

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年1月27日 (27.01.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/017449 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/107815

(22) 国际申请日: 2021年7月22日 (22.07.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010711260.5 2020年7月22日 (22.07.2020) CN

(71) 申请人: 南京正大天晴制药有限公司 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。

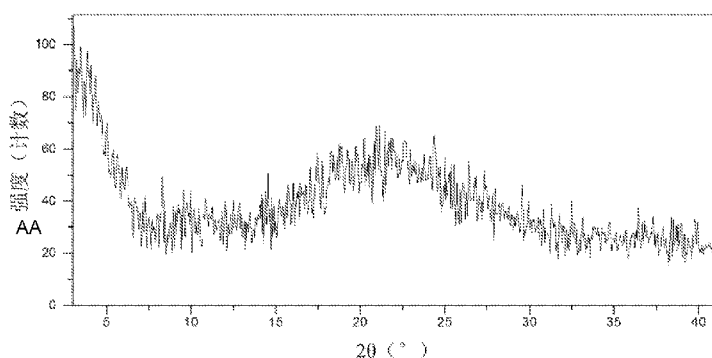
(72) 发明人: 马昌友 (MA, Changyou); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。 田禾 (TIAN, He); 中国江苏省南

京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。 赵建良 (ZHAO, Jianliang); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。 陈东晖 (CHEN, Donghui); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。 吴舰 (WU, Jian); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。 徐丹 (XU, Dan); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。 朱春霞 (ZHU, Chunxia); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。 田舟山 (TIAN, Zhoushan); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区恒广路99号, Jiangsu 210046 (CN)。

(74) 代理人: 北京柏杉松知识产权代理事务所 (普通合伙) (PATENTSINO IP FIRM); 中国北京市朝阳区小营北路53号院中源科技大厦3号楼4层, Beijing 100101 (CN)。

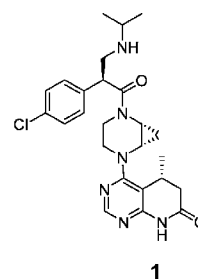
(54) Title: SALT OF DIHYDROPYRIDO[2,3-D]PYRIMIDINONE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶酮衍生物的盐、其制备方法及应用



AA Intensity (counts)

图 10



(57) Abstract: The present application discloses a salt of a dihydropyrido[2,3-d]pyrimidinone derivative, a preparation method therefor and the use thereof. The salt is selected from fumarate, methanesulfonate, isethionate, α -naphthalenesulfonate, p-toluenesulfonate, 1,2-ethanedisulfonate, oxalate, maleate, citrate, succinate, L-(+)-tartrate, hippurate, L-ascorbate, L-malate, benzoate, gentisate, a hydrochloride, a sulfate or a phosphate. The salt of the dihydropyrido[2,3-d]pyrimidinone derivative of the present application can be used in the treatment of breast cancer, prostate cancer, or ovarian cancer.

(57) 摘要: 本申请公开了一种二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶酮衍生物的盐、其制备方法及应用, 所述盐选自富马酸盐、甲磺酸盐、羟基乙磺酸盐、 α -萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、L-(+)-酒石酸盐、马尿酸盐、L-抗坏血酸盐、L-苹果酸盐、苯甲酸盐、龙胆酸盐、盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐。本申请的二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶酮衍生物的盐可用于乳腺癌、前列腺癌或卵巢癌的治疗。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

一种二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶酮衍生物的盐、其制备方法及其用途

本申请要求于 2020 年 7 月 22 日提交中国专利局、申请号为 202010711260.5 发明名称为“一种二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶酮衍生物的盐、其制备方法及其用途”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

本申请属于药物化学领域，具体涉及一种二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶酮衍生物的盐、其制备方法以及医药用途。

背景技术

10 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 及其下游蛋白 AKT (又称蛋白激酶 B, PKB) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 组成的 PI3K/AKT/mTOR 通路作为细胞内非常重要的信号转导途径，在细胞的生长、存活、增殖、凋亡、血管生成、自吞噬等过程中发挥着极其重要的生物学功能。该通路的异常激活会引起一系列的疾病，包括癌症、神经病变、自身免疫性疾病和血液淋巴系统疾病。

15 AKT，是一类丝氨酸/苏氨酸激酶，通过下游众多效应器影响细胞存活、生长、代谢、增殖、迁移和分化。超过 50% 的人类肿瘤存在 AKT 过度活化的现象，尤以前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌为主。AKT 过活化可导致肿瘤发生、转移以及耐药性产生。

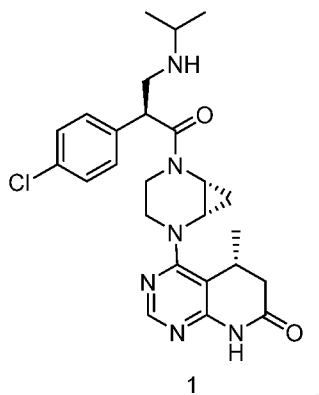
AKT 具有三种亚型：AKT1、AKT2 和 AKT3。作为典型的蛋白激酶，每种亚型均由氨基末端的 PH 结构域 (Pleckstrin homology domain)、中部结合 ATP 的激酶结构域以及羧基末端的调节结构域组成。3 种亚型约 80% 的氨基酸序列同源，仅在 PH 结构域和激酶结构域连接区变化较大。

目前，针对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的靶向药物主要是 PI3K 抑制剂和 mTOR 抑制剂，而 AKT 处于该信号转导通路的核心部位。抑制 AKT 活性既可避免抑制上游 PI3K 造成的严重副作用，也可避免抑制下游 mTOR 引起的负反馈机制影响药效。例如，
25 CN101631778A 公开了一类环戊二烯并[D]嘧啶衍生物，CN101578273A 公开了一类羟基化和甲氧基化的环戊二烯并[D]嘧啶衍生物，CN101511842A 公开了一类二氢呋喃并嘧啶衍生物，CN101970415A 公开了一类 5H-环戊二烯并[d]嘧啶衍生物，这些化合物具有小于 10 μ M 的抑制 AKT1 的 IC₅₀。然而，寻找有效和选择性的 AKT 抑制剂仍然是当前肿瘤靶向药物

研发的重要方向。

发明内容

一方面，本申请提供了式 1 化合物的药学上可接受的盐，所述盐选自有机酸盐或无机酸盐，其中有机酸盐选自富马酸盐、甲磺酸盐、羟基乙磺酸盐、 α -萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、L-(+)-酒石酸盐、马尿酸盐、L-抗坏血酸盐、L-苹果酸盐、苯甲酸盐或龙胆酸盐，所述无机酸盐选自盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐，式 1 化合物结构如下：



在一些实施方案中，所述有机酸盐选自富马酸盐。

10 在一些实施方案中，所述无机酸盐选自盐酸盐。

在一些实施方案中，所述有机酸盐中式 1 化合物与有机酸的摩尔比为 1: 1。

在一些实施方案中，所述盐酸盐中式 1 化合物与氯化氢的摩尔比为 1: 1 或 1: 2。

在一些实施方案中，所述盐酸盐中式 1 化合物与氯化氢的摩尔比为 1: 2。

在一些实施方案中，所述硫酸盐中式 1 化合物与硫酸的摩尔比为 1: 1。

15 在一些实施方案中，所述磷酸盐中式 1 化合物与磷酸的摩尔比为 1: 1。

可以理解为，本申请所说的盐是式 1 化合物与相应的酸通过成盐反应获得，在反应中，式 1 化合物转化为阳离子，与相应的酸的酸根结合，形成所述盐；因此本申请中式 1 化合物与酸的摩尔比可以理解为盐中式 1 化合物的阳离子与相应酸的酸根的摩尔比。

20 在一些典型实施方案中，本申请提供了式 1 化合物的富马酸盐，其中式 1 化合物与富马酸的摩尔比为 1: 1，或式 1 化合物的阳离子与富马酸的酸根的摩尔比为 1: 1。

在一些典型实施方案中，本申请提供了式 1 化合物的盐酸盐，其中式 1 化合物与氯化氢的摩尔比为 1: 1，或式 1 化合物的阳离子与氯离子的摩尔比为 1: 1，此时为式 1 化合

物的单盐酸盐。

在一些典型实施方案中，本申请提供了式 1 化合物的盐酸盐，其中式 1 化合物与氯化氢的摩尔比为 1:2，或式 1 化合物的阳离子与氯离子的摩尔比为 1:2，此时为式 1 化合物的二盐酸盐。

5 另一方面，本申请提供了式 1 化合物的药学上可接受的盐的制备方法，包括将式 1 化合物与相应的酸成盐的步骤。

在一些实施方案中，所述成盐反应的溶剂选自醇类溶剂与烷烃类溶剂的混合溶剂、酮类溶剂与烷烃类溶剂的混合溶剂、酯类溶剂与烷烃类溶剂的混合溶剂、苯类溶剂与烷烃类溶剂的混合溶剂或卤代烃类溶剂与烷烃类溶剂的混合溶剂。

