



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107108531 B

(45) 授权公告日 2020.10.20

(21) 申请号 201580071393.8

(22) 申请日 2015.11.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107108531 A

(43) 申请公布日 2017.08.29

(30) 优先权数据

62/082,539 2014.11.20 US

62/184,729 2015.06.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.06.28

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/061607 2015.11.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/081736 EN 2016.05.26

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪

(72) 发明人 S·希特肖克 B·拉姆
H·蒙恩斯城 H·雷查德

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 袁志明

(51) Int.Cl.

C07D 253/08 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

(56) 对比文件

US 3794726 ,1974.02.26

US 4959367 ,1990.09.25

Tatsuya Okuzumi, et al..Efficient solid-phase synthesis of diverse 1,2,3-benzotriazin-4-ones using tert-butyl nitrite.《Tetrahedron Letters》.2003,第44卷 5539-5542.

Feng Shi, et al..Discovery and SAR of a Series of Agonists at Orphan G Protein-Coupled Receptor 139.《ACS Med. Chem. Lett.》.2011,第2卷303-306.

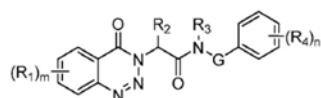
审查员 郭晓赞

权利要求书16页 说明书52页

(54) 发明名称

作为GPR139的调节剂的4-氧代-3,4-二氢-1,2,3-苯并三嗪类

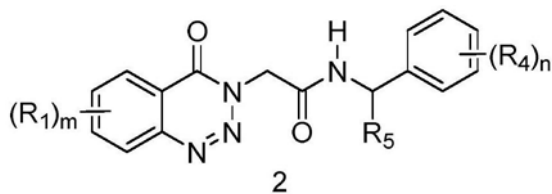
(57) 摘要



(1) 本发明提供

一种使用作为GPR139的激动剂的式(1)的化合物来治疗与GPR139相关的疾病、病症或病状的方法、由式(1)涵盖的某些化合物、其药物组合物、用于制备所述化合物及其中间体的方法。

1. 式2的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

m选自0、1和2;

n选自0、1和2;

每个R₁独立地选自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组;

每个R₄独立地选自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组;并且

R₅选自由氢、三氟甲基和C₁₋₄烷基组成的组,

前提是:

(a) 如果R₅是氢、甲基、正丙基、异丙基或异丁基,则m和n不都是0;

(b) 如果R₅是氢,m是0且n是1,则R₄不是氯、甲氧基、3-三氟甲基、4-三氟甲基、4-甲基、4-氟、2-二氟甲氧基、3-二氟甲氧基、2-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基或2-(异丁氧基);

(c) 如果R₅是甲基,m是0且n是1,则R₄不是氯、2-氟、4-氟、2-溴、4-乙基、2-甲基、4-(异丙基)、4-(异丁基)或3-三氟甲基;

(d) 如果R₅是乙基,m是0且n是1,则R₄不是3-氯、4-氯、4-溴、4-甲基、4-甲氧基或2-二氟甲氧基;

(e) 如果R₅是正丙基,m是0且n是1,则R₄不是3-三氟甲基;

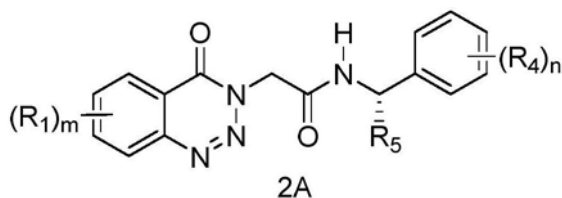
(f) 如果R₅是异丙基,m是0且n是1,则R₄不是4-氟或4-甲氧基;

(g) 如果R₅是异丁基,m是0且n是1,则R₄不是3-三氟甲基;

(h) 如果R₅是氢,m是0且n是2,则R₄不是2,6-二氟、2,4-二氯、3,5-二甲氧基、3,4-二甲氧基、4-甲氧基-3-二氟甲氧基、4-氟-2-三氟甲基或5-溴-2-二氟甲氧基;并且

(i) 如果R₅是甲基,m是0且n是2,则R₄不是3,4-二甲基、3,4-二氯、2,4-二氯、3-氟-4-甲氧基、3-溴-4-甲氧基、3-甲氧基-4-异丙基氧基或3-甲氧基-4-异丁基氧基。

2. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,所述化合物基本上对映体纯并且具有由式2A所表示的结构,



其中R₅选自由三氟甲基和C₁₋₄烷基组成的组。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中m是0。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₅是C₁₋₄烷基。

5. 根据权利要求3所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₅是C₁₋₄烷基。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₅选自由甲基、乙基和异丙基组成的组。

7. 根据权利要求3所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₅选自由甲基、乙基和异丙基组成的组。

8. 根据权利要求1或2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₅是甲基。

9. 根据权利要求3所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₅是甲基。

10. 根据权利要求1或2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中n是1并且R₄是三氟甲氧基。

11. 根据权利要求3所述的化合物或药学上可接受的盐,其中n是1并且R₄是三氟甲氧基。

12. 根据权利要求4所述的化合物或药学上可接受的盐,其中n是1并且R₄是三氟甲氧基。

13. 根据权利要求5所述的化合物或药学上可接受的盐,其中n是1并且R₄是三氟甲氧基。

14. 根据权利要求6所述的化合物或药学上可接受的盐,其中n是1并且R₄是三氟甲氧基。

15. 根据权利要求7所述的化合物或药学上可接受的盐,其中n是1并且R₄是三氟甲氧基。

16. 根据权利要求8所述的化合物或药学上可接受的盐,其中n是1并且R₄是三氟甲氧基。

17. 根据权利要求9所述的化合物或药学上可接受的盐,其中n是1并且R₄是三氟甲氧基。

18. 根据权利要求1或2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中m是1。

19. 根据权利要求1或2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中m是2。

20. 根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下化合物组成的组:

2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
N-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
N-(1-(2,4-二甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
N-(1-(4-乙氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
N-(1-(2,4-二甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;
2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

2-(7-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

胺；

2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(5-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

2-(6,8-二甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

2-(8-氟-6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(对甲苯基)乙基)乙酰胺；

N-(1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

N-(1-(2-溴-4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

N-(1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)丙酰胺；

N-(1-(2,4-二甲基苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-甲基苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;以及

上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

21. 根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下化合物组成的组:

(S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(R)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2,4-二甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-乙氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2,4-二甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(7-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

胺；

(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

(S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

(S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

(S)-2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

(S)-2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

(S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

(S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

(S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(5-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

(S)-2-(6,8-二甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺；

(S)-2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺；

(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

(S)-2-(8-氟-6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(对甲苯基)乙基)乙酰胺；

(S)-N-(1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-(2-溴-4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺；

(S)-N-((S)-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)丙酰胺；

(R)-N-((S)-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)丙酰胺；

(S)-N-(1-(2,4-二甲基苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-甲基苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]

三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;以及

上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下化合物组成的组:

(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)乙酰胺;

(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)乙酰胺;以及

上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

23. 一种化合物,其为(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

24. 一种化合物,其为(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

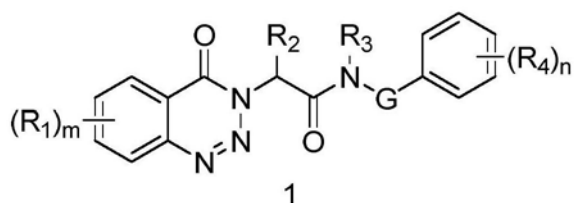
25. 一种化合物,其为(S)-2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

26. 一种化合物,其为(S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

27. 一种药物组合物,其包含权利要求1至26任一项中所定义的化合物或药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

28. 权利要求1至26任一项中所定义的化合物或药学上可接受的盐在制备用于治疗与GPR139相关的疾病、病症或病状的药物中的用途。

29. 式1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与GPR139相关的疾病、病症或病状的药物中的用途,



其中:

m选自0、1和2;

n选自0、1和2;

每个R₁独立地选自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组;

R₂选自由氢和C₁₋₄烷基组成的组;

R₃选自由氢和甲基组成的组;

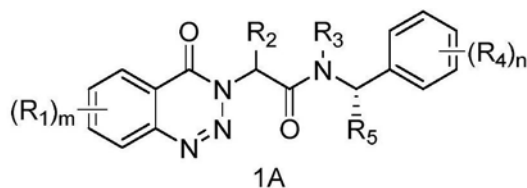
每个R₄独立地选自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组;

G是-CHR₅-;并且

R₅选自由氢、三氟甲基和C₁₋₄烷基组成的组。

30. 根据权利要求29的用途,其中式1的化合物基本上对映体纯并且具有由式1A表示的

结构，



其中R₅选自由三氟甲基和C₁₋₄烷基组成的组。

31. 根据权利要求30的用途，其中R₅选自由甲基、乙基和异丙基组成的组。

32. 根据权利要求30的用途，其中R₅是甲基。

33. 根据权利要求29至32任一项的用途，其中R₂是氢。

34. 根据权利要求29至32任一项的用途，其中R₃是氢。

35. 根据权利要求33的用途，其中R₃是氢。

36. 根据权利要求29至32任一项的用途，其中m是0。

37. 根据权利要求33的用途，其中m是0。

38. 根据权利要求34的用途，其中m是0。

39. 根据权利要求35的用途，其中m是0。

40. 根据权利要求29至32任一项的用途，其中m是1。

41. 根据权利要求33的用途，其中m是1。

42. 根据权利要求34的用途，其中m是1。

43. 根据权利要求35的用途，其中m是1。

44. 根据权利要求40的用途，其中R₁选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组。

45. 根据权利要求41至43任一项的用途，其中R₁选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组。

46. 根据权利要求40的用途，其中R₁是C₁₋₄烷氧基。

47. 根据权利要求41至43任一项的用途，其中R₁是C₁₋₄烷氧基。

48. 根据权利要求29至32任一项的用途，其中m是2。

49. 根据权利要求33的用途，其中m是2。

50. 根据权利要求34的用途，其中m是2。

51. 根据权利要求35的用途，其中m是2。

52. 根据权利要求29至32任一项的用途，其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

53. 根据权利要求33的用途，其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

54. 根据权利要求34的用途，其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

55. 根据权利要求35的用途，其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

56. 根据权利要求36的用途，其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

57. 根据权利要求37至39任一项的用途,其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

58. 根据权利要求40的用途,其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

59. 根据权利要求41至44任一项的用途,其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

60. 根据权利要求45的用途,其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

61. 根据权利要求46的用途,其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

62. 根据权利要求47的用途,其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

63. 根据权利要求48的用途,其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

64. 根据权利要求49至51任一项的用途,其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

65. 根据权利要求29至32任一项的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

66. 根据权利要求33的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

67. 根据权利要求34的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

68. 根据权利要求35的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

69. 根据权利要求36的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

70. 根据权利要求37至39任一项的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

71. 根据权利要求40的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

72. 根据权利要求41至44任一项的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

73. 根据权利要求45的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

74. 根据权利要求46的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

75. 根据权利要求47的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

76. 根据权利要求48的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

77. 根据权利要求49至51任一项的用途,其中n是1并且R₄选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

78. 根据权利要求29的用途,其中所述式1的化合物选自由以下化合物组成的组:

2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-苯基乙基)乙酰胺;

2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

N-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(4-氯苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
N-(1-(2,4-二甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-邻甲苯基乙基)乙酰胺;
N-(1-(4-乙氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
N-(1-(2,4-二甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;
2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
2-(7-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(5-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

2-(6,8-二甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

2-(8-氟-6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(对甲苯基)乙基)乙酰胺;

N-(1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-溴-4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)丙酰胺;

N-(1-(2,4-二甲基苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-甲基苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙

基) 乙酰胺;

2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;以及

上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

79. 根据权利要求29的用途,其中所述式1的化合物选自由以下化合物组成的组:

(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-苯基乙基)乙酰胺;

(S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(R)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2,4-二甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-邻甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-乙氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2,4-二甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
(S)-2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
(S)-2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
(S)-2-(7-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
(S)-2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
(S)-2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
(S)-2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
(S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
(S)-2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;
(S)-2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;
(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;
(S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(5-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-2-(6,8-二甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-2-(8-氟-6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(对甲苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-溴-4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-((S)-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)丙酰胺;

(R)-N-((S)-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)丙酰胺;

(S)-N-(1-(2,4-二甲基苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-甲基苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺;以及

上述化合物中任一种的药学上可接受的盐。

80. 权利要求1至26任一项中所定义的化合物或药学上可接受的盐在制备用于治疗选自以下各项组成的组的疾病、病症或病状的药物中的用途:精神分裂症、孤独症谱系障碍、睡眠障碍、抑郁症、双相障碍、认知损伤、注意力缺陷多动症、创伤后应激障碍、药物滥用、药物成瘾、进食障碍、强迫症、焦虑症和疼痛。

81. 根据权利要求80的用途,其中所述的疼痛是纤维肌痛。

82. 根据权利要求80的用途,其中所述的疾病、病症或病状选自精神分裂症、孤独症谱系障碍、抑郁症、双相障碍、注意力缺陷多动症和药物成瘾组成的组。

83. 一种组合,其包含权利要求1至26任一项中所定义的化合物或药学上可接受的盐和至少一种另外的药理学活性剂。

作为GPR139的调节剂的4-氧代-3,4-二氢-1,2,3-苯并三嗪类

发明领域

[0001] 本发明涉及药物化学、药理学和药物。

[0002] 发明背景

[0003] GPR139是孤儿G蛋白偶联受体。GPR139可与Gs、Gq和Gi信号传导偶联,并且当在哺乳动物细胞中重组表达时似乎具有组成型活性。GPR139在CNS(中枢神经系统)中大量表达,在胰腺和垂体中表达较少,在其它外周组织中以低水平表达。

[0004] GPR139在不同物种中是高度保守的。例如,人、小鼠和大鼠GPR139蛋白序列在氨基酸水平上具有大于94%的同源性。大脑中的主要表达和不同物种间的高度序列同源性表明GPR139在生理学中具有重要作用。

[0005] 我们已经发现GPR139在小鼠内侧缰核中具有其最强表达。松果体缰接受来自基底神经节和边缘系统的输入,并将输出发送到含有多巴胺能和血清素能神经元的中脑和前脑结构。缰核参与疼痛处理、生殖行为、营养、睡眠-苏醒周期、应激反应和学习。

[0006] 特别地,几个研究结果表明松果体缰在精神分裂症中的作用。在患有精神分裂症的人群中松果体和松果体缰的大量钙化比正常对照更为常见。此外,fMRI研究显示精神分裂症患者的松果体缰的激活改变。此外,在困难的样本匹配任务(difficult matching-to-sample task)中出现错误之后,在对照受试者中松果体缰被激活,而在精神分裂症患者中未被激活。用可卡因或安非他明的长期治疗对大鼠松果体缰的输出途径有害,导致精神分裂样状态。

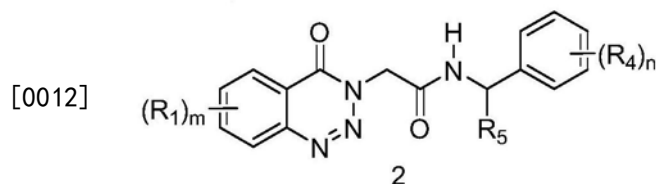
[0007] 因此,预期GPR139的调节剂可用于治疗精神分裂症和其它CNS病症(如抑郁症)。

[0008] 需要使用作为GPR139激动剂的化合物治疗此类病状和本文描述的其它病状。本发明提供GPR139的激动剂和使用GPR139激动剂治疗与GPR139相关的疾病、病症和病状的方法,所述GPR139激动剂呈本文所述的式1化合物和其它实施方案的形式。GPR139的某些激活剂描述于WO 2014/152917中。GPR139的某些激动剂描述于J.Chem.Inf.Model.2014,54,1553-1557和Med.Chem.Lett.2011,2,303-306。某些式1的化合物可商购获得,但在CNS中没有已知的效用。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明的化合物是GPR139的激动剂,并且可用于治疗与GPR139相关的疾病、病症或病状。

[0011] 本发明的一方面提供式2的化合物:



[0013] 或其药学上可接受的盐,其中

[0014] m选自0、1和2;

[0015] n选自0、1和2;

[0016] 每个R₁独立地选自自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组；

[0017] 每个R₄独立地选自自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组；并且

[0018] R₅选自自由氢、三氟甲基和C₁₋₄烷基组成的组，前提是：

[0019] (a) 如果R₅是氢、甲基、正丙基、异丙基或异丁基，则m和n不都是0；

[0020] (b) 如果R₅是氢，m是0且n是1，则R₄不是氯、甲氧基、3-三氟甲基、4-三氟甲基、4-甲基、4-氟、2-二氟甲氧基、3-二氟甲氧基、2-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基、4-三氟乙氧基或2-（异丁氧基）；

[0021] (c) 如果R₅是甲基，m是0且n是1，则R₄不是氯、2-氟、4-氟、2-溴、4-乙基、2-甲基、4-（异丙基）、4-（异丁基）或3-三氟甲基；

[0022] (d) 如果R₅是乙基，m是0且n是1，则R₄不是3-氯、4-氯、4-溴、4-甲基、4-甲氧基或2-二氟甲氧基；

[0023] (e) 如果R₅是正丙基，m是0且n是1，则R₄不是3-三氟甲基；

[0024] (f) 如果R₅是异丙基，m是0且n是1，则R₄不是4-氟或4-甲氧基；

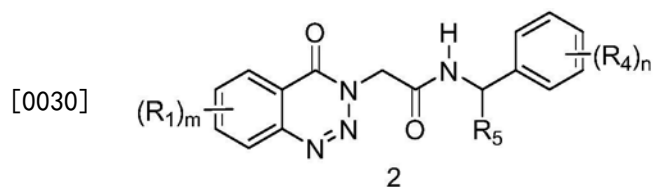
[0025] (g) 如果R₅是异丁基，m是0且n是1，则R₄不是3-三氟甲基；

[0026] (h) 如果R₅是氢，m是0且n是2，则R₄不是2,6-二氟、2,4-二氯、3,5-二甲氧基、3,4-二甲氧基、4-甲氧基-3-二氟甲氧基、4-氟-2-三氟甲基或5-溴-2-二氟甲氧基；并且

[0027] (i) 如果R₅是甲基，m是0且n是2，则R₄不是3,4-二甲基、3,4-二氯、2,4-二氯、3-氟-4-甲氧基、3-溴-4-甲氧基、3-甲氧基-4-异丙基氧基或3-甲氧基-4-异丁基氧基。

