



(21)申請案號：111109876

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D251/40 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D405/04 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2021/03/17 美國

63/162,125

2021/12/06 美國

63/265,004

(71)申請人：美商翰森生物有限責任公司(美國) HANSOH BIO LLC (US)

美國

大陸商上海翰森生物醫藥科技有限公司(中國大陸) SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

大陸商江蘇豪森藥業集團有限公司(中國大陸) JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：朱 怡暉 ZHU, HUGH Y. (US)；劉 剛 LIU, GANG (US)；劉澤 LIU, CHE (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：2 共 116 頁

(54)名稱

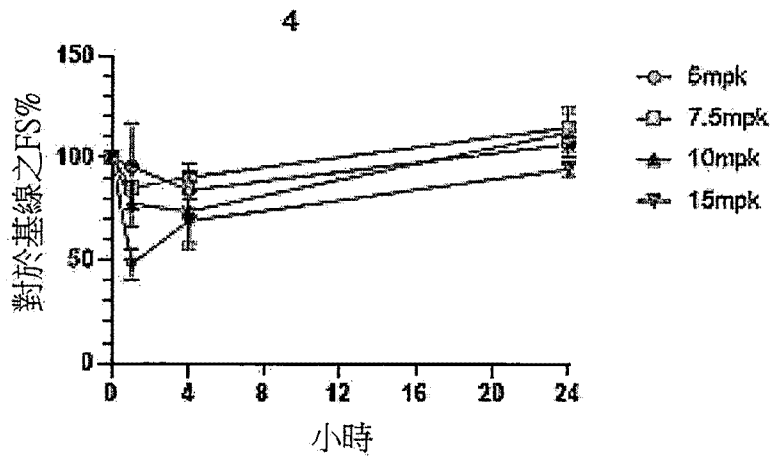
含氮雜環酮、其製備方法和醫藥用途

(57)摘要

本發明提供可用於治療肥厚型心肌病(HCM)和其他心臟疾病的新型 N-雜環酮。還公開了其製備方法、包含該化合物的醫藥組成物和用於治療 HCM 和其他形式的心臟疾病或病症的藥物用途。

The present invention provides novel N-heterocyclic ketones that are useful for treatment of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and other heart diseases. The preparation method thereof, pharmaceutical compositions comprising the compounds, and the pharmaceutical uses for treating HCM and other forms of herat diseases or disorders are also disclosed.

指定代表圖：



【圖 1】

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 含氮雜環酮、其製備方法和醫藥用途

【英文發明名稱】 NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC  
KETONES, PREPARATION METHODS AND  
MEDICINAL USES THEREOF

【中文】

本發明提供可用於治療肥厚型心肌病（HCM）和其他心臟疾病的新型N-雜環酮。還公開了其製備方法、包含該化合物的醫藥組成物和用於治療HCM和其他形式的心臟疾病或病症的藥物用途。

【英文】

The present invention provides novel N-heterocyclic ketones that are useful for treatment of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and other heart diseases. The preparation method thereof, pharmaceutical compositions comprising the compounds, and the pharmaceutical uses for treating HCM and other forms of heart diseases or disorders are also disclosed.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 無。

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 含氮雜環酮、其製備方法和醫藥用途

【英文發明名稱】 NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC  
KETONES, PREPARATION METHODS AND  
MEDICINAL USES THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本發明屬醫藥領域，關於含氮雜環酮、其製備方法、包含該化合物的醫藥組成物及其醫藥用途。

### 【先前技術】

【0002】 肥厚型心肌病（HCM）為一種遺傳性疾病，在一般人群中的發病率約為 500 分之一。HCM 患者經常被診斷具有左心室肥大的臨床觀察，而這無法用其他已知原因來解釋。HCM 的其他顯著組織病理學發現包括增大的、雜亂無章的心肌細胞和心肌纖維化量增加。HCM 患者的心臟功能也因特徵性的高動力性收縮和鬆弛受損而受到干擾。

【0003】 具有潛在家族或體細胞突變的 HCM 患者可能會出現包括胸痛、氣短、疲勞、心悸甚至猝死在內的症狀。儘管它流行並具有嚴重的症狀，但可用於從源頭改善 HCM 並改變疾病進展的靶向治療是很少的。目前超說明書使用的藥物，例如  $\beta$ -腎上腺素能受體阻滯劑或鈣通道阻滯劑，可以非特異性地降低心肌的收縮力，從而緩解一些症狀，但這些治療不能改變疾病的進展。非常需要可以抑制心室肥大、心肌細胞紊亂和心肌纖維化的進展的藥劑。

【0004】選擇性抑制心臟肌節的高收縮性是一種用於 HCM 的有前途的靶向方法。新的作用機制可以在緩解症狀、改善治療窗口和降低患者死亡率方面提供治療優勢。因此，本領域需要新的選擇性心臟肌節調節劑。

### 【發明內容】

【0005】選擇性心臟肌節調節劑，如心臟肌球蛋白抑制劑，已被確定為在臨床前和臨床環境中治療 HCM 的有效藥劑。本公開提供了此類藥劑及其使用方法。

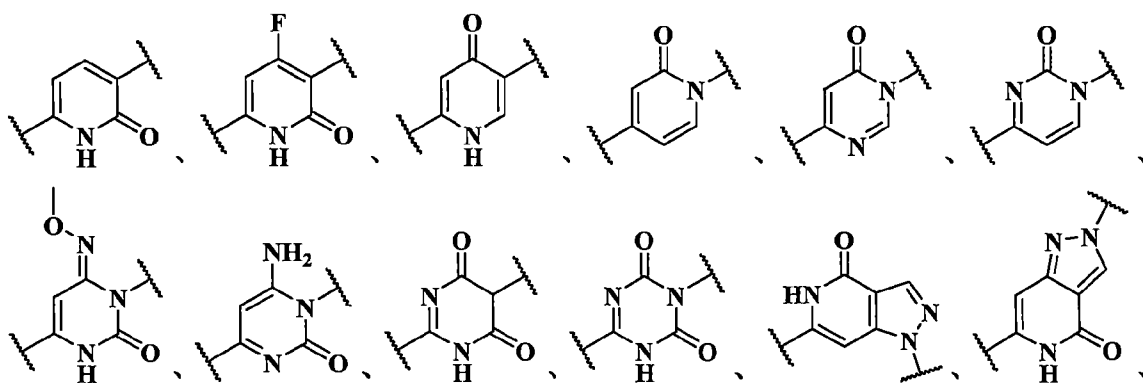
【0006】在一個一般方面，本發明一方面提供一種式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，包括其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體及混合物：

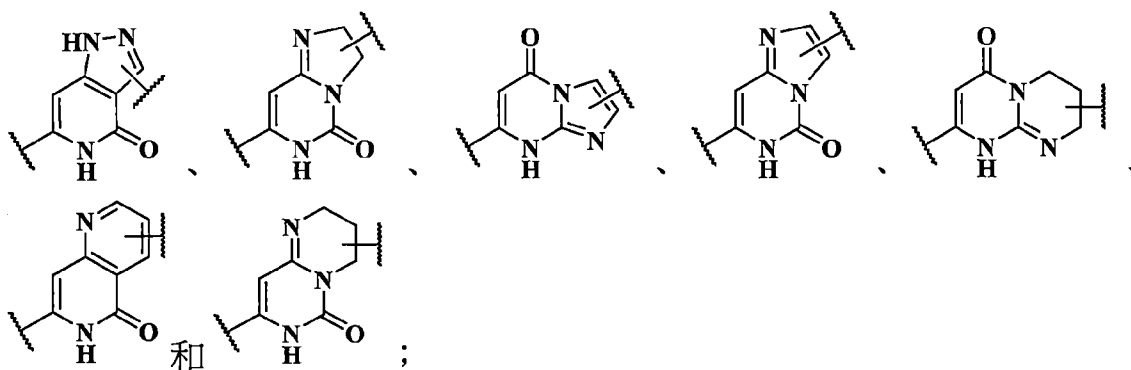


(I)

其中，

A 選自：





R 為  $-\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{R}_3$  ;

$\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

$n$  為 0、1、2、3 或 4；

$\text{R}_3$  選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的每一個在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自  $\text{R}^3$  基團的取代基取代，該  $\text{R}^3$  基團由氖、鹵素、胺基、硝基、側氧、氰基、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_a\text{R}_b$ 、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基組成，其中取代基的該  $\text{R}^3$  基團中的烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基獨立地未被取代或被一個或多個選自烷基、鹵烷基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、鹵素和環烷基的取代基取代；

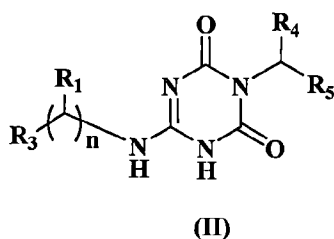
$m$  為 0、1 或 2；

$\text{R}'$  選自烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的每一個在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、 $-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_c$ 和 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_c\text{R}_d$ 的取代基取代；

$\text{R}_a$ 、 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 和 $\text{R}_d$ 獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基和羥烷基。

【0007】在一個實施方案中，式(I)化合物為式(II)化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，



其中，

$\text{R}_1$  選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  鹵烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  羥烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  環烷基、4-8 員雜環基、 $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$  芳基和 4-8 員雜芳基；

$\text{R}_3$  選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  鹵烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  羥烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  環烷基、包含一個或多個 N、O、S 和  $\text{S}(\text{O})_2$  的 4-8 員雜環基、 $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$  芳基和包含一個或多個 N、O、S 和  $\text{S}(\text{O})_2$  的 4-8 員雜芳基，其中  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  鹵烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  羥烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  環烷基、4-8 員雜環基、 $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$  芳基和 4-8 員雜芳基中的每一個在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自  $\text{R}^3$  基團的取代基取代，該  $\text{R}^3$  基團由氖、鹵素、胺基、硝基、側氧、氰基、羥基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  鹵烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  羥烷基、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$ 和 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_a\text{R}_b$ 組成，其中取代基的該  $\text{R}^3$  基團中的  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  環烷基、包含一個或多個 N、O、S 和  $\text{S}(\text{O})_2$  的 4-6 員雜環

基、苯基、包含一個或多個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 的 4-6 員雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 羥烷基獨立地未被取代或被一個或多個選自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、氰基、-C(O)R<sub>a</sub>、鹵素和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基的取代基取代；


R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 羥烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基、包含一個或多個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 的 4-8 員雜環基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 芳基和包含一個或多個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 的 4-8 員雜芳基，其中 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 羥烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基、4-8 員雜環基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 芳基和 4-8 員雜芳基中的每一個在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 羥烷基、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)R<sub>c</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)OR<sub>c</sub> 和 -OC(O)R<sub>c</sub> 的取代基取代；

或者，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 與它們所結合的 C 原子一起形成選自 R<sup>45</sup>Cycle 基團的環結構，該 R<sup>45</sup>Cycle 基團由 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基、包含一個或多個 N 和 O 的 4-8 員雜環基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 芳基和包含一個或多個 N 和 O 的 4-8 員雜芳基組成，其中該 R<sup>45</sup>Cycle 基團中的環結構中的每一個視需要地被一個至四個選自氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 羥烷基、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)R<sub>c</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)OR<sub>c</sub> 和 -OC(O)R<sub>c</sub> 的取代基取代；

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 和 R<sub>d</sub> 獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 羥烷基。

【0008】 在一些實施方案中，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 與它們所結合的 C 原子一起形成包含 N 原子的 4-8 員雜環基。

【0009】 在一些實施方案中， $R_1$  選自氫、羥基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和  $C_1-C_3$  羧烷基。

【0010】 在一些實施方案中， $R_1$  為 H、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CF<sub>3</sub> 或 。

【0011】 在一些實施方案中， $R_3$  選自  $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  羧烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、苯基、包含 1-2 個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 的 5-6 員雜環基和包含 1-2 個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 的 5-6 員雜芳基，其中該  $R_3$  中的取代基的每一個視需要地被一個至兩個選自  $R^3$  基團的取代基取代，該  $R^3$  基團由氫、鹵素、胺基、硝基、側氧、氰基、羥基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $C_1-C_3$  羧烷基、包含一個或多個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 的 4-6 員雜環基、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub> 和 -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 組成，其中在取代基的該  $R^3$  基團中的  $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  羧烷基和包含一個或多個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 的 4-6 員雜環基獨立地未被取代或被一個或多個選自  $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、氰基、-C(O)R<sub>a</sub>、鹵素和  $C_3-C_6$  環烷基的取代基取代。

【0012】 在一些實施方案中， $R_a$  和  $R_b$  獨立地選自氫、氫、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  鹵烷基和  $C_1-C_3$  羧烷基。

【0013】 在一些實施方案中， $R_4$  和  $R_5$  獨立地選自氫、氫、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $C_1-C_3$  羧烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、包含 1-2 個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 的 5-6 員雜環基、 $C_6-C_{12}$  芳基和包含 1-2 個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 的 5-6 員雜芳基，其中  $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $C_1-C_3$  羧烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、5-6 員雜環基、 $C_6-C_{12}$  芳基和 5-6 員雜芳基中的每一個在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自氫、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$

鹵烷基、 $C_1-C_3$  羥烷基、 $-NR_cR_d$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-C(O)OR_c$  和  $-OC(O)R_c$  的取代基取代。

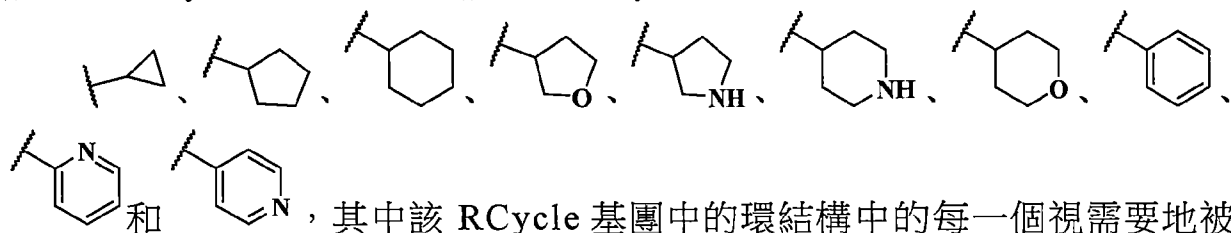
【0014】 在一些實施方案中， $R_4$  和  $R_5$  與它們所結合的 C 原子一起形成選自  $C^{45}Cycle(II)$  基團的環結構，該  $C^{45}Cycle(II)$  基團由  $C_3-C_6$  環烷基、包含 1-2 個 N 和 O 原子的 5-6 員雜環基、苯基和包含 1-2 個 N 和 O 原子的 5-6 員雜芳基組成，其中該  $C^{45}Cycle(II)$  基團中的環結構中的每一個視需要地被一個或兩個選自氫、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  羥烷基、 $-NR_cR_d$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-C(O)OR_c$  和  $-OC(O)R_c$  的取代基取代。

【0015】 在一些實施方案中， $R_c$  和  $R_d$  獨立地選自氫、氫、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  鹵烷基和  $C_1-C_3$  羥烷基。

【0016】 在一些實施方案中， $R_4$  和  $R_5$  獨立地選自  $-CH_3$  和  $-CF_3$ 。

【0017】 在一些實施方案中， $R_4$  和  $R_5$  為  $-CH_3$ 。

【0018】 在一些實施方案中， $R_4$  和  $R_5$  與它們所結合的 C 原子一起形成選自  $RCycle$  基團的環結構，該  $RCycle$  基團由以下組成：

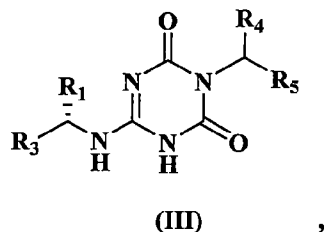


一個或兩個選自  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$  和  $-C(O)CH_3$  的取代基取代。

【0019】 在一些實施方案中， $n$  為 0、1 或 2。

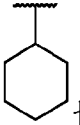
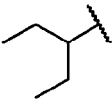
【0020】 在一些實施方案中， $n$  為 1。

【0021】 在一些實施方案中，式(II)化合物為式(III)化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，

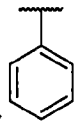


其中  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  如式(II)中所定義。

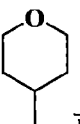
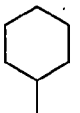
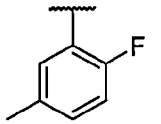
【0022】 在一些實施方案中，當  $R_4$  和  $R_5$  中的每一個為甲基時，則  $n$

為 0， $R_3$  既不為  也不為  。

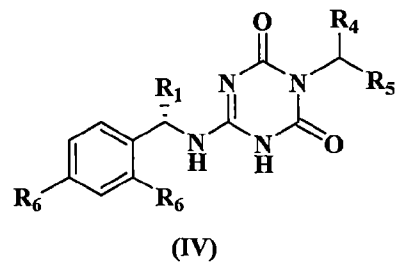
【0023】 在一些實施方案中，當  $R_1$ 、 $R_4$  和  $R_5$  中的每一個為甲基時，

則  $n$  為 1， $R_3$  不為  。

【0024】 在一些實施方案中，當  $R_4$  和  $R_5$  與它們所結合的 C 原子一起

形成  或 ， $R_1$  為甲基時，則  $n$  為 1， $R_3$  不為  。

【0025】 在一些實施方案中，式(III)化合物為式(IV)化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，



其中，

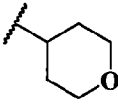
$R_1$  為  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  鹵烷基或  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；

$R_4$  和  $R_5$  與它們所結合的 C 原子一起形成包含 1-2 個 N 和 O 的 5-6 員雜環基；和

$R_6$  獨立地選自鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基和  $C_1$ - $C_3$  鹵烷基。

【0026】在式(IV)化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥的一些實施方案中：

$R_1$  為  $C_1$ - $C_3$  烷基；

$R_4$  和  $R_5$  與它們所結合的 C 原子一起形成 ；和

$R_6$  獨立地選自 F、Cl 和 Br。

【0027】本發明還提供一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量的本文所述任何式的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0028】在另一個方面，本發明關於一種在有需要的受試者中治療肥厚型心肌病（HCM）或具有 HCM 病理生理學特徵的心臟疾病的方法，該方法包括向受試者施用有效量的本文所述任何式的化合物或包含其的醫藥組成物。

【0029】在一個較佳的實施方案中，HCM 為阻塞性的或非阻塞性的，或者由肌節和/或非肌節突變引起。

【0030】在另一個方面，本發明關於一種治療選自射血分數正常的心力衰竭、缺血性心臟病、心絞痛和限制性心肌病的疾病或病症的方法，該

方法包括向有需要的受試者施用有效量的本文所述任何式的化合物或包含其的醫藥組成物。

#### 【圖式簡單說明】

【0031】 圖 1：以不同劑量在 Spraw-Dawley 大鼠中測量實施例 4 化合物對心臟功能的作用。

【0032】 圖 2：以不同劑量在 Spraw-Dawley 大鼠中測量實施例 10 化合物對心臟功能的作用。

#### 【實施方式】

【0033】 在整個說明書中引用或描述了各種出版物、文章和專利；這些參考文獻中的每一個都以全文引用的方式併入本文。對已包括在本說明書中的文獻、行為、材料、裝置、文章等的討論是為了提供本公開的上下文。這樣的討論並不承認任何或所有這些事項構成關於本公開的現有技術的一部分。

【0034】 下面給出了本發明中使用的術語的定義。本文未定義的任何術語採用所屬技術領域具有通常知識者所理解該術語的通常含義。

【0035】 在聲明基團或取代基“獨立地選自”（及其變體）選項列表的情況下，這意味著對這些基團或取代基中的任何一個的選擇並不決定對這些基團或取代基中的任何其他一個的選擇。作為說明，但不作為限制，術語“A 和 B 獨立地選自 a 和 b”或“A 和 B 中的每一個獨立地選自 a 和 b”意在涵蓋 A 為 a 且 B 為 a、A 為 b 且 B 為 b、A 為 a 且 B 為 b 和 A 為 b 且 B 為 a 的選擇。

【0036】 必須注意的是，如本文和所附申請專利範圍中所使用，單數形式“a”、“an”和“the”包括複數引用，除非上下文另有明確規定。

【0037】 除非另有說明，在一系列元素之前的術語“至少”應理解為是指該系列中的每個元素。例如，短語“至少 A、B 和 C”意味著 A、B 和 C 中的每一個都存在。在一系列元素之前的術語“至少一個”應被理解為是指該系列中的單個元素或該系列中兩個或更多個元素的任何組合。例如，短語“A、B 和 C 中的至少一個”是指只有 A 存在，只有 B 存在，只有 C 存在，A 和 B 都存在，A 和 C 都存在，B 和 C 都存在，或者 A、B 和 C 中的每一個都存在。取決於上下文，在一系列元素之前的“至少一個”還可以涵蓋其中 3 個元素中的任何一個或多個在多於一個情況下存在的情況，例如“A、B 和 C 中的至少一個”還可以涵蓋 A 單獨存在或進一步與元素 B 和 C 中的任何一個或多個組合存在的情況。

【0038】 如本文所使用，多個列舉的元素之間的連接術語“和/或”被理解為涵蓋單獨的和組合的選項。例如，在兩個元素由“和/或”連接的情況下，第一個選項是指第一個元素存在而第二個元素不存在。第二個選項是指第二個元素存在而第一個元素不存在。第三個選項是指第一個和第二個元素都存在。這些選項中的任何一個都理解為落入該含義內，因此滿足本文所使用的術語“和/或”的要求。多個選項的同時存在也被理解為落入該含義內，因此滿足術語“和/或”的要求。

【0039】 “烷基”是指飽和脂肪烴基團，包括 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 直鏈和支鏈基團。較佳地，烷基為具有 1 至 12 個，有時較佳 1 至 6 個，有時更佳 1 至 4 個碳原子的烷基。代表性實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、

1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基及其支鏈異構體。更佳地，烷基為具有 1 至 6 個碳原子的低級烷基。代表性實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以為取代的或未取代的。當被取代時，取代基可以在任何可用的連接點上取代，較佳地，取代基為一個或多個獨立地選自烷基、鹵素、烷氧基、烯基、炔基、烷基硫基、烷基胺基、巰基、羥基、硝基、氰基、胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環基、環烷硫基、雜環烷硫基和側氧基的取代基。

【0040】“烯基”是指如上定義的具有至少兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等，較佳  $C_{2-20}$  烯基，更佳  $C_{2-12}$  烯基，最佳  $C_{2-6}$  烯基。烯基可以為取代的或未取代的。當被取代時，取代基較佳為一個或多個，有時較佳一至五個，有

時更佳一至三個獨立地選自烷基、鹵素、烷氧基、烯基、炔基、烷基硫基、烷基胺基、巰基、羥基、硝基、氰基、胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環基、環烷硫基、雜環烷硫基和側氧基的基團。

【0041】“炔基”是指如上定義的具有至少兩個碳原子和至少一個碳-碳三鍵的烷基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基等，較佳 C<sub>2-20</sub> 炔基，更佳 C<sub>2-12</sub> 炔基，最佳 C<sub>2-6</sub> 炔基。炔基可以為取代的或未取代的。當被取代時，取代基較佳為一個或多個，有時較佳一至五個，有時更佳一至三個獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基和雜環烷硫基的基團。

【0042】“亞(伸)烷基”是指飽和的直鏈或支鏈脂肪烴基團，其中具有藉由從母體烷烴的相同碳原子或兩個不同碳原子上除去兩個氫原子而衍生的 2 個殘基。含有 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團較佳具有 1 至 12 個碳原子，更佳 1 至 6 個碳原子。亞(伸)烷基的非限制性實例包括但不限於亞甲基 (-CH<sub>2</sub>-)、1,1-亞乙基 (-CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,2-伸乙基 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,1-亞丙基 (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、1,2-伸丙基 (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,3-伸丙基 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-伸丁基 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) 等。亞(伸)烷基可以為取代的或未取代的。當被取代時，取代基較佳為一個或多個，有時較佳一至五個，有時更佳一至三個獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基和雜環烷硫基的基團。

【0043】“亞(伸)烯基”是指如上定義的具有至少兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵的亞烷基，較佳 C<sub>2-20</sub> 亞(伸)烯基，更佳 C<sub>2-12</sub> 亞(伸)烯基，最佳 C<sub>2-6</sub> 亞(伸)烯基。亞(伸)烯基的非限制性實例包括但不限於-CH=CH-、-

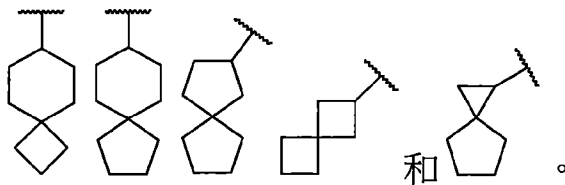
CH=CHCH<sub>2</sub>-、-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-等。亞(伸)烯基可以為取代的或未取代的。當被取代時，取代基較佳為一個或多個，有時較佳一至五個，有時更佳一至三個獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基和雜環烷硫基的基團。

【0044】“伸炔基”是指如上定義的具有至少兩個碳原子和至少一個碳-碳三鍵的炔基，較佳 C<sub>2-20</sub> 伸炔基，更佳 C<sub>2-12</sub> 伸炔基，最佳 C<sub>2-6</sub> 伸炔基。伸炔基的非限制性實例包括但不限於-CH≡CH-、-CH≡CHCH<sub>2</sub>-、-CH≡CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH≡CHCH<sub>2</sub>-等。亞炔基可以為取代的或未取代的。當被取代時，取代基較佳為一個或多個，有時較佳一至五個，有時更佳一至三個獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基和雜環烷硫基的基團。

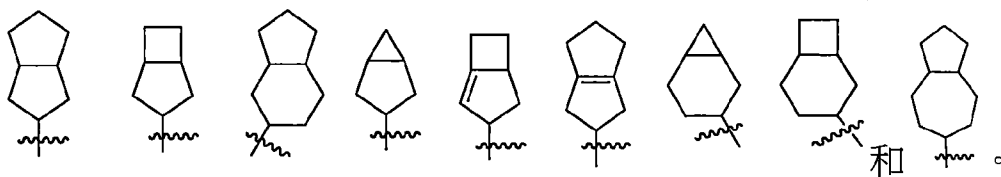
【0045】“環烷基”是指飽和的和/或部分不飽和的單環或多環烴基，其具有 3 至 20 個碳原子，較佳 3 至 12 個碳原子，更佳 3 至 10 個碳原子，最佳 3 至 8 個碳原子或 3 至 6 個碳原子。單環環烷基的代表性實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等。多環環烷基包括具有螺環、稠環或橋環的環烷基。

【0046】“螺環烷基”是指 5 至 20 員多環基團，其中環藉由一個共同的碳原子(稱為螺原子)連接，其中一個或多個環可以包含一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳地，螺環烷基為 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員。根據共同的螺原子數，將螺環烷基分為單螺環烷基、二螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基或二螺環烷基，更佳 4 員/4

