



(10) 授权公告号 CN 115636833 B

(45) 授权公告日 2024. 11. 29

(21) 申请号 202211142049.1

(22) 申请日 2019.09.16

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115636833 A

(43) 申请公布日 2023.01.24

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2018/105675 2018.09.14 CN

(62) 分案原申请数据

201980060250.5 2019.09.16

(73) 专利权人 苏州赞荣医药科技有限公司

地址 215000 江苏省苏州市工业园区星湖
街218号生物医药产业园A6幢404室

(72) 发明人 周鼎 程子强

(74) 专利代理机构 北京华睿卓成知识产权代理

事务所(普通合伙) 11436

专利代理师 程森 刘海

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

(56) 对比文件

Kurt G. Pike,等.The Identification of
Potent, Selective, and Orally Available
Inhibitors of Ataxia Telangiectasia
Mutated (ATM) Kinase: The Discovery of
AZD0156 (8-{6-[3-(Dimethylamino)propoxy]
pyridin-3-yl}-3-methyl-1-(tetrahydro-2H-
pyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]
quinolin-2-one). Journal of Medicinal
Chemistry.2018,第61卷(第9期),3823-3841.

审查员 孙静

权利要求书6页 说明书65页

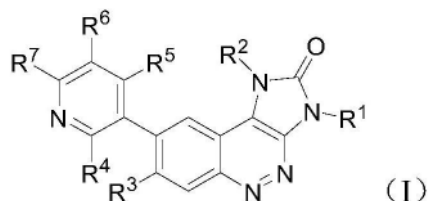
(54) 发明名称

作为ATM激酶选择性调节剂的取代的咪唑并
[4,5-c]噻啉-2-酮化合物及其用途

(57) 摘要

本申请涉及新的取代的咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮化合物及其药学上可接受的盐,其选择性地对毛细血管扩张性共济失调突变(“ATM”)激酶进行调节。本申请还涉及包含一种或多种所述化合物及其盐作为活性成分的药物组合物,以及所述化合物及其盐在治疗与ATM相关的疾病或病症(包括癌症)中的用途。

1. 式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 是氢或甲基;

R^2 是异丙基或四氢吡喃基;

R^3 是氟;

R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢或氟;

R^7 是 $-L-NR^8R^9$, 其中, L 选自直接键、 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$ 或 $-CONR^{10}(CH_2)_p-$, 其中, 所述 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$ 和 $-CONR^{10}(CH_2)_p-$ 任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^8 和 R^9 各自独立地选自于由氢、 C_{1-6} 烷基、包含 3 至 6 个成环碳原子的饱和或不饱和环烷基; 或者

R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成 3 至 12 元的饱和或不饱和杂环基, 该杂环基任选地含有选自 N、O 和 S 的一个或多个另外的杂原子, 并任选地被一个或多个 R^{13} 取代;

R^{10} 选自于由氢、 C_{1-6} 烷基、包含 3 至 6 个成环碳原子的环烷基、以及碳连接的 3 至 12 元的饱和或不饱和杂环基组成的组, 其中, 所述杂环基任选地包含选自 N、O 和 S 的一个或多个另外的杂原子;

R^{11} 选自于由氢、 C_{1-6} 烷基、包含 3 至 6 个成环碳原子的环烷基、 C_{1-6} 烷氧基;

R^{13} 选自于由 C_{1-6} 烷基、包含 3 至 6 个成环碳原子的环烷基、卤素和 $-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ 组成的组;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自于由氢、 C_{1-6} 烷基和含 3 至 6 个成环碳原子的环烷基组成的组; 或者

R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮原子一起形成 3 至 12 元的饱和或不饱和杂环基, 该杂环基任选地含有选自 N、O 和 S 的一个或多个另外的杂原子;

m 是 0、1 或 2;

n 是 2-4 的整数;

p 是 2-4 的整数; 并且

q 是 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^1 是甲基。

3. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^2 是异丙基。

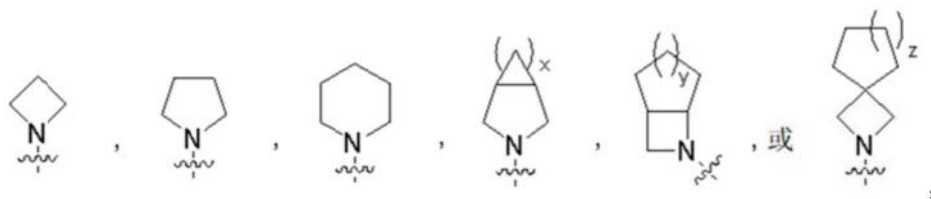
4. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^4 、 R^5 和 R^6 是氢。

5. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$, 且 L 为直接键。

6. 根据权利要求 5 所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^8 和 R^9 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基。

7. 根据权利要求 5 所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^8 和 R^9 与它们所

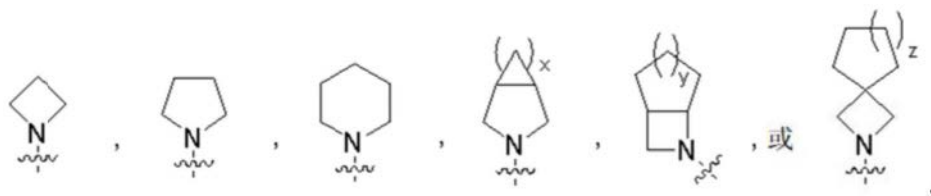
连接的氮原子一起形成：



其各自任选地被一个或多个 R^{13} 取代,其中,x是1、2、3或4;y是0、1或2;z是0、1或2。

8. 根据权利要求7所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{13} 是卤素。

9. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^7 为-L-NR⁸R⁹,L为直接键,并且R⁸和R⁹与它们所连接的氮原子一起形成:



其各自任选地被一个或多个 R^{13} 取代,其中,x是1、2、3或4;y是0、1或2;z是0、1或2。

10. 根据权利要求9所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{13} 为-(CH₂)_qNR¹⁴R¹⁵,且R¹⁴和R¹⁵各自独立地选自C₁₋₆烷基。

11. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^7 为-L-NR⁸R⁹,L是-CONR¹⁰(CH₂)_p-,R⁸和R⁹各自独立地选自C₁₋₆烷基,R¹⁰为氢。

12. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R¹是甲基;

R²是异丙基;

R³是氟;

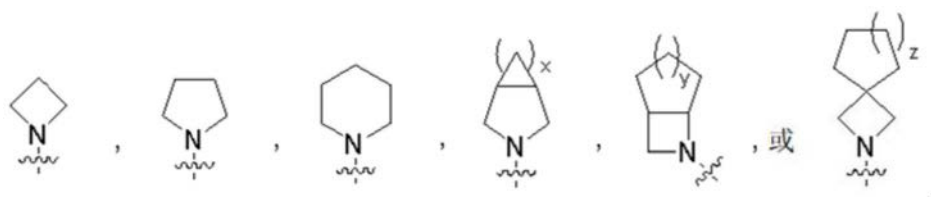
R⁴、R⁵和R⁶为氢;

R⁷是-L-NR⁸R⁹;

L是-(CH₂)_mO(CH₂)_n-,其任选地被一个或多个R¹¹取代;

R⁸和R⁹各自独立地选自C₁₋₆烷基;或者

R⁸和R⁹与它们所连接的氮原子一起形成



其各自任选地被一个或多个 R^{13} 取代,其中,x是1、2、3或4;y是0、1或2;z是0、1或2;

R¹¹是氢;

R¹³是卤素;

m是0、1或2;

n是2-4的整数。

13. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选

自于由以下化合物组成的组：

7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

8-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

8-(6-(3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

8-(6-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(哌啶-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

(R)-7-氟-8-(6-((2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

7-氟-8-(6-((2-(4-氟哌啶-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

8-(6-((2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(7-氟-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-8-基)皮考啉酰胺；

7-氟-8-(6-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

(S)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

(R)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

8-(6-(3-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-2-氟吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

7-氟-3-甲基-8-(6-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮；

7-氟-3-甲基-8-(6-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-(3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

7-氟-8-(6-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

(R)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-((2-(二乙基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-((2-(乙基(甲基)氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(吗啉代乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-((2-(4-环丙基哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-((2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-((2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-((2-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-((2-(6-氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-(3-(二乙基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-(3-(乙基(甲基)氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(吗啉代丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪

唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-(3-(4-环丙基哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-(3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;

8-(6-(3-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮;和

8-(6-(3-(6-氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物在人肝胞质溶胶系统中的A0固有清除率的价值小于1.8 μ L/min/mg蛋白质。

15. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-14中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

16. 根据权利要求15所述的药物组合物,其中,所述组合物不包含用于促进BBB进入的试剂。

17. 根据权利要求15或16所述的药物组合物,其中,所述组合物还包含至少一种另外的抗肿瘤剂,所述抗肿瘤剂选自于由多柔比星、伊立替康、拓扑替康、依托泊苷、丝裂霉素、苯达莫司汀、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、卡莫司汀、美法仑和博来霉素组成的组。

18. 根据权利要求1-14中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与ATM相关的疾病或病症的药物中的用途。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述与ATM相关的疾病或病症是癌症。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中,所述癌症选自于由结直肠癌、胶质母细胞瘤、胃癌、卵巢癌、弥漫型大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、肝细胞癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌组成的组。

21. 根据权利要求19所述的用途,其中,所述癌症是转移性癌症。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中,所述转移性癌症是脑转移瘤。

23. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐适于与放射疗法同时、分别或依次施用。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中,所述放射疗法是脑放射。

25. 根据权利要求23或24所述的用途,其中,所述与ATM相关的疾病或病状是癌症。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中,所述癌症是胶质母细胞瘤。

27. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述化合物在不存在促进BBB进入的试剂的情况下能够BBB进入。

28. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐适于与至少一种另外的抗肿瘤剂同时、分别或依次施用,所述抗肿瘤剂选自于由多柔比星、伊

立替康、拓扑替康、依托泊苷、丝裂霉素、苯达莫司汀、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、卡莫司汀、美法仑和博来霉素组成的组。

29. 根据权利要求1-14中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗亨廷顿舞蹈症的药物中的用途。

30. 根据权利要求29所述的用途, 其中, 所述化合物在不存在促进BBB进入的试剂的情况下能够BBB进入。

作为ATM激酶选择性调节剂的取代的咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮化合物及其用途

[0001] 本申请是申请号为201980060250.5,申请日为2019年09月16日,发明名称为“作为毛细血管扩张性共济失调突变(ATM)激酶的选择性调节剂的1-异丙基-3-甲基-8-(吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮及其用途”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本申请涉及新的取代的咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮化合物及其药学上可接受的盐,其选择性地对毛细血管扩张性共济失调突变(“ATM”)激酶(ataxia telangiectasia mutated kinase)进行调节。本申请还涉及包含一种或多种所述化合物及其盐作为活性成分的药物组合物,以及所述化合物及其盐在治疗与ATM相关的疾病或病症(包括癌症)中的用途。

背景技术

[0003] ATM激酶是丝氨酸/苏氨酸激酶,以常染色体隐性遗传性毛细血管扩张性共济失调(A-T)命名(Paul,T.T,Annu Rev Biochem 2015,711-38)。ATM在DNA双链断裂(DSB)的修复中起着核心作用,如果不及时修复,则具有很大的细胞毒性。DSB可以通过两种主要途径进行修复:非同源末端连接(NHEJ)或同源重组(HR)。NHEJ在整个细胞周期内运作,以最少的处理量直接将两个断裂的末端重新密封。相反,HR发生在细胞周期的S和G2期,因此需要进行大量的末端处理(或切除)。这产生侵入断裂基因座的同源拷贝的单链DNA,然后将其用作DNA合成的模板(Clouaire,T.等,DNA Repair(Amst)2017,84-91)。相比之下,NHEJ是快速的过程,但是容易出错;而HR是比NHEJ慢的过程,但是无错误。ATM通过HR修复DSB。

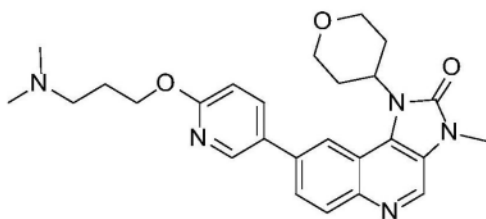
[0004] 继DNA DSB之后,通过感测并启动DNA修复的MRE11-RAD50-NBS1(MRN)复合物募集ATM。当ATM被带到DNA损伤的位点时,它由无活性的同二聚体解离为活性单体,并通过Ser1981和其它位点的自磷酸化以及Lys3016的乙酰化被催化活化。然后,ATM与NBS1的C末端(MRN复合物的组成部分)结合,并充当转导物,磷酸化并激活其它蛋白激酶,例如组蛋白H2A.X(γ H2A.X)。

[0005] ATM被DSB激活,其可以通过电离辐射、化疗药物和PARP抑制来诱导。拓扑异构酶-I抑制剂(例如伊立替康、拓扑替康)和PARP抑制剂(例如奥拉帕尼)引起单链DNA断裂,其在复制过程中转化为DSB(Choi M.等,Mol Cancer Ther,2016,1781-91)。其它抗癌治疗,例如电离辐射(IR)、铂类药物(顺铂)、拓扑异构酶II抑制剂(阿霉素、依托泊苷)直接诱导DSB。ATM抑制剂与化学疗法、放射线和PARP抑制剂的组合使癌细胞几乎不可能修复具有高度细胞毒性的DSB。考虑到ATM在DSB中发挥的关键作用,在癌症治疗中,ATM激酶抑制剂有望与PARP或拓扑异构酶抑制剂或电离辐射协同作用。

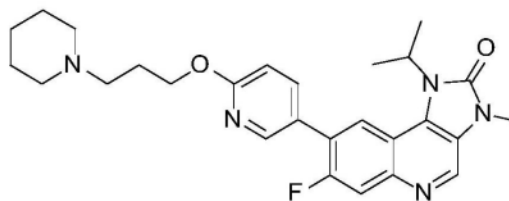
[0006] 已经报道了显示出对ATM激酶具有活性的许多结构上不同的化合物。W02015/170081、W02017/046216和W02017/076895(Astrazeneca AB)报告了咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮化合物作为ATM激酶的选择性调节剂,其中,AZD0156和AZD1390是1期临床有效的ATM抑制

剂:

[0007]



AZD0156



AZD1390

[0008] 但是,这两种化合物都是具有高活性的醛氧化酶(AO)底物。AO在人和猴子中高表达,而在狗中表达,在啮齿动物中表达水平低。被AO代谢的化合物在人中显示出高清除率、高PK变异性和低口服生物利用度(Garattini,E.等,Expert Opin Drug Discovery, 2013,641-54;Zientek,M.等,Drug Metab Dispos,2010,1322-7)。AO易感性(liability)可在人肝胞质溶胶系统中进行评估。AZD0156的人类PK出乎意料地低于预期(Chen等,AACR, 2018),并在承诺进行1期临床研究(NCT03215381和NCT03423628)之前对AZD1390进行了0期临床PK研究,进一步暗示AZD0156和AZD1390受到AO介导的代谢。此外,AZD0156无法穿透脑,限制了它在治疗脑部肿瘤中的用途。AZD1390显示出hERG易感性,具有心脏不良反应。

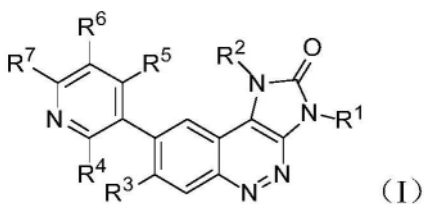
[0009] 因此,仍然需要开发对ATM激酶起作用的新化合物,优选可穿透脑而无AO和hEGR易感性。

发明内容

[0010] 本文公开了新的取代的咪唑并[4,5-c]嘧啶-2-酮化合物,这些化合物具有有效的ATM激酶抑制活性,在人肝胞质溶胶中不显示AO易感性,因此具有良好的人药代动力学(PK),低剂量和低剂量PK多变性。另外,这些化合物既不是人Pgp也不是人BCRP底物,在动物中表现出良好的脑渗透性,并且具有有利的毒性特征(例如,针对hERG的活性降低)。结果是,本申请的化合物特别有效用于治疗与ATM相关的疾病或病症,包括癌症(不仅是颅外癌症,而且还包括脑肿瘤)。

[0011] 一方面,本公开提供式(I)的化合物:

[0012]



[0013] 或其药学上可接受的盐,

[0014] 其中:

[0015] R^1 是氢或甲基;

[0016] R^2 是异丙基或四氢吡喃基;

[0017] R^3 是氢或氟;

[0018] R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢或氟;

[0019] R^7 是 $-L-NR^8R^9$,其中,L选自直接键、 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$ 或 $-CONR^{10}(CH_2)_p-$,其中,所述 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$ 和 $-CONR^{10}(CH_2)_p-$ 任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0020] R^8 和 R^9 各自独立地选自于由氢、烷基、烯基、炔基、饱和或不饱和环烷基、以及饱和或不饱和杂环基组成的组,其中,所述烷基、烯基、炔基、饱和或不饱和环烷基、以及饱和或不饱和杂环基任选地被一个或多个 R^{12} 取代;或者

[0021] R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环基,该杂环基任选地含有选自N、O和S的一个或多个另外的杂原子,并任选地被一个或多个 R^{13} 取代;

[0022] R^{10} 选自于由氢、烷基、环烷基和碳连接的饱和或不饱和杂环基组成的组,其中,所述杂环基任选地包含选自N、O和S的一个或多个另外的杂原子,并且任选地被一个或多个 R^{13} 取代;

[0023] R^{11} 选自于由氢、卤素、烷基、环烷基、烷氧基以及饱和或不饱和杂环基组成的组,所述杂环基任选地含有选自N、O和S的一个或多个另外的杂原子,并任选地被一个或多个 R^{13} 取代;

[0024] R^{12} 选自于由氢、卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基和烷氧基组成的组;

[0025] R^{13} 选自于由酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰胺、氨基、芳基、氰基、环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基、羟基、硝基和 $-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ 组成的组;

[0026] R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自于由氢、烷基和环烷基组成的组;或者

[0027] R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环基,该杂环基任选地含有选自N、O和S的一个或多个另外的杂原子,并任选地被一个或多个 R^{16} 取代;

[0028] R^{16} 选自于由酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰胺、氨基、芳基、氰基、环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基、羟基和硝基组成的组;

[0029] m是0、1或2;

[0030] n是2-4的整数;

[0031] p是2-4的整数;和

[0032] q是0、1或2;

[0033] 前提是,当 R^2 是四氢吡喃-3-基且 R^3 是氢时, R^7 不是 $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ 。

[0034] 在另一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0035] 在另一方面,本文提供了一种在有此需要的受试者中治疗与ATM相关的疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0036] 在另一方面,本文提供了一种在有此需要的受试者中治疗亨廷顿舞蹈症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0037] 在另一方面,本文提供了用于治疗ATM相关疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0038] 在另一方面,本文提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与ATM相关的疾病或病症的药物中的用途。

[0039] 在另一方面,本文提供了用于治疗与ATM相关的疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中,式(I)的化合物与放疗同时、分别或依次施用。

[0040] 在另一方面,本文提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其与至少一种另外的抗肿瘤剂同时、分别或依次施用。

具体实施方式

[0041] 现在将详细参考本发明的某些实施方案,其示例在所附的结构和公式中示出。尽管将结合所列举的实施方案对本发明进行描述,但是应当理解,它们并不旨在将本发明限制于那些实施方案。相反,本发明旨在覆盖所有替代、修改和等同物,其可以被包括在由权利要求书限定的本发明的范围内。本领域技术人员将认识到可以在本发明的实践中使用的与本文描述的那些相似或等同的许多方法和材料。本发明决不限于所描述的方法和材料。在所结合的文献和类似材料中的一个或多个,包括但不限于所定义的术语、术语用法、所描述的技术等,与本申请不同或相抵触的情况下,以本申请为准。

[0042] 应当理解,为清楚起见在分别的实施方案的上下文中描述的本公开的某些特征,也可以在单个实施方案中组合提供。相反,为简洁起见在单个实施方案的上下文中描述的本公开的各种特征也可以分别地或以任何合适的子组合来提供。

[0043] 定义

[0044] 特定官能团和化学术语的定义在下面更详细地描述。为了本公开的目的,根据元素周期表,CAS版本,化学和物理手册,第75版,内封面,来标识化学元素,并且特定的官能团常规如本文中所定义。另外,有机化学的一般原理以及特定的功能部分和反应性在以下文献中进行描述:Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and March March's Advanced Organic Chemistry,5th Edition, John Wiley&Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987, 其各自的全部内容通过引用并入本文。

[0045] 在本公开的各个地方,对连接取代基进行描述。如果结构明确需要连接基团,则为该基团列出的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果结构需要连接基团并且该变量的马库什基团定义列出“烷基”,则应理解“烷基”代表连接亚烷基。

[0046] 如本文所用,术语“取代的”在涉及化学基团时是指该化学基团具有被去除并被取代基取代的一个或多个氢原子。如本文所用,术语“取代基”具有本领域已知的普通含义,并且是指共价附于或如果适当的话耦合至母体基团的化学部分。如本文所用,术语“任选地被取代的”或“任选地…被取代的”是指该化学基团可以不具有取代基(即未取代的)或可以具有一个或多个取代基(即被取代)。应当理解,在给定原子上的取代受化合价的限制。

[0047] 如本文所用,术语“C_{i-j}”表示碳原子数的范围,其中i和j是整数,并且碳原子数的范围包括两个端点(即,i和j)以及在其之间的每个整数点,其中,j大于i。例如,C₁₋₆表示1-6个碳原子的范围,包括一个碳原子、两个碳原子、三个碳原子、四个碳原子、五个碳原子和六个碳原子。在一些实施方案中,术语“C₁₋₁₂”表示1至12,特别是1至10,特别是1至8,特别是1至6,特别是1至5,特别是1至4,特别是1至3或特别是1至2个碳原子。

[0048] 如本文所用,无论是作为另一个术语的一部分还是独立使用,术语“烷基”是指饱和的直链或支链烃链,其可以任选地被下述一个或多个取代基独立地取代。术语“C_{i-j}烷基”是指具有i至j个碳原子的烷基。在一些实施方案中,烷基含有1至12个碳原子。在一些实施方案中,烷基基团包含1至11个碳原子。在一些实施方案中,烷基包含1至11个碳原子,1至10个碳原子,1至9个碳原子,1至8个碳原子,1至7个碳原子,1至6个碳原子,1至5个碳原子,1个

