Pharmacy Information 药物资讯, 2023, 12(2), 138-156
Published Online March 2023 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/pi
https://doi.org/10.12677/pi.2023.122018

Hans汉斯

ATR小分子抑制剂的研究进展

程浩东，段云鑫，施志浩*

中国药科大学理学院，江苏 南京

收稿日期：2023年2月22日；录用日期：2023年3月23日；发布日期：2023年3月31日

摘 要

共济失调毛细血管扩张和Rad3相关激酶(ATR)是DNA损伤反应(DDR)的重要调节因子，尤其是对复制压力(RS)的反应。由于DNA损伤和RS是基因组不稳定性的主要来源，选择性抑制ATR是癌症治疗的一种有前途的新方法。本文综述了ATR的结构功能以及ATR小分子抑制剂的研究进展，以求为此领域的进一步研究工作提供理论帮助和指导。

关键词

DNA损伤反应，ATR激酶，抑制剂，抗肿瘤

Advances in the Study of Small Molecule Inhibitors of ATR

Haodong Cheng, Yunxin Duan, Zhihao Shi*

School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 22nd, 2023; accepted: Mar. 23rd, 2023; published: Mar. 31st, 2023

Abstract

Ataxia-telangiectasia and Rad3-related kinase (ATR) are important regulators of the DNA damage response (DDR), particularly in response to replication stress (RS). As DDR and RS are major sources of genomic instability, selective inhibition of ATR is a promising new approach for cancer therapy. This article reviews the structural function of ATR and the progress of research on small molecule inhibitors of ATR in order to provide theoretical assistance and guidance for further research in this field.

*通讯作者。

文章引用: 程浩东, 段云鑫, 施志浩. ATR 小分子抑制剂的研究进展[J]. 药物资讯, 2023, 12(2): 138-156.
DOI: 10.12677/pi.2023.122018

Keywords

DNA Damage Response, ATR Kinase, Inhibitor, Antitumour

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 概述

基因组的完整性对于生物体的生存至关重要，但 DNA 不断受到各种外部和内部影响，导致 DNA 丢失，如碱基错配、DNA 单/双链断裂损伤(single/double-strand break damage, S/DSB)、链间或链内交联等[1] [2] [3]。同时，细胞对不同的损伤有一系列的修复机制。DNA 损伤修复是一个严格控制的复杂信号网络，也被称为 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)。DDR 通路是一种参与细胞 DNA 损伤检测、细胞周期适应和损伤修复过程的复杂网络。当 DDR 通路存在缺陷或失调时可以促进肿瘤的发生，同时可能增加癌细胞对替代修复途径的依赖。这些网络在正常细胞和癌细胞中都发挥着关键作用，以维持细胞活力和基因组稳定性[4]。DDR 通路不断监测 DNA 的完整性，在出现任何类型的 DNA 损伤时，激活短暂的细胞周期停滞来修复 DNA，以确保维持基因组的稳定性和细胞的生存能力[5]。因此，DDR 对维持基因组的完整性及生物体的生存都至关重要。

磷脂酰肌醇 3-激酶样激酶(phosphatidylinositol 3-kinase like kinase, PIKK)属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族，该家族参与一系列不同的细胞功能，包括减数分裂、DNA 损伤感应和修复、细胞存活、增殖和细胞生长等。其中，共济失调毛细血管扩张和 Rad3 相关激酶(ataxia-telangiectasia and Rad3-related kinase, ATR)属于 PIKK 蛋白家族的一种，是 DDR 通路中的关键调控因子[6] [7]。该家族的其他成员还包括共济失调毛细血管扩张突变(ataxia telangiectasia mutated, ATM)，DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase, DNA-PK)，雷帕霉素的哺乳动物靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)等。ATR 通过激活 DNA 损伤修复的必要信号通路，特别是在复制压力(replication stress, RS)反应中，在稳定复制叉、调节细胞周期进程和激活 DNA 损伤修复中均发挥着关键作用[8] [9] [10]。

2. ATR 结构与功能

ATR 是一种 301.66 kDa 的蛋白质，于 1996 年作为酵母中有丝分裂进入检查点蛋白 1 (mitosis entry checkpoint protein 1, Mec1)的哺乳动物直系同源物中首次被发现[11]。ATR 的 C 端激酶结构域的结构上与 PIKK 激酶家族其他成员表现出相当大的相似性，可磷酸化下游蛋白。N 端包含 ATR 相互作用蛋白(ATR-interacting protein, ATRIP)的结合位点，ATRIP 负责调节 ATR 在复制压力和 DNA 损伤位点的定位。在单链 DNA (single-stranded DNA, ssDNA)的位点上，复制蛋白 A (replication protein A, RPA)包被的 ssDNA 片段激活 ATR，RPA 与 ssDNA 结合并覆盖，以保护其免于进一步降解。然后，通过 RPA 和 ATRIP 之间的直接相互作用，使 ATR 得以定位，其对 ATR 信号传递至关重要。

当 ATR 检测到持久性单链 DNA (single-stranded DNA, ssDNA)的存在时，它会被激活，然后触发 DNA 修复过程。首先，包被在 ssDNA 上的复制蛋白 A (replication protein A, RPA)与 ATRIP 结合，后者会将 ATR 募集到靠近三聚体 Rad9-Rad1-Hus1 复合物(9-1-1)的位点。随后 ATRIP-ATR 复合物会磷酸化 9-1-1。磷酸化的 9-1-1 与拓扑异构酶结合蛋白 1 (topoisomerase-binding protein 1, TOBP1)结合以激活 ATR 信号级联。抑制 ATR 会干扰下游信号转导检查点激酶 1 (checkpoint kinase 1, CHK1)，从而导致细胞凋亡(图 1)。

此外，由于染色质过早凝结和有丝分裂的进入，ATR 还可以通过磷酸化 p53 肿瘤抑制因子，导致 p53 的凋亡[12]。

与家族其他成员功能不同，ATR 主要负责 ssDNA 损伤响应，更具体地说是复制压力(replication stress, RS)。DNA 复制压力是癌症产生的一个标志，ATR 通过稳定复制叉、调节细胞周期进程和激活 DNA 损伤修复，在 DNA 复制应激反应中起着关键作用。大量研究表明，当 ATM 功能丧失(如通过 Ras 激活或 MYC 扩增诱导癌基因)或 RS 导致的 DDR 缺陷(如 ATM 功能丧失)时，癌细胞通常更依赖 ATR 通路来生存[13]。这提供了利用 ATR 抑制剂杀死癌细胞并且保留正常非癌细胞的可能性。选择性 ATR 抑制可能增强对某些 DNA 损伤诱导治疗的敏感性，以及对某些 DNA 损伤修复的损害治疗，为 ATR 抑制剂在抗癌治疗中提供了强大的潜力。这些研究结果进一步推动了开发 ATR 抑制剂的研究。目前，还缺乏有效的 ATR 抑制剂。因此，需要新的化学实体，可以选择性地抑制 ATR，用于临床使用或进一步推动 ATR 抑制剂的研究。

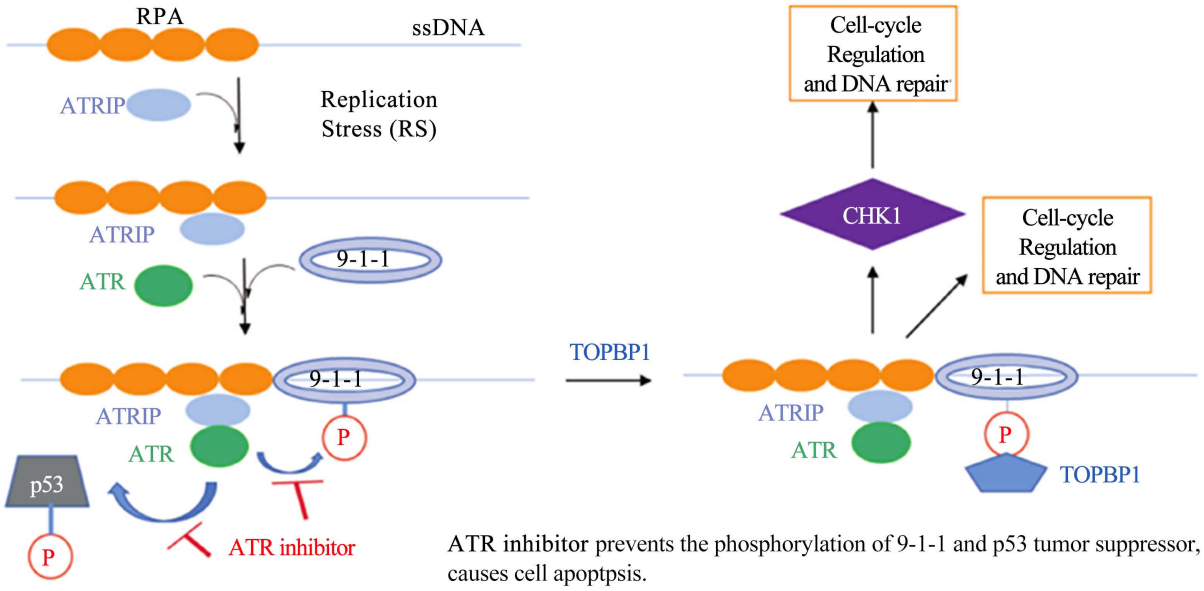


Figure 1. ATR's roles in DDR pathway [14]
图 1. ATR 在 DDR 通路中的作用[14]

3. ATR 小分子抑制剂的研究进展

近十年，ATR 靶标得到了众多医药企业和研究机构的青睐，默克、阿斯利康、拜耳、修复治疗、恒瑞医药、英派药业和德琪医药等制药公司通过自主开发、产品收购等方式推出了一系列 ATR 小分子抑制剂，目前有 10 多种小分子抑制处于不同临床研究阶段，具有代表性的 ATR 抑制剂如下表所示(见表 1)。

目前，尚无 ATR 抑制剂被批准上市，已报道的部分 ATR 抑制剂按结构可大致分为：吡嗪类、嘧啶类、吡啶类、稠环嘧啶类、稠环吡啶类和其他类等。本文按照大致的结构类型，介绍近十年有代表性的抑制剂的设计、结构改造策略和抗肿瘤活性研究，为研究人员设计新型 ATR 抑制剂提供改造思路。

1. 吡嗪类

沃泰克斯(Vertex)制药公司于 2011 年报道了首个高活性 ATR 抑制剂 VE-821 (见图 2)，其对 ATR 的激酶抑制 IC_{50} 值为 26 nM，但细胞活性和理化性质仍需改善。因考虑到分子结构中的苯基酰胺部分可能

Table 1. Part of ATR inhibitors and related clinical information
表 1. 部分 ATR 抑制剂及相关临床信息

