



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107445981 B

(45)授权公告日 2018.06.22

(21)申请号 201710741192.5

A61P 29/00(2006.01)

(22)申请日 2017.08.25

A61P 15/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61P 1/00(2006.01)

申请公布号 CN 107445981 A

A61P 13/10(2006.01)

A61P 15/02(2006.01)

(43)申请公布日 2017.12.08

(73)专利权人 牡丹江医学院

地址 157011 黑龙江省牡丹江市爱民区东

小云街牡丹江医学院第二附属医院妇  
产科

(72)发明人 苗慧 赵婉馨 艾恒玲 马莉

葛巍涵 谭子强

(74)专利代理机构 北京辰权知识产权代理有限  
公司 11619

代理人 陈亚琴

(51)Int.Cl.

C07D 513/14(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

## (56)对比文件

CN 102711473 A,2012.10.03,全文.

CN 103402987 A,2013.11.20,全文.

CN 104024255 A,2014.09.03,全文.

CN 104125959 A,2014.10.29,全文.

CN 105960404 A,2016.09.21,全文.

WO 2016046530 A1,2016.03.31,全文.

CN 102448962 A,2012.05.09,全文.

姜海龙 等.Bruton's 酪氨酸激酶抑制剂的  
研究进展.《国外医药抗生素分册》.2014,第35卷  
(第2期),第49-57页.

审查员 吴永英

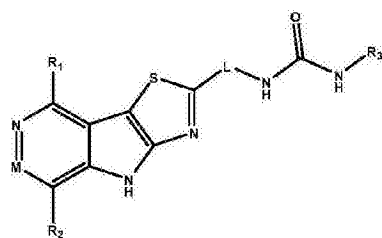
权利要求书2页 说明书8页

## (54)发明名称

一种用于防治宫颈炎的活性化合物

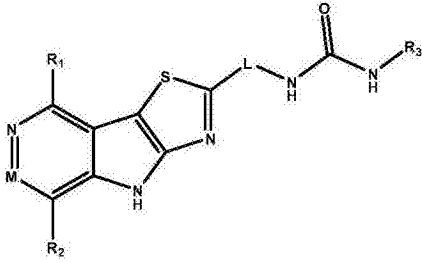
## (57)摘要

本发明涉及一种用于治疗炎性疾病例如宫  
颈炎的活性化合物,所述化合物具有式(I)所示  
的结构。体外抑制试验表明,本发明所述的活性  
化合物对于Btk具有良好的抑制作用,因此能够  
用于炎性疾病例如宫颈炎的防治中。



(I)

1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



(I)

式 (I) 中，

M表示：N或CH；

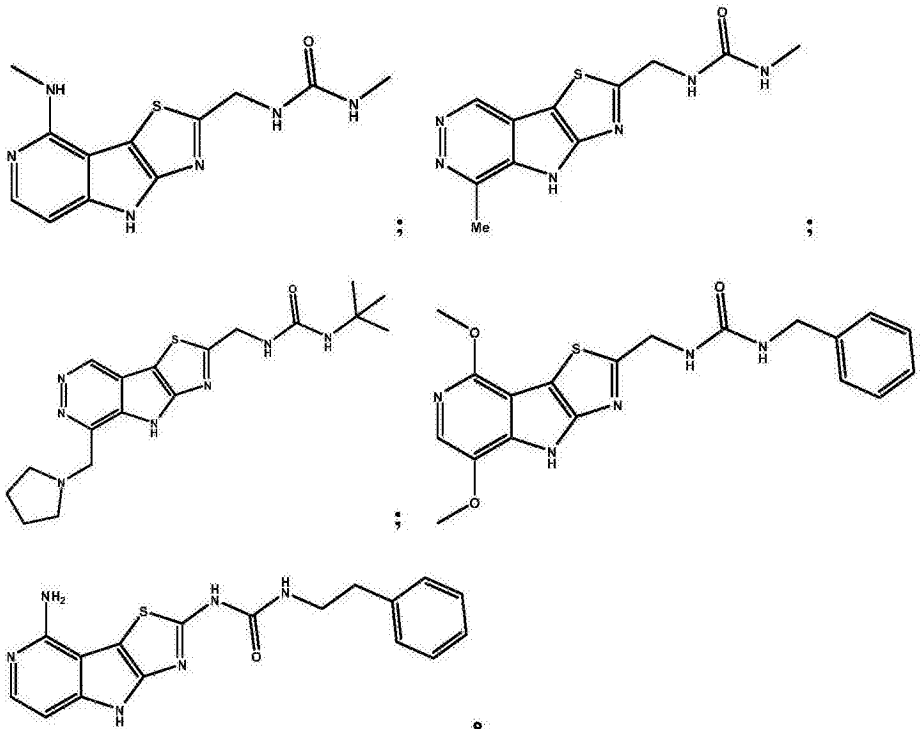
R<sub>1</sub>表示：氢、氨基、C<sub>1</sub>烷基氨基或C<sub>1</sub>烷氧基；

