



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114945368 B

(45) 授权公告日 2025. 01. 10

(21) 申请号 202080092401.8

克劳德伯纳德-里昂第一大学

(22) 申请日 2020.11.30

(72) 发明人 S·格拉德 J-P·布伊隆

(65) 同一申请的已公布的文献号

A·本塔赫尔 E·埃农

申请公布号 CN 114945368 A

J·加克奎特 J·萨皮

F·维拉德

(43) 申请公布日 2022.08.26

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(30) 优先权数据

11256

FR1913404 2019.11.28 FR

专利代理师 孟凡宏 谢燕军

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2022.07.07

A61K 31/501 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 45/06 (2006.01)

PCT/FR2020/052228 2020.11.30

A61P 11/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 11/06 (2006.01)

W02021/105641 FR 2021.06.03

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

(73) 专利权人 香槟-阿尔登兰斯大学

地址 法国兰斯

(56) 对比文件

CN 107148271 A, 2017.09.08

专利权人 国家医疗保健研究所 鲁昂大学

国家科学研究中心

鲁昂国立应用科学学院

里昂高等师范学院

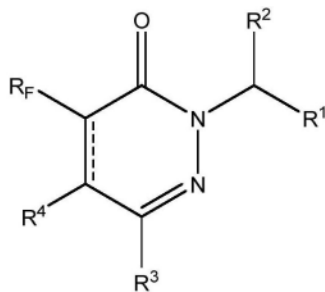
权利要求书3页 说明书29页 附图3页

(54) 发明名称

N2-芳基甲基-4-卤代烷基-哒嗪-3-酮化合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及式I化合物:



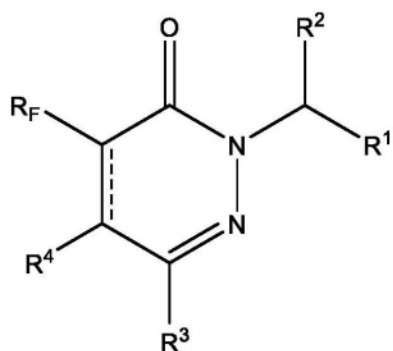
或其药学上可接

(I)

受的盐或溶剂化物,以及它们在治疗和/或预防与CFTR通道活性功能障碍相关的疾病或病症,特别是囊性纤维化中的用途。

1. 式I化合物:

[化学式1]



(I)

或其药学上可接受的盐,

其中

R¹是C5-C6环烷基、C5-C6杂芳基或C6芳基,其任选被选自C1-C6烷基、C1-C2烷氧基和C1-C2芳烷基的基团取代;

R²是H或C1-C6烷基;

R³是环己基、噻吩基、吡啶基或苯基,其任选被一个或两个独立地选自C1-C4烷基、C1-C2烷氧基和C1-C2卤代烷氧基的基团取代;

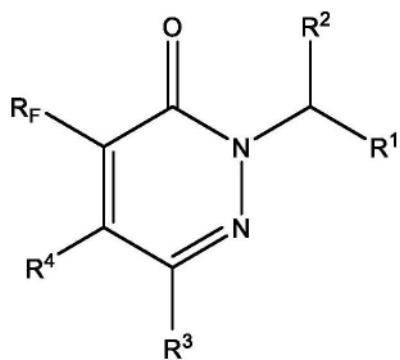
R⁴是H;

R_F是三氟甲基;并且

|||
是单键或双键。

2. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其具有式II:

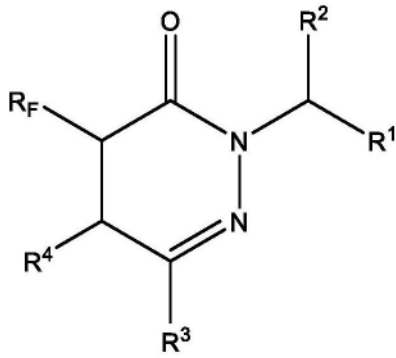
[化学式2]



(II)。

3. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其具有式III:

[化学式7]



(III)。

4. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其选自:

- 2-苄基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 2-苄基-6-环己基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 2-(环己基甲基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(噻吩-3-基甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(噻吩-3-基甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(1-苯基乙基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-苄基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-苄基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 2-苄基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮;
- 2-苄基-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮;
- 2-苄基-6-环己基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮;
- 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(1-苯基乙基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮;
- 2-苄基-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮;
- 2-(4-甲基苄基)-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮;
- 2-(4-甲氧基苄基)-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮;和
- 2-苄基-6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮。

5. 药物组合物,其包含至少一种根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 和/或预防与CFTR通道活性功能障碍相关的疾病或病症的药物中的用途,所述与CFTR通道 活性功能障碍相关的疾病或病症是囊性纤维化和与其相关的并发症。

7. 药物组合物,其包含至少一种根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上 可接受的盐和至少一种另外的治疗剂,所述另外的治疗剂选自依伐卡托、芦马卡托和替扎 卡托。

N2-芳基甲基-4-卤代烷基-哒嗪-3-酮化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及式I的N2-芳基甲基-4-卤代烷基-哒嗪-3-酮类型的新化合物及其在治疗和/或预防与CFTR通道活性功能障碍相关的疾病或病症,特别是囊性纤维化中的用途。

背景技术

[0002] 囊性纤维化是由于CFTR(囊性纤维化跨膜传导调节因子)基因中的常染色体隐性突变所致,该基因编码相同名称的蛋白质,即允许离子,特别是氯离子、碳酸氢根和小分子交换的跨膜通道。该疾病影响许多器官,包括肺、胰腺、肝和肠。呼吸和消化问题是患者发病和死亡的主要原因。

[0003] 一旦诊断,(该试验现在作为出生后护理的一部分系统地进行),患有囊性纤维化的人在称为CRCM(Centre de Ressources and de Competences de la Mucoviscidose)的专门护理中心随访。目前,提供给他们的治疗是对症治疗性的:其目的是减少疾病及其并发症的表现。它主要基于服用粘液溶解剂和支气管稀释剂,结合常规的物理治疗期。开处方以进行预防性抗生素治疗以限制呼吸道感染的风险。当呼吸衰竭结束时,需要氧气治疗。为了治疗肺外表现,还开处方以进行抗炎治疗、胰腺提取物、维生素和热量补充。然而,这种对症治疗由于其不方便的性质(几乎每天护理2小时),其成本(治疗管理、住院费用...)和有时对其有效性的明显限制而不令人满意。

[0004] 自从1989年发现有缺陷的CFTR基因以来,研究工作已经增加,允许在理解这种疾病方面取得实质进展,并且这已经为治疗发展开辟了若干途径。

[0005] 出现的第一个想法是通过基因治疗纠正引起疾病的遗传缺陷。该方法使用修饰的病毒载体以在肺干细胞中引入突变基因,然后用其正常形式替换突变基因。迄今为止进行的临床试验令人失望,因为所用的载体(腺病毒、慢病毒)表现出免疫原性并且靶向干细胞的成功是随机的。

[0006] 第二种选择(药理学疗法)包括校正CFTR蛋白的功能。负责CFTR氯通道活性功能障碍的突变分为七类:不存在基因表达合成(IA)、蛋白质(IB)、膜处不存在蛋白质寻址(II)、膜处不存在功能(III)、膜处功能降低(IV)、膜处蛋白质的量降低(V)和膜处稳定性降低(VI)。群体中最常见的突变(F508del CFTR-II类)导致该CFTR蛋白自身错误折叠,阻止其整合到细胞膜中。然而,突变蛋白的其它形式是功能障碍的,即使它们存在于膜中(例如突变G551D-III类)。在本文中,最近的目标是开发与CFTR蛋白相互作用的分子以允许其整合到膜中(校正剂),或当其存在但无活性时改进其功能(增效剂)。

[0007] 因此,2012年,由实验室Vertex Pharmaceuticals开发的第一种增效剂药物 **Kalydeco**[®] (Ivacaftor(依伐卡托))获得欧洲上市许可。当时,其仅旨在用于携带G551D突变的患者(诊断的约4%),FDA将该药物的上市延长至2014年7月的7例其他突变,随后延长至2017年5月的23例额外突变。Vertex还开发了两种分子的组合(一种校正剂和另一种增效剂) **Orkambi**[®] (Lumacaftor(芦马卡托),CFTR校正剂和Ivacaftor(依伐卡托)的组合),

使得可以治疗携带最常见的F508del变异的患者(在法国的2500名患者中的约80%的患者中检测到至少一个等位基因)。

[0008] 与之前可用的治疗相比,这些分子是创新的,因为它们纠正了与囊性纤维化相关的一些细胞异常,而不是治疗疾病的症状。然而,这些治疗非常昂贵(Kalydeco[®]为220,000欧元/年,Orkambi[®]为160,000欧元/年)并且具有严重的副作用(腹泻、眩晕)。

[0009] 美国专利申请US2014/274933A1描述了酞嗪酮型化合物及其在治疗涉及CFTR蛋白的病理,特别是囊性纤维化中的用途。

[0010] 专利申请W02016/066973A1描述了氟化哒嗪-3-酮及其作为PDE4抑制剂用于治疗支气管肺病症的炎性组分的用途。然而,这些化合物不靶向CFTR通道。

[0011] 然而,仍然需要能够恢复CFTR通道活性,特别是用于治疗囊性纤维化的新化合物。

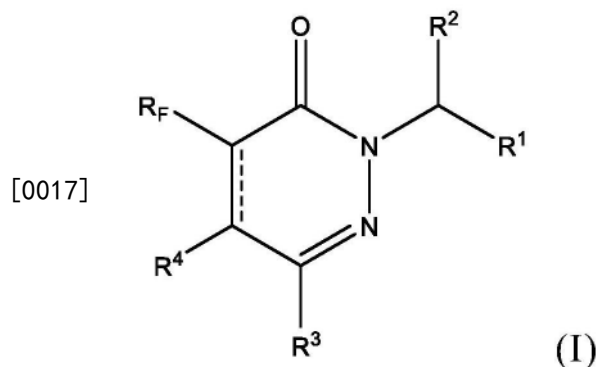
[0012] 发明概述

[0013] 本发明人现在已经能够开发能够恢复CFTR通道活性的新化合物。

[0014] 因此,本发明涉及式I化合物、其药学上可接受的盐和溶剂化物,以及这些化合物或其溶剂化物或组合物用于治疗 and/或预防与CFTR通道活性功能障碍相关的疾病或病症的用途。

[0015] 在第一方面,本发明涉及式I化合物:

[0016] [化学式1]



[0018] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

[0019] 其中


[0020] R¹是环烷基、杂芳基或芳基,其任选被选自烷基、烷氧基和芳烷基的基团取代;

[0021] R²是H或烷基;

[0022] R³是环烷基、杂芳基或芳基,其任选被一个或两个独立地选自烷基、烷氧基和卤代烷氧基的基团取代;

[0023] R⁴是H或烷基;

[0024] R_f是卤代烷基;并且

[0025]  是单键或双键。

[0026] 根据另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含至少一种根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0027] 如上所述,本发明还涉及根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物

用于恢复CFTR通道活性的用途。因此,本发明的化合物及其药学上可接受的溶剂化物可用于治疗和/或预防与CFTR通道活性功能障碍相关的疾病或病症。因此,本发明还涉及根据本发明的化合物,其用作药物,特别是用于治疗 and/或预防与CFTR通道活性功能障碍相关的疾病或病症,特别是囊性纤维化。

[0028] 最后,本发明涉及药物组合物,其包含至少一种根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种另外的治疗剂。

[0029] 在以下详细描述中给出了进一步的特征、细节和优点。

[0030] 发明详述

[0031] 如上详述,本发明涉及式I化合物及其药学上可接受的溶剂化物。

[0032] 优选的式I化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物是其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R_p 以以下方式定义的那些:

[0033] R^1 是C5-C7环烷基、C5-C6杂芳基或C6-C10芳基,其任选被选自C1-C6烷基、C1-C4烷氧基和C1-C4芳烷基的基团取代;优选地, R^1 是C5-C6环烷基、C5-C6杂芳基或C6芳基,其任选被选自C1-C6烷基、C1-C2烷氧基和C1-C2芳烷基的基团取代;进一步优选地, R^1 是环己基、噻吩基、吡啶基或苯基,其任选被选自C1-C4烷基、C1-C2烷氧基和C1-C2芳烷基的基团取代;更优选地, R^1 是环己基、噻吩基或苯基,其任选被选自甲基、甲氧基和苯基乙基的基团取代;

[0034] R^2 是H或C1-C6烷基;优选地, R^2 是H或C1-C4烷基;更优选地, R^2 是H或C1-C2烷基;更优选地, R^2 是H或甲基;甚至更优选地, R^2 是H;

[0035] R^3 是C5-C7环烷基、C4-C6杂芳基或C6-C10芳基,其任选被一个或两个独立地选自C1-C6烷基、C1-C4烷氧基和C1-C4卤代烷氧基的基团取代;优选地, R^3 是C5-C6环烷基、C4-C6杂芳基或C6芳基,其任选被一个或两个独立地选自C1-C6烷基、C1-C2烷氧基和C1-C2卤代烷氧基的基团取代;更优选地, R^3 是环己基、噻吩基、吡啶基或苯基,其任选被一个或两个独立地选自C1-C4烷基、C1-C2烷氧基和C1-C2卤代烷氧基的基团取代;更优选地, R^3 是环己基、吡啶基或苯基,其任选被一个或两个独立地选自甲氧基和二氟甲氧基的基团取代;

[0036] R^4 是H或C1-C6烷基;优选地, R^4 是H或C1-C4烷基;更优选地, R^4 是H或C1-C2烷基;更优选地, R^4 是H或甲基;甚至更优选地, R^4 是H;