1至4个碳原子,1至3个碳原子,或1至2个碳原子。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、2-甲基-1-丙基(异丁基)、2-丁基(仲丁基)、2-甲基-2-丙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基、1-辛基等。“C₁₋₁₂烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基。“C₁₋₆烷基”的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基等。

[0049] 烷基可以进一步被取代基取代,所述取代基独立地替代烷基的一个或多个碳原子上的一个或多个氢原子。此类取代基的实例可包括但不限于酰基、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸盐/酯(phosphate)、phosphonato、phosphinato、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、甲酰胺基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸盐/酯、硫酸盐/酯、烷基磺酰基、磺酸盐/酯、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、硝基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。如下所述的烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、杂烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、芳基和杂芳基也可以被类似地取代。

[0050] 如本文所用,无论是作为另一个术语的一部分还是独立使用,术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基,其可以任选地被一个或多个所述取代基独立地取代,包括有“顺”和“反”取向,或“E”和“Z”取向的基。在一些实施方案中,烯基包含2至12个碳原子。在一些实施方案中,烯基包含2至11个碳原子。在一些实施方案中,烯基包含2至11个碳原子,2至10个碳原子,2至9个碳原子,2至8个碳原子,2至7个碳原子,2至6个碳原子,2至5个碳原子,2至4个碳原子,2至3个碳原子,并且在一些实施方案中,烯基包含2个碳原子。烯基的实例包括但不限于乙烯基(ethylenyl或vinyl)、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、5-己烯基等。

[0051] 如本文所用,无论是作为另一术语的一部分还是独立使用,术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基,其可以任选地被一个或多个所述取代基独立地取代。在一些实施方案中,烯基包含2至12个碳原子。在一些实施方案中,炔基包含2至11个碳原子。在一些实施方案中,炔基包含2至11个碳原子,2至10个碳原子,2至9个碳原子,2至8个碳原子,2至7个碳原子,2至6个碳原子,2至5个碳原子,2至4个碳原子,2至3个碳原子,并且在一些实施方案中,炔基包含2个碳原子。炔基的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基等。

[0052] 如本文所用,无论是作为另一个术语的一部分还是独立使用,术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子连接的如前所定义的烷基。术语“C_{1-j}烷氧基”是指该烷氧基的烷基

部分具有i至j个碳原子。在一些实施方案中,烷氧基包含1至12个碳原子。在一些实施方案中,烷氧基包含1至11个碳原子。在一些实施方案中,烷氧基包含1至11个碳原子,1至10个碳原子,1至9个碳原子,1至8个碳原子,1至7个碳原子,1至6个碳原子,1至5个碳原子,1至4个碳原子,1至3个碳原子或1至2个碳原子。“C₁₋₁₂烷氧基”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基、新戊氧基、正己氧基等。

[0053] 如本文所用,术语“酰基”是指含羰基的官能团,例如-C(=O)R,其中,R为氢或任选取代的脂族、杂脂族、杂环、芳基、杂芳基基团,或为取代的(例如,具有氢或脂族、杂脂族、芳基或杂芳基部分)含氧或氮的官能团(例如,形成羧酸、酯或酰胺官能团)。如本文所用,术语“酰氧基”是指通过氧原子与母体分子连接的酰基。

[0054] 如本文所用,术语“氨基”或“胺”是指其中氮原子与至少一个碳或杂原子共价键合的部分。“烷基氨基”包括其中氮与至少一个烷基键合的化合物基团。烷基氨基的实例包括苄基氨基、甲基氨基、乙基氨基、苯乙基氨基等。“二烷基氨基”包括其中氮原子与至少两个另外的烷基键合的基团。二烷基氨基的实例包括但不限于二甲基氨基和二乙基氨基。“芳基氨基”和“二芳基氨基”包括其中氮分别与至少一个或两个芳基键合的基团。“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”是指与至少一个烷基和至少一个芳基键合的氨基。“烷基氨基烷基”是指与氮原子键合的烷基、烯基或炔基,所述氮原子还与烷基键合。“酰基氨基”包括其中氮与酰基键合的基团。酰基氨基的实例包括但不限于烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、甲酰胺基和脲基。

[0055] 如本文所用,术语“酰胺”或“氨基羧基”是指含有与羰基或硫代羰基的碳键合的氮原子的化合物或部分。该术语包括“烃氨基羧基”(alkaminocarboxy)基团,其包括与氨基键合的烷基、烯基或炔基,所述氨基还与羰基或硫代羰基的碳键合。它还包括“芳基氨基羧基”,其包括与氨基键合的芳基或杂芳基部分,所述氨基与羰基或硫代羰基的碳键合。术语“烷基氨基羧基”、“烯基氨基羧基”、“炔基氨基羧基”和“芳基氨基羧基”包括其中烷基、烯基、炔基和芳基部分分别与氮原子键合的部分,所述氮原子又与羰基的碳键合。酰胺可以被诸如直链烷基、支链烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环的取代基取代。酰胺基上的取代基可以被进一步取代。

[0056] 如本文所用,无论是作为另一个术语的一部分还是独立使用,术语“芳基”是指具有总共5至20个环成员的单环和多环体系,其中该体系中的至少一个环是芳族的,并且其中系统中的每个环包含3至12个环成员。“芳基”的实例包括但不限于可以带有一个或多个取代基的苯基、联苯基、萘基、蒽基等。如本文所用,还包括在术语“芳基”的范围内的是其中芳族环稠合至一个或多个另外的环上的基团。在多环系统的情况下,尽管所有的环都可以是芳族的(例如喹啉),但是只有一个环需要是芳族的(例如2,3-二氢吲哚)。第二环也可以是稠合的或桥接的。多环芳基的实例包括但不限于苯并呋喃基、茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。芳基可在一个或多个环位置被如上所述的取代基取代。

[0057] 如本文所用,术语“环烷基”(cycloalkyl)、“碳环基”和“碳环”是可互换的,并且无论作为另一术语的一部分或独立使用,是指单价非芳族、饱和或部分不饱和的单环和多环系统,其中所有的环原子都是碳,并且包含至少三个成环的碳原子。在一些实施方案中,环烷基可包含3至12个成环碳原子,3至10个成环碳原子,3至9个成环碳原子,3至8个成环碳原

子,3至7个成环碳原子,3至6个成环碳原子,3至5个成环碳原子,4至12个成环碳原子,4至10个成环碳原子,4至9个成环碳原子,4至8个成环碳原子,4至7个成环碳原子,4至6个成环碳原子,4至5个成环碳原子。环烷基可以是饱和的或部分不饱和的。环烷基可以被取代。在一些实施方案中,环烷基可以是饱和的环状烷基。在一些实施方案中,环烷基可以是在其环系中包含至少一个双键或三键的部分不饱和的环状烷基。

[0058] 在一些实施方案中,环烷基可以是饱和或部分不饱和的单环碳环体系,其实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。

[0059] 在一些实施方案中,环烷基可以是饱和或部分不饱和的多环(例如,双环和三环)碳环体系,其可以布置为稠合环、螺环或桥环体系。如本文所用,术语“稠合环”是指具有共享两个相邻原子的两个环的环系统,术语“螺环”是指具有通过一个单一共同原子连接的两个环的环系统,以及术语“桥环”是指具有共享三个或更多个原子的两个环的环系统。稠合的碳环基的实例包括但不限于萘基、苯并芘基、蒽基、茚基、茈基等。螺碳环基的实例包括但不限于螺[5.5]十一烷基、螺-戊二烯基、螺[3.6]-癸基等。桥连的碳环基的实例包括但不限于双环[1,1,1]戊烯基、双环[2,2,1]庚烯基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[3.3.1]壬烷基、双环[3.3.3]十一碳烷基等。

[0060] 如本文所用,术语“氰基”是指-CN。

[0061] 如本文所用,术语“卤代”或“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0062] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。

[0063] 如本文所用,术语“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷氧基。

[0064] 如本文所用,无论是作为另一术语的一部分还是独立使用,术语“杂芳基”是指除碳原子外还具有一个或多个杂原子的芳基。如本文所用,术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式,以及碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基的实例包括但不限于,噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、嘌呤基、嘧啶基、苯并呋喃基和蝶啶基。杂芳基还包括其中杂芳族环与一个或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团,其中基或连接点在杂芳族环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、吡唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。在一些实施方案中,术语“5至10元杂芳基”是指具有1至3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元杂芳基环,或具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳基环。在某些实施方案中,术语“5至12元杂芳基”是指具有1至3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元杂芳基环,或具有1至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至12元双环杂芳基环。

[0065] 如本文所用,术语“杂环”或“杂环基”是指饱和或不饱和碳环基,其中一个或多个环原子独立地选自氧、硫、氮、磷等杂原子,其余的环原子是碳,其中一个或多个环原子可任选地被一个或多个取代基独立地取代。在一些实施方案中,杂环基是饱和杂环基。在一些实施方案中,杂环基是在其环系统中具有一个或多个双键的部分不饱和杂环基。在一些实施

方案中,杂环基可以包含碳、氮或硫的任何氧化形式以及碱性氮的任何季铵化形式。“杂环基”还包括其中杂环基与饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的(即,芳族的)碳环或杂环稠合的基。在可能的情况下,杂环基可以是碳连接的或氮连接的。在一些实施方案中,杂环是碳连接的。在一些实施方案中,杂环是氮连接的。例如,衍生自吡咯的基团可以是吡咯-1-基(氮连接的)或吡咯-3-基(碳连接的)。此外,衍生自咪唑的基团可以是咪唑-1-基(氮连接的)或咪唑-3-基(碳连接的)。

[0066] 在一些实施方案中,术语“3至12元杂环基”是指具有1至3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至12元饱和或部分不饱和的单环或多环杂环系统。稠合环、螺环和桥环系统也被包括在该定义的范围。单环杂环基的实例包括但不限于氧杂环丁烷基、1,1-二氧化硫杂环丁烷基吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、吡嗪酮基、嘧啶酮基、哒嗪酮基、吡咯烷基、三嗪酮基(triazinonyl)等。稠合杂环基的实例包括但不限于苯基稠合环或吡啶基稠合环,例如喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、喹唑啉基、氮杂中氮茛基、喋啶基、色烯基、异色烯基、吲哚基、异吲哚基、中氮茛基、吲唑基、嘌呤基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、呋唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、菲啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、[1,2,3]三唑并[4,3-a]吡啶基等。螺杂环基的实例包括但不限于螺吡喃基、螺噻吩基等。桥连的杂环基的实例包括但不限于吗吩烷基、六亚甲基四胺基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、1-氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等。

[0067] 如本文所用,术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的基。术语“部分不饱和”旨在包括具有多个不饱和位点的环,但并不旨在包括芳族(即,完全不饱和)部分。

[0068] 如本文所用,无论是否以术语“任选地”开头,术语“取代的”是指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基取代。将理解的是,“取代”或“被...取代”包括隐含的条件,即该取代遵循取代原子的允许价,并且该取代产生稳定的或化学上可行的化合物,例如,它不会自发发生重排、环化、消除等转化。除非另有说明,否则“任选取代的”基团可在该基团的每个可取代位置具有合适的取代基,并且在任何给定结构中的一个以上位置可被不止一个选自于特定基团的取代基取代,取代基在每个位置上可以相同或不同。本领域技术人员将理解,如果合适的话,取代基本身可以被取代。除非特别声明为“未取代的”,否则本文中提及的化学部分应理解为包括取代的变体。例如,提及“芳基”基团或部分隐含包括取代和未取代的变体。

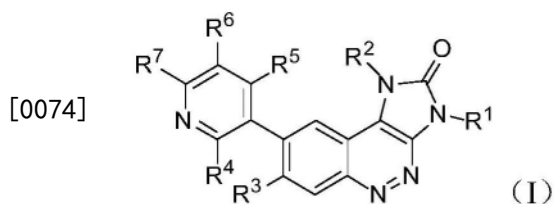
[0069] 当与取代基的键显示出跨过连接环中两个原子的键时,则该取代基可以与环中的任何原子键合。当列出的取代基未指明该取代基通过其与给定式的化合物的其余部分键合的原子时,则该取代基可通过该式中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的,但是仅当这样的组合产生稳定的化合物的时候。

[0070] 当任何变量(例如, R^i)在化合物的任何成分或化学式中出现多次时,其在每次出现时的定义独立于其在每次其它出现时的定义。因此,例如,如果显示基团被0-2个 R^i 部分取代,则该基团可以任选地被最多两个 R^i 部分取代,并且在每次出现时 R^i 独立地选自于 R^i 的定义。同样,取代基和/或变量的组合是允许的,但是仅当这样的组合产生稳定的化合物时。

[0071] 化合物

[0072] 本公开内容提供了新的取代的咪唑并[4,5-c]嘧啶-2-酮化合物及其药学上可接受的盐,制备该化合物的合成方法,包含它们的药物组合物以及所公开的化合物的各种用途。

[0073] 一方面,本发明提供式(I)的化合物:



[0075] 或其药学上可接受的盐,

[0076] 其中:

[0077] R^1 是氢或甲基;

[0078] R^2 是异丙基或四氢吡喃基;

[0079] R^3 是氢或氟;

[0080] R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢或氟;

[0081] R^7 是 $-L-NR^8R^9$,其中,L选自直接键、 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$ 或 $-CONR^{10}(CH_2)_p-$,其中,所述 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$ 和 $-CONR^{10}(CH_2)_p-$ 任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0082] R^8 和 R^9 各自独立地选自于由氢、烷基、烯基、炔基、饱和或不饱和环烷基、以及饱和或不饱和的杂环基组成的组,其中,所述烷基、烯基、炔基、饱和或不饱和的环烷基、以及饱和或不饱和的杂环基任选地被一个或多个 R^{12} 取代;或者

[0083] R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环基,该杂环基任选地含有选自N、O和S的一个或多个另外的杂原子,并任选地被一个或多个 R^{13} 取代;

[0084] R^{10} 选自于由氢、烷基、环烷基、以及碳连接的饱和或不饱和杂环基组成的组,其中,所述杂环基任选地包含选自N、O和S的一个或多个另外的杂原子,并且任选地被一个或多个 R^{13} 取代;

[0085] R^{11} 选自于由氢、卤素、烷基、环烷基、烷氧基、以及饱和或不饱和杂环基组成的组,该杂环基任选地含有选自N、O和S的一个或多个另外的杂原子,并任选地被一个或多个 R^{13} 取代;

[0086] R^{12} 选自于由氢、卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基和烷氧基组成的组;

[0087] R^{13} 选自于由酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰胺、氨基、芳基、氰基、环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基、羟基、硝基和 $-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ 组成的组;

[0088] R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自于由氢、烷基和环烷基组成的组;或者

[0089] R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环基,该杂环基任选地含有选自N、O和S的一个或多个另外的杂原子,并任选地被一个或多个 R^{16} 取代;

[0090] R^{16} 选自于由酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰胺、氨基、芳基、氰基、环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基、羟基和硝基组成的组;

[0091] m是0、1或2;

[0092] n是2-4的整数;

[0093] p是2-4的整数;以及

[0094] q是0、1或2;

[0095] 前提是,当 R^2 是四氢吡喃-3-基且 R^3 是氢时, R^7 不是 $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ 。

[0096] 在一些实施方案中, R^1 是氢。

[0097] 在一些实施方案中, R^1 是甲基。

[0098] 在一些实施方案中, R^2 是异丙基。

[0099] 在一些实施方案中, R^2 是四氢吡喃基。

[0100] 在一些实施方案中, R^2 是四氢吡喃-3-基。

[0101] 在一些实施方案中, R^3 是氢。

[0102] 在一些实施方案中, R^3 是氟。

[0103] 在一些实施方案中,当 R^2 是四氢吡喃-3-基且 R^3 是氢时,则 R^7 不是 $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ 。

[0104] 在一些实施方案中, R^4 、 R^5 和 R^6 是氢。

[0105] 在一些实施方案中, R^4 是氟,且 R^5 和 R^6 是氢。

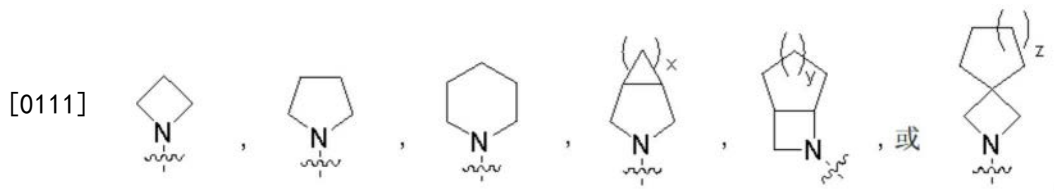
[0106] 在一些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$,L是任选地被一个或多个 R^{11} 取代的 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$;其中m是0、1或2,n是2-4的整数,其中, R^{11} 选自于由氢、卤素、烷基、环烷基、烷氧基、以及饱和或不饱和杂环基组成的组。

[0107] 在一些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$,L是 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$, R^8 和 R^9 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-6} 烷基,其中,m和n的组合选自m为0且n为3,或m为1且n为2; R^{12} 选自于由氢、卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基和烷氧基组成的组。

[0108] 在一些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$,L是 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$, R^8 和 R^9 独立地选自甲基、乙基、丙基或丁基,其中,m和n的组合选自m为0且n为3,或m为1且n为2。

[0109] 在某些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$,L是 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$, R^8 和 R^9 为甲基,m和n的组合选自m为0且n为3,或m为1且n为2。

[0110] 在一些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$,L是 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$, R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成:



[0112] 其各自任选地被一个或多个 R^{13} 取代,其中,m和n的组合选自m为0且n为3,或m为1且n为2;x是1、2、3或4;y是0、1或2;z是0、1或2; R^{13} 选自于由酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰胺、氨基、烷基氨基、芳基、氰基、环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基、羟基和硝基组成的组。

[0113] 在一些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$,L是 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$,m和n的组合选自m为0且n为3,或m为1且n为2; R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基,所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基任选地被一个或多个 R^{13} 取代,其中 R^{13} 是卤素。在某些实施方案中, R^{13} 为氟。在某些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$,L是 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$,m和n的组合选自m为0且n为3,或m为1且n为2; R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个氟取代的吡咯烷基。

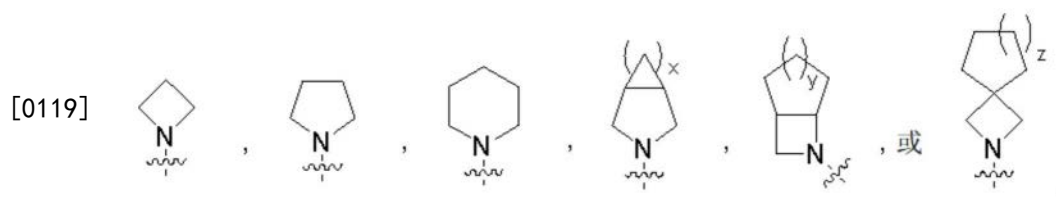
[0114] 在某些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$, L 是 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$, m 和 n 的组合选自 m 为 0 且 n 为 3, 或 m 为 1 且 n 为 2; R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个氟取代的哌啶基。

[0115] 在某些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$, L 为 $-(CH_2)_mO(CH_2)_n-$, m 和 n 的组合选自 m 为 0 且 n 为 3, 或 m 为 1 且 n 为 2; R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被氟取代的氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基。

[0116] 在一些实施方案中, 当 m 是 0 且 n 是 3 时, R^{13} 不是卤素。

[0117] 在一些实施方案中, 当 m 是 0 且 n 是 3 时, R^{13} 不是氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基。

[0118] 在一些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$, L 是直接键, 并且 R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成:



[0120] 其各自任选地被一个或多个 R^{13} 取代, 其中, x 是 1、2、3 或 4; y 是 0、1 或 2; z 是 0、1 或 2; R^{13} 选自于由酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰胺、氨基、烷基氨基、芳基、氰基、环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基、羟基、硝基和 $-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ 组成的组; 其中, q 是 0、1 或 2; R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自于由氢、烷基和环烷基组成的组, 或 R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环基, 其任选地包含选自 N、O 和 S 的一个或多个另外的杂原子, 且任选地被一个或多个 R^{16} 取代; 其中, R^{16} 选自于由酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰胺、氨基、芳基、氰基、环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基、羟基和硝基组成的组。

[0121] 在一些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$, L 是直接键, 并且 R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基, 所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基任选地被一个或更多 R^{13} 取代; 其中, R^{13} 选自于由烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰胺、氨基、烷基氨基、芳基、氰基、环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基、羟基、硝基和 $-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ 组成的组; 其中, q 是 0、1 或 2; R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自于由氢、烷基和环烷基组成的组。

[0122] 在一些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$, L 是直接键, 并且 R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基, 所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基任选地被一个或更多 R^{13} 取代; 其中, R^{13} 是 $-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$; 其中 q 是 0、1 或 2; R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 为甲基。

[0123] 在某些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$, L 是直接键, 并且 R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基, 其任选地被一个或多个 $-N(CH_3)_2$ 或 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 取代。

[0124] 在某些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$, L 是直接键, 并且 R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成哌啶基, 其任选地被一个或多个 $-N(CH_3)_2$ 或 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 取代。

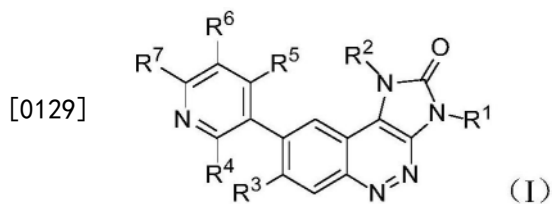
[0125] 在一些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$, L 是 $-CONR^{10}(CH_2)_p-$, R^8 和 R^9 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 p 是 2-4 的整数, R^{10} 选自于由氢、烷基、环烷基、以及碳连接的饱和或不饱和杂环基组成的组, R^{12} 选自于由氢、卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基和烷氧基组成的组。

[0126] 在一些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$, L 是 $-CONR^{10}(CH_2)_p-$, R^8 和 R^9 选自甲基、乙基、丙基

或丁基;p是2; R^{10} 是氢。

[0127] 在某些实施方案中, R^7 是 $-L-NR^8R^9$,L是 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-$, R^8 和 R^9 是甲基。

[0128] 一方面,本发明提供式(I)的化合物:



[0130] 或其药学上可接受的盐,

[0131] 其中:

[0132] R^1 是甲基;

[0133] R^2 是异丙基;

[0134] R^3 是氟;

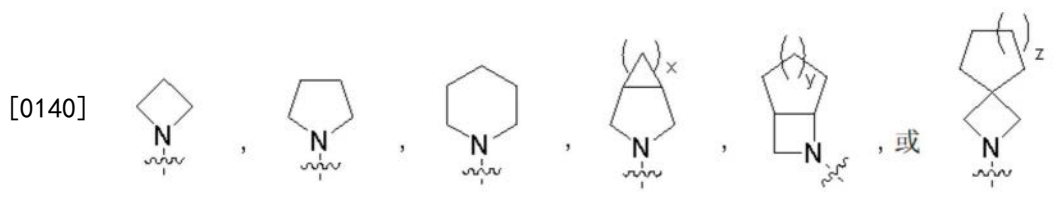
[0135] R^4 、 R^5 和 R^6 是氢;

[0136] R^7 是 $-L-NR^8R^9$,其中L、 R^8 和 R^9 如上文所定义。

[0137] 在某些实施方案中,L是任选地被一个或多个 R^{11} 取代的 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n-$;

[0138] R^8 和 R^9 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-6} 烷基;或者

[0139] R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成



[0141] 其各自任选地被一个或多个 R^{13} 取代,其中,x是1、2、3或4;y是0、1或2;z是0、1或2;

[0142] R^{11} 是氢;

[0143] R^{12} 是氢;

[0144] R^{13} 是卤素;

[0145] m是0、1或2;

[0146] n是2-4的整数。

[0147] 在某些实施方案中,L是任选地被一个或多个 R^{11} 取代的 $-\text{CONR}^{10}(\text{CH}_2)_p-$;

[0148] R^8 和 R^9 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0149] R^{10} 是氢;

[0150] R^{12} 是氢;以及

[0151] p是2-4的整数。

[0152] 在某些实施方案中,L是直接键;以及

[0153] R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶基,其任选地被一个或多个 R^{13} 取代;

[0154] R^{13} 是 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

[0155] R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基;以及

[0156] q是0、1或2。

[0157] 一方面,本公开提供了选自于由以下组成的组的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0158] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0159] 8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0160] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0161] 8-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0162] 8-(6-(3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0163] 8-(6-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0164] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(哌啶-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0165] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0166] (R)-7-氟-8-(6-((2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0167] 7-氟-8-(6-((2-(4-氟哌啶-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0168] 8-(6-((2-(3-(氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0169] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(7-氟-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-8-yl)皮考啉酰胺;

[0170] 7-氟-8-(6-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0171] (S)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0172] (R)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0173] 8-(6-(3-(3-(氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0174] 8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-2-氟吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0175] 7-氟-3-甲基-8-(6-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0176] 8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-

基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0177] 7-氟-3-甲基-8-(6-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0178] 8-(6-(3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0179] 8-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0180] 8-(6-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0181] 7-氟-8-(6-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0182] (R)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0183] 8-(6-((2-(二乙基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0184] 8-(6-((2-(乙基(甲基)氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0185] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(吗啉代乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0186] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0187] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0188] 8-(6-((2-(4-环丙基哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0189] 8-(6-((2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0190] 8-(6-((2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0191] 8-(6-((2-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0192] 8-(6-((2-(6-氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0193] 8-(6-(3-(二乙基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0194] 8-(6-(3-(乙基(甲基)氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0195] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(吗啉代丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0196] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0197] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0198] 8-(6-(3-(4-环丙基哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0199] 8-(6-(3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

[0200] 8-(6-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;

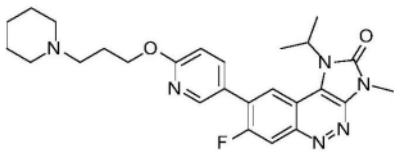
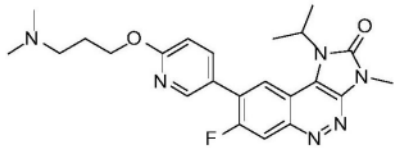
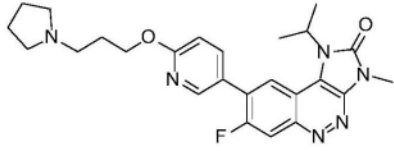
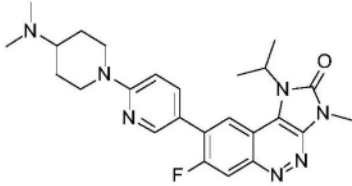
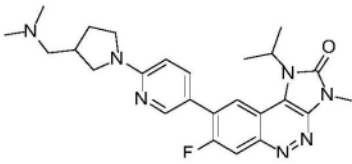
[0201] 8-(6-(3-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮;和

[0202] 8-(6-(3-(6-氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮。

[0203] 式(I)的示例性化合物在下表1中列出。

[0204] 表1

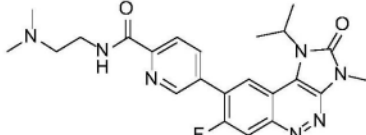
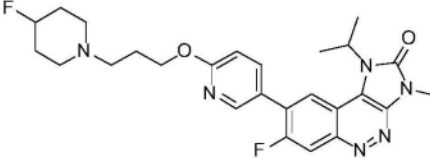
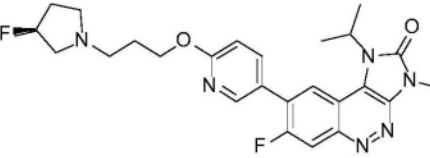
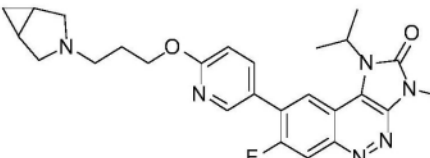
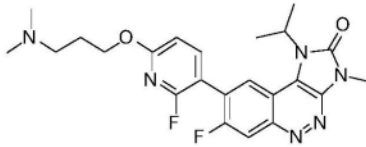
[0205]

化合物编号	化合物结构和名称
1	
	7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
2	
	8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
3	
	7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
4	
	8-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
5	
	8-(6-(3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮

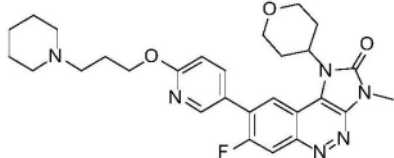
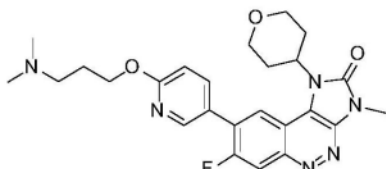
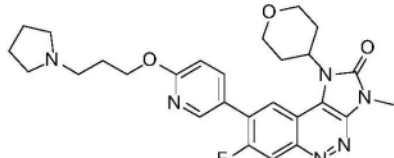
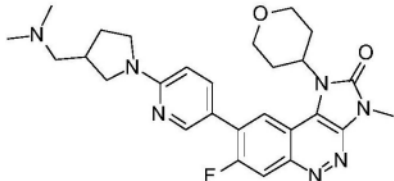
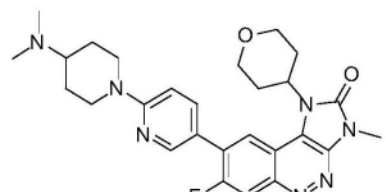
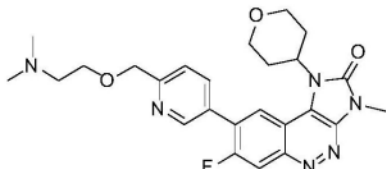
[0206]

6	
	8-(6-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
7	
	7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(哌啶-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
8	
	7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
9	
	(R)-7-氟-8-(6-((2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
10	
	7-氟-8-(6-((2-(4-氟哌啶-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
11	
	8-(6-((2-(3-(氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮

[0207]

12	
	N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(7-氟-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-8-基)皮考啉酰胺
13	
	7-氟-8-(6-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2(3H)-酮
14	
	(S)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2(3H)-酮
15	
	(R)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2(3H)-酮
16	
	8-(6-(3-(3-(氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2(3H)-酮
17	
	8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-2-氟吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2-酮

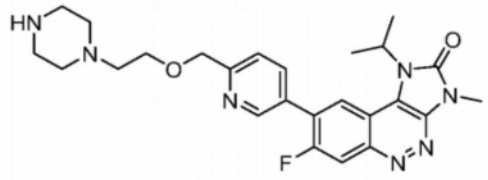
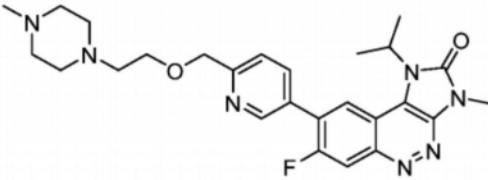
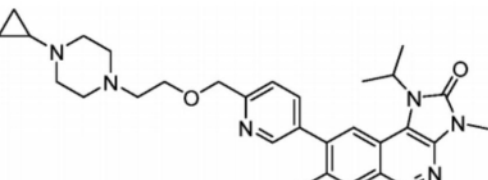
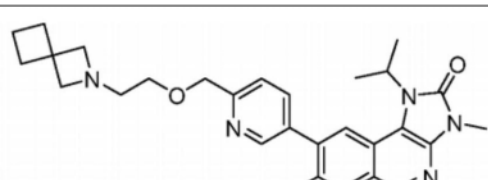
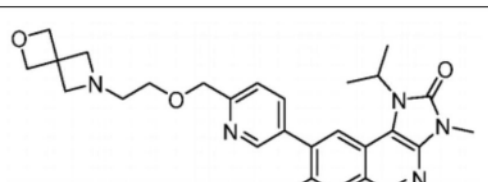
[0208]

18	
	7-氟-3-甲基-8-(6-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
19	
	8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
20	
	7-氟-3-甲基-8-(6-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
21	
	8-(6-(3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
22	
	8-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮
23	

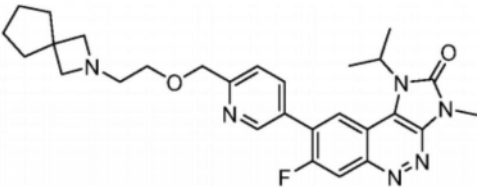
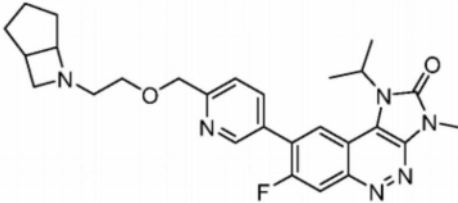
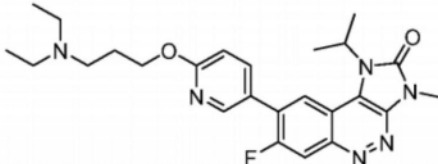
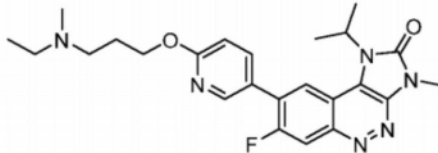
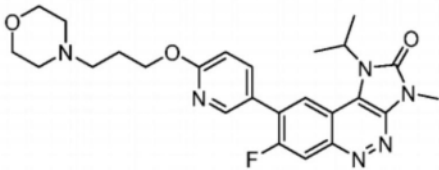
[0209]

24	8-(6-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮
25	7-氟-8-(6-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮
26	(R)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮
27	8-(6-((2-(二乙基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮
28	7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(吗啉代乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮

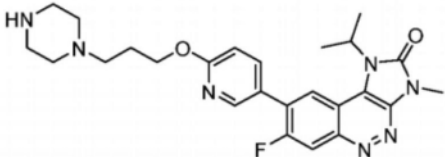
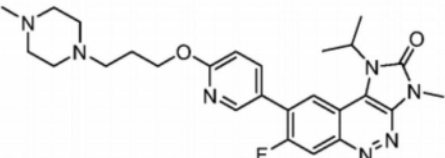
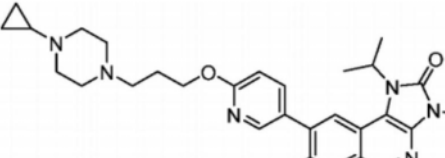
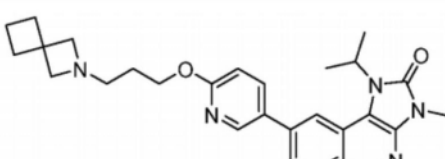
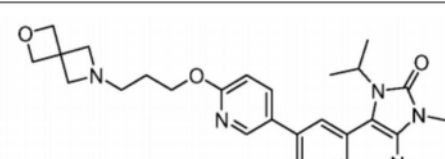
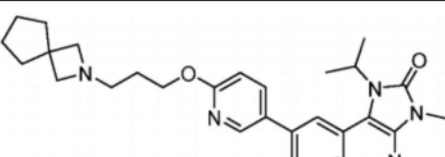
[0210]

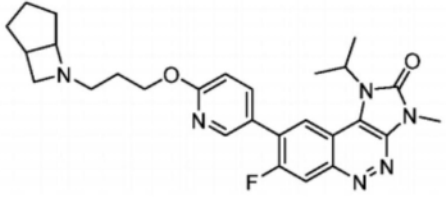
29	
	7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮
30	
	7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮
31	
	8-(6-((2-(4-环丙基哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮
32	
	8-(6-((2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮
33	
	8-(6-((2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮

[0211]

34	
	8-(6-((2-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮
35	
	8-(6-((2-(6-氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮
36	
	8-(6-(3-(二乙氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮
37	
	8-(6-(3-(乙基(甲基)氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮
38	
	7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-吗啉代丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮

[0212]

39	
	7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(4-(1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮
40	
	7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮
41	
	8-(6-(3-(4-环丙基哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮
42	
	8-(6-(3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮
43	
	8-(6-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮
44	

	8-(6-(3-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮
[0213] 45	
	8-(6-(3-(6-氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮

[0214] 参照通式和特定化合物对本文提供的化合物进行描述。另外,本公开内容的化合物可以多种不同形式或衍生物存在,均在本公开内容的范围内。这些包括例如互变异构体、立体异构体、外消旋混合物、区域异构体、盐、前药、溶剂化形式、不同的晶体形式或多晶型物以及活性代谢物。

[0215] 本公开的化合物可以包含一个或多个不对称中心,并且因此可以以各种立体异构形式存在,例如对映异构体和/或非对映异构体。因此,本发明的化合物及其组合物可以是单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可以是立体异构体的混合物的形式。在某些实施方案中,本公开的化合物是对映纯化合物。在某些实施方案中,提供对映异构体或非对映异构体的混合物。

[0216] 术语“对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。术语“非对映异构体”是指互不互为镜像的一对光学异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。

[0217] 此外,除非另有说明,否则本文所述的某些化合物可以具有一个或多个双键,其可以作为Z或E异构体存在。本公开另外涵盖这样的化合物,其作为基本上不含其它异构体的单独异构体,或者作为各种异构体的混合物,例如对映异构体的外消旋混合物。除了上述化合物本身以外,本公开内容还涵盖包含一种或多种化合物的组合物。

[0218] 如本文所用,术语“异构体”包括任何和所有几何异构体和立体异构体。例如,“异构体”包括顺式和反式异构体、E-和Z-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,其外消旋混合物,以及它们的其它混合物,落入本发明的范围内。例如,在一些实施方案中,可以提供基本上不含一种或多种相应立体异构体的立体异构体,并且也可以称为“立体化学富集的”。

[0219] 在特定对映体优选的情况下,在一些实施方案中,它可以以基本上不含相反对映体的形式提供,并且也可以称为“光学富集的”。如本文所用,“光学富集”是指该化合物由明显更大比例的一种对映异构体组成。在某些实施方案中,该化合物由按重量计至少约90%的优选对映异构体组成。在其它实施方案中,该化合物由按重量计至少约95%、98%或99%的优选对映异构体组成。优选的对映异构体可以通过本领域技术人员已知的任何方法从外消旋混合物中分离,包括手性高压液相色谱法(HPLC)和手性盐的形成和结晶,或通过不对称合成制备。参见,例如,Jacques等,Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H.等, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel,

E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0220] 本公开的化合物也可以以不同的互变异构形式存在,并且所有这样的形式都包括在本公开的范围。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指通过低能垒可相互转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子移变的互变异构体)包括通过质子迁移而进行的相互转化,例如酮-烯醇、酰胺-亚胺酸、内酰胺-内酰亚胺、亚胺-烯胺异构化和其中质子可占据两个或更多个杂环系统的位置的环状形式(例如1H-和3H-咪唑,1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑,1H-和2H-异吡啶以及1H-和2H-吡唑)。价互变异构体包括通过一些键合电子的重组而进行的相互转化。互变异构体可以处于平衡或通过适当的取代而空间锁定成一种形式。除非另有说明,通过名称或结构标识为一种特定的互变异构形式的本公开的化合物旨在包括其它互变异构形式。

[0221] 本公开的化合物还包括前药、活性代谢衍生物(活性代谢物)、活性中间体及其药学上可接受的盐。

[0222] 如本文所用,术语“前药”是指当在生理条件下代谢或通过溶剂分解转化时产生所需活性化合物的化合物或其药学上可接受的盐。前药包括但不限于活性化合物的酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰胺、溶剂化物或水合物。通常,前药是无活性的,或者比活性化合物的活性低,但是可以提供一种或多种有利的处理、给药和/或代谢特性。例如,一些前药是活性化合物的酯;在代谢过程中,酯基裂解产生活性化合物。另外,一些前药被酶促活化以产生活性化合物,或者产生这样的化合物,该化合物可经进一步的化学反应而产生活性化合物。前药可以在一个步骤中由前药形式转变成活性形式,或者可以具有一种或多种中间形式,这些中间形式本身可以具有活性,或者无活性。前药的制备和使用在以下文献中进行讨论:T.Higuchi and V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”,Vol.14 of the A.C.S.Symposium Series,以及Bioreversible Carriers in Drug Design,ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,在此通过引用将其全部内容并入本文。

[0223] 如本文所用,术语“代谢物”,例如活性代谢物,与如上所述的前药重叠。因此,此类代谢物是药理活性化合物,或能进一步代谢成药理活性化合物的化合物,所述药理活性化合物是由受试者体内代谢过程产生的衍生物。例如,此类代谢物可能是由于所施用的化合物或盐或前药氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化作用、酯化作用、脱酯作用、酶促裂解等而产生的。其中,活性代谢物是这种药理活性的衍生物化合物。对于前药,前药化合物通常是无活性的或比代谢产物活性低。对于活性代谢物,母体化合物可以是活性化合物,也可以是非活性前药。

[0224] 可以使用本领域已知的常规技术来鉴定前药和活性代谢物。参见例如Bertolini等,1997,J Med Chem 40:2011-2016;Shan等,J Pharm Sci 86:756-757;Bagshawe,1995,DrugDev Res34:220-230;Wermuth,同上。

[0225] 如本文所用,术语“活性中间体”是指合成过程中的中间体化合物,其表现出与最终合成的化合物相同或基本相同的生物学活性。

[0226] 本公开的化合物可以被配制成药学上可接受的盐或以药学上可接受的盐的形式

配制。除非有相反规定,本文提供的化合物包括此类化合物的药学上可接受的盐。

[0227] 如本文所用,术语“药学上可接受的”表示该物质或组合物与包含制剂在内的其它成分和/或用其治疗的受试者在化学和/或毒理学上相容。

[0228] 如本文所用,除非另外指出,否则术语“药学上可接受的盐”包括盐,该盐保留指定化合物的游离酸和碱的生物有效性并且在生物学上或其它方面不是所不希望的。预期的药学上可接受的盐形式包括但不限于单盐、双盐、三盐、四盐等。药学上可接受的盐在其施用的量和浓度下是无毒的。此类盐的制备可通过改变化合物的物理特性而不阻碍其发挥生理作用来促进药理学用途。物理性质的有用改变包括降低熔点以促进透粘膜给药,以及增加溶解度以促进更高浓度的药物给药。

[0229] 药学上可接受的盐包括酸加成盐,例如包括硫酸盐、氯化物、盐酸盐、富马酸盐、马来酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基磺酸盐和奎宁酸盐的那些。药学上可接受的盐可以由酸获得,例如盐酸、马来酸、硫酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、富马酸和奎宁酸。

[0230] 当存在酸性官能团(例如羧酸或苯酚)时,药学上可接受的盐还包括碱加成盐,例如含有苄星、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、叔丁胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠、铵、烷基胺和锌的那些。例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995; "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002。可以使用适当的相应碱制备此类盐。

[0231] 药学上可接受的盐可以通过标准技术制备。例如,可以将化合物的游离碱形式溶解在合适的溶剂中,例如含有合适酸的水溶液或水-醇溶液,然后通过蒸发溶液而分离。因此,如果特定化合物是碱,则可以通过本领域可得任何合适的方法制备所需的药学上可接受的盐,例如,用无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)或用有机酸(例如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸(例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟基酸(例如柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(例如天冬氨酸或谷氨酸)、芳族酸(例如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(例如对甲苯磺酸或乙磺酸)等)对游离碱进行处理。

[0232] 类似地,如果特定化合物是酸,则可以通过任何合适的方法来制备所需的药学上可接受的盐,例如,用无机或有机碱对游离酸进行处理,例如胺(伯、仲或叔),碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等。合适的盐的说明性实例包括衍生自氨基酸(例如L-甘氨酸、L-赖氨酸和L-精氨酸),氨,伯胺、仲胺和叔胺,以及环胺(例如羟乙基吡咯烷、哌啶、吗啉或哌嗪)的有机盐,和衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0233] 应理解,本公开的化合物可以以非溶剂化形式、溶剂化形式(例如,水合形式)和固体形式(例如,晶体或多晶型形式)存在,并且本公开意图涵盖所有这样的形式。

[0234] 如本文所用,术语“溶剂化物”或“溶剂化形式”是指包含化学计量或非化学计量的量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于以结晶固态捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则形成的溶剂化物是水合物。如果溶剂是醇,则形成的溶剂化物是醇化物。水合物是由一或多个水分子与一分子该物质的组合形成的,在其中水以