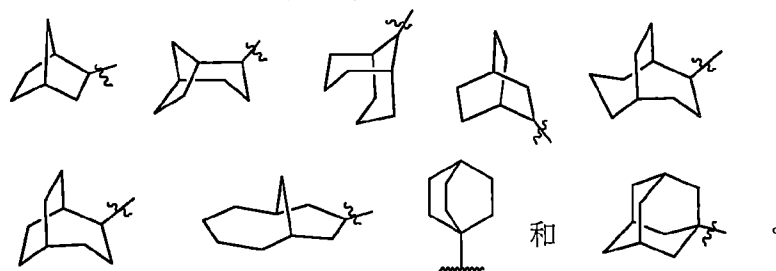
員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺環烷基。螺環烷基的代表性實例包括但不限於以下取代基：



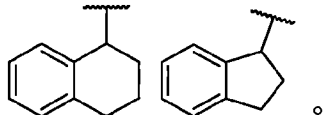
【0047】“稠環烷基”是指 5 至 20 員多環烴基，其中系統中的每個環與另一個環共享相鄰的一對碳原子，其中一個或多個環可以包含一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳地，稠環烷基為 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員。根據成員環的數目，將稠環烷基分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環稠環烷基，更佳 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠環烷基。稠環烷基的代表性實例包括但不限於以下取代基：



【0048】“橋環烷基”是指 5 至 20 員多環烴基，其中體系中每兩個環共享兩個不相連的碳原子。環可以具有一個或多個雙鍵，但沒有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳地，橋環烷基為 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員。根據成員環的數目，將橋環烷基分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環橋環烷基，更佳雙環或三環橋環烷基。橋環烷基的代表性實例包括但不限於以下取代基：



【0049】環烷基可以與芳基、雜芳基或雜環基的環稠合，其中與母體結構結合的環為環烷基。代表性實例包括但不限於茛滿基乙酸、四氫萘、苯并環庚基等：

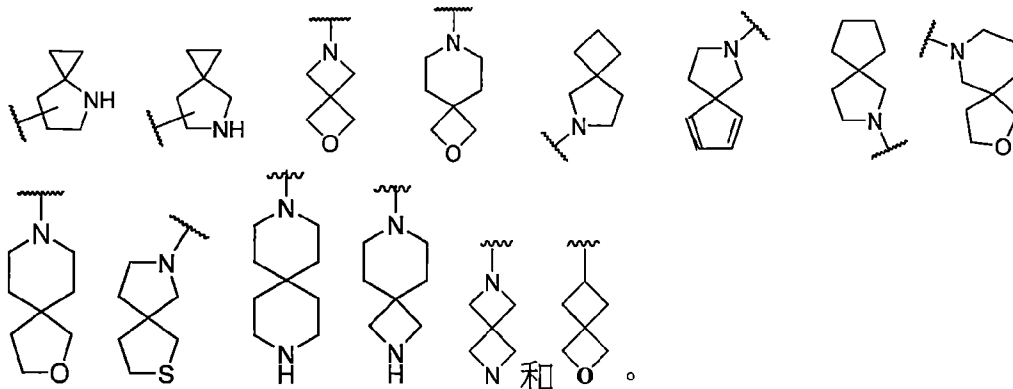


【0050】環烷基視需要被取代或未被取代。當被取代時，取代基較佳為一個或多個，有時較佳一至五個，有時更佳一至三個獨立地選自烷基、鹵素、烷氧基、烯基、炔基、烷基硫基、烷基胺基、巰基、羥基、硝基、氰基、胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環基、環烷硫基、雜環烷硫基和側氧基的取代基。

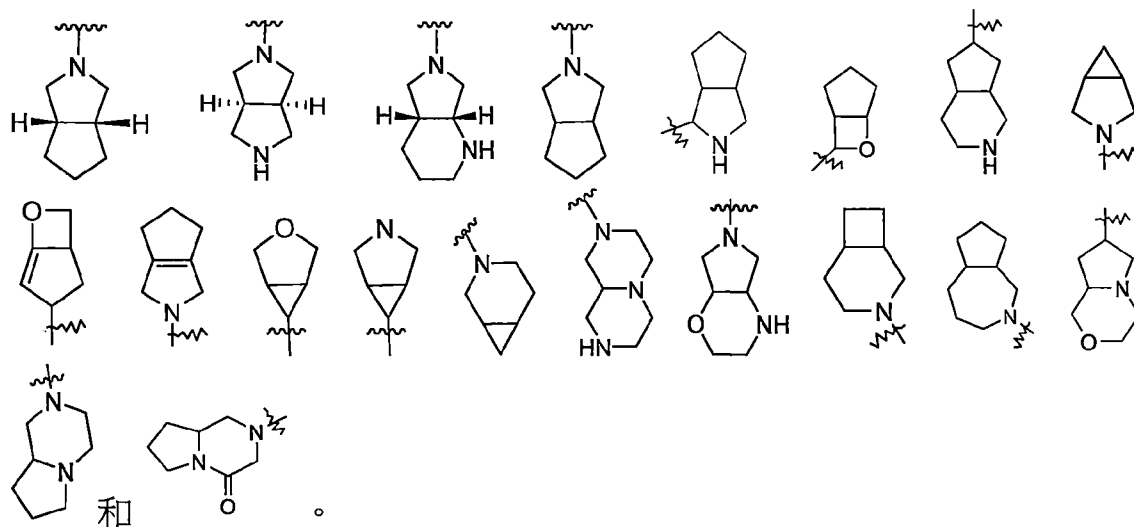
【0051】“雜環基”是指 3 至 20 員飽和的和/或部分不飽和的單環或多環烴基，其具有一或多個、有時較佳一至五個、有時更佳一至三個選自 N、O 和  $S(O)_m$ （其中  $m$  為 0、1 或 2）的雜原子作為環原子，但環中不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S-，其餘環原子為 C。較佳地，雜環基為具有 1 至 4 個雜原子的 3 至 12 員雜環基；更佳具有 1 至 3 個雜原子的 3 至 10 員雜環基；最佳具有 1 至 2 個雜原子的 5 至 6 員雜環基。單環雜環基的代表性實例包括但不限於吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基等。多環雜環基包括具有螺環、稠環或橋環的雜環基。

【0052】“螺雜環基”是指 5 至 20 員多環雜環基，其中環藉由一個共同的碳原子（稱為螺原子）連接，其中該環具有一或多個、有時較佳一至五個、有時更較佳一至三個選自 N、O 和  $S(O)_m$ （其中  $m$  為 0、1 或 2）的雜原子作為環原子，其餘環原子為 C，其中一個或多個環可以包含一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳地，螺雜環基為 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員。根據共同的螺原子數，將螺雜環基分為單螺

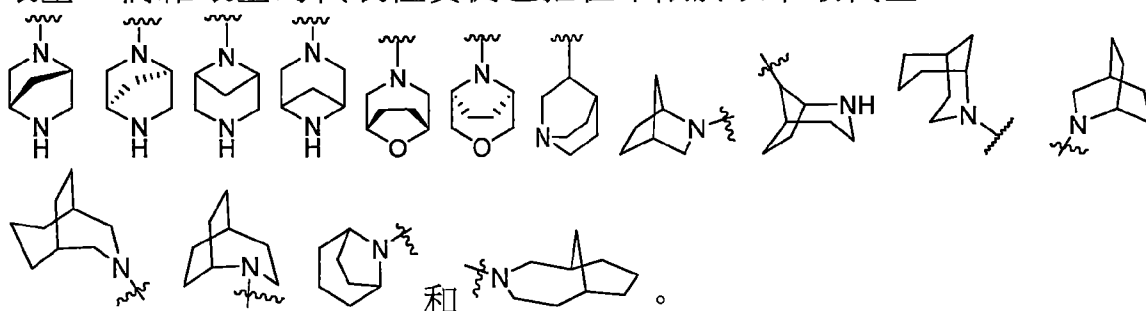
雜環基、二螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基或二螺雜環基，更佳 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的代表性實例包括但不限於以下取代基：



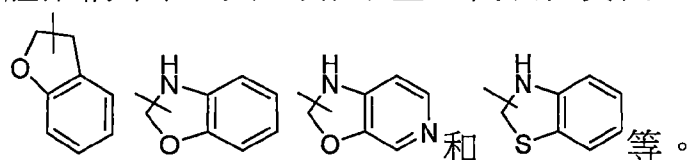
【0053】“稠雜環基”是指 5 至 20 員多環雜環基，其中系統中的每個環與其他環共享相鄰的一對碳原子，其中一個或多個環可以包含一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統，其中該環具有一或多個、有時較佳一至五個、有時更佳一至三個選自 N、O 和 S(O)<sub>p</sub> (其中 p 為 0、1 或 2) 的雜原子作為環原子，其餘環原子為 C。較佳地，稠雜環基為 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員。根據成員環的數目，將稠雜環基分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，較佳為雙環或三環稠雜環基，更佳 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的代表性實例包括但不限於以下取代基：



【0054】“橋雜環基”是指 5 至 14 員多環雜環基，其中體系中每兩個環共享兩個不相連的原子，該環可以具有一個或多個雙鍵，但沒有完全共軛的  $\pi$  電子系統，該環具有一或多個選自 N、O 和 S(O)<sub>m</sub> (其中 m 為 0、1 或 2) 的雜原子作為環原子，其餘環原子為 C。較佳地，橋雜環基為 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員。根據成員環的數目，將橋雜環基分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環橋雜環基，更佳雙環或三環橋雜環基。橋雜環基的代表性實例包括但不限於以下取代基：



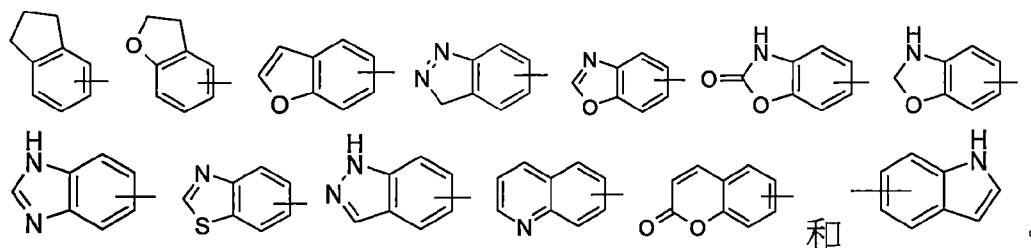
【0055】該雜環基的環可以與芳基、雜芳基或環烷基的環稠合，其中與母體結構結合的環為雜環基。代表性實例包括但不限於以下取代基：



【0056】雜環基視需要被取代或未被取代。當被取代時，取代基較佳為一個或多個，有時較佳一至五個，有時更佳一至三個獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基和-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>的基團。

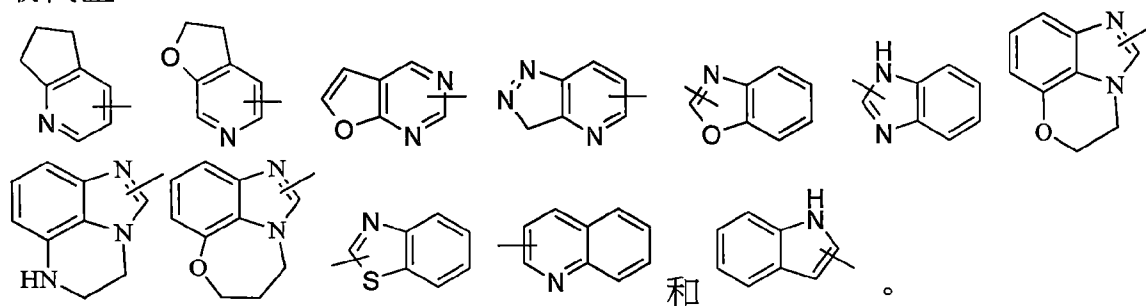
【0057】“芳基”是指 6 至 14 員全碳單環或多環稠合環(“稠合”環系統是指系統中的每個環與系統中的另一個環共享相鄰的一對碳原子)基團，具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳地，芳基為 6 至 10 員，例如苯基和萘

基，最佳苯基。芳基可以與雜芳基、雜環基或環烷基的環稠合，其中與母體結構結合的環為芳基。代表性實例包括但不限於以下取代基：



【0058】芳基可以為取代的或未取代的。當被取代時，取代基較佳為一個或多個，有時較佳一至五個，有時更佳一至三個獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基的取代基。

【0059】“雜芳基”是指芳基系統，其具有 1 至 4 個選自 O、S 和 N 的雜原子作為環原子並且具有 5 至 14 個環原子。較佳地，雜芳基為 5 至 10 員，更佳 5 或 6 員，例如噻二唑基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。雜芳基可以與芳基、雜環基或環烷基的環稠合，其中與母體結構結合的環為雜芳基。代表性實例包括但不限於以下取代基：



【0060】雜芳基可以為取代的或未取代的。當被取代時，取代基較佳為一個或多個，有時較佳一至五個，有時更佳一至三個獨立地選自烷基、

烯基、炔基、烷氧基、烷基硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基的取代基。

【0061】“烷氧基”是指-O-(烷基)和-O-(未取代的環烷基)基團，其中烷基如上所定義。代表性實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。烷氧基可以為取代的或未取代的。當被取代時，取代基較佳為一個或多個，有時較佳一至五個，有時更佳一至三個獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基和雜環烷硫基的取代基。

【0062】“鍵”是指使用“—”符號的共價鍵。

【0063】“羥基烷基”是指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0064】“羥基 (hydroxyl)”或“羥基 (hydroxy)”是指-OH 基團。

【0065】“鹵素”或“鹵”是指氟、氯、溴或碘。

【0066】“胺基”是指-NH<sub>2</sub> 基團。

【0067】“氰基”是指-CN 基團。

【0068】“硝基”是指-NO<sub>2</sub> 基團。

【0069】“側氧基”是指=O 基團。

【0070】“羧基”是指-C(O)OH 基團。

【0071】“烷氧基羰基”是指-C(O)O(烷基)或(環烷基)基團，其中烷基和環烷基如上所定義。

【0072】“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“視需

要被烷基取代的雜環基”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基被烷基取代的情形和雜環基不被烷基取代的情形。

【0073】“取代的”指基團中的一個或多個氫獨立地被相應數目的取代基取代。在一些實施方案中，此類氫的數量達 5 個。在其他實施方案中，其為 1 至 3 個。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置。所屬技術領域具有通常知識者能夠在不付出過多努力的情況下確定（藉由實驗或理論）可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和（如烯屬）鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0074】“醫藥組成物”表示一種或多種本發明所述化合物或其生理學上/藥學上可接受的鹽或前藥與其他化學組分（如生理學上/藥學上可接受的載體和賦形劑）的混合物。醫藥組成物的目的是促進化合物對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0075】“藥學上可接受的鹽”是指本文所描述的化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物中時是安全的且有效的，並具有相應的生物活性。

【0076】所屬技術領域具有通常知識者將認識到，在某些實施方案中，本文所描述的化合物在其結構中可以具有一個或多個不對稱碳原子。如本文所使用，具有僅顯示為實線而不顯示為實心楔形或散列楔形的鍵的任何化學式均考慮了每種可能的立體異構體，或兩種或更多種立體異構體的混合物。立體異構體包括對映異構體和非對映異構體。對映異構體為彼此呈不可重疊的鏡像的立體異構體。一對對映異構體的 1:1 混合物為外消旋體或外消旋混合物。非對映異構體（或非對映立體異構體）為不呈對映異構體的立體異構體，即，它們不作為鏡像相關，並且出現在當化合物的兩個或更多個立體異構體在一個或多個等效立體中心處具有不同構型且彼此不

為鏡像時。取代基（例如烷基、雜環基等）可以包含 R 或 S 構型的立體中心。

【0077】因此，包括在本發明範圍內的為本文所述化合物的立體化學純異構形式（即，單一對映異構體或單一非對映異構體）以及其混合物，包括它們的外消旋體。例如，當化合物例如被指定為（R）時，這意味著該化合物基本上不含（S）異構體。本文所描述的化合物可以用作外消旋混合物、對映異構體或非對映異構體富集的混合物或作為對映異構體或非對映異構體純的單個立體異構體。

【0078】鑒於本公開，可以藉由本領域已知的技術獲得立體化學純的異構體形式。例如，可以藉由物理分離方法如分級結晶和色譜技術分離非對映異構體，可以藉由非對映體鹽與光學活性酸或鹼的選擇性結晶或藉由手性色譜法分離對映異構體。也可以由適當的立體化學純起始材料，或藉由使用立體選擇性反應來合成製備純立體異構體。

【0079】本文所描述的化合物也可以具有內消旋體。術語“內消旋體”是指非光學活性立體異構體。內消旋體包含兩個或更多個立體中心但不是手性的。

【0080】本文所描述的化合物也可以形成互變異構體。術語“互變異構體”是指作為特定化合物結構的可互換形式並且氫原子和電子的位移不同的化合物。互變異構體為易於相互轉化的化合物的結構異構體，通常導致質子（氫）的重新定位。因此，兩個結構可以藉由  $\pi$  電子和原子（通常是氫）的移動達到平衡。本文所述化合物的所有互變異構形式和互變異構體混合物均均包括在本發明的範圍內。

【0081】本文所描述的化合物可以以溶劑化和非溶劑化形式存在。術語“溶劑化物”是指本發明化合物與一個或多個溶劑分子的物理締合，例如

藉由氫鍵。溶劑化物中的溶劑分子可以以規則排列和/或無序排列存在。溶劑化物可包含化學計量或非化學計量量的溶劑分子。“溶劑化物”包括溶液相的和可分離的溶劑化物。本發明的化合物可以與水（即水合物）或常見的有機溶劑形成溶劑化物。示例性溶劑化物包括但不限於水合物、乙醇化物、甲醇化物和異丙醇化物。

**【0082】** 如本文所使用，化合物的名稱旨在涵蓋所有可能存在的異構體形式，包括該化合物的立體異構體（例如，對映異構體、非對映異構體、外消旋體或外消旋混合物及其任何混合物）。

### 實施例

**【0083】** 以下實施例用於闡明本發明，但不應認為這些實施例限制本發明的範圍。如果本發明實施例中沒有具體說明實驗方法的具體條件，則一般按照原料和產品生產廠家的常規條件或推薦條件。沒有指明具體來源的試劑為市售可得的常規試劑。

**【0084】** 藉由核磁共振（NMR）和/或質譜（MS）鑑定每種化合物的結構。NMR 化學位移（ $\delta$ ）以  $10^{-6}$ （ppm）給出。藉由 Varian Mercury 300 MHz、Bruker Avance III 400MHz 機器測定 NMR。所使用的溶劑為氘代二甲基亞砜（DMSO- $d_6$ ）、氘代氯仿（CDCl<sub>3</sub>）和氘代甲醇（CD<sub>3</sub>OD）。

**【0085】** 在 Agilent 1200DAD 高壓液相色譜儀（Sunfire C18 150×4.6 mm 色譜管柱）和 Waters 2695-2996 高壓液相色譜儀（Gimini C18 150×4.6 mm 色譜管柱）上測定高效液相色譜（HPLC）。在 Agilent 1200 高壓液相色譜儀&質譜儀（Sunfire C18 4.6\*50mm 3.5 um 色譜管柱）和 Agilent 19091S-433 HP-5 高壓液相色譜儀&質譜儀（XBridge C18 4.6\*50mm 3.5um 色譜管柱）上測定液相色譜質譜（LCMS）。

【0086】在 SFC Thar 80 & 150 & 200 (waters) 上測定手性高效液相色譜 (HPLC)。

【0087】藉由 Victor Nivo 多模式酶標儀 (PerkinElmer, USA) 測定平均 ATPase 抑制率和 IC<sub>50</sub> 值。

【0088】薄層色譜法使用的薄層矽膠板為 Yantai Xinnuo 矽膠板。TLC 中使用的板的尺寸為 0.15mm 至 0.2mm，用於產品純化的薄層色譜法中使用的板的尺寸為 0.4mm 至 0.5mm。

【0089】管柱層析一般採用 Qingdao Haiyang 200 至 300 目矽膠為載體。

【0090】本發明的已知原料可以藉由現有技術中的常規合成方法製備，或者可以購自 ABCR GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、Accela ChemBio Inc 或 Dari chemical Company 等。

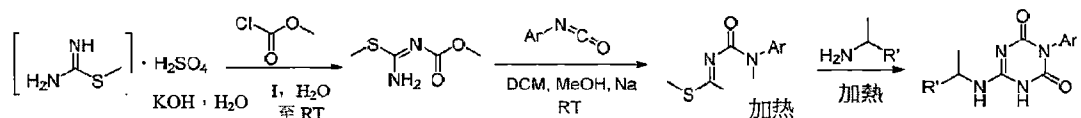
【0091】除非在實施例中另有說明，以下反應均在氬氣或氮氣氣氛下進行。

【0092】術語“氬氣氣氛”或“氮氣氣氛”是指反應燒瓶配備有具有 1L 氬氣或氮氣的氣球。

【0093】術語“氬氣氣氛”是指反應燒瓶配備有具有 1L 氬氣的氣球。

【0094】MS 為質譜，其中(+)是指通常給出 M+1 (或 M+H) 吸收的正模式，其中 M=分子量。

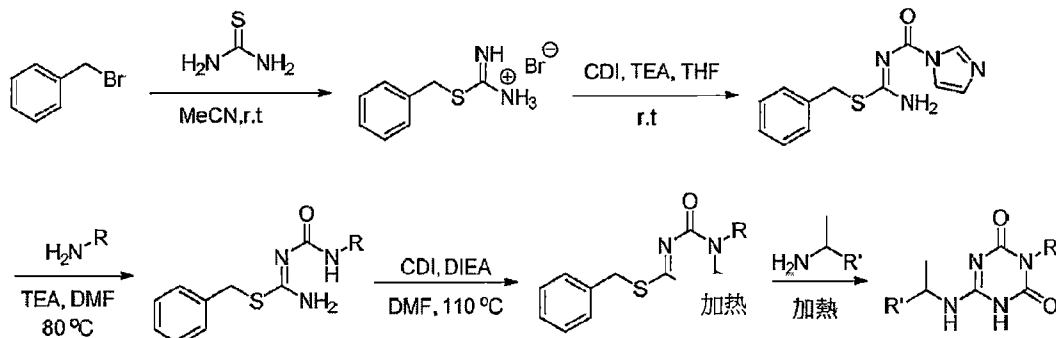
【0095】一般程序 A



【0096】將硫代胺基甲酸甲酯硫酸鹽 (methyl carbamimidothioate sulfuric acid salt) 與氯甲酸甲酯縮合。將所得的胺基甲酸酯與市售的異氰

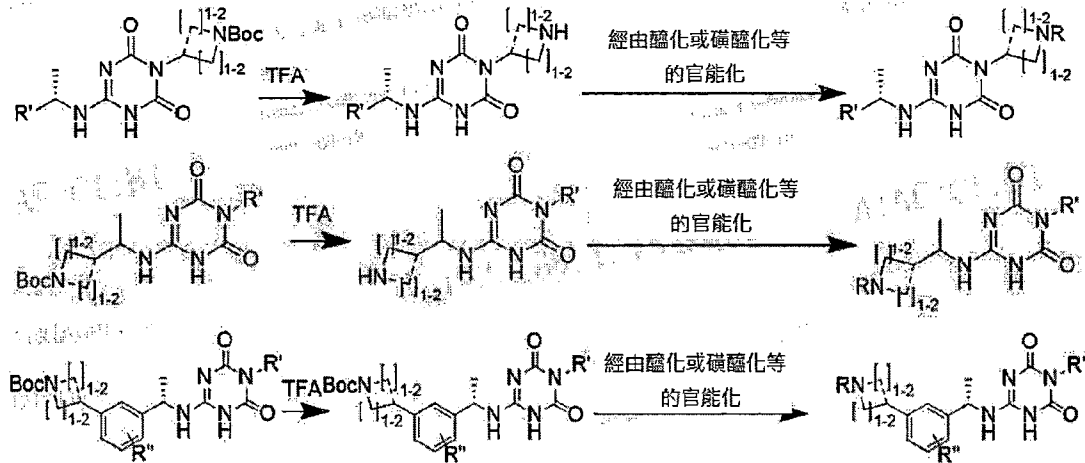
酸芳基酯進行環加成，獲得六員三嗪二酮核心結構，然後與市售可得的或定製的伯胺偶聯，在加熱條件下藉由親核加成獲得三嗪二酮類似物。

【0097】 一般程序 B



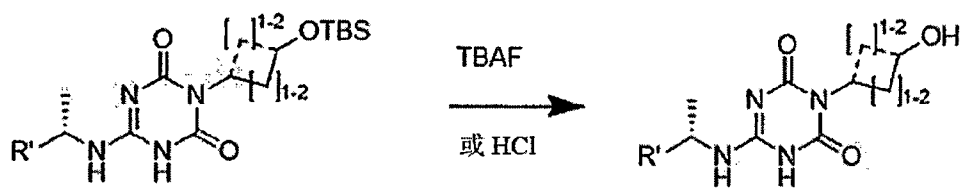
【0098】 溴化苄與硫脲縮合獲得溴化物鹽，然後與羰基二咪唑縮合獲得羰基單咪唑。隨後與市售可得的或定製的胺縮合獲得脲，隨後在羰基二咪唑的催化下環化，獲得六員核心結構。然後將六員核心結構與市售可得的或定製的伯胺在加熱條件下進行親核取代，獲得三嗪二酮類似物。

【0099】 一般程序 C



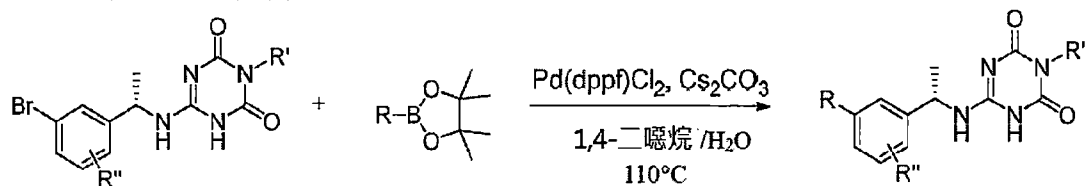
【0100】 將 N-boc 保護的雜環或 N-Boc 取代的碳環在典型的酸性條件（例如 TFA 或 HCl）下脫保護。將所得的胺在生物測定中進行測試，或者經由醯化或磺醯化進一步官能化，獲得醯胺、胺基甲酸酯、脲或磺醯胺等。