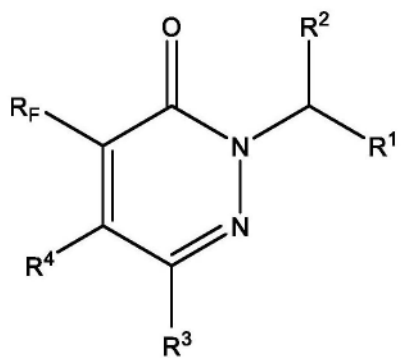
[0037] R_p 是C1-C6卤代烷基;优选地, R_p 是C1-C4卤代烷基;更优选地, R_p 是C1-C2卤代烷基;更优选地, R_p 是C1-C2氟烷基;甚至更优选地, R_p 是三氟甲基。

[0038] 事实上且不希望受任何理论束缚,本发明人相信本发明化合物恢复CFTR通道活性的能力特别是由于基团 R^1 位于哒嗪酮或二氢哒嗪酮核的苄基位置而获得。

[0039] 在第一个实施方案中,本发明的化合物是式II的那些:

[0040] [化学式2]

[0041]



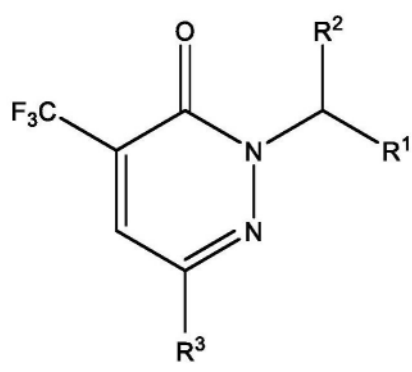
[0042] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0043] 其中R¹、R²、R³、R⁴和R_F如上文关于式I所定义。

[0044] 优选的式II化合物是式IIa的那些：

[0045] [化学式3]

[0046]



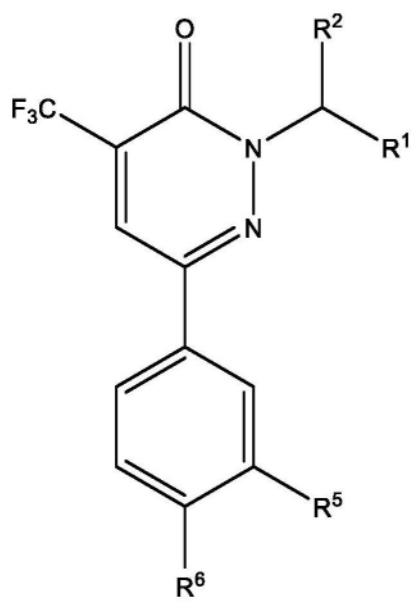
[0047] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0048] 其中R¹、R²和R³如上文关于式I所定义。

[0049] 其它优选的式II化合物是式IIb的那些：

[0050] [化学式4]

[0051]



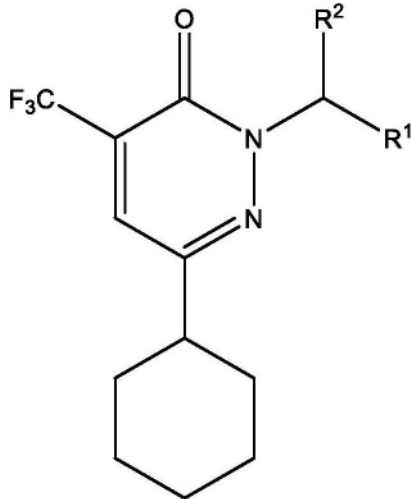
[0052] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0053] 其中R¹和R²如上文关于式I所定义，并且

[0054] R^5 和 R^6 彼此独立地选自烷氧基和卤代烷氧基;优选地, R^5 和 R^6 独立地选自C1-C4烷氧基和C1-C4卤代烷氧基;更优选地, R^5 和 R^6 独立地选自C1-C2烷氧基和C1-C2卤代烷氧基;更优选地, R^5 和 R^6 独立地选自甲氧基和二氟甲氧基。

[0055] 其它优选的式II化合物是式IIc的那些:

[0056] [化学式5]

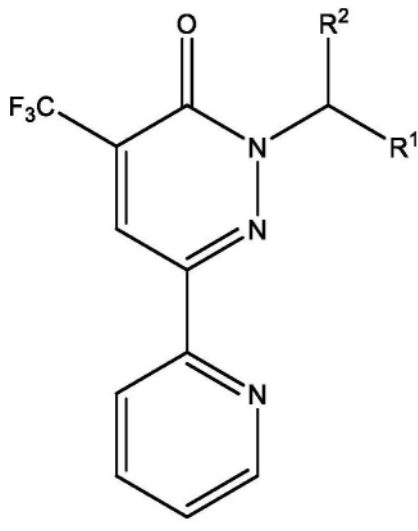


[0058] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,

[0059] 其中 R^1 和 R^2 如上文关于式I所定义。

[0060] 其它优选的式II化合物是式IId的那些:

[0061] [化学式6]



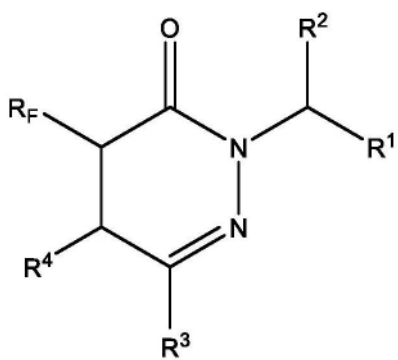
[0063] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,

[0064] 其中 R^1 和 R^2 如上文关于式I所定义。

[0065] 在第二个实施方案中,本发明的化合物是式III的那些:

[0066] [化学式7]

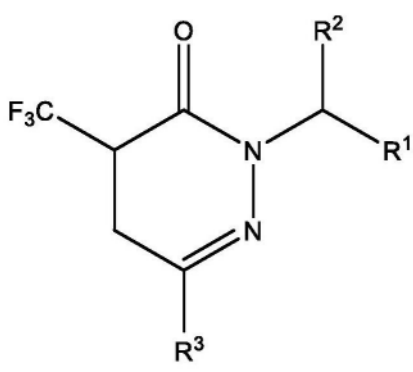
[0067]



[0068] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物，
 [0069] 其中R¹、R²、R³、R⁴和R_F如上文关于式I所定义。其它优选的式III化合物是式IIIa的
 那些：

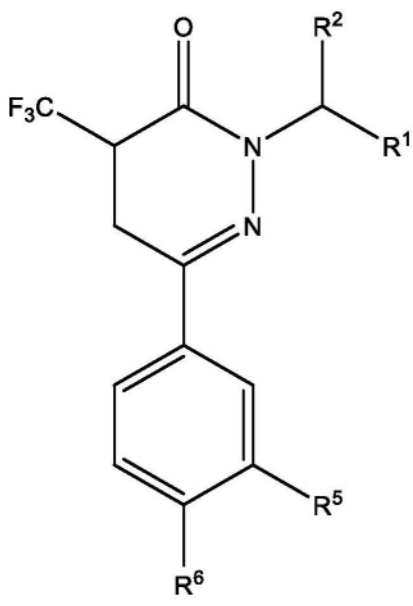
[0070] [化学式8]

[0071]



[0072] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物，
 [0073] 其中R¹、R²和R³如上文关于式I所定义。
 [0074] 其它优选的式III化合物是式IIIb的那些：
 [0075] [化学式9]

[0076]

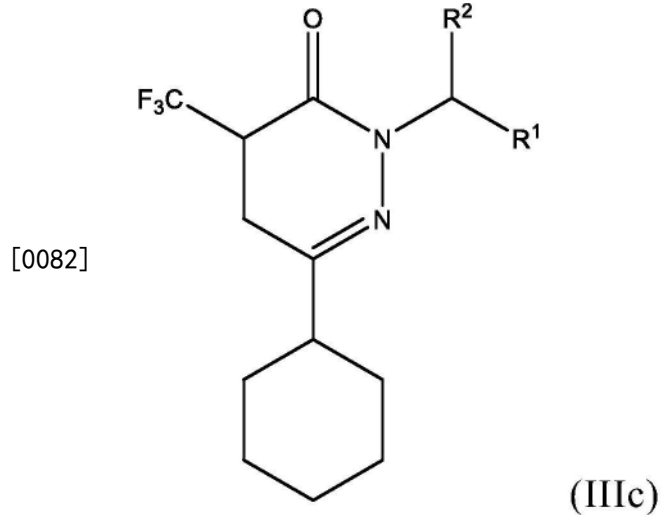


[0077] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物，
 [0078] 其中R¹和R²如上文关于式I所定义，并且

[0079] R^5 和 R^6 彼此独立地选自烷氧基和卤代烷氧基;优选地, R^5 和 R^6 独立地选自C1-C4烷氧基和C1-C4卤代烷氧基;更优选地, R^5 和 R^6 独立地选自C1-C2烷氧基和C1-C2卤代烷氧基;更优选地, R^5 和 R^6 独立地选自甲氧基和二氟甲氧基。

[0080] 其它优选的式III化合物是式IIIc的那些:

[0081] [化学式10]

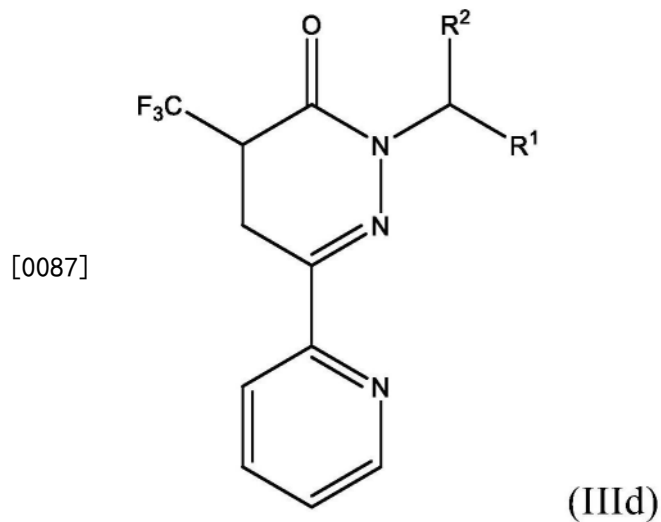


[0083] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,

[0084] 其中 R^1 和 R^2 如上文关于式I所定义。

[0085] 其它优选的式III化合物是式IIIId的那些:

[0086] [化学式11]



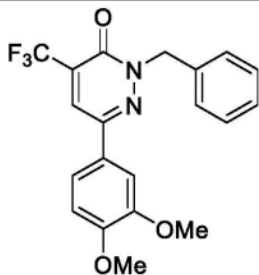
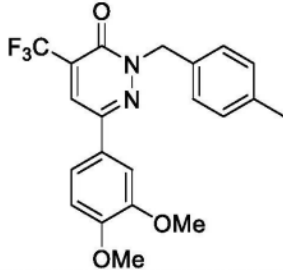
[0088] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,

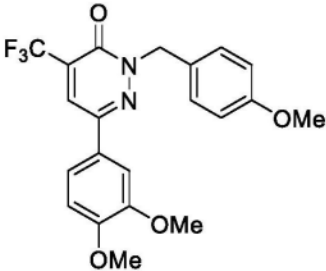
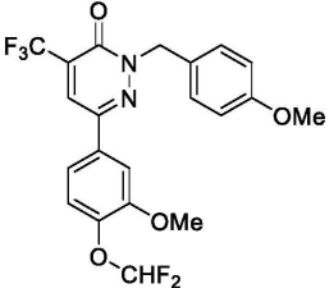
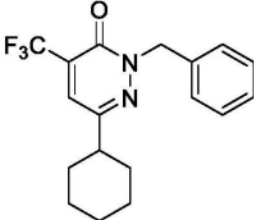
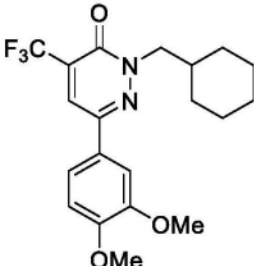
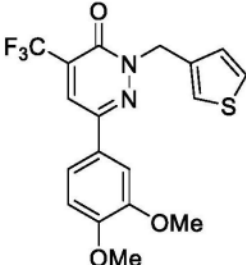
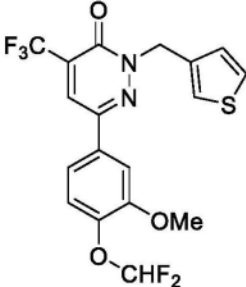
[0089] 其中 R^1 和 R^2 如上文关于式I所定义。

[0090] 特别优选的本发明化合物是下表1中所列的那些:

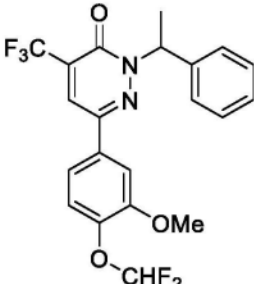
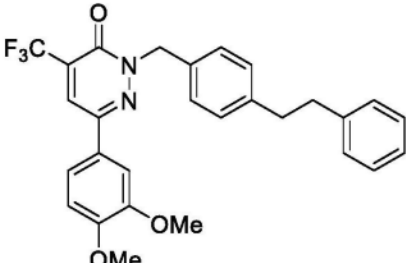
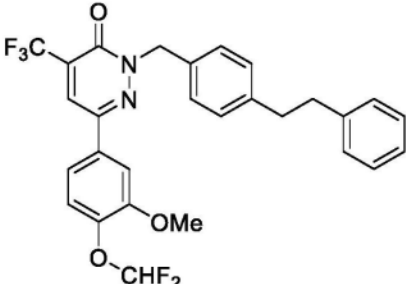
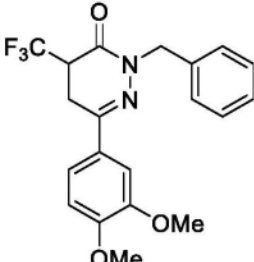
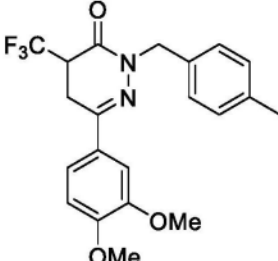
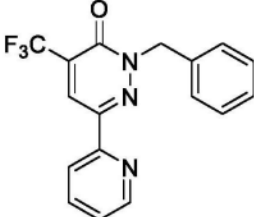
[0091] [表1]