R<sub>2</sub>表示：氢、C<sub>1</sub>烷基、C<sub>1</sub>烷氧基或吡咯烷基取代的C<sub>1</sub>烷基；

R<sub>3</sub>表示：C<sub>1</sub>-4烷基或苯基取代的C<sub>1</sub>-4烷基；

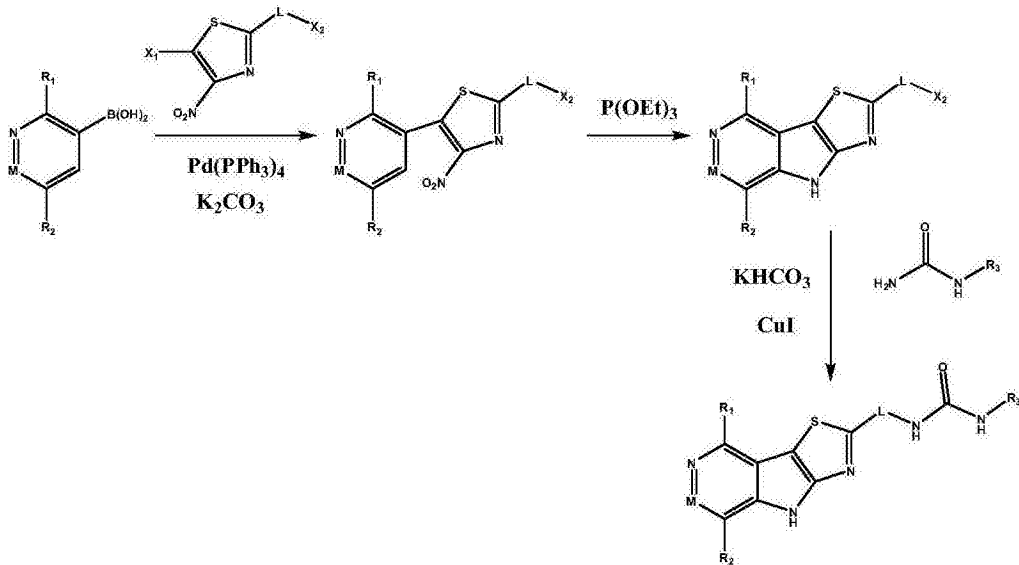
L表示：单键或-CH<sub>2</sub>-。

2. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



3. 一种制备根据权利要求1中所述的式 (I) 的化合物的方法，所述方法通过下述反应式 1 那样的步骤来制造：

[反应式1]



上述反应式中, M、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、L如权利要求1中所述, X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>可以相同或不同, 独立地表示卤素。

4. 根据权利要求3所述的方法, 其特征在于, 所述X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>可以相同或不同, 独立地表示氯或溴。

5. 一种药物组合物, 其包括根据权利要求1或2所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的稀释剂或载体的组合。

6. 根据权利要求1或2所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的应用, 所述药物用于为需要的受试者防治炎性疾病。

