



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112592354 A

(43) 申请公布日 2021.04.02

---

(21) 申请号 202011472037.6	A61K 31/519 (2006.01)
(22) 申请日 2020.07.24	A61P 35/00 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61P 31/12 (2006.01)
201910696954.3 2019.07.30 CN	A61P 37/06 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 25/00 (2006.01)
202010724057.1 2020.07.24	A61P 25/28 (2006.01)
(71) 申请人 杭州阿诺生物医药科技有限公司	A61P 35/02 (2006.01)
地址 310018 浙江省杭州市余杭区仓前街	
道向往街1008号8幢	
(72) 发明人 俞智勇 刘世峰 时永强	
(74) 专利代理机构 北京中和立达知识产权代理	
事务所(普通合伙) 11756	
代理人 杨磊	
(51) Int. Cl.	
C07D 498/04 (2006.01)	

---

权利要求书1页 说明书19页

(54) 发明名称

一种异噁唑并嘧啶类杂环化合物的制备方法

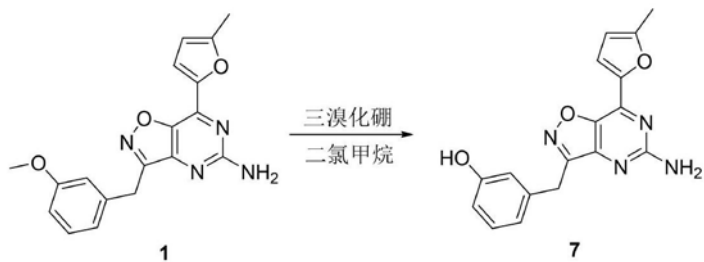
(57) 摘要

本发明提供了一种异噁唑并嘧啶类化合物的制备方法。本发明的方法所制备得到的化合物,对于A2A和/或A2B具有抑制作用,例如可以用于预防或治疗与A2A和/或A2B活性或表达量相关

的疾病。



1. 一种异噁唑并嘧啶类杂环化合物的制备方法,其特征在于包括以下步骤:



2. 如权利要求1所述的方法,其特在于包括以下步骤:

在-5度条件下,将三溴化硼(160mg,639 $\mu$ mol)滴加至溶有化合物1(43mg,128 $\mu$ mol)的二氯甲烷溶液(5mL),所得反应液升至室温反应1小时,用水(20mL)将反应淬灭,然后用二氯甲烷萃取(20mL $\times$ 2),有机相合并后用饱和食盐水洗(20mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到的粗品用乙酸乙酯/甲醇=20/1的混合溶剂(15mL)洗涤得到黄色固体化合物7。

## 一种异噁唑并嘧啶类杂环化合物的制备方法

[0001] 本申请是分案申请,其母案的中国申请号是202010724057.1,母案申请日是 2020年07月24日。

[0002] 本发明要求中国专利申请CN 201910696954.3的优先权,该优先权文件的说明书和权利要求所记载的内容全文引入本发明的说明书并被作为本发明说明书 原始记载的一部分。申请人进一步声明,申请人拥有基于该优先权文件修改本发明的说明书和权利要求书的权利。

### 技术领域

[0003] 本发明提供了一类新型杂环化合物,其制备方法及其作为腺苷受体(特别是A2A和/或A2B受体)拮抗剂的应用。

### 背景技术

[0004] 检查点抑制剂在免疫治疗领域取得一些突破性进展,大量的临床研究表明,PD-1/PDL-1抗体对多种肿瘤(小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈癌、肾癌等)具有一定的临床效果,但单药应答率普遍偏低,一般在20-40%。实体肿瘤不仅包括肿瘤细胞成分,还包括肿瘤组织当中存在的相当多的其他非肿瘤细胞成分,这些细胞成分构成了所谓肿瘤微环境,在肿瘤的浸润、增殖和转移中发挥重要的作用。研究表明PD-1/PDL-1抗体与其他免疫调节小分子(消除肿瘤微环境的免疫耐受)联合用药是解决应答率低的一个有效手段之一。

[0005] 正常情况下人体可以依赖完整的免疫机制来有效地控制肿瘤细胞,T淋巴细胞、NK细胞和巨噬细胞都对肿瘤细胞有杀伤作用,但是当癌变细胞本身或上述免疫细胞功能发生改变时,其可能逃脱机体免疫系统的清除,恶性增生形成肿瘤。腺苷是一种体内用于限制炎症和免疫应答的信号分子,在代谢障碍及细胞损伤时会大幅升高。激活的腺苷受体参与机体的免疫调节,在许多不同类型的肿瘤微环境中维持较高水平。肿瘤产生的腺苷能与入侵免疫细胞表面上的腺苷受体相互作用,腺苷受体有四种亚型:A1、A2A、A2B和A3,都属于G蛋白偶联受体家族,主要与Gs和Gα蛋白偶联。每个受体对腺苷表现不同的亲和力,A1R、A2AR和A3R是高亲和力受体,可以被较低浓度(250-700nM)的腺苷激活;而A2BR是低亲和力受体,需要较高的腺苷浓度(25μM)激活。腺苷受体也可以根据其引起下游信号小分子cAMP来分类,当A2A和A2B受体激活,受体构象变化导致释放激活Gs蛋白,活化腺苷环化酶,加速ATP转化为cAMP。增加的cAMP浓度,通常伴随着强烈的免疫抑制,而激活A1和A3受体会抑制cAMP的产生,因而激活A1和A3受体一般会认为激活免疫。

[0006] 腺苷A2A受体主要表达于大脑的纹状体、脾脏、胸腺、淋巴细胞和血小板,在心脏、肺和血管中也发现一定的表达,常表达于免疫系统中的一些细胞,如T细胞、NK细胞、巨噬细胞和树突状细胞。A2A受体拮抗剂早期主要用于神经系统疾病的治疗,例如帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病、注意力缺陷相关疾病和精神病等。近期研究发现发现,A2A受体拮抗剂能提高树突细胞抗原呈递、T细胞以及自然杀伤细胞的活化和杀伤能力,抑制调节性T细胞(T-reg)、MDSC和TAM,消除肿瘤免疫耐受,促进抗肿瘤免疫应答的发生,进而导致肿

瘤的消退,因而A2A受体拮抗剂有可能成为治疗肿瘤的有效方法之一。A2A受体拮抗剂既可以单独用药,又可以与其他抗肿瘤药物联合使用,特别是与免疫检查点抑制剂联合用药是目前的临床研究热点。

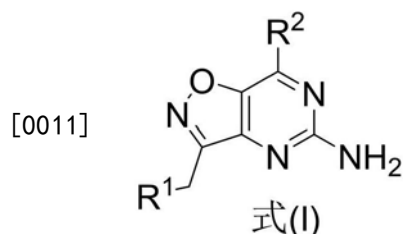
[0007] 腺苷A2B受体表达于多种组织,脉管系统、脑、小肠以及肿瘤等,在不同的细胞中也表达,包括免疫系统中的肥大细胞、树突细胞、中性白细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等以及内皮细胞、神经细胞和胶质细胞。A2B受体的广泛表达使之成为多种疾病研究的靶点,包括心血管疾病、肺部疾病、糖尿病以及癌症等。研究表明,A2B拮抗剂可以阻止肿瘤(膀胱癌、乳腺癌)的生长,三阴乳腺癌肿瘤病人的A2B高表达也可以导致治疗生存率降低。

