



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114206894 B

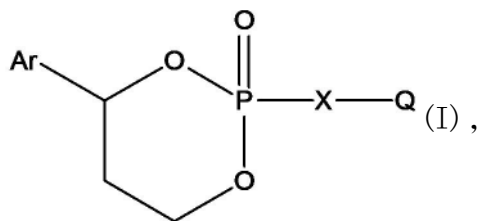
(45) 授权公告日 2025. 01. 14

(21) 申请号 202080055995.5	(51) Int. Cl.
(22) 申请日 2020.08.18	<i>C07H 19/06</i> (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 114206894 A	<i>C07H 19/11</i> (2006.01)
(43) 申请公布日 2022.03.18	<i>C07F 9/6574</i> (2006.01)
(66) 本国优先权数据 PCT/CN2019/101782 2019.08.21 CN	<i>A61K 31/7068</i> (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2022.02.07	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/CN2020/109698 2020.08.18	(56) 对比文件
(87) PCT国际申请的公布数据 W02021/032075 EN 2021.02.25	WO 2019120299 A1, 2019.06.27
(73) 专利权人 长春长乘医药科技有限公司 地址 130012 吉林省长春市高新技术产业 开发区硅谷大街3355号超达创业园2 [幢]608号房	WO 0118013 A1, 2001.03.15
(72) 发明人 许茗彦	CN 111655710 A, 2020.09.11
(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任 公司 11021	Mark D. Erion等.Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P450 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver.Journal of the American Chemical Society.2004,第126卷(第16期),第5154-5163 页. Kristiina M. Huttunen等.Towards Metformin Prodrugs.Synthesis.2008,(第22 期),3619-3624 .
专利代理师 关旭颖	审查员 吴铁生
	权利要求书4页 说明书55页 附图8页

(54) 发明名称
可用于递送胺、酰胺和酚的前药平台

(57) 摘要
本发明公开了可用于递送药用活性胺、酰胺和酚的前药平台及其在诊断、预防和/或治疗各种疾病中的用途。与母体药物(例如吉西他滨)相比,本发明的前药尤其是在体内中显示出显著的总体安全性改善(治疗指数(TI)改善)。

1. 一种具有式 (I) 的化合物:



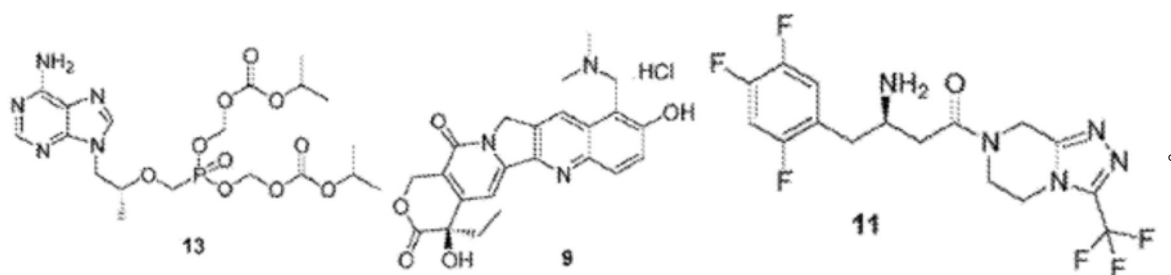
其立体异构体或盐;

其中,

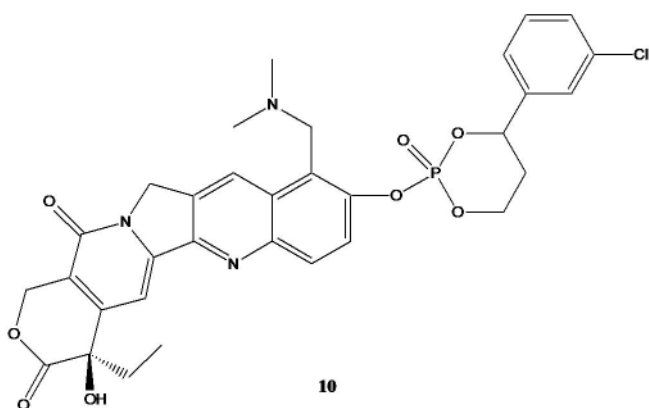
Ar是吡啶基或者是被卤素取代的苯基;

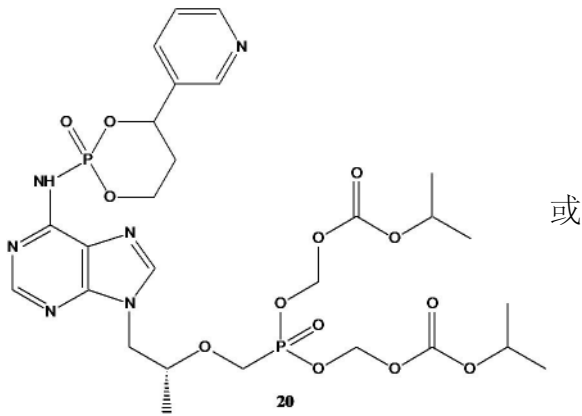
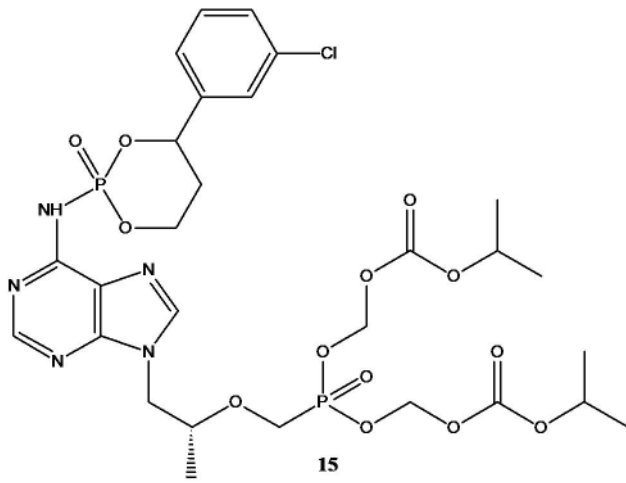
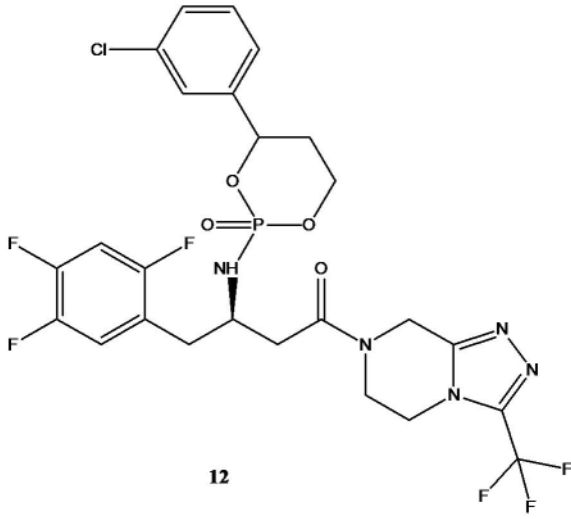
以及

X是-NH-或-O-,并且X和Q是这样的基团,使得H-X-Q一起分别表示具有结构式13的替诺福韦二吡啶酯、具有结构式9的拓扑替康或具有结构式11的西他列汀:

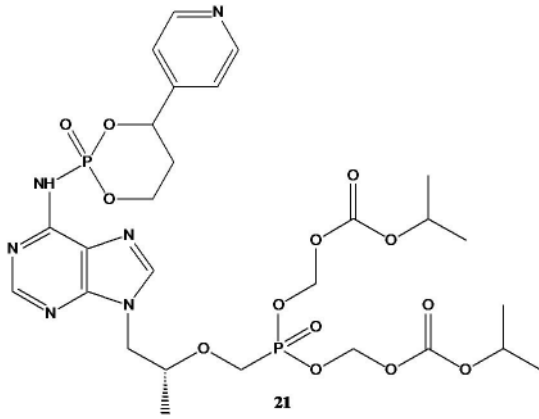


2. 化合物,其选自由以下组成的组:

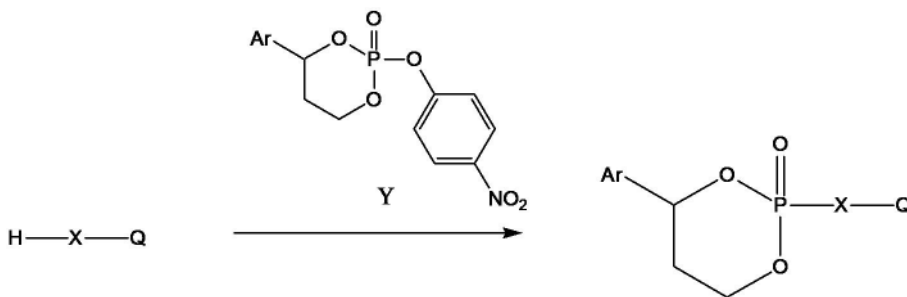




或

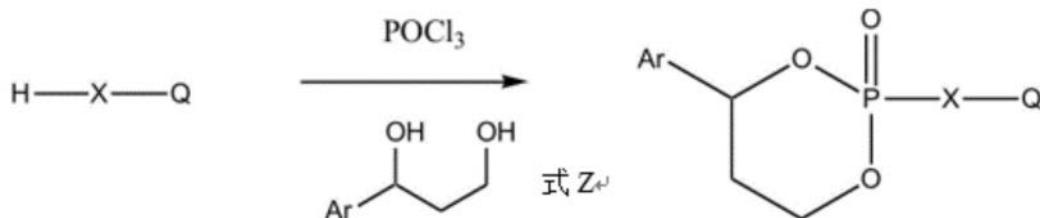


3. 一种用于制备根据权利要求1所述的式(I)的化合物的方法,所述方法包括:必要时在碱和催化剂的存在下将式H-X-Q的化合物与式Y的化合物偶联反应,以获得所述式(I)的化合物,



其中Ar、X和Q是如权利要求1中所定义的。

4. 一种用于制备根据权利要求1所述的式(I)的化合物的方法,所述方法包括:必要时在碱和催化剂的存在下将式H-X-Q的化合物与磷酰三氯反应,随后添加式Z的1,3-丙二醇衍生物进行反应,以获得所述式(I)的化合物,



其中Ar、X和Q是如权利要求1中所定义的。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物在制备用于诊断、预防和/或治疗哺乳动物中的疾病的药剂中的用途。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述疾病选自由以下组成的组:癌症、代谢疾病、病毒感染、免疫疾病、神经系统疾病和血液疾病。

7. 根据权利要求5所述的用途,其中将所述化合物口服或静脉内施用。

8. 根据权利要求5所述的用途,其中所述哺乳动物选自由以下组成的组:人、小鼠、大鼠、兔、仓鼠、豚鼠、猴、狗、猫、猪、绵羊、山羊、牛和马。

9. 根据权利要求5所述的用途,其中所述药剂与其他治疗剂组合使用,所述其他治疗剂选自免疫检查点抑制剂、微管抑制剂、PARP抑制剂、BTK抑制剂、EGFR TK抑制剂和细胞毒性铂剂。

10. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:根据权利要求1或2所述的化合物与药用载体、稀释剂或赋形剂的组合。

可用于递送胺、酰胺和酚的前药平台

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于递送药用活性胺、酰胺和酚的前药平台及其在诊断、预防和/或治疗各种疾病中的用途。另外,本发明涉及吉西他滨(gemcitabine)的含磷前药及其在治疗癌症和病毒感染性疾病中的用途。

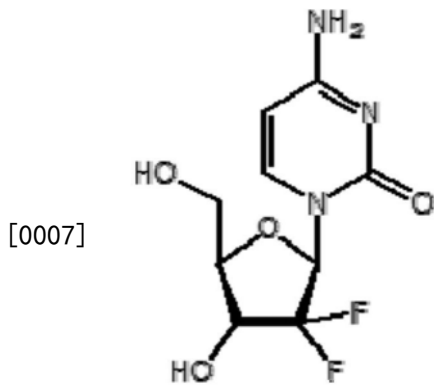
[0002] 发明背景

[0003] 药物(例如吉西他滨)的口服施用可能因其口服生物利用度差而受到限制。Shipley LA.等人,“Metabolism and disposition of gemcitabine, and oncolytic deoxycytidine analog, in mice, mice, and dogs (吉西他滨和溶瘤脱氧胞苷类似物在小鼠、小鼠和狗中的代谢和分布)”. *Drug Metabolism & Disposition*, 1992, 20(6):849-55。另外,口服给药时,药物(例如吉西他滨)可能涉及引起不良的剂量限制性肠道病变,其特征在于贯穿整个肠道长度的粘膜上皮的中度至显著的丧失(萎缩性肠病)。Horton ND等人,“小鼠中单剂量口服吉西他滨的毒性 (Toxicity of single-dose oral gemcitabine in mice)”, 美国癌症研究协会(American Association for Cancer Research), 海报展示(Poster Presentation), 奥兰多(Orlando), FL, 2004年3月27-31日。

[0004] 为了改善治疗窗口,前药通常用于解决临床前候选药物或市场上已有药物的ADMET(吸收、分布、代谢、排泄和毒性)特性和风险。药物发现领域的最新发展已经见证了前药被用于选择性地将活性药物递送至生物靶标所在的所需组织,这可能导致所需组织中的功效增强或非所需组织中的毒性降低。

[0005] 如本领域公知的,肝脏是许多药物和前药的重要靶器官,并且仍然需要开发肝脏靶向药物或前药,其能够允许口服给药、完好地通过肠道而不显著降解并且以可接受的安全性和功效将药用活性剂递送至肝脏中的患病区域。

[0006] 盐酸吉西他滨(2', 2' -二氟-2' -脱氧胞苷盐酸盐)是一种抗肿瘤剂,以 **Gemzar[®]** 销售,用于治疗各种癌症,诸如胰腺癌、乳腺癌和非小细胞肺癌(NSCLC),并且正在评估用于卵巢癌。此外,吉西他滨还可以用于治疗HCV以及作为免疫功能的调节剂(参见美国专利号6,555,518)。在另一个方面,吉西他滨与地西他滨(decitabine)的组合显示出通过与目前用于治疗HIV-1感染的药物机制不同的机制有效地抑制HIV-1 (*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56, 1942-1948)。吉西他滨还表现出针对其他病毒的抗病毒活性,诸如脊髓灰质炎病毒(*ACS Infect. Dis.*, 2017, 3(1), 45-53)、人鼻病毒(*Antiviral Research*, 2017, 145, 6-13)和甲型流感病毒(*J. Biol. Chem.*, 2012, 287(42), 35324-35332)。



吉西他滨

[0008] Gemzar[®] 目前通过静脉内输注施用, 剂量为大约1000至1250mg/m, 持续30分钟, 每周一次, 长达7周, 然后在治疗后休息一周。

[0009] 已经探索了吉西他滨的各种前药和缓释制剂以发现改进。这样的前药和缓释制剂的实例可以在以下文献中找到: WO 04/0412303, “吉西他滨前药、药物组合物及其用途 (Gemcitabine Prodrugs, Pharmaceutical Compositions and Uses Thereof)”, Gallop 等人; WO 98/32762, “吉西他滨衍生物 (Gemcitabine Derivatives)”, Myhren, Finn 等人; WO 02/09768, “治疗性聚酯和聚酰胺 (Therapeutic polyesters and polyamides)”, Uhrich, Kathryn E.; WO 02/76476, “基于取代芳香酸的抗癌剂前药 (Prodrugs of anticancer agents based on substituted aromatic acids)”, Greenwald, Richard m 等人; WO 02/65988, “末端支化聚合接头以及作为前药的聚合物缀合物 (Terminally branched polymeric linkers and polymeric conjugates as prodrug)”, Choe, Yun Hwang 等人。

[0010] 吉西他滨酰胺衍生物在本领域中已被描述为合成吉西他滨的有用中间体 (参见例如 Britton 等人, 美国专利号 5,420,266, 以及 Grindey 等人, 美国专利号 5,464,826), 并且也可用于作用于施用吉西他滨的前药部分。参见例如 Gallop 等人, WO 04/041203。

[0011] 据报道 LY2334737 (吉西他滨的酰胺前药) 是一种口服给药剂 (J. Med. Chem., 2009, 52, 6958-6961)。更重要地, 它已在 I 期人体临床试验中显示出临床益处 (Invest. New Drugs, 2015, 33, 1206-1216, 以及其中引用的参考文献)。然而, 在一些患者中观察到肝毒性, 并且认为可能与胞苷脱氨酶基因 (rs818202) 的遗传多态性有关。

[0012] 肝细胞癌 (HCC) 是一种难以治疗的癌症。吉西他滨与其他抗癌剂 (例如多柔比星 (doxorubicin) 和奥沙利铂 (oxaliplatin)) 的组合在改善总体存活率方面已经显示出有希望的结果 (Am. J. Clin. Oncol., 2012, 35(5), 418-423, 以及其中引用的参考文献), 而总体存活率仍然是 HCC 的最重要的终点。在另一份报告中, 吉西他滨与多西他赛 (docetaxel) 在晚期肝癌患者中显示出显著的抗癌活性 (Cancer Research on Prevention and Treatment, 2012, 39(11), 1369-1372)。此外, 吉西他滨化疗在中晚期肝癌患者中也显示出免疫功能的改善 (Journal of Hainan Medical University, 2016, 22(17), 2029-2031), 这应使得吉西他滨成为与免疫肿瘤学产品 (诸如检查点抑制剂 PD-1、PD-L1、CTLA4 抗体) 的联合疗法的潜在合作伙伴。

[0013] 吉西他滨的肝脏靶向前药将选择性地 将吉西他滨活性代谢产物递送至肝脏, 并且由此可用于治疗肝癌。因此, 需要开发吉西他滨的肝脏靶向前药, 其能够允许口服给药、完

好地通过肠道而不显著降解并且以可接受的安全性和功效将药用活性剂递送至肝脏中的患病区域。

[0014] 吉西他滨的肝脏靶向前药的口服递送也可以作为单一疗法或作为联合疗法的一部分用于治疗其他实体瘤(诸如肺癌、胰腺癌、结肠癌、前列腺癌、乳腺癌等)。例如,吉西他滨与结合白蛋白的紫杉醇的组合作为晚期胰腺癌患者的一线疗法显示出明显的治疗益处,其中DCR为77.8%;PFS和OS分别为5个月和8个月(Chinese Clinical Oncology,2016,21(7),642-645)。

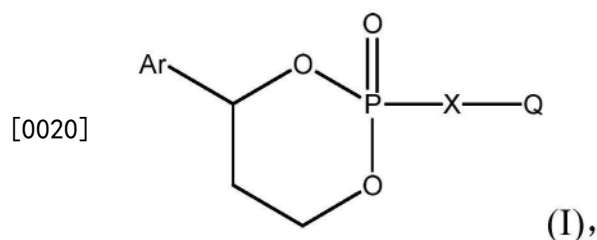
[0015] 发明概述

[0016] 经过大量工作,我们惊奇地发现根据本发明的环状磷酸酯/酰胺可以在体内递送药用活性芳族胺、酰胺和酚(包括吉西他滨),这可以实现静脉内(i.v.)药物的口服递送或者选择性地含有胺、酰胺或酚的活性药物递送至肝脏。这样的前药可以保护活性药物通过胃肠道(GI)并且到达肝脏,并且一旦在肝脏内活化,活性药物就可以到达生物学靶点所在的其他组织。

[0017] 这些前药基本上完好地通过胃肠道并且在肝脏内转化为活性药物,从而最大程度地减少胃肠道、肝脏和血浆中潜在地不希望有的代谢产物的形成。例如,发现吉西他滨的N-磷酰胺前药在口服后将dFdC递送至肝脏,但是与吉西他滨本身(静脉内或口服给药)相比生成显著较低水平的dFdU(在肝脏和血浆两者中),这应理解为与吉西他滨相比毒性小得多,同时当口服或静脉内施用保持适当的功效和安全性。

[0018] 因此,本发明旨在提供一种新的前药平台,以在体内递送含有芳族胺、酰胺或酚的药物,其能够口服或静脉内给予并且具有潜在的组织选择性(诸如肝脏选择性)。当口服给予前药时,它们基本上完好地穿过肠道进入门静脉血流,与母体药物相比具有更少的胃肠道毒性和更好的生物利用度,同时在较低剂量下保持母体药物的功效。因此,这些前药不仅可以使活性药物递送至肝脏,而且可以到达其他器官,因为离开肝脏的血液会将活性药物带入其他器官中。预期除了治疗肝脏相关疾病以外,这些含磷前药还可以用于治疗其他器官/组织的疾病。

[0019] 根据本发明的第一方面,提供了具有式(I)的化合物:



[0021] 其立体异构体、盐、水合物、溶剂化物或它们的晶型;

[0022] 其中,

[0023] Ar独立地选自自由任选取代的芳基和杂芳基组成的组;

[0024] X独立地选自-NR' -、-O-、-S-、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基,优选地条件是当X是-O-时,Q必须是芳族或杂芳族基团;

[0025] R' 独立地选自自由以下组成的组:氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;以及

[0026] Q是这样的基团,使得H-X-Q一起表示药用活性剂(药物)或其前药,并且优选地所

述药用活性剂是化合物,所述化合物具有至少一个游离(芳族)胺、酰胺或酚基团(H-X),其可以反应以获得式(I)的化合物,尤其是形成X部分。

[0027] 在本发明的第一方面的一个优选实施方案中,Ar是任选取代的苯基,优选地3-氯苯基,或任选取代的吡啶基,优选地3-吡啶基和4-吡啶基。

[0028] 在本发明的第一方面的另一个优选实施方案中,X是-NR',并且R'是氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基。

[0029] 在本发明的第一方面的另一个优选实施方案中,X是-O-或-S-。

[0030] 在本发明的第一方面的另一个优选实施方案中,Q是这样的基团,使得H-X-Q一起表示用于诊断、预防和/或治疗疾病的药用活性剂,所述疾病选自自由以下组成的组:癌症、代谢疾病、病毒感染、免疫疾病、神经系统疾病和血液疾病,并且优选地H-X-Q一起表示吉西他滨、替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、二甲双胍(metformin)、拓扑替康(topotecan)、恩他卡朋(entacapone)、硝苳卡朋(nebicapone)、PARP抑制剂(诸如卢卡帕尼(rucaparib)、帕米帕利(pamiparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)、奥拉帕尼(olaprib)、维利帕尼(veliparib)、HY-14478和HY-102035)、HIF-PHD抑制剂(诸如罗沙司他(roxadustat)和HY-101023)、吡格列酮(pioglitazone)、西他列汀(sitagliptin)、乐伐替尼(lenvatinib)、TLR7激动剂(诸如HY-103039和GS-9620)、STING激动剂(诸如HY-19711、HY-103665和HY-123943)、EP4拮抗剂(诸如HY-42794、格拉匹纶(grapiprant)、HY-111539、HY-112152、HY-10413、HY-50901、HY-10797和HY-103088)或阿帕替尼(apatinib)。

[0031] 在本发明的第一方面的另一个优选实施方案中,根据式(I)的化合物选自自由以下组成的组:

[0032] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-4-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0033] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-3-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0034] 4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0035] 4-((4-(3-溴苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0036] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((4-(3-氟苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0037] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((4-(4-甲氧基苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;以及

[0038] 特戊酸((2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯;

[0039] 异丁酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0040] 乙酸((2R,3R,5R)-3-乙酰氧基-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟四氢呋喃-2-基)甲酯;

[0041] 丙酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)

氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((丙酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0042] 2-甲氧基乙酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((2-甲氧基乙酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0043] 1-(4-argio-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0044] 4-((4-argio-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-((2RS,3R,4SR,5RS)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0045] 缬氨酸((2RS,3SR,4R,5RS)-5-(4-((4-argio-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲酯;

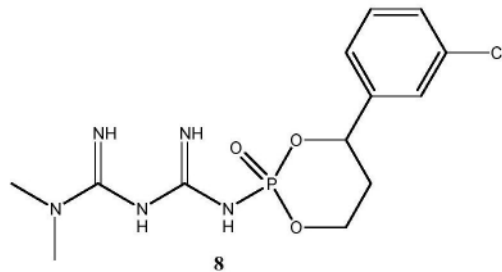
[0046] (Z)-3-((1-(4-argio-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)-5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)-6-((Z)-亚苄基)哌嗪-2,5-二酮;

[0047] (Z)-1-(4-argio-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)-3-((Z)-亚苄基)-6-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

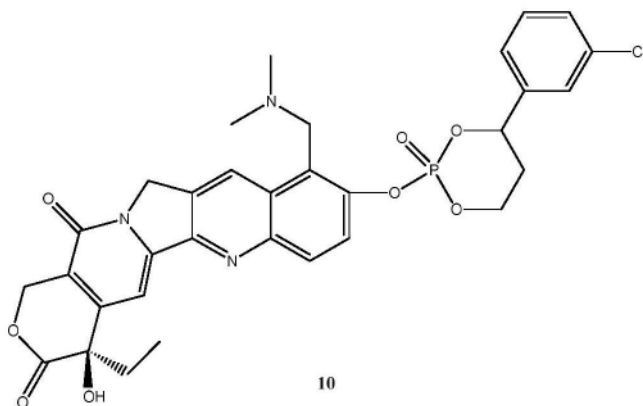
[0048] 特戊酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((特戊酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;以及

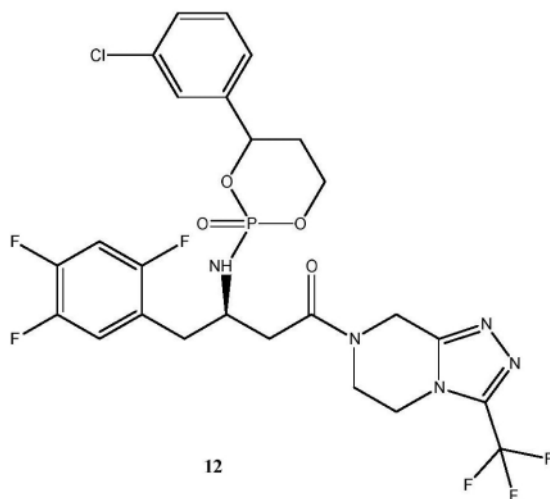
[0049] (2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((异丙氧基羰基氧基)甲基)四氢呋喃-3-基碳酸异丙酯,

[0050] 选自以下的化合物:

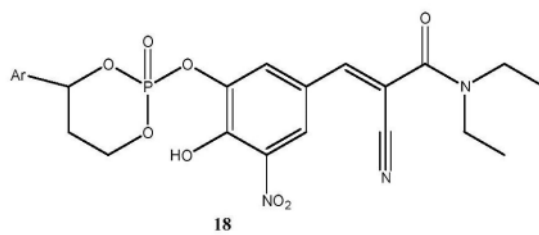
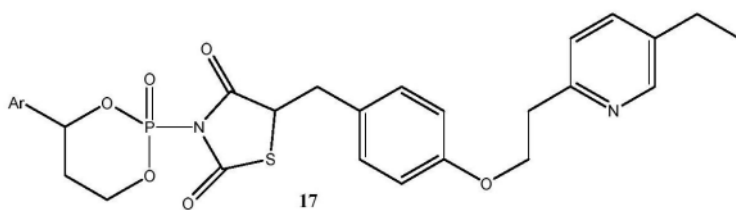
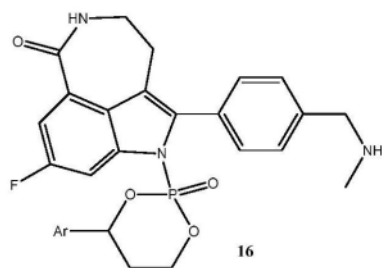
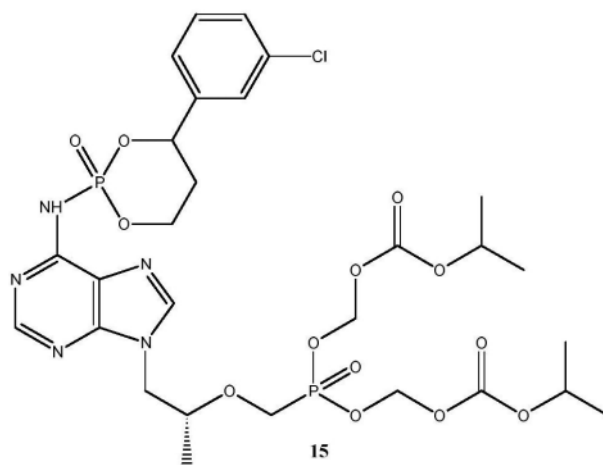


