乙基、2-（三甲基硅烷基）乙基、2-（三甲基硅烷基）乙氧基甲基、2-（对甲苯磺酰基）乙基、2-（对硝基苯磺酰基）乙基、2-（二苯基膦基）乙基、硝基乙基等等。对于保护基团一般的描述可参考文献：Greene et al.，Protective Groups in Organic Synthesis，John Wiley&Sons，New York，1991and Kocienski et al.，Protecting Groups，Thieme，Stuttgart，2005.

[0089] 化合物

[0090] 本发明涉及的喹啉类化合物，其药学上可接受的盐，及其药物制剂，对蛋白激酶，尤其是PI3K或mTOR调节的疾病或病症的治疗有潜在的用途。

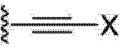
[0091] 特别是，本发明涉及一种如式（I）所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，溶剂化物，代谢产物，药学上可接受的盐或它的前药：

[0092] 

（I）。

[0093] 其中，各 R^1，R^2 和 W 具有如下所述的定义。

[0094] W 为 D，CN，N_3，C_{5-12} 螺双环基或 ，其中，所述 C_{5-12} 螺双环基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 D，F，Cl，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代。

[0095] 在一些实施方案中，W 为 CN，C_{5-12} 螺双环基或  ，其中，所述 C_{5-12} 螺双环基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 D，F，Cl，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代。

[0096] X 为 H，D，C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-（C_{1-4} 亚烷基）-（C_{3-6} 环烷基），-（C_{1-4} 亚烷基）-（C_{3-6} 杂环基）或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-（C_{1-4} 亚烷基）-（C_{3-6} 环烷基），-（C_{1-4} 亚烷基）-（C_{3-6} 杂环基）和包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，Br，CN，N_3，C_{1-4} 烷基，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代。

[0097] 在一些实施方案中，X 为 H，D，C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-（C_{1-4} 亚烷基）-（C_{3-6} 杂环基）或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-（C_{1-4} 亚烷基）-（C_{3-6} 杂环基）和包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，CN，C_{1-3} 烷基，OR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代。

[0098] R^1 为 H，D，Cl，OR^a，C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代。

[0099] 在一些实施方案中，R^1 为 H，D，Cl 或 OR^a；在另外一些实施方案中，R^1 为 Cl 或 OM_e。

[0100] R^2 为 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{0-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 环烷基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，C_{6-10} 芳基或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 环烷基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，C_{6-10} 芳基和包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自 D，F，Cl，Br，CN，N_3，OR^a，SR^a 和 NR^aR^b 的取代基所取代。

[0101] 在一些实施方案中，R^2 为 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 芳基，其中，所述各 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基和 C_{6-10} 芳基任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 D，F 和 Cl 的取代基所取代。

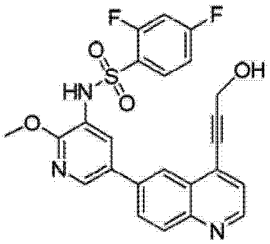
[0102] 各 R^a 和 R^b 独立地为 H，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 卤代烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，C_{6-10} 芳基，包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，-(C_{1-4} 亚烷基)-(C_{6-10} 芳基) 或 -(C_{1-4} 亚烷基)-(包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基)；当 R^a 和 R^b 与同一个氮原子连接时，R^a，R^b，和与它们连接的氮原子一起，还可以任选地形成取代或非取代的 3-8 个原子组成的杂环基。

[0103] 在一些实施方案中，各 R^a 和 R^b 独立地为 H，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 卤代烷基，C_{3-6} 环烷基，C_{3-6} 杂环基，C_{6-10} 芳基，包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基，-(C_{1-2} 亚烷基)-(C_{3-6} 杂环基)，-(C_{1-2} 亚烷基)-(C_{6-10} 芳基) 或 -(C_{1-2} 亚烷基)-(包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 个原子组成的杂芳基)；当 R^a 和 R^b 与同一个氮原子连接时，R^a，R^b，和与它们连接的氮原子一起，还可以任选地形成取代的或非取代的 3-8 个原子组成的杂环基。

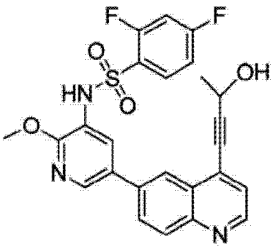
[0104] 在本发明中，R^a 和 R^b 与同一个氮原子相连时，R^a，R^b 和与他们相连的氮原子一起，还可以任选地形成 3-8 个原子组成的杂环基，即 R^a，R^b 和与他们相连的氮原子一起，可以形成 3-8 个原子的杂环基，也可以不形成杂环基，为本领域技术人员熟知的其他结构，如 N-R^a-R^b 或 R^a-N-R^b 等。

[0105] 本发明所述的式(I)结构的化合物包括但不限于以下具体化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药：

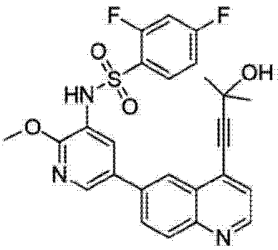
[0106]



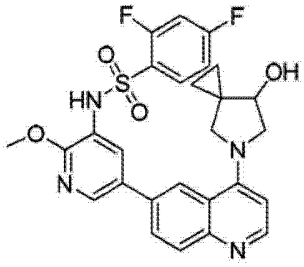
(1) ,



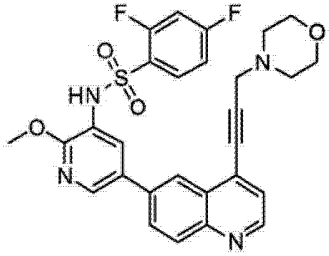
(2) ,



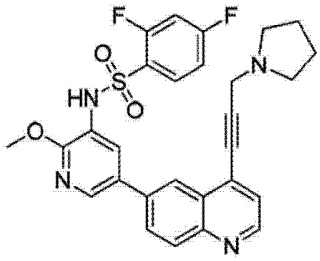
(3) ,



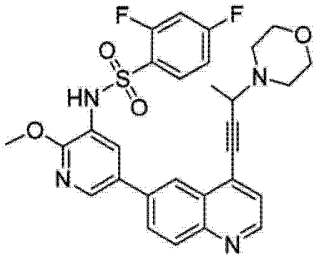
(4) ,



(5) ,

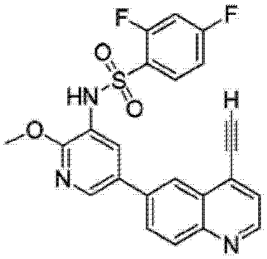


(6) ,

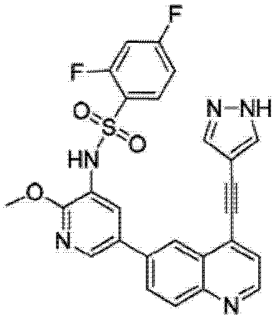


(7) ,

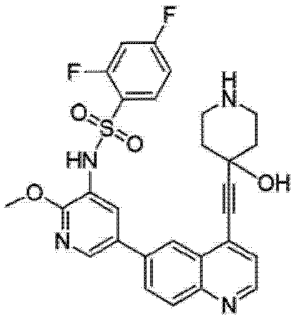
[0107]



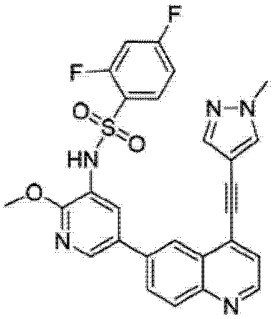
(8) ,



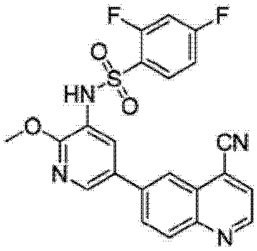
(9) ,



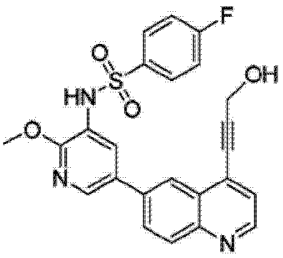
(10) ,



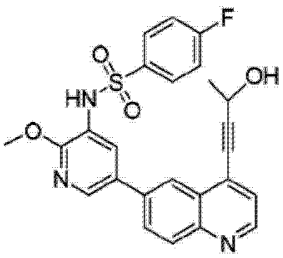
(11) ,



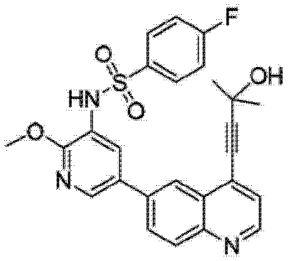
(12) ,



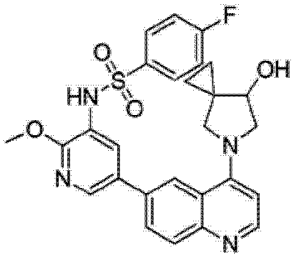
(13) ,



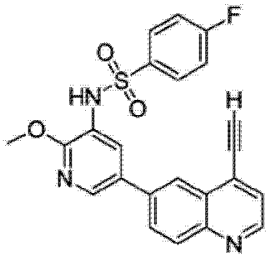
(14) ,



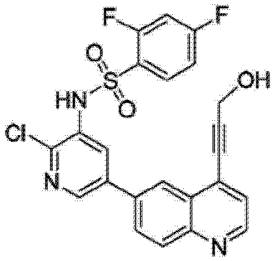
(15) ,



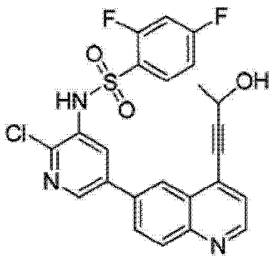
(16) ,



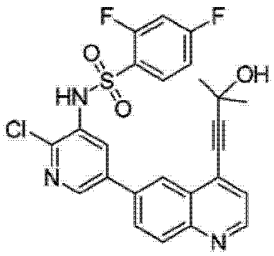
(17) ,



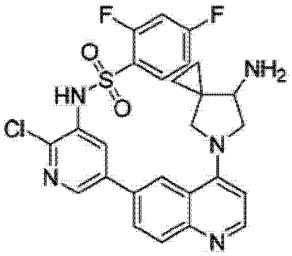
(18) ,



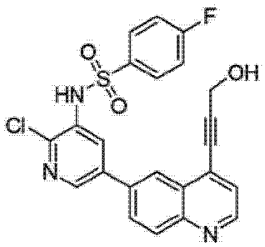
(19) ,



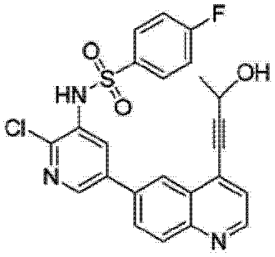
(20) ,



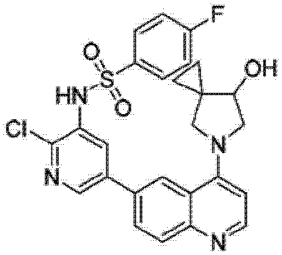
(21) ,



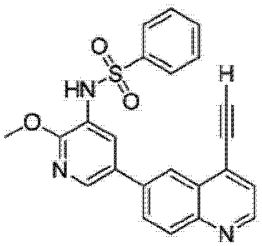
(22) ,



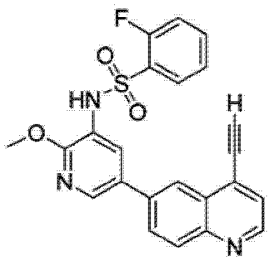
(23) ,



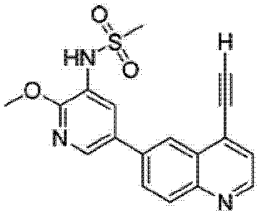
(24) ,



(25) ,

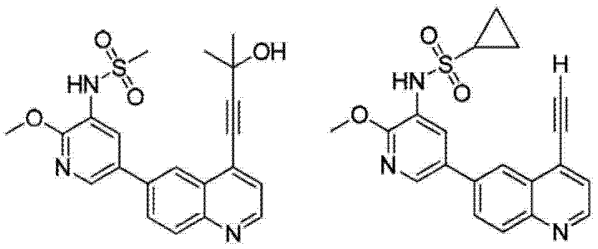


(26) ,



(27) ,

[0108]



[0109] (28) 或 (29)。

[0110] 除非其他方面表明，本发明的化合物所有的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。

[0111] 具体地说，盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学地，与组成制剂的其他组分和用于治疗的哺乳动物有关。

[0112] 本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式 (I) 所示化合物的中间体或式 (I) 所示化合物分离的对映异构体的盐，但不一定是药学上可接受的盐。

[0113] 如果本发明的化合物是碱性的，则想得到的盐可以通过文献上提供的任何合适的方法制备得到，例如，使用无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等等。或者使用有机酸，如乙酸；马来酸；琥珀酸；扁桃酸；富马酸；丙二酸；丙酮酸；草酸；羟乙酸；水杨酸；吡喃糖酸，如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸；α－羟酸，如柠檬酸和酒石酸；氨基酸，如天门冬氨酸和谷氨酸；芳香族酸，如苯甲酸和肉桂酸；磺酸，如对甲苯磺酸，乙磺酸，等等。

[0114] 如果本发明的化合物是酸性的，则想得到的盐可以通过合适的方法制备得到，如，使用无机碱或有机碱，如氨，包括伯氨，仲氨，叔氨；碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等等。合适的盐包括，但并不限于，从氨基酸得到的有机盐，如甘氨酸和精氨酸；氨，如伯氨、仲氨和叔氨；环状氨，如哌啶，吗啉和哌嗪等；从钠，钙，钾，镁，锰，铁，铜，锌，铝和锂得到无机盐。

[0115] 本发明还包含本发明所述的化合物及其药学上可接受的盐的应用，即用于生产医药产品治疗急慢性血管发生介导的疾病，包括那些本发明所描述的，本发明的化合物在生产抗癌药物中的应用。本发明的化合物同样用于生产一种用于减轻，阻止，控制或治疗由 PI3K 或 mTOR 所介导的疾病的医药用品。本发明包含药物组合物，该药物组合物包括式 (I) 所代表的化合物与至少一个药学上可接受的载体，辅剂或稀释剂的结合所需的有效治疗用量。

[0116] 本发明同样包含治疗患者血管发生介导的疾病，或对此病症敏感的方法，该方法包含使用式 (I) 所代表化合物的治疗有效量对患者进行治疗。

[0117] <u>组合物</u>

[0118] 根据另一方面，本发明的药物组合物的特点包括式 (I) 的化合物，本发明所列出的化合物，或实施例中的化合物，和药学上可接受的载体，辅剂，或赋形剂。本发明的组合物中化合物的量能有效地可探测地抑制生物标本或患者体内的蛋白激酶。

[0119] 本发明的化合物存在自由形态，或合适的、作为药学上可接受的衍生物。根据本发明，药学上可接受的衍生物包括，但并不限于，药学上可接受的前药、盐、酯、酯类的盐，或能直接或间接地根据患者的需要给药的其他任何加合物或衍生物，本发明其他方面所描述的化合物，其代谢产物或他的残留物。

[0120] 像本发明所描述的，本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体，辅剂，或赋形剂，这些像本发明所应用的，包括任何溶剂、稀释剂、或其他液体赋形剂、分散剂或悬浮剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂或润滑剂等等，适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的：Troy et al.，Remington:The Science and Practice of Pharmacy，21st ed.，2005，Lippincott Williams&Wilkins，Philadelphia and Swarbrick et al.，Encyclopedia of Pharmaceutical Technology，eds.1988-1999，Marcel Dekker，New York。综合此处文献的内容，表明不同的载体可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的载体媒介与本发明的化合物不相容的范围，例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用，它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0121] 可作为药学上可接受载体的物质包括，但并不限于，离子交换剂；铝；硬脂酸铝；卵磷脂；血清蛋白，如人血清蛋白；缓冲物质如磷酸盐；甘氨酸；山梨酸；山梨酸钾；饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物；水；盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐；胶体硅；三硅酸镁；聚乙烯吡咯烷酮；聚丙烯酸脂；蜡；聚乙烯－聚氧丙烯－阻断聚合体；羊毛脂；糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉，如玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素；树胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物；油如花生油，棉子油，红花油，麻油，橄榄油，玉米油和豆油；二醇类化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐；林格(氏)溶液；乙醇；磷酸缓冲溶液；其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁；着色剂；释放剂；包衣衣料；甜味剂；调味剂；香料；防腐剂；抗氧化剂。

[0122] 本发明的组合物可以是口服给药、注射给药、喷雾吸入法、局部给药、经直肠给药、经鼻给药、含服给药、阴道给药或通过植入性药盒给药。此处所使用的术语“经注射的”包括皮下的、静脉的、肌内的、关节内的、滑膜(腔)内的、胸骨内的、膜内的、眼内的、肝内的、病灶内的和颅内的注射或输注技术。优选的组合物为口服给药、向腹膜内给药或静脉注射。本发明的组合物无菌的注射方式可以是水的或油脂性的悬浮液。这些悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按配方制造。无菌注射剂可以是无菌注射液或悬浮液，是注射无毒的可接受的稀释剂或溶剂，如 1,3- 丁二醇溶液。这些可接受的赋形剂和溶剂可以是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。更进一步地，无菌的非挥发性的油按照惯例可以作为溶剂或悬浮介质。

[0123] 以此为目的，任何温和的非挥发性的油可以是合成的单或二葡基甘油二酯。脂肪酸，如油酸和它的甘油酯衍生物可用于血管注射剂的制备，作为天然的药学上可接受的油脂，如橄榄油或蓖麻油，特别是它们的聚氧乙烯衍生物。这些油溶液或悬浮液可以包含长链醇稀释剂或分散剂，如羧甲基纤维素或相似分散剂，一般用于药学上可接受剂型的药物制剂包括乳化液和悬浮液。其他常用的表面活性剂，如吐温类、司盘类和其他乳化剂或生物药效率的强化剂，一般用于药学上可接受的固体、液体或其他剂型，并可以应用于目标药物制剂的制备。

[0124] 本发明药学上可接受的组合物可以是以任何可接受的口服剂型进行口服给药，其

中包括，但并不限于，胶囊、片剂、水制悬浮液或溶液。关于片剂口服使用，载体一般包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂，如硬脂酸镁，都典型地被添加。对于胶囊口服给药，合适的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当口服给药为水制悬浮液时，其有效成分由乳化剂和悬浮剂组成。如果想得到这些剂型，某些甜味剂、调味剂或着色剂也可以被添加。