7. 根据权利要求6所述的应用, 其中所述炎性疾病选自宫颈炎、结肠炎、膀胱炎、卵巢炎、直肠炎、输卵管炎、阴道炎和外阴炎。

8. 根据权利要求7所述的应用, 其中所述炎性疾病为宫颈炎。

## 一种用于防治宫颈炎活性化合物

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体涉及一种用于防治宫颈炎的活性化合物,本发明还涉及所述活性化合物的制备方法,以及所述活性化合物用于制备防治宫颈炎的药物的用途。

### 背景技术

[0002] 宫颈炎是妇科常见疾病之一,常因分娩、流产或手术损伤宫颈后,病原体侵入而引起感染。卫生不良或雌激素缺乏,局部抗感染能力差也可引起。若宫颈炎得不到及时彻底的治疗,可引起上生殖道炎症,严重者致不孕,亦可能进一步发展为宫颈病变。因此,积极防治宫颈炎对预防宫颈病变,提高妇女健康水平及促进家庭社会和谐具有重要意义。

[0003] 目前,治疗宫颈炎有很多方法,可分为物理疗法和药物治疗,物理疗法以激光照射为例采用二氧化碳激光散焦照射,功率70瓦,每次照射10-15分钟,10次为一疗程。这种治疗方法时间长,费用高。口服药治疗时间长,对身体有不利影响。已知的外用药虽然有疗效,但是有些药治疗效果不高,容易复发。

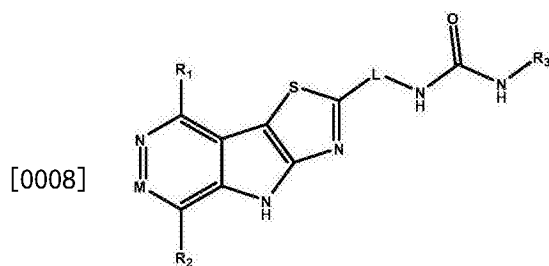
[0004] 由此可见,传统对宫颈炎的治疗方法和治疗药物存在着明显的不足和缺陷,亟待进一步改进。

[0005] 布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,Btk),是非受体酪氨酸激酶Tec家族的成员。Btk在造血细胞中起到了关键的信息传导作用,尤其是在自身免疫和炎症疾病发病机制中起重要作用的B细胞。Btk在炎症疾病的作用已经通过大鼠嗜碱性白血球细胞(RBL-2H3)模型得到证明。RBL-2H3是研究肥大细胞炎症疾病的常见模型。肥大细胞富含嗜碱性颗粒,在免疫球蛋白E(IgE)-介导的过敏性反应起主导作用。小分子干扰核糖核酸(small interfering RNA,siRNA)和LFM-A13(一个有效的Btk抑制剂),可通过降低Btk的活性来降低肥大细胞引起的炎症反应:经siRNA和LFM-A13处理的RBL-2H3肥大细胞中,所释放的促炎调停剂——组胺的含量减少了20-25%。

[0006] 本发明提供了一种新型Btk抑制剂,其可用于炎症性疾病例如宫颈炎的防治中。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种新的用于防治炎症性疾病例如宫颈炎的活性化合物,具体地,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、光学异构体、溶剂合物、前体药物:



(I)

[0009] 式(I)中,

[0010] R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>可以相同或不同,各自独立地表示:氢、卤素、C1-4烷基、硝基、羟基、氨基、羧基、C4-7环烷基、C1-4烷氧基、C1-4烷基羰基、C1-4烷氧基羰基、C1-4烷基氨基或二(C1-4烷基)氨基,其中,所述C1-4烷基、C1-4烷氧基、C1-4烷基羰基、C1-4烷氧基羰基、C1-4烷基氨基、二(C1-4烷基)氨基中的烷基还任选的被1-3个选自卤素、羟基、氨基、C1-4烷氧基、C6-10芳基、C2-10杂环基的基团所取代;