名称	开发公司	临床周期	适应症*
M6620	MerckKGaA	Ⅰ	AST; HNSCC; OC
		ⅠⅠ	mCRPC; UC; SCLC; NSCLC;
AZD-6738	AstraZeneca	Ⅰ	AST; CLL; NHL; MDS; CMML
		ⅠⅠ	BDC; SCLC; NSCLC; PC; TNBC
BAY-1895344	Bayer	Ⅰ	AST
		ⅠⅠ	AST; lymphomas
M4344	MerckKGaA	Ⅰ	AST; OC
		ⅠⅠ	BC
RP-3500	Repare Therapeutics	Ib/II	AST
		I/IIa	AST
ART-0380	Artios Pharma	I/IIa	AST; MC; OC; PPC; FTC
ATRN-119	Atrin Pharmaceuticals	I/IIa	AST
M1774	MerckKGaA	Ⅰ	AST
ATG-018	德琪医药	Ⅰ	AST; hematological malignancy
SC0245	智康弘仁	Ⅰ	AST
HRS2398	恒瑞医药	Ⅰ	AST
IMP9064	英派药业	Ⅰ	AST

*AST：晚期实体瘤；HNSCC：头颈鳞癌；OC：卵巢癌；mCRPC：转移性去势抵抗性前列腺癌；UC 尿路上皮癌；SCLC：小细胞肺癌；NSCLC：非小细胞肺癌；CLL：慢性淋巴细胞白血病；NHL：非霍奇金淋巴瘤；MDS：骨髓增生异常综合征；CMML：慢性粒单核细胞白血病；BDC：胆管癌；PC：胰腺癌；TNBC：三阴性乳腺癌；MC：转移癌；PPC：原发性腹膜癌；FTC：输卵管癌。

产生毒性代谢产物，研究人员首先对酰胺连接子进行了优化，采用了多种五元杂环作为连接子，以异噁唑为连接子的化合物 **2** 的活性相较于化合物 **1** 有了很大的提升，且避免了毒性代谢产物的产生。对占据后口袋的苯环继续进行结构优化得到化合物 **3** (见图 2)，其对 ATR 激酶抑制 Ki 为 0.17 nM。对同家族的 ATM 和 DNA-PK 的 Ki 值分别为 44 和大于 4000 nM，同时也表现出很强的细胞活性和良好的代谢性质和安全性。分析其与 ATR 蛋白结构的结合模式，M6620 分子呈现 V 型构象与蛋白结合，分子结构中的氨基吡嗪片段与铰链区 Val2380 和 Glu2378 形成双齿氢键，异丙砜基苯基中氧原子同 Gly2385 产生氢键相互作用。此外，苄胺片段中的 NH 同 Asp2494 和 Glu2479 残基各形成一处氢键，该相互作用的存在可能是 M6620 较化合物 **2** 活性提升的原因之一[15]。M6620 是首个进入临床研究的 ATR 小分子抑制剂，目前处于临床 I/II 期研究阶段。

2. 嘧啶类

阿斯利康(AstraZeneca)制药公司从化合物库中筛选得到嘧啶类先导化合物 **4** (见图 3)，其对 ATR 的激酶抑制 IC_{50} 值为 30 nM，在 HT29 人结肠癌细胞中，对 ATR 下游 Chk1 蛋白 Ser-345 的磷酸化抑制 IC_{50} 值为 1.1 μM。研究人员对化合物 **4** 与 PI3Kγ 的结合模式进行了分析，分子结构中吗啉的氧原子同铰链区 Val2380 形成关键氢键，吲哚片段占据激酶后口袋位置，乙砜基则伸向溶剂域。对化合物 **4** 进行初步优化得到了化合物 **5** (见图 3)，激酶活性和细胞活性都得到了显著提升(ATR IC_{50} = 5 nM，ATR cell IC_{50} = 50 nM)。后续研

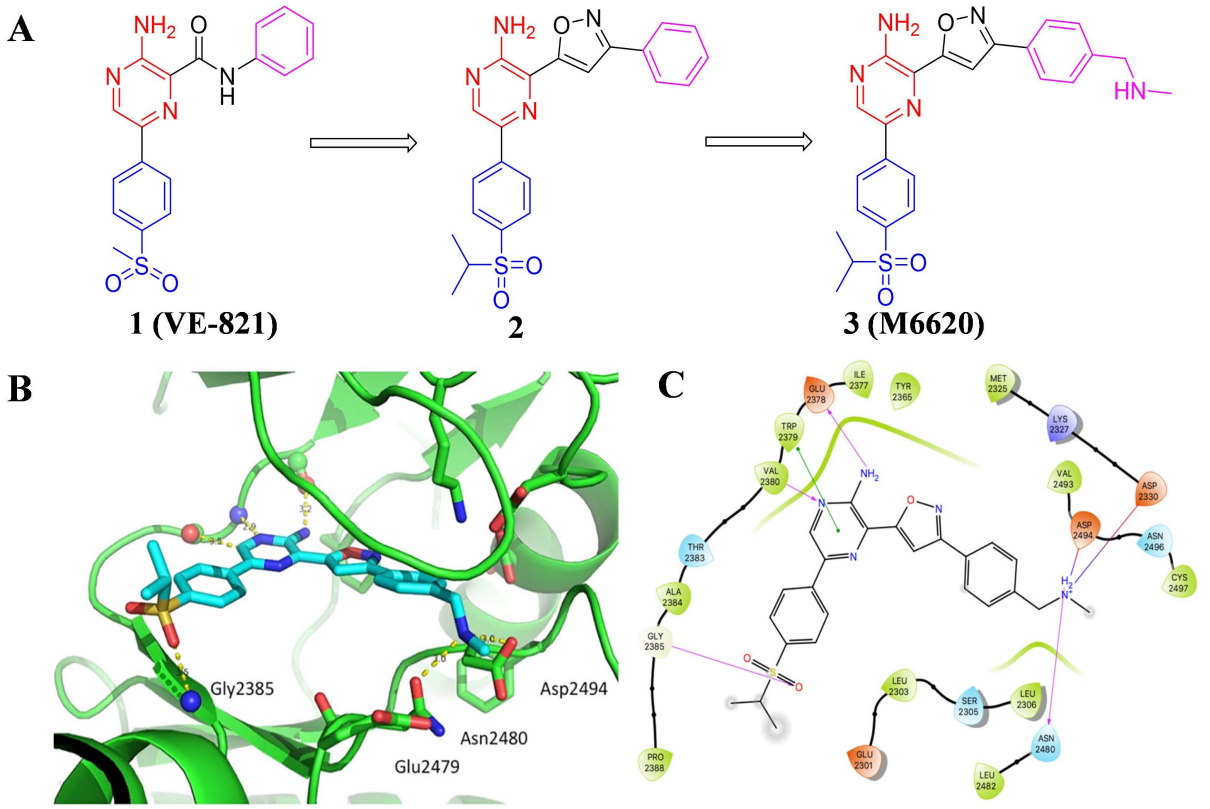


Figure 2. (A) The chemical structures of compound 1, 2 and 3 (The red part of structure represents nucleus of molecule. The purple part represents fragment occupies back pocket. The purple part represents fragment orient to solvent region, the same below). (B) M6620 docked into the active site of ATR. (PDB: 1E7V). (C) Ligand interaction diagram showing nearby residues involving M6620 as docked into ATR. (Aromatic stacking (green lines), key hydrogen bonds (purple lines)) [15]

图 2. (A) 化合物 1、2 和 3 的化学结构(结构中红色部分表示分子的母核，紫色部分表示占据后口袋的结构片段，蓝色部分表示朝向溶剂域的结构片段，下同)；(B) M6620 与 ATR 活性位点的结合模式(PDB：1E7V)；(C) M6620 与附近残基产生的相互作用图(绿线表示芳香堆积作用，紫线表示关键氢键作用) [15]

究中，在分子的吗啉基团中引入 *R* 构型甲基对化合物的活性及选择性提升有利，因此后续开发的很多 ATR 小分子药物中基本都采用了(*R*)-3-甲基吗啉这一结构片段。在小鼠 LoVo 结肠癌异种移植瘤模型中，50 mg/kg 每天给药一次能够实现明显的肿瘤抑制，TGI 为 77%。AZ20 虽表现出不错的体内外活性，但仍存在一些成药性方面的问题，例如水溶性差，能够对 CYP3A4 酶产生时间依赖性抑制等。针对这些问题，研究人员对 AZ20 进行进一步的结构优化得到化合物 **6** (见图 3)，其中将砜基替换为亚砜亚胺基团，显著改善了化合物的水溶性，将吲哚片段替换为氮杂吲哚片段，降低了化合物对 CYP3A4 酶产生的时间依赖性抑制。分析 AZD6738 的结合模式，(*R*)-3-甲基吗啉上的氧原子和氮杂吲哚基团的 NH 分别于激酶铰链区和后口袋氨基酸残基产生关键的氢键相互作用，亚砜亚胺朝向溶剂域。AZD6738 单药对一系列对携带 DNA 损伤修复缺陷的肿瘤具有良好的体内外活性，并且能够与多种作用机制不同的抗肿瘤药物组成联合疗法在多种类型的肿瘤具有治疗潜力[16]。目前阿斯利康针对 AZD6738 已经开展了多项单药或联合用药的临床研究，目前处于临床 I/II 期。

2019 年至 2021 年间，美国德州大学系统、北京泰德制药和石家庄智康弘仁公司先后公开了数篇专利，相关化合物结构均是在 AZD6738 的基础上，对分子中的亚砜亚胺基团和氮杂吲哚基团进行结构改造的 mee-too 类药物专利[17] [18]。其中德州大学系统两篇专利中的代表性化合物分别采用二甲基亚磺酰亚胺和环丙磺酰基哌啶基结构替换 AZD6738 结构中的环丙基亚砜亚胺片段，得到代表性化合物 **7** 和 **8** (见