[0125] 另外，本发明药学上可接受的组合物可以以栓剂的形式直肠给药。这些可以通过将试剂与合适的非灌注辅药混合制备而成，这种辅药在室温下为固体但在直肠的温度下则为液体，从而在直肠中熔化并释放药物。这样的物质包括可可豆脂、蜂蜡和聚乙二醇类。本发明药学上可接受的组合物可以是局部给药，特别是局部用药时，涉及到区域或器官的治疗目标容易达到，如眼、皮肤或下肠道的疾病。合适的局部用药制剂可以制备得到并应用于这些领域或器官。

[0126] 直肠栓剂(见以上内容)或合适的灌肠剂可以应用于下部肠道的局部用药。局部皮肤斑也可以这样用药。对于局部用药，药学上可接受的组合物可以按制剂方法制备成合适的软膏，该软膏包含活性成分悬浮于或溶解于一个或多个载体。本发明局部给药的载体化合物包括，但并不限于矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。另外，药学上可接受的组合物可以制备成合适的洗剂或乳剂，该洗剂或乳剂包含活性成分悬浮于或溶于一个或多个药学上可接受的载体。合适的载体包括，但并不限于，矿物油、司盘-60®(脱水山梨醇单硬脂酸酯)、吐温-60®(聚山梨酯-60®)、十六烷基酯蜡、棕榈醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0127] 对于眼用的、药学上可接受的组合物可以制备成制剂，如等渗的微粒化悬浮液，pH调节的无菌盐水或其他水溶液，优选地，等渗溶液和pH调节的无菌盐水或其他水溶液可以添加消毒防腐剂如苯扎氯铵。另外，对于眼用的药学上可接受的组合物可以按制剂配方制备成软膏如凡士林油。本发明药学上可接受的组合物可以通过鼻的气溶剂或吸入剂进行给药。这样的组合物可以根据制剂配方的公知技术制备得到，或可以制备成盐溶液，使用苯甲醇或其他合适的防腐剂、吸收促进剂、碳氟化合物或其他常规增溶剂或分散剂来提高生物利用度。

[0128] 口服给药的液体剂型包括，但并不限于，药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除活性化合物外，液体剂型可以包含公知的一般的惰性稀释剂，例如，水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油脂(特别是棉籽，落花生，玉米，微生物，橄榄，蓖麻和麻油)，甘油、2-四氢呋喃甲醇、聚乙二醇、去水山梨糖醇脂肪酸酯以及它们的混合物。除惰性的稀释剂之外，口服组合物也可以包含辅剂如湿润剂、乳化剂或悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0129] 注射剂，如无菌注射液或油脂性的悬浮液，可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按制剂配方制备得到。无菌注射剂可以是无毒的经注射地可接受的稀释剂或溶剂制成的无菌注射液、悬浮液或乳液，例如，1,3-丁二醇溶液。可接受的赋形剂和溶剂可以是水、林格(氏)溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的非挥发性的油按照惯例作为溶剂或悬浮介质。以此为目的任何温和的非挥发性的油可以包括合成的单或二葡基甘油二酯。另外，脂肪酸如油酸可以应用于注射剂。

[0130] 注射剂可以是无菌的，如通过细菌防卫过滤器过滤，或以无菌固体组合物的形式

掺入灭菌剂，在使用前灭菌剂可以溶解于或分散于消毒水或其他无菌注射介质中。为了延长本发明的化合物的效果，通常需要通过皮下注射或肌内注射来减缓化合物的吸收。这样可以实现利用液体悬浮液解决晶体或非晶体物质水溶性差的问题。化合物的吸收率取决于它的溶出度，依次取决于晶粒大小和晶体形状。另外，可以通过化合物在油类赋形剂中溶解或分散来完成化合物注射给药的延迟吸收。

[0131] 注射剂储藏形式是通过可生物降解的聚合物，如多乳酸－聚乙醇酸交酯形成化合物的微胶囊基质完成的。化合物的控释比例取决于化合物形成聚合物的比例和特殊聚合物的性质。其他可生物降解聚合物包括聚(正酯类)和聚(酸酐)。注射剂储藏形式也可以通过化合物嵌入与身体组织相容的脂质体或微乳剂制备得到。

[0132] 其中一些实施例是，直肠或阴道给药的组合物为栓剂，栓剂可以通过将本发明的化合物与合适的非灌注的辅料或载体混合来制备得到，如可可豆脂、聚乙二醇或栓剂蜡状物，它们在室温为固体但在体温下则为液体，因此在阴道或鞘膜腔内便熔化释放活性化合物。

[0133] 口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在这些剂型中，活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体混合，如柠檬酸钠；磷酸钙；a）填充剂，如淀粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露醇和硅酸；b）粘合剂，如羧甲基纤维素，藻酸盐，明胶，聚乙烯吡咯酮，蔗糖和阿拉伯胶；c）保湿剂，如甘油；d）崩解剂，如琼脂，碳酸钙，土豆淀粉或木薯淀粉，海藻酸，某些硅酸盐和碳酸钠；e）阻滞剂溶液，如石蜡；f）吸收促进剂，如季胺类化合物；g）湿润剂，如十六醇和单硬脂酸甘油酯；h）吸收剂，如白陶土和皂土；i）润滑剂，如滑石粉，硬脂酸钙，硬脂酸镁，固体聚乙二醇，月桂硫酸钠及它们的混合物。至于胶囊，片剂和丸剂，这些剂型可以包含缓冲剂。

[0134] 相似类型的固体组合物可以是填充剂充满于软的或硬的胶囊，所使用的辅料有乳糖和高分子的聚乙二醇等等。固体剂型像片剂、锭剂、胶囊、丸剂和粒剂可以通过包衣、加壳如肠溶包衣和其他药物制剂上公知的包衣方法制备得到。它们可以任选地包含遮光剂，或优选地，在肠道的某一部分，任意地以延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。如植入组合物可以包含多聚体物质和蜡状物。

[0135] 活性化合物可以与本发明所描述的一个或多个赋形剂一起形成微胶囊剂型。固体剂型像片剂、锭剂、胶囊、丸剂和粒剂可以通过包衣或加壳，如肠溶包衣、控释包衣和其他公知的药物制剂方法。在这些固体剂型中，活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合，如蔗糖、乳糖或淀粉。这样的剂型作为一般的应用也可以包含除惰性稀释剂之外的添加物质，如压片润滑剂和其他压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。至于胶囊、片剂和丸剂，这些剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含镇静剂，或优选地，在肠道的某一部分，以任意延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。可应用的植入组合物可以包括，但并不限于，多聚体和蜡状物。

[0136] 本发明的化合物通过局部的或经皮肤给药的剂型包括软膏、糊剂、乳剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂、贴片。活性成分在无菌的条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或必需的缓冲剂相混合。眼科的药物制剂，滴耳剂和滴眼剂都是本发明考虑的范围。另外，本发明还考虑透皮贴剂的应用，它在控制化合物传递到体内方面有着更多的优点，这样的剂型可以通过溶解或分散化合物到合适的介质中来制备得到。吸收促

进剂可以增加化合物穿过皮肤的流量，通过速率控制薄膜或将化合物分散于聚合体基质或明胶来控制其速率。

[0137] 本发明的化合物优选地按制剂配方制备成剂量单位型以减轻给药量和剂量的均匀性。术语“剂量单位型”在此处是指患者得到适当治疗所需药物的物理分散单位。然而，应了解本发明的化合物或组合物每日总的用法将通过主治医生根据可靠的医学范围判断来确定。具体的有效剂量水平对于任何一个特殊的患者或有机体将取决于许多因素包括被治疗的病症和病症的严重性、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、性别和饮食习惯、给药时间、给药途径和所用具体化合物的排泄速率、治疗的持续时间、药物应用于联合用药或与有特效的化合物联用，以及其他一些药学领域公知的因素。

[0138] 可以结合载体物质产生单个剂型组合物的本发明的化合物的用量的改变取决于主治和特殊的给药模式。其中一些实施例是，组合物可以按制剂方法制备成剂量在0.01-200mg/kg 体重 / 天的抑制剂，通过患者接受组合物的量来进行给药。

[0139] 本发明的化合物可以以仅有的药学试剂或结合一个或多个其他附加治疗（药学的）剂来给药，其中联合用药引起可接受的不良反应，这对于高增生性疾病如癌症的治疗具有特殊的意义。在这种情况下，本发明的化合物可以结合已知的细胞毒素剂、单个转导抑制剂或其他抗癌试剂以及它们的混合物和组合。像本发明所使用的，附加治疗剂正常给药治疗特殊的疾病，就是已知的“合适地治疗疾病”。本发明所使用的“附加治疗剂”包括化学治疗药物或其他抗增殖的药物可以结合本发明的化合物治疗增殖性疾病或癌症。

[0140] 化学治疗药物或其他抗增殖药物包括组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂，包括但并不限于，SAHA；MS-275；MGO103；那些以下专利所描述的化合物：WO2006/010264，WO03/024448，WO2004/069823，US2006/0058298，US2005/0288282，WO00/71703，WO01/38322，WO01/70675，WO03/006652，WO2004/035525，WO2005/030705，WO2005/092899；脱甲基化试剂，包括但并不限于，5- 杂氮 -2′ - 脱氧胞苷（5-aza-dC）、阿扎胞苷（Vidaza）、地西他滨（Decitabine）和以下文献所描述的化合物：US6,268137，US5,578,716，US5,919,772，US6,054,439，US6,184,211，US6,020,318，US6,066,625，US6,506,735，US6,221,849，US6,953,783，US11/393,380。

[0141] 另外一些实施例是，化疗药物或其他抗增殖药物可以结合本发明的化合物治疗增殖性疾病和癌症。已知的化疗药物包括，但并不限于，可与本发明抗癌药物联合使用的其他疗法或抗癌药物；手术；放射疗法，少许例子如 γ 辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和系统放射性同位素疗法；内分泌疗法；紫杉烷类，如紫杉醇（Taxol），多西紫杉醇（Taxotere）；铂衍生物，如顺铂（Cisplatin），卡铂（Carboplatin），奥沙利铂（oxaliplatin），沙铂（satraplatin）；生物反应调节剂，如干扰素，白细胞间素；肿瘤坏死因子，如 TNF，TRAIL 受体靶向物；过热和冷冻疗法；减轻任何不良反应的试剂，如止吐药；和其他被认可的化疗药物，包括但并不限于，烷化药物，如氮芥（mechlorethamine）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、环磷酰胺（cyclophosphamide）、美法仑（melphalan）、异环磷酰胺（Ifosfamide）；抗代谢物，如甲氨蝶呤（Methotrexate）、培美曲塞（Pemetrexed）；嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂，如 6- 巯嘌呤（6-Mercaptopurine）、5- 氟尿嘧啶（5-Fluorouracil）、阿糖胞苷（Cytarabile）吉西他滨（Gemcitabine）；纺锤体抑制剂，如长春碱（Vinblastine）、长春新碱（Vincristine）、长春瑞滨（Vinorelbine）；鬼臼毒

素，如依托泊苷(Etoposide)、伊立替康(Irinotecan)、托泊替康(Topotecan)；抗生素，如阿霉素(Doxorubicin)、博莱霉素(Bleomycin)、丝裂霉素(Mitomycin)；亚硝基脲，如卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine)；细胞分裂周期抑制剂，如 KSP 通过有丝分裂驱动蛋白抑制剂，CENP-E 和 CDK 抑制剂；酶，如天门冬酰胺酶(Asparaginase)；激素，如它莫昔芬(Tamoxifen)、亮丙瑞林(Leuprolide)、氟他胺(Flutamide)、甲地孕酮(Megestrol)、地塞米松(Dexamethasone)等等；抗血管生成试剂，如阿瓦斯丁(Avastin)等；单抗，如贝利单抗(Belimumab)、Brentuximab、西妥昔单抗(Cetuximab)、吉妥单抗(Gemtuzumab)、伊匹单抗(Ipilimumab)、Ofatumumab、帕尼单抗(Panitumumab)、雷珠单抗(Ranibizumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、托西莫单抗(Tositumomab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)；激酶抑制剂，如伊马替尼 (Imatinib)、舒尼替尼(Sunitinib)、索拉非尼(Sorafenib)、厄洛替尼(Erlotinib)、吉非替尼(Gefitinib)、达沙替尼(Dasatinib)、尼洛替尼(Nilotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、克卓替尼(Crizotinib)、Ruxolitinib、Vemurafenib、Vandetanib、Pazopanib，等等；。药物抑制或激活癌症的途径，如 mTOR，HIF (缺氧诱导因子)途径及其他。癌症治疗较广泛的论坛见 http://www.nci.nih.gov/，FAD 认可的肿瘤学药物清单见 http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm 和默克手册，第十八版 .2006，所有的内容都是结合了参考文献。

[0142] 另外一些实施例是，本发明的化合物可以结合细胞毒素抗癌剂。这样的抗癌剂可以在第十三版默克索引(2001)里找到。这些抗癌剂包括，但绝不限于，天门冬酰胺酶、博来霉素、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、L- 天冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、柔红霉素、阿霉素(多柔比星)、表柔比星、依托泊苷、5- 氟脲嘧啶、六甲基三聚氰胺、羟基脲、异环磷酰胺、伊立替康、亚叶酸、环己亚硝脲、氮芥、6- 巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、米托蒽醌、泼尼松龙、泼尼松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、链唑霉素、他莫昔芬、硫鸟嘌呤、托泊替康、长春碱、长春新碱和长春地辛。

[0143] 与本发明的化合物联合用药的其他合适的细胞毒类药物包括，但并不限于，这些公认地应用于肿瘤性疾病治疗的化合物，如以下文献中所描述的：Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(Ninth Edition,1996,McGraw-Hill.)；这些抗癌剂包括，但绝不限于，氨鲁米特(Aminoglutethimide)、L- 门冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5- 氮杂胞苷、克拉屈滨(cladribine)、白消安(busulfan)、己烯雌酚、2,2'- 二氟去氧胞二磷胆碱、多西紫杉醇、赤羟基壬烷基腺嘌呤(erythrohydroxynonyladenine)、乙炔雌二醇、5- 氟尿嘧啶脱氧核苷、5- 氟脱氧尿苷单磷酸、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、己酸羟孕酮、伊达比星(idarubicin)、干扰素、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑(melphalan)、米托坦(mitotane)、紫杉醇、喷司他丁(pentostatin)、N- 磷酸乙酰基 -L- 天冬氨酸(PALA)、普卡霉素(plicamycin)、甲基环己亚硝脲(semustine)、替尼泊苷(teniposide)、丙酸睾丸酮、塞替派(thiotepa)、三甲基三聚氰胺、尿核苷和长春瑞滨。

[0144] 其他合适的与本发明的化合物联合应用的细胞毒素类抗癌剂包括新发现的细胞毒素物质，其中包括，但并不限于，奥沙利铂(oxaliplatin)、吉西他滨(gemcitabine)、卡培他滨(capecitabine)、大环内酯类抗肿瘤药及其天然或合成的衍生物、替莫唑胺(temozolomide)(Quinn et al.,J.Clin.Oncol.,2003,21(4),646-651)、托西莫单抗

(bexxar),Trabedectin (Vidal et al.,Proceedings of the American Society for Clinical Oncology,2004,23,abstract3181)和驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂Eg5 (Wood et al.,Curr.Opin.Pharmacol.,2001,1,370-377)。

[0145] 另外一些实施例是,本发明的化合物可以结合其他信号转导抑制剂。有趣的是信号转导抑制剂把EGFR家族作为目标,如EGFR,HER-2和HER-4 (Raymond et al.,Drugs,2000,60(Suppl.1),15-23;Harari et al.,Oncogene,2000,19(53),6102-6114)和它们各自的配体。这样的试剂包括,但绝不限于,抗体疗法如曲妥珠单抗(trastuzumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、伊匹单抗(ipilimumab)和帕妥珠单抗(pertuzumab)。这样的疗法也包括,但绝不限于,小分子激酶抑制剂如伊马替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、达沙替尼(dasatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、克卓替尼(crizotinib)、ruxolitinib、vemurafenib、vandetanib、pazopanib、阿法替尼(afatinib)、amuvatinib、阿西替尼(axitinib)、波舒替尼(bosutinib)、brivanib、canertinib、cabozantinib、西地尼布(cediranib)、dabrafenib、dacomitinib、danusertib、dovitinib、foretinib、ganetespib、ibrutinib、iniparib、lenvatinib、linifanib、linsitinib、马赛替尼(masitinib)、momelotinib、莫替沙尼(motesanib)、来那替尼(neratinib)、niraparib、oprozomib、olaparib、pictilisib、ponatinib、quizartinib、regorafenib、rigosertib、rucaparib、塞卡替尼(saracatinib)、saridegib、tandutinib、tasocitinib、telatinib、tivantinib、tivozanib、tofacitinib、trametinib、vatalanib、veliparib、vismodegib、volasertib、BMS-540215、BMS777607、JNJ38877605、TKI258、GDC-0941 (Folkes et al.,J.Med.Chem.,2008,51,5522)、BZE235等等。

[0146] 另外一些实施例是,本发明的化合物可以结合组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。这样的试剂包括,但绝不限于,辛二酰苯胺氧肟酸(SAHA),LAQ-824(Ottmann et al.,Proceedings of the American Society for Clinical Oncology,2004,23,abstract3024),LBH-589 (Beck et al.,Proceedings of the American Society for Clinical Oncology,2004,23,abstract3025),MS-275 (Ryan et al.,Proceedings of the American Association of Cancer Research,2004,45,abstract2452),FR-901228 (Piekarz et al.,Proceedings of the American Society for Clinical Oncology,2004,23,abstract3028)和MGCD0103 (US6,897,220)。

[0147] 另外一些实施例是,本发明的化合物可以结合其他抗癌剂如蛋白酶体抑制剂和mTOR抑制剂。这些包括,但绝不限于,硼替佐米(bortezomib)(Mackay et al.,Proceedings of the American Society for Clinical Oncology,2004,23,Abstract3109) 和CCI-779 (Wu et al.,Proceedings of the American Association of Cancer Research,2004,45,abstract3849)。本发明的化合物还可以结合其他抗癌剂如拓扑异构酶抑制剂,包括但绝不限于喜树碱。

[0148] 那些附加治疗剂可以与包含本发明的化合物的组合物分开给药,作为多给药方案的一部分。或者,那些治疗剂可以是单剂型的一部分,与本发明的化合物混合在一起形成单个组合物。如果给药作为多给药方案的一部分,两个活性剂可以同时连续地或在一段时间内互相传递,从而得到目标试剂活性。