【0101】 一般程序 D



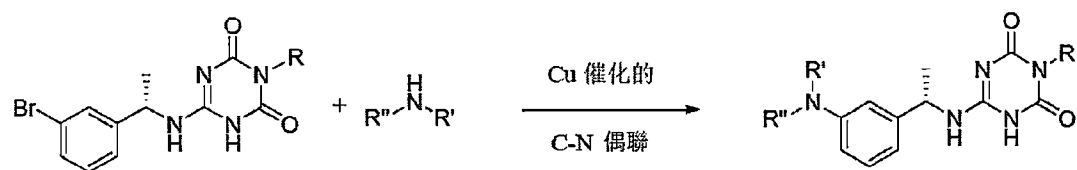
【0102】將 TBS 保護的醇在典型條件（例如 TBAF 或 HF-吡啶）下暴露以獲得游離醇。

【0103】一般程序 E



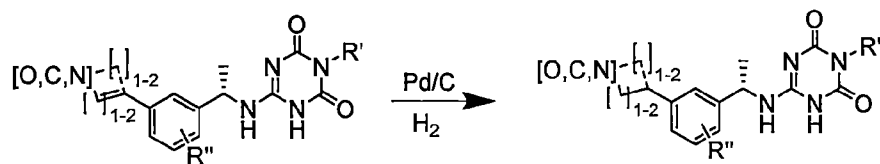
【0104】將芳基溴與市售的芳基、乙炔基或烷基硼酸酯在典型的 Suzuki 偶聯條件下偶聯，獲得碳連接的類似物。

【0105】一般程序 F



【0106】將芳基溴與市售可得的胺在典型的 Suzuki 偶聯條件下偶聯，獲得氮連接的類似物。

【0107】一般程序 G



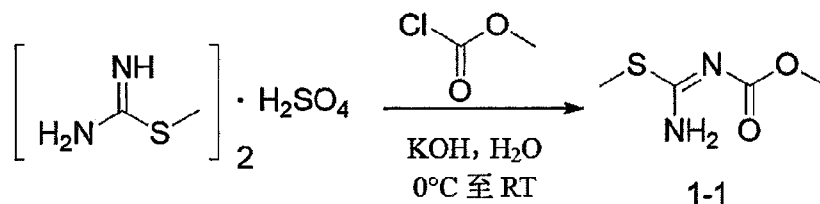
【0108】將烯烴在典型的氫化條件下還原，獲得飽和雜環或碳環。  
實施例

【0109】提供以下實施例以闡明但不限於本文提供的組成物、用途和方法。使用上述一般方法製備化合物。

【0110】在整個實施例中使用以下縮寫：TEA（三甲胺）、DCM（二氯甲烷）、DMF（N,N-二甲基甲醯胺）、DIEA（二異丙基乙胺）、MeOH（甲醇）、PE（石油醚）和 EA（乙酸乙酯）。

【0111】實施例 1

【0112】步驟 1. 中間體 1-1 的合成

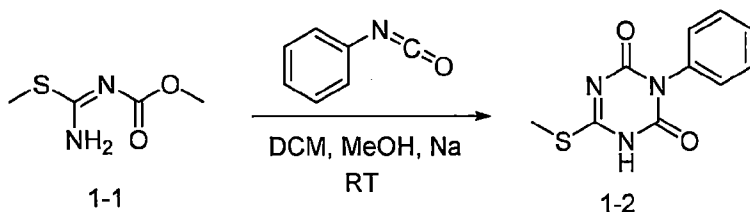


【0113】在 0°C，向 1-甲基-2-硫代偽脲硫酸鹽（1-methyl-2-thiopseudourea sulfate，13.9 g，73.8 mmol）和氯甲酸甲酯（9.4 g，99.4 mmol）在水（200 mL）中的混合物中滴加 KOH（11.38 g，202.8 mmol）的水（40 mL）溶液。將反應混合物在室溫攪拌 3 小時，然後用 DCM 萃取。將有機提取物乾燥，在旋轉蒸發器上蒸發溶劑，獲得作為白色固體的中間體 1-1（9 g，82.4%）。

ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 149.10.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d): δ 3.73 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

【0114】步驟 2. 中間體 1-2 的合成



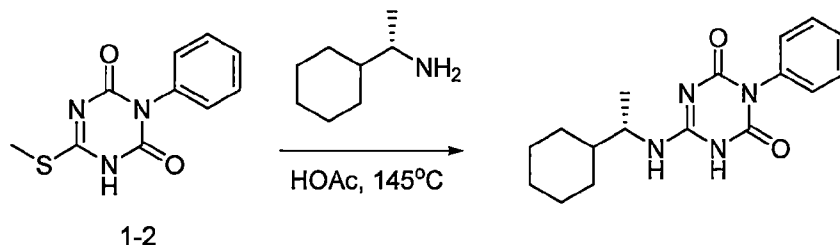
【0115】將中間體 1-1（1.0 g，6.75 mmol）溶解在 DCM（10 mL）中。在 5 分鐘內將苯基異氰酸酯（804 mg，6.75 mmol）加入至溶液中，將混合物在室溫攪拌 2.5 小時。然後，在 5 分鐘內加入新製備的鈉（155 mg，6.75 mmol）在 MeOH（1.3 mL）中的溶液，將所得的混合物在室溫攪拌

16 小時。濃縮混合物，將殘餘物溶解於水中。將水溶液用乙酸乙酯（20 mL\*2）萃取以除去中性副產物，然後用濃 HCl 酸化至 pH 1。藉由過濾分離沉澱的固體，用水洗滌並乾燥，獲得作為白色固體的中間體 1-2（660 mg，41.7%）。

ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 236.10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>): δ 7.52 – 7.39 (m, 3H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).

**【0116】** 步驟 3. 實施例 1 的合成



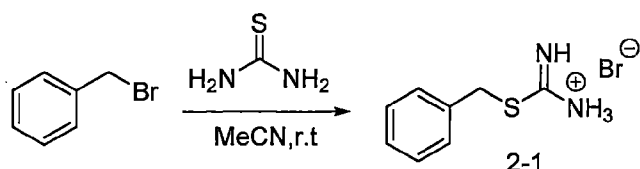
**【0117】** 將(S)-1-環己基乙烷-1-胺（106 mg，0.84 mmol）和 HOAc（1.0 mL）裝入微波小瓶中，將所得的混合物在室溫攪拌 0.5 小時，然後加入中間體 1-2（100 mg，0.42 mmol），將小瓶密封，將所得的混合物加熱至 145°C 持續 4 小時。將混合物冷卻至室溫，加入水，將混合物在室溫攪拌 15 分鐘。過濾混合物，將濾餅用水洗滌並乾燥，獲得作為白色固體的標題化合物（85 mg，64.3%）。

ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 315.25.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.22 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 6.82 (br, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 5H), 1.47 – 1.34 (m, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.04 – 0.91 (m, 2H).

**【0118】** 實施例 2

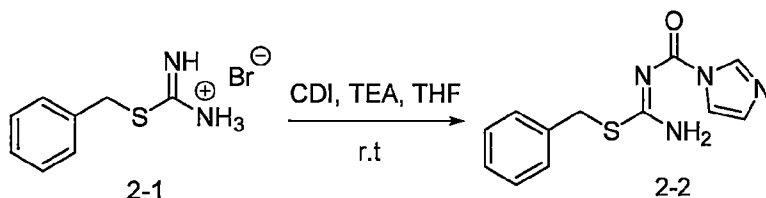
**【0119】** 步驟 1. 中間體 2-1 的合成



【0120】向(溴甲基)苯 (10.0 g, 58.8 mmol) 的  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 mL) 溶液中加入硫脲 (6.0 g, 78.9 mmol, 1.3 eq.)。將所得的混合物在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液過濾，用  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 mL) 洗滌，將濾餅在真空下乾燥，獲得作為白色固體的中間體 2-1 (13.0 g, 90.2%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.06 (s, 4H), 7.45 – 7.30 (m, 5H), 4.48 (s, 2H).

【0121】步驟 2. 中間體 2-2 的合成

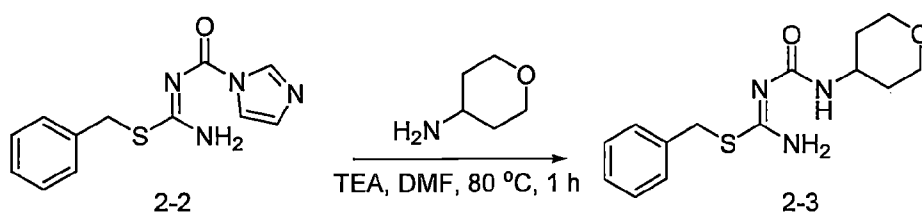


【0122】向中間體 2-1 (10.0 g, 40.6 mmol) 在 THF (100 mL) 中的溶液加入 CDI (8.8 g, 54.2 mmol, 1.3 eq.) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.4 g, 54.2 mmol, 1.3 eq.)。將所得的混合物在室溫下在  $\text{N}_2$  下攪拌 2 小時，直到 TLC 顯示反應完成。過濾反應溶液，將濾液真空濃縮。將殘餘物用矽膠管柱 (DCM:MeOH=30:1) 純化，獲得作為白色固體的中間體 2-2 (7.0 g, 67.3%)。

ESI-MS ( $\text{EI}^+$ ,  $m/z$ ): 261.15.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.36 (d,  $J = 59.7$  Hz, 2H), 8.33 – 8.25 (m, 1H), 7.61 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.44 – 7.24 (m, 5H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 4.43 (s, 2H).

【0123】步驟 3. 中間體 2-3 的合成

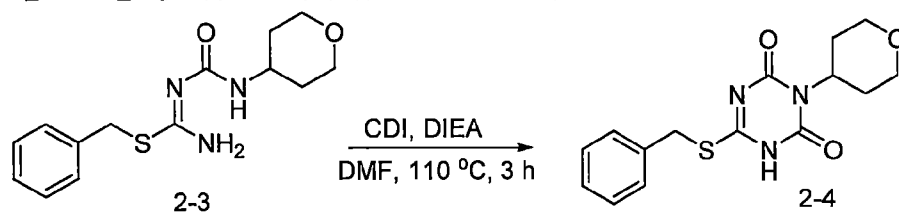


【0124】向中間體 2-2 (3.0 g, 11.5 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的溶液加入四氫-2H-吡喃-4-胺 (1.75 g, 17.3 mmol, 1.5 eq.) 和 Et<sub>3</sub>N (2.3 g, 23.0 mmol, 2.0 eq.)。將所得的混合物在 N<sub>2</sub> 下在 80°C 攪拌 1 小時，直到 TLC 和 LCMS 顯示反應完成。將反應溶液用水稀釋，用 EtOAc 萃取兩次。將有機物用水和鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並真空濃縮。將反應混合物用矽膠管柱 (DCM:MeOH=30:1) 純化，獲得作為黃色固體的中間體 2-3 (1.5 g, 44.6%)。

ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 294.20.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.49 (s, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.60 (ddt, *J* = 15.0, 7.7, 4.4 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.45 (qd, *J* = 12.1, 4.4 Hz, 2H).

【0125】步驟 4. 中間體 2-4 的合成



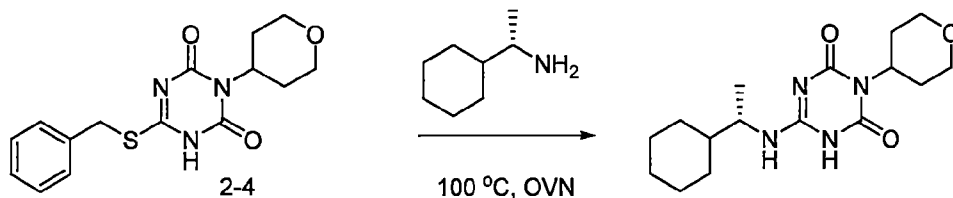
【0126】向中間體 2-3 (4.5 g, 15.3 mmol) 在 DMF (15 mL) 中的溶液加入 CDI (4.8 g, 29.6 mmol, 2.0 eq.) 和 DIEA (3.9 g, 30.2 mmol, 2.0 eq.)。將所得的混合物在 110°C 攪拌 3 小時，直到 TLC 和 LCMS 顯示

反應完成。將反應混合物用反相管柱純化，獲得作為黃色液體的化合物中間體 2-4 (1.0 g, 21.2%)。

ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 320.15.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.89 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.30 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.59 (qd, *J* = 12.4, 4.7 Hz, 2H), 1.40 – 1.33 (m, 2H).

【0127】 步驟 5. 實施例 2 的合成



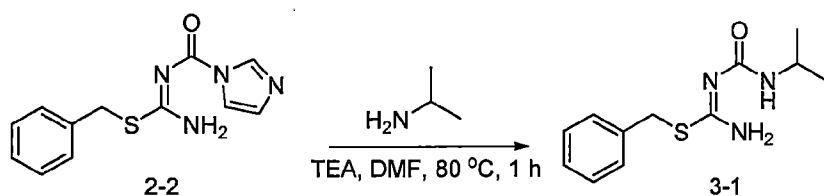
【0128】 將中間體 2-4 (300 mg, 0.94 mmol) 在(S)-1-環己基乙-1-胺 (300 mg, 2.36 mmol) 中的溶液在密封管中在 90°C 攪拌過夜，直到 LCMS 顯示反應完成。將反應混合物用製備型 HPLC 純化，獲得作為白色固體的標題化合物 (45 mg, 14.9%)。

ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 323.23.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.32 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.45 (dd, *J* = 12.6, 4.6 Hz, 1H), 1.76 – 1.56 (m, 5H), 1.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 1.24 – 1.10 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.99 – 0.86 (m, 2H).

【0129】 實施例 3

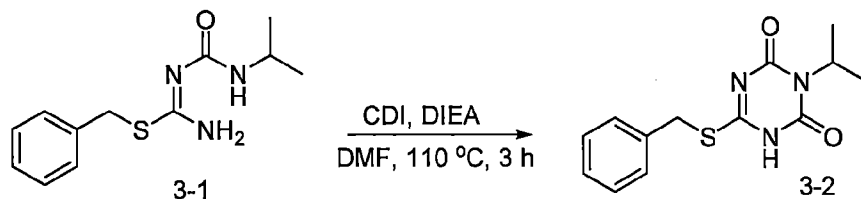
【0130】 步驟 1. 中間體 3-1 的合成



【0131】向中間體 2-2 (3.0 g, 11.5 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的溶液加入丙-2-胺 (1.0 g, 17.3 mmol, 1.5 eq.) 和 Et<sub>3</sub>N (2.3 g, 23.0 mmol, 2.0 eq.)。將所得的混合物在 N<sub>2</sub> 下在 80°C 攪拌 1 小時，直到 TLC 和 LCMS 顯示反應完成。將反應溶液用水稀釋，用 EtOAc 萃取兩次。將有機層用水和鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並真空濃縮。將殘餘物用矽膠管柱 (DCM:MeOH=30:1) 純化，獲得作為黃色固體的中間體 3-1 (800.0 mg, 28.5%)。ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 252.15.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.33 – 7.17 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 3.86 (dq, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)

【0132】步驟 2. 中間體 3-2 的合成

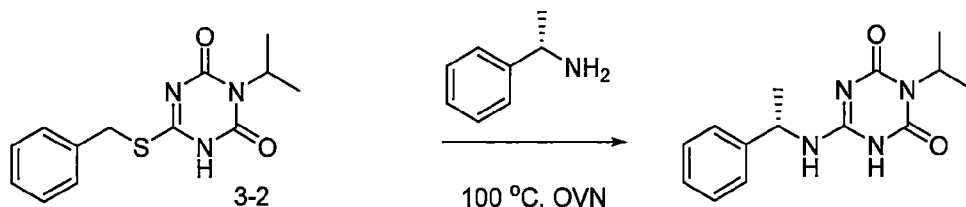


【0133】向中間體 3-1 (800.0 mg, 3.2 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的溶液加入 CDI (1.1 g, 6.4 mmol, 2.0 eq.) 和 DIEA (823.0 g, 6.4 mmol, 2.0 eq.)。將所得的混合物在 110°C 攪拌 3 小時，直到 TLC 和 LCMS 顯示反應完成。將反應混合物用反相管柱純化，獲得作為黃色液體的中間體 3-2 (200.0 mg, 24.3%)。

ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 278.20.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 4.86 (p,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.32 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H).

【0134】 步驟 3. 實施例 3 的合成

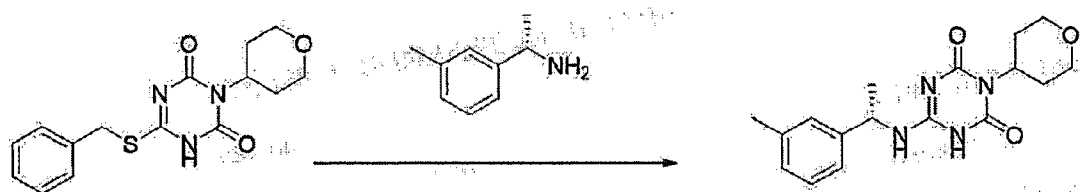


【0135】 將中間體 3-2 (150 mg, 0.541 mmol) 在(S)-1-苯基乙-1-胺 (656 mg, 5.409 mmol) 中的溶液在密封管中在 100°C 攪拌過夜，直到 LCMS 顯示反應完成。將反應混合物用反相管柱 (~40% MeCN, 0.1% 甲酸鹽) 純化，獲得作為白色固體的標題化合物 (5.8 mg, 3.9%)。

ESI-MS ( $\text{EI}^+$ ,  $m/z$ ): 275.25.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.46 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 5.04 (p,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.80 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.42 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.30 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H).

【0136】 實施例 4

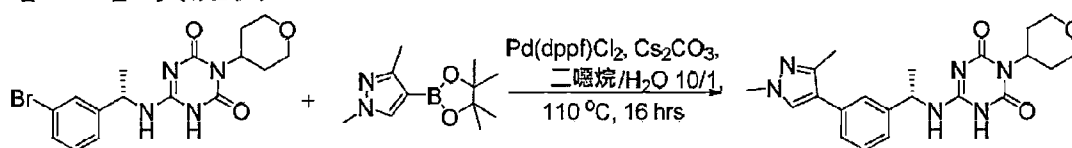


【0137】 將在二噁烷 (5.0 mL) 中的 6-(苄硫基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg, 0.063 mmol) 和(S)-1-(間甲苯基)乙-1-胺 (127 mg, 0.094 mmol) 裝入 20.0 mL 微波管中，加熱至 110 °C。將所得的溶液在真空下濃縮至乾。將粗品藉由製備型 HPLC 純化，獲得標題化合物 (101.4 mg, 產率: 49.0%)。

MS:  $m/z = 331.1$  ( $M+1$ , ESI<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.15 (ddd,  $J = 34.6, 21.0, 7.6$  Hz, 4H), 5.10 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.80 (tt,  $J = 12.2, 4.0$  Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J = 11.4, 3.8$  Hz, 2H), 3.44 (t,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.66 (qd,  $J = 12.4, 4.8$  Hz, 2H), 1.51 (t,  $J = 11.8$  Hz, 5H).

【0138】 實施例 5

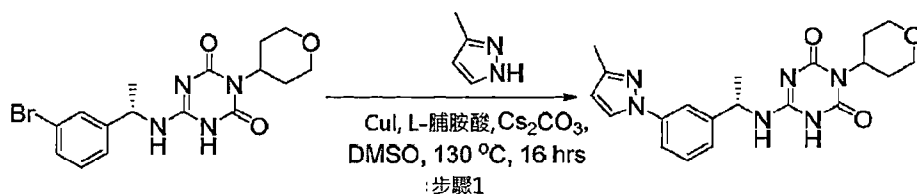


【0139】 向(S)-6-((1-(3-溴苯基)乙基)胺基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg, 0.25 mmol) (按照實施例 4 的合成方法, 由(S)-1-(3-溴苯基)乙-1-胺以類似方式製備) 和 1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶 (83 mg, 0.375 mmol) 在 1,4-二噁烷(5.00 mL) 和 H<sub>2</sub>O(0.5 mL) 中的溶液加入 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0.25 mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (165 mg, 0.5 mmol)。將混合物在 N<sub>2</sub> 下在 110°C 攪拌 16 小時。在真空下除去溶劑。將殘餘物用水 (10 mL) 稀釋並用 DCM (10 mL x 3) 萃取。將合併的有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化, 獲得作為白色固體的標題化合物 (35.7 mg, 34%產率)。

MS:  $m/z = 411.1$  ( $M+1$ , ESI<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.36 (dd,  $J = 13.3, 5.5$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.14 – 5.00 (m, 1H), 4.72 – 4.59 (m, 1H), 3.87 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (d,  $J = 11.9$  Hz, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.39 (d,  $J = 10.6$  Hz, 2H).

## 【0140】 實施例 6

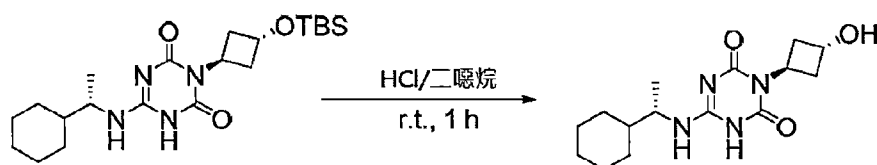


【0141】 向(S)-6-((1-(3-溴苯基)乙基)胺基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg, 0.3 mmol) (按照實施例 4 的合成方法, 由(S)-1-(3-溴苯基)乙-1-胺以類似方式製備) 和 SM1 (42 mg, 0.5 mmol) 的 DMSO (5.00 mL) 溶液中加入 CuI (72 mg, 0.4 mmol)、L-脯胺酸 (43 mg, 0.4 mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (248 mg, 0.8 mmol)。將混合物在 N<sub>2</sub> 下在 130°C 攪拌 16 小時。將混合物過濾, 藉由製備型 HPLC 純化, 獲得作為白色固體的標題化合物 (12.4 mg, 12%產率)。

MS:  $m/z = 397.1$  (M+1, ESI<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 11.6, 3.8 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.74 – 2.55 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.55 (dd, J = 18.3, 9.5 Hz, 5H).

## 【0142】 實施例 7



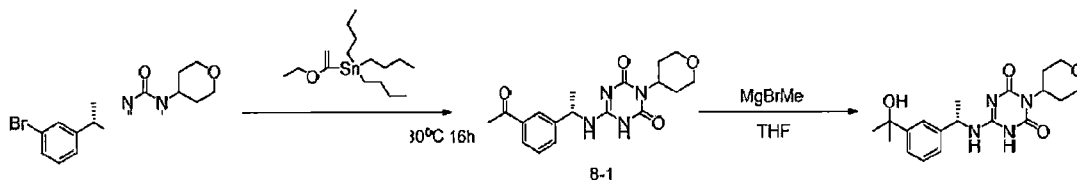
【0143】 將 3-((1r,3S)-3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丁基)-6-(((S)-1-環己基乙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮 (110 mg, 0.26 mmol) (按照實施例 2 和 4 的合成方法, 由(1r,3r)-3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丁-1-胺和(S)-1-環己基乙-1-胺以類似方式製備) 在 HCl/二

噁烷 (2 mL, 1.0 N, 2.0 mmol) 的溶液在室溫攪拌 3 小時。將溶液藉由製備型 HPLC 純化，獲得作為白色固體的標題化合物 (5.0 mg, 6% 產率)。

MS:  $m/z = 309$  (M+H, ESI<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  5.50 – 5.39 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.06 (ddd,  $J = 15.0, 10.5, 7.6$  Hz, 2H), 2.23 (ddd,  $J = 13.5, 7.3, 1.9$  Hz, 2H), 1.87 – 1.60 (m, 6H), 1.41 (s, 1H), 1.31 – 1.18 (m, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.10 – 0.89 (m, 3H).

#### 【0144】實施例 8

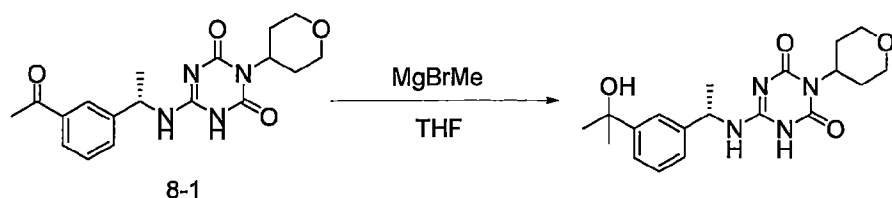


#### 【0145】步驟 1. 中間體 8-1 的合成

【0146】向(S)-6-((1-(3-溴苯基)乙基)胺基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮 (300 mg, 0.8 mmol) (按照實施例 4 的合成方法, 由(S)-1-(3-溴苯基)乙-1-胺以類似方式製備)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (551 mg, 1.5 mmol) 的 1,4-二噁烷 (20.00 mL) 溶液中加入 Pd(pph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (175 mg, 0.2 mmol), 將所得混合物在 80°C 攪拌 16 小時。將混合物過濾並濃縮。將殘餘物溶解在 1N HCl (1 mL) 和 THF (3 mL) 中, 在室溫攪拌 1 小時。將混合物濃縮並藉由快速色譜法 (SiO<sub>2</sub>, 10/1 DCM/MeOH) 純化, 獲得作為黃色油狀物的中間體 8-1 (110 mg, 42% 產率)。

MS:  $m/z = 359.1$  (M+1, ESI<sup>+</sup>).

#### 【0147】步驟 2. 實施例 8 的合成



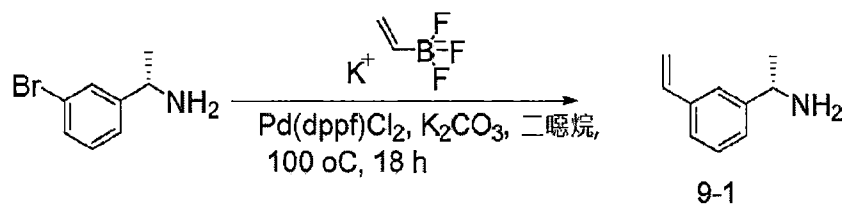
【0148】將中間體 8-1 (100 mg, 0.3 mmol) 的 THF (3.00 mL) 溶液在 0°C 攪拌，加入 MgBrMe (1.1 mL)。將混合物在 0°C 攪拌 3 小時。將混合物用 H<sub>2</sub>O (1 mL) 淬滅並濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，獲得作為白色固體的標題化合物 (12.4 mg, 12% 產率)。

MS:  $m/z = 357.2$  ( $M+1$ , ESI<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.50 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.15 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.79 (ddd,  $J = 16.0, 8.1, 3.9$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 11.3, 4.1$  Hz, 2H), 3.44 (t,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 2.63 (dt,  $J = 12.6, 5.5$  Hz, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 11H).