[0008] 国际专利申请公开号W02018/178338、W02011/095625、W02001/92264、W02003/048165、W02004/09443、W02002/055083等公开了用作A2A受体拮抗剂的化合物,国际专利申请公开号W02005/040155、W02016/164838、W02016/150901、W020161/35048、W02015/05206、W02012/076974、W02011/005871、中国专利申请公开号CN102532137以及美国专利申请公开号US20140142113等公开了用作A2B受体拮抗剂的化合物。然而,仍需要对腺苷受体具有更好抑制效果的抑制剂;特别地,能够同时抑制A2A和A2B受体的拮抗剂具有重要的临床价值和治疗意义,但是目前对其报道很少。现有技术中迫切需要具有更好抑制效果的腺苷抑制剂,特别是能够同时A2A和A2B受体的新型拮抗剂化合物。

## 发明内容

[0009] 经过长期而深入的研究,我们意外地发现了一类具有良好的A2A和/或A2B受体抑制活性的杂环化合物。

[0010] 基于上述发现,在本发明的第一个方面,提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐、前药、同位素衍生物、水合物、异构体、溶剂化物、或其代谢产物,



[0012] 其中:

[0013]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地表示: $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、3-12元杂环烷基、 $C_6$ - $C_{12}$ 芳基、5-12元杂芳基;

[0014] 其中所述 $R^1$ 和 $R^2$ 任选地各自独立地被0、1、2、3、4或5个选自 $R^3$ 的取代基所取代,其中 $R^3$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、羟基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)-、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_6$ - $C_{12}$ 芳基、5-12元杂芳基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、卤素、氧代、硝基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-(CR^aR^b)_m$ 、 $OR^a$ 、 $-(CR^aR^b)_m-NR^aR^b$ 、 $-(CR^aR^b)_m-NR^a$ 、 $-(CR^aR^b)_m-OR^a$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O$ 、 $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^b$ 、 $-(CR^aR^b)_m-O$ 、 $-(CR^aR^b)_n-OR^a$ 和 $-(CR^aR^b)_m-NR^a$ 、 $-(CR^aR^b)_n-NR^aR^b$ ;或者当取代基数目为2,且该2个取代基位于相邻的位置时,其任选地相互环合成为饱和或者不饱和的4-7元环,并且进一步的,该环中任选地包含有0、1或2个选自O、S、N的杂原子;

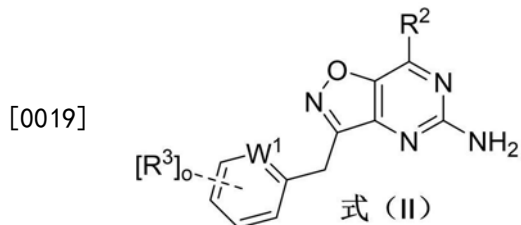
[0015] 其中, $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地表示氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $-(C_0-C_6$ 亚烷基)-

(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) 芳基;

[0016] 或者,当R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>与同一个原子连接时,其任选地和与之相连的原子共同环合成饱和或者不饱和的3-7元环,并且该环任选地含有0、1或2个选自N、O、S的杂原子;

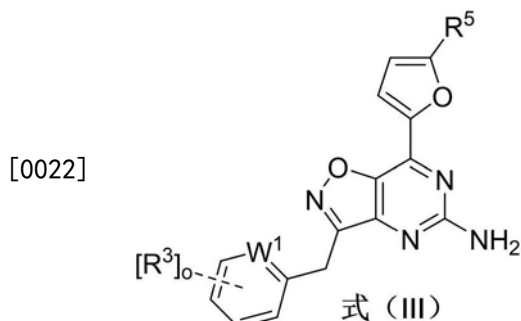
[0017] n和m分别独立地表示0、1、2、3或4。

[0018] 优选地,所述式(I)化合物具有以下式(II)结构:



[0020] 其中,W<sub>1</sub>选自CR<sup>4</sup>或N,R<sup>4</sup>具有与R<sup>3</sup>相同的定义;R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>具有如式(I)所述定义,o为0、1、2或3。

[0021] 优选地,所述式(I)化合物具有以下式(III)结构:

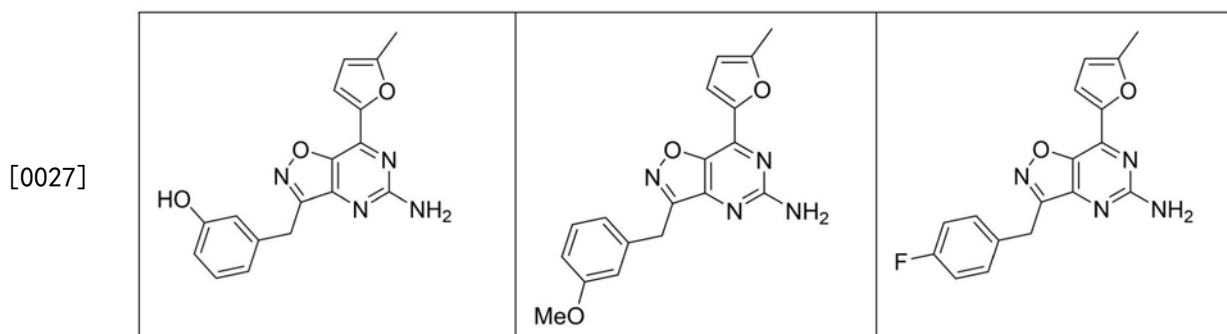


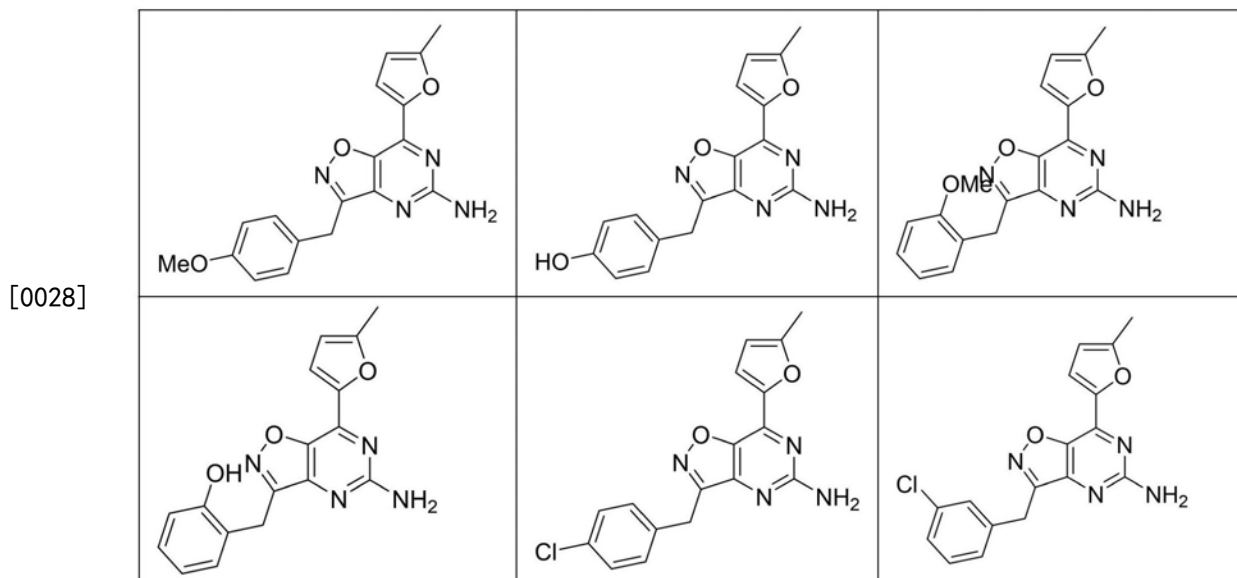
[0023] 其中,R<sup>5</sup>选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、卤素、硝基、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、氰基、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>c</sup>;W<sub>1</sub>选自CR<sup>4</sup>或N,R<sup>4</sup>具有与R<sup>3</sup>同样的定义;R<sup>3</sup>具有如式(I)所述定义,o为0、1、2或3。

[0024] 其中,R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>各自独立地表示氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