10 在一些实施方案中，所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇；优选异丙醇；所述酮类溶剂选自丙酮或丁酮；优选丙酮；所述酯类溶剂选自乙酸乙酯或乙酸丁酯；优选乙酸乙酯；所述苯类溶剂选自甲苯；所述卤代烃类溶剂选自二氯甲烷；所述烷烃类溶剂选自正庚烷。

在一些典型的实施方案中，本申请提供了式 1 化合物富马酸盐的制备方法，包括将式 1 化合物与富马酸成盐的步骤；优选地，成盐溶剂选自异丙醇和正庚烷的混合溶剂。

15 在一些典型的实施方案中，本申请提供了式 1 化合物盐酸盐的制备方法，包括将式 1 化合物与盐酸成盐的步骤；优选地，成盐溶剂选自甲苯和正庚烷的混合溶剂或乙酸乙酯和正庚烷的混合溶剂。

另一方面，本申请还提供了包含所述式 1 化合物的药学上可接受的盐的药物组合物。

在一些实施方案中，所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的载体。

20 在一些实施方案中，所述药物组合物为适于口服的固体药物制剂，优选片剂或胶囊。

另一方面，本申请还提供了用作药物的式 1 化合物的药学上可接受的盐或其药物组合物。

另一方面，本申请还提供了式 1 化合物的药学上可接受的盐或其药物组合物在制备用于预防和/或治疗 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态的药物中的用途。

25 另一方面，本申请还提供了式 1 化合物的药学上可接受的盐或其药物组合物用于预防和/或治疗 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态的用途。

另一方面，本申请还提供了用于预防和/或治疗 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态

的方法，其包括向有需要的个体给予本申请的式 1 化合物的药学上可接受的盐或其药物组合物。

另一方面，本申请还提供了用于预防和/或治疗 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态的本申请的式 1 化合物的药学上可接受的盐或其药物组合物。

5 在一些实施方案中，所述 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态为癌症。

在一些典型的实施方案中，所述癌症为乳腺癌、前列腺癌或卵巢癌。

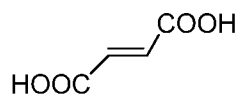
在一些典型的实施方案中，所述癌症为前列腺癌。

相关定义

10 除非有特定说明，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义：

本申请的药学上可接受的盐还包括它们的水合物形式。

术语“药学上可接受的载体”是指对机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些载体。包括但不限于国家食品药品监督管理局许可的可用于人或动物的任何稀释剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润湿剂。

15 术语“富马酸”指反丁烯二酸，具有结构：。

术语“醇类溶剂”是指一个或多个羟基（OH）取代 C1-C6 烷烃上的一个或多个氢原子所衍生的物质，所述 C1-C6 烷烃是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷烃，醇类溶剂的具体实例包括但不限于：甲醇、乙醇、异丙醇或正丙醇。

20 术语“烷烃类溶剂”是指含有 5-7 个碳原子的直链或支链或环状的烷烃，具体实例包括但不限于正己烷、环己烷、正庚烷。

术语“酯类溶剂”是指含有酯基-COOR 且碳原子数为 3-10 个的链状化合物，其中 R 为 C1-C6 烷基，所述 C1-C6 烷基是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷烃，酯类溶剂的具体实例包括但不限于乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯。

25 术语“卤代烃类溶剂”是指一个或多个卤素原子取代 C1-C6 烷烃上的一个或多个氢原子所衍生的物质，所述 C1-C6 烷烃是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷烃，所述卤素原子是指氟、氯、溴、碘，卤代烃类溶剂的具体实例包括但不限于二氯甲烷或氯仿。

术语“酮类溶剂”是指含有羰基-CO-且碳原子数为 3-10 个的链状或环状化合物，具体实例包括但不限于丙酮、丁酮或环己酮。

术语“苯类溶剂”是指含有苯基的溶剂，具体实例包括甲苯、二甲苯、异丙苯或氯苯。

术语“当量”是指按照化学反应的当量关系，以每步骤中所用基本原料为 1 当量，所需要的其他原料的当量用量。

如无特殊说明，本申请的简称具有如下含义：

M: mol/L

mM: mmol/L

nM: nmol/L

10 Boc: 叔丁氧羰基

DCM: 二氯甲烷

DEA: 二乙胺

DIEA: N,N-二异丙基乙胺

HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯

15 RT: 保留时间

SFC: 超临界流体色谱

h: 小时

min: 分

TK: 酪氨酸激酶

20 SEB: 荧光信号增强剂

HTRF: 均相时间分辨荧光

DTT: 二硫苏糖醇

附图说明

为了更清楚地说明本申请实施例和现有技术的技术方案，下面对实施例和现有技术中
25 所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本申请的一些实施例，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附图获得其他的附图。

图 1 为实施例 1 式 1 化合物的单分子示意图；

图 2 为实施例 1 式 1 化合物的草酸盐单晶的不对称结构单元示意图；

图 3 为实施例 2 中式 1 化合物的硫酸盐的 XRPD 图谱；

图 4 为实施例 2 中式 1 化合物的磷酸盐的 XRPD 图谱；

5 图 5 为实施例 2 中式 1 化合物的羟基乙磺酸盐的 XRPD 图谱；

图 6 为实施例 2 中式 1 化合物的 α -萘磺酸盐的 XRPD 图谱；

图 7 为实施例 2 中式 1 化合物的 L-苹果酸盐的 XRPD 图谱；

图 8 为实施例 3 中式 1 化合物的单盐酸盐的 XRPD 图谱；

图 9 为实施例 4 中式 1 化合物的二盐酸盐的 XRPD 图谱；

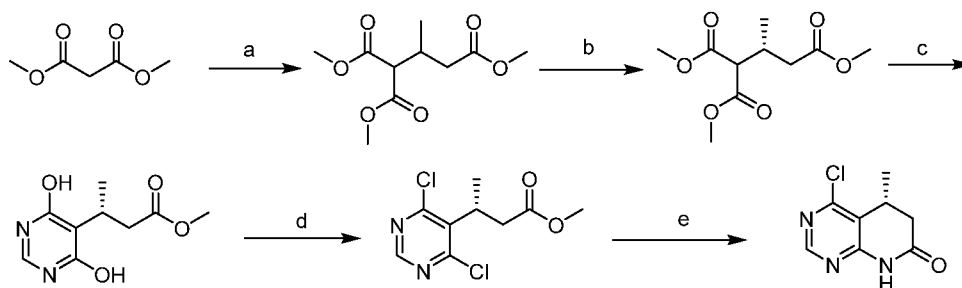
10 图 10 为实施例 5 中式 1 化合物的富马酸盐的 XRPD 图谱。

具体实施方式

下面通过实施例更详细地描述本申请。但这些具体描述仅用于说明本申请的技术方案，不对本申请构成任何限制。

实施例 1 式 1 化合物的制备

15 制备例 1 中间体 (R) -4-氯-5-甲基-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮的制备



a) 2-甲基丙烷-1,1,3-三羧酸三甲酯

20 氮气保护下，于 20℃ 将甲醇钠甲醇溶液（30 wt %，50.32 g）加入到甲醇中（900 mL），然后升温至 70℃，将丙二酸二甲酯（461.12 g）和巴豆酸乙酯（349.46 g）混合均匀，滴加到上述甲醇钠甲醇溶液中，70℃ 反应 3 小时。反应完全后，减压蒸去溶剂，加入乙酸乙酯（1L），用 4 M 盐酸调节 pH 至 7-8，随后加入 500 mL 水，分液，减压蒸去有机相，得到黄色液体 777.68g。¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆） δ （ppm）3.67（s，3H），3.65（s，3H），3.59（s，3H），3.56（d，*J*=6.8 Hz，1H），2.45-2.58（m，2H），2.23-2.29（m，1H），0.93（d，*J*=6.8 Hz，3H）。

b) (R) -2-甲基丙烷-1,1,3-三羧酸三甲酯

25°C时, 将磷酸氢二钠 (4.5 g) 溶解在1.5 L去离子水中, 用2 N盐酸调节pH=7.05, 加入2-甲基丙烷-1,1,3-三羧酸三甲酯 (150.46g) 和脂肪水解酶 (皱褶假丝酵母菌, 40g分6天加入), 用2 N的氢氧化钠溶液调节pH至7.0-7.6之间, 35°C反应6天, 手性检测ee%>98%,
5 手性检测条件 (Chiralpak IC, 4.6×250 mm, 5 μm, 正己烷: 乙醇=9:1, 体积比)。将反应液冷却至10°C, 用3 M的盐酸调节pH至3-4, 加入500 mL乙酸乙酯, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 (600 mL), 分液, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 洗涤, 分液, 浓缩有机相, 得到淡黄色液体26.89g。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.74 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.46 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.54 (dd, J=15.6、4.8 Hz,
10 1H), 2.32 (dd, J=16.0、8.4 Hz, 1H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