【0149】實施例 9

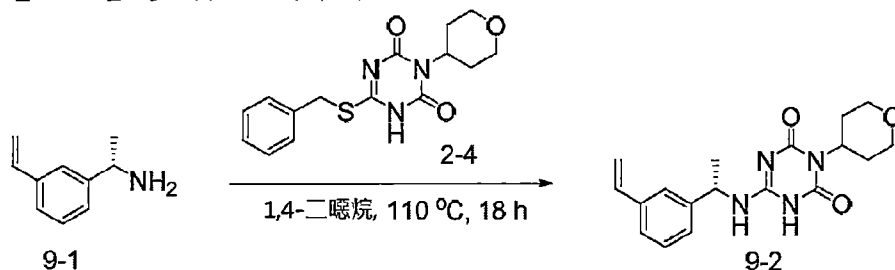
【0150】步驟 1. 中間體 9-1 的合成



【0151】向(S)-1-(3-溴苯基)乙-1-胺 (1.5 g, 7.5 mmol) 和乙烯基三氟硼酸鉀 (2.0 g, 15.1 mmol) 在 1,4-二噁烷 (20.00 mL) 和 H<sub>2</sub>O (2 mL) 中的溶液加入 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.1 g, 1.5 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.1 g, 22.6 mmol)。將混合物在 N<sub>2</sub> 下在 110°C 攪拌 2.0 小時。將殘餘物用水 (20 mL) 稀釋，用 DCM (20 mL x 3) 萃取。將有機層合併，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速色譜法 (SiO<sub>2</sub>, 10/1 DCM/MeOH) 純化，獲得作為

黃色油狀物的中間體 9-1 (830 mg, 75%產率)。MS:  $m/z = 148.1$  (M+1, ESI<sup>+</sup>).

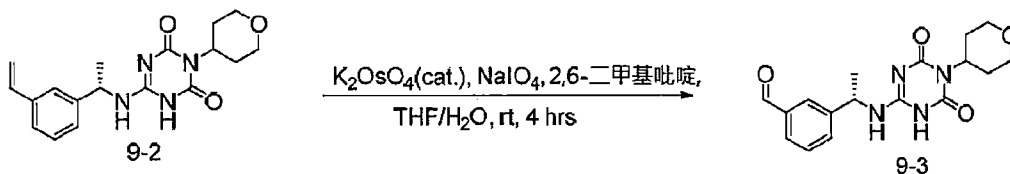
**【0152】** 步驟 2. 中間體 9-2 的合成



**【0153】** 將中間體 9-1 (800 mg, 7.5 mmol) 和中間體 2-4 (1.4 g, 15.1 mmol) 在 1,4-二噁烷 (20.00 mL) 中的溶液在 110°C 攪拌 16.0 小時。將殘餘物真空濃縮並藉由快速色譜法 (SiO<sub>2</sub>, 1/1 PE/EA) 純化, 獲得作為黃色油狀物的中間體 9-2 (1.2 g, 69%產率)。

MS:  $m/z = 148.1$  (M+1, ESI<sup>+</sup>).

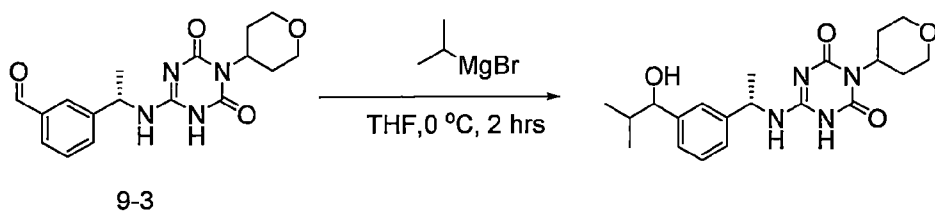
**【0154】** 步驟 3. 中間體 9-3 的合成



**【0155】** 向中間體 9-2 (1.1 g, 3.2 mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (344 mg, 3.2 mmol) 在 THF (20.00 mL) 和 H<sub>2</sub>O (4.00 mL) 中的溶液中加入 NaIO<sub>4</sub> (2.75 g, 12.8 mmol) 和 K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (118 mg, 0.3 mmol), 將所得的混合物在 25°C 攪拌 4.0 小時。將混合物過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速色譜法 (SiO<sub>2</sub>, 10/1 DCM/MeOH) 純化, 獲得作為黃色油狀物的中間體 9-3 (600 mg, 55%產率)。

MS:  $m/z = 148.1$  (M+1, ESI<sup>+</sup>).

**【0156】** 步驟 4. 實施例 9 的合成

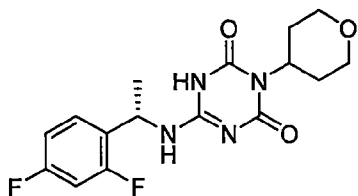


【0157】 在 0°C 攪拌中間體 9-3 (80 mg, 0.2 mmol) 在 THF (3.00 mL) 中的混合物，加入異丙基溴化鎂 (0.9 mL)，將所的混合物在 0°C 攪拌 3.0 小時。將混合物用 H<sub>2</sub>O (1 mL) 淬滅並濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，獲得作為白色固體的標題化合物 (18.3 mg, 22% 產率)。

MS:  $m/z = 389.2$  ( $M+1$ , ESI<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.39 – 7.10 (m, 4H), 5.15 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.79 (ddd,  $J = 12.1, 8.2, 4.2$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 6.9, 2.7$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 11.4, 4.3$  Hz, 2H), 3.44 (t,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.65 (qd,  $J = 12.3, 4.6$  Hz, 2H), 1.90 (dq,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 1H), 1.67 – 1.36 (m, 5H), 0.96 (dd,  $J = 6.7, 3.9$  Hz, 3H), 0.76 (dd,  $J = 6.8, 1.4$  Hz, 3H).

【0158】 實施例 10



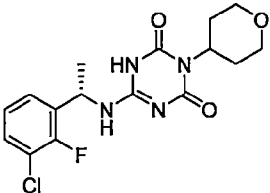
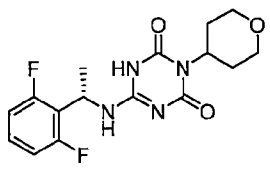
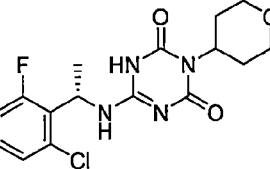
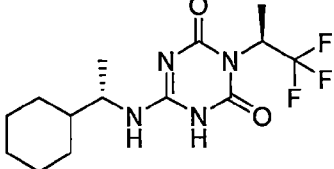
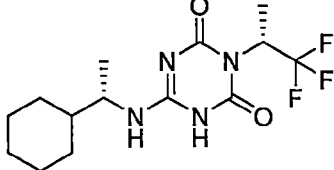
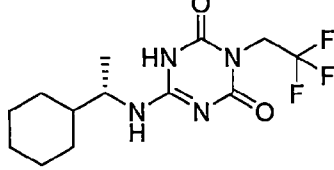
【0159】 以與實施例 4 相同的方式由(S)-1-(2,4-二氟苯基)乙-1-胺製備實施例 10。

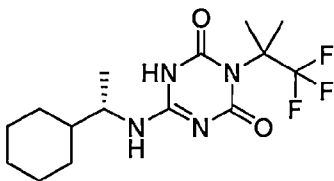
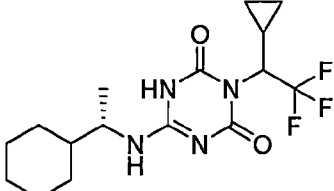
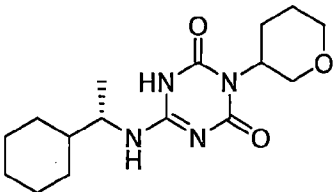
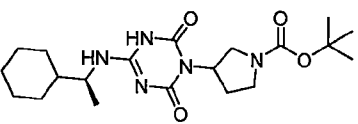
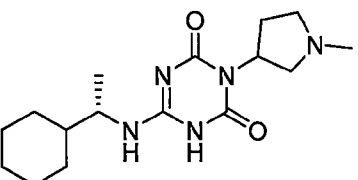
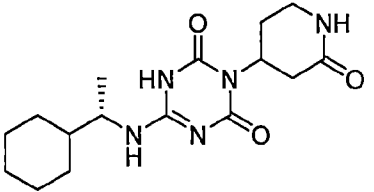
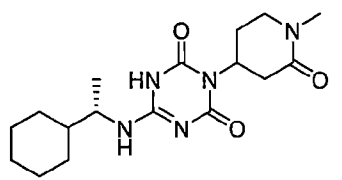
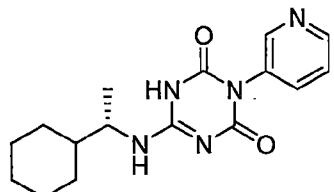
MS:  $m/z = 353.4$  ( $M+1$ , ESI<sup>+</sup>).

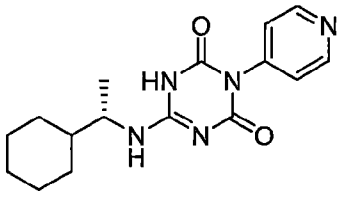
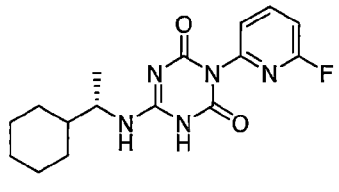
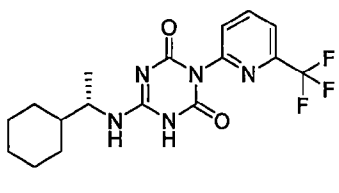
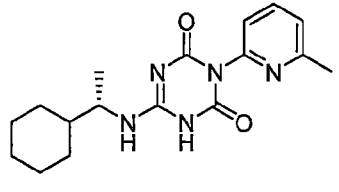
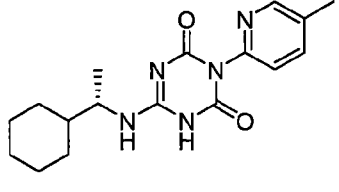
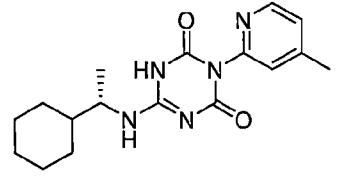
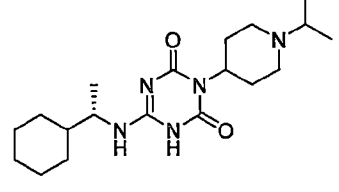
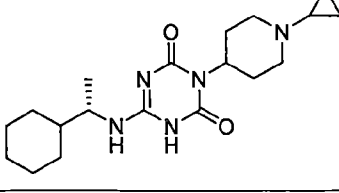
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7.51 – 7.32 (m, 1H), 6.95 (ddt,  $J = 13.8, 8.4, 2.6$  Hz, 2H), 5.33 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.79 (tt,  $J = 12.2, 4.0$  Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J = 11.6, 3.8$  Hz, 2H), 3.44 (t,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 1.52 (t,  $J = 5.8$  Hz, 5H).

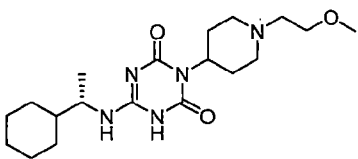
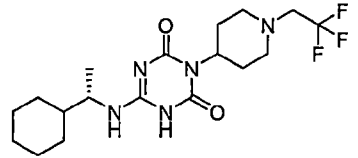
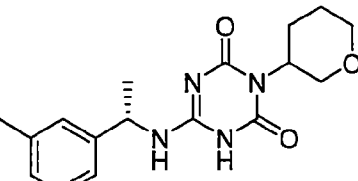
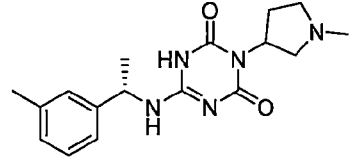
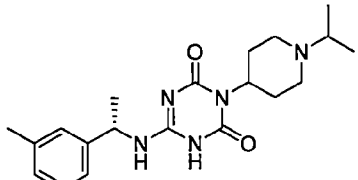
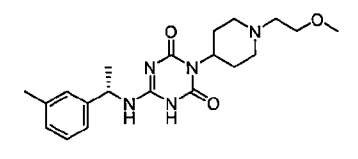
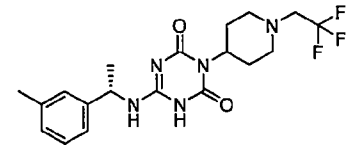
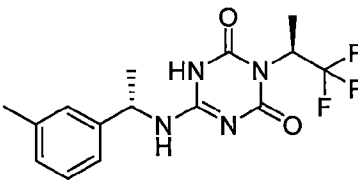
【0160】 類似地，按照上述程序製備下表（表 1）中的化合物。

【0161】 表 1

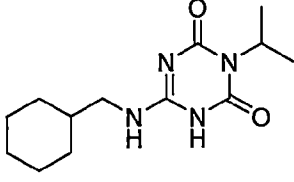
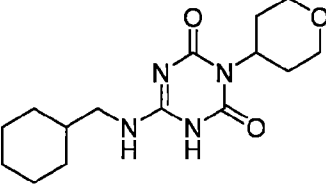
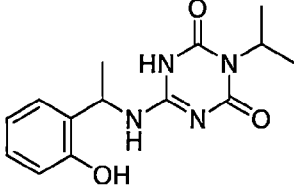
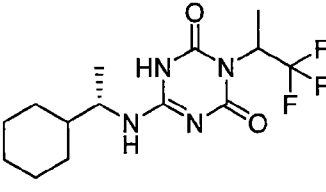
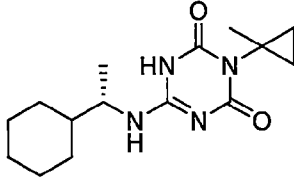
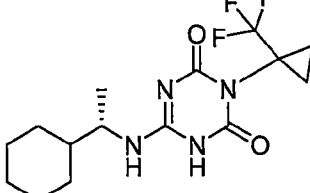
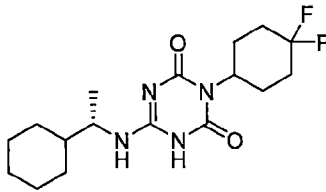
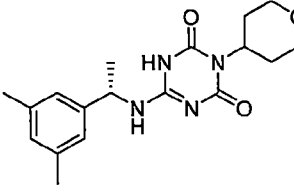
實施例 編號	結構	參考合成程序	ESI (M+1)
11		一般程序 B 實施例 2	369.1
12		一般程序 B 實施例 2	353.1
13		一般程序 B 實施例 2	369.1
14		一般程序 B 實施例 2	335.2
15		一般程序 B 實施例 2	335.3
16		一般程序 B 實施例 2	321.3

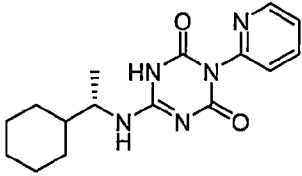
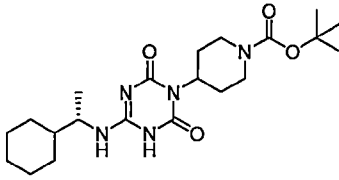
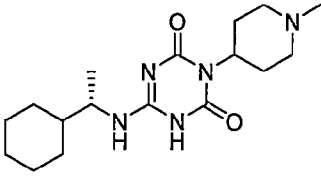
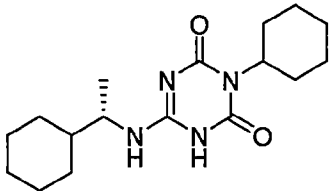
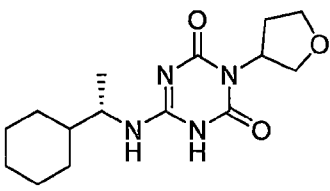
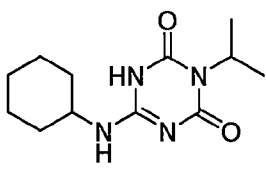
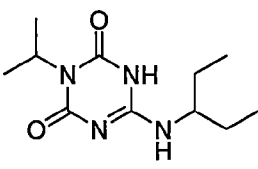
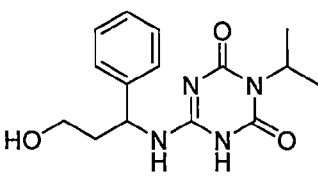
17		一般程序 B 實施例 2	349.4
18		一般程序 B 實施例 2	361.4
19		一般程序 B 實施例 2	323.2
20		一般程序 B 實施例 2	408.5
21		一般程序 B 實施例 2	322.4
22		一般程序 B 實施例 2	336.4
23		一般程序 B 實施例 2	350.2
24		一般程序 A 實施例 2	316.4

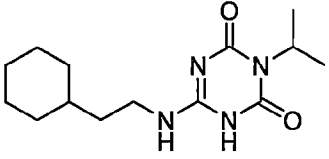
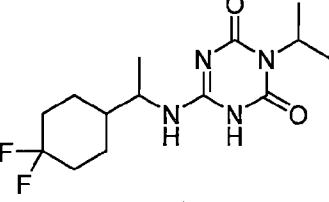
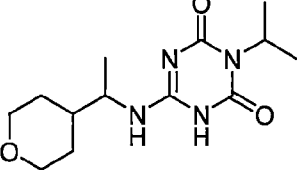
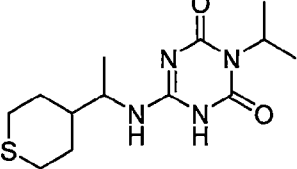
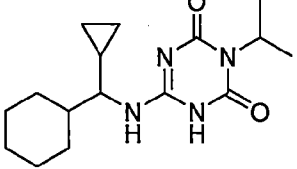
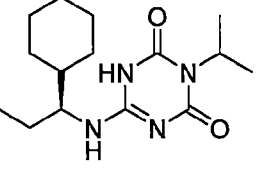
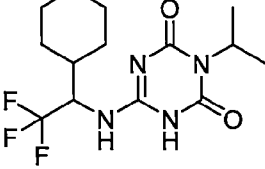
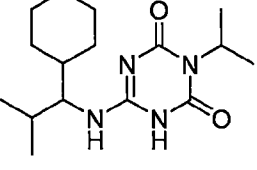
25		一般程序 A 實施例 2	316.4
26		一般程序 A 實施例 2	334.2
27		一般程序 A 實施例 2	384.2
28		一般程序 A 實施例 2	330.2
29		一般程序 A 實施例 2	330.2
30		一般程序 A 實施例 2	330.4
31		一般程序 B 實施例 2	364.5
32		一般程序 B 實施例 2	362.5

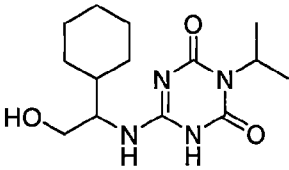
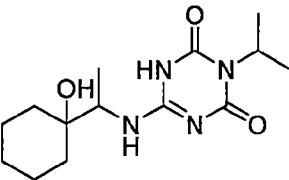
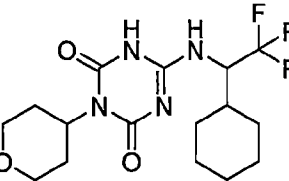
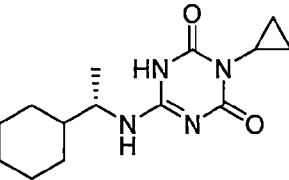
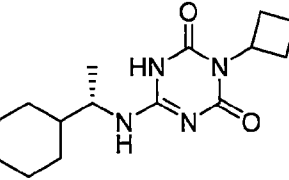
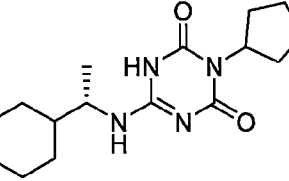
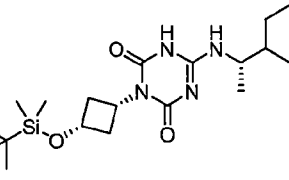
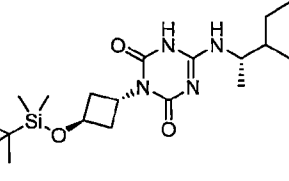
33		一般程序 B 實施例 2	380.5
34		一般程序 B 實施例 2	404.5
35		一般程序 B 實施例 2	331.4
36		一般程序 B 實施例 2	330.2
37		一般程序 B 實施例 2	372.5
38		一般程序 B 實施例 2	388.5
39		一般程序 B 實施例 2	412.4
40		一般程序 B 實施例 2	343.1

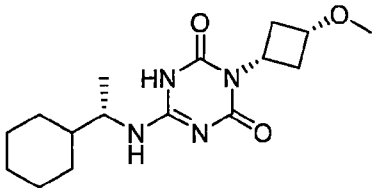
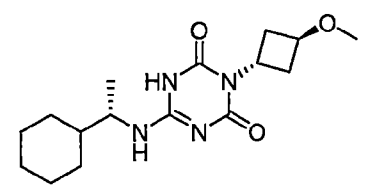
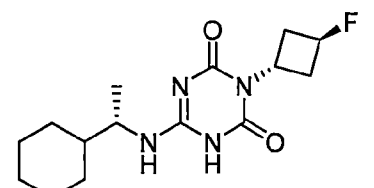
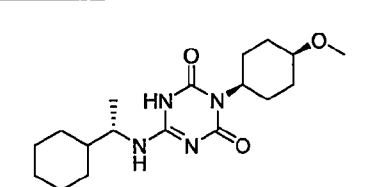
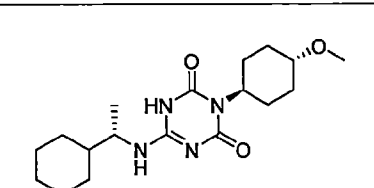
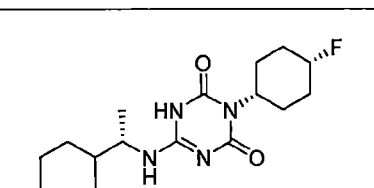
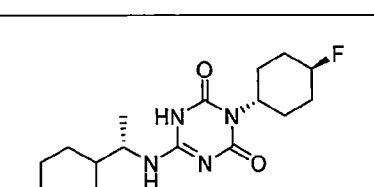
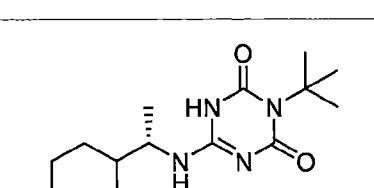
41		一般程序 B 實施例 2	343.3
42		一般程序 B 實施例 2	329.3
43		一般程序 B 實施例 2	375.2
44		一般程序 B 實施例 2	291.3
45		一般程序 B 實施例 2	281.4
46		一般程序 B 實施例 2	317.4
47		一般程序 B 實施例 2	333.4
48		一般程序 B 實施例 2	347.2

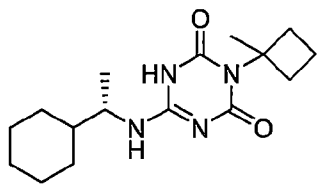
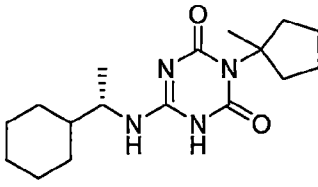
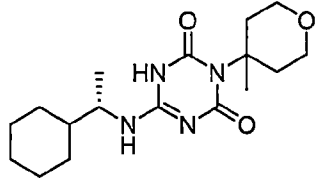
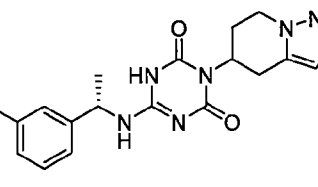
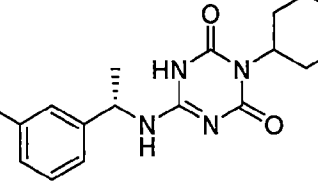
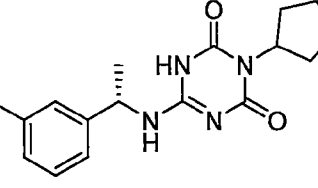
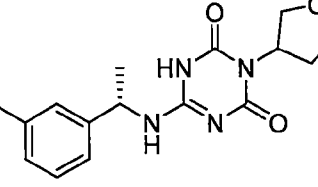
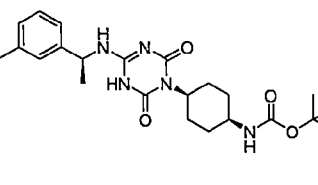
49		一般程序 B 實施例 2	267.4
50		一般程序 B 實施例 2	309.4
51		一般程序 B 實施例 2	291.3
52		一般程序 B 實施例 2	335.3
53		一般程序 B 實施例 2	293.4
54		一般程序 B 實施例 2	347.4
55		一般程序 B 實施例 2	357.4
56		一般程序 B 實施例 2	345.2

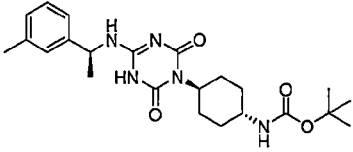
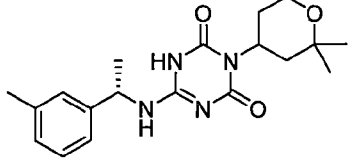
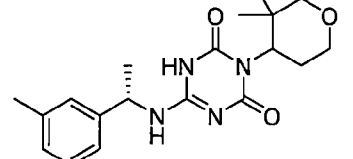
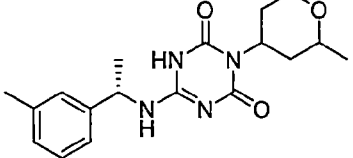
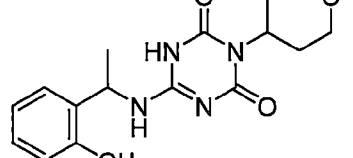
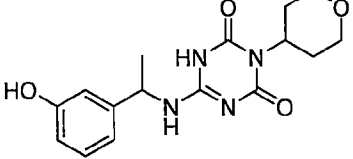
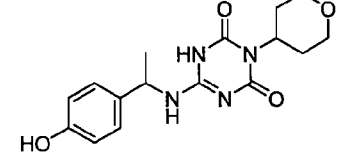
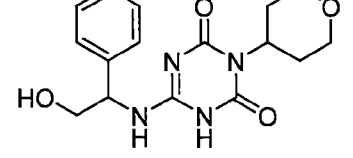
57		一般程序 A 實施例 1	316.4
58		一般程序 B 實施例 2	422.5
59		一般程序 B 實施例 2	336.5
60		一般程序 B 實施例 2	321.4
61		一般程序 B 實施例 2	309.4
62		一般程序 B 實施例 2	253.3
63		一般程序 B 實施例 2	241.3
64		一般程序 B 實施例 2	305.2