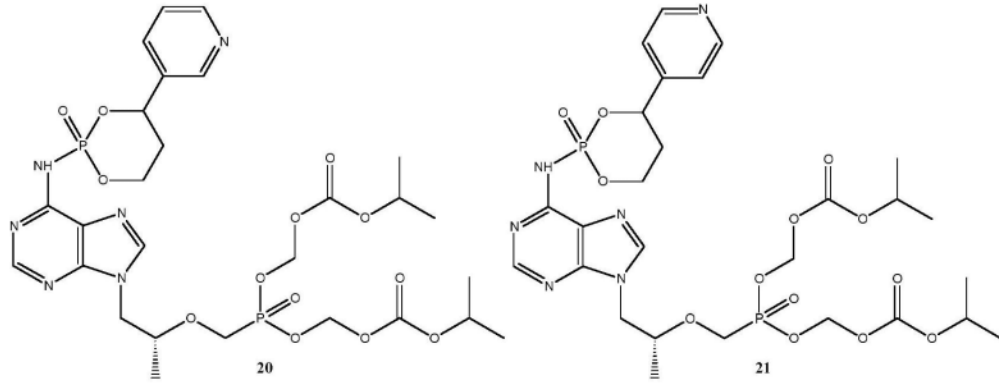
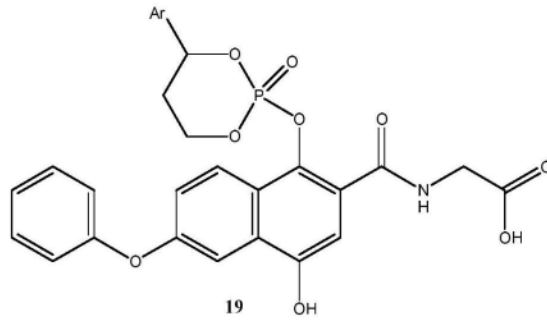
[0051]



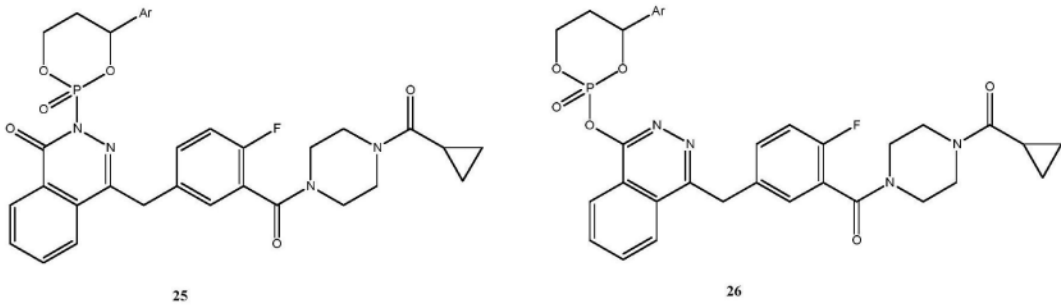
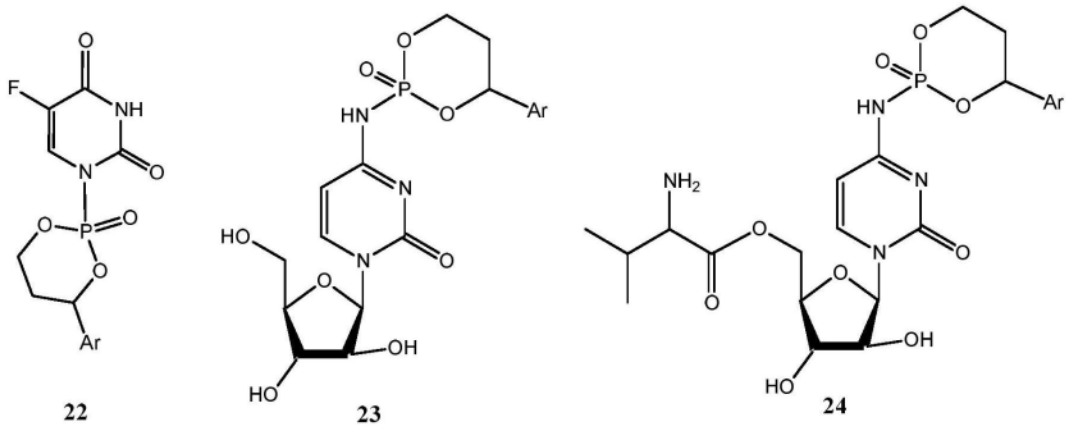


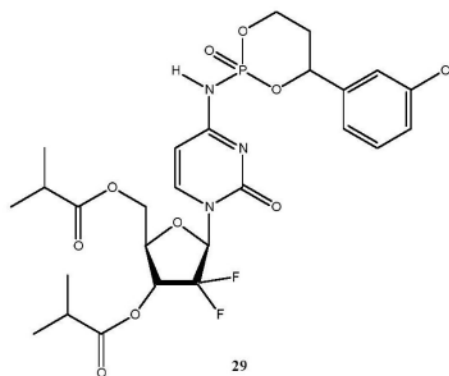
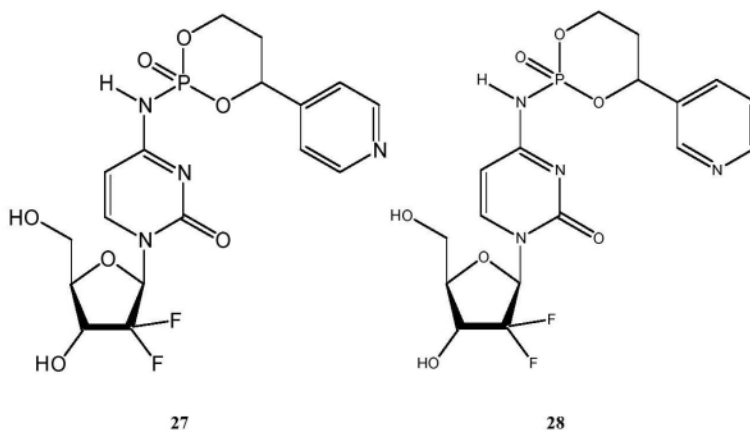
[0052]



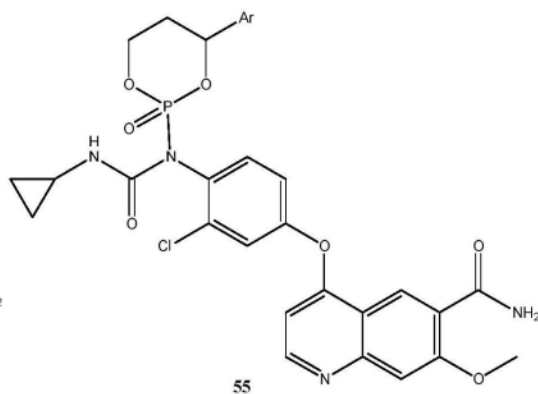
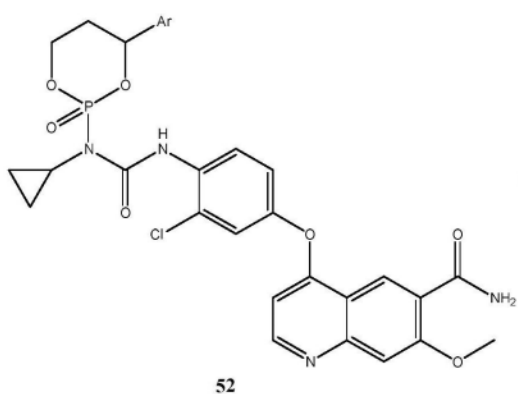
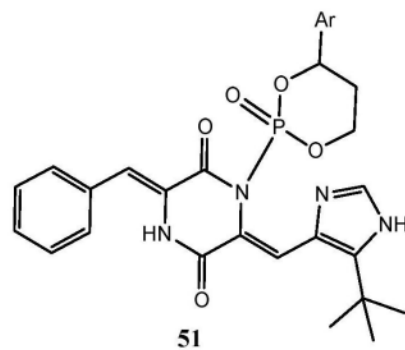
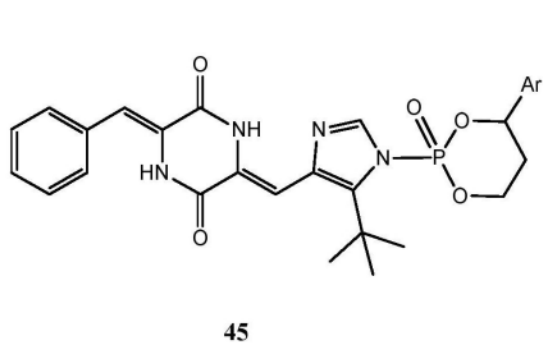


[0053]

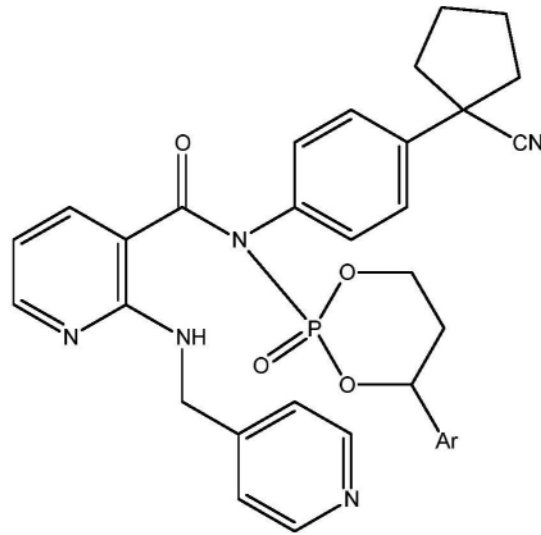




[0054]

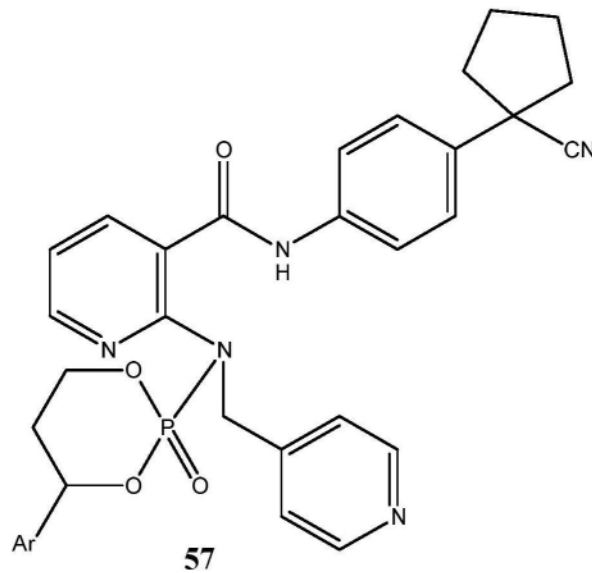


[0055] 以及,

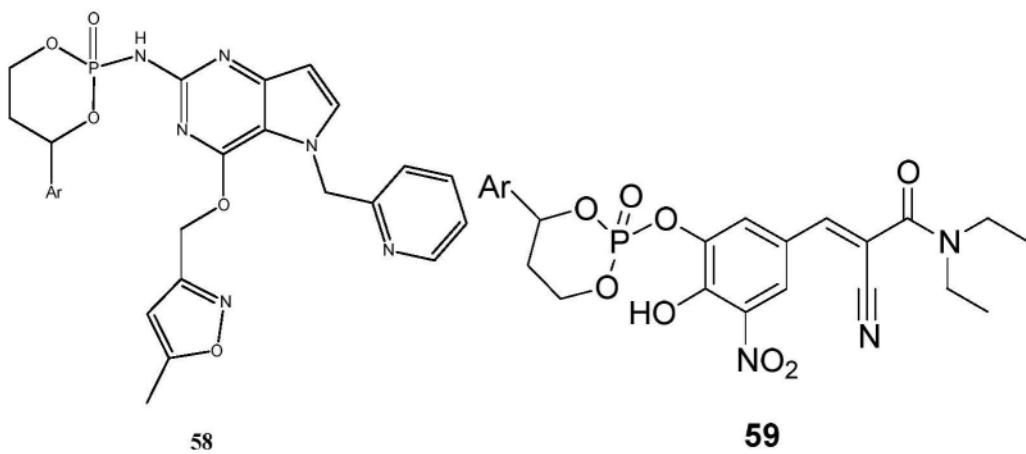


56

[0056]

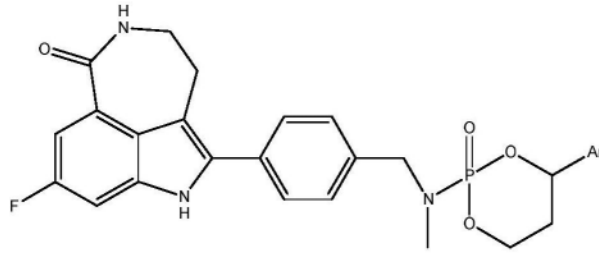


57

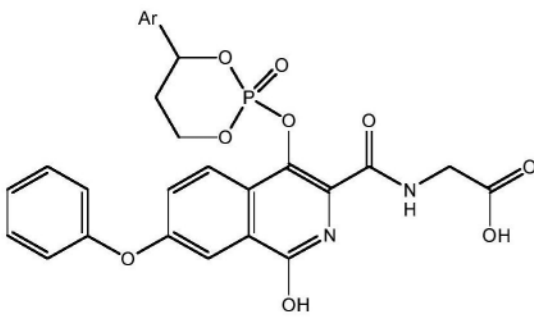


58

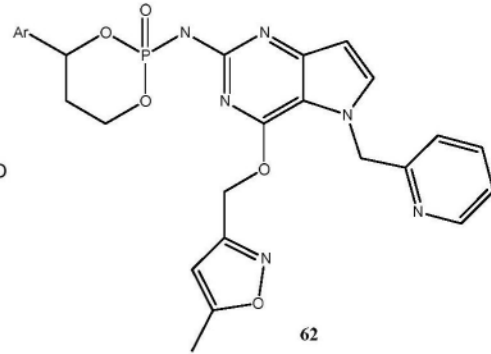
59



60

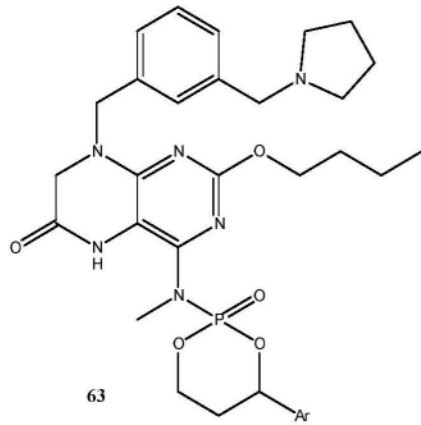


61

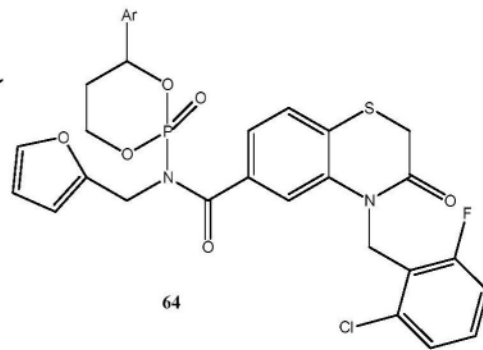


62

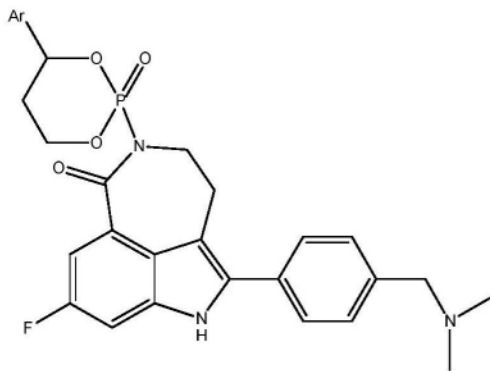
[0057]



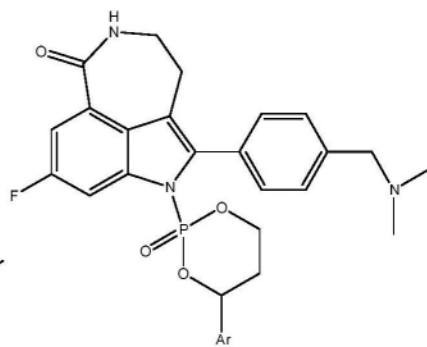
63



64

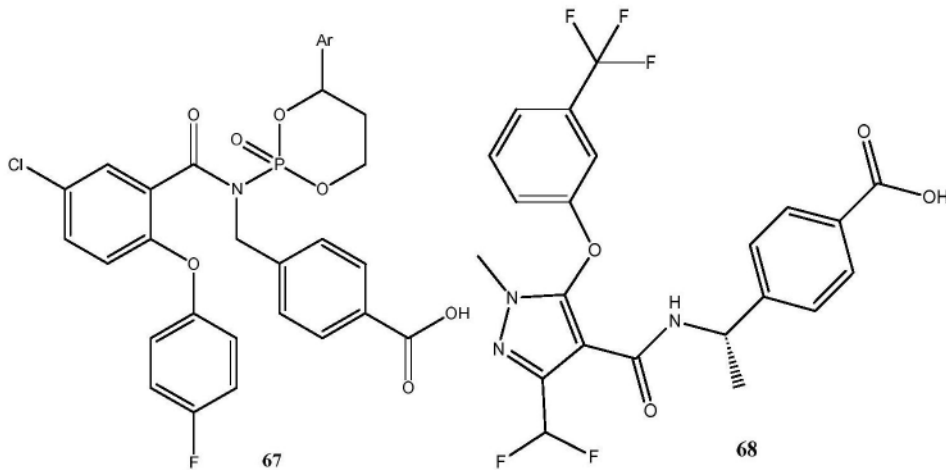


65



66

[0058]



[0059] 其中Ar是如本文中所定义的。

[0060] 本发明的另一个方面提供了一种用于诊断、预防和/或治疗哺乳动物中的疾病的方法,所述方法包括向有需要的哺乳动物施用有效量的根据式(I)的化合物。优选地,所述疾病选自自由以下组成的组:癌症、代谢疾病、病毒感染、免疫疾病、神经系统疾病和血液疾病,并且将化合物口服或静脉内施用,并且优选地哺乳动物选自自由以下组成的组:人、小鼠、大鼠、兔、仓鼠、豚鼠、猴、狗、猫、猪、绵羊、山羊、牛和马。最优选地,药用活性剂是吉西他滨、替诺福韦二吡呋酯、二甲双胍、拓扑替康、恩他卡朋、硝苄卡朋、PARP抑制剂(诸如卢卡帕尼、帕米帕利、他拉唑帕尼、奥拉帕尼、维利帕尼、HY-14478和HY-102035)、HIF-PHD抑制剂(诸如罗沙司他和HY-101023)、吡格列酮、西他列汀、乐伐替尼、TLR7激动剂(诸如HY-103039和GS-9620)、STING激动剂(诸如HY-19711、HY-103665和HY-123943)、EP4拮抗剂(诸如HY-42794、格拉匹纶、HY-111539、HY-112152、HY-10413、HY-50901、HY-10797和HY-103088)或阿帕替尼。

[0061] 本发明还提供了根据式(I)的化合物在制备用于诊断、预防和/或治疗哺乳动物中的疾病的药剂中的用途。优选地,疾病选自自由以下组成的组:癌症、代谢疾病、病毒感染、免疫疾病、神经系统疾病和血液疾病,并且将化合物口服或静脉内施用,并且优选地哺乳动物选自自由以下组成的组:人、小鼠、大鼠、兔、仓鼠、豚鼠、猴、狗、猫、猪、绵羊、山羊、牛和马。最优选地,药用活性剂是吉西他滨、替诺福韦二吡呋酯、二甲双胍、拓扑替康、恩他卡朋、硝苄卡朋、PARP抑制剂(诸如卢卡帕尼、帕米帕利、他拉唑帕尼、奥拉帕尼、维利帕尼、HY-14478和HY-102035)、HIF-PHD抑制剂(诸如罗沙司他和HY-101023)、吡格列酮、西他列汀、乐伐替尼、TLR7激动剂(诸如HY-103039和GS-9620)、STING激动剂(诸如HY-19711、HY-103665和HY-123943)、EP4拮抗剂(诸如HY-42794、格拉匹纶、HY-111539、HY-112152、HY-10413、HY-50901、HY-10797和HY-103088)或阿帕替尼。

[0062] 本发明进一步提供了根据式(I)的化合物在制备用于诊断、预防和/或治疗哺乳动物中的疾病的药剂中的用途。优选地,疾病选自自由以下组成的组:癌症、代谢疾病、病毒感染、免疫疾病、神经系统疾病和血液疾病,并且将化合物口服或静脉内施用,并且优选地哺乳动物选自自由以下组成的组:人、小鼠、大鼠、兔、仓鼠、豚鼠、猴、狗、猫、猪、绵羊、山羊、牛和马。最优选地,药用活性剂是吉西他滨、替诺福韦二吡呋酯、二甲双胍、拓扑替康、恩他卡朋、硝苄卡朋、PARP抑制剂(诸如卢卡帕尼、帕米帕利、他拉唑帕尼、奥拉帕尼、维利帕尼、HY-14478和HY-102035)、HIF-PHD抑制剂(诸如罗沙司他和HY-101023)、吡格列酮、西他列汀、乐

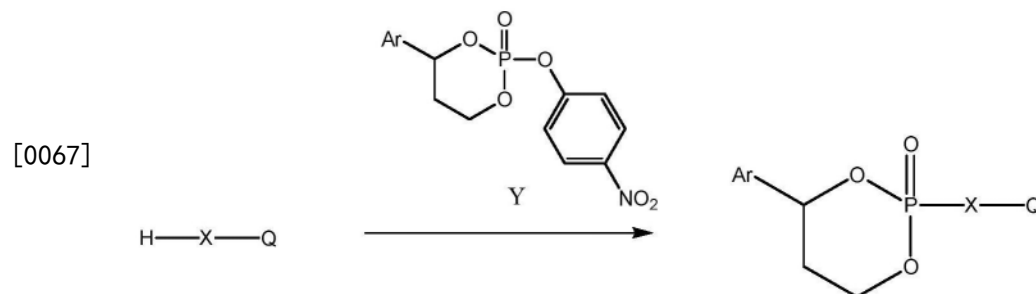
伐替尼、TLR7激动剂(诸如HY-103039和GS-9620)、STING激动剂(诸如HY-19711、HY-103665和HY-123943)、EP4拮抗剂(诸如HY-42794、格拉匹纶、HY-111539、HY-112152、HY-10413、HY-50901、HY-10797和HY-103088)或阿帕替尼。

[0063] 本发明进一步提供了一种根据式(I)的化合物,其用于诊断、预防和/或治疗哺乳动物中的疾病。优选地,疾病选自自由以下组成的组:癌症、代谢疾病、病毒感染、免疫疾病、神经系统疾病和血液疾病,并且将化合物口服或静脉内施用,并且优选地哺乳动物选自自由以下组成的组:人、小鼠、大鼠、兔、仓鼠、豚鼠、猴、狗、猫、猪、绵羊、山羊、牛和马。最优选地,药用活性剂是吉西他滨、替诺福韦二吡呋酯、二甲双胍、拓扑替康、恩他卡朋、硝苄卡朋、PARP抑制剂(诸如卢卡帕尼、帕米帕利、他拉唑帕尼、奥拉帕尼、维利帕尼、HY-14478和HY-102035)、HIF-PHD抑制剂(诸如罗沙司他和HY-101023)、吡格列酮、西他列汀、乐伐替尼、TLR7激动剂(诸如HY-103039和GS-9620)、STING激动剂(诸如HY-19711、HY-103665和HY-123943)、EP4拮抗剂(诸如HY-42794、格拉匹纶、HY-111539、HY-112152、HY-10413、HY-50901、HY-10797和HY-103088)或阿帕替尼。

[0064] 本发明进一步提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含根据式(I)的化合物与药用载体、稀释剂或赋形剂的组合。

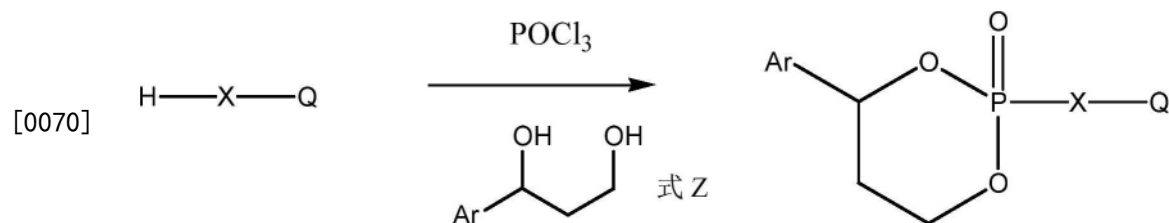
[0065] 本发明的另一个方面提供了一种制备药物组合物的方法,所述方法包括将根据式(I)的化合物与药用载体、稀释剂或赋形剂组合的步骤。

[0066] 另外,本发明还提供了一种用于制备式(I)的化合物的方法,所述方法包括必要时在碱和催化剂的存在下将式H-X-Q的化合物与式Y的化合物偶联反应,以获得式(I)的化合物,



[0068] 其中Ar、X和Q是如本文中所定义的。

[0069] 备选地,式(I)的化合物可以通过这样的方法制备,所述方法包括必要时在碱和催化剂的存在下在溶剂(例如吡啶)中式H-X-Q的化合物与磷酰三氯反应,随后添加式Z的1,3-丙二醇衍生物以进行反应,以获得式(I)的化合物,



[0071] 本发明的另一个方面提供了一种将药用活性剂递送至哺乳动物(优选地所述哺乳动物的肝脏)的方法,其中所述药用活性剂是如本文中所定义的,并且优选地是具有至少一个游离(芳族)胺、酰胺或酚基团的化合物;并且所述方法包括以下步骤:制备本文中根据式

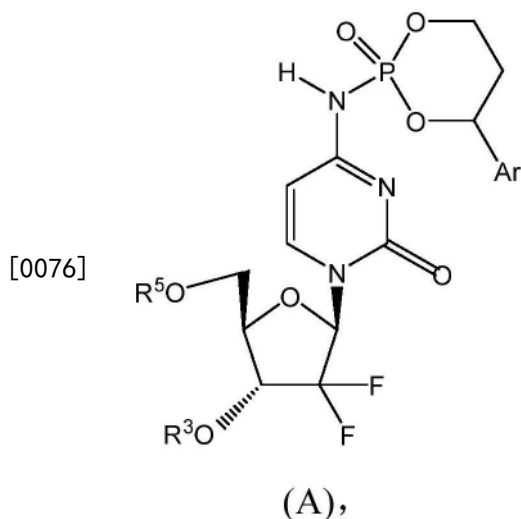
(I)的化合物,并且将根据权利要求1至6中任一项所述的化合物施用至有需要的哺乳动物。

[0072] 优选地,如上定义的药用活性剂适用于治疗肝脏疾病,针对肝脏疾病或靶向肝脏。

[0073] 基于本发明的平台技术,我们发现了吉西他滨的各种新型磷酸酯衍生物作为前药。这些前药基本上完好地通过胃肠(GI)道并且在肝脏内转化为吉西他滨,从而最大程度地减少胃肠道、肝脏和血浆中脱氧二氟尿苷(dFdU)(吉西他滨的主要代谢产物)的形成。与吉西他滨本身(静脉内或口服给药)相比,使用这些含磷前药观察到的显著较低水平的dFdU(在肝脏和血浆两者中)应理解为与吉西他滨相比毒性小得多,同时当口服或静脉内施用时刻保持适当的功效和安全性。

[0074] 因此,本发明旨在提供吉西他滨的新型含磷前药,其能够口服或静脉内给予并且选择性地使吉西他滨活性代谢产物递送至肝脏,同时最大程度地减少dFdU的形成。当口服给予前药时,它们基本上完好地穿过肠道进入门静脉血流,与母体药物(即吉西他滨,又名dFdC)相比具有更少的胃肠道毒性和更好的生物利用度,并且在较低剂量下保持母体药物的功效。因此,这些前药不仅可以使吉西他滨递送至肝脏,而且可以到达其他器官,因为离开肝脏的血液会将吉西他滨带入其他器官中。预期除了治疗肝癌以外,这些含磷的吉西他滨前药还可以用于治疗其他器官(诸如胰腺、肺、前列腺等)的癌症。

[0075] 根据本发明的一个优选方面,提供了一种式(I)的化合物:



[0077] 其立体异构体、盐、水合物、溶剂化物或它们的晶型;

