



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114634522 A

(43) 申请公布日 2022.06.17

(21) 申请号 202111530105.4

(22) 申请日 2021.12.14

(66) 本国优先权数据

202011482044.4 2020.12.15 CN

(71) 申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开  
发区昆仑山路7号

申请人 上海恒瑞医药有限公司

(72) 发明人 陆标 张蔡华 贺峰 陶维康

(51) Int. Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

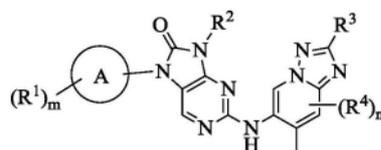
权利要求书3页 说明书18页

(54) 发明名称

嘌呤酮衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

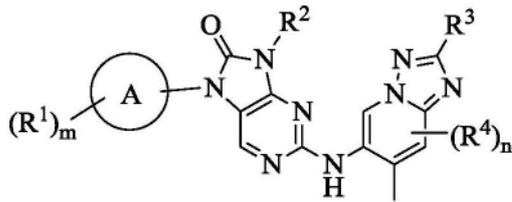
(57) 摘要

本公开涉及嘌呤酮衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言,本公开涉及一种通式(I)所示的嘌呤酮衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途,特别是作为DNA-PK抑制剂的用途和在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的用途。其中通式(I)中各基团如说明书中所定义。



(I)

1. 一种通式 (I) 所示的化合物,或其可药用的盐:



(I)

其中:

环A为3至8元环烷基或3至8元杂环基;

R<sup>1</sup>相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R<sup>2</sup>为3至14元环烷基或3至14元杂环基,所述的3至14元环烷基和3至14元杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R<sup>3</sup>选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代基、卤素、氰基、氨基、硝基和羟基;

R<sup>4</sup>相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代基、卤素、氰基、氨基、硝基和羟基;

n为0、1或2;且

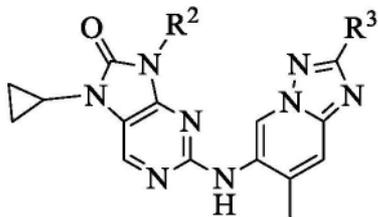
m为0、1、2、3、4或5。

2. 根据权利要求1所述的通式 (I) 所示的化合物,或其可药用的盐,其中环A为3至8元环烷基;优选为环丙基。

3. 根据权利要求1或2所述的通式 (I) 所示的化合物,或其可药用的盐,其中R<sup>1</sup>相同或不同,且各自独立地为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物,或其可药用的盐,其中R<sup>4</sup>相同或不同,且各自独立地为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物,或其可药用的盐,其为通式 (II) 所示的化合物,或其可药用的盐:



(II)

其中:

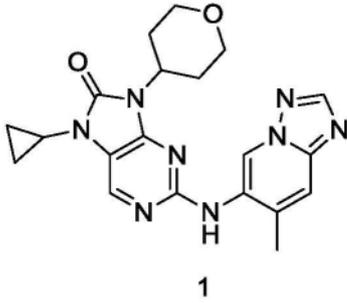
R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如权利要求1中所定义。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物,或其可药用的盐,其中R<sup>2</sup>为3至8元单环杂环基或6至14元多环杂环基,所述的3至8元单环杂环基和6至14元多环杂环

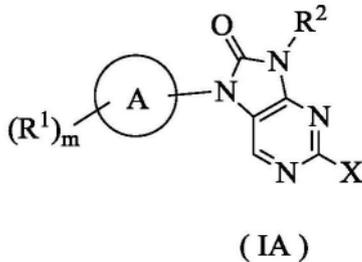
基各自独立地任选选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氧代基、氰基、氨基、硝基、羟基和 $C_{1-6}$ 羟烷基中的一个或多个取代基所取代；优选为3至8元单环杂环基；更优选为四氢吡喃基。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐,其中 $R^3$ 为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐,其选自以下化合物:



9. 一种通式(IA)所示的化合物,或其可药用的盐:

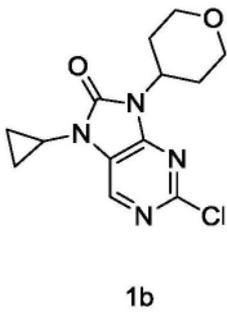


其中:

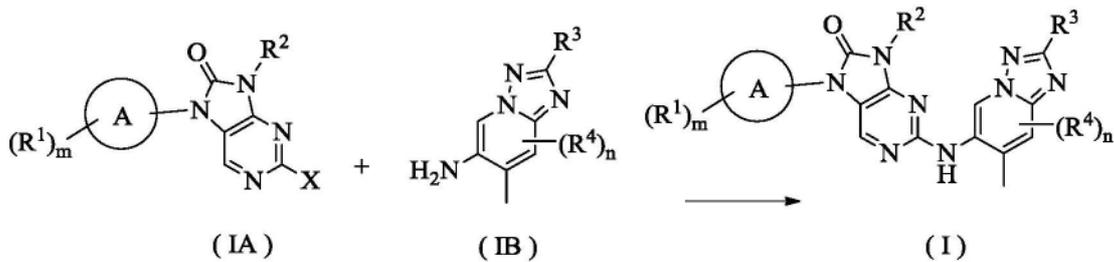
X为卤素;优选为氯原子;

环A、 $R^1$ 、 $R^2$ 和m如权利要求1中所定义。

10. 根据权利要求9所述的式(IA)所示的化合物,或其可药用的盐,其为如下化合物:



11. 一种制备权利要求1所述的通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式 (IA) 的化合物或其可药用的盐与通式 (IB) 的化合物或其可药用的盐发生偶联反应, 得到通式 (I) 的化合物或其可药用的盐,

其中:

X 为卤素; 优选为氯原子;

环 A、 $R^1$  至  $R^4$ 、n 和 m 如权利要求 1 中所定义。

12. 一种药物组合物, 所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

13. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 12 所述的药物组合物在制备用于抑制 DNA-PK 的药物中的用途。

14. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 12 所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防癌症的药物中的用途; 其中所述的癌症优选选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、中枢神经系统肿瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、混合性胶质瘤、成神经管细胞瘤、成视网膜细胞瘤、成神经细胞瘤、生殖细胞瘤、畸胎瘤、胃癌、食道癌、肝癌、胆管细胞癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、甲状腺癌、头颈癌、唾液腺癌、前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、膀胱癌、肾癌、鳞状细胞癌、肉瘤、胃肠道间质瘤 (GIST) 和儿科癌症; 其中所述的肉瘤优选选自软骨肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、尤文氏肉瘤和卡波氏肉瘤; 其中所述的肺癌优选为非小细胞肺癌 (NSCLC)。

