



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I824403 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：111104050

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 28 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2021/02/07 中國大陸

202110169176.X

2022/01/19 中國大陸

202210062324.2

(71)申請人：大陸商武漢朗來科技發展有限公司 (中國大陸) WUHAN LL SCIENCE AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：李金平 LI, JIN PING (CN)；婁軍 LOU, JUN (CN)；汪展英 WANG, ZHAN YING (CN)；柳力 LIU, LI (CN)；郭曉丹 GUO, XIAO DAN (CN)；周鋒 ZHOU, FENG (CN)；張軼涵 ZHANG, YI HAN (CN)；陳永凱 CHEN, YONG KAI (CN)；王朝東 WANG, CHAO DONG (CN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

TW 202202505A

WO 2019/055966A2

WO 2019/212937A1

WO 2020/061162A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：1 共 105 頁

(54)名稱

一種雜環化合物、其中間體、其製備方法及其應用

(57)摘要

本發明公開了一種雜環化合物、其中間體、其製備方法及其應用。本發明提供了一種如式 I-a 所示的雜環化合物、其互變異構體、其藥學上可接受的鹽、其溶劑合物或其藥學上可接受的鹽的溶劑合物。本發明的化合物具有更好的水溶性和藥代動力學性質。

指定代表圖：

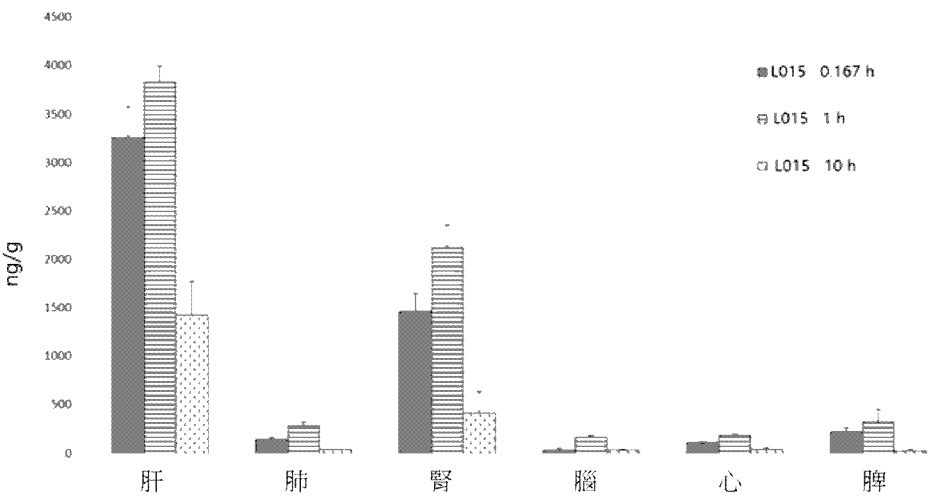
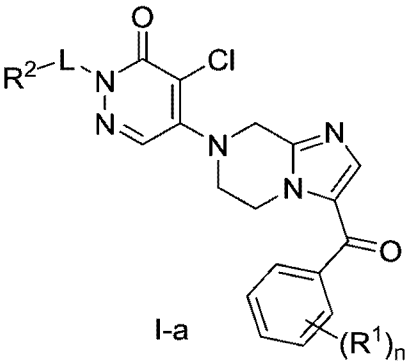


圖 1

特徵化學式：





I824403

【發明摘要】

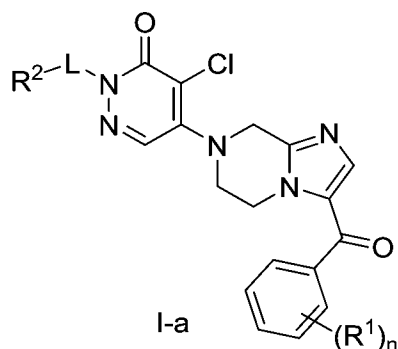
【中文發明名稱】一種雜環化合物、其中間體、其製備方法及其應用

【中文】

本發明公開了一種雜環化合物、其中間體、其製備方法及其應用。本發明提供了一種如式 I-a 所示的雜環化合物、其互變異構體、其藥學上可接受的鹽、其溶劑合物或其藥學上可接受的鹽的溶劑合物。本發明的化合物具有更好的水溶性和藥代動力學性質。

【指定代表圖】圖 1

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】一種雜環化合物、其中間體、其製備方法及其應用

【技術領域】

【0001】 本申請要求申請日為2021/2/7的中國專利申請202110169176.X和申請日為2022/1/19的中國專利申請202210062324.2的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0002】 本發明涉及一種雜環化合物、其中間體、其製備方法及其應用。

【先前技術】

【0003】 存在多種離子通道蛋白質以調節通過細胞膜的離子流。離子通道蛋白質的適當表達和功能對於細胞功能的維持以及細胞內交流是重要的。許多疾病是由於膜電位的調控異常或異常的鈣處理導致。考慮到離子通道在調控膜電位和細胞中離子流的核心重要性，鑒定可促進或抑制特定離子通道的藥劑作為研究工具以及作為可能的治療劑是受到極大關注的。

【0004】 TRPC(Transient Receptor Potential Canonical)是TRP超家族中最重要的亞家族之一，包括TRPC1-7，其中TRPC2在人類是假基因而不表達。根據胺基酸序列的同源性和結構特點，可將TRPCs分成兩個亞類：TRPC1, 4, 5歸為一亞類，TRPC3, 6, 7歸為一亞類。根據激活方式，功能性TRPC又可分為鈣庫操控鈣通道和受體操控鈣通道。兩種模式激活的TRPC通道均表現為非特異性陽離子通道，可介導鈉、鈣內流，鉀外流。

【0005】 陽離子通道(諸如瞬時型感受器電位(TRP)陽離子通道亞家族C，成員5(TRPC5))調節鈣和鈉離子通過細胞膜的流動。鈉和鈣的內流導致細胞的去極化。這增加了電壓門控離子通道會達到對於激活所需的閾值的可能性。因此，非選擇性陽離子通道的激活可增加電興奮性，並增加電壓依賴性事件的頻率。電壓依賴性事件包括但不限於神經元的動作電位、心動作電位、平滑肌收縮、心肌收縮和骨骼肌收縮。

【0006】 通過非選擇性陽離子通道(諸如TRPC5)的激活引起的鈣內流還改變細胞內游離鈣濃度。鈣是細胞中普遍存在的第二信使分子，細胞內鈣水平的改變對信號傳導和基因表達具有深遠的影響。因此，非選擇性陽離子通道(諸如TRPC5)的激活可導致基因表達和細胞表型的變化。基因表達事件包括但不限於編碼細胞表面受體、離子通道和激酶的mRNA的產生。基因表達中的這些變化可導致該細胞中的超興奮性。

【0007】 同聚TRPC5離子通道是主要在神經元中表達的信號傳導門控、 Ca^{2+} 可通過通道。TRPC5形成同聚多亞基結構(諸如四聚體(即TRPC5同源多聚體))和異聚多亞基結構(諸如四聚體(即TRPC5-TRPC1異源多聚體))。除非明確另外說明，當在本文中使用術語TRPC5時(例如當鑒定TRPC5的調節劑，諸如TRPC5拮抗劑)，術語TRPC5是一般性地使用，以包括TRPC5同源多聚體或異源多聚體(例如TRPC5-TPRC1或TRPC5-TRPC4異源多聚體)中之一或二者。文獻中TRPC5的實例包括以下：Nature.2008年1月3日；451(7174)：69-72；Mol Pharmacol.2008年1月；73(1)：42-9；J Biol Chem.2007年11月16日；282(46)：33868-78；

Biochem Biophys Res Commun.2008年1月11日；365(2)：239-45；J Biol Chem.2006年11月3日；281(44)：33487-96；Eur J Pharmacol.2005年3月14日；510(3)：217-22；J Biol Chem.2006年2月24日；281(8)：4977-82；Biochem Soc Trans.2007年2月；35(Pt 1)：101-4；Handb Exp Pharmacol.2007；(179)：109-23；J Biol Chem.2005年3月25日；280(12)：10997-1006；J Physiol.2006年1月15日；570(Pt 2)：219-35；和Nat Neurosci.(2003)6：837-45。

【0008】 調節TRPC5蛋白的功能提供調節鈣穩態、鈉穩態、膜極化和/或細胞內鈣水平的方法，並且可調節TRPC5功能的化合物可用於許多方面，包括但不限於維持鈣穩態、調節細胞內鈣水平、調節膜極化，以及治療或預防與鈣和/或鈉穩態或生理紊亂(dyshomeostasis)相關的疾病、病症或病況。

【0009】 抑制含有離子通道的TRPC5的化合物例如適用於通過調節可呈同源多聚體形式及與其他離子通道(諸如TRPC1或TRPC3)呈異源多聚體形式(即，TRPC5-TRPC1及TRPC1-TRPC3-TRPC5)存在的瞬時型感受器電位陽離子通道亞家族C，成員5(TRPC5)的活性以治療病症。

【0010】 局灶節段性腎小球硬化(FSGS)是一種臨床病理綜合症，臨床表現為大量蛋白尿或腎病綜合症，病理以局灶節段分布的腎小球硬化病變及足細胞變性所致足突融合或消失為特徵。FSGS約占我國成人腎病綜合症的5%~10%，患者以青壯年男性多見。持續腎病綜合症的患者，5~10年內50%以上進展至終末期腎病。

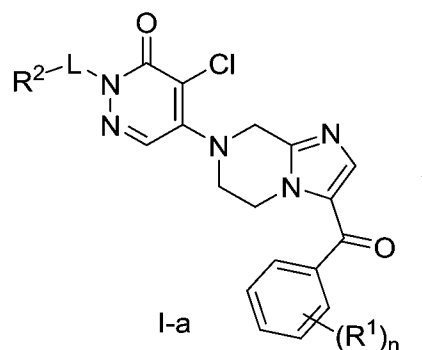
【0011】 在健康腎小球中，TRPC5被隔離在細胞質中，維持正常過濾障礙，當足細胞損傷後，足細胞損傷激活RAC1，引起TRPC5從胞漿轉移至細胞膜，這促進了AT1受體誘導的通過TRPC5通道鈣離子內流，進一步促進RAC1活性，RAC1激活誘導肌動蛋白重組和足細胞從腎小球上脫離；足細胞的損失破壞了過濾屏障，使得血清蛋白漏到尿液裡面。

【0012】 目前臨床使用的FSGS治療藥物主要為激素、免疫抑制劑、CNI_s和烷化劑，都存在嚴重毒副作用，並且很多需要與其他藥聯合使用才有效，容易復發。

【發明內容】

【0013】 本發明要解決的是現有TRPC5抑制劑化合物溶解性差和生物利用度低的問題。為此，本發明提供了一種雜環化合物、其中間體、其製備方法及其應用。本發明化合物具有更好的水溶性和藥代動力學性質。

【0014】 本發明提供了一種如式I-a所示的化合物、其互變異構體、其藥學上可接受的鹽、其溶劑合物或其藥學上可接受的鹽的溶劑合物；



【0015】 其中，

【0016】 n 為 0、1、2、3 或 4；

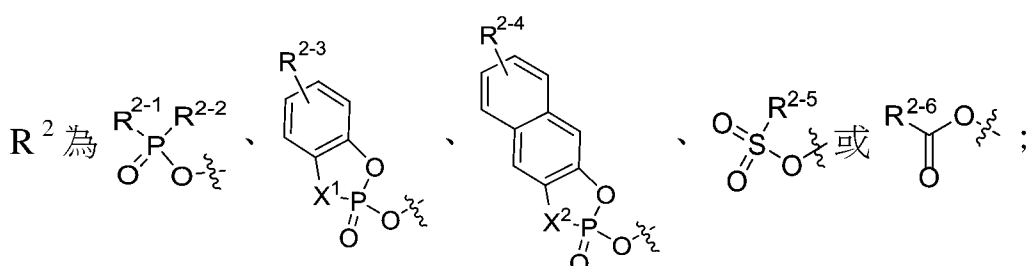
【0017】 R^1 獨立地為 $-\text{CN}$ 、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 烷基或被 1、2、3 或 4 個 R^{1-1} 取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 烷基；

【0018】 R^{1-1} 獨立地為 $-\text{CN}$ 、鹵素或 $-\text{OH}$ ；

【0019】 L 為單鍵或 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ ；

【0020】 R^a 為 H 或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ 烷基；

【0021】 R^b 為 H 、鹵素或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ 烷基；

【0022】 R^2 為 ；

【0023】 X^1 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

【0024】 X^2 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

【0025】 R^{2-1} 和 R^{2-2} 獨立地為 $-\text{OR}^{2-1-1}$ 、 $-\text{SR}^{2-1-1}$ 或 $-\text{NR}^{2-1-2}\text{R}^{2-1-3}$ ；

【0026】 R^{2-1-1} 獨立地為 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 環烷基、被 1、2、3 或 4 個 $R^{2-1-1-1}$ 取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基或被 1、2、3 或 4 個 $R^{2-1-1-1}$ 取代的 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 環烷基；

【0027】 $R^{2-1-1-1}$ 獨立地為 $-\text{CN}$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{NO}_2$ ；

【0028】 R^{2-1-2} 和 R^{2-1-3} 獨立地為 H 或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基；

【0029】 R^{2-3} 為 H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、C₁~C₃ 烷基或 C₁~C₃ 烷氧基；

【0030】 R^{2-4} 為 H、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、C₁~C₃ 烷基或 C₁~C₃ 烷氧基；

【0031】 R^{2-5} 為 -OR²⁻⁵⁻¹、-SR²⁻⁵⁻¹ 或 -NR²⁻⁵⁻²R²⁻⁵⁻³；

【0032】 R^{2-5-1} 獨立地為 H、C₁~C₆ 烷基、C₃~C₆ 環烷基、被 1、2、3 或 4 個 $R^{2-5-1-1}$ 取代的 C₁~C₆ 烷基或被 1、2、3 或 4 個 $R^{2-5-1-1}$ 取代的 C₃~C₆ 環烷基；

【0033】 $R^{2-5-1-1}$ 獨立地為 -CN、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-COOH 或 -NO₂；

【0034】 R^{2-5-2} 和 R^{2-5-3} 獨立地為 H 或 C₁~C₆ 烷基；

【0035】 R^{2-6} 為 C₁~C₈ 烷基、C₃~C₆ 環烷基、-NR²⁻⁶⁻²R²⁻⁶⁻³、被 1、2、3 或 4 個 R^{2-6-1} 取代的 C₁~C₈ 烷基或被 1、2、3 或 4 個 R^{2-6-1} 取代的 C₃~C₆ 環烷基；

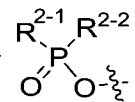
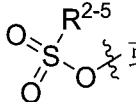
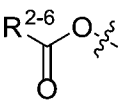
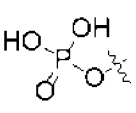
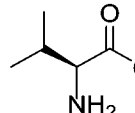
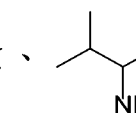
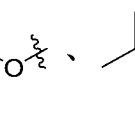
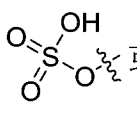
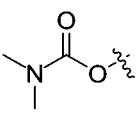
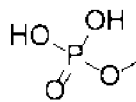
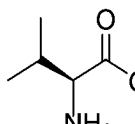
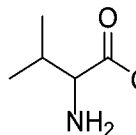
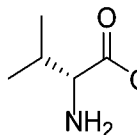
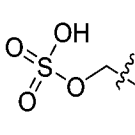
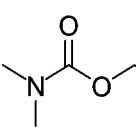
【0036】 R^{2-6-1} 獨立地為 -CN、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-COOH 或 -NO₂；

【0037】 R^{2-6-2} 和 R^{2-6-3} 獨立地為 H 或 C₁~C₆ 烷基。

【0038】 在某一方案中，所述的如式 I-a 所示的化合物、其互變異構體、其藥學上可接受的鹽、其溶劑合物或其藥學上可接受的鹽的溶劑合物的某些基團的定義如下所述，下述內容未涉及的基團的定義如上任一方案所述（以下簡稱為“在某一方案中”）：n 為 2。

【0039】 在某一方案中， R^1 獨立地為鹵素或被 1、2、3 或 4 個 R^{1-1} 取代的 C₁~C₄ 烷基，例如 R^1 獨立地為氟或三氟甲基。

【0040】 在某一方案中， R^{1-1} 獨立地為鹵素。

- 【0041】 在某一方案中，L為單鍵或-CH₂-。
- 【0042】 在某一方案中，L為-CR^aR^b-，例如為-CH₂-。
- 【0043】 在某一方案中，R^a為H。
- 【0044】 在某一方案中，R^b為H。
- 【0045】 在某一方案中，R²為 、或 ，例如為 、、、、或 。
- 【0046】 在某一方案中，R²⁻¹和R²⁻²獨立地為-OR²⁻¹⁻¹。
- 【0047】 在某一方案中，R²⁻¹⁻¹為H。
- 【0048】 在某一方案中，R²⁻⁵為-OR²⁻⁵⁻¹。
- 【0049】 在某一方案中，R²⁻⁵⁻¹為H。
- 【0050】 在某一方案中，R²⁻⁶為-NR²⁻⁶⁻²R²⁻⁶⁻³或被1、2、3或4個R²⁻⁶⁻¹取代的C₁~C₅烷基。
- 【0051】 在某一方案中，R²⁻⁶⁻¹為-NH₂。
- 【0052】 在某一方案中，R²⁻⁶⁻²和R²⁻⁶⁻³獨立地為甲基或乙基。
- 【0053】 在某一方案中，R²-L為 、、、、或 。
- 【0054】 在某一方案中，
- 【0055】 n為2；
- 【0056】 R¹獨立地為鹵素或被1、2、3或4個R¹⁻¹取代的C₁~C₄烷基；
- 【0057】 R¹⁻¹獨立地為鹵素；

【0058】 L 為 $-CR^aR^b-$ ；

【0059】 R^a 為 H ；

【0060】 R^b 為 H ；

【0061】 R^2 為 $\begin{matrix} R^{2-1} & R^{2-2} \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & P \\ & \diagup \quad \diagdown \\ O & O-\zeta^- \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} & R^{2-5} \\ & \diagdown \quad \diagup \\ O & S \\ & \diagup \quad \diagdown \\ O & O-\zeta^- \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R^{2-6} \\ | \\ O \\ | \\ O-\zeta^- \end{matrix}$ ；

【0062】 R^{2-1} 和 R^{2-2} 獨立地為 $-OR^{2-1-1}$ ；

【0063】 R^{2-1-1} 為 H ；

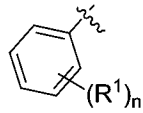
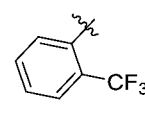
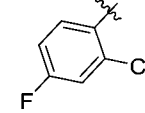
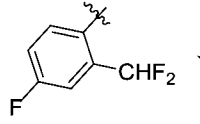
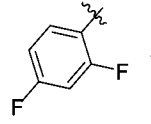
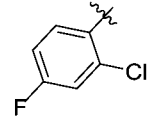
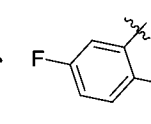
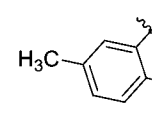
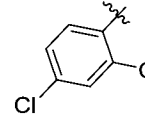
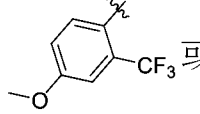
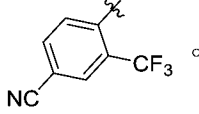
【0064】 R^{2-5} 為 $-OR^{2-5-1}$ ；

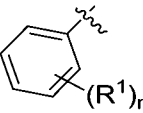
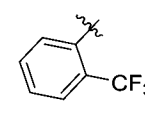
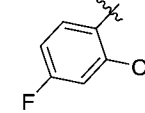
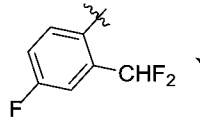
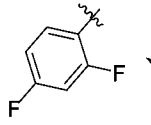
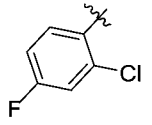
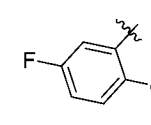
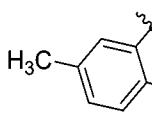
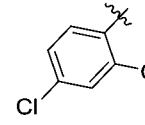
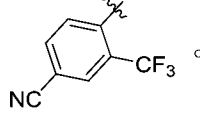
【0065】 R^{2-5-1} 為 H ；

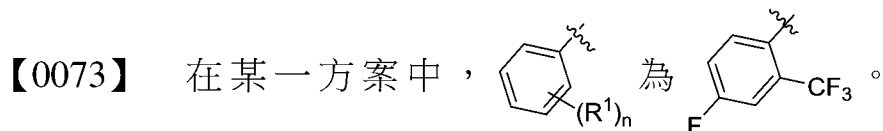
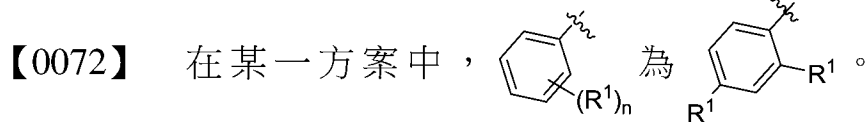
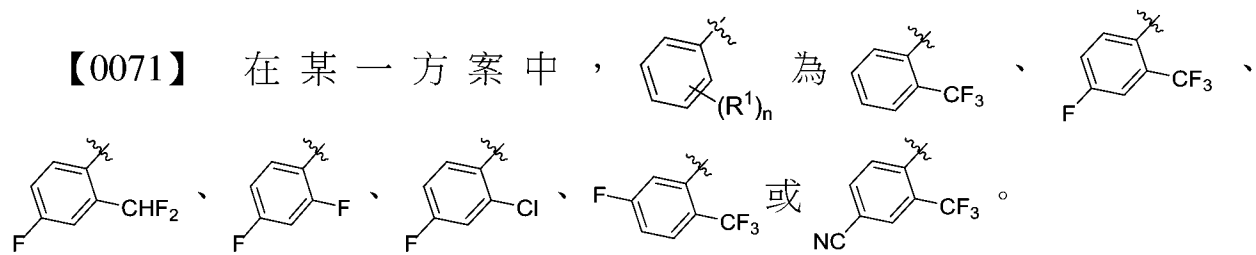
【0066】 R^{2-6} 為 $-NR^{2-6-2}R^{2-6-3}$ 或被 1、2、3 或 4 個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1 \sim C_5$ 烷基 ；

【0067】 R^{2-6-1} 為 $-NH_2$ ；

【0068】 R^{2-6-2} 和 R^{2-6-3} 獨立地為 甲基或乙基 。

【0069】 在 某 一 方 案 中 ，  為 、、、、、、、、 或  。

【0070】 在 某 一 方 案 中 ，  為 、、、、、、、 或  。



【0074】 在某一方案中，當 R^1 獨立地為鹵素時，所述鹵素為氟、氯或溴，例如為氟。

【0075】 在某一方案中，當 R^1 獨立地為被 1、2、3 或 4 個 R^{1-1} 取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基，所述 $C_1 \sim C_4$ 烷基獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，例如為甲基。

【0076】 在某一方案中，當 R^1 獨立地為被 1、2、3 或 4 個 R^{1-1} 取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基，所述 R^{1-1} 獨立地為鹵素，例如為氟。

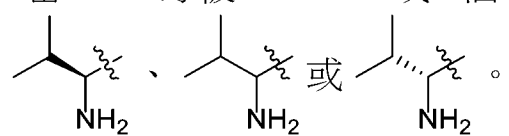
【0077】 在某一方案中，當 R^1 獨立地為被 1、2、3 或 4 個 R^{1-1} 取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基，所述的 R^{1-1} 的個數為 2 個或 3 個，例如為 3 個。

【0078】 在某一方案中，當 R^1 獨立地為被 1、2、3 或 4 個 R^{1-1} 取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基時，所述被 1、2、3 或 4 個 R^{1-1} 取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基為二氟甲基或三氟甲基，例如為三氟甲基。

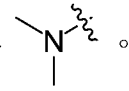
【0079】 在某一方案中，當 R^{2-6} 為被 1、2、3 或 4 個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基時，所述 $C_1 \sim C_8$ 烷基為 $C_1 \sim C_4$ 烷基，例如為異丁基。

【0080】 在某一方案中，當 R^{2-6} 為被 1、2、3 或 4 個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基時，所述 R^{2-6-1} 獨立地為 $-NH_2$ 。

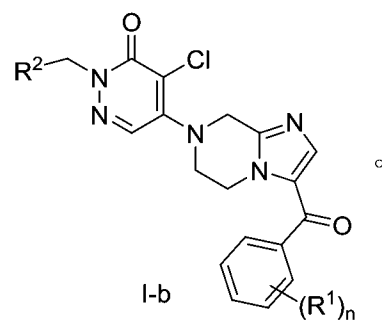
【0081】 在某一方案中，當 R^{2-6} 為被1、2、3或4個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基時，所述 R^{2-6-1} 的個數為1個。

【0082】 在某一方案中，當 R^{2-6} 為被1、2、3或4個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基時，所述 R^{2-6} 為。

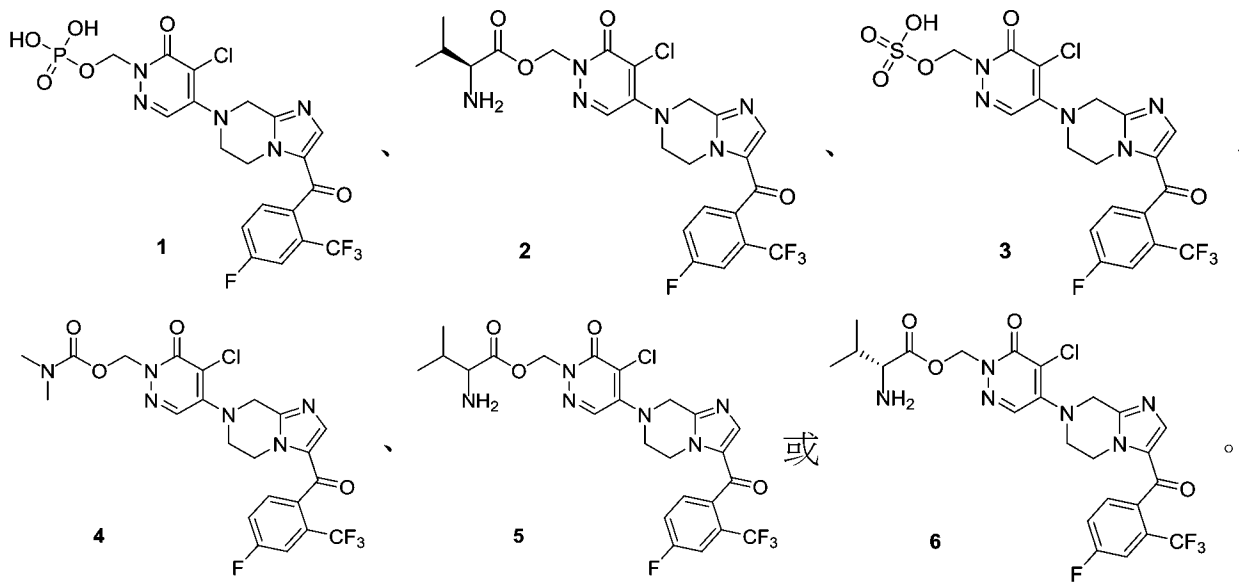
【0083】 在某一方案中，當 R^{2-6-2} 和 R^{2-6-3} 獨立地為 $C_1 \sim C_6$ 烷基時，所述 $C_1 \sim C_6$ 烷基為 $C_1 \sim C_3$ 烷基，例如均為甲基。