[0028] 在前提条件(b)-(i)中，每个R₄连接到具有在环周围连续编号1至6的环碳原子的苯基部分，其中环碳原子1连接到式2所示的N-甲基乙酰胺部分。

[0029] 本发明的另一方面提供式2的化合物：



[0031] 或其药学上可接受的盐，其中

[0032] m选自0、1和2；

[0033] n选自0、1和2；

[0034] 每个R₁独立地选自自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组；

[0035] 每个R₄独立地选自自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组；并且

[0036] R₅选自自由氢、三氟甲基和C₁₋₄烷基组成的组，前提是式2的化合物不是：

[0037] N-[[2-(2-甲基丙氧基)苯基]甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺；

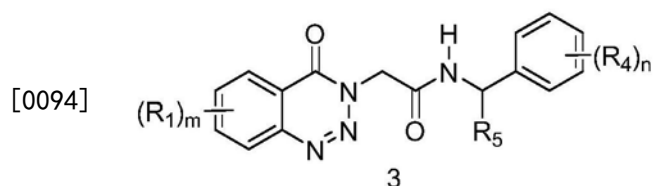
[0038] N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺；

[0039] N-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺；

[0040] N-[[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺；

- [0041] N-[[3-(二氟甲氧基)-4-甲氧基苯基]甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0042] N-[[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0043] N-[[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0044] N-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0045] N-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0046] 4-氧代-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0047] N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0048] N-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0049] N-[(2,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0050] N-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0051] N-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0052] N-[(4-甲基苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0053] N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0054] N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0055] N-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0056] N-[(2-氯苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0057] N-[(4-氟苯基)甲基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0058] N-(苯基甲基)-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0059] N-[1-(3,4-二甲基苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0060] N-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0061] N-[1-((4-(1-甲基乙基)苯基)乙基)-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0062] N-[1-(2-甲基苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0063] N-[1-(3-甲氧基-4-异丁基氧基苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0064] N-[1-(3-溴-4-甲氧基苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0065] N-[1-(3-甲氧基-4-异丙基氧基苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0066] N-[1-(4-乙基苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0067] N-[1-[4-(2-甲基丙基)苯基]乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0068] N-[1-(2,4-二氯苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0069] N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0070] N-[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0071] N-[1-(2-氟苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0072] N-[1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0073] N-[1-(2-溴苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0074] N-[1-(4-氯苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0075] N-[1-(3-氯苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0076] N-[1-(2-氯苯基)乙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;

- [0077] N-(1-苯基乙基)-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0078] N-[1-(2-二氟甲氧基苯基)丙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0079] N-[1-(3-氯苯基)丙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0080] N-[1-(4-氯苯基)丙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0081] N-[1-(4-甲氧基苯基)丙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0082] N-[1-(4-溴苯基)丙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0083] N-[1-[3-(三氟甲基)苯基]丁基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0084] N-(1-苯基丁基)-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0085] N-(2-甲基-1-苯基丙基)-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0086] N-[1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0087] N-[1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0088] N-[3-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]丁基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0089] N-[3-甲基-1-苯基丁基]-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-乙酰胺;
- [0090] 2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)乙酰胺;或
- [0091] 2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(对甲苯基)丙基)乙酰胺。
- [0092] 本段落中提到的被定义为超出式2的化合物的范围的特定化合物是商购可获得的,但不公开为具有中枢神经系统活性。
- [0093] 本发明的另一方面提供式3的化合物:



- [0095] 或其药学上可接受的盐,其中
- [0096] m选自0、1和2;
- [0097] n选自0、1和2;
- [0098] 每个R₁独立地选自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组;
- [0099] 每个R₄独立地选自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组;
- [0100] R₅选自由氢、三氟甲基和C₁₋₄烷基组成的组,前提是:
- [0101] (a) 如果R₅是氢或C₁₋₄烷基,则m和n不都是0;
- [0102] (b) 如果R₅是氢,m是0且n是1,则R₄不是卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;
- [0103] (c) 如果R₅是C₁₋₄烷基,m是0且n是1,则R₄不是卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基或二氟甲氧基;
- [0104] (d) 如果R₅是氢,m是0且n是2,则R₄不是卤基、C₁₋₄烷氧基或者二氟甲氧基;并且
- [0105] (e) 如果R₅是C₁₋₄烷基,m是0且n是2,则R₄不是卤基、C₁₋₄烷基、三氟甲基、二氟甲氧基

或C₁₋₄烷氧基。

[0106] 本发明的另一方面提供一种化合物,其为(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

[0107] 本发明的另一方面提供一种化合物,其为(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

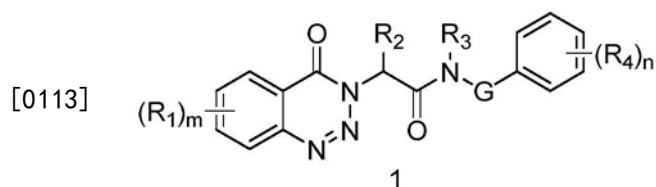
[0108] 本发明的另一方面提供一种化合物,其为(S)-2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

[0109] 本发明的另一方面提供一种化合物,其为(S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

[0110] 本发明的另一方面提供包含如前述段落中定义的化合物或药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0111] 本发明的另一方面提供用作药物的如前述段落中定义的化合物或药学上可接受的盐。

[0112] 本发明的另一方面提供用作药物的式1化合物,



[0114] 或其药学上可接受的盐,其用作药物,其中:

[0115] m选自0、1和2;

[0116] n选自0、1和2;

[0117] 每个R₁独立地选自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组;

[0118] R₂选自由氢和C₁₋₄烷基组成的组;

[0119] R₃选自由氢和甲基组成的组;

[0120] 每个R₄独立地选自由氰基、卤基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组;

[0121] G选自由-CHR₅-、-CHR₅-CH₂-和-CH₂-CHR₅-组成的组;并且

[0122] R₅选自由氢、三氟甲基和C₁₋₄烷基组成的组。

[0123] 本发明的另一方面提供如前述段落中定义的化合物或药学上可接受的盐,其用于治疗选自精神分裂症、孤独症谱系障碍、睡眠障碍、抑郁症、双相障碍、认知损伤、注意力缺陷多动症、创伤后应激障碍、药物滥用、药物成瘾、进食障碍、强迫症、焦虑症、疼痛和纤维肌痛组成的组的疾病、病症或病状。

[0124] 本发明的另一方面提供治疗受试者的与GPR139相关的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用有效量的如前述段落中定义的化合物或药学上可接受的盐。

[0125] 本发明的另一方面提供治疗受试者的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用有效量的如前述段落中定义的化合物或药学上可接受的盐,其中所述疾病、病症或病状选自精神分裂症、孤独症谱系障碍、睡眠障碍、抑郁症、双相障碍、认知损伤、注意力缺陷多动症、创伤后应激障碍、药物滥用、药物成瘾、进食障碍、强迫症、焦虑症、疼痛和纤维肌痛

组成的组。

[0126] 本发明的另一方面提供如前述段落中定义的化合物或药学上可接受的盐制造用于治疗与GPR139相关的疾病、病症或病状的药物的用途。

[0127] 本发明的另一方面提供包含如前述段落中定义的化合物或药学上可接受的盐和至少一种另外的药理学活性剂的组合。

[0128] 本发明的另一方面提供制备GPR139激动剂及其中间体的方法。

[0129] 发明详述

[0130] 术语“C₁₋₄烷基”是指一至四个碳原子的直链或支链烷基链。

[0131] 术语“C₁₋₄烷氧基”是指通过氧原子连接的C₁₋₄烷基。

[0132] 术语“卤素”和“卤基”是指氯、氟、溴或碘。

[0133] 术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的有机酸和碱或无机酸和碱的盐,并且包括在Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) 中描述的那些盐。一个实例是盐酸盐。

[0134] 术语“氨基”是指-NH₂。

[0135] 术语“激动剂”是指完全激动剂和部分激动剂二者和其它激动剂。

[0136] 术语“基本上对映体纯”是指给定的立体中心的大于90%的对映体纯度。因此,术语“基本上对映体纯”是指大于80% ee (对映体过量)。对于以立体异构体存在的化合物,这种立体异构体在立体中心处可以基本上对映体纯,或者优选地可以具有大于97%对映体纯度,或更优选地具有大于99%对映体纯度。

[0137] 技术人员将理解某些本发明的化合物可以以异构体存在。本发明的化合物的所有立体异构体,包括任何比例的几何异构体、对映异构体和非对映异构体都被认为在本发明的范围内。

[0138] 技术人员将理解某些本发明的化合物可以以互变异构体存在。本发明的化合物的所有互变异构形式被预期在本发明的范围内。

[0139] 本发明的化合物还包括所有同位素变型,其中至少一个原子被具有相同原子序数,但原子质量与自然界中最常见的原子质量不同的原子代替。

[0140] 术语“本发明的所述化合物”和“本发明的一种化合物”等包括式1、式2、式3的实施方案和由本文所述的式1、2和3所涵盖的其它更具体的实施方案、本文所述的每种示例性化合物和这些实施方案中的每一个的药学上可接受的盐。

[0141] 以下提供本发明的化合物的其它实施方案:

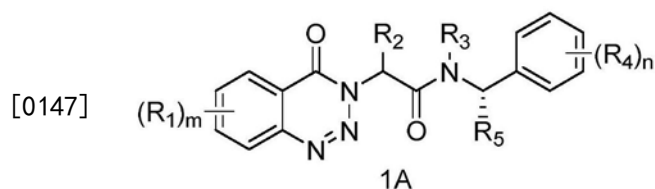
[0142] (1a) 一个实施方案涉及式1的化合物,其中G为

[0143] -CHR₅-。

[0144] (1b) 一个实施方案涉及式1和实施方案(1a)的化合物其中R₅是C₁₋₄烷基。

[0145] (1c) 一个实施方案涉及式1和实施方案(1a)的化合物其中R₅是甲基。

[0146] (1d) 一个实施方案涉及式1和实施方案(1b)和(1c)的化合物其中所述化合物基本上对映体纯并且具有由式1A表示的立体化学构型,



[0148] (1e) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c) 和 (1d) 的化合物其中R₂是氢。

[0149] (1f) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d) 和 (1e) 的化合物其中R₃是氢。

[0150] (1g) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1e) 和 (1f) 的化合物其中m是0。

[0151] (1h) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1f) 和 (1g) 的化合物其中n是0。

[0152] (1i) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1f) 和 (1g) 的化合物其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

[0153] (1j) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1f) 和 (1g) 的化合物其中n是1并且R₄选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组。

[0154] (1k) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1f) 和 (1g) 的化合物其中n是1并且R₄选自由氰基、羟基、氨基、氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

[0155] (1l) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1f) 和 (1g) 的化合物其中n是1并且R₄是三氟甲氧基。

[0156] (1m) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1f) 和 (1g) 的化合物其中n是2。

[0157] (1n) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1f) 和 (1g) 的化合物其中n是2并且R₄每次出现时独立地选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

[0158] (1o) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1f) 和 (1g) 的化合物其中n是2并且R₄每次出现时独立地选自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组。

[0159] (1p) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1f) 和 (1g) 的化合物其中n是2并且R₄每次出现时独立地选自由氰基、羟基、氨基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

[0160] (1q) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1f) 和 (1g) 的化合物其中n是2并且R₄每次出现时独立地选自由三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

[0161] (1r) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d) 和 (1f) 的化合物其中m是1。

[0162] (1s) 一个实施方案涉及式1和实施方案 (1a)、(1b)、(1c)、(1d) 和 (1f) 的化合物其

中m是1并且R₁选自自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组。

[0163] (1t) 一个实施方案涉及式1和实施方案(1a)、(1b)、(1c)、(1d)和(1f)的化合物其中m是1并且R₁选自自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和三氟甲基组成的组。

[0164] (1u) 一个实施方案涉及式1和实施方案(1r)、(1s)和(1t)的化合物其中n是0。

[0165] (1v) 一个实施方案涉及式1和实施方案(1r)、(1s)和(1t)的化合物其中n是1并且R₄选自自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

[0166] (1w) 一个实施方案涉及式1和实施方案(1r)、(1s)和(1t)的化合物其中n是1并且R₄选自自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组。

[0167] (1x) 一个实施方案涉及式1和实施方案(1a)、(1b)、(1c)、(1d)和(1f)的化合物其中m是2。

[0168] (1y) 一个实施方案涉及式1和实施方案(1x)的化合物其中n是1并且R₄选自自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

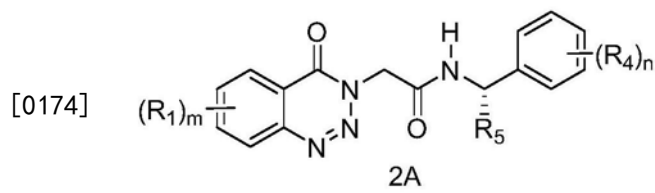
[0169] (1z) 一个实施方案涉及式1和实施方案(1x)的化合物其中n是2。

[0170] (2a) 一个实施方案涉及式2的化合物其中R₅是C₁₋₄烷基。

[0171] (2b) 一个实施方案涉及式2的化合物其中R₅选自自由甲基、乙基和异丙基组成的组。

[0172] (2c) 一个实施方案涉及式2的化合物其中R₅是甲基。

[0173] (2d) 一个实施方案涉及式2和实施方案(2a)、(2b)和(2c)的化合物其中所述化合物基本上对映体纯并且具有由式2A所表示的立体化学构型，



[0175] (2e) 一个实施方案涉及式2和实施方案(2a)、(2b)、(2c)和(2d)的化合物其中m是0。

[0176] (2f) 一个实施方案涉及实施方案(2a)、(2b)、(2c)、(2d)和(2e)的化合物其中n是1并且R₄是三氟甲氧基。

[0177] (2j) 一个实施方案涉及实施方案(2a)、(2b)、(2c)、(2d)和(2e)的化合物其中n是2并且R₄每次出现时独立地选自自由三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

[0178] (2k) 一个实施方案涉及式2和实施方案(2a)、(2b)、(2c)和(2d)的化合物其中m是1。

[0179] (2l) 一个实施方案涉及式2和实施方案(2a)、(2b)、(2c)和(2d)的化合物其中m是2。

[0180] (2m) 一个实施方案涉及式2和实施方案(2a)、(2b)、(2c)和(2d)的化合物其中m是1并且R₁选自自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组。

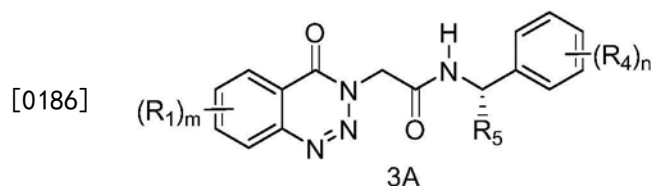
[0181] (2n) 一个实施方案涉及式2和实施方案(2a)、(2b)、(2c)和(2d)的化合物其中m是1并且R₁选自自由卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和三氟甲基组成的组。

[0182] (3a) 一个实施方案涉及式3的化合物其中R₅是C₁₋₄烷基。

[0183] (3b) 一个实施方案涉及式3的化合物其中R₅选自自由甲基、乙基和异丙基组成的组。

[0184] (3c) 一个实施方案涉及式3的化合物其中R₅是甲基。

[0185] (3d) 一个实施方案涉及式3和实施方案(3a)、(3b)和(3c)的化合物其中所述化合物基本上对映体纯并且具有由式3A表示的立体化学构型：



[0187] (3e) 一个实施方案涉及式3和实施方案(3a)、(3b)、(3c)和(3d)的化合物其中m是0。

[0188] (3f) 一个实施方案涉及式3和实施方案(3a)、(3b)、(3c)、(3d)和(3e)的化合物其中R₅是氢。

[0189] (3g) 一个实施方案涉及实施方案(3f)的化合物其中n是1并且R₄选自由氰基、羟基、氨基和氟甲氧基组成的组。

[0190] (3h) 一个实施方案涉及实施方案(3f)的化合物其中n是2并且R₄每次出现时独立地选自由氰基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

[0191] (3i) 一个实施方案涉及实施方案(3f)的化合物其中n是2并且R₄每次出现时独立地选自由C₁₋₄烷基、氟甲氧基和三氟甲氧基组成的组。

[0192] (3j) 一个实施方案涉及实施方案(3f)的化合物其中n是2并且R₄每次出现时独立地选自由C₁₋₄烷基和三氟甲氧基组成的组。

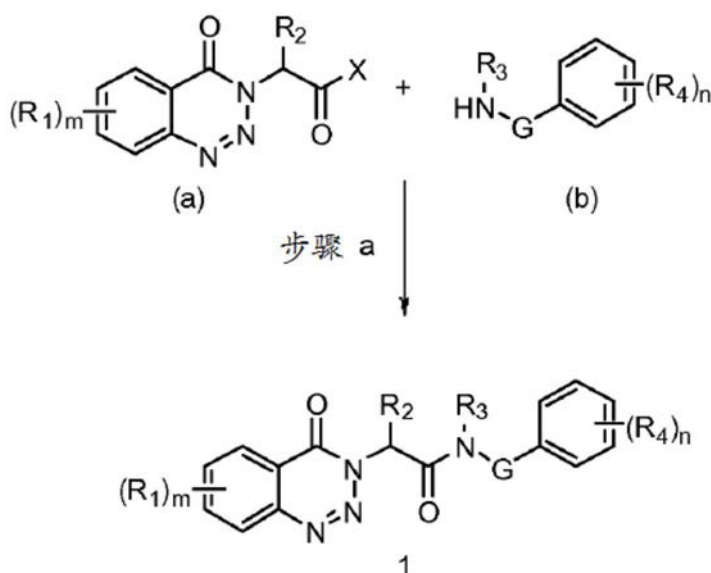
[0193] (3k) 一个实施方案涉及式3和实施方案(3a)、(3b)、(3c)、(3d)和(3e)的化合物其中m是2。

[0194] 另一个实施方案涉及上述实施方案中的每一个,具体地式1、式2、式3、实施方案(1a)–(1z)、实施方案(2a)–(2n)和实施方案(3a)–(3k)的药学上可接受的盐。

[0195] 另一个实施方案涉及每个示例性化合物的药学上可接受的盐。

[0196] 本发明的化合物可以通过多种方法制备,其中一些方法如下所述。除非另有说明,否则所有取代基如前所定义。应理解,式2和3由式1涵盖,并且下列用于制备式1化合物的一般程序也适用于制备式2和3的化合物。各步骤的产物可通过常规方法(包括萃取、蒸发、沉淀、色谱、过滤、研磨、结晶等)回收。该程序可能需要保护某些基团,例如羟基、氨基或羧基,以使不需要的反应减至最少。保护基团的选择、使用和除去是公知的并且被理解为标准实践,例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,在Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991)中。还显而易见的是,具体的立体异构体可以通过使用基本上对映体纯的起始原料的立体有择合成或通过色谱、重结晶(有或没有助剂)或其它手段分离异构体来制备。