[0149] 可以结合载体物质产生单剂型的化合物和附加治疗剂的用量(那些包含一个附加治疗剂的组合物像本发明所描述的)的改变取决于主治和特殊给药模式。正常地,本发明的组合物附加治疗剂的量将不超过组合物包含治疗剂作为唯一的活性剂的正常给药的量。另一方面,现公开的组合物附加治疗剂的量的范围大约是现有组合物正常量的 50%-100%,包含的试剂作为唯一活性治疗剂。在那些包含附加治疗剂的组合物中,附加治疗剂将与本发明的化合物起协同作用。

[0150] 化合物和组合物的用途

[0151] 本发明提供的上述化合物和药物组合物可用于制备用于防护、处理、治疗或减轻增殖性疾病的药品,也可以用于制备用于抑制或调节蛋白激酶活性的药品。

[0152] 具体而言,本发明的组合物中化合物的量可以有效地可探测地抑制蛋白激酶如 PI3K 或 mTOR 的活性。本发明化合物将作为抗肿瘤药物对患者进行治疗或减小 PI3K 或 mTOR 信号响应的有害作用。

[0153] 本发明的化合物将应用于,但绝不限于,使用本发明的化合物或组合物的有效量对患者给药来预防或治疗患者增殖性疾病。这样的疾病包括癌症,尤其是转移癌;动脉粥样硬化和肺纤维化。

[0154] 本发明的化合物将应用于瘤的治疗包括癌症和转移癌,进一步包括但并不限于,癌症;如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌)、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌(包括鳞状细胞癌);淋巴系统造血肿瘤,如白血病、急性淋巴囊肿性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、何杰金(氏)淋巴瘤、非何杰金(氏)淋巴瘤、多毛细胞白血病和伯基特淋巴瘤;骨髓系统造血肿瘤,如急慢性骨髓性粒细胞性白血病、骨髓增生异常综合症和前髓细胞白血病;间充质细胞起源的肿瘤,如纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和其他肉瘤,如软组织和软骨;中枢末梢神经系统瘤,如星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤;和其他肿瘤,如黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤甲状腺滤泡瘤和卡波济(氏)肉瘤。

[0155] 本发明的化合物及药物组合物还可用于治疗眼科病症,例如角膜移植排斥、眼的新生血管形成、视网膜新生血管形成(包括损伤或感染后的新生血管形成);糖尿病性视网膜病;晶状体后纤维组织增生症;新生血管性青光眼;视网膜缺血;玻璃体出血;溃疡性疾病,如胃溃疡;病理学的但非恶性状况如血管瘤,包括婴儿血管内皮细胞瘤、鼻咽和无血管性骨坏死的血管纤维瘤;雌性生殖系统紊乱如子宫内膜异位。这些化合物同样也用于治疗水肿和脉管通透性过高的状况。

[0156] 本发明的化合物及药物组合物还可以用于处理与糖尿病相关的情况如糖尿病性视网膜病和微血管病。本发明的化合物及药物组合物同样用于癌症患者血流量减少的情况。本发明的化合物及药物组合物对患者肿瘤转移减少也有有益效果。

[0157] 本发明的化合物及药物组合物除了对人类治疗有益以外,还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物,包括哺乳动物、啮齿类动物等等。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此,本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

[0158] 在将复数形式应用于化合物,盐等的情况下,其也意指单一的化合物,盐等。

[0159] 包含本发明的化合物或组合物给药的治疗方法,进一步包括对患者附加治疗剂

(联合治疗)的给药,其中附加治疗剂选自:化学疗法、抗增殖剂或抗炎剂,其中附加治疗剂适用于所治疗的疾病,且附加治疗剂可以和本发明的化合物或组合物联合给药,本发明的化合物或组合物作为单个剂型,或分开的化合物或组合物作为多剂型的一部分。附加治疗剂可以与本发明的化合物同时给药或不同时给药。后者的情况,给药可以错开进行如 6 小时,12 小时,1 天,2 天,3 天,1 周,2 周,3 周,1 个月或 2 个月进行。

[0160] 本发明同样包含对表达 PI3K 或 mTOR 的细胞生长抑制的方法,此方法包括本发明的化合物或组合物与细胞接触,从而抑制细胞生长。能被抑制生长的细胞包括:乳腺癌细胞、结肠直肠癌细胞、肺癌细胞、乳头状癌细胞、前列腺癌细胞、淋巴瘤细胞、结肠癌细胞、胰腺癌细胞、卵巢癌细胞、子宫颈癌细胞、中枢神经系统癌细胞、成骨肉瘤细胞、肾癌细胞、肝细胞癌细胞、膀胱癌细胞、胃癌细胞、头或颈鳞癌细胞、黑色素瘤细胞和白血病细胞。

[0161] 本发明提供了在生物标本内抑制 PI3K 或 mTOR 活性的方法,此方法包括将本发明的化合物或组合物与生物标本接触。本发明所使用的术语“生物标本”是指活体外部的标本,包括但绝不限于,细胞培养或细胞提取;从哺乳动物或其提取物得到的活组织检查物质;血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其他活组织液体物质及其提取物。抑制生物标本中激酶活性,特别是 PI3K 或 mTOR 活性,可用于所属领域技术人员公知的多种用途。这样的用途包括,但绝不限于,输血法、器官移植、生物标本储藏和生物鉴定。

[0162] 本发明的化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”或“有效剂量”是指处理或减轻一个或多个本发明所提到病症的严重度的有效量。根据本发明的方法,化合物和组合物可以是任何给药量和任何给药途径来有效地用于处理或减轻疾病的严重程度。必需的准确的量将根据患者的情况而改变,这取决于种族、年龄、患者的一般条件、感染的严重程度、特殊的因素、给药方式等等。化合物或组合物可以和一个或多个其他治疗剂联合给药,如本发明所讨论的。

[0163] 本发明的化合物或其药物组合物可以应用于可植入的内科装置的包衣,如假体、人工瓣膜、人造血管、茎和导尿管。例如,脉管茎,已经被用于克服再狭窄(损伤后血管壁的再收缩)。然而,患者使用茎或其他可植入装置将会有血块形成或血小板激活的风险。这些不利的作用可以通过使用包含本发明的化合物的药学上可接受的组合物预涂渍装置来阻止或减轻。

[0164] 合适的包衣和可植入装置的包衣的一般制备方法在文献 US6,099,562;US5,886,026; 和 US5,304,121 中有所描述,包衣是有代表性地生物相容的多聚体材料如水凝胶聚合体、聚甲基二硅醚、聚已酸内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯 - 乙酸乙烯酯及其混合物。包衣可以任选地更进一步地被合适的包衣所覆盖,如氟代二甲硅油、多糖酶、聚乙二醇、磷脂类或它们的组合,来表现组合物控制释放的特征。本发明的另一方面包括使用本发明的化合物涂敷的可植入装置。本发明的化合物也可以涂敷在可植入体内的医疗用具上,如珠状物,或与聚合物或其他分子混合来提供“药物储藏所”,因此与药物水溶液给药方式比较,允许药物释放有更长的时间期限。

[0165] <u>化合物的合成方法</u>

[0166] 为描述本发明,以下列出了实施例。但需要理解,本发明不限于这些实施例,只是提供实践本发明的方法。

[0167] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步

的说明，其中取代基的定义如式（I）所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0168] 所属领域的专业人员将认识到：本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物，且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如，根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成，如适当的保护干扰基团，通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的，或将反应条件做一些常规的修改。另外，本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0169] 下面所描述的实施例，除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如 Aldrich Chemical Company，Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company，使用时都没有经过进一步纯化，除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂、广东光华化学试剂厂、广州化学试剂厂、天津好寓宇化学品有限公司、天津市福晨化学试剂厂、武汉鑫华远科技发展有限公司、青岛腾龙化学试剂有限公司和青岛海洋化工厂购买得到。

[0170] 无水四氢呋喃、二氧六环、甲苯、乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯、石油醚、正己烷、N,N-二甲基乙酰胺和 N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0171] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管（除非其他方面表明），反应瓶都塞上合适的橡皮塞，底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0172] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶（300-400 目）购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱以 $CDCl_3$、d_6-DMSO、CD_3OD 或 d_6-丙酮为溶剂（报导以 ppm 为单位），用 TMS（0ppm）或氯仿（7.25ppm）作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s（singlet，单峰）、d（doublet，双峰）、t（triplet，三重峰）、m（multiplet，多重峰）、br（broadened，宽峰）、dd（doubletofdoublets，四重峰）、dt（doubletoftriplets，双三重峰）。偶合常数用赫兹（Hz）表示。

[0173] 低分辨率质谱（MS）数据的条件是：Agilent1200 或 Agilent 6120Series LCMS（柱子型号：ZorbaxSB-C18，2.1×30mm，3.5 微米，6min，流速为 0.6mL/min，流动相：5-95%（含 0.1% 甲酸的 CH_3CN）在（含 0.1% 甲酸的 H_2O）中的比例，在 210/254nm 用 UV 检测，用低响应电喷模式（ESI）。

[0174] 纯的化合物的表征方式为：Agilent1100Series 高性能液相色谱（HPLC），在 210 nm 和 254nm 用 UV 检测。柱子通常在 40℃下操作。

[0175] 下面简写词的使用贯穿本发明：

[0176] BBr_3 三溴化硼

[0177] BINAP 2,2'-双二苯膦基-1,1'-联萘

[0178] BOC，Boc 叔丁氧基羰基

[0179] BSA 牛血清白蛋白

[0180] n-BuLi 正丁基锂

[0181] $CDCl_3$ 氘代氯仿

[0182] $CHCl_3$ 氯仿

[0183] CH_2Cl_2，DCM 二氯甲烷

[0184] CH_3SO_2Cl，MsCl 对甲苯磺酰氯

[0185] Cs_2CO_3 碳酸铯

[0186] Cu 铜

[0187] CuI 碘化亚铜

[0188] DAST 三氟化二乙氨基硫

[0189] DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0190] DEAD 偶氮二甲酸二乙酯

[0191] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯

[0192] DIBAL 二异丁基氢化铝

[0193] DIEA，DIPEA 二异丙基乙基胺

[0194] DMAP 4-二甲氨基吡啶

[0195] DMF N,N'-二甲基甲酰胺

[0196] DMSO 二甲基亚砜

[0197] DPPA 叠氮磷酸二苯酯

[0198] EDCI 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0199] EtOAc，EA 乙酸乙酯

[0200] EtOH 乙醇

[0201] Et2O 乙醚

[0202] Et3N，TEA 三乙胺

[0203] FBS 胎牛血清

[0204] Fe 铁

[0205] g 克

[0206] h 小时

[0207] HATU O-(7-氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

[0208] HBr 氢溴酸

[0209] HBTU O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐

[0210] HCl 盐酸

[0211] H_2 氢气

[0212] H_2O 水

[0213] H_2O_2 过氧化氢

[0214] HOA_c，A_cOH 乙酸

[0215] HOBt 1-羟基苯并三唑

[0216] K_2CO_3 碳酸钾

[0217] KOH 氢氧化钾

[0218] KOAc 醋酸钾

[0219] LiHMDS 六甲基二硅基胺基锂

[0220] LDA 二异丙基胺基锂

[0221] MCPBA 间氯过氧苯甲酸

[0222] MeCN，CH_3CN 乙腈

[0223] MeI 碘甲烷

[0224] MeOH，CH_3OH 甲醇

[0225] 2-MeTHF 2-甲基四氢呋喃

[0226] $MgSO_4$ 硫酸镁

[0227] mL，ml 毫升

[0228] min 分钟

[0229] N_2 氮气

[0230] $NaBH_4$ 硼氢化钠

[0231] $NaBH_3CN$ 氰基硼氢化钠

[0232] NaCl 氯化钠

[0233] $NaClO_2$ 亚氯酸钠

[0234] NaH 氢化钠

[0235] $NaHCO_3$ 碳酸氢钠

[0236] NaH_2PO_4 磷酸二氢钠

[0237] NaI 碘化钠

[0238] NaO(t-Bu) 叔丁醇钠

[0239] NaOH 氢氧化钠

[0240] Na_2SO_4 硫酸钠

[0241] Na_2SO_3 亚硫酸钠

[0242] NBS N-溴代丁二酰亚胺

[0243] NH_3 氨

[0244] NH_4Cl 氯化氨

[0245] NMP N-甲基吡咯烷酮

[0246] PBS 磷酸盐缓冲盐水

[0247] $P(t\text{-}Bu)_3$ 三（叔丁基）膦

[0248] Pd/C 钯/碳

[0249] $Pd_2(dba)_3$ 双（二苄亚基丙酮）钯

[0250] $Pd(dppf)Cl_2$ 1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁二氯化钯

[0251] $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ [1,1'-双（二苯基膦）二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物

[0252] $Pd(OAc)_2$ 醋酸钯

[0253] $Pd(OH)_2$ 氢氧化钯

[0254] $Pd(PPh_3)_4$ 四（三苯基膦）钯

[0255] $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 双（三苯基膦）二氯化钯

[0256] PE 石油醚（60-90℃）

[0257] $POCl_3$ 三氯氧磷

[0258] i-PrOH 异丙醇

[0259] PyBop 1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐

[0260] RT，rt，r.t. 室温

[0261] Rt 保留时间

[0262] TBAB 四丁基溴化铵

[0263] $TBAHSO_4$ 四丁基硫酸氢铵

[0264] TBTU O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯

[0265] TFA 三氟乙酸

[0266] TEAC 二(四乙基铵)碳酸盐

[0267] THF 四氢呋喃

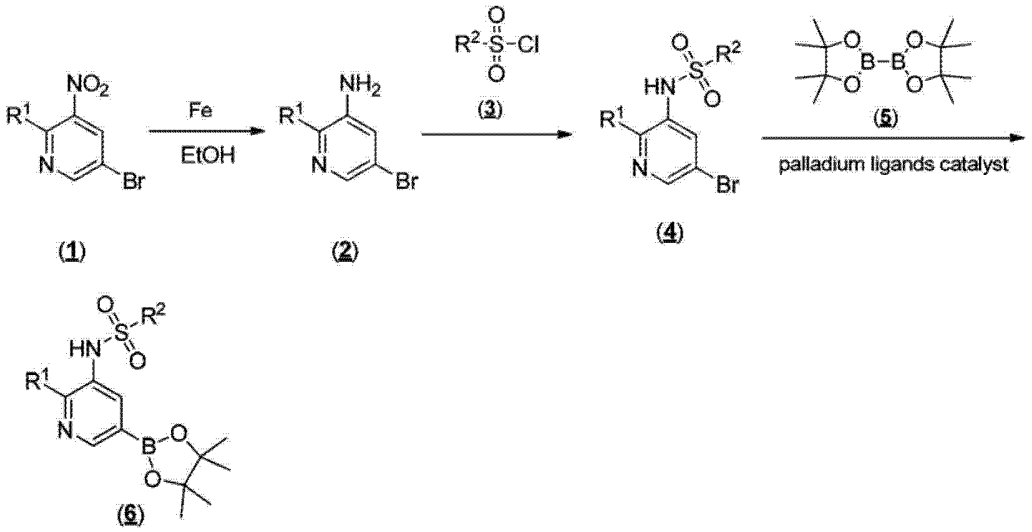
[0268] $Zn(CN)_2$ 氰化锌

[0269] μL 微升

[0270] 下列合成方案描述了制备本发明公开化合物的步骤。除非另外说明,各 R^1,R^2 和 W 具有如本发明所述的定义,W^2 是任选取代的 C_{5-12} 螺双环基,X^2 是任选取代的 C_{3-6} 杂环基,R^3 和 R^4 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0271] 合成方案 1

[0272]

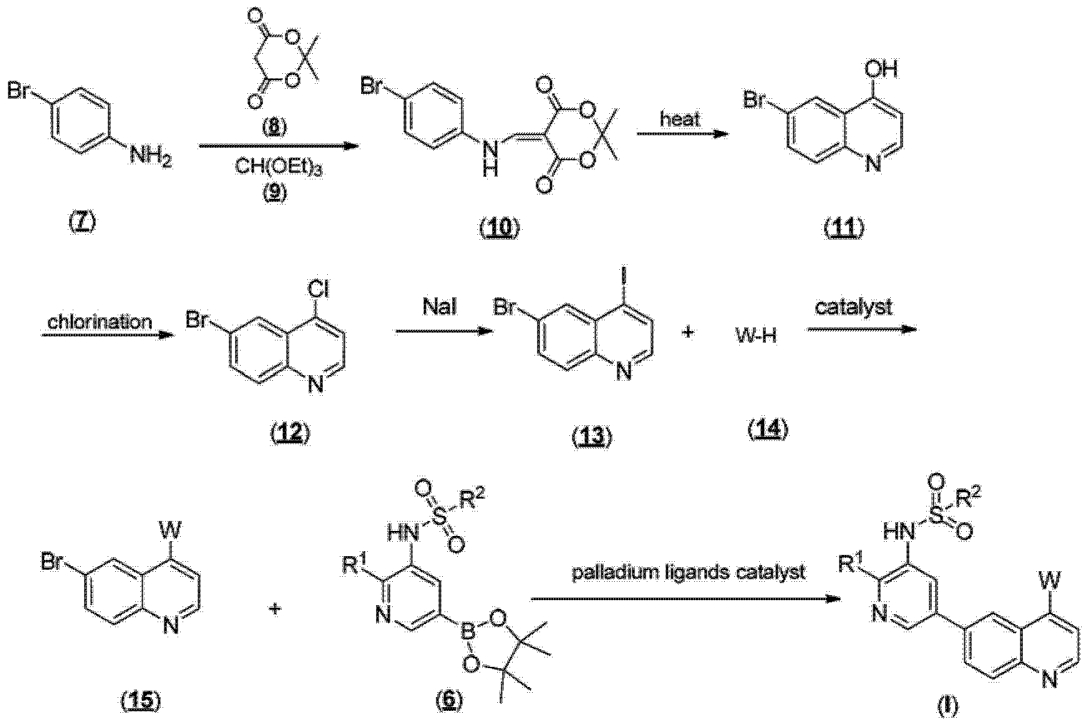


[0273] 如式 (6) 通式结构所示的硼酯化合物可以通过合成方案 1 制备得到:

[0274] 首先,硝基吡啶衍生物 (1) 在酸性条件下,使用还原剂如 Fe 粉转换成氨基化合物 (2)。化合物 (2) 与磺酰氯 (3) 在碱性条件下反应,得到溴代的磺酰胺化合物 (4),之后,溴代磺酰胺 (4) 和联硼酸频那醇酯 (5) 在适合的 Pd 催化剂的存在下发生 Suzuki 偶联,生成硼酯衍生物 (6)。

[0275] 合成方案 2

[0276]