[0078] 其中,

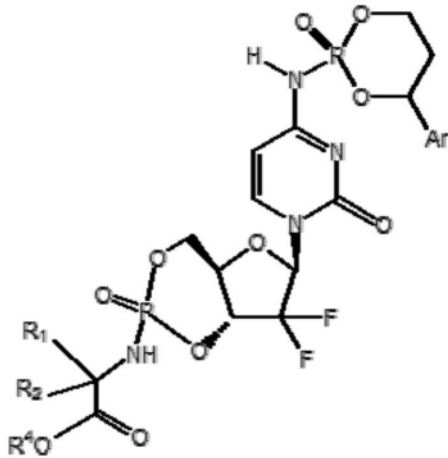
[0079] Ar独立地选自自由任选取代的芳基和杂芳基组成的组;

[0080] R³独立地选自自由以下组成的组:氢、酰基和烷氧基羰基;

[0081] R⁵独立地选自自由以下组成的组:氢、酰基、烷氧基羰基和-PO(OAr') (NH-CR¹R²-CO₂R⁴),

[0082] 或者R³和R⁵一起形成如下所示的环状磷酸酯基团:

[0083]



[0084] 其中

[0085] R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的组:H、烷基和烷基芳基,或者 R^1 和 R^2 一起形成亚烷基链以与它们所连接的C原子一起提供环状体系;

[0086] R^4 选自由以下组成的组:烷基、芳基和烷基芳基;以及

[0087] Ar' 是单环芳环部分或稠合双环芳环部分,所述环部分中的任一者是碳环或杂环并且是任选取代的。

[0088] 在本发明的优选方面的一个优选实施方案中, Ar 是任选取代的苯基,或任选取代的吡啶基,优选地3-吡啶基和4-吡啶基。

[0089] 在本发明的优选方面的另一个优选实施方案中, R^3 是氢或酰基,优选地异丁酰基。

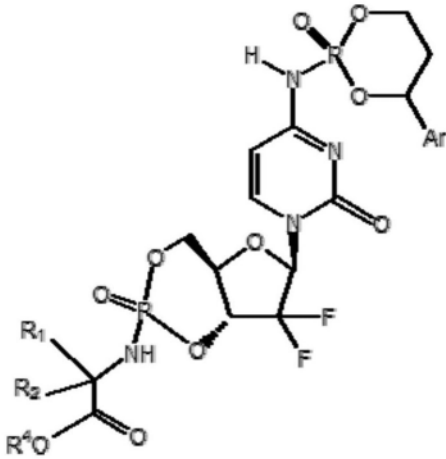
[0090] 在本发明的优选方面的另一个优选实施方案中, R^5 是 $-PO(OAr')(NH-CR^1R^2-CO_2R^4)$, R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基 C_{5-7} 芳基,或者当它们一起形成亚烷基链时,它们连同它们所连接的C原子一起提供 C_{3-8} 碳环脂族环; R^4 选自由以下组成的组: C_{1-16} 伯烷基或仲烷基、 C_{5-7} 碳环芳基和 C_{1-6} 烷基 C_{5-11} 芳基,优选地甲基、乙基或苄基;并且 Ar' 是任选取代的苯基,优选地苯基、 $pCF_3C_6H_4^-$ 、 $pFC_6H_4^-$ 、 $pNO_2C_6H_4^-$ 、 $pClC_6H_4^-$ 和 $oClC_6H_4^-$ 。

[0091] 在本发明的优选方面的另一个优选实施方案中, R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的组:H、甲基、苄基和 $-CH_2CH(CH_3)_2$,或者 R^1 和 R^2 连同它们所连接的C原子一起提供 C_{5-6} 环,优选地戊基环。

[0092] 在本发明的优选方面的另一个优选实施方案中, R^5 是氢、酰基(优选地异丁酰基)或 $-PO(OPh)(NH-CR^1R^2-CO_2R^4)$,其中 Ph 表示苯基, R^1 是H, R^2 是甲基,并且 R^4 是乙基。

[0093] 在本发明的优选方面的另一个优选实施方案中, Ar 是任选取代的苯基或者任选取代的3-吡啶基或4-吡啶基, R^3 是氢或异丁酰基,并且 R^5 是氢或异丁酰基,或者 R^3 和 R^5 一起形成如下所示的环状基团:

[0094]



[0095] 在本发明的优选方面的另一个优选实施方案中,Ar是3-氯苯基、3-吡啶基或4-吡啶基。

[0096] 在本发明的优选方面的另一个优选实施方案中,根据式(A)的化合物选自自由以下组成的组:

[0097] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-4-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0098] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-3-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0099] 4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0100] 4-((4-(3-溴苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0101] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((4-(3-氟苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0102] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((4-(4-甲氧基苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;以及

[0103] 特戊酸((2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯;

[0104] 异丁酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0105] 乙酸((2R,3R,5R)-3-乙酰氧基-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟四氢呋喃-2-基)甲酯;

[0106] 丙酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((丙酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0107] 2-甲氧基乙酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((2-甲氧基乙酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0108] 特戊酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((特戊酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;以

及

[0109] (2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((异丙氧基羰基氧基)甲基)四氢呋喃-3-基碳酸异丙酯。

[0110] 本发明的另一个方面提供了一种治疗哺乳动物中的敏感(susceptible)肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的根据式(A)的化合物。优选地,敏感肿瘤选自自由以下组成的组:T细胞淋巴瘤、软组织肉瘤、胰腺癌、乳腺癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、膀胱癌和肝细胞癌(HCC)。

[0111] 本发明还提供了根据式(A)的化合物在制备用治疗敏感肿瘤的药物中的用途。优选地,敏感肿瘤选自自由以下组成的组:T细胞淋巴瘤、软组织肉瘤、胰腺癌、乳腺癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、膀胱癌和肝细胞癌(HCC)。

[0112] 本发明进一步提供了根据式(A)的化合物,其用于治疗敏感肿瘤。优选地,敏感肿瘤选自自由以下组成的组:T细胞淋巴瘤、软组织肉瘤、胰腺癌、乳腺癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、膀胱癌和肝细胞癌(HCC)。

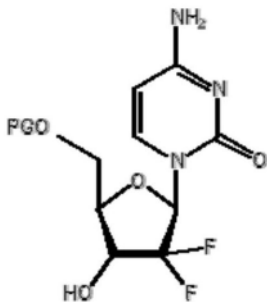
[0113] 本发明进一步提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含根据式(A)的化合物与药用载体、稀释剂或赋形剂的组合。

[0114] 本发明的另一个方面提供了一种制备药物组合物的方法,所述方法包括将根据式(A)的化合物与药用载体、稀释剂或赋形剂组合的步骤。

[0115] 另外,本发明还提供了一种用于制备式(A)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0116] (i) 用合适的保护基团保护吉西他滨的5'-位(5'-OH)以获得式(IV)的化合物,其中PGO表示用于-OH基团的合适保护基团;

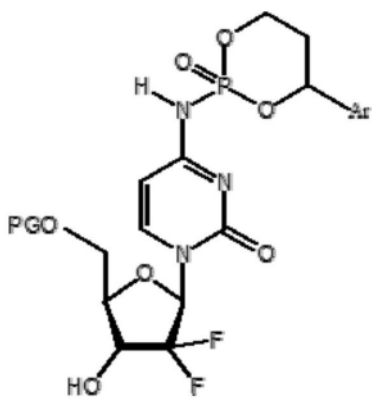
[0117]



(IV)

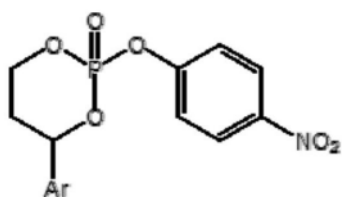
[0118] (ii) 修饰式(IV)的化合物(例如通过使式(IV)的化合物与式(V)的化合物反应)以获得式(III)的化合物(即制备吉西他滨的N-前药),其中Ar是如本文中所定义的;

[0119]



(III)

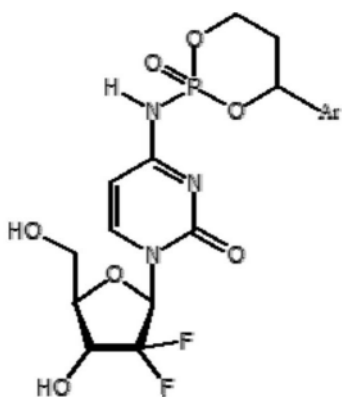
[0120]



(V)

[0121] (iii) 移除吉西他滨的5' -位 (5' -OH) 处的保护基团 (PG) 以获得式 (II) 的化合物;

[0122]

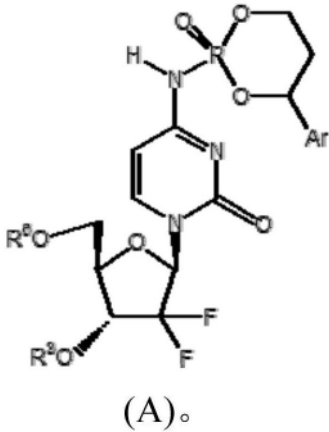


(II)

[0123] 并且, 任选地进一步

[0124] (iv) 在3' -位 (3' -OH) 和/或5' -位 (5' -OH) 处修饰式 (II) 的化合物以获得式 (A) 的化合物, 其中Ar、R³和R⁵是如本文中所定义的

[0125]



(A)。

[0126] 此外,本发明提供了一种治疗哺乳动物中的敏感肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的根据式(A)的化合物与至少一种(优选地一种或两种)溶瘤剂和/或免疫肿瘤剂的组合。

[0127] 优选地,溶瘤剂选自由以下组成的组:5-氟尿嘧啶、氯喹、S-1(组合药物替加氟(tegafur)/吉美嘧啶(gimeracil)/奥替拉西(oteracil),Liu TW等人Lancet Oncol.2016,17:12-4)、长春瑞滨(vinorelbine)、索拉非尼(sorafenib)、艾帕莫泰(elpamotide)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、极光激酶抑制剂(例如MSC1992371A,Investigational New Drugs,2014,32(1),94-103)、EGFR抑制剂(例如厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib))、酪氨酸激酶抑制剂(例如拉帕替尼(lapatinib)、凡德他尼(vandetanib))、拓扑异构酶抑制剂(例如依立替康(irinotecan)、依沙替康(exatecan)、吡啶替康(Indotecan)(LMP400)和因帝米替康(Indimitecan)(LMP776)、白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、姜黄素(curcumin)和放射疗法。

[0128] 优选地,免疫肿瘤剂选自由以下组成的组:检查点抑制剂,PD-1、PD-L1、CTLA-4和VEGF-A抗体。

[0129] 本发明的另一个方面提供了一种治疗哺乳动物中的敏感病毒感染的方法,所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的根据式(A)的化合物。

[0130] 本发明的另一个方面提供了一种用于诊断、预防和/或治疗哺乳动物中的疾病的方法,所述方法包括向有需要的哺乳动物施用有效量的根据本发明的化合物与其他治疗剂的组合,所述其他治疗剂诸如免疫检查点抑制剂、微管抑制剂、PARP抑制剂、BTK抑制剂、EGFR TK抑制剂、细胞毒性铂剂。优选地,疾病选自由以下组成的组:癌症、代谢疾病、病毒感染、免疫疾病、神经系统疾病和血液疾病。

附图说明

[0131] 图1.静脉内施用(等效剂量为15mg/kg吉西他滨)或口服施用(80mg/kg)化合物4后化合物4和吉西他滨(又名dFdC)的血浆暴露;

[0132] 图2.施用化合物4(静脉内,等效剂量为15mg/kg吉西他滨;口服,80mg/kg)和吉西他滨(静脉内,15mg/kg)后2小时dFdC和dFdU的肝脏浓度;

[0133] 图3.施用化合物27和dFdC后化合物27相对于dFdC的组织分布(图中的“mpk”表示mg/kg);

- [0134] 图4.施用化合物27和dFdC后代谢产物dFdU的组织分布;
- [0135] 图5.施用化合物28和dFdC后化合物28相对于dFdC的组织分布;
- [0136] 图6.施用化合物28和dFdC后代谢产物dFdU的组织分布;
- [0137] 图7.静脉内给药dFdC (3mg/kg) 或以30mg/kg口服给药化合物29后小鼠中dFdC和dFdU的肝脏水平 (A:小鼠 (n=3) 中静脉内施用dFdC (3mg/kg) 或口服施用化合物29 (30mg/kg) 后2小时的肝脏dFdC和dFdU水平;B:相对于肝脏dFdU水平的肝脏dFdC水平的治疗指数 (TI));
- [0138] 图8.小鼠中拓扑替康的血浆浓度:在小鼠中以2mg/kg静脉内给药拓扑替康相对于以3mg/kg静脉内给药化合物10 (A:向小鼠 (n=3) 静脉内施用2mg/kg拓扑替康后的血浆拓扑替康暴露;B:向小鼠 (n=3) 静脉内施用3mg/kg化合物10 (等效1mol拓扑替康) 后的血浆化合物10暴露);
- [0139] 图9.小鼠中拓扑替康的血浆浓度:在小鼠中以10mg/kg口服给药拓扑替康相对于以3mg/kg静脉内给药化合物10 (A:向小鼠 (n=3) 口服施用10mg/kg拓扑替康后的血浆拓扑替康暴露;B:向小鼠 (n=3) 静脉内施用3mg/kg化合物10 (等效1mol拓扑替康) 后的血浆化合物10暴露);
- [0140] 图10.施用化合物10和拓扑替康后化合物10相对于拓扑替康的组织分布;以及
- [0141] 图11.施用化合物10和拓扑替康后代谢产物拓扑替康的组织分布。
- [0142] 发明详述
- [0143] 定义
- [0144] 如本文中使用的术语被解释为具有对本领域普通技术人员来说普通的和典型的含义。然而,以下术语被给予如下所定义的具体定义。
- [0145] 术语“烷基”意指支链或直链、环状或非环状、饱和或不饱和 (例如烯基或炔基) 的烃基基团。当为环状时,亚烷基优选地为C₃至C₁₂、更优选地C₅至C₁₀、更优选地C₅至C₇。当为环状时,烷基优选地为C₁至C₁₆、更优选地C₁至C₆饱和烷基,诸如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基。
- [0146] 术语“芳基”或“芳族基团”是指含有5至14个环原子的芳族基团,例如苯基或萘基。
- [0147] 术语“杂芳基”或“杂芳族基团”是指含有一个、两个、三个或四个 (优选地一个) 杂原子的芳基基团,所述杂原子独立地选自O、N和S组成的组。这样的杂芳基的实例包括吡啶基、吡咯基、呋喃基和噻吩基。
- [0148] 术语“杂环基”是指含有独立地选自O、S和N的1、2、3或4个杂原子的环状基团,并且可以选自以下组成的组:吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、四氢呋喃基、吡喃基、吡酮基 (pyronly)、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吲哚基、羟基吲哚基、异吲哚基、吲唑基、二氢吲哚基、7-氮杂吲哚基、异吲唑基、苯并吡喃基、香豆素基、异香豆素基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、邻二氮萘基、喹唑啉基、吡啶并吡啶基、苯并噁嗪基、喹喔啉基、色烯基、色满基、异色满基和卟啉基。杂环基中的环原子数可以在3至20、诸如4至6、5至10的范围内 (例如,3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20)。
- [0149] 芳基、杂芳基和杂环基可以是取代或未取代的。当被取代时,通常存在一个至三个取代基,优选地一个取代基。取代基可以包括卤素原子 (其意指F、Cl、Br和I原子) 和卤代甲

基(诸如 CF_3 和 CCl_3);含氧基团,诸如氧代、羟基、羧基、羧基 C_{1-6} 烷基、烷氧基、烷酰基、烷酰氧基、芳氧基、芳酰基和芳酰氧基;含氮基团,诸如氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、氰基、叠氮基和硝基;含硫基团,诸如硫基、 C_{1-6} 烷硫基、磺酰基和亚砷;如上定义的烷基,其可以本身是取代的;以及如上定义的芳基,其可以本身是取代的,诸如苯基和取代的苯基。所述烷基和芳基上的取代基是如上所定义的。

[0150] 术语“酰基”是指通常通过从所有酸基团中移除羟基而衍生自有机酸的基团 RCO- ,其中R表示烷基。酰基的优选实例包括 C_{1-6} 酰基,诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基(例如异丁酰基)。

[0151] 术语“烷氧基”和“芳氧基”分别意指烷基-0-(例如其中烷基为 C_1 至 C_{16} 烷基,优选地 C_1 至 C_6 烷基)和芳基-0-(例如其中芳基为5至14元芳族单环部分或双稠合环部分,任选地含有独立地选自O、S和N的1、2、3或4个杂原子,优选地芳基是苯基)。

[0152] 术语“烷氧基羰基”意指烷氧基-C(O)-,优选地 C_{1-16} 烷氧基羰基,并且更优选地 C_{1-6} 烷氧基羰基,例如甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基和丁基羰基。

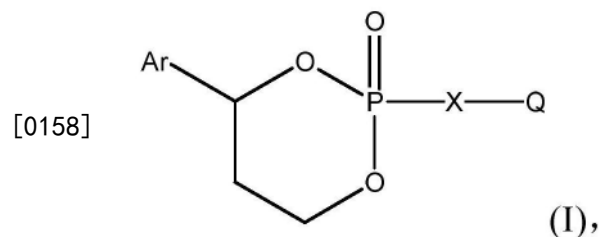
[0153] 术语“烷酰基”和“芳酰基”分别意指烷基-CO-(例如其中烷基为 C_1 至 C_{16} 烷基,优选地 C_1 至 C_6 烷基)和芳基-CO-(例如其中芳基为5至14元芳族单环部分或双稠合环部分,任选地含有独立地选自O、S和N的1、2、3或4个杂原子,优选地芳基是苯基)。

[0154] 术语“烷酰氧基”和“芳酰氧基”分别意指烷基-CO-O(例如其中烷基为 C_1 至 C_{16} 烷基,优选地 C_1 至 C_6 烷基)和芳基-CO-O(例如其中芳基为5至14元单芳环体系或双稠合芳环体系,任选地含有独立地选自O、S和N的1、2、3或4个杂原子,优选地芳基是苯基)。

[0155] 表述“药用活性剂是具有至少一个游离(芳族)胺、酰胺或酚部分的化合物”中的术语“游离”在本文中意指药用活性剂具有(芳族)胺、酰胺或酚基团,其可用于进行合适的一个或多个反应以获得根据本发明的式(I)的化合物。

[0156] 式(I)的化合物

[0157] 本发明的一个方面涉及由式(I)表示的化合物、其立体异构体、药用盐、水合物、溶剂化物或它们的晶型,



[0159] 其中,

[0160] Ar独立地选自由任选取代的芳基和杂芳基组成的组;

[0161] X独立地选自-NR'-、-O-、-S-、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基;优选地,条件是当X是-O-时,Q必须是芳族或杂芳族基团;

[0162] R'独立地选自由以下组成的组:氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;以及

[0163] Q是这样的基团,使得H-X-Q一起表示药用活性剂(药物)或其前药,并且优选地所述药用活性剂是化合物,所述化合物具有至少一个游离(芳族)胺、酰胺或酚基团。

[0164] 优选地,基团Ar包括取代或未取代的芳基,其中术语“芳基”和所述基团的可能的

取代是如本文中所定义的。优选地,Ar是取代或未取代的苯基。特别优选的取代基是吸电子基团,诸如卤素(优选地氯或氟)、三卤代甲基(优选地三氟甲基)、氰基和硝基。例如,Ar可以是苯基、3-氯-苯基、3,5-二氯-苯基、对-三氟甲基-苯基、对-氰基-苯基或对-硝基-苯基。当Ar是杂芳基时,优选地其是任选取代的吡啶基。

[0165] 合适地,Ar是5至14元芳环部分。一个或两个环可以包括1、2、3或4个杂原子,优选地1个杂原子,所述杂原子独立地选自O、S和N。

[0166] 优选地,Ar是碳单环芳环部分。更优选地,Ar是C₆单环芳环部分,即任选取代的苯基。

[0167] 一个、两个、三个或四个取代基可以是相同或不同的,其可以存在于Ar上并且选自包括以下的基团:卤素,其可以是-F、-Cl、-Br或-I; -NO₂; -NH₂;任选取代的-C₁₋₃烷基;任选取代的-C₁₋₃烷氧基,优选地甲氧基(-OCH₃);任选取代的-SC₁₋₃烷基; -CN;任选取代的-COC₁₋₃烷基;以及任选取代的-CO₂C₁₋₃烷基。任选的取代基是选自包括以下的组的一个或多个(多至六个,优选地三个)成员:卤素(其可以是F、Cl、Br和I)以及NO₂。Ar上的优选取代基包括F、Cl、CF₃和NO₂。

[0168] 最优选地,Ar是任选取代的苯基,优选地3-氯苯基,或任选取代的吡啶基,优选地3-吡啶基和4-吡啶基。

[0169] 优选地,基团X是-NR', 并且R' 是氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基。在另一个优选实施方案中,X是-O-或-S-。

[0170] 只要H-X-Q一起表示药用活性剂或其前药,对化学基团Q的性质和身份就没有特别限制。然而,为了形成式(I)的化合物,优选的是药用活性剂是具有至少一个游离(芳族)胺、酰胺或酚的化合物。

[0171] 最优选地,式(I)的化合物选自由以下组成的组:

[0172] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-4-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0173] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-3-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0174] 4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0175] 4-((4-(3-溴苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0176] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((4-(3-氟苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0177] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((4-(4-甲氧基苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮;

[0178] 特戊酸((2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯;

[0179] 异丁酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0180] 乙酸((2R,3R,5R)-3-乙酰氧基-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂

环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟四氢呋喃-2-基)甲酯;

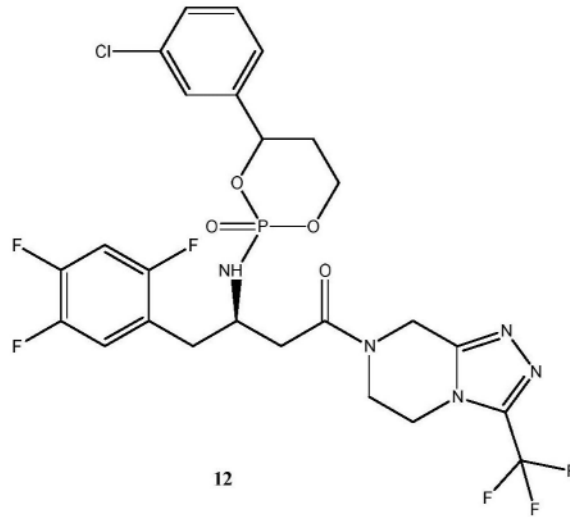
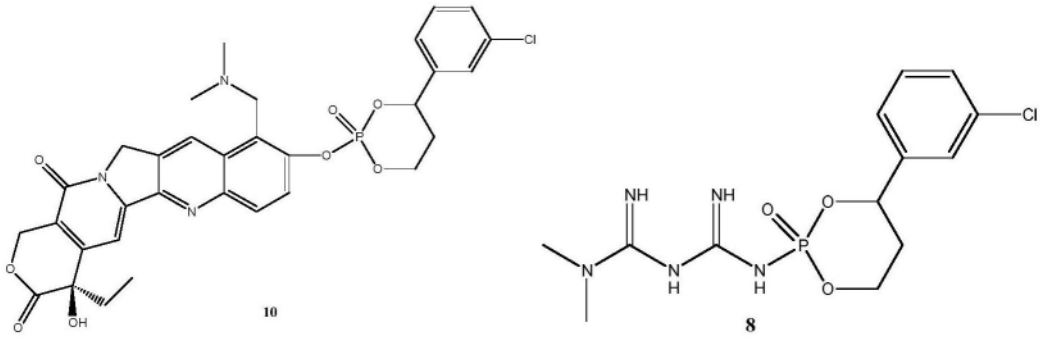
[0181] 丙酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((丙酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0182] 2-甲氧基乙酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((2-甲氧基乙酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

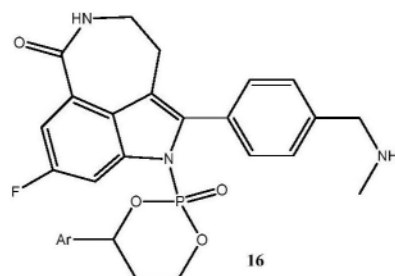
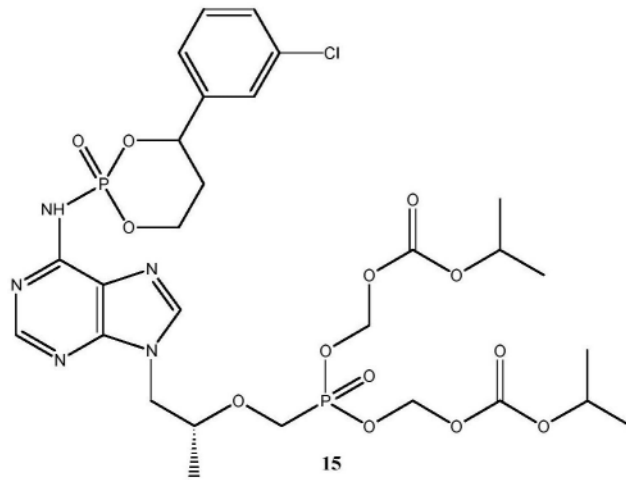
[0183] 特戊酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((特戊酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;以及

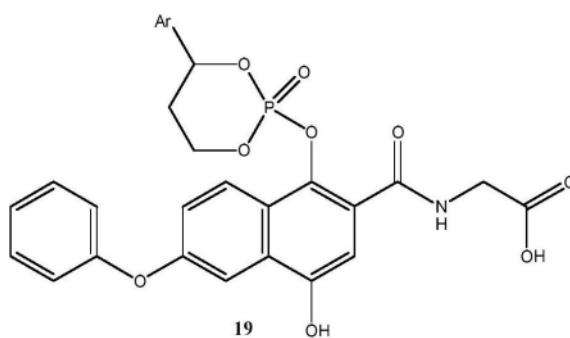
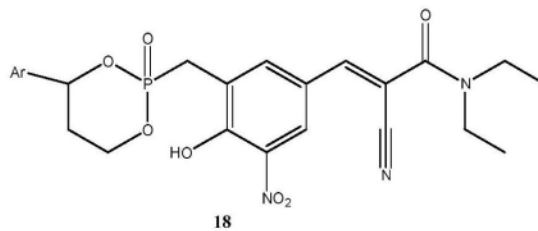
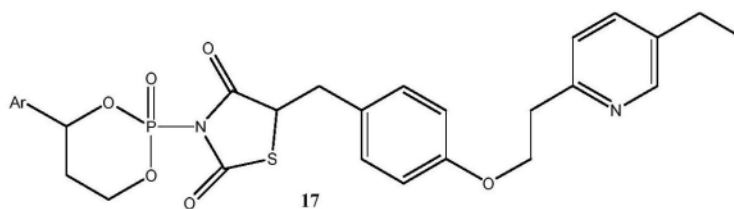
[0184] (2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((异丙氧基羰基氧基)甲基)四氢呋喃-3-基碳酸异丙酯,

[0185] 选自以下的化合物:

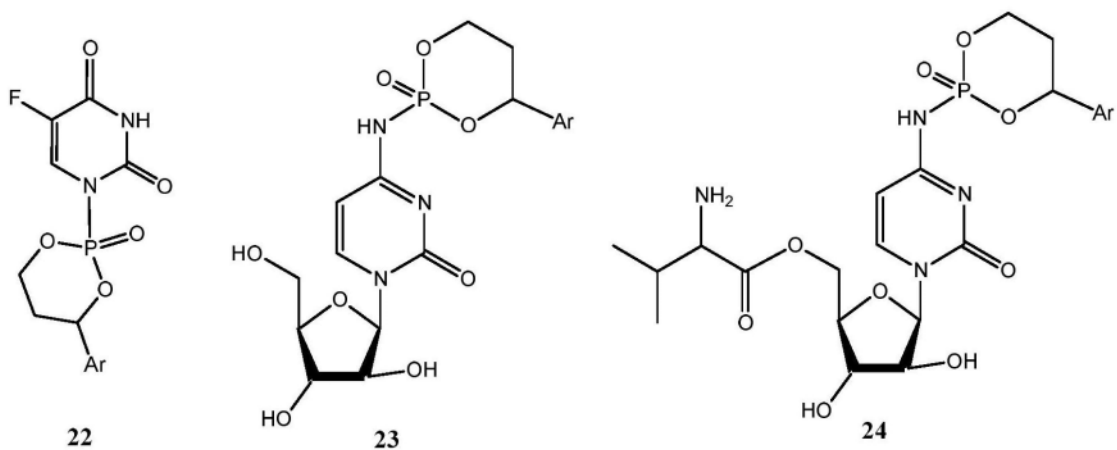
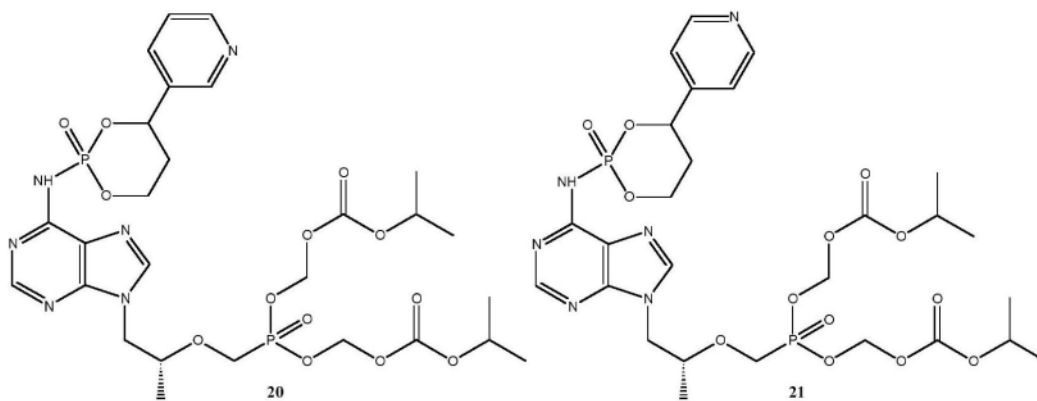