【0084】 在某一方案中，當 R^{2-6} 為 $-NR^{2-6-2}R^{2-6-3}$ 時，所述 R^{2-6} 為。

【0085】 在某一方案中，所述如式I-a所示的化合物具有如式I-b所示的結構：

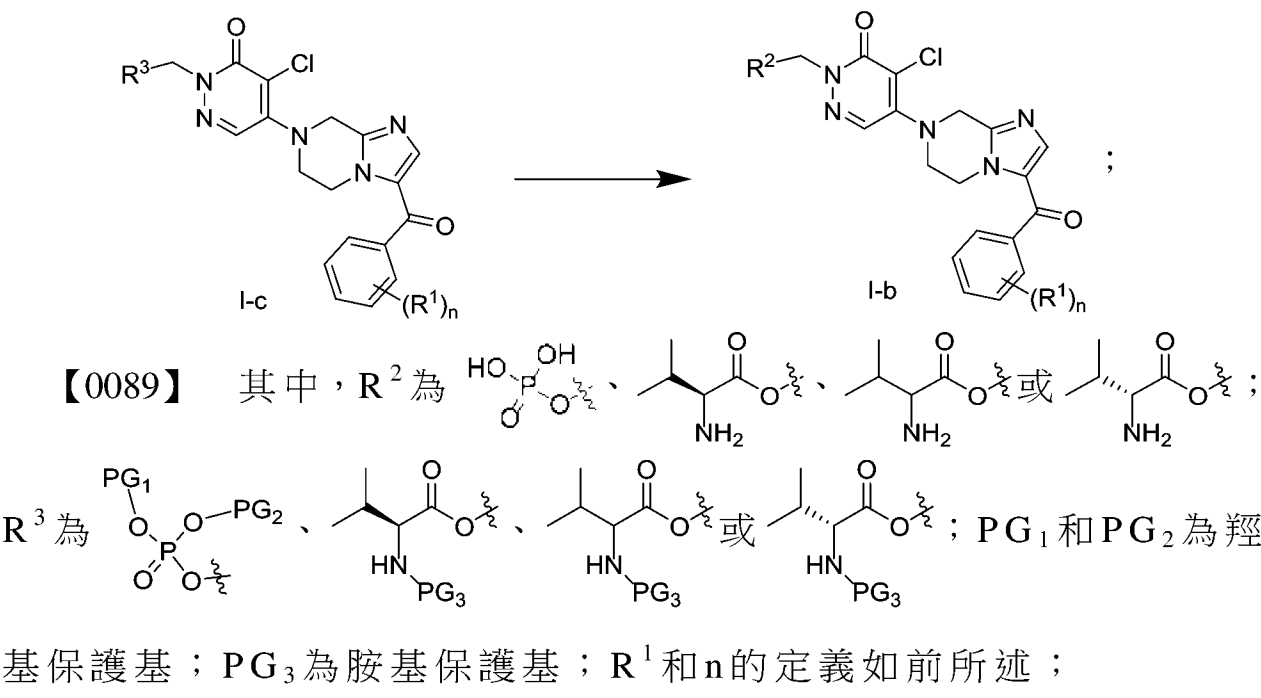


【0086】 在某一方案中，所述如式I-a所示的化合物選自以下化合物：

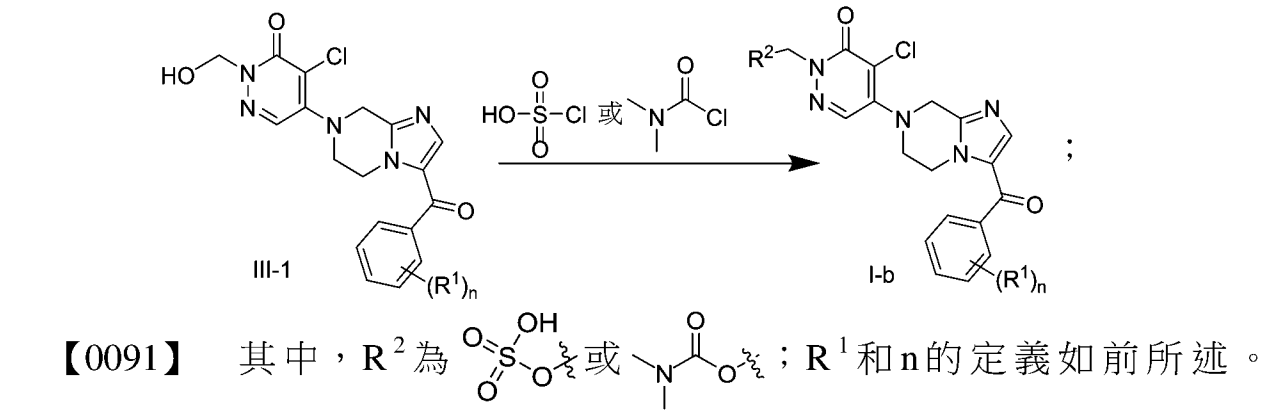


【0087】 本發明還提供了一種如式I-b所示的化合物的製備方法，其為方法1或方法2：

【0088】 所述方法1包括以下步驟：在溶劑中，在酸的存在下，所述化合物I-c進行脫保護反應，得到所述的如式I-b所示的化合物；



【0090】 所述方法2包括以下步驟：在溶劑中，所述化合物III-1與所述氯磺酸或二甲胺基甲醯氯發生取代反應，得到所述如式I-b所示的化合物；



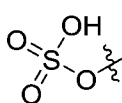
【0092】 所述製備方法中，方法1中，較佳地， PG_1 和 PG_2 相同，更佳地， PG_1 和 PG_2 均為 *t*-Bu。

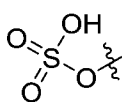
【0093】 所述製備方法中，方法1中，較佳地，PG₃為Boc。

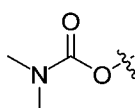
【0094】 所述製備方法中，方法1中，所述酸可為本領域常規，例如為三氟乙酸或氯化氫的1,4-二氧六環溶液。

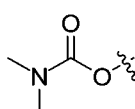
【0095】 所述製備方法中，方法1中，所述溶劑可為本領域常規，例如為二氯甲烷和/或乙酸乙酯。

【0096】 所述製備方法中，方法2中，所述溶劑可為本領域常規，例如為乙腈。

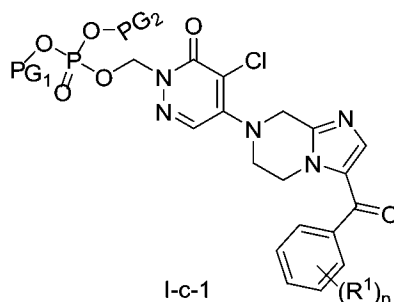
【0097】 所述製備方法中，方法2中，當R²為  時，所述溶劑可為本領域常規，例如為乙腈。

【0098】 所述製備方法中，方法2中，當R²為  時，所述氯磺酸與所述化合物III-1的莫耳比可為本領域常規，例如為(3-6):1，再例如為5:1。

【0099】 所述製備方法中，方法2中，當R²為  時，所述溶劑可為本領域常規，例如為四氫呋喃。

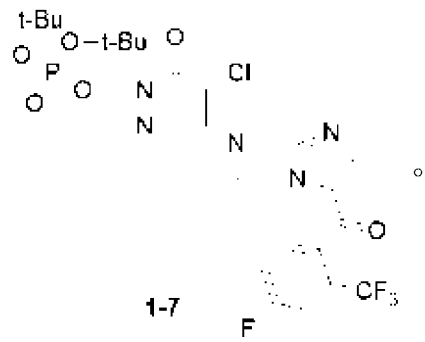
【0100】 所述製備方法中，方法2中，當R²為  時，所述二甲胺基甲醯氯與所述化合物III-1的莫耳比可為本領域常規，例如為(1-2):1，再例如為1:1。

【0101】 本發明還提供了一種如式I-c-1所示的化合物：

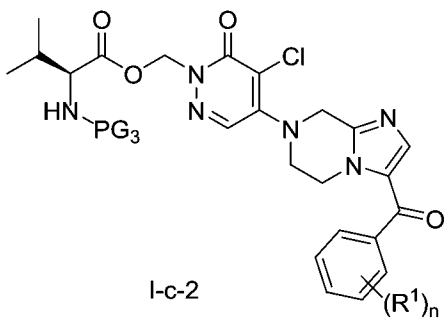


【0102】 其中， R^1 、 n 、 PG_1 和 PG_2 的定義如前所述；

【0103】 優選地，如式I-c-1所示的化合物為以下化合物：

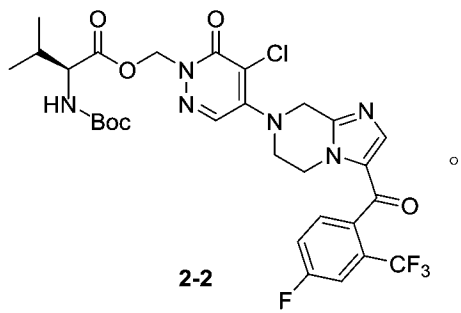


【0104】 本發明還提供了一種如式I-c-2所示的化合物：

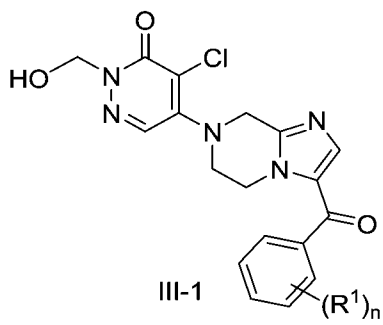


【0105】 其中， R^1 、 n 和 PG_3 的定義如前所述；

【0106】 優選地，如式I-c-2所示的化合物為以下化合物：

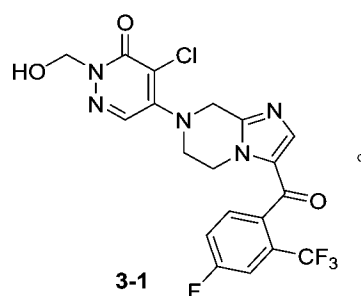


【0107】 本發明還提供了一種如式III-1所示的化合物：



【0108】 其中， R^1 和 n 的定義如前所述；

【0109】 優選地，如式III-1所示的化合物為以下化合物：



【0110】 本發明還提供了一種藥物組合物，其包含物質X和藥用輔料，所述的物質X為上述的如式I-a所示的雜環化合物、其互變異構體、其藥學上可接受的鹽、其溶劑合物或其藥學上可接受的鹽的溶劑合物。

【0111】 本發明還提供了一種物質X在製備TRPC5抑制劑中的應用，所述的物質X為上述的如式I-a所示的雜環化合物、其互變異構體、其藥學上可接受的鹽、其溶劑合物或其藥學上可接受的鹽的溶劑合物，所述TRPC5抑制劑在體內使用。

【0112】 本發明還提供了一種物質X在製備藥物中的應用，所述的物質X為上述的如式I-a所示的雜環化合物、其互變異構體、其藥學上可接受的鹽、其溶劑合物或其藥學上可接受的鹽的溶劑合物，所述的藥物為用於治療和/或預防TRPC5介導的疾病的藥物。

【0113】 在所述的應用中，所述的TRPC5介導的疾病可為精神病症、神經病症、神經退化性病變或腎病。

【0114】 所述的精神病症、神經病症或神經退化性病變可選自：與失調的情緒處理相關的疾病（例如，邊緣型人格障礙或抑鬱症，諸如重性抑鬱症、嚴重抑鬱障礙、精神抑鬱症、心境惡劣和產後抑鬱症以及雙相障礙）、與焦慮及恐懼相關的病症（例如，創傷後應激障礙、驚恐病、廣場恐怖症、社交恐懼症、廣泛性焦慮症、驚恐病、社交焦慮症、強迫症及分離焦慮）、記憶障礙（例如，阿

茨海默病、遺忘症、失語症、腦損傷、腦腫瘤、慢性疲勞綜合症、克雅氏病、解離性遺忘症、神遊遺忘症、亨廷頓病、學習障礙、睡眠障礙、多重人格障礙、疼痛、創傷後應激障礙、精神分裂症、運動損傷、中風及韋-科二氏綜合症）、與受損的衝動控制及成癮相關的病症、阿茨海默病、帕金森病、亨廷頓病、肌萎縮側索硬化、癲癇、以及、由創傷或包括衰老的其他損傷引起的其他腦部病症。

【0115】 所述的腎病可為局灶節段性腎小球硬化（FSGS）、微小病變腎病或糖尿病腎病。

【0116】 本發明還提供了一種物質X在製備藥物中的應用，所述的物質X為上述的如式I-a所示的雜環化合物、其互變異構體、其藥學上可接受的鹽、其溶劑合物或其藥學上可接受的鹽的溶劑合物，所述的藥物為用於治療和/或預防精神病症、神經病症、神經退化性病症或腎病的藥物。

【0117】 在所述的應用中，所述的精神病症、神經病症或神經退化性病症可選自：與失調的情緒處理相關的疾病（例如，邊緣型人格障礙或抑鬱症，諸如重性抑鬱症、嚴重抑鬱障礙、精神抑鬱症、心境惡劣和產後抑鬱症以及雙相障礙）、與焦慮及恐懼相關的病症（例如，創傷後應激障礙、驚恐病、廣場恐怖症、社交恐懼症、廣泛性焦慮症、驚恐病、社交焦慮症、強迫症及分離焦慮）、記憶障礙（例如，阿茨海默病、遺忘症、失語症、腦損傷、腦腫瘤、慢性疲勞綜合症、克雅氏病、解離性遺忘症、神遊遺忘症、亨廷頓病、學習障礙、睡眠障礙、多重人格障礙、疼痛、創傷後應激障礙、精神分裂症、運動損傷、中風及韋-科二氏綜合症）、與受損的衝動控制及成癮相關的病症、阿茨海默病、帕金森病、亨廷頓病、肌萎

縮側索硬化、癲癇、以及、由創傷或包括衰老的其他損傷引起的其他腦部病症。

【0118】 在所述的應用中，所述的腎病可為局灶節段性腎小球硬化（FSGS）、微小病變腎病或糖尿病腎病。

【0119】 除非另有說明，在本發明說明書和申請專利範圍中出現的以下術語具有下述含義：

【0120】 術語“藥學上可接受的鹽”是指本發明化合物與相對無毒的、藥學上可接受的酸或鹼製備得到的鹽。當本發明的化合物中含有相對酸性的功能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的藥學上可接受的鹼與這類化合物的原型接觸的方式獲得鹼加成鹽。藥學上可接受的鹼加成鹽包括但不限於：鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鋁鹽、鎂鹽、鋅鹽、銻鹽、銨鹽、二乙醇胺鹽。當本發明的化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的藥學上可接受的酸與這類化合物的原型接觸的方式獲得酸加成鹽。所述的藥學上可接受的酸包括無機酸，所述無機酸包括但不限於：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、亞磷酸、硫酸等。所述的藥學上可接受的酸包括有機酸，所述有機酸包括但不限於：乙酸、丙酸、草酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、水楊酸、酒石酸、甲磺酸、異煙酸、酸式檸檬酸、油酸、單寧酸、泛酸、抗壞血酸、龍膽酸、富馬酸、葡萄糖酸、糖酸、甲酸、乙磺酸、雙羥萘酸（即4,4'-亞甲基-雙(3-羥基-2-萘甲酸)）、胺基酸（例如麩胺酸、精胺酸）等。當本發明的化合物中含有相對酸性和相對鹼性的官能團時，可

以被轉換成鹼加成鹽或酸加成鹽。具體可參見 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)、或、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

【0121】術語“溶劑合物”是指本發明化合物與化學計量或非化學計量的溶劑結合形成的物質。溶劑合物中的溶劑分子可以有序或非有序排列的形式存在。所述的溶劑包括但不限於：水、甲醇、乙醇等。

【0122】術語“藥學上可接受的鹽的溶劑合物”中的“藥學上可接受的鹽”和“溶劑合物”如上所述，是指本發明化合物1、與相對無毒的、藥學上可接受的酸或鹼製備得到的，且2、與化學計量或非化學計量的溶劑結合形成的物質。所述的“藥學上可接受的鹽的溶劑合物”包括但不限於本發明化合物的鹽酸一水合物。

【0123】當任意變量（例如 R^1 ）在化合物的定義中多次出現時，該變量每一位置出現的定義與其餘位置出現的定義無關，它們的含義互相獨立、互不影響。因此，若某基團被1個、2個或3個 R^1 基團取代，也就是說，該基團可能會被最多3個 R^1 取代，該位置 R^1 的定義與其餘位置 R^1 的定義是互相獨立的。另外，取代基及/或變量的組合只有在該組合產生穩定的化合物時才被允許。

【0124】術語“鹵素”是指氟、氯、溴或碘。

【0125】術語“烷基”是指具有一個到十個碳原子的飽和的直鏈或支鏈的一價烴基（例如 $C_1 \sim C_8$ 烷基，又例如 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_5$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_3$ 烷基等）。烷基的實例包括但不限於：

甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基和1-辛基。

【0126】 術語“環烷基”是指具有三到二十個碳原子的飽和的環烴原子團，優選包含3至12個碳原子，更優選包含3至6個碳原子。環烷基的實例包括但不限於：環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【0127】 術語“烷氧基”是指基團 R^X-O- ，其中， R^X 為上文所定義的烷基。烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

【0128】 術語“藥用輔料”是指生產藥品和調配處方時使用的賦形劑和附加劑，是除活性成分以外，包含在藥物製劑中的所有物質。可參見中華人民共和國藥典（2020年版）四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

【0129】 術語“治療”指治療性療法。涉及具體病症時，治療指：(1)緩解疾病或者病症的一種或多種生物學表現，(2)干擾(a)導致或引起病症的生物級聯中的一個或多個點或(b)病症的一種或多種生物學表現，(3)改善與病症相關的一種或多種症狀、影響或副作用，或者與病症或其治療相關的一種或多種症狀、影響或副作用，或(4)減緩病症或者病症的一種或多種生物學表現發展。

【0130】 術語“預防”是指獲得或發生疾病或障礙的風險降低。

【0131】 術語“患者”是指根據本發明的實施例，即將或已經接受了該化合物或組合物給藥的任何動物，哺乳動物為優。術語“哺乳動物”包括任何哺乳動物。哺乳動物的實例包括但不限於牛、馬、羊、豬、貓、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人類為優。

【0132】 術語“治療有效量”是指在給予患者時，足以有效治療本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治療有效量”將根據化合物、病症及其嚴重度、以及欲治療患者的年齡而變化，可由本領域技術人員根據需要進行調整。

【0133】 在不違背本領域常識的基礎上，上述各優選條件，可任意組合，即得本發明各較佳實例。

【0134】 本發明所用試劑和原料均市售可得。

【0135】 本發明的積極進步效果在於：本發明化合物具有更好的水溶性和藥代動力學性質。

【圖式簡單說明】

【0136】 本發明之其他的特徵及功效，將於參照圖式的實施方式中清楚地呈現，其中：

〔圖1〕為單次灌胃給藥化合物 L015 後 CD-1 小鼠組織中血藥濃度分布圖。

【實施方式】

【0137】 下面通過實施例的方式進一步說明本發明，但並不因此將本發明限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未註明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。

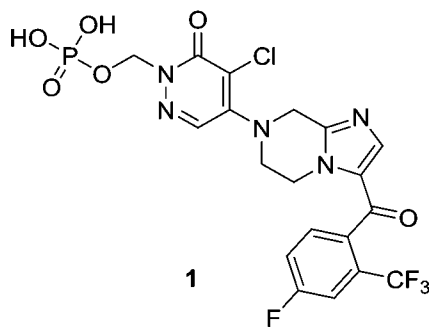
【0138】 名詞及代表試劑

【0139】 在以下具體實驗描述中使用的所述名詞分別代表(除非另有說明)以下試劑：

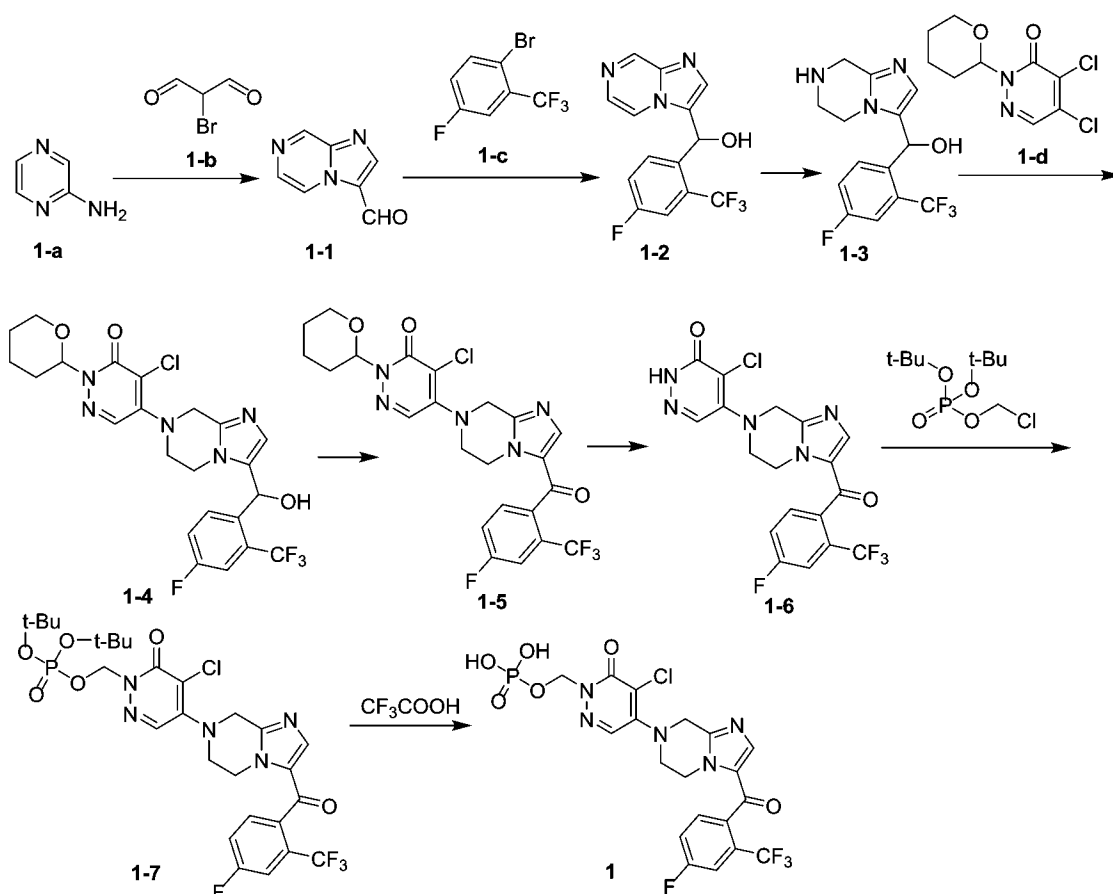
【0140】 NBS：*N*-溴代丁二醯亞胺；DIEA：*N,N*-二異丙基乙胺；EA：乙酸乙酯；DCM：二氯甲烷；DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺；THF：四氫呋喃；i.v.：靜脈注射；PO：口服。

【0141】 一、本發明化合物的製備及其效果數據：

【0142】 實施例1化合物(5-氯-4-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡啉-7(8*H*)-基)-6-氧代嗒吡-1(6*H*)-基)磷酸二氫甲酯(化合物1)的製備



【0143】 合成路線：



【0144】 1.1 化合物 1-1 的製備

【0145】 將化合物**1-a** (10.0 g, 0.11 mol) 溶於無水乙醇 (100 mL) 中，加入化合物**1-b** (15.8 g, 0.11 mmol)，混合物在90℃下攪拌2小時。反應結束後，冷卻至室溫，旋乾溶劑得到黑色黏稠狀物，加入30 mL氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (4 mol/L)，25℃下攪拌12小時，反應結束後，加入50 mL水，用碳酸鈉溶液調節pH值約為8，乙酸乙酯 (50 mL*4) 萃取，飽和食鹽水(30 mL*2) 洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮後的殘留物用乙酸乙酯重結晶三次後，得到化合物**1-1** (3.5 g)。LC-MS $[M+H]^+ = 148.0$ 。

【0146】 1.2 化合物 1-2 的製備

【0147】 將化合物**1-c** (7.47 g, 30.6 mmol) 溶於四氫呋喃 (50 mL)，並取出2 mL溶液滴加到氮氣保護下含有鎂屑 (1.47 g, 61.2

mmol) 和碘 (50 mg, 2 mmol) 的四氫呋喃 (20 mL) 溶液中，用吹風機加熱至溶液澄清透明後，將剩餘化合物 **1-c** 的四氫呋喃溶液逐滴加入到反應體系。將混合物在 70 °C 下攪拌 1 小時，冷卻至室溫後。在 -70 °C 氮氣保護下，將混合物再滴加到化合物 **1-1** (3.00 g, 20.4 mmol) 的四氫呋喃溶液中。將混合體系在 -70 °C 下攪拌 2 小時。反應結束後，加入氯化銨溶液 (50 mL)，乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取，飽和食鹽水 (30 mL*2) 洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後，粗品矽膠柱層析分離 (二氯甲烷/甲醇=100/1 (v/v))，得到化合物 **1-2** (3.2 g)。

【0148】 LC-MS $[M+H]^+ = 312.07$ 。

【0149】 1.3 化合物 **1-3** 的製備

【0150】 將化合物 **1-2** (1.10 g, 3.50 mmol) 溶於四氫呋喃 (25 mL) 中。加入濕 Pd/C (10%，400 mg)，所得混合物在氮氣氣氛下室溫攪拌 12 小時。反應結束後，過濾，濾液減壓濃縮得到化合物 **1-3** (1.0 g)。

【0151】 LC-MS $[M+H]^+ = 316.2$ 。

【0152】 1.4 化合物 **1-4** 的製備

【0153】 將化合物 **1-3** (200 mg, 0.63 mmol) 溶於無水丁醇 (1 mL) 中，加入 **1-d** (189 mg, 0.76 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (245 mg, 1.90 mmol)，氮氣保護下，將混合物在 120 °C 下攪拌 2 小時。反應液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離 (二氯甲烷/甲醇=100/1 (v/v))，得到化合物 **1-4** (160 mg)。