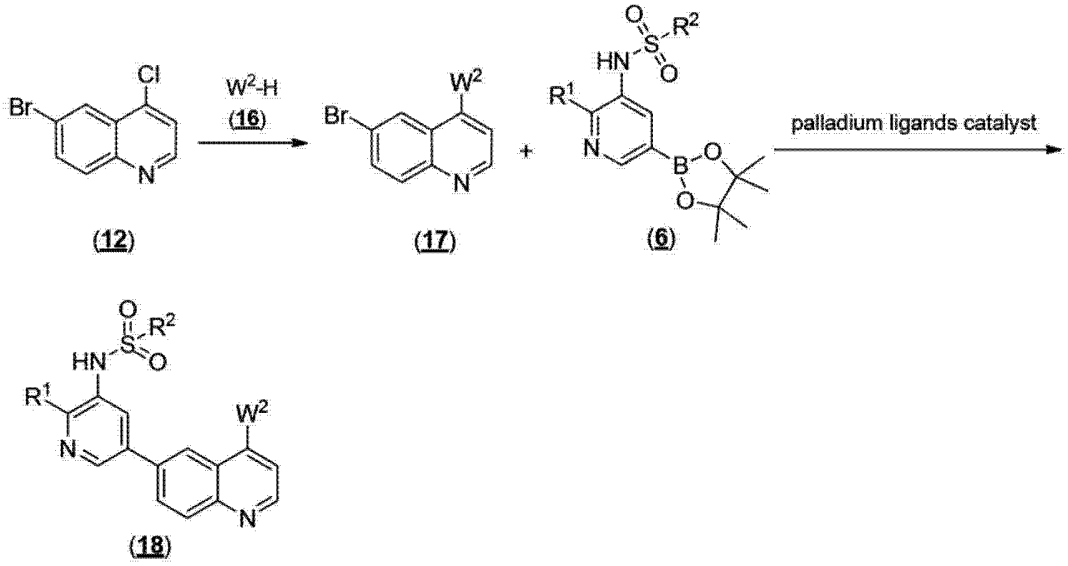


[0277] 式 (I) 定义的部分化合物可以通过合成方案 2 制备得到：

[0278] 对溴苯胺 (7) 与米氏酸 (8) 和原乙酸三乙酯 (9) 在醇中进行缩合，得到化合物 (10)，化合物 (10) 在高沸点溶剂如：二氯苯中回流得到 6- 溴 -4- 羟基喹啉 (11)。化合物 (11) 中的羟基与氯代试剂如三氯氧磷，在较高温度下，反应得到氯代喹啉化合物 (12)，化合物 (11) 继续与碘化试剂如碘化钠，反应得到碘代喹啉化合物 (13)。碘代喹啉化合物 (13) 与化合物 (14) 在合适的催化剂存在下，发生偶联或取代反应，得到中间体 (15)。最后，化合物 (15) 和硼酯衍生物 (6) 在适合的 Pd 催化剂如：双（三苯基膦）二氯化钯存在下，发生 Suzuki 偶联反应，得到 PI3K 和 / 或 mTOR 抑制剂 (I)。

[0279] 合成方案 3

[0280]

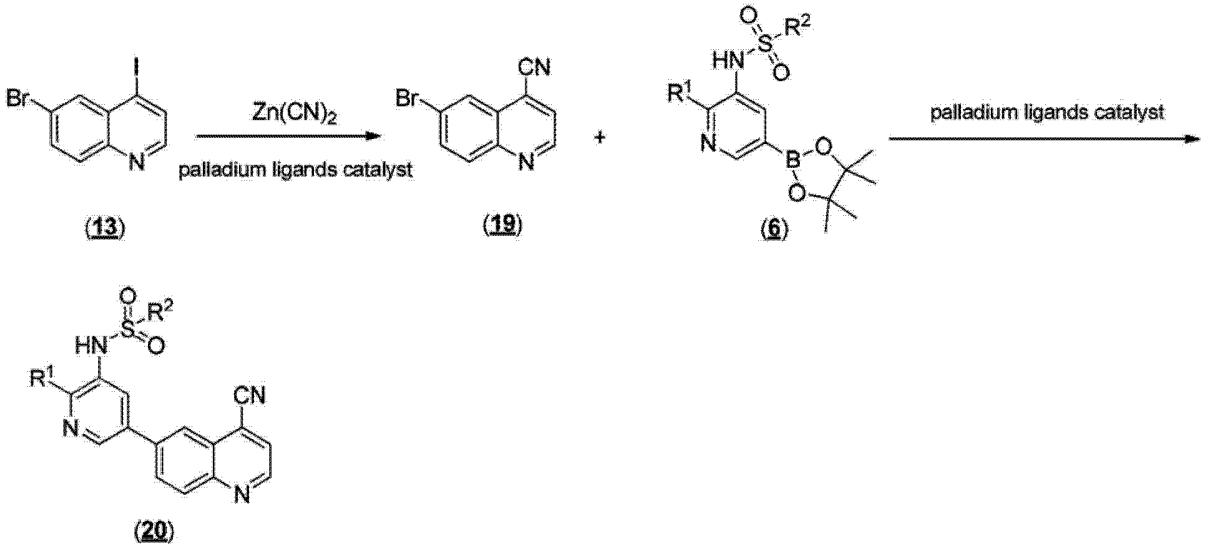


[0281] 本发明中的另一些化合物可以通过合成方案 3 制备得到：

[0282] 按照合成方案 2 中的方法或者其他方法制备得到 6- 溴 -4- 氯喹啉 (12)，化合物 (12) 与螺双环化合物 (16) 发生取代反应得到喹啉衍生物 (17)。然后，化合物 (17) 和硼酯衍生物 (6) 在适合的 Pd 催化剂如：双（三苯基膦）二氯化钯存在下，发生 Suzuki 偶联反应，得到 PI3K 和 / 或 mTOR 抑制剂 (18)，即式 (I) 定义的化合物。

[0283] 合成方案 4

[0284]

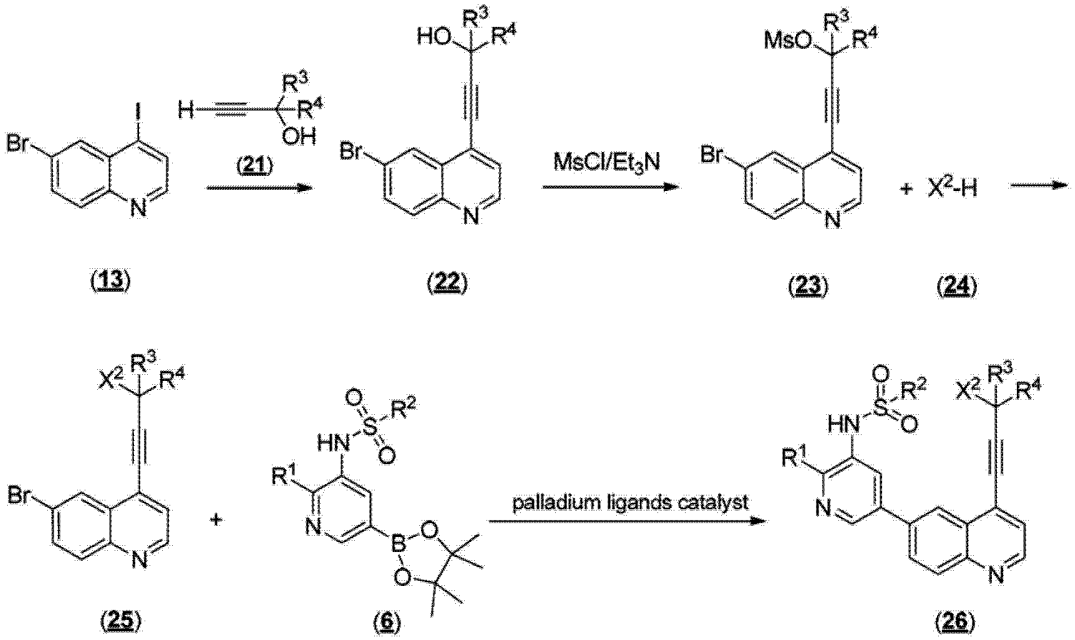


[0285] 本发明中的另一些化合物可以通过合成方案 4 制备得到：

[0286] 按照合成方案 2 中的方法或者其他方法制备得到 6- 溴 -4- 碘喹啉 (13)，化合物 (13) 与 $Zn(CN)_2$ 在适合的 Pd 催化剂如：四（三苯基膦）钯存在下，发生偶联反应，得到 6- 溴 -4- 氰基喹啉 (19)。然后化合物 (19) 和硼酯衍生物 (6) 在适合的 Pd 催化剂如：双（三苯基膦）二氯化钯存在下，发生 Suzuki 偶联，得到 PI3K 和 / 或 mTOR 抑制剂 (20)，即式 (I) 定义的化合物。

[0287] 合成方案 5

[0288]



[0289] 本发明中的另一些化合物可以通过合成方案 5 制备得到：

[0290] 按照合成方案 2 中的方法或者其他方法制备得到 6- 溴 -4- 碘喹啉 (13)，化合物 (13) 与炔基化合物 (21) 在合适的催化剂存在下，发生 Sonogashira 偶联，得到羟基化和物 (22)，化合物 (22) 在碱性条件下与甲磺酰氯反应得到磺酸酯 (23)。然后，磺酸酯 (23) 与杂环化合物 (24) 发生取代反应，得到化合物 (25)，最后，化合物 (25) 和硼酯衍生物 (6) 在适合的 Pd 催化剂如：双（三苯基膦）二氯化钯存在下，发生 Suzuki 偶联反应，得到 PI3K 和 / 或 mTOR 抑制剂 (26)，即式 (I) 定义的化合物。

[0291] 本发明采用以下方法对式 (I) 所示的化合物进行生物试验：

[0292] 1、激酶试验的一般性描述

[0293] 激酶试验通过检测掺入 γ-^{33}P-ATP 的髓磷脂碱基蛋白(MBP) 来完成的。制备 20μg/mL 的 MBP(Sigma#M-1891) 三羟甲基氨基甲烷缓冲盐溶液 (TBS;50mM Tris pH8.0,138mM NaCl,2.7mM KCl)，包被高结合性的白 384 孔板 (Greiner)，每孔 60μL。4℃，孵育 24 小时。之后用 100μL TBS 洗板 3 次。激酶反应在总体积为 34μL 的激酶缓冲液 (5mM Hepes pH7.6,15mM NaCl,0.01% 牛血清白蛋白 (Sigma#I-5506),10mM $MgCl_2$,1mM DTT,0.02%TritonX-100) 中进行。将化合物溶解在 DMSO 中，加入各孔中，DMSO 的最终浓度为 1%。每个数据测定两遍，每个化合物的测定至少进行两次试验。比如，酶的最终浓度为 10nM 或 20nM。加入没有标记的 ATP(10μM) 和 γ-^{33}P 标记的 ATP（每孔 2×10^6cpm,3000Ci/mmole) 开始反应。反应在室温下震荡进行 1 个小时。384 孔板用 7x 的 PBS 清洗，然后加入每孔 50μL 的闪烁液。用 Wallac Trilux 计数器检测结果。对于所属领域的技术人员来说，这仅是众多检测方法中的一种，其他的方法亦可。

[0294] 上述试验方法可以得到抑制的 IC_{50} 和 / 或抑制常数 K_i。IC_{50} 定义为在试验条件下，抑制 50% 酶活性时的化合物浓度。利用 1/2log 的稀释倍数做出包含 10 个浓度点的曲线，估算 IC_{50} 值(例如，通过以下化合物浓度做出一条典型的曲线：10μM,3μM,1μM,0.3μM,0.1μM,0.03μM,0.01μM,0.003μM,0.001μM 和 0μM)。

[0295] 本发明中的激酶试验是由英国 Millipore 公司来完成的 (Millipore UK

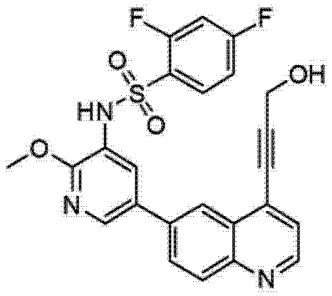
Ltd,Dundee Technology Park,Dundee DD21SW,UK)。

[0296] 结果表明,本发明提供的化合物对脂质激酶PI3K和mTOR具有良好的抑制作用,对肿瘤的增长也具有良好的抑制作用。

[0297] 以下结合实施例对本发明提供的化合物、药物组合物及其应用进行进一步说明。

[0298] 实施例1:2,4-二氟-N-(5-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0299]



[0300] 步骤1)5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶

[0301] 0℃下,向甲醇钠(0.52g,9.64mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(0.57g,2.41mmol)。反应液维持在0℃搅拌1小时,然后恢复至室温,继续搅拌18小时。反应液加水(20mL)淬灭后,用3M盐酸调节至pH7,并过滤。分离的有机相经减压浓缩,得到标题化合物为浅黄色固体(0.4g,71.4%)。

[0302] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:233$[M+H]^+$;

[0303] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):3.93(s,3H),8.08(s,1H),8.89(s,1H)。

[0304] 步骤2)5-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺

[0305] 将5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶(0.4g,1.72mmol)悬浮于EtOH(5mL)和H_2O(5mL)的混合液中,向其中加入Fe粉(0.38g,6.87mmol)和NH_4Cl(0.39g,7.21mmol)。反应液加热回流1小时后,冷却至室温,并减压浓缩。残液用EtOAc(10mL)稀释,所得混合物用硅藻土过滤。滤液用EtOAc(10mLx3)萃取,合并的有机相经饱和食盐水(10mL)洗,无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,得到标题化合物为黄色固体(0.3g,86%)。

[0306] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:203$[M+H]^+$;

[0307] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):3.92(s,3H),4.86(s,2H),7.03(d,J=2.0Hz,1H),7.41(d,J=2.0Hz,1H)。

[0308] 步骤3)N-(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[0309] 向5-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺(6.3g,31mmol)的吡啶(25mL)溶液中加入2,4-二氟苯-1-磺酰氯(16.47g,77.5mmol)。反应液在23℃搅拌24小时后,减压浓缩,使溶液体积缩至原来的1/2。过滤,收集固体,固体依次用i-PrOH(5mLx2)和Et_2O(5mL)洗。将所得固体和NaOH(2.48g,62mmol)悬浮于MeOH(25mL)中,反应液在23℃搅拌1小时后,减压浓缩。残液用DCM(20mL)和2M盐酸(20mL)稀释,经5%$NaHCO_3$水溶液调节至pH7后,用DCM(20mLx3)萃取。合并的有机相经饱和食盐水(20mL)洗,无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,得到标题化合物为浅黄色固体(8.2g,69.9%)。

[0310] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:379$[M+H]^+$;

[0311] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):3.89(s,3H),6.90-7.01(m,2H),7.80-7.83(d,J=2

.24Hz,1H),7.86-7.93(m,2H)。

[0312] 步骤4)2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0313] 氮气保护下，将N-(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺(0.5g,1.31mmol)，联硼酸频钠醇酯(0.5g,1.97mmol)和Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(80mg,0.1mmol)悬浮于1,4-二氧六环(10mL)中，并向其中加入KOAc(0.52g,5.24mmol)。反应液在90℃加热搅拌3小时后，冷却至室温。混合液用5%$NaHCO_3$水溶液(10mL)稀释，并用DCM(20mLx3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(25mL)洗，无水Na_2SO_4干燥，并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=5/1)纯化，得到标题化合物为白色固体(0.31g,55.3%)。

[0314] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:427$[M+H]^+$。

[0315] 步骤5)5-(((4-溴苯基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

[0316] 将4-溴苯胺(100g,0.58mol)和原甲酸三乙酯(103.5mL,0.62mol)悬浮于EtOH(300mL)中，并向其中加入米氏酸(98.03g,0.68mol)。反应液在85℃机械搅拌4小时后，冷却至0℃。过滤，收集固体，固体用冷的乙醇(300mL)洗，得到标题化合物为灰白色固体(176g,92%)。

[0317] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:326$[M+H]^+$；

[0318] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):1.75(s,6H),7.13(m,2H),7.55(m,2H),8.57(d,J=14.16Hz,1H),11.20(d,J=13.44Hz,1H)。

[0319] 步骤6)6-溴-4-羟基喹啉

[0320] 将5-(((4-溴苯基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(50g,154mmol)的1,2-二氯苯(500mL)溶液加热至188℃，搅拌反应3.5小时后，冷却至0℃，继续搅拌3小时。过滤，收集固体，固体经甲叔醚(100mL)淋洗，得到标题化合物为棕色固体(30.6g,87%)。

[0321] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:224$[M+H]^+$；

[0322] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):6.32(d,J=7.32Hz,1H),7.48(d,J=9.08Hz,1H),7.77(dd,J=8.88Hz,2.32Hz,1H),7.95(d,J=7.32Hz,1H),8.34(d,J=2.28Hz,1H)。

[0323] 步骤7)6-溴-4-氯喹啉

[0324] 向6-溴-4-羟基喹啉(14.55g,64.9mmol)的甲苯(20mL)溶液中缓慢加入$POCl_3$(6.05mL,64.9mmol)。反应液于115℃搅拌4小时后，冷却至0℃，并加入DCM(400mL)稀释。所得混合液依次用4M NaOH水溶液(70mL)和盐水(100mL)洗，无水Na_2SO_4干燥，并减压浓缩。将残留物于正庚烷(150mL)中重结晶，得到标题化合物为黄色固体(5.5g,32%)。

[0325] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:242$[M+H]^+$；

[0326] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):7.50(d,J=4.72Hz,1H),7.82(dd,J=8.96Hz,2.16Hz,1H),7.98(d,J=8.92Hz,1H),7.95(d,J=2.16Hz,1H),8.34(d,J=4.68Hz,1H)。

[0327] 步骤8)6-溴-4-碘喹啉

[0328] 向6-溴-4-氯喹啉(3g,12.4mmol)的无水THF(50mL)溶液中加入2M的HCl乙醚溶液(7.4mL,14.8mmol)。反应液室温搅拌30分钟后，减压浓缩，得到6-溴-4-氯喹啉盐酸盐为类白色固体(3.46g)。

[0329] 将 6- 溴 -4- 氯喹啉盐酸盐 (3.46g) 悬浮于丙腈 (100mL) 中，并向其中加入无水碘化钠 (9.3g,62mmol)。反应液回流 96 小时后，冷却至室温，并依次用 10%K_2CO_3 水溶液 (50mL) 和 5%Na_2SO_3 水溶液 (20mL) 处理。所得混合液用 DCM(50mLx3) 萃取，合并的有机相经饱和食盐水 (50mL) 洗，无水 Na_2SO_4 干燥，并减压浓缩，得到标题化合物为类白色固体 (3.4g,82.3%)。