[0092]

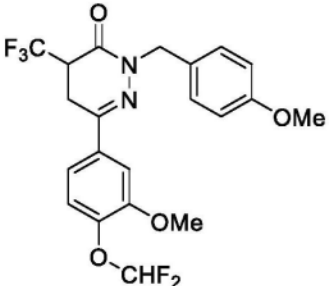
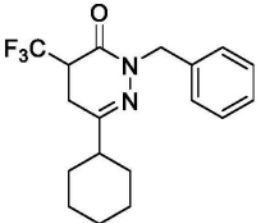
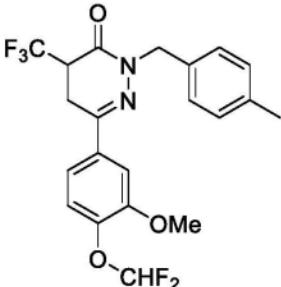
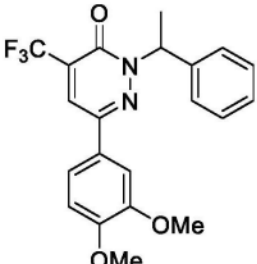
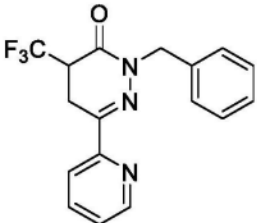
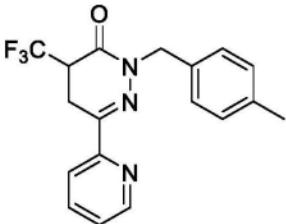
化合物	结构	名称
1		2-苄基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
2		6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

3		6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
4		6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
5		2-苄基-6-环己基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
6		2-(环己基甲基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
7		6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(噻吩-3-基甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮
8		6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(噻吩-3-基甲基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

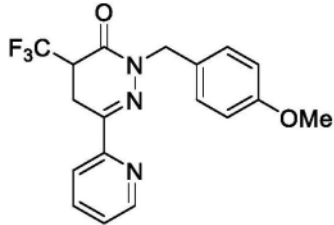
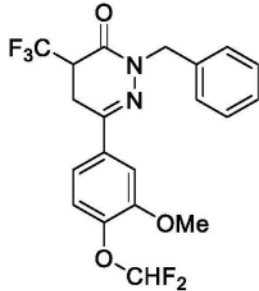
[0093]

9		6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(1-苯基乙基)-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮
10		6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-苯乙基苯基)-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮
11		6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-苯乙基苯基)-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮
12		2-苄基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮
13		6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮
14		2-苄基-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮

[0094]

15		6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮
16		2-苄基-6-环己基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮
17		6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮
18		6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(1-苯基乙基)-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮
19		2-苄基-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮
20		2-(4-甲基苄基)-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[0095]

21		2-(4-甲氧基苄基)-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮
[0096] 22		2-苄基-6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[0097] 式I化合物可根据本领域技术人员已知的反应制备。“实施例”部分中描述的反应方案说明了可能的合成方法。

[0098] 在第二方面,本发明涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于恢复CFTR通道活性的用途。

[0099] 因此,本发明化合物可用于治疗和/或预防具有CFTR通道活性功能障碍的疾病或病症。因此,本发明还涉及根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用作药物,特别是用于治疗 and/或预防与CFTR通道活性功能障碍相关的疾病或病症。

[0100] 这些疾病或病症包括囊性纤维化和与其相关的并发症。

[0101] 在优选的实施方案中,本发明涉及如上所述的式I化合物,其用于治疗囊性纤维化。

[0102] 根据另一方面,本发明还涉及用于治疗上述疾病和病症的方法,其包括向患者施用有效剂量的根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。优选地,患者是温血动物,更优选人。

[0103] 根据另一个方面,本发明涉及用于在有需要的患者,优选温血动物,更优选人中恢复CFTR通道活性的方法,所述方法包括向该患者施用有效剂量的根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0104] 根据一个实施方案,本发明的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物可以作为多疗法的一部分施用。因此,本发明的范围包括包含组合物或药物的共施用的实施方案,所述组合物或药物进一步含有作为活性成分的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、一种或多种另外的治疗剂和/或活性成分。这种多重治疗方案,通常称为多疗法,可用于治疗和/或预防囊性纤维化。

[0105] 因此,本发明的治疗方法和药物组合物可以以单一疗法的形式使用本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,但这些方法和组合物也可以以多疗法的形式使用,其中一种或多种本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种其它治疗剂组合共施用。此类另外的治疗剂包括但不限于依伐卡托、芦马卡托和/或替扎卡托,优选依伐卡托。特别地,此类另外的治疗剂选自依伐卡托和芦马卡托。

[0106] 本发明还涉及包含至少一种式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少

一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。所述赋形剂根据药物形式和所需施用方式从本领域技术人员已知的常用赋形剂中选择。如上所述,本发明还涉及药物组合物,其除了包含作为活性成分的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外,还包含一种或多种另外的治疗剂和/或活性成分。

[0107] 本发明的药物组合物可以选自用于口服、舌下、皮下、肌内、静脉内、局部、部分区域、气管内、鼻内、透皮或直肠给药的药物组合物。在这些组合物中,上述式I的活性成分或其药学上可接受的溶剂化物可以与常规药物赋形剂混合的单位施用形式向动物和人施用,用于治疗和/或预防上述疾病或病症。合适的单位施用形式包括口服形式,诸如片剂、软胶囊或硬胶囊、粉末、颗粒剂和口服溶液剂或混悬剂、舌下、口服、气管内、眼内、鼻内施用形式、吸入、局部、透皮、皮下、肌内或静脉内施用形式、直肠施用形式和植入物。对于局部施用,根据本发明的化合物可以用于乳膏、凝胶、软膏或洗剂中。在优选实施方案中,它由用于口服施用的药物组合物组成。根据施用方式可以是固体、半固体或液体形式的这类合适的施用形式通常是本领域技术人员已知的,参考最新版的“Remington's Pharmaceutical Sciences”。

[0108] 定义

[0109] 下面给出的定义和解释涉及本申请中使用的术语和表达,包括说明书和权利要求书。

[0110] 为了描述本发明化合物,除非另外指明,否则应根据以下定义来解释所使用的术语和表达。

[0111] 术语“卤代”或“卤素”,单独或作为另一基团的一部分,是指氟、氯、溴或碘。优选的卤素基团是氯和氟,特别优选氟。

[0112] 术语“烷基”,单独或作为另一基团的一部分,表示式 C_nH_{2n+1} 的烃基,其中n是大于或等于1的整数。

[0113] 术语“卤代烷基”或“卤基烷基”,单独或作为另一基团的一部分,表示如上定义的烷基,其中一个或多个氢原子被如上定义的卤素基团替代。根据本发明的卤代烷基可以是直链或支链的,并且包括但不限于式 C_nF_{2n+1} 的基团,其中n是大于或等于1的整数,优选1-10的整数。优选的卤代烷基包括三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、五氟乙基、七氟正丙基、九氟正丁基、1,1,1-三氟正丁基、1,1,1-三氟正戊基和1,1,1-三氟正己基,三氟甲基和二氟甲基是特别优选的。

[0114] 术语“烷氧基”,单独或作为另一基团的一部分,表示与氧原子连接的如上定义的烷基。优选的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基,特别优选甲氧基。

[0115] 术语“卤代烷氧基”或“卤基烷氧基”,单独或作为另一基团的一部分,表示与氧原子连接的如上定义的卤代烷基。优选的卤代烷氧基包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、氯乙氧基、二氯乙氧基和三氯乙氧基,二氟甲氧基是特别优选的。

[0116] 术语“环烷基”,单独或作为另一基团的一部分,表示具有3-12个碳原子,特别是5-10个碳原子,更特别是6-10个碳原子的饱和单环、二环或三环烃基。合适的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、金刚烷基,特别是金刚烷-1-基和金刚烷-2-基、1-十氢萘基。优选的环烷基包括环丙基、环己基和环庚基。特别优选的

环烷基是环己基。

[0117] 术语“芳基”，单独或作为另一基团的一部分，表示具有单环(苯基)或稠合在一起的多芳环(例如萘基)的多不饱和芳族烃基，其典型地含有5-12个原子，优选6-10个，其中至少一个环是芳族的。特别优选的芳基是苯基。

[0118] 术语“杂芳基”，单独或作为另一基团的一部分，表示但不限于含有稠合在一起的1-2个环的芳族环或环系，其典型地含有5-12个原子，其中至少一个环是芳族的，并且其中一个或多个这些环中的一个或多个碳原子被氧、氮和/或硫原子替代，氮和硫杂原子任选为氧化物并且氮杂原子任选被季铵化。非限制性的优选的杂芳基是吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基。特别优选的杂芳基是噻吩基和吡啶基。

[0119] 包含碱性官能团的本发明化合物可以是药学上可接受的盐的形式。特别地，包含一个或多个碱性官能团的本发明化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐。合适的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖精盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔萘酸盐(xinofate)。

[0120] 式I及其子式化合物的药学上可接受的盐可以例如如下制备：

[0121] (i) 使式I或其任何子式化合物与所需酸反应；或

[0122] (ii) 通过与合适的酸反应或通过合适的离子交换柱，将式I或其任何子式化合物的盐转化成另一种。

[0123] 所有这些反应通常在溶液中进行。盐可从溶液中沉淀并通过过滤收集或可通过蒸发溶剂回收。盐的电离度可以从完全电离到几乎不电离变化。

[0124] 式I化合物可以以溶剂化物的形式存在，即作为与一个或多个溶剂分子(例如乙醇或水)的缔合或组合。当溶剂是水时，使用术语“水合物”。

[0125] 所有提及的式I化合物还表示其溶剂化物。

[0126] 本发明化合物是如上定义的式I化合物及其溶剂化物，包括其所有多晶型物和结晶形式、前药和同位素标记的化合物或其溶剂化物。

[0127] 术语“患者”表示等待或接受医学治疗的温血动物，优选人。

[0128] 术语“人”表示两性和处于任何发育阶段(即新生儿、婴儿、少年、青年和成人)的受试者。在一个实施方案中，这是青年或成人，优选成人。

[0129] 术语“治疗”应以它们的一般含义理解，因此包括疾病状态的改善和消除。

[0130] 术语“预防”表示避免或延迟疾病或病症和相关症状的发作，从而排除患者发展疾病或病症或降低患者发展疾病或病症的风险。

[0131] 术语“治疗有效剂量”或“有效剂量”表示活性成分(式I化合物)的剂量，其足以在所施用的患者中实现所需的治疗或预防结果。

[0132] 术语“药学上可接受的”是指化合物或组分对患者无害，并且在药物组合物的上下

文中,其与其它组分相容。

[0133] 参考下文的实施例将更好地理解本发明。这些实施例是本发明的某些实施方案的代表,决不限本发明的范围。这些附图用于说明实验结果。

附图说明

[0134] 图1

[0135] [图1]显示与依伐卡托、芦马卡托和Orkambi相比,根据本发明的化合物1和4的CFTR通道活性恢复的体外筛选。

[0136] 图2

[0137] [图2]显示根据本发明的化合物1-6的CFTR通道活性恢复的体外筛选。

[0138] 图3

[0139] [图3]显示根据本发明的化合物7-11和13的CFTR通道活性恢复的体外筛选。

[0140] 图4

[0141] [图4]显示根据本发明的化合物的CFTR通道活性恢复的体外评估。

[0142] 图5

[0143] [图5]显示与Orkambi相比,与依伐卡托和芦马卡托联合的根据本发明的化合物1-4的CFTR通道活性恢复的体外评估。

具体实施方式

[0144] 化学合成

[0145] 除非另外指明,否则所有温度均以°C表示,并且所有反应均在环境温度(AT)下进行。

[0146] 通过在涂有硅胶和UV254荧光指示剂(**Kieselgel®** 60F254Merck, 0.2mm厚)的即用铝板上进行的薄层层析(TLC)来监测反应。通过UV光(254或366nm)进行斑点的可视化。使用的显色剂是碘;对于胺或茛三酮溶液(100mL丁-1-醇中的0.3g茛三酮和3mL乙酸或100mL乙醇中的0.2g茛三酮)。

[0147] 通过硅胶色谱技术进行制备型柱色谱。用粒度为70-200 μ m的60ACC Chromagel **S.D.S.®**硅胶进行所谓的标准二氧化硅柱色谱法。“快速”硅胶柱层析用粒度为40-63 μ m的商标为**Merck®**的Kieselgel 60的硅胶进行。

[0148] 在BRUKER 199DPX 300光谱仪上用7.05T超导磁体(1H在300MHz共振,13C在75MHz共振)进行NMR分析。在用四甲基硅烷(TMS)作为内标的氘化氯仿(CDC1₃)中,或在氘化甲醇(CD₃OD)中或在氘化二甲亚砜(DMSO-d₆)中的溶液中记录光谱。化学位移以ppm给出,随后对于质子光谱以多重性给出,其中s、d、t、q、dd、td和m分别表示单峰、双峰、三峰、四峰、双峰的双峰、双峰的双峰和多重峰(或不良分辨的质量)。在适当的情况下,多重性由标记为J并以赫兹(Hz)表示的耦合常数的值遵循。

[0149] 在WATERS MICROMASS GCT CA 170仪器上记录在-70eV下的低质谱(MS)和高分辨率质谱(HREIMS)电子碰撞(EI)。在与四极检测器偶联的THERMOF INNIGAN的MSQ仪器上记录正模式(ESI+)或负模式(ESI-)下的电喷雾电离质谱(ESI)。

[0150] 溶剂、试剂和起始材料购自众所周知的化学供应商,例如Sigma Aldrich、Acros Organics、Fluorochem、Eurisotop、VWR International、Sopachem和Polymer,并且除非另外说明,否则不经额外纯化即使用。