## 嘌呤酮衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

### 技术领域

[0001] 本公开属于医药领域,涉及一种嘌呤酮衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地,本公开涉及通式(I)所示的嘌呤酮衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物,以及其作为DNA-PK抑制剂的用途和在制备用于治疗或/或预防癌症的药物中的用途。

### 背景技术

[0002] DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)是由催化亚基DNA-PKcs和Ku蛋白(Ku70/Ku80)的异二聚体组成的丝氨酸/羟丁氨酸蛋白激酶复合物,是DNA损伤修复过程中的一个重要蛋白(Cancer Discovery,2014,4,1126-1139);在维持端粒酶的稳定性、参与天然免疫及V(D)J重组、以及转录调节等方面也发挥着重要作用(Curr Opin Allergy Clin Immunol,2009,9,503-509)。

[0003] 真核生物的DNA修复主要有4种类型:核苷酸切除修复(NER)、碱基切除修复(BER)、错配修复(MMR)和双链断裂修复(DSBR)。NER可切除大片的DNA损伤,BER可修复个别碱基的损伤,MMR用于修复碱基的错配,而DSBR又包括两种机制:非同源末端连接(NHEJ)和同源重组(HR)。NHEJ直接连接断端而不需要模板,HR需要使用完整的姐妹染色单体作为修复模板。NHEJ是最主要的修复途径,在细胞周期的所有期中均能发生。而HR主要发生在细胞周期的G2/M期(ChemMedChem,2017,12,895-900)。在DNA损伤修复中起主导作用的是三个PI3K相关激酶(PIKK)家族的激酶:DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)、毛细血管扩张性共济失调症突变激酶(ATM),以及ATM和Rad3相关激酶(ATR)。DNA-PK主要参与NHEJ途径,ATM主要参与HR途径,而ATR主要修复单链DNA损伤(Nat Rev Clin Oncol.,2019,81-104)。

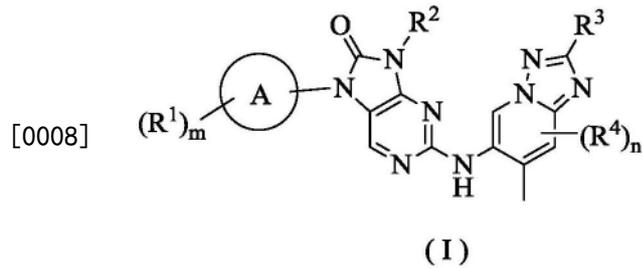
[0004] 当DNA双链断裂时,环状Ku70/Ku80异源二聚体识别和结合断裂的DNA末端,招募DNA-PKcs。DNA-PKcs的募集促进了Ku异源二聚体向DNA双链体中的移动,使得DNA-PKcs可用作断裂DNA末端的系链并防止外切核酸酶的降解。同时,与DNA的结合促进了DNA-PKcs催化活性的激活,主要的自磷酸化位点是Ser2056和Thr2609。DNA-PKcs还导致一系列下游蛋白的磷酸化,包括Artemis、DNA连接酶4、组蛋白H2A变体(H2AX)等,共同完成DNA双链修复(Nat Rev Clin Oncol.,2019,81-104)。

[0005] DNA-PK在多种类型的肿瘤组织中均有高表达,可以通过刺激血管再生及肿瘤细胞迁移导致肿瘤转移(Clin Cancer Res,2019,25,5623-5637)。而且DNA-PK活性的增加与化疗药的耐药及较差的预后密切相关。研究表明,DNA-PK抑制剂能明显增加肿瘤细胞对x线辐照(IR)及化疗药的敏感性,并增加PAPR抑制剂olaparib的抑瘤作用(Nat Commun.,2019,10,5065-5079;Mol Cancer Res.,2019,17,2457-2468)。

[0006] 目前以AstraZeneca和Merck为代表的公司发表了若干DNA-PK抑制剂的专利(WO2019238929A1、WO2018114999A1和WO2014183850A1等),这些结构类型的化合物无论是体外活性还是选择性都还有提高的空间。其中AstraZeneca的小分子DNA-PK抑制剂于2019年10月进入临床一期。目前还没有DNA-PK抑制剂药物被批准上市,因此相关病患人群中存在重大未满足的医学需求。

## 发明内容

[0007] 本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐:



[0009] 其中:

[0010] 环A为3至8元环烷基或3至8元杂环基;

[0011]  $R^1$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0012]  $R^2$ 为3至14元环烷基或3至14元杂环基,所述的3至14元环烷基和3至14元杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0013]  $R^3$ 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代基、卤素、氰基、氨基、硝基和羟基;

[0014]  $R^4$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、氧代基、卤素、氰基、氨基、硝基和羟基;

[0015]  $n$ 为0、1或2;且

[0016]  $m$ 为0、1、2、3、4或5。

[0017] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐,其中环A为3至8元环烷基;优选为环丙基。

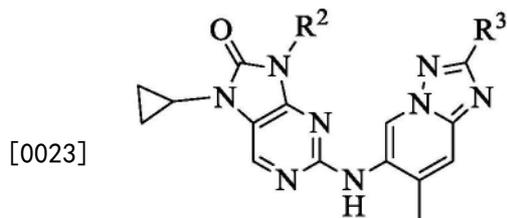
[0018] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐,其中 $R^1$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基;优选地, $R^1$ 为氢原子。

[0019] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐,其中 $R^4$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基;优选地, $R^4$ 为氢原子。

[0020] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐,其中 $n$ 为0。

[0021] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐,其中 $m$ 为0。

[0022] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐,其为通式(II)所示的化合物,或其可药用的盐:



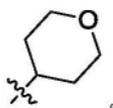
(II)

[0024] 其中：

[0025]  $R^2$ 和 $R^3$ 如通式(I)中所定义。

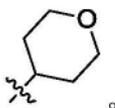
[0026] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物,或其可药用的盐,其中 $R^2$ 为3至8元单环杂环基或6至14元多环杂环基,所述的3至8元单环杂环基和6至14元多环杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氧代基、氰基、氨基、硝基、羟基和 $C_{1-6}$ 羟烷基中的一个或多个取代基所取代;优

选为3至8元单环杂环基;更优选为四氢吡喃基;最优选为



[0027] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物,或其可药用的盐,其中 $R^2$ 为3至8元单环杂环基和6至14元的稠杂环基、6至14元螺杂环基和6至14元桥杂环基;所述的3至8元单环杂环基和6至14元的稠杂环基、6至14元螺杂环基和6至14元桥杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氧代基、氰基、氨基、硝基、羟基和 $C_{1-6}$ 羟烷基中的一个或多个取代基所取代;优选为3至8元