[0330] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:334$[M+H]^+$；

[0331] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):7.78-7.83(m,1H),7.89-7.93(d,J=8.9Hz,1H),7.98-8.02(m,1H),8.21(s,1H),8.44-8.47(d,J=4.5Hz,1H)。

[0332] 步骤 9)6- 溴 -4-(3- 羟基 -1- 丙炔 -1- 基) 喹啉

[0333] 将 6- 溴 -4- 碘 喹 啉 (0.5g,1.5mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(53mg,75μmol) 和 CuI(14.3mg,75μmol) 悬浮于 DMF(2mL) 中，并向其中加入丙 -2- 炔 -1- 醇 (84mg,1.5mmol) 和 Et_3N(0.63g,6.2mmol)。反应液室温搅拌 1 小时后，加入 5%$NaHCO_3$ 水溶液 (10mL) 稀释，并用 DCM(20mLx3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗，无水 Na_2SO_4 干燥，并减压浓缩。将残留物于 EtOAc(5mL) 中重结晶，得到标题化合物为浅黄色固体 (0.3g,76.9%)。

[0334] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:262$[M+H]^+$；

[0335] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):2.49(s,1H),4.68(s,2H),7.46-7.49(d,J=4.48Hz,1H),7.78-7.83(m,1H),7.96-8.00(d,J=8.96Hz,1H),8.35-8.38(d,J=2.16Hz,1H),8.84-8.88(d,J=4.48Hz,1H)。

[0336] 步骤 10)2,4- 二氟 -N-(5-(4-(3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

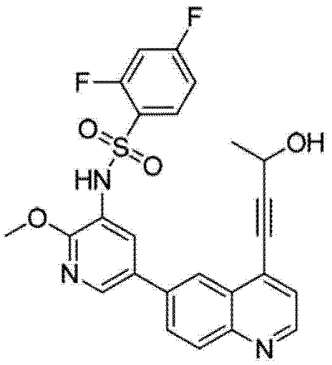
[0337] 将 6- 溴 -4-(3- 羟 基 丙 -1- 炔 -1- 基) 喹 啉 (0.54g,2.06mmol),2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺 (0.56g,1.31mmol) 和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol) 悬浮于 DMF(8mL) 和 H_2O(1mL) 中，并向其中加入 Na_2CO_3(0.6g,7.5mmol)。反应液于 120℃下微波反应 20 分钟后，冷却至室温。混合液用 5%$NaHCO_3$(10mL) 水溶液稀释，并用 DCM(20mLx3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗，无水 Na_2SO_4 干燥，并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH(v/v)=50/1) 纯化，得到标题化合物为浅黄色固体 (48mg,8.6%)。

[0338] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:482$[M+H]^+$；

[0339] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):2.22(s,1H),3.98(s,3H),4.69(s,2H),6.93-6.97(m,2H),7.52(d,J=15.6Hz,1H),7.89-7.92(m,2H),8.17-8.19(m,2H),8.25(d,J=22.8Hz,1H),8.37(d,J=20.4Hz,1H),8.89(d,J=4.4Hz,1H)。

[0340] 实施例 2:2,4- 二氟 -N-(5-(4-(3- 羟基丁 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

[0341]



[0342] 步骤 1)6- 溴 -4-(3- 羟基丁 -1- 炔 -1- 基) 喹啉

[0343] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 9 所描述的方法制备得到，即使用 6- 溴 -4- 碘喹啉 (0.5g,1.5mmol)，丁 -3- 炔 -2- 醇 (105mg,1.5mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(53mg,75μmol)，CuI(14.3g,75μmol) 和 Et_3N(0.63g,6.2mmol) 的 DMF(2mL) 混合液制备，所得粗产品在 EtOAc(5mL) 中重结晶，得到标题化合物为浅黄色固体 (0.35g,85.4%)。

[0344] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:276$[M+H]^+$；

[0345] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):1.67(d,J=7.6Hz,3H),2.29(d,J=7.6Hz,1H),4.92-4.94(m,1H),7.48(d,J=4.4 Hz,1H),7.79-7.82(m,1H),7.97(d,J=9.6Hz,1H),8.36(d,J=2.4Hz,1H),8.86(d,J =4.4Hz,1H)。

[0346] 步骤 2)2,4- 二氟 -N-(5-(4-(3- 羟基丁 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

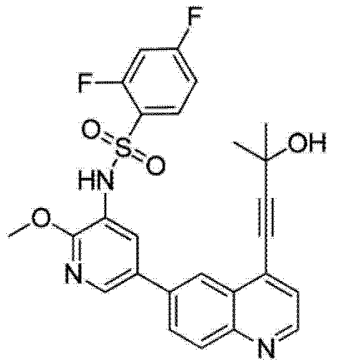
[0347] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到，即将 6- 溴 -4-(3- 羟基丁 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 (0.57g,2.06mmol)，2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺 (0.56g,1.31mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol) 和 Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol) 悬浮在 DMF(8mL) 和 H_2O(1mL) 的混合液制备，所得粗产品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH(v/v)=50/1) 纯化，得到标题化合物为浅黄色固体 (85mg,13.4%)。

[0348] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:496$[M+H]^+$；

[0349] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):1.70(m,3H),3.49(s,1H),3.98(s,3H),4.95(s,1H),6.93-6.97(m,2H),750(d,J=4.4Hz,1H),7.90(d,J=8.4Hz,2H),8.17(d,J =8.0Hz,2H),8.26(s,1H),8.36(s,1H),8.87(d,J=4.0Hz,1H)。

[0350] 实施例 3:2,4- 二氟 -N-(5-(4-(3- 羟基 -3- 甲基丁 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

[0351]



[0352] 步骤1)6-溴-4-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)喹啉

[0353] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤9所描述的方法制备得到,即使用6-溴-4-碘喹啉(0.5g,1.5mmol),2-甲基丁-3-炔-2-醇(126mg,1.5mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(53mg,75μmol),CuI(14.3mg,75μmol)和Et_3N(0.63g,6.2mmol)的DMF(2mL)混合液制备,所得粗产品在EtOAc(5mL)中重结晶,得到标题化合物为浅黄色固体(0.36g,82.7%)。

[0354] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:290$[M+H]^+$;

[0355] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.74(s,6H),2.19(s,1H),7.47(d,J=4.4Hz,1H),7.79-7.82(m,1H),7.97(d,J=7.6Hz,1H),8.34(d,J =2.4Hz,1H),8.86(d,J=4.4Hz,1H)。

[0356] 步骤2)2,4-二氟-N-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)苯磺酰胺

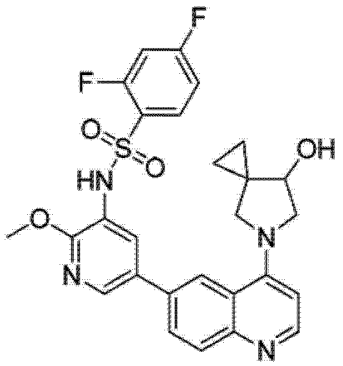
[0357] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将6-溴-4-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)喹啉(0.6g,2.06mmol),2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.56g,1.31mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol)和Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol)悬浮在DMF(8mL)和H_2O(1mL)的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=50/1)纯化,得到标题化合物为浅黄色固体(46mg,6.9%)。

[0358] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:510$[M+H]^+$;

[0359] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.76(s,6H),2.44(s,1H),3.97(s,3H),6.92-6.97(m,2H),7.49(d,J=4.4Hz,1H),7.89-7.93(m,2H),8.16(s,1H),8.16-8.20(m,1H),8.26(d,J=2.4Hz,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H),8.87(d,J=4.4Hz,1H)。

[0360] 实施例4:2,4-二氟-N-(5-(4-(7-羟基螺[2.4]庚烷-5-基)喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0361]



[0362] 步骤 1)5-(6- 溴喹啉 -4- 基)-5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -7- 醇

[0363] 氮气保护下,向 6- 溴 -4- 氯喹啉 (0.29g,1.2mmol) 的 DMF(2mL) 悬浮液中加入 5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -7- 醇 (0.34g,3mmol)。反应液在 90℃搅拌 3 小时后,冷却至室温。混合物加 $CHCl_3$(5mL) 稀释,并用水 (5mL) 洗。所得溶液经无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,得到标题化合物为浅黄色固体 (0.33g,86.8%)。

[0364] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:319$[M+H]^+$。

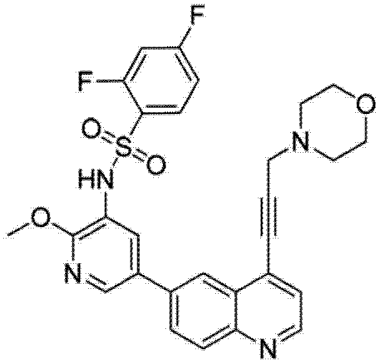
[0365] 步骤 2)2,4- 二氟 -N-(5-(4-(7- 羟基螺 [2.4] 庚烷 -5- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

[0366] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到,即将 5-(6- 溴喹啉 -4- 基)-5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -7- 醇 (0.66g,2.06mmol),2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺 (0.56g,1.31mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol) 和 Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol) 悬浮于 DMF(8mL) 和 H_2O(1mL) 的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v)=50/1) 纯化,得到标题化合物为浅黄色固体 (90mg,12.8%)。

[0367] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:538$[M+H]^+$。

[0368] 实施例 5 :2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4-(3- 吗啉丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

[0369]



[0370] 步骤 1)3-(6- 溴喹啉 -4- 基) 丙 -2- 炔 -1- 甲磺酸酯

[0371] 氮气保护下,将 6- 溴 -4-(3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 (1.66g,6.33mmol) 溶解在 DCM(40mL) 中,冷却至 -10 ℃,向其中依次加入 Et_3N(1.28g,12.65mmol) 和 MsCl(1.09g,9.5mmol)。反应液在 -10℃搅拌 1 小时后,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (8mL) 淬灭,并恢复至室温。分离的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,得到标题化合物。所得产物不

经纯化，直接用于下一步反应。

[0372] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:340[M+H]$^+$。

[0373] 步骤2)4-(3-(6-溴喹啉-4-基)丙-2-炔-1-基)吗啉

[0374] 向3-(6-溴喹啉-4-基)丙-2-炔-1-甲磺酸酯的MeCN(10mL)溶液中加入吗啉(1.1g,1.1mL,12.6mmol)。反应液室温搅拌12小时后，加水(8mL)淬灭，并用EtOAc(30mLx3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗，无水Na_2SO_4干燥，并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=1/1)纯化，得到标题化合物为黄色固体(0.91g,43%)。

[0375] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:331[M+H]$^+$；

[0376] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.72(t,J=4.6Hz,4H),3.71(s,2H),3.81(t,J=4.6Hz,4H),7.50(d,J =4.4Hz,1H),7.80(dd,J =9.0Hz,2.2Hz,1H),8.40(d,J=9.0Hz,1H),8.39(d,J=2.2Hz,1H),8.85(d,J=4.5Hz,1H)。

[0377] 步骤3)2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-(3-吗啉丙-1-炔-1-基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

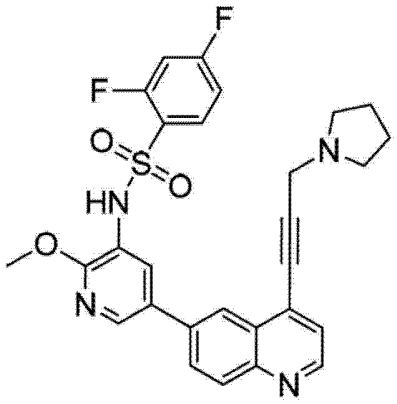
[0378] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到，即将4-(3-(6-溴喹啉-4-基)丙-2-炔-1-基)吗啉(0.23g,0.7mmol)，2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.2g,0.47mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(66mg,94μmol)和Na_2CO_3(0.3g,2.82mmol)悬浮于DMF(4mL)和H_2O(0.5mL)的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=50/1)纯化，得到标题化合物为浅黄色固体(50mg,19.4%)。

[0379] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:551[M+H]$^+$；

[0380] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.75(t,J=4.56Hz,4H),3.71(s,2H),3.81(t,J=4.56Hz,4H),3.95(s,3H),6.90-6.99(m,2H),7.52(d,J =4.44Hz,1H),7.84-7.92(m,2H),8.12(d,J=2.24Hz,1H),8.18(d,J=8.6Hz,1H),8.25(d,J=2.2Hz,1H),8.37(d,J=1.84Hz,1H),8.86(d,J=4.48Hz,1H)。

[0381] 实施例6:2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙-1-炔-1-基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0382]



[0383] 步骤1)6-溴-4-(3-(吡咯烷-1-基)丙-1-炔-1-基)喹啉

[0384] 本步骤标题化合物参照实施例5步骤2所描述的方法制备得到，即使用3-(6-溴喹啉-4-基)丙-2-炔-1-甲磺酸盐(0.91g,2.67mmol)和吡咯烷(0.88mL,10.7mmol)的

MeCN(10mL) 溶液制备。所得粗产品经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=1/1) 纯化，得到标题化合物为黄色固体 (0.21g,25%)。

[0385] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:315[M+H]$^+$。

[0386] 步骤 2)2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4-(3-(吡咯烷 -1- 基) 丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

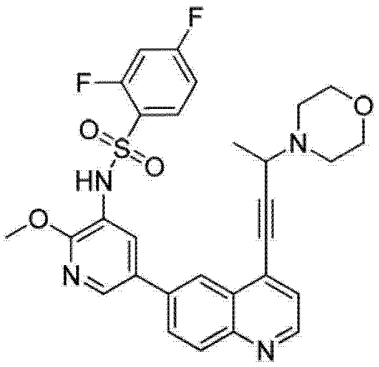
[0387] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到，即将 6- 溴 -4-(3-(吡咯烷 -1- 基) 丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 (0.21g,0.67mmol)，2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺 (0.19g,0.45mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(63mg,90μmol) 和 Na_2CO_3(0.28g,2.67mmol) 悬浮于 DMF(4mL) 和 H_2O(0.5mL) 的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH(v/v)=50/1) 纯化，得到标题化合物为浅黄色固体 (30mg,12.6%)。

[0388] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:535[M+H]$^+$；

[0389] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):1.88(m,4H),2.79(m,4H),3.96(s,3H),5.29(s,2H),6.90-6.99(m,2H),7.52(d,J=4.48Hz,1H),7.84-7.92(m,2H),8.12(d,J=2.24Hz,1H),8.18(d,J=8.76Hz,1H),8.25(d,J=2.24Hz,1H),8.37(d,J=1.96Hz,1H),8.86(d,J=4.44Hz,1H)。

[0390] 实施例 7：2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4-(3- 吗啉丁 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

[0391]



[0392] 步骤 1)4-(6- 溴喹啉 -4- 基) 丁 -3- 炔 -2- 甲磺酸酯

[0393] 本步骤标题化合物参照实施例 5 步骤 1 所描述的方法制备得到，即使用 6- 溴 -4-(3- 羟基丁 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 (0.5g,1.81mmol)，Et_3N(0.51mL,3.62mmol) 和 MsCl(0.21mL,2.72mmol) 的 DCM(6mL) 溶液制备。得到的标题化合物不经纯化，直接用于下一步。

[0394] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:354[M+H]$^+$。

[0395] 步骤 2)4-(4-(6- 溴喹啉 -4- 基) 丁 -3- 炔 -2- 基) 吗啉

[0396] 本步骤标题化合物参照实施例 5 步骤 2 所描述的方法制备得到，即使用 4-(6- 溴喹啉 -4- 基) 丁 -3- 炔 -2- 甲磺酸酯 (0.64g,1.81mmol) 和吗啉 (0.31mL,3.61mmol) 的 MeCN(10mL) 溶液制备。所得粗产品经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=1/1) 纯化，得到标题化合物为黄色粘稠状液体 (0.38g,61%)。

[0397] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:345[M+H]$^+$；

[0398] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):1.54(d,J=7.04,3H),2.62-2.68(m,2H),2.78-2.8

6(m,2H),3.77-3.84(m,4H),3.84-3.99(m,1H),7.48(d,J=4.48Hz,1H),7.78(dd,J=8.92Hz,2.2Hz,1H),7.85(d,J=8.96Hz,1H),8.38(d,J=2.2Hz,1H),8.84(d,J =4.44Hz,1H)。

[0399] 步骤3)2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-(3-吗啉丁-1-炔-1-基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

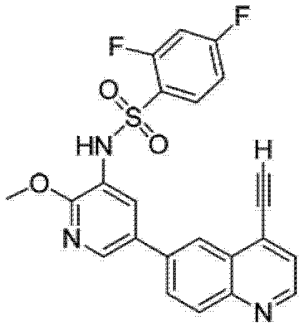
[0400] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将4-(4-(6-溴喹啉-4-基)丁-3-炔-2-基)吗啉(0.23g,0.67mmol),2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.19g,0.45mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(63mg,90μmol)和Na_2CO_3(0.28g,2.67mmol)悬浮在DMF(4mL)和H_2O(0.5mL)的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=50/1)纯化,得到标题化合物为浅黄色固体(67mg,26%)。

[0401] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:565$[M+H]^+$;

[0402] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.56(d,J=7.08Hz,3H),2.66-2.74(m,2H),2.83-2.92(m,2H),3.78-3.85(m,4H),3.85-3.94(m,1H),3.94(s,3H),6.90-6.98(m,2H),7.52(d,J=4.48Hz,1H),7.83-7.92(m,2H),8.13(d,J =2.24Hz,1H),8.17(d,J=8.72Hz,1H),8.27(d,J=2.24Hz,1H),8.41(d,J=1.96Hz,1H),8.87(d,J=4.48Hz,1H)。

[0403] 实施例8:N-(5-(4-乙炔基喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[0404]



[0405] 步骤1)6-溴-4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉

[0406] 氮气保护下,将6-溴-4-碘喹啉(0.51g,1.53mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(56mg,80μmol)和CuI(18.3mg,96μmol)悬浮于DMF(4mL)中,并向其中加入三甲基硅乙炔(0.22mL,1.56mmol)和Et_3N(1mL,7.17mmol)。反应液室温搅拌20分钟后,加入5%$NaHCO_3$水溶液(30mL)稀释,并用$CHCl_3$(50mL)萃取。分离的有机相用水(50mL)洗,无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=5/1)纯化,得到标题化合物为黄色粉末(0.43g,94.2%)。

[0407] LC-MS(ESI,$_p$os.ion)m/z:304$[M+H]^+$;

[0408] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):0.35(s,9H),7.71(d,J=4.4Hz,1H),7.98(dd,J=2.2Hz,8.9Hz,1H),8.04(d,J=8.9Hz,1H),8.29(d,J=2.1Hz,1H),8.94(d,J=4.4Hz,1H)。