[0197] 方案A



[0198]

[0199] 方案A步骤a描述适当的式(a)的化合物与适当的式(b)的化合物的酰胺形成反应,得到式1的化合物。适当的式(a)的化合物是这样一种化合物,其中 R_1 、 R_2 和 m 如在式1的最终化合物中所需或者产生如在式1的最终产物中所需的 R_1 和 R_2 ,并且 X 是羟基或离去基团,如卤基(特别是氯)或咪唑基、活化部分、另一种羧酸(如甲酸、乙酸)的混合酸酐,或代表由两种式(a)的化合物形成的对称酸酐的另一部分。适当的式(b)的化合物是这样一种化合物,其中 R_3 、 R_4 、 G 和 n 如在式1的最终化合物中所需或者产生如在式1的最终产物中所需的 R_3 和 R_4 。式(a)和(b)的化合物通过本领域熟知和类似于本文具体提供的程序的程序容易地制备。

[0200] 例如,可以使用标准酰胺形成条件,例如使用偶联剂的那些条件,包括用于肽偶联的那些偶联剂,例如2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐甲胺(methanaminium)(HATU)、二环己基碳二亚胺(DCC)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。如果必需或需要,可以使用诸如4-(二甲基氨基)吡啶、1-羟基苯并三唑等添加剂来促进反应。这样的反应通常使用碱(如N-甲基吗啉或三乙胺)在各种合适的溶剂(如DCM、DMF、NMP、二甲基乙酰胺、THF等)中进行。这种酰胺形成反应在本领域中是很好明白和理解的。

[0201] 本领域普通技术人员将认识到,方案A中的化合物可以以各种方式进行制备以得到式1的化合物。这种反应包括水解、氧化、还原、烷基化、酰胺化、磺化等。

[0202] 此外,在任选的步骤(未示出)中,具有酸性或碱性基团的式1的化合物可以通过本领域熟知和理解的方法转化为药学上可接受的盐。

[0203] 以下实施例旨在是说明性和非限制性的,并且表示本发明的具体实施方案。

[0204] 获得以下实施例中的许多化合物的质子核磁共振(NMR)光谱。特征性化学位移(δ)由四甲基硅烷低场(downfield)以每百万份给出,使用常规缩写来指定主峰,包括s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)和br(宽峰)。以下缩写用于常见溶剂:CDCl₃(氘代氯仿)、DMSO-d₆(氘代二甲基亚砜)和CD₃OD(氘代甲醇或甲醇-d₄)。使用电喷雾电离(ESI)或大气压化学电离记录质谱。

[0205] 以下实施例在合适的容器中进行,并且通常被搅拌。如果指出,则某些制备和实施例的产物通过质谱引发的HPLC(mass-triggered HPLC)纯化。如果指出,所述制备和实施例的产物通过以下方法纯化:HPLC方法A:泵:Shimadzu LC-8A;UV/Vis:SPD-20A;软件:

LCsolution。使用Phenomenex **Gemini®** C18, 5 μ m, ID 30 $\times$ 100mm柱,并用ACN(含有0.035% TFA)和水(含有0.005% TFA)梯度洗脱。使用10%至100%ACN梯度,除非另有说明。SFC纯化: Multigram II Berger SFC;使用ChiralPak AD-H(5 μ m, 21 $\times$ 150mm)柱并用液体CO₂和异丙醇梯度洗脱。通过色谱分离后,除去溶剂,并通过蒸发含有级分的产物(例如GeneVacTM),旋转蒸发器,抽真空瓶,冷冻干燥等获得产物。

[0206] 除非另有说明,否则如本文所用的术语具有其使用常规缩写,例如:室温(RT)、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(IPA)、乙腈(MeCN或AcCN)、四氢呋喃(THF)、乙酸乙酯(EtOAc)、二氯甲烷(DCM)、二甲基亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、盐酸(HCl)、二异丙基乙胺(DIEA或DIPEA)、羟基苯并三唑(HOBT)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳酸酯(EDC)等。

[0207] 制备1:2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸

[0208] 向6-氟-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(1g, 5.52mmol)在水(7.9mL)中的悬浮液中加入2-氨基乙酸(0.456g, 6.07mmol)和三乙胺(0.84mL, 6.07mmol)在水(3mL)中的溶液。将反应混合物在40 $^{\circ}$ C下搅拌1h然后冷却至0 $^{\circ}$ C。缓慢加入浓HCl(2.8mL, 33.1mmol)和亚硝酸钠(0.476g, 6.90mmol)。将混合物经1h温至室温然后过滤并用水洗涤以产生呈灰白色固体的标题化合物(1.103g, 90%)。

[0209] 制备2:2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸

[0210] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用8-氟-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(106mg, 43%)。

[0211] 制备3:2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸

[0212] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用5-氟-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(64mg, 26%)。

[0213] 制备4:2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸

[0214] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用6-甲氧基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(74mg, 30%)。

[0215] 制备5:2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸

[0216] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用6-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(172mg, 71%)。

[0217] 制备6:2-(7-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸

[0218] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用7-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(204mg, 84%)。

[0219] 制备7:2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸

[0220] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用8-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈黄色固体的标题化合物(167mg, 69%)。

[0221] 制备8:2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸

[0222] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用8-甲氧基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(98mg, 40%)。

[0223] 制备9:2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸

[0224] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用6-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(91mg, 37%)。

- [0225] 制备10:2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸
- [0226] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用6,8-二氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(180mg,76%)。
- [0227] 制备11:2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸
- [0228] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用8-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(65mg,26%)。
- [0229] 制备12:2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸
- [0230] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用7-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈灰白色固体的标题化合物(81mg,33%)。
- [0231] 制备13:2-(5-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸
- [0232] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用5-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(71mg,29%)。
- [0233] 制备14:2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸
- [0234] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用7-甲氧基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(236mg,78%)。
- [0235] 制备15:2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸
- [0236] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用6-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(153mg,65%)。
- [0237] 制备16:2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸
- [0238] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用5-甲氧基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(42mg,14%)。
- [0239] 制备17:2-(6,8-二甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸
- [0240] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用6,8-二甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈棕褐色固体的标题化合物(185mg,76%)。
- [0241] 制备18:2-(8-氟-6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸
- [0242] 将标题化合物以与制备1类似的方式使用8-氟-6-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮进行制备以得到呈灰色固体的标题化合物(486mg,80%)。
- [0243] 制备19:2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d]吡嗪-6(7H)-基)乙酸
- [0244] 在室温下向氯化酮(II)(13.49g,100mmol)和亚硝酸叔丁酯(10mL,50.2mmol)在EtOH:MeOH(252mL,20:1)中的溶液中加入2-氨基-4,5-二甲基噻吩-3-羧酸乙酯(10g,50.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物倾入水中并用EtOAc萃取(3x)。将有机层干燥、过滤并浓缩。通过用EtOAc中的己烷(100:1-50:1)洗脱的快速柱色谱纯化以得到呈油状物的4,5-二甲基噻吩-3-羧酸乙酯(8g,87%)。
- [0245] 在0℃下向THF(200mL)的搅拌溶液中分批加入LiAlH₄(7.42g,195mmol)。然后,向悬浮液中加入4,5-二甲基噻吩-3-羧酸乙酯(12g,65.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后,向混合物中依次逐滴加入水(8mL)、15%NaOH溶液(8mL)和另外的水(24mL)。过滤,然后通过用EtOAc中的己烷(50:1-30:1)洗脱的快速柱色谱纯化提供呈油状物的(4,5-二甲基噻吩-3-基)甲醇(8.0g,86%)。
- [0246] 在室温下向(4,5-二甲基噻吩-3-基)甲醇(4g,25.3mmol)在THF(60mL)中的溶液中

加入NBS (4.51g, 25.3mmol)。将混合物在室温下搅拌1h然后在K₂CO₃ (水溶液) 和EtOAc之间分配。将有机层干燥、过滤并浓缩以得到呈油状物的(2-溴-4,5-二甲基噻吩-3-基) 甲醇, 其不经进一步纯化而使用(5.2g, 93%)。

[0247] 在室温下向(2-溴-4,5-二甲基噻吩-3-基) 甲醇(6g, 27.1mmol) 在MeOH(100mL) 中的溶液中加入PdCl₂(dppf) (3.97g, 5.43mmol) 和TEA(18.9mL, 136mmol)。在80℃下在CO气氛下(50psi) 将混合物搅拌48h。将反应混合物用MeOH稀释, 过滤并浓缩以得到粗产物, 其通过用EtOAc中的己烷(10:1-5:1) 洗脱的柱纯化以得到呈白色固体的3-(羟基甲基)-4,5-二甲基噻吩-2-羧酸甲酯(4g, 74%)。

[0248] 在室温下向3-(羟基甲基)-4,5-二甲基噻吩-2-羧酸甲酯(2.8g, 13.98mmol) 在DCM(40mL) 中的溶液中加入氧化锰(IV) (12.16g, 140mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌16小时。将混合物用DCM稀释, 过滤并浓缩以提供呈固体的3-甲酰基-4,5-二甲基噻吩-2-羧酸甲酯(1.6g, 8.07mmol, 58%) 其不经进一步纯化而使用。

[0249] 在室温下向3-甲酰基-4,5-二甲基噻吩-2-羧酸甲酯(2.8g, 14.12mmol) 在EtOH(5mL) 中的溶液中加入85%-水合肼(1.6mL, 28.2mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4h然后冷却至室温。过滤提供呈白色固体的2,3-二甲基噻吩并[2,3-d] 呋喃-7(6H)-酮(1.2g, 47%)。

[0250] 在室温下向2,3-二甲基噻吩并[2,3-d] 呋喃-7(6H)-酮(1.7g, 9.43mmol) 和K₂CO₃(2.61g, 18.87mmol) 在MeCN(50mL) 中的悬浮液中加入2-溴乙酸乙酯(1.0mL, 9.43mmol)。将混合物在80℃下加热16小时。将混合物倾入水中并用EtOAc萃取。将有机层干燥、过滤并浓缩以得到粗产物, 所述粗产物通过用EtOAc中的己烷(10:1-5:1) 洗脱的快速色谱法纯化以提供呈白色固体的2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d] 呋喃-6(7H)-基) 乙酸乙酯(1.5g, 60%产率)。

[0251] 在室温下向2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d] 呋喃-6(7H)-基) 乙酸乙酯(1.5g, 5.63mmol) 在MeOH(30mL) 中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(7mL)。将混合物在室温下搅拌2h然后除去溶剂并将残余物用水稀释并用HCl(4M) 酸化至pH=2-3。过滤提供呈白色固体的标题化合物(1.2g, 89%)。

[0252] 制备20: (S)-1-(2-氟-4-(三氟甲氧基) 苯基) 乙胺

[0253] 在-78℃下向1-溴-2-氟-4-(三氟甲氧基) 苯(2.13g, 8.22mmol) 在二乙醚(16.5mL) 中的溶液中逐滴加入正丁基锂(6.17mL, 9.87mmol)。将反应搅拌30分钟然后逐滴加入N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(1.272g, 12.34mmol)。在-78℃下将反应搅拌5分钟然后温至室温并搅拌30分钟。将溶液用饱和NH₄Cl淬灭, 用EtOAc萃取, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过用庚烷中的10%EtOAc洗脱的快速硅胶色谱纯化提供呈澄清油状物的1-(2-氟-4-(三氟甲氧基) 苯基) 乙酮(1.118g, 61%)。

[0254] 在室温下将1-(2-氟-4-(三氟甲氧基) 苯基) 乙酮(500mg, 2.251mmol) 加到(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(227mg, 1.876mmol) 和四乙氧基钛(1007mg, 3.75mmol, 85%) 在THF(3.8mL) 中的溶液中。将溶液在75℃下搅拌6小时并冷却至室温。然后在冰浴中将溶液冷却至-60℃并在-60℃下逐滴加到NaBH₄(284mg, 7.50mmol) 在THF(2mL) 中的悬浮液中。在冰浴中将混合物温至0℃, 然后逐滴加入甲醇(1mL) 直到不再发生气体逸出。将溶液温至室温并加到等体积的饱和NaCl溶液中。通过Celite™滤掉沉淀物并用EtOAc冲洗湿滤饼。将饱和

NaCl溶液加到滤液中并将溶液用EtOAc (3x 50mL) 萃取。将合并的有机级分经无水MgSO₄干燥并在减压下浓缩。通过用庚烷中的40-80%EtOAc洗脱的快速硅胶色谱纯化提供呈澄清油状物的(S)-N-((S)-1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(304mg, 50%)。

[0255] 向含有(S)-N-((S)-1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(350mg, 1.069mmol)的烧瓶中加入HCl (1.337mL, 5.35mmol, 4M在二噁烷中)和甲醇(2mL)。在室温下将混合物搅拌30min然后在减压下浓缩以提供呈灰白色固体的呈其HCl盐形式的标题化合物(245mg, 88%)。

[0256] 制备21: (S)-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)丙-2-胺

[0257] 在70℃下将1-(4-氯-2-甲氧基苯基)丙-2-酮(2.7g, 13.59mmol)、(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.28g, 35.3mmol)和四乙氧基钛(4.0g, 17.65mmol)在THF(120mL)中的溶液搅拌12h。反应混合物用饱和NaHCO₃(50mL)淬灭并经Celite™垫过滤。将滤液浓缩, 用H₂O(50mL)稀释并用EtOAc (2x 50mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。通过用EtOAc中的石油醚(100:1至10:1)洗脱的快速柱色谱纯化提供呈油状物的(S,Z)-N-(1-(4-氯-2-甲氧基苯基)丙-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.8g, 68%)。

[0258] 在0℃下向(S,Z)-N-(1-(4-氯-2-甲氧基苯基)丙-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.3g, 10.93mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入NaBH₄(0.620g, 16.40mmol)。将混合物温至室温并搅拌2h。用H₂O(20mL)稀释反应混合物并用EtOAc (2x 20mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩以产生粗产物。通过用EtOAc中的石油醚(100:1至10:1)洗脱的快速柱色谱纯化提供呈油状物的(S)-N-((R)-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(430mg, 13%产率)。

[0259] 在0℃下向(S)-N-((S)-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.6g, 5.27mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入氯化氢(10.5mL, 42.1mmol, 4M在MeOH中), 然后将混合物温至室温保持30min。将所得固体通过过滤收集以提供呈白色固体的呈其HCl盐形式的标题化合物(1.2g, 97%)。

[0260] 制备22: (S)-1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-胺

[0261] 向1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-酮(4g, 20.14mmol)在THF(160mL)中的溶液中加入(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(7.32g, 60.4mmol)和四乙氧基钛(6.89g, 30.2mmol), 并将所得混合物在70℃下搅拌12h。将反应混合物倾入水中并用EtOAc萃取(3x)。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过用EtOAc中的石油醚(10:1至2:1)洗脱的快速柱色谱纯化提供呈黄色油状物的(R,Z)-N-(1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.4g, 72%)。

[0262] 在-78℃下向(S,Z)-N-(1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0g, 3.31mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入NaBH₄(0.188g, 4.97mmol)。将反应物温至室温并搅拌12h。用H₂O(40mL)稀释反应混合物并用EtOAc (2x 30mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过用EtOAc中的石油醚(20:1至1:1)洗脱的快速柱色谱纯化提供呈白色固体的(S)-N-((S)-1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(560mg, 56%产率)。

[0263] 在0℃下向(S)-N-((S)-1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

胺(470mg, 1.547mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入氯化氢(3.1mL, 12.37mmol, 4M), 并将混合物温至室温保持30min。将所得固体通过过滤收集以提供呈白色固体的呈其HCl盐形式的标题化合物(360mg, 99%产率)。

[0264] 制备23: (S)-N-(1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d]呋喃-6(7H)-基)乙酰胺

[0265] 将标题化合物以与制备2类似的方式使用2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d]呋喃-6(7H)-基)乙酸和(S)-1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-胺、HCl进行制备以得到呈白色固体的标题化合物(26.7mg, 76%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.04(d, J=6.8Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.70-2.80(m, 2H), 3.75(s, 3H), 4.01(dt, J=14.4, 7.0Hz, 1H), 4.64-4.74(m, 2H), 6.86(dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 6.96-7.00(m, 1H), 7.23(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(d, J=8.3Hz, 1H), 8.32-8.36(m, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 420.2, 422.1。

[0266] 制备24: (S)-N-(1-(2-氯-4-羟基苯基)丙-2-基)-2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d]呋喃-6(7H)-基)乙酰胺

[0267] 向(S)-N-(1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d]呋喃-6(7H)-基)乙酰胺(200mg, 0.476mmol)在DCM(4.8mL)中的0℃溶液中加入BBr₃(2.3mL, 2.381mmol, 1M在DCM中)。搅拌10min后, 移除冰浴并继续在室温下搅拌1h。将饱和NaHCO₃(5mL)加入反应混合物中并继续搅拌30min。分离有机层, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过用庚烷中的70-100%EtOAc洗脱的快速柱色谱纯化提供呈灰白色固体的标题化合物(20mg, 10%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.03(d, J=6.8Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.52(d, J=1.0Hz, 3H), 2.62-2.78(m, 2H), 3.93-4.04(m, 1H), 4.64-4.76(m, 2H), 6.67(dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 6.78(d, J=2.4Hz, 1H), 7.10(d, J=8.3Hz, 1H), 8.06(d, J=7.8Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.57-8.59(m, 1H), 9.67(s, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 406.1。标题化合物可容易地与³H₃CI或其它类似试剂反应以得到(S)-N-(1-(2-氯-4-[³H]₃甲氧基苯基)丙-2-基)-2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d]呋喃-6(7H)-基)乙酰胺。

[0268] 制备: 25: (S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-胺盐酸盐

[0269] 向4-(三氟甲氧基)苯甲醛(2mL, 14.0mmol)在DCM中的混合物中加入(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.55g, 21.0mmol)和硫酸铜(II)(3.35g, 21.0mmol)。将溶液在75℃下搅拌18小时。向混合物中加入水、DCM和Celite™。搅拌10min后, 将混合物通过Celite™过滤并用DCM洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩并通过快速色谱(5-10%EtOAc:庚烷)纯化残余物以得到呈无色油状物的(S,E)-2-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)亚苄基)丙烷-2-亚磺酰胺(3.0g, 73%)。

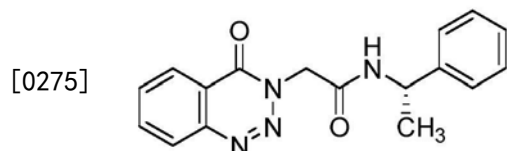
[0270] 将(S,E)-2-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)亚苄基)丙烷-2-亚磺酰胺(1g, 3.4mmol)并入到THF(10mL)中并在氮气下冷却至-78℃。逐滴加入乙基氯化镁(8.5mL, 8.5mmol)。在-78℃下搅拌1小时后, 加入饱和氯化铵溶液并将混合物温至0℃然后用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥、过滤并浓缩。通过快速色谱法纯化提供呈灰白色固体的(S)-2-甲基-N-((S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺(740mg, 67%)。

[0271] 向(S)-2-甲基-N-((S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺(740mg, 2.3mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入氯化氢(0.572mL, 2.3mmol)。将反应物在室温下搅拌18h。在减压下除去溶剂以提供标题化合物(580mg, 99%)。

[0272] 制备26: (S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙-1-胺盐酸盐

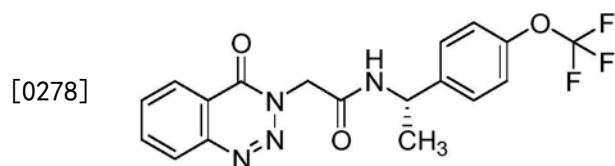
[0273] 将标题化合物以与制备25类似的方式使用4-(三氟甲基)苯甲醛进行制备以得到呈灰白色固体的标题化合物(570mg, 99%)。

[0274] 实施例1: (S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-苯基乙基)乙酰胺



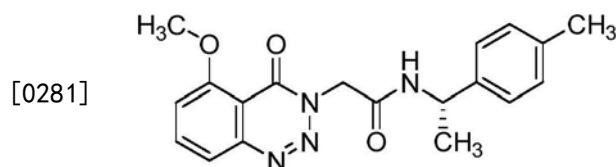
[0276] 向含有2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸(15mg, 0.073mmol)、HOBT(16mg, 0.102mmol)和EDC(21mg, 0.110mmol)的小瓶中加入DMF(244μL)。在室温下搅拌5min后,加入(S)-1-苯基乙胺(11μL, 0.088mmol)和DIPEA(64μL, 0.366mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,接着在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱纯化,用庚烷中的0-70%EtOAc洗脱,提供呈白色固体的标题化合物(3.8mg, 17%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.39(d, J=6.8Hz, 3H), 4.91-4.99(m, 1H), 5.08(s, 2H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.31-7.38(m, 4H), 7.92-7.99(m, 1H), 8.12(td, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 8.21-8.28(m, 2H), 8.80(d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺309.9.