单环杂环基;更优选为四氢吡喃基;最优选为



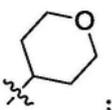
[0028] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物,或其可药用的盐,其中 $R^3$ 为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基;优选地, $R^3$ 为氢原子。

[0029] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐,其中环A为3至8元环烷基; $R^1$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基; $R^2$ 为3至8元单环杂环基; $R^3$ 为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基; $R^4$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基; $n$ 为0、1或2;且 $m$ 为0、1、2、3、4或5。

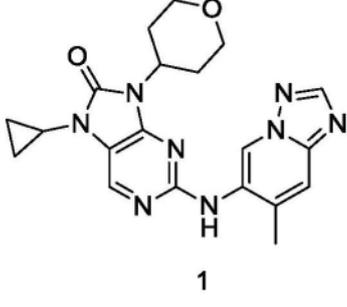
[0030] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(II)所示的化合物,或其可药用的盐,其中 $R^2$ 为3至8元单环杂环基; $R^3$ 为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0031] 在本公开一些优选的实施方案中,所述的通式(II)所示的化合物,或其可药用的

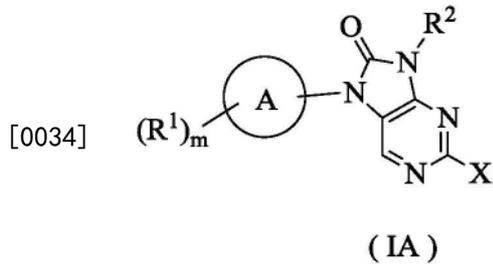
盐,其中 $R^2$ 为



; $R^3$ 为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基。表A本公开的典型化合物包括但不限于:

实施例 编号	化合物结构与命名
[0032]  1	 <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">7-环丙基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮 1</p>

[0033] 本公开的另一方面涉及通式 (IA) 所示的化合物,或其可药用的盐:

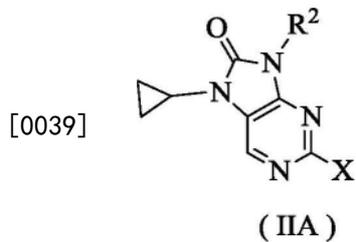


[0035] 其中:

[0036] X为卤素;优选为氯原子;

[0037] 环A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和m如通式 (I) 中所定义。

[0038] 本公开的另一方面涉及通式 (IIA) 所示的化合物,或其可药用的盐:

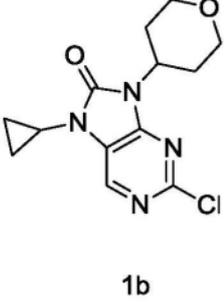


[0040] 其中:

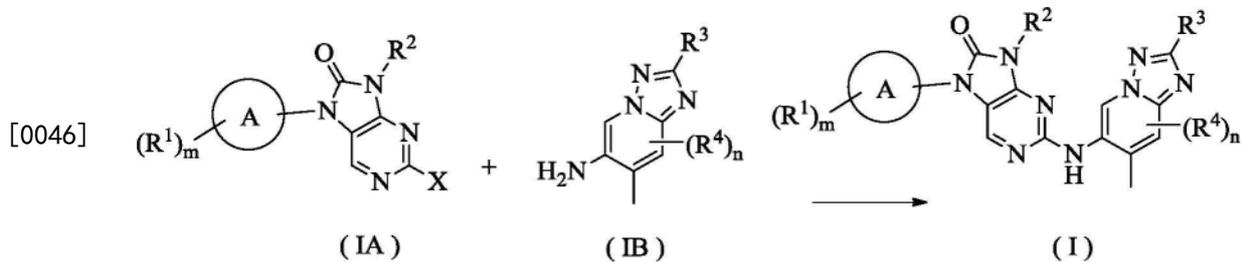
[0041] X为卤素;优选为氯原子;

[0042] R<sup>2</sup>如通式 (II) 中所定义。

[0043] 表B本公开的典型中间体化合物包括但不限于:

实施例 编号	化合物结构与命名
[0044]  <b>1b</b>	 <p style="text-align: center;"><b>1b</b></p> <p style="text-align: center;">2-氯-7-环丙基-9-(四氢-2H-吡啶-4-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮 <b>1b</b></p>

[0045] 本公开的另一方面涉及一种制备通式 (I) 所示的化合物,或其可药用的盐的方法,该方法包括:



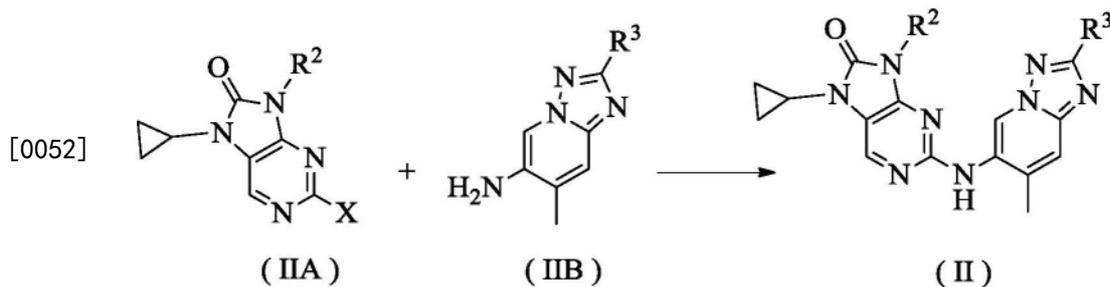
[0047] 通式 (IA) 的化合物或其可药用的盐与通式 (IB) 的化合物或其可药用的盐发生偶联反应,得到通式 (I) 的化合物或其可药用的盐,

[0048] 其中:

[0049] X为卤素;优选为氯原子;

[0050] 环A、 $R^1$ 至 $R^4$ 、n和m如通式 (I) 中所定义。

[0051] 本公开的另一方面涉及一种制备通式 (II) 所示的化合物,或其可药用的盐的方法,该方法包括:



[0053] 通式 (IIA) 的化合物或其可药用的盐与通式 (IIB) 的化合物或其可药用的盐发生偶联反应,得到通式 (II) 的化合物或其可药用的盐,

[0054] 其中:

[0055] X为卤素;优选为氯原子;

[0056]  $R^2$ 和 $R^3$ 如通式 (II) 中所定义。

[0057] 本公开的另一方面涉及一种药物组合物,所述药物组合物含有本公开通式 (I)、通式 (II) 或表A所示的化合物或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂

或赋形剂。

[0058] 本公开进一步涉及通式 (I)、通式 (II) 或表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备用于抑制DNA-PK的药物中的用途。