【0154】 LC-MS $[M+H]^+ = 528.2$ 。

【0155】 1.5 化合物 **1-5** 的製備

【0156】 將化合物**1-4** (200 mg, 0.297 mmol) 溶於無水二氯甲烷 (20 mL) 中，加入戴斯-馬丁氧化劑 (630 mg, 1.485 mmol)。氮氣保護下，將混合物在40℃下攪拌8小時。反應結束後，加入氫氧化鈉溶液調節pH值約為9，二氯甲烷 (10 mL*3) 萃取，有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析分離 (二氯甲烷/甲醇=100/1 (v/v))，得到化合物**1-5** (150 mg)。LC-MS $[M+H]^+ = 526.2$ 。

【0157】 1.6 化合物**1-6**的製備

【0158】 將化合物**1-5** (150 mg, 0.28 mmol) 溶於氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (2 mL, 4 mol/L) 中，將混合物在25℃下攪拌1小時。混合物減壓濃縮後得到粗產品，粗產品再經高效液相製備色譜純化得到化合物**1-6** (216 mg)。LC-MS $[M+H]^+ = 441.8$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.52 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H)。

【0159】 1.7 化合物**1-7**的製備

【0160】 向反應瓶中加入化合物**1-6** (300 mg, 0.68 mmol)，碘化鈉 (132 mg, 0.88 mmol)，四氫呋喃 (3 mL) 攪拌溶解，冰浴降溫至0℃左右，向反應液中滴加第三丁醇鋰 (1M 的四氫呋喃溶液，0.82 mL, 0.82 mmol)，滴加完畢，隨後向反應液中加入氯甲基磷酸二第三丁酯 (230 mg, 0.83 mmol)，反應液升溫至室溫反應12小時。反應液加水淬滅，乙酸乙酯 (5 mL*3) 萃取，有機相用飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥後，過濾，

濾液減壓濃縮得到的化合物**1-7** (300 mg)，無需進一步純化直接於下一步反應。

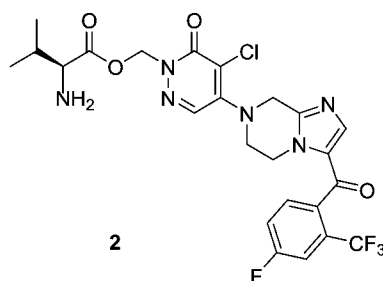
【0161】 LC-MS $[M+H]^+ = 664.2$ 。

【0162】 1.8 化合物(5-氯-4-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡啉-7(8*H*)-基)-6-氧代嗒吡-1(6*H*)-基)磷酸二氫甲酯(化合物1)的製備

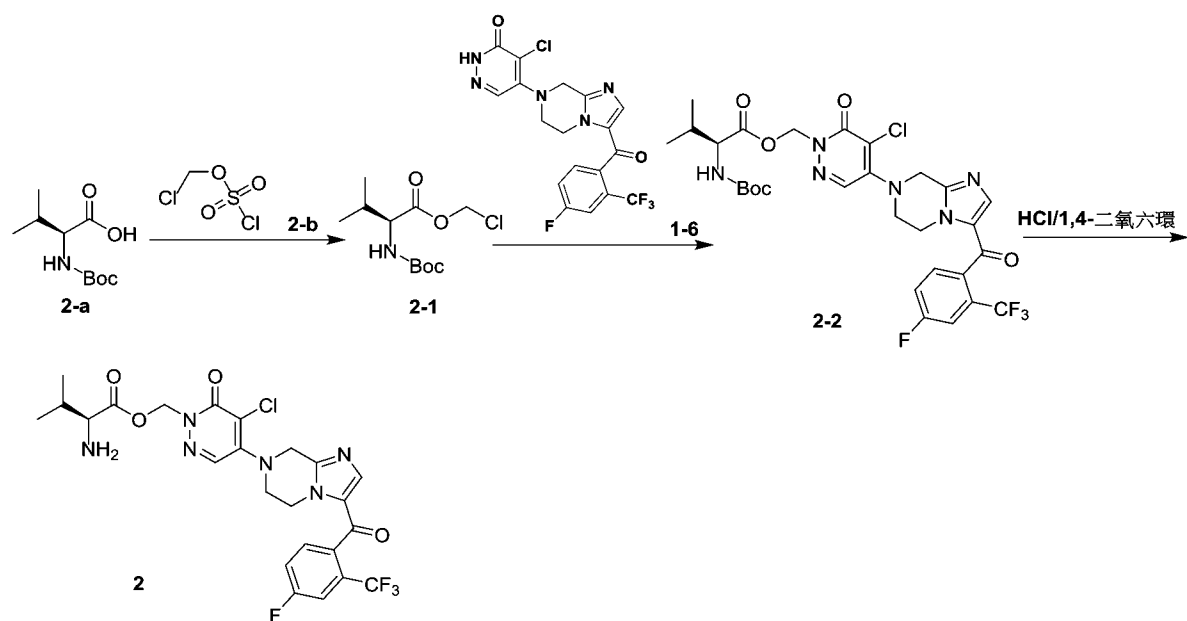
【0163】 將化合物**1-7** (300 mg, 0.45 mmol) 溶於二氯甲烷 (3 mL) 中，攪拌下向反應液中滴加三氟乙酸 (0.6 mL)，混合物在 25℃ 下攪拌 1 小時。反應完畢，混合物減壓濃縮後得到粗產品，粗產品再經高效液相製備色譜純化得到化合物**1** (112.3 mg)。

【0164】 LC-MS $[M+H]^+ = 552.0$ ； ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.14 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

【0165】 實施例 2 (5-氯-4-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡啉-7(8*H*)-基)-6-氧代嗒吡-1(6*H*)-基) L-纈胺酸甲酯 (化合物2) 的製備



【0166】 合成路線：



【0167】 2.1 化合物2-1的製備

【0168】 將化合物**2-a** (3 g, 13.81 mmol), 碳酸氫鈉 (4.7 g, 55.23 mmol) 和四丁基硫酸氫銨 (468 mg, 1.38 mmol) 溶於二氯甲烷 (30 mL) 和水 (30 mL) 的混合溶劑中, 所得反應液在室溫下攪拌5分鐘後降至0 °C, 將化合物**2-b** (2.73 g, 16.57 mmol) 加入到反應液中, 然後升溫至室溫並攪拌2小時。反應完畢, 反應液緩慢倒入碳酸氫鈉水溶液中, 用二氯甲烷 (50 mL*3) 萃取, 合併的有機相用飽和食鹽水清洗, 用無水硫酸鈉乾燥後過濾, 濾液減壓濃縮。粗品經矽膠層析柱分離純化(石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 4/1 (v/v)) 純化得到化合物**2-1** (3.6 g)。

【0169】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.39-1.34 (m, 9H), 0.89 (dd, J_1 = 6.8, J_2 = 1.6 Hz, 6H)。

【0170】 2.2 化合物2-2的製備

【0171】 將化合物**1-6** (200 mg, 0.45 mmol) 和碘化鈉 (88.22 mg, 0.59 mmol) 溶於四氫呋喃 (3 mL) 中，向反應液中加入第三丁醇鋰 (0.54 mL, 1M 的四氫呋喃溶液)，後將化合物**2-1** (145.4 mg, 0.55 mmol) 的四氫呋喃 (2 mL) 溶液加入到反應液中，反應液升溫至室溫並攪拌過夜。反應完畢。將反應液和前一批次合併後並減壓濃縮。粗品經矽膠層析柱分離純化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/4~0/1 (v/v)) 純化得到化合物**2-2** (400 mg)。

【0172】 LC-MS $[M-Boc+H]^+ = 571.2$ 。

【0173】 2.3 化合物 (5-氯-4-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8*H*)-基)-6-氧代嗒吡-1(6*H*)-基) L-纈胺酸甲酯 (化合物**2**) 的製備

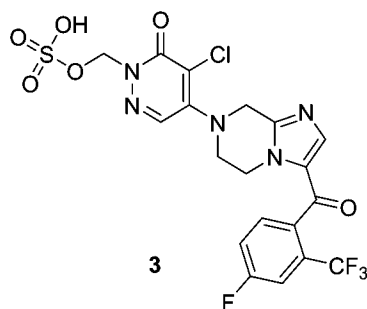
【0174】 將化合物**2-2** (350 mg, 0.52 mmol) 溶於乙酸乙酯 (10 mL) 中，向反應中加入氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (10 mL, 4 M)，反應液在室溫下攪拌2小時。反應完畢，反應液緩慢倒入碳酸氫鈉水溶液中，用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取，合併的有機相用飽和食鹽水清洗，用無水硫酸鈉乾燥後過濾，濾液減壓濃縮。粗品經高效液相製備色譜純化得到化合物**2** (47.4 mg)。

【0175】 LC-MS $[M+H]^+ = 571.1$ ；

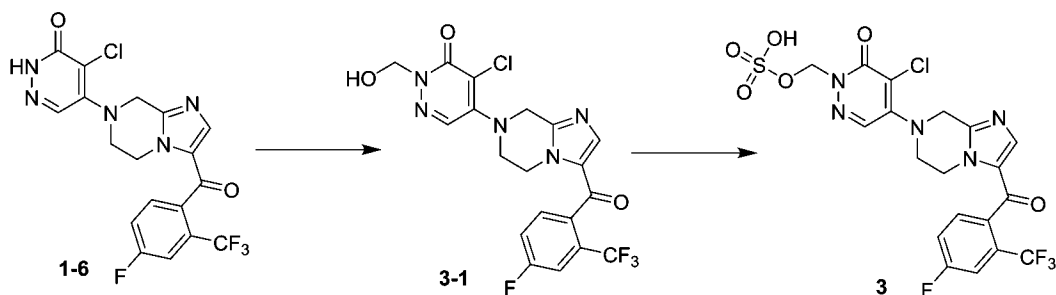
【0176】 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J_1 = 4.4$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.97 (dd, $J_1 = 22.4$, $J_2 = 9.6$ Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.53 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.14

(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)。

【0177】 實施例3化合物(5-氯-4-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)-6-氧代嗒吡-1(6H)-基)硫酸氫甲酯(化合物3)的製備



【0178】 合成路線：



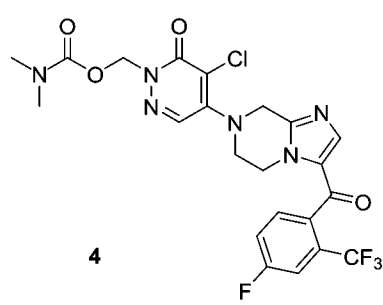
【0179】 3.1 化合物3-1的製備

【0180】 將化合物1-6(400 mg, 0.90 mmol)溶於乙醇(4 mL)和10%的甲醛水溶液(4 mL)中,反應液在80℃反應32小時。反應完畢,反應液減壓濃縮得到粗品,粗品經矽膠層析柱分離純化(二氯甲烷/甲醇 = 10/1 (v/v))得到化合物3-1(35 mg)。LC-MS $[M+H]^+ = 472.1$ 。

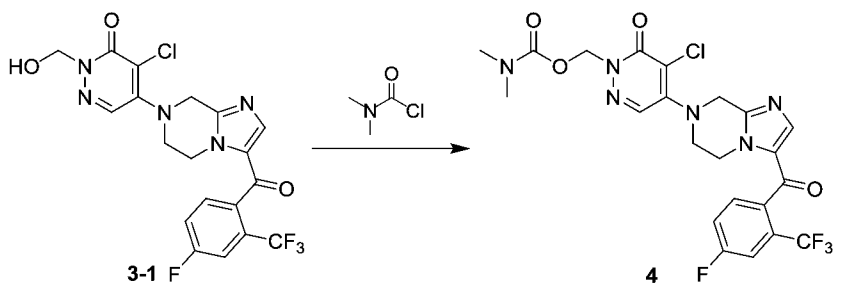
【0181】 3.2 化合物(5-氯-4-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)-6-氧代嗒吡-1(6H)-基)硫酸甲酯(化合物3)的製備

【0182】 將化合物**3-1** (35 mg, 0.07 mmol) 溶於乙腈 (10 mL) 中。再加入氯磺酸 (43 mg, 0.37 mmol) ，反應在0℃下反應2小時，反應完畢。用飽和碳酸氫鈉水溶液調節pH = 8，反應液減壓濃縮後得到粗產品，粗產品再經高效液相製備色譜純化得到化合物**3** (5.8 mg) 。 LC-MS [M+H]⁺=552.05 ； ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 12.91 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.67 (td, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.55 – 5.53 (m, 1H), 4.66 – 4.63 (m, 1H), 4.30 – 3.98 (m, 6H) 。

【0183】 實施例4 化合物 (5-氯-4-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8*H*)-基)-6-氧代嗒吡-1(6*H*)-基)二甲基胺基甲酸甲酯 (化合物4) 的製備



【0184】 合成路線：



【0185】 將化合物**3-1** (50 mg, 0.11 mmol) 溶於四氫呋喃 (3 mL) 中後降至0℃，向反應液中加入氫化鈉 (4 mg, 0.11 mmol, 60%純度分散於礦物油中) ，反應液升溫至室溫並攪拌半個小時後降至0℃。將二甲胺基甲醯氯 (11 mg, 0.11 mmol) 的四氫呋喃

(0.5 mL) 溶液加入到反應液中，反應升溫至室溫並攪拌3小時。反應完畢後，將反應液減壓濃縮，殘留物經高效液相製備色譜純化得到化合物**4** (1.2 mg)。LCMS $[M+H]^+ = 543.1$ ；

【0186】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.52 (dd, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.24-4.00 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)。

【0187】 效果實施例1 生物學活性測試試驗

【0188】 TRPC5是一類非選擇性陽離子通道，對鈣離子具有通透性，因此本實驗選用TRPC5激動劑Englerin A (EA)、TRPC5抑制劑Pico145作為陽性對照，使用Fluo-4 AM螢光染料檢測化合物對TRPC5-HEK 293細胞內 Ca^{2+} 的方法來間接反映化合物對TRPC5通道的影響。

【0189】 1.細胞培養

【0190】 1.1 TRPC5-HEK 293細胞復蘇

【0191】 復蘇液：100%DMEM高糖

【0192】 選擇培養基：DMEM高糖+10% FBS+1% P/S+1% HEPES+ 稻瘟散 (Blasticidin, 5 $\mu\text{g/mL}$) + 潮黴素 (Hygromycin, 50 $\mu\text{g/mL}$)

【0193】 誘導培養基：DMEM高糖+10% FBS+1% P/S+1% HEPES+多西環素(Doxycycline, 1 $\mu\text{g/mL}$)

【0194】 復蘇過程：液氮罐中取出，於冰盒中轉移至水浴鍋，劃圈溶解至含一小塊冰時轉移凍存液至復蘇液中，1000 rpm離心5

min，棄去上清，轉移至選擇培養基中，CO₂培養箱中（5% CO₂，95% 濕度，37℃）擴培。

【0195】 1.2 TRPC5-HEK 293細胞接板

【0196】 實時螢光實驗前14 h，用PBS清洗細胞，用含EDTA的胰蛋白酶（TRYPsin-EDTA）消化細胞，誘導培養基稀釋細胞至20萬細胞/mL，接至已包被多聚賴胺酸（PDL, Poly-D-Lysine）（母液10 mg/mL，終濃度10 μg/mL）的96孔黑壁底透板中，100 μL/孔即2萬細胞/孔。

【0197】 2.緩衝液配製

【0198】 500 mL TRPC5鈣信號檢測用外液：4.0908 g NaCl, 0.1864 g KCl, 0.111 CaCl₂, 0.0476 g MgCl₂, 0.9 g Glucose（葡萄糖）, 1.1915 g HEPES（4-羥乙基哌吡乙磺酸）。

【0199】 鈣螢光染料：TRPC5鈣信號檢測用外液含終濃度4 μM Fluo-4（含0.5% BSA）

【0200】 3.化合物的配製

【0201】 激動劑：Englerin A（EA）

【0202】 激動劑濃度：由於EA激活TRPC5的EC₅₀大約在0.35 nM，使用0.3 nM EA

【0203】 陽性抑制劑：Pico145（HC608）

【0204】 陽性抑制劑濃度：100 nM

【0205】 待測化合物：化合物1-6和化合物1

【0206】 待測化合物濃度：常規配製，配製為8倍於檢測終濃度的藥液（檢測終濃度分別為：1 nM、3 nM、10 nM、30 nM、100 nM、300 nM和1000 nM），每個底板孔60 μL。

【0207】 4.數據處理

【0208】 Flipr測試螢光值減去未進行染色(dye)的細胞孔的值（即本底螢光值），採用GraphPad Prism 6.0軟體進行統計和數據處理，軌跡圖採用去除基線（remove baseline）的方式進行歸一化處理，比值型顯示，量效圖求取AUC（鈣流信號形成的曲線的曲線下面積）收集數據與化合物濃度的log值，採用log[Inhibitor] vs. response —Variable slope計算IC₅₀值。

【0209】 結果見表1：化合物1對TRPC5通道無抑制活性。

【表1】

化合物編號	TRPC5 抑制活性， IC ₅₀ （nM）
化合物 1-6	11.5
化合物 1	>10000

【0210】 效果實施例2化合物單次灌胃（以5% solutol為溶媒）給藥雄性SD大鼠PK研究

【0211】 1.實驗目的：

【0212】 探索本發明化合物1（125 mg/kg）及化合物1-6（100 mg/kg）單次灌胃給藥後雄性大鼠血漿中該化合物的時間-血藥濃度曲線，獲得本發明化合物1及化合物1-6單次給藥大鼠的PK參數（C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，T_{1/2}、MRT等）。

【0213】 2.實驗方案

【0214】 2.1實驗儀器

【表2】

名稱	型號/規格	廠家
電子分析天平	MS105Du	Mettler-Toledo
電子秤	YP2001	上海佑科儀器

高速冷凍離心機	STR16	Thermo Fisher Scientific
---------	-------	-----------------------------

- 【0215】2.2 實驗準備
- 【0216】2.2.1 本發明化合物（化合物1）的實驗準備
- 【0217】大鼠：SD大鼠，SPF級，3隻雄性，體重範圍180-200 g（來源：北京維通利華實驗動物技術有限公司，合格證號：110011201109106028）；
- 【0218】飼養條件：普通級動物房飼養，自由飲食飲水，3隻/籠飼養，12/12小時明/暗週期調節（7:00 am/7:00 pm），溫度23±1℃。
- 【0219】配藥：PO組化合物精確稱量後，先加入所需體積的5% solutol，渦旋混勻2 min後，超聲30 min，攪拌2 h後至肉眼無明顯可見顆粒，邊攪拌邊給藥，取中層藥液用於給藥。
- 【0220】給藥前，藥液需留樣分析，混懸液準確取樣上、中、下各100 μL 2份，當天送分析檢測，備份樣品保存在-75℃冰箱備用。
- 【0221】2.2.2 化合物1-6的實驗準備
- 【0222】大鼠：SD大鼠，SPF級，3隻雄性，體重範圍220-300 g（來源：北京斯貝福生物技術有限公司，合格證號：110324200103216838）；
- 【0223】飼養條件：普通級動物房飼養，自由飲食飲水，3隻/籠飼養，12/12小時明/暗週期調節（7:00 am/7:00 pm），溫度23±1℃。

【0224】 配藥：PO組化合物1-6精確稱量後，先加入所需體積的5% solutol，渦旋混勻2 min後，超聲30 min，攪拌3 h後至肉眼無明顯可見顆粒後給藥；

【0225】 現配現用，藥液需留樣分析，混懸液取上、中、下各100 μL 2份，當天送分析檢測。

【0226】 2.3 給藥方案

【0227】 大鼠根據體重隨機分成3組，具體分組和給藥情況如下：

【表3】本發明化合物分組給藥信息

組別	受試物	數量 (雌/雄)	給藥 途徑	溶媒	給藥 劑量 (mg/kg)	藥物 濃度 (mg/mL)	給藥 體積 (mL/kg)	血漿 分析物
PO	化合物 1 (混懸溶液)	0/3	PO	5% solutol	125	12.5	10	化合物 1 和 1-6

【0228】 1. PO組動物給藥前通宵禁食不禁水，給藥後4 h返還食物；

【0229】 2. 取血時間點：PO組取血時間點為0.167、0.5、1、2、3、4、6、9、12和24 h。

【表4】化合物1-6分組給藥信息

組別	受試物	數量 (雌/雄)	給藥 途徑	溶媒	給藥 劑量 (mg/kg)	藥物 濃度 (mg/mL)	給藥 體積 (mL/kg)	血漿 分析物
1	化合物 1-6 (混懸溶液)	0/3	PO	5% solutol	100	10	10	化合物 1-6

【0230】 1. PO組動物給藥前通宵禁食不禁水，給藥後4 h返還食物；

【0231】 2. 取血時間點：PO組取血時間點為0.167、0.5、1、2、3、4、6、9、12和24 h。

【0232】 2.4 樣品的採集和製備

【0233】 大鼠給藥後，根據採樣時間點，從眼眶靜脈叢收集血液，每個時間點採集約0.2-0.3 mL血液於抗凝EP管中（內含4 μ L EDTA-K₂，375 mg/mL），緩慢上下倒置3次，置於冰盒內保存（不超過30分鐘），在4℃下使用3500×g離心10分鐘，移取上清液至標記的EP管中，觀察血漿溶血情況並記錄，送生物分析檢測；如果無法當天檢測，樣本需儲存在-80℃直到檢測（注意勿進行多次冷凍/溶解的過程）。

【0234】 2.5 樣品分析

【0235】 2.5.1 本發明化合物的樣品分析

【0236】 2.5.1.1 實驗儀器：

【0237】 高效液相色譜泵(Pump)：ExionLC AD Pump，Sciex公司

【0238】 自動進樣器(Auto sampler)：ExionLC AD Autosampler，Sciex公司

【0239】 柱溫箱(column Oven)：ExionLC AD Column Oven，Sciex公司

【0240】 質譜儀(Mass spectrometer)：AB Sciex Qtrap 3500

【0241】 高速冷凍離心機(centrifuge)：Thermo Fisher, ST16R，GG1206085-093

【0242】 分析天平(Electronic balance)：Mettler Toledo, MS-105DU，GG1206363

【0243】 微型渦旋儀(Vortex):上海滬西分析儀器廠，WH-2，
GG1206487

- 【0244】 實驗材料：大鼠血漿 (EDTA-K₂)
- 【0245】 分析物：化合物1-6
- 【0246】 內標：甲苯磺丁脲
- 【0247】 分析方法：液質聯用法
- 【0248】 2.5.1.2質譜條件：
- 【0249】 質譜參數
- 【0250】 離子源：Ion Electrospray (ESI)
- 【0251】 離子化模式 (Ionization mode) ：正離子模式 (Positive)
- 【0252】 檢測模式 (Mode) ：多反應監測 (MRM)
- 【0253】 電噴霧電壓 (Ion Spray Voltage) ：5500
- 【0254】 離子噴霧溫度 (Turbo Ion Spray Temp) ：550℃
- 【0255】 氣簾氣 (Curtain Gas) ：35
- 【0256】 碰撞池氣體 (CAD Gas) ：Medium
- 【0257】 霧化氣 (Nebulizing Gas ， Gas 1) ：55.00
- 【0258】 輔助氣 (Auxiliary Gas ， Gas 2) ：55.00
- 【0259】 檢測離子對：

【表5】

化合物	分子離子 (m/z)	碎片離子 (m/z)	停留時間 (msec)	去簇電壓 (DP)(V)	碰撞能量 (CE)(eV)
甲苯磺丁脲 (Tolbutamide)	271.1	155.0	25	60	26
化合物1-6	442.2	406.2	40	97	36

【0260】 2.5.1.3液相方法：

【0261】 色譜柱：poroshell 120 EC-C18 (2.1×50 mm，2.7 μm)

【0262】 流動相A (Mobile Phase A)：0.1%甲酸的水溶液

【0263】 流動相B (Mobile Phase B)：0.1%甲酸的甲醇溶液

【0264】 自動進樣器清洗溶液 (Rinse Port Wash Solution)：
甲醇：水：乙腈：異丙醇=1:1:1:1

【0265】 柱溫箱溫度 (Column Temperature)：40℃

【0266】 流速 (Flow Rate)：0.65 mL/min

【0267】 自動進樣器溫度 (Sample Tray Temp)：15℃

【0268】 進樣體積 (Injection Volume)：8 μL

【0269】 壓腳提升量 (Needle Stroke)：49 mm

【0270】 自動進樣器清洗設置 (Rinse Pump Setting)：僅清洗進樣口

【0271】 自動進樣器清洗模式 (Rinse Mode)：吸入前清洗

【0272】 自動進樣器洗針體積 (Rinse Volume)：500 μL

【0273】 進樣針清洗時浸泡時間 (Rinse Dip Time)：2秒

【0274】 洗脫梯度：

【表6】

時間 (min)	模組 (Module)	運轉 (Function)	比例 (Value) (%)
0.2	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	15
1.60	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	99
2.40	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	99
2.41	泵 (Pumps)	B 泵濃度	15

		(Pump B Conc.)	
3	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	15

【0275】 2.5.1.4前處理方法

【0276】 樣品前處理過程：取3 μL工作液，加入57 μL空白基質於1.5 mL離心管中，加入240 μL含200 ng/mL甲苯磺丁脲和0.1% FA的乙腈沉澱蛋白，渦旋混合1分鐘，樣品於4℃的離心機中13000 rpm離心15分鐘。取上清液100 μL於另一96深孔板中，加入100 μL的含0.1% FA的甲醇：水（1：3，v：v）溶液，振盪混合1分鐘，於96孔板離心機中3500 rpm離心5分鐘後直接進樣。

【0277】 2.5.2化合物1-6的樣品分析

【0278】 2.5.2.1 實驗儀器：

【0279】 高效液相色譜泵(Pump)：LC-30AD，Shimadzu公司

【0280】 自動進樣器 (Auto sampler：SIL-30AC，Prominence，Shimadzu公司

【0281】 柱溫箱 (Column Oven)：CTO-30A，Shimadzu公司

【0282】 質譜儀 (Mass spectrometer)：AB Sciex Qtrap 3500

【0283】 高速冷凍離心機 (Centrifuge)：Thermo Fisher, ST16R，GG1206085-093

【0284】 分析天平 (Electronic balance)：Mettler Toledo, MS-105D，GG1206363

【0285】 微型渦旋儀 (Vortex)：上海滬西分析儀器廠，WH-2，GG1206487

【0286】 實驗材料：大鼠血漿 (EDTA-K₂)