[0277] 实施例2: (S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺



[0279] 向含有2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸(15mg, 0.073mmol)、HOBT(15mg, 0.095mmol)和EDC(21mg, 0.110mmol)的小瓶中加入DMF(244μL)。在室温下搅拌5min后,加入(S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺(18mg, 0.088mmol)和DIPEA(64, 0.366mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,接着加入水(5mL)。滤掉固体并用水洗涤以产生呈白色固体的标题化合物(20mg, 71%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.40(d, J=6.8Hz, 3H), 4.98(quin, J=7.1Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 7.33(d, J=7.8Hz, 2H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.93-7.98(m, 1H), 8.09-8.15(m, 1H), 8.21-8.29(m, 2H), 8.85(d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺393.9.

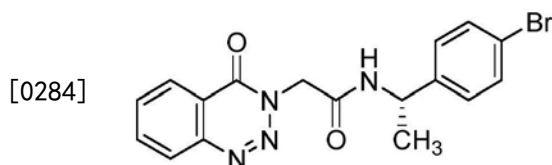
[0280] 实施例3: (S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



[0282] 向含有2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸(20mg, 0.085mmol)、HOBT(17mg, 0.111mmol)和EDC(24mg, 0.128mmol)的小瓶中加入DMF(283μL)。在室温下搅拌5min后,加入(S)-1-(对甲苯基)乙胺(15μL, 0.102mmol)和DIPEA(74μL,

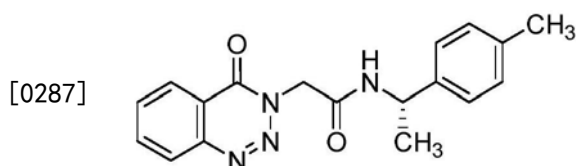
0.425mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,接着加入水(10mL)。滤掉固体并用水洗涤以产生呈白色固体的标题化合物(5mg,0.014mmol,16%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.36(d,J=7.3Hz,3H),2.27(s,3H),3.92(s,3H),4.85-4.93(m,1H),4.96(d,J=1.5Hz,2H),7.13(d,J=7.8Hz,2H),7.21(d,J=8.3Hz,2H),7.44(d,J=7.8Hz,1H),7.65-7.71(m,1H),7.96-8.03(m,1H),8.68(d,J=7.8Hz,1H);ESI-MS m/z[M+H]⁺354.0.

[0283] 实施例4:(S)-N-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



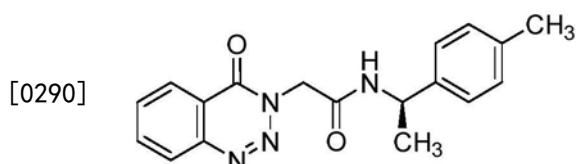
[0285] 向含有2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸(20mg,0.097mmol)、HOBT(21mg,0.136mmol)和EDC(28mg,0.146mmol)的小瓶中加入DMF(325μL)。在室温下搅拌5min后,加入(S)-1-(4-溴苯基)乙胺(17μL,0.117mmol)和DIPEA(85μL,0.487mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时。通过HPLC方法A纯化提供呈白色固体的标题化合物(12mg,33%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.37(d,J=7.3Hz,3H),4.86-4.95(m,1H),5.07(s,2H),7.26-7.32(m,2H),7.49-7.56(m,2H),7.92-7.98(m,1H),8.07-8.15(m,1H),8.21-8.29(m,2H),8.83(d,J=7.8Hz,1H);ESI-MS m/z[M,M+2]⁺386.8,388.8.

[0286] 实施例5:(S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(对甲苯基)乙基)乙酰胺



[0288] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(21mg,88%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.37(d,J=6.8Hz,3H),2.27(s,3H),4.86-4.94(m,1H),5.01-5.11(m,2H),7.14(d,J=7.8Hz,2H),7.22(d,J=8.3Hz,2H),7.95(ddd,J=8.1,7.1,1.5Hz,1H),8.08-8.16(m,1H),8.21-8.29(m,2H),8.74(d,J=8.3Hz,1H);ESI-MS m/z[M+H]⁺323.0.

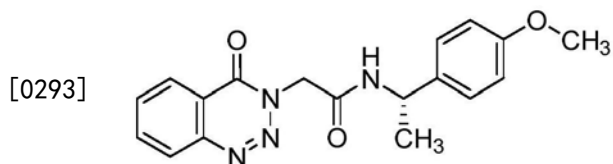
[0289] 实施例6:(R)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(对甲苯基)乙基)乙酰胺



[0291] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(R)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(39.3mg,83%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.37(d,J=7.3Hz,3H),2.28(s,3H),4.86-4.95(m,1H),5.01-5.11(m,2H),7.14(d,J=7.8Hz,2H),7.22(d,J=7.8Hz,2H),7.92-7.98(m,1H),8.09-

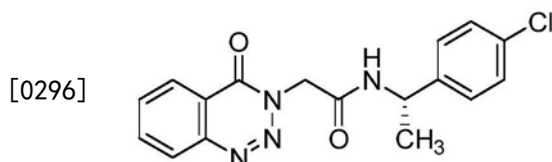
8.15 (m, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.74 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺323.0.

[0292] 实施例7: (S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



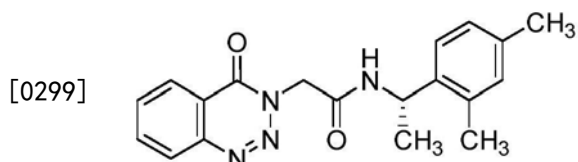
[0294] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(14mg, 58%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=7.3Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.01-5.10 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.07-8.16 (m, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.72 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺339.0.

[0295] 实施例8: (S)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



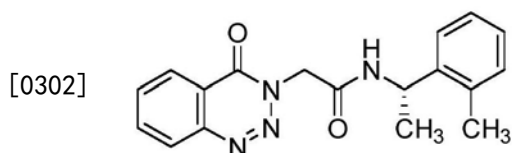
[0297] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-氯苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(10mg, 40%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.38 (d, J=6.8Hz, 3H), 4.93 (quin, J=7.1Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.92-7.98 (m, 1H), 8.12 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.5Hz, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.83 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺342.9, 345.0.

[0298] 实施例9: (S)-N-(1-(2,4-二甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



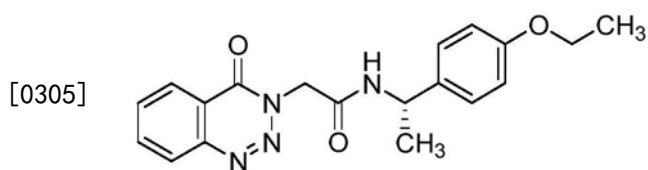
[0300] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2,4-二甲基苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(16.3mg, 66%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.33 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.98-5.08 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 8.20-8.27 (m, 2H), 8.74 (d, J=7.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺337.0.

[0301] 实施例10: (S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-邻甲苯基乙基)乙酰胺



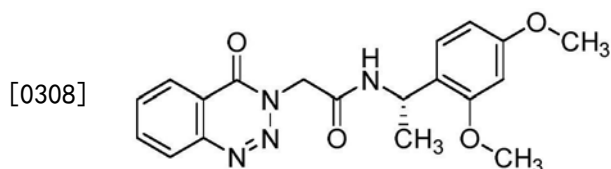
[0303] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(邻甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(1mg, 4%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=7.3Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.05 (d, J=2.4Hz, 2H), 5.09 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 8.11 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.21-8.27 (m, 2H), 8.80 (d, J=7.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺323.0.

[0304] 实施例11: (S)-N-(1-(4-乙氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



[0306] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-乙氧基苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(19.4mg, 75%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.29-1.33 (m, 3H), 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.84-4.93 (m, 1H), 5.01-5.10 (m, 2H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.92-7.99 (m, 1H), 8.08-8.16 (m, 1H), 8.21-8.29 (m, 2H), 8.70 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺353.0.

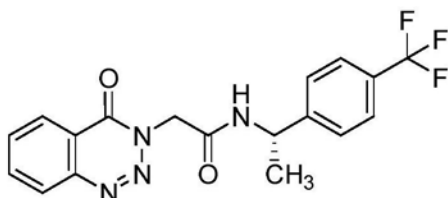
[0307] 实施例12: (S)-N-(1-(2,4-二甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



[0309] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2,4-二甲氧基苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(17.2mg, 64%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.28 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 5.14 (quin, J=7.3Hz, 1H), 6.49-6.53 (m, 2H), 6.49-6.52 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 7.22 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.95 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.11 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.5Hz, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.62 (d, J=8.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+Na]⁺390.9.

[0310] 实施例13: (S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺

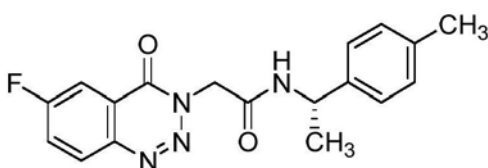
[0311]



[0312] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(81mg, 88%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.40-1.43 (m, 3H), 5.01 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.95 (ddd, J=8.1, 7.1, 1.5Hz, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.91 (d, J=7.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+Na]⁺399.3.

[0313] 实施例14: (S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺

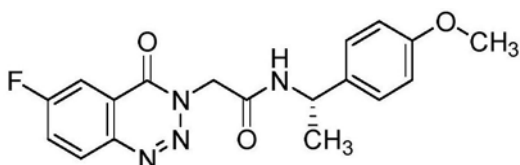
[0314]



[0315] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(23.4mg, 77%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.36 (d, J=7.3Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.10-7.24 (m, 4H), 7.96-8.03 (m, 2H), 8.33-8.39 (m, 1H), 8.73 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺341.0.

[0316] 实施例15: (S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺

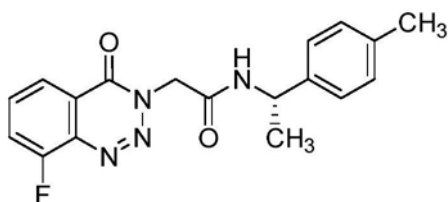
[0317]



[0318] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(18.6mg, 58%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.1Hz, 1H), 5.05 (d, J=1.0Hz, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.96-8.03 (m, 2H), 8.33-8.39 (m, 1H), 8.70 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺357.0.

[0319] 实施例16: (S)-2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺

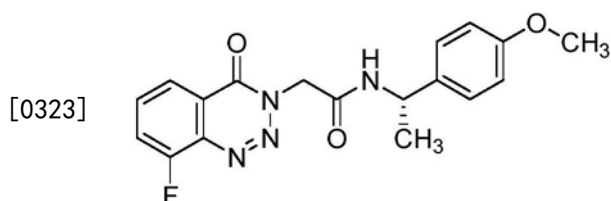
[0320]



[0321] 以与实施例2类似的方式使用2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙

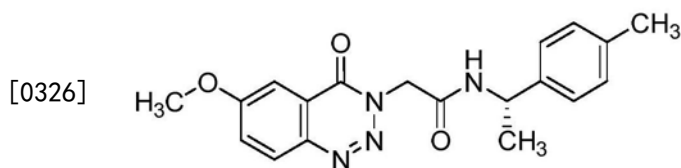
酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈灰白色固体的标题化合物(13.0mg, 43%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=7.3Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.1Hz, 1H), 5.06-5.09 (m, 2H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.91-8.03 (m, 2H), 8.04-8.09 (m, 1H), 8.73 (d, J=8.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺341.0.

[0322] 实施例17: (S)-2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺



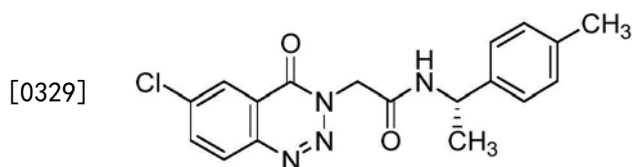
[0324] 以与实施例2类似的方式使用2-(8-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈灰白色固体的标题化合物(22.4mg, 70%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.92-8.03 (m, 2H), 8.06 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 8.70 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺357.0.

[0325] 实施例18: (S)-2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



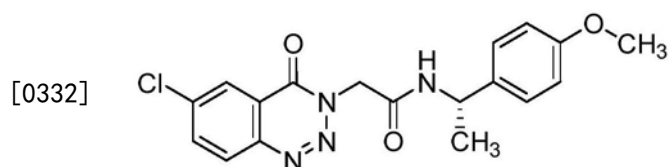
[0327] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈灰白色固体的标题化合物(18.1mg, 60%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.32-1.40 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.3Hz, 1H), 5.03 (d, J=1.5Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 8.17 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.71 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺353.0.

[0328] 实施例19: (S)-2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



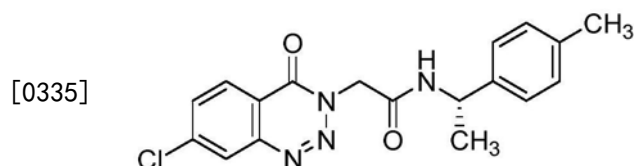
[0330] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈灰白色固体的标题化合物(15.6mg, 52%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=7.3Hz, 3H), 2.25-2.28 (m, 3H), 4.86-4.94 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.73 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺357.0, 358.9.

[0331] 实施例20: (S)-2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺



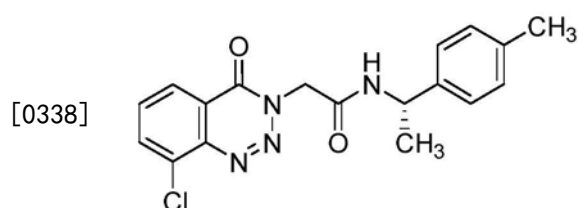
[0333] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈灰白色固体的标题化合物(20.4mg, 66%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.70-3.75 (m, 3H), 4.90 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.05 (d, J=1.0Hz, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.70 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 372.4, 374.9.

[0334] 实施例21: (S)-2-(7-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



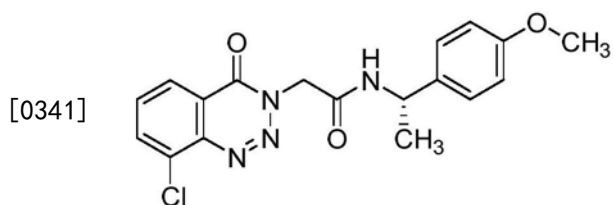
[0336] 以与实施例2类似的方式使用2-(7-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(15.3mg, 51%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.21 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.98 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.73 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 357.0, 358.9.

[0337] 实施例22: (S)-2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



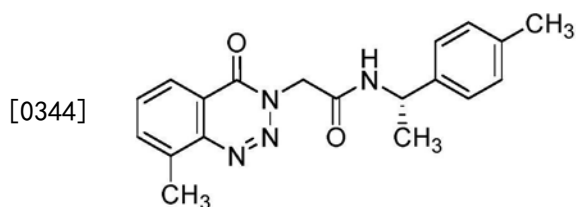
[0339] 以与实施例2类似的方式使用2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈灰白色固体的标题化合物(18.6mg, 63%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.26-2.29 (m, 3H), 4.91 (quin, J=7.1Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.91 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.17-8.26 (m, 2H), 8.73 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 357.0, 358.9.

[0340] 实施例23: (S)-2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺



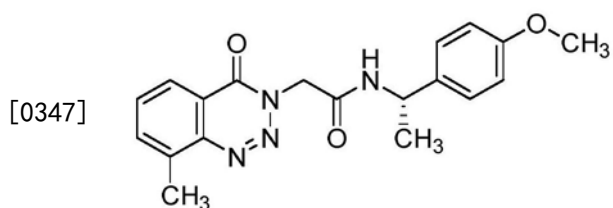
[0342] 以与实施例2类似的方式使用2-(8-氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈灰白色固体的标题化合物(14.2mg, 46%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.71-3.75 (m, 3H), 4.90 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.87-7.94 (m, 1H), 8.22 (ddd, J=18.4, 7.9, 1.5Hz, 2H), 8.70 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 372.9, 374.9.

[0343] 实施例24: (S)-2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



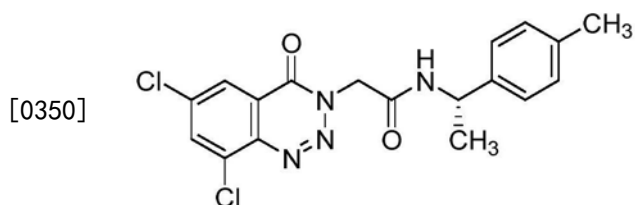
[0345] 以与实施例2类似的方式使用2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(8.0mg, 26%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=7.3Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 4.90 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.05 (d, J=1.5Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 8.04-8.10 (m, 1H), 8.72 (d, J=8.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 337.0.