[0151] 使用以下缩写:

[0152] AcOH:乙酸,

[0153] EA:乙酸乙酯,

[0154] TLC:薄层色谱,

[0155] Eq.或equiv.:当量,

[0156] EP:石油醚,

[0157] EtOH:乙醇,

[0158] MeOH:甲醇,

[0159] MS:质谱,

[0160] NMR:核磁共振,

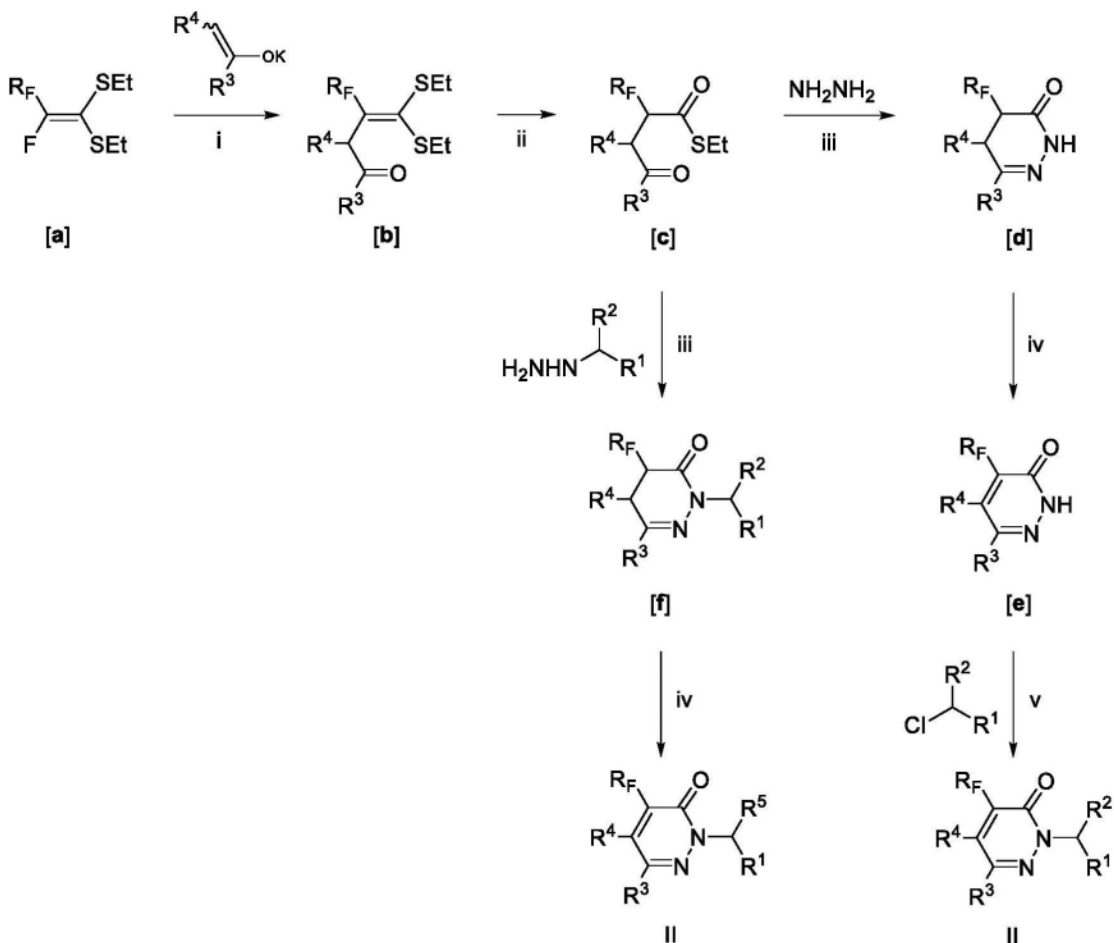
[0161] AT:环境温度,

[0162] TBAB:四丁基溴化铵,

[0163] TFA:三氟乙酸,

[0164] THF:四氢呋喃。

[0165] [方案1]



[0167] 试剂和条件。(i) THF, 0-25°C, 10h; (ii) TFA, 水, 回流; (iii) AcOH, 回流或EtOH, AT;

(iv) CuCl_2 , CH_3CN , 回流, 4h; (v) K_2CO_3 , TBAB, CH_3CN , 回流, 4h。

[0168] 通用方法从具有对应于 CF_3 的 R_f 的式[a]的氟化烯酮二硫缩醛化合物开始。

[0169] 在作为溶剂的四氢呋喃(THF)中,在0-25°C的温度下,使化合物[a]与烯醇钾反应约10小时。由此获得中间体[b],其在图中表示并且对应于全氟化二硫缩醛化合物。

[0170] 然后,在三氟乙酸(TFA)和水存在下,使该式[b]中间体在回流加热下经历酸水解反应。该酸水解反应使得可以获得式[c]的第二硫酯中间体。

[0171] 然后,可以使中间体化合物[c]与肼(NH_2NH_2)进行缩合反应。该反应在冰醋酸存在下,在回流加热器装置中进行约4-5小时。冷却后,有利地在真空下蒸发溶剂。然后,通过柱色谱法纯化根据本发明的化合物[d]。根据优选实施方案,所述化合物[d]的纯化通过硅胶色谱有利地在石油醚和乙酸乙酯的混合物的存在下进行。

[0172] 在氩气氛下,将乙腈中的化合物[d]与氯化铜混合。将该混合物回流4小时。冷却后,通过柱色谱法纯化粗品以得到化合物[e]。

[0173] 在氩气氛下,将乙腈中的化合物[e]与碳酸钾(K_2CO_3)和四丁基溴化铵(TBAB)混合。2小时后,将苄基卤化物添加至反应介质中。将该混合物回流4小时。冷却后,将反应粗品通过色谱柱纯化以使得可以获得根据本发明的化合物。

[0174] 以互补的方式,可以在将官能化的苄基肼直接添加至中间体[c]之后获得根据本发明的某些化合物。将得到的中间产物[f]在氯化铜的存在下在乙腈中氧化。将混合物回流4小时。冷却后,将反应粗品通过色谱柱纯化以使得可以获得根据本发明的化合物。

[0175] 用于合成中间体[b]的通用合成方法

[0176] -将氢化钾溶液和苯乙酮溶液在溶剂,优选四氢呋喃(THF)存在下,优选在氩气氛中在0°C下混合;这构成混合物1;

[0177] -在搅拌10-20分钟,优选15分钟后,将式[a]的全氟乙烯二硫缩醛的溶液添加至所述混合物1中,这构成混合物2(i);

[0178] -将所述混合物2在环境温度下搅拌2h45至3h30,优选3h;

[0179] -所述反应在混合物2中产生的同时用水进行水解;

[0180] -萃取混合物2的水相,特别是用醚;

[0181] -干燥所述混合物2的有机相,优选在硫酸镁上;

[0182] -将混合物2的有机相过滤并蒸发,优选在减压下;

[0183] -进行柱色谱法以获得所述化合物[b],有利地以油的形式。

[0184] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-双(乙硫基)-3-(三氟甲基)丁-3-烯-1-酮[b1]

[0185] 化合物[b1]根据合成中间体[b]的通用方法由(全氟丙-1-烯-1,1-二基)双(乙基硫烷)[a](500mg, 2.13mmol, 1eq)、1-(3,4-二甲氧基苯基)乙酮(471mg, 2.56mmol, 1.2eq)和氢化钾(683mg, 4.26mmol, 2eq)制备,并在通过快速硅胶柱色谱(EP/EA:90/10)纯化后以黄色液体形式获得。产率:70%(587mg)。

[0186] NMR ^1H (CDCl_3): δ 1.22(t, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.5\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 1.34(t,

[0187] $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.5\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 2.81-2.91(m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 3.93(s, 3H, OCH_3), 3.97(s, 3H, OCH_3), 4.40(s, 2H, CH_2), 6.92(d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.56(d, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=1.8\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.63(dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar})。

[0188] 1-(4-二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-4,4-双(乙硫基)-3-(三氟甲基)丁-3-烯-1-

酮[b2]

[0189] 化合物[b2]根据合成中间体[b]的通用方法由(全氟丙-1-烯-1,1-二基)双(乙基硫烷)[a](187mg, 0.8mmol, 1eq)、1-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酮(208mg, 0.96mmol, 1.2eq)和氢化钾(257mg, 1.6mmol, 2eq)制备,并在通过快速硅胶柱色谱(EP/EA:98/2)纯化后以无色晶体形式获得。产率:85%(291mg)。

[0190] NMR ^1H (CDCl_3): δ 1.26(t, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.2\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 1.34(t,

[0191] $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.5\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 2.81-2.91(m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 3.94(s, 3H, OCH_3), 4.41(s, 2H, CH_2), 6.65(t, $^2\text{J}_{\text{H,F}}=74.4\text{Hz}$, 1H, OCHF_2), 7.25(d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.2\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.58(dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.64(d, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar})。

[0192] 1-环己基-4,4-双(乙硫基)-3-(三氟甲基)丁-3-烯-1-酮[b3]

[0193] 化合物[b3]根据合成中间体[b]的通用方法由(全氟丙-1-烯-1,1-二基)双(乙基硫烷)[a](700mg, 3.0mmol, 1eq)、1-环己基乙酮(519 μL , 3.6mmol, 1.2eq)和氢化钾(962mg, 6.0mmol, 2eq)制备,并在通过快速硅胶柱色谱(EP/EA:99.5/0.5)纯化后以浅黄色液体形式获得。产率:74%(760mg)。

[0194] NMR ^1H (CDCl_3): δ 1.21(t, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.2\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 1.29(t, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.2\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 1.34-1.46(m, 6H, 3x CH_2 _{环己基}), 1.65-1.92(m, 4H, 2x CH_2 _{环己基}), 2.38-2.48(m, 1H, $\text{CH}_{\text{环己基}}$), 2.83(q, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.5\text{Hz}$, 4H, 2x $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 3.87(s, 2H, CH_2)。

[0195] 4,4-双(乙硫基)-1-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)丁-3-烯-1-酮[b4]

[0196] 化合物[b4]根据合成中间体[b]的通用方法,由(全氟丙-1-烯-1,1-二基)双(乙基硫烷)[a](469mg, 2.0mmol, 1eq)、1-(吡啶-2-基)乙酮(291mg, 2.4mmol, 1.2eq)和氢化钾(642mg, 4.0mmol, 2eq)制备,并在通过快速硅胶柱色谱法(EP/EA:95/5)纯化后以黄色液体形式获得。收率:70%(561mg)。

[0197] NMR ^1H (CDCl_3): δ 1.21(t, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.2\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 1.34(t,

[0198] $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.5\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 2.80-2.91(m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 4.70(s, 2H, CH_2), 7.48-7.53(m, 1H, CH_{Ar}), 7.85(dt, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.1$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=1.8\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 8.06(d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.8\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 8.71(d, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=4.5\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar})。

[0199] 合成中间体[c]的通用合成方法

[0200] -将所述化合物[b]与水 and 三氟乙酸(TFA)混合,这构成混合物3(ii);

[0201] -将混合物3回流约10h的时间;

[0202] -冷却后,用饱和水溶液,优选用 NaHCO_3 中和混合物3;

[0203] -萃取混合物3的水相,优选用二氯甲烷;

[0204] -将混合物3的有机相干燥,过滤并蒸发;

[0205] -进行柱色谱法以获得所述化合物[c],有利地以油的形式。

[0206] S-4-(3',4'-二甲氧基苯基)-2-三氟甲基-4-氧代-硫代丁酸乙酯[c1]

[0207] 化合物[c1]根据合成中间体[c]的通用方法由1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-双(乙硫基)-3-(三氟甲基)丁-3-烯-1-酮[b1](594mg, 1.5mmol, 1eq)、TFA(1.04mL, 13.6mmol, 9eq)和水(0.082mL, 4.53mmol, 3eq)制备,并在通过快速硅胶柱色谱(EP/EA:90/10)纯化后以黄色油状物获得。产率:89%(470mg)。

[0208] NMR ^1H (CDCl_3): δ 1.28(t, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.5\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$),

[0209] 2.85-3.10 (m, 2H, CH₃CH₂S), 3.31 (dd, ²J_{H,H}=15.0, ³J_{H,H}=3.0Hz, 1H, CH_AH_BCO), 3.85 (dd, ²J_{H,H}=15.0, ³J_{H,H}=12.0Hz, 1H, CH_AH_BCO), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.0-4.2 (m, 1H, CHCF₃), 6.90 (d, ³J_{H,H}=8.3Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.51 (d, ⁴J_{H,H}=3.0Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.61 (dd, ³J_{H,H}=8.3, ⁴J_{H,H}=3.0Hz, 1H, CH_{Ar})。

[0210] S-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-4-氧代-2-(三氟甲基)丁硫醇乙酯[c2]

[0211] 化合物[c2]根据合成中间体[c]的通用方法由1-(4-二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-4,4-双(乙硫基)-3-(三氟甲基)丁-3-烯-1-酮[b2] (290mg, 0.67mmol, 1eq) /TFA (0.467mL, 6.06mmol, 9eq) 和水 (0.036mL, 2.01mmol, 3eq) 制备,并在通过快速硅胶柱色谱 (EP/EA:95/5) 纯化后橙色液体形式获得。产率:78% (200mg)。

[0212] NMR ¹H(CDC1₃): δ1.29 (t, ³J_{H,H}=7.5Hz, 3H, CH₃CH₂S),

[0213] 2.87-3.07 (m, 2H, CH₃CH₂S), 3.32 (dd, ²J_{H,H}=18.0Hz, ³J_{H,H}=3.0Hz, 1H, CH_AH_BCO), 3.88 (dd, ²J_{H,H}=18.0Hz, ³J_{H,H}=10.2Hz, 1H, CH_AH_BCO), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.02-4.15 (m, 1H, CHCF₃), 6.65 (t, ²J_{H,H}=74.3Hz, 1H, CHCF₂), 7.24 (d, ³J_{H,H}=7.8Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.56-7.59 (m, 2H, 2x CH_{Ar})。