[0059] 本公开进一步涉及通式 (I)、通式 (II) 或表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防癌症的药物中的用途。其中所述的癌症优选选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、中枢神经系统肿瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、混合性胶质瘤、成神经管细胞瘤、成视网膜细胞瘤、成神经细胞瘤、生殖细胞瘤、畸胎瘤、胃癌、食道癌、肝癌、胆管细胞癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、甲状腺癌、头颈癌、唾液腺癌、前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、膀胱癌、肾癌、鳞状细胞癌、肉瘤胃肠道间质瘤 (GIST) 和儿科癌症；其中所述的肉瘤优选选自软骨肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、尤文氏肉瘤和卡波氏肉瘤；其中所述的淋巴瘤选自霍奇金氏疾病和非霍奇金淋巴瘤 (包括套细胞淋巴瘤)；其中所述的肺癌选自非小细胞肺癌 (NSCLC)、小细胞肺癌 (SCLC) 和肺鳞状细胞癌，优选为非小细胞肺癌 (NSCLC)；其中所述的肾癌选自肾细胞癌、透明细胞和肾嗜酸细胞瘤。

[0060] 本公开进一步涉及一种抑制DNA-PK的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I)、通式 (II) 或表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

[0061] 本公开进一步涉及一种治疗和/或预防癌症的药物中的用途，其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I)、通式 (II) 或表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。其中所述的癌症优选选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、中枢神经系统肿瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、混合性胶质瘤、成神经管细胞瘤、成视网膜细胞瘤、成神经细胞瘤、生殖细胞瘤、畸胎瘤、胃癌、食道癌、肝癌、胆管细胞癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、甲状腺癌、头颈癌、唾液腺癌，前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、膀胱癌、肾癌、鳞状细胞癌、肉瘤、胃肠道间质瘤 (GIST) 和儿科癌症；其中所述的肉瘤优选选自软骨肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、尤文氏肉瘤和卡波氏肉瘤；其中所述的淋巴瘤选自霍奇金氏疾病和非霍奇金淋巴瘤 (包括套细胞淋巴瘤)；其中所述的肺癌选自非小细胞肺癌 (NSCLC)、小细胞肺癌 (SCLC) 和肺鳞状细胞癌，优选为非小细胞肺癌 (NSCLC)；其中所述的肾癌选自肾细胞癌、透明细胞和肾嗜酸细胞瘤。

[0062] 本公开进一步涉及一种通式 (I)、通式 (II) 或表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作药物。

[0063] 本公开进一步涉及一种通式 (I)、通式 (II) 或表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作抑制DNA-PK的药物。

[0064] 本公开进一步涉及一种通式 (I)、通式 (II) 或表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作治疗和/或预防癌症的药物中的用途。其中所述的癌症优选选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、中枢神经系统肿瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、混合性胶质瘤、成神经管细胞瘤、成视网膜细胞瘤、成神经细胞瘤、生殖细胞瘤、畸胎瘤、胃癌、食道癌、肝癌、胆管细胞癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、甲状腺癌、头颈癌、唾液腺癌、前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、膀胱癌、肾癌、鳞状细胞癌、肉瘤、胃肠道间质瘤

(GIST) 和儿科癌症;其中所述的肉瘤优选选自软骨肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、尤文氏肉瘤和卡波氏肉瘤;其中所述的淋巴瘤选自霍奇金氏疾病和非霍奇金淋巴瘤(包括套细胞淋巴瘤);其中所述的肺癌选自非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)和肺鳞状细胞癌,优选为非小细胞肺癌(NSCLC);其中所述的肾癌选自肾细胞癌、透明细胞和肾嗜酸细胞瘤。

[0065] 可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式,通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此,本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射(例如静脉内、肌肉内或皮下)给药,吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成持续释放剂型,例如片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆。

[0066] 作为一般性指导,活性化合物优选是以单位剂量的方式,或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是0.1~1000mg。

[0067] 本公开的药物组合物除活性化合物外,可含有一种或多种辅料,所述辅料选自以下成分:填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同,组合物可含有0.1至99重量%的活性化合物。

[0068] 片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收,因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

[0069] 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

[0070] 水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

[0071] 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油,或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂,以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

[0072] 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂,乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

[0073] 本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射,将注射液或微乳注入患者的血流中。或者,最好可按保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度,可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是Deltec CADD-PLUS.TM.5400型静脉注射泵。

[0074] 本公开的药物组合物可以是用于肌肉和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术,用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外,

可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何调和固定油。此外,脂肪酸也可以制备注射剂。

[0075] 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体,因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

[0076] 可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

[0077] 如本领域技术人员所熟知的,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但并非限于以下因素:所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等;另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0078] 术语说明

[0079] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0080] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至12个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子的烷基(即 $C_{1-12}$ 烷基),更优选为含有1至6个碳原子的烷基(即 $C_{1-6}$ 烷基)。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选选自D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个。

[0081] 术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基,其具有2个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团(即 $C_{1-20}$ 亚烷基),优选含有1至12个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子(即 $C_{1-12}$ 亚烷基),更优选含有1至6个碳原子的亚烷基(即 $C_{1-6}$ 亚烷基)。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基( $-CH_2-$ )、1,1-亚乙基( $-CH(CH_3)-$ )、1,2-亚乙基( $-CH_2CH_2-$ )、1,

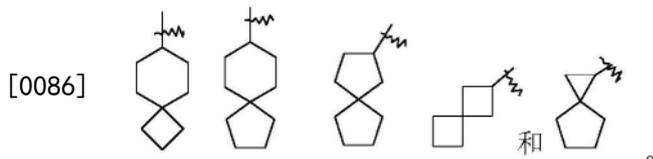
1-亚丙基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、1,2-亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,3-亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-亚丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个。

[0082] 术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基化合物,其中烷基的定义如上所述。优选含有2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子的烯基(即C<sub>2-12</sub>烯基),更优选含有2至6个碳原子的烯基(即C<sub>2-6</sub>烯基)。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

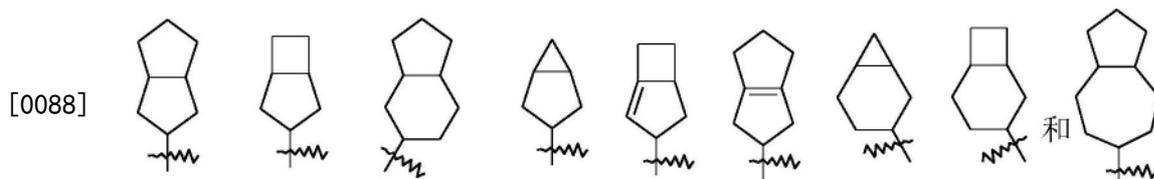
[0083] 术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基化合物,其中烷基的定义如上所述。优选含有2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子的炔基(即C<sub>2-12</sub>炔基),更优选含有2至6个碳原子的炔基(即C<sub>2-6</sub>炔基)。炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0084] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子(即3至20元环烷基),优选包含3至14个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14个)碳原子(即3至14元环烷基),进一步优选包含3至8个碳原子(即3至8元环烷基),更优选包含3至6个碳原子(即3至6元环烷基)。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等;多环环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