H₂O保持其分子状态。

[0235] 如本文所用,术语“晶型”、“晶体形式”、“多晶型形式”和“多晶型物”可以互换使用,并且是指其中化合物(或其盐或溶剂化物)可以以不同的晶体堆积排列来结晶的晶体结构,所有这些晶体堆积排列的元素组成都相同。不同的晶体形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其它因素可能导致一种晶型占主导地位。化合物的晶体多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0236] 本公开还意图包括化合物中原子的所有同位素。原子的同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的原子。例如,除非另有说明,否则在本公开的化合物中的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴或碘还意包括其同位素,例如但不限于¹H、²H、³H、¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴C、¹⁴N、¹⁵N、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³²S、³³S、³⁴S、³⁶S、¹⁷F、¹⁹F、³⁵Cl、³⁷Cl、⁷⁹Br、⁸¹Br、¹²⁷I和¹³¹I。在一些实施方案中,氢包括氕、氘和氚。在一些实施方案中,碳包括¹²C和¹³C。

[0237] 化合物的合成

[0238] 本文提供的化合物(包括其药学上可接受的盐)的合成在实施例中的合成方案中进行说明。本文提供的化合物可以使用任何已知的有机合成技术来制备,并且可以根据许多可能的合成途径中的任一种进行合成,并且因此,这些方案仅是说明性的,并不意味着限制可用于制备本文提供的化合物的其它可能的方法。另外,方案中的步骤是为了更好地说明并且可以适当地改变。实施例中化合物的实施方案是出于研究和可能提交管理机构的目的而合成的。

[0239] 制备本公开内容的化合物的反应可以在合适的溶剂中进行,该溶剂可以由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂可以是在进行反应的温度(例如温度范围可以从溶剂的凝固点到溶剂的沸点)下,与原料(反应物)、中间体或产物基本上不反应的。特定的反应可以在一种溶剂或多种溶剂的混合物中进行。根据特定的反应步骤,本领域技术人员可以选择用于特定反应步骤的合适溶剂。

[0240] 本公开的化合物的制备可能涉及各种化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可以容易地确定对保护和脱保护的需要以及选择合适的保护基。保护基团的化学性质可以在例如TW Greene和PGM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley&Sons, Inc., New York (1999) 中找到,通过引用将其整体并入本文。

[0241] 可以根据本领域已知的任何合适的方法来监测反应。例如,可以通过光谱学的手段来监测产物的形成,例如核磁共振光谱法(例如¹H或¹³C)、红外光谱法、分光光度法(例如,紫外-可见)、质谱分析法,或诸如高效液相色谱(HPLC)、液相色谱-质谱(LCMS)或薄层色谱(TLC)等色谱方法。本领域技术人员可以通过多种方法纯化化合物,包括高效液相色谱(HPLC) (“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. *Combi. Chem.* 2004, 6(6), 874-883, 通过引用将其整体并入本文) 和正相硅胶色谱法。

[0242] 通过核磁共振(NMR) 或/和液相色谱-质谱(LC-MS) 对实施例中化合物的结构进行表征。NMR化学位移(δ) 以10⁻⁶ (ppm) 为单位给出。使用四甲基硅烷(TMS) 作为参考标准(0.0ppm), 在Varian仪器(400MHz) 上记录CDCl₃、CD₃OD或DMSO-d₆溶液(以ppm报告) 中的¹H-NMR光谱。

[0243] 使用Shimadzu 2010质谱仪、Agilent 6110A MSD或1969A TOF质谱仪,采用多种仪器的电喷雾、化学和电子碰撞电离方法进行MS测量。

[0244] 使用烟台黄海HSGF254硅胶或安徽良辰硅源板进行TLC测量。用于TLC的硅胶板为0.15mm-0.2mm。通过TLC分离和纯化产物所用的硅胶板为0.4mm-0.5mm。

[0245] 柱色谱法在具有硅胶柱的Biotage系统(制造商:Dyx Corporation)上或在硅胶SepPak柱(Waters)上进行。

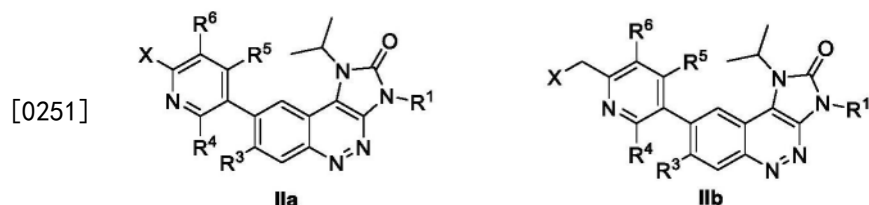
[0246] 本公开的已知起始原料可以通过使用或根据本领域已知的方法合成,或者可以从商业供应商购买,例如Aldrich Chemical Company、Adamas-beta、TCI或Accela ChemBio Co., Ltd,除非另有说明,否则未经进一步纯化即使用。四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、二噁烷和1,1,2,2-四氯乙烷购自Aldrich,它们在Sure密封瓶中并按原样使用。

[0247] 除非另有说明,否则本公开的反应均在氮气或氩气的正压下或使用干燥管在无水溶剂中进行,并且反应烧瓶通常装有橡胶隔垫,用于通过注射器引入底物和反应试剂。玻璃器皿经烘箱干燥和/或加热干燥。

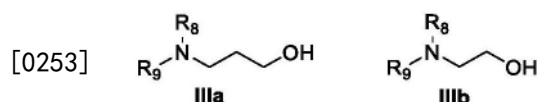
[0248] 为了说明的目的,以下示出用于制备本公开内容的化合物以及关键中间体的一般合成路线。有关各个反应步骤的详细说明,请参见下面的“实施例”部分。本领域技术人员将理解,可以使用其它合成路线来合成本发明的化合物。尽管在方案中描述了特定的起始原料和反应试剂,并在下面进行了讨论,但其它起始原料和反应试剂也可以轻松替换,以提供多种衍生物和/或反应条件。另外,根据本公开,可以使用本领域技术人员熟知的常规化学方法对通过下述方法制备的许多化合物进行进一步修饰。

[0249] 一般合成路线

[0250] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其盐可以通过式(IIa)或式(IIb)的化合物的反应来制备:

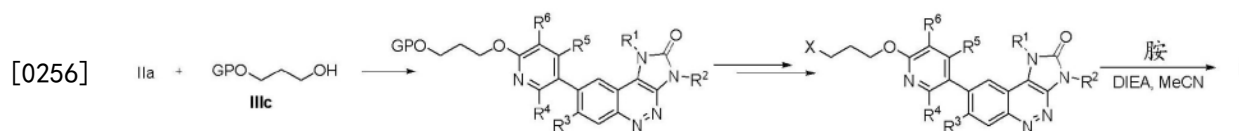


[0252] 其中,X是具有式(IIIa)或式(IIIb)的化合物的离去基团(例如,诸如氟原子等的卤素原子):



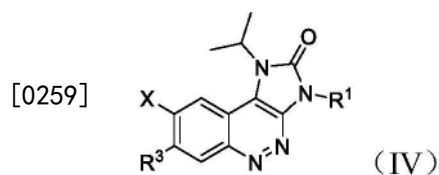
[0254] 该反应方便地在合适的温度(例如温度范围为约20-100℃)下在合适的溶剂(例如DMF或THF)中,并且在碱(例如氢化钠或t-BuOK)存在下进行。

[0255] 在一些实施方案中,式(I)的化合物可以通过式(IIa)的化合物与式(IIIc)的反应来制备:

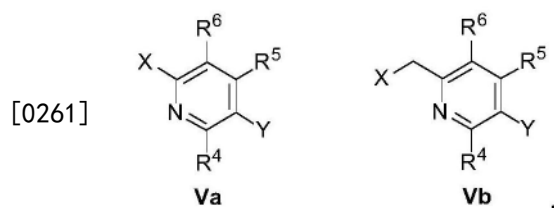


[0257] 其中,PG是适当的保护基团(例如THP),并在酸性条件(例如PTSA)下裂解,然后转化为良好的离去基团X(例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯),最后在碱(三乙胺或DIEA)的存在下与不同的胺反应获得式(I)。

[0258] 式(IIa)和式(IIb)的化合物或其盐可以通过式(IV)的化合物的反应来制备:



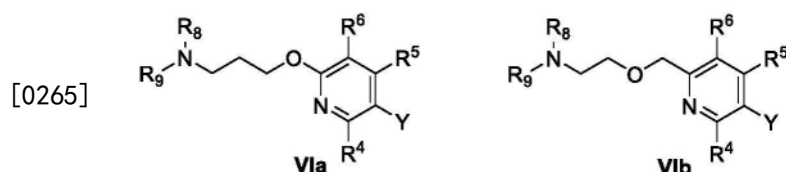
[0260] 其中,X是具有式(Va)或式(Vb)的化合物的离去基团(例如,诸如氯、碘或溴原子等的卤素原子,或三氟甲磺酸酯基):



[0262] 其中,X是离去基团(例如,诸如氯、碘或溴原子等的卤素原子,或三氟甲磺酸酯基团),Y是硼酸、硼酸酯(例如硼酸频哪醇酯)或三氟硼酸钾基团。该反应可以在本领域技术人员众所周知的标准条件下进行,例如在钯源(例如,四(三苯基膦)钯或乙酸钯(II))、任选地膦配体(例如,Xantphos或S-phos)和合适的碱(例如碳酸铯或三乙胺)的存在下进行。

[0263] 式(IV)的化合物可以通过类似于实施例部分中所示的方法制备。

[0264] 在一些实施方案中,式(I)的化合物也可以通过式(IV)的化合物与式(VIa)或式(VIb)的化合物的反应来制备:



[0266] 其中,Y是硼酸、硼酸酯(例如,硼酸频哪醇酯)或三氟硼酸钾基团。该反应可以在本领域技术人员众所周知的标准条件下进行,例如在钯源(例如,四(三苯基膦)钯或乙酸钯(II))、任选地膦配体(例如,Xantphos或S-phos)和合适的碱(例如,碳酸铯或三乙胺)的存在下进行。

[0267] 式(VIa)或式(VIb)的化合物可以通过类似于实施例部分中所示的方法制备。

[0268] 化合物的用途

[0269] 一方面,本公开提供了示出ATM激酶抑制活性的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0270] 如本文所用,术语“ATM激酶抑制活性”是指,相对于在不存在式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的情况下的ATM激酶活性,直接或间接响应于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的存在,ATM激酶活性降低。这种活性降低可能是由于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与ATM激酶的直接相互作用,或者由于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与反过来又会影响ATM激酶活性的一种或多种其它因素的相互作用。例如,式(I)的化合物

或其药学上可接受的盐可通过直接结合至ATM激酶,通过(直接或间接地)引起另一因素降低ATM激酶活性,或通过(直接或间接地)降低细胞或生物体中存在的ATM激酶的量,来降低ATM激酶。

[0271] 在一些实施方案中,本公开的化合物是ATM激酶的选择性抑制剂。

[0272] 如本文所用,术语“选择性抑制剂”或“选择性抑制”是指所提供的化合物在至少一个本文所述分析测定(例如,生化或细胞测定)中抑制ATM激酶。在一些实施方案中,术语“选择性抑制剂”或“选择性抑制”是指,抑制ATM激酶的 IC_{50} 相比,所提供的化合物抑制与ATM激酶密切相关的PIKK家族中的酶(例如PI3K、mTOR和ATR)的 IC_{50} 高至少5000倍、高至少4000倍、高至少3000倍、高至少2000倍、高至少1000倍、高至少500倍、高至少400倍、高至少300倍、高至少200倍、高至少100倍、高至少90倍、高至少80倍、高至少70倍、高至少60倍、高至少50倍、高至少40倍、高至少30倍、高至少20倍、高至少10倍。

[0273] 在一些实施方案中,如在人肝胞质溶胶中确定的,本公开的化合物不是A0底物。

[0274] 如本文所用,术语“A0底物”是指给定的化合物易受醛氧化酶(“A0”)的氧化,因此高度易受A0介导的清除。在一些实施方案中,可以通过在人肝胞质溶胶系统中的固有清除率(CL_{int})来评估化合物的A0敏感性(Zientek M.等,Drug Metab Dispos,2010,1322-27),如以下实施例部分中详细描述。可用于评估的人肝胞质溶胶系统可购得,例如购自Xenotech,目录号为H0606.C (AX),批号1710130。通常,人肝胞质溶胶提取物可通过将从人供体得到的肝匀浆超离心而制备。在某些实施方案中,人肝胞质溶胶提取物(例如来自Xenotech的H0606.C (AX))可以特别地由具有高A0活性的供体制备,以使对A0介导的清除的低估最小化。在一些实施方案中,PF-04217903(2-[4-[3-(喹啉-6-基甲基)三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]吡唑-1-基]乙醇,被报道为弱A0底物)和Zaleplon(N-[3-(3-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基乙酰胺,被认为是强A0底物)均被用作人类肝脏胞质溶胶系统中的参照物。在某些实施方案中,如果化合物显示 CL_{int} 低于PF-04217903的 CL_{int} (1.8 μ L/min/mg蛋白质),则该化合物将不被视为A0底物,如果该化合物显示 CL_{int} 高于Zaleplon的 CL_{int} (3.1 μ L/min/mg蛋白质),则该化合物被认为是强A0底物,其中, CL_{int} 由下文实施例部分所述的A0分析中所述的A0分析进行确定。

[0275] 在一些实施方案中,本公开的化合物显示出低的A0敏感性,在人肝细胞中的 CL_{int} 小于约1.8 μ L/min/mg蛋白质、1.7 μ L/min/mg蛋白质、1.6 μ L/min/mg蛋白质、1.5 μ L/min/mg蛋白质、1.4 μ L/min/mg蛋白质、1.3 μ L/min/mg蛋白质、1.2 μ L/min/mg蛋白质、1.1 μ L/min/mg蛋白质、1 μ L/min/mg蛋白质、0.9 μ L/min/mg蛋白质、0.8 μ L/min/mg蛋白质、0.7 μ L/min/mg蛋白质、0.6 μ L/min/mg蛋白质、0.5 μ L/min/mg蛋白质、0.4 μ L/min/mg蛋白质、0.3 μ L/min/mg蛋白质、0.2 μ L/min/mg蛋白质或0.1 μ L/min/mg蛋白质。

[0276] A0是胞质钼黄素酶(molybdo-flavoenzymes),一类需要黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)和钼黄嘌呤[钼辅因子(MoCo)]才能发挥催化活性的蛋白质。A0将芳族醛氧化为相应的羧酸,并将杂环氧化为羟基化的衍生物。在药物设计和开发的背景下,A0氧化杂环的潜力尤为重要,因为这些化学基团是药物化学中常见的合成嵌段。A0介导的新陈代谢在药物发现阶段常常被忽略,并且直到1期临床试验中才发现高清除率问题。A0是一种胞质酶,因此在使用肝微粒体的标准代谢稳定性筛选中未解决其对新化合物代谢清除的潜在作用。肝细胞是一个既包含微粒体又包含胞质溶胶的全细胞系统。但是,A0是不稳定的蛋白质,在肝细

胞制备过程中会大量丧失活性 (Hutzler, J.M. 等, Drug Metab Dispos, 2014, 1090-7)。在动物模型中对A0介导的代谢的体内研究也存在很大问题, 因为人类和流行的实验动物中肝脏A0的成分是不同的 (Garattini, E. 等, Expert Opin Drug Discovery, 2013, 641-54)。人肝脏的特征在于单一且活跃的A0同工酶, 是A0X1。在许多小鼠和大鼠品系中表达的主要A0X形式是A0X3。其它两种实验动物, 猫和狗, 其特征是不存在A0酶活性。与啮齿类动物相比, 在高等灵长类动物 (人和猴子) 中, A0活性更为活跃。A0非常集中在肝脏中, 在其中将多种醛和含氮杂环化合物氧化, 例如抗癌药和免疫抑制药 (例如, 参见 Gordon AH, Green DE, Subrahmanyam, "Liver aldehyde oxidase", The Biochemical Journal. 1940, 34(5):764-74)。含有A0但不含有显著量污染性CYP450的人肝胞质溶胶提取物已被证明是预测由人A0介导的体内清除的有价值的工具。从Xenotech购买的人肝胞质溶胶在融化后立即使用, 并且由于A0是不稳定的酶而不能再次使用, 并且在冷冻-融化后会迅速失活。鉴于A0活性高度可变, 因此选择了高活性批次的人类肝胞质溶胶进行A0分析, 以最大程度地减少对清除率的低估。参考化合物Zaleplon (A0清除率高) 和PF-04217903 (A0清除率低) 在A0分析中用作对照。

[0277] 不希望受任何特定理论的束缚, 据信A0对药代动力学具有重大影响。由于其广泛的底物特异性, A0能够氧化肝脏中的许多药物 (Strelevitz TJ, Orozco CC, Obach RS. "Hydralazine as a selective probe inactivator of aldehyde oxidase in human hepatocytes: estimation of the contribution of aldehyde oxidase to metabolic clearance". Drug Metabolism and Disposition. 2012, 40(7):1441-8)。A0大大促进了药物和其它化合物的肝脏清除 (Hartmann T, Terao M, Garattini E, Teutloff C, Alfaro JF, Jones JP, Leimkühler S. "The impact of single nucleotide polymorphisms on human aldehyde oxidase", Drug Metabolism and Disposition. 2012, 40(5):856-64)。A0介导的代谢往往导致在人类中的高清除。对于高清除率的化合物, 因患者之间不同的酶表达水平所致内在清除率的较小变化会引起生物利用度的较大变化。人A0X1是高度多态的, 并且已经描述了人群中一些失活的错义和无义多态位点 (Garattini, E. 等, Expert Opin Drug Discovery, 2012, 487-503; Hartmann, T. 等, Drug Metab Dispos, 2012, 856-64)。这种多态性导致编码的A0X1蛋白水平降低, 并解释了A0X活性的个体差异。另外, 许多因素可能会影响A0活性, 例如性别、年龄、吸烟、药物使用和疾病状态。因此, 具有A0介导的高清除率的化合物具有较大的患者间PK多变性, 这在某些个体中导致意想不到的毒性, 而在其它患者中则使得达不到疗效 (Garattini, E. 等, Expert Opin Drug Discovery, 2013, 641-54; Hutzler, J.M. 等, Drug Metab Dispos 2014, 1090-7)。

[0278] 与先前报道的作为强A0底物的ATM抑制剂AZD0156和AZD1390相反, 本发明的化合物令人惊讶地对A0氧化具有低敏感性。因此, 一方面, 本文提供的化合物及其药学上可接受的盐不是A0底物, 因此显示出比作为A0底物的化合物更好的PK曲线。例如, 在具有不同A0活性水平的人中, 本文提供的化合物具有低PK多变性。

[0279] 在一些实施方案中, 本发明的化合物不是P-糖蛋白 (Pgp) 底物, 也不是ATP结合盒亚家族G成员2 (ABCG2或BCRP) 的底物。如本文所用, 术语"Pgp底物"是指给定的化合物易于被Pgp转运回肠腔 (在Pgp分布在肠上皮中的情况下)、胆管 (在Pgp分布在肝细胞中的情况下)、尿液滤液 (在Pgp分布在肾脏近端小管的细胞中的情况下)、毛细血管 (在Pgp分布在构

成血脑屏障和血睾屏障的毛细血管内皮细胞中的情况下)等。如本文所用,术语“BCRP底物”是指给定的化合物被BCRP阻止在肠的顶膜、血睾屏障、血脑屏障以及造血祖细胞和其它干细胞的膜,尤其是血脑屏障被吸收。因此,提供了在受试者中表现出良好的脑渗透性的化合物或其药学上可接受的盐,从而可用于治疗颅外癌和转移性癌症,例如脑转移瘤。

[0280] 在一些实施方案中,化合物的Pgp和BCRP敏感性可以分别通过MDCK-MDR1 Pgp渗透性测定法和Caco-2 BCRP渗透性测定法进行评估,如在下面的实施例部分中详细描述。在一些实施方案中,本公开的化合物未显示出Pgp敏感性,且MDCK-Pgp外排比(efflux ratio)(MDCK-Pgp ER)小于约2.5。

[0281] 在一些实施方案中,本公开的化合物能够穿过血脑屏障(BBB),而不需要促进BBB进入的试剂。

[0282] 在一些实施方案中,本发明的化合物显示出低的hERG抑制,如通过在以下实施例部分中详细描述的hERG抑制测定所确定的。在一些实施方案中,本公开的化合物在10 μ M下显示出hERG抑制小于70%、小于65%、小于60%、小于55%、小于50%、小于45%、小于40%、小于35%、小于30%、小于25%、小于20%。

[0283] 在一些实施方案中,本公开的化合物在水中显示出良好的溶解性。在一些实施方案中,本公开的化合物显示在水中的溶解度高于90 μ M、高于100 μ M、高于200 μ M、高于300 μ M、高于400 μ M、高于500 μ M、高于600 μ M、高于700 μ M、高于800 μ M、高于900 μ M或高于1000 μ M。

[0284] 由于其ATM激酶抑制活性(任选地选择性的ATM激酶抑制活性),式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于例如至少部分由ATM激酶介导的疾病或医学病症(包括癌症)的治疗。

[0285] 如本文所用,术语“癌症”旨在涵盖非转移性癌症和转移性癌症。在这种情况下,治疗癌症同时涉及原发性肿瘤和肿瘤转移的治疗。

[0286] 如本文所用,术语“治疗”旨在具有其正常含义,即处置疾病以使得全部或部分缓解其症状之一、一部分或全部,或者针对潜在的病理进行纠正或补偿。除非有相反的具体指示,否则术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”应以相应的方式解释。

[0287] 如本文所用,术语“预防”旨在具有其正常含义,并且包括初级预防,该初级预防防止疾病发展,以及次级预防,次级预防针对疾病已经发展并且患者被暂时或永久地保护以防止疾病加剧或恶化,或者防止与疾病相关的新症状的发展。

[0288] 术语“治疗”与“疗法”同义使用。类似地,术语“治疗”可以被认为是“施加疗法”,其中“疗法”如本文所定义。

[0289] 因此,一方面,本文提供了用于治疗式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0290] 在一些实施方案中,本文提供了用作药物的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0291] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗与ATM相关的疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,与ATM相关的疾病或病状是癌症。在一些实施方案中,所述癌症选自于由结直肠癌、胶质母细胞瘤、胃癌、卵巢癌、弥漫型大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、肝细胞癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌组成的组。在一些实施方案中,所述癌症选自于由结直肠癌、胶质母细胞瘤、胃癌、卵巢癌、弥漫型大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、头颈部鳞状细胞癌