c) (R) -3-(4,6-二羟基嘧啶-5-基) 丁酸甲酯

在氮气保护下, 于20°C将乙酸甲脒 (11.33 g) 溶解在甲醇中(200 mL), 冷却至0°C, 滴加甲醇钠甲醇溶液 (30wt%, 55.62 g), 0°C反应60 min, 滴加 (R) -2-甲基丙烷-1,1,3-三羧酸三甲酯 (24.07 g) 的甲醇 (60mL) 溶液, 自然升温至20°C, 反应10小时。反应完全后,
15 将反应液冷却至0°C, 加入3 N的盐酸调节pH至5-6, 减压蒸去溶剂, 随后冷却至0°C, 加入3 N的盐酸调节pH=3, 有固体析出, 抽滤收集固体, 滤饼用冰水洗涤 (100 mL), 真空干燥滤饼, 得到白色固体18.79 g, 直接用于下一步。

d) (R) -3-(4,6-二氯嘧啶-5-基) 丁酸甲酯

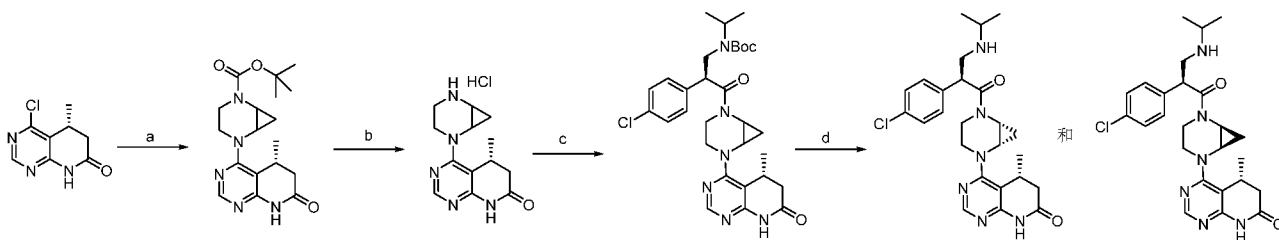
在氮气保护下, 22°C时将 (R) -3-(4,6-二羟基嘧啶-5-基) 丁酸甲酯(14.63 g)分散在乙腈中 (70 mL), 先后滴加三氯氧磷 (26.42 g) 及二异丙基乙胺 (12.51 g), 体系放热明显, 随后升温至60°C, 固体逐渐溶清, 继续反应18小时。反应完全后, 将反应液冷却至0°C, 加入100 mL乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至7-8,以乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 减压蒸去有机相, 得到黄色固体13.89g, 直接用于下一步。

e) (R) -4-氯-5-甲基-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7 (6H) - 酮

25 20°C时将 (R) -3-(4,6-二氯嘧啶-5-基) 丁酸甲酯(13.89 g)和氨水(25-28 wt %, 70 mL) 加入到100 mL高压釜中, 升温至50°C, 反应18小时。反应完全后, 将反应液冷却至0°C, 抽滤, 滤饼用 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1, 体积比) 30 mL打浆, 得到淡黄色固体7.32g。LC-MS (ESI) m/z: 198(M+H). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.10

(s, 1H)。

制备例 2 (R) -4- ((1S, 6R) -5- ((S) -2- (4-氯苯基) -3- (异丙基氨基) 丙酰基) -2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-基) -5-甲基-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7 (6H) -酮 (式 1 化合物) 的制备



5

反应条件: a) 2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯, N-甲基吡咯烷酮, 4-二甲氨基吡啶; b) 氯化氢/1,4-二氧六环 (4.0 M), 二氯甲烷; c) (S) -3- ((叔丁氧羰基) (异丙基) 氨基) -2- (4-氯苯基) -丙酸, 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯, 4-二甲氨基吡啶, N,N-二甲基甲酰胺; d) 三氟乙酸, 二氯甲烷。

10

a) 5- ((R) -5-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯

氮气保护下, 于22℃将(R)-4-氯-5-甲基-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮(0.21g), 2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (0.31 g) 和4-二甲氨基吡啶 (0.39 g) 溶解在N-甲基吡咯烷酮(5 mL), 然后加热至140℃, 反应3小时。反应完全后, 将反应液冷却至20℃, 倒入20 mL冰水中, 乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 饱和食盐水洗涤 (10 mL×3), 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1~1:1)分离, 得到淡黄色液体0.28 g。LC-MS (ESI) m/z: 360 (M+H)。

15

b) (5R) -4- (2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-基) -5-甲基-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7 (6H) -酮盐酸盐

20

20℃将5- ((R) -5-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.28 g) 溶解于二氯甲烷(5 mL), 加入氯化氢/1,4-二氧六环(4.0 mL) 反应1小时。反应完全后, 反应液减压蒸除溶剂, 得到黄色固体0.23g, 直接用于下一步。

25

c) (2S) -2- (4-氯苯基) -3- (5- ((R) -5-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-基) -3-氧代丙基) (异丙基) 氨基甲酸叔丁酯

在氮气保护下，于20℃将(5R)-4-(2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-基)-5-甲基-5,8-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮盐酸盐(0.20 g)和(S)-3-((叔丁氧羰基)(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)-丙酸(0.22g)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，加入2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(0.59g)和4-二甲氨基吡啶(0.48g)，25℃反应4小时。反应完全后，向反应液中加入20 mL水，以乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤(10 mL×2)，减压蒸除有机相，柱层析(二氯甲烷: 甲醇=50:1)分离，得到黄色固体0.18 g。LC-MS (ESI) m/z:583 (M+H)。

d) (R)-4-((1S, 6R)-5-((S)-2-(4-氯苯基)-3-(异丙基氨基)丙酰基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-基)-5-甲基-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮

20℃将(2S)-2-(4-氯苯基)-3-(5-((R)-5-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-基)-3-氧代丙基)(异丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.18 g)溶解于二氯甲烷(2 mL)，加入三氟乙酸(0.86 mL)，反应3小时。反应完全后，向反应液中加入二氯甲烷(10 mL)，于0℃滴加2 M的氢氧化钠溶液，调节pH=12，分液，饱和食盐水洗涤(5mL)有机相，无水硫酸钠干燥，减压蒸除有机相，得到黄色固体0.10g。

15 经高效制备液相色谱拆分，得到异构体1(3 mg)，异构体2(12mg)。高效制备液相色谱条件：色谱柱：Aglient 5 μm prep-C18 50×21.2 mm，流动相A：水(含0.1vol%氨水(25-28wt%))；流动相B：甲醇。梯度：时间0-10 min，B相60-70%(体积比)。

异构体1: RT₁=5.3min, LC-MS (ESI) m/z: 483 (M+H)。

异构体2: RT=5.9min; LC-MS (ESI) m/z: 483 (M+H); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

20 δ (ppm) 8.27 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 4H), 4.23-4.29 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.44-3.59 (m, 1H), 3.20-3.38 (m, 3H), 3.01-3.05 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 3H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.21-2.25 (m, 1H), 1.25-1.28 (m, 3H), 1.03-1.11 (m, 6H), 0.82-0.90 (m, 2H)。

25 本申请通过单晶衍射测定实施例1的化合物的构型，从而确认所得异构体2即为本申请的式1化合物：

单晶制备：将30.0mg异构体2、2.0mL异丙醇加入5mL螺口玻璃瓶中，搅拌5min，固体溶清。称取3.9mg二水合草酸加入上述玻璃瓶中，玻璃瓶中逐渐有白色固体析出，室温搅拌3h，玻璃瓶中析出大量白色固体。向玻璃瓶中加入1.0mL甲醇，白色固体逐渐消失，溶

液变澄清，继续搅拌1h。溶液经0.22 μm 微孔滤膜滤至3mL螺口玻璃瓶中，玻璃瓶口用保鲜膜覆盖。用针头在瓶口处扎8个小孔，室温放置7天，制得异构体2的草酸盐单晶。

单晶衍射实验：

单晶X射线衍射仪：BRUKER D8 VENTURE PHOTON II

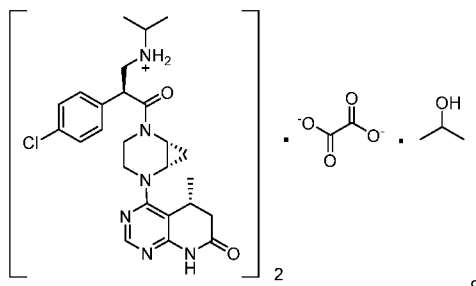
5 波长：Ga K α ($\lambda=1.34139 \text{ \AA}$)

测试温度：190K

用于结构解析的计算机程序：SHELXL-2018

10 单晶数据：分子式：C₅₅H₇₂Cl₂N₁₂O₉；分子量：1116.14；晶系：六方晶系；空间群：P 61；晶胞参数：a=25.8406 (15) \AA ，b=25.8406 (15) \AA ，c=45.916 (3) \AA ， $\alpha=90^\circ$ ， $\beta=90^\circ$ ， $\gamma=120^\circ$ ；单位晶胞体积：V=26552 (4) \AA^3 ；单位晶胞中包含的分子式个数：Z=12；计算密度：D_{calc}=0.838 g/cm³；R(F_o): 0.0730；R_w(F_o²): 0.2069；拟合优度(S): 1.034；Flack参数：0.066 (9)。

15 结构描述：单晶X射线衍射及结构解析表明，所制得的单晶为异构体2的草酸盐异丙醇合物。晶体的不对称结构单元中包含四个异构体2分子、两个草酸分子及两个异丙醇分子，其中异构体2和草酸形成草酸盐。异构体2的单分子示意图如图1所示，草酸盐单晶的不对称结构单元如图2所示。结构式表示如下：