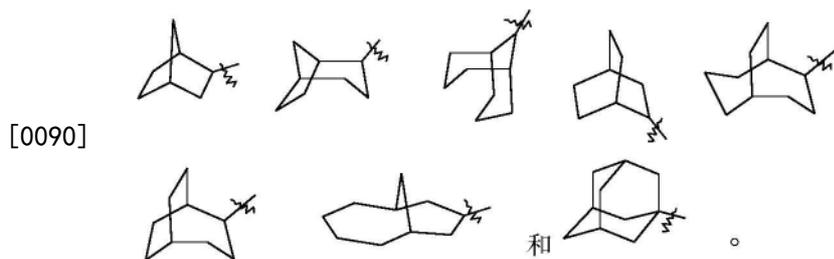
[0085] 术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团(即5至20元螺环烷基),其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元(即6至14元螺环烷基),更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)(即7至10元螺环烷基)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基和多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元、5元/6元或6元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:



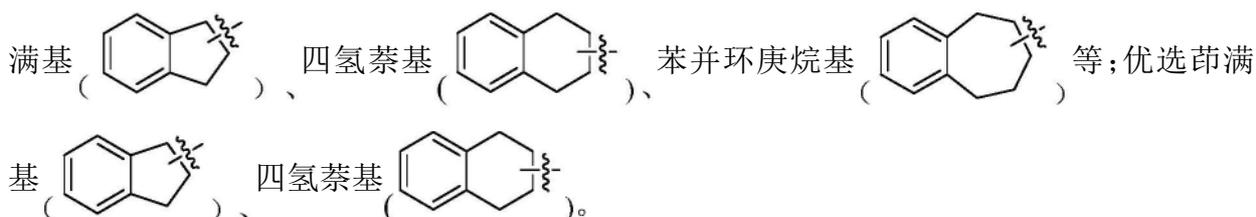
[0087] 术语“稠环烷基”指5至20元(即5至20元稠环烷基),系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选为6至14元(即6至14元稠环烷基),更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)(即7至10元稠环烷基)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环和多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元和6元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括:



[0089] 术语“桥环烷基”指5至20元(即5至20元桥环烷基),任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团,其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元(即6至14元桥环烷基),更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)(即7至10元桥环烷基)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环和多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:



[0091] 所述环烷基环包括如上所述的环烷基(包括单环、螺环、稠环和桥环)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基,非限制性实例包括茛



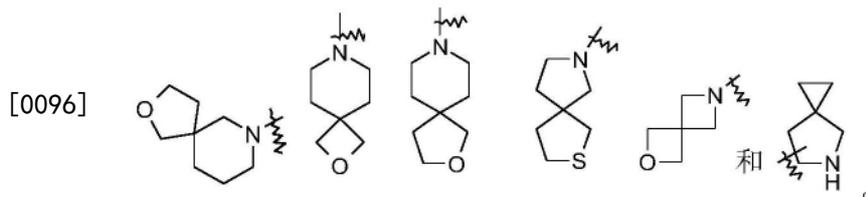
[0092] 环烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0093] 术语“烷氧基”指-O-(烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

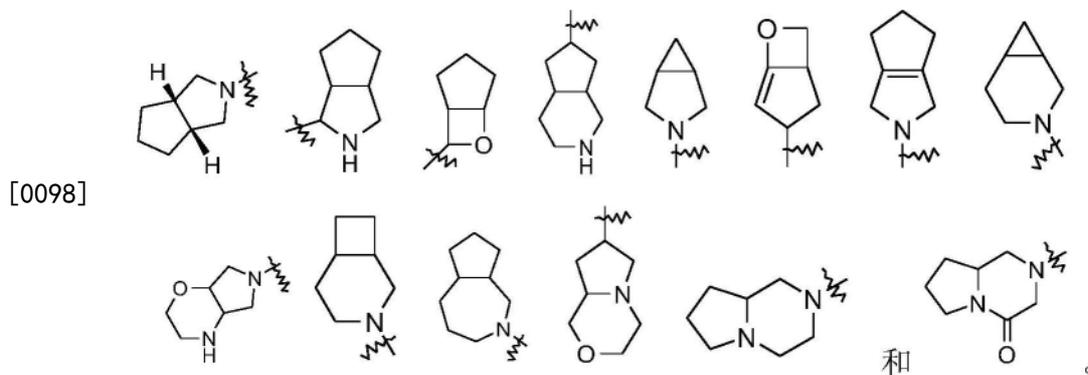
[0094] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状取代基,其包含3至20个环原子(即3至20元杂环基),其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成S(O)或S(O)<sub>2</sub>),但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包含3至14个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13和14个)环原子(即3至14元杂环基),其中1~4个(例如1、2、3和4个)是杂原子;更优选包含6至14个环原子(例如6、7、8、9、10、11、12、13和14个)(即6至14元杂环基),其中1-3是杂原子(例如1、2和3个);更优选包含3至8个环原子(即3至8元杂环基),其中1-3个(例如1、2和3个)是杂原子;最优选包含5或6个环原子(即5或6元杂环基),其中1-3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。

多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

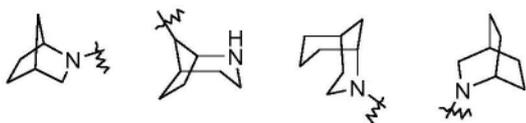
[0095] 术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团(即5至20元螺杂环基),其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成S(0)或S(0)<sub>2</sub>),其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元(例如6、7、8、9、10、11、12、13和14元)(即6至14元螺杂环基),更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)(即7至10元螺杂环基)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基和多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元、5元/6元或6元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:



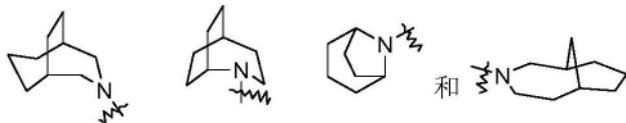
[0097] 术语“稠杂环基”指5至20元(即5至20元稠杂环基),系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成S(0)或S(0)<sub>2</sub>),其余环原子为碳。优选为6至14元(例如6、7、8、9、10、11、12、13和14元)(即6至14元稠杂环基),更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)(即7至10元稠杂环基)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环和多环稠杂环基,优选为双环或三环,更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元和6元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:



[0099] 术语“桥杂环基”指5至20元(即5至20元桥杂环基),任意两个环共用两个不直接连接的原子(称桥原子)的多环杂环基团,其可以含有一个或多个双键,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成S(0)或S(0)<sub>2</sub>),其余环原子为碳。优选为6至14元(例如6、7、8、9、10、11、12、13和14元)(即6至14元桥杂环基),更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)(即7至10元桥杂环基)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环和多环桥杂环基,优选为双环、三环或四环,更优选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:

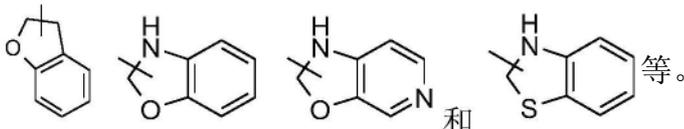


[0100]



[0101] 所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,其非限制性实例包括:

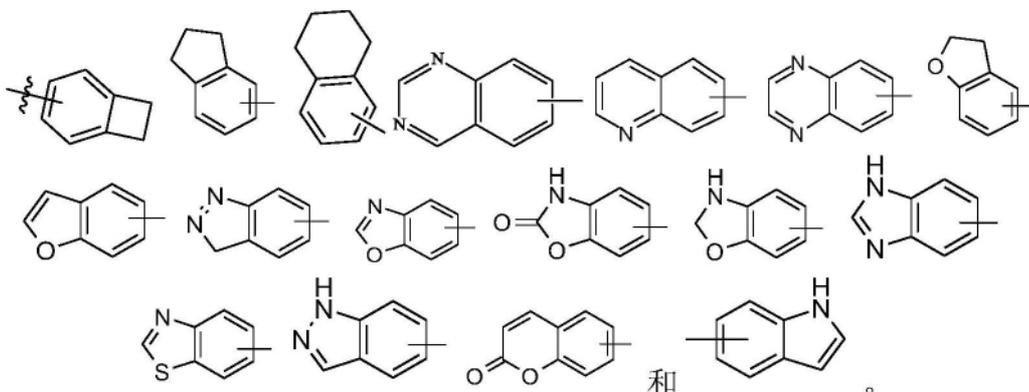
[0102]



[0103] 杂环基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个。

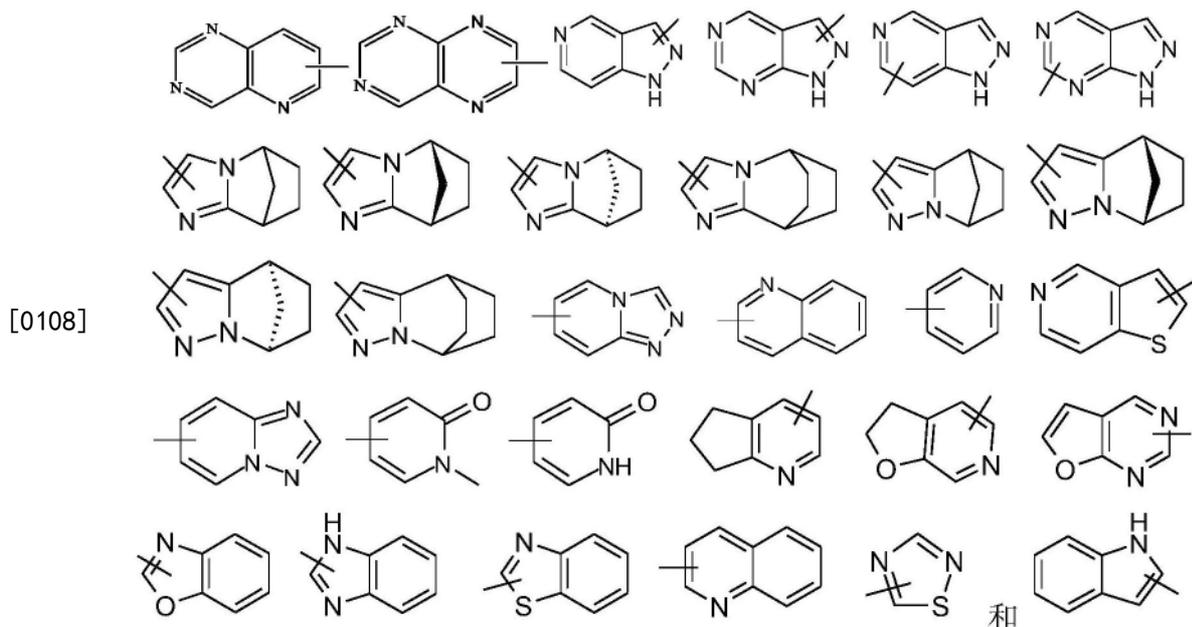
[0104] 术语“芳基”指具有共轭的 $\pi$ 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(稠合多环是共享毗邻碳原子对的环)基团(即6至14元芳基),优选为6至10元(即6至10元芳基),例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:

[0105]



[0106] 芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个。

[0107] 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子(例如1、2、3和4个)、5至14个环原子的杂芳族体系(即5至14元杂芳基),其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元(例如5、6、7、8、9或10元)(即5至10元杂芳基),更优选为5元或6元(即5或6元杂芳基),例如咪唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:



[0109] 杂芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个。

[0110] 上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基具有1个从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基,或2个从母体的相同环原子或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基即“二价环烷基”、“二价杂环基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”。

[0111] 术语“环烷基氧基”指环烷基-0-,其中环烷基如上所定义。

[0112] 术语“杂环基氧基”指杂环基-0-,其中杂环基如上所定义。

[0113] 术语“烷硫基”指烷基-S-,其中烷基如上所定义。

[0114] 术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代,其中烷基如上所定义。

[0115] 术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代,其中烷氧基如上所定义。

[0116] 术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代,其中烷基如上所定义。

[0117] 术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代,其中烷基如上所定义。

[0118] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0119] 术语“羟基”指-OH。

[0120] 术语“巯基”指-SH。

[0121] 术语“氨基”指-NH<sub>2</sub>。

[0122] 术语“氰基”指-CN。

[0123] 术语“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

[0124] 术语“氧代基”指“=O”。

[0125] 术语“羰基”指C=O。

[0126] 术语“羧基”指-C(O)OH。

[0127] 本公开所述化合物的化学结构中,键“/”表示未指定构型,即如果化学结构中存在手性异构体,键“/”可以为“/”或“/”,或者同时包含“/”和“/”两种构型。