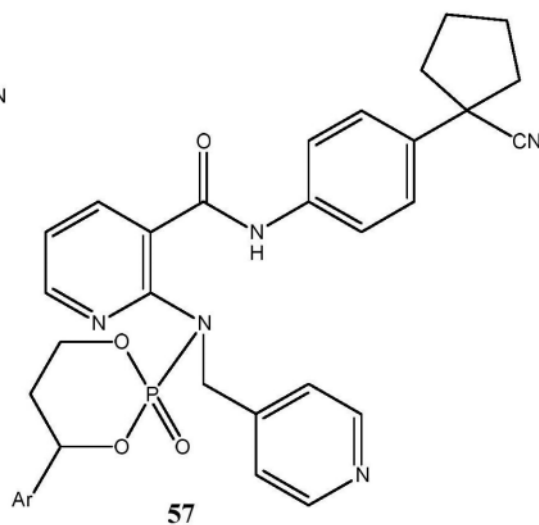
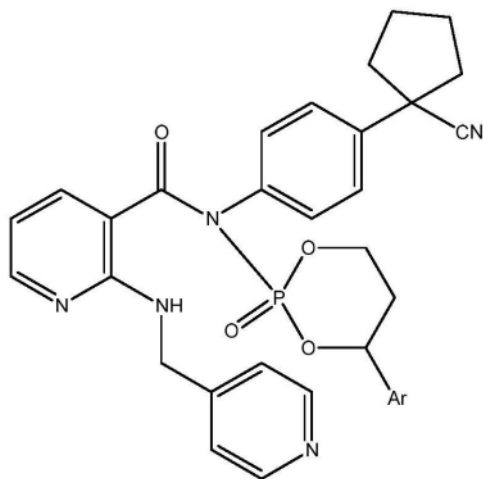
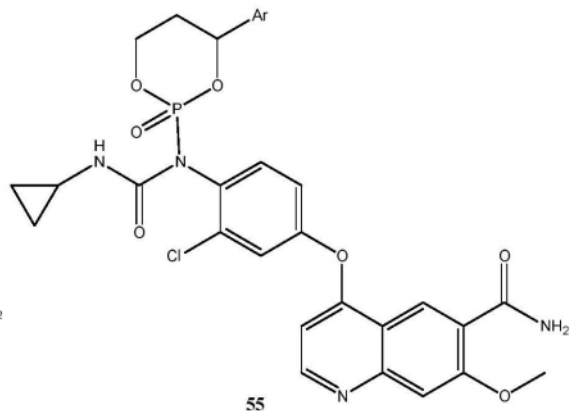
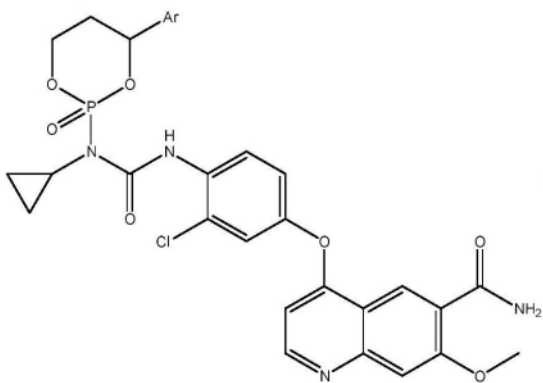
[0186]



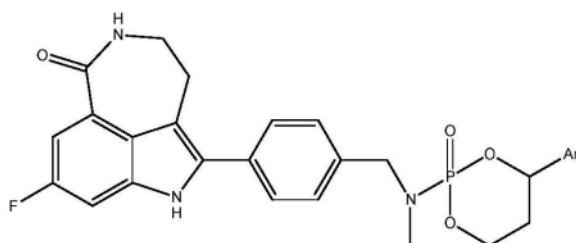
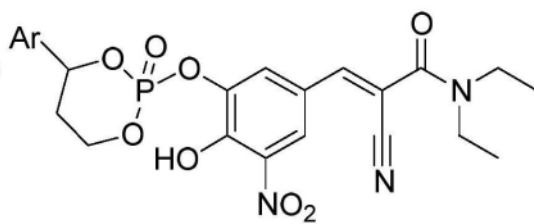
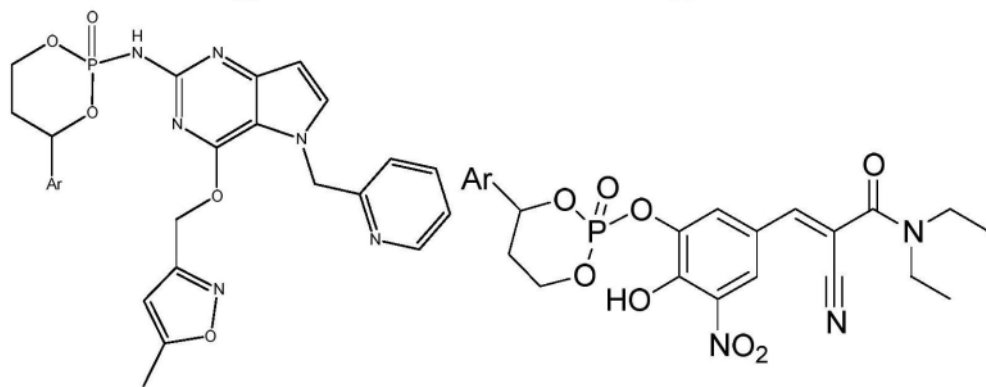


[0187]

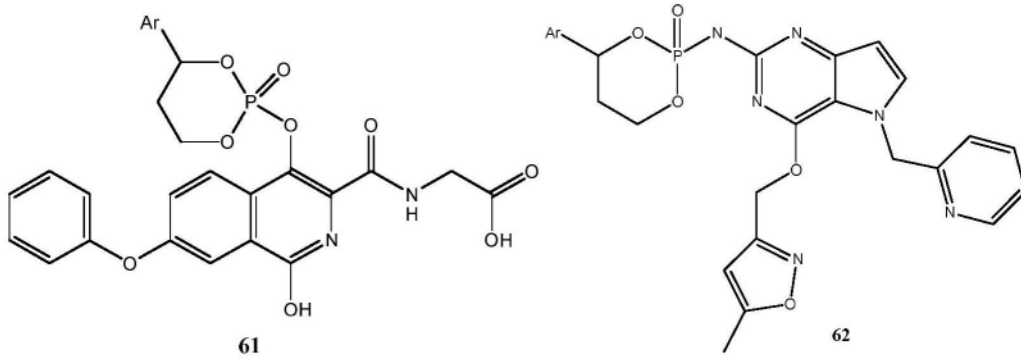




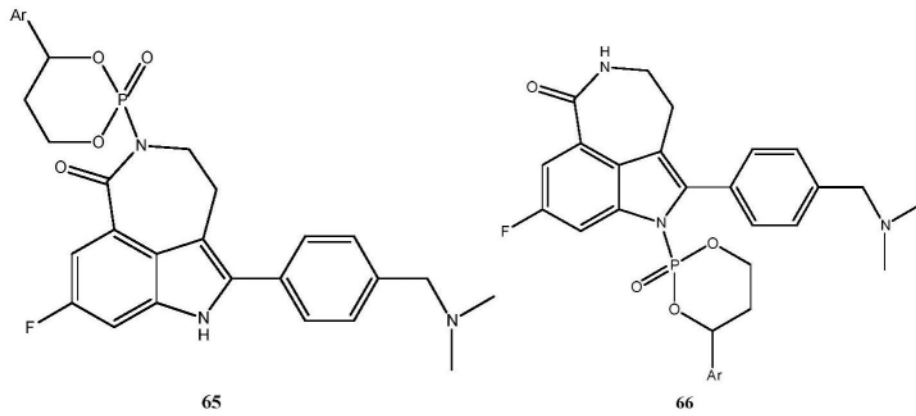
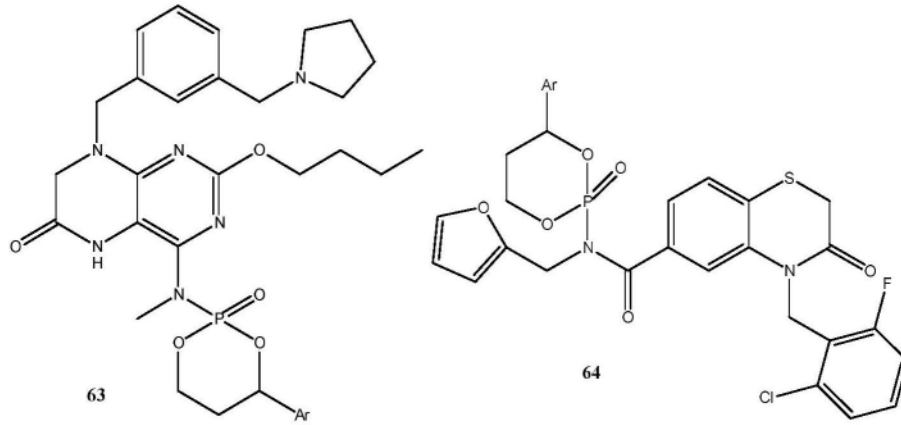
[0189]



60

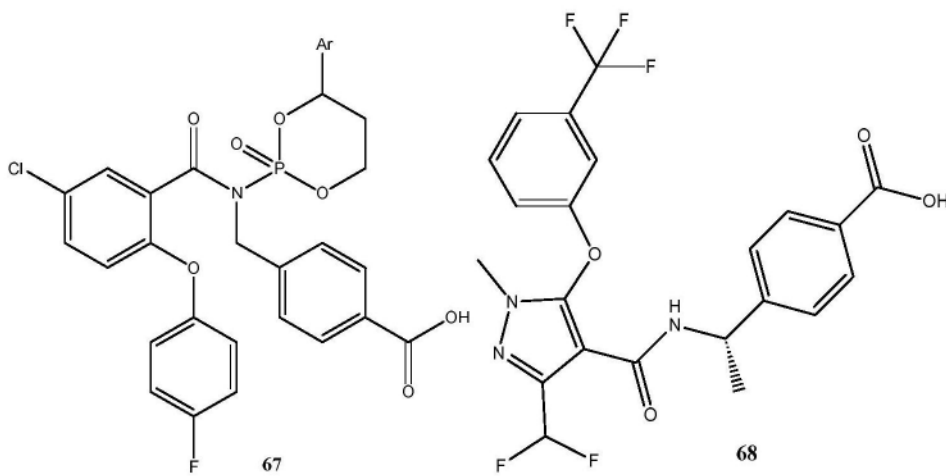


[0190]



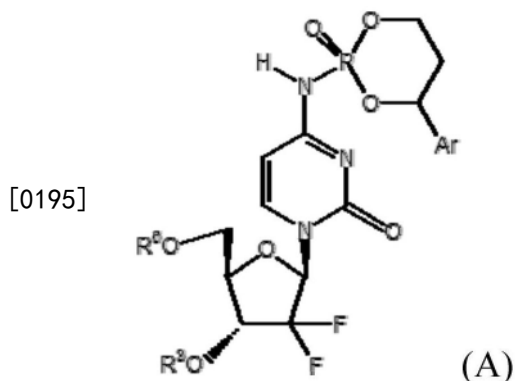
[0191] 以及,

[0192]



[0193] 其中Ar是如本文中所定义的。

[0194] 本发明的一个方面涉及由式 (A) 表示的化合物、其立体异构体、药用盐、水合物、溶剂化物或它们的晶型，



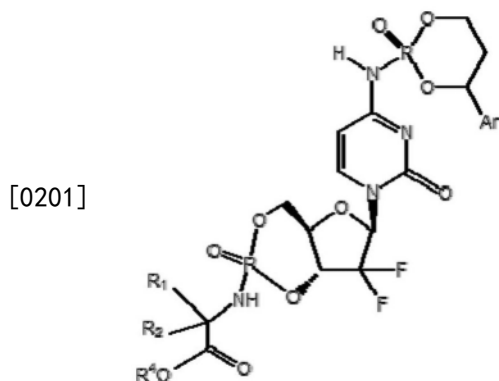
[0196] 其中，

[0197] Ar 独立地选自自由任选取代的芳基和杂芳基组成的组；

[0198] R^3 独立地选自自由以下组成的组：氢、酰基和烷氧基羰基；

[0199] R^5 独立地选自自由以下组成的组：氢、酰基、烷氧基羰基和 $-PO(OAr')(NH-CR^1R^2-CO_2R^4)$ ，

[0200] 或者 R^3 和 R^5 一起形成如下所示的环状磷酸酯基团：



[0202] 其中

[0203] R^1 和 R^2 独立地选自自由以下组成的组：H、烷基和烷基芳基，或者 R^1 和 R^2 一起形成亚烷基链以与它们所连接的 C 原子一起提供环状体系；

[0204] R^4 选自自由以下组成的组：烷基、芳基和烷基芳基；以及

[0205] Ar' 是单环芳环部分或稠合双环芳环部分，所述环部分中的任一者是碳环或杂环并且是任选取代的。

[0206] 优选地，基团 Ar' 包括取代或未取代的芳基，其中术语“芳基”和所述基团的可能的取代是如本文中所定义的。优选地， Ar' 是取代或未取代的苯基。特别优选的取代基是吸电子基团，诸如卤素（优选地氯或氟）、三卤代甲基（优选地三氟甲基）、氰基和硝基。例如， Ar' 可以是苯基、3-氯-苯基、3,5-二氯-苯基、对-三氟甲基-苯基、对-氰基-苯基或对-硝基-苯基。当 Ar' 是杂芳基时，优选地其是任选取代的吡啶基。

[0207] 合适地， Ar' 是 5 至 14 元芳环部分。一个或两个环可以包括 1、2、3 或 4 个杂原子，优选地 1 个杂原子，所述杂原子独立地选自 O、S 和 N。

[0208] 优选地， Ar' 是碳单环芳环部分。更优选地， Ar' 是 C_6 单环芳环部分，即任选取代的

苯基。

[0209] 一个、两个、三个或四个取代基可以是相同或不同的,其可以存在于Ar' 上并且选自包括以下的基团:卤素,其可以是-F、-Cl、-Br或-I; -NO₂; -NH₂;任选取代的-C₁₋₃烷基;任选取代的-C₁₋₃烷氧基,优选地甲氧基(-OCH₃);任选取代的-SC₁₋₃烷基; -CN;任选取代的-COC₁₋₃烷基;以及任选取代的-CO₂C₁₋₃烷基。任选的取代基是选自包括以下的组的一个或多个(多至六个,优选地三个)成员:卤素(其可以是F、Cl、Br和I)以及NO₂。Ar' 上的优选取代基包括F、Cl、CF₃和NO₂。

[0210] 取代基可以在环部分的任何位置。当环部分是苯基时,2位(邻位)或4位(对位)处的单个取代基是优选的。当Ar' 是苯基时,4位处的单个取代基是更优选的。

[0211] 优选地,R⁴是C₁₋₁₆伯烷基或仲烷基、C₅₋₇碳环芳基或C₁₋₆烷基C₅₋₁₁芳基。更优选地,R⁴是C₁₋₁₀烷基(最优选地C₁₋₆烷基)、苯基或C₁₋₃烷基C₅₋₇芳基。优选地,R⁴是未取代的。

[0212] 优选地,R⁴是甲基(-CH₃)、乙基(-C₂H₅)、正丙基或异丙基(-C₃H₇)、正丁基或异丁基(-C₄H₉)或苄基(-CH₂C₆H₅)。

[0213] 合适地,R¹和R²各自独立地选自包括以下的组:H,C₁₋₆伯烷基、仲烷基或叔烷基,C₁₋₃烷基C₅₋₇芳基,或者当它们一起形成亚烷基链时,它们与它们所连接的C原子一起提供C₃₋₈碳环脂族环。

[0214] 备选地,优选地,R¹和R²独立地是H、甲基(-CH₃)、仲丁基(-CH₂-CH-(CH₃)₂)、苄基(-CH₂C₆H₅),或者与它们所连接的C原子一起提供C₅₋₆环。

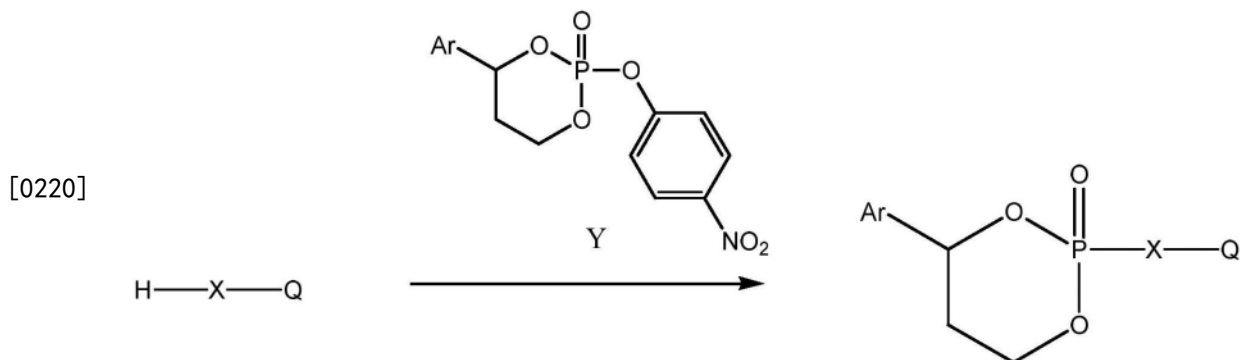
[0215] 优选地,基团Ar包括取代或未取代的芳基,其中术语“芳基”和所述基团的可能的取代是如本文中所定义的。优选地,Ar是取代或未取代的苯基。特别优选的取代基是吸电子基团,诸如卤素(优选地氯或氟)、三卤代甲基(优选地三氟甲基)、氰基和硝基。例如,Ar可以是苯基、3-氯-苯基、3,5-二氯-苯基、对-三氟甲基-苯基、对-氰基-苯基或对-硝基-苯基。当Ar是杂芳基时,优选地其是任选取代的吡啶基,诸如3-吡啶基或4-吡啶基。

[0216] 优选地,R³是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆酰基和C₁₋₆烷氧基羰基,更优选地氢或异丁酰基。

[0217] 本发明的化合物的合成

[0218] 本发明中的化合物可以通过本文所述的方法以及本领域技术人员使用的相关公开文献程序来制备。所有起始材料和试剂是本领域公知的和/或容易商购的,或者通过本文所述的方法制备。例如,用于制备吉西他滨(2',2'-二氟-2'-脱氧胞苷)的方法在美国专利号6,555,518中公开。应当理解,以下方法仅为了举例说明目的而提供,并且不应限制由权利要求限定的本发明。方案中的保护和脱保护可以根据本领域公知的程序(例如“Protecting Groups in Organic Synthesis”,第3版,Wiley,1999)在合成的各个阶段进行。

[0219] 通常,式(I)的化合物的合成可以如以下部分所述来完成。



[0221] 方案1. 活性药物与含磷前药的直接偶联。

[0222] 如果可能, 优选的是在合适的碱的存在下将活性药物H-X-Q与所需含磷前药部分的合适关键中间体直接偶联以获得式(I)的化合物, 如方案1中所述。磷酸化试剂Y容易使用文献程序制备, 并且反应将在单个步骤中产生最终的前药, 并且通常优选作为最后一步。

[0223] 特别地, 式(I)的化合物的合成(其中H-X-Q是吉西他滨)包括以下一般步骤:

[0224] (1) 吉西他滨的5'-位的保护, 其可以根据本领域公知的程序进行(例如“Protecting Groups in Organic Synthesis”, 第3版, Wiley, 1999)。例如, 5'-OH的选择性保护可以在合适的条件下使用TBDPSCl实现;

[0225] (2) 吉西他滨的4-氨基的前药的制备;

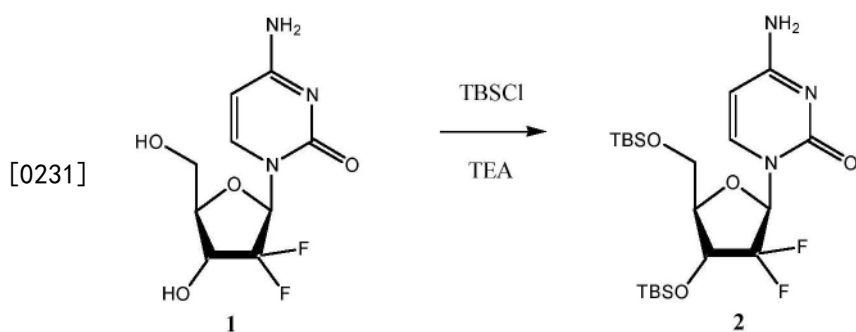
[0226] (3) 保护基团的移除; 以及

[0227] (4) 现有的吉西他滨的N-前药的修饰。

[0228] 下面举例说明用于制备本发明的特定化合物(即4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮)的方法。

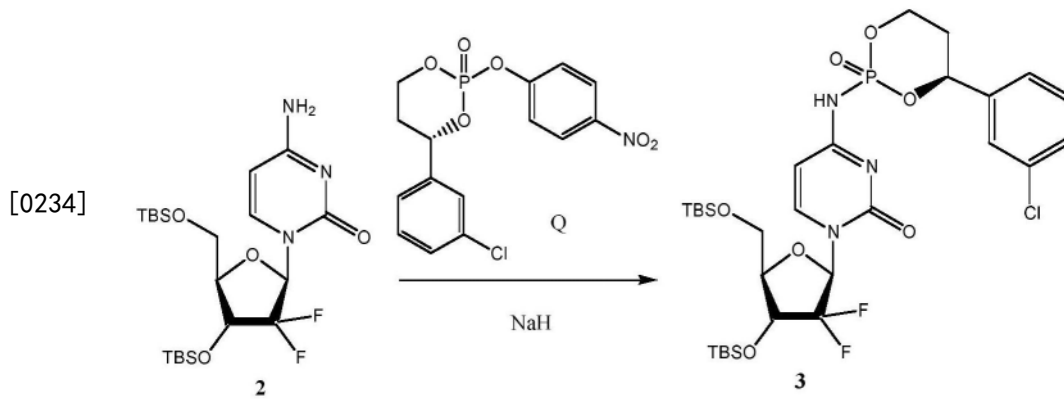
[0229] (1) 吉西他滨的5'-位的保护

[0230] 核苷的3', 5'-OH基团的选择性保护通常可在合适的反应条件下实现。例如, 在合适的碱和合适的反应条件的存在下用叔丁基二甲基氯硅烷(TBSCl)处理吉西他滨产生了吉西他滨的3', 5'-OTBS衍生物, 如下所示。



[0232] (2) 吉西他滨的N-前药的制备

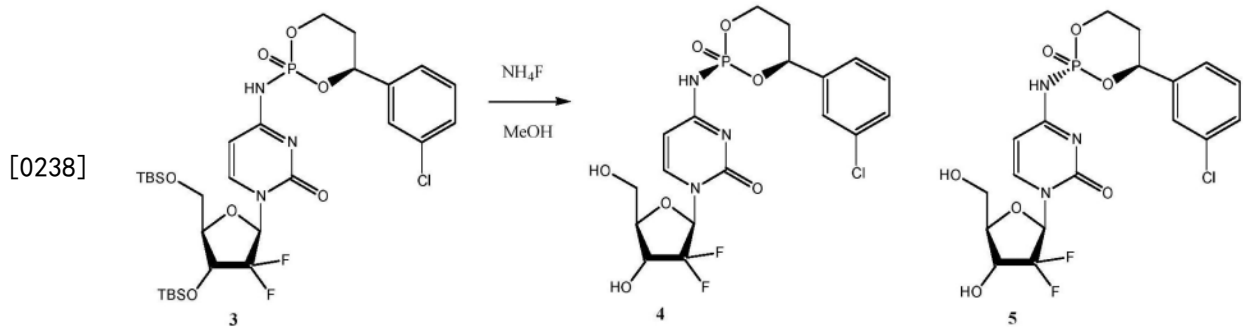
[0233] 前药可以在合成的不同阶段引入。最常见的, 由于各种前药的不稳定性, 这些前药在合成的后期引入, 而由于其他考虑, 前药也可以在合成的早期引入。例如, 在合适的碱(诸如氢氧化钠)的存在下用对硝基苯酚1,3-丙二醇环状磷酸酯(Q)处理3', 5'-TBS保护的吉西他滨产生了N-磷酸酯前药衍生物, 如下所示。备选地, 化合物Q的外消旋形式也可以用于产生化合物3(作为非对映异构体, 以苄基为手性中心), 然后分离出两种非对映异构体。



[0235] 其他磷酸化试剂和方法也可以用于将含磷基团直接连接至适当保护形式的吉西他滨或吉西他滨本身的4-氨基。

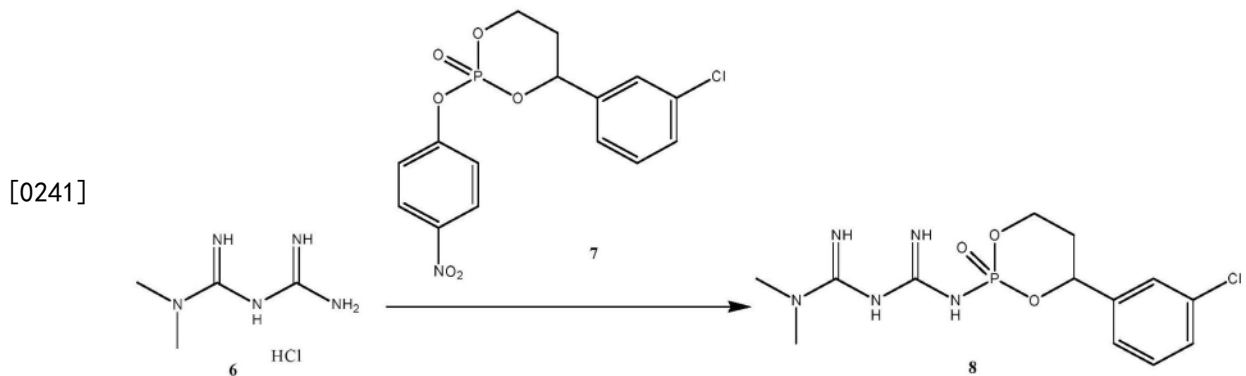
[0236] (3) 保护基团的移除

[0237] 一旦连接了所需的N-前药基团,分子就可以在其他位置进一步修饰或进行脱保护反应以移除保护基团。例如,在合适的反应条件下用氟化铵处理化合物5将3',5'-TBS保护基团移除。