和肺癌组成的组。

[0292] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗亨廷顿舞蹈症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0293] 在一些实施方案中,本文提供了在制备用于治疗与ATM相关的疾病或病症的药物中使用的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0294] 在一些实施方案中,本文提供了在制备用于治疗癌症的药物中使用的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0295] 在一些实施方案中,本文提供了在制备用于治疗亨廷顿舞蹈症的药物中使用的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0296] 药物组合物

[0297] 本公开提供了包含本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物包含本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0298] 如本文所用,“药物组合物”是包含适于给予受试者的形式的本公开的化合物的制剂。在一些实施方案中,药物组合物为散装或单位剂型。单位剂型是以下多种形式中的任何一种,包括例如片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、小袋剂、扁囊剂、锭剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(固体或在液体介质中)、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、贴剂、吸入剂或栓剂。单位剂量组合物中的活性成分(例如,所公开的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体的制剂)的量用于治疗有效量,并根据所涉及的特定治疗而变化。本领域技术人员将理解,有时有必要根据患者的年龄和状况对剂量进行常规改变。剂量也取决于给药途径。考虑多种途径,包括口服、肺、直肠、肠胃外、透皮、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、吸入、颊、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于本发明化合物的局部或透皮给药的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。在一些实施方案中,将本公开的化合物在无菌条件下与药学上可接受的赋形剂以及所需的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0299] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备通常安全、无毒且无生物学上或其它方面均不期望的药物组合物的赋形剂,并且包括兽医学以及人类药物用途可接受的赋形剂。在说明书和权利要求书中使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种或多种这样的赋形剂。

[0300] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指用于治疗、改善或预防已确定的疾病或病症,或表现出可检测的治疗或抑制作用的药剂的量。可以通过本领域已知的任何测定方法来检测效果。受试者的确切有效量将取决于受试者的体重、大小和健康状况;病情的性质和程度;以及选择用于给药的制剂或治疗剂组合。对于给定情况的治疗有效量可以通过临床医师的能力和判断力范围内的常规实验来确定。

[0301] 在一些实施方案中,可以对药物组合物进行配制,使得可以施用剂量为0.01-500mg/kg体重/天,例如0.05-500mg/kg体重/天,0.1-500mg/kg体重/天,0.1-400mg/kg体重/天,0.1-300mg/kg体重/天,0.1-200mg/kg体重/天,0.1-100mg/kg体重/天,0.1-80mg/kg体重/天,1-100mg/kg体重/天或1-80mg/kg体重/天的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0302] 在一些实施方案中,药物组合物包含本公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐作为第一活性成分,并且还包含第二活性成分。第二活性成分可以是在本领域中已知的任何抗肿瘤剂(anti-tumor agent),例如,抗肿瘤形成剂(antineoplastic agent)、抗血管生成剂、免疫治疗法、功效增强剂等。

[0303] 抗肿瘤形成剂的实例包括但不限于DNA烷基化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥(如异环磷酰胺)、苯达莫司汀、美法仑、苯丁酸氮芥、布苏芬、替莫唑胺和亚硝基脲类(如卡莫司汀));抗代谢物(例如吉西他滨和抗叶酸药物,如氟嘧啶类药物(如5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、氨甲蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类药物,如阿霉素、博来霉素、多柔比星、脂质体多柔比星、吡柔比星、道诺霉素、戊柔比星、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素、阿柔比星和光神霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱,如长春新碱、长春花碱、长春地辛和长春瑞滨等,以及紫杉醇类,例如紫杉醇、泰素帝和polokinas抑制剂);和拓扑异构酶抑制剂(例如,诸如依托泊苷和替尼泊苷等的表鬼臼毒素类、氨曲林、伊立替康、拓扑替康和喜树碱);DNA修复机制的抑制剂,例如CHK激酶;DNA依赖性蛋白激酶抑制剂;聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂(PARP抑制剂,包括奥拉帕尼);以及Hsp90抑制剂,例如丹皮霉素和瑞曲霉素,ATR激酶的抑制剂(例如AZD6738);和WEE 1激酶抑制剂(例如AZD1775/MK-1775)。

[0304] 抗血管生成剂的实例包括抑制血管内皮生长因子作用的那些,例如但不限于抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗;VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,例如凡德他尼(ZD6474)、索拉非尼、瓦他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿昔替尼(AG-013736)、帕唑帕尼(GW 786034)和西地尼布(AZD2171);化合物,例如国际专利申请W097/22596、W0 97/30035、W0 97/32856和W0 98/13354中公开的那些;以及通过其它机制起作用的化合物(例如利诺美特,整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂和血管抑素),或血管生成素及其受体的抑制剂(Tie-1和Tie-2),PLGF抑制剂, δ 样配体抑制剂(DLL-4)。

[0305] 免疫治疗方法的实例包括但不限于增加患者肿瘤细胞免疫原性的离体和体内方法,例如用细胞因子(如白介素2、白介素4或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)转染;减少T细胞anergy或调节性T细胞功能的方法;增强T细胞对肿瘤反应的方法,例如阻断针对CTLA4(例如伊匹单抗和tremelimumab)、B7H1、PD-1(例如BMS-936558或AMP-514)、PD-L1(例如MEDI4736)的抗体和CD 137激动剂抗体;使用转染的免疫细胞(如细胞因子转染的树突状细胞)的方法;使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法,使用抗肿瘤相关抗原的抗体以及消耗靶细胞类型的抗体的方法(例如,未结合的抗CD20抗体(如利妥昔单抗)、放射性标记的抗CD20抗体Bexxar和Zevalin,以及抗CD54抗体Campath);使用抗独特型抗体的方法;增强自然杀伤细胞功能的方法;利用抗体-毒素结合物(例如抗CD33抗体Mylotarg)的方法;免疫毒素,诸如莫西单抗pasudotox;toll样受体7或toll样受体9的激动剂。

[0306] 功效增强剂的实例包括亚叶酸。

[0307] 因此,在一些实施方案中,本文提供了药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种其它抗肿瘤剂。在一些实施方案中,存在一种另外的抗肿瘤剂。在一些实施方案中,存在两种另外的抗肿瘤剂。在一些实施方案中,存在三种或更多种另外的抗肿瘤剂。

[0308] 在一些实施方案中,存在于本公开内容的组合物中的另外的抗肿瘤剂的量可以不

大于在包含该抗肿瘤剂作为唯一活性剂的组合物中通常给予的量。在某些实施方案中,在本公开的组合物中的另外的抗肿瘤剂的量的范围通常为包含该抗肿瘤剂作为唯一治疗活性剂的组合物中正常存在的量的约50%至100%。

[0309] 因此,另一方面,本文提供了与上述一种或多种抗肿瘤剂组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0310] 如本文所用,术语“组合”是指同时、分开或依次施用。在一些实施方案中,“组合”是指同时施用。在一些实施方案中,“组合”是指分开施用。在一些实施方案中,“组合”是指依次施用。在依次或分开给药的情况下,第二组分的给药延迟不应使组合失去有益作用。

[0311] 在另一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含与以上列出的一种或多种抗肿瘤剂组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0312] 在另一方面,本文提供了一种试剂盒,其包含与以上列出的一种或多种抗肿瘤剂组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0313] 在另一方面,本文提供了一种试剂盒,其包含:

[0314] (a) 第一单位剂型的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐;

[0315] (b) 第二单位剂型的选自以上列出的抗肿瘤剂;以及

[0316] (c) 用于容纳第一和第二单位剂型的容器。

[0317] 治疗方法

[0318] 在另一方面,本文提供了在有此需要的受试者中治疗与ATM相关的疾病或病症的方法,由于本公开的化合物的选择性ATM激酶抑制活性,非AO、非Pgp和非BCRP易感性和脑渗透能力,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或本公开的药物组合物。

[0319] 在一些实施方案中,与ATM相关的疾病或病状是癌症。在一些实施方案中,所述癌症选自由结直肠癌、胶质母细胞瘤、胃癌、卵巢癌、弥漫型大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、肝细胞癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌组成的组。在一些实施方案中,癌症是转移性癌症。在一些实施方案中,转移性癌症包括中枢神经系统的转移瘤。在一些实施方案中,中枢神经系统的转移瘤包括脑转移瘤。在一些实施方案中,中枢神经系统的转移瘤包括柔脑膜转移瘤。当癌症扩散到脑膜(覆盖大脑和脊髓的组织层)时,就会发生“柔脑膜转移瘤”。转移瘤可以通过血液传播到脑膜,也可以由脑转移瘤转移,由流经脑膜的脑脊液(CSF)所携带。

[0320] 在另一方面,本文提供了在有此需要的受试者中治疗亨廷顿舞蹈症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或本公开内容的药物组合物。

[0321] 如本文所用,术语“有此需要的受试者”是患有与ATM相关的疾病或病症(例如,癌症)的受试者,或者相对于广大人群,具有增加的罹患与ATM相关的疾病或病症(例如,癌症)的风险的受试者。在癌症的情况下,有此需要的受试者可以患有癌前症状。“受试者”包括温血动物。在一些实施方案中,温血动物是人。

[0322] 在本文中,术语“治疗有效量”是指在受试者中有效提供“疗法”或“治疗”受试者中ATM相关疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量。在癌症的情况下,治疗有效量可引起受试者如上文“疗法”、“治疗”和“预防”的定义中所描述的可观察或可测量的

任何变化。例如,有效量可以减少癌细胞或肿瘤细胞的数量;减少整体肿瘤的大小;抑制或阻止肿瘤细胞浸入周围器官,包括例如软组织和骨骼;抑制并停止肿瘤转移;抑制并阻止肿瘤的生长;在某种程度上缓解与癌症有关的一种或多种症状;降低发病率和死亡率;改善生活质量;或这些效果的组合。有效量可以是响应于ATM激酶活性的抑制而足以减轻疾病症状的量。对于癌症治疗,可以例如通过评估存活时间、疾病进展时间(TTP)、响应速率(response rate,RR)、响应时间和/或生活质量来测量体内功效。如本领域技术人员所认识的,有效量可以根据给药途径、赋形剂的使用以及与其它药剂的共同使用而变化。例如,在使用联合疗法的情况下,本说明书中所述的式(I)的化合物或药学上可接受的盐的量以及其它药物活性剂的量在联合使用时共同有效地对动物患者的针对性疾病进行治疗。在这种情况下,如果组合量足以如上所述响应于对ATM活性的抑制而减少疾病的症状,则其为“治疗有效量”。

[0323] 通常,“治疗有效量”可以由本领域技术人员通过例如从本说明书中针对式(I)的化合物或其药学上可接受的盐所描述的剂量范围,以及经批准或以其它方式公开的其它药物活性化合物的剂量范围开始确定。

[0324] 本说明书中描述的治疗ATM相关疾病或病症的方法可以用作单一疗法。如本文所用,术语“单一疗法”是指将单一活性化合物或治疗化合物施用于有此需要的受试者。在一些实施方案中,单一疗法将涉及向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物之一或其药学上可接受的盐。

[0325] 根据要治疗的特定疾病或病症,本说明书中所述的治疗与ATM相关的疾病或病状的方法,除施用式(I)的化合物外,可能还包括一种或多种另外的疗法,例如常规手术、放射疗法、化学疗法,或此类另外的疗法的组合。如本文所用,术语“组合疗法”是指多种活性化合物的组合的施用。

[0326] 作为多剂量方案的一部分,可以与本公开的化合物分开施用另外的疗法,例如另外的抗肿瘤剂。或者,这些另外的疗法可以是与本公开的化合物以单一组合物混合的单一剂型的一部分。

[0327] 在一些实施方案中,本公开的化合物可以与常规手术,放射疗法或化学疗法同时、依次或分开施用以进行治疗。

[0328] 放射疗法可包括以下一种或多种疗法:(i)使用电磁辐射的外部放射疗法和使用电磁辐射的术中放射疗法;(ii)内部放射疗法或近距离放射疗法;包括间质放射疗法或腔内放射疗法;(iii)全身放射疗法,包括但不限于碘131和锶89。

[0329] 化学疗法可包括本领域已知的抗肿瘤剂,例如,本说明书中描述的抗肿瘤形成剂、抗血管生成剂、免疫治疗剂、功效增强剂等。

[0330] 因此,一方面,本文提供了一种在有此需要的受试者中治疗与ATM相关的疾病或病状的方法,其中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与放射疗法同时、分开或依次施用。

[0331] 在一些实施方案中,放射疗法是脑放射。

[0332] 在一些实施方案中,与ATM相关的疾病或病症是癌症。在一些实施方案中,所述癌症选自胶质母细胞瘤、肺癌(例如小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)、头颈部鳞状细胞癌、食道癌、子宫颈癌和子宫内膜癌。在一些实施方案中,癌症是胶质母细胞瘤。在一些实施方案中,癌症是转移性癌症。在一些实施方案中,转移性癌症是中枢

神经系统的转移瘤。在一些实施方案中,中枢神经系统的转移瘤是脑转移瘤。

[0333] 在一些实施方案中,本文提供了在有此需要的受试者中治疗胶质母细胞瘤的方法,其中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与脑辐射同时、分别或依次施用。

[0334] 在另一方面,本文提供了一种在有此需要的受试者中治疗与ATM相关的疾病或病症的方法,其中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的抗肿瘤剂同时、分开或依次施用。

[0335] 在一些实施方案中,与ATM相关的疾病或病状是癌症。在某些实施方案中,一定量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种另外的抗肿瘤剂共同有效地产生抗癌作用。

[0336] 在一些实施方案中,另外的抗肿瘤剂包括抗肿瘤形成剂、抗血管生成剂、免疫治疗法、功效增强剂等。

[0337] 在一些实施方案中,另外的抗肿瘤剂选自于由多柔比星、伊立替康、拓扑替康、依托泊苷、丝裂霉素、苯达莫司汀、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、卡莫司汀、美法仑和博来霉素组成的组。

[0338] 实施例

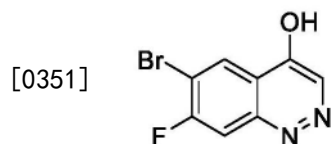
[0339] 为了说明的目的,包括以下实施例。然而,应理解,这些实施例不对本发明进行限制,仅旨在提出实施本公开的方法。本领域技术人员将认识到,所描述的化学反应可以容易地调整用以制备本发明的许多其它化合物,并且用于制备本发明的化合物的替代方法被认为在本发明的范围内。例如,可以通过对本领域技术人员显而易见的修饰(例如通过适当地保护干扰基团,通过利用除所述的那些以外的本领域已知的其它合适的反应试剂),和/或通过对反应条件进行常规修改,来成功地进行根据本公开的非示例性化合物的合成。或者,本文公开的或本领域已知的其它反应将被认为具有用于制备本公开的其它化合物的适用性。

[0340] 在实施例中使用以下缩写:

[0341]	AlCl ₃	氯化铝
	aq.	水性的
	B ₂ Pi n ₂	双(频哪醇合)二硼
	CDI	N,N'-羰基二咪唑
	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
	conc.	浓缩
	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
	DCM	二氯甲烷
	DIEA或DIPEA	二异丙基乙胺
	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
	EDC1	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺
	Et ₃ N	三乙胺
	EtOAc	乙酸乙酯
	HNO ₃	硝酸
	HOBt	1-羟基苯并三唑

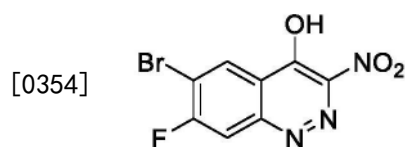
[0349] 向在0℃下搅拌的BCl₃ (590mL, 1M的DCM溶液, 590mmol) 中, 滴加4-溴-3-氟苯胺 (100g, 526mmol) 的CHCl₂CHCl₂ (1L) 溶液。然后将MeCN (88mL) 和AlCl₃ (80g, 590mmol) 分批加入到溶液中。将所得混合物在120℃下搅拌16小时。将反应冷却后, 在0℃下将2N HCl水溶液 (1.3L) 滴加到混合物中; 将得到的混合物在100℃下再搅拌2小时。将粗混合物倒入冰水中, 并用DCM (1L×2) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到期望的产物1-(2-氨基-5-溴-4-氟苯基) 乙酮 (27g, 产率22%), 为黄色固体。MS:m/z 232 [M+H]⁺。

[0350] 步骤2: 6-溴-7-氟喹啉-4-醇 (A3)



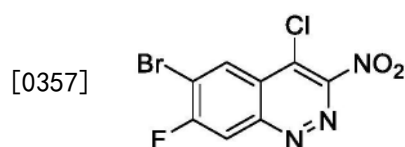
[0352] 在0℃下, 向1-(2-氨基-5-溴-4-氟苯基) 乙酮 (40g, 172mmol) 在浓HCl (12g, 172mmol) 和H₂O (56mL) 的溶液中, 逐滴加入NaNO₂ (12g, 172mmol) 在水 (12mL) 中溶液。将所得混合物在该温度下搅拌1小时, 然后加热至65℃持续16小时。将粗混合物倒入冰水中, 并通过过滤收集沉淀物。固体用水洗涤并真空干燥, 得到期望的产物 (33g, 产率79%), 为黄色固体。MS:m/z 243 [M+H]⁺。

[0353] 步骤3: 6-溴-7-氟-3-硝基喹啉-4-醇 (A4)



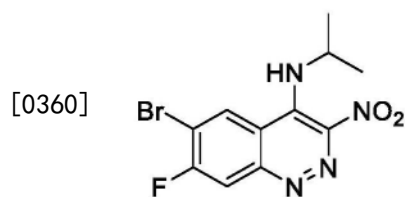
[0355] 向在0℃下搅拌的6-溴-7-氟喹啉-4-醇 (50g, 206mmol) 在浓HNO₃ (167mL) 的溶液中, 在10分钟内小心地滴加浓H₂SO₄ (50mL)。将所得混合物在60℃下搅拌3小时。冷却后, 将粗混合物倒入冰水中。通过过滤收集沉淀物, 用水洗涤并在真空下干燥, 得到期望的产物 (40g, 产率67%), 为黄色固体。MS:m/z 288 [M+H]⁺。

[0356] 步骤4: 6-溴-4-氯-7-氟-3-硝基喹啉 (A5)



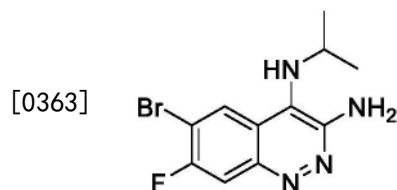
[0358] 向在0℃下搅拌的6-溴-7-氟-3-硝基喹啉-4-醇 (40g, 139mmol) 在DMF (200mL) 的溶液中滴加POCl₃ (28g, 180mmol)。将得到的混合物在室温搅拌, 持续16小时。将粗混合物倒入冰水中, 并用EtOAc (300mL) 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物 (32g产率, 75%), 为红色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0359] 步骤5: 6-溴-7-氟-N-异丙基-3-硝基喹啉-4-胺 (A6)



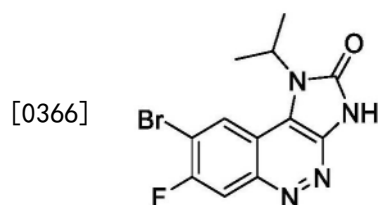
[0361] 向在室温下搅拌的6-溴-4-氯-7-氟-3-硝基嘧啶(32g, 104mmol)和Et₃N(31g, 312mmol)在DCM(500mL)的溶液中,加入异丙胺(12g, 208mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2小时。然后将粗混合物浓缩至干,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到期望的产物(30g, 87%产率),为黄色固体。MS:m/z 329[M+H]⁺。

[0362] 步骤6:6-溴-7-氟-N4-异丙基嘧啶-3,4-二胺(A7)



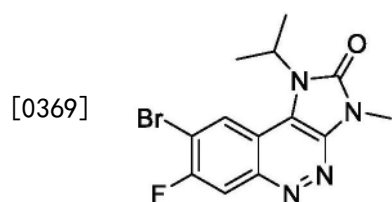
[0364] 向在室温下搅拌的6-溴-7-氟-N-异丙基-3-硝基嘧啶-4-胺(44g, 134mmol)在EtOAc(10mL)的溶液中,加入SnCl₂·2H₂O(117g, 536mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将粗混合物用NaHCO₃水溶液碱化,调节pH=9,然后过滤。滤液用EtOAc(1L)稀释。有机相用水和盐水洗涤,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到期望的产物(26g, 产率65%),为黄色固体。MS:m/z 299[M+H]⁺。

[0365] 步骤7:8-溴-7-氟-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(A8)



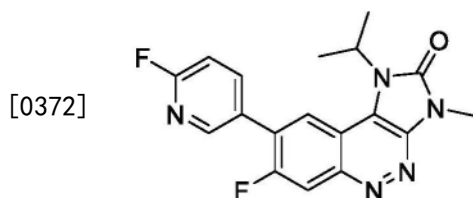
[0367] 向在室温下搅拌的6-溴-7-氟-N4-异丙基嘧啶-3,4-二胺(26g, 87mmol)在THF(200mL)的溶液中,加入CDI(81g, 500mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌16小时。将粗混合物浓缩并将残余物倒入冰水中,用EtOAc(1L)萃取。有机相用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到期望的产物(21g, 产率74%),为黄色固体。MS:m/z 325[M+H]⁺。

[0368] 步骤8:8-溴-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(A9)



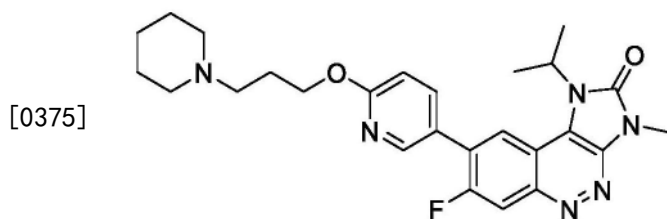
[0370] 向在室温搅拌的8-溴-7-氟-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(21g, 64mmol)在DMF(200mL)的溶液中,加入K₂CO₃(26g, 194mmol)。将所得混合物在40℃下搅拌2小时,然后冷却至0℃。滴加MeI(22g, 161mmol)后,将反应在室温搅拌2小时。然后将粗混合物倒入冰水中,并通过过滤收集沉淀物。固体用水洗涤,真空干燥,得到期望的产物(13g, 产率59%),为黄色固体。MS:m/z 339[M+H]⁺。

[0371] 步骤9:7-氟-8-(6-氟吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(A10)