[0214] S-4-环己基-4-氧代-2-(三氟甲基)硫代丁酸乙酯[c3]

[0215] 根据合成中间体[c]的通用方法由1-环己基-4,4-双(乙硫基)-3-(三氟甲基)丁-3-烯-1-酮[b3] (750mg, 2.20mmol, 1eq), TFA (1.527mL, 19.8mmol, 9eq) 和水 (0.119mL, 6.60mmol, 3eq) 制备棕色液体形式的化合物[c3]。产率:95% (618mg)。

[0216] NMR ¹H(CDC1₃): δ1.27 (t, ³J_{H,H}=7.5Hz, 3H, CH₃CH₂S), 1.23-1.42 (m, 4H, 2x CH_{2cyclohexyl}), 1.66-1.94 (m, 6H, 3x CH_{2cyclohexyl}), 2.33-2.42 (m, 1H, CH_{cyclohexyl}), 2.82 (dd, ²J_{H,H}=18.3Hz, ³J_{H,H}=3.3Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.95 (dq, ²J_{H,H}=7.5Hz, ³J_{H,H}=3.3Hz, 2H, CH₃CH₂S), 3.32 (dd, ²J_{H,H}=18.3Hz, ³J_{H,H}=10.2Hz, 1H, CH_AH_BCO), 3.83-3.96 (m, 1H, CHCF₃)。

[0217] S-4-氧代-4-(吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)硫代丁酸乙酯[c4]

[0218] 化合物[c4]根据合成中间体[c]的通用方法由4,4-双(乙硫基)-1-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)丁-3-烯-1-酮[b4] (550mg, 1.64mmol, 1eq) /TFA (1.137mL, 14.80mmol, 9eq) 和水 (0.088mL, 4.92mmol, 3eq) 制备,并在通过快速硅胶柱色谱 (EP/EA:90/10) 纯化后以黄色漆形式获得。产率:26% (120mg)。

[0219] ¹H NMR (CDC1₃): δ1.28 (t, ³J_{H,H}=7.5Hz, 3H, CH₃CH₂S), 2.91-3.04 (m, 2H, CH₃CH₂S), 3.69 (dd, ²J_{H,H}=18.6Hz, ³J_{H,H}=2.1Hz, 1H, CH_AH_BCO), 4.02-4.20 (m, 2H, CH_AH_BCO, CHCF₃), 7.52 (ddd, ³J_{H,H}=7.5Hz, ³J_{H,H}=4.8Hz, ⁴J_{H,H}=1.5Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.86 (dt, ³J_{H,H}=7.8Hz, ⁴J_{H,H}=1.8Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.03 (td, ³J_{H,H}=8.1Hz, ⁴J_{H,H}=1.2Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.71 (d, ³J_{H,H}=4.5Hz, 1H, CH_{Ar})。

[0220] 合成中间体[d]的通用方法

[0221] -将所述化合物[c]与冰醋酸和一水合肼混合;这构成混合物4(iii);

[0222] -将混合物4回流,优选回流约1小时;

[0223] -过滤、洗涤和真空干燥后,获得纯形式或混合物形式的产物[d];

[0224] -如果必要,进行柱色谱法以有利地获得化合物[d]。

[0225] 6-(3',4'-二甲氧基苯基)-4-三氟甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮[d1]

[0226] 化合物[d1]根据合成中间体[d]的通用方法由S-4-(3',4'-二甲氧基苯基)-2-三

氟甲基-4-氧代-硫代丁酸乙酯[c1] (500mg, 1.4mmol, 1eq) 和胍 (在水中35%) (1.616mL, 17.8mmol, 12.5eq) 制备,并在通过快速硅胶柱色谱(CH₂C12/MeOH:99/1) 纯化后以白色固体形式获得。产率:76% (320mg)。

[0227] NMR ¹H(CDC1₃): δ3.09-3.43 (m, 3H, CH₂CHCF₃), 3.93 (brs, 6H, 2×OCH₃), 6.88 (d, ³J_{H,H}=8.3Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (d, ³J_{H,H}=8.3Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.40 (brs, 1H, CH_{Ar}), 8.91 (brs, 1H, NH)。

[0228] 4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮[d2]

[0229] 化合物[d2]根据合成中间体[d]的通用方法由S-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-4-氧代-2-(三氟甲基)丁硫醇乙酯[c2] (100mg, 0.25mmol, 1eq) 和胍 (在水中35%) (0.282mL, 3.13mmol, 12.5eq) 制备,并在通过快速二氧化硅柱色谱法(PE/EA:80/20) 纯化后以米色固体形式获得。产率:100% (086mg)。

[0230] NMR ¹H(CD₃OD): δ3.17 (dd, ²J_{H,H}=17.7Hz, ³J_{H,H}=9.9Hz, 1H, CH_AH_BCHCF₃), 3.37 (dd, ²J_{H,H}=17.4Hz, ³J_{H,H}=7.5Hz, 1H, CH_AH_BCHCF₃), 3.61-3.76 (m, 1H, CHCF₃), 6.90 (t, ²J_{H,F}=73.8Hz, 1H, OCHF₂), 7.18 (d, ³J_{H,H}=9.0Hz, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.84 (d, ³J_{H,H}=9.0Hz, 2H, 2x CH_{Ar})。

[0231] 合成中间体[e]的通用合成方法

[0232] -在氩气气氛下,将化合物[d]在无水乙腈中与氯化铜混合,这构成混合物5(iv);

[0233] -将混合物5回流,优选回流约4小时;

[0234] -冷却后,将混合物5蒸发并通过柱色谱法纯化以获得固体形式的产物[e]。

[0235] 6-(3',4'-二甲氧基苯基)-4-三氟甲基-哒嗪-3(2H)-酮[e1]

[0236] 化合物[e1]根据合成中间体[e]的通用方法由6-(3',4'-二甲氧基苯基)-4-三氟甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮[d1] (300mg, 1.0mmol, 1eq) 和氯化铜(II) (269mg, 2.0mmol, 2eq) 制备,并在通过快速硅胶柱色谱(CH₂C12/MeOH:98/2) 纯化后以深黄色固体形式获得。产率:85% (256mg)。

[0237] NMR ¹H(CDC1₃): δ3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 6.95 (d, ³J_{H,H}=8.3Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (d, ³J_{H,H}=8.3Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.46 (brs, 1H, CH_{Ar}), 8.06 (m, 1H, CH_{pyr}), 11.9 (brs, 1H, NH)。

[0238] 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮[e2]

[0239] 化合物[e2]根据合成中间体[e]的通用方法由6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮[d2] (16mg, 0.05mmol, 1eq) 和氯化铜(II) (13mg, 0.10mmol, 2eq) 制备,并在通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:80/20) 纯化后以米色晶体形式获得。产率:81% (13mg)。

[0240] NMR ¹H(CD₃OD): δ3.96 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (t, ²J_{H,F}=75.0Hz,

[0241] 1H, OCHF₂), 7.25 (d, ³J_{H,H}=8.4Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.49 (dd, ²J_{H,H}=8.4Hz, ³J_{H,H}=1.8Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.65 (d, ⁴J_{H,H}=2.1Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.36 (d, ⁵J_{H,H}=1.2Hz, 1H, CH_{pyr})。

[0242] 合成中间体[f]的通用方法

[0243] -将所述化合物[c]与冰醋酸和官能化“苄基胍”混合;这构成混合物4(iii);

[0244] -将混合物4回流,优选回流约1小时;

[0245] -过滤、洗涤和真空干燥后获得纯产物[f]。

[0246] 2-苄基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮[f1]

[0247] 化合物[f1]根据合成中间体[f]的通用方法由S-(3',4'-二甲氧基苯基)-2-三氟甲基-4-氧代-硫代丁酸乙酯[c1] (100mg, 0.29mmol, 1eq) 和二氢氯化苄基胍(718mg, 3.68mmol, 12.5eq) 制备, 并通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:80/20) 纯化以米色固体形式获得。产率:47% (54mg)。

[0248] NMR ^1H (CDCl_3): δ 3.05-3.23 (m, 2H, CH_2CHCF_3), 3.27-3.41 (m, 1H, CHCF_3), 3.91 (s, 6H, 2x OCH_3), 5.01 (d, $^2\text{J}_{\text{H,H}}=14.4\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 5.08 (d, $^2\text{J}_{\text{H,H}}=14.4\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 6.86 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.26-7.42 (m, 6H, 6x CH_{Ar})。

[0249] 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮[f2]

[0250] 化合物[f2]根据合成中间体[f]的通用方法由S-(3',4'-二甲氧基苯基)-2-三氟甲基-4-氧代-硫代丁酸乙酯[c1] (100mg, 0.29mmol, 1eq) 和脱氯4-甲基苄基胍(626mg, 3.63mmol, 12.5eq) 制备, 并在通过快速硅胶柱层析(PE/EA:80/20) 纯化后以白色固体形式分离。产率:32% (40mg)。

[0251] NMR ^1H (CDCl_3): δ 2.33 (s, 3H, CH_3), 3.05-3.25 (m, 2H, CH_2CHCF_3), 3.25-3.40 (m, 1H, CHCF_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.97 (d, $^2\text{J}_{\text{H,H}}=14.3\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 5.04 (d, $^2\text{J}_{\text{H,H}}=14.3\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 6.87 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.13 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.8\text{Hz}$, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.18 (dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.31 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.8\text{Hz}$, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.38 (d, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar})。

[0252] 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮[f3]

[0253] 化合物[f3]根据合成中间体[f]的通用方法由S-4-(3',4'-二甲氧基苯基)-2-三氟甲基-4-氧代-硫代丁酸乙酯[c1] (100mg, 0.29mmol, 1eq) 和4-甲基苄基胍(789mg, 3.63mmol, 12.5eq) 制备, 并在通过快速硅胶柱层析(PE/EA:80/20) 纯化后以黄色固体形式分离。产率:51% (62mg)。

[0254] NMR ^1H (CDCl_3): δ 3.04-3.22 (m, 2H, CH_2CHCF_3), 3.24-3.39 (m, 1H, CHCF_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.94 (d, $^2\text{J}_{\text{H,H}}=14.1\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 5.02 (d, $^2\text{J}_{\text{H,H}}=14.1\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 6.83-6.88 (m, 3H, 3x CH_{Ar}), 7.18 (dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.33-7.39 (m, 3H, 3x CH_{Ar})。

[0255] 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮[f4]

[0256] 化合物[f4]根据合成中间体[f]的通用方法由S-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-4-氧代-2-(三氟甲基)丁硫醇乙酯[c2] (100mg, 0.26mmol, 1eq) 和4-甲氧基苄基胍(703mg, 3.24mmol, 12.5eq) 制备, 并在通过快速硅胶柱层析(PE/EA:80/20) 纯化后以米色固体形式分离。产率:62% (0.074g)。

[0257] NMR ^1H (CDCl_3): δ 3.07-3.41 (m, 3H, CH_2CHCF_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.95 (d, $^2\text{J}_{\text{H,H}}=14.1\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 5.03 (d, $^2\text{J}_{\text{H,H}}=14.1\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 6.59 (t, $^2\text{J}_{\text{H,F}}=74.7\text{Hz}$, 1H, CHF_2), 6.86 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.7\text{Hz}$, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.19 (s, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.35 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.7\text{Hz}$, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.42 (s, 1H, CH_{Ar})。

[0258] 2-苄基-6-环己基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮[f5]

[0259] 化合物[f5]根据合成中间体[f]的通用方法由S-4-环己基-4-氧代-2-(三氟甲基)丁硫醇乙酯[c3] (150mg, 0.50mmol, 1eq) 和二氢氯化的苄基胍 (1257mg, 6.25mmol, 12.5eq) 制备,并在通过快速硅胶柱色谱法 (PE/EA:90/10) 纯化后以米色油状物形式分离。产率:83% (141mg)。

[0260] NMR ^1H (CDCl₃): δ 1.26-1.34 (m, 5H, 5x CH_{环己基}), 1.68-1.82 (m, 5H, 5x CH_{环己基}), 2.22-2.30 (m, 1H, CH_{环己基}), 2.66 (s, 1H, CH_AH_BCHCF₃), 2.68 (s, 1H, CH_AH_BCHCF₃), 3.13-3.27 (m, 1H, CHCF₃), 4.88 (d, $^2J_{\text{H,H}}=14.6\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 4.95 (d, $^2J_{\text{H,H}}=14.6\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 7.24-7.35 (m, 5H, 5x CH_{Ph})。

[0261] 2-(环己基甲基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮[f6]

[0262] 化合物[f6]根据合成中间体[f]的通用方法由S-4-(3',4'-二甲氧基苯基)-2-三氟甲基-4-氧代-硫代丁酸乙酯[c1] (100mg, 0.29mmol, 1eq) 和氢氯化的环己基甲基胍 (597mg, 3.63mmol, 12.5eq) 制备,并在通过快速硅胶柱层析 (PE/EA:90/10) 纯化后以黄色油状物分离。产率:25% (29mg)。

[0263] ^1H NMR (CDCl₃): δ 0.85-0.95 (m, 2H, CH_{2cyclohexyl}), 1.14-1.24 (m, 2H, CH_{2cyclohexyl}), 1.46-1.88 (m, 7H, CH_{cyclohexyl}, 3x CH_{2cyclohexyl}), 3.07-3.23 (m, 2H, CH₂), 3.25-3.40 (m, 1H, CHCF₃), 3.67 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=13.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=6.9\text{Hz}$, 1H, NCH₂), 3.80 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=13.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=7.2\text{Hz}$, 1H, NCH₂), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 6.90 (d, $^3J_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.22 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.40 (d, $^4J_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar})。

[0264] 2-苄基-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮[f7]