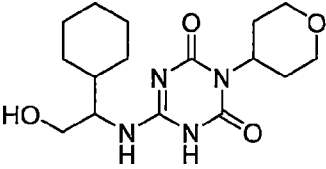
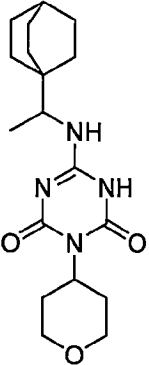
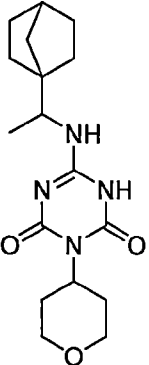
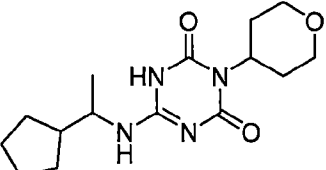
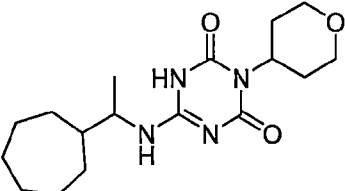
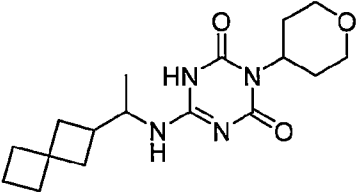
65		一般程序 B 實施例 2	281.4
66		一般程序 B 實施例 2	317.4
67		一般程序 B 實施例 2	283.3
68		一般程序 B 實施例 2	299.4
69		一般程序 B 實施例 2	307.4
70		一般程序 B 實施例 2	295.4
71		一般程序 B 實施例 2	333.2
72		一般程序 B 實施例 2	309.4

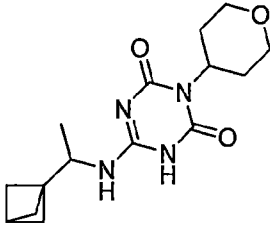
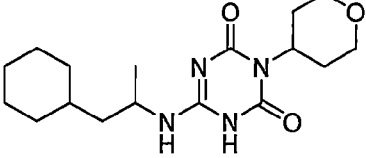
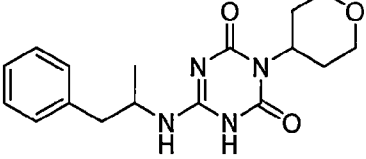
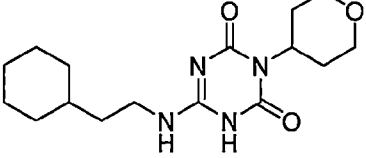
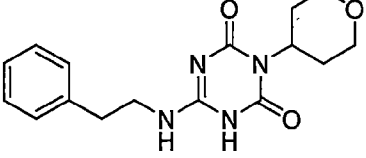
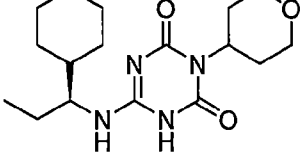
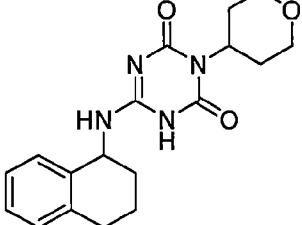
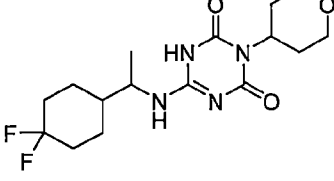
73		一般程序 B 實施例 2	297.4
74		一般程序 B 實施例 2	297.4
75		一般程序 B 實施例 2	377.4
76		一般程序 B 實施例 2	279.2
77		一般程序 B 實施例 2	293.2
78		一般程序 B 實施例 2	307.4
79		一般程序 B 實施例 2	423.7
80		一般程序 B 實施例 2	423.7

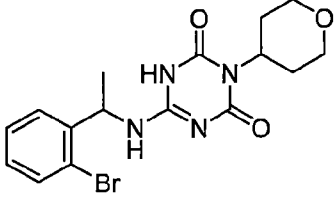
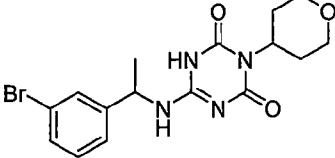
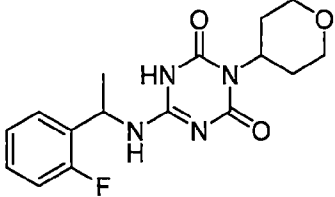
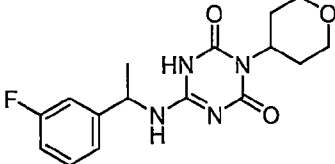
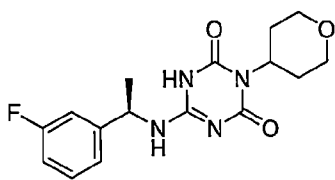
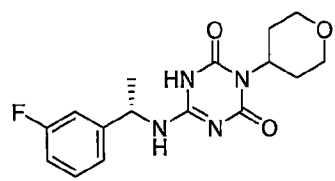
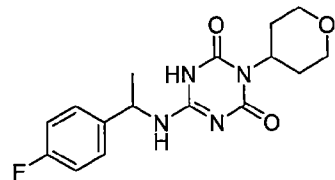
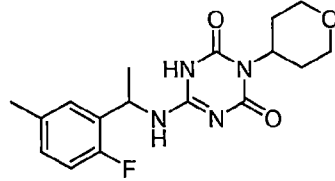
81		一般程序 B 實施例 2	323.4
82		一般程序 B 實施例 2	323.4
83		一般程序 B 實施例 2	311.4
84		一般程序 B 實施例 2	351.5
85		一般程序 B 實施例 2	351.5
86		一般程序 B 實施例 2	339.4
87		一般程序 B 實施例 2	339.4
88		一般程序 B 實施例 2	295.4

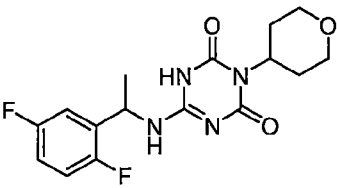
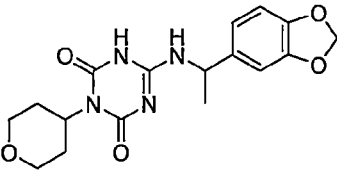
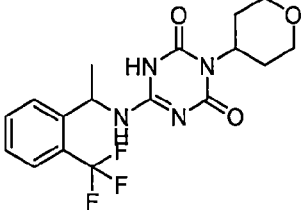
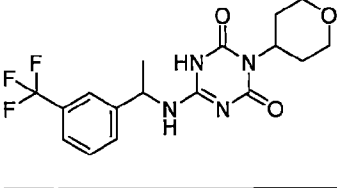
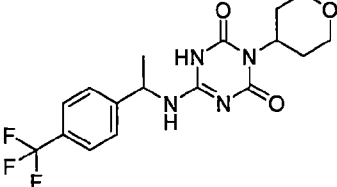
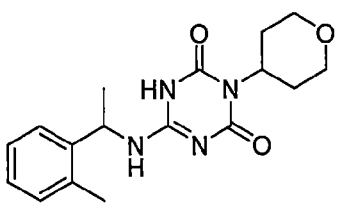
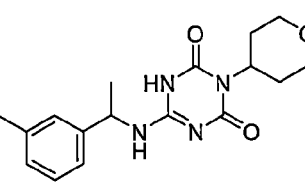
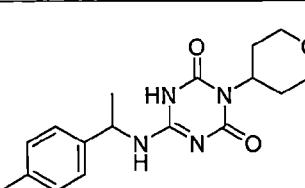
89		一般程序 B 實施例 2	307.4
90		一般程序 B 實施例 2	321.4
91		一般程序 B 實施例 2	337.4
92		一般程序 B 實施例 2	367.2
93		一般程序 B 實施例 2	329.2
94		一般程序 B 實施例 2	315.4
95		一般程序 B 實施例 2	317.2
96		一般程序 B 實施例 2	444.6

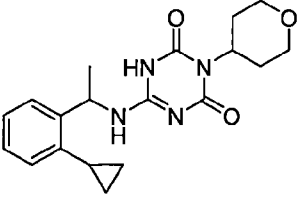
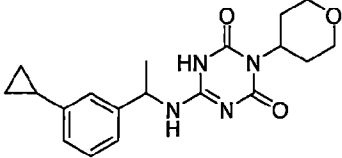
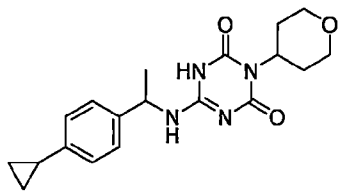
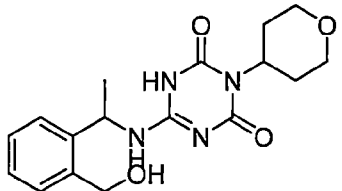
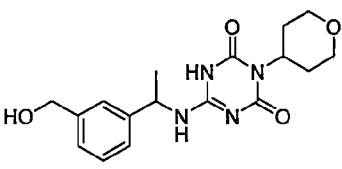
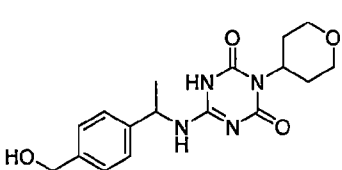
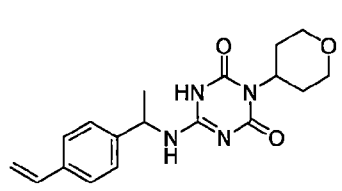
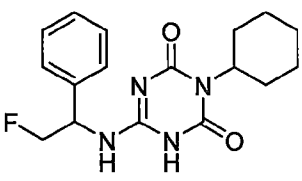
97		一般程序 B 實施例 2	444.6
98		一般程序 B 實施例 2	359.2
99		一般程序 B 實施例 2	359.2
100		一般程序 B 實施例 2	345.2
101		一般程序 B 實施例 2	333.4
102		一般程序 B 實施例 2	333.4
103		一般程序 B 實施例 2	333.4
104		一般程序 B 實施例 2	333.2

105		一般程序 B 實施例 2	339.4
106		一般程序 B 實施例 2	349.5
107		一般程序 B 實施例 2	335.4
108		一般程序 B 實施例 2	309.4
109		一般程序 B 實施例 2	337.4
110		一般程序 B 實施例 2	335.4

111		一般程序 B 實施例 2	307.4
112		一般程序 B 實施例 2	337.4
113		一般程序 B 實施例 2	331.4
114		一般程序 B 實施例 2	323.4
115		一般程序 B 實施例 2	317.4
116		一般程序 B 實施例 2	337.2
117		一般程序 B 實施例 2	343.2
118		一般程序 B 實施例 2	359.4

119		一般程序 B 實施例 2	395.1
120		一般程序 B 實施例 2	395.3
121		一般程序 B 實施例 2	335.4
122		一般程序 B 實施例 2	335.1
123		一般程序 B 實施例 2	335.4
124		一般程序 B 實施例 2	335.4
125		一般程序 B 實施例 2	335.1
126		一般程序 B 實施例 2	349.4

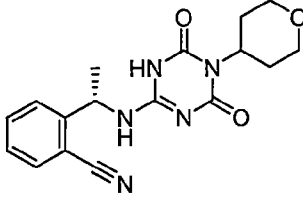
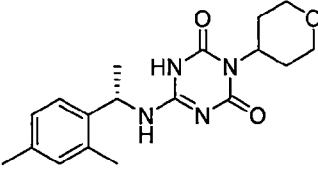
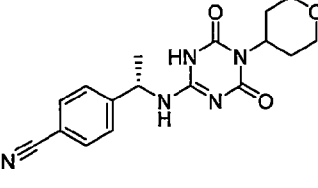
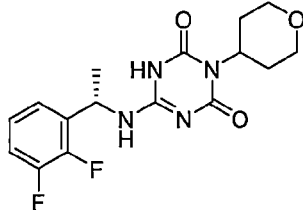
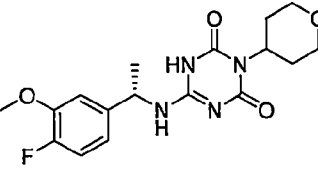
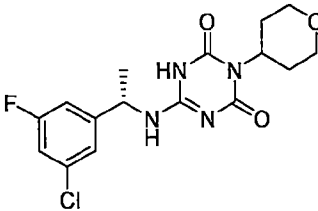
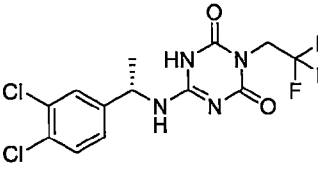
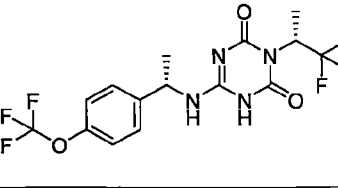
127		一般程序 B 實施例 2	353.3
128		一般程序 B 實施例 2	361.4
129		一般程序 B 實施例 2	385.4
130		一般程序 B 實施例 2	385.4
131		一般程序 B 實施例 2	385.1
132		一般程序 B 實施例 2	331.4
133		一般程序 B 實施例 2	331.4
134		一般程序 B 實施例 2	331.4

135		一般程序 B 實施例 2	357.4
136		一般程序 B 實施例 2	357.4
137		一般程序 B 實施例 2	357.4
138		一般程序 B 實施例 2	347.2
139		一般程序 B 實施例 2	347.4
140		一般程序 B 實施例 2	347.4
141		一般程序 B 實施例 2	343.4
142		一般程序 B 實施例 2	333.4

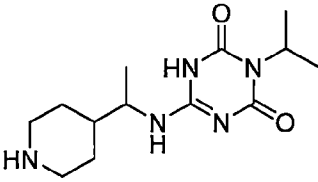
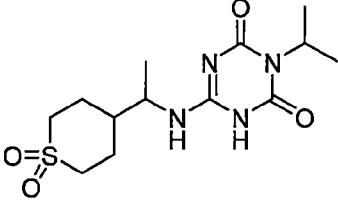
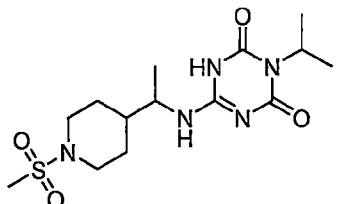
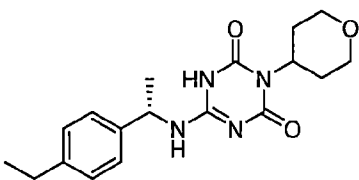
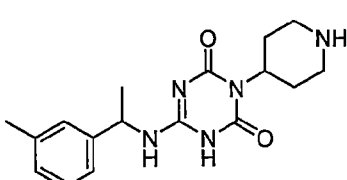
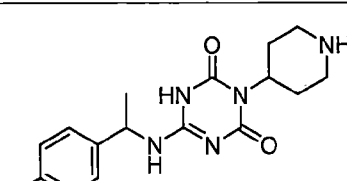
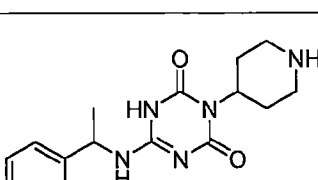
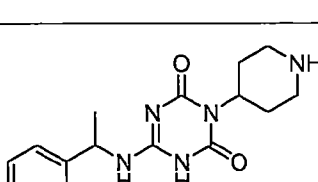
143		一般程序 B 實施例 2	353.3
144		一般程序 B 實施例 2	484.2
145		一般程序 B 實施例 2	484.5
146		一般程序 B 實施例 2	430.5
147		一般程序 B 實施例 2	430.2
148		一般程序 B 實施例 2	397.4
149		一般程序 B 實施例 2	329.4
150		一般程序 B 實施例 2	347.4

151		一般程序 B 實施例 2	385.1
152		一般程序 B 實施例 2	401.4
153		一般程序 B 實施例 2	345.2
154		一般程序 B 實施例 2	351.1
155		一般程序 B 實施例 2	377.4
156		一般程序 B 實施例 2	349.4
157		一般程序 B 實施例 2	367.2
158		一般程序 B 實施例 2	413.1

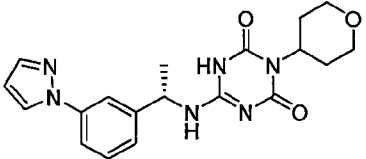
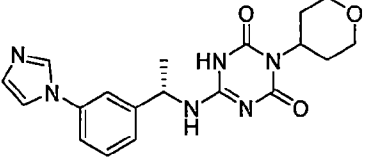
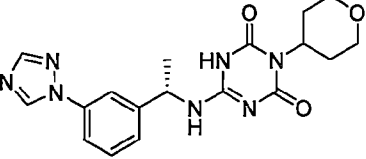
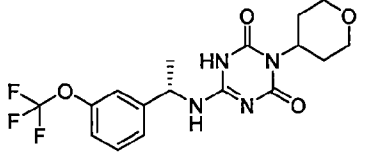
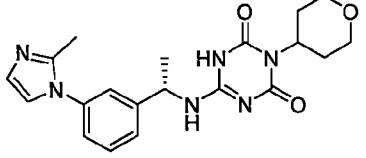
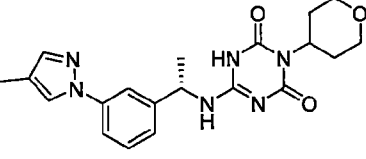
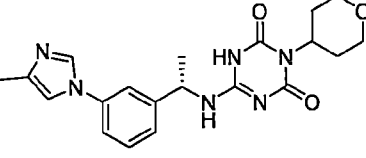
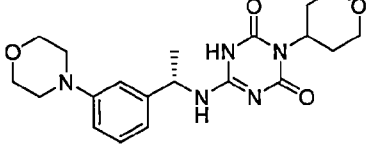
159		一般程序 B 實施例 2	351.1
160		一般程序 B 實施例 2	373.2
161		一般程序 B 實施例 2	349.4
162		一般程序 B 實施例 2	369.8
163		一般程序 B 實施例 2	386.3
164		一般程序 B 實施例 2	353.1
165		一般程序 B 實施例 2	385.1
166		一般程序 B 實施例 2	369.1

167		一般程序 B 實施例 2	342.2
168		一般程序 B 實施例 2	345.2
169		一般程序 B 實施例 2	342.2
170		一般程序 B 實施例 2	353.1
171		一般程序 B 實施例 2	365.2
172		一般程序 B 實施例 2	369.1
173		一般程序 B 實施例 2	384.2
174		一般程序 B 實施例 2	413.1

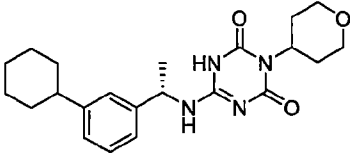
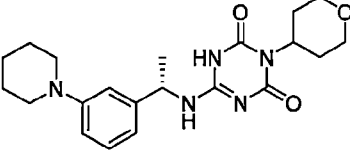
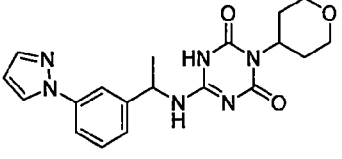
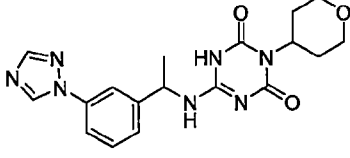
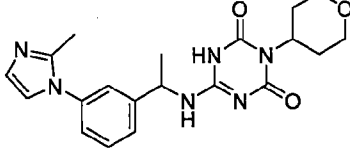
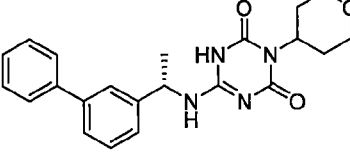
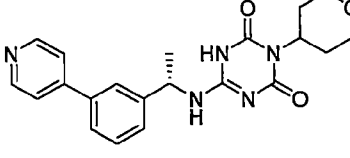
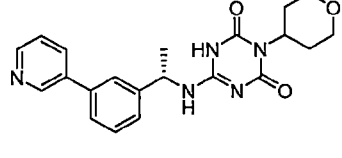
175		一般程序 B 實施例 2	413.1
176		一般程序 B 實施例 2	399.1
177		一般程序 B 實施例 2	359.1
178		一般程序 B 實施例 2	347.1
179		一般程序 B 實施例 2	347.1
180		一般程序 B 實施例 2	333.1
181		一般程序 B 實施例 2	293.1
182		一般程序 B	324.4

183		一般程序 B、C	282.4
184		一般程序 B	331.4
185		一般程序 B、C	360.5
186		一般程序 B 實施例 2	345.2
187		一般程序 B、C	330.2
188		一般程序 B、C	334.4
189		一般程序 B、C	330.4
190		一般程序 B、C	334.4

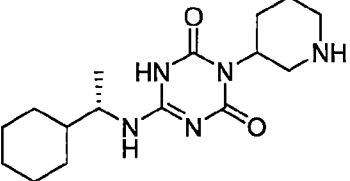
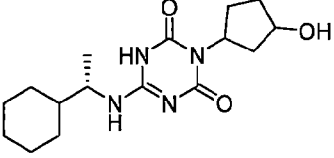
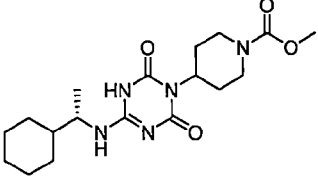
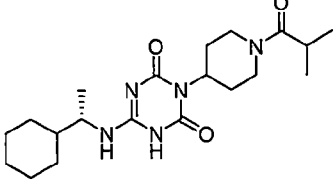
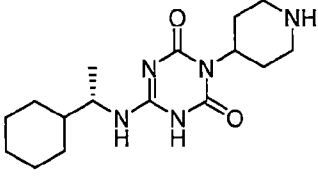
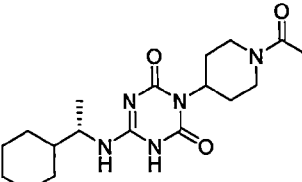
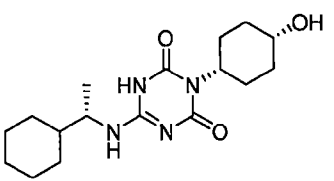
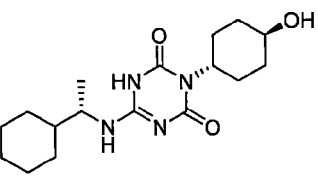
191		一般程序 B、C	334.4
192		一般程序 B、C	384.4
193		一般程序 B、C	384.2
194		一般程序 B、C	330.2
195		一般程序 B、C	384.4
196		一般程序 B 實施例 2	453.4
197		一般程序 B、E	411.2
198		一般程序 B、E	412.2

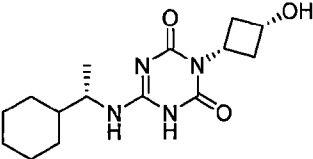
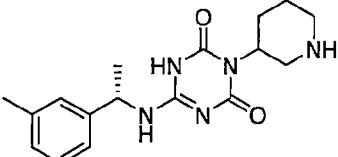
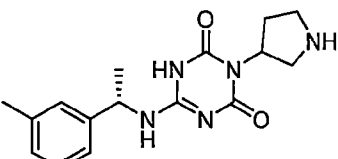
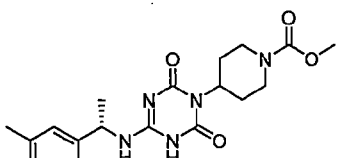
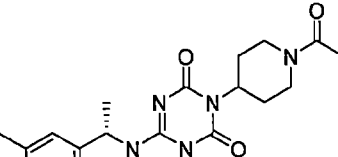
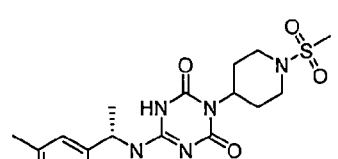
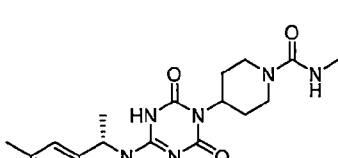
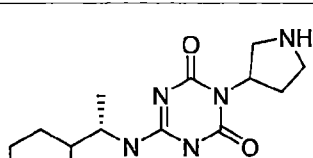
199		一般程序 B、F	383.4
200		一般程序 B、F	383.2
201		一般程序 B、F	384.2
202		一般程序 B 實施例 2	401.1
203		一般程序 B、F	397.5
204		一般程序 B、F	397.2
205		一般程序 B、F	397.2
206		一般程序 B、F	402.2



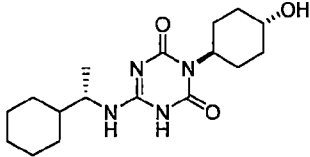
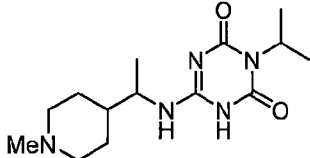
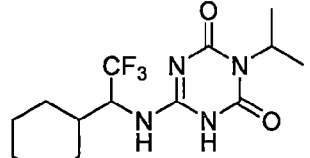
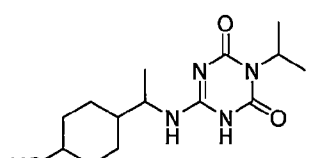
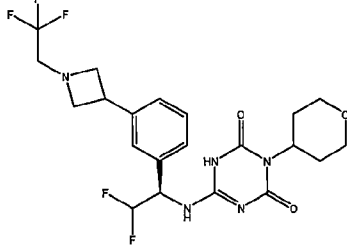
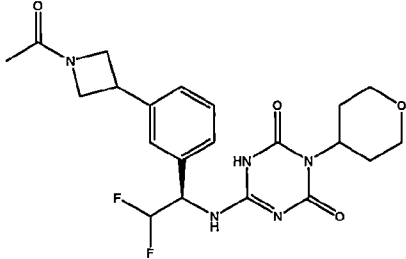
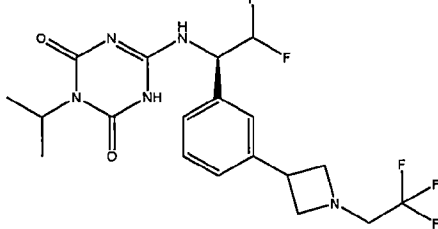
215		一般程序 B、 E、G	399.2
216		一般程序 B、F	400.2
217		一般程序 B、F	383.4
218		一般程序 B、F	384.4
219		一般程序 B、F	397.5
220		一般程序 B、E	393.2
221		一般程序 B、E	394.2
222		一般程序 B、E	394.2