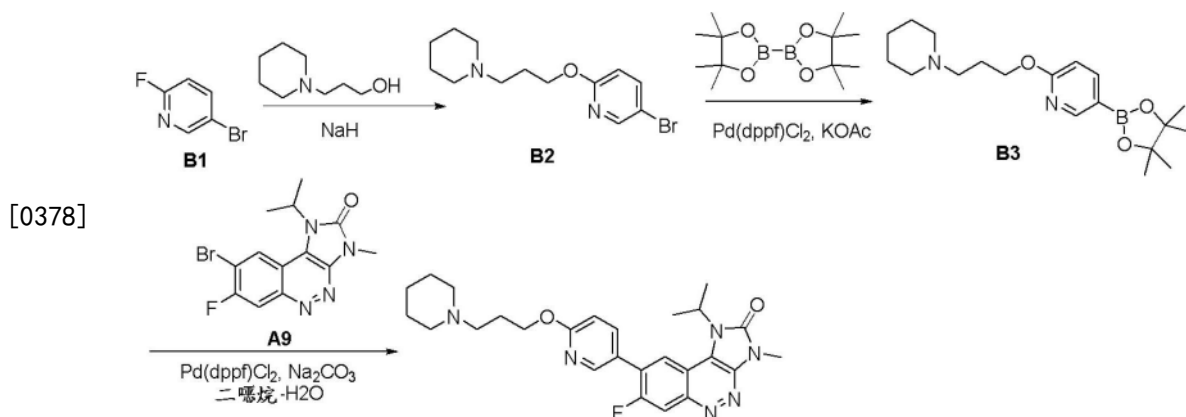
[0373] 向(6-氟吡啶-3-基)硼酸(2g, 15mmol)和8-溴-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮(5g, 15mmol)的混合物在1,4-二噁烷(100mL)和水(10mL)的溶液中,加入 Na_2CO_3 (125.4mg, 1.18mmol),随后加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.1g, 1.5mmol)。将反应混合物在氮气保护下于100℃搅拌16小时。将混合物用EtOAc和水分分配。有机层用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=50:1)纯化,得到期望的产物(5g, 产率95%),为黄色固体。MS: m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0374] 步骤10: 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮



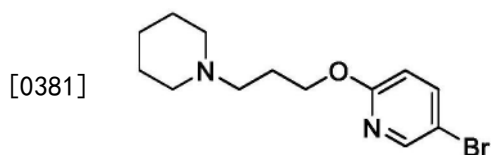
[0376] 在0℃下,向3-(哌啶-1-基)丙-1-醇(1g, 6.8mmol)的THF(30mL)溶液中加入 $t\text{-BuOK}$ (1g, 9mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟后,向其中加入7-氟-8-(6-氟吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮(1.6g, 4.5mmol)。将反应混合物在室温再搅拌1小时,然后倒入冰水中。将所得混合物用DCM萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥并且在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=30:1)纯化,得到期望的产物(530mg, 产率25%),为白色固体。MS: 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.51(t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.33(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.16(d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 8.05(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.98(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.29-5.19(m, 1H), 4.36(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.57(s, 3H), 2.48-2.18(m, 6H), 1.98-1.84(m, 2H), 1.63(d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H), 1.58-1.32(m, 6H)。

[0377] 还根据方案2中所示的合成路线制备实施例1的化合物:



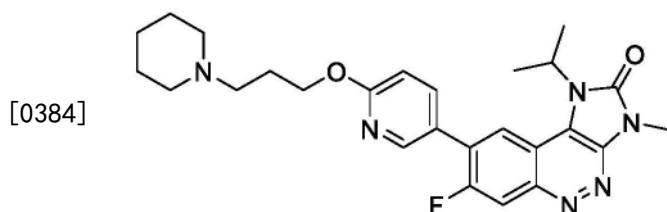
[0379] 方案2

[0380] 步骤1: 5-溴-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶(B2)



[0382] 在0℃下向3-(哌啶-1-基)丙-1-醇(4g, 28.4mmol)在DMF(50mL)的溶液中加入NaH(2.3g, 56.8mmol), 并将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。然后向混合物中加入5-溴-2-氟吡啶(5g, 28.4mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物倒入冰水中, 并用EtOAc(200mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=4:1至1:1)纯化, 得到产物(5.2g, 产率61.2%), 为棕色油状物。MS:m/z 299[M+H]⁺。

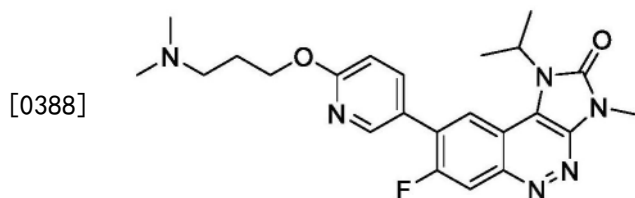
[0383] 步骤2&3: 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮



[0385] 向在室温下搅拌的氮气中的5-溴-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶(2.6g, 8.7mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧硼戊环(2.2g, 8.7mmol)和KOAc(2.6g, 26.1mmol)在1,4-二噁烷(50mL)的溶液中加入Pd(dppf)Cl₂(0.7g, 1.0mmol), 将所得混合物在氮气下于90℃搅拌过夜并冷却。在氮气下, 将8-溴-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮(2.9g, 8.7mmol)、Na₂CO₃(9.2g, 8.7mmol)、H₂O(10mL)和Pd(dppf)Cl₂(640mg, 0.87mmol)加入到上述混合物中。将得到的混合物在100℃下搅拌16小时。冷却后, 将粗混合物过滤并将滤液浓缩至干。残余物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=30:1)纯化, 得到期望的产物(1.2g, 产率29%), 为浅黄色固体。分析数据与以前的方法一致。

[0386] 实施例2

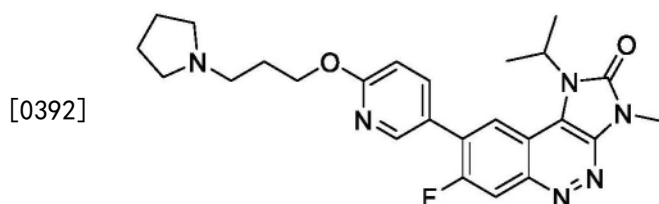
[0387] 8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮



[0389] 根据实施例1中的方案2, 由8-溴-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮直接合成标题化合物, 得到期望的产物(产率17%), 为黄色固体。MS:m/z 439[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.40(s, 1H), 5.16-5.10(m, 2H), 7.91(dt, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 6.91(d, J=8.6Hz, 1H), 5.20-5.07(m, 1H), 4.52(t, J=5.8Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.20-3.14(m, 2H), 2.81(s, 6H), 2.43-2.36(m, 2H), 1.76(d, J=6.9Hz, 6H)。

[0390] 实施例3

[0391] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮

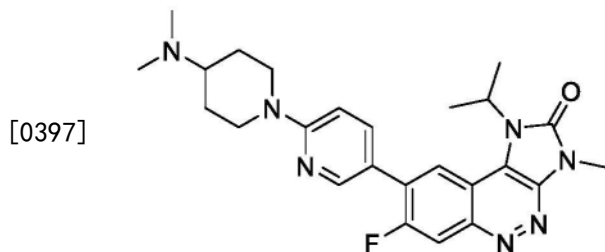


[0393] 根据实施例1中的方案1合成标题化合物,得到期望的产物(产率41%),为白色固体。MS:m/z 465[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.45(t,J=2.1Hz,1H),8.31(d,J=7.6Hz,1H),8.10-7.94(m,2H),6.95(d,J=8.6Hz,1H),5.35-5.17(m,1H),4.43(t,J=6.3Hz,2H),3.67(s,3H),2.73-2.53(m,6H),2.14-2.01(m,2H),1.84(p,J=3.2Hz,4H),1.74(d,J=6.8Hz,6H)。

[0394] 还根据实施例1中的方案2合成了标题化合物,得到期望产物(产率53%),为白色固体,其分析数据与上述获得的那些一致。

[0395] 实施例4

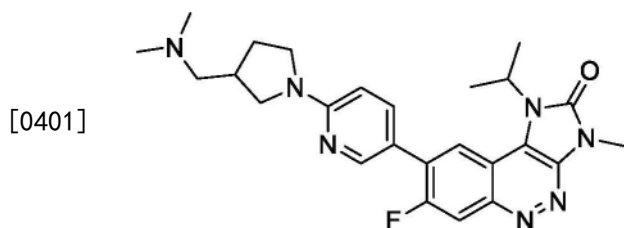
[0396] 8-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮



[0398] 向7-氟-8-(6-氟吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮(23mg,0.06mmol)和N,N-二甲基哌啶-4-胺(11.1mg,0.09mmol)的混合物在乙腈(4mL)的溶液中加入Cs₂CO₃(75.5mg,0.23mmol),将反应混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液在减压下蒸发。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到期望的产物(15mg,产率51%),为黄色固体。MS:m/z 464[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.46(s,1H),8.10(t,J=9.2Hz,2H),7.83(dt,J=8.9,2.4Hz,1H),6.82(d,J=9.0Hz,1H),5.21-5.06(m,1H),4.60-4.56(m,2H),3.74(s,3H),3.01-2.94(m,3H),2.60(s,6H),2.22-2.19(m,2H),1.76-1.70(m,8H)。

[0399] 实施例5

[0400] 8-(6-(3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2(3H)-酮



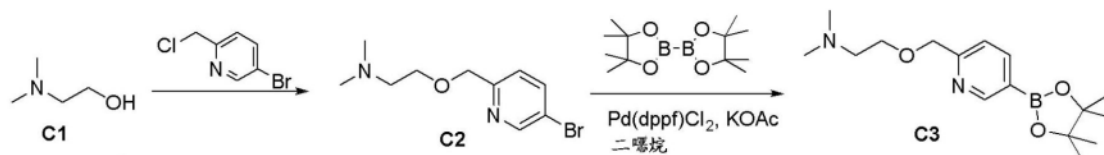
[0402] 使用与实施例4相似的方法制备标题化合物。MS:m/z 464[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,

CDCl₃) δ 8.45 (s, J=2.3Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.80 (dt, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 5H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.47-2.45 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.75 (d, J=7.0Hz, 6H)。

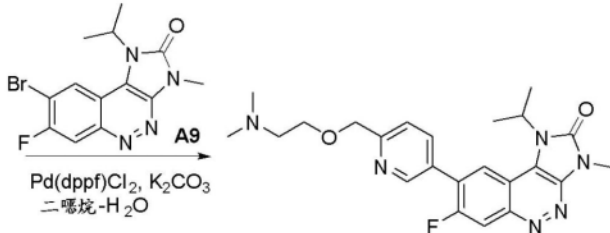
[0403] 实施例6

[0404] 8-(6-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0405] 根据方案3中所示的合成路线制备实施例6的化合物。

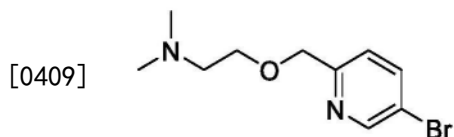


[0406]



[0407] 方案3

[0408] 步骤1: 2-((5-溴吡啶-2-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙胺 (C2)



[0410] 向在氮气下于0℃搅拌的2-(二甲基氨基)乙醇(267mg, 3.0mmol)在DMF(20mL)中的溶液中,加入NaH(60%, 120mg, 3.0mmol)。将所得混合物在0℃下再搅拌30分钟,然后向其中加入5-溴-2-(氯甲基)吡啶(300mg, 1.5mmol)。在室温搅拌2小时后,将粗混合物倒入冰水中,并用EtOAc(10mL×2)萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,然后浓缩,得到粗产物(350mg),为呈棕色油状,其无需进一步纯化即可用于下一步。MS:m/z 259[M+H]⁺。

[0411] 步骤2&3: 8-(6-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

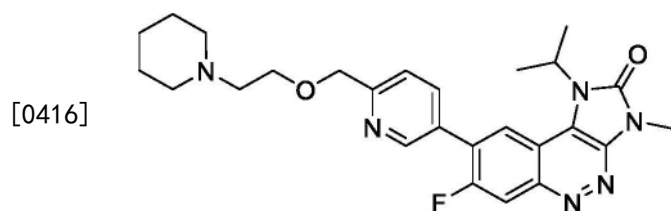


[0413] 向在室温下、在氮气中搅拌的2-((5-溴吡啶-2-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙-1-胺(350mg, 1.4mmol)、K₂OAc(392mg, 4.0mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧硼戊环(343mg, 1.4mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中,加入Pd(dppf)Cl₂(100mg, 0.1mmol)。将得到的混合物在氮气保护下于90℃搅拌16小时。将反应冷却后,加入8-溴-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮(475mg,

1.4mmol)、 K_2CO_3 (276mg, 2mmol) 和 H_2O (1mL), 然后加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (100mg, 0.1mmol)。在氮气保护下于 $100^\circ C$ 搅拌4小时后, 将粗混合物冷却, 用 $EtOAc$ (20mL) 稀释, 用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 ($DCM:MeOH=20:1$ 至 $10:1$) 纯化, 得到粗产物, 将其通过制备型 TLC ($DCM:MeOH=10:1$) 进一步纯化, 得到所需的产物 (30mg, 产率5%), 为浅黄色固体。MS: m/z 439 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.18 (d, $J=11.1Hz$, 3H), 7.62 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.05 (t, $J=5.0Hz$, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.77 (s, 6H), 1.76 (s, 6H)。

[0414] 实施例7

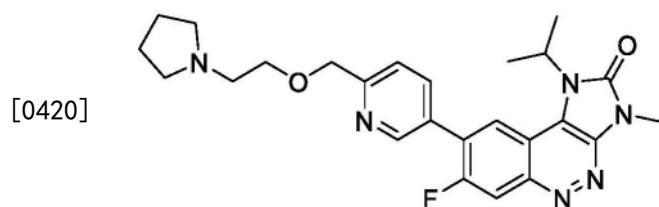
[0415] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(哌啶-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮



[0417] 使用与实施例6类似的方法制备标题化合物, 得到期望的产物 (产率5%), 为黄色固体。MS: 479 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.24-8.15 (m, 2H), 8.03 (dt, $J=8.2, 2.2Hz$, 1H), 7.61 (d, $J=8.1Hz$, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.14 (t, $J=4.8Hz$, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.27-3.04 (m, 6H), 2.01 (s, 4H), 1.76 (d, $J=6.9Hz$, 6H), 1.63 (s, 2H)。

[0418] 实施例8

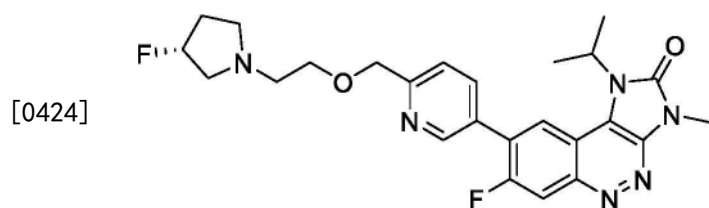
[0419] 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮



[0421] 使用与实施例6类似的方法制备标题化合物, 得到期望的产物 (产率5%), 为黄色固体。MS: 465 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.19 (dd, $J=9.3, 6.7Hz$, 2H), 8.05 (dt, $J=8.3, 2.2Hz$, 1H), 7.65 (d, $J=8.1Hz$, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.15 (t, $J=4.7Hz$, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (t, $J=4.8Hz$, 6H), 2.16 (d, $J=6.7Hz$, 4H), 1.76 (d, $J=7.0Hz$, 6H)。

[0422] 实施例9

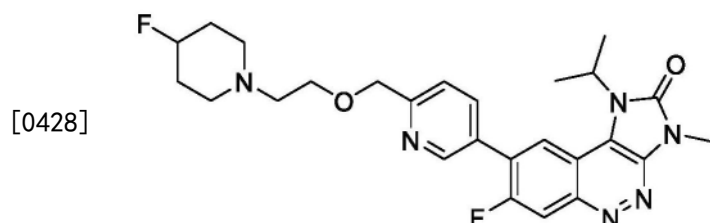
[0423] (R)-7-氟-8-(6-((2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮



[0425] 使用与实施例6类似的方法制备标题化合物,得到期望的产物(产率3%),为黄色固体。MS:483[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.84(s,1H),8.19(d,J=10.8Hz,2H),8.04(s,1H),7.65(d,J=6.9Hz,1H),5.38-5.06(m,2H),4.80(s,2H),3.91(s,2H),3.76(s,3H),3.37-2.89(m,6H),2.19(d,J=23.4Hz,2H),1.76(d,J=7.0Hz,6H)。

[0426] 实施例10

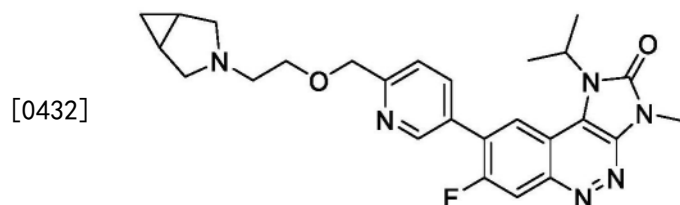
[0427] 7-氟-8-(6-((2-(4-氟哌啶-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮



[0429] 使用与实施例6类似的方法制备标题化合物,得到期望的产物(产率5%),为黄色固体。MS:497[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.84(s,1H),8.25-8.12(m,2H),8.03(dt,J=8.2,2.3Hz,1H),7.63(d,J=8.1Hz,1H),5.22-5.08(m,1H),4.78(s,3H),3.94(s,2H),3.76(s,3H),2.92(d,J=21.1Hz,6H),2.18(s,2H),2.01(s,2H),1.76(d,J=6.9Hz,6H)。

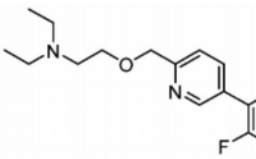
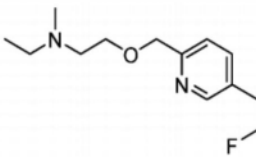
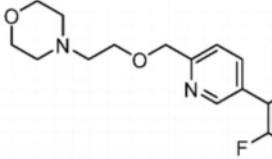
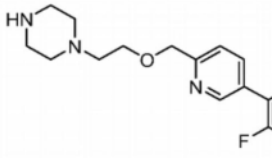
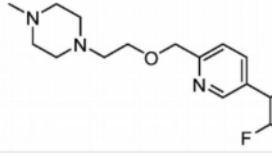
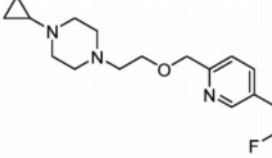
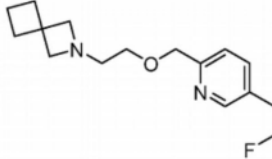
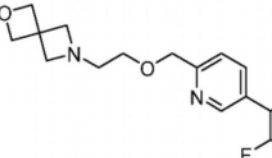
[0430] 实施例11

[0431] 8-(6-((2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

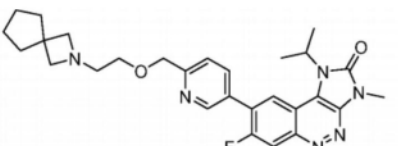
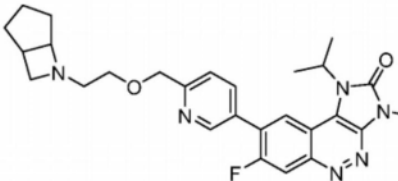


[0433] 使用与实施例6类似的方法制备标题化合物,得到期望的产物(产率5%),为黄色固体。MS:477[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.85(s,1H),8.21-8.17(m,2H),8.04(dt,J=8.1,2.2Hz,1H),7.60(d,J=8.1Hz,1H),5.23-5.09(m,1H),4.78(s,2H),4.08(s,2H),3.76(s,5H),3.14(d,J=54.5Hz,4H),1.77(d,J=6.9Hz,10H)。

[0434] 使用不同的起始原料根据以上所述的方法制备下列化合物。

实施例	结构	名称	MS m/z
26		8-(6-((2-((二乙基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	467 (M+H) ⁺
27		8-(6-((2-((乙基(甲基)氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	453 (M+H) ⁺
28		7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-吗啉代乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	481 (M+H) ⁺
29		7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	480 (M+H) ⁺
30		7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	494 (M+H) ⁺
31		8-(6-((2-(4-环丙基哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	520 (M+H) ⁺
32		8-(6-((2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	491 (M+H) ⁺
33		8-(6-((2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	493 (M+H) ⁺

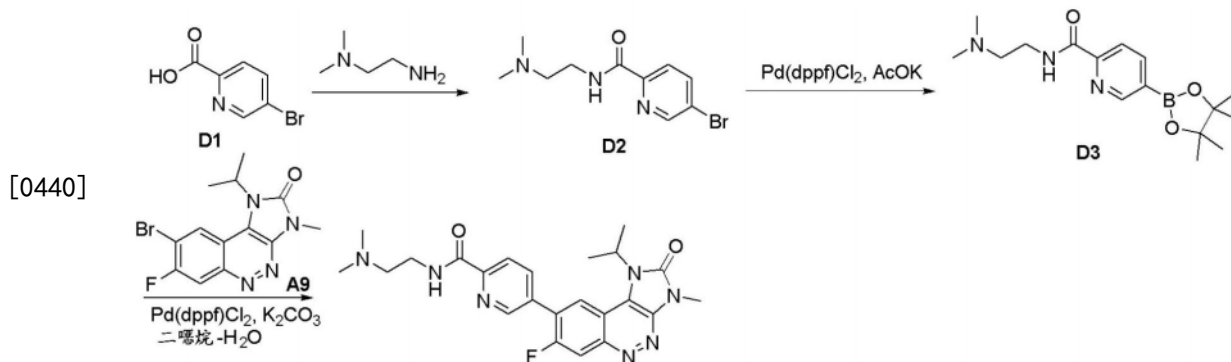
[0435]

34		8-(6-((2-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮	505 (M+H) ⁺
[0436] 35		8-(6-((2-(6-氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮	491 (M+H) ⁺

[0437] 实施例12

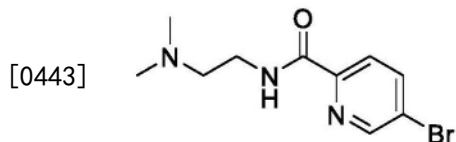
[0438] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(7-氟-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-8-基)皮考啉酰胺

[0439] 根据方案4中所示的合成路线制备实施例12的化合物:



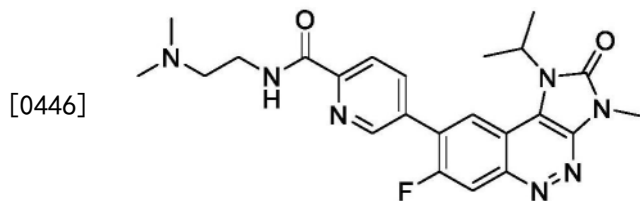
[0441] 方案4

[0442] 步骤1: 5-溴-N-(2-(二甲基氨基)乙基)皮考啉酰胺 (D2)



[0444] 向5-皮考啉酸 (250mg, 1.2mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中, 加入HOBt (140mg, 1.2mmol)、EDCI (400mg, 2mmol) 和DIPEA (330mg, 3mmol), 将反应混合物在室温搅拌30分钟。然后向混合物中加入N', N'-二甲基乙烷-1,2-二胺 (170mg, 2mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时, 然后倒入冰水中。所得混合物用EtOAc萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到粗产物 (250mg), 为棕色油状物, 其无需进一步纯化即可用于下一步。MS: m/z 272 [M+H]⁺。

[0445] 步骤2&3: N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(7-氟-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]噌啉-8-基)皮考啉酰胺

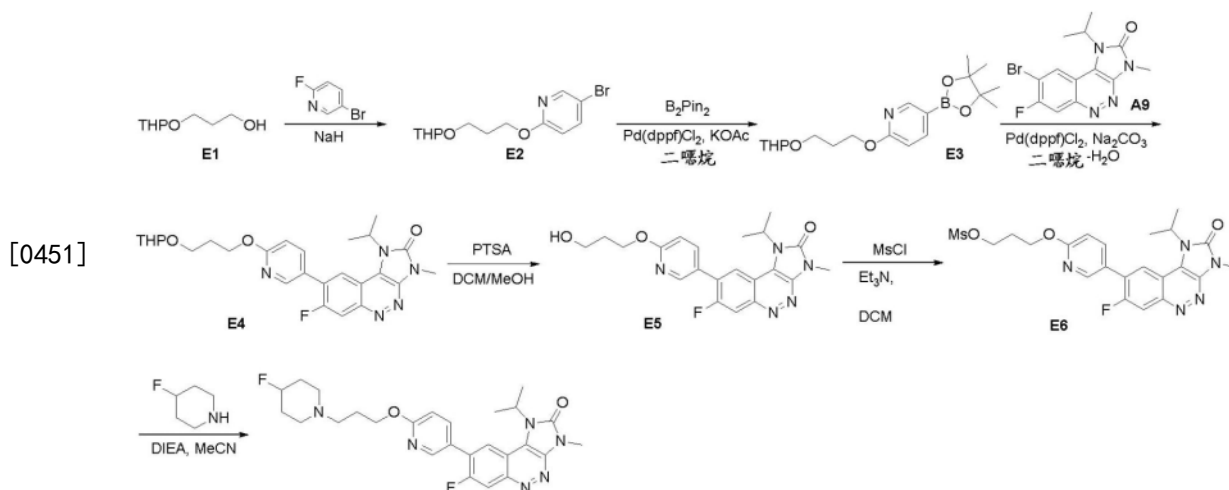


[0447] 向5-溴-N-(2-(二甲基氨基)乙基)皮考啉酰胺(50mg, 0.2mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧硼戊环(44mg, 0.2mmol)的1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中,加入K₂OAc(60mg, 0.6mmol)和Pd(dppf)Cl₂(20mg, 0.02mmol)。将反应混合物在N₂保护下于90℃搅拌12小时。混合物冷却后,向混合物中加入水(1mL)、8-溴-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮(68mg, 0.2mmol)、K₂CO₃(180mg, 1mmol)和Pd(dppf)Cl₂(20mg, 0.05mmol)。将反应混合物在100℃下再搅拌4小时,然后过滤。将滤液用EtOAc和水分配。分离的有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=20:1至10:1)纯化,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1至EtOAc:MeOH=1:1)进一步纯化,得到期望的产物(16mg, 产率19%),为浅黄色固体。MS:m/z 452[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.84(d, J=1.9Hz, 1H), 8.53(t, J=5.7Hz, 1H), 8.35(d, J=8.1Hz, 1H), 8.22-8.11(m, 3H), 5.23-5.05(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.71(q, J=6.0Hz, 2H), 2.76(t, J=6.0Hz, 2H), 2.45(s, 6H), 1.76(d, J=7.0Hz, 6H)。

[0448] 实施例13

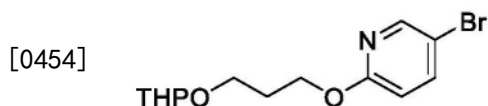
[0449] 7-氟-8-(6-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0450] 根据方案5中所示的合成路线制备实施例13的化合物:



[0452] 方案5

[0453] 步骤1: 3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-醇(E2)

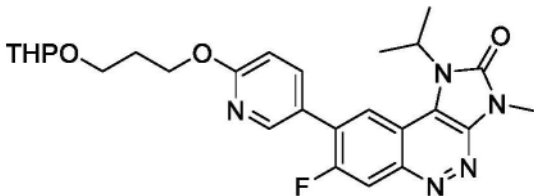


[0455] 向在氮气下于0℃搅拌的3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-醇(1.9g, 11.9mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中,分批加入NaH(477mg, 11.9mmol)。将得到的混合物在室温搅拌持续30分钟,然后向其中加入5-溴-2-氟吡啶(1g, 6mmol)。在室温搅拌持续16小时后,然后将粗混合物倒入冰水中,并用EtOAc(50mL×2)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到期望的产物3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-醇(1.2g, 产率63%)。MS: 316[M+H]⁺。

[0456] 步骤2&3: 7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基))

吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮(E4)

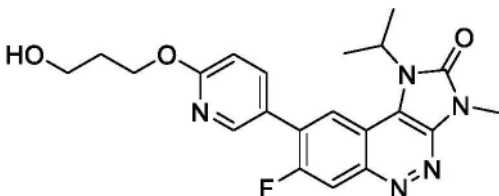
[0457]



[0458] 向在氮气下于室温搅拌的5-溴-2-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)吡啶(200mg,0.635mmol)、 B_2Pin_2 (194mg,0.76mmol)和KOAc(187mg,1.9mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中,加入Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (52mg,0.064mmol)。将所得混合物在 N_2 保护下于80℃搅拌16小时。将反应冷却后,加入8-溴-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2-酮(215mg,0.635mmol)、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (52mg,0.064mmol)、 Na_2CO_3 (200mg,1.9mmol)和 H_2O (1mL)。将得到的混合物在 N_2 保护下于100℃再搅拌4小时。将粗混合物浓缩至干,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到期望的产物(280mg,产率89%),为深色固体。MS:496[M+H]⁺。

[0459] 步骤4: 7-氟-8-(6-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]嘧啶-2(3H)-酮 (E5)

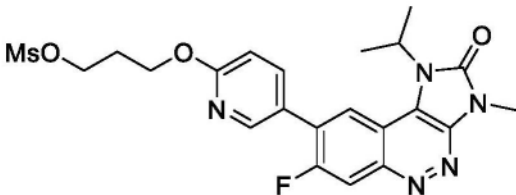
[0460]



[0461] 向在室温下搅拌的7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮(332mg, 0.67mmol)在DCM/MeOH(3mL/3mL)中的溶液中,加入PTSA(255mg, 1.34mmol)。将得到的混合物在室温搅拌4小时。将该粗混合物用DCM(20mL)稀释,用NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到期望的产物(220mg, 产率80%),其无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS: 412[M+H]⁺。

[0462] 步骤4: 甲磺酸3-((5-(7-氟-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-8-基)吡啶-2-基)氧基)丙基酯(E6)

[0463]

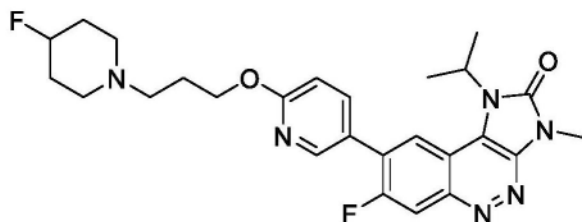


[0464] 在0℃下向7-氟-8-(6-(3-(羟基丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噌啉-2-酮(201mg, 0.49mmol)和Et₃N(150mg, 1.47mmol)在DCM(3mL)中的溶液中逐滴加入MsCl(112mg, 0.97mmol)。将得到的混合物在室温搅拌60分钟,然后用DCM(15mL)稀释。有机相用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(340mg, 产率100%),其无需进一步纯化即可用于下一步。MS: 490[M+H]⁺。

[0465] 步骤5: 7-氟-8-(6-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-

1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0466]

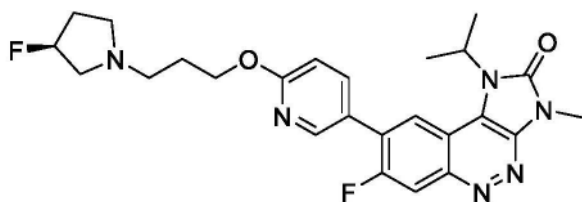


[0467] 向于室温搅拌的甲磺酸3-((5-(7-氟-1-异丙基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-8-基)吡啶-2-基)氧基)丙基酯(170mg, 0.32mmol)和DIEA(206mg, 1.6mmol)在MeCN(5mL)中的溶液中,一次性加入4-氟哌啶(180mg, 1.28mmol)。将得到的混合物在室温搅拌16小时,然后用DCM(20mL)稀释。有机相用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过制备型TLC纯化,得到期望的产物(10mg, 产率6%),为黄色固体。MS: 497 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.00 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.91 (dt, J=9.4, 2.3Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 5.37-5.21 (m, 1H), 4.79-4.65 (m, 1H), 4.21 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.95-2.62 (m, 6H), 2.14 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.08-1.85 (m, 5H), 1.75 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0468] 实施例14

[0469] (S)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0470]

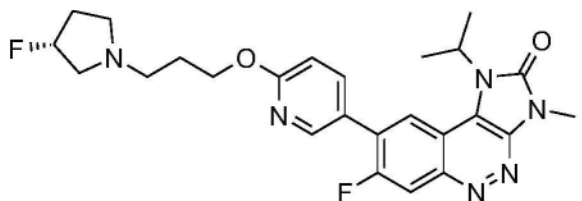


[0471] 使用与实施例13类似的方法制备标题化合物,得到期望的产物(产率20%),为黄色固体。MS: 482 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.30 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.98 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.91 (dt, J=9.4, 2.3Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.4Hz, 1H), 5.35-5.19 (m, 2H), 4.22 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.23 (td, J=12.0, 10.1, 7.2Hz, 2H), 3.08-2.83 (m, 4H), 2.31-2.09 (m, 4H), 1.75 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0472] 实施例15

[0473] (R)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0474]

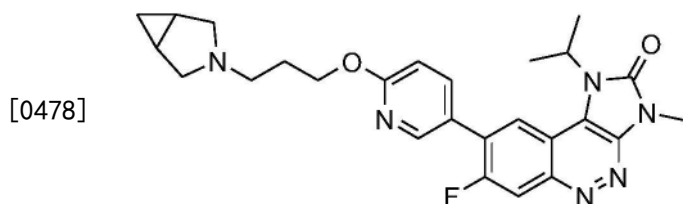


[0475] 使用与实施例13类似的方法制备标题化合物,得到期望的产物(产率21%),为黄色固体。LCMS: 482 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.30 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.98 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.90 (dt, J=9.4, 2.4Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 5.34-5.22 (m, 2H), 4.22 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.99-2.74 (m,

4H), 2.28-2.05 (m, 4H), 1.75 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0476] 实施例16

[0477] 8-(6-(3-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮



[0479] 使用与实施例13类似的方法制备标题化合物,得到期望的产物(产率24%),为黄色固体。MS: 477 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.32 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.00 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.93 (dt, J=9.4, 2.3Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.4Hz, 1H), 5.29 (h, J=6.7Hz, 1H), 4.22 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (d, J=10.5Hz, 2H), 3.13-2.98 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.75 (d, J=6.8Hz, 8H), 0.72 (t, J=5.0Hz, 2H)。

[0480] 使用不同的起始原料根据以上所述的方法制备下列化合物。

实施例	化合物结构和名称	名称	MS m/z
36		8-(6-(3-(二乙氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	467 (M+H) ⁺
37		8-(6-(3-(乙基(甲基)氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	453 (M+H) ⁺
[0481] 38		7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(吗啉代丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	481 (M+H) ⁺
39		7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	480 (M+H) ⁺
40		7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2-酮	494 (M+H) ⁺

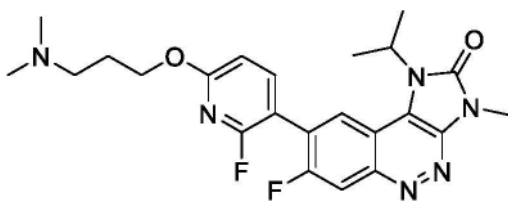
[0482]

41		8-(6-(3-(4-环丙基哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	520 (M+H) ⁺
42		8-(6-(3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	491 (M+H) ⁺
43		8-(6-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	493 (M+H) ⁺
44		8-(6-(3-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	505 (M+H) ⁺
45		8-(6-(3-(6-氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	491 (M+H) ⁺

[0483] 实施例17

[0484] 8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-2-氟吡啶-3-基)-7-氟-1-异丙基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

[0485]

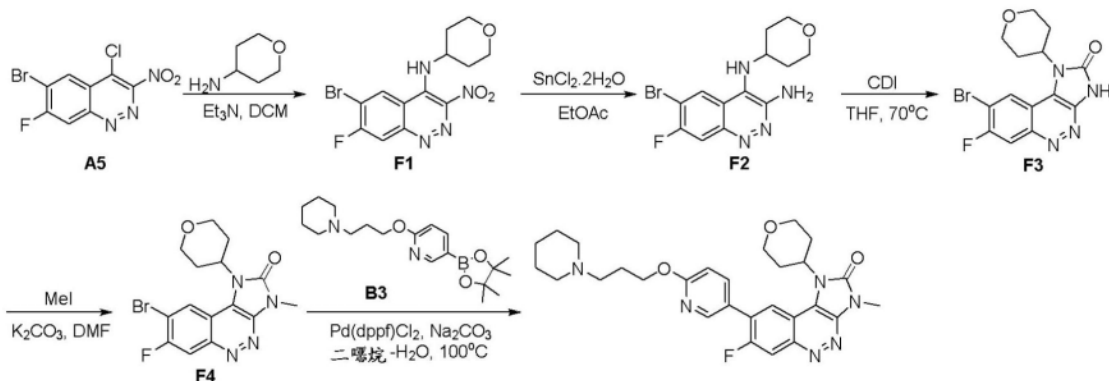


[0486] 使用与实施例1类似的方法制备标题化合物。MS:m/z 457[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.22(d, J=7.2Hz, 1H), 8.16(d, J=10.8Hz, 1H), 7.88(ddd, J=10.0, 8.4, 2.0Hz, 1H), 6.91-6.74(m, 1H), 5.27-5.01(m, 1H), 4.43(t, J=6.4Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 2.52(t, J=7.4Hz, 2H), 2.32(s, 6H), 2.08-1.98(m, 2H), 1.75(d, J=7.0Hz, 6H)。

[0487] 实施例18

[0488] 7-氟-3-甲基-8-(6-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮

[0489] 根据方案6中所示的合成路线制备实施例18的化合物:

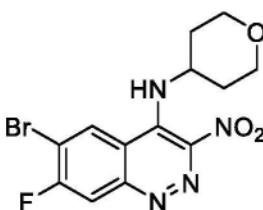


[0490]

[0491] 方案6

[0492] 步骤1: 6-溴-7-氟-3-硝基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-胺 (F1)

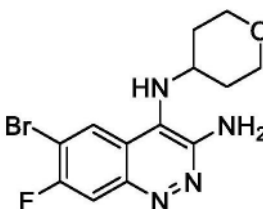
[0493]



[0494] 向在室温下搅拌的6-溴-4-氯-7-氟-3-硝基喹啉 (1g, 3.28mmol) 和 Et_3N (1.4mL, 9.8mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液中, 加入四氢-2H-吡喃-4-胺 (497mg, 4.9mmol)。将得到的混合物在室温搅拌16小时, 并浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 得到期望的产物 (800mg, 产率65%), 为黄色固体。MS: m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0495] 步骤2: 6-溴-7-氟-N4-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3,4-二胺 (F2)

[0496]



[0497] 向于室温搅拌的6-溴-7-氟-3-硝基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-胺 (900mg, 2.43mmol) 在EtOAc (20mL) 中的溶液中, 加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.2g, 9.7mmol)。将所得混合物在80°C下搅拌2小时。将粗混合物用 Na_2CO_3 水溶液碱化, 调节 $\text{pH}=9$, 然后滤出沉淀物。滤液用EtOAc (20mL) 稀释, 有机相用水和盐水洗涤, 过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到期望的产物 (750mg, 产率90%), 为黄色固体。MS: m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0498] 步骤3: 8-溴-7-氟-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮 (F3)

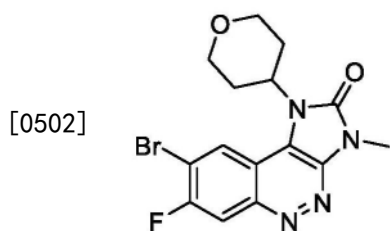
[0499]



[0500] 向在室温下搅拌的6-溴-7-氟-N4-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3,4-二胺 (900mg, 2.65mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中, 加入CDI (2.2g, 13.3mmol)。将所得混合物在70°C下搅

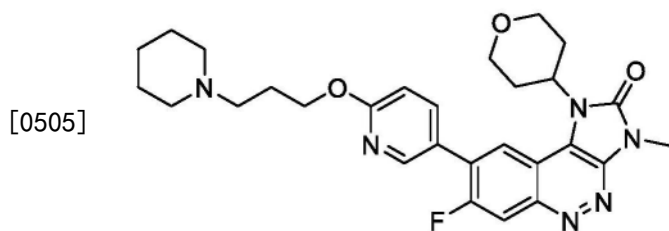
拌16小时,然后浓缩。将残余物倒入冰水中,然后通过过滤收集沉淀物。固体用水洗涤,真空干燥,得到期望的产物(800mg,产率82%),为黄色固体。MS:m/z 367[M+H]⁺。

[0501] 步骤4:8-溴-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮(F4)



[0503] 向到于室温下搅拌的8-溴-7-氟-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮(800mg,2.18mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入K₂CO₃(905mg,6.56mmol),将所得混合物在40℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃,向其中滴加MeI(774mg,5.45mmol)。将得到的混合物在室温再搅拌2小时,然后倒入冰水中。过滤收集沉淀物,用水洗涤并真空干燥,得到期望的产物(500mg,产率60%),为黄色固体。MS:m/z 381[M+H]⁺。

[0504] 步骤5:7-氟-1-异丙基-3-甲基-8-(6-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

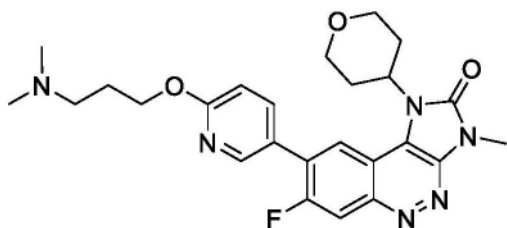


[0506] 向在氮气下于室温搅拌的8-溴-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮(50mg,0.132mmol)、2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼戊环-2-基)吡啶(46mg,0.132mmol)和Na₂CO₃(42mg,0.4mmol)在二噁烷/H₂O(2mL/0.5mL)中的溶液中,加入Pd(dppf)Cl₂(11mg,0.0132mmol)。将得到的混合物在100℃下搅拌16小时。然后将粗混合物过滤并将滤液浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,得到期望的产物(18mg,产率26%),为黄色固体。MS:521[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.44(s,1H),8.26(d,J=7.4Hz,1H),8.17(d,J=11.2Hz,1H),7.93(d,J=8.8Hz,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),5.02(s,1H),4.51(t,J=5.8Hz,2H),4.24(m,2H),3.78(s,3H),3.61(t,J=11.8Hz,2H),3.17(t,J=8.4Hz,2H),2.85-2.70(m,2H),2.51-2.46(m,2H),2.22-1.63(m,12H)。

[0507] 实施例19

[0508] 8-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0509]

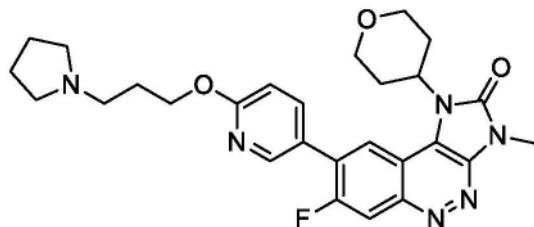


[0510] 使用与实施例18类似的方法制备标题化合物。MS: 481 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.93 (dt, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.52 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.24 (dd, $J=11.9, 4.9$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (dd, $J=12.9, 10.8$ Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.77 (m, 8H), 2.38 (s, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H)。

[0511] 实施例20

[0512] 7-氟-3-甲基-8-(6-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0513]

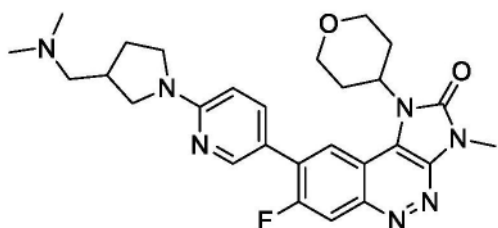


[0514] 使用与实施例18相似的方法制备标题化合物。MS: m/z 507 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.51 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.24 (dd, $J=11.8, 4.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (t, $J=11.9$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.18 (s, 4H), 1.95-1.80 (m, 6H)。

[0515] 实施例21

[0516] 8-(6-(3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0517]

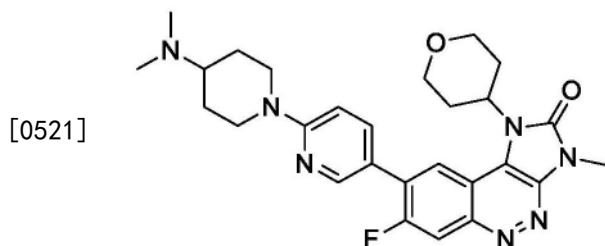


[0518] 使用与实施例18类似的方法制备标题化合物。MS: m/z 506 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.24 (dd, $J=11.8, 4.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 5H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.27 (dd, $J=10.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 2.61 (p, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H)。