【0287】 分析物：化合物1-6

【0288】 內標：甲苯磺丁脲

【0289】 分析方法：液質聯用法

【0290】 2.5.2.2 質譜條件：

【0291】 質譜參數

【0292】 離子源：Ion Electrospray (ESI)

【0293】 離子化模式 (Ionization mode) ：正離子模式
(Positive)

【0294】 檢測模式 (Mode) ：多反應監測 (MRM)

【0295】 電噴霧電壓 (Ion Spray Voltage) ：5500

【0296】 離子噴霧溫度 (Turbo Ion Spray Temp) ：550℃

【0297】 氣簾氣 (Curtain Gas) ：35

【0298】 碰撞池氣體 (CAD Gas) ：Medium

【0299】 霧化氣 (Nebulizing Gas , Gas 1) ：55.00

【0300】 輔助氣 (Auxiliary Gas , Gas 2) ：55.00

【0301】 檢測離子對：

【表7】

化合物	分子離子 (m/z)	碎片離子 (m/z)	停留時間 (msec)	去簇電壓 (DP)(V)	碰撞能量 (CE)(eV)
甲苯磺丁脲 (Tolbutamide)	271.1	155.0	25	60	26
化合物1-6	442.2	406.2	30	97	36

【0302】 2.5.2.3 液相方法：

【0303】 色譜柱：poroshell 120 EC-C18 (4.6×50 mm，2.7
μm)

【0304】 流動相A (Mobile Phase A) ：0.1% 甲酸的水溶液

【0305】 流動相B (Mobile Phase B) ：0.1% 甲酸的甲醇溶液

- 【0306】 自動進樣器清洗溶液 (Rinse Port Wash Solution) :
甲醇 : 乙腈 : 水 : 異丙醇 = 1 : 1 : 1 : 1
- 【0307】 流速 (Flow Rate) : 0.8 mL/min
- 【0308】 自動進樣器溫度 (Sample Tray Temp) : 15℃
- 【0309】 進樣體積 (Injection Volume) : 15 µL
- 【0310】 壓腳提升量 (Needle Stroke) : 49 mm
- 【0311】 自動進樣器清洗設置 (Rinse Pump Setting) : 僅清洗進樣口
- 【0312】 自動進樣器清洗模式 (Rinse Mode) : 吸入前清洗
- 【0313】 自動進樣器洗針體積 (Rinse Volume) : 500 µL
- 【0314】 進樣針清洗時浸泡時間 (Rinse Dip Time) : 2秒
- 【0315】 洗脫梯度 :

【表8】

時間 (min)	模組 (Module)	運轉 (Function)	比例 (Value) (%)
0.01	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	35
0.20	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	35
1.40	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	99
2.40	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	99
2.41	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	35
3.00	系統控制器 (System Controller)	停止	N/A

【0316】 2.5.1.4前處理方法

【0317】 樣品前處理過程：取30 μL樣品，加入120 μL含0.1% FA和200 ng/mL混標溶液的乙腈沉澱蛋白，渦旋混合均勻，樣品於4℃的離心機中13000 pm離心10分鐘。取上清液100 μL於另一96深孔板中，加入100 μL的甲醇：水（1：3，v：v）溶液，振盪混合10分鐘。

【0318】 2.6 數據分析

【0319】 數據將使用WinNonlin（version 5.2.1 Pharsight, Mountain View, CA）通過非房室模型進行分析，得到PK參數（根據不同給藥途徑選擇C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，T_{1/2}，MRT等參數）。具體結果見表9，表中所列數據的分析物為化合物1-6。

【表9】

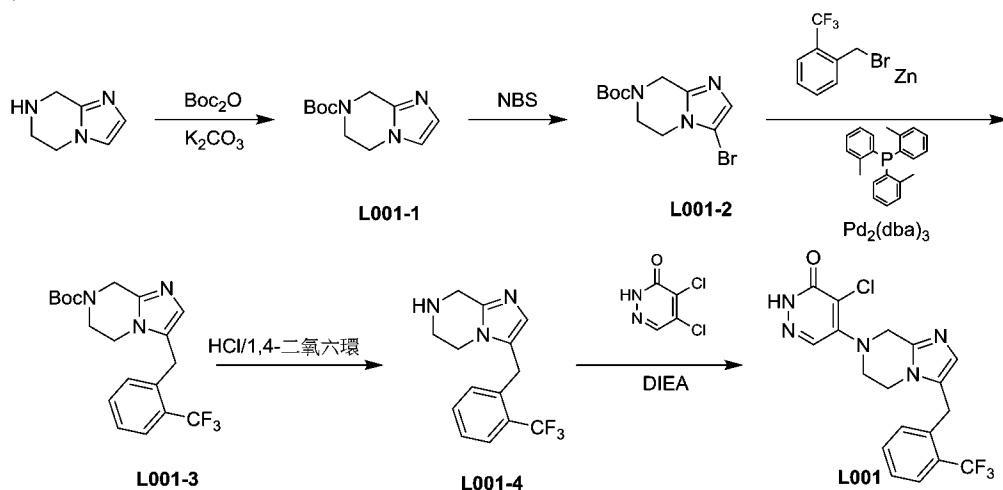
化合物及其給藥劑量	動物組別	劑量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (ng/mL*hr)	AUC _{inf} (ng/mL*hr)	MRT _{last} (hr)
化合物 1 125 mg/kg	1	100*	8970	3.00	6.44	63796	71669	6.32
	2	100*	8240	1.00	9.77	70715	105256	8.81
	3	100*	11400	1.00	7.30	132990	144787	8.09
	均值	100	9537	1.67	7.30	89167	107237	7.74
化合物 1-6 100 mg/kg	4	100	1210	4.00	5.95	13471	14501	8.03
	5	100	1290	4.00	4.09	11214	11480	6.38
	6	100	1150	4.00	14.5	18235	27514	10.0
	均值	100	1217	4.00	5.02	14307	17832	8.15

【0320】 100*在此表示化合物1的125 mg/k g相當於化合物1-6的100 mg/k g。

【0321】 實驗結論：本發明化合物與化合物1-6相比，具有更好的暴露量。

【0322】 二、本發明化合物1-6 (對應以下實施例15中的化合物L015) 及其類似物的製備及其效果數據：

【0323】 實施例1 化合物4-氯-5-(3-(2-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)嗒啉-3(2H)酮 (L001) 的製備



【0324】 1.1 化合物5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (L001-1) 的製備

【0325】 將5,6,7,8-四氫咪唑[1,2-a]吡啉 (700 mg, 5.68 mmol) 和 K_2CO_3 (1.57 g, 11.37 mmol) 加入單口瓶中，加入 H_2O (8 mL) 和 THF (8 mL)，溶解完全後滴加 $(Boc)_2O$ ，加完後室溫反應過夜。TLC (DCM/MeOH=10/1) 顯示反應完全。向反應液加入 NaCl 使其飽和，EA 萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得 L001-1 (1.2 g)，棕色固體。

【0326】 1.2 化合物3-溴-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (L001-2) 的製備

【0327】 將5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (1.2 g, 5.37 mmol) 加入單口瓶中，加 DMF (10 mL)，溶解完全後緩慢加入 NBS (1.15 g, 6.45 mmol)，加完室溫反應過夜。

TLC (DCM/MeOH=10/1) 表明反應完全，反應液製備分離 (MeCN, H₂O, 0.05% TFA) 得到L001-2 (700 mg)，淡黃色固體。

【0328】 1.3 化合物3- (2- (三氟甲基) 苄基) -5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (L001-3) 的製備

【0329】 將2-(三氟甲基)苄溴 (791.1 mg, 3.31 mmol) 和 Zn (8.27 mmol) 加入單口瓶中，加入無水THF (5 mL)，氮氣保護下室溫反應過夜，將Pd₂(dba)₃ (91.6 mg)、三(鄰甲苯基)膦 (50.3 mg) 和3-溴-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (500 mg, 1.65 mmol) 加入單口瓶中，氮氣保護下70℃下反應2 h，TLC (純EA) 表明反應完全，EA萃取，有機相用飽和食鹽水洗，濃縮，殘留物經矽膠柱層析純化得L001-3 (80 mg)，無色液體。

【0330】 1.4 化合物3- (2- (三氟甲基) 苄基) -5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉 (L001-4) 的製備

【0331】 將3- (2- (三氟甲基) 苄基) -5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (60 mg, 157.3 μmol) 溶於DCM (2 mL) 中，溶解完全後邊攪拌邊加入HCl的1,4-二氧六環溶液 (2 mL, 4 M)，加完室溫反應3 h。TLC (純EA加1滴氨水) 表明反應完全。濃縮得L001-4 (45 mg) 白色固體。

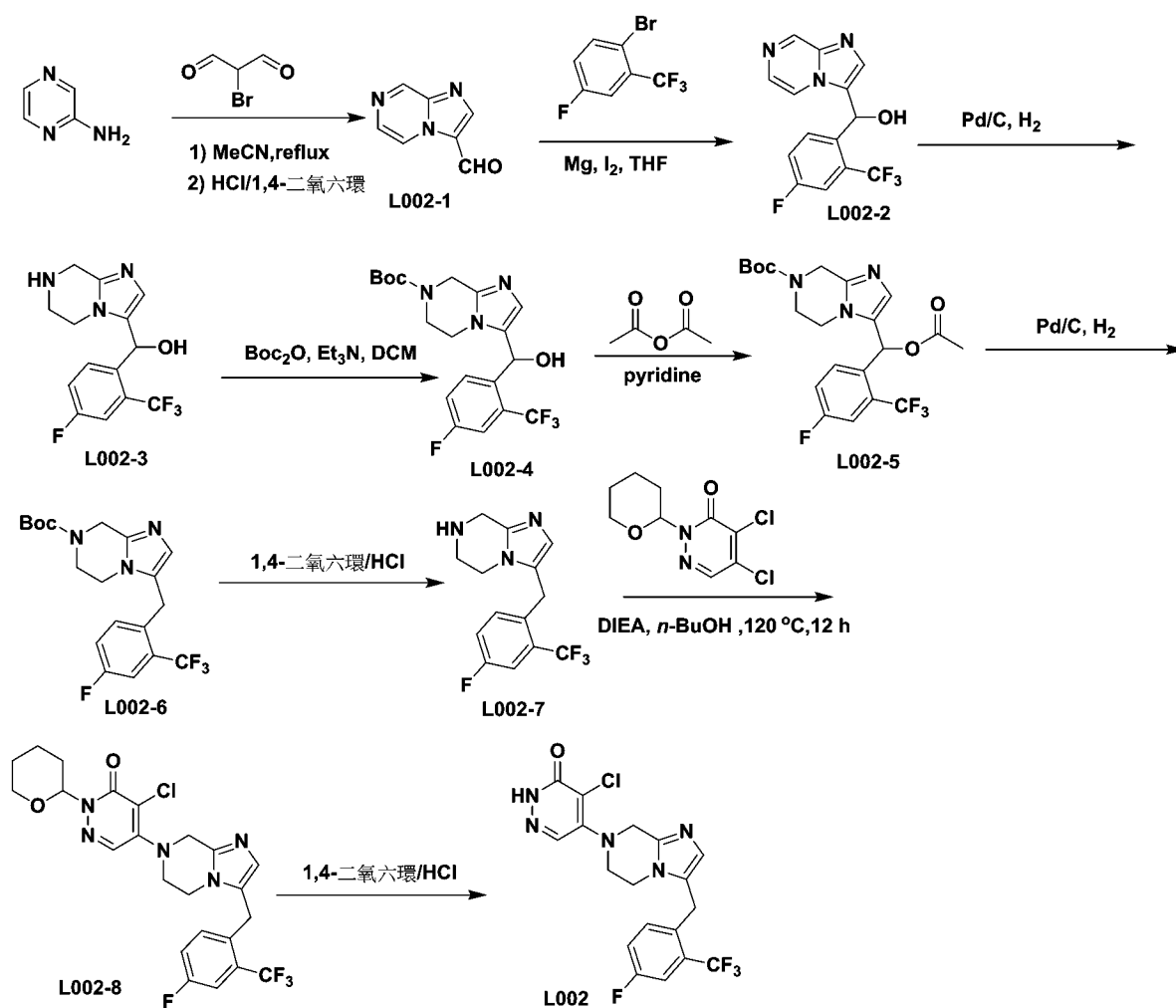
【0332】 1.5 化合物4-氯-5- (3- (2- (三氟甲基) 苄基) -5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基) 嗒吡啉-3(2H)-酮的製備

【0333】 將3- (2- (三氟甲基) 苄基) -5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉 (43 mg, 152.9 μmol) 加入單口瓶中，加入4,5-二氯

嗒吡-3(2*H*)-酮(211.1 mg, 1.28 mmol)、DIEA (59.2 mg, 458.6 μ mol) 和 DMF (2 mL), 氮氣保護下 100 °C 反應過夜。TLC (DCM/MeOH=10/1) 顯示反應完全。粗品經製備 HPLC (H₂O, MeCN, 0.05% TFA) 製備分離, 凍乾後得到 L001 黃色固體 (6.1 mg, 純度 97.71 %)。

【0334】 LC-MS: $[M+H]^+=410.05$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H)。

【0335】 實施例2 化合物4-氯-5-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-基)嗒吡-3(2*H*)-酮 (L002) 製備過程



【0336】 2.1化合物咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛 (L002-1) 的製備

【0337】 將胺基吡啶 (10.0 g, 0.11 mol) 溶於無水乙醇 (100 mL) 中，加入2-溴丙二醛 (15.8 g, 0.11 mmol)，混合物在90 °C下攪拌2 h。反應結束後，冷卻至室溫，旋乾溶劑得到黑色黏稠狀物體，加入30 mL氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (4 mol/L)，25 °C下攪拌12 h，反應結束後，加入50 mL水，用碳酸鈉溶液調節pH值約為8，乙酸乙酯 (50 mL*4) 萃取，飽和食鹽水(30 mL*2)洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，旋乾溶劑後粗產品用乙酸乙酯重結晶三次後，得到黃色固體3.5 g，收率22%。LC-MS [M+H]⁺=148.0。

【0338】 2.2 化合物(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)(咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)甲醇 (L002-2) 的製備

【0339】 將2-溴-5-氟三氟甲苯 (7.47 g, 30.6 mmol) 溶於四氫呋喃 (50 mL), 並取出2 mL溶液滴加到氮氣保護下含有鎂屑 (1.47 g, 61.2 mmol) 和碘 (50 mg, 2 mmol) 的四氫呋喃 (20 mL) 溶液中, 用吹風機加熱至溶液澄清透明後, 將剩餘2-溴-5-氟三氟甲苯的四氫呋喃溶液逐滴加入到反應體系。將混合物在70℃下攪拌1 h, 冷卻至室溫後。在-70℃氮氣保護下, 將混合物滴加到咪唑并[1,2-a]吡啉-3-甲醛 (3.00 g, 20.4 mmol) 的四氫呋喃溶液中。將混合體系在-70℃下攪拌2小時。反應結束後, 加入氯化銨溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 飽和食鹽水 (30 mL*2) 洗滌有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液濃縮後, 粗品經矽膠柱層析分離 (DCM/MeOH=100/1), 得到黃色固體 3.20 g, 收率 41%。LC-MS $[M+H]^+ = 312.07$ 。

【0340】 2.3 化合物(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)甲醇 (L002-3) 的製備

【0341】 將(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)(咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)甲醇 (1.10 g, 3.50 mmol) 溶於四氫呋喃 (25 mL) 中。加入濕Pd/C (10%, 400 mg), 在氮氣氣氛下室溫攪拌12 h。反應結束後, 過濾, 濾液旋乾溶劑得到白色固體 1.00 g, 收率 90%, LC-MS $[M+H]^+ = 316.2$ 。

【0342】 2.4 化合物 3-((4-氟-2-(三氟甲基)苯基)(羥基)甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (L002-4) 的製備

【0343】 將(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)甲醇(1.00 g, 3.16 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)/水(5 mL)中,加入碳酸鈉(1.00 g, 9.48 mmol),二碳酸二第三丁酯(0.83 g, 3.79 mmol),在25℃下攪拌2 h。反應結束後,加入水(50 mL),乙酸乙酯(20 mL*3)萃取,飽和食鹽水(20 mL*2)洗滌有機相,無水硫酸鈉乾燥,旋乾溶劑得到黃色固體1.00 g,收率71%。LC-MS $[M+H]^+=416.4$ 。

【0344】 2.5 化合物3-(乙醯氧基(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯(L002-5)的製備

【0345】 將3-((4-氟-2-(三氟甲基)苯基)(羥基)甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯(1.00 g, 2.40 mmol)溶於吡啶(10 mL)中,並加入乙酸酐(300 mg, 2.89 mmol),在25℃下攪拌2小時。反應結束後,旋乾溶劑,得到淺黃色油狀物體1.10 g(90%產物),LC-MS $[M+H]^+=457.9$ 。

【0346】 2.6 化合物3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯(L002-6)的製備

【0347】 將3-(乙醯氧基(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯(1.10 g, 2.40 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)中,並加入濕鈀/碳(10%, 100 mg)。通入氫氣,25℃下攪拌2小時。反應結束後,過濾鈀/碳,旋乾溶劑得到白色固體800 mg,收率85%。

【0348】 LC-MS $[M+H]^+=400.1$ 。

【0349】 2.7 化合物 3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶 (L002-7) 的製備

【0350】 將 3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-7(8*H*)-羧酸第三丁酯 (500 mg, 1.25 mmol) 溶於氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (4 mol/L, 5 mL) 溶液，將混合物在 25℃ 下攪拌2小時。反應結束後，旋乾溶劑，得到淺黃色物體 450 mg，粗品。LC-MS $[M+H]^+ = 300.1$ 。

【0351】 2.8 化合物 4-氯-5-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-7(8*H*)-基)-2-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)嗒吡-3(2*H*)-酮 (L002-8) 的製備

【0352】 將 3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶鹽酸鹽 (336 mg, 1.0 mmol) 溶於正丁醇 (1.5 mL) 中，並加入 4,5-二氯-2-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)嗒吡-3(2*H*)-酮 (374 mg, 1.5 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (388 mg, 3.0 mmol)，氮氣保護下，將混合物在 120℃ 下攪拌3小時。反應結束後，旋乾正丁醇溶劑，粗品經矽膠柱層析分離 (DCM/MeOH=30/1)，得到黃色固體 200 mg。收率為 71%，LC-MS $[M+H]^+ = 512.1$ 。

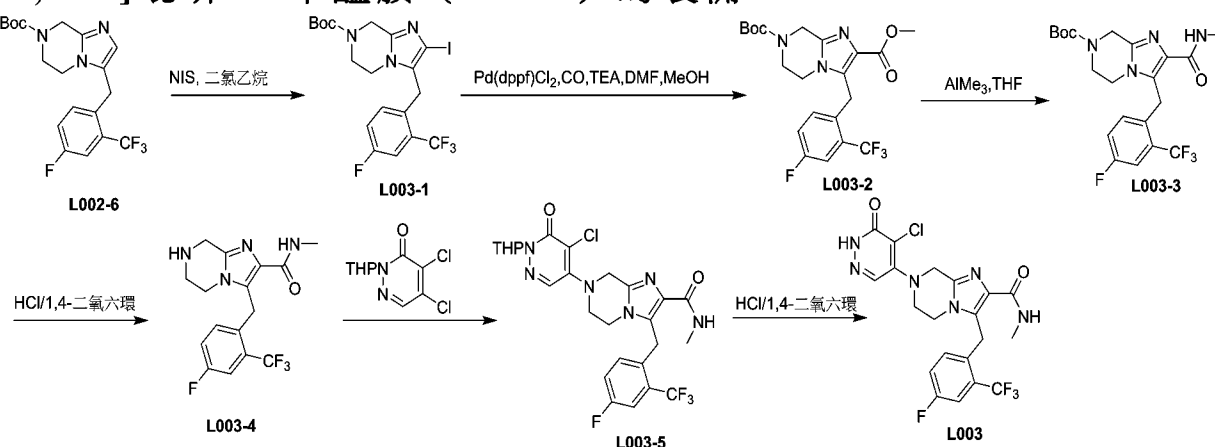
【0353】 2.9 化合物 4-氯-5-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-7(8*H*)-基)嗒吡-3(2*H*)-酮 (L002) 的製備

【0354】 將 4-氯-5-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-7(8*H*)-基)-2-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)嗒吡-3(2*H*)-酮 (200 mg, 0.39 mmol) 溶於氯化氫的1,4-二氧六環 (2 mL, 4 mol/L) 溶液中，25℃ 下攪拌1小時。反應結束後，旋乾溶

劑，殘留物溶於二氯甲烷（40 mL），飽和碳酸氫鈉溶液（20 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品製備色譜純化得到白色固體94.0 mg，收率57%。LC-MS $[M+H]^+ = 427.9$ 。

【0355】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.57 (td, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H).

【0356】 實施例3 化合物7-(5-氯-6-氧代-1,6-二氫嗪并[1,2-a]吡啉-2-甲醯胺 (L003) 的製備



【0357】 3.1 化合物3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-碘-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (L003-1) 的製備

【0358】 將3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (L002-6, 0.50 g, 1.25 mmol) 溶於二氯乙烷（6 mL）中，加入N-碘代琥珀醯亞胺（0.42 g, 1.87 mmol）。氮氣保護下，將反應液在90℃下攪拌1小時。反應結束後，冷卻至室溫，加入硫代硫酸鈉水溶液（10 mL）攪拌五分鐘後，

二氯甲烷 (10 mL*3) 萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，粗品經矽膠柱層析分離(二氯甲烷/甲醇=100/1)，得到黃色油狀物體 200 mg，收率 27 %。LC-MS $[M+H]^+ = 525.8$ 。

【0359】 3.2 化合物 7-(第三丁氧羰基)-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-2,7(8H)-2-羧酸甲酯 (L003-2) 的製備

【0360】 將 3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-2-碘-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (170 mg, 0.32 mmol)，1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈾 (24 mg, 0.032 mmol) 和三乙胺 (162 mg, 1.6 mmol) 溶於甲醇/*N,N*-二甲基甲醯胺 (3 mL/3 mL) 中，氮氣置換後，通入一氧化碳氣體，70°C 下攪拌 16 小時。將反應液過濾，濾液旋乾。粗品經矽膠柱純化(二氯甲烷/甲醇= 40/1)，得到黃色固體產品 126 mg，收率 85 %。LC-MS $[M+H]^+ = 458$ 。

【0361】 3.3 化合物 3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-2-(甲基胺基甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (L003-3) 的製備

【0362】 0°C 下將甲胺 (2 M 的 THF 溶液，0.75 mL，1.5 mmol) 加入到三甲基鋁 (2 M 的己烷溶液，0.75 mL，1.5 mmol) 中，反應 0.25 小時，然後將 7-(第三丁氧羰基)-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-2,7(8H)-2-羧酸甲酯 (126 mg, 0.28 mmol) 加到上述反應液中，加畢，升至 25°C，攪拌 10 小時。加入鹽酸 (1 N) 淬滅，旋乾，粗品經矽膠柱純化(二氯甲烷/甲醇= 30/1)，得到黃色固體產品 80 mg，收率 63 %。

【0363】 LC-MS $[M+H]^+=457$ 。

【0364】 3.4 化合物 3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽 (L003-4) 的製備

【0365】 將 3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-2-(甲基胺基甲醯)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-7(8*H*)-羧酸第三丁酯 (80 mg, 0.175 mmol) 溶於二氯甲烷 (3 mL)，加入氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (3 mL, 4 M)，室溫攪拌1 h。反應液減壓濃縮，得到黃色固體70 mg。LC-MS $[M+H]^+=357$ 。

【0366】 3.5 化合物 7-(5-氯-6-氧代-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1,6-二氫嗒吡啶-4-基)-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺 (L003-5) 的製備

【0367】 將 3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽 (70 mg, 0.175 mmol)，4,5-二氯-2-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)嗒吡啶-3(2*H*)-酮 (50 mg, 0.192 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (68 mg, 0.525 mmol) 溶於正丁醇 (1 mL) 中，反應液在120°C下攪拌4小時，反應完畢，旋乾，粗品經矽膠薄層製備板純化 (流動相為乙酸乙酯)，得到白色固體60 mg，收率59%。LC-MS $[M+H]^+=569$ 。

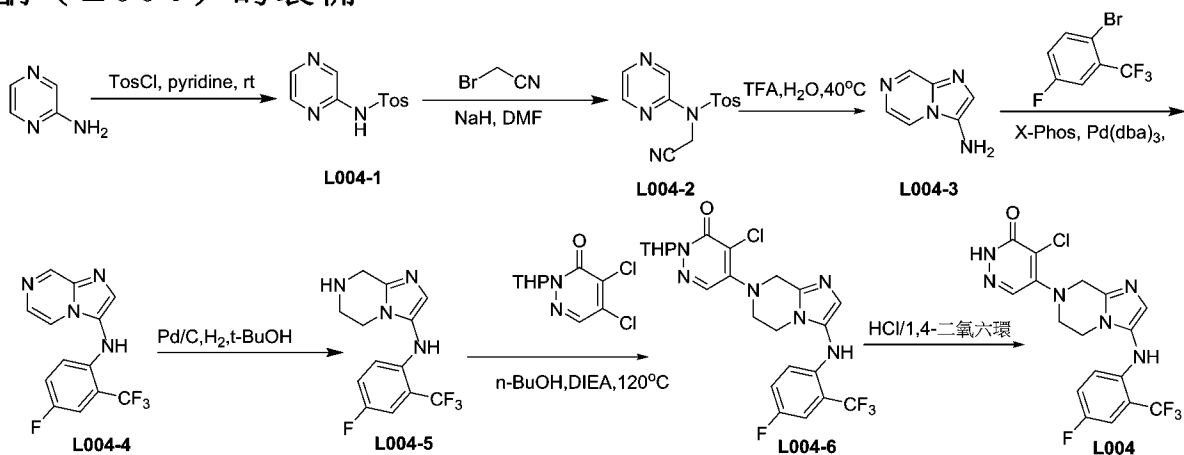
【0368】 3.6 化合物 7-(5-氯-6-氧代-1,6-二氫嗒吡啶-4-基)-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺 (L003) 的製備

【0369】 將 7-(5-氯-6-氧代-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1,6-二氫嗒吡啶-4-基)-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫

咪唑并[1,2-a]吡啉-2-甲醯胺 (60 mg, 0.11 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL), 加入氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (2 mL, 4 M), 室溫攪拌1 h。將反應液旋乾, 粗品重新溶於甲醇/二氯甲烷溶液 (10 mL, 1/15), 加固體碳酸氫鈉, 攪拌5分鐘, 過濾, 濾液減壓濃縮, 粗品經製備板純化 (甲醇/二氯甲烷=1/20), 得到白色固體30 mg, 收率59%。

【0370】 LC-MS $[M+H]^+ = 485$ 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.94 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.87 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H)。