[0346] 实施例25: (S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



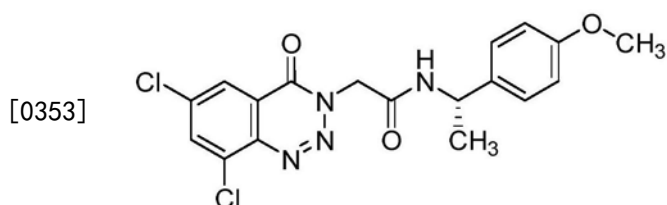
[0348] 以与实施例2类似的方式使用2-(8-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(6.0mg, 19%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=7.3Hz, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 3H), 4.90 (quin, J=7.3Hz, 1H), 5.04 (d, J=2.4Hz, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.94 (dt, J=7.1, 1.3Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.70 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 353.0.

[0349] 实施例26: (S)-2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



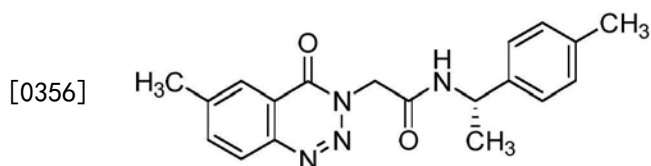
[0351] 以与实施例2类似的方式使用2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(12.1mg, 42%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.86-4.94 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 8.20 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 8.72 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 390.8, 392.9.

[0352] 实施例27: (S)-2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺



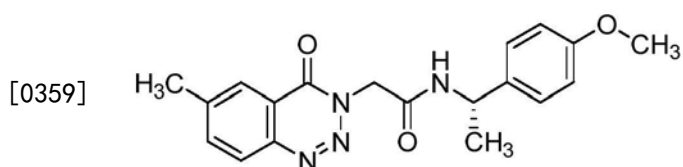
[0354] 以与实施例2类似的方式使用2-(6,8-二氯-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(16.2mg, 55%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.71-3.75 (m, 3H), 4.86-4.93 (m, 1H), 5.07 (d, J=1.0Hz, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 8.18-8.22 (m, 1H), 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.70 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 406.8, 408.8.

[0355] 实施例28: (S)-2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



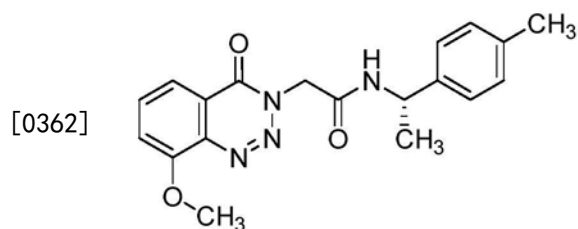
[0357] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(9.1mg, 30%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.90 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.04 (d, J=1.5Hz, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.92 (dd, J=8.3, 1.5Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.71 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 337.1.

[0358] 实施例29: (S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



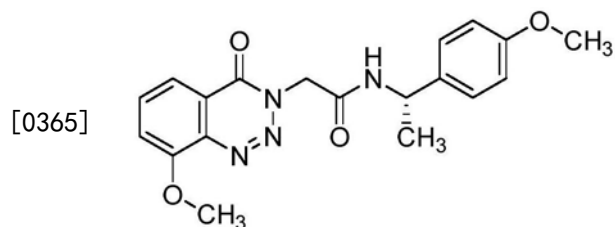
[0360] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈灰白色固体的标题化合物(7.0mg, 22%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.54-2.57 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.89 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.03 (d, J=2.0Hz, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.93 (dd, J=8.3, 1.5Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.69 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺353.0.

[0361] 实施例30: (S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



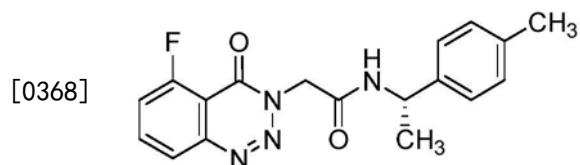
[0363] 以与实施例2类似的方式使用2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(12.3mg, 41%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.26-2.28 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.64 (dd, J=8.3, 1.0Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 8.71 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺353.0.

[0364] 实施例31: (S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺



[0366] 以与实施例2类似的方式使用2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(11.8mg, 38%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.72-3.74 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.89 (quin, J=7.2Hz, 1H), 4.99-5.05 (m, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.64 (dd, J=8.3, 1.0Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 8.68 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺369.0.

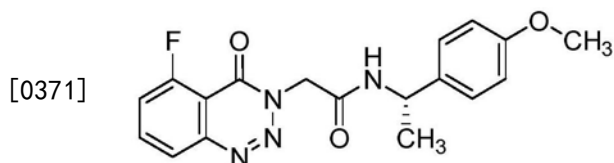
[0367] 实施例32: (S)-2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



[0369] 以与实施例2类似的方式使用2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙

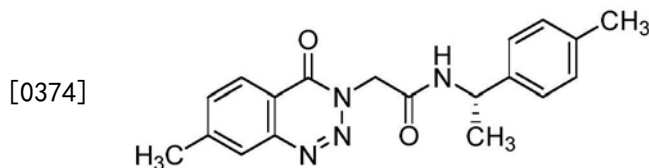
酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(11.3mg, 37%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.24-2.29 (m, 4H), 4.87-4.95 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.71-7.78 (m, 1H), 8.03-8.14 (m, 2H), 8.71 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺341.0.

[0370] 实施例33: (S)-2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺



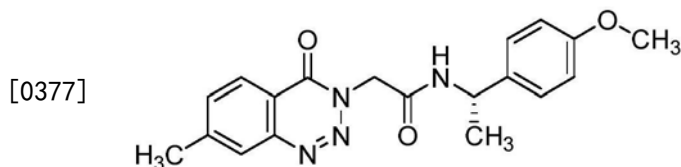
[0372] 以与实施例2类似的方式使用2-(5-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(8.4mg, 26%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.71-3.75 (m, 3H), 4.84-4.95 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.71-7.79 (m, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.69 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺356.9.

[0373] 实施例34: (S)-2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



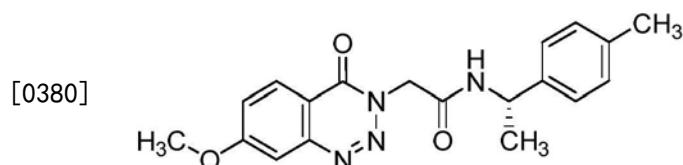
[0375] 以与实施例2类似的方式使用2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(28.2mg, 92%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.90 (t, J=7.3Hz, 1H), 5.04 (d, J=1.0Hz, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.72 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+Na]⁺359.0.

[0376] 实施例35: (S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



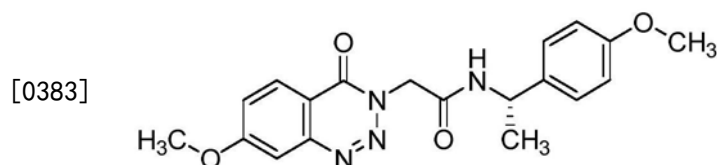
[0378] 以与实施例2类似的方式使用2-(7-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(24.1mg, 75%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 0.00-0.00 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.56-2.59 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.89 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.03 (d, J=2.0Hz, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.66-8.73 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺353.0.

[0379] 实施例36: (S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲基苯基乙基)乙酰胺



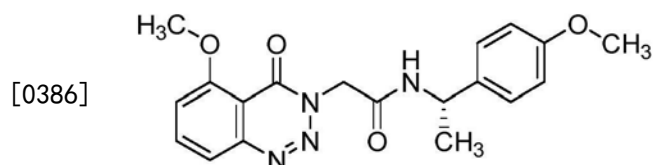
[0381] 以与实施例2类似的方式使用2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(23.3mg, 78%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.32-1.40 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.89 (quin, J=7.3Hz, 1H), 5.03 (d, J=1.0Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.22 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.49 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.72 (d, J=8.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺353.0.

[0382] 实施例37: (S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺



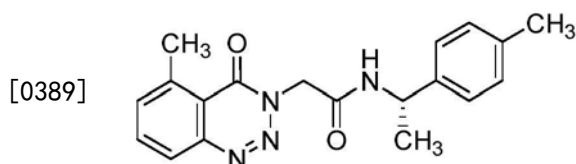
[0384] 以与实施例2类似的方式使用2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(20.6mg, 66%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=7.3Hz, 3H), 3.71-3.74 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.89 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.02 (d, J=1.5Hz, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.11-8.18 (m, 1H), 8.69 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺369.0.

[0385] 实施例38: (S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺



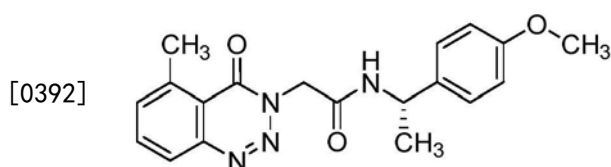
[0387] 以与实施例2类似的方式使用2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(4.2mg, 13%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.70-3.74 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.83-4.92 (m, 1H), 4.95 (d, J=2.0Hz, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 1H), 8.65 (d, J=8.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺369.0.

[0388] 实施例39: (S)-2-(5-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲基苯基乙基)乙酰胺



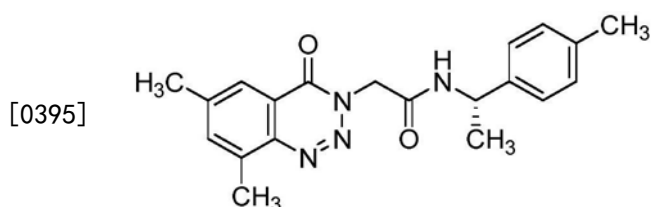
[0390] 以与实施例2类似的方式使用2-(5-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(1.2mg, 4%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.34-1.39 (m, 3H), 2.26-2.29 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 4.85-4.94 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.70 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 8.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.71 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+Na]⁺359.0.

[0391] 实施例40: (S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(5-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



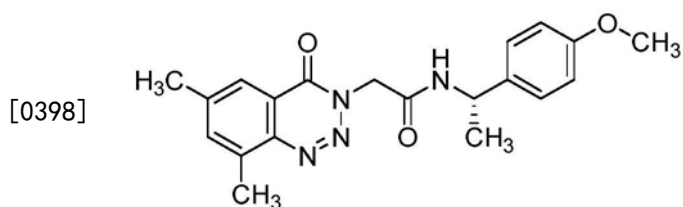
[0393] 以与实施例2类似的方式使用2-(5-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(0.5mg, 2%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=7.3Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.72-3.75 (m, 3H), 4.86-4.94 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H), 8.68 (d, J=8.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+Na]⁺375.0.

[0394] 实施例41: (S)-2-(6,8-二甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



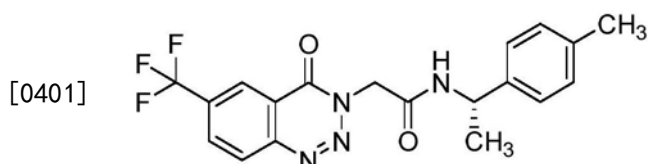
[0396] 以与实施例2类似的方式使用2-(6,8-二甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(10.7mg, 36%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.3Hz, 1H), 5.03 (d, J=2.4Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.71 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺351.1.

[0397] 实施例42: (S)-2-(6,8-二甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺



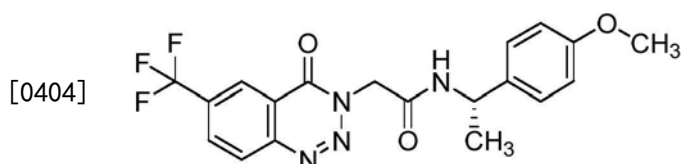
[0399] 以与实施例2类似的方式使用2-(6,8-二甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(9.0mg, 29%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.29 (d, J=2.4Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.02 (d, J=2.9Hz, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.88 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.69 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺367.0.

[0400] 实施例43: (S)-2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



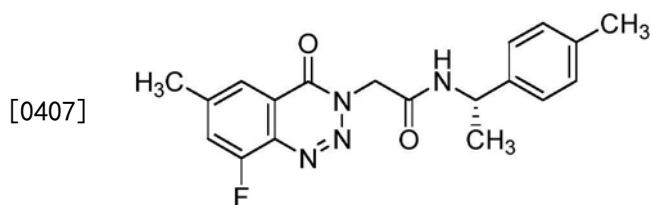
[0402] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(16.8mg, 59%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.26-2.28 (m, 3H), 4.91 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.14 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 8.41-8.53 (m, 3H), 8.75 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺391.0.

[0403] 实施例44: (S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



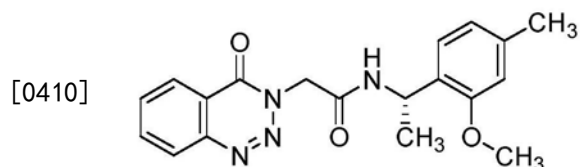
[0405] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代-6-(三氟甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(20.3mg, 68%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.86-4.95 (m, 1H), 5.10 (d, J=1.0Hz, 2H), 6.84-6.93 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 8.41-8.54 (m, 3H), 8.72 (d, J=8.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+Na]⁺429.0.

[0406] 实施例45: (S)-2-(8-氟-6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-对甲苯基乙基)乙酰胺



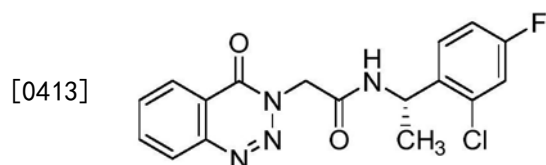
[0408] 以与实施例2类似的方式使用2-(8-氟-6-甲基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(25.5mg, 57%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.90 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.22 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.83-7.90 (m, 2H), 8.72 (d, J=8.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺355.4.

[0409] 实施例46: (S)-N-(1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



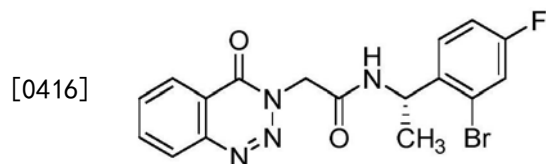
[0411] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈棕褐色固体的标题化合物(38.8mg, 75%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.29 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.03-5.08 (m, 2H), 5.16 (quin, J=7.2Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.20-8.28 (m, 2H), 8.66 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺353.2.

[0412] 实施例47: (S)-N-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



[0414] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(30.1mg, 57%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.19 (quin, J=7.1Hz, 1H), 7.27 (td, J=8.5, 2.9Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.8, 6.3Hz, 1H), 7.90-7.99 (m, 1H), 8.11 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.21-8.27 (m, 2H), 8.97 (d, J=7.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺360.1, 362.1.

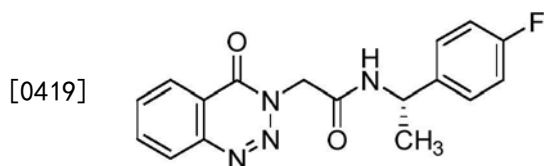
[0415] 实施例48: (S)-N-(1-(2-溴-4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



[0417] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-溴-4-氟苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(37.4mg, 63%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.35 (d, J=7.3Hz, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.11-5.19 (m, 1H), 7.32 (td, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.92-7.98 (m, 1H), 8.11 (td, J

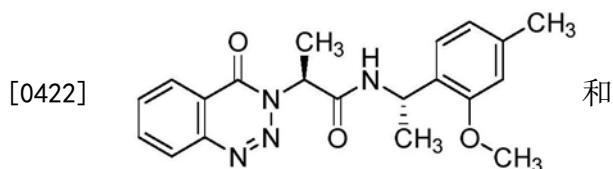
=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.20-8.28 (m, 2H), 9.00 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 405.1, 407.1.

[0418] 实施例49: (S)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺

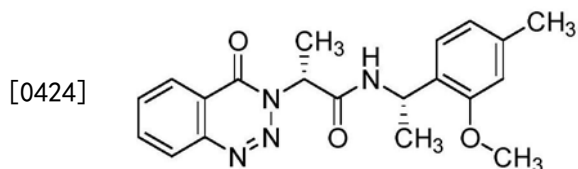


[0420] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-氟苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(27.9mg, 59%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.36-1.41 (m, 3H), 4.95 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.92-7.99 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.20-8.29 (m, 2H), 8.79 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 327.2.

[0421] 实施例50: (S)-N-((S)-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)丙酰胺

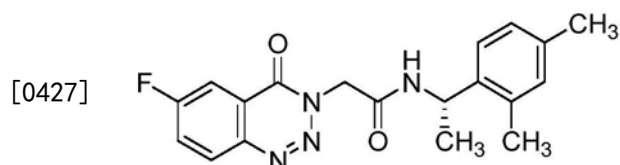


[0423] 实施例51: (R)-N-((S)-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)丙酰胺



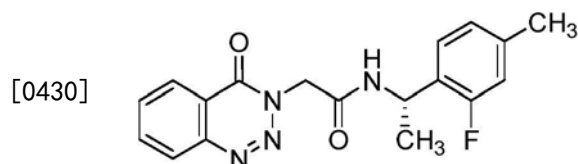
[0425] 向含有2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)丙酸(50mg, 0.228mmol)、HOBT(45mg, 0.297mmol)和EDC(66mg, 0.342mmol)的小瓶中加入DMF(760μL)。在室温下搅拌5min后,加入(S)-1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)乙胺、HCl(55mg, 0.274mmol)和DIPEA(240μL, 1.369mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,接着加入水(10mL)。滤掉固体并用水洗涤,然后干燥以提供棕褐色固体。通过SFC纯化得到呈白色固体的标题化合物。保留时间1.62min: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.25 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 3H), 2.26 (s, 2H), 3.13-3.19 (m, 3H), 3.75 (s, 4H), 5.13 (quin, J=7.1Hz, 1H), 5.60 (q, J=7.3Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 8.20-8.27 (m, 2H), 8.49 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 367.2; 保留时间2.72min: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.26 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.73 (d, J=7.3Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.14 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.53-5.60 (m, 1H), 6.74 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.13 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.90-7.98 (m, 1H), 8.11 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.5Hz, 1H), 8.22 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.26 (dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H), 8.52 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 367.2.