[0011] R<sub>3</sub>表示:氢、C1-4烷基或C4-7环烷基,其中,所述C1-4烷基还任选的被1-3个选自卤素、羟基、氨基、C1-4烷氧基、C6-10芳基的基团所取代;

[0012] L表示:单键或C1-6亚烷基,其中,所述C1-6亚烷基中的一个或多个CH<sub>2</sub>可以任选地被O、S或NH替代。

[0013] 在本发明化合物的一个示例中,所述M表示:N或CH。

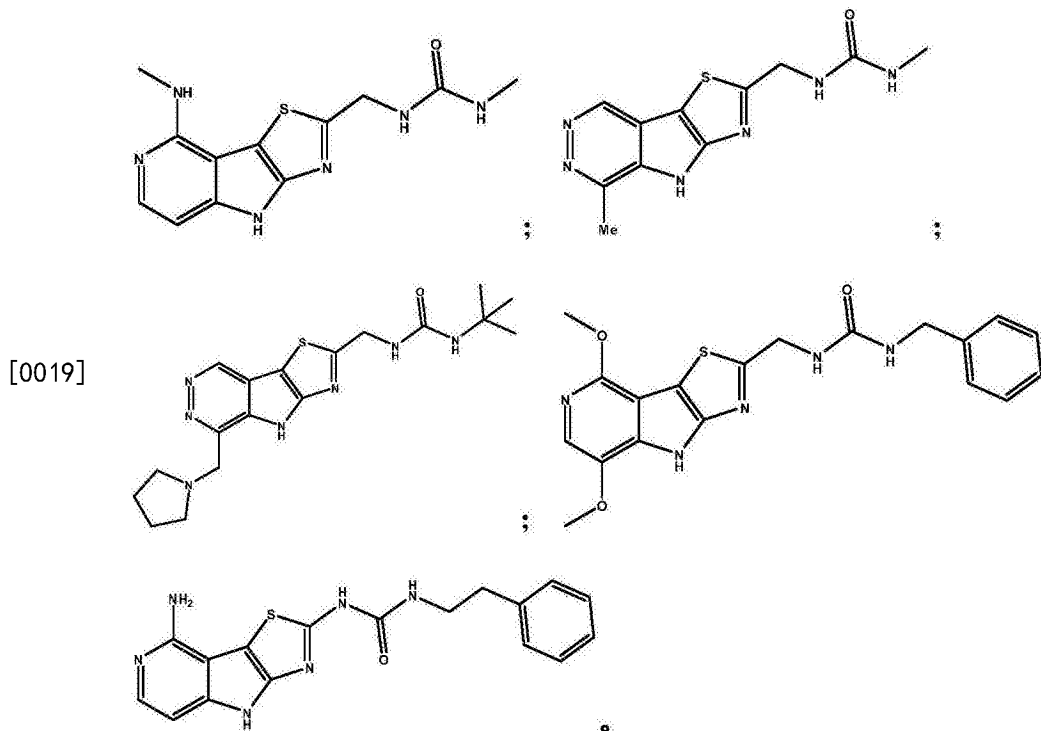
[0014] 在本发明化合物的一个示例中,所述R<sub>1</sub>表示:氢、氨基、C1-4烷基氨基或C1-4烷氧基。

[0015] 在本发明化合物的一个示例中,所述R<sub>2</sub>表示:氢、C1-4烷基、C2-10杂环基取代的C1-4烷基或C1-4烷氧基。

[0016] 在本发明化合物的一个示例中,所述L表示:单键或-CH<sub>2</sub>-。

[0017] 在本发明化合物的一个示例中,所述R<sub>3</sub>表示:C1-4烷基或C6-10芳基取代的C1-4烷基。

[0018] 本发明优选的化合物是:



[0020] 本发明提供的化合物在下文中称为“本发明化合物”。本发明化合物包括任何形式的化合物,例如游离形式、盐形式、溶剂化物形式以及盐和溶剂化物形式。

[0021] 在另一方面,本发明提供了盐形式的本发明化合物。

[0022] 这类盐优选地包括药学上可接受的盐,但是也包括不可药用的盐,例如用于制备/分离/纯化目的的盐。

[0023] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐,适当的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。所述盐的实例包括有机盐,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐,无机盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐。适当的碱盐由形成无毒盐的碱形成。