[0128] 本公开的化合物包括其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如,具有本公开的结构,用“氘”或“氚”代替氢,或者用<sup>18</sup>F-氟标记(<sup>18</sup>F同位素)代替氟,或者用<sup>11</sup>C-,<sup>13</sup>C-,或者<sup>14</sup>C-富集的碳(<sup>11</sup>C-,<sup>13</sup>C-,或者<sup>14</sup>C-碳标记;<sup>11</sup>C-,<sup>13</sup>C-,或者<sup>14</sup>C-同位素)代替碳原子的化合物处于本公开的范围之内。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针,或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂,或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。其中氘化形式的化合物为与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的化合物时可使用市售的氘代起始物质,或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成,氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。氘代物通常可以保留与未氘代的化合物相当的活性,并且当氘代在某些特定位点时可以取得更好的代谢稳定性,从而获得某些治疗优势。

[0129] “任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必然发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基”是指卤素或者氰基可以但不必然存在,该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素或氰基取代的情形。

[0130] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为1~6个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下(通过实验或理论)确定可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0131] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0132] “可药用的盐”是指本公开化合物的盐,可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中,或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱,例如氢氧化钠和氢氧化钾,以及有机碱,例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

[0133] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0134] 本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型,在合理的医学判断范围内,适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,具有合理的获益/风险比,并且对预期的用途是有效。

[0135] 本文所使用的,单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用,反之亦然,除非上下文另外明确指出。

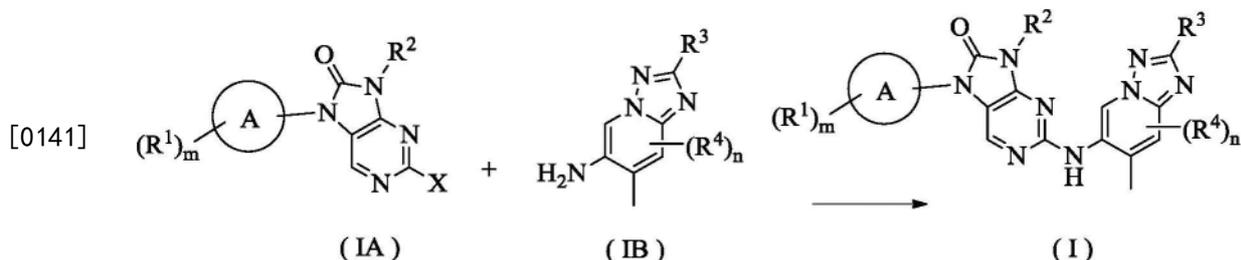
[0136] 当将术语“约”应用于诸如pH、浓度、温度等的参数时,表明该参数可以变化±10%,并且有时更优选地在±5%之内。如本领域技术人员将理解的,当参数不是关键时,通常仅出于说明目的给出数字,而不是限制。

[0137] 本公开化合物的合成方法

[0138] 为了完成本公开的目的,本公开采用如下技术方案:

[0139] 方案一

[0140] 本公开通式 (I) 所示的化合物,或其可药用的盐的制备方法,该方法包括:



[0142] 通式 (IA) 的化合物或其可药用的盐与通式 (IB) 的化合物或其可药用的盐,在碱性条件下,在催化剂存在下,发生偶联反应,得到通式 (I) 的化合物或其可药用的盐,

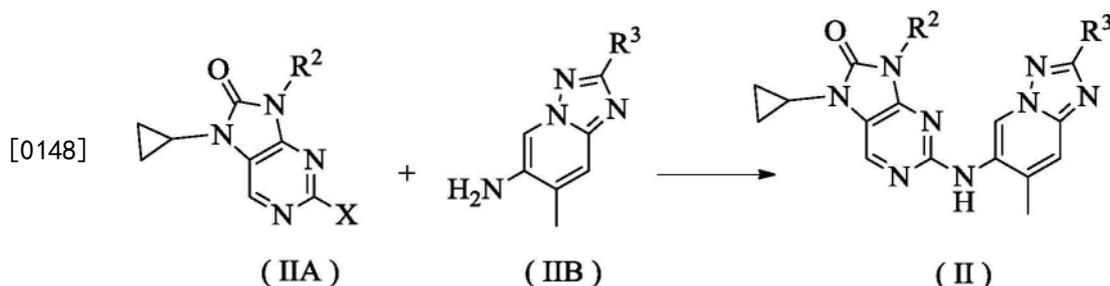
[0143] 其中:

[0144] X为卤素;优选为氯原子;

[0145] 环A、R<sup>1</sup>至R<sup>4</sup>、n和m如通式 (I) 中所定义。

[0146] 方案二

[0147] 本公开的另一方面涉及一种制备通式 (II) 所示的化合物,或其可药用的盐的方法,该方法包括:



[0149] 通式 (IIA) 的化合物或其可药用的盐与通式 (IIB) 的化合物或其可药用的盐,在碱性条件下,在催化剂存在下,发生偶联反应,得到通式 (II) 的化合物或其可药用的盐,

[0150] 其中:

[0151] X为卤素;优选为氯原子;

[0152] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如通式 (II) 中所定义。

[0153] 以上合成方案中提供碱性条件的试剂包括有机碱类和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾或1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯;所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾;优选为碳酸铯。

[0154] 以上合成方案中所用的催化剂包括但不限于四(三苯基膦)钯、二氯化钯、醋酸钯、甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)、1,1'-双(二苄基膦)二氯化二戊铁钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物、三(二亚苄基丙酮)二钯等,优选为甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)。

[0155] 上述步骤的反应优选在溶剂中进行,所用的溶剂包括但不限于:乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

### 具体实施方式

[0156] 以下结合实施例用于进一步描述本公开,但这些实施例并非限制着本公开的范围。

[0157] 实施例

[0158] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移( $\delta$ )以 $10^{-6}$ (ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE NEO 500M核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- $d_6$ )、氘代氯仿( $CDCl_3$ )、氘代甲醇( $CD_3OD$ ),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0159] MS的测定用Agilent 1200/1290DAD-6110/6120Quadrupole MS液质联用仪(生产商:Agilent,MS型号:6110/6120Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商:waters,MS型号:waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000-Q Exactive(生产商:THERMO,MS型号:THERMO Q Exactive)。

[0160] 高效液相色谱法(HPLC)分析使用Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC1200VWD和Waters HPLC e2695-2489高效液相色谱仪。

[0161] 手性HPLC分析测定使用Agilent 1260DAD高效液相色谱仪。

[0162] 高效液相制备使用Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP和Gilson GX-281制备型色谱仪。