测试例1 对AKT激酶抑制活性的测定

1. 材料和试剂

20 Envision 型号读板仪 (Molecular Devices)

白色 384 孔板(货号#264706, Thermo)

HTRF kinEASE TK 试剂盒包含的主要试剂 (货号 #62TKOPEC, Cisbio)

TK-生物素底物

链霉亲和素-XL665

25 钕标记的酪氨酸激酶底物抗体

- 5×酶反应缓冲液
SEB
HTRF 检测缓冲液
AKT1 (货号# 01-101, Carna)
5 AKT2 (货号# 01-102, Carna)
AKT3 (货号#PV3185, Invitrogen)
ATP 10mM (货号#PV3227, Invitrogen)
DTT 1M (货号#D5545, Sigma)
MgCl₂ 1M (货号#M8266, Sigma)
10 本申请实施例 1 的异构体 1 和异构体 2
阳性对照物: GDC-0068

2. 实验步骤

2.1 试剂配制

表 1 激酶的反应体系各组分及浓度表

反应试剂		AKT1	AKT2	AKT3
酶浓度	在酶反应步骤 的终浓度 (10 μL)	0.6 ng/孔	0.1 ng/孔	0.3 ng/孔
ATP 浓度		2μM	20μM	10 nM
TK-生物素底物浓度		2μM	2μM	2μM
酶反应时间		50 min	50 min	50 min
链霉亲和素-XL665 浓度	在总反应中的 终浓度 (20 μL)	125 nM	125 nM	125 nM
钼标记的酪氨酸激酶底物 抗体浓度		1:100 稀释	1:100 稀释	1:100 稀释

- 15 1×激酶反应缓冲液
1mL 激酶 AKT1, 2, 3 的 1×激酶反应缓冲液中含有 200μL 5×激酶反应缓冲液、
5μL 1M MgCl₂、1μL 1M DTT、794μL 超纯水。
5×TK-生物素底物和 ATP 工作液
TK-生物素底物和 ATP 的具体浓度见表 1。
20 用 1×激酶反应缓冲液稀释底物和 ATP 至反应浓度的 5 倍。
5×激酶工作液

酶筛选时所用的浓度见表 1。用 1×激酶反应缓冲液配制 5×酶工作液。

4×链霉亲和素-XL665 工作液

链霉亲和素-XL665 在反应中的浓度参见表 1。用检测缓冲液配制 4×链霉亲和素-XL665 工作液。

5 4×铕标记的酪氨酸激酶底物抗体工作液

用检测反应缓冲液将铕标记的酪氨酸激酶底物抗体 稀释 100 倍作为工作液。

2.2 实验流程

所有试剂按照上述方法配好后，除酶外，平衡到室温以后，开始进行加样。

10 a)首先用 DMSO 将化合物储液(10mM 的 DMSO 溶液) 稀释至 100 μ M 化合物溶液，然后用 1 倍激酶反应缓冲液稀释至 2.5 μ M 化合物工作液（含 2.5%的 DMSO）。使用 1×激酶反应缓冲液配制 2.5%的 DMSO 溶液，然后用 2.5%的 DMSO 溶液稀释 2.5 μ M 化合物工作液，4 倍比梯度稀释 7 次，共 8 个浓度（2500nM, 625nM, 156nM, 39nM, 9.8nM, 2.4nM, 0.6nM, 0.15nM）的化合物工作液。除对照孔外，向所有反应孔中加入 4 μ L 的稀释好的化合物工作液，向对照孔中加入 4 μ L 先前配制的 2.5%DMSO/激酶缓冲溶液。

15 b)向所有反应孔中加入 2 μ L 先前配制好的 TK-生物素底物溶液（酶筛选时底物的浓度见表 1）。

c)向除阴性孔外的所有反应孔中加入 2 μ L 先前配制好的酶溶液（酶的浓度见表 1），阴性孔用 2 μ L 酶对应 1×激酶反应缓冲液补足体积。用封板膜封板，混匀后室温孵育 10 分钟，让化合物和酶充分作用结合。

20 d)向所有反应孔中加入 2 μ L 的 ATP 溶液来启动激酶反应（酶筛选时的 ATP 浓度和反应时间见表 1）。

e)在激酶反应结束前 5 分钟开始配制检测液。使用试剂盒中的检测缓冲液配制链霉亲和素-XL665 和铕标记的酪氨酸激酶底物抗体(1:100) 检测液（酶筛选时检测试剂浓度见表 1）。

25 f)待激酶反应结束后，向所有反应孔中加入 5 μ L 稀释好的链霉亲和素-XL665 ，混匀后立即加入稀释好的铕标记的酪氨酸激酶底物抗体检测液。

g)封板混匀，室温反应 1h 后，用 ENVISION (Perkinelmer) 仪器检测荧光信号（320 nm 刺激, 665 nm, 615 nm 发射）。通过全活性孔和背景信号孔计算出每个孔的抑制率，复孔取平均值，同时用专业的画图分析软件 PRISM 6.0 对每个待测化合物进行半数抑制活性

(IC₅₀) 的拟合。

表 2: 实验加样流程表

	激酶反应体系	对照组	
酶反应步骤(10 μL)	样品组	阴性对照	阳性对照
异构体 1 或异构体 2	4 μL	4 μL 2.5%DMSO/激酶缓冲液	4 μL 2.5%DMSO/激酶缓冲液
TK-生物素标记底物	2 μL	2 μL	2 μL
激酶	2 μL	2 μL 激酶缓冲液	2 μL
封膜室温孵育 10min			
ATP	2 μL	2 μL	2 μL
封膜室温孵育 50min			
检测步骤(10 μL)			
链霉亲和素-XL665	5 μL	5 μL	5 μL
铈标记的酪氨酸激酶底物抗体	5 μL	5 μL	5 μL
封膜室温孵育 1h			
检测光: 320nm, 发射光: 665nm, 615nm			

2.3 数据分析

5 ER= 665 nm 荧光值/ 615 nm 荧光值

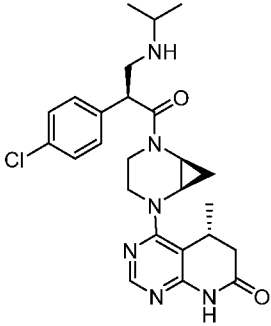
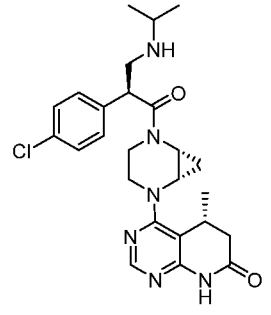
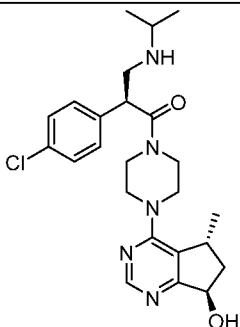
$$\text{抑制率} = (\text{ER}_{\text{阳性对照}} - \text{ER}_{\text{样品}}) / (\text{ER}_{\text{阳性对照}} - \text{ER}_{\text{阴性对照}}) \times 100\%$$

3.实验结果

实验结果如表 3 所示:

表 3: AKT 抑制活性

化合物	化学结构	AKT1 酶活性 IC ₅₀ (nM)	AKT2 酶活性 IC ₅₀ (nM)	AKT3 酶活性 IC ₅₀ (nM)

实施例 1 异构体 1	 异构体 1	62	542	13
实施例 1 异构体 2	 异构体 2	0.35	6.3	0.09
阳性对照 GDC-0068		3.2	1.7	2.5

实施例 2 本申请的式 1 化合物的盐的制备

分别取约 25 毫克式 1 化合物和 1.05 当量的酸（对于盐酸，同时设置 2.10 当量的情况），加入 1 mL 溶剂并在室温下搅拌 2 天。所得澄清溶液通过 5°C 搅拌和缓慢挥发的方法尝试结晶，5 固体通过离心分离，在 40°C 下，鼓风干燥或减压干燥 2-5 小时后用 XRPD 及 ¹HNMR 表征。成盐结果如下表所示，其中成盐型式经 XRPD 确定，式 1 化合物游离碱与酸根的摩尔比（即盐中式 1 化合物阳离子与酸根的摩尔比）经 ¹HNMR 确定。