[0024] 游离形式的本发明化合物可以被转化为盐形式的相应化合物;并且反之亦然。游离形式或盐形式和溶剂化物形式的本发明化合物可以被转化为非溶剂化物形式的游离形式或盐形式的相应化合物;并且反之亦然。

[0025] 本发明化合物可以以异构体以及其混合物的形式存在;例如互变异构体、光学异构体、对映异构体、非对映异构体。本发明化合物可以例如包含不对称碳原子,并因此可以对映异构体或非对映异构体及其混合物的形式存在,例如以外消旋物的形式。本发明化合物可以以(R)-、(S)-或(R,S)-构型存在,优选在化合物的特定位置上为(R)-或(S)-构型。

[0026] 本发明化合物可作为前体药物形式被给予。因此,自身可能具有很少药理学活性或不具有药理学活性的某些衍生物当被给予到体内或体上时,通过例如水解裂解而转化为具有所需活性的本发明的化合物。这种衍生物被称为“前体药物”。关于前体药物的使用的详细信息可参见Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ACS Symposium Series (T.Higuchi和W.Stella)以及Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (编辑:E.B.Roche, American Pharmaceutical Association)。

[0027] 基团定义

[0028] 本文所用术语“卤素”应指氟、氯、溴和碘。卤素优选为氟、氯或溴，更优选为氯或溴。

[0029] 本文所用术语“烷基”无论单独或作为取代基的部分使用均包括直链和支链，烷基优选含有1-6个碳原子，更优选含有1-4个碳原子，烷基例如C1-4烷基的实例包括，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0030] 本文所用术语“亚烷基”是指烷基去掉一个氢之后的剩余基团，其无论单独或作为取代基的部分使用均包括直链和支链，亚烷基优选含有1-6个碳原子，亚烷基例如C1-6烷基的实例包括，例如， $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等。

[0031] 本文所用术语“环烷基”无论单独或作为取代基的部分使用均指环状饱和烃基，环烷基优选含有4-7个碳原子，环烷基例如C4-7环烷基的实例包括，例如，环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0032] 本文所用术语“芳基”表示碳环芳基或联芳基。碳环芳基是含有6-18个碳原子优选6-10个碳原子的芳香族环烃。它可以是单环、二环或三环的，例如苯基或萘基等。

[0033] 本文所用术语“C2-10杂环基”可以例举以下的(1)或(2)：

[0034] (1) 含有选自氮原子、氧原子和硫原子的1-4个优选1个、2个、3个或4个杂原子、并且含有2-10个优选2-8个更优选2-5个碳原子的芳环基或者它们的苯稠合环，所述的成环原子为氮原子或硫原子时，所述的氮原子、硫原子可以形成氧化物。例如，可以例举吡咯基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、三唑基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基。

[0035] (2) 含有选自氮原子、氧原子和硫原子的1-4个优选1个、2个、3个或4个杂原子、并且含有2-10个优选2-5个碳原子的饱和环基，所述的成环原子为氮原子或硫原子时，所述的氮原子、硫原子可以形成氧化物。例如，可以例举哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基。

[0036] 本发明还提供药物组合物，所述药物组合物包括如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、光学异构体、溶剂合物、前体药物与药学上可接受的稀释剂或载体的组合。

[0037] 所述药物组合物可作为单位剂型存在或者可通过药学领域中已知的任何方法制备。所有的方法都包括使活性化合物与构成一种或多种成分的载体结合的步骤。

[0038] 本文所用的术语“药学上可接受的”指不消除本文所述的化合物的生物学活性或性质的物质，如载体或稀释剂。这类物质被施用于个体不导致不希望生物学作用或者不以有害方式与包含它的组合物中的任何组分相互作用。