[0426] 实施例52: (S)-N-(1-(2,4-二甲基苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



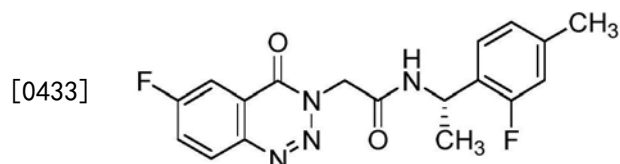
[0428] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2,4-二甲基苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(23.6mg, 74%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.33 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.99-5.08 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.97-8.03 (m, 2H), 8.35 (dd, J=8.8, 4.9Hz, 1H), 8.73 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 355.3.

[0429] 实施例53: (S)-N-(1-(2-氟-4-甲基苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



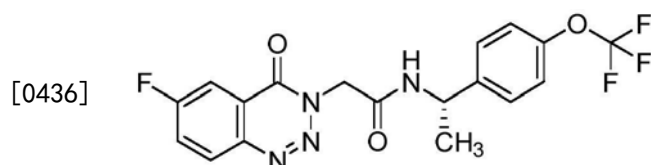
[0431] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-氟-4-甲基苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(23.4mg, 71%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=7.3Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.05-5.16 (m, 3H), 6.93-7.03 (m, 2H), 7.31 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.91-7.99 (m, 1H), 8.11 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.20-8.28 (m, 2H), 8.83 (d, J=7.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 341.2.

[0432] 实施例54: (S)-N-(1-(2-氟-4-甲基苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



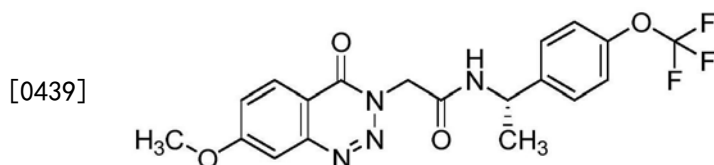
[0434] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-氟-4-甲基苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(13.6mg, 42%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.05-5.14 (m, 3H), 6.91-7.04 (m, 2H), 7.30 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H), 8.36 (dd, J=8.5, 5.1Hz, 1H), 8.84 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 359.2.

[0435] 实施例55: (S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺



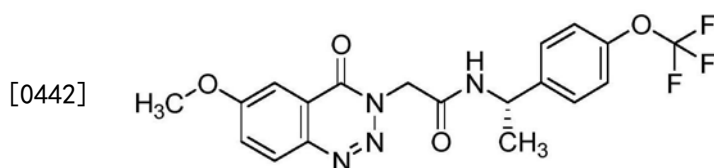
[0437] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(13.2mg, 36%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37-1.42 (m, 3H), 4.97 (quin, J=7.1Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.97-8.03 (m, 2H), 8.33-8.40 (m, 1H), 8.85 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺411.2.

[0438] 实施例56: (S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺



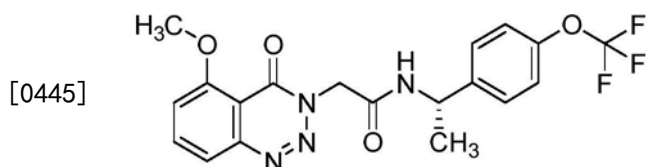
[0440] 以与实施例2类似的方式使用2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(21.8mg, 81%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.40 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.97 (quin, J=7.2Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.15 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.84 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺423.4.

[0441] 实施例57: (S)-2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺



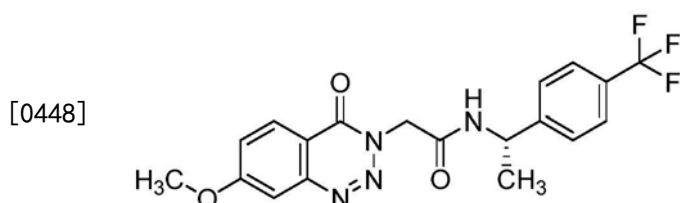
[0443] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(17.3mg, 64%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.40 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.97 (quin, J=7.1Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.33 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.58 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 8.17 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.83 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺423.3.

[0444] 实施例58: (S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺



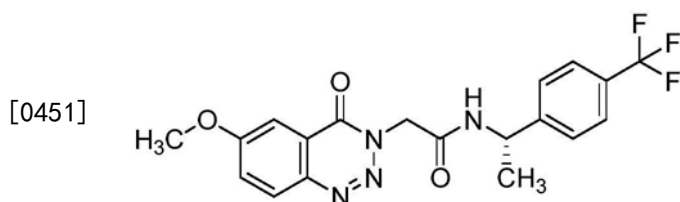
[0446] 以与实施例2类似的方式使用2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(16.2mg, 60%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.40 (d, J=7.3Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.93-5.00 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.65-7.72 (m, 1H), 8.00 (t, J=8.3Hz, 1H), 8.79 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺423.3.

[0447] 实施例59: (S)-2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺



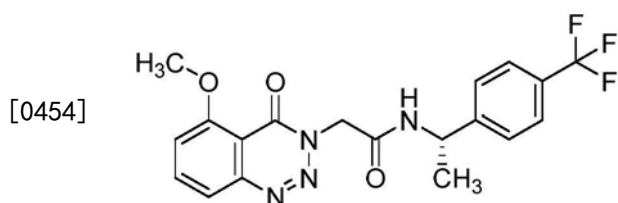
[0449] 以与实施例2类似的方式使用2-(7-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(22.5mg, 87%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.41 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.00 (quin, J=7.1Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.49 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.67 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.91 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 407.4.

[0450] 实施例60: (S)-2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺



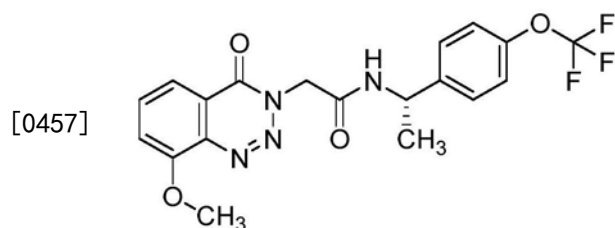
[0452] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(19.9mg, 77%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.97-5.03 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.54-7.58 (m, 3H), 7.65 (dd, J=9.0, 2.7Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.8Hz, 2H), 8.17 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.90 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 407.4.

[0453] 实施例61: (S)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺



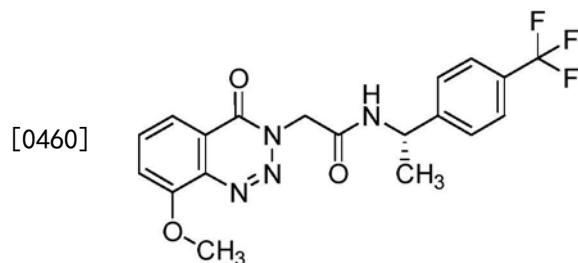
[0455] 以与实施例2类似的方式使用2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(12.9mg, 50%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.41 (d, J=7.3Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.96-5.04 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.66-7.73 (m, 3H), 7.99 (t, J=8.3Hz, 1H), 8.86 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 407.4.

[0456] 实施例62: (S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)乙酰胺



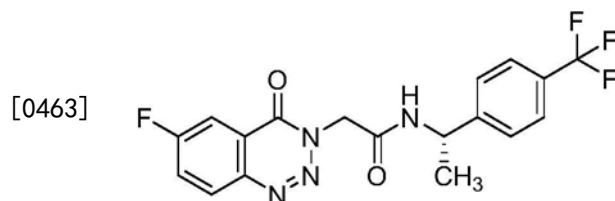
[0458] 以与实施例2类似的方式使用2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(4.8mg, 18%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.39 (d, J=7.3Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.97 (quin, J=7.1Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.74 (dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 8.82 (d, J=7.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺423.3.

[0459] 实施例63: (S)-2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺



[0461] 以与实施例4类似的方式使用2-(8-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(2.6mg, 10%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.41 (d, J=6.8Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.00 (quin, J=7.3Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.74 (dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 8.89 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺407.3.

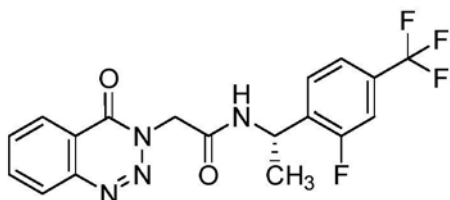
[0462] 实施例64: (S)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)乙酰胺



[0464] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(10.6mg, 40%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.41 (d, J=7.3Hz, 3H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.56 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.97-8.02 (m, 2H), 8.36 (ddq, J=8.2, 4.9, 1.5, 1.5, 1.5Hz, 1H), 8.92 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺395.3.

[0465] 实施例65: (S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺

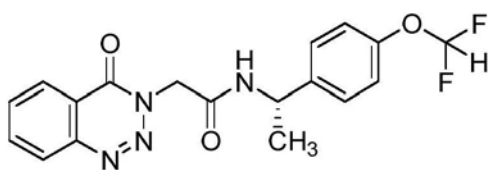
[0466]



[0467] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(11.3mg, 60%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (d, J=6.8Hz, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.14-5.21 (m, 1H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.92-7.98 (m, 1H), 8.11 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.5Hz, 1H), 8.21-8.27 (m, 2H), 9.02 (d, J=7.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺395.6.

[0468] 实施例66: (S)-N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺

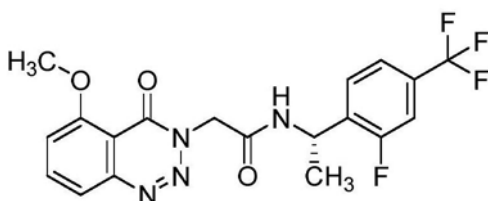
[0469]



[0470] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(19.2mg, 53%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.35-1.40 (m, 3H), 4.88-4.99 (m, 1H), 5.03-5.09 (m, 2H), 7.03-7.36 (m, 3H), 7.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.81 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺375.7.

[0471] 实施例67: (S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺

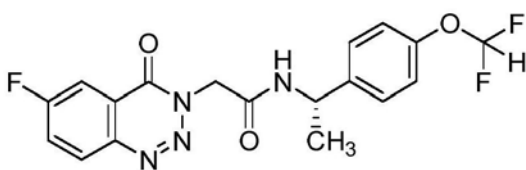
[0472]



[0473] 以与实施例2类似的方式使用2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(15.0mg, 73%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.97-5.02 (m, 2H), 5.16 (quin, J=7.1Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.57-7.72 (m, 4H), 7.99 (t, J=8.1Hz, 1H), 8.97 (d, J=7.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺425.4.

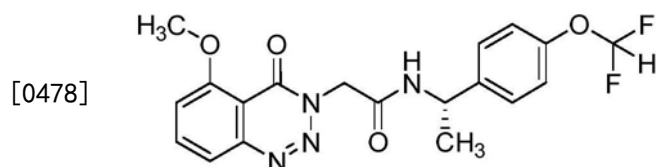
[0474] 实施例68: (S)-N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺

[0475]



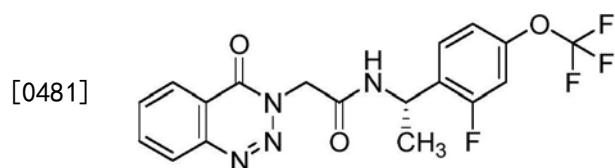
[0476] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(12.1mg, 55%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.38 (d, J=6.8Hz, 3H), 4.89-4.99 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.03-7.41 (m, 5H), 7.95-8.05 (m, 2H), 8.33-8.40 (m, 1H), 8.77-8.84 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺393.4.

[0477] 实施例69: (S)-N-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



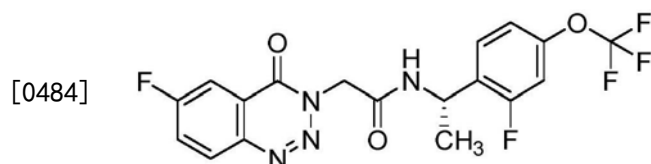
[0479] 以与实施例2类似的方式使用2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(17.5mg, 78%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.38 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.89-5.00 (m, 3H), 7.01-7.41 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.99 (t, J=8.3Hz, 1H), 8.75 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺405.4.

[0480] 实施例70: (S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



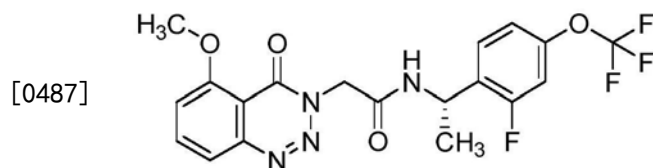
[0482] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(6.0mg, 27%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.40 (d, J=6.8Hz, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.13 (quin, J=7.1Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.36 (dd, J=10.5, 1.7Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.92-7.99 (m, 1H), 8.11 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.95 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺411.3.

[0483] 实施例71: (S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



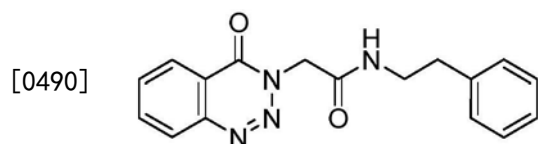
[0485] 以与实施例2类似的方式使用2-(6-氟-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(7.8mg, 33%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.40 (d, J=6.8Hz, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.10-5.17 (m, 1H), 7.27 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=10.7Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 8.36 (dd, J=8.5, 5.1Hz, 1H), 8.95 (d, J=7.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺429.2.

[0486] 实施例72: (S)-N-(1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



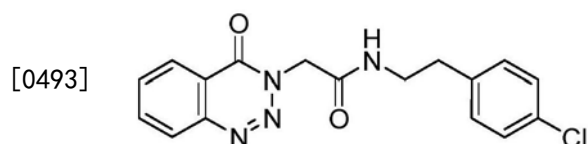
[0488] 以与实施例2类似的方式使用2-(5-甲氧基-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺、HCl制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(11.8mg, 49%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37-1.42 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.13 (quin, J=7.2Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.69 (dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H), 7.97-8.03 (m, 1H), 8.90 (d, J=7.3Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺441.2.

[0489] 实施例73: 2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-苯乙基乙酰胺



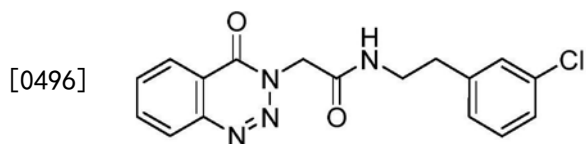
[0491] 向2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸(25mg, 0.122mmol)在DCM(406μL)中的溶液中加入1滴DMF和草酰氯(21μL, 0.244mmol)。将混合物在室温下搅拌45min, 然后加到2-苯基乙胺(15μL, 0.122mmol)和三乙胺(19μL, 0.134mmol)在400μL DCM中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌18h。通过HPLC方法A纯化提供呈白色固体的标题化合物(11.1mg, 30%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.73 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.29-3.34 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.20-7.33 (m, 5H), 7.93-7.99 (m, 1H), 8.12 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.23-8.29 (m, 2H), 8.41 (t, J=5.6Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺309.9.

[0492] 实施例74: N-(4-氯苯乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



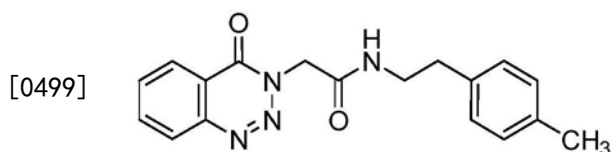
[0494] 向2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸(25mg, 0.122mmol)在DCM(406μL)中的溶液中加入1滴DMF和草酰氯(21μL, 0.244mmol)。将混合物在室温下搅拌45min, 然后加到2-(4-氯苯基)乙胺(17μL, 0.122mmol)和三乙胺(19μL, 0.134mmol)在400μL DCM中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌18h。通过用庚烷中的0-70% EtOAc洗脱的快速硅胶色谱纯化, 提供呈白色固体的标题化合物(5.2mg, 13%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.73 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.28-3.32 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.12 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.23-8.29 (m, 2H), 8.39 (t, J=5.6Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺342.9, 344.9.

[0495] 实施例75: N-(3-氯苯乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



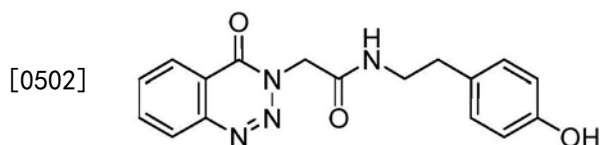
[0497] 以与实施例74类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和2-(3-氯苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(8.4mg, 20%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.75 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.18-7.35 (m, 4H), 7.96 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.12 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.23-8.29 (m, 2H), 8.41 (t, J=5.6Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 342.9, 344.9.

[0498] 实施例76: N-(4-甲基苄基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



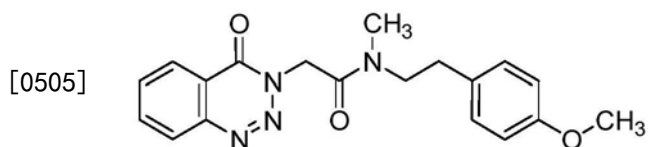
[0500] 以与实施例73类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和2-(对甲苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(5.5mg, 14%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.26 (s, 3H), 2.68 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.10 (s, 4H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.12 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.5Hz, 1H), 8.23-8.29 (m, 2H), 8.37-8.42 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 323.0.

[0501] 实施例77: N-(4-羟基苄基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



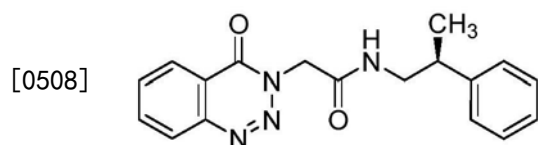
[0503] 以与实施例1类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和4-(2-氨基乙基)苯酚制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(26.7mg, 68%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.59-2.64 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.65-6.71 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.93-7.99 (m, 1H), 8.12 (td, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 8.22-8.29 (m, 2H), 8.37 (t, J=5.6Hz, 1H), 9.15-9.19 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 325.0.

[0504] 实施例78: N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



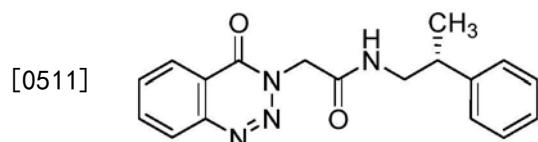
[0506] 以与实施例4类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和2-(4-甲氧基苄基)-N-甲基乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(15.2mg, 59%)。旋转异构体的混合物: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.66-2.73 (m, 1H), 2.83-3.10 (m, 4H), 2.90 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.63 (t, J=7.3Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 3H), 5.11-5.34 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.92-8.01 (m, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 8.21-8.30 (m, 2H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 353.9.