[0409] 步骤2)2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0410] 氮气保护下,将6-溴-4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉(0.43g,1.41mmol),2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡

啶 -3- 基) 苯磺酰胺 (0.56g,1.35mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.13g,0.19mmol) 悬浮于 1,4- 二氧六环 (12mL) 和 H_2O(2mL) 中,并向其中加入 Na_2CO_3(0.66g,6.23mmol)。反应液在 90℃搅拌 30 分钟后,冷却至室温。将混合物加 5%$NaHCO_3$ 水溶液 (10mL) 稀释,并用 DCM(20mL) 萃取。合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=5/3) 纯化,得到标题化合物为黄色油状物 (0.27g,28%)。

[0411] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:524$[M+H]^+$。

[0412] 步骤 3)N-(5-(4- 乙炔基喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-2,4- 二氟苯磺酰胺

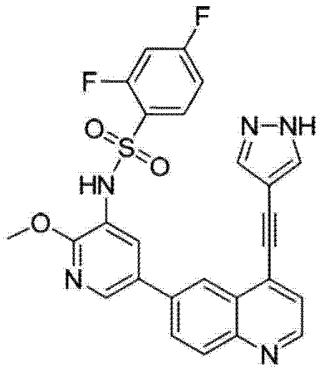
[0413] 将 2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4-((三甲基硅基) 乙炔基) 喹啉 -6- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺 (3.86g,7.73mmol) 溶解于 MeOH(150mL) 和 THF(60mL) 中,并向其中加入 KOH(0.83g,14.82mmol) 的 MeOH(4mL) 溶液。反应液室温搅拌 2 小时后,减压浓缩,残留物用水 (100mL) 和 MeOH(5mL) 稀释,并用 DCM(100mLx3) 萃取。合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=5/3) 纯化,得到标题化合物为粉红色晶体 (1.44g,43.3%)。

[0414] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:452$[M+H]^+$;

[0415] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ (ppm):3.70(s,3H),5.13(s,1H),7.23(td,J=2.1Hz,8.2Hz,1H),7.58(td,J=2.5Hz,9.5Hz,1H),7.75(d,J=4.4Hz,1H),7.80(td,J=6.4Hz,8.5Hz,1H),7.97(d,J=2.3Hz,1H),8.13(dd,J=2.0Hz,8.8Hz,1H),,8.18(d,J=8.7Hz,1H),8.28(d,J=1.8Hz,1H),8.46(d,J=1.8Hz,1H),8.94(d,J=4.4Hz,1H),10.45(s,1H)。

[0416] 实施例 9:N-(5-(4-((1H- 吡唑 -4- 基) 乙炔基) 喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-2,4- 二氟苯磺酰胺

[0417]



[0418] 步骤 1)4-((三甲基硅基) 乙炔基)-1H- 吡唑

[0419] 将 4- 碘 -1H- 吡 唑 (2.91g,15mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.1g,1.57mmol) 和 CuI(0.29g,1.52mmol) 悬浮在 EtOH(25mL) 和 Et_3N(6mL) 的混合液中,并向其中加入三甲基硅乙炔 (2.5mL,17.58mmol)。反应液在 70℃搅拌 4 小时后,冷却至室温,并减压浓缩。将残液用 EtOAc(30mL) 稀释,过滤。滤液减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=3/2) 纯化,得到标题化合物为橙色固体 (1.97g,79.9%)。

[0420] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:165$[M+H]^+$;

[0421] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ (ppm):0.19(s,9H),7.65(s,1H),8.06(s,1H),13.11(s,1H)。

[0422] 步骤 2)4- 乙炔基 -1H- 吡唑

[0423] 向 4-((三甲基硅基)乙炔基)-1H- 吡唑 (1.97g,11.99mmol) 的 MeOH(40mL) 溶液中加入 KOH(1.36g,24.29mmol) 的 MeOH(6mL) 溶液。反应液室温搅拌 5 小时后,减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=5/2) 纯化得到标题化合物为白色粉末 (0.48g,43.5%)。

[0424] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:93$[M+H]^+$;

[0425] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ (ppm):3.93(s,1H),7.65(s,1H),8.04(s,1H),13.08(s,1H)。

[0426] 步骤 3)4-((1H- 吡唑 -4- 基)乙炔基)-6- 溴喹啉

[0427] 氮气保护下,将 6- 溴 -4- 碘喹啉 (1g,3mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.11g,0.16mmol),CuI(36mg,0.19mmol) 和 4- 乙炔基 -1H- 吡唑 (0.28g,3mmol) 悬浮于 DMF(8mL) 中,并向其中加入 Et_3N(2mL,14.34mmol)。反应液在 90℃搅拌 1 小时后,冷却至室温,混合物加 5%Na_2CO_3 水溶液 (20mL) 稀释,并用 DCM(40mL) 萃取。合并的有机相用水 (40mL) 洗,无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=1/1) 纯化,得到标题化合物为白色粉末 (0.53g,59.7%)。

[0428] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:298$[M+H]^+$;

[0429] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ (ppm):7.71(d,J=4.5Hz,1H),7.96(m,1H),7.99(d,J=2.16Hz,1H),8.03(d,J=8.9Hz,1H),8.41(d,J=1.9Hz,1H),8.94(d,J=4.5Hz,1H)。

[0430] 步骤 4)N-(5-(4-((1H- 吡唑 -4- 基)乙炔基)喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-2,4- 二氟苯磺酰胺

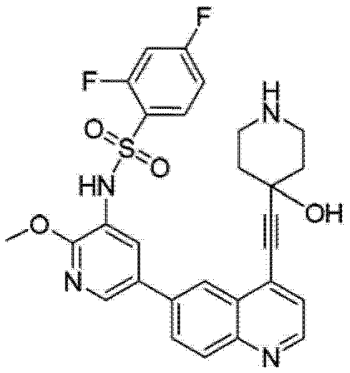
[0431] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到,即将 4-((1H- 吡唑 -4- 基)乙炔基)-6- 溴喹啉 (0.38g,1.28mmol),2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)吡啶 -3- 基)苯磺酰胺 (0.54g,1.27mmol),$PdCl_2$(dppf)•CH_2Cl_2(0.2g,0.24mmol) 和 Na_2CO_3(0.67g,6.32mmol) 悬浮于 DMF(8mL) 和 H_2O(1mL) 的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=2/1) 纯化,得到标题化合物为浅黄色粉末 (51mg,7.7%)。

[0432] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:518$[M+H]^+$;

[0433] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ (ppm):3.71(s,3H),5.13(s,1H),7.20(td,J=1.7Hz,8.4Hz,1H),7.55(td,J=2.4Hz,9.8Hz,1H),7.68(d,J=4.5Hz,1H),7.77(td,J=6.5Hz,8.8Hz,1H),7.98(s,1H),8.10(dd,J=2.3Hz,7.6Hz,1H),,8.14(d,J=1.8Hz,1H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),8.37(s,1H),8.42(s,1H),8.52(d,J=2.1Hz,1H),8.91(d,J=4.4Hz,1H),13.41(s,1H)。

[0434] 实施例 10:2,4- 二氟 -N-(5-(4-((4- 羟基哌啶 -4- 基)乙炔基)喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)苯磺酰胺

[0435]



[0436] 步骤 1)1-(叔丁氧羰基)-4-((三甲基硅基)乙炔基)哌啶-4-醇

[0437] 氮气保护下,将三甲基硅乙炔(8.5mL,46.07mmol)溶解在干燥的 THF(40mL)中,冷却至-40℃,向其中缓慢加入 n-BuLi(9.8mL,24.5mmol)。反应液在-40℃搅拌 1 小时后,降温至-78℃,随后通过双联针向其中加入 1-Boc-哌啶-4-酮(4.03g,20.23mmol)的干燥 THF(10mL)溶液。反应液在-78℃搅拌 1 小时,恢复至室温,并继续搅拌 12 小时。反应毕,加入饱和的 NH_4Cl 水溶液(15mL)淬灭。所得混合物加 H_2O(50mL)稀释,并用 EtOAc(30mLx3)萃取。合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=10/1)纯化,得到标题化合物为浅黄色晶体(6.08g,94%)。

[0438] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:298$[M+H]^+$;

[0439] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):0.16(s,9H),1.45(s,9H),1.84(td,J=1.7Hz,2H),2.03(s,2H),2.43(s,1H),3.20(td,2H),3.77(s,2H)。

[0440] 步骤 2)1-(叔丁氧羰基)-4-乙炔基哌啶-4-醇

[0441] 将 1-(叔丁氧羰基)-4-((三甲基硅基)乙炔基)哌啶-4-醇(3.06g,10.29mmol)溶解在 MeOH(40mL)中,并向其中加入 KOH(1.38g,24.64mmol)的 MeOH(4mL)溶液。反应液室温搅拌 6 小时后,加水(40mL)稀释,并用 EtOAc(50mLx4)萃取。有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,得到标题化合物为浅黄色粉末(1.91g,75.9%)。

[0442] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:226$[M+H]^+$。

[0443] 步骤 3)4-((6-溴喹啉-4-基)乙炔基)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-醇

[0444] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 9 所描述的方法制备得到,即使用 1-(叔丁氧羰基)-4-乙炔基哌啶-4-醇(0.7g,3.11mmol),6-溴-4-碘喹啉(1g,3.11mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.12g,0.17mmol),CuI(46mg,0.24mmol)和 Et_3N(2mL,14.34mmol)的 DMF(8mL)溶液制备,所得粗产品经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=7/3)纯化,得到标题化合物为浅黄色固体(1.24g,92.74%)。

[0445] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:431$[M+H]^+$。

[0446] 步骤 4)N-(5-(4-((1-(叔丁氧羰基)-4-羟基哌啶-4-基)乙炔基)喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[0447] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到,即将 4-((6-溴喹啉-4-基)乙炔基)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-醇(0.55g,1.28mmol),2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.54g,1.27mmol),$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(0.2g,0.24mmol)和 Na_2CO_3(0.67g,6.32mmol)悬浮于 DMF(8mL)和 H_2O(1mL)的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/

v)=5/3) 纯化，得到标题化合物为黄色油状物 (0.37g,44.4%)。

[0448] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:651[M+H]$^+$。

[0449] 步骤 5)2,4- 二氟 -N-(5-(4-((4- 羟基哌啶 -4- 基）乙炔基）喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基）苯磺酰胺

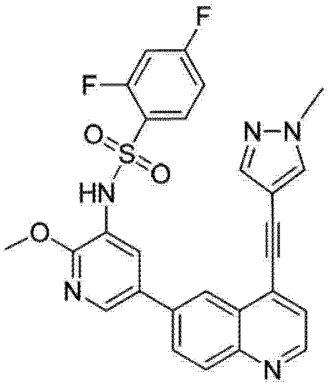
[0450] 将 N-(5-(4-((1-(叔丁氧羰基)-4- 羟基哌啶 -4- 基）乙炔基）喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-2,4- 二氟苯磺酰胺 (0.37g,0.57mmol) 溶解在无水 DCM(20mL) 中，并于室温下向其中加入饱和的 HCl 乙酸乙酯溶液 (6mL,15mmol)。反应液室温搅拌 16 小时后，过滤。将所得固体用 5%$NaHCO_3$ 水溶液 (100mL) 稀释，并用 DCM 和 MeOH 的混合液 ((50mL:1mL)x3) 萃取。有机相经无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH(v/v)=50/1) 纯化，得到标题化合物为黄色粉末 (90mg,28.73%)。

[0451] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:551[M+H]$^+$；

[0452] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ (ppm):2.14(2H),2.24(2H),3.26(2H),3.51(2H),3.73(s,3H),6.42(s,1H),7.18(td,J=2.2Hz,8.4Hz,1H),7.48(td,J=1.7Hz,9.4Hz,1H),7.69(d,J=4.4Hz,1H),7.81(td,J=6.6Hz,8.6Hz,1H),7.99(d,J=2.1Hz,1H),8.09(dd,J=6.9Hz,1.9Hz,1H),8.16(d,J=8.8Hz,1H),8.34(d,J=1.8Hz,2H),8.91(d,J=4.4Hz,1H)。

[0453] 实施例 11:2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）乙炔基）喹啉 -6- 基）吡啶 -3- 基）苯磺酰胺

[0454]



[0455] 步骤 1)4- 碘 -1- 甲基 -1H- 吡唑

[0456] 氮气保护下，将 4- 碘 -1H- 吡唑 (3.88g,20mmol) 溶于 DMF(50mL) 中，降温至 0℃，向其中加入 NaH(1.66g,55.33mmol,80% 分散于矿物油中)，混合物在 0℃搅拌 10 分钟后，继续向其中缓慢加入 CH_3I(2.5mL,38.76mmol)。反应液室温搅拌 22 小时后，加水 (100mL) 淬灭，并用 EtOAc(200mL) 萃取。有机相经 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，得到标题化合物为浅黄色固体 (3.99g,95.9%)。

[0457] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:209[M+H]$^+$。

[0458] 步骤 2)1- 甲基 -4-((三甲基硅基）乙炔基)-1H- 吡唑

[0459] 本步骤标题化合物参照实施例 9 步骤 1 所描述的方法制备得到，即使用 4- 碘 -1- 甲基 -1H- 吡唑 (3.99g,19.18mmol)，三甲基硅乙炔 (3mL,21.26mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.33g,1.9mmol)，CuI(0.36g,1.89mmol) 和 Et_3N(8mL) 的 EtOH(40mL) 混合液制备，所得残留物经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=10/1) 纯化，得到粗产品，化合物不经纯化直接用于下一步。

[0460] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:179[M+H]$^+$。

[0461] 步骤3)4-乙炔基-1-甲基-1H-吡唑

[0462] 本步骤标题化合物参照实施例8步骤3所描述的方法制备得到,即使用1-甲基-4-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吡唑和KOH(2.26g,40.36mmol)的MeOH(36mL)溶液制备。粗产品经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=10/3)纯化,得到标题化合物为黄色油状物(0.55g,两步总收率为27.1%)。

[0463] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:107[M+H]$^+$。

[0464] 步骤4)6-溴-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)喹啉

[0465] 氮气保护下,将4-乙炔基-1-甲基-1H-吡唑(0.55g,5.19mmol)溶解在DMF(10mL)中,并向其中加入6-溴-4-碘喹啉(1.73g,5.19mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.19g,0.27mmol),CuI(0.12g,0.63mmol)和Et_3N(4mL)。反应液在90℃搅拌2小时后,升温至回流,继续搅拌1小时。混合物冷却至室温,加入5%Na_2CO_3(50mL)水溶液稀释,并用DCM和MeOH的混合液((100mL:1mL)x3)萃取。合并的有机相用水洗,无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=5/1)纯化,得到标题化合物为黄色粉末(0.77g,47.5%)。

[0466] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:312[M+H]$^+$。

[0467] 步骤5)2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

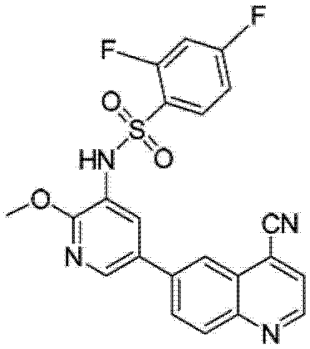
[0468] 氮气保护下,将6-溴-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)喹啉(0.55g,1.76mmol),2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.55g,1.29mmol),$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(0.13g,0.16mmol)悬浮于DMF(8mL)和H_2O(1mL)中,并向其中加入Na_2CO_3(0.67g,6.32mmol)。反应液在154℃搅拌1小时后,冷却至室温,混合液加5%$NaHCO_3$水溶液(10mL)稀释,并用DCM(20mL)萃取。有机相用无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析纯化(PE/EtOAc(v/v)=5/3),得到标题化合物为浅黄色粉末(226mg,33%)。

[0469] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:532[M+H]$^+$;

[0470] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):3.72(s,3H),3.91(s,3H),7.21(td,J=2.0Hz,8.3Hz,1H),7.6(td,J=2.4Hz,9.4Hz,1H),7.68(d,J=4.5Hz,1H),7.80(td,J=6.4Hz,8.6Hz,1H),7.93(s,1H),8.145(m,3H),8.32(s,1H),8.405(d,J=1.3Hz,1H),8.53(d,J=2.3Hz,1H),8.91(d,J=4.5Hz,1H),10.45(s,1H)。

[0471] 实施例12:N-(5-(4-氰基喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[0472]



[0473] 步骤 1)6- 溴 -4- 氰基喹啉

[0474] 氮气保护下,将 6- 溴 -4- 碘喹啉 (1.32g,4mmol) 溶解于 DMF(10mL) 中,并向其中加入 $Zn(CN)_2$(235mg,2mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$(924mg,0.8mmol)。反应液在 120℃下微波反应 30 分钟后,冷却至室温。将混合液过滤,滤液减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=5/1) 纯化,得到标题化合物为白色固体 (0.5g,54%)。

[0475] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:234.1$[M+H]^+$;

[0476] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):7.76(d,J=4.36Hz,1H),7.94(dd,J=8.96Hz,2.12Hz,1H),8.08(d,J =8.96Hz,1H),8.36(d,J =2.04Hz,1H),9.05(d,J=4.36Hz,1H);

[0477] ^{13}CNMR(100MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):115.1,117.7,123.9,125.5,126.8,127.2,132.0,134.9,146.7,149.7。

[0478] 步骤 2)N-(5-(4- 氰基喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-2,4- 二氟苯磺酰胺

[0479] 将 2,4- 二氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺 (0.64g,1.5mmol),6- 溴 -4- 氰基喹啉 (348mg,1.5mmol) 溶于 1,4- 二氧六环 (15mL) 中,并向其中加入 $PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2(184mg,0.23mmol) 和 Na_2CO_3(636mg,6mmol)。反应液在 90℃搅拌 2 小时后,冷却至室温,过滤。滤液减压浓缩,残留物经硅胶柱层析纯化 (PE/EtOAc(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体 (245mg,36%)。

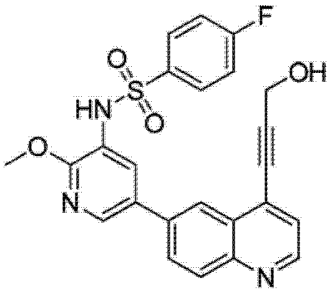
[0480] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:453$[M+H]^+$;

[0481] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):4.01(s,3H),6.96(td,J=8.48Hz,2.36Hz,1H),7.08(td,J=8.62Hz,1.64Hz,1H),7.40(s,1H),7.78(d,J=4.32Hz,1H),8.01(dd,J=8.80Hz,1.64Hz,1H),8.03-8.05(m,1H),8.06(d,J=2.20Hz,1H),8.15(d,J=1.80Hz,1H),8.23(d,J =2.20Hz,1H),8.29(d,J =8.76Hz,1H),9.05(d,J =4.32Hz,1H);