[0039] 如本文所用的术语“药学上可接受的载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣材料、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、染料等和其组合，这是本领域技术人员所熟知的(例如参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329)。除了与活性成分不相容的载体外，在治疗或药物组合物中考虑使用任何常规载体。

[0040] 本发明具体实施方案的药物能够通过经肠或不经肠的途径来给予,包括静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下、经皮、直肠、阴道和局部给予。

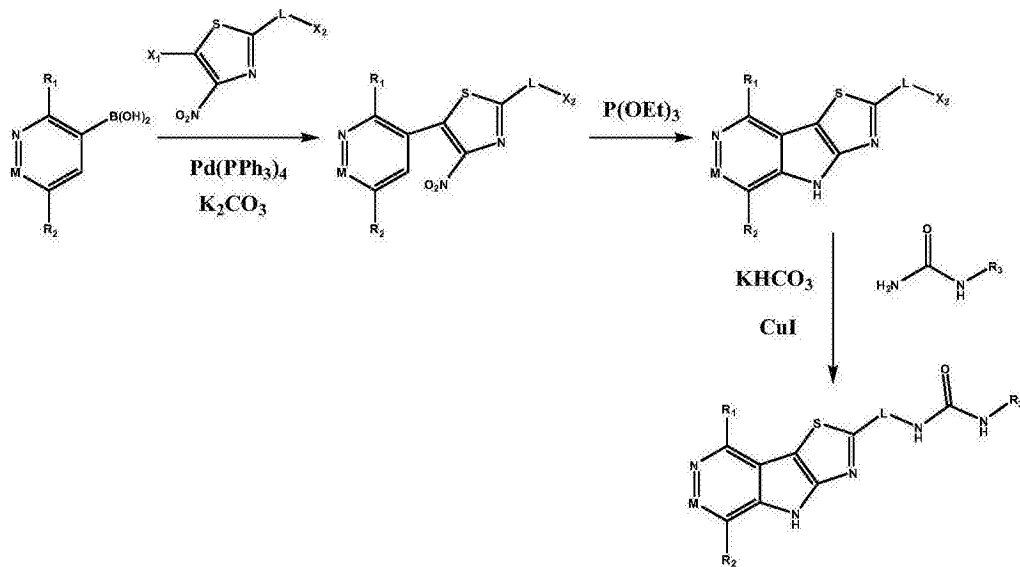
[0041] 本发明还提供防治炎性疾病的方法,所述方法包括给予需要的受试者治疗有效量的本发明化合物或药物组合物。

[0042] 本发明的另一个实例为本发明化合物在制备药物中的用途,所述药物用于为需要的受试者防治炎性疾病。

[0043] 本文中所述的炎性疾病包括但不限于宫颈炎、结肠炎、膀胱炎、卵巢炎、直肠炎、输卵管炎、阴道炎和外阴炎。

[0044] 本发明的另一个目的在于提供一种制备上述式(I)的化合物的方法,其可以通过下述反应式1那样的步骤来制造:

[0045] [反应式1]



[0047] 上述反应式中,M、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、L如上所述,X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>可以相同或不同,独立地表示卤素,优选氯或溴。

[0048] 有益效果

[0049] 本发明化合物对于Btk具有良好的抑制作用,因此能够用于炎性疾病例如宫颈炎的防治中。

## 具体实施方式

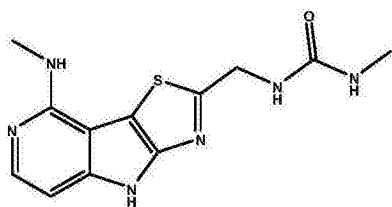
[0050] 下面的实施例用来对本发明进行说明,而不是限制本发明。

[0051] 所属领域的技术人员将认识到: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。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。

[0052] 实施例1:化合物1的合成



[0053]