[0025] 或者,当R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>与同一个原子连接时,其任选地和与之相连的原子共同环合成饱和或者不饱和的3-7元环,并且该环任选地含有0、1或2个选自N、O、S的杂原子。

[0026] 优选地,本发明的化合物选自以下结构:





[0029] 本发明的化合物也可制备成可药用盐的形式,所述可药用盐可以使用例如以下的无机酸或有机酸而形成:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、扁桃酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸或甲苯磺酸。

[0030] 本发明的可药用盐可通过常规方法制备,例如通过将本发明的化合物溶解于与水可混溶的有机溶剂(例如丙酮、甲醇、乙醇和乙腈)中,向其中添加过量的有机酸或无机酸水溶液,以使得盐从所得混合物中沉淀,从中除去溶剂和剩余的游离酸,然后分离所沉淀的盐即可。

[0031] 本发明化合物(包括或其可药用盐)可包括其溶剂化物形式,优选地,所述溶剂化物为水合物。

[0032] 本发明还提供了本发明的化合物在制备用于预防或治疗可通过抑制腺苷受体活性来调节之疾病的药物中的用途。优选地,所述疾病选自癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病。

[0033] 此外,本发明提供了用于预防或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、注意力相关疾病或免疫介导性疾病的药物组合物,其包含本发明的式(I)化合物作为活性成分。

[0034] 此外,本发明提供了一种抑制腺苷受体的方法,包括使腺苷受体暴露于本发明的化合物。优选地,本发明提供了一种抑制A<sub>2A</sub>和/或A<sub>2B</sub>受体的方法,其包括使A<sub>2A</sub>和/或A<sub>2B</sub>受体暴露于本发明的化合物。此外,本发明提供了一种用于预防或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、注意力相关疾病或免疫介导性疾病的的方法,其包括向有此需要的哺乳动物施用本发明的化合物。

[0035] 癌症或肿瘤的代表性实例可包括但不限于,皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、神经细胞瘤、直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌、遗传性非息肉性结直肠癌、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子

宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素瘤、脑肿瘤诸如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤或浆细胞瘤。

[0036] 当将本发明化合物或其可药用盐与另外的用于治疗癌症或肿瘤的抗癌剂或检查点抑制剂组合施用,本发明化合物或其可药用盐可提供增强的抗癌作用。

[0037] 用于治疗癌症或肿瘤的抗癌剂的代表性实例可包括但不限于细胞信号转导抑制剂、苯丁酸氮芥、美法仑、环磷酰胺、异环磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、顺铂、卡铂、奥沙利铂、达卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、巯基嘌呤、氟达拉滨、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇、拓扑替康、伊立替康、依托泊苷、曲贝替定、更生霉素、多柔比星、表柔比星、道诺霉素、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素C、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、戈那瑞林类似物、甲地孕酮、强的松、地塞米松、甲泼尼龙、沙利度胺、干扰素 $\alpha$ 、亚叶酸钙、西罗莫司、西罗莫司脂化物、依维莫司、阿法替尼、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼、阿西替尼、硼替佐米、波舒替尼、布立尼布、卡博替尼、西地尼布、crenolanib、克卓替尼、达拉菲尼、达可替尼、达努塞替、达沙替尼、多维替尼、厄洛替尼、foretinib、ganetespib、吉非替尼、依鲁替尼、埃克替尼、伊马替尼、iniparib、拉帕替尼、lenvatinib、linifanib、linsitinib、马赛替尼、momelotinib、莫替沙尼、来那替尼、尼罗替尼、niraparib、oprozomib、olaparib、帕唑帕尼、pictilisib、普纳替尼、quizartinib、瑞格菲尼、rigosertib、rucaparib、鲁索利替尼、塞卡替尼、saridegib、索拉非尼、舒尼替尼、替拉替尼、tivantinib、替沃扎尼、托法替尼、曲美替尼、凡德他尼、维利帕尼、威罗菲尼、维莫德吉、volasertib、阿仑单抗、贝伐单抗、贝伦妥单抗、维多汀、卡妥索单抗、西妥昔单抗、地诺单抗、吉妥珠单抗、伊匹单抗、尼妥珠单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗;检查点抑制剂,包括但不限于抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体以及抗CTLA-4抗体或它们的任意组合。

[0038] 炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的代表性实例可包括但不限于,关节炎、类风湿性关节炎、脊柱关节炎、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年型关节炎、其他关节炎性病症、狼疮、系统性红斑狼疮(SLE)、皮肤相关疾病、银屑病、湿疹、皮炎、过敏性皮炎、疼痛、肺病、肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺结节病、慢性肺部炎症性疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、心血管疾病、动脉粥样硬化、心肌梗塞、充血性心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤、炎症肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、哮喘、干燥综合征、自身免疫甲状腺疾病、荨麻疹(风疹)、多发性硬化、硬皮症、器官移植排斥、异种移植、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、帕金森病、阿尔兹海默病、糖尿病相关疾病、炎症、盆腔炎性疾病、过敏性鼻炎、过敏性支气管炎、过敏性鼻炎、白血病、淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、骨髓瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、毛细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、弥漫性大B细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤。

[0039] 当将本发明化合物或其可药用盐与另外的用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的治疗剂组合施用,本发明化合物或其可药用盐可提供增强的治疗作用。

[0040] 用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的治疗剂的代表性实例可包括但不限于,甾体药物(例如,强的松、氢化波尼松、甲基氢化波尼松、可的松、羟基可的松、倍他米松、地塞米松等)、甲氨蝶呤、来氟米特、抗TNF $\alpha$ 剂(例如,依那西普、英夫利昔单抗、阿达利单抗等)、钙调神经磷酸酶抑制剂(例如,他克莫司、吡美莫司等)和抗组胺药(例如,苯海拉明、羟嗪、氯雷他定、依巴斯汀、酮替芬、西替利嗪、左西替利嗪、非索非那定等),并且选自其中的至少一种治疗剂可包含于本发明药物组合物中。

[0041] 本发明的化合物或其可药用盐可作为活性成分通过口服或肠胃外施用,其有效量的范围在哺乳动物包括人(体重约70kg)的情况下0.1至2,000mg/kg体重/天、优选1至1,000mg/kg体重/天,并且每天以单次或4次分次剂量,或者遵循/不遵循预定时间施用。活性成分的剂量可根据多个相关因素(例如待治疗对象的情况、疾病类型和严重性、施用速率和医生意见)进行调整。在某些情况下,小于以上剂量的量可能是合适的。如果不引起有害的副作用则可使用大于以上剂量的量并且该量可以每天以分次剂量施用。

[0042] 可根据常规方法中的任何一种将本发明药物组合物配制成用于口服施用或肠胃外施用(包括肌内、静脉内和皮下途径)的剂型,例如片剂、颗粒、粉末、胶囊、糖浆、乳剂、微乳剂、溶液或混悬液。

[0043] 用于口服施用的本发明药物组合物可通过将活性成分与例如以下的载体混合来制备:纤维素、硅酸钙、玉米淀粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、磷酸钙、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、明胶、滑石、表面活性剂、助悬剂、乳化剂和稀释剂。在本发明的注射组合物中采用的载体的实例是水、盐溶液、葡萄糖溶液、葡萄糖样溶液、醇、二醇、醚(例如,聚乙二醇400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、表面活性剂、助悬剂和乳化剂。

[0044] 本发明描述示例性实施方案的过程中,本发明的其它特征将变得显而易见,给出所述实施方案用于说明本发明而不意欲成为其限制,以下实施例使用本发明所公开的方法制备、分离和表征。

[0045] 可以用有机合成领域的技术人员已知的多种方式来制备本发明的化合物,可使用有机合成化学领域中已知的合成方法或通过本领域技术人员所了解的其变化形式来合成本发明化合物。可以在适用于所使用试剂盒材料和适用于所实现转变的溶剂或溶剂混合物中实施所需反应。