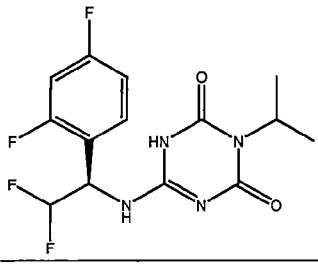
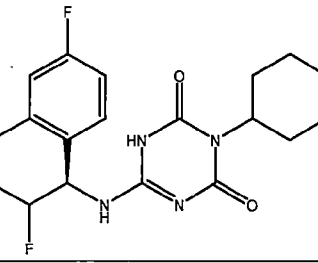
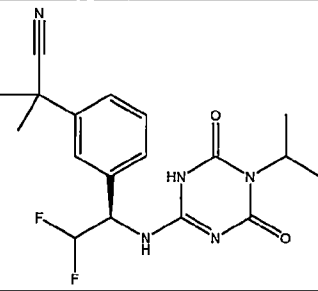
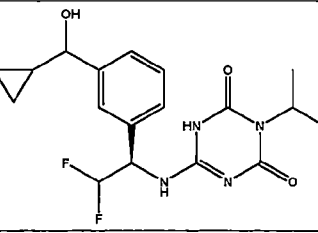
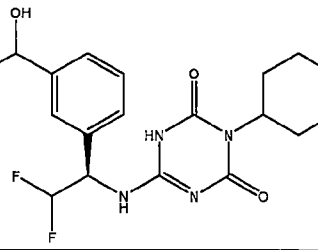
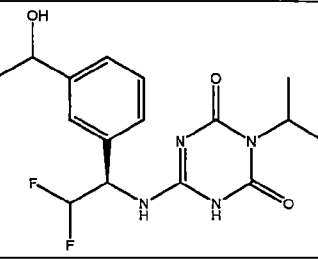
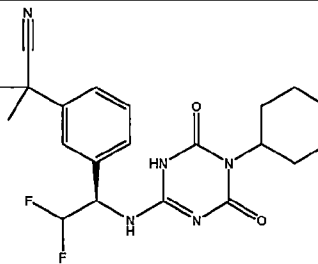
223		一般程序 B、E	395.2
224		一般程序 B、E	411.2
225		一般程序 B、E	407.5
226		一般程序 B、E	411.2
227		一般程序 B、E	383.2
228		一般程序 B、E	383.2
229		一般程序 B、E	397.2
230		一般程序 B、E	397.2

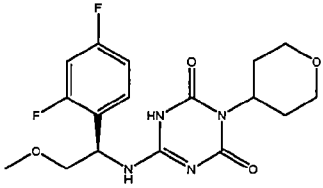
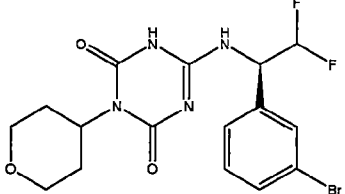
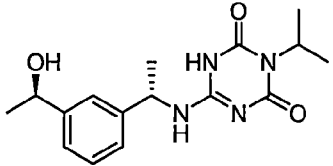
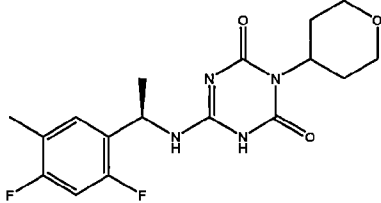
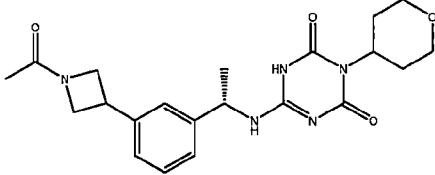
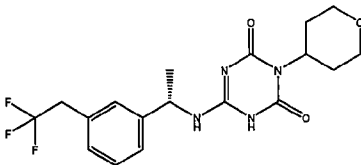
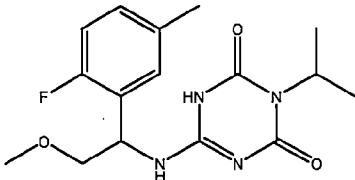
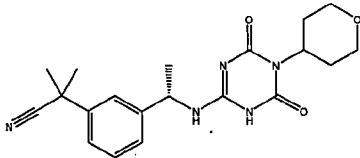
231		一般程序 B、C	322.2
232		一般程序 B、D	323.4
233		一般程序 B、C	380.2
234		一般程序 B、C	392.5
235		一般程序 B、C	322.4
236		一般程序 B、C	364.5
237		一般程序 B、D	337.4
238		一般程序 B、D	337.4

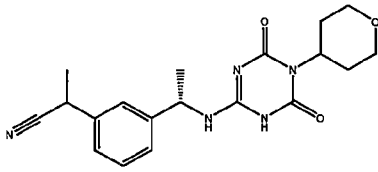
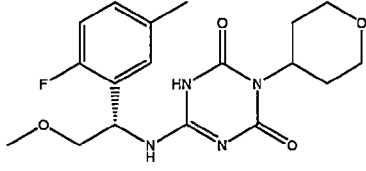
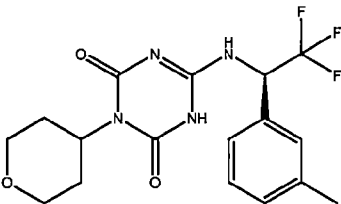
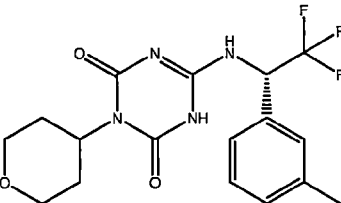
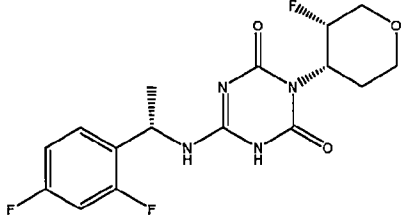
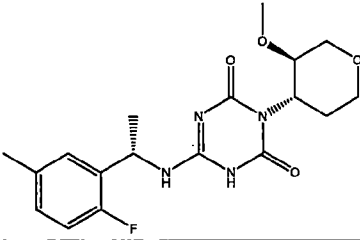
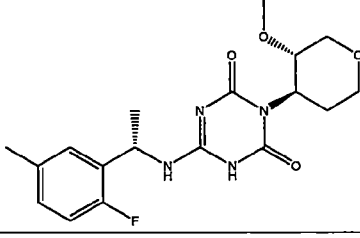
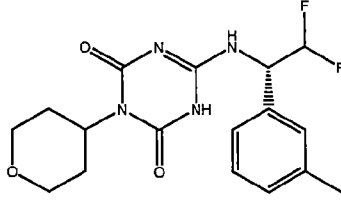
239		一般程序 B、D	309.0
240		一般程序 B、C	330.4
241		一般程序 B、C	316.2
242		一般程序 B、C	388.4
243		一般程序 B、C	372.4
244		一般程序 B、C	408.5
245		一般程序 B、C	387.5
246		一般程序 B、C	308.4

247		一般程序 B 實施例 2	375.2
248		一般程序 B 實施例 9	361.2
249		一般程序 B 實施例 2	395.1
250		一般程序 B 實施例 9	387.2
251		一般程序 B 實施例 2	351.1
252		一般程序 B 實施例 2	385.4
253		一般程序 B 實施例 2	281.4
254		一般程序 B、D 實施例 2	337.4

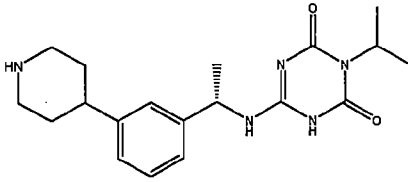
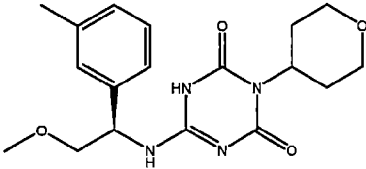
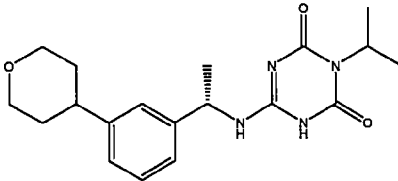
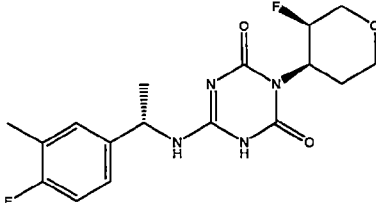
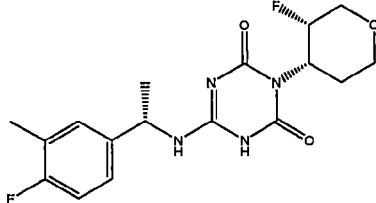
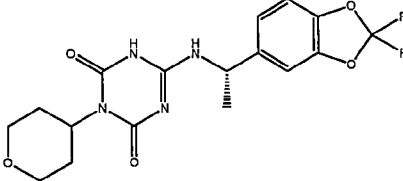
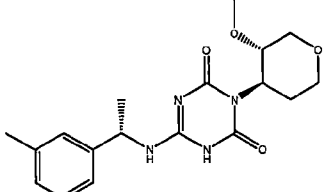
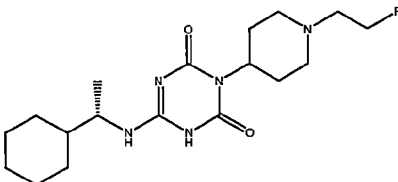
255		一般程序 B 實施例 2	337.4
256		一般程序 B 實施例 2	296.2
257		一般程序 B 實施例 2	335.2
258		一般程序 B 實施例 2	297.2
259		一般程序 B 實施例 2	490.2
260		一般程序 B 實施例 2	450.2
261		一般程序 B、C	448.2

262		一般程序 B、C	347.1
263		一般程序 B 實施例 2	389.1
264		一般程序 B、C	378.2
265		一般程序 B、C	381.2
266		一般程序 B 實施例 2	397.2
267		一般程序 B、C	355.2
268		一般程序 B 實施例 2	420.2

269		一般程序 B 實施例 2	383.2
270		一般程序 B 實施例 2	431.1
271		一般程序 B、C	319.2
272		一般程序 B 實施例 2	367.2
273		一般程序 B 實施例 2	414.2
274		一般程序 B 實施例 2	399.2
275		一般程序 B、C	337.2
276		一般程序 B 實施例 2	384.2

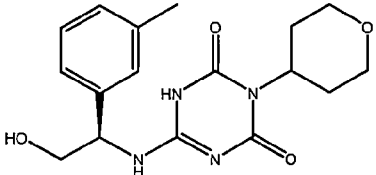
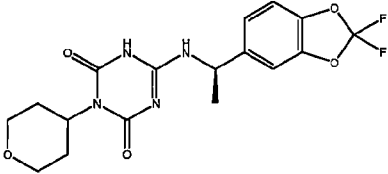
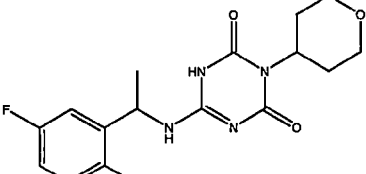
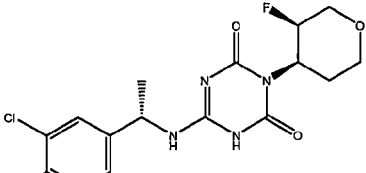
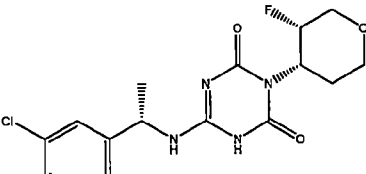
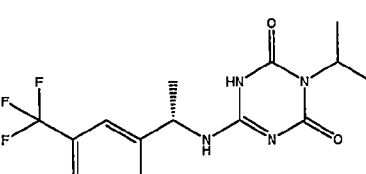
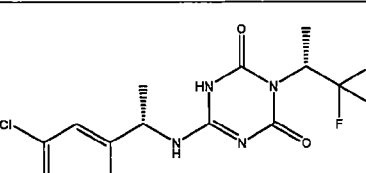
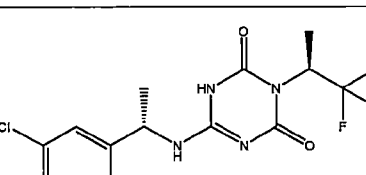
277		一般程序 B 實施例 2	370.2
278		一般程序 B 實施例 2	379.2
279		一般程序 B 實施例 2	385.1
280		一般程序 B 實施例 2	385.1
281		一般程序 B 實施例 2	371.1
282		一般程序 B 實施例 2	379.2
283		一般程序 B 實施例 2	379.2
284		一般程序 B 實施例 2	367.2

285		一般程序 B、C	319.2
286		一般程序 B 實施例 2	361.2
287		一般程序 B 實施例 2	389.2
288		一般程序 B 實施例 2	454.2
289		一般程序 B、C	400.2
290		一般程序 B 實施例 2	482.2
291		一般程序 B 實施例 2	415.2
292		一般程序 B 實施例 2	345.2

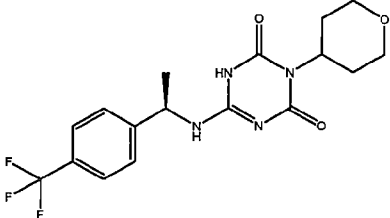
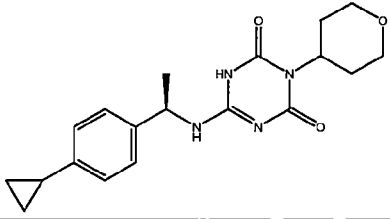
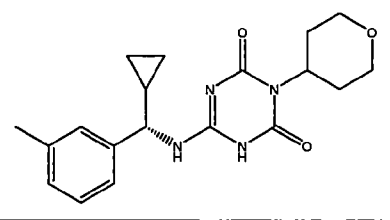
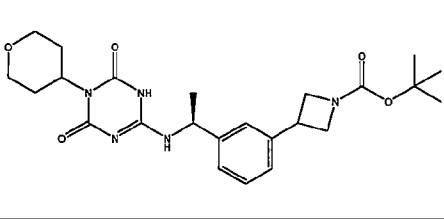
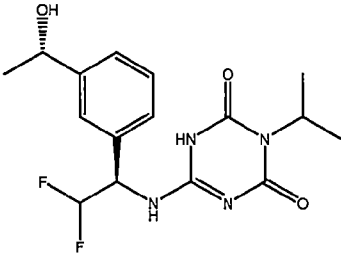
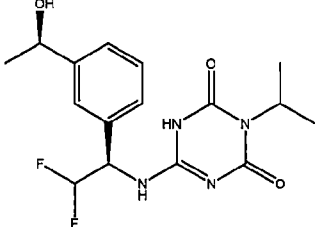
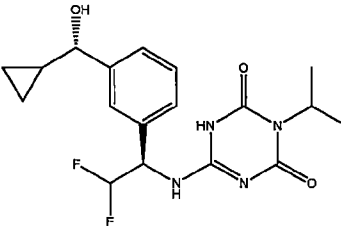
293		一般程序 B、C	358.2
294		一般程序 B 實施例 2	361.2
295		一般程序 B、C	359.2
296		一般程序 B 實施例 2	367.2
297		一般程序 B 實施例 2	367.2
298		一般程序 B 實施例 2	397.1
299		一般程序 B 實施例 2	361.2
300		一般程序 B 實施例 2	368.2

301		一般程序 B 實施例 2	376.2
302		一般程序 B 實施例 2	361.1
303		一般程序 B 實施例 2	387.1
304		一般程序 B 實施例 2	347.2
305		一般程序 B、C	307.2
306		一般程序 B 實施例 2	357.2
307		一般程序 B、C	333.2
308		一般程序 B 實施例 2	359.2

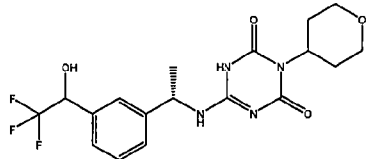
309		一般程序 B 實施例 2	403.1
310		一般程序 B 實施例 2	403.1
311		一般程序 B 實施例 2	361.1
312		一般程序 B 實施例 2	387.1
313		一般程序 B 實施例 2	367.2
314		一般程序 B 實施例 2	367.2
315		一般程序 B 實施例 2	349.2
316		一般程序 B 實施例 2	349.2

317		一般程序 B 實施例 2	347.2
318		一般程序 B 實施例 2	397.1
319		一般程序 B 實施例 2	353.1
320		一般程序 B 實施例 2	403.1
321		一般程序 B 實施例 2	403.1
322		一般程序 B、C	343.1
323		一般程序 B 實施例 2	397.0
324		一般程序 B 實施例 2	397.0

325		一般程序 B、C	343.1
326		一般程序 B 實施例 2	347.2
327		一般程序 B 實施例 2	342.1
328		一般程序 B 實施例 2	359.2
329		一般程序 B 實施例 2	442.2
330		一般程序 B 實施例 2	365.1
331		一般程序 B 實施例 2	397.2
332		一般程序 B 實施例 2	397.1

333		一般程序 B 實施例 2	385.1
334		一般程序 B 實施例 2	357.2
335		一般程序 B 實施例 2	357.2
336		一般程序 B 實施例 2	472.3
337		一般程序 B、C	355.2
338		一般程序 B、C	355.2
339		一般程序 B、C	381.2

340		一般程序 B、C	381.2
341		一般程序 B、C	369.2
342		一般程序 B、C	319.2
343		一般程序 B、C	319.2
344		一般程序 B 實施例 2	361.2
345		一般程序 B 實施例 2	389.2
346		一般程序 B 實施例 2	415.2
347		一般程序 B 實施例 2	361.2

348		一般程序 B 實施例 2	415.2
-----	---	-----------------	-------

## 生物測試

### 【0162】 實驗 1 肌球蛋白抑制效力

【0163】 對於測試背景，生化測定將牛心肌肌球蛋白的 ATP 酶活性與酶偶聯系統結合，該酶偶聯系統由丙酮酸激酶和乳酸脫氫酶 (PK/LDH) 組成，監測 NADH (在 340 nm 處) 的吸光度隨時間的降低，以測量小分子藥物的抑制能力。在該測定中，PK 藉由將 PEP (磷酸烯醇丙酮酸) 轉化為丙酮酸來將 ADP (二磷酸腺苷) 轉化為 ATP (三磷酸腺苷)。然後，藉由將 NADH (煙醯胺腺嘌呤二核苷酸) 轉化為 NAD (氧化煙醯胺腺嘌呤二核苷酸)，LDH 將丙酮酸轉化為乳酸。

【0164】 在我們的實驗中，從冷凍的牛左心室中分離出牛去皮的心肌肌原纖維，作為 ATP 酶測定中肌球蛋白的來源。根據文獻 (DOI: 10.1074/jbc.M117.776815)，選擇實現肌原纖維系統 50% (pCa<sub>50</sub> 或 pCa = 6.25) 活化的鈣濃度作為評估活化活性的最終條件。在 pH 6.8 的緩衝溶液 (PM12 緩衝液) 中測量肌原纖維 ATP 酶活性，該緩衝溶液含有 12 mM PIPES (哌嗪-N,N'-雙(2-乙磺酸)) 和 2 mM 氯化鎂。最終測定條件為 1 mg/mL 牛心肌肌原纖維、1:20 的儲備 PK/LDH (Sigma-Aldrich, 貨號 P0294-5X5ML)、50 uM ATP、1 mM DTT (二硫蘇糖醇)、0.75 mM NADH、1.5 mM PEP, pCa<sub>50</sub> (pCa = 6.25)。將化合物溶解在 DMSO (二甲基亞砷) 中。創建了化合物的連續稀釋，以便在 2% (v/v) 的固定 DMSO 濃度、在 150 μL 的體積中實現最終的期望化合物濃度。將 75 μL 含有牛心肌肌

原纖維、PK/LDH 和鈣的溶液加入到 96 孔板中，以獲得 7 點劑量-反應。在一些情況下，使用 10 點反應對關注的化合物重複 ATP 酶測定。將化合物加入到肌原纖維溶液中並溫育 5 分鐘。酶促反應從加入 75  $\mu$ L 含有 ATP、PEP、NADH、化合物和鈣的溶液開始。使用透明底平板，藉由在 PerkinElmer Victor Nivo 讀板器中在 25°C 在動力學模式下讀取 340 nm 處的吸光度持續 15 分鐘來測量 ATP 酶活性。將前 10 分鐘隨時間而變化的吸光度變化的斜率歸一化為含有所有試劑（包括 DMSO）但不含化合物的對照孔的斜率。然後，在 GraphPad prism 9 中將該歸一化率繪製為小分子濃度的函數。將數據擬合至四參數擬合，使用 Graphpad Prism 9 計算 IC<sub>50</sub>。任何在最高測試濃度未能達到 50% 抑制的藥劑都報告為大於最高測試濃度的 IC<sub>50</sub>（即 IC<sub>50</sub> > 200  $\mu$ M）。

【0165】表2. 肌球蛋白抑制活性

實施例#	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	實施例#	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	實施例#	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	8.05	146	5.51	251	0.95
2	2.45	148	1.14	252	6.89
3	7.05	149	5.50	259	0.45
4	0.8	150	6.63	260	0.2
5	3.59	151	1.77	261	0.76
6	4.01	152	1.21	262	2.96
8	2.46	153	1.23	263	2.31
9	1.18	154	0.37	264	1.37
10	1.84	156	1.13	265	1.1
11	1.37	157	1.00	266	1.98
12	2.14	158	0.52	267	0.41

13	1.30	159	0.47	268	1.07
14	1.17	160	1.60	269	1.77
15	2.16	161	1.05	270	0.55
16	0.69	162	1.21	271	0.87
18	0.48	163	0.93	272	0.37
22	13.25	164	1.36	273	0.58
23	8.05	165	0.20	274	0.39
24	9.14	166	5.37	275	1.81
31	5.91	168	1.70	276	0.15
32	3.04	169	1.45	277	0.24
33	3.86	170	1.52	278	0.63
35	2.59	171	0.91	279	0.72
37	1.29	172	0.47	280	2.43
38	1.45	173	2.85	281	2.26
39	6.70	174	2.82	282	0.9
40	2.21	175	2.76	283	1.09
41	2.19	176	7.90	284	0.29
42	9.10	177	1.75	285	0.51
43	1.08	178	3.32	286	0.24
45	2.80	179	3.62	287	0.54
46	3.90	181	2.38	288	0.36
48	1.13	186	0.74	289	1.8
51	11.14	187	3.34	290	2.21
52	6.14	188	4.41	291	0.85
54	4.52	189	6.72	292	0.91

55	4.63	190	4.65	293	2.81
56	1.49	191	7.63	294	0.88
57	7.40	192	5.81	295	1.36
59	2.59	193	5.15	296	0.86
60	7.41	194	4.47	297	1.59
65	4.23	196	2.67	298	0.88
66	10.21	197	2.04	299	1.18
69	8.43	198	1.21	300	2.29
70	5.28	199	2.10	301	0.8
75	6.12	200	1.78	302	0.88
78	4.89	201	4.85	303	0.56
84	5.77	202	0.49	304	1.78
86	1.83	203	2.07	305	0.95
87	0.45	204	5.43	306	1.22
89	8.64	205	3.84	307	1.87
90	8.72	206	3.80	308	1
92	7.47	207	1.32	309	1.61
93	8.03	208	1.61	310	1.49
94	1.75	209	1.95	311	2.36
95	7.32	210	3.30	312	1.44
96	4.58	211	1.31	313	1.37
97	1.29	212	17.71	314	0.77
99	9.35	213	7.79	315	1.47
100	5.41	214	3.41	316	1.23
101	10.62	215	0.88	317	2.85

103	14.14	216	1.30	318	1.05
109	4.58	217	3.66	319	1.28
110	9.00	219	3.38	320	1.02
114	14.22	220	1.32	321	1.07
116	3.95	221	2.53	322	1.21
118	13.00	222	2.05	323	0.71
119	3.40	223	0.89	324	1.06
120	1.58	224	0.70	325	1.17
121	2.62	225	0.82	326	1.35
122	3.48	226	1.75	327	1.27
124	1.74	227	1.67	328	0.85
125	8.40	228	4.14	329	1.24
126	1.89	229	0.82	330	1.08
127	1.83	230	5.71	331	1.11
128	1.88	232	8.35	332	1.39
129	0.23	234	7.08	333	1.03
130	4.70	235	1.66	334	0.7
131	2.49	236	2.65	335	0.62
133	0.24	237	4.78	336	1.16
134	3.64	238	4.28	342	2.07
136	4.98	242	1.23	343	1.51
137	4.93	243	0.88	344	0.55
139	6.65	244	1.23	345	0.79
140	12.30	245	5.50	346	2.58
141	6.79	247	2.42	347	2.33

142	4.83	248	1.50	348	2.45
143	7.64	249	0.78		
145	3.77	250	4.03		

**【0166】 實驗 2. 心臟和骨骼肌原纖維中的肌球蛋白抑制效力比較**

**【0167】** 從冷凍的牛左心室分離牛去皮的心肌肌原纖維，從冷凍的兔腰大肌和腰小肌中分離兔去皮的骨骼肌原纖維作為 ATP 酶測定中肌球蛋白的來源。根據文獻 (DOI: 10.1074/jbc.M117.776815)，選擇實現肌原纖維系統 50%活化 (對於牛心肌肌原纖維， $pCa = 6.25$ ，對於兔骨骼肌原纖維， $pCa = 6$ ) 的鈣濃度作為評估活化活性的最終條件。其餘 ATP 酶測定條件與實驗 1 中說明的相同。

**【0168】 表3. 心臟和骨骼肌原纖維中的肌球蛋白抑制活性比較**

實施例#	骨骼 $IC_{50}$	心臟 $IC_{50}$	骨骼/心臟
4	1.80	0.66	2.72
10	43.40	1.50	29.01
45	40.6	7.58	5.36
152	4.27	1.79	2.39

**【0169】** 本發明的化合物對心臟肌原纖維顯示出極大的效力。此外，實施例 10 在抑制快速骨骼肌原纖維活性方面的效力要小得多。數據證實實施例 10 具有更好的心臟-骨骼肌球蛋白選擇性，因此可以帶來更好的安全性。

**【0170】 實驗 3. 心肌細胞收縮力測定**

【0171】 使用 IonOptix 儀器評估化合物對離體大鼠心室肌細胞中肌節縮短的影響。

【0172】 將肌細胞放置於安裝在倒置顯微鏡臺上的腔室中，用充氧 Tyrode 溶液連續灌注，該充氧 Tyrode 溶液含有（以毫莫耳計）：121 NaCl、5 KCl、2.8 NaCH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>、MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O、葡萄糖、NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 和 1.5 mM CaCl<sub>2</sub>。將溶液在 36±1°C 預熱，藉由連接到 Myopacer 場刺激器（IonOptix Corporation）的 2 個鉑電極在 1 Hz 下以 4 ms 方波雙極脈衝（10 V）進行電場刺激。細胞被顯微鏡光照射。細胞圖像由 x40 紫外落射螢光物鏡採集，轉移到顯微鏡側端口，其中細胞圖像由電荷耦合器件（CCD）相機（MyoCam，IonOptix Corporation）記錄，將光學亮度（像素）轉換為電信號（電壓）。MyoCam 配置能夠每秒採集多達 240 張圖像（240 Hz 幀速率）。藉由視頻檢測器和基於個人計算機的數據採集系統（Ionwizard 6.0，IonOptix Corporation）實時分析肌細胞的收縮特性。僅使用具有清晰條紋的肌細胞，在起搏前靜止肌節長度大於或等於 1.75 μm，因為這被認為代表健康細胞的下限。