### 化合物 1

[0054] 在圆底烧瓶中,将2-(甲氨基)吡啶-3-基硼酸15.2g、5-溴-2-溴甲基-4-硝基噻唑31.6g溶解于甲苯200ml中,加入150ml的 $K_2CO_3$  (2M) 和2.9g的 $Pd(PPh_3)_4$ ,然后进行回流搅拌。通过TLC确认反应,并添加水,然后终止反应。将有机层用乙酸乙酯提取并减压过滤后,上柱精制,得到24.1g的中间体1-1,收率73.2%。

[0055] 将16.5g的上述中间体1-1溶解于氯苯150ml,然后添加100ml的 $P(OEt)_3$ ,并进行回流搅拌。将有机层用二氯甲烷提取并减压过滤后,上柱精制,得到10.1g的中间体1-2,收率67.6%

[0056] 将8.9g的上述中间体1-2、4.5g  $KHCO_3$ 、0.57g  $CuI$ 和250ml甲苯混合在一起,搅拌下加热至85℃,然后将3.3g 1-甲基脒在30ml甲苯中的溶液缓慢滴加进去,1小时滴加完毕,在加热回流下搅拌5小时。反应结束后减压蒸除溶剂,残余物用乙醇重结晶,得到7.4g白色晶体的化合物1,收率85.4%。

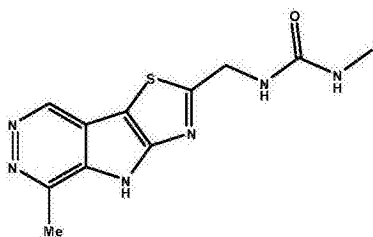
[0057] ESI-MS: 291.34  $[M+H]^+$

[0058] 元素分析:理论值/实测值,C (49.64/49.54), H (4.86/4.93), N (28.95/28.82), O (5.51/5.57), S (11.04/11.14)

[0059]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.99 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。

[0060] 实施例2:化合物2的合成

[0061]



### 化合物 2

[0062] 按照实施例1的方法,用6-甲基吡啶-4-基硼酸代替2-(甲氨基)吡啶-3-基硼酸,三步总产率39.2%。

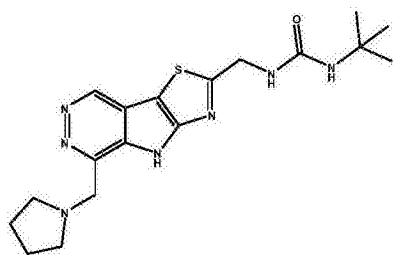
[0063] ESI-MS: 277.32  $[M+H]^+$

[0064] 元素分析:理论值/实测值,C (47.81/47.74), H (4.38/4.33), N (30.41/30.52), O (5.79/5.77), S (11.60/11.59)

[0065]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[0066] 实施例3:化合物3的合成

[0067]

**化合物 3**

[0068] 按照实施例1的方法,用6-(吡咯烷-1-甲基)哒嗪-4-基硼酸代替2-(甲氨基)吡啶-3-基硼酸,三步总产率38.4%。

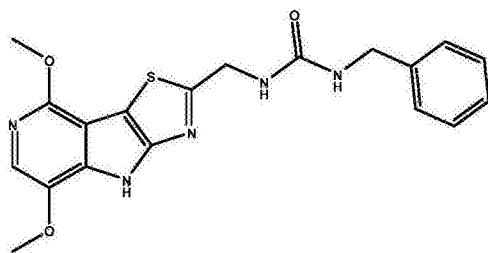
[0069] ESI-MS: 388.18 [M+H]<sup>+</sup>

[0070] 元素分析:理论值/实测值,C (55.79/55.74), H (6.50/6.33), N (25.30/25.42), O (4.13/4.07), S (8.27/8.51)

[0071] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.58 (t, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.63 (s, 9H), 。

[0072] 实施例4:化合物4的合成

[0073]