## 具体实施方式

[0046] 本发明人经过长期而深入的研究,意外地发现了一类具有腺苷受体抑制活性、尤其是A2A和/或A2B抑制活性的如式(I)所示的杂环化合物。基于上述发现,发明人完成了本发明。

[0047] 术语

[0048] 若无另外说明,用于本发明申请,包括说明书和权利要求书中的术语,定义如下。必须注意,在说明书和所附的权利要求书中,如果文中无另外清楚指示,无数词修饰的名次通常包括其复数意义。若无另外说明,使用质谱、核磁、HPLC、蛋白化学、生物化学、



重组DNA技术和药理学的常规方法。

[0049] 在说明书和权利要求书中,给定化学式或名称应涵盖所有立体和光学异构体 及其中存在上述异构体的外消旋物。除非另外指明,否则所有手性(对映异构体 和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明范围内。所述化合物中还可存在C=C 双键、C=N双键、环系统等的许多几何异构体,且所有上述稳定异构体均涵盖 于本发明内。本发明描述了本发明化合物的顺式-和反式-(或E-和Z-)几何异构体, 且其可分离成异构体的混合物或分开的异构体形式。本发明化合物可以光学活性 或外消旋形式加以分离。用于制备本发明化合物和其中制备的中间体的所有方法 均视为本发明的部分。在制备对映异构体或非对映异构体产物时,其可通过常规 方法(例如通过色谱或分段结晶)进行分离。取决于方法条件,以游离(中性)或盐 形式获得本发明的终产物。这些终产物的游离形式和盐均在本发明的范围内。如 果需要的话,则可将化合物的一种形式转化成另一种形式。可将游离碱或酸转化成盐; 可将盐转化成游离化合物或另一种盐;可将本发明异构体化合物的混合物 分离成单独的异构体。本发明化合物、其游离形式和盐可以多种互变异构体形式 存在,其中氢原子转置到分子的其它部分上且由此分子的原子之间的化学键发生 重排。应当理解的是,可存在的所有互变异构体形式均包括在本发明内。

[0050] 除非另有定义,否则当取代基被标注为“任选取代的”时,所述取代基选自例 如以下取代基,诸如烷基、环烷基、芳基、杂环基、卤素、羟基、烷氧基、氧代、 烷酰基、芳基氧基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、 二取代的胺基团(其中2个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、烷酰基氨基、 芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷 酰基氨基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基硫羰基、芳基烷基 硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、磺酰氨基例如-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、 取代的磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基例如-CONH<sub>2</sub>、取代的氨基甲 酰基例如-CONH烷基、-CONH芳基、-CONH芳基烷基或在氮上具有两个选自 烷基、芳基或芳基烷基的取代基的情况、烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基、 杂环基,例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、 嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等和取代的杂环基。

[0051] 本文使用的术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定碳原子数的支链和直 链饱和和脂族烃基团。例如,“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”表示具有1个至6个碳原子的烷基。烷 基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例 如正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。优选的烷基 是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,更优选的烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0052] 术语“烯基”表示含一个或多个双键且通常长度为2至20个碳原子的直链或 支链的烃基。例如,“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基”含有两个至八个碳原子。烯基包括但不限于例 如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。优选的 烯基是C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基,更优选的烯基是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基。

[0053] 术语“炔基”表示含一个或多个三键且通常长度为2至20个碳原子的直链或 支链的烃基。例如,“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基”含有两个至八个碳原子。优选的炔基是C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基,更优选的炔基是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基。代表性炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙 炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

[0054] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基”（或烷基氧基）意欲包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烷氧基。优选的烷氧基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，更优选的烷氧基是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。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）和叔丁氧基。类似地，“烷基硫基”或“硫代烷基氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的烷基；例如甲基-S-和乙基-S-。

[0055] 术语“羰基”是指由碳和氧两种原子通过双键连接而成的有机官能团(C=O)。

[0056] 术语“芳基”，单独或作为较大部分诸如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”的部分，是指具有总计5至12个环成员的单环、二环或三环的环系统，其中所述系统中的至少一个环为芳族的且其中所述系统中的每个环含有3至7个环成员。单环的芳香基指的是苯基，二环及二环以上的芳香基指萘基、蒽基等，同时此芳基二环也可与苯环融合了一个环烷基、或融合一个环烯基、或融合一个环炔基。优选的芳基是C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>芳基。在本发明的某些实施方案中，“芳基”是指芳族环系统，其包括但不限于苯基、联苯基、茛满基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指连接至芳基环的烷基残基。非限制性实例包括苄基、苯乙基等。稠合的芳基可在环烷基环或芳族环的合适位置上连接至另一基团。例从环系统中画出的箭头线表明键可连接至任意合适的环原子。

[0057] 术语“环烷基”是指单环或二环的环状烷基。单环的环状烷基指C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>的环状烷基，包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰烷基。支化环烷基诸如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。二环的环状烷基包括桥环、螺环或融合环的环状烷基。优选的环烷基是C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

[0058] 术语“环烯基”是指单环或二环的环状烯基。单环的环状烯基指C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>的环状烯基，包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和降莰烯基。支化环烯基诸如1-甲基环丙烯基和2-甲基环丙烯基包括在“环烯基”的定义中。二环的环状烯基包括桥环、螺环或融合环的环状烯基。

[0059] “卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”意欲包括具有指定碳原子数且取代有1个或多个卤素的支链和直链饱和脂族烃基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括意欲包括具有指定碳原子数且取代有1个或多个氟原子的支链和直链饱和脂族烃基团的“氟烷基”。

[0060] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示具有指定数量碳原子的经氧桥连接的如上文所定义的卤代烷基。例如，“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基”意欲包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地，“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷基氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的卤代烷基；例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

[0061] 术语“杂芳基”意指稳定的3元、4元、5元、6元、或7元芳香单环或芳香二环或7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元或14元芳香多环杂环，其为完全不饱和的、部分不饱和的，且其含有碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子；且包括任何以下多环基团，其中上文所定义的任意杂环与苯环稠合。氮和硫杂原子可任选地被氧化。氮原子为取代的或未取代的（即N或NR，其中R为H或如果被定义，则为另一取代基）。杂环可在得到稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基。如果所得化合物是稳定的，则本文所述的

杂环基可在碳或氮原子上被取代。杂环中的氮可任选地被季铵化。优选地,当杂环中S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环中S和O原子的总数不大于1。优选的杂芳基是5-12元杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、咪唑并吡啶基、假吡啶基(indolenyl)、二氢吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基、萘嵌间二氮杂苯基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹啉基和1,2,3,4-四氢-喹啉基。本发明还包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

[0062] 本文使用的术语“杂环烷基”指的是一个单环杂环烷基体系,或为一个二环杂环烷基体系,同时还包括螺杂环或桥杂环烷基。单环的杂环烷基指的是3-8元、且至少含一个选自O、N、S、P的饱和或不饱和但不为芳香性的环状烷基体系。二环杂环烷基体系指的是一个杂环烷基融合到一个苯基、或一个环烷基、或一个环烯基、或一个杂环烷基、或一个杂芳基。优选的杂环烷基是3-12元杂环烷基。

[0063] 本文中所述的术语“取代”意指至少一个氢原子被非氢基团替代,条件是维持正常化合价且所述取代得到稳定的化合物。本文所用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。

[0064] 在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)的情形下,可通过使用氧化剂(例如mCPBA和/或过氧化氢)进行处理来将这些氮原子转化成N-氧化物以获得本发明的其它化合物。因此,所显示和要求保护的氮原子视为均涵盖所显示氮及其N-氧化物以获得本发明衍生物。