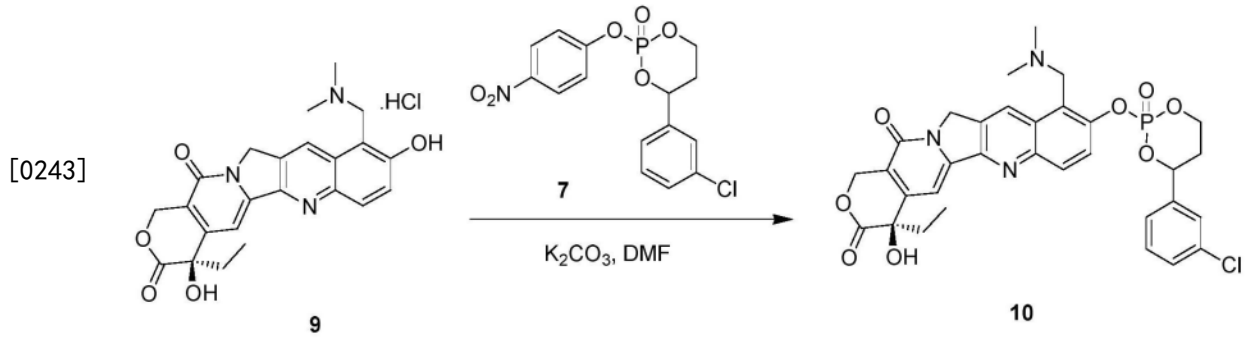


[0239] 还可以制备式(I)的其他前药并且在以下部分中提供了一些实例。

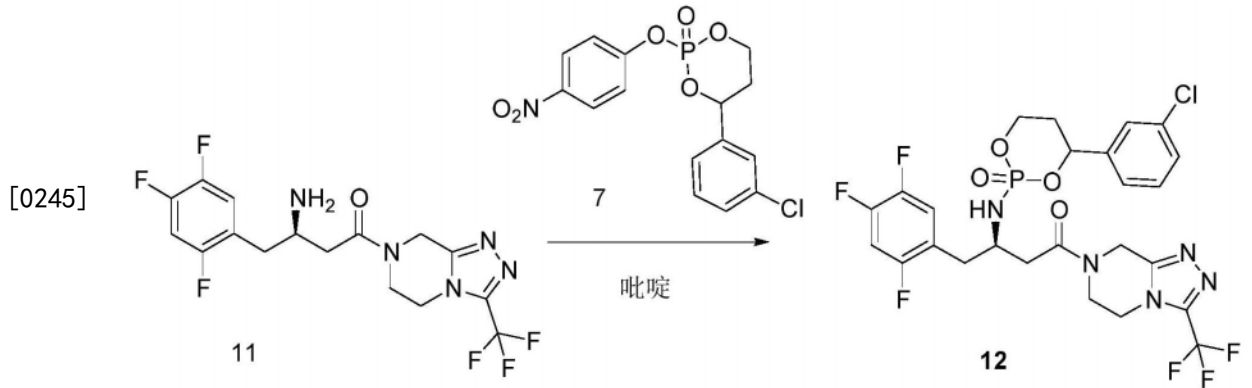
[0240] 例如,二甲双胍的前药可以使用以下反应方案制备:



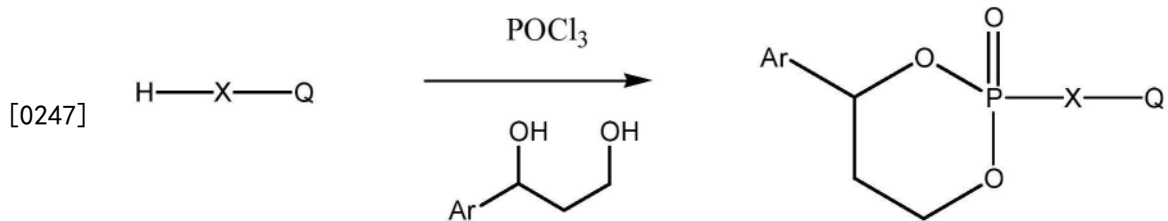
[0242] 如下举例说明拓扑替康前药的制备:



[0244] 如下所述,经由西他列汀前药的制备举例说明另一种胺前药:



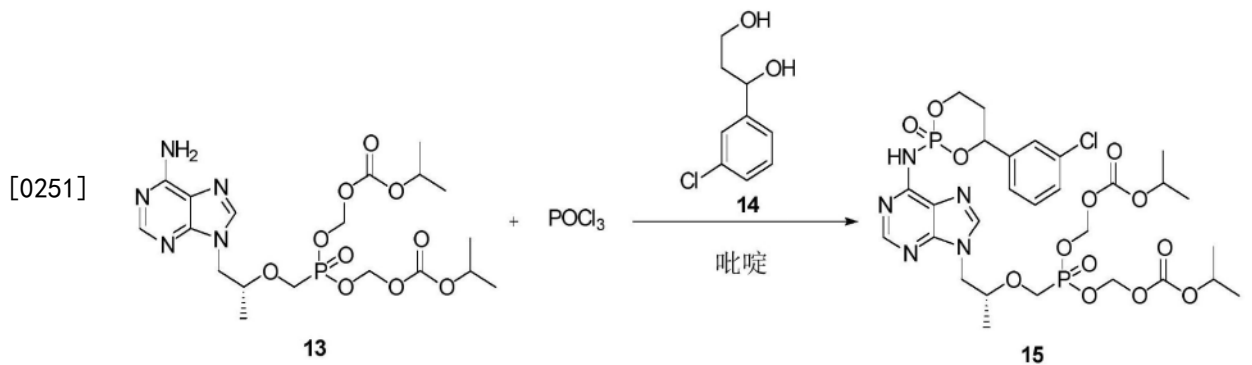
[0246] 备选地,偶联反应可以以顺序方式进行,如以下方案2中所述。



[0248] 方案2. 获得含磷前药的顺序反应。

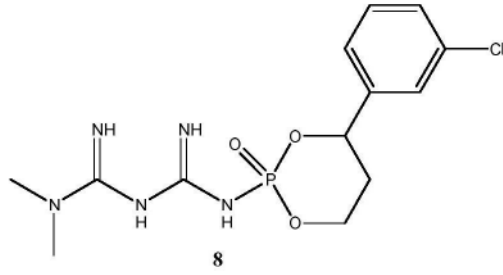
[0249] 在合适的碱的存在下(通常在低温下)活性药物H-X-Q与磷酰三氯反应,随后添加所需的1,3-丙二醇衍生物,也将产生所需的前药。

[0250] 使用方案2概述的策略完成替诺福韦二吡啶酯前药的制备:

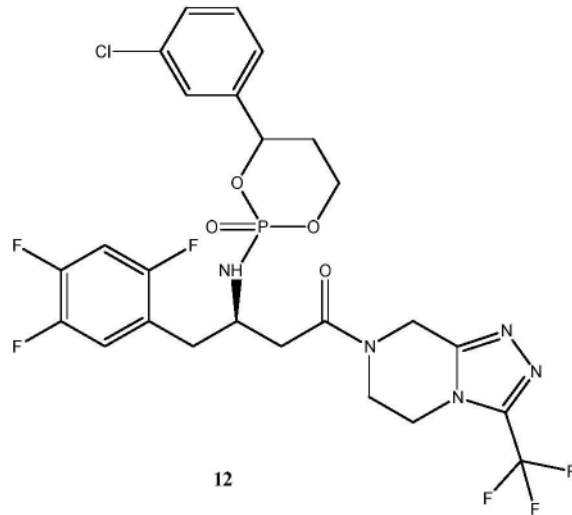
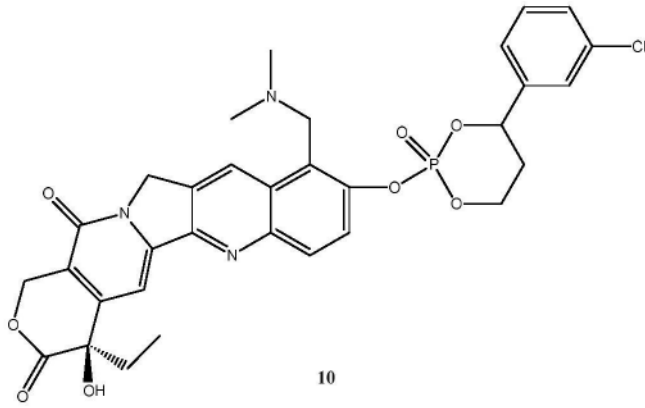


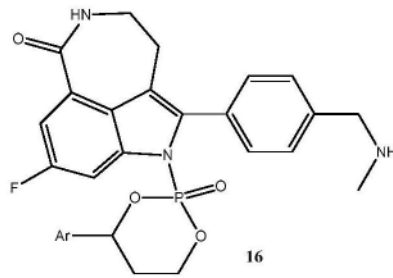
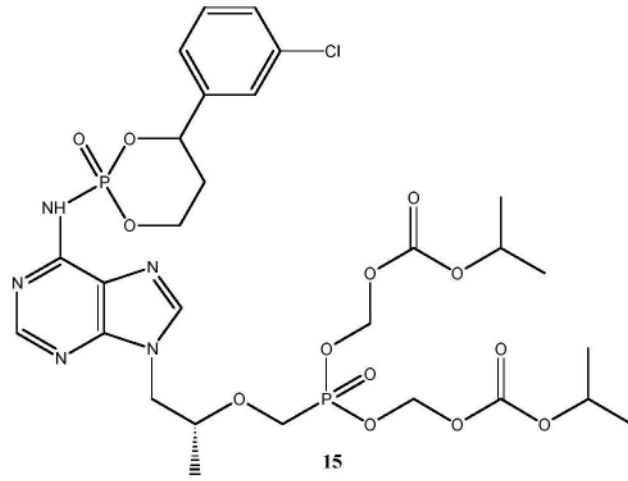
[0252] 值得注意的是,还使用上述合成化学或对上述合成化学的适当变型来制备以下前药。

[0253] 选自以下的化合物:

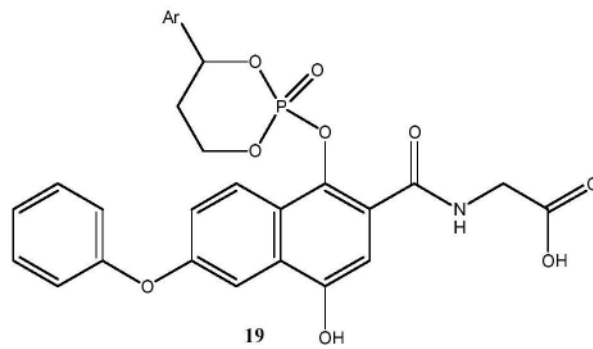
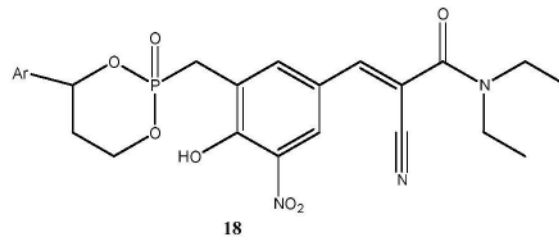
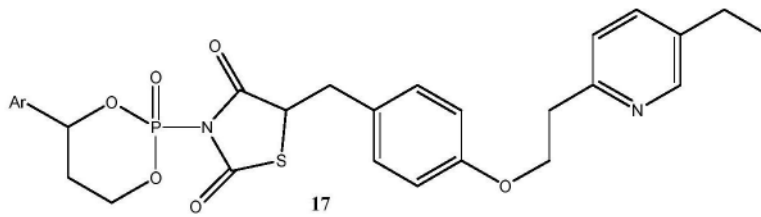


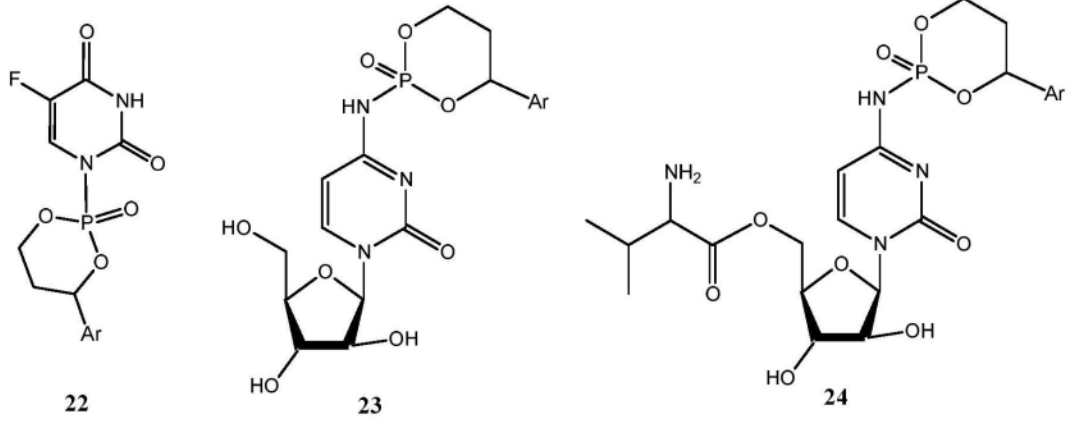
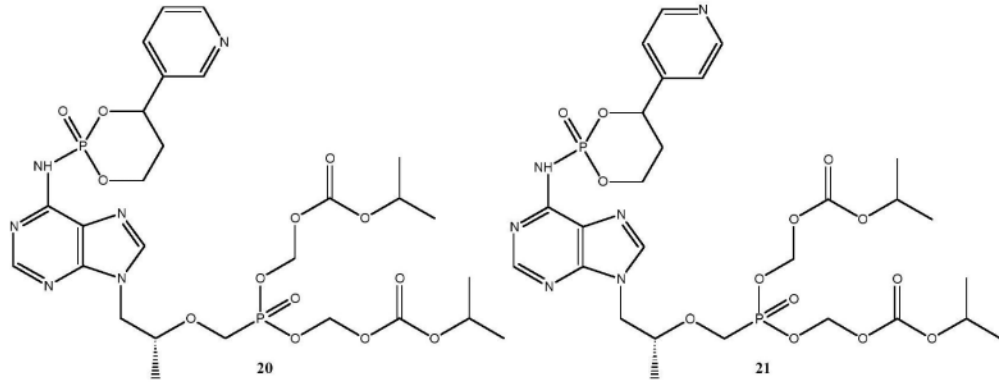
[0254]



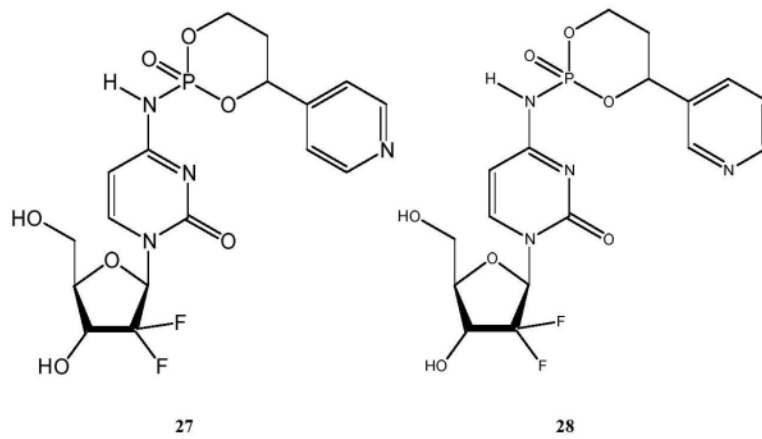
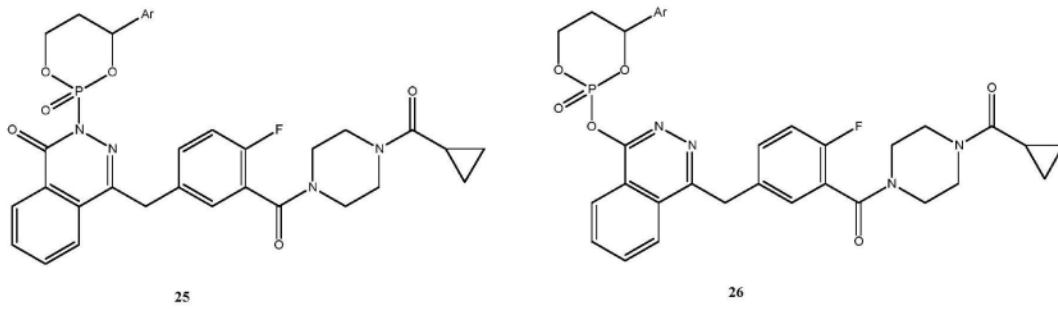


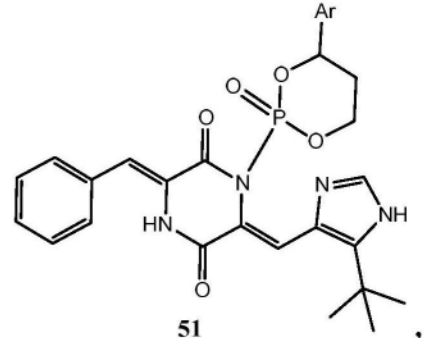
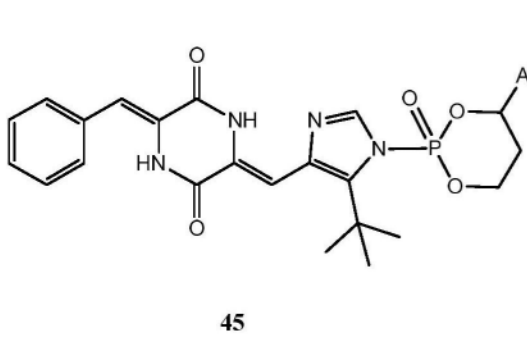
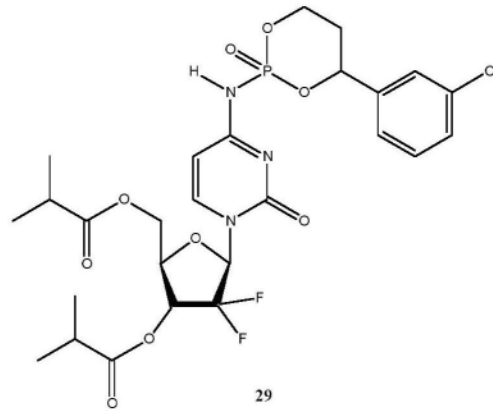
[0255]



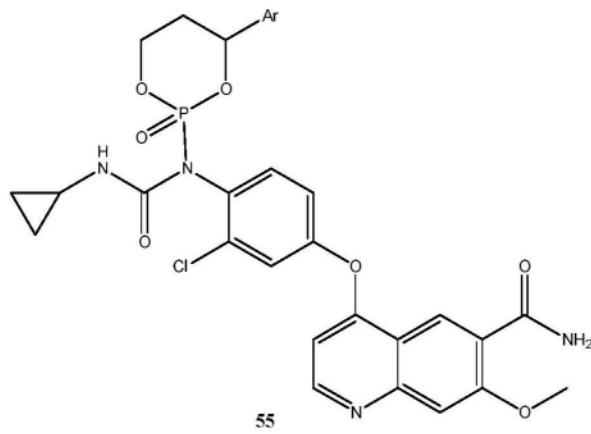
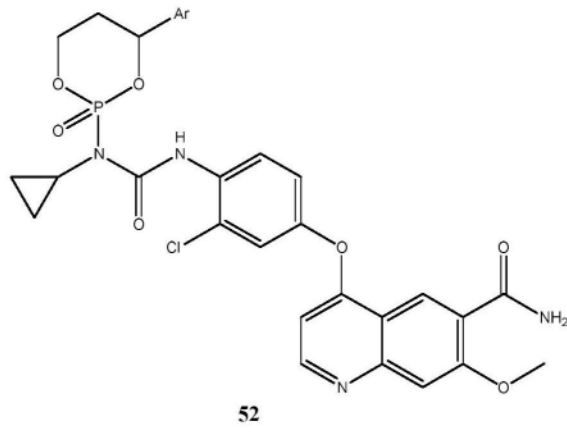


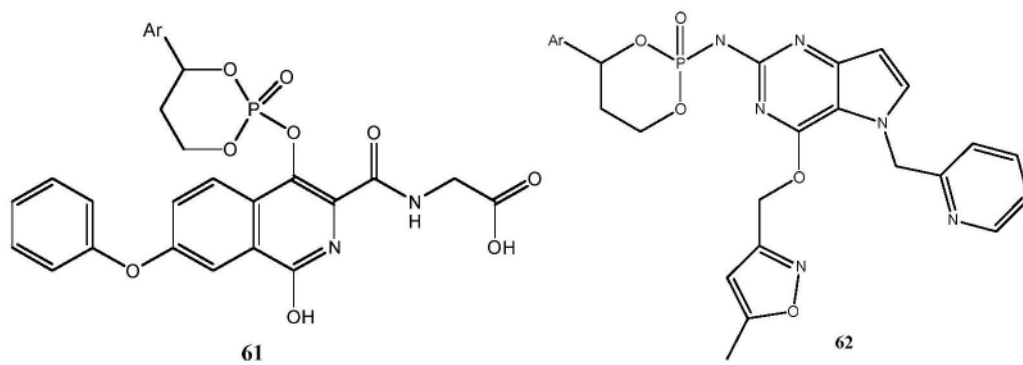
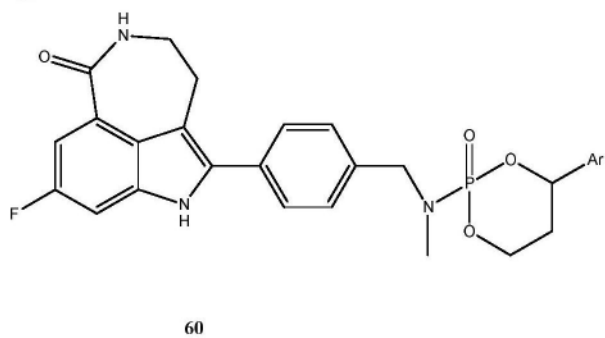
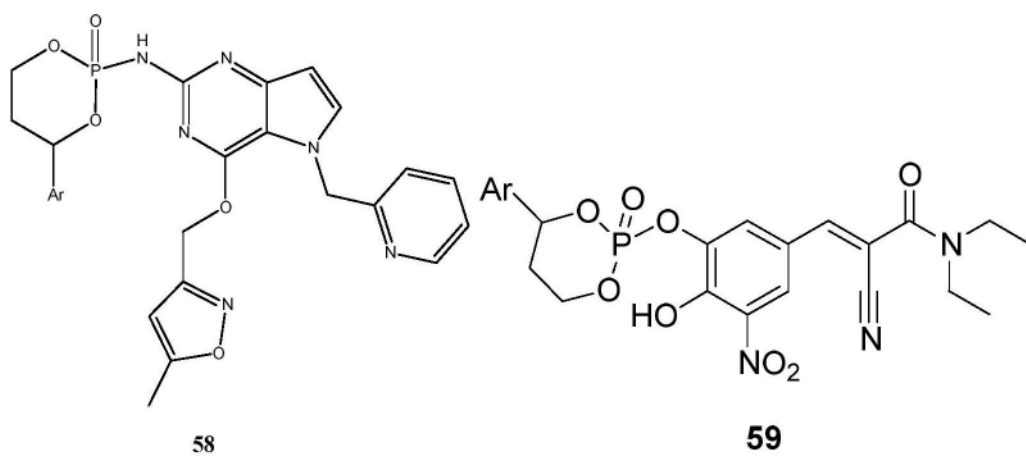
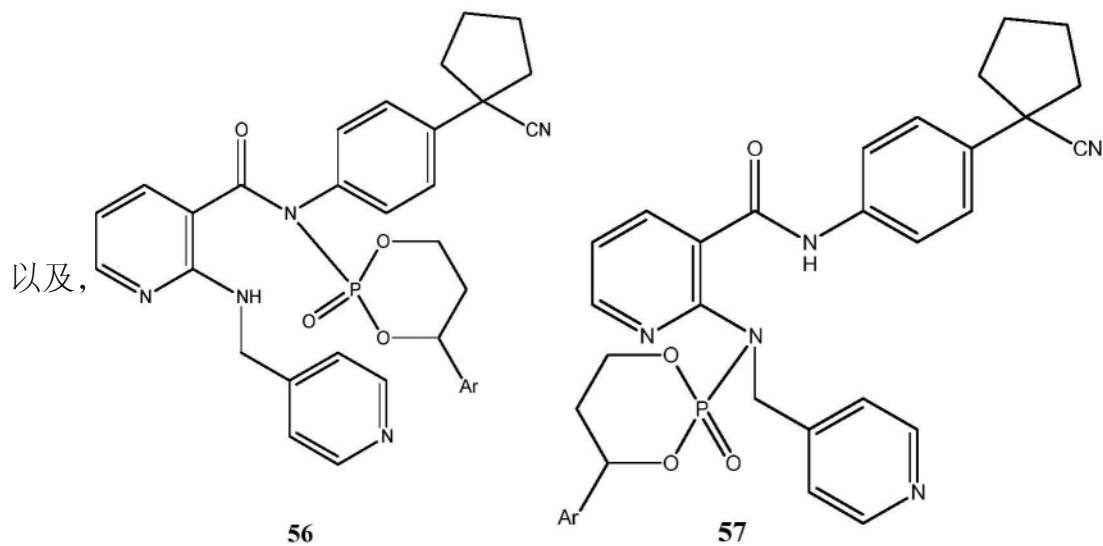
[0256]

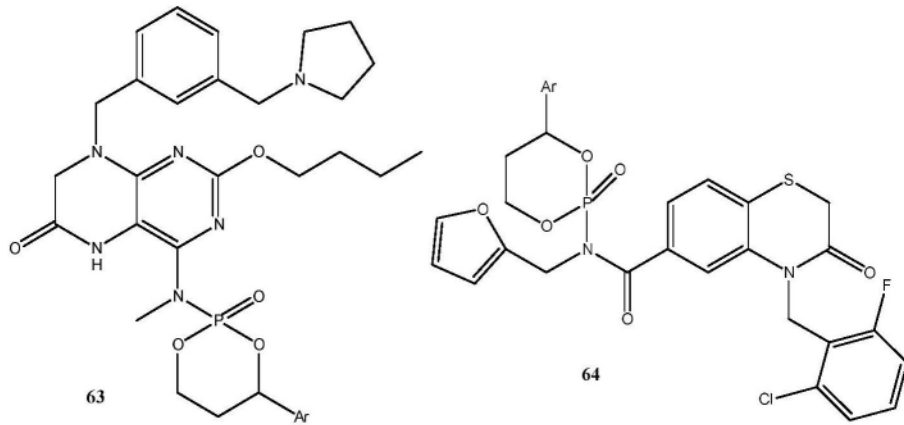




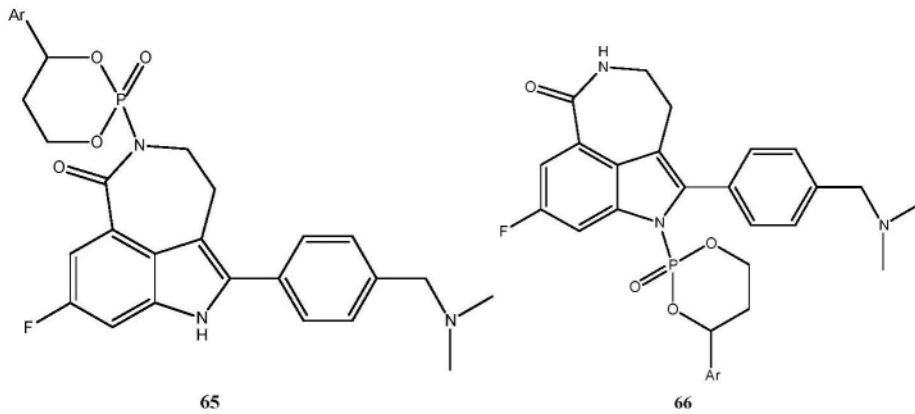
[0257]



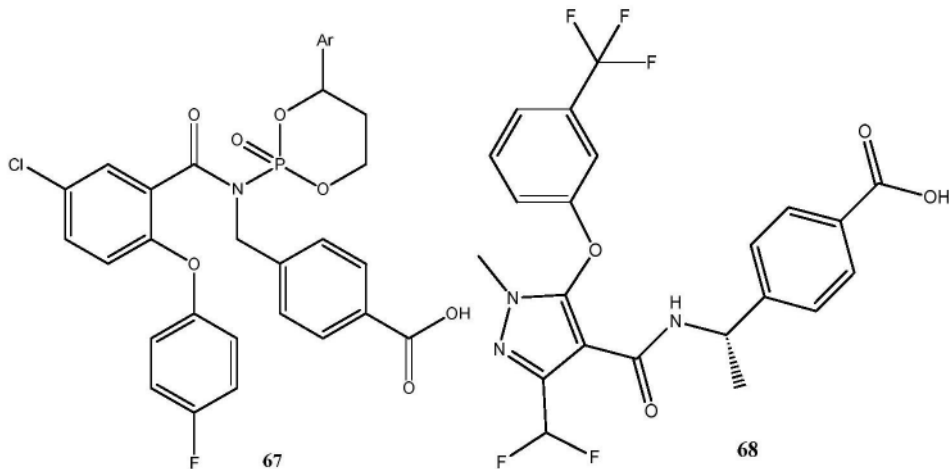




[0258]