表 4 式 1 化合物成盐结果

酸	成盐溶剂*	结果	
		成盐型式	成盐结果（式 1 化合物游离碱与酸根摩尔比）

硫酸	二氯甲烷/正庚烷	无定形	硫酸盐 (1: 1)
氢溴酸	异丙醇/正庚烷; 或 丙酮/正庚烷; 或 乙酸乙酯/正庚烷; 或 甲苯/正庚烷; 或 二氯甲烷/正庚烷;		均无盐生成
磷酸	异丙醇/正庚烷	无定形	磷酸盐 (1: 1)
甲磺酸	乙酸乙酯/正庚烷	无定形	甲磺酸盐 (1: 1)
乙酸	异丙醇/正庚烷; 或 丙酮/正庚烷; 或 乙酸乙酯/正庚烷; 或 甲苯/正庚烷; 或 二氯甲烷/正庚烷;		均无盐生成
羟基乙磺酸	乙酸乙酯/正庚烷	无定形	羟基乙磺酸盐 (1: 1)
α -萘磺酸	乙酸乙酯/正庚烷	无定形	α -萘磺酸盐 (1: 1)
对甲苯磺酸	甲苯/正庚烷	无定形	对甲苯磺酸盐 (1: 1)
1,2-乙二磺酸	异丙醇/正庚烷	无定形	1,2-乙二磺酸盐 (1: 1)
草酸	甲苯/正庚烷	无定形	草酸盐 (1: 1)
马来酸	异丙醇/正庚烷	无定形	马来酸盐 (1: 1)
富马酸	异丙醇/正庚烷	无定形	富马酸盐 (1: 1)
柠檬酸	丙酮/正庚烷	无定形	柠檬酸盐 (1: 1)
琥珀酸	异丙醇/正庚烷	无定形	琥珀酸盐 (1: 1)
L-谷氨酸	甲苯/正庚烷	无定形	L-谷氨酸盐 (1: 1)
L-酒石酸	异丙醇/正庚烷	无定形	L-酒石酸盐 (1: 1)
D-葡萄糖醛酸	甲苯/正庚烷	无定形	D-葡萄糖醛酸盐 (1: 1)
马尿酸	乙酸乙酯/正庚烷	无定形与晶 型混合物	马尿酸盐 (1: 1)
L-抗坏血酸	丙酮/正庚烷	无定形与晶 型混合物	L-抗坏血酸盐 (1: 1)
L-苹果酸	丙酮/正庚烷	无定形	L-苹果酸盐 (1: 1)
苯甲酸	乙酸乙酯/正庚烷	无定形	苯甲酸盐 (1: 1)
龙胆酸	异丙醇/正庚烷	无定形与晶 型混合物	龙胆酸盐 (1: 1)

盐酸	甲苯/正庚烷	无定形	盐酸盐 (1: 2)
盐酸	乙酸乙酯/正庚烷	无定形	盐酸盐 (1: 1)

*: 成盐溶剂中异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲苯和二氯甲烷与正庚烷的体积比均为1:2。

图3~图7分别提供了硫酸盐、磷酸盐、羟基乙磺酸盐、 α -萘磺酸盐、L-苹果酸盐的XRPD图谱。

5 实施例3 式1化合物的单盐酸盐的制备

向20 mL玻璃小瓶中添加式1化合物 (2g)和甲苯(10mL), 在室温下振荡溶清。将溶清液加入到100 mL双层玻璃夹套反应釜中, 向反应釜加入4mol/L的氯化氢乙酸乙酯溶液 (0.99mL), 搅拌反应15分钟。向反应釜加入正庚烷 (40mL), 在室温下搅拌熟化2小时。熟化完毕, 抽滤, 湿滤饼在真空下于40°C下干燥19小时, 得到白色固体粉末状的式1化合物的单盐酸盐1.97g。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): 10.51 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.13–7.52 (m, 4H), 4.51–4.94 (m, 1H), 3.88–4.19 (m, 1H), 3.50–3.81 (m, 3H), 2.97–3.40 (m, 4H), 2.73–2.83 (m, 1H), 2.23–2.31 (m, 1H), 1.07–1.30 (m, 8H), 0.83–0.98 (m, 4H), 0.05 (q, J=5.2 Hz, 1H)。

15 式1化合物的单盐酸盐的XRPD图谱见图8。

实施例4 式1化合物的二盐酸盐的制备

向100 mL双层玻璃夹套反应釜中添加式1化合物 (2g)和甲苯(10mL), 在室温下搅拌溶清。向反应釜加入4mol/L的氯化氢乙酸乙酯溶液 (2.18mL), 搅拌反应15min。向反应釜加入正庚烷 (40mL), 在室温下搅拌熟化4小时。熟化完毕, 抽滤, 湿滤饼在真空下于40°C下干燥6小时, 得到白色固体粉末状的式1化合物的二盐酸盐2.25g。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): 10.77 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.12–7.51 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 4.64–5.11 (m, 1H), 3.92–4.24 (m, 1H), 3.50–3.82 (m, 3H), 3.22–3.37 (m, 3H), 2.78–3.05 (m, 2H), 2.26–2.34 (m, 1H), 1.09–1.31 (m, 8H), 0.83–0.96 (m, 4H), 0.15 (q, J=5.2 Hz, 1H)。

25 式1化合物的二盐酸盐的XRPD图谱见图9。

实施例5 式1化合物的富马酸盐的制备

向3 mL玻璃小瓶中添加式1化合物 (25mg)和异丙醇(1mL), 在室温下磁力搅拌溶清。

向3 mL玻璃小瓶中加入富马酸固体 (6.31mg), 在室温下磁力搅拌反应。搅拌18小时后, 向3 mL玻璃小瓶中加入正庚烷 (2mL), 继续搅拌18小时。抽滤, 湿滤饼在真空下于40°C 下干燥3小时, 得到白色固体粉末状的式1化合物的富马酸盐。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆): 10.49 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34–7.48 (m, 4H), 6.52 (s, 2H), 4.37-4.76 (m, 1H), 3.88–4.18 (m, 1H), 3.70–3.81 (m, 2H), 3.34–3.54 (m, 2H), 3.03–3.21 (m, 4H), 2.90 (dd, J=11.6, 4.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, J=16.4, 6.0 Hz, 1H), 2.22–2.30 (m, 1H), 1.04–1.32 (m, 8H), 0.85–0.93 (m, 4H), 0.08 (q, J=5.2 Hz, 1H)。

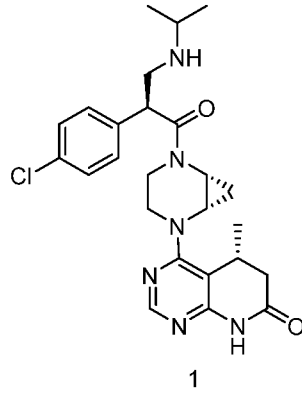
式1化合物的富马酸盐的XRPD图谱见图10。

10 本申请中, 如上测试例 1 所证明的, 本申请的式 1 化合物具有 AKT 激酶活性抑制作用, 因此本申请的式 1 化合物的药学上可接受的盐, 如富马酸盐、甲磺酸盐、羟基乙磺酸盐、 α -萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、L-(+)-酒石酸盐、马尿酸盐、L-抗坏血酸盐、L-苹果酸盐、苯甲酸盐、龙胆酸盐以及单盐酸盐、二盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐等也相应地具有 AKT 激酶活性抑制作用; 进而, 本
15 申请的式 1 化合物的药学上可接受的盐, 及包含其的药物组合物能够用于预防和/或治疗 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态, 进一步能够用于制备用于预防和/或治疗 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态的药物。更进一步地, 本申请的式 1 化合物的药学上可接受的盐相比于式 1 化合物具有更高的稳定性, 提高了式 1 化合物的物理化学性质, 使其有利于生产和应用。

20 以上所述仅为本申请的较佳实施例而已, 并不用以限制本申请, 凡在本申请的精神和原则之内, 所做的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本申请保护的范围之内。

权利要求

1. 式 1 化合物的药学上可接受的盐，所述盐选自有机酸盐或无机酸盐，其中有机酸盐选自富马酸盐、甲磺酸盐、羟基乙磺酸盐、 α -萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、L-(+)-酒石酸盐、马尿酸盐、L-抗坏血酸盐、
- 5 L-苹果酸盐、苯甲酸盐或龙胆酸盐，所述无机酸盐选自盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐，



2. 根据权利要求 1 所述的盐，其选自富马酸盐或盐酸盐。
3. 根据权利要求 1 所述的盐，其中式 1 化合物与有机酸的摩尔比为 1: 1。
4. 根据权利要求 1 所述的盐，其中式 1 化合物与氯化氢的摩尔比为 1: 1 或 1: 2。
- 10 5. 根据权利要求 1 所述的盐，其中式 1 化合物与氯化氢的摩尔比为 1: 2。
6. 根据权利要求 1 所述的盐，选自富马酸盐，式 1 化合物与富马酸的摩尔比为 1: 1。
7. 权利要求 1-6 中任一项所述的式 1 化合物的药学上可接受的盐的制备方法，包括式 1 化合物与相应的酸成盐的步骤。
8. 根据权利要求 7 所述的方法，其中，成盐反应的溶剂选自醇类溶剂与烷烃类溶剂的
- 15 混合溶剂、酮类溶剂与烷烃类溶剂的混合溶剂、酯类溶剂与烷烃类溶剂的混合溶剂、苯类溶剂与烷烃类溶剂的混合溶剂或卤代烃类溶剂与烷烃类溶剂的混合溶剂。
9. 包含权利要求 1-6 任一项所述盐的药物组合物。
10. 用作药物的权利要求 1-6 中任一项所述的式 1 化合物的药学上可接受的盐或权利要求 9 所述的药物组合物。
- 20 11. 权利要求 1-6 任一项所述的盐或权利要求 9 所述的药物组合物用于预防和/或治疗 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态的用途。
12. 权利要求 1-6 任一项所述的盐或权利要求 9 所述的药物组合物在制备用于预防和/