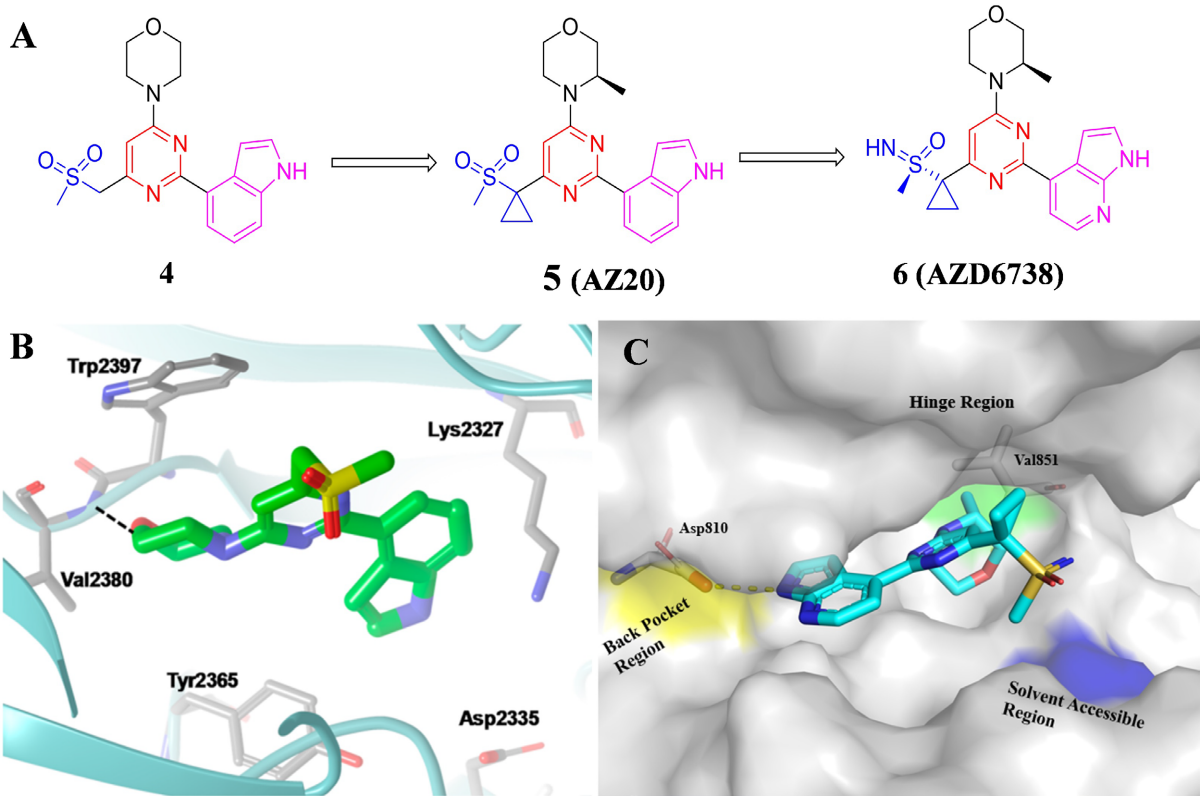


Figure 3. (A) The chemical structures of compound 4-6. (B) Molecular docking model of compound 4 with PI3Kγ. (PDB: 3DBS). (C) Molecular docking model of compound 6 with ATR. (PDB: 5UK8)
图 3. (A) 化合物 4-6 的化学结构；(B) 化合物 4 与 PI3Kγ 的结合模式(PDB：3DBS) [7]；(C) 化合物 6 与 ATR 的结合模式(PDB: 5UK8) [16]

图 4)。其中化合物 **7** 对 ATR 的激酶抑制 IC_{50} 值为 1 nM，对 Chk1 的磷酸化抑制 IC_{50} 为 46 nM。在小鼠 LoVo 结肠癌异种移植瘤模型，100 mg/kg 剂量给药即可实现 96%肿瘤抑制率，并且给药期间，小鼠体重没有出现明显下降，体现了良好的安全性。化合物 **8** 同样表现出良好的激酶和细胞抑制活性(ATR IC_{50} = 5 nM, ATR cell IC_{50} = 21 nM)，但这两类小分子的后续进展没有进一步的报道。北京泰德制药公开的专利中，代表化合物 **9** (见图 4)采用 *N*-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺结构替换 AZD6738 分子结构中的氮杂吲哚片段，并在嘧啶环的 4 位引入 4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)哌啶片段，其对 ATR 的 IC_{50} 为 3 nM，对卵巢癌 TOV21G 和白血病 MV4-11 细胞的抗增殖 IC_{50} 分别为 0.12 和 0.08 μM。化合物 **9** 在人和小鼠的肝微粒体中表现出较长的半衰期，分别为 203 和 110 分钟。化合物 **9** 在小鼠体内也表现优良的药代动力学性质，口服 $T_{1/2}$ 为 3.1 小时，Cmax 为 467 ng/mL，AUC 为 5452 h*ng/mL，但未见体内药效学数据报道。

化合物 **10** (见图 4)公开于石家庄智康弘仁公司申请的专利。其分子结构中 1,4-二甲基-1*H*-吡唑片段占据亲水区，并采用 6-羟甲基吲哚片段占据后口袋。化合物 **10** 的激酶和细胞抗增殖活性良好(ATR IC_{50} = 29 nM，LoVo IC_{50} = 0.51 μM)，小鼠药代动力学性质优异(口服 $T_{1/2}$ = 2.02 h，Cmax = 6500 nM，AUC = 5681 nM*h，F = 129.0 %)，在小鼠结直肠癌 LoVo CDX 体内药效研究中，给药剂量为 25mg/kg，每天给药两次，肿瘤生长抑制率达到 90.7 %，表现出优异的体内疗效[19]。

3. 吡啶类

德州大学系统、德琪医药和深圳瓴方生物报道了三篇吡啶类化合物作为 ATR 抑制剂的专利[20] [21] [22]。分析专利包含的化合物和活性数据，推测 AZD6738 的嘧啶母核不一定是分子维持 ATR 活性所必

需的结构，可以使用吡啶环替代。

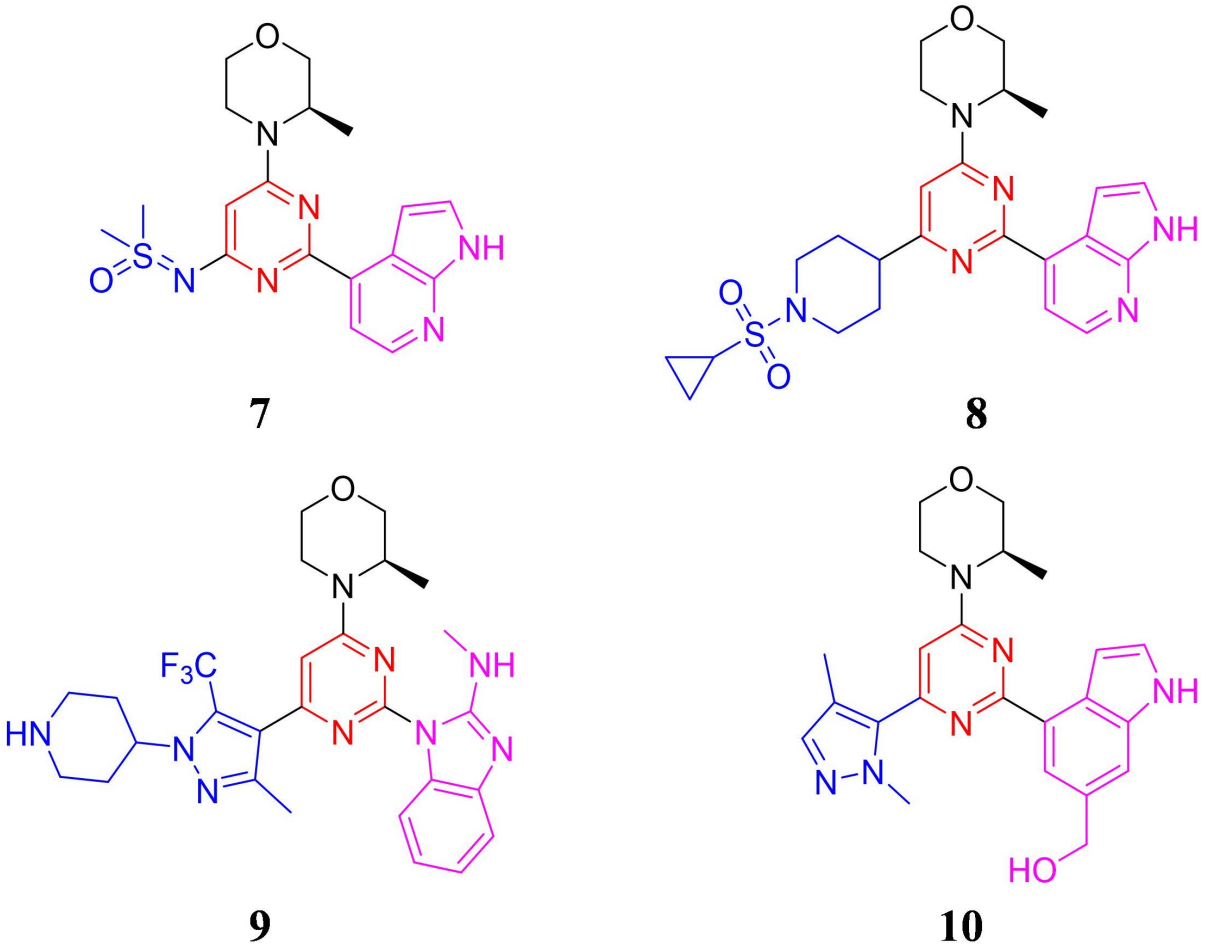
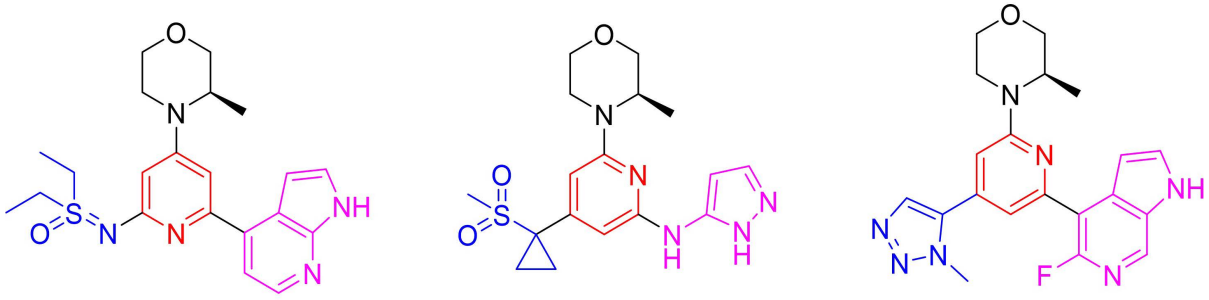


Figure 4. The chemical structures of compound 7-10
图 4. 化合物 7-10 的化学结构

例如美国德州大学公开专利中的代表化合物 **11** (见图 5)可强烈抑制 ATR 激酶活性，IC_{50} 值为 2 nM，并能强效抑制胞内下游 Chk1 的磷酸化水平，IC_{50} 值为 44 nM。德琪医药的专利中的化合物 **12** (见图 5)，除了采用吡啶核心外，还将伸向后口袋的氮杂吲哚结构替换为氨基吡唑片段，其依然保持了良好的 ATR 激酶抑制和细胞活性(ATR IC_{50}= 14.4 nM, LoVo IC_{50}= 334 nM)，深圳翎方生物公开的专利中，代表化合物 **13** 则在采用吡啶为母核的同时，将伸向溶剂域的片段替换为 1-甲基-1*H*-1,2,3-三氮唑片段。化合物 **13** 对 ATR 激酶和 LoVo 结肠癌细胞均表现出良好抑制，IC_{50} 值分别为 33 和 103 nM，且 PK 性质良好(口服 $T_{1/2}$ = 1.4 h，Cmax = 9565 nM，AUC = 22992 nM*h，F = 91.6 %)。在人胃癌细胞 SNU-601 异种移植瘤模型中研究化合物 **13** 的抗肿瘤体内药效，给药剂量为 15 mg/kg，每周给药 3 天后停药 4 天，抑瘤率达到 104.8%，且实验期间给药组小鼠体重无明显下降，动物状态无异常。表明化合物 **13** 能够抑制人胃癌 SNU-601 异种移植瘤的生长，且小鼠相对耐受。