【0371】 實施例4 化合物4-氯-5-(3-((4-氟-2-(三氟甲基)苯基)胺基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)嗒啉-3(2H)-酮 (L004) 的製備



【0372】 4.1 化合物4-甲基-N-(吡啉-2-基)苯磺醯胺 (L004-1) 的製備

【0373】 室溫下, 將吡啉-2-胺 (6.4 g, 67.30 mmol) 加入吡啉 (100 mL) 中, 加入對甲苯磺醯氯 (15.4 g, 8.07 mmol), 室

溫攪拌18 h。減壓濃縮，用甲醇(30 mL)洗滌，過濾，得到6.80 g 灰色固體4-甲基-N-(吡啶-2-基)苯磺醯胺，收率36%。LC-MS $[M+H]^+ = 249.9$ 。

【0374】 4.2 化合物N-(氰甲基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基)苯磺醯胺 (L004-2) 的製備

【0375】 將4-甲基-N-(吡啶-2-基)苯磺醯胺(6.8 g, 27.20 mmol)加到DMF(30 mL)中，加入氫化鈉(1.6 g, 40.80 mmol, 60%)，在室溫下攪拌30分鐘，然後添加溴乙腈(4.9 g, 40.80 mmol)繼續攪拌30分鐘後加熱到60℃，反應3 h。待恢復到室溫，繼續攪拌14小時。將反應液倒入到飽和氯化銨(200 mL)，用乙酸乙酯(3*50 mL)萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯)，得到棕色固體N-(氰甲基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基)苯磺醯胺(3.5 g, 收率45%)。LC-MS $[M+H]^+ = 288.9$ 。

【0376】 4.3 化合物咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺 (L004-3) 的製備

【0377】 將N-(氰甲基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基)苯磺醯胺(1.8 g, 6.20 mmol)加入到三氟乙酸(9.0 mL)和水(1.0 mL)的混合溶劑中，加熱到40℃，反應2.5小時。減壓濃縮，將濃縮後的固體加入到飽和醋酸鈉(40 mL)，攪拌1小時，乙酸乙酯(30 mL*6)萃取，合併有機相，減壓旋乾，粗品經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到0.5 g黃色固體咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺，收率60%。LC-MS $[M+H]^+ = 315.1$ 。

【0378】 4.4 化合物N-（4-氟-2-（三氟甲基）苯基）咪唑并[1,2-a]吡啉-3-胺（L004-4）的製備

【0379】 將咪唑并[1,2-a]吡啉-3-胺(400 mg, 2.98 mmol), 1-溴-4-氟-2-（三氟甲基）苯(1.45 g, 5.96 mmol), 2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯(142 mg, 0.30 mmol)和Cs₂CO₃(1.94 g, 5.96 mmol)加入到1,4-二氧六環(20 mL)中, 氮氣保護下, 加入三(二亞苄基丙酮)二鈣(273 mg, 0.30 mmol), 加熱至120℃, 攪拌15小時。降至室溫, 加入30 mL水淬滅, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合併有機相, 用飽和食鹽水洗滌(20 mL), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯)純化, 得到250 mg 棕色固體N-（4-氟-2-（三氟甲基）苯基）咪唑并[1,2-a]吡啉-3-胺, 收率23%。LC-MS [M+H]⁺= 296.9。

【0380】 4.5 化合物N-（4-氟-2-（三氟甲基）苯基）-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉-3-胺（L004-5）的製備

【0381】 將N-（4-氟-2-（三氟甲基）苯基）咪唑并[1,2-a]吡啉-3-胺(150 mg, 0.50 mmol)溶於*t*-BuOH(40 mL)中, 加入Pd/C(10%, 50 mg), 在氫氣氛圍下攪拌72 h, 過濾, 濃縮濾液, 得到150 mg 棕色固體N-（4-氟-2-（三氟甲基）苯基）-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉-3-胺, 粗品。LC-MS [M+H]⁺= 300.9。

【0382】 4.6 化合物4-氯-5-（3-（（4-氟-2-（三氟甲基）苯基）胺基）-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8*H*)-基）-2-（四氫-2*H*-吡喃-2-基）嗒啉-3(2*H*)-酮（L004-6）的製備

【0383】 將N-（4-氟-2-（三氟甲基）苯基）-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉-3-胺(140 mg, 0.46 mmol)和4,5-二氯-2-（四

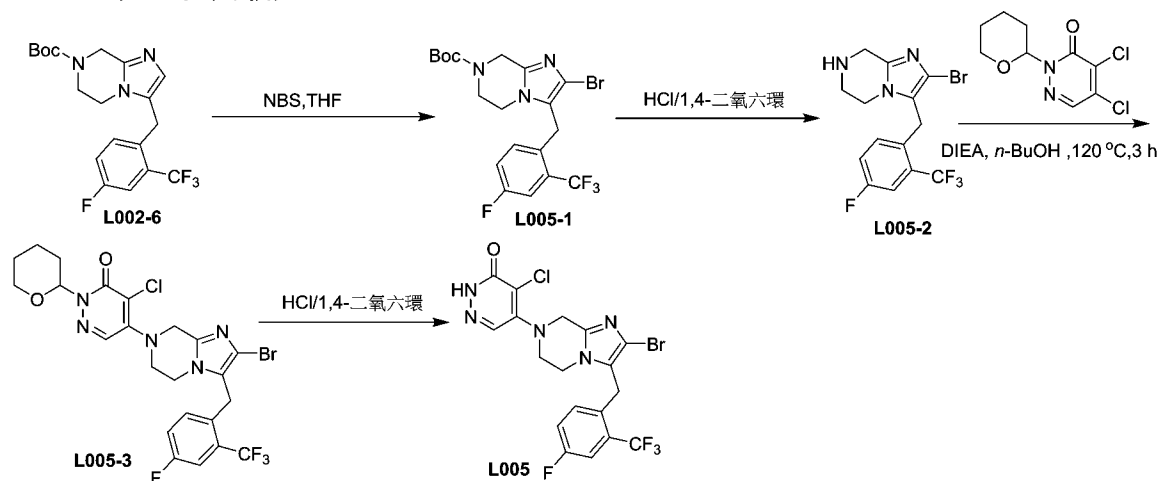
氫-2*H*-吡喃-2-基) 嗒吡-3(2*H*)-酮 (172 mg, 0.68 mmol) 溶解在 *n*-BuOH (0.7 mL) 中, 加入 DIEA (178 mg, 1.40 mmol), 加熱至 120°C, 反應 3 h。冷卻到室溫, 減壓濃縮, 殘留物通過矽膠薄層製備板純化(乙酸乙酯), 得到 50 mg 棕色固體 4-氯-5-(3-((4-氟-2-(三氟甲基)苯基)胺基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡吡-7(8*H*)-基)-2-(四氫-2*H*-吡喃-2-基) 嗒吡-3(2*H*)-酮, 收率 21%。LC-MS $[M+H]^+ = 512.8$ 。

【0384】 4.7 化合物 4-氯-5-(3-((4-氟-2-(三氟甲基)苯基)胺基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡吡-7(8*H*)-基) 嗒吡-3(2*H*)-酮 (L004) 的製備

【0385】 在室溫下, 將 4-氯-5-(3-((4-氟-2-(三氟甲基)苯基)胺基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡吡-7(8*H*)-基)-2-(四氫-2*H*-吡喃-2-基) 嗒吡-3(2*H*)-酮 (50 mg, 0.06 mmol) 加入到 DCM (3 mL), 加入 HCl 的 1,4-二氧六環溶液 (4 M, 1 N), 攪拌 3 h。減壓濃縮, 殘留物溶於二氯甲烷 (30 mL), 用飽和碳酸氫鈉 (10 mL) 洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮。粗品經製備色譜純化, 得到 12.5 mg 白色固體 4-氯-5-(3-((4-氟-2-(三氟甲基)苯基)胺基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡吡-7(8*H*)-基) 嗒吡-3(2*H*)-酮, 收率 47%。

【0386】 LC-MS $[M+H]^+ = 428.8$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 13.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.60 (dd, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H)。

【0387】 實施例5 化合物5-(2-溴-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)-4-氯嗒吡-3(2H)-酮 (L005) 的製備



【0388】 5.1 化合物2-溴-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (L005-1) 的製備

【0389】 將3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (L002-6) (800 mg, 1.92 mmol) 溶於四氫呋喃 (10 mL) 中，氮氣保護，在-70℃分批加入N-溴琥珀醯亞胺 (513 mg, 2.88 mmol)，將混合物在-70℃下攪拌1小時。反應結束後，加入水 (20 mL) 淬滅，乙酸乙酯 (20 mL*4) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (10 mL*2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析分離 (DCM/EA=8/1)，得到黃色固體300 mg。收率為32%，LC-MS $[M+H]^+ = 478.5$ 。

【0390】 5.2 化合物2-溴-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉 (L005-2) 鹽酸鹽的製備

【0391】 將2-溴-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-羧酸第三丁酯 (300 mg, 0.63 mmol) 溶

於HCl的1,4-二氧六環溶液（3 mL，4 mol/L），25℃下攪拌2小時。反應結束後，減壓濃縮，得到淺黃色固體粗產品260 mg，粗品。LC-MS $[M+H]^+=377.8$ 。

【0392】 5.3 化合物 5-(2-溴-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)-4-氯-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒吡-3(2H)-酮 (L005-3) 的製備

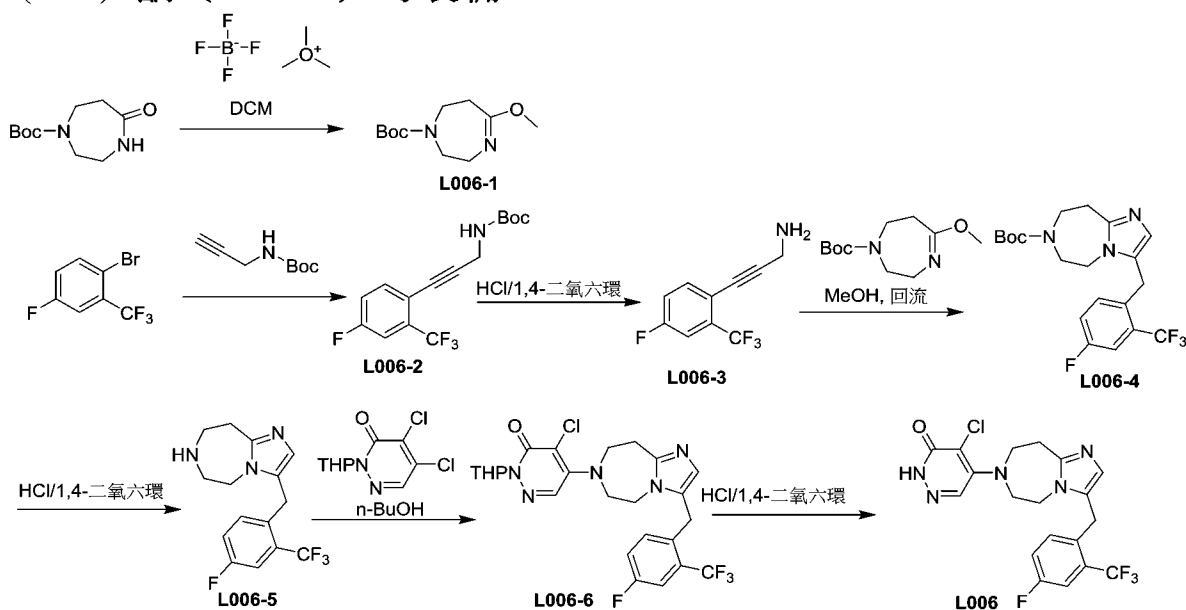
【0393】 將2-溴-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉鹽酸鹽（207 mg，0.50 mmol）溶於正丁醇（1 mL）中，並加入4,5-二氯-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒吡-3(2H)-酮（187 mg，0.70 mmol）和*N,N*-二異丙基乙胺（256 mg，2.00 mmol），氮氣保護，120℃下攪拌3小時。反應結束後，減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析分離(DCM/MeOH=30/1)，得到黃色固體200 mg，收率為67%，LC-MS $[M+H]^+=590.4$ 。

【0394】 5.4 化合物 5-(2-溴-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)-4-氯嗒吡-3(2H)-酮 (L005) 的製備

【0395】 將5-(2-溴-3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)-4-氯-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒吡-3(2H)-酮（150 mg，0.25 mmol）溶於HCl的1,4-二氧六環溶液（2 mL，4 mol/L），25℃下攪拌1小時。減壓濃縮後，加入飽和碳酸氫鈉溶液（25 mL），乙酸乙酯（20 mL*3）萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經乙酸乙酯重結晶2次，得到白色固體33.8 mg，收率25%。LC-MS $[M+H]^+=505.7$ 。

【0396】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 4H)。

【0397】 實施例6化合物4-氯-5-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫-7H-咪唑并[1,2-d][1,4]重氮基庚英-7-基)嗒吡-3(2H)-酮 (L006) 的製備



【0398】 6.1化合物5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1H-1,4-二氮雜卓-1-羧酸第三丁酯 (L006-1) 的製備

【0399】 將1-Boc-1,4-二氮雜-5-環庚酮(500 mg, 2.32 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL)，在0℃下加入三甲基氧鎢四氟硼酸 (377 mg, 2.552 mmol)，在氮氣氛圍下，將反應液在25℃下攪拌14 h。反應結束後，加入飽和碳酸氫鈉溶液 (15 mL)，乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合併有機相，用水 (20 mL×2) 洗滌有機相，用無水硫酸鈉乾燥，有機相過濾，濾液濃縮後，得到粗產品400 mg，收率67.6%，無需純化，直接用於下一步反應。

【0400】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 6H), 2.57 - 2.56 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0401】 6.2 化合物(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯 (L006-2) 的製備

【0402】 將2-溴-5-氟三氟甲苯 (2.00 g, 8.2 mmol) 溶於1,4-二氧六環 (20 mL), 加入N-Boc-胺基丙炔 (4.66 g, 32.8 mmol)、碘化亞銅 (15 mg, 0.082 mmol)、二異丙胺 (960 mg, 9.51 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈾 (230 mg, 0.33 mmol) 和10%的三第三丁基膦的正己烷溶液 (960 mg, 0.48 mmol)。在氮氣氛圍下, 在45°C下攪拌15 h。反應結束後, 旋乾溶劑, 粗品經矽膠柱層析分離(PE/EA=10/1), 得到淺黃色固體1.2 g, 含雜質N-Boc-胺基丙炔 (可在下一步除去), 純度約30%, 收率14.6%。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=261.9$ 。

【0403】 6.3 化合物3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-炔-1-胺 (L006-3) 的製備

【0404】 將(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯 (1.2 g, 1.1 mmol) 溶於二氯甲烷 (8 mL) 中, 在0°C下加入HCl的1,4-二氧六環溶液 (4 M, 4.5 mL), 在氮氣保護下, 25°C下攪拌15 h。反應結束後, 旋乾溶劑, 得到粗產品, 向粗產品中加入飽和碳酸氫鈉溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥, 有機相過濾, 濾液濃縮後, 得到淺黃色液體0.2 g, 收率72.7%。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=218.0$ 。

【0405】 6.4 化合物3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫-7*H*-咪唑并[1,2-*d*][1,4]二氮雜卓-7-羧酸第三丁酯 (L006-4) 的製備

【0406】 將3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-炔-1-胺 (200 mg, 0.92 mmol) 溶於無水甲醇 (4 mL), 加入5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-1,4-二氮雜卓-1-羧酸第三丁酯 (316 mg, 1.38 mmol), 在氮氣保護下, 將反應液在66℃下攪拌5 h。反應結束後, 旋乾溶劑, 粗品經矽膠柱層析分離 (DCM/MeOH=50/1), 得到淺黃色油狀物200 mg, 收率44.5%。LC-MS $[M+H]^+=414.0$ 。

【0407】 6.5 化合物3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-咪唑并[1,2-*d*][1,4]二氮雜卓 (L006-5) 的製備

【0408】 將3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫-7*H*-咪唑并[1,2-*d*][1,4]二氮雜卓-7-羧酸第三丁酯 (200 mg, 0.48 mmol) 溶於DCM (3 mL), 在0℃下加入HCl的1,4-二氧六環溶液 (4 M, 2 mL), 在氮氣保護下, 將混合物在25℃下攪拌15 h。減壓濃縮, 所得200 mg粗品無需純化, 直接用於下一步反應。

【0409】 LC-MS $[M+H]^+=314.0$ 。

【0410】 6.6 化合物4-氯-5-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫-7*H*-咪唑并[1,2-*d*][1,4]重氮基庚英-7-基)-2-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)嗒吡-3(2*H*)-酮 (L006-6) 的製備

【0411】 將粗品3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-咪唑并[1,2-*d*][1,4]二氮雜卓 (200 mg, 0.48 mmol) 溶於正丁醇 (0.8 mL), 加入4,5-二氯-2-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)嗒吡-3(2*H*)-酮 (142 mg, 0.57 mmol) 和*N,N*-二異丙基乙胺 (186 mg,

1.44 mmol)。在氮氣保護下，將反應液在120℃下攪拌6 h。反應結束後，旋乾溶劑，粗品經製備TLC分離(DCM/MeOH=20/1)，得到黃色油狀物75 mg，收率31.8%。LC-MS [M+H]⁺=525.8。

【0412】 6.7 化合物 4-氯-5-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-咪唑并[1,2-d][1,4]重氮基庚英-7-基)嗒吡-3(2H)-酮 (L006) 的製備

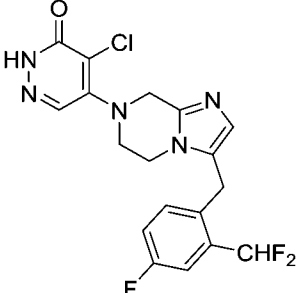
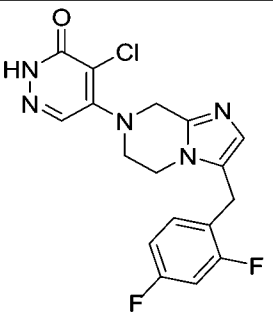
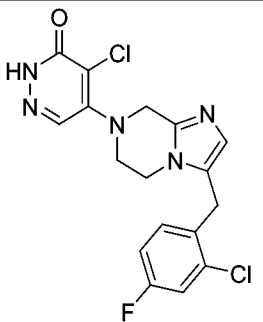
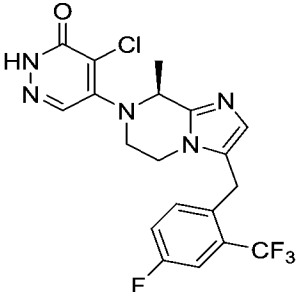
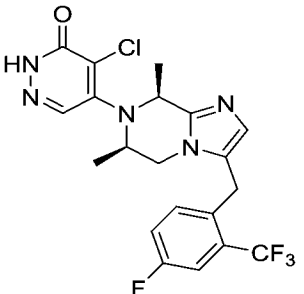
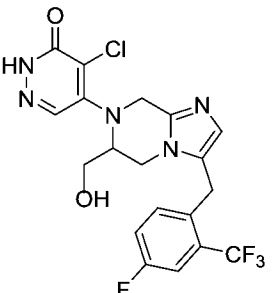
【0413】 將4-氯-5-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-5,6,8,9-四氫-7H-咪唑并[1,2-d][1,4]重氮基庚英-7-基)-2-(四氫-2H-吡喃-2-基)嗒吡-3(2H)-酮(75 mg，0.15 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，在0℃下加入HCl的1,4-二氧六環溶液(4 M，1 mL)，在氮氣保護下，將混合物在25℃下攪拌4 h。旋乾溶劑，用少量二氯甲烷和甲醇溶解粗品，加入碳酸氫鈉固體中和，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備TLC分離(DCM/MeOH=15/1)，得到淺黃色固體25.5 mg，收率37.9%。LC-MS [M+H]⁺=441.9。

【0414】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 4H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 3.28 - 3.25 (m, 2H)。

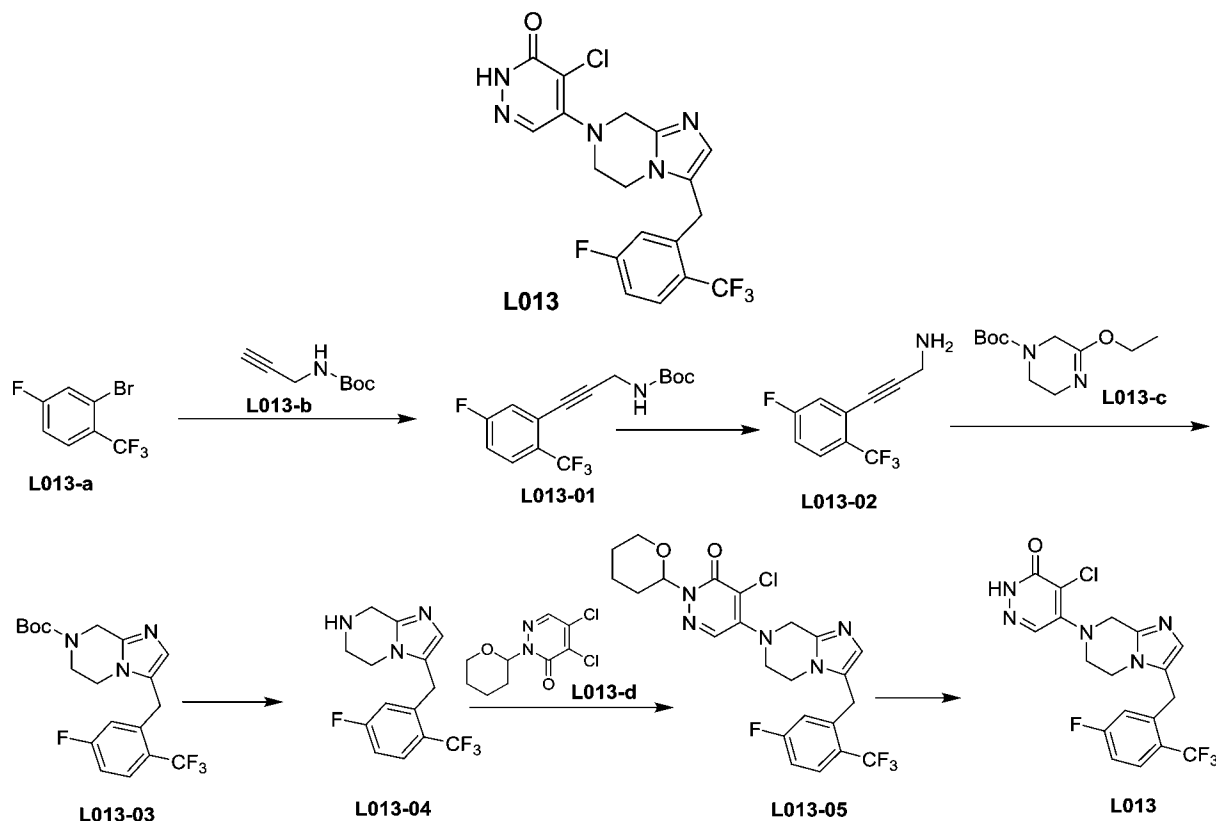
【0415】 實施例7~12

【0416】 參照實施例6的製備方法，製備下述化合物：

實施例編號	化合物編號	結構式	LC-MS
-------	-------	-----	-------

7	L007		410.1
8	L008		378.1
9	L009		394.2
10	L010		442.1
11	L011		456.2
12	L012		458.1

【0417】 實施例13 化合物4-氯-5-(3-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)嗒吡-3(2H)-酮 (L013)的製備



【0418】 13.1 化合物L013-01的製備

【0419】 將化合物L013-a (2.5 g, 10.2 mmol)溶於1,4-二氧六環(25 mL)中，加入化合物L013-b(4.66 g, 32.8 mmol)，二(三苯基膦)二氯化鈣(230 mg, 0.328 mmol)，碘化亞銅(15.6 mg, 0.082 mmol)，三乙胺(962 mg, 9.512 mmol)和三第三丁基膦(10%，1.20 g, 0.05 mmol)。將混合物在氮氣保護下，45℃下攪拌12小時，反應結束後，加入水(20 mL)，乙酸乙酯(20 mL*3)萃取，飽和食鹽水(10 mL*2)洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，粗品經矽膠柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯=10/1)，得到1.90 g 化合物L013-01。LC-MS [M-55]⁺ = 262.1。

【0420】 13.2 化合物 L013-02 的製備

【0421】 將化合物 **L013-01** (1.90 g, 6.0 mmol) 溶於氯化氫的 1,4-二氧六環溶液中 (10 mL, 4 mol/L)。將混合物在 25℃ 下攪拌 1 小時。反應結束後，用碳酸鈉水溶液 (20 mL) 調節 pH 約為 8，乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取，飽和食鹽水 (10 mL*2) 洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得到 450 mg 化合物 **L013-02**。LC-MS $[M+H]^+ = 218.0$ 。

【0422】 13.3 化合物 L013-03 的製備

【0423】 將化合物 **L013-02** (450 mg, 2.06 mmol) 溶於無水甲醇 (4.5 mL) 中，加入 **L013-c** (567 mg, 2.48 mmol)，將混合物氮氣保護下，70℃ 攪拌 2 小時。反應結束後，濃縮，粗品經矽膠柱層析分離 (二氯甲烷/甲醇 = 100/1)，得到 160 mg 化合物 **L013-03**。LC-MS $[M+H]^+ = 399.8$ 。

【0424】 13.4 化合物 L013-04 的製備

【0425】 將化合物 **L013-03** (160 mg, 0.324 mmol) 溶於氯化氫的 1,4-二氧六環溶液 (4 mol/L, 2 mL)。將混合物在 25℃ 下攪拌 1 h，反應結束後，用碳酸鈉水溶液 (10 mL) 調節 pH 約為 8，乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取，飽和食鹽水 (10 mL*2) 洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得到化合物 **L013-04** 100 mg。LC-MS $[M+H]^+ = 299.7$ 。

【0426】 13.5 化合物 L013-05 的製備

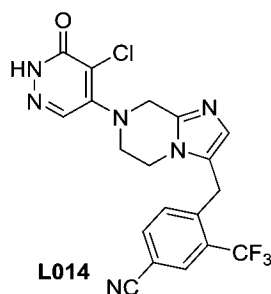
【0427】 將化合物 **L013-04** (100 mg, 0.33 mmol) 溶於正丁醇 (0.5 mL) 中，加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (129 mg, 0.1 mmol) 和化合物 **L013-d** (100 mg, 0.40 mmol)。將混合物在氮氣保護下，120