或治疗 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态的药物中的用途。

13. 根据权利要求 11 或 12 所述的用途，其中所述 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态为癌症，优选乳腺癌、前列腺癌或卵巢癌，更优选前列腺癌。

14. 一种预防和/或治疗 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态的方法，其包括向有需要的个体给予权利要求 1-6 任一项所述的盐或权利要求 9 所述的药物组合物。

15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中，所述 AKT 蛋白激酶介导的疾病或疾病状态为癌症，优选乳腺癌、前列腺癌或卵巢癌，更优选前列腺癌。

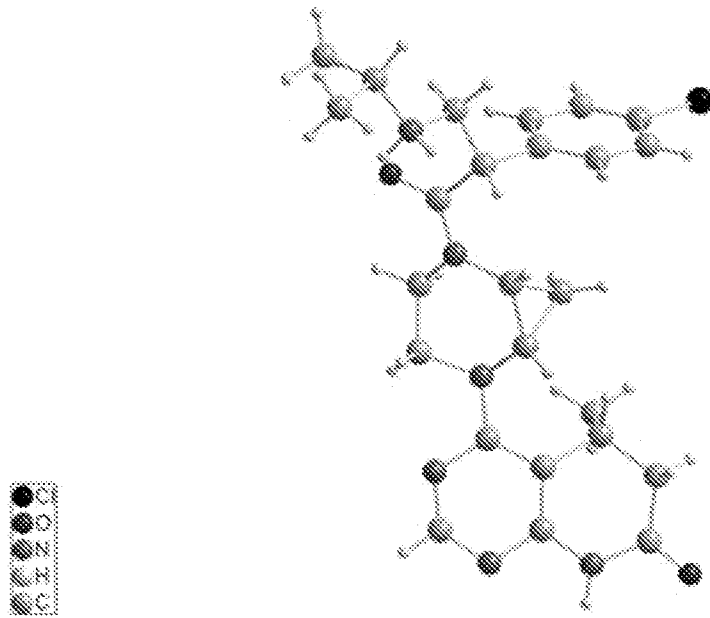


图 1

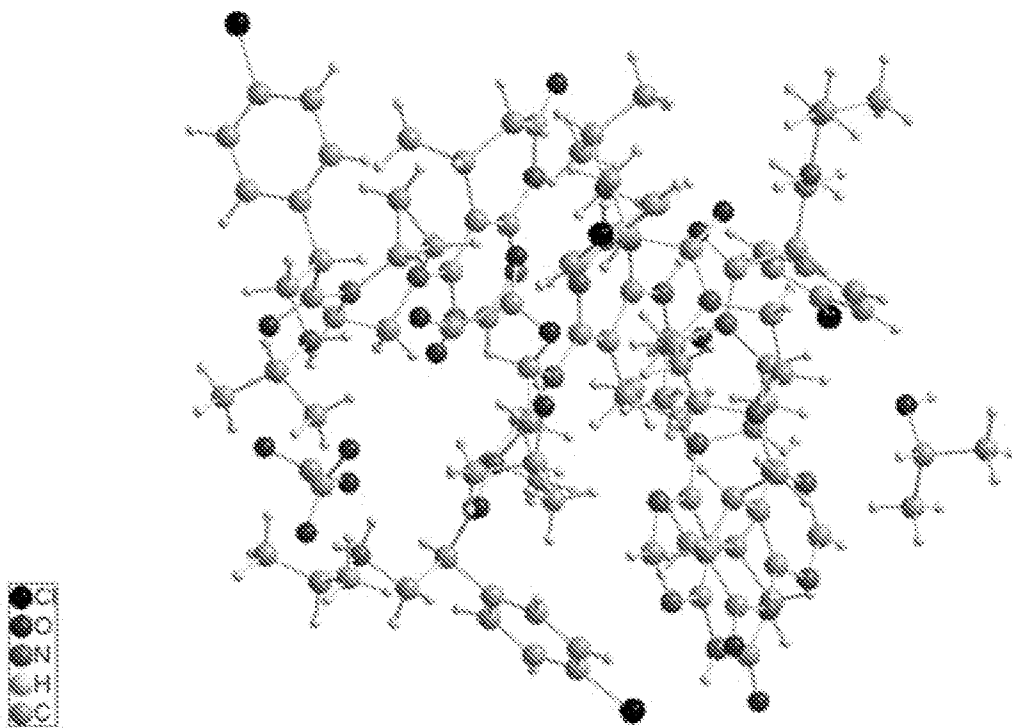


图 2

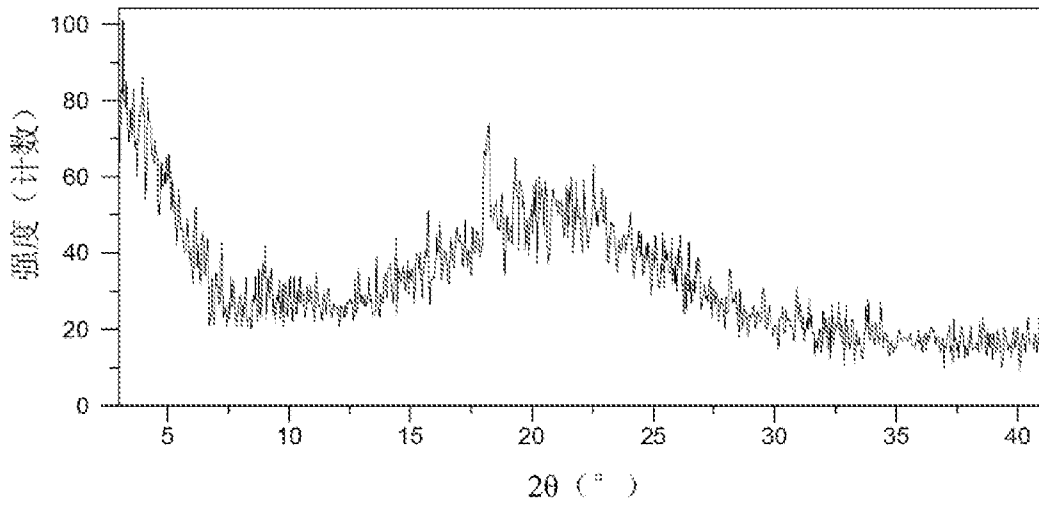


图 3

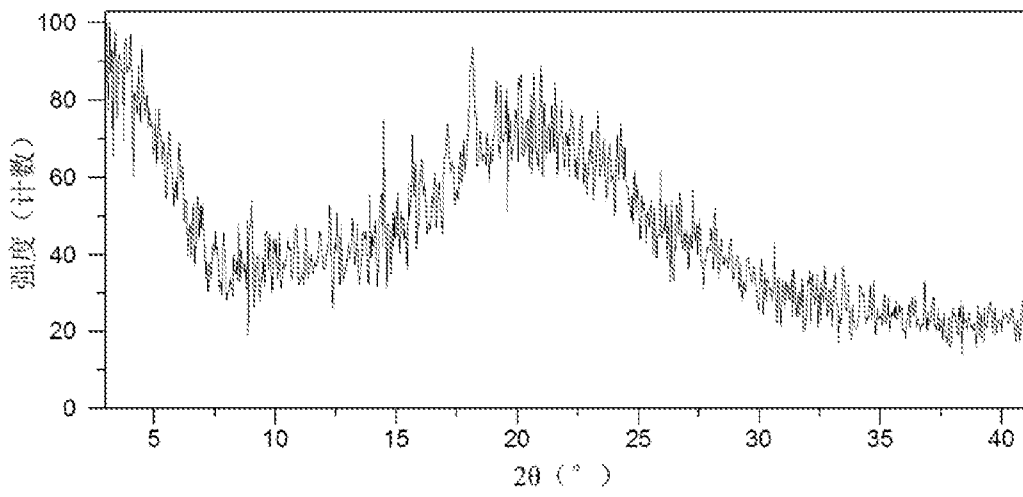


图 4

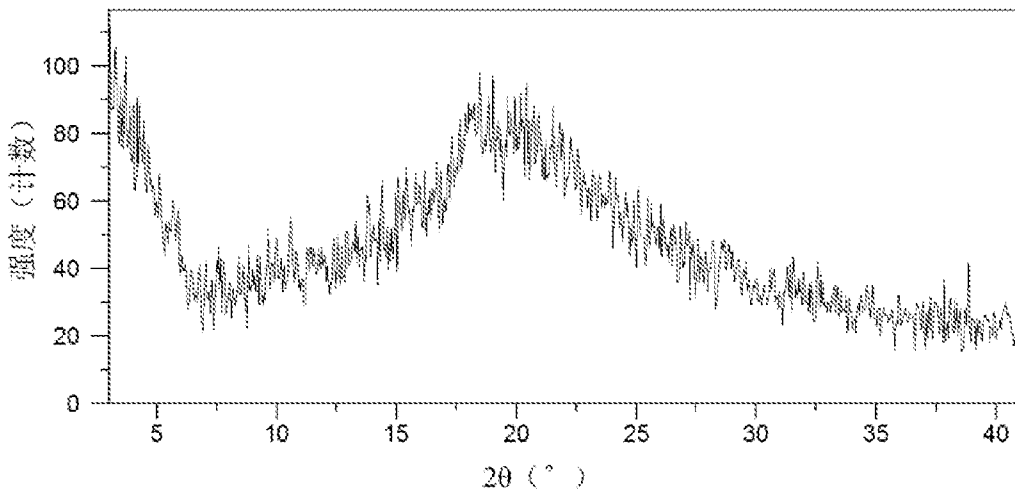


图 5

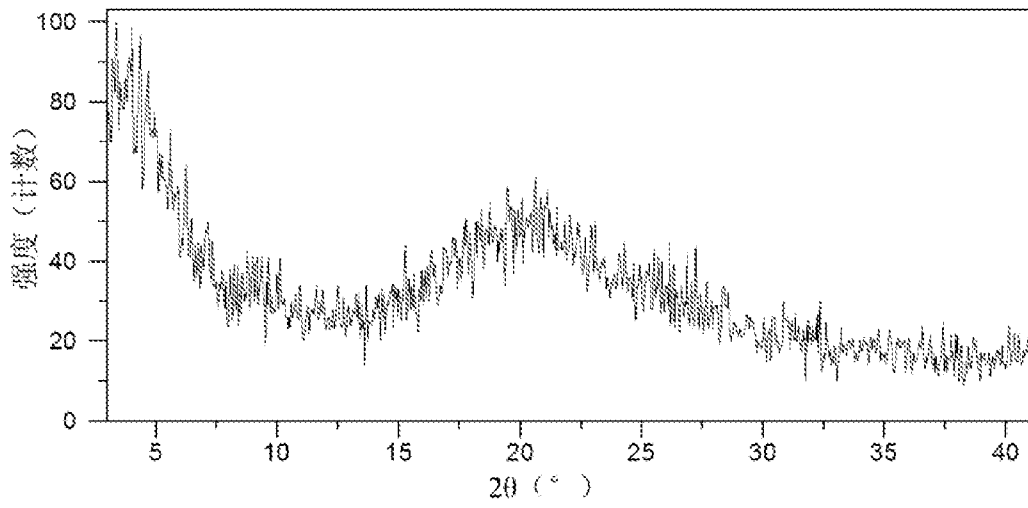


图 6

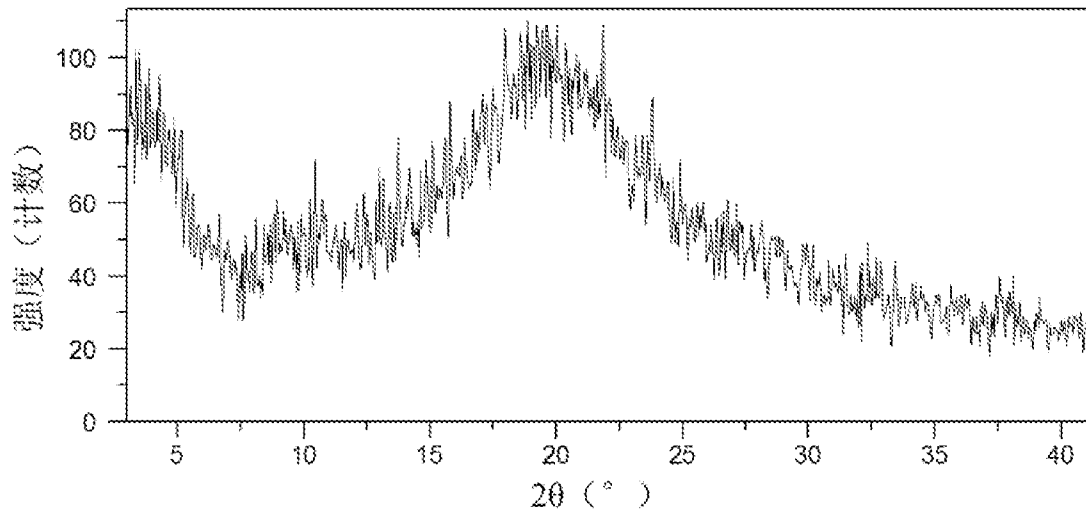


图 7

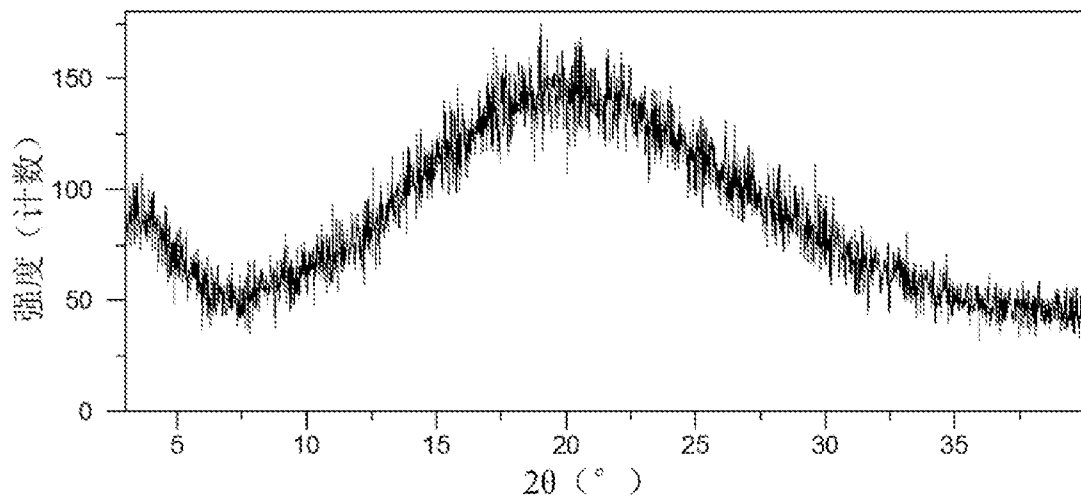


图 8

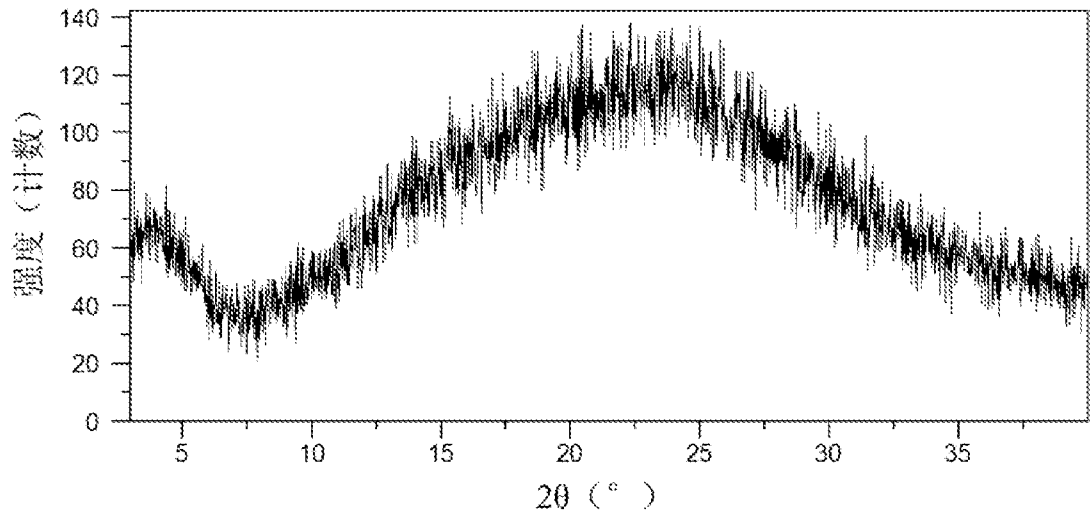


图 9

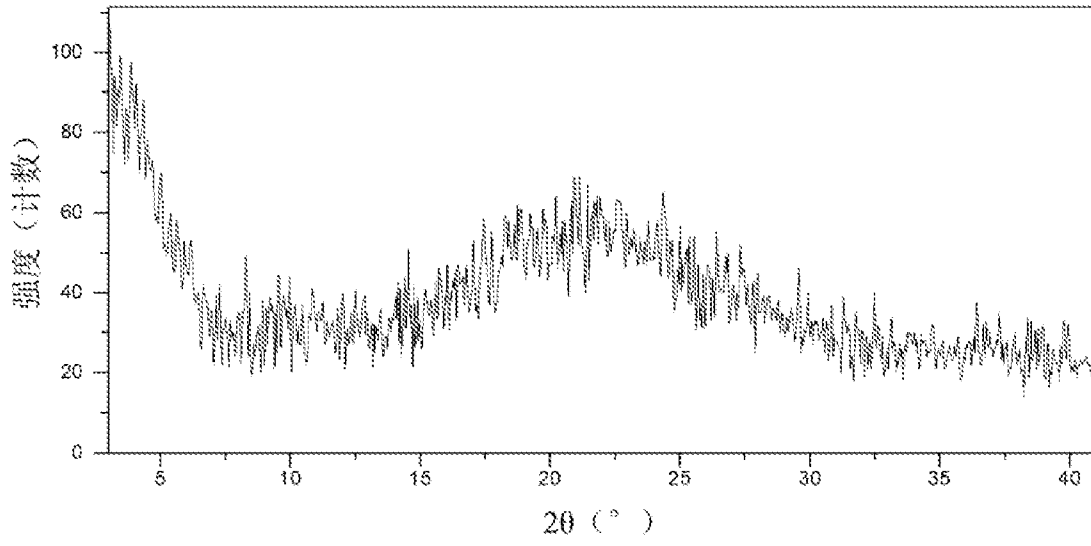


图 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/107815

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, VEN, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, 万方, caplus, marpat, registry: 正大天晴, 马昌友, 田禾, 赵建良, 陈东晖, 吴舰, 徐丹, 朱春霞, 田舟山, 吡啶, 嘧啶酮, 激酶, 癌症, 肿瘤, 蛋白激酶B, AKT, PKB, kinase?, cancer?, tumor?, tumour?, protein kinase B, +pyridin+, +pyramid+		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2020156437 A1 (NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 August 2020 (2020-08-06) description page 14, embodiment 15, experiment 1	1-10, 12, 13 (in part)
A	CN 1882347 A (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 20 December 2006 (2006-12-20) entire document, in particular description page 11 line 27 to page 20 line 12, page 30 line 15 to page 33 line 27	1-10, 12, 13 (in part)
A	CN 102574852 A (ELI LILLY AND COMPANY) 11 July 2012 (2012-07-11) entire document	1-10, 12, 13 (in part)
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 18 August 2021		Date of mailing of the international search report 27 September 2021
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **11,14-15,13**(部分)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The technical solution in claims 11, 14-15, and the technical solution in claim 13 referring to claim 11 relate to methods for treatment of the human body or animal body, and therefore relate to a subject matter under PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/107815

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020156437	A1	06 August 2020	CN	113272304	A	17 August 2021
CN	1882347	A	20 December 2006	NO	20062884	L	18 August 2006
				JP	2007512364	A	17 May 2007