【0173】 在對照溶液（前藥）中監測肌節縮短，直到獲得穩定的記錄（基線期）。為了確定對化合物的反應，首先用 Tyrode 緩衝液將肌細胞灌注 60 秒，然後用化合物灌注至少 5 分鐘（或直到達到穩定狀態，最長 10 分鐘）。每個細胞接受 2 個濃度（5 和 15 uM 或 5 和 10 uM）的測試化合物。對於一些細胞，在最後一個濃度後進行沖洗期。清洗期的持續時間是可變的，導致清洗數據的可變性。在單獨的細胞中，應用單一濃度的異丙腎上腺素（100 nM）。使用 IonOptix 軟件連續記錄數據。使用 Ionwizard 軟件（IonOptix）分析收縮性數據。對於每個細胞，對基線和處理後的 10-15 次收縮性瞬變進行平均化和比較。

【0174】表 4. 化合物對肌細胞短軸縮短 (fractional shortening) 的影響

實施例#	測試的細胞#	%FS 在 5 uM 處 (從基線減少 %)	%FS 在 10 uM*或 15 uM 處 (從 基線減少%)	%FS 的比例 5uM /10 或 15uM
4	3	71.2 +/- 7.6	42.4 +/- 4.2*	1.7*
10	4	51 +/- 6	41.5 +/- 6.3	1.2
152	3	62.9 +/- 6.2	26.7 +/- 6.4	2.4
156	3	61.5 +/- 5.2	26.1 +/- 4	2.4
162	3	60.8 +/- 12.7	32.2 +/- 5.3	1.9
168	3	54.3 +/- 9.3	24.3 +/- 8.5	2.2
172	3	63.6 +/- 3.3	28.9 +/- 8.7	2.2

\*是指 在 10 uM 處的 %FS，其他是指 在 15 uM 處的 %FS。

【0175】在 5 uM/10 或 15 uM 處的短軸縮短比例表明肌細胞收縮性對化合物處理的反應性。較低的比例表明本發明的化合物可能具有較高的體內治療窗。

#### 【0176】實驗 4. 藥物代謝動力學特徵

【0177】藉由在雄性 SD 大鼠中的 IV (1 mg/Kg) 和 PO (5 mg/Kg) 施用來確定化合物的藥物代謝動力學特徵。將化合物與游離鹼一起施用，配製在 5% DMAC+ 25% PEG-400+ 70% (30% 2-HP-β-CD 水溶液) 中。將化合物以 1 mg/kg 靜脈內施用，以 5 mg/kg 口服施用。對於 IV 組，在給藥後 0、0.083、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 小時採集血液樣品，連續採血

以獲得血漿。對於 PO 組，在給藥後 0、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小時採集血液樣品，連續採血。藉由頸靜脈在 K2EDTA 管中採集大約 150  $\mu$ L 全血/時間點。將血液樣品放置於冰上，以 2000 g 離心 5 分鐘，在 15 分鐘內獲得血漿樣品。藉由使用 WinNonlin 8.2 的非隔室模型估計 PK 參數。

【0178】表 5. 實施例在雄性 SD 大鼠中的藥物代謝動力學參數

實施例#	CL(L/hr/kg)	VSS (L/kg)	T1/2 (hr)	DNAUC(hr*ng/mL)
4	0.33	1.17	3.35	2299.6
10	0.55	1.78	4.51	1724.7
156	0.19	0.97	5.47	5052.2
162	0.25	0.97	3.74	4195.1
165	0.1	0.46	4.58	11463.4
168	0.08	0.32	3.89	13412.2
172	0.15	0.57	3.95	7631.0
252	0.21	0.94	4.41	3959.8

【0179】本發明的化合物通常顯示出較短的半衰期。這可以是一個優勢，因為較短的半衰期可以減少達到穩態平衡的時間。這還可以減少或避免藥物在體內的臨床蓄積，避免蓄積帶來的風險。

【0180】實驗 5. 在大鼠心肌收縮力方面的急性藥效學作用的超聲心動圖評估。

【0181】在 Spraw-Dawley 大鼠中藉由超聲心動圖測定化合物對心臟功能的影響。用 1-2% 異氟醚對大鼠進行輕度麻醉。藉由口服管飼法以單次 PO 施用化合物。在給藥前 1 天測量基線心臟功能。在給藥後 1、3、6 和 24

小時測量化合物對心臟功能的影響。在給藥後約 1、3、6 和 24 小時，在超聲心動圖程序後立即藉由尾靜脈獲得約 250  $\mu$ L 全血。將血液置於含有 K2 EDTA 的血漿分離管中，保存在濕冰上直至處理。將血樣在 4°C 以 2,000 g (4,400 rpm, Eppendorf 5417R) 離心 10 分鐘。然後，將血漿樣品轉移到微管中，儲存在 -80°C 以供之後進行 LC/MS 分析。將數據繪製為短軸縮短降低 vs 血漿化合物濃度。根據文獻 (DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>) 確定治療窗為 IC<sub>50</sub>/IC<sub>10</sub>。

【0182】圖 2 顯示實施例 10 在 10 mpk 以下是劑量依賴性的，在 20 mpk 不進一步抑制心臟收縮性。該結果表明實施例 10 與其他測試的化合物相比具有更好的安全性。用血漿暴露 (PK) vs 短軸縮短 (OD, FS%至基線) 作圖的數據也證實實施例 10 具有更好的治療窗，曲線斜率更小。

#### 【符號說明】

無。

## 【發明申請專利範圍】

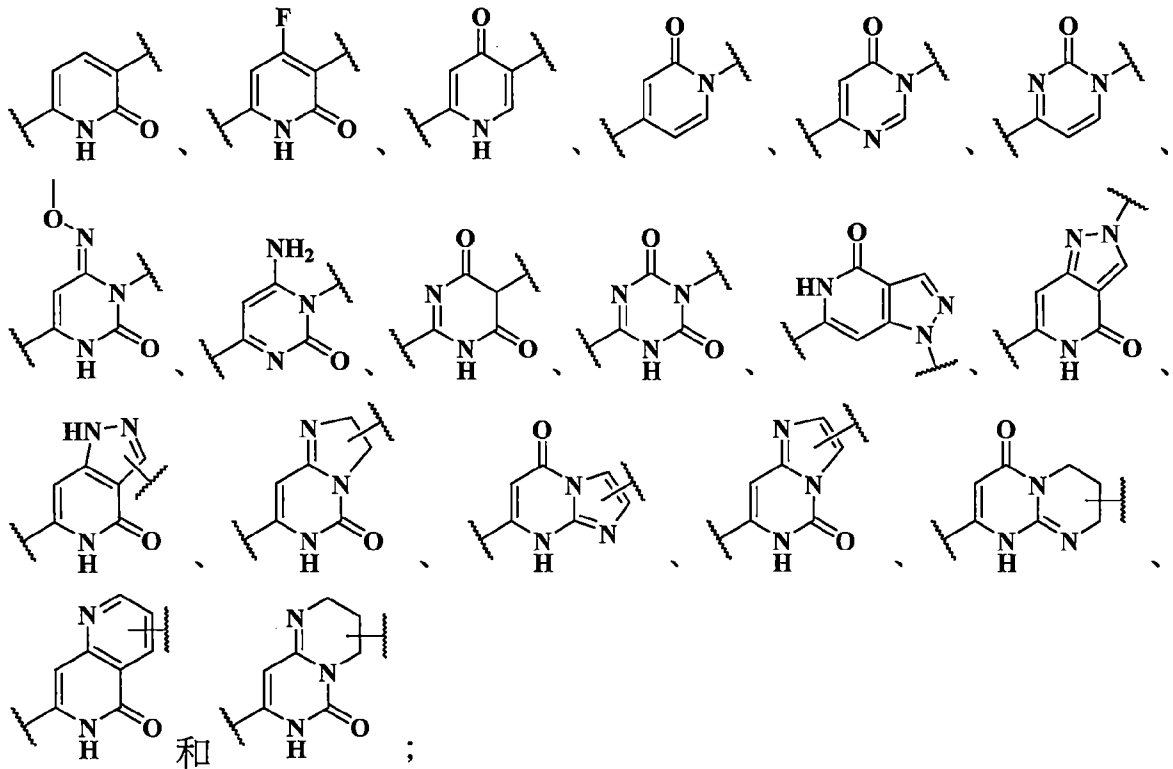
【請求項1】 一種式(I)化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，



(I)

其中，

A 選自：



R 為  $-(CR_1R_2)_nR_3$ ；

$R_1$  和  $R_2$  獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

n 為 0、1、2、3 或 4；

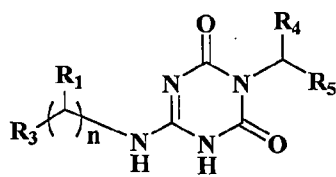
$R_3$  選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的每一個在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自  $R^3$  基團的取代基取代，該  $R^3$  基團由氖、鹵素、胺基、硝基、側氧、氰基、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-S(O)_mR_a$ 、 $-S(O)_mNR_aR_b$ 、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基組成，其中該  $R^3$  基團中的烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基獨立地未被取代或被一個或多個選自烷基、鹵烷基、氰基、 $-C(O)R_a$ 、鹵素和環烷基的取代基取代；

$m$  為 0、1 或 2；

$R'$  選自烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的每一個在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、 $-NR_cR_d$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-C(O)OR_c$ 、 $-OC(O)R_c$ 、 $-S(O)_mR_c$  和  $-S(O)_mNR_cR_d$  的取代基取代；

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  和  $R_d$  獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基和羥烷基。

【請求項2】如請求項 1 所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其為式(II)化合物：



(II)

其中，

$R_1$  選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$  羥烷基、 $C_3$ - $C_8$  環烷基、4-8 員雜環基、 $C_6$ - $C_{12}$  芳基和 4-8 員雜芳基；

$R_3$  選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$  羥烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  環烷基、包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-10 員雜環基、 $C_6$ - $C_{12}$  芳基和包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-10 員雜芳基，其中  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$  羥烷基、 $C_3$ - $C_8$  環烷基、4-8 員雜環基、 $C_6$ - $C_{12}$  芳基和 4-8 員雜芳基中的每一個在每次出現時獨立地未被取代或被一個至四個選自  $R^3$  基團的取代基取代，該  $R^3$  基團由氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  羥烷基、 $C_3$ - $C_6$  環烷基、包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-6 員雜環基、苯基、包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-6 員雜芳基、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-S(O)_mR_a$ 、 $-S(O)_mNR_aR_b$  和  $-OSiR_aR_bR_c$  組成，其中該  $R^3$  基團中的  $C_3$ - $C_6$  環烷基、包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-6 員雜環基、苯基、包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-6 員雜芳基、 $C_1$ - $C_6$  烷基和  $C_1$ - $C_6$  羥烷基獨立地未被取代或被一個或多個選自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、氰基、 $-C(O)R_a$ 、鹵素和  $C_3$ - $C_6$  環烷基的取代基取代；

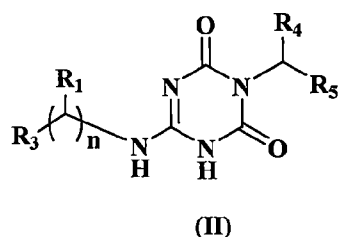
$R_4$  和  $R_5$  獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$  羥烷基、 $C_3$ - $C_8$  環烷基、包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-8 員雜環基、 $C_6$ - $C_{12}$  芳基和包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-8 員雜芳基，其中  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$  羥烷基、 $C_3$ - $C_8$  環烷基、4-8 員雜環基、 $C_6$ - $C_{12}$  芳基和 4-8 員

雜芳基中的每一個在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自氫、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)R<sub>c</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)OR<sub>c</sub>和-OC(O)R<sub>c</sub>的取代基取代；

或者，R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>與它們所結合的C原子一起形成選自R<sup>45</sup>Cycle基團的環結構，該R<sup>45</sup>Cycle基團由C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、包含一個或多個N和O的4-8員雜環基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>芳基和包含一個或多個N和O的4-8員雜芳基組成，其中該R<sup>45</sup>Cycle基團中的環結構中的每一個視需要地被一個至四個選自氫、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)R<sub>c</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)OR<sub>c</sub>和-OC(O)R<sub>c</sub>的取代基取代；

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>獨立地選自氫、氫、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基。

【請求項3】如請求項1所述的化合物或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其為式(II)化合物：



其中，

R<sub>1</sub>選自氫、氫、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、4-8員雜環基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>芳基和4-8員雜芳基；

$R_3$  選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-8 員雜環基、 $C_6-C_{12}$  芳基和包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-8 員雜芳基，其中  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、4-8 員雜環基、 $C_6-C_{12}$  芳基和 4-8 員雜芳基在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自  $R^3$  基團的取代基取代，該  $R^3$  基團由氖、鹵素、胺基、硝基、側氧、氰基、羥基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-S(O)_mR_a$  和  $-S(O)_mNR_aR_b$  組成，其中該  $R^3$  基團中的包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-6 員雜環基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基獨立地未被取代或被一個或多個選自  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、氰基、 $-C(O)R_a$ 、鹵素和  $C_3-C_6$  環烷基的取代基取代；


$R_4$  和  $R_5$  獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-8 員雜環基、 $C_6-C_{12}$  芳基和包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-8 員雜芳基，其中烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $-NR_cR_d$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-C(O)OR_c$  和  $-OC(O)R_c$  的取代基取代；

或者， $R_4$  和  $R_5$  與它們所結合的 C 原子一起形成選自  $R^{45}$ Cycle 基團的環結構，該  $R^{45}$ Cycle 基團由  $C_3-C_8$  環烷基、包含 N 或 O 原子的 4-8 員雜環基、 $C_6-C_{12}$  芳基和包含 N 或 O 原子的 4-8 員雜芳基組成，其中該  $R^{45}$ Cycle 基團中的環結構中的每一個視需要地被一個至四個選自氖、鹵素、胺基、

氰基、羥基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  羥烷基、 $-NR_cR_d$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-C(O)OR_c$  和  $-OC(O)R_c$  的取代基取代；

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  和  $R_d$  獨立地選自氫、氬、鹵素、胺基、氰基、羥基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  鹵烷基和  $C_1-C_6$  羥烷基。

【請求項4】如請求項 1 至 3 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其中  $R_1$  選自氫、羥基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基和  $C_1-C_3$  羥烷基。

【請求項5】如請求項 4 所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其中  $R_1$  為 H、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$  或 。

【請求項6】如請求項 1 至 3 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其中  $R_3$  選自  $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  羥烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、苯基、包含 1-2 個 N、O、S 和  $S(O)_2$  原子的 5-6 員雜環基和包含 1-2 個 N、O、S 和  $S(O)_2$  原子的 5-6 員雜芳基， $R_3$  視需要地被一個至兩個選自  $R^3$  基團的取代基取代，該  $R^3$  基團由氬、鹵素、胺基、硝基、側氧、氰基、羥基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $C_1-C_3$  羥烷基、包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-6 員雜環基、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-S(O)_2R_a$  和  $-S(O)_2NR_aR_b$  組成，其中在該  $R^3$  基團中的  $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  羥烷基和包含一個或多個 N、O、S 和  $S(O)_2$  的 4-6 員雜環基獨立地未被取代或被一個或多個選自  $C_1-$

C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基、氰基、-C(O)R<sub>a</sub>、鹵素和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基的取代基取代；

R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 羥烷基。

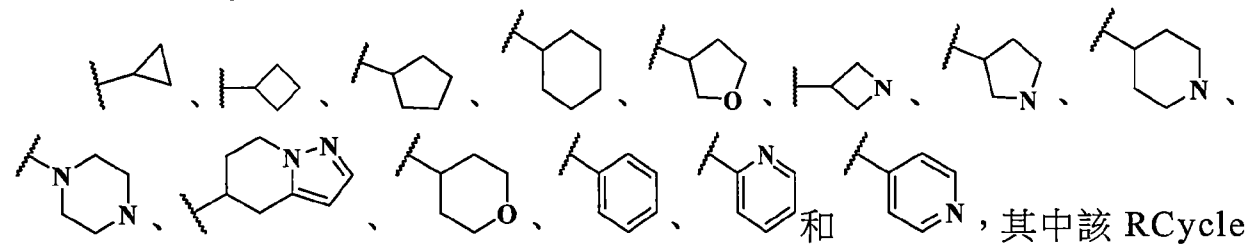

【請求項7】如請求項 2 或 3 所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其中 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 羥烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、包含 1-2 個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 原子的 5-6 員雜環基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 芳基和包含 1-2 個 N、O、S 和 S(O)<sub>2</sub> 原子的 5-6 員雜芳基，其中 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 羥烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、5-6 員雜環基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 芳基和 5-6 員雜芳基中的每一個在每次出現時獨立地未被取代或被一個或多個選自氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 羥烷基、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)R<sub>c</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)OR<sub>c</sub> 和 -OC(O)R<sub>c</sub> 的取代基取代；

或者，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 與它們所結合的 C 原子一起形成選自 C<sup>45</sup>Cycle(II)基團的環結構，該 C<sup>45</sup>Cycle(II)基團由 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、包含 1-2 個 N 和 O 原子的 5-6 員雜環基、苯基和包含 1-2 個 N 和 O 原子的 5-6 員雜芳基組成，其中該 C<sup>45</sup>Cycle(II)基團中的環結構中的每一個視需要地被一個至兩個選自氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 羥烷基、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)R<sub>c</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-C(O)OR<sub>c</sub> 和 -OC(O)R<sub>c</sub> 的取代基取代；

R<sub>c</sub> 和 R<sub>d</sub> 獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、氰基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 羥烷基。

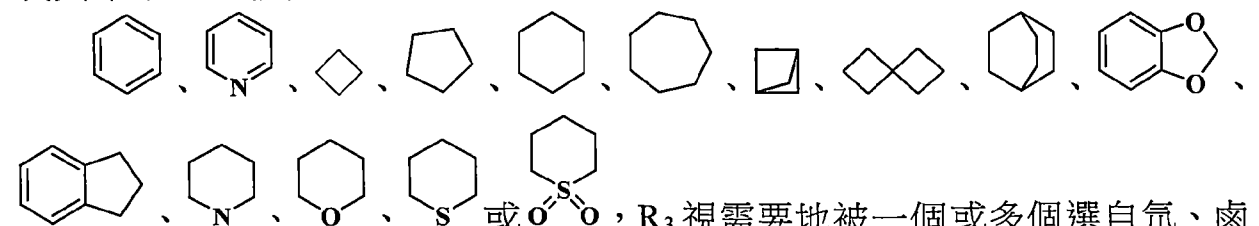
【請求項8】如請求項 2 或 3 所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其中  $R_4$  和  $R_5$  獨立地選自  $-CH_3$  和  $-CF_3$ ；

或者， $R_4$  和  $R_5$  與它們所結合的 C 原子一起形成選自 RCycle 基團的環結構，該 RCycle 基團由以下組成：

，其中該 RCycle 基團中的環結構中的每一個視需要地被一個或兩個選自側氧、H、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$  和  的取代基取代。

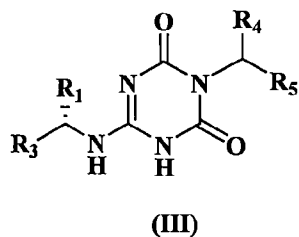
【請求項9】如請求項 1 至 3 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其中  $n$  為 0、1 或 2。

【請求項10】如請求項 2 或 3 所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其中  $R_3$  為

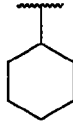
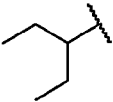
， $R_3$  視需要地被一個或多個選自氬、鹵素、胺基、硝基、側氧、氰基、羥基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  鹵

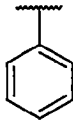
烷基、 $C_1$ - $C_6$  羧烷基、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-S(O)_mR_a$  和  $-S(O)_mNR_aR_b$  的取代基取代。

【請求項11】 如請求項 2 或 3 所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其為式(III)化合物：

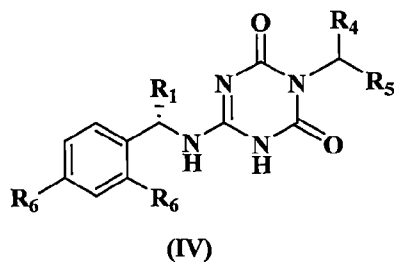


【請求項12】 如請求項 2 或 3 所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其中，

當  $R_4$  和  $R_5$  中的每一個為甲基時，則  $n$  為 0， $R_3$  既不為  也不為  ；

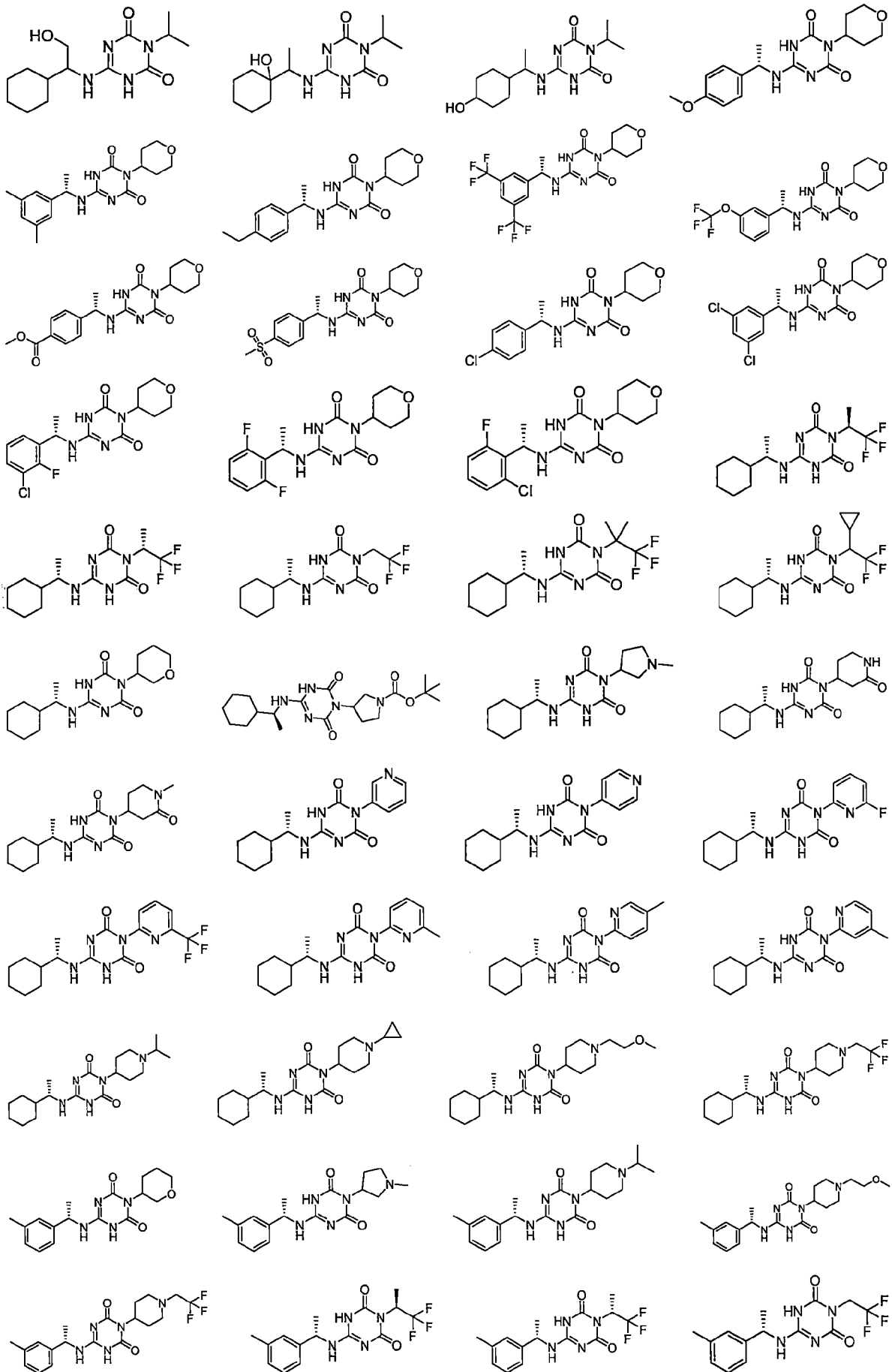
當  $R_1$ 、 $R_4$  和  $R_5$  中的每一個為甲基時，則  $n$  為 1， $R_3$  不為  。

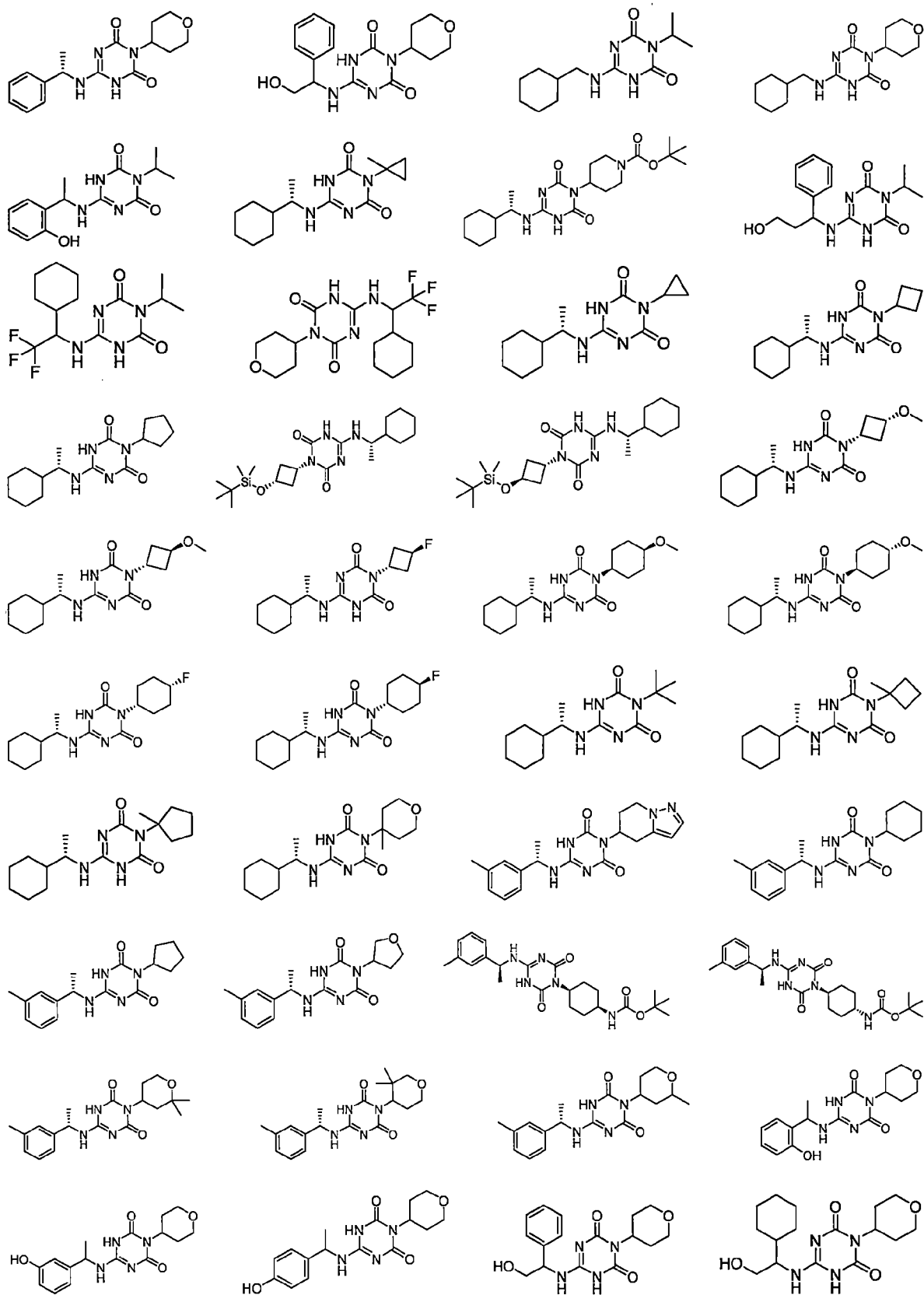
【請求項13】 如請求項 11 所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，其為式(IV)化合物：