[0507] 实施例79: (S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(2-苯基丙基)乙酰胺



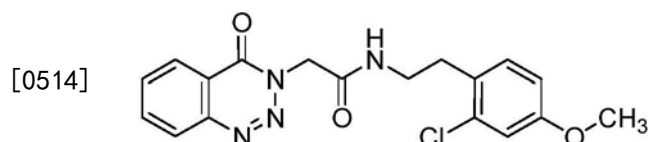
[0509] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-2-苯基丙-1-胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(12.5mg, 53%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.20 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.89 (sxt, J=7.1Hz, 1H), 3.24 (dd, J=7.1, 6.1Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.17-7.34 (m, 5H), 7.92-7.99 (m, 1H), 8.12 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.5Hz, 1H), 8.22-8.29 (m, 2H), 8.36 (t, J=5.9Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺323.0.

[0510] 实施例80: (R)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(2-苯基丙基)乙酰胺



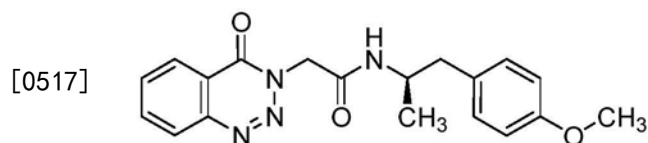
[0512] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(R)-2-苯基丙-1-胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(13.1mg, 56%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.20 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.17-7.34 (m, 5H), 7.96 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 8.12 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.5Hz, 1H), 8.22-8.29 (m, 2H), 8.36 (t, J=5.9Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺323.0.

[0513] 实施例81: N-(2-氯-4-甲氧基苯乙基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



[0515] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(16.6mg, 61%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.78 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 6.87 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.09-8.16 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 2H), 8.42 (t, J=5.6Hz, 1H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺373.0, 374.9.

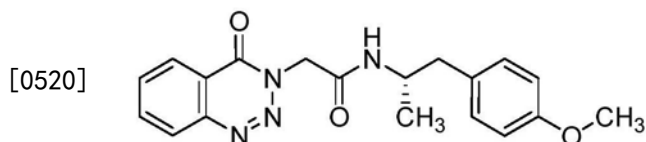
[0516] 实施例82: (R)-N-(1-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



[0518] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和

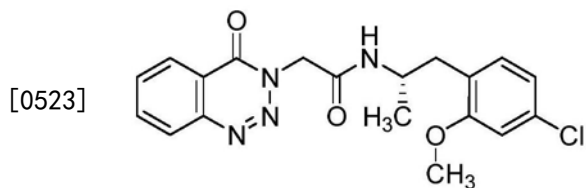
(R)-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(17.9mg, 70%)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.53-2.72 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 3H), 3.91 (spt, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.92-5.02 (m, 2H), 4.97 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 6.79-6.88 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.12 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.0.

[0519] 实施例83: (S)-N-(1-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



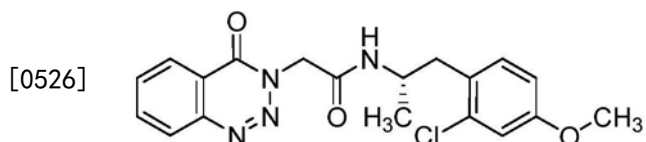
[0521] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(14.1mg, 55%)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.53-2.74 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 3H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.92-5.02 (m, 2H), 6.81-6.88 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.96 (ddd, $J=8.1, 7.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.12 (td, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.9.

[0522] 实施例84: (S)-N-(1-(4-氯-2-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



[0524] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)丙-2-胺制备标题化合物以得到呈白色固体的标题化合物(19.7mg, 70%)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.67 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.82 (m, 3H), 3.97-4.07 (m, 1H), 4.89-4.99 (m, 2H), 6.92 (dd, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.99 (m, 1H), 8.12 (td, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.22-8.28 (m, 2H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 386.9, 389.0.

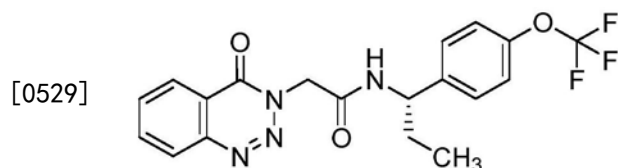
[0525] 实施例85: (S)-N-(1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺



[0527] 以与实施例2类似的方式使用2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸和(S)-1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-胺、HCl制备标题化合物以得到呈棕褐色固体的标题化合物(32.5mg, 36%)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.75-2.78 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.89-5.02 (m, 2H), 6.86 (dd, $J=8.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.12 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.5\text{Hz}$,

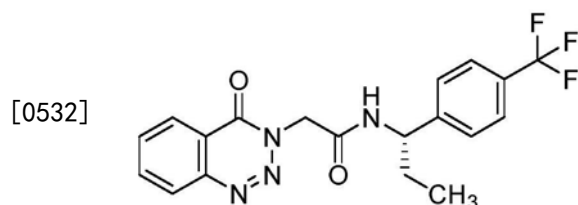
1H), 8.21-8.31 (m, 3H); ESI-MS m/z [M, M+2]⁺ 386.9, 388.9.

[0528] 实施例86: (S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)乙酰胺



[0530] 将2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酸(23mg, 0.11mmol)、(S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-胺盐酸盐(31.5mg, 0.12mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.059mL, 0.336mmol)、N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(26mg, 0.135mmol)和1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(18mg, 0.135mmol)在DMF(1mL)中的混合物在室温下搅拌3小时。将残余物用MeOH稀释,然后通过HPLC方法A纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物(16mg, 35%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.86-0.97 (m, 3H) 1.79-1.91 (m, 2H) 4.87-4.96 (m, 1H) 5.13 (s, 2H) 6.20-6.28 (m, 1H) 7.14-7.20 (m, 2H) 7.30-7.34 (m, 2H) 7.80-7.89 (m, 1H) 7.96-8.02 (m, 1H) 8.17-8.26 (m, 1H) 8.36-8.40 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 407.

[0531] 实施例87: (S)-2-(4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)乙酰胺



[0533] 以与实施例87类似的方式使用(S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙-1-胺盐酸盐制备标题化合物以得到呈灰白色固体的标题化合物(19mg, 56%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.86 (t, J=7.3Hz, 2H) 4.95 (d, J=7.3Hz, 1H) 5.13 (s, 2H) 6.31 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.40 (d, J=7.8Hz, 2H) 7.59 (d, J=7.8Hz, 2H) 7.86 (d, J=8.3Hz, 1H) 8.00 (s, 1H) 8.21 (d, J=8.3Hz, 1H) 8.38 (d, J=7.8Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 391.

[0534] 本发明的化合物可以单独施用或以药物组合物的形式施用。实际上,本发明的化合物通常以药物组合物的形式(即与至少一种药学上可接受的赋形剂混合)施用。任何药学上可接受的赋形剂的比例和性质由所选择的本发明的化合物的性质、所选择的施用途径和标准药学实践来确定。

[0535] 在另一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含:本发明的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0536] 在实施需要此类治疗的患者的治疗中,本发明的化合物可以以使化合物生物可利用的任何形式和途径施用。本发明的化合物可以通过各种途径(包括口服,特别是片剂和胶囊剂)施用。本发明的化合物可以通过胃肠外途径,更特别地通过吸入、皮下、肌内、静脉内、动脉内、经皮、鼻内、经直肠、经阴道、经眼、局部、经舌下和经颊、腹膜内、脂肪内、鞘内和经局部递送(例如通过导管或支架)进行施用。

[0537] 本领域技术人员可以根据所选择的化合物的特定特征、待治疗的病症或病状、病症或病状的阶段以及其它相关情况来容易地选择适当的施用形式和途径。本发明的药物组合物可以例如以片剂、胶囊、扁囊剂、纸、锭剂、晶片、酞剂、软膏、透皮贴剂、气溶胶、吸入剂、栓剂、溶液和混悬剂的形式施用于患者。

[0538] 本发明的药物组合物以制药领域熟知的方式进行制备,并且包括至少一种本发明的化合物作为活性成分。本发明的化合物的量可以根据其特定形式而变化,并且可以方便地为单位剂型的1重量%至约50重量%。术语“药学上可接受的赋形剂”是指通常用于制备药物组合物的那些,并且所用的量应该是药学上纯的且无毒的。它们通常是固体、半固体或液体材料,其在聚集体中可以用作活性成分的媒介物或介质。药学上可接受的赋形剂的一些实例可以在Remington's Pharmaceutical Sciences和Handbook of Pharmaceutical Excipients中找到,并且包括稀释剂、媒介物、载体、软膏基质、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂、调味剂、凝胶基质、缓释基质、稳定剂、防腐剂、溶剂、助悬剂、缓冲剂、乳化剂、染料、推进剂、包衣剂等。

[0539] 本发明的药物组合物优选以单位剂型配制,每种剂量通常含有约0.5mg至约100mg本发明的化合物。术语“单位剂型”是指含有与合适的药物赋形剂相结合的预定量的活性成分的物理离散单位,通过赋形剂可以在整个给药方案中使用一种或多种单位剂型以产生所需的治疗效果。可以采用一种或多种“单位剂型”来影响治疗剂量,通常每天进行。

[0540] 在一个具体的变化方案中,组合物是适于口服施用的药物组合物,例如片剂或胶囊或液体制剂,例如适于口服施用的溶液或混悬剂。在另一个具体的变化方案中,药物组合物是适于肠胃外施用的液体制剂。

[0541] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗与GPR139相关的疾病、病症或病状的方法,其包括:向有需要的患者施用有效量的本发明的化合物。在另一个实施方案中,提供用作药物的本发明的化合物。本发明还提供本发明的化合物的用途,包括用于制造治疗本文所述的与GPR139相关的疾病、病症或病状的药物的用途。本发明的化合物是用于治疗各种受试者(例如人、非人哺乳动物和非哺乳动物)的GPR139激动剂。

[0542] 如本文所用,术语“病状”、“病症”和“疾病”涉及任何不健康或异常状态。本发明的化合物是GPR139激动剂,并且可用于治疗各种病状。术语“与GPR139相关的疾病、病症或病状”包括其中GPR139的激动剂可提供治疗益处的病状、病症和疾病,例如CNS病症、胰腺病症(如胰腺炎)、苯丙酮尿症和垂体病症。

[0543] 术语“与GPR139相关的疾病、病症或病状”具体包括但不限于CNS病症,如精神分裂症、孤独症谱系障碍、睡眠障碍、抑郁症、双相障碍、认知损伤(包括轻度认知损伤)、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's Disease)、影响短期记忆的病症、影响长期记忆的病症、注意力缺陷多动症、创伤后应激障碍、药物滥用、药物成瘾、进食障碍、强迫症、焦虑症(包括广泛性焦虑症和社会焦虑症)、疼痛、纤维肌痛和其它本文提到的病症等。

[0544] 精神分裂症是一种慢性、严重和致残性病症,其特征部分在于阴性症状,如感情迟钝、社会功能缺陷、快感缺乏、言语不流畅和贫乏,以及与精神分裂症(CIAS)相关的认知损伤,如注意力缺陷、工作记忆缺陷、执行功能缺陷和社会认知缺陷。孤独症谱系障碍是一组可能导致重大的社会、沟通和行为挑战(重复和刻板行为)的发育障碍。由于GPR139激动剂预期的亲社会效应,本发明化合物可以治疗精神分裂症和孤独症谱系障碍。

[0545] 特别地,术语“与GPR139相关的疾病、病症或病状”包括精神分裂症。

[0546] 特别地,术语“与GPR139相关的疾病、病症或病状”包括孤独症谱系障碍。

[0547] 特别地,术语“与GPR139相关的疾病、病症或病状”包括成瘾。实例包括对尼古丁、酒精和/或可卡因成瘾。

[0548] 特别地,术语“与GPR139相关的疾病、病症或病状”包括注意力缺陷多动症。

[0549] 特别地,术语“与GPR139相关的疾病、病症或病状”包括双相障碍。

[0550] 特别地,术语“与GPR139相关的疾病、病症或病状”包括抑郁症,例如重度抑郁症。

[0551] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”包括改善本文所述的病状。术语“治疗”、“治疗”和“治疗”包括提供减缓、中断、停止、控制或终止本文所述病状的状态或进展的所有过程,但并不一定表示完全消除所有症状或治愈病状。术语“治疗”、“治疗”和“治疗”旨在包括这些病症的治疗性治疗。术语“治疗”、“治疗”和“治疗”旨在包括这些病症的预防性治疗。

[0552] 如本文所用,术语“患者”和“受试者”包括人和非人动物,例如哺乳动物,例如小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、兔、牛、马、绵羊、山羊和猪。该术语还包括鸟、鱼、爬行动物、两栖动物等。据了解,更具体的患者是人。此外,更具体的患者和受试者是非人哺乳动物,例如小鼠、大鼠和狗。

[0553] 如本文所用,术语“有效量”是指在单剂量或多剂量施用治疗患有所述病状的本发明的化合物的量。作为本领域技术人员的主治诊断医生可通过使用已知技术和通过观察在类似情况下获得的结果容易地确定有效量。在确定有效量(剂量)时,主治诊断医生考虑了许多因素,包括但不限于:患者种类;其大小、年龄和一般健康状况;涉及的具体病状、病症或疾病;病状、病症或疾病的涉及程度或严重程度,个体患者的反应;施用的具体化合物;施用方式;施用的制剂的生物利用度特征;所选择的剂量方案;使用的伴随药物;和其它相关情况。预期本发明的有效量(治疗剂量)范围为1mg至100mg。具体量可由技术人员确定。尽管这些剂量是基于质量为约60kg至约70kg的平均人受试者,但医师将能够确定具有超出该重量范围的质量的患者的适当剂量。

[0554] 本发明的化合物可以与一种或多种其它药理学活性化合物或疗法组合来治疗一种或多种病症、疾病或病状,对于这些病症、疾病或病状指示GPR139可以与一种或多种用于治疗与GPR139相关的特定疾病、病症或病状的化合物或疗法组合同时、依次或分开地施用。

[0555] 例如,在精神分裂症的治疗中,本发明的化合物可以与诸如以下的镇静剂、催眠药、抗焦虑药、抗精神病药、抗焦虑剂、环吡咯烷酮、咪唑并吡啶、吡唑并嘧啶、微量镇定剂、褪黑素激动剂和拮抗剂、褪黑素能剂、苯并二氮卓类、巴比妥类、mGlu2/3激动剂、5HT-2拮抗剂、PDE10拮抗剂、GlyT1抑制剂等组合施用:阿地唑仑(adinazolam)、阿洛巴比妥(allobarbitol)、阿洛米酮(alonimid)、阿普唑仑(alprazolam)、氨磺必利(amisulpride)、阿米替林(amitriptyline)、异戊巴比妥(amobarbital)、阿莫沙平(amoxapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、苯他西泮(bentazepam)、苯佐他明(benzoctamine)、溴替唑仑(brotizolam)、安非他酮(bupropion)、丁螺环酮(busprione)、仲丁巴比妥(butabarbitol)、布他比妥(butalbital)、卡普脲(capuride)、卡波氯醛(carbocloral)、氯醛甜菜碱(chloral betaine)、水合氯醛(chloral hydrate)、氯米帕明(clomipramine)、氯硝西泮(clonazepam)、氯哌啶酮(cloperidone)、氯查配特(clorazepate)、氯氮卓

(chlordiazepoxide)、氯乙双酯(clorethate)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氯氮平(clozapine)、环丙西泮(cyprazepam)、地昔帕明(desipramine)、右可拉莫(dexclamol)、地西泮(diazepam)、氯醛比林(dichloralphenazone)、双丙戊酸(divalproex)、苯海拉明(diphenhydramine)、多塞平(doxepin)、艾司唑仑(estazolam)、乙氯维诺(ethchlorvynol)、依托咪酯(etomidate)、非诺班(fenobam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、氟哌噻吨(flupentixol)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟西泮(flurazepam)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(fluxetine)、膦西泮(fosazepam)、格鲁米特(glutethimide)、哈拉西泮(halazepam)、氟哌啶醇(haloperidol)、羟嗪(hydroxyzine)、丙咪嗪(imipramine)、锂、劳拉西泮(lorazepam)、氯甲西泮(lormetazepam)、马普替林(maprotiline)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑激素(melatonin)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、甲丙氨酯(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)、咪达氟(midaflur)、咪达唑仑(midazolam)、奈法唑酮(nefazodone)、尼索氨酯(nisobamate)、硝基安定(nitrazepam)、去甲替林(nortriptyline)、奥氮平(olanzapine)、奥沙西泮(oxazepam)、三聚乙醛(paraldehyde)、帕罗西汀(paroxetine)、戊巴比妥(pentobarbital)、哌拉平(perlapine)、奋乃静(perphenazine)、苯乙肼(phenelzine)、苯巴比妥(phenobarbital)、普拉西泮(prazepam)、盐酸异丙嗪(promethazine)、异丙酚(propofol)、普罗替林(protriptyline)、夸西泮(quazepam)、喹硫平(quetiapine)、瑞氯西泮(reclazepam)、利培酮(risperidone)、咯来米特(roletamide)、司可巴比妥(secobarbital)、舍曲林(sertraline)、舒普罗酮(suproclone)、替马西泮(temazepam)、硫利达嗪(thioridazine)、氨硃噻吨(thiothixene)、曲卡唑酯(tracazolate)、卡尼尔环丙美(kanylcypromaine)、曲唑酮(trazodone)、三唑仑(triazolam)、曲匹泮(trepipam)、三甲氧苯酯酰胺(tricetamide)、三氯福司(triclofos)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、曲米帕明(trimipramine)、乌达西泮(uldazepam)、文拉法辛(venlafaxine)、扎来普隆(zaleplon)、齐拉西酮(ziprasidone)、唑拉西泮(zolazepam)、唑吡坦(zolpidem)等。

[0556] 还例如,在抑郁症的治疗中,本发明的化合物可以与抗抑郁药或抗焦虑剂组合施用,包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括叔胺三环类和仲胺三环类)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、单胺氧化酶(RIMA)的可逆抑制剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂、肾上腺素能受体拮抗剂、神经激肽-1受体拮抗剂、非典型抗抑郁药、苯并二氮卓类、5-HTA激动剂或拮抗剂,特别是5-HTA部分激动剂和促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂。特异性药物包括:阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪和曲米帕明;阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林和普罗替林;氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林;异卡波肼(isocarboxazid)、苯乙肼、反苯环丙胺(tranylcypromine)和司来吉兰(selegiline);吗氯贝胺(moclobemide)、文拉法辛;度洛西汀(duloxetine);阿瑞吡坦(aprepitant);安非他酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮和维洛沙秦(viloxazine);阿普唑仑、氯氮卓、氯硝西泮(clonazepam)、二钾氯氮卓(chlorazepate)、地西泮(diazepam)、哈拉西泮、劳拉西泮(lorazepam)、奥沙西泮(oxazepam)和普拉西泮;丁螺环酮(buspirone)、氟辛克生(flesinoxan)、吉哌隆(gepirone)和伊沙匹隆(ipsapirone)等。