4. 稠环嘧啶类

四川大学杨胜勇课题组以从化合物库中筛选得到的以喹唑啉为母核的先导化合物 **14** 为基础，分别对分子结构中的苯基、(*R*)-3-甲基吗啉和吲哚基团进行了深入的构效关系研究，得到最优化合物 **15** (SKLB-197) (见图 6) [23]。SKLB-197 对 ATR 的激酶抑制 IC_{50} 为 13 nM。在对 402 种激酶的筛选中，



11 **12** **13**

Figure 5. The chemical structures of compound 11-13
图 5. 化合物 11-13 的化学结构

SKLB-197 对 ATR 表现出高度选择性，仅对 B-Raf 激酶产生微弱抑制活性，IC_{50} 值为 1.774 μM。分子模拟结果显示，SKLB-197 分子中的(*R*)-3-甲基吗啉结构中氧原子与铰链区 Val851 残基产生关键氢键，伸向后口袋的吲哚基团与 Leu807、Ile932 和 Phe934 产生疏水相互作用，吲哚结构中的 NH 与疏水区的 Asp810 残基产生氢键相互作用。甲基吡唑结构的 N 原子与 Gln859 残基形成氢键，甲基则伸向由 Trp850 和 Met922 残基构成的小疏水空腔，这种相互作用限制了 SKLB-197 的分子构象，是导致化合物对 ATR 表现出高选择性的潜在原因。蛋白免疫印迹结果显示，SKLB-197 能够剂量依赖性地抑制 ATR 及其下游 Chk1 蛋白的磷酸化水平。细胞抗增殖测试结果表明，SKLB-197 对于包括 LoVo、Granta-519 和 OVCAR-3 等在内多种携带 ATM 缺陷的细胞株表现强烈的抑制活性。对 ATM 表达正常的细胞株则不产生明显抑制。SKLB-197 联合 ATM 抑制剂 AZD1390 给药，可显著抑制 ATM 表达正常的 HT-29 细胞株的增殖，并通过诱导胞内 DNA 损伤水平增加促使细胞凋亡。SKLB-197 在大鼠体内具有优越的药代动力学性质，进而进行了体内抗肿瘤活性研究。在 LoVo 结肠癌小鼠异种移植瘤模型中，给药剂量 100 mg/kg，每天给药两次，给药 30 天，肿瘤生长抑制率达到 72.8%，且给药期间小鼠体重没有明显变化，表明 SKLB-197 良好的体内药效和安全性。

2022 年 5 月，四川大学的 Li 等发现了一类以 6,7-二氢-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶为母核的 ATR 小分子抑制剂，其中代表性化合物 **20** (见图 7)对 ATR 表现出纳摩尔级别的抑制活性，IC_{50} 值为 7 nM [24]。测试化合物 20 对多种携带 DNA 损伤修复缺陷细胞株的抗增殖活性，结果显示，A2780 卵巢癌细胞对化合物 **16** (见图 7)最为敏感，增殖抑制 IC_{50} 值为 0.67 μM。此外，研究人员通过克隆形成和划痕实验，证明化合物 **16** 能够抑制 A2780 细胞克隆形成和迁移能力。蛋白免疫印迹实验结果显示，在 A2780 细胞中，化合物 **16** 能够剂量依赖性地抑制 ATR 及其下游 Chk1 蛋白的磷酸化，诱导胞内 DNA 产生损伤，上调胞内 γH2AX 水平。此外，化合物 **16** 也在 402 种激酶的筛选中表现优良的选择性，仅对 mTOR 和 mTOR/FKBP12 产生中等程度抑制，IC_{50} 值分别为 0.136 和 0.125 μM。

恒瑞医药公开了一类以咪唑并[1,5-*a*]嘧啶为母核的小分子抑制剂，其中代表化合物 **17** (见图 7)对 ATR 激酶表现显著和抑制活性和选择性(ATR IC_{50} = 8 nM, ATM IC_{50} > 10000 nM, DNA-PK IC_{50} = 663 nM, PI3K IC_{50} = 5131 nM)，对 LoVo 细胞具有优越的抗增殖活性(LoVo IC_{50} = 47 nM)，同时具有良好的药代动力学性质[25]。目前该类化合物的后续进展还有待公开。

此外，恒瑞公司还先后公开了 6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶和 5,7-二氢噻吩[3,4-d]嘧啶-6,6-二氧化物两类母核化合物的专利，代表化合物 **18** 和 **19** (见图 7)对 ATR 虽表现出良好的抑制活性和选择性，但细胞活性一般，对 LoVo 细胞的抗增殖活性仅为数百纳摩尔[26] [27]。

上海迪诺医药公开了一类以 7,8-二氢-6H-吡喃并[3,2-*d*]嘧啶为母核的小分子抑制剂，代表化合物 **20**

经酶学测试，对 ATR 的 IC_{50} 值为 1.75 nM。细胞活性结果表明，化合物 **20** 能够强烈抑制 LoVo 细胞增殖，IC_{50} 值为 15.26 nM。同时，研究人员也对其进行了 pChk1 细胞水平检测，IC_{50} 值 11.1 nM。该专利还包含了数个活性突出的类似化合物结构，具有一定的临床潜力[28]。

默克公司公开了一类嘧啶并噁嗪类衍生物作为 ATR 抑制剂的专利，研究人员巧妙地将嘧啶母核同(*R*)-3-甲基吗啉结构进行环合，得到了一类以化合物 **21** (见图 7)为代表结构新颖的三环类化合物，但专利并未揭示化合物具体的活性数据。

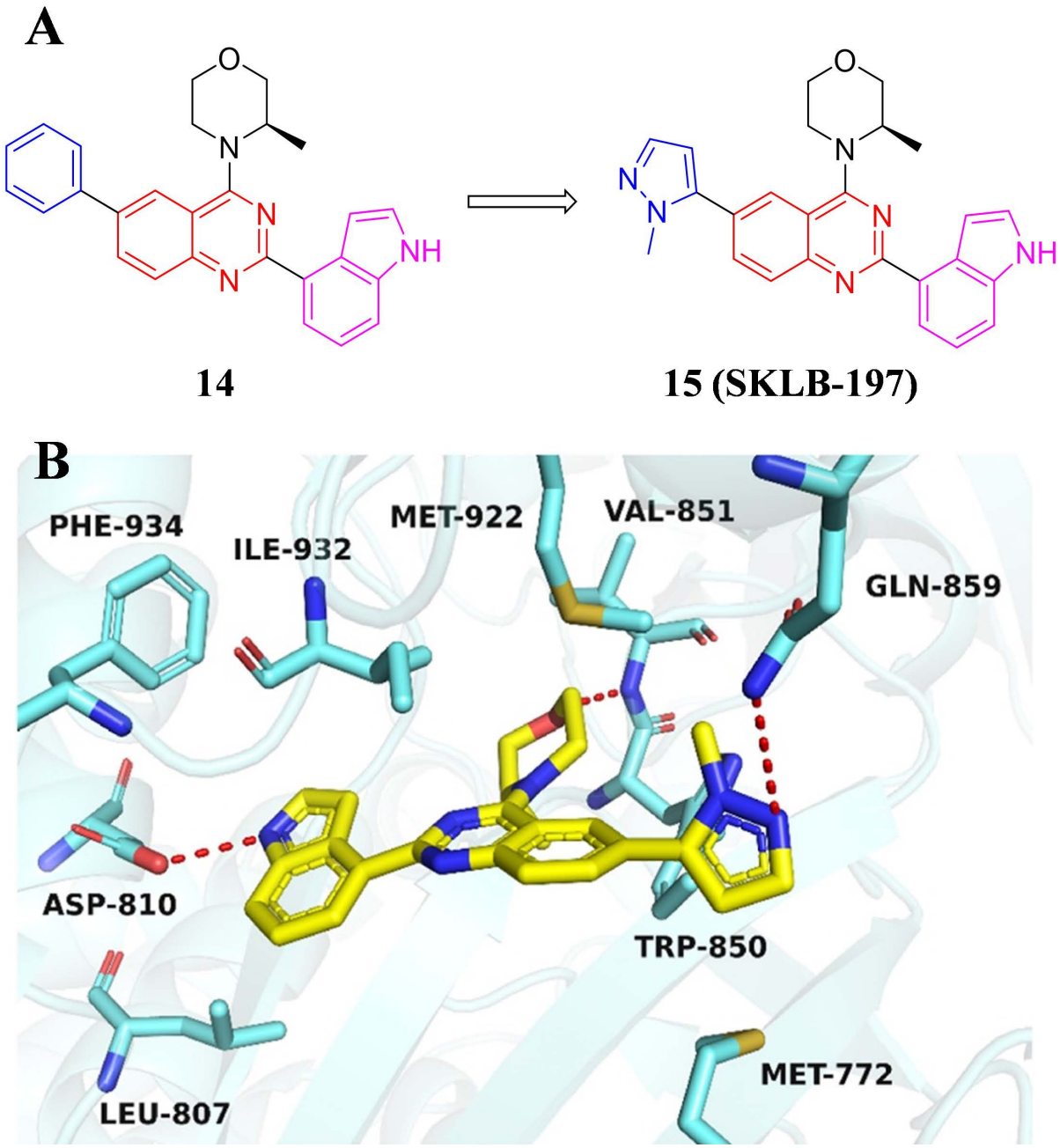


Figure 6. (A) The chemical structures of compound 14 and 15. (B) Molecular docking model of compound 15 with ATR (PDB: 5UK8)

图 6. (A) 化合物 14 和 15 的化学结构；(B) 化合物 15 与 ATR 的结合模式(PDB: 5UK8)