[0065] 当任何变量在化合物的任何组成或式中出现一次以上时,其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此,例如如果显示基团取代有0、1、2或3个R,则所述基团可任选地取代有至多三个R基团,且在每次出现时R独立地选自R的定义。此

外,取代基和/或变量的组合仅在上述组合可产生稳定的化合物时才容许存在。

[0066] 术语“溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中,例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。

[0067] 本文使用的术语“患者”是指通过本发明的方法进行治疗的有机体。这类有机体优选包括但不限于哺乳动物(例如鼠类、猿/猴、马、牛、猪、犬、猫等)且最优是指人类。

[0068] 本文使用的术语“有效量”意指将会引起例如研究人员或临床医师所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学响应的药物或药剂(即本发明化合物)的量。此外,术语“治疗有效量”意指这样的量:与未接受上述量的相应受试者相比,所述量导致改善的治疗、治愈、预防或减轻疾病、病症或副作用,或降低在疾病或病症的进展速度。有效量可以一个或多个给药、施用或剂量给予且不意欲被特定的制剂或给药途径限制。该术语还包括在其范围内的增强正常生理机能的有效量。

[0069] 本文使用的术语“治疗”包括导致改善病症、疾病、障碍等的任何效果,例如减轻、减少、调节、改善或消除,或改善其症状。如本文所用,某一化合物或药物组合物,在给药后可以使某一疾病、症状或情况得到改善,尤指其严重度得到改善,延迟发病,减缓病情进展,或减少病情持续时间。无论固定给药或临时给药、持续给药或断续给药,可以归因于或与给药有关的情况。本文使用的术语“预防”是指在疾病或症状发生之前防止、阻断、消除疾病发生或者干扰或减缓病程发展。

[0070] 本文使用的术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性的载体的组合,使得所述组合物尤其适用于体内或离体诊断或治疗。碱的实例包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨等。对于治疗用途,本发明化合物的盐对于治疗用途,本发明化合物的盐预期为是药用的。然而,非药用的酸和碱的盐也可用于例如药用化合物的制备或纯化中。

[0071] 术语“药用”在本文中用于指如下那些化合物、物质、组合物和/或剂型:在合理医学判断的范围内,其适于与人类和动物的组织接触使用而无过高毒性、刺激性、过敏反应和/或其它问题或并发症,并与合理的益处/风险比相称。

[0072] 本文使用的短语“药学上可接受的载体”、“可药用载体”意指药用物质、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸)或溶剂包囊物质,其涉及将活性化合物从一个器官或身体的部分携带或运送至另一个器官或身体的部分。每种载体在与制剂的其它成分相容和对患者无害的意义上必须是“可接受的”。

[0073] 特定药学及医学术语

[0074] 术语“可接受的”,如本文所用,指一个处方组分或活性成分对一般治疗目标的健康没有过分的有害影响。

[0075] 术语“癌症”,如本文所用,指一种不能控制的细胞的异常生长,并且在某种条件下能够转移(传播)。这种类型的癌症包括但不限于,实体肿瘤(如膀胱、肠、脑、胸、子宫、心

脏、肾、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其它内分泌器官(如甲状腺)、前列腺、皮肤(黑色素瘤)或血液瘤(如非白血性白血病)。

[0076] 术语“联合给药”或其类似术语,如本文所用,指将几种所选的治疗药物给一个病人用药,以相同或不同的给药方式在相同或不同的时间给药。

[0077] 术语“增强”或“能增强”,如本文所用,指预期的结果能够在效价或是持续时间方面都有增加或延长。因此,在增强药物的治疗效果方面,术语“能增强”指药物在系统中有提高或延长效价或持续时间的能力。本文所用的“增效值”,指在理想的系统中,能够最大限度地增强另外一个治疗药物的能力。

[0078] 术语“免疫性疾病”指对内源性或外源性抗原产生的不良或有害反应的疾病或症状。结果通常会造成功能障碍、或因此而破坏并造成机能障碍、或破坏可能产生免疫症状的器官或组织。

[0079] 术语“试剂盒”与“产品包装”是同义词。

[0080] 术语“受试者”或“对象”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括但不限于,哺乳类:人、非人灵长类如猩猩、猿及猴类;农业动物如牛、马、山羊、绵羊、猪;家畜如兔、狗;实验动物包括啮齿类,如大鼠、小鼠及豚鼠等。非哺乳类动物包括但不限于,鸟、鱼等。在一优选例中,所选哺乳动物是人。

[0081] 给药途径

[0082] 适合的给药途径包括但不限于,口服、静脉注射、直肠、气雾剂、非肠道给药、眼部给药、肺部给药、经皮给药、阴道给药、耳道给药、鼻腔给药及局部给药。此外,仅作举例说明,肠道外给药,包括肌肉注射、皮下注射、静脉注射、髓内注射、心室注射、腹膜内注射、淋巴管内注射、及鼻内注射。

[0083] 在一方面,此处描述的化合物给药方式是局部的而不是全身性的给药方式。在特定的具体实施例中,长效制剂通过植入给药(例如皮下或肌肉)或通过肌肉注射。此外,在另一具体化实施例中,药物通过靶向药物给药系统来给药。例如,由器官特异性抗体包裹的脂质体。在这种具体实施例中,所述脂质体被选择性的导向特定器官并吸收。

[0084] 药物组合物和剂量

[0085] 本发明还提供药用组合物,其包含治疗有效量的与一种或多种药用载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制的一种或多种本发明的化合物,和任选的一种或多种上述其它治疗剂。可通过任意合适方式给予本发明化合物以用于任意上述用途,例如口服,诸如片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、酞剂、酞剂、悬浮液(包括纳米悬浮液、微悬浮液、喷雾干燥的分散液)、糖浆和乳液;经舌下;含服;经肠胃外,诸如通过皮下、静脉内、肌肉或胸骨内注射或输注技术(例如以无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液形式);经鼻,包括向鼻膜给药,诸如通过吸入喷雾;局部,诸如以乳膏剂或软膏剂形式;或经直肠,诸如以栓剂形式。它们可单独给药,但通常使用基于所选给药途径和标准药理学实践选择的药物载体给药。

[0086] 根据本领域技术人员认识范围内的诸多因素来调配药用载体。这些因素包括,但不限于:所调配活性剂的类型和性质;含有活性剂的组合物所要给药的受试者;组合物的预期给药途径;及所靶向的治疗适应症。药用载体包括水性和非水性液体介质及各种固体和半固体剂型。

[0087] 上述载体可包括除活性剂外的诸多不同成分和添加剂,上述其它成分出于本领域

域技术人员公知的各种原因包括于制剂中,例如稳定活性剂、粘合剂等。关于合适的药用载体和载体选择中所涉及的因素的描述可参见多个容易获得的来源,例如Allen L.V.Jr.et al.Remington:The Science and Practice of Pharmacy(2 Volumes),22nd Edition(2012),Pharmaceutical Press。

[0088] 当然,本发明化合物的剂量方案取决于已知因素而有所变化,诸如具体药剂的药效学特性及其给药模式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医学病状和重量;症状的性质和程度;同时治疗的种类;治疗频率;给药途径、患者的肾和肝功能及期望效应。根据一般指导,当用于指定效应时,各活性成分的日口服剂量应为约0.001mg/天至约10-5000mg/天,优选地为约0.01mg/天至约1000mg/天,且最优选地为约0.1mg/天至约250mg/天。在恒速输注期间,静脉内最优选剂量应为约0.01mg/kg/分钟至约10mg/kg/分钟。本发明化合物可以单一日剂量给药,或可以每日两次、三次或四次的分开剂量给药总日剂量。

[0089] 所述化合物通常以与根据预期给药形式(例如口服片剂、胶囊剂、酞剂和糖浆剂)适当地选择且与常规药学实践相符合的合适药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)的混合物形式进行给药。