[0163] 手性制备使用Shimadzu LC-20AP制备型色谱仪。

[0164] CombiFlash快速制备仪使用CombiFlash Rf200(TELEDYNE ISCO)。

[0165] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。

[0166] 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0167] 激酶平均抑制率及 $IC_{50}$ 值的测定用NovoStar酶标仪(德国BMG公司)。

[0168] 本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自ABCR GmbH&Co.KG,Acros Organics,Aldrich Chemical Company,韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

[0169] 实施例中无特殊说明,反应均能够在氩气氛或氮气气氛下进行。

[0170] 氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0171] 氢气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0172] 加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或HC2-SS型氢化仪。

[0173] 氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作3次。

[0174] 微波反应使用CEM Discover-S 908860型微波反应器。

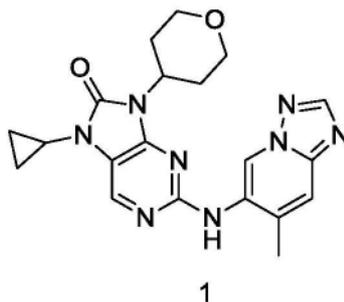
[0175] 实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

[0176] 实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃~30℃。

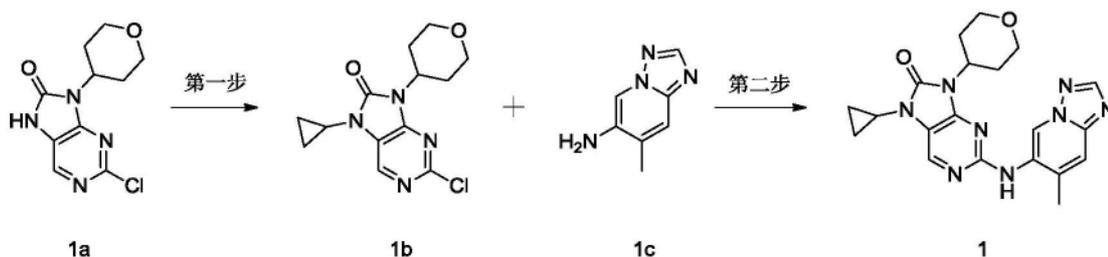
[0177] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷/甲醇体系,B:正己烷/乙酸乙酯体系,C:正己烷/二氯甲烷体系,D:乙酸乙酯:甲醇,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

[0178] 实施例1

[0179] 7-环丙基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮1



[0180]



[0181] 第一步

[0182] 2-氯-7-环丙基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮1b

[0183] 将2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮1a(300mg,1.18mmol,采用专利“W02018114999A1”中说明书第62页中间体19公开的方法制备而得)和环丙基硼酸(202mg,2.36mmol,江苏艾康),碳酸钠(250mg,2.36mmol,国药),乙酸铜(319.8mg,1.76mmol,国药),二联吡啶(275.6mg,1.76mmol,阿达玛斯)溶于1,2-二氯乙烷/N,N-二甲基甲酰胺(12mL/6mL)中,70℃搅拌16小时。加入50mL水,二氯甲烷(60mL×2)萃取,合并有机相,依次用水(60mL)和饱和氯化钠溶液(60mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化,得到标题产物1b(300mg,产率:86.4%)。MS m/z(ESI):295.0[M+1]。

[0184] 第二步

[0185] 7-环丙基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮1

[0186] 将化合物1b(300mg,1.01mmol)和7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-胺1c(151mg,1.01mmol,采用专利“W02018114999A1”中说明书第53页中间体4公开的方法制备而得),甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2,4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(138.5mg,152.67μmol,韶远),碳酸铯(661.6mg,2.03mmol,国药)溶于1,4-二氧六环(30mL)中,在氮气氛围下100℃搅拌16小时。加入50mL水,乙酸乙酯(60mL

×2) 萃取,合并有机相,依次用水(60mL)和饱和氯化钠溶液(60mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系A纯化,得到标题产物1(175mg,产率:42.3%)。MS  $m/z$  (ESI):407.0[M+1]。

[0187]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.67-1.63 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 4H)。

[0188] 生物学评价

[0189] 以下结合测试例进一步描述解释本公开,但这些实施例并非意味着限制本公开的范围。

[0190] DNA-PK酶学实验方法

[0191] 1. 实验目的

[0192] 采用HTRF方法检测磷酸化P53的水平,反应化合物对DNA-PK酶活性的抑制作用,根据抑制效应的 $\text{IC}_{50}$ 评价化合物的体外活性。

[0193] 2. 实验方法

[0194] 用反应缓冲液[25mM HEPES (Gibco, #15630-080), pH8.0, 0.01% Brij-35 (Thermo, #20150), 1% 甘油(生工, #A100854-0100)]稀释底物P53 (Eurofins, #14-952-M) 至500nM;用稀释缓冲液[25mM HEPES pH8.0, 0.01% Brij-35, 1% 甘油, 5mM DTT (生工, #B645939), 1mg/mL BSA (碧云天, #ST023)]稀释DNA-PK酶 (Eurofins, #14-950M) 至0.16nM;用稀释缓冲液稀释醋酸镁 (Sigma, #63052) 至40mM后稀释ATP (Thermo, #PV3227) 至29.2 $\mu\text{M}$ 。用液体工作站 (PV3227, #SP2-096-0125-03) 在384孔板 (Thermo, #267462) 中依次加入配制好的化合物10 $\mu\text{L}$ 、DNA-PK酶2.5 $\mu\text{L}$ 、500nM P53底物2.5 $\mu\text{L}$ 、ATP 5 $\mu\text{L}$ 。混匀后25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育1小时。

[0195] 用液体工作站在384孔板中依次加入终止液[12.5mM HEPES pH8.0, 0.005% Brij-35, 0.5% 甘油, 250mM EDTA (Thermo, #AM9260G)]和检测混合物[50mM HEPES pH7.0, 150mM NaCl (生工, #B548121), 267mM KF (国药, 7789-23-3), 0.1% 胆酸钠 (Sigma, #C6445), 0.01% 吐温20 (Sigma, #P7949), 0.0125% 叠氮化钠 (Sigma, #S8032), 抗磷酸化-p53 Eu (Cisbio, #61P08KAE) 0.42ng/孔, 和抗-GST-d2 (Cisbio, 61GSTDLF) 25ng/孔]各5 $\mu\text{L}$ , 25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。使用酶标仪 (BMG, PHERAstar FS) 读取665nm和620nm吸收光的数值。使用Graphpad Prism6对数据进行分析处理见表1。

[0196] 表1本公开化合物对DNA-PK酶的抑制活性的 $\text{IC}_{50}$ 值。

[0197]

实施例编号	$\text{IC}_{50}$ (nM)
1	0.35

[0198] 结论:本公开化合物对DNA-PK酶具有很好的抑制作用。