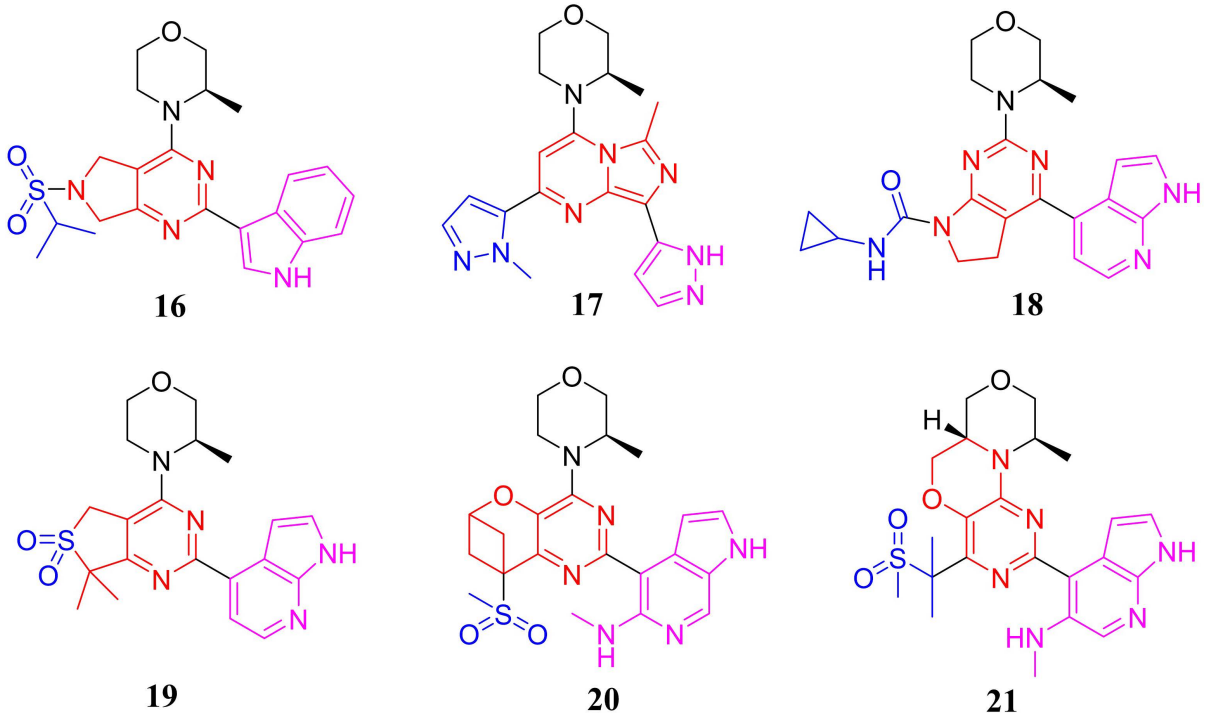


Figure 7. The chemical structures of compound 16-21
图 7. 化合物 16-21 的化学结构

5. 稠环吡啶类

拜耳公司通过高通量筛选技术得到了喹啉类苗头化合物 **22** (见图 8)，考虑到分子结构中的富电子吡咯环会带来 DMPK 不佳的问题，并兼顾化学合成的简便性，对分子结构进行初步优化，得到了一类以 1,7-萘啶结构的新型 ATR 小分子抑制剂化合物 **23** (BAY-937)，其对 ATR 激酶的抑制 IC_{50} 值为 59 nM，但对 mTOR 的选择性不高，且水溶性和 PK 性质一般。考虑到脱靶毒性和成药性问题，研究人员对化合物 **23** 进行进一步优化，将吗啉替换为(*R*)-3-甲基吗啉结构，改善了化合物的活性及选择性，同时将对甲砜基苯基替换为甲基吡唑基团，进一步优化化合物的结构得到了化合物 **24** (BAY 1895344)。BAY 1895344 对于 ATR 激酶及多种细胞株均表现强烈的抑制活性，对 mTOR 激酶也实现了超过 60 倍的选择性，良好的活性和成药性使得该化合物在多种类型的移植瘤模型中展现出优异的体内药效和安全性[29] [30]。目前该化合物正处于对晚期实体瘤和淋巴瘤患者治疗的临床 I 期研究中[31]。对化合物 **24** 的结合模式进行分析，其分子结构中(*R*)-3-甲基吗啉上的 O 原子和吡唑结构的 NH 分别于激酶铰链区的 Val851 和后口袋 Asp810 产生两处关键的氢键相互作用，甲基吡唑基团朝向溶剂域。我们对化合物 **24** 和 AZD6738 进行分子叠合，发现二者表现相似的结合模式，将 AZD6738 的嘧啶母核的 2、3 位进行 6 元环的环合，并将氮杂吲哚结构进行开环，经过结构优化即得到 BAY 1895344。

BAY 1895344 的体内外活性突出，构效关系显示，BAY 1895344 结构中的(*R*)-3-甲基吗啉和占据后口袋的吡唑结构对保持分子活性至关重要，因此 1,7-萘啶母核以及朝向溶剂域的甲基吡唑结构成为了研究人员结构优化的重点。科伦药业的公开了一类吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-2(1*H*)-酮为骨架的 ATR 抑制剂，代表化合物 **25** (见图 9)对 ATR 激酶和肺癌 NCI-H23 细胞具有中等程度的抑制活性，IC_{50} 值分别为 0.147 和 0.020 μM [32]。默克公司则采用了五元并六元环作为母核，代表化合物 **26** 表现纳摩尔级别的激酶抑制活性[33]，而以 1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶的核心的化合物在后续恒瑞医药和贝达药业公开的 ATR 抑制剂专利中也有涉及[34] [35]。德琪医药在 2022 年公开的专利中，采用了异噻唑并[4,5-*b*]吡啶母核，代表化合物 **27** 对 ATR

的激酶抑制 IC_{50} 小于 100 nM，对 LoVo 细胞的增殖抑制 IC_{50} 小于 1 nM [36]。英派药业和北京泰德则分别报道了以吡唑并[1,5-*a*]嘧啶和咪唑并[1,5-*b*]哒嗪为母核的 ATR 抑制剂结构，代表化合物 **28** 和 **29** 均具有良好的体外活性[37] [38]。修复治疗公司报道了一类吡唑并[5,4-*b*]吡啶类 ATR 小分子抑制剂，代表化合物 **30** (RP-3500)其 ATR 的激酶 IC_{50} 为 0.9 nM，且具有高度的选择性，对多种携带 DDR 缺陷的肿瘤细胞株具有优异的抗增殖活性，单药和联合用药均能在多种移植瘤模型中展现良好的抑瘤效果[39]。RP-3500 目前已进入临床研究，正在评估其在携带 DNA 损伤修复缺陷的晚期实体瘤中的安全性和有效性。上海迪诺则另辟蹊径，在 RP-3500 的结构的基础上通过合环策略得到了一类以 1,2,3,6-四氢吡唑并[3,4-*b*]吡咯并[2,3-*d*]吡啶作为全新母核的 ATR 小分子抑制剂，代表化合物 **31** (见图 9)的安全性好、体外活性突出(ATR IC_{50}= 0.69 nM，LoVo IC_{50}= 37.34 nM)，同时在 OCI-LY19 人 B 细胞淋巴瘤小鼠皮下移植瘤模型中，给药剂量为 10 mg/kg，每天给药一次，给药 14 天时，抑瘤率达到 95.9%，优于临床在研化合物 AZD6738 (给药剂量 20 mg/kg，TGI 为 72.1%)，该化合物有一定的临床潜力[40]。南京明德新药报道的专利显示，其分子结构依然采用了 1,7-萘啶母核，但在 5 位引入了 F 原子，因对分子改动较小，代表化合物 **32** 基本保持了 BAY1895344 体外活性，但 F 原子的引入优化了 PK 性质，这使得化合物 **33** 在 LoVo 细胞异种移植瘤模型中，能以更低的口服剂量(化合物 **33**：40 mg/kg *vs* BAY 1895344: 50mg/kg)实现优良的肿瘤生长抑制效果[41]。

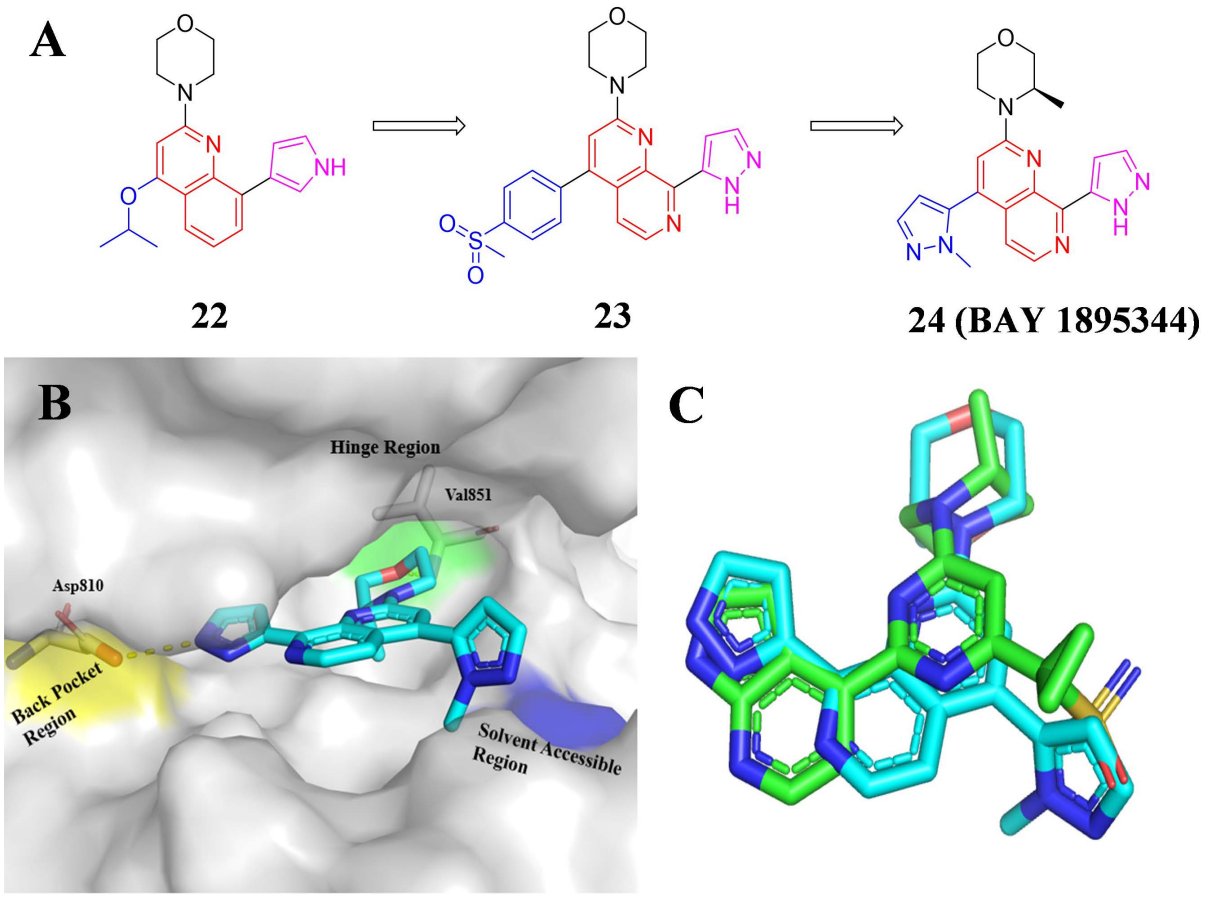


Figure 8. (A) The chemical structures of compound 22-24. (B) Molecular docking model of compound 24 with ATR (PDB: 5UK8). (C) Superimposition of 24 with AZD6738 in ATR

图 8. (A) 化合物 22-24 的化学结构；(B) 化合物 24 与 ATR 的结合模式(PDB: 5UK8)；(C) 化合物 24 与 AZD6738 的叠合