[0519] 实施例22

[0520] 8-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-

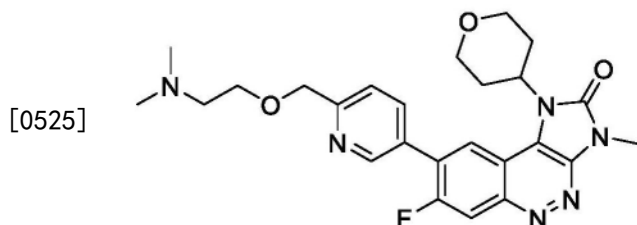
4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮



[0522] 使用与实施例18类似的方法制备标题化合物。MS:m/z 506[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.51(s, 1H), 8.24(d, J=7.4Hz, 1H), 8.14(d, J=11.4Hz, 1H), 7.86(dt, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.83(d, J=9.0Hz, 1H), 5.04-5.01(m, 1H), 4.64-4.61(m, 2H), 4.27-4.23(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.64-3.58(m, 2H), 3.12-3.08(m, 1H), 3.01-2.95(m, 2H), 2.83-2.80(m, 2H), 2.67(s, 6H), 2.27-2.23(m, 2H), 1.95-1.92(m, 2H), 1.78-1.74(m, 2H)。

[0523] 实施例23

[0524] 8-(6-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-7-氟-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮



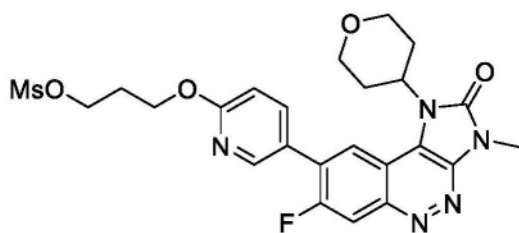
[0526] 使用与实施例18类似的方法制备标题化合物。MS:m/z 481[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.86(s, 1H), 8.34(d, J=7.3Hz, 1H), 8.20(d, J=11.1Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.63(s, 1H), 5.00(s, 1H), 4.79(s, 2H), 4.24-4.20(m, 2H), 3.97(t, J=5.3Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.63-3.59(m, 2H), 3.03(t, J=5.2Hz, 2H), 2.83-2.79(d, J=14.0Hz, 2H), 2.65(s, 6H), 1.96-1.91(m, 2H)。

[0527] 实施例24

[0528] 7-氟-8-(6-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0529] 根据方案7中所示的合成路线制备实施例24的化合物:

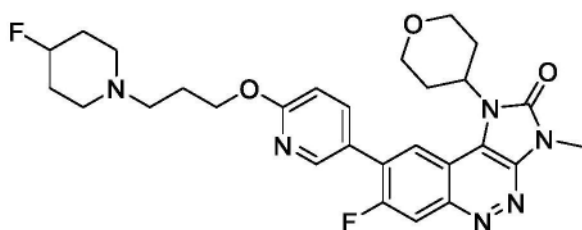
[0538]



[0539] 在0℃下,向7-氟-8-(6-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮(220mg,0.49mmol)和Et₃N(150mg,1.47mmol)在DCM(3mL)中的溶液中逐滴加入MsCl(112mg,0.97mmol)。将得到的混合物在室温搅拌1小时,并用DCM(15mL)稀释。有机相用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(340mg,产率100%),其无需进一步纯化即可用于下一步。MS:532[M+H]⁺。

[0540] 步骤4:7-氟-8-(6-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0541]

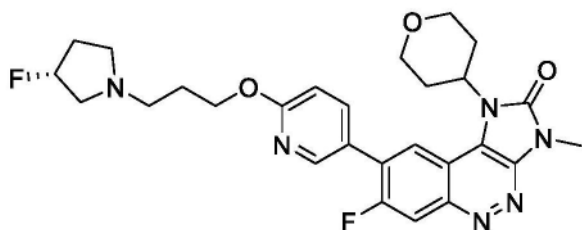


[0542] 向在室温下搅拌的甲磺酸3-((5-(7-氟-3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-8-基)吡啶-2-基)氧基)丙基酯(170mg,0.32mmol)和DIEA(206mg,1.6mmol)在MeCN(5mL)中的溶液中,一次性加入4-氟哌啶(180mg,1.28mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时,并用DCM(20mL)稀释。有机相用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,得到期望的产物(42mg,产率24%),为黄色固体。MS:539[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.42(d,J=7.6Hz,1H),8.23(d,J=2.5Hz,1H),8.05(d,J=11.6Hz,1H),7.97(dt,J=9.5,2.4Hz,1H),6.73(d,J=9.4Hz,1H),5.19-5.08(m,1H),4.80-4.61(m,1H),4.22-4.15(m,4H),3.75-3.68(m,5H),2.82-2.75(m,4H),2.74-2.66(m,4H),2.25-2.12(m,2H),2.10-1.85(m,6H)。

[0543] 实施例25

[0544] (R)-7-氟-8-(6-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮

[0545]



[0546] 使用与实施例24类似的方法,由(R)-3-氟吡咯烷合成该物质,得到期望的产物(产率14%),为黄色固体。MS:525[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.30(s,1H),8.14(d,J=11.8Hz,1H),7.98(s,1H),7.74(d,J=9.6Hz,1H),6.72(d,J=9.6Hz,1H),5.21-5.07(m,2H),4.29-4.14(m,4H),3.78(s,3H),3.63(t,J=12.0Hz,2H),2.98-2.89(m,2H),2.78-2.62

(m, 4H), 2.18-1.87 (m, 8H)。

[0547] 实施例26

[0548] 生物测定

[0549] 本公开的化合物的功效可以通过本领域已知的许多药理测定来确定。用本发明的化合物以及对照化合物8-[6-(3-二甲基氨基-丙氧基)-吡啶-3-基]-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-2(3H)-酮(参考化合物1)进行本文后面的示例性药理测定:a)ATM生化效能测定;b)PI3K生化效能测定;c)mTOR生化效能测定;d)ATR生化效能测定;以及e)ATM SN-38HT-29细胞效能测定。在测定的描述过程中,通常:

[0550] i.使用以下缩写:4NQO=4-硝基喹啉N-氧化物;Ab=抗体;BSA=牛血清白蛋白;CO₂=二氧化碳;DMEM=Dulbecco氏改良Eagle培养基;DMSO=二甲基亚砷;EDTA=乙二胺四乙酸;EGTA=乙二醇四乙酸;ELISA=酶联免疫吸附测定;EMEM=Eagle氏最低基本培养基;FBS=胎牛血清;h=小时;HRP=辣根过氧化物酶;i.p.=腹膜内;PBS=磷酸盐缓冲盐水;PBST=磷酸盐缓冲盐水/吐温;TRIS=三(羟甲基)氨基甲烷;MTS试剂:[3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎓,内盐,和电子偶联剂(甲基硫酸吩噻)PMS;s.c.=皮下。

[0551] ii.使用Genedata中的智能拟合模型计算IC₅₀值。IC₅₀值是测试化合物抑制50%生物活性的浓度。

[0552] 测定a):ATM生化效能

[0553] 在1×激酶碱性缓冲液中制备ATM(Millipore,目录号14-933)酶溶液。将10μl 2×酶溶液转移至384孔测定板的每个孔中,其中含有100nl由Echo添加的化合物。将板在室温下孵育10分钟。在1×激酶基础缓冲液中用FAM标记的肽和ATP制备2×肽溶液(最终浓度:1.5nM)。将10μl 2×肽溶液加入至384孔测定板的每个孔中,在37℃下孵育210分钟,然后加入40μl终止缓冲液以终止反应。数据由Caliper收集。

[0554] 测定b):ATR生化效能

[0555] ATR酶由ChemPartner生产(批次:CP-ATR-20161102-M2)。在1×激酶基础缓冲液中制备2×酶溶液。将10μl 2×酶溶液(最终浓度:2.5nM)添加到384孔测定板的每个孔中,每个孔中含有60nl化合物。将板在室温下孵育10分钟。在1×激酶基础缓冲液中用FAM标记的肽和ATP制备2×肽溶液。将10μl 2×肽溶液加入至384孔测定板的每个孔中,将其在28℃下孵育240分钟。加入40μl终止缓冲液以终止反应。数据由Caliper收集。

[0556] 测定c):PI3K生化效能

[0557] 在1×激酶缓冲液中制备PI3Kα(Invitrogen,货号PV4788)、PIK3Cδ(Invitrogen,货号PV6452)、PIK3Cβ(Millipore,货号14-603-K)、PIK3Cγ(Invitrogen,货号PR8641C)酶的PI3Kα(p110α/p85a)、PIK3Cδ、PIK3Cβ(p110β)、PIK3Cγ(pp110γ)激酶反应溶液,浓度为测定中每种试剂的最终浓度(最终浓度:PI3Kα0.7nM,PIK3Cδ3nM,PIK3Cβ4.8nM,PIK3Cγ11nM)的四倍。将2.5μl激酶溶液加入至384孔测定板的每个孔中,其中包含2.5μl连续稀释浓度的化合物。用PIP2底物和ATP在1×激酶反应缓冲液中制备2×底物溶液,浓度为测定中每种试剂最终浓度的2倍。将5μl底物溶液加入至测定板的每个孔中以开始反应。将测定板在室温下孵育1小时。将5μl反应混合物转移至新的384孔板中。将5μlADP-Glo试剂(Promega,货号v9102/3,批号0000176563)加入新测定板的每个孔中以终止反应。将板缓慢

摇动并平衡40分钟。向每个孔中加入10 μ l激酶检测试剂,将其平衡60分钟,然后在读板器(Envision)上针对发光读数。

[0558] 测定d):mTOR生化效能

[0559] 在1 $\times$ 激酶缓冲液中制备mTOR酶(Millipore,目录号14-770,批号2052551)的溶液,浓度为测定中最终浓度的4倍(最终浓度:6nM)。将2.5 μ l激酶溶液加入至384孔测定板的每个孔中,其中包含2.5 μ l连续稀释浓度的化合物。用ULight-4E-BP1(Thr37/46)肽(PE,目录号TRF0128-M,批号1695274)和ATP在1 $\times$ 激酶反应缓冲液中制备2 $\times$ 底物溶液,浓度为测定中每种试剂最终浓度的2倍。将5 μ l底物溶液加入至测定板的每个孔中以开始反应。将测定板在室温下孵育30分钟。制备激酶淬灭缓冲液(EDTA)和Eu-抗磷酸4E-BP1抗体(Thr37/46)(PE,目录号TRF0216-M,批号1571838)的检测溶液,浓度为在Lance检测缓冲液中每种试剂的期望最终浓度的2倍。将10 μ l检测溶液缓冲液加入至测定板的每个孔中。将测定板在室温下平衡60分钟,然后在读板器(来自Envision程序的Lance信号(665nm))上读数。

[0560] 测定e):ATM SN-38 BT-29细胞效能

[0561] 基本原理:

[0562] SN38是伊立替康(拓扑异构酶-I抑制剂)的活性代谢产物。SN38导致单链DNA断裂(SSB),在复制过程中转换为双链断裂(DSB)。ATM起修复DSB的作用。通过高含量成像系统对SN38处理的HT-29细胞(ATCC,目录号HTB-38)中ATM的抑制作用进行评估。

[0563] 实验细节:

[0564] 将HT-29细胞用胰蛋白酶消化,将约10,000个细胞接种到96孔微孔板中的每个孔,在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育过夜。将测试化合物加入至96孔板中,将其在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂中孵育1小时。然后将最终浓度为30nM的SN38(MCE,目录号HY-13704)加入至96孔板中,将其在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂的条件下孵育1小时。除去培养基后,通过添加50 μ l 3.7%甲醛的PBSA溶液将细胞固定,并在室温下孵育20分钟。将板用PBSA漂洗3次后,加入50 μ l渗透缓冲液(PBSA中的0.1%Triton-X 100),并将板在室温下孵育20分钟。将板用PBSA冲洗后,加入50 μ l一抗溶液,并将板在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。通过在抗体缓冲液(3%BSA,PBSA中的0.05%Tween)中以1/10,000th稀释一抗(抗-phospho-ATM(Ser1981)抗体,Merck Millipore,目录号05-740)制得一抗溶液。将板用PBST(PBSA中的0.05%Tween)漂洗3次。将50 μ l二抗溶液加入板,将板在室温下避光孵育1小时。通过在抗体缓冲液中稀释二抗(山羊抗小鼠IgG(H+L)交叉吸附二抗,Alexa FluoR488,Invitrogen,目录#A11001)以1/500th制备二抗溶液,Hoechst 1/10,000th。将板用PBST冲洗3次,然后每孔加入100 μ l PBSA。用黑色板密封物将板密封。

[0565] 数据抓取

[0566]

仪器	高含量成像系统, ImageXpress (Molecular Devices)		
软件	ImageXpress (5.1.0.3)		
板	96孔细胞培养板, μ 透明-Grenier-655090		
物镜	10X		
孔	9个位点/孔		
	X方向上的图像之间 300 μ M, Y方向上 300 μ M		
波长	2波长	W1 DAPI (Nuclei)	自动曝光
		W2 FITC (pATM)	自动曝光
焦点	聚焦每个孔	在每个孔的位点自动聚焦	

[0567] 数据分析

[0568]	软件	MetaXpress (5.1.0.41)
	模块	细胞计分
	参数	用核染色剂和感兴趣的探针测量阳性细胞
	参数	“细胞编号”和“阳性细胞面积”

[0569] 经过图像分析后,用Excel 2013 (Microsoft) 进行进一步统计。然后使用Prism 7.0 (Graphpad) 生成图形视图。

[0570] 如上所述,在测定a)至e)中对实施例1-45中合成的化合物和参考化合物1进行测试。表2中提供了一些示例性化合物的 IC_{50} 结果。从表2中可以发现,本公开的化合物不仅具有非常好的ATM激酶抑制作用,而且他们还相对于PIKK家族中的其它激酶(PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 、PI3K δ 、mTor和ATR)而言对ATM激酶具有很高的选择性。对于未示出结果的其它实施例化合物,所有化合物对ATM激酶的 IC_{50} 均不超过1000nM。其中一些化合物对ATM激酶的 IC_{50} 值不超过500nM,有些不超过400nM,有些不超过300nM,有些不超过200nM,或者不超过100nM,甚至不超过50nM。另外,一些未示出结果的实施例化合物对PIKK家族中的其它激酶(PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 、PI3K δ 、mTor和ATR)显示 IC_{50} 大于1 μ M,一些大于3 μ M,大于5 μ M,大于7 μ M或甚至大于10 μ M。

[0571] 表2:在测定a)-e)中实施例1-16的代表性化合物的效价数据

实施例	ATM IC_{50} (nM)	ATR IC_{50} (μ M)	PI3K α IC_{50} (μ M)	PI3K β IC_{50} (μ M)	PI3K γ IC_{50} (μ M)	PI3K δ IC_{50} (μ M)	mTor IC_{50} (μ M)	SN-38 HT-29 细胞 IC_{50} (nM)
1	1.9	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	1.5
2	4.3	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	270
3	4.8	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	11
4	10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
5	65	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
6	100	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	71
7	26	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	274
8	51	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
9	35	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
10	25	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	273
11	37	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	18
12	363	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
13	>1000	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	27
14	>1000	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
15	>1000	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	15
16	>1000	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	18.5
17	7							
18	4.8							
19	13							
20	6							
21	97							
24	>1000							
25	>1000							
参考化 合物 1	2.9							112

[0573] 实施例27

[0574] DMPK和hERG抑制研究

[0575] 使用以下测定方法,用本公开的化合物以及参考化合物1、参考化合物2(AZD0156)和参考化合物3(AZD1390)进行DMPK和hERG抑制研究:f) :MDCK-MDR1 Pgp评估,g) caco-2BCRP评估,以及h) hERG抑制评估。

[0576] 测定f) :MDCK-MDR1 Pgp评估

[0577] 由MDCK-MDR1细胞对由P-糖蛋白(Pgp)介导的外排转运(Efflux transport)进行评估。测试化合物和对照化合物的最终浓度为1 μ M。将多孔插入板在37 $^{\circ}$ C下孵育2小时。

[0578] 测定g) :Caco-2 BCRP评估

[0579] Caco-2细胞用于研究BCRP介导的外排转运。在存在和不存在新生霉素(一种强力的BCRP抑制剂)的情况下,测定由BCRP转运的药物的比率,将新生霉素以终浓度30 μ M加入到顶端和基底外侧隔室中。测试化合物和对照化合物的最终浓度为1 μ M。将多孔插入板在37 $^{\circ}$ C孵育2小时。外排比(efflux ratio)(-抑制剂/+抑制剂) >2被认为是BCRP底物。

[0580] 测定h) :hERG安全性评估

[0581] 通过手动膜片钳在稳定表达hERG通道的HEK 293细胞系中进行hERG通道的抑制。

[0582] 表3示出了本发明的代表性化合物和参考化合物1-3在测定f)、g)和h)中的结果。

[0583] 表3:在测定f)-h)中代表性化合物和参考化合物1-3的结果

	实施例 1	实施例 3	实施例 4	实施例 5	参考化 合物 1	参考化 合物 2	参考化 合物 3
[0584] MDCK-MDR1 外 排比 (ER)	2.3	1.4	1.4	1.4	5.6	7.2	1.7
Caco-2 BCRP 外 排比	0.91	0.71	<1	<1	0.62	N/A	0.89
hERG 抑制@10 μ M	57%	41%	N/A*	N/A	58%	25%	79%

[0585] *不可得

[0586] 由表3可证实参考化合物2是Pgp底物。参考化合物3不是Pgp底物,但是其显示出明显的hERG抑制作用。相比之下,实施例1和3-5的代表性化合物不是Pgp底物和BCRP底物,表明它们是脑可穿透的。此外,与参考化合物3相比,实施例1和3的化合物显示出hERG易感性的显著改善。

[0587] 对于未显示结果的其它实施例化合物,所有化合物均显示出与实施例1和3-5的示例性化合物相似的DMPK和hERG结果。

[0588] 实施例28

[0589] A0活性研究

[0590] 使用如下测定i) 醛氧化酶测定,用本发明的化合物以及参考化合物2、3、4(扎来普隆(Zaleplon),A0测定的阳性对照)和5(PF-04217903,弱A0底物)进行A0活性研究。

[0591] 测定i) :醛氧化酶测定

[0592] 在人肝胞质溶胶中对A0活性进行评估。孵育系统由25mM磷酸盐缓冲液、1mg/mL人肝胞质溶胶和0.5 μ M测试化合物或阳性对照组成。通过添加5倍体积带有内标的冷乙腈,使反应在0.5、5、10、20、30和60分钟停止。将样品以3,220g离心30分钟。将等份的100 μ L上清液

与100 μ L超纯H₂O混合,然后用于LC/MS/MS分析。

[0593] 所有计算均使用Microsoft Excel进行。从提取的离子色谱图中确定峰面积。斜率值k是通过母体药物剩余百分比相对于孵育时间曲线的自然对数的线性回归来确定的。使用以下公式由斜率值确定体外半衰期(体外 $t_{1/2}$):

[0594] 体外 $t_{1/2} = - (0.693/k)$ 。

[0595] 使用以下等式将体外 $t_{1/2}$ (分钟)转换为体外固有清除率(体外CL_{int},以 μ L/min/mg蛋白质表示)(重复的平均数):

$$[0596] \quad \text{体外 CL}_{int} = \left(\frac{0.693}{(t_{1/2})} \right) * \left(\frac{\text{孵育体积 } (\mu\text{L})}{\text{蛋白质的量 (mg)}} \right)$$

[0597] 如上所述,在测定i)中对实施例1-25中合成的化合物和参考化合物2-4中的化合物进行测试。本公开的代表性化合物和参考化合物2-5的结果示于表4中。

[0598] 表4:在测定i)中代表性化合物和参考化合物2-5的结果

[0599]

实施例	A0固有清除率 (μ L/min/mg蛋白质)
1	0.84
3	0.29
4	<1
5	<1
6	1.0
7	0.0
8	0.36
9	1.2
10	1.0
11	0.82
13	0.96
15	0.0
23	0.9
参考化合物2	4.65
参考化合物3	7.2
参考化合物4	3.1
参考化合物5	1.8

[0600] 已证明参考化合物2和3是强A0底物,固有清除率为4.65 μ L/min/mg蛋白质和7.2 μ L/min/mg蛋白质,高于参考化合物4的固有清除率(3.1 μ L/min/mg蛋白质)。参考化合物4在人体内显示出较高的清除率,为16mL/min/kg,相当于约80%的肝血流量(Zientek,M.等, Drug Metab Dispos 2010,1322-7)。相反,本公开化合物显示的固有清除率低于参考化合物5的固有清除率(1.8 μ L/min/mg蛋白质)。参考化合物5在人体内显示出低至中等的固有清除率,为6mL/min/kg,相当于约30%的肝血流量。这表明本公开的化合物不是A0底物。

[0601] 对于未显示结果的其它实施例化合物,所有化合物显示的固有清除率均不超过2 μ L/min/mg蛋白质,不超过1.8 μ L/min/mg蛋白质,不超过1.6 μ L/min/mg蛋白质,不超过1.4 μ L/min/mg蛋白质。

min/mg蛋白质,不超过1.2 μ L/min/mg蛋白质,不超过1 μ L/min/mg蛋白质,不超过0.9 μ L/min/mg蛋白质,不超过0.8 μ L/min/mg蛋白质,不超过0.7 μ L/min/mg蛋白质,不超过0.6 μ L/min/mg蛋白质,甚至不超过0.5 μ L/min/mg蛋白质。

[0602] 前面的描述被认为仅是对本公开原理的说明。此外,由于许多修改和改变对于本领域技术人员而言是显而易见的,因此不希望将本发明限制为如上所述的确切构造和方法。因此,可以认为所有合适的修改和等同方案都落入由所附权利要求限定的本发明的范围内。

[0603] 当在本说明书和所附权利要求书中使用时,词语“包括”和“包含”旨在指定存在所述特征、整数、组件或步骤,但是它们不排除一个或多个其它特征、整数、组件、步骤或它们的组的存在或加入。