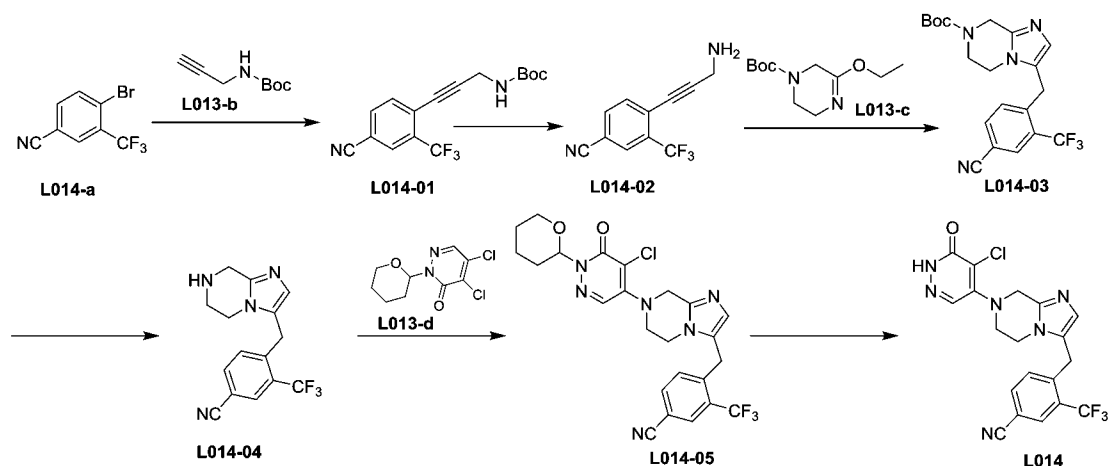
℃下攪拌3小時。反應結束後，濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(二氯甲烷/甲醇 = 30/1)，得到60 mg的化合物**L013-05**。LC-MS $[M+H]^+ = 512.1$ 。

【0428】 13.6 化合物 4-氯-5-(3-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)嗒吡-3(2H)-酮 (**L013**)的製備

【0429】 將化合物**L013-05** (40 mg, 0.078 mmol)溶於氯化氫的1,4-二氧六環溶液(4 mmol/L, 1 mL)中。將混合物在25℃下攪拌1小時。反應結束後，旋乾溶劑，粗產品通過高效液相色譜法製備純化(乙腈-水(0.1%甲酸))得到15.8 mg 的化合物**L013**。LC-MS $[M+H]^+ = 427.7$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H)。

【0430】 實施例14 化合物4-((7-(5-氯-6-羰基-1,6-二氫嗒吡-4-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲腈(**L014**)的製備





【0431】 14.1 化合物 L014-01 的製備

【0432】 將化合物 L014-a (3.0 g, 12.0 mmol) 溶於 1,4-二氧六環 (30 mL) 中，加入化合物 L013-b (6.82 g, 48 mmol)，二(三苯基膦)二氯化鈣 (340 mg, 0.04 mmol)、碘化亞銅 (20 mg, 0.01 mmol)、三乙胺 (1.41 g, 13.9 mmol) 和三第三丁基膦 (10%) (1.40 g, 0.06 mmol)。將混合物在氮氣保護下，45℃ 下攪拌 12 小時，反應結束後，加入水 (20 mL)，乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取，飽和食鹽水 (10 mL*2) 洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，粗品經矽膠柱層析分離 (石油醚/乙酸乙酯 = 10 : 1)，得到 4.0 g 的化合物 L014-01。

【0433】 LC-MS $[M-55]^+ = 269$ 。

【0434】 14.2 化合物 L014-02 的製備

【0435】 將化合物 L014-01 (1.90 g, 5.9 mmol) 溶於氯化氫的 1,4-二氧六環溶液中 (20 mL, 4 mol/L)。將混合物在 25℃ 下攪拌 1 小時。反應結束後，用碳酸鈉水溶液 (20 mL) 調節 pH 約為 8，乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取，飽和食鹽水 (10 mL*2) 洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得 1.0 g 的化合物 L014-02。LC-MS $[M+H]^+ = 225.0$ 。

【0436】 14.3 化合物 L014-03 的製備

【0437】 將化合物 **L014-02** (1.0 g, 4.4 mmol) 溶於無水甲醇 (10 mL) 中，加入化合物 **L013-c** (1.21 g, 5.28 mmol)，將混合物在氮氣保護下，70℃ 攪拌 2 小時。反應結束後，濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(二氯甲烷/甲醇 = 100/1)，得到 500 mg 的化合物 **L014-03**。LC-MS $[M+H]^+ = 407.2$ 。

【0438】 14.4 化合物 L014-04 的製備

【0439】 將化合物 **L014-03** (300 mg, 0.735 mmol) 溶於鹽酸的 1,4-二氧六環溶液 (4 mol/L, 3 mL)。將混合物在 25℃ 下攪拌 1 小時。反應結束後，用碳酸鈉水溶液 (20 mL) 調節 pH 約為 8，乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取，飽和食鹽水 (10 mL*2) 洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得到 200 mg 的化合物 **L014-04**。LC-MS $[M+H]^+ = 306.8$ 。

【0440】 14.5 化合物 L014-05 的製備

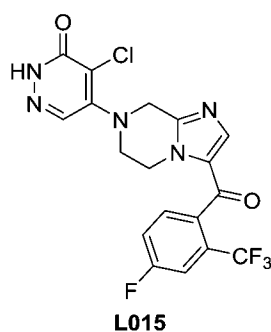
【0441】 將化合物 **L014-04** (100 mg, 0.325 mmol) 溶於正丁醇 (0.5 mL) 中，加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (126 mg, 0.976 mmol) 和化合物 **L13-d** (97 mg, 0.390 mmol)。將混合物在氮氣保護下，120℃ 下攪拌 3 小時。反應結束後，濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(二氯甲烷/甲醇 = 30/1)，得到 50 mg 的化合物 **L014-05**。LC-MS $[M+H]^+ = 519.2$ 。

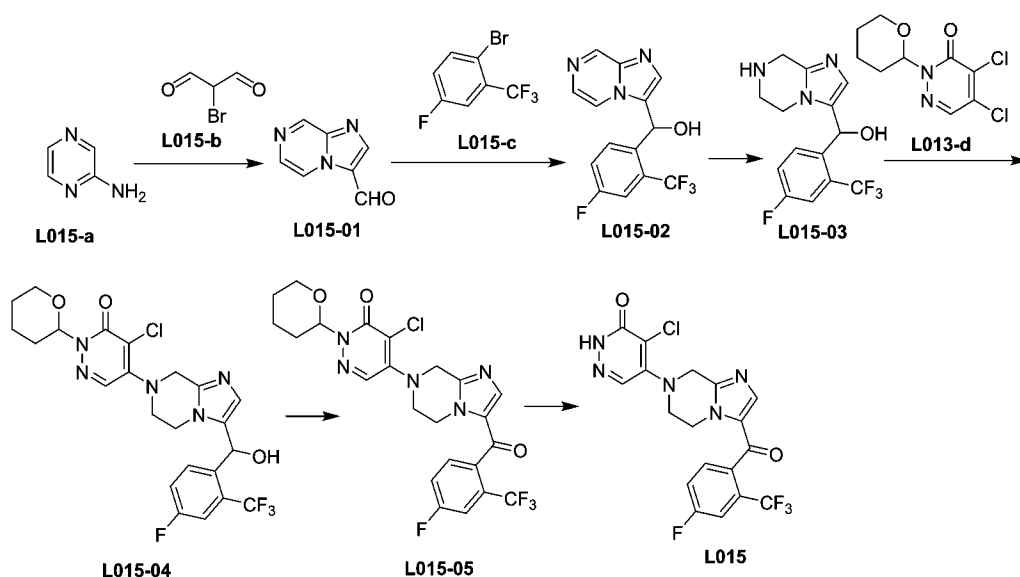
【0442】 14.6 化合物 4-((7-(5-氯-6-羰基-1,6-二氫嗪啉-4-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲腈(L014)的製備

【0443】 將化合物**L014-05** (50 mg, 0.10 mmol) 溶於氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (4 mol/L, 1 mL) 中。將混合物在25℃下攪拌1小時。反應結束後，用碳酸鈉水溶液 (10 mL) 調節pH約為8，乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取，飽和食鹽水 (10 mL*2) 洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，濃縮後，用乙酸乙酯洗滌粗產品，過濾後得到22 mg 的化合物**L014**。LC-MS $[M+H]^+ = 435.1$ 。

【0444】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

【0445】 實施例15 化合物4-氯-5-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)嗒吡-3(2H)-酮 (**L015**)的製備





【0446】 15.1 化合物 L015-01 的製備

【0447】 將化合物 **L015-a** (10.0 g, 0.11 mol) 溶於無水乙醇 (100 mL) 中，加入化合物 **L015-b** (15.8 g, 0.11 mmol)，混合物在 90℃ 下攪拌 2 小時。反應結束後，冷卻至室溫，旋乾溶劑得到黑色黏稠狀物，加入 30 mL 氯化氫的 1,4-二氧六環溶液 (4 mol/L)，25℃ 下攪拌 12 h，反應結束後，加入 50 mL 水，用碳酸鈉溶液調節 pH 值約為 8，乙酸乙酯 (50 mL*4) 萃取，飽和食鹽水 (30 mL*2) 洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，旋乾溶劑後用乙酸乙酯重結晶三次後，得到 3.5 g 的化合物 **L015-01**。LC-MS $[M+H]^+ = 148.0$ 。

【0448】 15.2 化合物 L015-02 的製備

【0449】 將化合物 **L015-c** (7.47 g, 30.6 mmol) 溶於四氫呋喃 (50 mL)，並取出 2 mL 溶液滴加到氬氣保護下含有鎂屑 (1.47 g, 61.2 mmol) 和碘 (50 mg, 2 mmol) 的四氫呋喃 (20 mL) 溶液中，用吹風機加熱至溶液澄清透明後，將剩餘化合物 **L015-c** 的四氫呋喃溶液逐滴加入到反應體系。將混合物在 70℃ 下攪拌 1 小時，冷卻至室溫後。在 -70℃ 氬氣保護下，將混合物再滴加到化

物**L015-01** (3.00 g, 20.4 mmol) 的四氫呋喃溶液中。將混合體系在-70℃下攪拌2小時。反應結束後，加入氯化銨溶液(50 mL)，乙酸乙酯(50 mL*3)萃取，飽和食鹽水(30 mL*2)洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，粗品矽膠柱層析分離(二氯甲烷/甲醇=100/1)，得到3.20 g的化合物**L015-02**。LC-MS $[M+H]^+$ = 312.07。

【0450】 15.3化合物L015-03的製備

【0451】 將化合物**L015-02** (1.10 g, 3.50 mmol) 溶於四氫呋喃(25 mL)中。加入濕Pd/C(10%，400 mg)，在氬氣氣氛下室溫攪拌12小時。反應結束後，過濾，旋乾溶劑得到1.00 g的化合物**L015-03**。LC-MS $[M+H]^+$ = 316.2。

【0452】 15.4化合物L015-04的製備

【0453】 將化合物**L015-03** (200 mg, 0.63 mmol) 溶於無水丁醇(1 mL)中，加入**L013-d** (189 mg, 0.76 mmol) 和N,N-二異丙基乙胺(245 mg, 1.90 mmol)，氬氣保護下，將混合物在120℃下攪拌2小時。反應液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(二氯甲烷/甲醇=100/1)，得到160 mg的化合物**L015-04**。LC-MS $[M+H]^+$ = 528.2。

【0454】 15.5化合物L015-05的製備

【0455】 將**L015-04** (200 mg, 0.297 mmol) 溶於無水二氯甲烷(20 mL)中，加入戴斯-馬丁氧化劑(630 mg, 1.485 mmol)。氬氣保護下，將混合物在40℃下攪拌8小時。反應結束後，加入氫氧化鈉溶液調節pH值約為9，二氯甲烷(10 mL*3)萃取，有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析分離

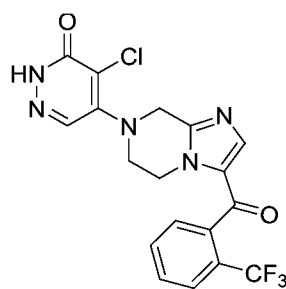
(二氯甲烷/甲醇=100/1)，得到150 mg的化合物**L015-05**。LC-MS $[M+H]^+ = 526.2$ 。

【0456】 15.6 化合物 4-氯-5-(3-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)嗒吡-3(2H)-酮 (L015)的製備

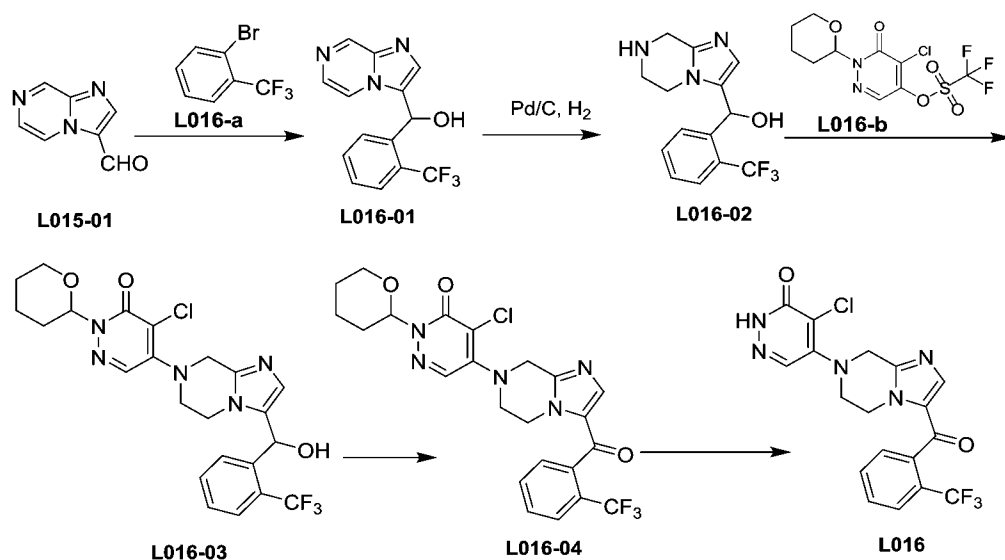
【0457】 將**L015-05** (150 mg, 0.28 mmol) 溶於氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (2 mL, 4 mol/L) 中，將混合物在25℃下攪拌1小時。旋乾溶劑後得到粗產品，經高壓液相製備色譜純化得到21.6 mg的化合物**L015**。LC-MS $[M+H]^+ = 441.8$ 。

【0458】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.52 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H)。

【0459】 實施例16 化合物4-氯-5-(3-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)嗒吡-3(2H)-酮 (L016)的製備



L016



【0460】 16.1 化合物L016-01的製備

【0461】 將L016-a (2.55 g, 11.3 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (40 mL) 中，氮氣置換3次，室溫下向反應加入異丙基溴化鎂 (2.8M, 8.09 mL, 22.65 mmol)，反應2小時。再向反應加入L015-01 (2.0 g, 13.6 mmol) 並升溫60℃，反應2小時，反應完畢，反應液加飽和氯化鈉水溶液 (20 mL) 淬滅，再用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌，再用無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠層析柱分離純化 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1)，得到650 mg的化合物L016-01。LC-MS $[M+H]^+ = 294.0$ 。

【0462】 16.2 化合物L016-02的製備

【0463】 將化合物L016-01 (600 mg, 2.05 mmol) 溶於四氫呋喃 (10 mL) 中。再加入鈀/碳 (10%，60 mg)，氮氣氛圍下於40℃下反應12小時，反應完畢。反應液過濾，濾液濃縮，得540 mg 的化合物L016-02。LC-MS $[M+H]^+ = 298.0$ 。

【0464】 16.3 化合物L016-03的製備

【0465】 將**L016-02** (500 mg, 1.68 mmol), **L016-b** (915.05 mg, 2.52 mmol), *N,N*-二異丙基乙基胺 (652 mg, 5.05 mol) 溶於二甲基亞碲 (10 mL) 中, 升溫60℃反應2小時, 反應完畢。反應液加水 (20 mL) 淬滅, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合併有機相, 用飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌, 無水硫酸鈉乾燥後, 過濾, 濾液減壓濃縮, 粗品經矽膠層析柱 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 純化, 得到510 mg 的化合物**L016-03**。LC-MS $[M+H]^+ = 510.1$ 。

【0466】 16.4 化合物**L016-04**的製備

【0467】 將**L016-03** (500 mg, 0.98 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中。再分批加入戴斯馬丁試劑 (831.8 mg, 1.96 mmol), 室溫攪拌1小時。反應完畢, 反應液過濾, 濾液減壓濃縮, 粗品經矽膠層析柱 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 純化, 得到210 mg 的化合物**L016-04**。LC-MS $[M+H]^+ = 508.0$ 。

【0468】 16.5 化合物4-氯-5- (3- (2- (三氟甲基) 苯甲醯基) -5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8*H*)-基) 嗒吡-3(2*H*)-酮(**L016**) 的製備

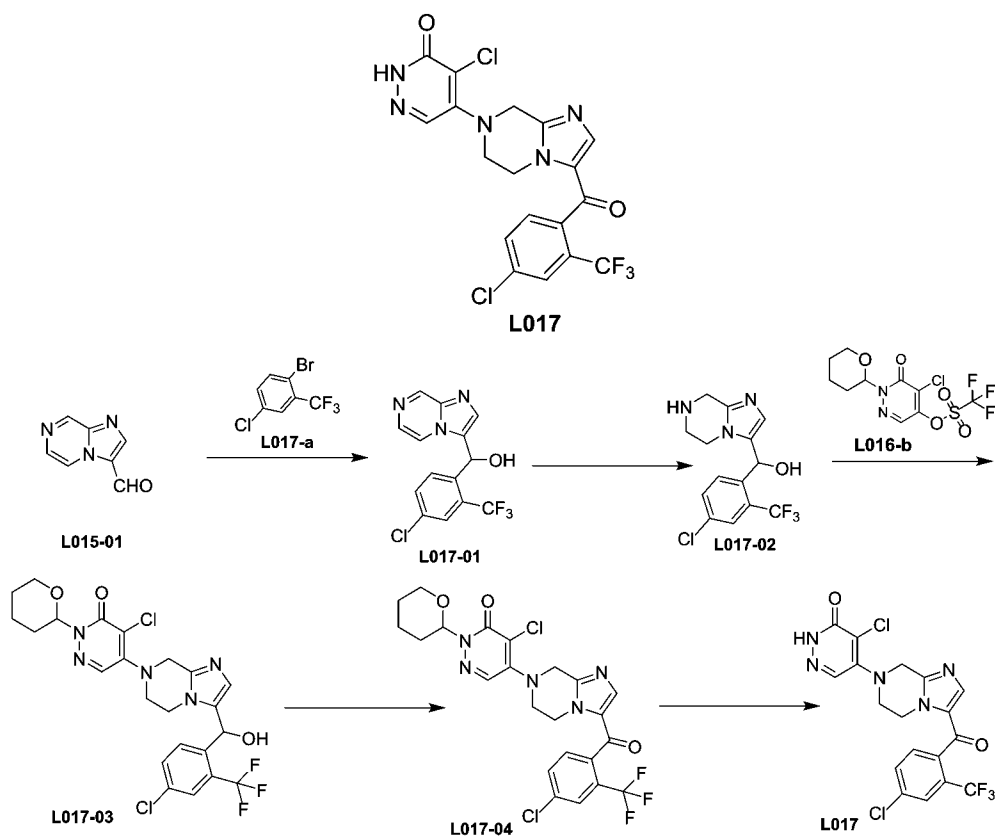
【0469】 將**L016-04** (200 mg, 0.39 mmol) 溶於氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (2 mL, 4 mol/L) 中, 混合物在25℃下攪拌1小時。反應完畢, 旋乾溶劑後得到粗產品, 經高壓液相製備色譜純化得到16.1 mg 的化合物**L016**。

【0470】 LC-MS $[M+H]^+ = 424.0$;

【0471】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.67

(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.51 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.92 – 3.88 (m, 2H)。

【0472】 實施例17 化合物4-氯-5-(3-(4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)嗒吡-3(2H)-酮 (L017) 的製備



【0473】 17.1 化合物L017-01的製備

【0474】 稱取化合物L017-a (4.36 g, 16.80 mmol) 到無水四氫呋喃中 (80 mL)，置換氮氣三次，在室溫的條件下緩慢加入異丙基溴化鎂(2.8 M, 5 mL, 14.00 mmol)，滴加完畢在室溫條件下反應2小時。再將L015-01 (1.85 g, 12.60 mmol) 固體加入到反應體系中，升溫到40℃，並在該溫度下反應4小時，反應結束。向反應中緩慢加入飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅反應，用二氯甲烷(100 mL*3)萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌(50 mL*3)，無

水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，粗品矽膠柱層析分離（二氯甲烷/甲醇=10/1）純化，得到2.5 g 的化合物**L017-01**。LC-MS $[M+H]^+ = 328.0$ 。

【0475】 17.2 化合物L017-02的製備

【0476】 稱取化合物**L017-01**（2.4 g, 7.32 mmol）溶入四氫呋喃（30 mL），再加入鈀/碳（10%，1.0 g）並置換氫氣三次，在40℃反應16小時。反應完畢，反應液過濾，濾液濃縮乾，粗品用矽膠柱層析分離（二氯甲烷/甲醇=10/1）純化，得到1.0 g 的化合物**L017-02**。LC-MS $[M+H]^+ = 332.0$ 。

【0477】 17.3 化合物L017-03的製備

【0478】 稱取化合物**L017-02**（0.5 g，1.06 mmol）和化合物**L016-b**（0.54 g，1.48 mmol）溶於二甲基亞砜（5.0 mL），再加入二異丙基乙胺（0.41 g，3.17 mmol），80℃攪拌反應16小時，反應完畢。將反應液降至30℃後加入乙酸乙酯（30 mL）和水（20 mL），攪拌後分液，水相用乙酸乙酯（20 mL*2）萃取，合併有機相，用飽和食鹽水（50 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到粗品用矽膠柱層析分離純化（二氯甲烷/甲醇=10/1），得到0.4 g 化合物**L017-03**。

【0479】 LC-MS $[M+H]^+ = 544.0$ 。

【0480】 17.4 化合物L017-04的製備

【0481】 稱取化合物**L017-03**（0.4 g, 734.81 mmol）溶於二氯甲烷（8.0 mL）中，再加入戴斯-馬丁試劑（0.94 g，2.2 mol），室溫攪拌16小時。反應完畢。反應液過濾，濾液濃縮，粗品用矽膠

柱層析分離純化（二氯甲烷/甲醇=10/1）。得到0.35 g 的化合物 **L017-04**。

【0482】 LC-MS $[M+H]^+ = 542.0$ 。

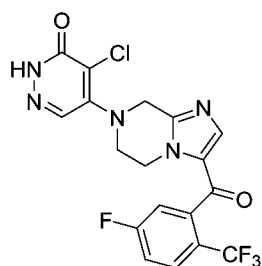
【0483】 17.5 化合物4-氯-5-（3-（4-氯-2-（三氟甲基）苯甲醯基）-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7（8*H*）-基）嗒吡-3（2*H*）-酮（**L017**）的製備

【0484】 稱取**L017-04**（0.35 g, 645.35 μmol ）到反應瓶中，加入氯化氫的1,4-二氧六環溶液（4 M, 4 mL）並在室溫條件下反應3小時。反應完畢。反應液濃縮，粗品經高壓液相製備色譜純化得到42.8 mg 的化合物**L017**。

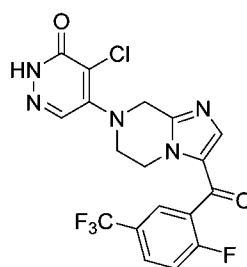
【0485】 LC-MS $[M+H]^+ = 458.0$ ；

【0486】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.51 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.07 (s, 1H)。

【0487】 實施例18 化合物4-氯-5-（3-（5-氟-2-（三氟甲基）苯甲醯基）-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7（8*H*）-基）嗒吡-3（2*H*）-酮（**L018A**）和化合物4-氯-5-（3-（2-氟-5-（三氟甲基）苯甲醯基）-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7（8*H*）-基）嗒吡-3（2*H*）-酮（**L018B**）的製備

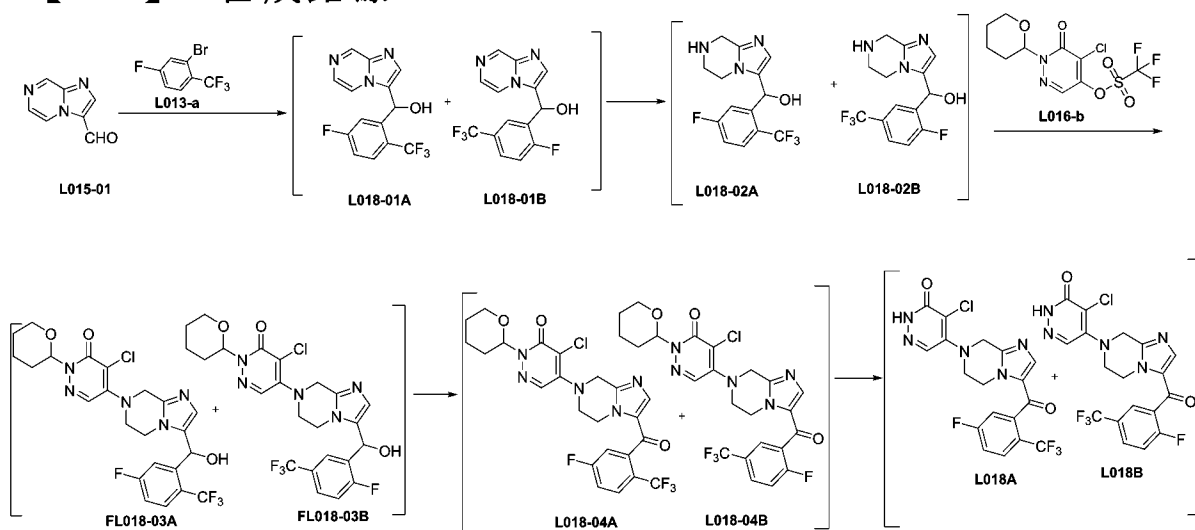


L018A



L018B

【0488】 合成路線：



【0489】 18.1 化合物 L018-01A & L018-01B 的製備

【0490】 將化合物 L013-a (1 g, 4.11 mmol) 溶於四氫呋喃 (15 mL) 中，氮氣置換後，降溫至 -78°C ，加入 2.5 M 正丁基鋰的己烷溶液 (1.8 mL, 4.52 mmol)， -78°C 反應一小時。往反應體系中加入化合物 L015-01 (605 mg, 4.11 mmol)，加完後自然升至室溫反應過夜，反應完畢後。將反應液慢慢加入水 (80 mL) 稀釋後，再用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取。合併有機相，用飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。經矽膠層析柱分離 (二氯甲烷/甲醇 = 50/1 ~ 15/1) 純化，得到化合物 L018-01A & L018-01B (600 mg)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 312.0$ 。