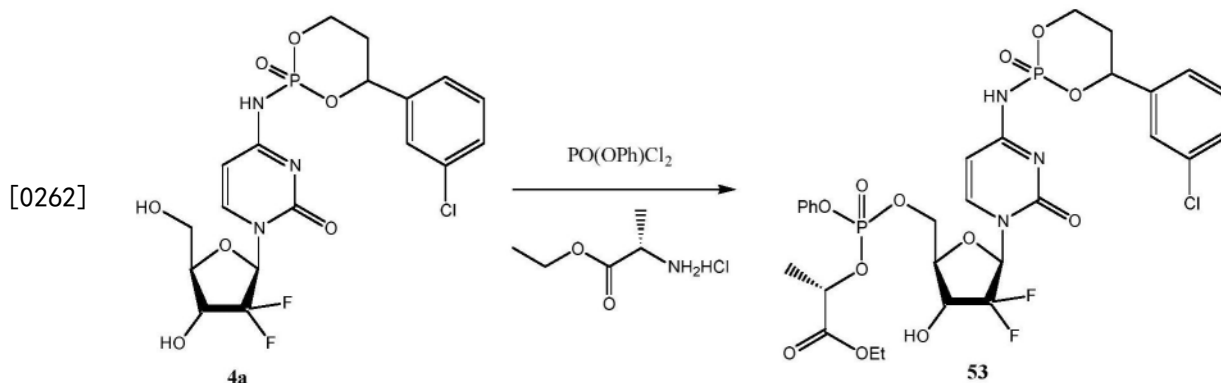
以及,



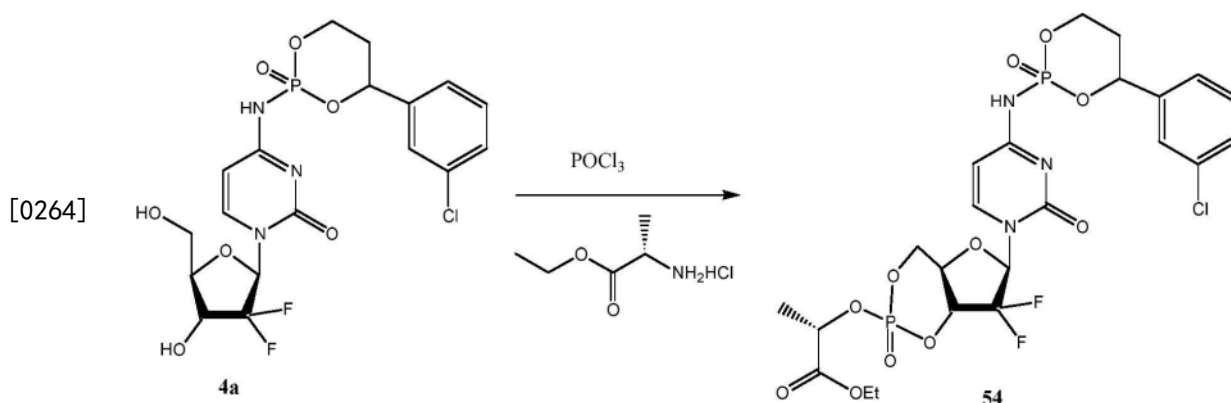
[0259] 其中Ar是如本文中所定义的。

[0260] (4) 现有的吉西他滨的N-前药的修饰

[0261] 必要时,还可以对吉西他滨的其他位置进行其他修饰。备选地,另一个磷酸酯前药基团可以选择性地连接到5'-位。例如,在合适的碱的存在下在合适的反应条件下用二氯磷酸苯酯处理化合物4a、随后用丙氨酸乙酯处理得到化合物53,其中5'-位和N4-位两者均具有磷酸酯前药。

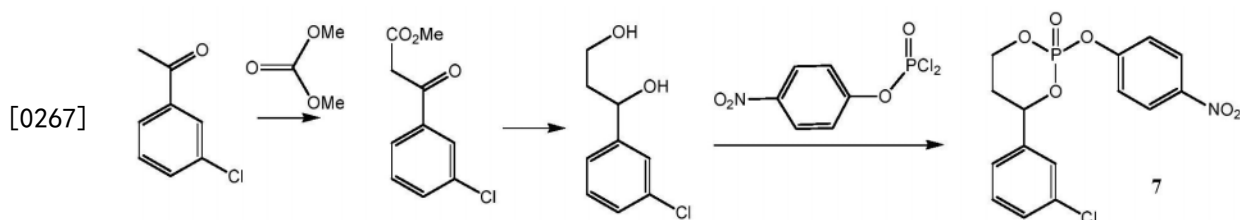


[0263] 在另一个方面,连接3'和5'-OH基团,可以形成环状基团。例如,在合适的碱的存在下并且在合适的反应条件下用磷酰三氯处理化合物4a、随后用丙氨酸乙酯处理生成式(A)的化合物,其中R³和R⁵一起形成环状磷酸酯基团。



[0265] 关键前体的制备

[0266] 可以根据现有技术文献报道的程序制备各种前体。例如,硝基苯基1,3-丙二醇环状磷酸酯可以按照J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5154-5163中公开的程序制备。



[0268] 备选地,丙烷-1,3-二醇可以立体选择性地制备以得到手性化合物,并且可以在与二氯磷酰基对硝基苯酚酯反应后获得手性化合物Q。

[0269] 式(V)的其他前体可以以与上述类似的方式制备。

[0270] 本发明的化合物的所有立体异构体都包括在内,其作为混合物或以纯的或基本上纯的形式。本发明的化合物可以在磷原子处和包括任何R取代基的任何碳处具有立体中心。因此,式(I)/式(A)的化合物可以以对映异构或非对映异构形式或以其混合物存在。制备方法可以利用外消旋物、对映异构体或非对映异构体作为原料。当制备对映异构体或非对映异构体产物时,它们可以通过常规方法分离。例如,色谱法或分级结晶可以用于分离非对映异构体混合物,而对映异构体的衍生物可以通过色谱法分离。

[0271] 本发明的一个方面提供了一种合成和分离式(I)/式(A)的化合物的单一异构体的方法。因为磷是立体原子,所以与外消旋取代的1,3-丙二醇形成前药会产生异构体的混合

物。在另一个方面,使用具有R构型的富含对映异构体的取代的1,3-丙二醇得到富含对映异构体的R顺式和R反式前药。这些化合物可以通过柱色谱和/或分级结晶的组合进行分离。

[0272] 前药通常在合成的后期引入,而由于其他考虑,一些前药也可以在合成的早期引入。

[0273] 备选地,式(I)/式(A)化合物可以通过以下方式制备:使用合适的保护基团来封闭3'和5'羟基官能团,随后将N4-氨基官能化。典型的保护基团在本领域中是公知的并且总结的(Protecting Groups in Organic Synthesis,第3版,Theodora Greene,Peter Wuts (Wiley-Interscience) 1999)。另一方面,式(I)/式(A)的化合物可以在不使用保护基团的情况下制备。

[0274] 制剂、剂量和用途

[0275] 本发明的化合物以0.01至2500mg的总日剂量施用。在一个方面,范围为约5mg至约500mg。剂量可以按照便利性以多个分次剂量施用。

[0276] 本发明的化合物在与其他药剂组合使用时可以作为日剂量或剂量的适当部分(例如,每日两次(bid))施用。本发明的化合物可以用于多药方案,也称为联合疗法或“鸡尾酒”疗法,其中多种药剂可以一起施用,可以同时或以不同间隔分开施用,或者依次施用。本发明的化合物可以在另一种药剂的治疗过程后施用,在另一种药剂的治疗过程期间施用,作为治疗方案的一部分施用,或者可以在治疗程序中的另一种药剂治疗之前施用。

[0277] 为了本发明的目的,化合物可以以含有药用载体、辅剂和媒介物的制剂通过多种方式施用,包括口服、肠胃外、吸入喷雾、局部或直肠。如本文中使用的术语肠胃外包括使用各种输注技术的皮下、静脉内、肌内和动脉内注射。如本文中使用的动脉内和静脉内注射包括通过导管施用。静脉内施用通常是优选的。

[0278] 药用盐包括乙酸盐、己二酸盐、苯磺酸盐、溴化物、樟脑磺酸盐、氯化物、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐(glucoranate)、马尿酸盐、海克酸盐(hyclate)、氢溴酸盐、盐酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硫酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、对苯二甲酸盐、甲苯磺酸盐和三乙基碘化物。

[0279] 含有活性成分的药物组合物可以是适用于预期施用方法的任何形式。例如,当用于口服使用时,可以制备片剂、糖锭剂(troch)、锭剂(lozenge)、水性或油性混悬剂、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊、糖浆或酏剂。旨在用于口服使用的组合物可以按照本领域已知的用于制备药物组合物的任何方法制备,并且这样的组合物可以含有一种或多种试剂(包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂),以提供可口的制剂。含有与适合于制备片剂的无毒药用赋形剂混合的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是,例如,惰性稀释剂,诸如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,诸如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,或者可以通过已知技术(包括微囊化)包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并且从而在较长时间内提供持续作用。例如,可以采用延时材料,诸如单独的或与蜡一起的甘油一硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。

[0280] 用于口服使用的制剂也可以作为硬明胶胶囊呈现,其中活性成分与惰性固体稀释

剂(例如磷酸钙或高岭土)混合,或者作为软明胶胶囊呈现,其中活性成分与水或油性介质(诸如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0281] 本发明的水性混悬剂含有与适合于制备水性混悬剂的赋形剂混合的活性物质。这样的赋形剂包括:悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶,以及分散剂或湿润剂,诸如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七烷乙烯氧基鲸蜡醇)、环氧乙烷与来源于脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性混悬剂还可以含有一种或多种防腐剂(诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂(诸如蔗糖或糖精)。

[0282] 油性混悬剂可以通过将活性成分悬浮在植物油(诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(诸如液体石蜡)中来配制。口服混悬剂可以含有增稠剂,诸如蜂蜡、硬石蜡或乙醚醇。可以添加甜味剂(诸如上述那些)和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过添加抗氧化剂诸如抗坏血酸来防腐。

[0283] 适合于通过添加水来制备水性混悬剂的本发明的可分散粉剂和颗粒剂提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂由上面公开的那些举例说明。也可以存在另外的赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0284] 本发明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(诸如橄榄油或花生油)、矿物油(诸如液体石蜡)或这些的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶(诸如阿拉伯树胶和黄蓍树胶)、天然存在的磷脂(诸如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(诸如脱水山梨糖醇单油酸酯)以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物(诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。乳剂还可以含有甜味剂和调味剂。

[0285] 糖浆和酞剂可以与甜味剂(诸如甘油、山梨糖醇或蔗糖)一起配制。这样的制剂还可以含有缓和剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0286] 本发明的药物组合物可以是无菌的可注射制剂的形式,诸如无菌的可注射水性或油性混悬剂。可以按照已知技术,使用上文已经提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制该混悬剂。无菌的可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射溶液或混悬剂,诸如在1,3-丁二醇中的溶液,或者制备成冻干粉末。其中可以采用的可接受的媒介物和溶剂有水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油(fixed oils)通常可以用作溶剂或悬浮介质。对于该目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸诸如油酸同样可以用于注射剂的制备。

[0287] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体的给药方式而变化。例如,旨在口服施用至人的时间释放制剂可以含有与适当和方便量的载体材料混合的20至2000 μmol (大约10至1000mg)的活性物质,所述适当和方便量可以在总组合物的约5至约95%中变化。优选的是可以制备提供可容易测量的施用量的药物组合物。例如,旨在静脉内输注的水溶液可以含有约0.05至约50 μmol (大约0.025至25mg)的活性成分/毫升溶液,以便可以以约30mL/小时的速率进行合适体积的输注。

[0288] 如上所述,适用于口服施用的本发明的制剂可以作为以下形式呈现:离散单元,诸如胶囊剂、扁囊剂或片剂,各自含有预定量的活性成分;粉剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液或混悬剂;或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性成分也可以作为丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0289] 如上所述,适用于口服施用的本发明的制剂可以作为以下形式呈现:离散单元,诸如胶囊剂、扁囊剂或片剂,其各自含有预定量的活性成分;粉剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液或混悬剂;或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性成分也可以作为丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0290] 片剂可以任选地与一种或多种辅助成分通过压制或模制来制备。压制片剂可以通过在合适的机器中压制任选地与粘合剂(例如聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的活性成分来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。片剂可以任选地包衣或刻痕(scored),并且可以进行配制以从中提供活性成分的缓释或控释,其中以不同比例使用例如羟丙基甲基纤维素以提供所需的释放特性。片剂可以任选地带有肠溶衣,以在除胃之外的肠道部分提供释放。当这样的化合物对酸水解敏感时,使用式(I)/式(A)的化合物是特别有利的。

[0291] 适合于在口中局部施用的制剂包括:锭剂,其包含调味基剂(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中的活性成分;软锭剂,其包含惰性基剂(诸如明胶和甘油,或者蔗糖和阿拉伯胶)中的活性成分;以及漱口水,其包含合适的液体载体中的活性成分。

[0292] 用于直肠施用的制剂可以作为具有包含例如可可脂或水杨酸盐的合适基剂的栓剂呈现。

[0293] 适合于阴道施用的制剂还可以作为除了活性成分以外含有本领域已知的合适载体的阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂呈现。

[0294] 适合于肠胃外施用的制剂包括:水性和非水性等渗无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬剂,其可以包含悬浮剂和增稠剂。制剂可以呈现在单位剂量或多剂量密封容器中,例如安瓿和小瓶中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在立即使用前添加无菌液体载体(例如水)以用于注射。注射溶液和混悬剂由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0295] 适合于肠胃外施用的制剂可以经由留置泵或经由医用包以连续输注方式施用。连续输注包括通过外部泵输注。输注可以通过Hickman或PICC或肠胃外或静脉内施用制剂的任何其他合适的方式进行。

[0296] 优选的单位剂量制剂是含有日剂量或单位、日亚剂量或其适当部分(fraction)的药物的那些制剂。

[0297] 然而,应当理解,任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性;待治疗的个体的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用的时间和途径;排泄率;先前已施用的其他药物;以及进行治疗的特定疾病的严重程度,如本领域技术人员所熟知的。

[0298] 根据本发明的式(I)的含磷前药可以在体内转化为相应的药物活性剂H-X-Q,并且

因此可以用于治疗多种疾病,包括但不限于癌症、代谢疾病、病毒感染、免疫疾病、神经系统疾病和血液疾病,例如T细胞淋巴瘤、软组织肉瘤、胰腺癌、乳腺癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、膀胱癌和肝细胞癌(HCC)。在这方面,本发明的前药也可以与用于治疗癌症的一种或多种其他活性剂/方法组合使用,诸如抗增殖药/抗肿瘤药物、细胞生长抑制剂、抗侵袭剂、生长因子抑制剂、抗血管生成剂、基因治疗方法、免疫治疗方法、细胞毒性剂和靶向治疗(例如PI3Kd抑制剂)。

实施例

[0299] 本发明中使用的化合物及其制备可以通过实施例进一步理解,这些实施例说明了制备这些化合物的一些方法。然而,这些实施例不应被解释为特别限制本发明,并且目前已知或以后开发的化合物的变体被认为落入下文要求保护的本发明的范围内。除非另有说明,实施例中使用的起始材料和试剂是可商购的(诸如来自Aldrich)或根据现有技术文献中描述的已知方法制备。

[0300] 本说明书中使用了以下缩写:

[0301] DMAP-二甲基氨基吡啶

[0302] DMF-二甲基甲酰胺

[0303] DIEA-二异丙基乙胺

[0304] TEA-三乙胺

[0305] TBSCl-叔丁基二甲基氯硅烷

[0306] EtOAc-乙酸乙酯

[0307] THF-四氢呋喃

[0308] TBAF-四丁基氟化铵

[0309] NMR-核磁共振

[0310] LC-MS-液相色谱质谱

[0311] TMS-四甲基硅烷

[0312] RT-室温

[0313] i.v.-静脉内施用

[0314] PO-口服施用

[0315] THU-四氢尿苷

[0316] PK-药代动力学

[0317] MRT_{0-t} -从零时间到观测时间的平均停留时间

[0318] MRT_{0-inf} -从零时间到无穷大的平均停留时间

[0319] AUC_{0-t} -从零时间到观测时间的曲线下面积

[0320] AUC_{0-inf} -从零时间到无穷大的曲线下面积

[0321] TI-治疗指数

[0322] 一般实验方法

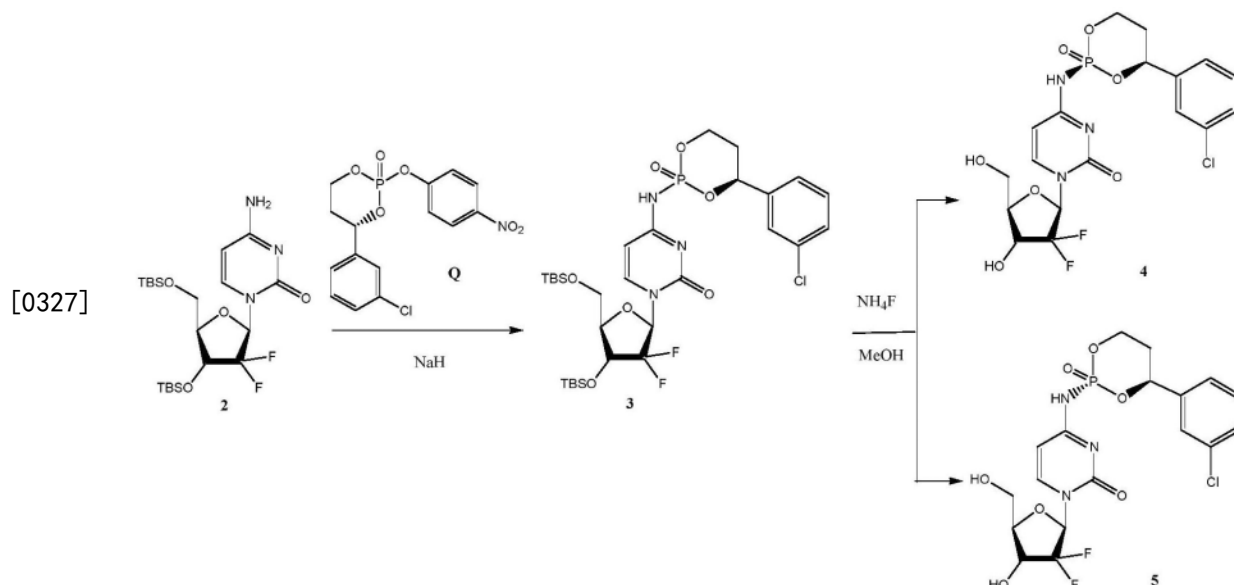
[0323] 1H NMR谱在Bruker Avance III和Bruker Avance Neo上记录(400MHz),并且TMS用作内标。

[0324] LC-MS在Agilent LC/MSD 1200系列上的四极质谱仪上进行(柱:Ultimate XB-C18

(50×4.6mm, 5μm), 以ES (+) 或 (-) 电离模式运行; T=30℃; 流速=1.5mL/min; 检测波长: 214nm。

[0325] 实施例1

[0326] 4-(((2R,4S)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-(((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物4)&4-(((2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-(((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物5)的制备



[0328] (i) 1-(((2R,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3-二氟四氢呋喃-2-基)-4-(((4S)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物3)的制备

[0329] 在0℃向4-氨基-1-(((2R,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)甲基)-3,3-二氟四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物2, 1.0g, 2.04mmol)在THF(15.0mL)中的溶液中逐份添加NaH(122mg, 3.18mmol, 60%, 于矿物油中)。添加后,将混合物在相同温度下搅拌1小时。然后在0℃将在THF(5.0mL)中的(4S)-4-(3-氯苯基)-2-(4-硝基苯氧基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物(Q, 752mg, 2.04mmol; 按照Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 第61卷, 第4904页的程序制备)逐滴添加到上述混合物中。然后将反应混合物在0℃搅拌另外2小时。将反应用H₂O(30mL)猝灭,然后用EtOAc(50mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过硅胶上的柱色谱纯化(DCM/CH₃OH=80/1),得到所需产物(化合物3, 620mg, 42%),为黄色固体。

[0330] LC-MS: Rt=1.93min, [M+H]⁺=722。

[0331] (ii) 4-(((2R,4S)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-(((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物4)&4-(((2S,4S)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-(((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物5)的制备

[0332] 向1-(((2R,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅

烷基)-氧基)甲基)-3,3-二氟四氢呋喃-2-基)-4-(((4S)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物3,620mg,0.86mmol,5)在CH₃OH(10mL)中的溶液中添加NH₄F(318mg,8.6mmol),并且将混合物在25℃搅拌24小时。将混合物通过制备型HPLC纯化,得到产物化合物4(112mg)和化合物5(33mg),为白色固体。

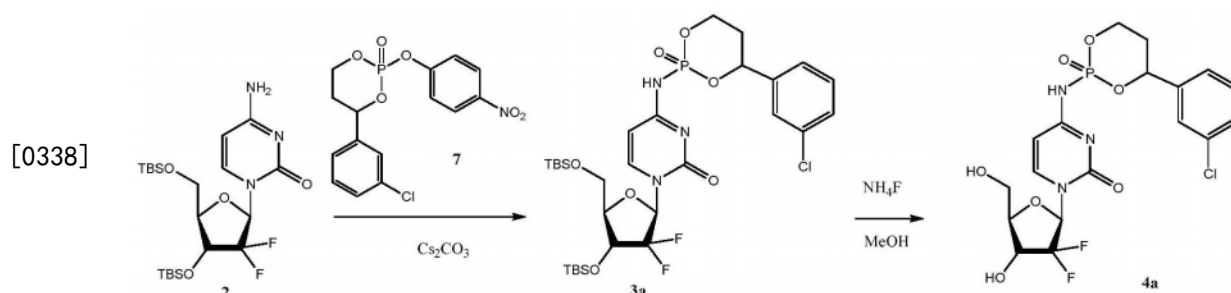
[0333] 化合物4: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.0 (brs, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 6.33-6.27 (m, 2H), 6.12 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.65 (d, J=10.8Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.78 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.63 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H)。

[0334] LC-MS: Rt=2.863min, [M+H]⁺=494。

[0335] 化合物5: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.7 (brs, 1H), 7.89 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 6.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.24 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.10 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.56 (brs, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.77 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.63 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H)。

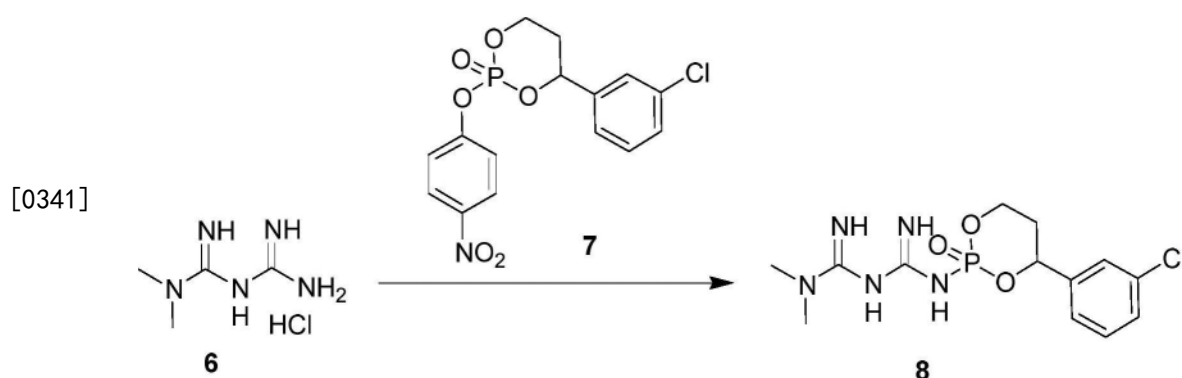
[0336] LC-MS: Rt=2.954min, [M+H]⁺=494。

[0337] 备选地,当使用外消旋试剂化合物7时,还以类似的方式制备以下外消旋前药:



[0339] 实施例2

[0340] 2-[[[(二甲基氨基)亚氨基甲基]氨基]亚氨基甲基]氨基]-4-(3-氯苯基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-酮(8)的合成



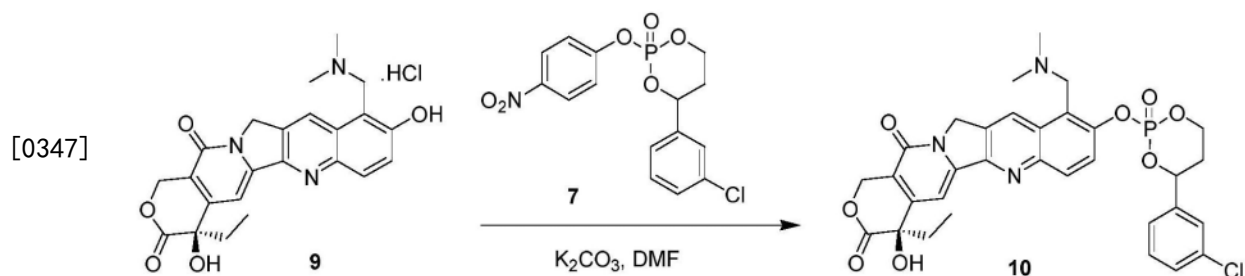
[0342] 将氨基[(二甲基氨基)亚氨基甲基]甲脒盐酸盐(6,676mg,4.08mmol)、4-(3-氯苯基)-2-(4-硝基苯氧基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-氧化物(7,500mg,1.36mmol,按照J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5154-5163中描述的程序(需要时稍作修改)制备)和Cs₂CO₃(2.7g,8.16mmol)在DMF(10mL)中的混合物在室温搅拌5小时。将反应混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到产物(8,111.7mg,23%),为白色固体。

[0343] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 7.44-7.27 (m, 4H) , 5.56-5.51 (m, 1H) , 4.62-4.55 (m, 1H) , 4.36-4.26 (m, 1H) , 3.10-3.01 (m, 6H) , 2.20-2.11 (m, 1H) , 2.05-1.93 (m, 1H) .

[0344] LC-MS:柱:waters Xbridge C18 5 μm , 50*4.6mm;流动相:B (ACN) :A (0.02% NH_4Ac) ;梯度(B%) , 6min. $\text{Rt}_1=3.392$, $\text{Rt}_2=3.536$, $\text{Rt}_3=3.572$, $\text{Rt}=4.055$;MS计算值:359, MS实测值:360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0345] 实施例3

[0346] (4R) -9-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氧基)-10-((二甲基氨基)甲基)-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮(10)的合成



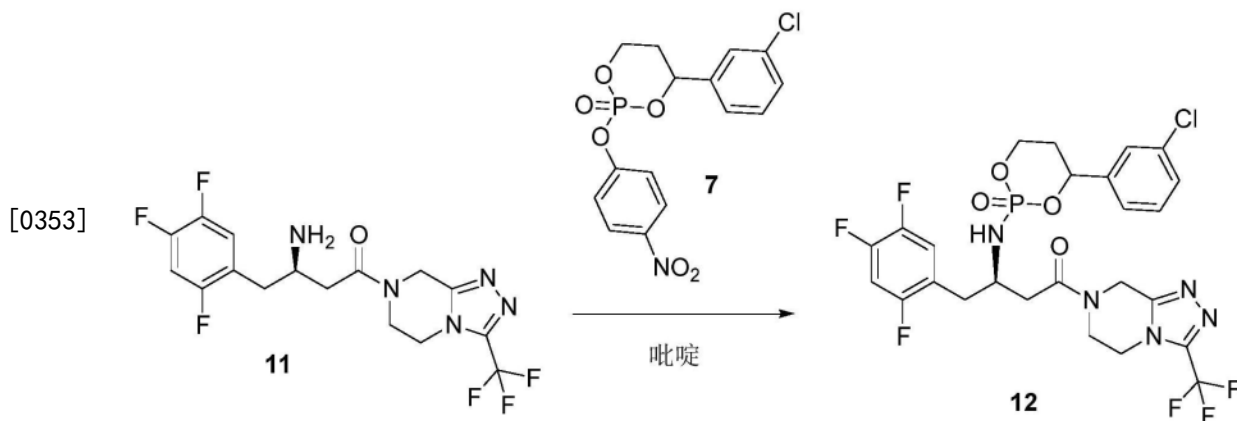
[0348] 在室温向(R)-10-((二甲基氨基)甲基)-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮盐酸盐(9, 300mg, 0.655mmol)和 K_2CO_3 (271mg, 1.965mmol)在DMF (3.0mL)中的混合物中添加4-(3-氯苯基)-2-(4-硝基苯氧基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-氧化物(7, 242mg, 0.655mmol, 按照J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5154-5163中描述的程序(需要时稍作修改)制备)。添加后,将反应混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物过滤。将滤液用水(30mL)稀释,用EtOAc (60mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL*2)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10/1),得到标题化合物10(94mg, 22%),为黄色固体。

[0349] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.99 (s, 1H) , 8.20-8.17 (m, 1H) , 7.83-7.78 (m, 1H) , 7.59 (s, 1H) , 7.53-7.42 (m, 3H) , 7.26 (s, 1H) , 6.54 (brs, 1H) , 5.94-5.91 (m, 1H) , 5.42 (s, 2H) , 5.31 (s, 2H) , 4.79-4.66 (m, 2H) , 3.94 (s, 2H) , 2.51-2.40 (m, 2H) , 2.35 (s, 6H) , 1.92-1.82 (m, 2H) , 0.88 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) .