[0090] 适于给药的剂型(药物组合物)可含有约1毫克至约2000毫克活性成分/剂量单位。在这些医药组合物中,以组合物的总重量计,活性成分通常将以约0.1-95重量%的量存在。

[0091] 用于口服给药的典型胶囊剂含有至少一种本发明化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。使该混合物穿过60目网筛,并包装成1号明胶胶囊。

[0092] 典型的可注射制剂可如下制备:以无菌方式将至少一种本发明化合物(250mg)置于瓶中、以无菌方式冻干并密封。为进行使用,将瓶内容物与2mL生理盐水混合,以产生可注射制剂。

[0093] 本发明范围包括(单独或与药物载体组合)包含治疗有效量的至少一种本发明化合物作为活性成分的药物组合物。任选地,本发明化合物可单独使用、与本发明其它化合物组合使用或与一种或多种其它治疗剂(例如抗癌剂或其它药学活性物质)组合使用。

[0094] 不考虑所选择的给药路径,通过本领域技术人员已知的常规方法来将本发明的化合物(其可以合适的水合形式使用)和/或本发明的药物组合物配制成药用剂量形式。

[0095] 可改变活性成分在本发明的药物组合物中的实际剂量水平,从而获得对于实现特定患者的期望的治疗响应、组成和给药模式有效的而对患者无毒的活性分量。

[0096] 选定的剂量水平会取决于多种因素,包括所用的本发明的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性;给药路径;给药时间;所用的特定化合物的排泄速率;吸收速率和程度;治疗的持续时间;与所用的特定化合物组合使用的其它药物、化合物和/或物质;所治疗的患者的年龄、性别、重量、状况、一般健康和先前的医学史等医学领域公知的因素。

[0097] 具有本领域普通技术的医生或兽医可容易地确定并开出有效量的所需药物组合物。例如,为了达到所期望的治疗效果,医师或兽医可在低于所需的水平开始药物组合物中所用的本发明化合物的剂量,并逐步增加剂量直至实现所期望的效果。通常,合适日剂量的本发明化合物将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。此种有效剂量通常取决于上述因素。通常,口服、静脉内、脑室内和皮下剂量的用于患者的本发明化合物的范围为约0.01至约50mg/kg体重/天。如果需要的话,有效日剂量的活性化合物可以两个、三

个、四个、五个、六个或更 多个亚剂量在一天当中的适当的间隔分别给药,任选地呈单位剂型形式。在本发 明的某些方面中,服药为每天一次给药。

[0098] 虽然本发明化合物可单独给药,但优选以药物制剂(组合物)形式给予化合物。

[0099] 试剂盒/产品包装

[0100] 为了用于上述适应症的治疗,试剂盒/产品包装也在此进行描述。这些试剂 盒可以由输送器、药包或容器盒组成,容器盒可被划分成多格,以容纳一种或多 种容器,如管形瓶、试管及类似物等,每个容器中包含所述方法中的单独一种成 分。合适的容器包括瓶子,管形瓶,注射器和试管等。容器由可接受的玻璃或塑 料等材料制作而成。

[0101] 举例来讲,容器可装有一种或多种在此所述的化合物,化合物可能以药物 组分形式存在,也可能与在本文中所述的其它成分组成混合物存在。容器可有 一个无菌输出口(例如容器可为静脉输液包或瓶,瓶塞可被皮下注射器针头刺破)。这样的试剂盒可带有一种化合物,及本文中所述的使用方法的说明、标签或操作 说明。

[0102] 一个典型的试剂盒可包括一种或多种容器,为适应商业推广和使用者对化 合物使用的需求,每个容器装有一种或多种材料(如试剂,也可以是浓缩的母液, 和/或器械)。这些材料包括但不局限于缓冲液,稀释液,过滤器,针头,注射器, 输送器,包,容器,瓶和/或试管,附有内容清单和/或使用说明书,内置包装也 附有说明书。整套的说明都要包括在内。

[0103] 标签可显示在容器上或与容器紧密相关。标签出现在容器上即指标签字母、数字或其它特征被粘贴、铸模、刻在容器上;标签也可出现在装有多种容器的容 器盒或运输盒内,如在产品插页中。一个标签可用来提示内容物的某种特定治疗 用途。标签也可标示内 容物使用说明,诸如在上述方法中描述的。

[0104] 在本说明书中被描述的所有特征(包括任何所述的权利要求、摘要),和/或任何方 法或过程中涉及的所有步骤,均有可能以任意一种组合存在,除非某些特征或步 骤在同一组合中是相互排斥的。

[0105] 本发明提到的上述特征,或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所 揭示的所有特征可与任何组合物形式并用,说明书中所揭示的各个特征,可以任 何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明,所揭示 的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

[0106] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明 本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则所有的百 分数、比率、比例、或份数按重量计。

[0107] 本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的,例如是指 在 100毫升的溶液中溶质的重量。除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学 用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等 的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示 范之用。

[0108] 在本发明的优选例中,提供但不局限于以下化合物:

[0109] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明 本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规

条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

[0110] 具体实施例

[0111] 当未描述制备途径时,意味着相关中间体是可由市售购得的(例如来自 Sigma Aldrich,Alfa)。

[0112] 通用过程

[0113] 使用市售试剂而不需进一步纯化。室温是指20-27℃。1H-NMR谱在Bruker 仪器上于500MHz记录。化学位移值以百万分率表示,即 $\delta$ 值。以下简写用于NMR 信号的多重性:s=单峰,brs=宽峰,d=二重峰,t=三重峰,m=多重峰。耦合常数以J值列出,以Hz测量。NMR和质谱结果根据背景峰校正。色谱是指使用100 筛目硅胶进行并在氮气压力(快速色谱)条件下完成的柱色谱。用于监测反应的 TLC指使用特定流动相和来自Merck的硅胶F<sub>254</sub>作为固定相进行的TLC。

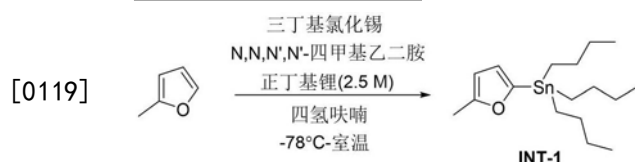
[0114] LC-MS实验在以下条件下测量:

[0115] 仪器:Thermo U3000,ALLtech ELSD,MSQ,UV检测器结合ELSD和MSD (流出比为4:1)。柱:Waters X-Bridge C-18,3.5 $\mu$ m,4.6x50mm;柱温:30℃。梯度【时间(min)/溶剂B在A中(%)】:0.00/5.0,0.70/95,1.40/95,1.41/5, 1.50/5。(溶剂A=0.01%三氟乙酸在水中;溶剂B=0.01%三氟乙酸在乙腈中)。UV 检测:214/254/280/300nm;DAD检测:200-400nm;流速:4mL/min;MS:ESI, 100-1500m/z

[0116] 制备型HPLC通常使用酸性方法(乙腈和水的梯度,各含有0.1%甲酸)用 Thermo U3000 AFC-3000;柱:Globalsil C-18 12nm,250x20mm,10 $\mu$ m,或相当;流速:20mL/min,进行分离。

[0117] 中间体的合成

[0118] 化合物INT-1的制备:

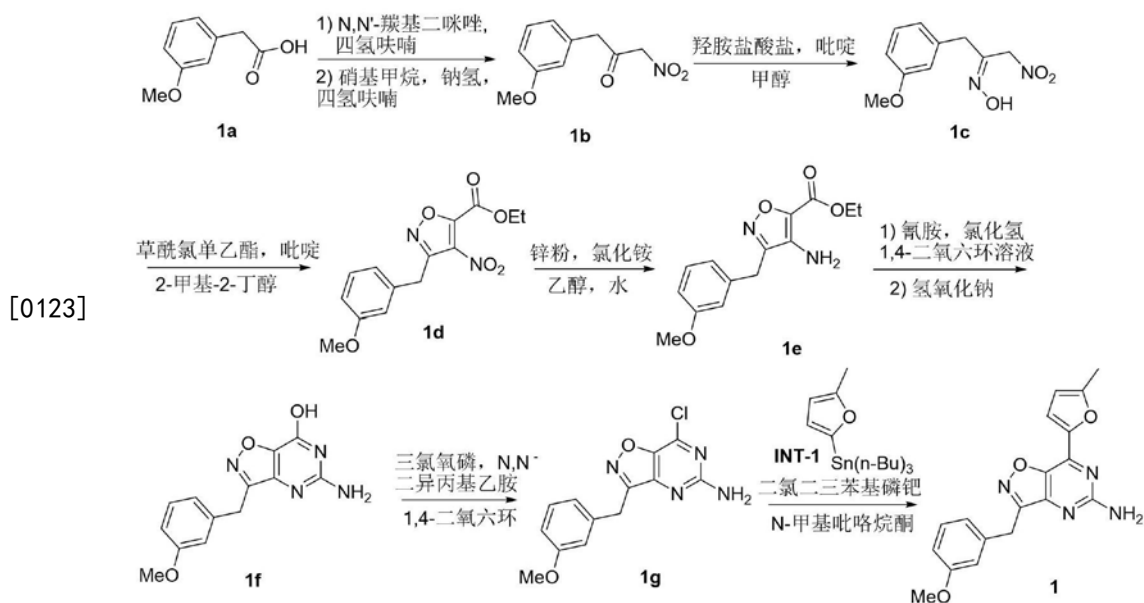


[0120] 将2-甲基呋喃(3.28g,40.0mmol)和N,N,N',N'-四甲基乙二胺(17.0g,146 mmol)溶于无水四氢呋喃中(80mL)。在-78度氮气保护条件下缓慢滴加正丁基锂(2.5M的正己烷溶液,16mL),所得反应液在-40度到-20度温度区间里搅拌 3小时,然后在-78度条件下加入三丁基氯化锡(13.0g,40.0mmol),所得的反应液缓慢升至室温反应过夜。用饱和氯化铵淬灭反应(60mL),用乙酸乙酯萃取(100mL×3)。合并的有机相用饱和食盐水洗(100mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液经过硅胶(100g)和氟化钾(10g)的混合色谱柱,用乙酸乙酯淋洗(300mL),洗脱液减压浓缩得到化合物INT-1(12.1g,收率81%)。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, Chloroform-d)  $\delta$ 6.44(d, J=3.0Hz, 1H), 6.05-5.94(m, 1H), 2.33(s, 3H), 1.62-1.48(m, 6H), 1.37-1.29(m, 6H), 1.12-0.98(m, 6H), 0.94-0.87(m, 9H)。

[0121] 实施例化合物的合成

[0122] 实施例1:





[0124] 将N,N'-羰基二咪唑 (13.5g, 83mmol) 加入到溶有化合物1a (12.0g, 72mmol) 的四氢咪唑 (100mL) 溶液中, 所得反应液A在室温条件下搅拌3小时。与此同时, 在冰浴条件下, 将硝基甲烷 (15.6mL, 289mmol) 逐滴加入到钠氢 (60% 纯度, 分散在矿物油中, 3.32g, 83mmol) 的四氢咪唑 (100mL) 溶液中。所得反应液B在冰浴条件下也搅拌3小时。随后在冰浴条件下, 将反应液A慢慢滴加至反应液B中, 所得反应液在50度的条件下搅拌18小时。反应液用盐酸 (1M, 200mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯萃取 (200mL × 2)。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品用柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得到黄色固体化合物1b (9.0g, 收率: 60%)。

[0125] 将羟胺盐酸盐 (2.66g, 38.2mmol) 加入至溶有化合物1b (4.00g, 19.1mmol) 和吡啶 (3.1mL, 38.2mmol) 的甲醇 (40mL) 溶液中, 所得反应液在室温条件下搅拌2小时。反应液浓缩后得到粗品用柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到黄色油状化合物1c (3.40g, 收率: 79%); 核磁显示为顺反异构体, 比例为: Z/E = 2/1。

[0126] 将草酰氯单乙酯 (2.55mL, 22.8mmol) 加入至溶有化合物1c (3.40g, 15.2 mmol) 和吡啶 (2.44mL, 30.3mmol) 的2-甲基-2-丁醇 (60mL) 溶液中, 所得反应液在室温条件下搅拌40小时。反应液浓缩后得到粗品用柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1) 得到黄色油状化合物1d (1.16g, 收率: 25%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.22 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 3H), 4.43 (q, J = 6.5Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.5Hz, 3H)。

[0127] 将锌粉 (2.50g, 38mmol) 和氯化铵 (4.10g, 83mmol) 加入至溶有化合物 1d (1.16g, 3.8mmol) 的乙醇 (15mL) 和水 (15mL) 溶液中, 所得反应液在室温条件下搅拌3小时。反应液过滤, 滤液浓缩后溶于乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 的混合溶液中。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到化合物1e (800mg, 收率: 76%)。MS: 277.6 [M+H]<sup>+</sup>。

[0128] 将氰胺 (487mg, 11.6mmol) 和盐酸 (4M的1,4-二氧六环溶液, 5.8mL) 加入至溶有化合物1e (800mg, 2.9mmol) 的1,4-二氧六环溶液 (5mL), 所得反应液在100度条件下搅拌18小时。反应液浓缩后, 将其溶于氢氧化钠水溶液中 (2M, 14.5mL), 并且回流搅拌1小时。反应液冷却下来后, 用3M盐酸水溶液调节pH至3, 将析出的固体抽滤, 水洗 (20mL), 干燥得到黄色固体化合物1f (430mg, 收率: 55%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.49 (brs, 1H), 7.19 (t, J

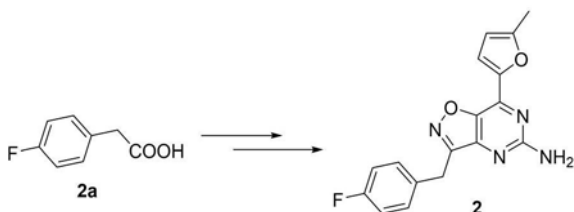
=7.5Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.62 (brs, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.70 (s, 3H); MS: 273.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0129] 将三氯氧磷 (811mg, 5.29mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (342mg, 2.64mmol) 加入至溶有化合物 1f (180mg, 661μmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (3mL), 所得反应液在室温条件下搅拌 8 小时。将反应液倒入碳酸氢钠饱和水溶液中 (30mL), 用二氯甲烷萃取 (30mL×2)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品用制备薄层层析纯化得到黄色固体 1g (50mg, 收率: 26%)。

[0130] 将化合物 INT-1 (95.8mg, 258μmol) 和二氯二(三苯基膦)钼 (24.1mg, 34.4μmol) 加入至溶有化合物 1g (50mg, 172μmol) 的 N-甲基吡咯烷酮溶液 (3 mL), 所得反应液在 85 度条件下反应 2 小时。将反应液倒入水中 (30mL), 用乙酸乙酯萃取 (30mL×2)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到的粗品用柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到黄色固体化合物 1 (43mg, 收率: 74%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 7.63 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.03-7.02 (m, 2H), 6.79 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.55 (brs, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); MS: 337.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0131] 实施例 2:

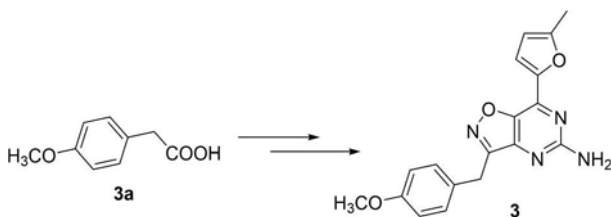
[0132]