				IL	175221	D0	31 October 2006
				US	2016152576	A9	02 June 2016
				NZ	590160	A	27 July 2012
				US	2010168123	A1	01 July 2010
				RU	2006121990	A	27 December 2007
				AU	2004293026	A1	09 June 2005
				NO	20062884	A	18 August 2006
				IL	208520	D0	30 December 2010
				US	2005130954	A1	16 June 2005
				US	2014148436	A1	29 May 2014
				KR	20070026332	A	08 March 2007
				CN	102786482	A	21 November 2012
				US	8680114	B2	25 March 2014
				IL	175221	A	31 May 2015
				CA	2546754	A1	09 June 2005
				NZ	547327	A	28 August 2009
				KR	101223914	B1	18 January 2013
				AU	2004293026	B2	19 January 2012
				EP	1684694	A2	02 August 2006
				KR	20110137838	A	23 December 2011
				ZA	200604069	B	29 April 2009
				BR	PI0416852	A	27 February 2007
				WO	2005051304	A2	09 June 2005
				ZA	200604069	A	29 April 2009
CN	102574852	A	11 July 2012	EA	201270590	A1	28 September 2012
				JP	2013508382	A	07 March 2013
				US	8436002	B2	07 May 2013
				CA	2778291	A1	28 April 2011
				EA	020151	B1	30 September 2014
				CA	2778291	C	11 February 2014
				KR	20120068941	A	27 June 2012
				EP	2491032	B1	16 April 2014
				AU	2010310786	A1	19 April 2012
				WO	2011050016	A1	28 April 2011
				US	2012149684	A1	14 June 2012
				CN	102574852	B	25 June 2014
				JP	5581390	B2	27 August 2014
				AU	2010310786	B2	27 March 2014
				MX	2012004780	A	23 August 2012
				KR	101398268	B1	23 May 2014
				ES	2465094	T3	05 June 2014
				EP	2491032	A1	29 August 2012
				BR	112012011328	A2	22 November 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/107815

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNTXT, VEN, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, 万方, caplus, marpat, registry:正大天晴, 马昌友, 田禾, 赵建良, 陈东晖, 吴舰, 徐丹, 朱春霞, 田舟山, 吡啶, 嘧啶酮, 激酶, 癌症, 肿瘤, 蛋白激酶B, AKT, PKB, kinase?, cancer?, tumor?, tumour?, protein kinase B, +pyridin+, +pyramid+</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2020156437 A1 (南京正大天晴制药有限公司) 2020年 8月 6日 (2020 - 08 - 06) 说明书第14页, 实施例15, 实验例1</td> <td>1-10, 12, 13 (部分)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1882347 A (阿雷生物药品公司) 2006年 12月 20日 (2006 - 12 - 20) 全文, 尤其是说明书第11页第27行至第20页第12行, 第30页第15行至第33页第27行</td> <td>1-10, 12, 13 (部分)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102574852 A (伊莱利利公司) 2012年 7月 11日 (2012 - 07 - 11) 全文</td> <td>1-10, 12, 13 (部分)</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2020156437 A1 (南京正大天晴制药有限公司) 2020年 8月 6日 (2020 - 08 - 06) 说明书第14页, 实施例15, 实验例1	1-10, 12, 13 (部分)	A	CN 1882347 A (阿雷生物药品公司) 2006年 12月 20日 (2006 - 12 - 20) 全文, 尤其是说明书第11页第27行至第20页第12行, 第30页第15行至第33页第27行	1-10, 12, 13 (部分)	A	CN 102574852 A (伊莱利利公司) 2012年 7月 11日 (2012 - 07 - 11) 全文	1-10, 12, 13 (部分)