[0350] LC-MS:柱:waters Xbridge C18 5 μm , 50*4.6mm;流动相:B (ACN) :A (0.02% NH_4Ac) ;梯度(B%) , 6min. $\text{Rt}_1=2.865$, $\text{Rt}_2=2.946$, $\text{Rt}_3=3.104$;MS计算值:651, MS实测值:652 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0351] 实施例4

[0352] (3R) -3-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-(3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮(12)的合成



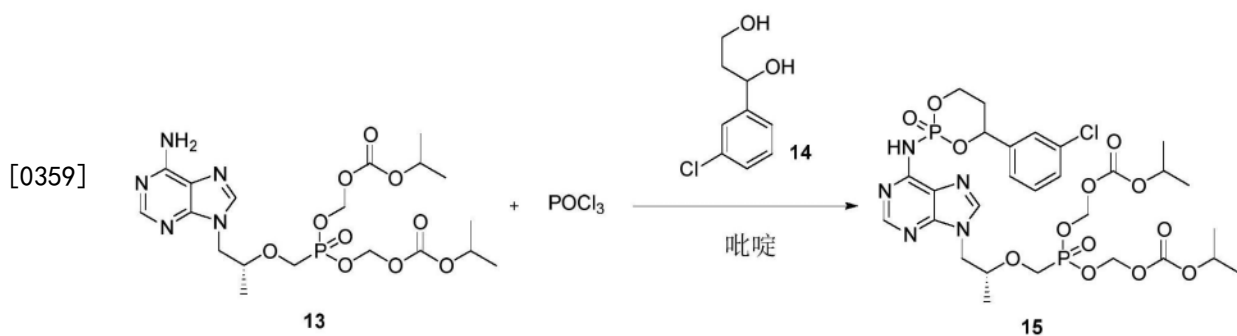
[0354] 向(R)-3-氨基-1-(3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮(11,250mg,0.61mmol)和KOH(35mg,0.61mmol)在5mL的DMF中的混合物中添加4-(3-氯苯基)-2-(4-硝基苯氧基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物(44,490mg,1.84mmol,按照J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5154-5163中描述的程序(需要时稍作修改)制备)在2mL的DMF中的溶液。在室温搅拌过夜后,将反应混合物用20mL的水稀释,并且用DCM(20mL*3)萃取。将分离的有机层浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC纯化两次,得到化合物12(20mg,收率5%),为白色固体。

[0355] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.48-7.19(m, 5H), 6.94-6.89(m, 1H), 5.45-4.42(m, 1H), 5.13-4.91(m, 2H), 4.51-4.12(m, 6H), 3.97-3.83(m, 1H), 2.98-2.67(m, 4H), 2.15-1.94(m, 2H)。

[0356] LC-MS:柱:waters Xbridge C18 5 μm , 50*4.6mm;流动相:B(ACN):A(0.02% NH_4Ac);梯度(B%), 6min. $\text{Rt}_1=3.349$, $\text{Rt}_2=4.055$;MS计算值:637, MS实测值:638[M+H] $^+$ 。

[0357] 实施例5

[0358] ((((((2R)-1-(6-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酰基)双(氧基))双(亚甲基)二碳酸二异丙酯(15)的合成



[0360] 在0 $^\circ\text{C}$ 在 N_2 下向(R)-((((1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酰基)双(氧基))双(亚甲基)二碳酸二异丙酯(13,688mg,1.33mmol)在无水吡啶(33mL)中的混合物中添加 POCl_3 (610mg,3.99mmol)。添加后,将混合物在室温搅拌2小时。然后,在0 $^\circ\text{C}$ 将在无水吡啶(5mL)中的1-(3-氯苯基)丙烷-1,3-二醇(14,742mg,3.99mmol,按照J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5154-5163中描述的程序(需要时稍作修改)制备)添加到混合物中。添加后,将反应混合物缓慢温热至室温并且搅拌16小时。将反应混合物用DCM(200mL)

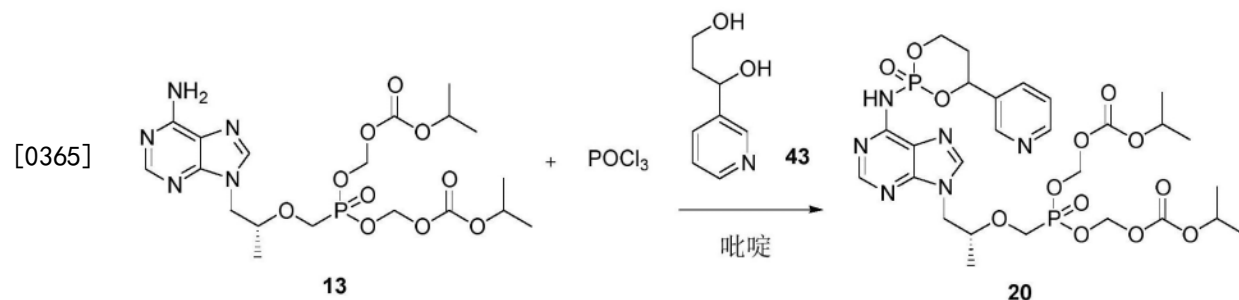
稀释,用饱和 NH_4Cl (100mL*2) 洗涤。将有机相在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(用水/乙腈=1%至60%洗脱),得到粗制白色固体。然后将固体通过制备型HPLC再次纯化,得到标题化合物((((((2R)-1-(6-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酰基)双(氧基))双(亚甲基)二碳酸二异丙酯(15,104mg,10%),为白色固体。

[0361] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.61-8.28 (m, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 6.14-5.70 (m, 1H), 5.67-5.58 (m, 4H), 5.10-4.39 (m, 5H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.93-3.73 (m, 1H), 2.95-2.35 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 12H), 1.25-1.21 (m, 3H) .

[0362] LC-MS:柱:waters Xbridge C18 5um, 50*4.6mm;流动相:B (ACN):A (0.02% NH_4Ac);梯度(B%), 6min. $\text{Rt}_1=3.439$, $\text{Rt}_2=3.650$;MS计算值:749,MS实测值:750[M+H]⁺。

[0363] 实施例6

[0364] (((((((2R)-1-(6-((2-氧-4-(吡啶-3-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酰基)双(氧基))双(亚甲基))二碳酸二异丙酯(20)的合成



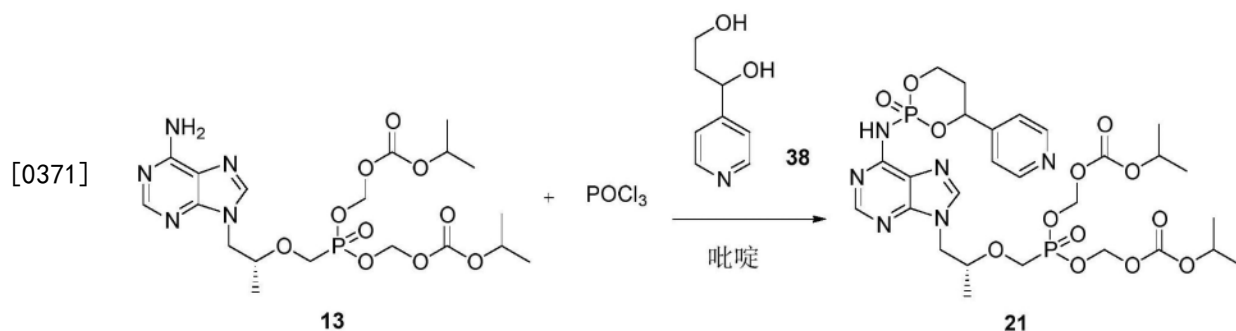
[0366] 在0℃在 N_2 下向(R)-((((1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酰基)-双(氧基))双(亚甲基)二碳酸二异丙酯(13,800mg,1.54mmol)在吡啶(40mL)中的混合物中添加 POCl_3 (707mg,4.62mmol)。添加后,将混合物在室温搅拌2小时。然后,在0℃将在吡啶(5mL)中的1-(吡啶-3-基)丙烷-1,3-二醇(43,707mg,4.62mmol,按照J. Am. Chem. Soc., 2004,126,5154-5163中描述的程序(需要时稍作修改)制备)添加到混合物中。添加后,将反应混合物缓慢温热至室温并且搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过C18纯化(用水/乙腈=1%至70%洗脱),得到黄色固体。然后将固体通过制备型TLC再次纯化(DCM/MeOH=13/1),得到标题化合物((((((((2R)-1-(6-((2-氧-4-(吡啶-3-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酰基)双(氧基))双(亚甲基))二碳酸二异丙酯(20,25.4mg,2%),为白色固体。

[0367] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.71-8.20 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 5.84-5.82 (m, 1H), 5.84-5.64 (m, 4H), 4.94-4.90 (m, 2H), 4.87-4.76 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.40-2.10 (m, 1H), 1.32 (s, 12H), 1.29-1.25 (m, 3H) .

[0368] LC-MS:柱:waters Xbridge C18 5um, 50*4.6mm;流动相:B (ACN):A (0.02% NH_4Ac);梯度(B%), 6min. $\text{Rt}=3.324$;MS计算值:716,MS实测值:717[M+H]⁺。

[0369] 实施例7

[0370] (((((((2R)-1-(6-((2-氧-4-(吡啶-4-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酰基)双(氧基))双(亚甲基))二碳酸二异丙酯(21)的合成



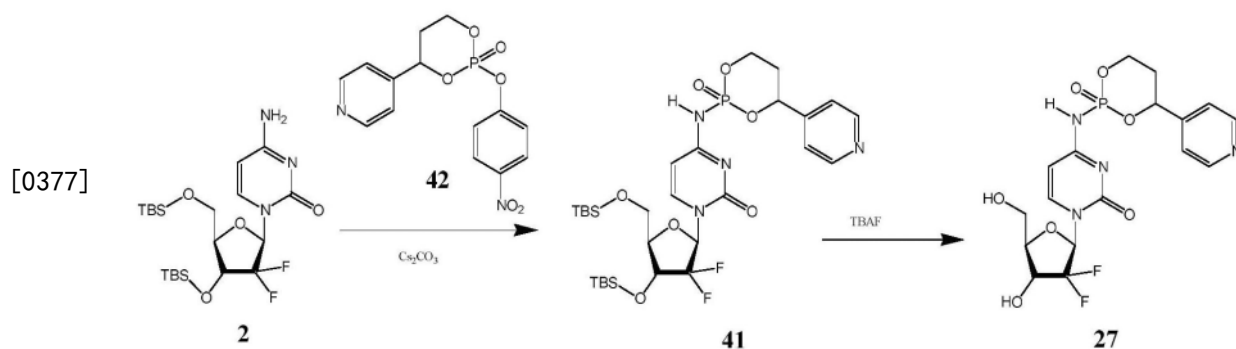
[0372] 在0℃在N₂下向(R)-((((1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酰基)-双(氧基))双(亚甲基)二碳酸二异丙酯(13,519mg,1.0mmol)在吡啶(30mL)中的混合物中添加POCl₃(459mg,3.0mmol)。添加后,将混合物在室温搅拌2小时。然后,在0℃将在无水吡啶(5mL)中的1-(吡啶-4-基)丙烷-1,3-二醇(38,459mg,3.0mmol,按照J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5154-5163中描述的程序(需要时稍作修改)制备)添加到混合物中。添加后,将反应混合物缓慢温热至室温并且搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过C18纯化(用水/乙腈=1%至70%洗脱),得到黄色固体。然后将固体通过制备型TLC再次纯化(DCM/MeOH=13/1),得到标题化合物((((2R)-1-(6-((2-氧-4-(吡啶-4-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酰基)双(氧基))双(亚甲基)二碳酸二异丙酯(21,35.8mg,5%),为白色固体。

[0373] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.68-8.44(m,3H),8.16(s,1H),7.43-7.38(m,2H),6.18-6.08(m,1H),5.77-5.52(m,4H),5.17-5.08(m,1H),5.02-4.85(m,2H),4.77-4.61(m,1H),4.61-4.56(m,1H),4.47-4.43(m,1H),4.34-4.15(m,2H),3.99-3.91(m,1H),2.42-2.34(m,1H),2.28-2.20(m,1H),1.20(s,12H),1.29-1.22(m,3H)。

[0374] LC-MS:柱:waters Xbridge C18 5um,50*4.6mm;流动相:B(ACN):A(0.02% NH₄Ac);梯度(B%),6min.Rt=3.279;MS计算值:716,MS实测值:717[M+H]⁺。

[0375] 实施例8

[0376] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-4-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮(27)的合成



[0378] 1-((2R,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3-二氟四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-4-基)-1,3,2-二氧杂磷杂

环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮(41)的合成

[0379] 向4-氨基-1-((2R,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3-二氟四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(1.22g,2.5mmol)和 Cs_2CO_3 (1.63g,5.0mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加2-(4-硝基苯氧基)-4-(吡啶-4-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷2-氧化物(840mg,2.5mmol,42,按照J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5154-5163中描述的程序(需要时稍作修改)制备)。将反应混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用水(50mL)猝灭,用EtOAc(50mL*3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(水/乙腈=30%至100%),得到标题化合物(500mg,29%,41),为黄色固体。

[0380] LC-MS: $R_t=1.837\text{min}$, $[M+H]^+=689$ 。

[0381] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-4-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮(27)的合成

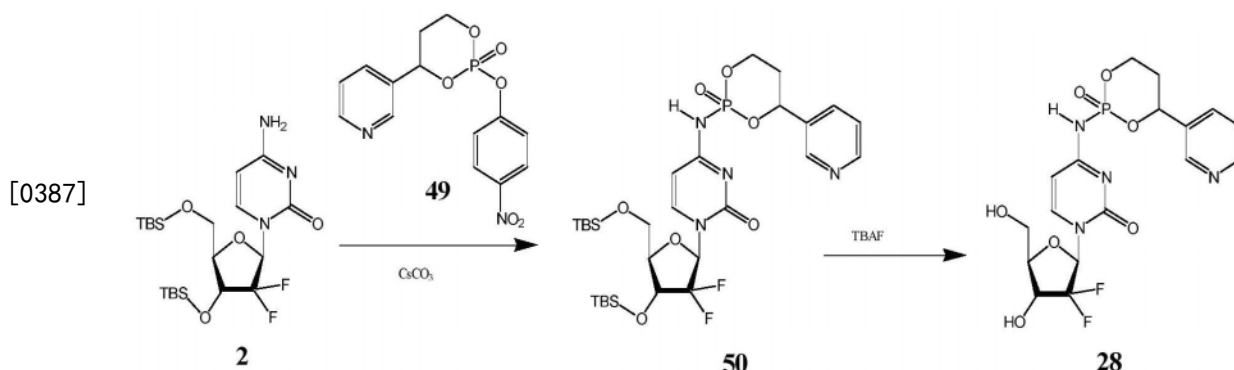
[0382] 在0℃向1-((2R,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3-二氟四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-4-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮(500mg,0.73mmol,41)在THF(5.0mL)中的溶液中逐滴添加TBAF(1.46mL,1.46mmol,1M,于THF中)。添加后,将反应混合物在相同温度下搅拌30小时。将反应混合物通过制备型HPLC纯化(水/乙腈=10%至70%),得到化合物27(120mg,36%),为白色固体。

[0383] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 8.58-8.57(m, 2H), 7.95(brs, 1H), 7.43(s, 2H), 7.34-7.32(m, 2H), 6.10-6.09(m, 1H), 5.71-5.66(m, 1H), 5.27-5.25(m, 1H), 4.56-4.53(m, 1H), 4.47-4.43(m, 1H), 4.20-4.15(m, 1H), 3.88-3.83(m, 1H), 3.80-3.76(m, 1H), 3.66-3.60(m, 1H), 2.49-2.48(m, 1H), 2.15-2.11(m, 1H)。

[0384] LC-MS: $R_{t1}=2.800$, $[M+H]^+=461$ 。

[0385] 实施例9

[0386] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-3-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮(28)的合成



[0388] 1-((2R,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3-二氟四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-3-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮(50)的合成

[0389] 在室温向4-氨基-1-((2R,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3-二氟四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(982mg,

2.0mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.3g, 4.0mmol) 在 THF (10mL) 中的混合物中添加 2-(4-硝基苯氧基)-4-(吡啶-3-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-氧化物 (672mg, 2.0mmol, 49, 按照 J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5154-5163 中描述的程序 (需要时稍作修改) 制备)。添加后, 将反应混合物在 30°C 搅拌 2 小时。然后将反应混合物用水 (50mL) 猝灭, 用 EtOAc (50mL*3) 萃取。将合并的有机相在真空中浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化 (水/乙腈=40% 至 100%), 得到目标化合物 (500mg, 36%, 50), 为黄色固体。

[0390] LC-MS: Rt=1.99min, $[\text{M}+\text{H}]^+=689$ 。

[0391] 1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-3-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮 (28) 的合成

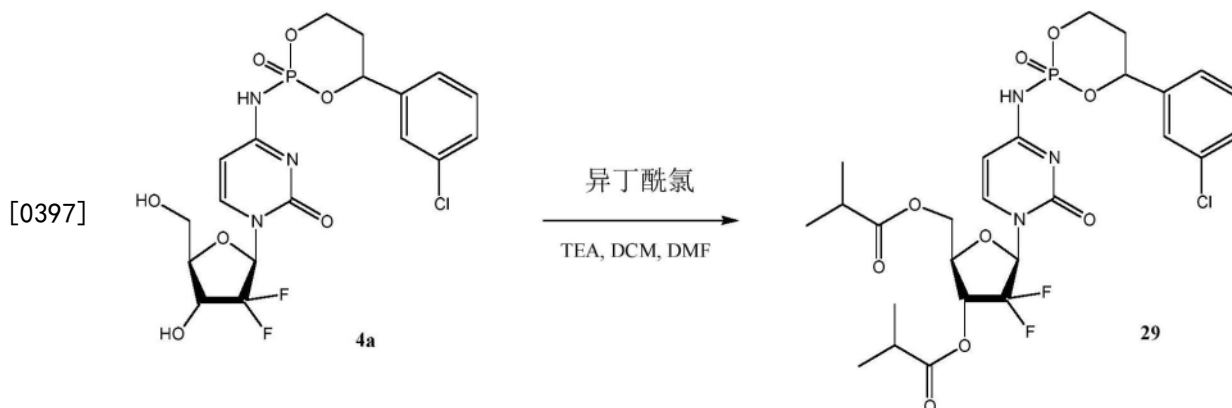
[0392] 在 0°C 向 1-((2R,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3-二氟四氢呋喃-2-基)-4-((2-氧-4-(吡啶-3-基)-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮 (500mg, 0.73mmol) 在 THF (5.0mL) 中的溶液中逐滴添加 TBAF (1.46mL, 1.46mmol, 1M, 于 THF 中)。添加后, 将反应混合物在室温搅拌 1 小时。将反应混合物通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 28 (110mg, 33%), 为白色固体。

[0393] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 6.31-6.29 (m, 2H), 6.12-6.08 (m, 1H), 5.72-5.69 (m, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H)。

[0394] LC-MS: Rt=2.811, $[\text{M}+\text{H}]^+=461$ 。

[0395] 实施例 10

[0396] 异丁酸 (2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯 (化合物 29) 的合成



[0398] 在室温向 4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮 (150mg, 0.304mmol, 化合物 4a, 按照实施例 1 制备) 在 DCM/DMF (3mL/0.3mL) 中的混合物中逐滴添加 TEA (154mg, 1.52mmol), 随后逐滴添加异丁酰氯 (324mg, 3.04mmol)。添加后, 将反应混合物在室温搅拌 16 小时。将混合物用水 (50mL) 猝灭, 用 EtOAc (20mL*2) 萃取。将合并的有机相浓缩。将残余物通过 C18 纯化 (水/乙腈=10% 至 60%), 得到标题化合物 (41mg, 化合物 29), 为白色固体。将白色固体 (Y1430-12483-022 (49mg) 和 Y1430-12483-034 (41mg)) 合并 (90mg, 总

收率21%,化合物29,为非对映异构体的混合物)。

[0399] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.01-7.98 (m, 1H), 7.54-7.34 (m, 5H), 6.36-6.34 (m, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.72-4.46 (m, 5H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.36-2.16 (m, 2H), 1.23-1.09 (m, 12H)。

[0400] LC-MS: R_{t1} =2.976min, R_{t2} =3.165min, R_{t3} =3.322min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ =634。

[0401] 以类似的方式制备以下化合物:

[0402] 乙酸((2R,3R,5R)-3-乙酰氧基-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟四氢呋喃-2-基)甲酯;

[0403] 丙酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((丙酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0404] 2-甲氧基乙酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((2-甲氧基乙酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0405] 特戊酸(2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((特戊酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯;

[0406] (2R,3R,5R)-5-(4-((4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷-2-基)氨基)-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((异丙氧基羰基氧基)甲基)四氢呋喃-3-基碳酸异丙酯。

[0407] 小鼠药代动力学研究1

[0408] 1. 实验设计

[0409] 1.1 实验动物

[0410] 本实验中使用的C57BL/6小鼠购自北京维通利华实验动物科技有限公司(Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.),并且对体重在16~19g范围内的雄性小鼠进行给药测试。将动物饲养在适当的空气条件下(温度:20~25°C;湿度:40%~70%;光/暗循环:12小时),并且随意提供食物和水。

[0411] 1.2 制剂

[0412] 1.2.1 通过静脉内注射给药

[0413] 静脉内给药的溶液介质是DMSO:30% solutol HS-15:盐水=10:10:80(v/v/v)。将测试物质溶解在介质中以获得澄清溶液,并且通过PTFE过滤以得到无色澄清溶液,用于静脉内给药。

[0414] 1.2.2 口服给药

[0415] 口服给药的溶液介质是DMSO:30% solutol HS-15:盐水=10:10:80(v/v/v)。将测试物质溶解在介质中以获得澄清溶液。

[0416] 1.3 给药

[0417] 将动物随机分组。所有动物在给药前禁食过夜(12-15小时)(但是随意提供水),并且在给药后4小时提供食物。对于吉西他滨的静脉内给药,通过尾静脉注射向小鼠施用制剂(剂量为15mg/kg)。

[0418] 在以15mg/kg吉西他滨的等效剂量静脉内给药(i.v.)后或在以80mg/kg的剂量口服给药(P0或i.g.)后,在雄性C57BL/C小鼠中评价根据式(I)/式(A)的肝脏靶向吉西他滨

(dFdC) 前药(即化合物4)的药代动力学(PK)特征。

[0419] 1.4样品采集、处理和分析

[0420] 分别在静脉内给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4和8小时和在口服给药后0.25、0.5、1、2、4、8和24小时采集指定动物的血液样品(n=3/时间点/化合物)。将全身血液样品收集到含有四氢尿苷(THU, 0.5mM)的EDTA-K₂处理管中,以抑制吉西他滨(dFdC)向dFdU的进一步代谢。另外,在静脉内或口服给药后2小时,处死3只动物以收集肝组织。将血浆通过离心分离并且在分析前冷冻。通过在X5体积的20%甲醇中匀浆处理肝组织,并且将匀浆离心以收集上清液。前药、母体药物(即吉西他滨,又名dFdC)和dFdU(dFdC的主要代谢产物)的血浆和组织浓度二者通过LC/MS/MS分析测定(仪器:Agilent 6470.MS:正离子,AJS ESI,MRM检测;HPLC条件:柱:Agilent ZORBAX XDB-C18,5 μ m,2.1 \times 50mm(柱号:50-241),流速:0.30mL \cdot min⁻¹)。使用WinNonlin软件(Pharsight Corp.,Mountain View,CA)计算药代动力学参数。

[0421] 2.结果

[0422] 从图1中可以看出,静脉内或口服施用根据式(I)/式(A)的前药化合物(例如化合物4)导致前药在体循环中的显著暴露,表明前药在肠中被很好地吸收。此外,在循环中检测到吉西他滨(又名dFdC)进一步证明前药方法是可行的:dFdC在体内从前药中释放出来(图1)。

[0423] 根据本发明的前药化合物可以通过静脉内或口服施用前药来增强dFdC的暴露,这是基于半衰期(T_{1/2})的比较:对于静脉内给药吉西他滨、静脉内给药化合物4和口服给药化合物4分别为T_{1/2}=1.1小时、2.1小时和3.3小时。在以15mg/kg静脉内给药吉西他滨、或静脉内给药化合物4(等效剂量为15mg/kg吉西他滨)、或口服给药(80mg/kg)化合物4后,其他dFdC PK参数显示在表1中,这证明了与吉西他滨相比化合物4的半衰期延长。

[0424] 表1.在静脉内给药15mg/kg吉西他滨或静脉内给药化合物4(等效剂量为15mg/kg吉西他滨)或口服给药化合物4(80mg/kg)后dFdC的血浆PK参数

PK 参数		PK 研究			
		吉西他滨, 静脉内	化合物 4, 静脉内	化合物 4, 口服	
[0425]	T _{1/2}	h	1.10	2.08	3.32
	MRT _{0-t}	h	0.46	1.29	2.42
	MRT _{0-inf}	h	0.51	2.62	4.40
	AUC _{0-t}	ng \cdot h \cdot mL ⁻¹	3270	463	223
	AUC _{0-inf}	ng \cdot h \cdot mL ⁻¹	3290	605	276

[0426] 与静脉内给药吉西他滨(15mg/kg)相比,在静脉内给药(等效剂量为15mg/kg吉西他滨)或口服给药(80mg/kg)化合物4后2小时测量dFdC和dFdU的肝脏药物暴露。引人注目地,从图2中可以看出,在肝脏中不存在可检测到的dFdC水平,而在静脉内给药吉西他滨后在肝脏中检测到显著水平的dFdU。相比之下,静脉内和口服给药化合物4得到肝脏中显著水平的dFdC。因此,与相同剂量的吉西他滨静脉内给药组相比,在静脉内给药化合物4后产生

了1331倍高的dFdC浓度。类似地,化合物4的口服给药也产生了显著更高浓度的dFdC。相反,化合物4给药(静脉内或口服)产生的dFdU水平远低于吉西他滨静脉内给药组。对于化合物4的静脉内和口服给药,化合物4相对于吉西他滨的总体安全性改善(治疗指数改善)分别大于3500倍和2035倍(表2,显示了化合物4相对于吉西他滨的治疗指数改善)。

[0427] 表2. 在肝脏中前药相对于吉西他滨的治疗指数(TI)的改善

[0428]	化合物	[dFdC], 相比于吉西他滨(静脉内)高的倍数	[dFdU], 相比于吉西他滨(静脉内)低的倍数	TI 改善
	化合物 4, 静脉内	>1331	2.63	>3500
[0429]	化合物 4, 口服	>534	3.81	>2035

[0430] $TI = [dFdC] - \text{改善倍数} \times [dFdU] - \text{改善倍数}$

[0431] 小鼠药代动力学研究2

[0432] 按照上述小鼠药代动力学研究1的程序,对化合物27、化合物28、化合物29和化合物10的PK参数进行测试,其中还测定了上述化合物在多个组织(诸如肝脏、肺、胰腺和肾脏)中的组织分布。实验结果分别在图3至11中示出。

[0433] 与化合物4类似,上述前药化合物中的每一种的静脉内或口服给药都导致前药在体循环中的显著暴露,并且在循环中检测到相应活性药物(例如dFdC)进一步证明了前药方法是可行的:相应活性药物(例如dFdC)在体内从前药中释放。

[0434] 此外,上述前药化合物可以通过前药的静脉内或口服给药来增强相应活性药物(例如dFdC)的暴露,并且相对于相应活性药物显示出半衰期延长。

[0435] 此外,上述前药的静脉内和口服给药分别导致肝脏中相应活性药物(例如dFdC)的显著水平,并且显示出相对于相应活性药物的总体安全性改善(治疗指数改善)。

[0436] 药理学研究

[0437] 吉西他滨的人体临床研究显示出作为肝细胞癌、胆管癌和胰腺癌的联合疗法的一部分的潜力。在II期研究中,吉西他滨联合奥沙利铂和厄洛替尼作为一线疗法以治疗肝细胞癌显示出在26周时41%的患者的无进展生存(Cancer Medicine, 2017, 6, 2042-2051)。在中国胰腺转移性腺癌患者的另一项II期研究中,吉西他滨加白蛋白结合型紫杉醇治疗显示出35%的总反应率,这符合预设的主要终点。

[0438] 14天的小鼠安全性研究

[0439] 进行14天的小鼠安全性研究以评价式(I)/式(A)的化合物(例如化合物4)在14天的口服管饲给药后在小鼠中是否具有不利影响,并且确定前药(例如化合物4)及其代谢产物dFdC以及dFdU的重复PK特性。