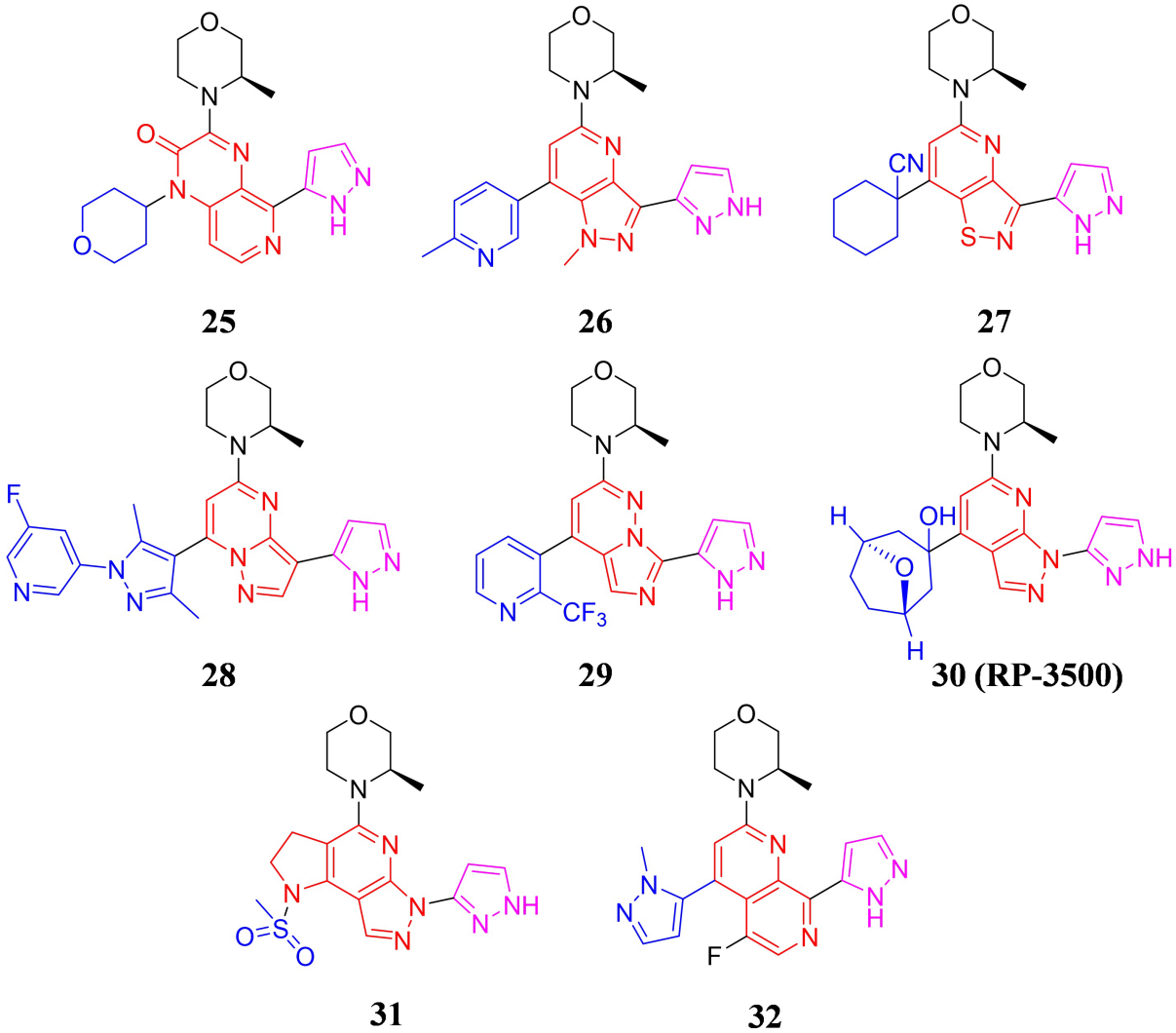


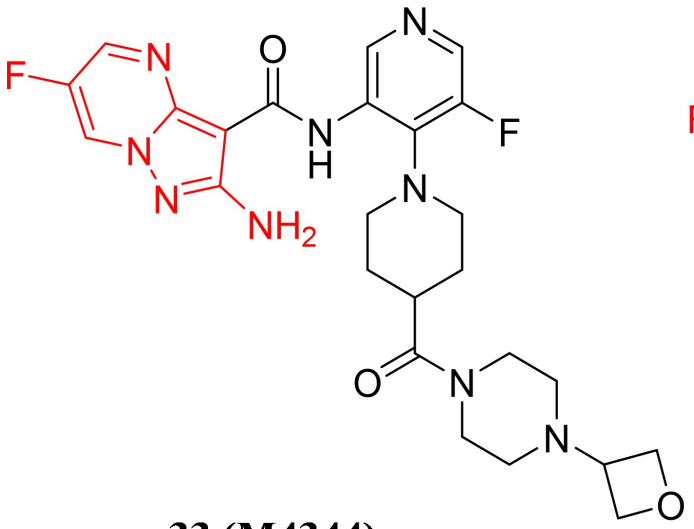
Figure 9. The chemical structures of compound 25-32
图 9. 化合物 25-32 的化学结构

6. 稠环吡唑类

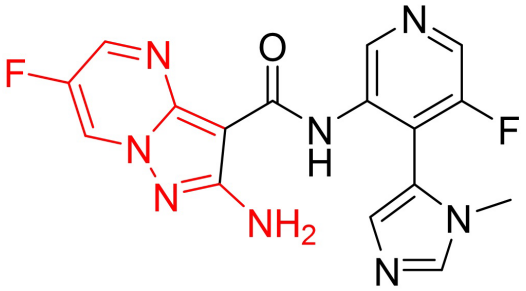
默克公司先后从 Vertex 制药公司收购了 ATR 小分子抑制剂 M4344 (化合物 **33**)和 M1774 (化合物 **34**) (见图 10)，两个小分子具有类似的化学结构，核心为 6-氟吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-胺，其中，M4344 对 ATR 的 Ki 值小于 0.15 nM，可高效抑制 ATR 驱动的 Chk1 的磷酸化，IC_{50} 值为 8 nM。M4344 能够与临床上广泛使用的化疗药物，如依托泊苷、吉西他滨、顺铂等联用，通过协同作用增强药物的治疗效果[42]。M1774 也是一种高效、选择性的口服 ATR 抑制剂，在多种人源和对 ATR 抑制剂敏感的 AML 异种移植瘤模型中均能展现优越的抗肿瘤活性[43]。Vertex 公司在 2014-2015 年间公开了两篇 ATR 抑制剂专利，均是在 6-氟吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-胺母核上进行结构改造，例如在母核上并上一个哌啶环，得到了一类以 5,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-*a*]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-胺为母核的化合物得到代表化合物 **35**，和改变并环上 N 原子的位置排布得到以咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-2-胺为母核的代表化合物 **36**，化合物 **35** 和 **36** 对 ATR 均具有良好的 Ki 值，更多的活性数据有待公开。

7. 其他类

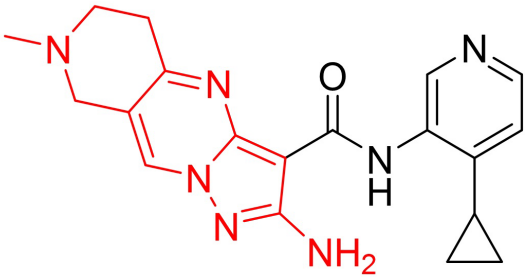
诺华公司通过高通量技术发现了先导化合物 **37** (见图 11)，对 ATR 的激酶 IC_{50} 值为 26 nM，但选择



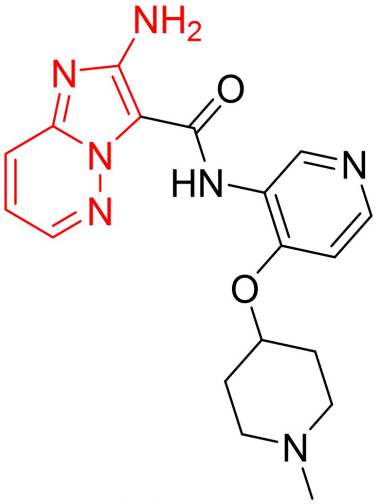
33 (M4344)



34 (M1774)



35



36

Figure 10. The chemical structures of compound 33-36
图 10. 化合物 33-36 的化学结构

性较差，对 PI3Kα 的激酶 IC_{50} 值为 9 nM。通过对母核、伸向后口袋的双甲氧基苯基和伸向溶剂域的苯甲酰胺基团进行结构优化得到了以(*R*)-6-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-*a*]吡嗪为核心的高活性及选择性的化合物 **38** (ATR IC_{50} = 0.4 nM, ATM/DNA-PK/mTOR IC_{50} = 4.3/1.6/4.4 μM)，分析化合物 **38** 的结构类似物与 ATR 的结合模式，母核吡唑部分的 N 原子同铰链区产生关键性氢键相互作用，氮杂吲哚结构占据疏水区与并与区域附近的氨基酸残基形成双齿氢键。虽然化合物 **38** 的体外活性和选择性优越，但会对 CYP3A4 酶产生时间依赖性抑制，安全性问题限制了该化合物的进一步开发研究[44]。

先导化合物 **39** (见图 12)同样由诺华公司通过高通量筛选发现，其对 ATR 具有中等程度抑制活性，并对 PI3Kα 具有良好的选择性(ATR IC_{50} = 96 nM, PI3Kα IC_{50} > 10 μM)。通过一系列的结构改造得到了 1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶类化合物 **40**，与化合物 40 相比，对 ATR 的激酶活性得到显著提升(ATR IC_{50} = 0.5 nM)，对 PIKK 家族其他激酶成员也表现出很高的选择性。此外，化合物 **40** 的成药性良好(solubility > 2400 μM;

hERG IC_{50} > 30 μM; CYP IC_{50}: all > 24 μM)，具有一定的临床研究价值。分析化合物 **40** 的结构类似物与蛋白的结合模式，吗啉结构中的 N 原子同铰链区氨基酸残基形成一处氢键，吲哚结构占据后口袋疏水区，与母核相连的环丙基甲基伸向蛋白的溶剂域[45]。