【0491】 18.2 化合物 L018-02A & L018-02B 的製備

【0492】 將化合物 L018-01A & L018-01B (270 mg, 0.87 mmol) 溶於甲醇 (20 mL)，加入無水鈣/碳 (10%)，氮氣置換後，反應在室溫條件下攪拌 3 小時，反應完畢。將反應液過濾，再加甲醇 (3 mL) 沖洗三次，濾液減壓濃縮得到產品，不需要純化，可

直接進行下一步。得到化合物**L018-02A & L018-02B** (230 mg)。

LC-MS $[M+H]^+ = 316.0$ 。

【0493】 18.3 L018-03A & L018-03B的製備

【0494】 將**L018-02A & L018-02B** (230 mg, 0.73 mmol) 和 **L016-b** (291 mg, 0.80 mmol) 溶於二甲基亞碲 (6 mL) 中，再加入N,N-二異丙基乙胺 (283 mg, 2.19 mmol)，60℃反應過夜，反應完畢。將反應液倒入水 (50 mL) 中，再用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取。合併有機相，用飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。經矽膠層析柱分離 (DCM/MeOH = 50/1 ~ 20/1) 純化，得到**L018-03A & L018-03B** (270 mg)。

【0495】 LC-MS $[M+H]^+ = 528.0$ 。

【0496】 18.4 化合物L018-04A & L018-04B的製備

【0497】 將**L018-03A & L018-03B** (270 mg, 0.51 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，0℃下分批加入戴斯-馬丁氧化劑 (434 mg, 1.02 mmol)，升至室溫反應30分鐘。往反應液中加入飽和硫代硫酸鈉水溶液 (30 mL)，再用二氯甲烷 (20 mL*3) 萃取。合併有機相，用飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。經矽膠層析柱 (二氯甲烷/甲醇 = 50/1 ~ 20/1) 純化，得到**L018-04A & L018-04B** (230 mg)。LC-MS $[M+H]^+ = 526.0$ 。

【0498】 18.5 化合物4-氯-5- (3- (5-氟-2- (三氟甲基) 苯甲醯基) -5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-7(8H)-基) 嗒吡-3(2H)-酮 (L018A) 和化合物4-氯-5- (3- (2-氟-5- (三氟甲基) 苯甲醯基)

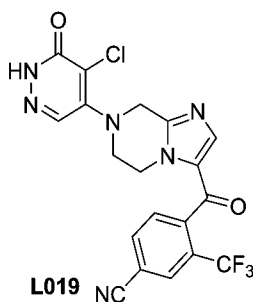
-5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基) 嗒吡-3(2H)-酮 (L018B) 的製備

【0499】 將化合物 **L018-04A & L018-04B** (230 mg, 0.44 mmol) 置於25 mL單口瓶中，加入氯化氫的1,4-二氧六環溶液 (4 M, 5 mL)，室溫條件下攪拌30分鐘，反應完畢。將反應液減壓濃縮得到粗品，粗品用水/乙腈體系經高壓液相製備色譜層析柱分離純化，凍乾後得到化合物 **L018A** (26.8 mg) 和化合物 **L018B** (37.0 mg)。

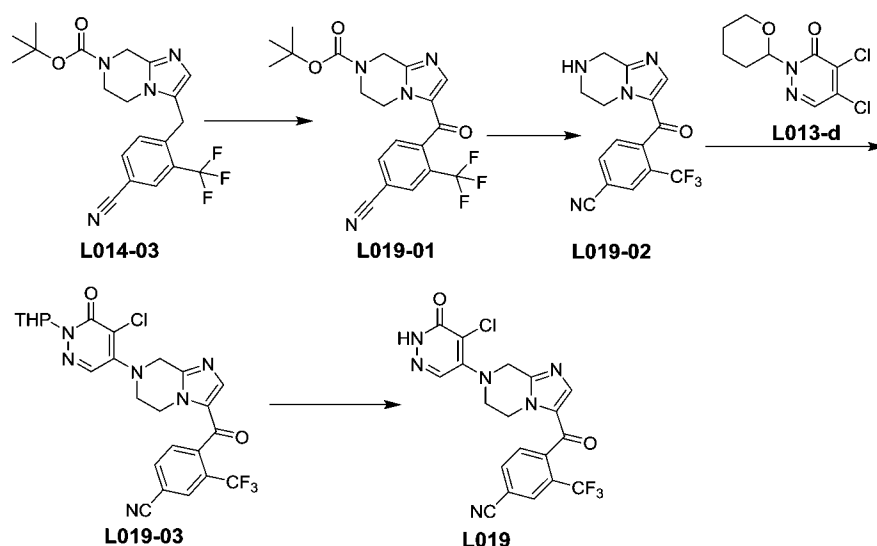
【0500】 **L018A**: LC-MS $[M+H]^+ = 442.0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.51 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

【0501】 **L018B**: LC-MS $[M+H]^+ = 442.0$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H), 8.10-7.90 (m, 3H), 7.64 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.52 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H)。

【0502】 實施例19 化合物4-(7-(5-氯-6-氧代-1,6-二氫嗒吡-4-基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啉-3-羰基)-3-(三氟甲基)苯甲腈 (**L019**) 的製備



【0503】 合成路線：



【0504】 19.1 化合物L019-01的製備

【0505】 將化合物L014-03 (2 g, 4.92 mmol)、醋酸(295.52 mg, 4.92 mmol)和氯化亞鐵四水合物(97.83 mg, 0.492 mmol)溶於二甲基亞碸(20 mL)中，氮氣置換3次，反應在100℃反應24小時，反應完畢，反應液加水(20 mL)淬滅，乙酸乙酯(30 mL*3)萃取，合併有機相，用飽和食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠層析柱(石油醚/乙酸乙酯 = 100/5)純化，得到化合物L019-01 (600 mg)。

【0506】 LC-MS = 421.10[M+H]⁺。

【0507】 19.2 化合物L019-02的製備

【0508】 將L019-01 (600 mg, 1.43 mmol)溶於氯化氫的1,4-二氧六環溶液(4 M, 10 mL)中，室溫條件下反應2小時。反應完畢，過濾，得到濾餅為化合物L019-02 (500 mg)。LC-MS = 321.05 [M+1]⁺。

【0509】 19.3 化合物L019-03的製備

【0510】 將化合物L019-02 (250 mg, 0.78 mmol)、L013-d (233 mg, 0.94 mmol)和N,N-二異丙基乙胺(504 mg, 3.9 mmol)

溶於二甲基亞碸（3 mL）中。反應在80℃反應4小時，反應完畢。反應液加水（20 mL）淬滅，乙酸乙酯（30 mL*3）萃取，合併有機相，用飽和食鹽水（50 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠層析柱（二氯甲烷/甲醇 = 10/1）純化得到化合物**L019-03**（200 mg）。LC-MS = 533.10 [M+H]⁺。

【0511】 19.4 化合物4-（7-（5-氯-6-氧代-1,6-二氫嗒吡-4-基）-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基）-3-（三氟甲基）苯甲腈（**L019**）的製備

【0512】 將**L019-03**（200 mg, 0.37 mmol）溶於氯化氫的1,4-二氧六環溶液（4 M，10 mL）中，室溫條件下反應2小時，反應完畢。旋乾溶劑後得到粗產品，再經高壓液相製備色譜純化得到化合物**L019**。

【0513】 LC-MS = 449.00 [M+H]⁺；

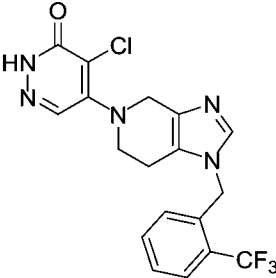
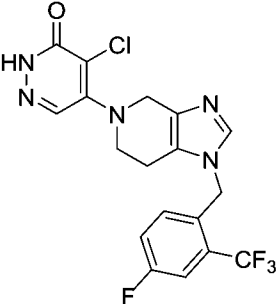
【0514】 ¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆）δ 13.06（s, 1H），8.50（s, 1H），8.31（d, *J* = 8.0 Hz, 1H），8.01（s, 1H），7.91（d, *J* = 8.0 Hz, 1H），7.39（s, 1H），4.83（s, 2H），4.52（t, *J* = 5.2 Hz, 2H），3.92（t, *J* = 5.2 Hz, 2H）。

【0515】 對比例

【0516】 化合物C001和C002為專利WO2019055966A2中公開的作為TRPC5抑制劑的化合物。

【表10】

化合物編號	化合物結構	化合物編號	化合物結構
-------	-------	-------	-------

C001		C002	
--------------------	---	--------------------	---

【0517】 效果實施例1 生物學活性測試試驗

【0518】 TRPC5是一類非選擇性陽離子通道，對鈣離子具有通透性，因此本實驗選用TRPC5激動劑Englerin A (EA)、TRPC5抑制劑Pico145作為陽性對照，使用Fluo-4 AM螢光染料檢測化合物對TRPC5-HEK 293細胞內Ca²⁺的方法來間接反映化合物對TRPC5通道的影響。

【0519】 1.細胞培養

【0520】 1.1 TRPC5-HEK 293細胞復蘇

【0521】 復蘇液：100% DMEM高糖

【0522】 選擇培養基：DMEM高糖+10% FBS+1% P/S+1% HEPES+稻瘟散(Blasticidin, 5 µg/mL) + 潮黴素(Hygromycine, 50 µg/mL)

【0523】 誘導培養基：DMEM高糖+10% FBS+1% P/S+1% HEPES+多西環素(Doxycycline, 1 µg/mL)

【0524】 復蘇過程：液氮罐中取出，於冰盒中轉移至水浴鍋，劃圈溶解至含一小塊冰時轉移凍存液至復蘇液中，1000 rpm離心5 min，棄去上清，轉移至選擇培養基中，CO₂培養箱中(5% CO₂，95% 濕度，37℃)擴培。

【0525】 1.2 TRPC5-HEK 293細胞接板

【0526】 實時螢光實驗前14 h，用PBS清洗細胞，用含EDTA的胰蛋白酶 (TE, TRYPSIN-EDTA) 消化細胞，誘導培養基稀釋細胞至20萬細胞/mL，接至已包被多聚賴胺酸 (PDL, Poly-D-Lysine) (母液10 mg/mL，終濃度10 µg/mL) 的96孔黑壁底透板中，100 µL/孔即2萬細胞/孔。

【0527】 2.緩衝液配製

【0528】 500 mL TRPC5鈣信號檢測用外液：4.0908 g NaCl, 0.1864 g KCl, 0.111 CaCl₂, 0.0476 g MgCl₂, 0.9 g Glucose (葡萄糖), 1.1915 g HEPES (4-羥乙基哌吡乙磺酸)。

【0529】 鈣螢光染料：TRPC5鈣信號檢測用外液含終濃度4 µM Fluo-4 (含0.5% BSA)

【0530】 3.化合物配製

【0531】 激動劑：Englerin A (EA)

【0532】 激動劑濃度：由於EA激活TRPC5的EC₅₀大約在0.35 nM，使用0.3 nM EA

【0533】 陽性抑制劑：Pico145 (HC608)

【0534】 陽性抑制劑濃度：100 nM

【0535】 待測化合物：化合物1-6和化合物1

【0536】 待測化合物濃度：常規配製，配製為8倍於檢測終濃度的藥液 (檢測終濃度分別為：1 nM、3 nM、10 nM、30 nM、100 nM、300 nM和1000 nM)，每個底板孔60 µL。

【0537】 4.數據處理

【0538】 Flipr測試螢光值減去未進行染色(dye)的細胞孔的值 (即本底螢光值)，採用GraphPad Prism 6.0軟體進行統計和數

據處理，軌跡圖採用去除基線(remove baseline)的方式進行歸一化處理，比值型顯示，量效圖求取AUC (鈣流信號形成的曲線的曲線下面積) 收集數據與化合物濃度的log值，採用log[Inhibitor] vs. response — Variable slope計算IC₅₀值。

【0539】 結果見表11：

【表11】

化合物編號	TRPC5 抑制活性， IC ₅₀ (nM)
L001	10.75
L002	6.52
L007	7.37
L009	39.43
L013	14.56
L014	18.23
L015	11.5
L019	24

【0540】 效果實施例2肝微粒體半衰期試驗

【0541】 對本發明中化合物的體外代謝穩定性利用各種屬肝微粒體溫孵法進行測定。在肝微粒體反應體系中（1 mg/mL 肝微粒體蛋白，25 U/mL 6-磷酸葡萄糖脫氫酶，1 mM NADP，6 mM D-6-磷酸葡萄糖，5 mM MgCl₂）加入適量供試化合物，放入37℃水浴鍋溫孵啟動反應，於各時間點取100 μL反應液加入至含400 μL 0℃預冷的內標工作液（含200 ng/mL地塞米松、雙氯酚酸、甲苯磺丁脲、拉貝洛爾的乙腈溶液）離心管中，終止反應，4℃離心機10000 g離心10 min，取上清液進LC-MS進行分析檢測，獲得供試化合物在各種屬肝微粒體中的體外代謝半衰期。

【0542】 結果見表12：

【表12】

化合物編號	肝微粒體 T _{1/2} (min)				
	人	大鼠	小鼠	比格犬	猴
C001	54	5	60	15	38
C002	90	34	115	102	15
L002	262	-	188	-	-
L001	173	20	154	-	-
L013	148	-	131	-	-
L014	7589	-	167	-	-
L015	531	174	78	-	247

【0543】 表12中的數據顯示本發明所述化合物L001和L002在肝微粒體中的代謝穩定性較對比化合物C001和C002有顯著提高，說明本發明化合物在肝微粒體中的代謝穩定性較好，具有更好的臨床藥代動力學性質。

【0544】 效果實施例3 本發明化合物的小鼠體內藥代動力學研究

【0545】 SPF級小鼠（北京斯貝福生物技術有限公司）在適應性馴養後禁食過夜（不禁水），分別通過灌胃和尾靜脈推注的方式給予3 mg/kg或1 mg/kg本發明化合物。給藥後特定時間點採集小鼠血漿，通過LC-MS/MS（AB SCIEX Qtrap4500）檢測血漿中化合物濃度，統計分析、計算各化合物的PK參數（WinNonlin V5.2，Pharsight），體現本發明化合物的小鼠體內藥代動力學性質。

【0546】 針對本發明實施例化合物進行上述實驗，結果表明本發明的化合物均具有較好小鼠體內藥代動力學性質，在較低劑量時即可獲得較高的體內暴露量以及較高的口服生物利用度，一些化合物口服生物利用度>30%，一些化合物的口服生物利用度>50%的化合物。下述表13為代表性化合物的實驗數據。

【表13】 本發明化合物在小鼠體內的PK實驗

化合物	給藥劑量 mg/kg	給藥方式	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng/mL*hr)	口服生物利用度 (%)
L001	1	p.o.	84.30	84.30	80.6
		i.v.	225.00	225.00	
L002	1	p.o.	248	625	43.2
		i.v.	833	1447	
L014	1	p.o.	301	1066	161
		i.v.	762	663	
L015	1	p.o.	422	1245	66.8
		i.v.	1110	1864	

【0547】 效果實施例4 本發明化合物單次灌胃給藥CD-1小鼠組織分布研究

【0548】 實驗方案：

【0549】 1.1 實驗儀器

【表14】

名稱	型號/規格	廠家
電子分析天平	MS105DU	Mettler-Toledo
電子秤	YP2001	上海佑科儀器
高速冷凍離心機	STR16	Thermo Fisher Scientific
超細勻漿器	F6/10-8G	上海弗魯克

【0550】 1.2 實驗準備

【0551】 小鼠：CD-1小鼠，SPF級，9隻，雄性，體重18-22 g
(來源：北京斯貝福生物技術有限公司，合格證號：110324200103036532)。

【0552】 飼養條件：普通級動物房飼養，自由飲食飲水，3隻/籠飼養，12/12小時明/暗週期調節(7:00 am/7:00 pm)，溫度23±1℃。

【0553】 配藥：將化合物L015精確稱量後，先加入所需體積的20% solutol，超聲20 min後攪拌1.5 h後至肉眼無明顯可見顆粒，取中層藥液用於給藥；混懸液取上、中、下各2份，澄清溶液取中層2份，每份準確吸取100 μL至1.5 mL的EP管，在給藥前取樣，取樣後置於-80℃冰箱保存，隨血漿樣品一起送樣生物分析檢測。

【0554】 1.3 給藥方案

【0555】 動物隨機分成3組，化合物L015在3個不同時間點，每組3隻，雄性，所有小鼠均採用單次灌胃給藥，給藥體積均為10 mL/kg，具體分組和給藥情況如下：

【表15】

組別	受試物	數量 (雌/雄)	時間點	溶媒	給藥劑量 (mg/kg)	藥物濃度 (mg/mL)	給藥體積 (mL/kg)	檢測物
1	L015	0/3	0.167 h	20% solutol	10	1.00	10	L015
2	L015	0/3	1 h		10	1.00	10	
3	L015	0/3	10 h		10	1.00	10	

【0556】 備註：①動物合格證編號：110324200103036532，CD-1小鼠，北京斯貝福生物技術有限公司；②三組大鼠給藥前通宵禁食不禁水；給藥4小時後返還食物；③取組織時間點參考之前的1、3、10 mpk小鼠PK結果：L015，10 mg/kg灌胃給藥小鼠後，0.167 h為吸收相，受試物血藥濃度在1 h達峰；在10 h左右位於消除相。

【0557】 1.4 樣本的採集和製備

【0558】 每組動物在給藥結束後，分別於各自時間點提前5分鐘，腹腔注射1%戊巴比妥鈉麻醉（給藥體積0.06 mL/10 g），收集血液約0.3 mL血液於抗凝EP管中（內含4 μ L EDTA-K₂，375 mg/mL，緩慢上下倒置3次，置於冰盒內保存（不超過30分鐘），在4℃下使用3500×g離心10分鐘，移取上清液至標記的EP管中，送生物分析檢測。如果無法當天檢測，樣本需儲存在-80℃直到檢測（注意勿進行多次冷凍/溶解的過程）。

【0559】 取血後，迅速打開腹腔，剪開大鼠腹主動脈和靜脈，放乾血液後，分別取大鼠心、肝、脾、肺、腎、大腦。組織取完後，立刻用生理鹽水洗乾淨表面殘血，用濾紙吸乾，剔除結締組織，稱重。勻漿管置入冰水浴中，用高速勻漿機徹底勻漿製成組織樣品勻漿液，送生物分析檢測。如果無法當天檢測，樣本需儲存在-80℃直到檢測（注意勿進行多次解凍/冰凍的過程）。

【0560】 1.5 樣品分析方法**【0561】 1.5.1 實驗儀器：**

【0562】 高效液相色譜泵(Pump)：ExionLC AD Pump，Sciex公司

【0563】 自動進樣器 (Auto sampler)：ExionLC AD Autosampler，Sciex公司

【0564】 柱溫箱 (column Oven)：ExionLC AD Column Oven，Sciex公司

【0565】 質譜儀(Mass spectrometer)：AB Sciex Qtrap 4500

【0566】 高速冷凍離心機 (centrifuge) : Thermo Fisher, ST16R, GG1206085-093

【0567】 分析天平 (Electronic balance) : Mettler Toledo, MS-105D, GG1206363

【0568】 微型渦旋儀 (Vortex): 上海滬西分析儀器廠, WH-2, GG1206487

【0569】 1.5.2 實驗材料: 小鼠血漿和組織

【0570】 1.5.3 分析物: L015

【0571】 1.5.4 內標: 拉貝洛爾 (Labetalol)

【0572】 1.5.5 分析方法: 液質聯用法

【0573】 1.5.6 質譜條件:

【0574】 1.5.6.1 質譜參數

【0575】 離子源: Ion Electrospray (ESI)

【0576】 離子化模式 (Ionization mode) : 正離子模式 (Positive)

【0577】 檢測模式 (Mode) : 多反應監測 (MRM)

【0578】 電噴霧電壓 (Ion Spray Voltage) : 5500

【0579】 離子噴霧溫度 (Turbo Ion Spray Temp) : 550℃

【0580】 氣簾氣 (Curtain Gas) : 35

【0581】 碰撞池氣體 (CAD Gas) : Medium

【0582】 霧化氣 (Nebulizing Gas, Gas1) : 55.00

【0583】 輔助氣 (Auxiliary Gas, Gas 2) : 55.00

【0584】 1.5.6.2. 檢測離子對

【表16】

化合物	分子離子 (m/z)	碎片離子 (m/z)	停留時間 (msec)	去簇電壓 (DP)(V)	碰撞能量 (CE)(eV)
拉貝洛爾 (Labetalol)	329.2	294.3	15	80	27
L015	442.2	406.2	30	97	36

- 【0585】1.5.7 液相方法：
- 【0586】色譜柱：Agilent poroshell 120 EC-C18 (4.6×50 mm，2.7 μm)
- 【0587】流動相A (Mobile Phase A)：0.1%甲酸的水溶液
- 【0588】流動相B (Mobile Phase B)：0.1%甲酸的甲醇溶液
- 【0589】自動進樣器清洗溶液(Rinse Port Wash Solution) 甲醇:水:乙腈:異丙醇=1:1:1:1
- 【0590】柱溫箱溫度 (Column Temperature)：40℃
- 【0591】流速 (Flow Rate)：0.8 mL/min
- 【0592】自動進樣器溫度 (Sample Tray Temp)：15℃
- 【0593】進樣體積 (Injection Volume)：10 μL (L015)
- 【0594】壓腳提升量 (Needle Stroke)：49 mm
- 【0595】自動進樣器清洗設置 (Rinse Pump Setting)：僅清洗進樣口
- 【0596】自動進樣器清洗模式 (Rinse Mode)：吸入前清洗
- 【0597】自動進樣器洗針體積 (Rinse Volume)：500 μL
- 【0598】進樣針清洗時浸泡時間 (Rinse Dip Time)：2秒
- 【0599】洗脫梯度：

【表17】

時間 (min)	模組 (Module)	運轉 (Function)	比例 (Value) (%)
0.01	泵 (Pumps)	B 泵濃度	35

		(Pump B Conc.)	
0.20	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	35
1.20	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	98
2.40	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	98
2.41	泵 (Pumps)	B 泵濃度 (Pump B Conc.)	35
3.00	系統控制器 (System Controller)	停止 (Stop)	35

【0600】 1.5.8前處理方法：

【0601】 樣品前處理過程：取3 μL 工作液，加入57 μL 空白基質於1.5 mL離心管中，加入240 μL 含200 ng/mL甲苯磺丁脲、拉貝洛爾混標的0.1%甲酸的乙腈沉澱蛋白，渦旋混合1分鐘，樣品於4℃的離心機中13000 rpm離心15分鐘。取上清液100 μL 於另一96深孔板中，加入100 μL 的含0.1% FA的甲醇：水（1：3，v：v）溶液，振盪混合1分鐘，於96孔板離心機中3500 rpm離心5分鐘後直接進樣。

【0602】 1.6 數據分析

【0603】 計算各時間點血漿和各組織中L015的濃度，對數據進行分析。

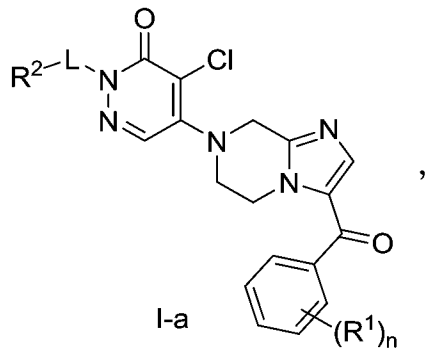
【0604】 1.7 實驗結論：

【0605】 採用20% solutol作為溶媒，L015 10 mg/kg單次灌胃給藥雄性CD-1小鼠後：灌胃給藥後0.167 h時，L015在肝臟（3260 ng/g）、腎臟(1467 ng/g)有較大量的分布（分別為血漿濃度的5.55倍、2.50倍），其中大腦藥物濃度較少(為血藥濃度的

0.05 倍)；給藥後 1 h 和 10 h 時，L015 仍主要在肝臟、腎臟分布（分別為血漿濃度的 4.53-5.05 倍、2.51-1.50 倍），其中在大腦中 L015 濃度分別為 161 ng/g、25.9 ng/g（分別為血藥濃度的 0.19-0.09 倍），提示 L015 在 10 mg/kg 較少在腦中分布，具體見圖 1。說明本發明化合物主要在肝臟和靶器官（腎臟）分布。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽；



其中，

n 為 0、1、2、3 或 4；

R¹ 獨立地為 -CN、鹵素、-OH、C₁~C₄ 烷基或被 1、2、3 或 4 個 R¹⁻¹ 取代的 C₁~C₄ 烷基；

R¹⁻¹ 獨立地為 -CN、鹵素或 -OH；

L 為單鍵或 -CR^aR^b-；

R^a 為 H 或 C₁~C₃ 烷基；

R^b 為 H、鹵素或 C₁~C₃ 烷基；

R² 為 $\begin{matrix} R^{2-1} & R^{2-2} \\ \diagdown & / \\ P & \\ / & \diagdown \\ O & O-\zeta \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} R^{2-5} \\ \diagdown & / \\ O=S & \\ / & \diagdown \\ O & O-\zeta \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R^{2-6} & \\ \diagdown & / \\ O=C & \\ & O-\zeta \end{matrix}$ ；

R²⁻¹ 和 R²⁻² 獨立地為 -OR²⁻¹⁻¹、-SR²⁻¹⁻¹ 或 -NR²⁻¹⁻²R²⁻¹⁻³；

R²⁻¹⁻¹ 獨立地為 H、C₁~C₆ 烷基、C₃~C₆ 環烷基、被 1、2、3 或 4 個 R²⁻¹⁻¹⁻¹ 取代的 C₁~C₆ 烷基或被 1、2、3 或 4 個 R²⁻¹⁻¹⁻¹ 取代的 C₃~C₆ 環烷基；

R²⁻¹⁻¹⁻¹ 獨立地為 -CN、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-COOH 或 -NO₂；

R^{2-1-2} 和 R^{2-1-3} 獨立地為 H 或 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R^{2-5} 為 $-OR^{2-5-1}$ 、 $-SR^{2-5-1}$ 或 $-NR^{2-5-2}R^{2-5-3}$ ；

R^{2-5-1} 獨立地為 H、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_3 \sim C_6$ 環烷基、被 1、2、3 或 4 個 $R^{2-5-1-1}$ 取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基或被 1、2、3 或 4 個 $R^{2-5-1-1}$ 取代的 $C_3 \sim C_6$ 環烷基；

$R^{2-5-1-1}$ 獨立地為 $-CN$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 或 $-NO_2$ ；