[0440] 将北京维通利华实验动物科技有限公司提供的雄性(M)和雌性(F)CD-1小鼠(体重18-22g)随机分为四组,每种性别5只动物。通过口服管饲法向动物给药化合物4。选择一系列剂量以确定最大耐受剂量和剂量限制性毒性。使用5mL/kg的给药体积,并且每天施用。

组	N, 性别	治疗	剂量(mg/kg)	给药体积 (mL/kg)
[0441]				
1	5F+5M	媒介物	-	5
2	5F+5M	化合物 4, 低剂量	0.1	5
3	5F+5M	化合物 4, 中剂量	1	5
4	5F+5M	化合物 4, 高剂量	10	5

[0442] 对终点进行评价,包括临床症状、体重、食物消耗、血液学、临床化学、化合物4及其代谢产物(dFdC、dFdU)的血浆浓度、宏观病理学、器官重量。

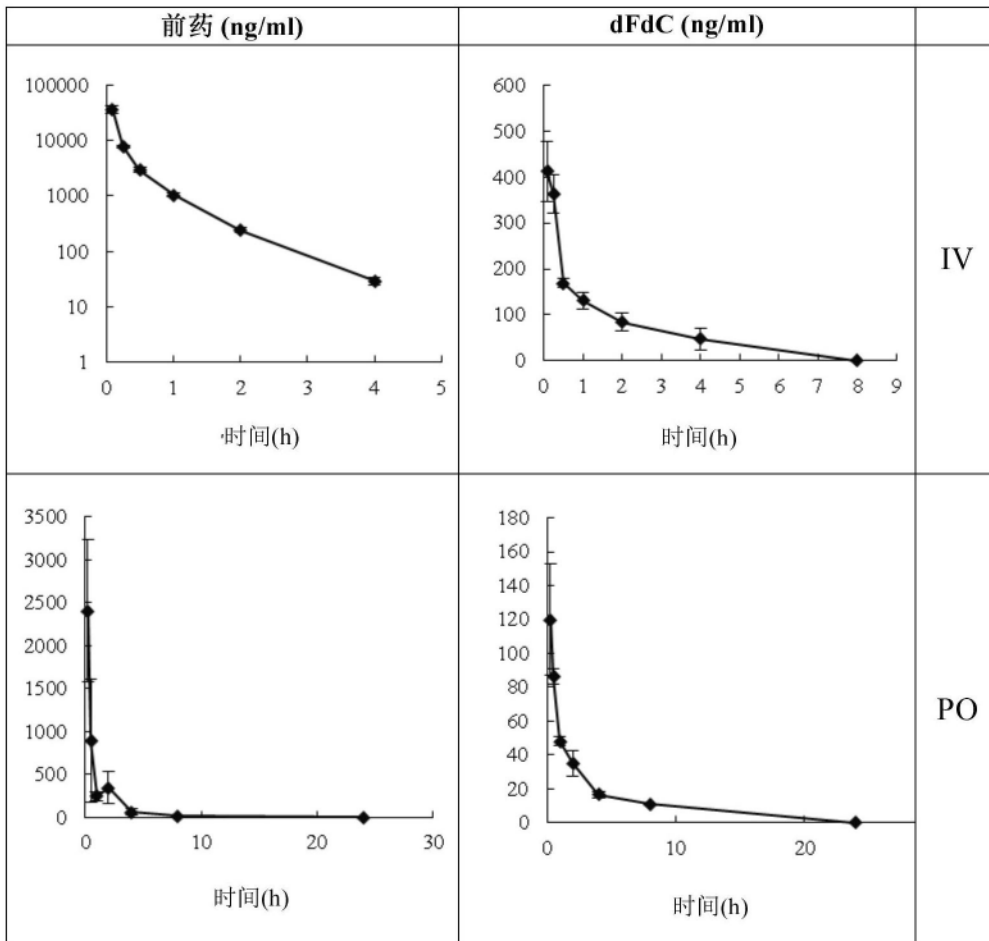


图1

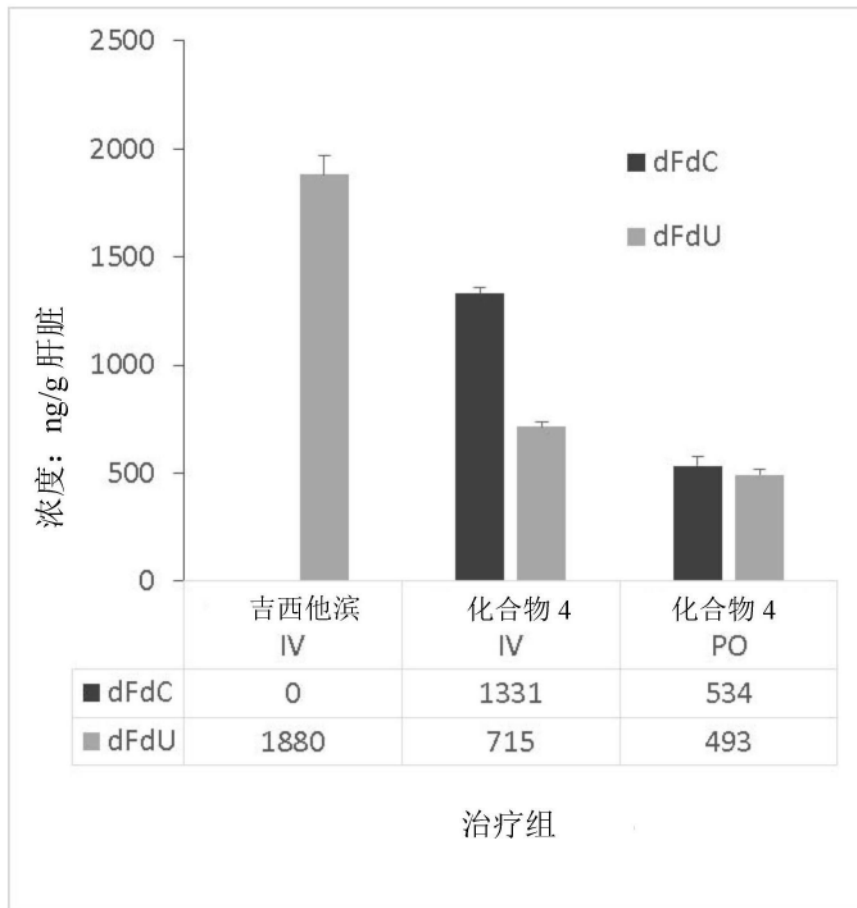


图2

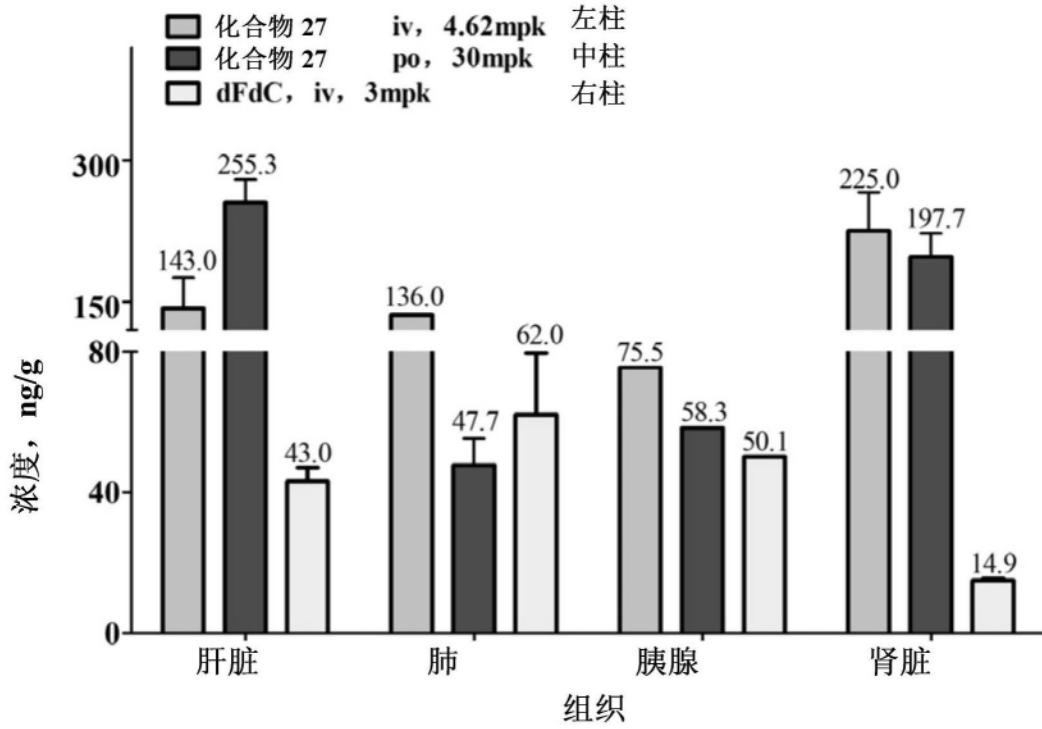


图3

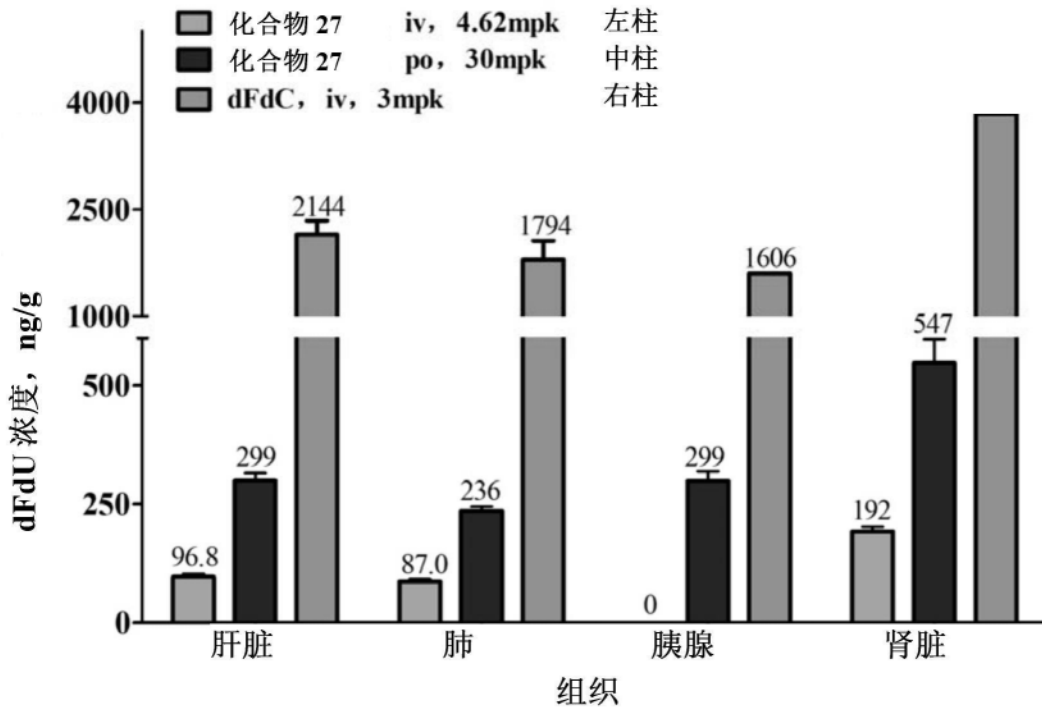


图4

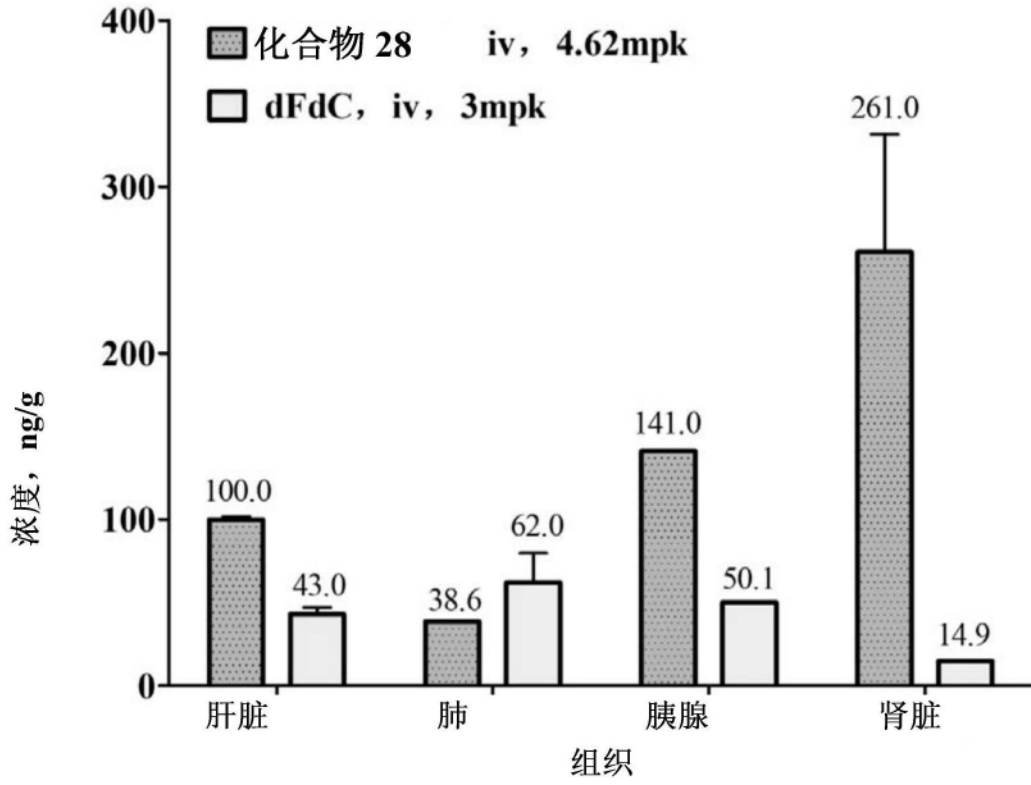


图5

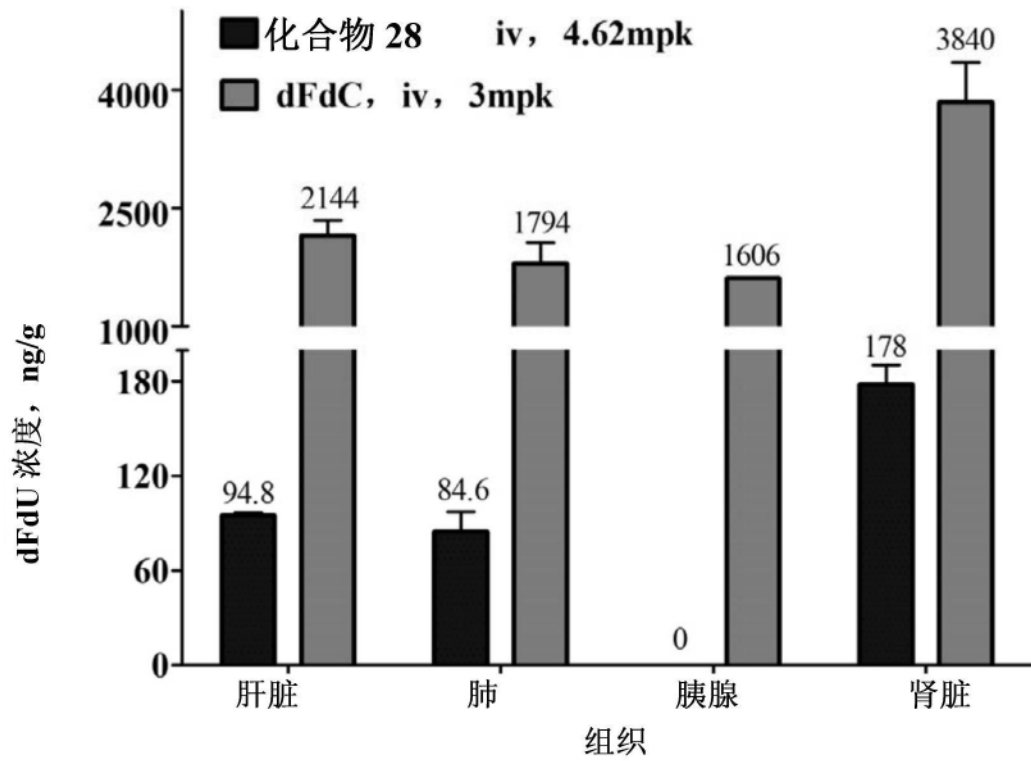
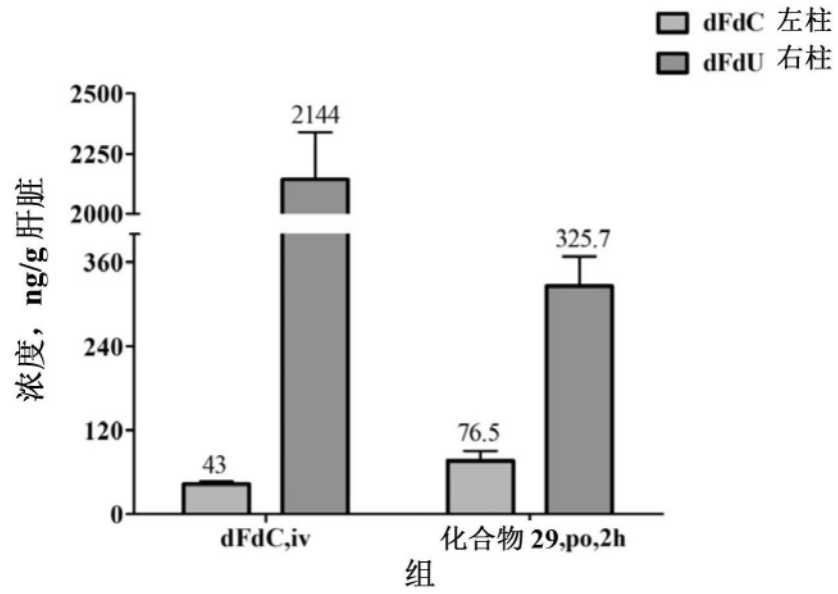


图6

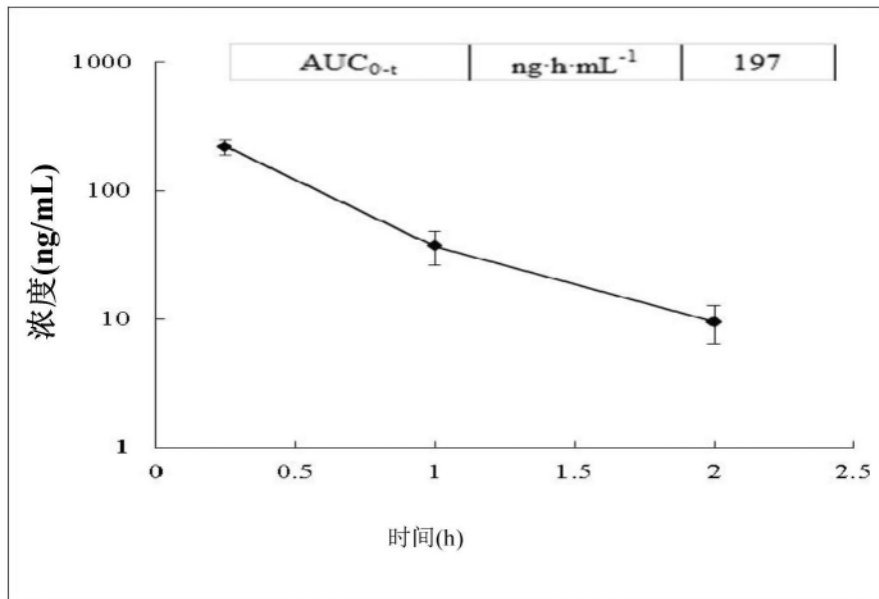


A

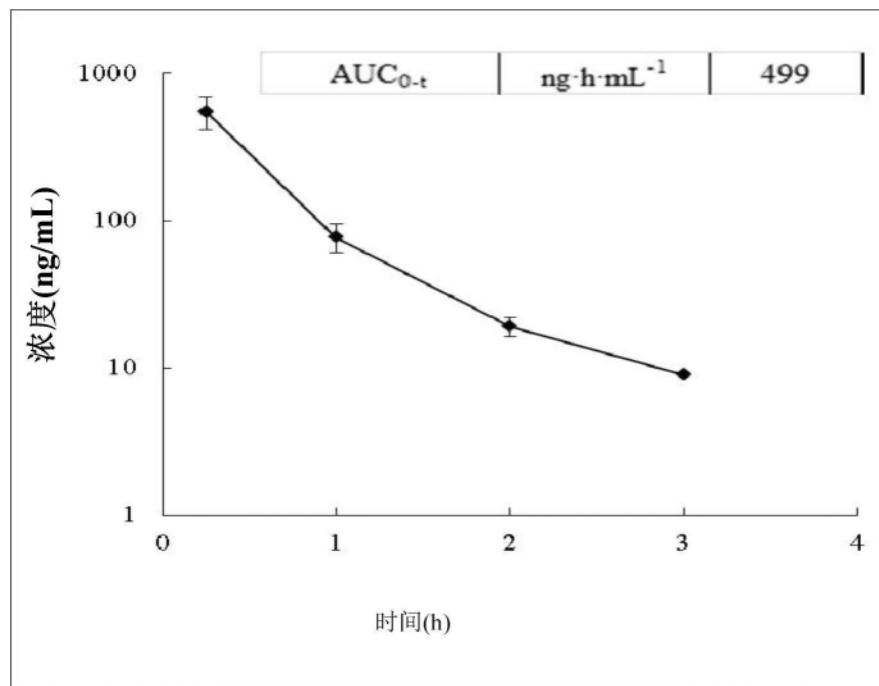
倍数 dFdC: po 化合物 29/iv dFdC	1.78
倍数 dFdU: iv dFdC/po 化合物 29	6.58
前药相对于 dFdC 的 TI 改善	11.71

B

图7

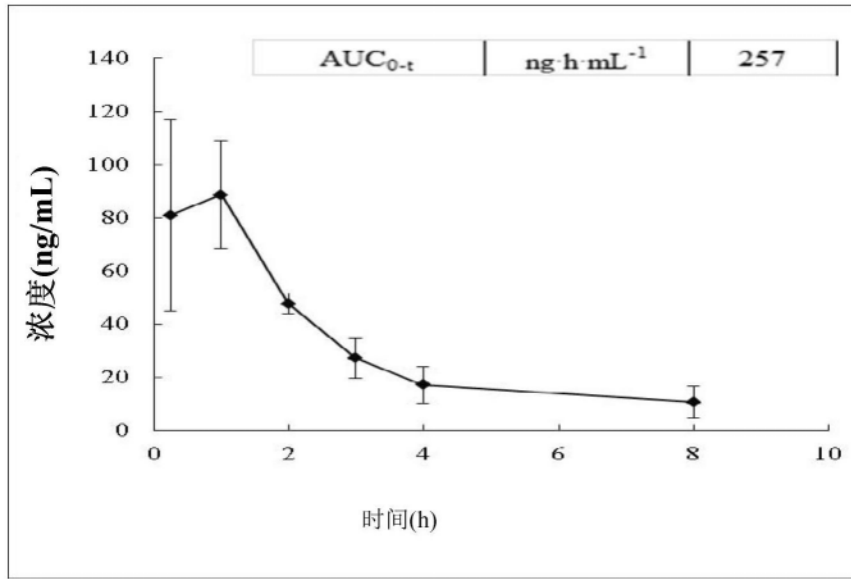


A

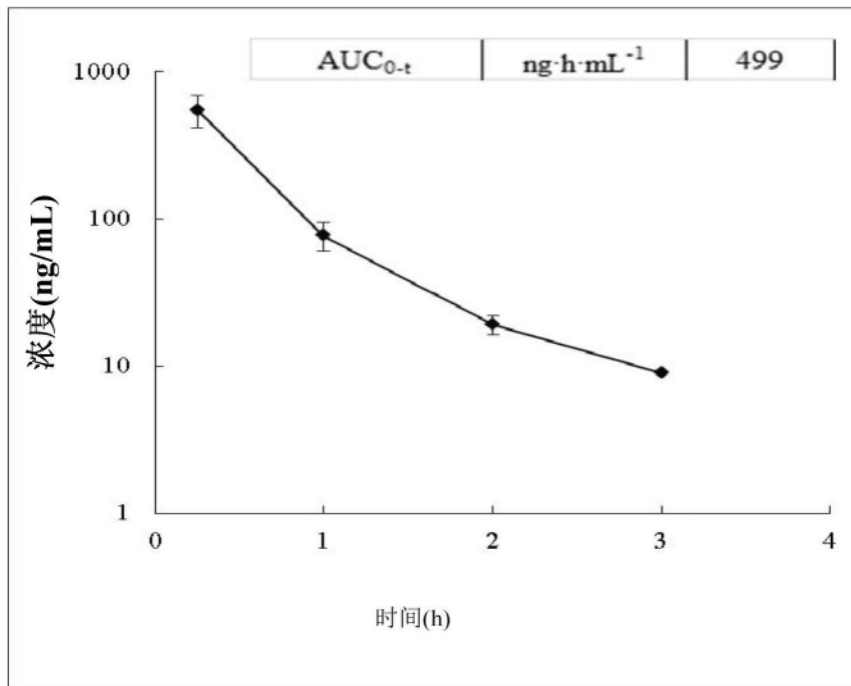


B

图8



A



B

图9

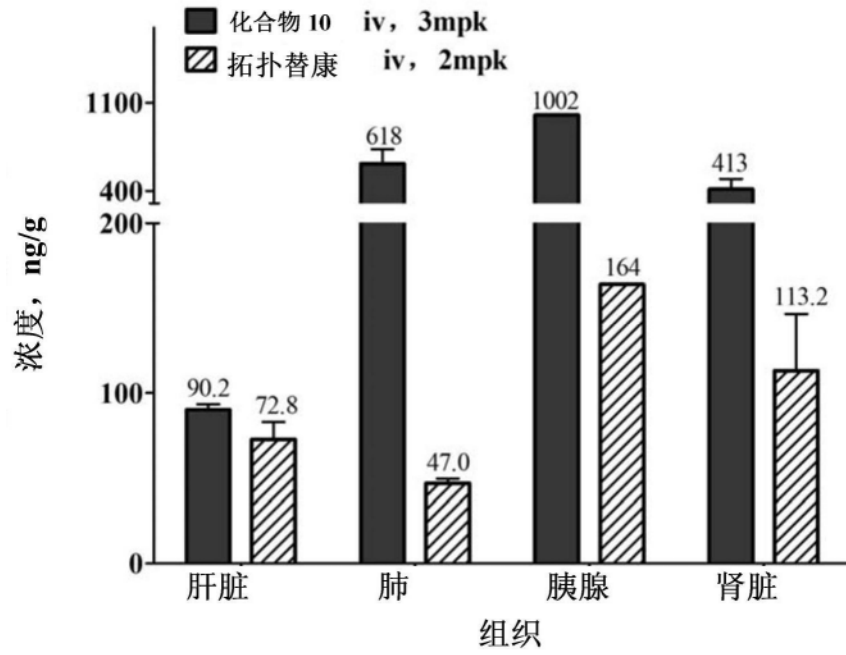


图10

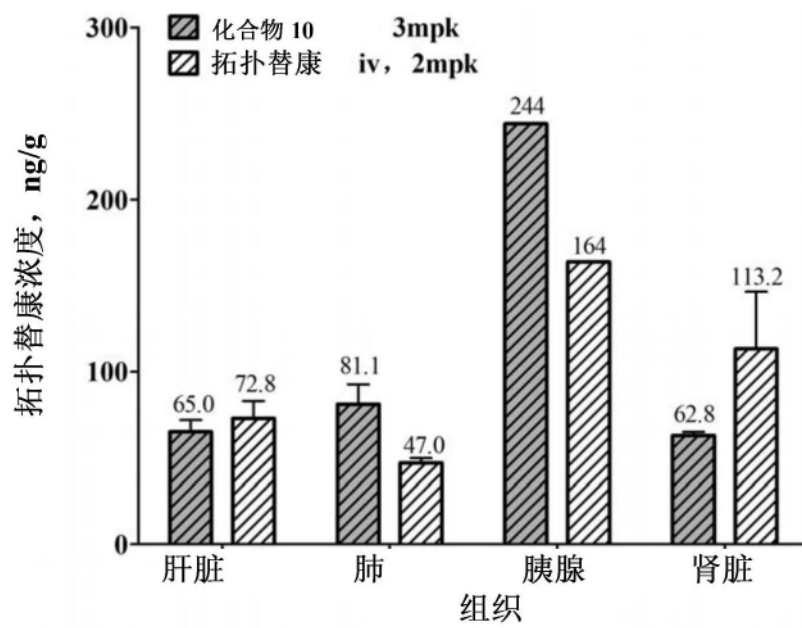


图11