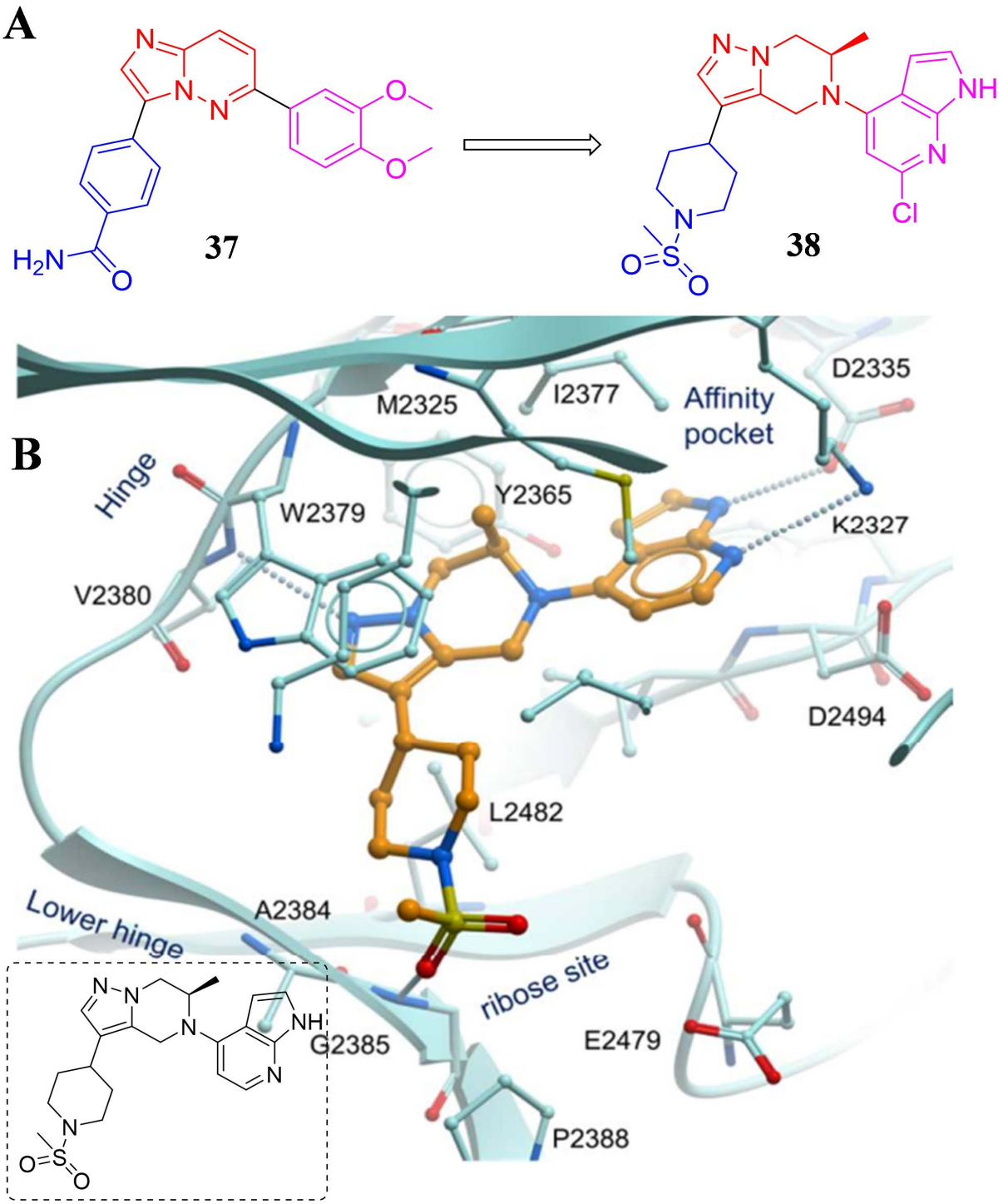


Figure 11. (A) The chemical structures of compound 37-38. (B) Molecular docking model of analogue of compound 38 with ATR [25]

图 11. (A) 化合物 37-38 的化学结构；(B) 化合物 38 的结构类似物与 ATR 的结合模式

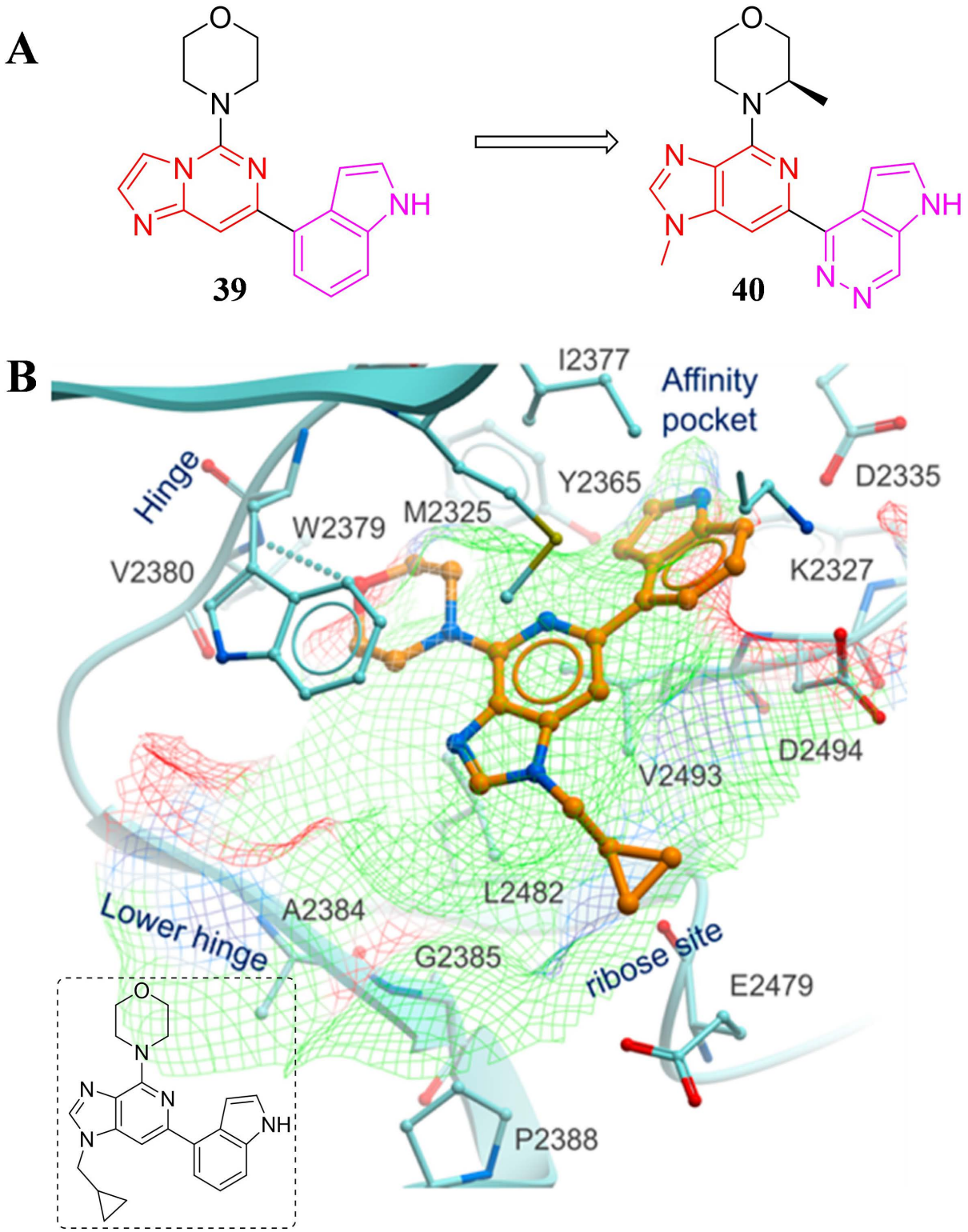


Figure 12. (A) The chemical structures of compound 39-40. (B) Molecular docking model of analogue of compound 40 with ATR [45]

图 12. (A)化合物 39-40 的化学结构；(B)化合物 40 的结构类似物与 ATR 的结合模式

麦迪韦逊医疗公司对内 BTK 和 PI3Kδ 双靶抑制剂化合物库进行激酶筛选，得到对 ATR 具有中等抑

制活性，且仅对 BTK 和 PI3Kδ 产生微弱抑制的先导化合物 **41** (ATR IC_{50} = 0.212 μM) (见图 13)。通过结构优化进一步得到了激酶活性提升 3 倍的化合物 43 (ATR IC_{50} = 0.066 μM)。化合物 **42** 对 ATR 具有一定的选择性，对 ATM 和 DNA-PK 的抑制活性较弱(ATM：抑制率 = 28% at 1 μM；DNA-PK：抑制率 = 59% at 1 μM)。但化合物在小鼠体内的口服生物利用度较低，仅为 2.83%，提示仍需对其进行进一步的成药性改造。

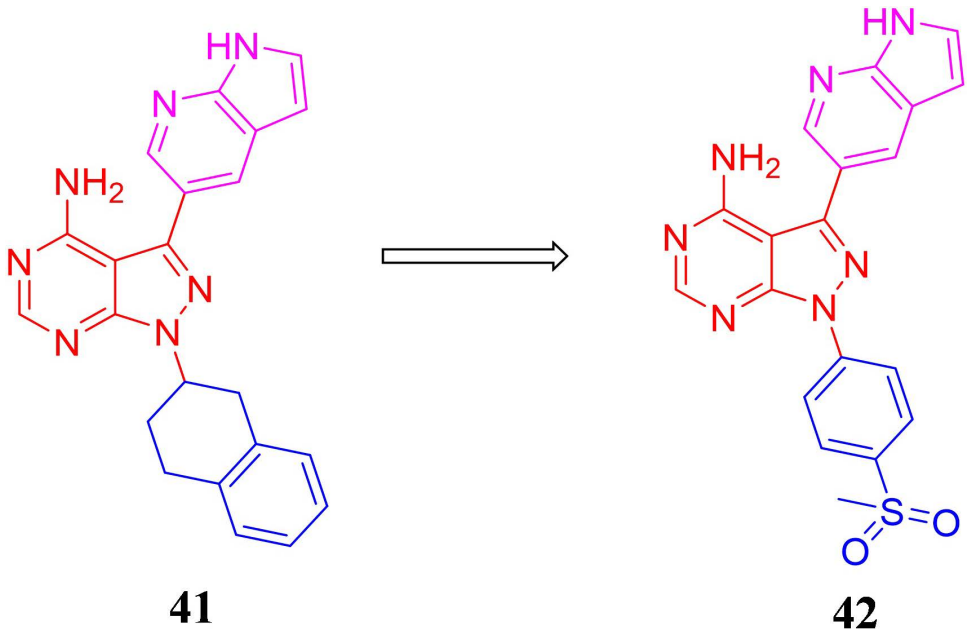


Figure 13. The chemical structures of compound 41-42
图 13. 化合物 41-42 的化学结构

微芯药业公开了一类吡嗪酮类化合物作为 ATR 抑制剂的专利，代表化合物 **43** (见图 14)对 ATR 激酶抑制 IC_{50} 值为 0.015 μM。该类化合物的设计思路推测源自 AZD6738，将嘧啶核心替换为吡嗪酮结构后，再对其他片段进行优化[46]。

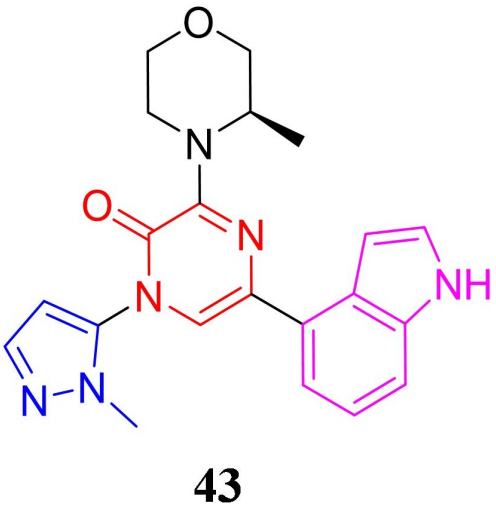


Figure 14. The chemical structure of compound 43
图 14. 化合物 43 的化学结构

4. 结语

ATR 作为 DNA 损伤反应中的一个关键蛋白，对肿瘤的存活至关重要，这使其成为一个很有吸引力的抗癌靶点。靶向 ATR 是许多抗肿瘤药物的研究重点，目前已报道了多种 ATR 抑制剂，按结构可分为吡嗪类、嘧啶类、吡啶类、稠环嘧啶类、稠环吡啶类和其他类等，其中有 10 多种小分子抑制处于不同临床研究阶段。尽管在这一领域取得了令人鼓舞的进展，但还存在缺乏选择性和没有合适的生物标志物来指导潜在的用药组合等问题。确定和选择合适的患者组进行单药治疗，以及选择适当的剂量和合理安排 ATR 抑制剂进行联合治疗依然是今后研究的重点。