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	WO 2020156437 A1 (南京正大天晴制药有限公司) 2020年 8月 6日 (2020 - 08 - 06) 说明书第14页, 实施例15, 实验例1	1-10, 12, 13 (部分)												
A	CN 1882347 A (阿雷生物药品公司) 2006年 12月 20日 (2006 - 12 - 20) 全文, 尤其是说明书第11页第27行至第20页第12行, 第30页第15行至第33页第27行	1-10, 12, 13 (部分)												
A	CN 102574852 A (伊莱利利公司) 2012年 7月 11日 (2012 - 07 - 11) 全文	1-10, 12, 13 (部分)												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 8月 18日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 9月 27日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>吴永英</p> <p>电话号码 86-(20)-28950515</p>												

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 11, 14-15, 13(部分)
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求11, 14-15的技术方案，以及权利要求13引用权利要求11的技术方案，涉及处置人体或动物体的治疗方法，属于专利合作条约实施细则第39.1(iv)规定的情形。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/107815

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020156437	A1	2020年 8月 6日	CN	113272304	A	2021年 8月 17日
CN	1882347	A	2006年 12月 20日	NO	20062884	L	2006年 8月 18日
				JP	2007512364	A	2007年 5月 17日
				IL	175221	D0	2006年 10月 31日
				US	2016152576	A9	2016年 6月 2日
				NZ	590160	A	2012年 7月 27日
				US	2010168123	A1	2010年 7月 1日
				RU	2006121990	A	2007年 12月 27日
				AU	2004293026	A1	2005年 6月 9日
				NO	20062884	A	2006年 8月 18日
				IL	208520	D0	2010年 12月 30日
				US	2005130954	A1	2005年 6月 16日
				US	2014148436	A1	2014年 5月 29日
				KR	20070026332	A	2007年 3月 8日
				CN	102786482	A	2012年 11月 21日
				US	8680114	B2	2014年 3月 25日
				IL	175221	A	2015年 5月 31日
				CA	2546754	A1	2005年 6月 9日
				NZ	547327	A	2009年 8月 28日
				KR	101223914	B1	2013年 1月 18日
				AU	2004293026	B2	2012年 1月 19日
				EP	1684694	A2	2006年 8月 2日
				KR	20110137838	A	2011年 12月 23日
				ZA	200604069	B	2009年 4月 29日
				BR	PI0416852	A	2007年 2月 27日
				WO	2005051304	A2	2005年 6月 9日
				ZA	200604069	A	2009年 4月 29日
CN	102574852	A	2012年 7月 11日	EA	201270590	A1	2012年 9月 28日
				JP	2013508382	A	2013年 3月 7日
				US	8436002	B2	2013年 5月 7日
				CA	2778291	A1	2011年 4月 28日
				EA	020151	B1	2014年 9月 30日
				CA	2778291	C	2014年 2月 11日
				KR	20120068941	A	2012年 6月 27日
				EP	2491032	B1	2014年 4月 16日
				AU	2010310786	A1	2012年 4月 19日
				WO	2011050016	A1	2011年 4月 28日
				US	2012149684	A1	2012年 6月 14日
				CN	102574852	B	2014年 6月 25日
				JP	5581390	B2	2014年 8月 27日
				AU	2010310786	B2	2014年 3月 27日
				MX	2012004780	A	2012年 8月 23日
				KR	101398268	B1	2014年 5月 23日
				ES	2465094	T3	2014年 6月 5日
				EP	2491032	A1	2012年 8月 29日
				BR	112012011328	A2	2016年 11月 22日