[0133] 参照化合物 1 的制备方法, 化合物 2 可由化合物 2a 经相应步骤制备得到, 谱图信息如下: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ 7.50 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.47 (s, 3H); MS: 325.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0134] 实施例 3:

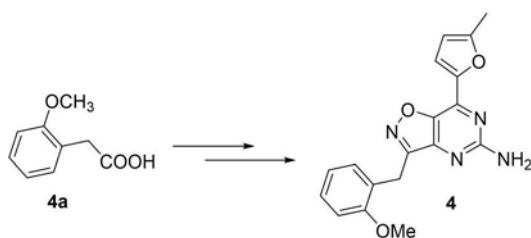
[0135]



[0136] 参照化合物 1 的制备方法, 化合物 3 可由化合物 3a 经相应步骤制备得到, 谱图信息如下: <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.44 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5Hz, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.88 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.51 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); MS: 337.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0137] 实施例 4:

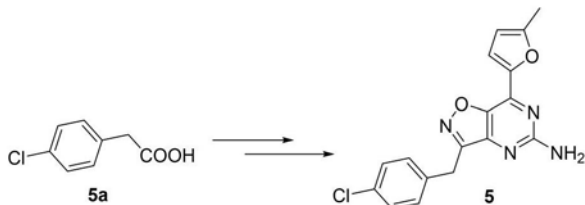
[0138]



[0139] 参照化合物1的制备方法,化合物4可由化合物4a经相应步骤制备得到,谱图信息如下:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.43 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.28- 7.22 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.88- 6.79 (m, 1H), 6.50 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); MS: 337.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0140] 实施例5:

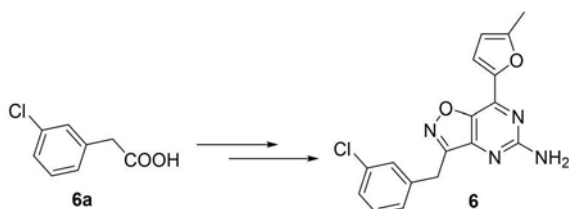
[0141]



[0142] 参照化合物1的制备方法,化合物5可由化合物5a经相应步骤制备得到,谱图信息如下:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.44 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.40- 7.35 (m, 4H), 6.90 (s, 2H), 6.50 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); MS: 341.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0143] 实施例6:

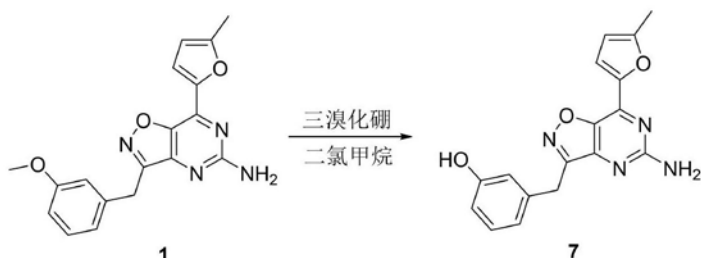
[0144]



[0145] 参照化合物1的制备方法,化合物6可由化合物6a经相应步骤制备得到,谱图信息如下:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.45-7.24 (m, 5H), 6.91 (s, 2H), 6.51 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); MS: 341.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0146] 实施例7:

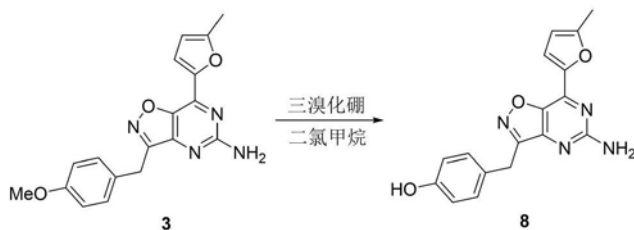
[0147]



[0148] 在-5度条件下,将三溴化硼(160mg, 639μmol)滴加至溶有化合物1(43mg, 128μmol)的二氯甲烷溶液(5mL),所得反应液升至室温反应1小时。用水(20 mL)将反应淬灭,然后用二氯甲烷萃取(20mL×2)。有机相合并后用饱和食盐水洗(20mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到的粗品用乙酸乙酯/ 甲醇=20/1的混合溶剂(15mL)洗涤得到黄色固体化合物7(12mg, 收率:29%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ7.51 (s, 1H), 7.10 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.47 (s, 3H); MS: 323.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0149] 实施例8:

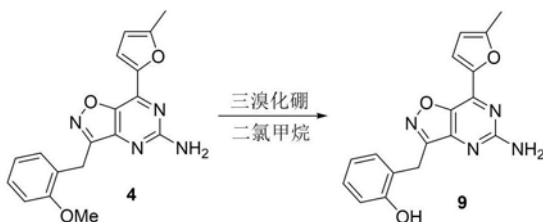
[0150]



[0151] 参照化合物7的制备方法,化合物8可由化合物3经相应步骤制备得到,谱图信息如下:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.32 (brs, 1H), 7.43 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.88 (brs, 2H), 6.69 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.50 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); MS: 323.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0152] 实施例9:

[0153]



[0154] 参照化合物7的制备方法,化合物9可由化合物4经相应步骤制备得到,谱图信息如下:<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.58 (brs, 1H), 7.43 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.89 (brs, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.50 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); MS: 323.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0155] 测试实施例

[0156] A2A/A2B受体拮抗功能实验测试:

[0157] A2A细胞系来源于PerkinElmer (产品编号:ES-011-C); A2B细胞系来源于PerkinElmer (产品编号:ES-013-C)。实验步骤参照ACS Medicinal Chemistry Letters (2011) 2, 213-218; 具体测试由北京康龙化成新药技术有限公司完成,步骤如下:室温条件下,依次将10nL化合物的DMSO贮备液(10mM)、10μL A2A或A2B细胞悬液(30000个细胞/mL)转移至384孔板的测定孔中,在室温条件下孵育20分钟。将EC<sub>80</sub>激活浓度下对应的5'-N-ethylcarboxamidoadenosine的量转移至各个测试孔中,在37℃, 5%CO<sub>2</sub>, 95%湿度的条件下进一步孵育30分钟后,依次将Eu-cAMP示踪剂工作溶液和Ultrascan-anti-cAMP工作溶液以5μL/孔添加至细胞培养板,并用Envision读取细胞板荧光值(激发光波长:320nm, 发射光波长:665nm和615nm)。按照下述公式得到每个孔中相对应的抑制率,使用非线性回归模型绘制S型剂量-抑制率曲线并计算得到IC<sub>50</sub>值。

$$[0158] \quad \% \text{Inhibition} = \left( 1 - \frac{\text{Ratio}_{665\text{nm}/615\text{nm high}} - \text{Ratio}_{665\text{nm}/615\text{nm cm pd}}}{\text{Ratio}_{665\text{nm}/615\text{nm high}} - \text{Ratio}_{665\text{nm}/615\text{nm low}}} \right) \times 100\%$$

[0159] 实施例中所列化合物对于A2A/A2B受体结合亲和力以及拮抗功能活性结果:

[0160]

化合物编号	A2A 拮抗功能 IC <sub>50</sub> (nM)	A2B 拮抗功能 IC <sub>50</sub> (nM)	化合物编号	A2A 拮抗功能 IC <sub>50</sub> (nM)	A2B 拮抗功能 IC <sub>50</sub> (nM)
<b>1</b>	3.8	149	<b>2</b>	7.0	
<b>3</b>	120		<b>4</b>	6.9	
<b>5</b>	31.8		<b>6</b>	3.7	
<b>7</b>	11.0	11.0	<b>8</b>	80	
<b>9</b>	10.2				