[0482] ^{13}CNMR(100MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):54.3,105.9,112.5,115.5,118.7,121.0,122.2,125.4,125.6,126.1,129.1,130.3,131.3,132.8,132.9,138.2,140.6,147.5,149.5,154.3,165.1,167.7。

[0483] 实施例 13:4- 氟 -N-(5-(4-(3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

[0484]



[0485] 步骤 1)N-(5- 溴 -2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺

[0486] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 3 所描述的方法制备得到，即使用 5- 溴 -2- 甲氧基吡啶 -3- 胺 (6.3g,31mmol) 和 4- 氟苯基 -1- 磺酰氯 (15.08g,77.5mmol) 的吡啶 (25mL) 溶液制备。所得标题化合物为浅黄色固体 (9.12g,81.4%)。

[0487] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:361$[M+H]^+$；

[0488] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):3.82(s,3H),7.16(m,2H),7.84(m,2H),7.79(d,J=2.0Hz,2H)。

[0489] 步骤 2)4- 氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

[0490] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 4 所描述的方法制备得到，即使用 N-(5- 溴 -2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺 (0.5g,1.38mmol)，联硼酸频钠醇酯 (0.53g,2.07mmol)，Pd(dppf)Cl_2 • CH_2Cl_2(80mg,0.1mmol) 和 KOAc(0.54g,5.54mmol) 的 1,4- 二氧六环 (10mL) 混合液制备。所得粗产品经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=5/1) 纯化，得到标题化合物为白色固体 (0.29g,51.3%)。

[0491] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:409$[M+H]^+$。

[0492] 步骤 3)4- 氟 -N-(5-(4-(3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

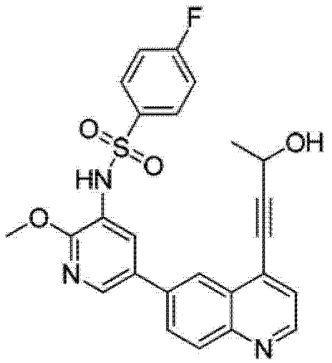
[0493] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到，即将 4- 氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺 (0.53g,1.31mmol)，6- 溴 -4-(3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 (0.54g,2.06mmol)，Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol) 和 Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol) 悬浮在 DMF(8mL) 和 H_2O(1mL) 的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH(v/v)=50/1) 纯化，得到标题化合物为浅黄色固体 (59mg,9.8%)。

[0494] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:464$[M+H]^+$；

[0495] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):2.20-2.24(m,1H),3.89(s,3H),4.69(d,J=6.4Hz,2H),6.94(s,1H),7.12-7.16(m,1H),7.52(d,J=4.4Hz,1H),7.82-7.86(m,2H),7.92-7.95(m,1H),8.19(d,J=8.8Hz,1H),8.24(d,J=2.0Hz,1H),8.28(d,J =2.4Hz,1H),8.41(d,J=2.0Hz,1H),8.88(d,J=4.8Hz,1H)。

[0496] 实施例 14:4- 氟 -N-(5-(4-(3- 羟基丁 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

[0497]



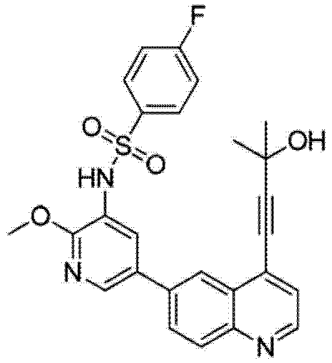
[0498] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到，即将6-溴-4-(3-羟基丁-1-炔-1-基)喹啉(0.57g,2.06mmol)，4-氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.53g,1.31mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol)和Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol)悬浮于DMF(8mL)和H_2O(1mL)的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=50/1)纯化，得到标题化合物为浅黄色固体(11.3mg,1.8%)。

[0499] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:478$[M+H]^+$；

[0500] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.69(d,J=7.6Hz,3H),2.04(s,1H),3.89(s,3H),4.95(s,1H),7.11-7.15(m,2H),7.50(d,J=4.4Hz,2H),7.83-7.86(m,2H),7.93(d,J=8.8Hz,1H),8.17-8.26(m,2H),8.40(s,1H),8.87(d,J=4.8Hz,1H)。

[0501] 实施例15:4-氟-N-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0502]



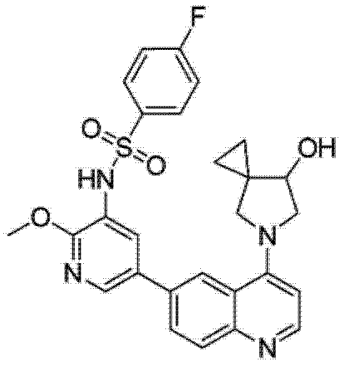
[0503] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到，即将6-溴-4-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)喹啉(0.6g,2.06mmol)，4-氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.53g,1.31mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol)和Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol)悬浮在DMF(8mL)和H_2O(1mL)的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=50/1)纯化，得到标题化合物为浅黄色固体(12.8mg,2%)。

[0504] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:492$[M+H]^+$；

[0505] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.75(s,6H),3.89(s,3H),6.98(s,1H),7.11-7.15(m,1H),7.49(d,J=4.4Hz,1H),7.82-7.85(m,2H),7.93(d,J=8.4Hz,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),8.26(s,2H),8.40(s,1H),8.87(d,J=4.4Hz,1H)。

[0506] 实施例16:4-氟-N-(5-(4-(7-羟基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0507]

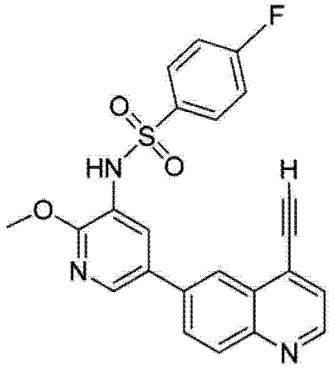


[0508] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将5-(6-溴喹啉-4-基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-醇(0.66g,2.06mmol),4-氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.53g,1.31mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol)和Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol)悬浮在DMF(8mL)和H_2O(1mL)的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=50/1)纯化,得到标题化合物为浅黄色固体(18mg,2.7%)。

[0509] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:520$[M+H]^+$。

[0510] 实施例17:N-(5-(4-乙炔基喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺

[0511]



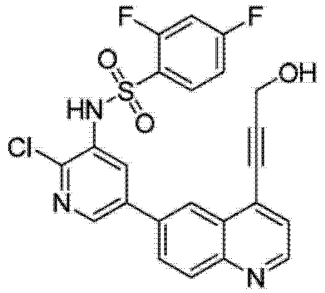
[0512] 本步骤标题化合物参照实施例8步骤2所描述的方法制备得到,即将6-溴-4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉(457mg,1.5mmol),4-氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(735mg,1.8mmol),$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(184mg,0.23mmol)和$Na_2CO_3$(795mg,7.5mmol)悬浮于1,4-二氧六环(15mL)和H_2O(3mL)的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=5/2)纯化,得到标题化合物为白色固体(23.5mg,4%)。

[0513] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:434$[M+H]^+$;

[0514] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):3.74(s,1H),3.90(s,3H),7.02(s,1H),7.15(t,J=8.44Hz,2H),7.60(d,J=4.44Hz,1H),7.86(dd,J =8.80Hz,5.00Hz,2H),7.91(dd,J=8.72Hz,1.92Hz,1H),8.14(d,J=2.12Hz,1H),8.21(d,J=8.76Hz,1H),8.25(d,J=2.16Hz,1H),8.37(d,J=1.80Hz,1H),8.90(d,J=4.44Hz,1H)。

[0515] 实施例18:N-(2-氯-5-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[0516]



[0517] 步骤1)N-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[0518] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即使用5-溴-2-氯吡啶-3-胺(6.43g,31mmol)和2,4-二氟苯基-1-磺酰氯(16.47g,77.5mmol)的吡啶(25mL)混合液制备,得到标题化合物为浅黄色固体(8.48g,71.3%)。

[0519] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:383$[M+H]^+$;

[0520] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.26(td,J=2.56Hz,8.50Hz,1H),7.57(td,J=2.48Hz,9.60Hz,1H),7.82(td,J=6.24Hz,8.64Hz,1H),8.03(d,J=7.28Hz,1H),8.45(d,J=1.84Hz,1H)。

[0521] 步骤2)N-(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[0522] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即使用N-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺(0.5g,1.31mmol),联硼酸频钠醇酯(0.5g,1.97mmol),Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(80mg,0.1mmol)和KOAc(0.52g,5.24mmol)的1,4-二氧六环(10mL)混合液制备,所得粗产品经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=5/1)纯化,得到标题化合物为白色固体(0.35g,62.5%)。

[0523] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:431$[M+H]^+$。

[0524] 步骤3)N-(2-氯-5-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

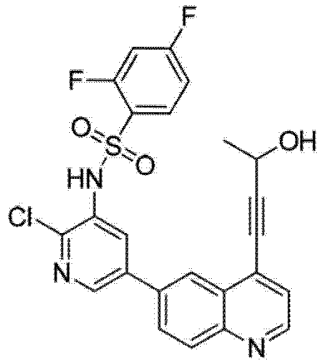
[0525] 氮气保护下,将6-溴-4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)喹啉(0.37g,1.41mmol),N-(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺(568mg,1.32mmol),$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2(0.2g,0.24mmol)悬浮于1,4-二氧六环(12mL)和H_2O(1mL)的混合液中,并向其中加入Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol)。反应液在90℃回流1.5小时后,冷却至室温,加$CHCl_3$(20mL)和5%$NaHCO_3$水溶液(10mL)稀释。分离的有机相用无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析纯化(PE/EtOAc(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色粉末(75mg,11.7%)。

[0526] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:486$[M+H]^+$;

[0527] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):4.53(s,2H),5.32(s,1H),7.25(td,J=2.04Hz,8.20Hz,1H),7.59(t,J=8.68Hz,1H),7.69(d,J=4.44Hz,1H),7.85(td,J=6.24Hz,8.48Hz,1H),8.16(d,J=1.96Hz,8.76Hz,1H),8.21(d,J=4.56Hz,1H),8.22(s,1H),8.46(d,J=1.84Hz,1H),8.75(s,1H),8.95(d,J=4.36Hz,1H)。

[0528] 实施例 19:N-(2-氯-5-(4-(3-羟基丁-1-炔-1-基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[0529]



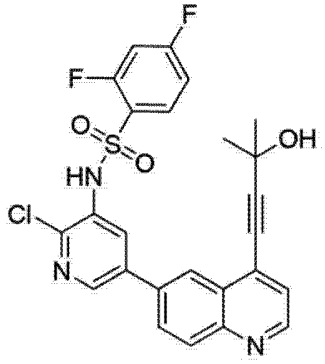
[0530] 氮气保护下,将 6-溴-4-(3-羟基丁-1-炔-1-基)喹啉(379mg,1.38mmol),N-(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺(568mg,1.32mmol),$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2(0.2g,0.24mmol)悬浮在 1,4-二氧六环(12mL)和 H_2O(1mL)的混合液中,并向其中加入 Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol)。反应液在 100℃搅拌 1 小时后,加 DCM(20mL)和 5%$NaHCO_3$ 水溶液(10mL)稀释。分离的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩,残留物经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=1/1)纯化,得到标题化合物为浅黄色固体(88mg,13.4%)。

[0531] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:500$[M+H]^+$;

[0532] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):1.53(d,J=6.64Hz,3H),2.22(q,J=6.56Hz,1H),5.76(s,1H),7.25(td,J=2.08Hz,8.40Hz,1H),7.58(td,J=2.00Hz,9.52Hz,1H),7.67(d,J=4.44Hz,1H),7.84(td,J=6.24Hz,8.60Hz,1H),8.16(d,J=1.74Hz,8.76Hz,1H),8.21(d,J=8.88Hz,1H),8.23(d,J=2.24Hz,1H),8.89(d,J=1.80Hz,1H),8.75(s,1H),8.94(d,J=4.44Hz,1H)。

[0533] 实施例 20:N-(2-氯-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

[0534]



[0535] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到,即将 6-溴-4-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)喹啉(0.6g,2.06mmol),N-(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺(0.56g,1.31mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol)和 Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol)悬

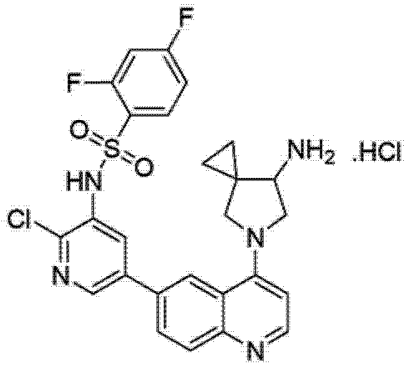
浮在 DMF(8mL) 和 H_2O(1mL) 的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析纯化 (DCM/MeOH(v/v)=50/1)，得到标题化合物为浅黄色固体 (39mg, 5.8%)。

[0536] LC-MS(ESI, pos. ion) m/z:514[M+H]$^+$；

[0537] ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1.54(s, 6H), 2.39(s, 1H), 6.95-6.99(m, 2H), 7.51-7.53(m, 2H), 7.92-7.95(m, 2H), 8.22(d, J=8.8Hz, 1H), 8.40-8.45(m, 1H), 8.53(d, J=2.0Hz, 1H), 8.92(d, J=4.8Hz, 1H)。

[0538] 实施例 21:N-(5-(4-(7- 氨基 -5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -5- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 氯吡啶 -3- 基)-2,4- 二氟苯磺酰胺盐酸盐

[0539]



[0540] 步骤 1)5-(6- 溴喹啉 -4- 基)-N-(叔丁氧羰基)-5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -7- 胺

[0541] 本步骤标题化合物参照实施例 4 步骤 1 所描述的方法制备得到，即使用 N-(叔丁氧羰基)-5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -7- 胺 (0.64g, 3mmol) 和 6- 溴 -4- 氯喹啉 (0.29g, 1.2mmol) 的 DMF(2mL) 混合液制备，得到标题化合物为浅黄色固体 (0.33g, 86.8%)。

[0542] LC-MS(ESI, pos. ion) m/z:418[M+H]$^+$。

[0543] 步骤 2)N-(5-(4-(7-((叔丁氧羰基) 氨基)-5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -5- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 氯吡啶 -3- 基)-2,4- 二氟苯磺酰胺

[0544] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到，即将 5-(6- 溴喹啉 -4- 基)-N-(叔丁氧羰基)-5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -7- 胺 (0.86g, 2.06mmol)，N-(2- 氯 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基)-2,4- 二氟苯磺酰胺 (0.56g, 1.31mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg, 0.25mmol) 和 Na_2CO_3(0.6g, 5.66mmol) 悬浮于 DMF(8mL) 和 H_2O(1mL) 的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析纯化 (DCM/MeOH(v/v)=50/1)，得到标题化合物为浅黄色固体 (98mg, 11.8%)。

[0545] LC-MS(ESI, pos. ion) m/z:641[M+H]$^+$。

[0546] 步骤 3)N-(5-(4-(7- 氨基 -5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -5- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 氯吡啶 -3- 基)-2,4- 二氟苯磺酰胺盐酸盐

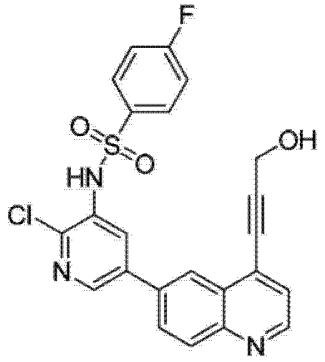
[0547] 将 N-(5-(4-(7-((叔丁氧羰基) 氨基)-5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -5- 基) 喹啉 -6- 基)-2- 氯吡啶 -3- 基)-2,4- 二氟苯磺酰胺 (50mg, 80μmol) 悬浮于 EtOAc(1mL) 中，并向其中加入饱和的 HCl 乙酸乙酯溶液 (1mL)。反应液室温搅拌 1 小时后，减压浓缩，所得残留固体在 DCM(2mL) 中重结晶，得到标题化合物为浅黄色固体 (35mg, 83.4%)。

[0548] LC-MS(ESI, pos. ion) m/z:541[M+H]$^+$。

[0549] 实施例 22:N-(2- 氯 -5-(4-(3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基) 吡

啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺

[0550]



[0551] 步骤 1)N-(5- 溴 -2- 氯吡啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺

[0552] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 3 所描述的方法制备得到，即使用 5- 溴 -2- 氯吡啶 -3- 胺 (6.43g,31mmol) 和 4- 氟苯基 -1- 磺酰氯 (15.08g,77.5mmol) 的吡啶 (25mL) 溶液制备，得到标题化合物为浅黄色固体 (8.58g,75.7%)。

[0553] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:365[M+H]$^+$；

[0554] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):7.16-7.21(m,2H),7.81-7.85(m,2H),8.14(d,J=2.4Hz,1H),8.19(d,J=2.0Hz,1H)。

[0555] 步骤 2)N-(2- 氯 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺

[0556] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 4 所描述的方法制备得到，即使用 N-(5- 溴 -2- 氯吡啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺 (0.48g,1.31mmol)，联硼酸频钠醇酯 (0.5g,1.97mmol)，Pd(dppf)Cl_2 • CH_2Cl_2(80mg,0.1mmol) 和 KOAc(0.52g,5.24mmol) 的 1,4- 二氧六环 (10mL) 混合液制备。所得粗产品经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=5/1) 纯化，得到标题化合物为白色固体 (0.38g,67.8%)。

[0557] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:413[M+H]$^+$。

[0558] 步骤 3)N-(2- 氯 -5-(4-(3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基) 吡啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺

[0559] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到，即将 6- 溴 -4-(3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 (0.54g,2.06mmol)，N-(2- 氯 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺 (0.54g,1.31mmol)，Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol) 和 Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol) 悬浮于 DMF(8mL) 和 H_2O(1mL) 的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析纯化 (DCM/MeOH(v/v)=50/1)，得到标题化合物为浅黄色固体 (25mg,3.9%)。

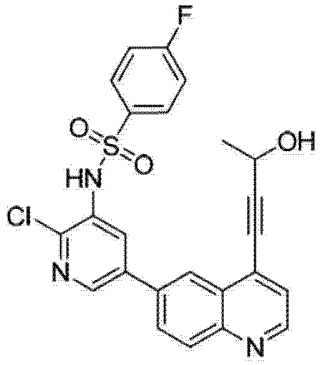
[0560] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:468[M+H]$^+$；