[0265] 化合物[f7]根据合成中间体[f]的通用方法由S-氧代-4-(吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)丁硫醇乙酯[c4] (73mg, 0.25mmol, 1eq) 和二氢氯化的苄基胍 (74mg, 0.38mmol, 12.5eq) 制备,并在通过快速硅胶柱色谱 (PE/EA:80/20) 纯化后以橙色漆形式获得。产率:100% (83mg)。

[0266] ^1H NMR (CD₃OD): δ 3.41 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=18.0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=9.6\text{Hz}$, 1H, CH_AH_BCH-CF₃), 3.64 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=18.0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=7.8\text{Hz}$, 1H, CH_AH_BCH-CF₃), 3.72-3.87 (m, 1H, CH₂CH-CF₃), 5.04 (d, $^2J_{\text{H,H}}=14.6\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 5.11 (d, $^2J_{\text{H,H}}=14.6\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 7.24-7.49 (m, 6H, 6x CH_{Ar}), 7.92 (dt, $^3J_{\text{H,H}}=7.5\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}}=1.2\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 8.11 (d, $^3J_{\text{H,H}}=7.8\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 8.63 (d, $^3J_{\text{H,H}}=5.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar})。

[0267] 实施例1:2-苄基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮

[0268] 在氩气气氛中,将相应的前体[f1] (20mg, 0.05mmol, 1eq) 与氯化铜 (35mg, 0.25mmol, 5eq, 分三次添加) 一起溶于无水乙腈中,这构成混合物5 (iv)。将混合物回流约4小时。冷却和蒸发后,将反应粗品通过快速二氧化硅柱色谱法 (PE/EA:90/10) 纯化以获得黄色固体形式的化合物1。收率:70% (10mg)。

[0269] NMR ^1H (CDCl₃): δ 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 5.44 (s, 2H, NCH₂), 6.94 (d, $^3J_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.27 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=8.1\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}}=2.4\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.31-7.39 (m, 4H, 4x CH_{Ar}), 7.52 (dd, $^3J_{\text{H,H}}=7.8\text{Hz}$, $^4J_{\text{H,H}}=1.8\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.52 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.93 (s, 1H, CH_{pyr})。

[0270] 实施例2:6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0271] 在氩气气氛中,将相应的前体[f2](25mg,0.062mmol,1eq)与氯化铜(34mg,0.24mmol,4eq,分两次添加)一起溶于无水乙腈中,这构成混合物5(iv)。将混合物回流约4小时。冷却和蒸发后,将反应粗品通过快速二氧化硅柱色谱法(PE/EA:85/15)纯化以获得黄色固体形式的化合物2。收率:64%(20mg)。

[0272] NMR ^1H (CDCl_3): δ 2.33(s,3H, CH_3),3.94(s,3H, OCH_3),3.96(s,3H, OCH_3),5.39(s,2H, NCH_2),6.93(d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$,1H, CH_{Ar}),7.16(d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.1\text{Hz}$,2H,2x CH_{Ar}),7.27(dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$,1H, CH_{Ar}),7.35(d, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$,1H, CH_{Ar}),7.42(d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=7.8\text{Hz}$,2H, CH_{Ar}),7.92(d,1H, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=1.2\text{Hz}$, CH_{pyr})。

[0273] 实施例3:6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0274] 在氩气气氛中,将相应的前体[f3](30mg,0.070mmol,1eq)与氯化铜(38mg,0.28mmol,4eq,分两次添加)一起溶于无水乙腈中,这构成混合物5(iv)。将混合物回流约4小时。冷却和蒸发后,将反应粗品通过快速硅胶柱色谱法(PE/EA:80/20)纯化以得到黄色油形式的化合物3。收率:24%(7mg)。

[0275] NMR ^1H (CDCl_3): δ 3.79(s,3H, OCH_3),3.94(s,3H, OCH_3),3.97(s,3H, OCH_3),5.37(s,1H, NCH_2),6.87(d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.7\text{Hz}$,2H,2x CH_{Ar}),6.94(d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$,1H, CH_{Ar}),7.27(dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$,1H, CH_{Ar}),7.35(d, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$,1H, CH_{Ar}),7.48(d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.7\text{Hz}$,2H,2x CH_{Ar}),7.91(s,1H, CH_{pyr})。

[0276] 实施例4:6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0277] 在氩气气氛中,将相应的前体[f4](38mg,0.070mmol,1eq)与氯化铜(19mg,0.14mmol,2eq)一起溶于无水乙腈中,这构成混合物5(iv)。将混合物回流约4小时。冷却和蒸发后,将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:90/10)纯化以得到黄色漆形式的化合物4。收率:91%(30mg)。

[0278] NMR ^1H (CDCl_3): δ 3.78(s,3H, OCH_3),3.97(s,3H, OCH_3),5.38(s,2H, NCH_2),6.61(t, $^2\text{J}_{\text{H,F}}=74.4\text{Hz}$,1H, OCHF_2),6.87(dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=1.8\text{Hz}$,2H,2x CH_{Ar}),7.26-7.27(m,2H,2x CH_{Ar}),7.40(d, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=1.5\text{Hz}$,1H, CH_{Ar}),7.47(d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$,2H,2x CH_{Ar}),7.91(s,1H, CH_{pyr})。

[0279] 实施例5:2-苄基-6-环己基-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0280] 在氩气气氛中,将相应的前体[f5](88mg,0.26mmol,1eq)与氯化铜(70mg,0.52mmol,2eq)一起溶于无水乙腈中,这构成混合物5(iv)。将混合物回流约4小时。冷却和蒸发后,将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:95/5)纯化以得到无色油状物形式的化合物5。收率:53%(50mg)。

[0281] NMR ^1H (CDCl_3): δ 1.18-1.35(m,5H,5x $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$),1.65-1.84(m,5H,5x $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$),2.46-2.54(m,1H, $\text{CH}_{\text{cyclohexyl}}$),5.23(s,2H, NCH_2),7.18-7.29(m,3H,3x CH_{Ar}),7.34(d, $^5\text{J}_{\text{H,H}}=0.9\text{Hz}$,1H, CH_{pyr}),7.38-7.41(m,2H,2x CH_{Ar})。

[0282] 实施例6:2-(环己基甲基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0283] 在氩气气氛中,将相应的前体[f6](15mg,0.038mmol,1eq)与氯化铜(20mg,

0.150mmol, 4eq, 分两次添加) 一起溶于无水乙腈中, 这构成混合物5(iv)。将混合物回流约4小时。冷却和蒸发后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:90/10) 纯化以得到黄色漆形式的化合物6。收率: 61% (90mg)。

[0284] NMR ^1H (CDCl_3): δ 1.04-1.33 (m, 6H, 3x $\text{CH}_{2\text{环己基}}$), 1.70-1.74 (m, 4H, 2x $\text{CH}_{2\text{环己基}}$), 1.98-2.10 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{环己基}}$), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (d, $^2\text{J}_{\text{H,H}}=7.2\text{Hz}$, 2H, NCH_2), 6.95 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.36 (d, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.94 (s, 1H, CH_{pyr})。

[0285] 实施例7: 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(噁吩-3-基甲基)-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮

[0286] 将吡嗪酮N2-H[e1] (50mg, 0.17mmol, 1eq) 与 K_2CO_3 (59mg, 0.43mmol, 2.5eq)/ Bu_4NBr (3mg, 0.009mmol, 0.05eq) 和3-甲基噁吩氯化物 (25mg, 0.18mmol, 1.1eq) 一起溶于乙腈中, 这构成混合物6(v)。将该混合物加热至60°C约2至4h的时间。冷却后, 蒸发溶剂, 将粗品溶于水中并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥, 过滤, 减压蒸发后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:80/20) 纯化以得到黄色晶体形式的化合物7。收率: 70% (47mg)。

[0287] NMR ^1H (CDCl_3): δ 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 5.44 (s, 2H, NCH_2), 6.94 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.23-7.25 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=5.1\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.7\text{Hz}$, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.34 (d, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.44 (dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=2.7\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=1.2\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.93 (s, 1H, CH_{pyr})。

[0288] 实施例8: 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(噁吩-3-基甲基)-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮

[0289] 将吡嗪酮N2-H[e2] (50mg, 0.15mmol, 1eq) 与 K_2CO_3 (52mg, 0.38mmol, 2.5eq)、 Bu_4NBr (3mg, 0.009mmol, 0.05eq) 和3-甲基噁吩氯化物 (23mg, 0.17mmol, 1.1eq) 一起溶于乙腈中, 这构成混合物6(v)。将该混合物加热至60°C约2至4h的时间。冷却后, 蒸发溶剂, 将粗品溶于水中并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥, 过滤, 减压蒸发后, 将反应粗品通过快速二氧化硅柱色谱法(PE/EA:80/20) 纯化以获得米色晶体形式的化合物8。收率: 78% (50mg)。

[0290] NMR ^1H (CDCl_3): δ 4.00 (s, 3H, OCH_3), 5.48 (s, 2H, NCH_2), 6.64 (t, $^2\text{J}_{\text{H,F}}=74.4\text{Hz}$, 1H, OCHF_2), 7.23 (dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=4.8\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=1.5\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.27 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=2.4\text{Hz}$, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.30 (dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=4.8\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=3.3\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.40 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=1.8\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.44 (dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=3.0\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=1.2\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.92 (s, 1H, CH_{pyr})。

[0291] 实施例9: 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(1-苯基乙基)-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)-酮

[0292] 将吡嗪酮N2-H[e2] (100mg, 0.30mmol, 1eq) 与 K_2CO_3 、 Bu_4NBr 和1-氯-1-苯基乙烷 (90 μL , 0.66mmol, 2.1eq, 分两次添加) 一起溶于乙腈中, 这构成混合物6(v)。将该混合物加热至60°C约2至4h的时间。冷却后, 蒸发溶剂, 将粗品溶于水中并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥, 过滤, 减压蒸发后, 将反应粗品通过在二乙醚中研磨纯化以得到米色固体形式的化合物9。收率: 50% (64mg)。

[0293] NMR ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.77 (d, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=6.9\text{Hz}$, 3H, CH_3), 3.90 (s,

[0294] 3H, OCH_3), 6.27 (q, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=6.9\text{Hz}$, 1H, NCHCH_3), 7.15 (t, $^2\text{J}_{\text{H,F}}=74.4\text{Hz}$, 1H, OCHF_2), 7.25-7.62 (m, 6H, 6x CH_{Ar}), 7.57 (dd, $^3\text{J}_{\text{H,H}}=8.4\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=2.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 7.62 (d, $^4\text{J}_{\text{H,H}}=$

2.1Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.48 (s, 1H, CH_{pyr})。

[0295] 实施例10: 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-苯乙基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0296] 将哒嗪酮N2-H[e1] (50mg, 0.17mmol, 1eq) 与K₂CO₃ (59mg, 0.43mmol, 2.5eq)、Bu₄NBr (3mg, 0.009mmol, 0.05eq) 和4-(氯甲基)-1,2-二苯基乙烷 (42mg, 0.18mmol, 1.1eq) 一起溶于乙腈中, 这构成混合物6(v)。将该混合物加热至60°C约2至4h的时间。冷却后, 蒸发溶剂, 将粗品溶于水中并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥, 过滤, 减压蒸发后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:85/15)纯化以得到亮黄色漆形式的化合物10。产率: 65% (55mg)。

[0297] NMR ¹H(CDCl₃) δ2.90 (s, 4H, 2x CH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 5.41 (s, 2H, NCH₂), 6.94 (d, ³J_{H,H} = 8.4Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.16-7.21 (m, 5H, 5x CH_{Ar}), 7.24-7.29 (m, 5H, 5x CH_{Ar}), 7.35 (d, ⁴J_{H,H} = 2.1Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.45 (d, ³J_{H,H} = 6.0Hz, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.93 (s, 1H, CH_{pyr})。

[0298] 实施例11: 6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-苯乙基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0299] 将哒嗪酮N2-H[e2] (50mg, 0.15mmol, 1eq) 与K₂CO₃ (52mg, 0.38mmol, 2.5eq)、Bu₄NBr (3mg, 0.009mmol, 0.05eq) 和4-(氯甲基)-1,2-二苯基乙烷 (38mg, 0.16mmol, 1.1eq) 一起溶于乙腈中, 这构成混合物6(v)。将该混合物加热至60°C约2至4h的时间。冷却后, 蒸发溶剂, 将粗品溶于水中并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥, 过滤, 减压蒸发后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:90/10)纯化以得到白色晶体形式的化合物11。产率: 86% (69mg)。

[0300] NMR ¹H(CDCl₃) δ2.89 (s, 4H, 2x CH₂), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 5.41 (s, 2H, NCH₂), 6.61 (t, ²J_{H,F} = 74.7Hz, 1H, OCHF₂), 7.15-7.30 (m, 9H, 9x CH_{Ar}), 7.41-7.45 (m, 3H, 3x CH_{Ar}), 7.92 (d, ⁵J_{H,H} = 0.9Hz, 1H, CH_{pyr})。

[0301] 实施例12: 2-苄基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮

[0302] 将前体[c1] (100mg, 0.29mmol, 1eq) 溶于冰醋酸和苄基胍中; 这构成混合物4(iii)。将该混合物4回流约1小时。过滤、洗涤并真空干燥后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:80/20)纯化以得到米色固体形式的化合物12。收率: 47% (54mg)。

[0303] NMR ¹H(CDCl₃): δ3.05-3.23 (m, 2H, CH₂CHCF₃), 3.27-3.41 (m, 1H, CHCF₃), 3.91 (s, 6H, 2x OCH₃), 5.01 (d, ²J_{H,H} = 14.4Hz, 1H, NCH_AH_B), 5.08 (d, ²J_{H,H} = 14.4Hz, 1H, NCH_AH_B), 6.86 (d, ³J_{H,H} = 8.4Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (dd, ³J_{H,H} = 8.4Hz, ⁴J_{H,H} = 2.1Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.26-7.42 (m, 6H, 6x CH_{Ar})。