R^{2-5-2} 和 R^{2-5-3} 獨立地為 H 或 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R^{2-6} 為 $C_1 \sim C_8$ 烷基、 $C_3 \sim C_6$ 環烷基、 $-NR^{2-6-2}R^{2-6-3}$ 、被 1、2、3 或 4 個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1 \sim C_8$ 烷基或被 1、2、3 或 4 個 R^{2-6-1} 取代的 $C_3 \sim C_6$ 環烷基；

R^{2-6-1} 獨立地為 $-CN$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 或 $-NO_2$ ；

R^{2-6-2} 和 R^{2-6-3} 獨立地為 H 或 $C_1 \sim C_6$ 烷基。

【請求項2】 如請求項1所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於， n 為 2；

和/或， R^1 獨立地為鹵素或被 1、2、3 或 4 個 R^{1-1} 取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基；

和/或， R^{1-1} 獨立地為鹵素；

和/或， L 為 $-CR^aR^b-$ ；

和/或， R^a 為 H；

和/或， R^b 為 H；

和/或， R^2 為 $\begin{array}{c} R^{2-1} R^{2-2} \\ \diagup \quad \diagdown \\ P \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \quad O-\xi \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^{2-5} \\ \diagup \quad \diagdown \\ O=S \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \quad O-\xi \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} R^{2-6} \\ \diagup \quad \diagdown \\ O=C \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \quad O-\xi \end{array}$ ；

和/或， R^{2-1} 和 R^{2-2} 獨立地為 $-OR^{2-1-1}$ ；

和/或， R^{2-1-1} 為H；

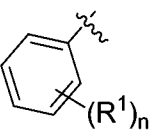
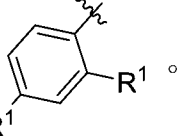
和/或， R^{2-5} 為 $-OR^{2-5-1}$ ；

和/或， R^{2-5-1} 為H；

和/或， R^{2-6} 為 $-NR^{2-6-2}R^{2-6-3}$ 或被1、2、3或4個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1\sim C_5$ 烷基；

和/或， R^{2-6-1} 為 $-NH_2$ ；

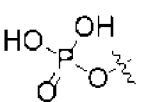
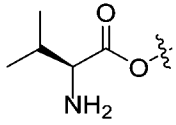
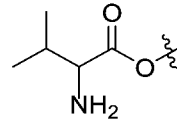
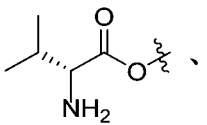
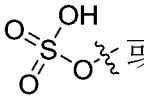
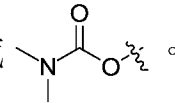
和/或， R^{2-6-2} 和 R^{2-6-3} 獨立地為甲基或乙基；

和/或， 為 。

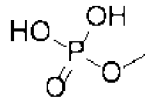
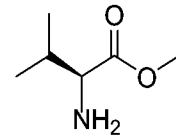
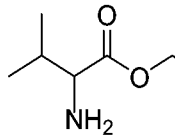
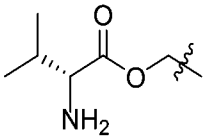
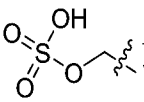
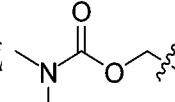
【請求項3】 如請求項2所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，

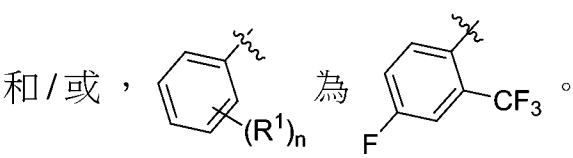
R^1 獨立地為氟或三氟甲基；

和/或，L為 $-CH_2-$ ；

和 / 或， R^2 為 、、、、或。

【請求項4】 如請求項3所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，

R^2-L 為 、、、、或；



【請求項5】 如請求項1所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，

n 為2；

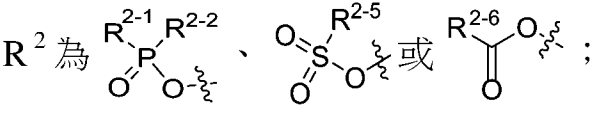
R¹獨立地為鹵素或被1、2、3或4個R¹⁻¹取代的C₁~C₄烷基；

R¹⁻¹獨立地為鹵素；

L 為-CR^aR^b-；

R^a為H；

R^b為H；



R²⁻¹和R²⁻²獨立地為-OR²⁻¹⁻¹；

R²⁻¹⁻¹為H；

R²⁻⁵為-OR²⁻⁵⁻¹；

R²⁻⁵⁻¹為H；

R²⁻⁶為-NR²⁻⁶⁻²R²⁻⁶⁻³或被1、2、3或4個R²⁻⁶⁻¹取代的C₁~C₅烷基；

R²⁻⁶⁻¹為-NH₂；

R²⁻⁶⁻²和R²⁻⁶⁻³獨立地為甲基或乙基。

【請求項6】 如請求項1~5中任一項所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，

當R¹獨立地為鹵素時，所述鹵素為氟、氯或溴；

和/或，當 R^1 獨立地為被1、2、3或4個 R^{1-1} 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基，所述 $C_1\sim C_4$ 烷基獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；

和/或，當 R^1 獨立地為被1、2、3或4個 R^{1-1} 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基，所述 R^{1-1} 獨立地為鹵素；

和/或，當 R^1 獨立地為被1、2、3或4個 R^{1-1} 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基，所述的 R^{1-1} 的個數為2個或3個；

和/或，當 R^{2-6} 為被1、2、3或4個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1\sim C_8$ 烷基時，所述 $C_1\sim C_8$ 烷基為 $C_1\sim C_4$ 烷基；

和/或，當 R^{2-6} 為被1、2、3或4個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1\sim C_8$ 烷基時，所述 R^{2-6-1} 獨立地為 $-NH_2$ ；

和/或，當 R^{2-6} 為被1、2、3或4個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1\sim C_8$ 烷基時，所述 R^{2-6-1} 的個數為1個；

和/或，當 R^{2-6-2} 和 R^{2-6-3} 獨立地為 $C_1\sim C_6$ 烷基時，所述 $C_1\sim C_6$ 烷基為 $C_1\sim C_3$ 烷基。

【請求項7】 如請求項6所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，

當 R^1 獨立地為鹵素時，所述鹵素為氟；

和/或，當 R^1 獨立地為被1、2、3或4個 R^{1-1} 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基，所述 $C_1\sim C_4$ 烷基獨立地為甲基；

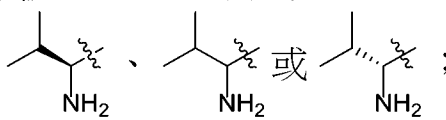
和/或，當 R^1 獨立地為被1、2、3或4個 R^{1-1} 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基，所述 R^{1-1} 獨立地為氟；

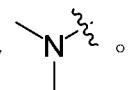
和/或，當 R^1 獨立地為被1、2、3或4個 R^{1-1} 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基，所述的 R^{1-1} 的個數為3個；

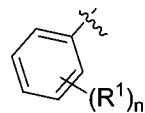
和/或，當 R^{2-6} 為被1、2、3或4個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1\sim C_8$ 烷基時，所述 $C_1\sim C_8$ 烷基為異丁基；

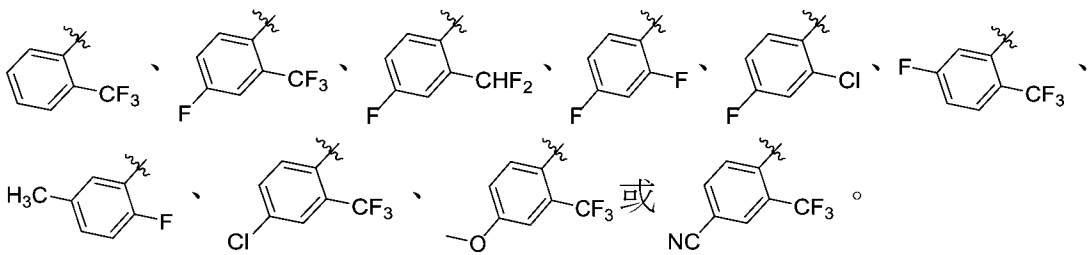
和/或，當 R^{2-6-2} 和 R^{2-6-3} 獨立地為 $C_1\sim C_6$ 烷基時，所述 $C_1\sim C_6$ 烷基為甲基。

【請求項8】 如請求項7所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，當 R^1 獨立地為被1、2、3或4個 R^{1-1} 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基時，所述被1、2、3或4個 R^{1-1} 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基為二氟甲基或三氟甲基；

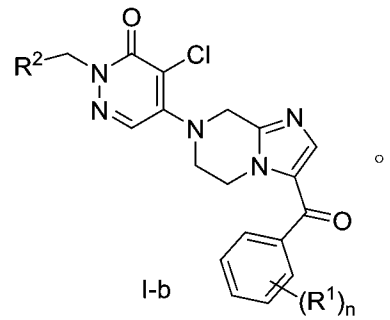
和/或，當 R^{2-6} 為被1、2、3或4個 R^{2-6-1} 取代的 $C_1\sim C_8$ 烷基時，所述 R^{2-6} 為  ；

和/或，當 R^{2-6} 為 $-NR^{2-6-2}R^{2-6-3}$ 時，所述 R^{2-6} 為  。

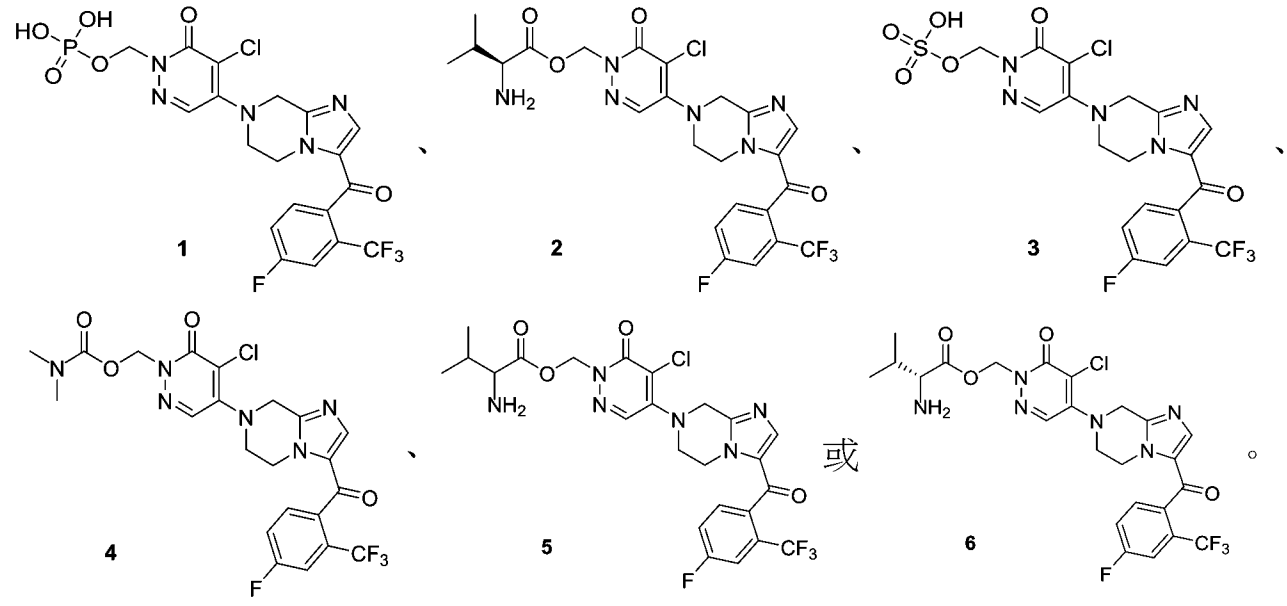
【請求項9】 如請求項1所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，  為



【請求項10】 如請求項1所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，如式I-a所示的化合物具有如式I-b所示的結構：

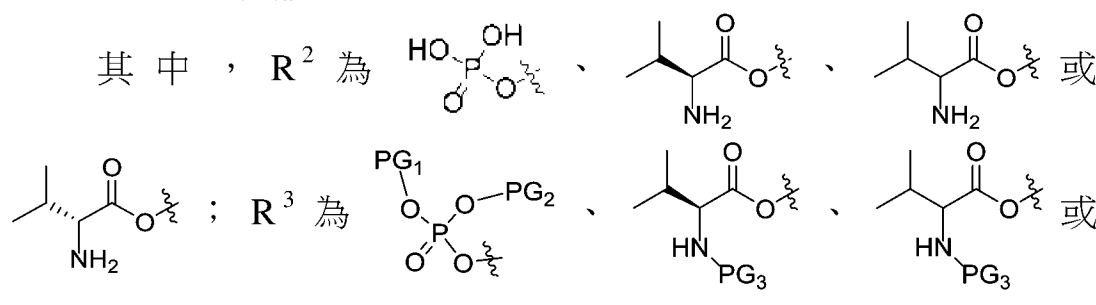
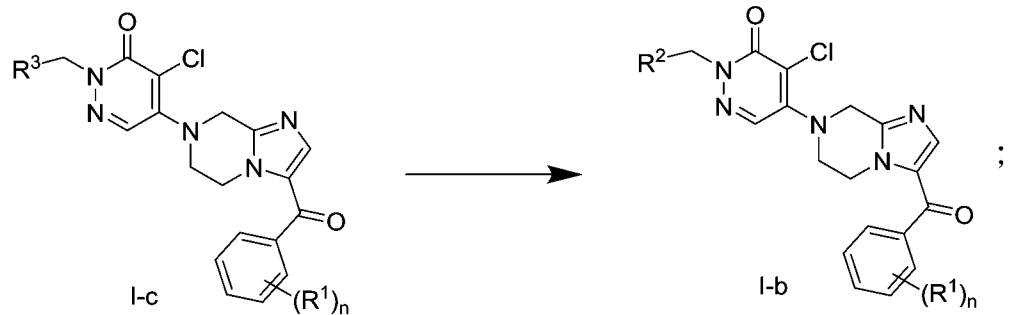


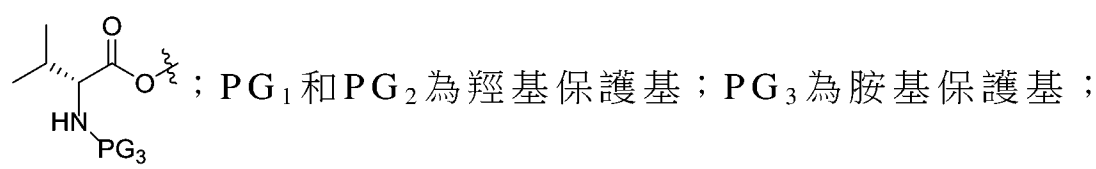
【請求項11】 如請求項1所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，如式I-a所示的化合物選自以下化合物：



【請求項12】 一種如式I-b所示的化合物的製備方法，其為方法1或方法2：

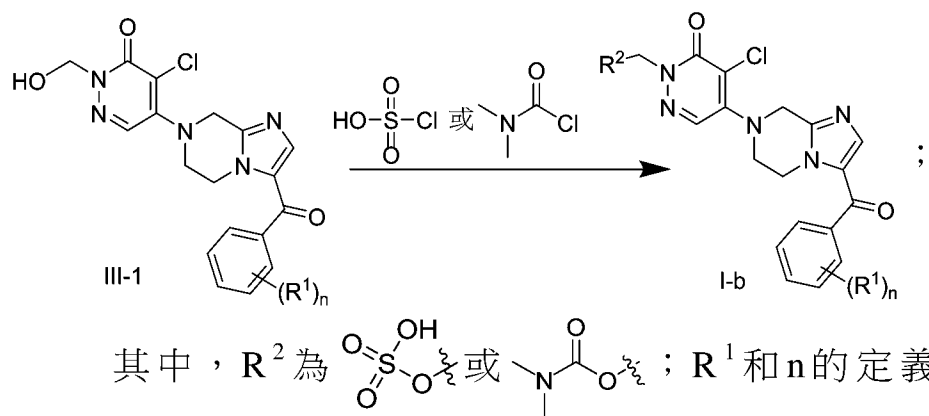
所述的方法1包括以下步驟：在溶劑中，在酸的存在下，所述化合物I-c進行脫保護反應，得到所述的如式I-b所示的化合物；





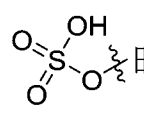
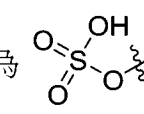
R¹和n的定義如請求項1-11中任一項所述；

所述的方法2包括以下步驟：在溶劑中，所述化合物III-1與所述氯磺酸或二甲胺基甲醯氯發生取代反應，得到所述的如式I-b所示的化合物；

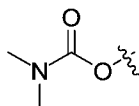


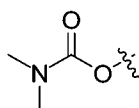
【請求項13】 如請求項12所述的如式I-b所示的化合物的製備方法，其特徵在於，

- 方法1中，PG₁和PG₂均為t-Bu；
- 和/或，方法1中，PG₃為Boc；
- 和/或，方法1中，所述酸為三氟乙酸或氯化氫的1,4-二氧六環溶液；

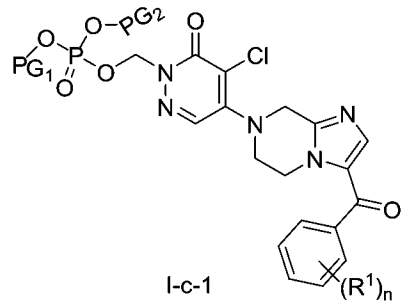
- 和/或，方法1中，所述溶劑為二氯甲烷和/或乙酸乙酯；
- 和/或，方法2中，當R²為  時，所述溶劑為乙腈；
- 和/或，方法2中，當R²為  時，所述氯磺酸與所

述化合物III-1的莫耳比為(3-6):1；

和/或，方法2中，當 R^2 為時，所述溶劑為四氫呋喃；

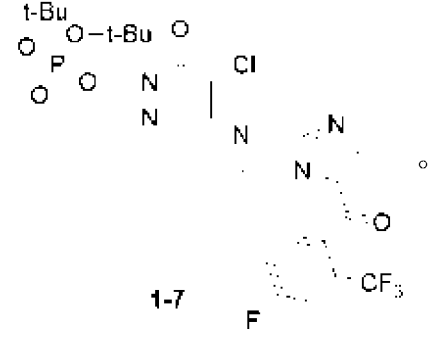
和/或，方法2中，當 R^2 為時，所述二甲胺基甲醯氯與所述化合物III-1的莫耳比為(1-2):1。

【請求項14】 一種如式I-c-1所示的化合物：

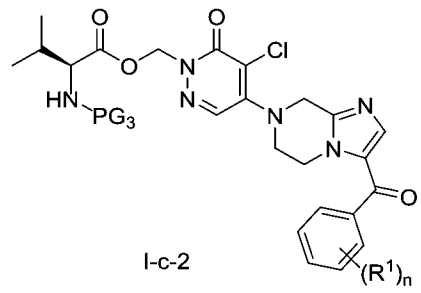


其中， R^1 和n的定義如請求項1-11中任一項所述；
 PG_1 和 PG_2 的定義如請求項12或13所述。

【請求項15】 如請求項14所述的如式I-c-1所示的化合物，其特徵在於，如式I-c-1所示的化合物為以下化合物：



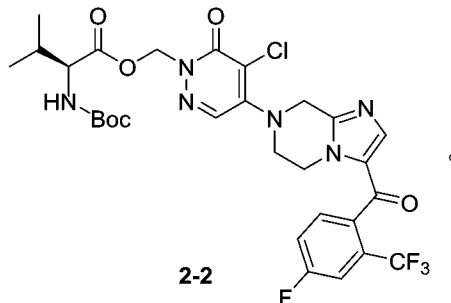
【請求項16】 一種如式I-c-2所示的化合物：



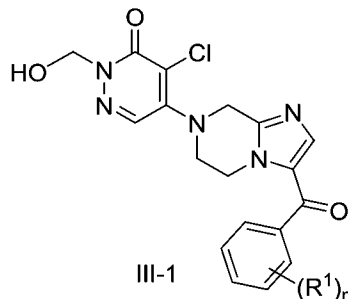
其中， R^1 和n的定義如請求項1-11中任一項所述；

PG₃的定義如請求項12或13所述。

【請求項17】 如請求項16所述的式I-c-2所示的化合物，其特徵在於，如式I-c-2所示的化合物為以下化合物：

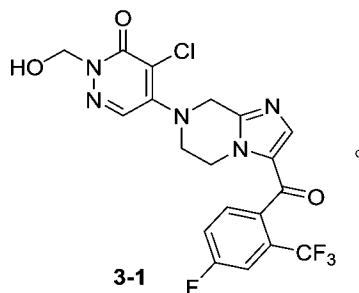


【請求項18】 一種如式III-1所示的化合物：



其中，R¹和n的定義如請求項1-11中任一項所述。

【請求項19】 如請求項18所述的如式III-1所示的化合物，其特徵在於，如式III-1所示的化合物為以下化合物：



【請求項20】 一種藥物組合物，其特徵在於，其包含物質X和藥用輔料，所述的物質X為如請求項1-11中任一項所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽。

【請求項21】 一種物質X在製備TRPC5抑制劑中的用途，其特徵在於，所述的物質X為如請求項1-11中任一項所述的如式I-a

所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，所述TRPC5抑制劑在體內使用。

【請求項22】 一種物質X在製備藥物中的用途，其特徵在於，所述的物質X為如請求項1-11中任一項所述的如式I-a所示的化合物、其互變異構體或其藥學上可接受的鹽，所述的藥物為用於治療TRPC5介導的疾病的藥物。

【請求項23】 如請求項22所述的用途，其特徵在於，所述的TRPC5介導的疾病為精神病症、神經病症、神經退化性病症或腎病。

【請求項24】 如請求項23所述的用途，其特徵在於，所述的精神病症、神經病症或神經退化性病症選自：與失調的情緒處理相關的疾病、與焦慮及恐懼相關的病症、記憶障礙、與受損的衝動控制及成癮相關的病症、帕金森病、肌萎縮側索硬化、癲癇、以及、由創傷或包括衰老的其他損傷引起的其他腦部病症；

所述的腎病為局灶節段性腎小球硬化、微小病變腎病或糖尿病腎病。

【請求項25】 如請求項24所述的用途，其特徵在於，所述與失調的情緒處理相關的疾病為邊緣型人格障礙或抑鬱症；

和/或，所述與焦慮及恐懼相關的病症選自創傷後應激障礙、驚恐病、廣場恐怖症、社交恐懼症、廣泛性焦慮症、驚恐病、社交焦慮症、強迫症及分離焦慮；

和/或，所述記憶障礙選自阿茨海默病、遺忘症、失語症、腦損傷、腦腫瘤、慢性疲勞綜合症、克雅氏病、解離

性遺忘症、神遊遺忘症、亨廷頓病、學習障礙、睡眠障礙、多重人格障礙、疼痛、創傷後應激障礙、精神分裂症、運動損傷、中風及韋-科二氏綜合症。

【請求項26】 如請求項24所述的用途，其特徵在於，所述與失調的情緒處理相關的疾病選自重性抑鬱症、嚴重抑鬱障礙、精神抑鬱症、心境惡劣和產後抑鬱症以及雙相障礙。

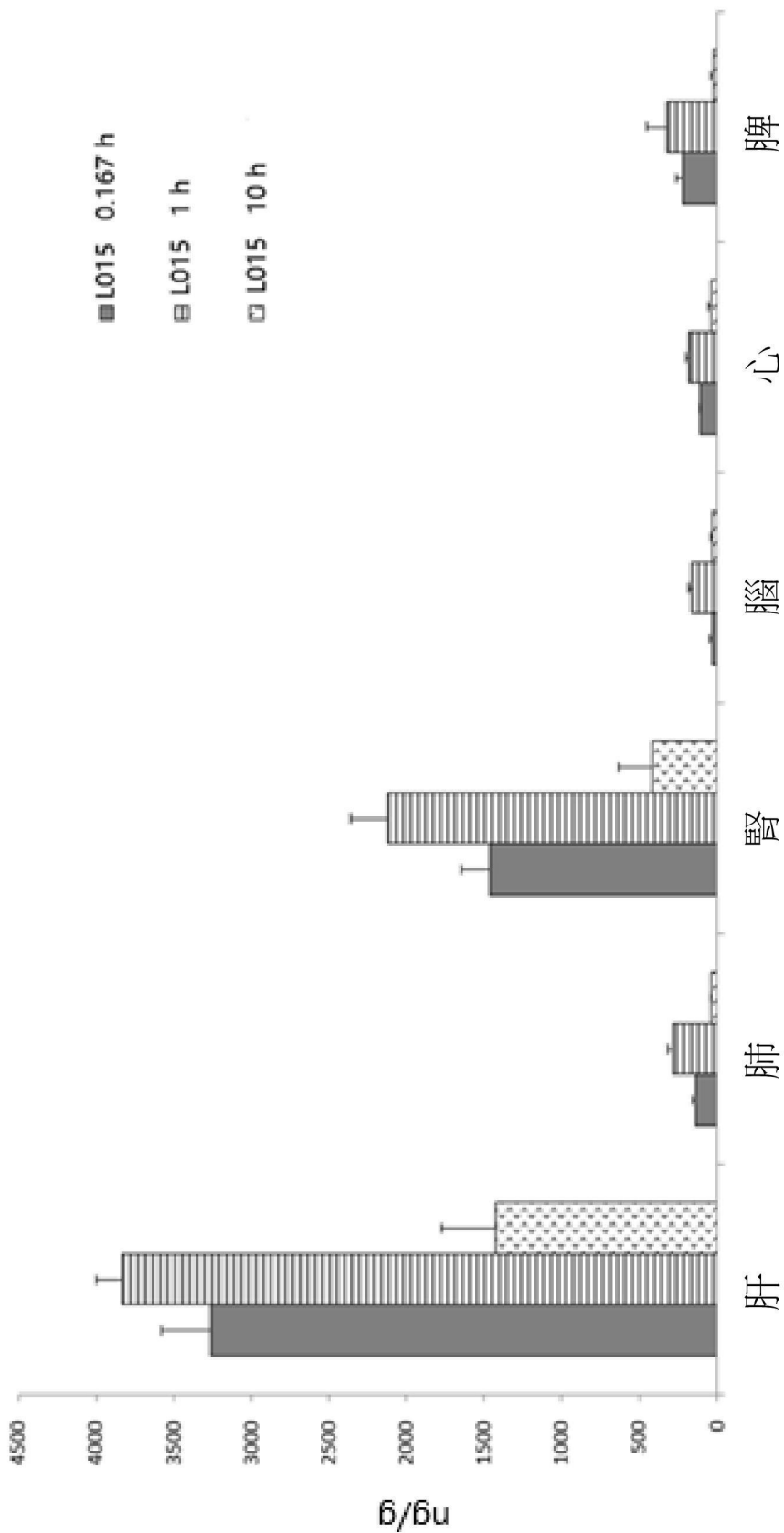


圖 1