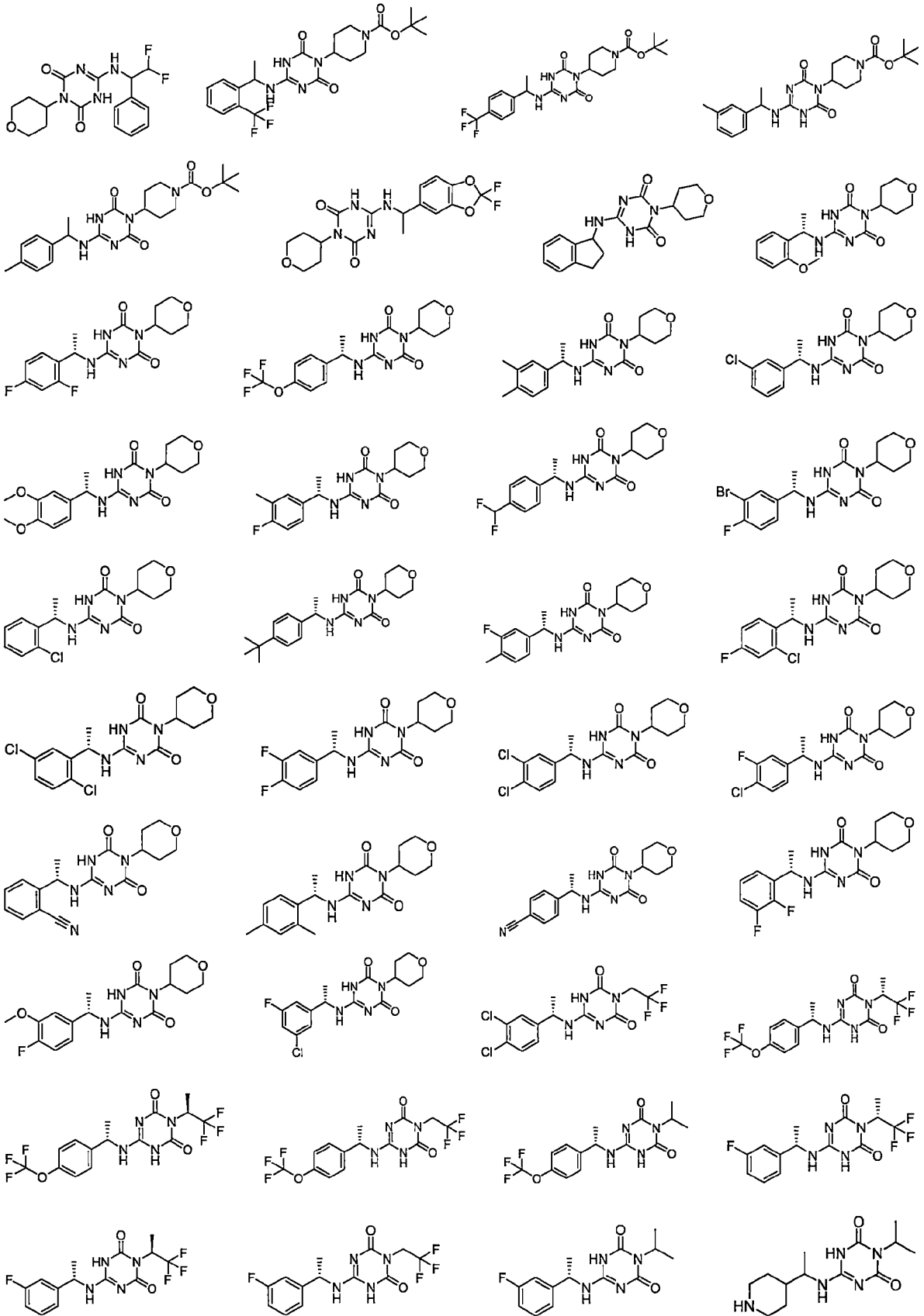
其中，

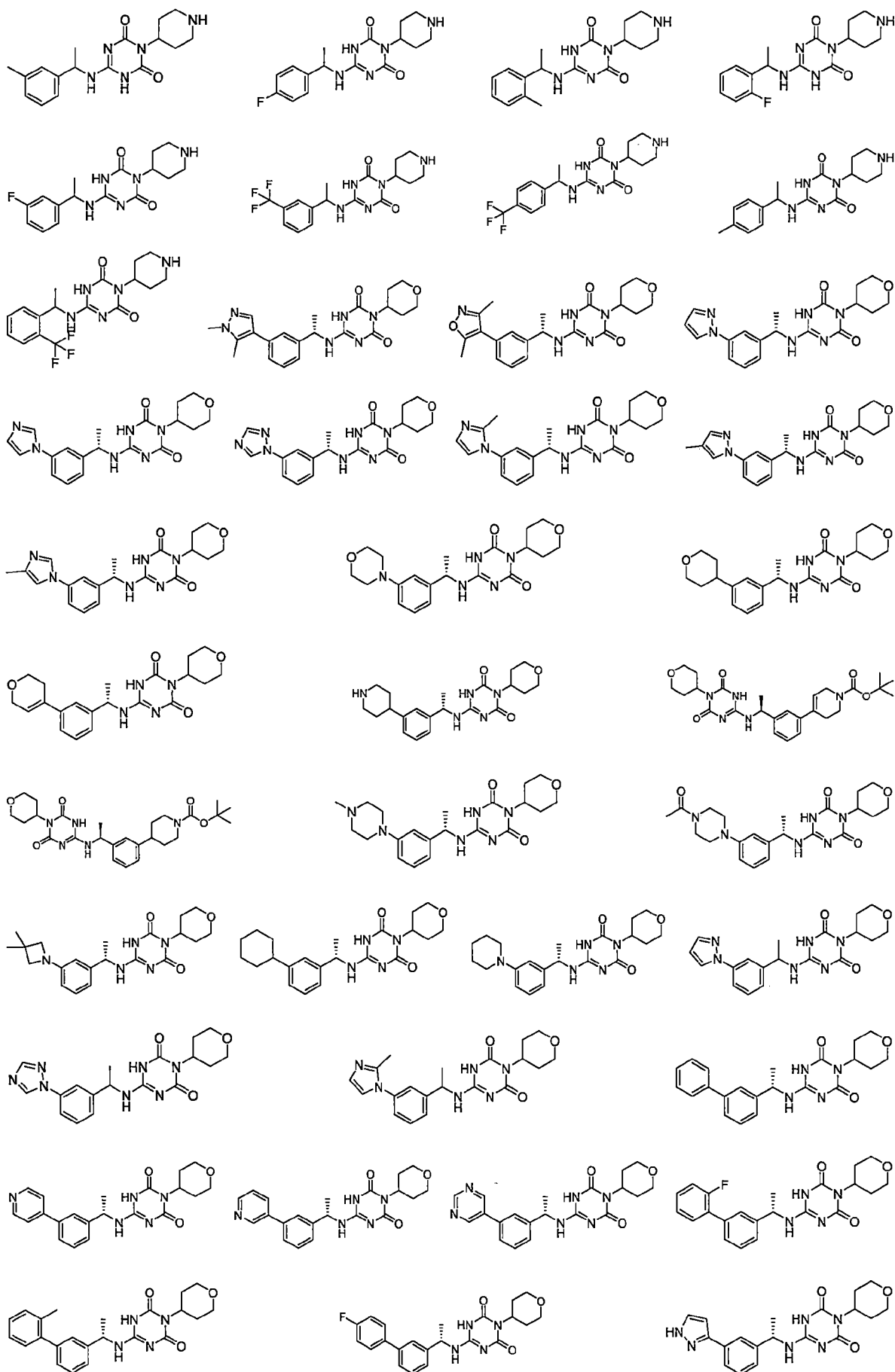


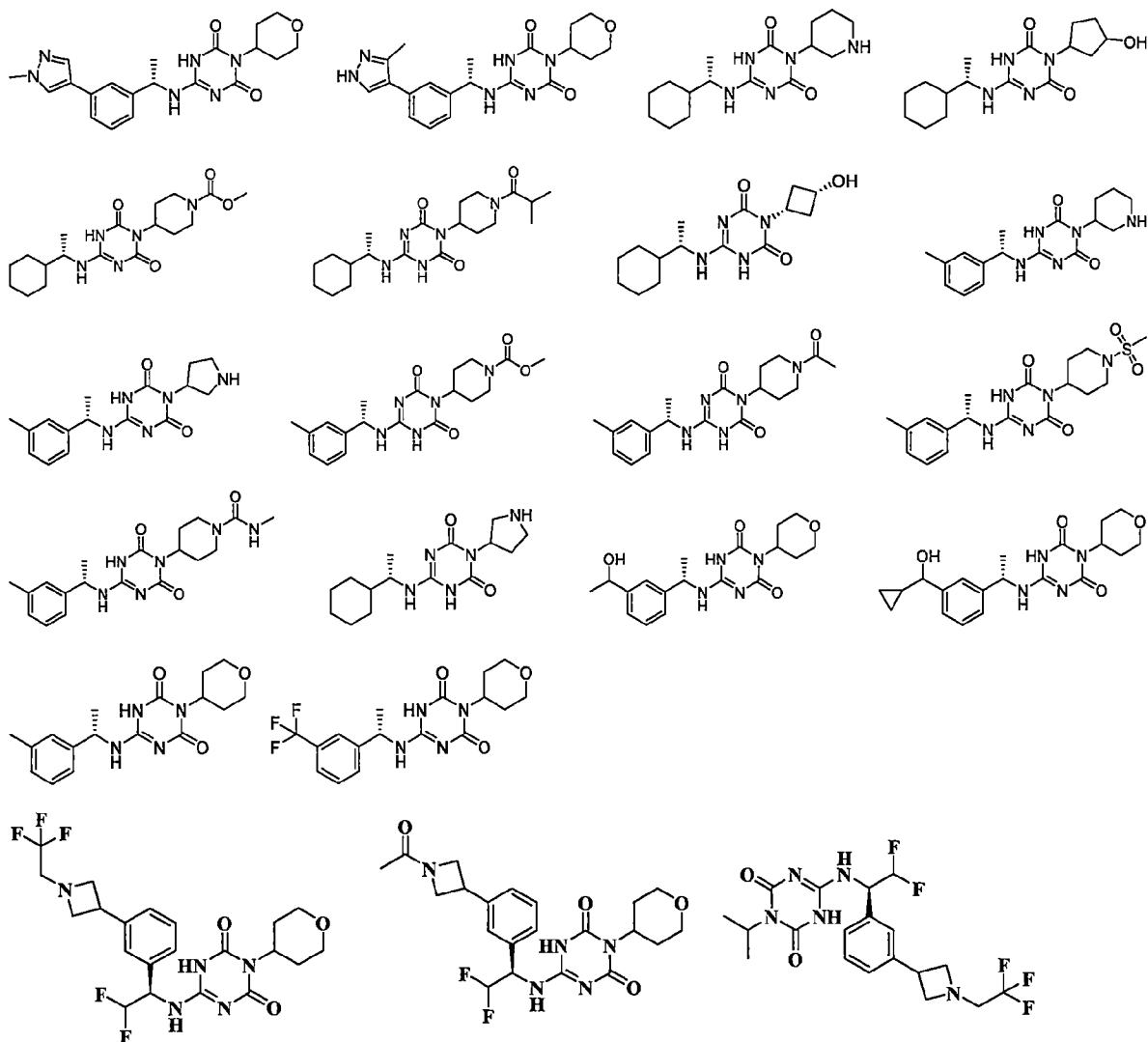


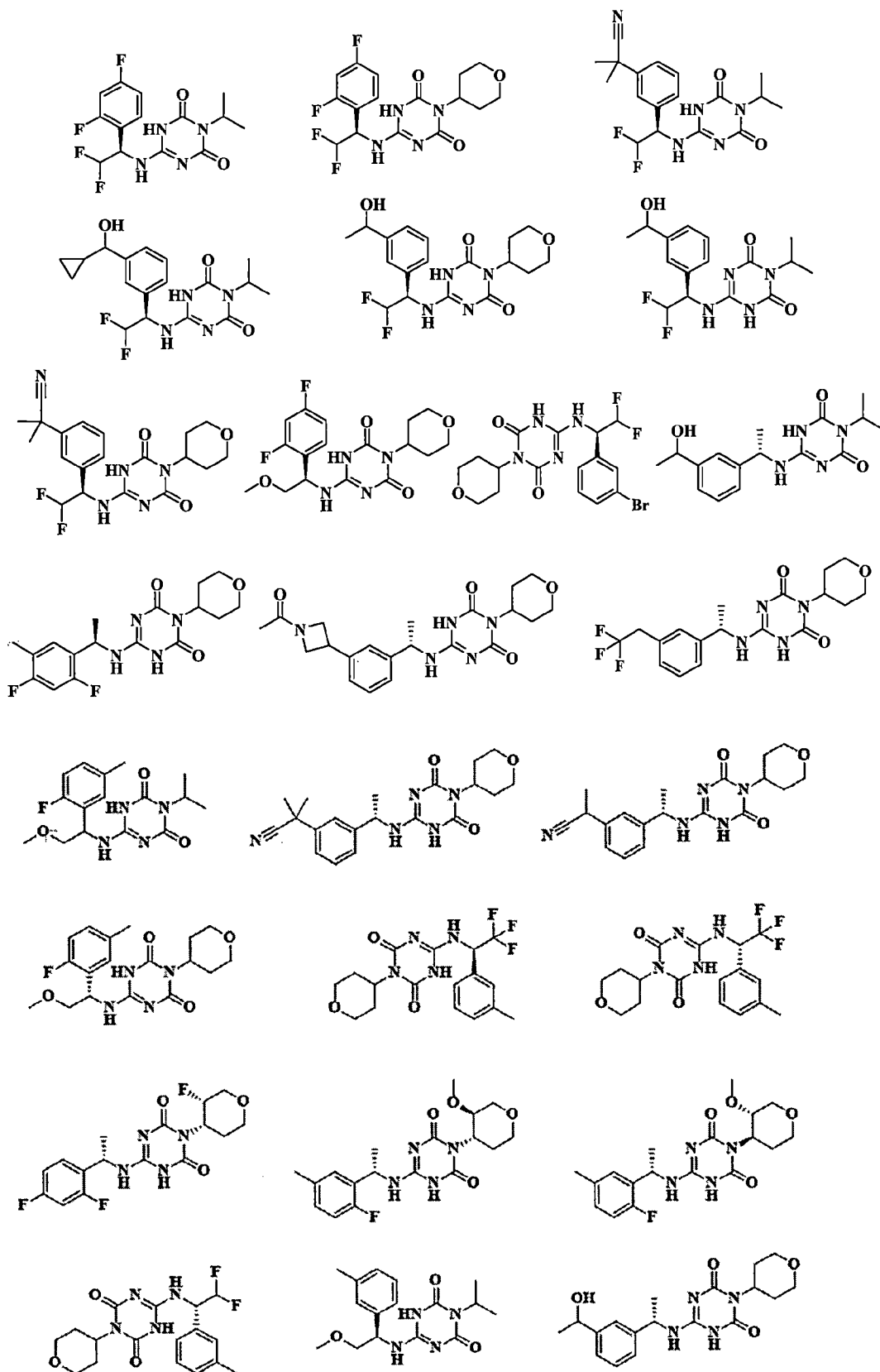


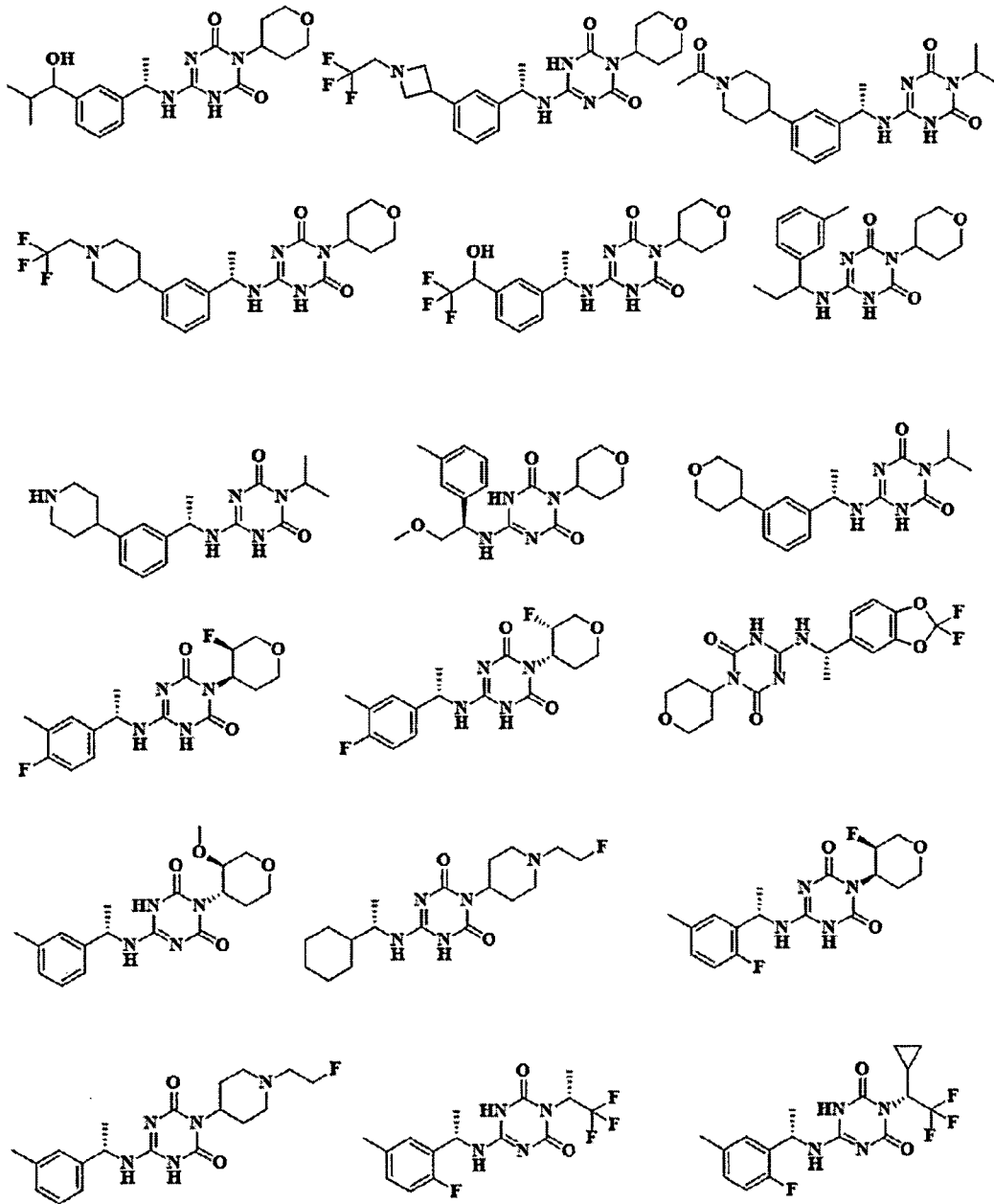




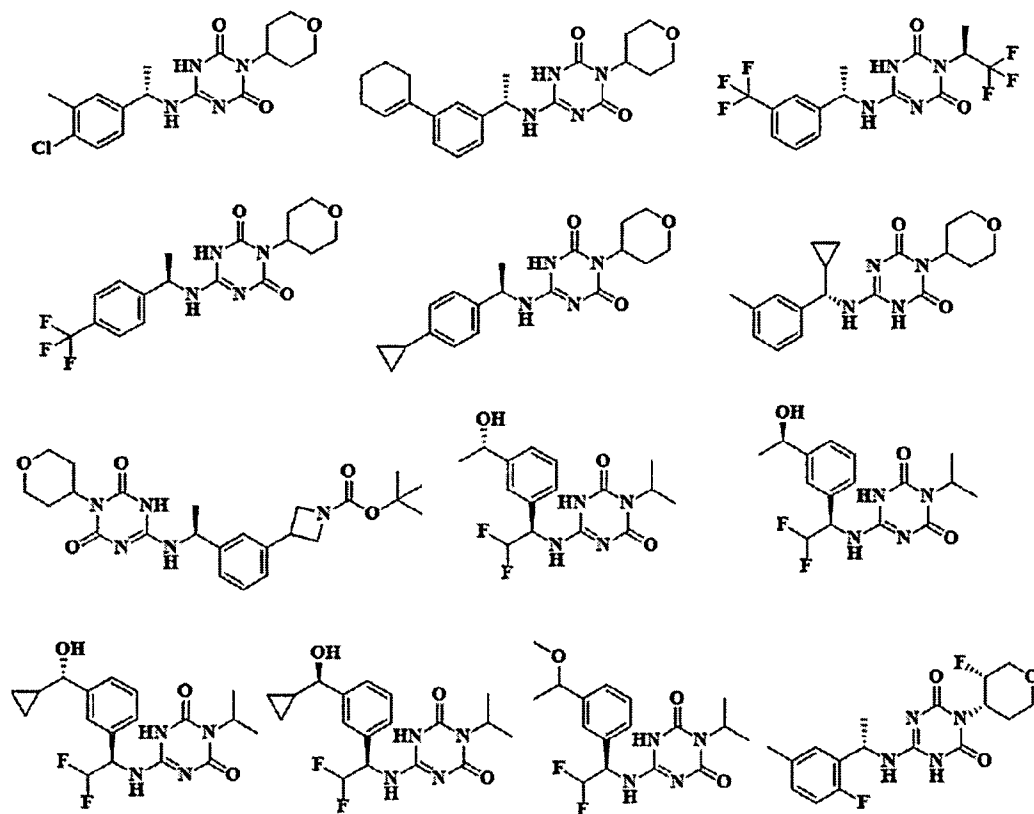












或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥。

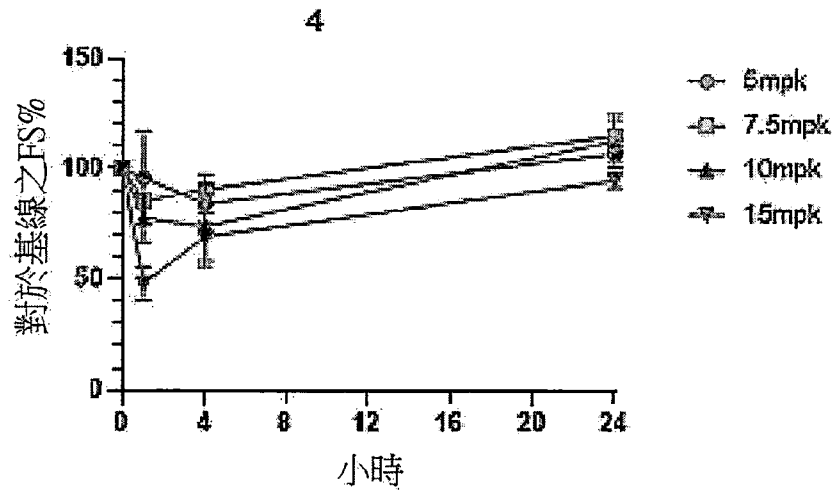
【請求項15】一種醫藥組成物，其包含治療有效量的如請求項 1 至 14 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，以及藥學上可接受的載體。

【請求項16】一種在有需要的受試者中治療肥厚型心肌病 (HCM) 或具有 HCM 病理生理學特徵的心臟疾病的方法，其包括向受試者施用有效量的如請求項 1 至 14 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，或如請求項 15 所述的醫藥組成物。

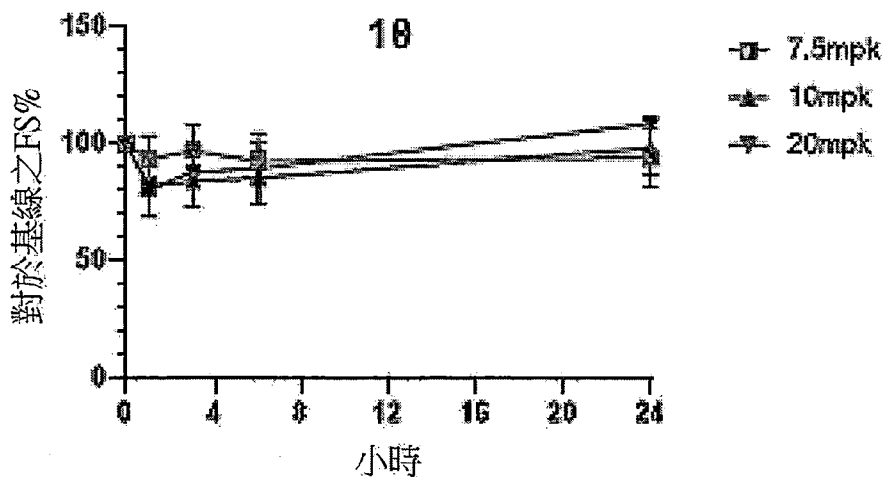
【請求項17】 如請求項 16 所述的方法，其中該 HCM 為阻塞性的或非阻塞性的，或者由肌節和/或非肌節突變引起。

【請求項18】 一種在有需要的受試者中治療疾病或病症的方法，其包括向受試者施用有效量的如請求項 1 至 14 中任一項所述的化合物、或其互變異構體、順式或反式異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或混合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥，或如請求項 15 所述的醫藥組成物，其中該疾病或病症選自射血分數正常的心衰竭、缺血性心臟病、心絞痛和限制性心肌病。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】