[0557] 在另一个实例中,在阿尔茨海默氏病或轻度认知损伤的治疗中,本发明的化合物

可以与抗阿尔茨海默病剂、 β -分泌酶抑制剂、 γ -分泌酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、NSAID(包括布洛芬)、维生素E、抗淀粉样蛋白抗体、还有镇静剂、催眠药、抗焦虑药、抗精神病药、抗焦虑剂和镇定剂、以及如用于治疗阿尔茨海默氏病或轻度认知损伤的这类其它药物组合施用。

[0558] 作为GPR139激动剂的化合物的活性可以通过多种方法(包括体外和体内方法)测定。

[0559] 实施例A:GPR139竞争结合

[0560] 这种基于膜的测定测量化合物在稳定转染的CHO-TREx膜中竞争性结合GPR139的能力。使CHO-TREx(Life Technologies)细胞稳定表达人GPR139受体,该受体的表达受四环素诱导元件的控制。将细胞在含有F12K、10%不含四环素的FBS、1%Penn/Strep、200 μ g/mL潮霉素的培养基中培养。在生长培养基中用1 μ g/mL多西环素(Sigma D9891)诱导GPR139受体表达持续18小时。加入多西环素后,将细胞在PBS中收获,并以200 $\times$ G离心5分钟使其沉淀。吸出液体,将细胞重悬于冰冷的裂解缓冲液(20mM HEPES/5mM EDTA pH 7.4/1X Roche蛋白酶抑制剂)中。使样品涡旋直到匀浆,然后置于冰上,并使用Dounce匀浆器在50%功率下分3次匀浆,每次10个冲程。将裂解液在4 $^{\circ}$ C下在台式Sorvall中以2000xG离心10分钟,回收上清液,并在4 $^{\circ}$ C下在Sorvall超速离心机中以35,000rpm离心30分钟。弃去上清液,将剩余的沉淀物重新悬浮于裂解缓冲液(20mM HEPES/0.1mM EGTA/Roche蛋白酶抑制剂)中。使用ThermoFisher BCA定量试剂盒测定膜蛋白浓度,并分装到微管中。将管在LN2中快速冷冻并储存在-80 $^{\circ}$ C。

[0561] 从-80 $^{\circ}$ C除去膜,解冻并在冷的放射性配体测定缓冲液(20mM HEPES pH 7.4/5mM MgCl₂/1mM CaCl₂/Roche蛋白酶抑制剂)中稀释。将悬浮在DMSO中的化合物在0.3mL 96孔聚丙烯测定板(Fisher Scientific)中的1nM(S)-N-(1-(2-[³H]-4-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d]吡嗪-6(7H)-基)乙酰胺中稀释,该稀释液可以容易地由(S)-N-(1-(2-氯-4-羟基苯基)丙-2-基)-2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d]吡嗪-6(7H)-基)乙酰胺(新鲜配制的20mM HEPES pH 7.4/5mM MgCl₂/1mM CaCl₂/Roche蛋白酶抑制剂/(S)-N-(1-(2-氯-4-甲氧基苯基)丙-2-基)-2-(2,3-二甲基-7-氧代噻吩并[2,3-d]吡嗪-6(7H)-基)乙酰胺)制备。将膜(10 μ g)加入到测定板中,在台式Eppendorf离心机中以300rpm旋转30秒,然后在室温下孵育20分钟。将滤垫A(Filtermat A)(Perkin Elmer No.1450-421)在0.5%PEI(Sigma P3143)中预浸泡3小时,并在室温下干燥过夜。使用Tomtec收集器(Tomtec harvester)将测定板的内容物转移到滤垫A(Perkin Elmer No.1450-421),并用冷的洗涤缓冲液(Tris-HCl pH7.5)洗涤5次。使用微波炉干燥滤垫,并将其放入样品袋(Perkin Elmer No.1450-432)中,样品袋装有闪烁片(scintillator sheet)(Perkin Elmer No.1450-411)。使用设置为65 $^{\circ}$ C的加热块将闪烁片熔融到滤垫,放入MicroBeta筒中并使用MicroBeta闪烁计数器读取。使用GraphPad Prism 6用四参数逻辑斯蒂方程(logistic equation)生成结合K_i曲线。表A提供实施例A中示例性化合物的结果。

[0562] 表A:实施例(Ex)化合物的GPR139抑制(K_i(nM))

[0563]

EX	K _i	EX	K _i	EX	K _i	EX	K _i	EX	K _i
1	1621	21	173	41	10	61	26	81	117
2	119	22	110	42	179	62	240	82	NT

3	48	23	842	43	435	63	352	83	802
4	NT	24	72	44	2531	64	106	84	NT
5	467	25	526	45	85	65	152	85	NT
6	NT	26	26	46	1562	66	677	86	183
7	1362	27	190	47	NT	67	11	87	214
8	228	28	179	48	NT	68	282		
9	63	29	915	49	NT	69	120		
10	1148	30	791	50	NT	70	120		
11	953	31	4188	51	NT	71	93		
12	2644	32	459	52	39	72	33		
13	148	33	4850	53	171	73	NT		
14	182	34	347	54	77	74	1236		
15	909	35	1517	55	42	75	1688		
16	708	36	437	56	218	76	5553		
17	3601	37	1466	57	128	77	NT		
18	58	38	619	58	33	78	NT		
19	189	39	92	59	375	79	NT		
20	551	40	533	60	115	80	4448		

[0564] 实施例B:体外测定GPR139的钙信号传导的激活

[0565] 该基于细胞的测定测量化合物在稳定转染的CHO-TREx细胞中激活GPR139的能力。使CHO-TREx (Life Technologies) 细胞稳定表达人GPR139受体,该受体的表达受四环素诱导元件的控制。将细胞在含有F12K、10%不含四环素的FBS、1%Penn/Strep、200 μ g/mL潮霉素的培养基中培养。在生长培养基中用1 μ g/mL多西环素 (Sigma D9891) 诱导GPR139受体表达持续18小时。添加多西环素后,将细胞以每孔30,000个细胞的密度涂铺在黑色96孔透明底板 (Costar) 中,并置于孵育箱 (37 $^{\circ}$, 5%CO₂) 中18小时,然后进行钙测定。

[0566] 将培养基从细胞移除,并向细胞中加入200 μ L钙5 (Calcium 5) 染料 (30mL1X HBSS/20mM Hepes pH 7.4, 1mM丙磺舒/小瓶Molecular Devices钙5染料),并在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育40分钟。将悬浮在DMSO中的化合物在1X HBSS 20mM Hepes缓冲液 (pH7.4) 中稀释。孵育后,将细胞在室温下孵育15分钟。使用FLIPR Tetra (Molecular Devices) 将化合物加入到细胞中,并连续测量荧光1分钟。使用GraphPad Prism 6用四参数逻辑斯蒂方程生成EC₅₀曲线。本发明的具体化合物的EC₅₀值小于约100微摩尔。表B提供实施例B中示例性化合物的结果。

[0567] 实施例C:Balb/c社会交往测试

[0568] 在将幼龄Balb/c小鼠置于将其暴露于不同种系的陌生或“刺激物”小鼠的实验室环境时,幼龄Balb/c小鼠显示出社交行为的天然缺陷。社交退缩或社会行为平化 (flattening) 是包括精神分裂症和孤独症在内的几种病症的特征。因此,可以使用BalbC小鼠中观察到的这种天然缺陷 (作为临床前、非药理学诱导的模型) 来测试旨在用于治疗病症的社会方面的化合物的潜在的亲社会效应。

[0569] 方法:使Balb/c雄性小鼠 (4-5周龄) 在开始该项目阶段之前适应研究室 (1小时)。

然后对动物 (n=15/组) 进行媒介物 (10mL/mg) 或测试化合物给药。给药后, 将小鼠返回其饲养笼中保持适当的预处理时间。随后, 将小鼠分别放置在社会交往 (SI) 盒的中心区域, 并允许自由探索5分钟来习惯。然后将其移除, 并将年龄匹配的刺激物C57BL/6小鼠放置在SI盒的最左侧区域或最右侧区域中的封闭式刺激物Perspex圆筒中。一旦将刺激物C57BL/6小鼠放置在SI盒中, 测试小鼠将被放回到中心室, 并允许再自由活动5分钟。通过Panlab的SMART跟踪软件自始至终自动监测测试小鼠的活动。手动记录与刺激物圆筒或空圆筒相互作用的嗅探评分 (对治疗盲化)。嗅探指数 (嗅探刺激物圆筒-空圆筒的时间/嗅探刺激物圆筒+空圆筒所花费的时间) 被用作社会行为的关键度量。表C提供实施例C中示例性化合物的结果。

[0570] 表B: 实施例 (Ex) 化合物的钙信号传导的GPR139激活 (EC₅₀ (nM))

[0571]

EX	EC ₅₀	EX	EC ₅₀	EX	EC ₅₀	EX	EC ₅₀	EX	EC ₅₀
1	54	21	17	41	7	61	15	81	117
2	22	22	7	42	37	62	25	82	NT
3	24	23	13	43	45	63	50	83	802
4	24	24	9	44	15	64	13	84	NT
5	9	25	8	45	36	65	21	85	NT
6	7	26	16	46	11	66	18	86	50
7	NT	27	7	47	14	67	20	87	31
8	33	28	10	48	1514	68	10		
9	15	29	19	49	22	69	17		
10	27	30	30	50	52	70	29		
11	24	31	39	51	16	71	49		
12	67	32	16	52	24	72	49		
13	91	33	41	53	33	73	1303		
14	11	34	7	54		74	21		
15	16	35	42	55	38	75	65		
16	9	36	19	56	37	76	30		
17	27	37	70	57	43	77	NT		
18	10	38	26	58	22	78	80		
19	13	39	6	59	51	79	NT		
20	16	40	9	60	18	80	288		

[0572] 表C: Balb/c社会交往测试的嗅探指数

[0573]

测试化合物	剂量	嗅探指数	SEM
媒介物 实施例 2	10mL/mg	0.3449	0.08677
	0.03mg/kg	0.5363	0.07839
	0.3mg/kg	0.6023	0.06546
	3.0mg/kg	0.6116	0.05989
媒介物 实施例 3	10mL/mg	0.1299	0.06292
	0.01mg/kg	0.2790	0.08543
	0.03mg/kg	0.5185	0.07124
	0.1mg/kg	0.4957	0.05945
媒介物 实施例 5	10mL/mg	0.1817	0.1041
	0.3mg/kg	0.4715	0.05589
	3mg/kg	0.5756	0.1085
	30mg/kg	0.6701	0.04847
媒介物 实施例 13	10mL/mg	0.2595	0.1788
	0.03mg/kg	0.6017	0.05771
	0.3mg/kg	0.7280	0.04914
	3mg/kg	0.2621	0.1557
媒介物 实施例 18	10mL/mg	0.3016	0.1127
	0.03mg/kg	0.4742	0.06643
	0.1mg/kg	0.5100	0.1090
	0.3mg/kg	0.6531	0.05789
	30mg/kg	0.6481	0.07488

[0574] 实施例D聚 (I:C) 社会交往测试

[0575] 小鼠是社会动物。社交方法的忧虑和逃避是可能在小鼠中建模的社会恐惧症、社会焦虑症、孤独症、精神分裂症和抑郁症的致残症状。聚 (I:C) 社会交往测试是基于由受试小鼠自由选择花时间与陌生小鼠或空圆筒进行交往。与媒介物注射的亲代的后代相比,来自GD17聚 (I:C) 处理的亲代的后代在本次测试中显示出社会交往的缺陷。这种缺陷的逆转

可用于测试旨在用于治疗病症的社会方面的化合物潜在的亲社会效应。

[0576] 方法:使聚(I:C)或媒介物处理的亲代的C57BL/6小鼠(约14-16周龄)在开始该项目阶段之前适应研究室(1小时)。然后对动物进行媒介物(10mL/kg)或测试化合物给药(n=12/组)。给药后,将小鼠返回其饲养笼中保持适当的化合物预处理时间(急性或预处理13天,然后进行标准急性测试)。之后,将小鼠分别放置在SI盒的中心区域,并允许自由探索2分钟来习惯。然后将年龄匹配的刺激物C57BL/6小鼠放置在SI盒的最左侧区域或最右侧区域中的封闭式刺激物Perspex圆筒中。然后,测试小鼠还可以自由探索5分钟。通过Panlab的SMART跟踪软件自始至终自动监测测试小鼠的活动。手动记录与刺激物圆筒或空圆筒相互作用的嗅探评分(对治疗盲化)。嗅探指数(嗅探刺激物圆筒-空圆筒的时间/嗅探刺激物圆筒+空圆筒所花费的时间)被用作社会行为的关键度量。

[0577] 表D:聚(I:C)社会交往测试的嗅探指数

测试化合物	测试的后代	剂量	嗅探指数	SEM
媒介物	媒介物	10mL/kg	0.6940	0.03800
媒介物	聚(I:C)	10mL/kg	0.3347	0.09289
实施例 2	聚(I:C)	0.01mg/kg	0.3906	0.07594
实施例 2	聚(I:C)	0.1mg/kg	0.6183	0.04157
实施例 2	聚(I:C)	1.0mg/kg	0.5794	0.04119
媒介物*	媒介物	10mL/kg	0.7085	0.03369
媒介物*	聚(I:C)	10mL/kg	0.3321	0.08627
媒介物*/实施例 2	聚(I:C)	0.01mg/kg	0.6308	0.04213
实施例 2*/实施例 2	聚(I:C)	0.1mg/kg	0.5910	0.06561
媒介物	媒介物	10mL/kg	0.6002	0.05238
实施例 5	媒介物	30mg/kg	0.6104	0.04409
媒介物	聚(I:C)	10mL/kg	0.4103	0.06206
实施例 5	聚(I:C)	0.3mg/kg	0.5410	0.02821
实施例 5	聚(I:C)	3mg/kg	0.5897	0.05552
实施例 5	聚(I:C)	30mg/kg	0.6232	0.06749
媒介物	媒介物	10mL/kg	0.6873	0.04139
媒介物	聚(I:C)	10mL/kg	0.3263	0.05871
实施例 18	聚(I:C)	0.3mg/kg	0.5200	0.03283
实施例 18	聚(I:C)	3mg/kg	0.5276	0.04350
实施例 18	聚(I:C)	30mg/kg	0.5586	0.04619

[0578]

[0579] *在进行测试之前给药13天

[0580] 实施例E:cFos染色

[0581] 为了证明体内靶向接合,在口服给药后在背部内侧缰核内测量c-Fos免疫反应性。由于GPR139是Gq偶联的,所以用本发明化合物给药诱导c-Fos表达,这是激活的神经元中常见的信号传导机制(Cohen和Greenberg,Ann.Rev.Cell Dev.Biol.(2008))。

[0582] 方法:针对各种时间进程对C57/B16小鼠给药后,准备其脑进行免疫组织化学。在施用最终口服剂量后1小时,用100mL PBS中的4%多聚甲醛灌注C57/B16小鼠。取出大脑并置于4%多聚甲醛中3小时,改为20%蔗糖/PBS溶液以避免冰冻的人工痕迹,并用干冰冷冻。使用滑动切片机以20um获得冷冻的脑切片,并在PBS中洗涤(2次,每次10分钟)。将内源性过氧化物酶用0.3% H_2O_2 的水溶液封闭10分钟。将切片在PBS中冲洗(3次,每次10分钟),并在4℃下与以1:10,000的稀释度的针对cFos的一抗(Santa Cruz SC-42)在PBS+0.3%triton和1%牛血清白蛋白中孵育过夜。随后将切片在PBS中冲洗(3次,每次10分钟),并在室温下与以1:200的稀释度的二抗(山羊抗兔生物素化抗体)在PBS+0.3%triton和1%牛血清白蛋白中孵育1小时。将切片在PBS中冲洗(3次,每次10分钟),并在PBS中的ABC混合物(Vector的ABC Elite试剂盒(PK-1000))中在室温下孵育1小时。接着,将切片在PBS中冲洗(3次,每次10分钟),然后在0.1M乙酸钠中冲洗(3次,每次10分钟)。使用以下标准二氨基联苯胺(diaminobenzidine)程序使反应可视化:50mL含有20mg氯化铵、20mg二氨基联苯胺、80mg葡萄糖和10mL葡萄糖氧化酶的0.1M乙酸钠。反应10分钟,然后用PBS冲洗(3次,每次10分钟)停止反应。然后对cFos细胞进行计数。表E.1、E.2、E.2和E.4中提供cFos细胞计数。

[0583] 表E.1:实施例2的脱敏实验中的cFos细胞计数

	媒介物	媒介物	0.1mg/kg	0.1mg/kg	0.1mg/kg
	1 天	10 天	1 天	5 天	10 天
[0584] 小鼠数量	5	5	5	5	5
平均	352	450	1486	1928	1684
标准偏差	218.6	192.2	789.7	833.6	457.4
SEM	97.74	85.97	353.2	372.8	204.5

[0585] 表E.2:实施例2的剂量反应曲线实验中的cFos细胞计数

	媒介物	0.01mg/kg	0.03mg/kg	0.1mg/kg	0.3mg/kg	1mg/kg
[0586] 小鼠数量	5	5	4	4	4	5
平均	267	1376	986.3	1381	1408	1368
标准偏差	169.8	566.3	224.3	297.7	229.1	507.8
SEM	75.94	253.3	112.2	148.8	114.6	227.1
和	1335	6880	3945	5525	5630	6840

[0587] 表E.3:实施例2的时间进程实验中的cFos细胞计数

[0588]

	媒介物	0.1mg/kg 1 小时	0.3mg/kg 1 小时	3mg/kg 1 小时	0.3mg/kg 2 小时	0.3mg/kg 4 小时
小鼠数量	3	3	3	3	3	3
平均	413.7	787.7	1343	2365	1400	2170
标准偏差	82.1	71.14	509.7	450.1	151	333.9
SEM	47.4	41.07	294.3	259.9	87.18	192.8

[0589] 表E.4: 实施例3的剂量反应和时间进程实验中的cFos细胞计数

[0590]

	媒介物	0.03mg/kg 1 小时	0.1mg/kg 1 小时	0.3mg/kg 1 小时	3mg/kg 1 小时	0.3mg/kg 2 小时	0.3mg/kg 4 小时
小鼠数量	3	3	3	3	3	3	2
平均	470	1628	2243	2458	2023	2777	865
标准偏差	78.58	272.8	712.9	167.7	383.7	1249	134.4
SEM	45.37	157.5	411.6	96.8	221.5	720.9	95