[0304] 实施例13: 6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮

[0305] 将前体[c1] (100mg, 0.29mmol, 1eq) 溶于冰醋酸和4-甲基苄基胍 (626mg, 3.63mmol, 12.5eq) 中, 这构成混合物4(iii)。将该混合物4回流约1小时。过滤、洗涤并真空干燥后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:80/20)纯化以得到白色固体形式的化合物13。收率: 100% (40mg)。

[0306] NMR ¹H(CDCl₃): δ2.33 (s, 3H, CH₃), 3.05-3.25 (m, 2H, CH₂CHCF₃), 3.25-3.40 (m, 1H, CHCF₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.97 (d, ²J_{H,H} = 14.3Hz, 1H, NCH_AH_B), 5.04 (d,

$^2J_{H,H}=14.3\text{Hz}$, 1H , NCH_AH_B), 6.87 (d, $^3J_{H,H}=8.4\text{Hz}$, 1H , CH_{Ar}), 7.13 (d, $^3J_{H,H}=7.8\text{Hz}$, 2H , $2x \text{CH}_{Ar}$), 7.18 (dd, $^3J_{H,H}=8.4\text{Hz}$, $^4J_{H,H}=2.1\text{Hz}$, 1H , CH_{Ar}), 7.31 (d, $^3J_{H,H}=7.8\text{Hz}$, 2H , $2x \text{CH}_{Ar}$), 7.38 (d, $^4J_{H,H}=2.1\text{Hz}$, 1H , CH_{Ar})。

[0307] 实施例14:2-苄基-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(14)

[0308] 在氩气气氛中,将相应的前体[f7](30mg,0.90mmol,1eq)与氯化铜(242mg,1.80mmol,2eq)一起溶于无水乙腈中,这构成混合物5(iv)。将混合物回流约4小时。冷却和蒸发后,将反应粗品通过快速二氧化硅柱色谱法(PE/EA:90/10)纯化以获得透明漆形式的化合物14。收率:20%(5mg)。

[0309] NMR ^1H (CDCl_3): δ 5.46(s,2H, NCH_2),7.32-7.39(m,4H,4x CH_{Ar}),7.52-7.54(m,2H,2x CH_{Ar}),7.83(t, $^3J_{H,H}=7.8\text{Hz}$,1H, CH_{Ar}),8.13(bs,1H, CH_{Ar}),8.65(bs,1H, CH_{Ar}),8.72(s,1H, CH_{Ar})。

[0310] 实施例15:6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮

[0311] 将前体[c2](100mg,0.26mmol,1eq)溶于冰醋酸和4-甲氧基苄基胍(703mg,3.24mmol,12.5eq)中,这构成混合物4(iii)。将该混合物4回流约1小时。过滤、洗涤并真空干燥后,将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:80/20)纯化以得到呈米色固体形式的化合物15。收率:62%(70mg)。

[0312] NMR ^1H (CDCl_3): δ 3.07-3.41(m,3H, CHCH_2CF_3),3.79(s,3H, OCH_3),3.93(s,3H, OCH_3),4.95(d, $^2J_{H,H}=14.1\text{Hz}$,1H, NCH_AH_B),5.03(d, $^2J_{H,H}=14.1\text{Hz}$,1H, NCH_AH_B),6.59(t, $^2J_{H,F}=74.7\text{Hz}$,1H, CHF_2),6.86(d, $^3J_{H,H}=8.7\text{Hz}$,2H,2x CH_{Ar}),7.19(s,2H,2x CH_{Ar}),7.35(d, $^3J_{H,H}=8.7\text{Hz}$,2H,2x CH_{Ar}),7.42(s,1H, CH_{Ar})。

[0313] 实施例16:2-苄基-6-环己基-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-哒嗪-3(2H)-酮

[0314] 将前体[c3](150mg,0.50mmol,1eq)溶于冰醋酸和苄基胍中,这构成混合物4(iii)。将该混合物回流约1小时。过滤、洗涤并真空干燥后,将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:90/10)纯化以得到浅褐色油状物形式的化合物16。收率:43%(50mg)。

[0315] NMR ^1H (CDCl_3): δ 1.26-1.34(m,5H,5x $\text{CH}_{\text{环己基}}$),1.68-1.82(m,5H,5x $\text{CH}_{\text{环己基}}$),2.22-2.30(m,1H, $\text{CH}_{\text{环己基}}$),2.66(s,1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHCF}_3$),2.68(s,1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHCF}_3$),3.13-3.27(m,1H, CHCF_3),4.88(d, $^2J_{H,H}=14.6\text{Hz}$,1H, NCH_AH_B),4.95(d, $^2J_{H,H}=14.6\text{Hz}$,1H, NCH_AH_B),7.24-7.35(m,5H,5x CH_{Ph})。

[0316] 实施例17:6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮

[0317] 将前体[c2](77mg,0.20mmol,1eq)溶于冰醋酸和4-甲基苄基胍(340mg,2.50mmol,12.5eq)中,这构成混合物4(iii)。将该混合物回流约1小时。过滤、洗涤并真空干燥后,将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:90/10)纯化以得到呈米色固体形式的化合物17。收率:65%(57mg)。

[0318] NMR ^1H (CDCl_3): δ 2.33(s,3H, CH_3),3.07-3.25(m,2H, CH_2CHCF_3),3.28-3.39(m,1H, CHCF_3),3.92(s,3H, OCH_3),4.97(d, $^2J_{H,H}=14.1\text{Hz}$,1H, NCH_AH_B),5.05(d, $^2J_{H,H}=14.1\text{Hz}$,1H, NCH_AH_B),6.59(t, $^2J_{H,F}=74.7\text{Hz}$,1H, CHF_2),7.12-7.18(m,4H,4x CH_{Ar}),7.29(d, $^3J_{H,H}=7.8\text{Hz}$,2H,2x CH_{Ar}),7.42(s,1H, CH_{Ar})。

[0319] 实施例18:6-(3,4-(二甲氧基苯基)-2-(1-苯基乙基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮

[0320] 将哒嗪酮N2-H[e1] (50mg, 0.16mmol, 1eq) 与 K_2CO_3 (57mg, 0.42mmol, 2.5eq)、 Bu_4NBr (3mg, 0.007mmol, 0.05eq) 和1-氯-1-苯基乙烷 (25 μ L, 0.18mmol, 1.1eq) 一起溶于乙腈中, 这构成混合物6(v)。将该混合物加热至60°C约2至4h的时间。冷却后, 蒸发溶剂, 将粗品溶于水并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥, 过滤, 减压蒸发后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:90/10)纯化以得到黄色漆形式的化合物18。收率:57% (38mg)。

[0321] NMR 1H ($CDCl_3$): δ 1.86 (d, $^3J_{H,H}=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.46 (q, $^3J_{H,H}=7.2$ Hz, 1H, $NCHCH_3$), 6.94 (d, $^3J_{H,H}=8.4$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.26-7.38 (m, 5H, 5x CH_{Ar}), 7.51-7.55 (m, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.90 (d, $^4J_{H,H}=0.9$ Hz, 1H, CH_{Ar})。

[0322] 实施例19:2-苄基-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮

[0323] 将前体[c4] (73mg, 0.25mmol, 1eq) 溶于冰醋酸和苄基胍 (74mg, 0.38mmol, 1.5eq) 中, 这构成混合物4(iii)。将该混合物回流约1小时。过滤, 洗涤并真空干燥后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:80/20)纯化以得到橙色漆形式的化合物19。产率:80% (66mg)。

[0324] NMR 1H (CD_3OD): δ 3.41 (dd, $^2J_{H,H}=18.0$ Hz, $^3J_{H,H}=9.6$ Hz, 1H, $CH_AH_BCHCF_3$), 3.64 (dd, $^2J_{H,H}=18.0$ Hz, $^3J_{H,H}=7.8$ Hz, 1H, $CH_AH_BCHCF_3$), 3.72-3.87 (m, 1H, CH_2CH-CF_3), 5.04 (d, $^2J_{H,H}=14.6$ Hz, 1H, NCH_AH_B), 5.11 (d, $^2J_{H,H}=14.6$ Hz, 1H, NCH_AH_B), 7.24-7.49 (m, 6H, 6x CH_{Ar}), 7.92 (dt, $^3J_{H,H}=7.5$ Hz, $^4J_{H,H}=1.2$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.11 (d, $^3J_{H,H}=7.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.63 (d, $^3J_{H,H}=5.1$ Hz, 1H, CH_{Ar})。

[0325] 实施例20:2-(4-甲基苄基)-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮

[0326] 将前体[c4] (44mg, 0.15mmol, 1eq) 溶于冰醋酸和4-甲基苄基胍 (31mg, 0.25mmol, 1.5eq) 中, 这构成混合物4(iii)。将该混合物回流约1小时。过滤/洗涤并真空干燥后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:90/10)纯化以得到呈白色固体形式的化合物20。收率:71% (37mg)。

[0327] NMR 1H ($CDCl_3$): δ 2.33 (s, 3H, CH_3), 3.33-3.41 (m, 2H, CH_2CHCF_3), 3.56-3.68 (m, 1H, $CH-CF_3$), 5.07 (d, $^2J_{H,H}=14.3$ Hz, 1H, NCH_AH_B), 5.05 (d, $^2J_{H,H}=14.3$ Hz, 1H, NCH_AH_B), 7.14 (d, $^3J_{H,H}=7.8$ Hz, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.28-7.31 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.31 (d, $^3J_{H,H}=7.8$ Hz, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.73 (dt, $^3J_{H,H}=7.5$ Hz, $^4J_{H,H}=1.2$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.06 (d, $^3J_{H,H}=7.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.59 (d, $^3J_{H,H}=5.1$ Hz, 1H, CH_{Ar})。

[0328] 实施例21:2-(4-甲氧基苄基)-6-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮

[0329] 将前体[c4] (73mg, 0.25mmol, 1eq) 溶于冰醋酸和4-甲氧基苄基胍 (57mg, 0.38mmol, 1.5eq) 中, 这构成混合物4(iii)。将该混合物回流约1小时。过滤、洗涤并真空干燥后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱(PE/EA:90/10)纯化以得到呈白色固体形式的化合物21。收率:36% (33mg)。

[0330] NMR 1H ($CDCl_3$): δ 3.26-3.40 (m, 2H, CH_2CHCF_3), 3.55-3.68 (m, 1H, $CH-CF_3$), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.96 (d, $^2J_{H,H}=14.1$ Hz, 1H, NCH_AH_B), 5.03 (d, $^2J_{H,H}=14.1$ Hz, 1H, NCH_AH_B), 6.86 (d,

$^3J_{H,H}=8.6\text{Hz}$, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.29-7.33 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.36 (d, $^3J_{H,H}=8.6\text{Hz}$, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.74 (dt, $^3J_{H,H}=7.5\text{Hz}$, $^4J_{H,H}=1.5\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 8.07 (d, $^3J_{H,H}=8.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar}), 8.59 (d, $^3J_{H,H}=5.1\text{Hz}$, 1H, CH_{Ar})。

[0331] 实施例22:6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲基苄基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[0332] 将前体[c2] (58mg, 0.15mmol, 1eq) 溶于冰醋酸和苄基胍 (377mg, 1.875mmol, 12.5eq) 中, 这构成混合物4(iii)。将该混合物回流约1小时。过滤、洗涤并真空干燥后, 将反应粗品通过快速硅胶柱色谱 (PE/EA:80/20) 纯化以得到米色固体形式的化合物22。收率: 70% (45mg)。

[0333] NMR ^1H (CDCl₃): δ 3.09-3.26 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}-\text{CF}_3$), 3.31-3.45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}-\text{CF}_3$), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 5.02 (d, $^2J_{H,H}=14.4\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 5.08 (d, $^2J_{H,H}=14.4\text{Hz}$, 1H, NCH_AH_B), 6.59 (t, $^2J_{H,F}=74.7\text{Hz}$, 1H, CHF_2), 7.18 (s, 2H, 2x CH_{Ar}), 7.38-7.41 (m, 6H, 6x CH_{Ar})。

[0334] 生物学评估

[0335] 为了评估根据本发明的化合物对CFTR活性恢复的作用, 使用合适的Premo Halid Sensor试剂盒 (Invitrogen) 体外测试所述化合物。

[0336] 原理基于在存在或不存在N-苄基吡嗪酮类型的化合物的情况下由探针发射的荧光 (515-530nm) 的测量, 允许调节CFTR蛋白的活性并因此恢复通道的氯离子活性。

[0337] 因此, 首先使用荧光探针 (卤化物敏感的黄色荧光蛋白 (YFP)-H148Q/I152 L蛋白 (Life Technologies, Saint Aubin, France)) 在成骨细胞中评估CFTR依赖性氯离子转运 (图1)。

[0338] 将探针转染入细胞48小时后, 使用由毛喉素、3-异丁基-1-甲基黄嘌呤和芹黄素 (每种组分的浓度为10 μM) 组成的溶液刺激CFTR通道活性。然后, 添加碘溶液 (140mM) 并用读板器记录60s时间内的荧光 (400ms/点; ft) (基线; F₀)。Ft/F₀比的降低表示CFTR通道的氯离子活性的恢复。

[0339] 使用特异性CFTR通道抑制剂 (CFTRinh-172 (10 μM)) 验证来自未处理的成骨细胞的信号。在该抑制剂 (对照) 的存在下, 没有观察到荧光的降低。

[0340] 对于定量分析, 在非线性回归中处理所获得的信号的梯度并将其与氯离子的电导水平相关联。

[0341] 根据本发明的化合物1和4获得的结果示于图1中。

[0342] 测量值指示与参考物质 (依伐卡托, 芦马卡托, Orkambi) 相比, 根据本发明的化合物1和4的CFTR通道活性的恢复 (平均150%)。图1显示化合物1和4允许比用依伐卡托和芦马卡托获得的那些更好地恢复CFTR通道活性, 并且化合物1允许恢复类似于用Orkambi获得的CFTR通道活性。

[0343] 在肺上皮细胞模型中评估本发明的化合物1-11和13。图2和3显示它们中的12个获得的结果, 与基础条件 (DMSO) 相比, 其功效在记录60秒后是可读的。这些结果显示CFTR通道活性平均从102恢复到132%。