参考文献

[1] Choi, W.Y. and Lee, E.S. (2022) Therapeutic Targeting of DNA Damage Response in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 1701. https://doi.org/10.3390/ijms23031701

[2] Desai, A., Yan, Y. and Gerson, S.L. (2018) Advances in Therapeutic Targeting of the DNA Damage Response in Cancer. *DNA Repair*, **66-67**, 24-29. https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2018.04.004

[3] Jackson, S.P. and Helleday, T. (2016) Drugging DNA Repair. *Science*, **352**, 1178-1179. https://doi.org/10.1126/science.aab0958

[4] Roos, W.P., Thomas, A.D. and Kaina, B. (2016) DNA Damage and the Balance between Survival and Death in Cancer Biology. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 20-33. https://doi.org/10.1038/nrc.2015.2

[5] Poehlmann, A. and Roessner, A. (2010) Importance of DNA Damage Checkpoints in the Pathogenesis of Human Cancers. *Pathology Research and Practice*, **206**, 591-601. https://doi.org/10.1016/j.prp.2010.06.006

[6] Yazinski, S.A. and Zou, L. (2016) Functions, Regulation, and Therapeutic Implications of the ATR Checkpoint Pathway. *Annual Review of Genetics*, **50**, 155-173. https://doi.org/10.1146/annurev-genet-121415-121658

[7] Cimprich, K.A. and Cortez, D. (2008) ATR: An Essential Regulator of Genome Integrity. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **9**, 616-627. https://doi.org/10.1038/nrm2450

[8] Foote, K.M., Lau, A. and Nissink, J.W.M. (2015) Drugging ATR: Progress in the Development of Specific Inhibitors for the Treatment of Cancer. *Future Medicinal Chemistry*, **7**, 873-891. https://doi.org/10.4155/fmc.15.33

[9] Taylor, E.M. and Lindsay, H.D. (2016) DNA Replication Stress and Cancer: Cause or Cure? *Future Oncology*, **12**, 221-237. https://doi.org/10.2217/fon.15.292

[10] Lecona, E. and Fernandez-Capetillo, O. (2018) Targeting ATR in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **18**, 586-595. https://doi.org/10.1038/s41568-018-0034-3

[11] Cimprich, K.A., Shin, T.B., Keith, C.T., *et al.* (1996) cDNA Cloning and Gene Mapping of a Candidate Human Cell Cycle Checkpoint Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **93**, 2850-2855. https://doi.org/10.1073/pnas.93.7.2850

[12] Dumaz, N. and Meek, D.W. (1999) Serine15 Phosphorylation Stimulates p53 Transactivation but Does Not Directly Influence Interaction with HDM2. *EMBO*, **18**, 7002-7010. https://doi.org/10.1093/emboj/18.24.7002

[13] Halazonetis, T.D., Gorgoulis, V.G. and Bartek, J. (2008) An Oncogene-Induced DNA Damage Model for Cancer Development. *Science*, **319**, 1352-1355. https://doi.org/10.1126/science.1140735

[14] Hu, S., Hui, Z., Duan, J., Garrido, C., Xie, T. and Ye, X.Y. (2022) Discovery of Small-Molecule ATR Inhibitors for Potential Cancer Treatment: A Patent Review from 2014 to Present. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **32**, 401-421. https://doi.org/10.1080/13543776.2022.2027911

[15] Ronald, K., Jean-Damien, C., Steven, D., Davis, C., O'Donnell, M., Storck, P., *et al.* (2019) Rational Design of 5-(4-(Isopropylsulfonyl)phenyl)-3-(3-(4-((methylamino)methyl)phenyl)isoxazol-5-yl)pyrazin-2-amine(VX-970, M6620): Optimization of Intra- and Intermolecular Polar Interactions of a New Ataxia Telangiectasia Mutated and Rad3-Related (ATR) Kinase Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 5547-5561. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00426

[16] Kevin, F., Willem, N., Thomas, M., *et al.* (2018) Discovery and Characterization of AZD6738, a Potent Inhibitor of Ataxia Telangiectasia Mutated and Rad3 Related (ATR) Kinase with Application as an Anticancer Agent. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**, 9889-9907. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01187

[17] Francesco, D., *et al.* (2019) Heterocyclic Inhibitors of ATR Kinase: WO2019014618.

[18] Zhao, Y.P., Liu, B., Jiang, Y.Y., *et al.* (2021) 2,4,6-Tri-substituted Pyrimidine Compounds as ATR Kinase Inhibitors: WO2021233376. 2021-11-25.

[19] Qian, W.Y., Wang, J., Li, J., Li, J., *et al*. (2019) ATR Inhibitor and Application Thereof: WO2019154365. 2019-08-15.

[20] Francesco, D., *et al*. (2019) Heterocyclic Inhibitors of ATR Kinase: WO2019178590. 2019-09-19.

[21] Shan, B., Hou, B., Yu, W.H., *et al*. (2022) ATR Inhibitors and Uses Thereof: WO2022002245. 2022-01-06.

[22] Fang, K. and Chen, S.H. (2021) Fluoropyrrolopyridine Compound and Application Thereof: WO2021238999. 2021-12-02.

[23] Bin, H.C., Chen, P., Wu, M., *et al*. (2022) Discovery of a Potent and Highly Selective Inhibitor of Ataxia Telangiectasia Mutated and Rad3-Related (ATR) Kinase: Structural Activity Relationship and Antitumor Activity both *in Vitro* and *in Vivo*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **232**, Article ID: 114187. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114187

[24] Chen, P., Bin, H.C., Jiao, Y., *et al*. (2022) Discovery of 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[3,4-d] Pyrimidine Derivatives as a New Class of ATR Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **63**, Article ID: 128651. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128651

[25] Li, X., Chen, Y., Cai, G.D., *et al*. (2022) Imidazopyrimidine Derivative, Preparation Method Therefor and Medical Use Thereof: WO2022002243. 2022-01-06.

[26] 李心，杨芳，冯斌强，等. 稠合嘧啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用[P]. 中国，CN113135942. 2021-07-20.

[27] Li, X. Zeng, C.G., He, F., *et al*. (2021) Fused Heteroaryl Derivative, Preparation Method Therefor, and Application Thereof in Medicine: WO2021143821. 2021-07-22.

[28] Zhao, Z.M., Yang, W., Wu, Z.H., *et al*. (2020) Heterocyclic Fused Pyrimidine Derivative, Pharmaceutical Composition Thereof, and Application Thereof: WO2020103897. 2020-05-28.

[29] Lücking, U., Wortmann, L., Wengner, A.M., *et al*. (2020) Damage Incorporated: Discovery of the Potent, Highly Selective, Orally Available ATR Inhibitor BAY 1895344 with Favorable Pharmacokinetic Properties and Promising Efficacy in Monotherapy and in Combination Treatments in Preclinical Tumor Models. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 7293-7325. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128651

[30] Wengner, A.M., Siemeister, G., Lücking, U., *et al*. (2020) The Novel ATR Inhibitor BAY 1895344 Is Efficacious as Monotherapy and Combined with DNA Damage-Inducing or Repair-Compromising Therapies in Preclinical Cancer Models. *Molecular Cancer Therapeutics*, **19**, 26-38. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0019

[31] Yap, T.A., Tan, D.S.P., Terbuch, A., *et al*. (2021) First-in-Human Trial of the Oral Ataxia Telangiectasia and RAD3-Related (ATR) Inhibitor BAY 1895344 in Patients with Advanced Solid Tumors. *Cancer Discovery*, **11**, 80-91. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0868

[32] 刘金明，张浩亮，何婷，等. 一种取代吡啶并并[3,4-*b*]吡嗪-2(1*H*)-酮化合物、其制备方法和用途[P]. 中国，CN111848605. 2020-10-30.

[33] Burgdorf, L. and Tsaklakidis, C. (2020) 5-Morpholin-4-yl-pyrazolo[4,3-b]pyridine derivatives: WO2020049017. 2020-03-12.

[34] 吴颢，沈益飞，姚智理，等. ATR 抑制剂及其在医药上的应用[P]. 中国, CN112851668. 2021-05-28.

[35] Li, X., Dong, H.D., Bai, D.D., *et al*. (2021) Pyrazolo-Heteroaryl Derivative, Preparation Method Therefor, and Medical Use Thereof: WO2021098811. 2021-05-27.

[36] Shan, B., Hou, B., Yu, W.H., *et al*. (2022) Atr Inhibitors and Uses Thereof: WO2022028598. 2022-02-10.

[37] Cai, S.X., Tian, Y. and Wang, X.Z. (2020) Substituted Fused Heteroaromatic Bicyclic Compounds as Kinase Inhibitors and the Use Thereof: WO2020259601. 2020-12-30.

[38] Cheng, C., Zhao, Y.P., Wang, H.J., *et al*. (2022) Pyrazolopyrimidine Compound Used as Atr Kinase Inhibitor: WO2022012484. 2022-01-20.

[39] Roulston, A., Zimmermann, M., Papp, R., *et al*. (2022) RP-3500: A Novel, Potent, and Selective ATR Inhibitor That Is Effective in Preclinical Models as a Monotherapy and in Combination with PARP Inhibitors. *Molecular Cancer Therapeutics*, **21**, 245-256. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0615

[40] 刘晓辉，刘凤涛，高大新. 三杂环衍生物、其药物组合物及应用[P]. 中国, CN114369096. 2022-04-19.

[41] Wang, S.H., Yang, C.D. and Chen, S.H. (2022) Class of 1,7-Naphthyridine Compounds: WO2022063308. 2022-03-31.

[42] Jo, U., Senatorov, I.S., Zimmermann, A., *et al*. (2021) Novel and Highly Potent ATR Inhibitor M4344 Kills Cancer Cells with Replication Stress, and Enhances the Chemotherapeutic Activity of Widely Used DNA Damaging Agents. *Molecular Cancer Therapeutics*, **20**, 1431-1441. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-1026

[43] Yap, T.A., Tolcher, A.W., Plummer, E.R., *et al*. (2021) A First-in-Human Phase I Study of ATR Inhibitor M1774 in Patients with Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, TPS3153.

https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS3153

[44] Paul, B., Robert, A., Xianming J, *et al*. (2015) Structure-Based Drug Design of Novel Potent and Selective Tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines as ATR Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **6**, 37-41. https://doi.org/10.1021/ml500353p

[45] Paul B, Yue P, Yipin L, *et al*. (2015) Structure-Based Drug Design of Novel, Potent, and Selective Azabenzimidazoles (ABI) as ATR Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **6**, 42-46. https://doi.org/10.1021/ml500352s

[46] 王伟, 曾宏, 巩晓明, 等. 一类吡嗪酮衍生物、其制备及其应用[P]. 中国, CN114591324. 2022-06-07.