**化合物 4**

[0074] 按照实施例1的方法,用2,5-二甲氧基吡啶-3-基硼酸代替2-(甲氨基)吡啶-3-基硼酸,用1-苄基脲代替1-甲基脲,三步总产率36.5%。

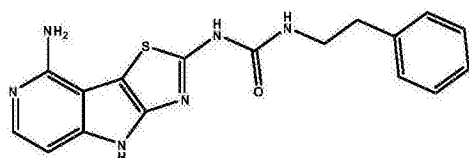
[0075] ESI-MS: 388.45 [M+H]<sup>+</sup>

[0076] 元素分析:理论值/实测值,C (57.42/57.54), H (4.82/4.73), N (17.62/15.52), O (12.08/12.17), S (8.07/7.94)

[0077] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.33 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

[0078] 实施例5:化合物5的合成

[0079]

**化合物 5**

[0080] 按照实施例1的方法,用2-氨基吡啶-3-基硼酸代替2-(甲氨基)吡啶-3-基硼酸,用2,5-二溴-4-硝基噻唑代替5-溴-2-溴甲基-4-硝基噻唑,用1-(2-苄基乙基)脲代替1-甲基脲,三步总产率37.9%。

[0081] ESI-MS: 353.41 [M+H]<sup>+</sup>

[0082] 元素分析:理论值/实测值,C(57.94/57.84),H(4.58/4.53),N(23.85/23.77),O(4.54/4.62),S(9.10/9.32)

[0083]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.93(d, 1H), 7.28-7.40(m, 5H), 6.98(d, 1H), 6.78(s, 2H), 6.53(s, 1H), 6.13(s, 1H), 6.03(s, 1H), 3.53(t, 2H), 2.93(t, 2H)。

[0084] 试验例:Btk的体外抑制活性分析

[0085] 在无细胞激酶测定中,可用如下所述的方法或类似方法测定本发明化合物的Btk  $\text{IC}_{50}$ 。

[0086] 使用时间分辨荧光共振能量转移方法(TR-FRET)测定Btk激酶活性。使用96孔测定板,在50  $\mu\text{L}$ 反应体积中进行测定。将激酶、抑制剂、ATP和1  $\mu\text{M}$ 肽底物(生物素-AVLESEEEELYSSARQ-NH<sub>2</sub>)在反应缓冲液(pH7.4)中孵育1小时,所述反应缓冲液由20mM Tris、50mM NaCl、MgCl<sub>2</sub>(5-25mM,取决于激酶)、MnCl<sub>2</sub>(0-10mM)、1mM DTT、0.1mM EDTA、0.01%牛血清白蛋白、0.005%吐温-20和10%DMSO组成。通过加入25  $\mu\text{L}$ 的1x Lance缓冲液(Perkin-Elmer)中的1.2当量的EDTA(相对于二价阳离子)猝灭反应物。在25  $\mu\text{L}$ 体积中加入链霉亲和素-APC(Perkin-Elmer)和Eu标记的p-Tyr100抗体(Perkin-Elmer)的1x Lance缓冲液,分别得到终浓度为100nM和2.5nM,将该混合物温育1小时。使用多模式读板仪,330nm的激发波长及615nm和665nm的检测波长下测量TR-FRET信号。通过665nm与615nm下的荧光比确定活性。对每一种化合物,测定了不同浓度化合物下的酶活性。阴性对照反应在缺少抑制剂情况下进行(做六个一式两份),并且用两个无酶对照来确定基线荧光水平。使用程序Batch Ki(Kuzmic等(2000), Anal. Biochem., 286:45-50)拟合获得 $\text{IC}_{50}$ 。

[0087] 表1:本发明实施例化合物的Btk  $\text{IC}_{50}$ 值

化合物	$\text{IC}_{50}$ (nm)
化合物 1	25.3
化合物 2	7.9
化合物 3	15.4
化合物 4	8.6
化合物 5	19.7

[0089] 试验结果表明,本发明化合物对于Btk具有良好的抑制作用,因此能够用于炎症疾病例如宫颈炎的防治中。

[0090] 可以理解的是,本文描述的实施例和实施方式仅用于举例说明的目的,并且据此所作出的各种修改或改变可以给本领域技术人员做出启示,并且包括在本文申请的精神和范围和随附的权利要求书的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请都通过引用全部结合到本文中用于所有的目的。