[0344] 图4显示CFTR通道活性的第二次分析, 并证实与基础条件相比, 本发明化合物1-8和10-18的作用。这些结果显示CFTR通道活性平均从102%恢复到152%。

[0345] 图5显示与Orkambi相比, 与依伐卡托或芦马卡托组合的根据本发明的化合物1和4

的CFTR通道活性恢复的体外评估。

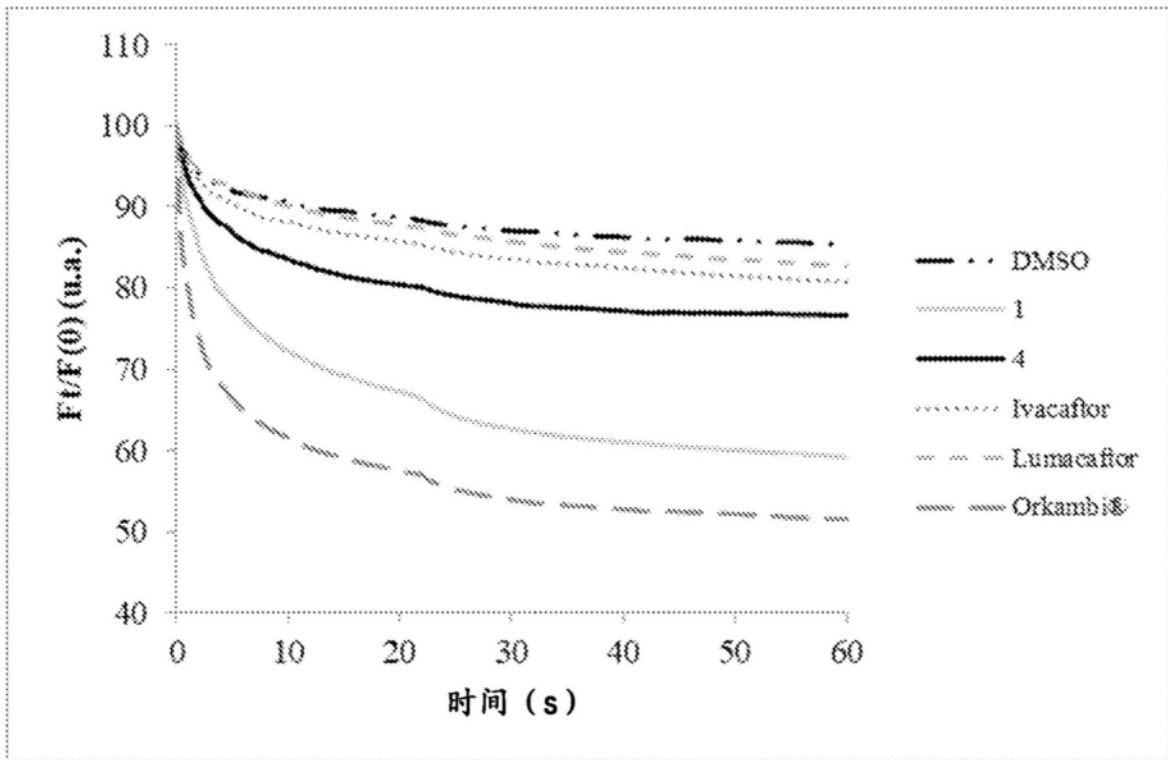


图1

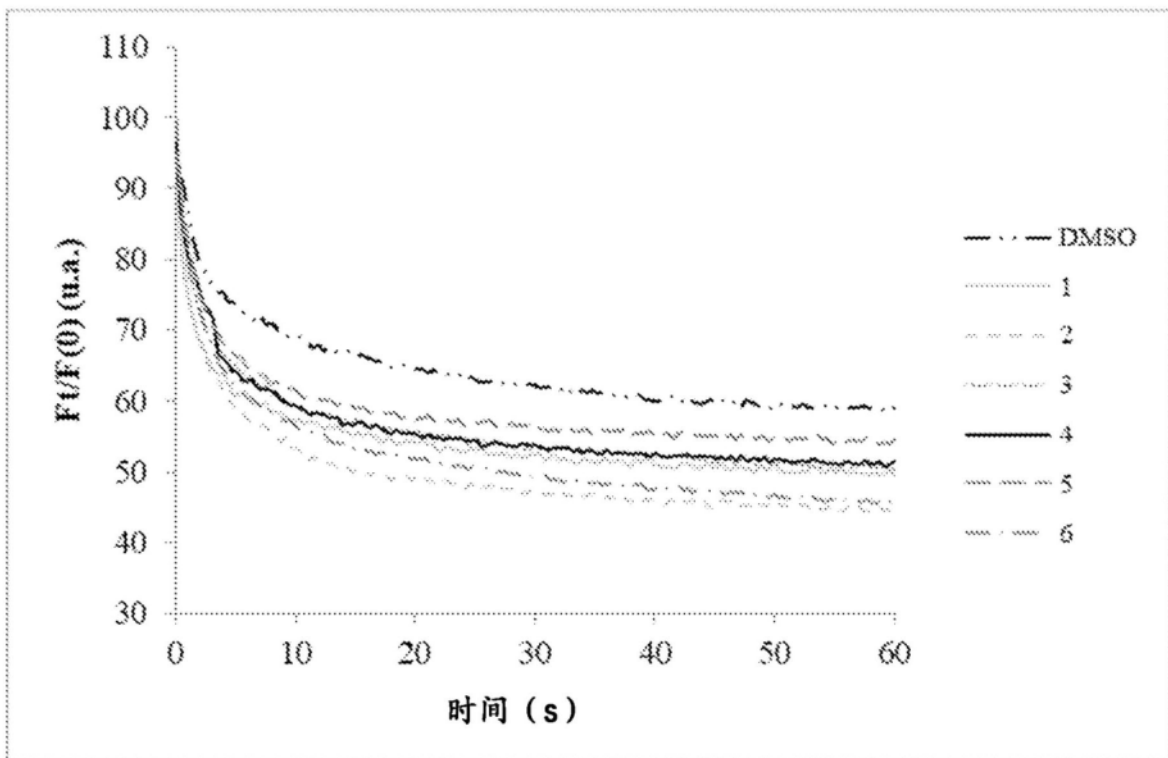


图2

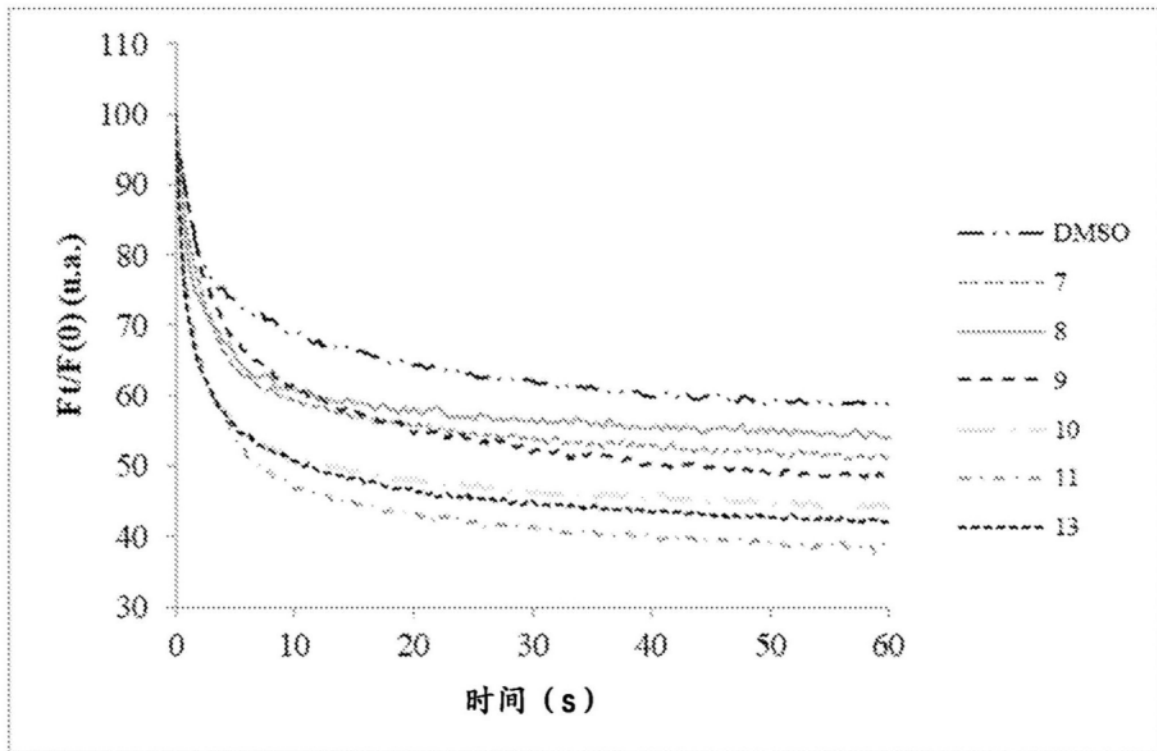


图3

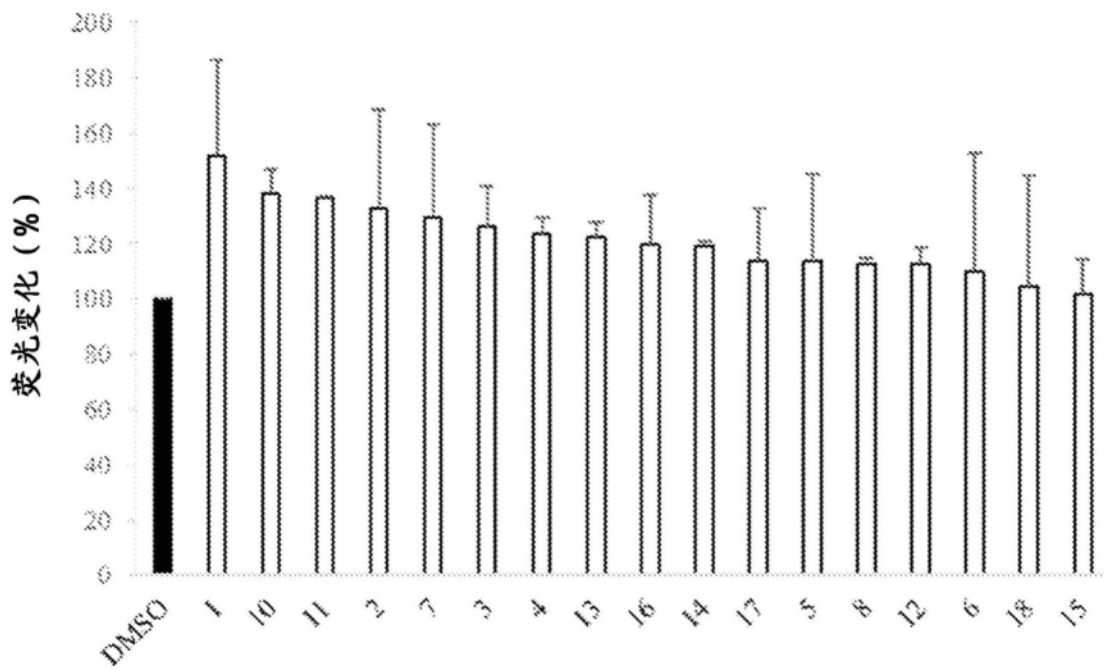


图4

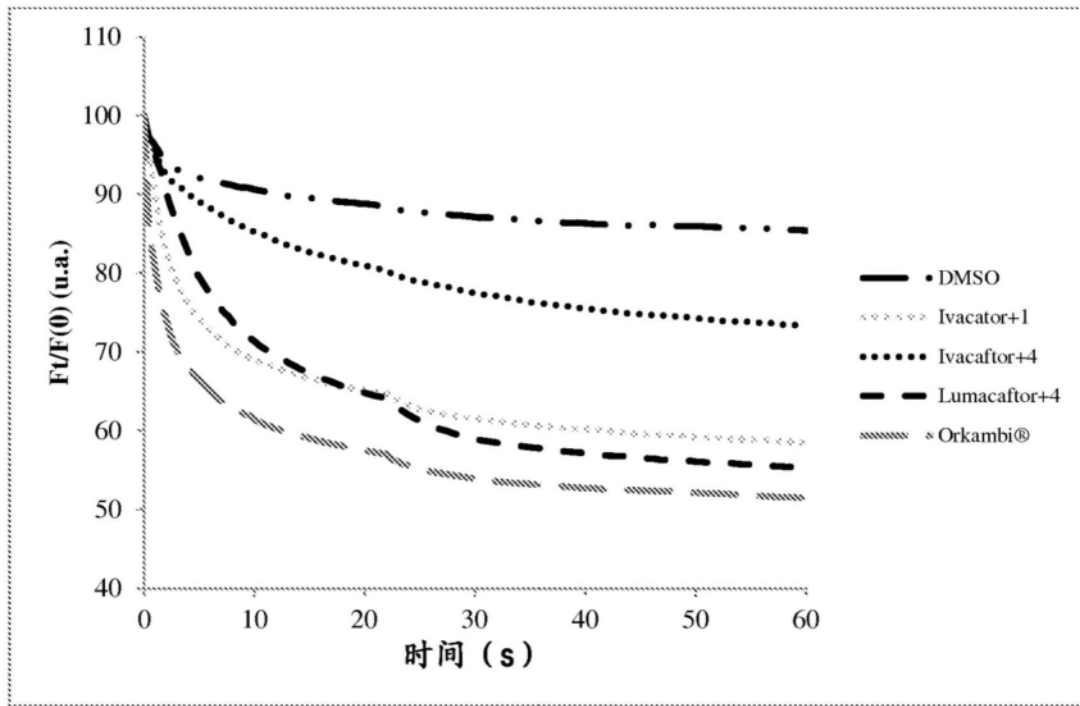


图5