[0561] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):2.01(s,1H),4.63(s,2H),7.27-7.28(m,1H),7.44-7.47(m,1H),7.51-7.56(m,1H),7.62-7.66(m,1H),7.85-7.89(m,1H),7.96-7.99(m,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.29(d,J=2.4Hz,1H),8.40(d,J=1.6Hz,1H),8.53(d,J=2.4Hz,1H),8.80(d,J=4.0Hz,1H)。

[0562] 实施例 23:N-(2- 氯 -5-(4-(3- 羟基丁 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 -6- 基) 吡

啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺

[0563]



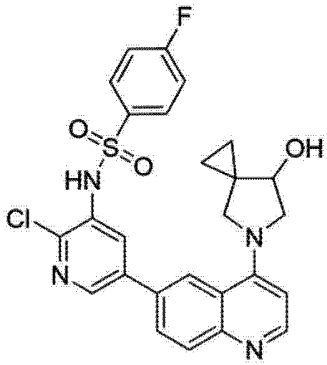
[0564] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到，即将 6- 溴 -4-(3- 羟基丁 -1- 炔 -1- 基) 喹啉 (0.57g,2.06mmol)，N-(2- 氯 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺 (0.54g,1.31mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol) 和 Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol) 悬浮在 DMF(8mL) 和 H_2O(1mL) 的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH(v/v)=50/1) 纯化，得到标题化合物为浅黄色固体 (30mg,4.7%)。

[0565] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:482$[M+H]^+$；

[0566] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ (ppm):1.68(d,J=6.0Hz,3H),4.94-4.99(m,1H),7.17-7.23(m,2H),7.55-7.57(m,1H),7.85-7.88(m,2H),7.97-8.00(m,1H),8.26(d,J=8.8Hz,1H),8.46(d,J=2.4Hz,1H),8.50(d,J=2.0Hz,1H),8.56(d,J=2.4Hz,1H),8.95(d,J=4.4Hz,1H)。

[0567] 实施例 24:N-(2- 氯 -5-(4-(7- 羟基 -5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -5- 基) 喹啉 -6- 基) 吡啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺

[0568]

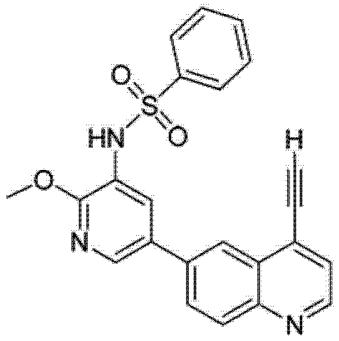


[0569] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 10 所描述的方法制备得到，即将 5-(6- 溴喹啉 -4- 基)-5- 氮杂螺 [2.4] 庚烷 -7- 醇 (0.66g,2.06mmol)，N-(2- 氯 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -3- 基)-4- 氟苯磺酰胺 (0.54g,1.31mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(175mg,0.25mmol) 和 Na_2CO_3(0.6g,5.66mmol) 悬浮于 DMF(8mL) 和 H_2O(1mL) 的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析纯化 (DCM/MeOH(v/v)=50/1)，得到标题化合物为浅黄色固体 (82mg,11.9%)。

[0570] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:524$[M+H]^+$。

[0571] 实施例 25:N-(5-(4- 乙炔基喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯磺酰胺

[0572]



[0573] 步骤 1)N-(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)苯磺酰胺向 5-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺(2.51g,12.34mmol)的吡啶(10mL)混合液中加入苯磺酰氯(3.2mL,25mmol),反应液室温搅拌 22 小时后,加 H_2O(100mL)稀释。过滤,收集固体,固体用 H_2O(10mL)洗涤。将所得固体和 NaOH(1.02g,25.5mmol)悬浮于 MeOH(20mL)中,室温搅拌 2 小时后,减压浓缩。混合物加 DCM(20mL)和 2M 盐酸(20mL)稀释,并用 5%$NaHCO_3$ 水溶液调节至 pH7。分离的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,得到标题化合物为黄色粉末(3.92g,92.6%)。

[0574] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:343$[M+H]^+$。

[0575] 步骤 2)N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0576] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 4 所描述的方法制备得到,即使用 N-(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)苯磺酰胺(3.92g,11.42mmol),联硼酸频钠醇酯(4.34g,17.09mmol),Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2(0.95g,1.16mmol)和 KOAc(4.48g,45.64mmol)的 1,4-二氧六环(60mL)混合液制备。所得粗产品经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=1/1)纯化,得到标题化合物为浅黄色粉末(2.44g,54.8%)。

[0577] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:391$[M+H]^+$。

[0578] 步骤 3)N-(2-甲氧基-5-(4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0579] 本步骤标题化合物参照实施例 8 步骤 2 所描述的方法制备得到,即将 6-溴-4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉(0.43,1.41mmol),N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.55g,1.41mmol),$PdCl_2$(dppf)•CH_2Cl_2(0.12g,0.15mmol)和 Na_2CO_3(0.66g,6.23mmol)悬浮在 1,4-二氧六环(10mL)和 H_2O(2mL)的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=5/3)纯化,得到标题化合物为灰白色粉末(0.26g,37.8%)。

[0580] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:488.2$[M+H]^+$。

[0581] 步骤 4)N-(5-(4-乙炔基喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0582] 本步骤标题化合物参照实施例 8 步骤 3 所描述的方法制备得到,即将 N-(2-甲氧基-5-(4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.26g,0.54mmol)和 KOH(0.11g,1.96mmol)溶解在 THF(5mL)和 MeOH(6mL)的混合液中制备,粗产品经 MeOH(2mL)洗,得到标题化合物为浅黄色晶体(0.18g,80.2%)。

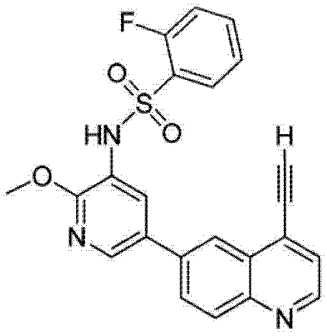
[0583] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:416$[M+H]^+$;

[0584] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):3.75(s,1H),3.88(s,3H),7.09(s,1H),7.48(m,2H)

,7.58(m,2H),7.85(m,2H),7.91(dd,J=2.1Hz,8.8Hz,1H),8.20(m,3H),8.38(d,J=2.0Hz,1H),8.89(d,J=4.4Hz,1H)。

[0585] 实施例 26:N-(5-(4- 乙炔基喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-2- 氟苯磺酰胺

[0586]



[0587] 步骤 1)N-(5- 溴 -2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-2- 氟苯磺酰胺本步骤标题化合物参照实施例 25 步骤 1 所描述的方法制备得到,即使用 5- 溴 -2- 甲氧基吡啶 -3- 胺 (2.5g,12.31mmol) 和 2- 氟苯磺酰氯 (4.91g,25.1mmol) 的吡啶 (10mL) 溶液制备,得到标题化合物为黄色粉末 (3.94g,88.6%)。

[0588] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:361$[M+H]^+$。

[0589] 步骤 2)2- 氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)吡啶 -3- 基)苯磺酰胺

[0590] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 4 所描述的方法制备得到,即使用 N-(5- 溴 -2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-2- 氟苯磺酰胺 (3.94g,10.94mmol),联硼酸频钠醇酯 (5.56g,21.89mmol),$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(0.93g,1.14mmol) 和 KOAc(4.43g,45.14mmol) 的 1,4- 二氧六环 (60mL) 混合液制备,所得粗产品经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=5/2) 纯化,得到标题化合物为粉色固体 (2.98g,66.7%)。

[0591] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:409$[M+H]^+$。

[0592] 步骤 3)2- 氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉 -6- 基)吡啶基 -3- 基)苯磺酰胺

[0593] 氮气保护下,将 6- 溴 -4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉 (0.43g,1.41mmol),2- 氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)吡啶 -3- 基)苯磺酰胺 (0.58g,1.42mmol) 和 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$(0.17g,0.21mmol) 悬浮于 1,4- 二氧六环 (10mL) 和 H_2O(2mL) 中,并向其中加入 Na_2CO_3(0.66g,6.23mmol)。反应液在 97℃搅拌 40 分钟后,冷却至室温,加 DCM(20mL) 和 5%$NaHCO_3$ 水溶液 (10mL) 稀释。分离的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=5/3) 纯化得到标题化合物,该产物直接用于下一步。

[0594] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:506$[M+H]^+$。

[0595] 步骤 4)N-(5-(4- 乙炔基喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-2- 氟苯磺酰胺

[0596] 本步骤标题化合物参照实施例 8 步骤 3 所描述的方法制备得到,即将 2- 氟 -N-(2- 甲氧基 -5-(4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉 -6- 基)吡啶基 -3- 基)苯磺酰胺和 KOH(0.17g,3.04mmol) 溶解在 THF(5mL) 和 MeOH(5mL) 的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH(v/v)=100/1) 纯化,得到标题化合物为浅橙色粉末 (73mg,两步总收

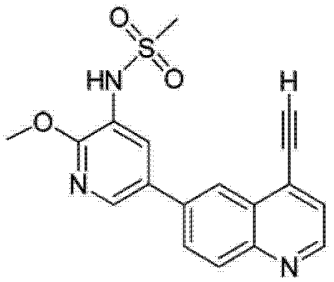
率为 11.9%)。

[0597] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:434[M+H]$^+$;

[0598] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ (ppm):3.69(s,3H),4.12(s,1H),7.35(t,J=7.44Hz,1H),7.47(t,J=10.0Hz,1H),7.74(m,3H),7.95(d,J=2.2Hz,1H),8.12(m,2H),8.26(d,J=1.6Hz,1H),8.45(d,J=2.2Hz,1H),8.92(d,J=4.4Hz,1H),10.33(s,1H)。

[0599] 实施例 27:N-(5-(4- 乙炔基喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)甲磺酰胺

[0600]



[0601] 步骤 1)N-(5- 溴 -2- 甲氧基吡啶 -3- 基)甲磺酰胺本步骤标题化合物参照实施例 25 步骤 1 所描述的方法制备得到,即使用 5- 溴 -2- 甲氧基吡啶 -3- 胺 (2.5g,12.31mmol) 和 MsCl(2.81g,24.55mmol) 的吡啶 (10mL) 溶液制备,得到标题化合物为白色粉末 (2.46g,71.1%)。

[0602] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:281[M+H]$^+$。

[0603] 步骤 2)N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)吡啶 -3- 基)甲磺酰胺

[0604] 本步骤标题化合物参照实施例 1 步骤 4 所描述的方法制备得到,即将 N-(5- 溴 -2- 甲氧基吡啶 -3- 基)甲磺酰胺 (2.46g,8.78mmol),联硼酸频钠醇酯 (3.34g,13.15mmol),Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2(0.72g,0.88mmol) 和 KOAc(3.63g,36.99mmol) 悬浮于 1,4- 二氧六环 (50mL) 中制备,粗产品经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=5/2) 纯化,得到标题化合物为白色粉末 (1.72g,59.9%)。

[0605] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:329[M+H]$^+$。

[0606] 步骤 3)N-(5-(4- 乙炔基喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)甲磺酰胺

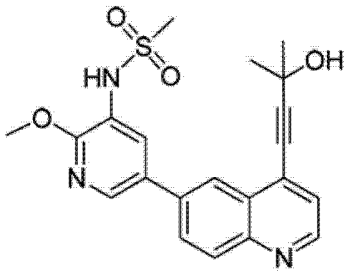
[0607] 本步骤标题化合物参照实施例 8 步骤 2 所描述的方法制备得到,即将 6- 溴 -4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉 (0.46g,1.51mmol),N-(2- 甲氧基 -5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)吡啶 -3- 基)甲磺酰胺 (0.49g,1.5mmol),$PdCl_2$(dppf)•CH_2Cl_2(0.12g,0.15mmol) 和 Na_2CO_3(0.64g,6.04mmol) 悬浮于 1,4- 二氧六环 (10mL) 和 H_2O(2mL) 的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析 (PE/EtOAc(v/v)=5/4) 纯化,得到标题化合物为白色粉末 (0.14g,26.4%)。

[0608] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:354[M+H]$^+$;

[0609] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ (ppm):3.11(s,3H),4.00(s,3H),5.09(s,1H),7.74(d,J =3.9Hz,1H),8.02(s,1H),8.16(m,2H),8.33(s,1H),8.46(s,1H),8.92(d,J=4.1Hz,1H),9.44(s,1H)。

[0610] 实施例 28:N-(5-(4-(3- 羟基 -3- 甲基丁 -1- 炔 -1- 基)喹啉 -6- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基)甲磺酰胺

[0611]



[0612] 本步骤标题化合物参照实施例8步骤2所描述的方法制备得到，即将6-溴-4-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)喹啉(434mg,1.5mmol)，N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺(589mg,1.8mmol)，$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(184mg,0.23mmol)和$Na_2CO_3$(795mg,7.5mmol)悬浮在1,4-二氧六环(15mL)和H_2O(3mL)的混合液中制备，所得粗产品经硅胶柱层析纯化(PE/EtOAc(v/v)=1/1)后，用MeOH(20mL)洗，得到标题化合物为浅粉色粉末(0.27g,44%)。

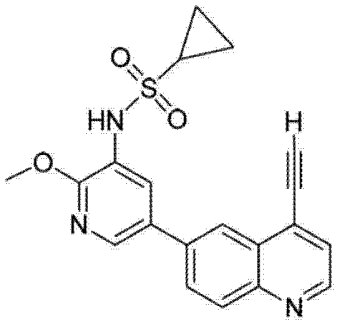
[0613] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:412$[M+H]^+$；

[0614] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.74(s,6H),3.08(s,3H),3.13(s,1H),4.08(s,3H),6.92(br.s,1H),7.45(d,J=4.48Hz,1H),7.93(dd,J=8.76Hz,2.12Hz,1H),8.16(d,J=8.76Hz,1H),8.20(d,J=2.24Hz,1H),8.30(d,J=2.24Hz,1H),8.36(d,J=1.96Hz,1H),8.36(d,J=4.48Hz,1H)；

[0615] ^{13}CNMR(100MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):31.3,39.9,54.3,65.7,77.2,104.9,121.5,123.5,126.2,128.0,128.3,129.6,129.9,130.5,135.5,140.1,147.3,149.8,154.0。

[0616] 实施例29:N-(5-(4-乙炔基喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)环丙磺酰胺

[0617]



[0618] 步骤1)N-(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)环丙磺酰胺本步骤标题化合物参照实施例25步骤1所描述的方法制备得到，即使用5-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺(1.5g,7.39mmol)和环丙磺酰氯(2.22g,14.82mmol)的吡啶(6mL)溶液制备，得到标题化合物为白色粉末(2.04g,89.9%)。

[0619] MS(ESI,pos.ion)m/z:307$[M+H]^+$。

[0620] 步骤2)N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺

[0621] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到，即使用N-(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)环丙磺酰胺(2g,6.51mmol)，联硼酸频钠醇酯(2.48g,9.77mmol)，$Pd(dppf)Cl_2\cdot CH_2Cl_2$(0.53g,0.65mmol)和KOAc(2.72g,27.22mmol)的

1,4-二氧六环(50mL)混合液制备,所得粗产品经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=5/2)纯化,得到标题化合物为白色粉末(2.09g,90.62%)。

[0622] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:355[M+H]$^+$。

[0623] 步骤3)N-(5-(4-乙炔基喹啉-6-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)环丙磺酰胺

[0624] 本步骤标题化合物参照实施例8步骤2所描述的方法制备得到,即将6-溴-4-((三甲基硅基)乙炔基)喹啉(0.47g,1.55mmol),N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺(0.55g,1.55mmol),$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(0.14g,0.17mmol)和$Na_2CO_3$(0.71g,6.7mmol)悬浮于1,4-二氧六环(10mL)和H_2O(2mL)的混合液中制备,所得粗产品经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=5/3)纯化,得到标题化合物为白色粉末(0.14g,23.8%)。

[0625] LC-MS(ESI,pos.ion)m/z:380[M+H]$^+$;

[0626] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.02(m,2H),1.25(m,2H),2.55(m,1H),3.73(m,1H),4.10(s,3H),6.82(s,1H),7.59(d,J=4.4Hz,1H),7.95(dd,J=2.1Hz,8.8Hz,1H),8.19(m,2H),8.33(d,J=2.2Hz,1H),8.42(d,J=1.9Hz,1H),8.89(d,J=4.4Hz,1H)。

[0627] 生物试验

[0628] 采用上文所述的方法及设备对本发明实施例制备的化合物进行生物分析。

[0629] 实施例A激酶试验

[0630] PI3Kp110α/p85α(m)[非放射性试验]

[0631] PI3Kp110α/p85α(m)在含有10μM磷酸酰肌醇-4,5-二磷酸和MgATP(浓度根据需求确定)的缓冲溶液中孵育。加入ATP溶液后,开始反应。室温下孵育30分钟之后,向其中加入含有EDTA和生物素磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸的终止液来终止反应。最后,加入检测缓冲液,包括铕标记的抗GST单抗,GST标记的GRP1PH结构域和链亲和素-别藻蓝蛋白。孔板在时间分辨荧光模式下读数,均相时间分辨荧光(HTRF)信号由方程式HTRF=10000x(Em665nm/Em620nm)决定。

[0632] mTOR(h)

[0633] mTOR(h)在50mM pH值为7.0的HEPES,1mM EDTA,0.01%吐温20,2mg/mL底物,3mM氯化锰和[γ-^{33}P-ATP](比活性约500cpm/pmol,浓度根据需求确定)存在的条件下进行孵育。加入MnATP混合物后开始反应。室温下孵育40分钟之后,向其中加入3%磷酸溶液终止反应。将10μL反应液呈斑点状分布于P30过滤器上,并用75mM磷酸在5分钟内清洗3次,并在干燥和闪烁计数之前立刻放入甲醇溶液中保存。

[0634] 按照上文所述的方法对本发明实施例提供的化合物进行PI3K(h)和mTOR(h)测定,结果参见表1,表1为本发明实施例提供的激酶试验结果。

[0635] 表1本发明实施例提供的化合物的激酶试验结果

[0636]

实施例	IC_{50} (nM)	
	PI3K (h)	mTOR (h)
1	3	26
2	6	/
3	5	15
4	21	/

[0637]

5	17	/
6	23	/
7	29	/
10	7	/
12	19	/
24	3	/

[0638] 由表 1 可知，本发明所述化合物在 PI3K(h) 和 mTOR(h) 的试验中普遍显示出很高的活性。

[0639] 最后，需要注意的是，还有其他方式用来实施本发明。相应地，本发明的实施例是将作为例证进行说明，但并不限于本发明所描述的内容，还可能是在本发明范围内所作的修改或在权利要求中所添加的等同内容。本发明所引用的所有出版物或专利都将作为本发明的参考文献。

[0640] 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。