(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119638681 A
(43)申请公布日 2025.03.18

(21)申请号 202411649375.0

(22)申请日 2021.11.19

(66)本国优先权数据
202011310827.4 2020.11.20 CN
202110021509.4 2021.01.08 CN
202110244090.9 2021.03.05 CN
202110464375.3 2021.04.28 CN

(62)分案原申请数据
202180065655.5 2021.11.19

(71)申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号
申请人 上海恒瑞医药有限公司

(72)发明人 张晓敏 胡伟民 费洪博 贺峰 陶维康

(51)Int.Cl.
C07D 405/12(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 251/46(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)
A61K 31/53(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

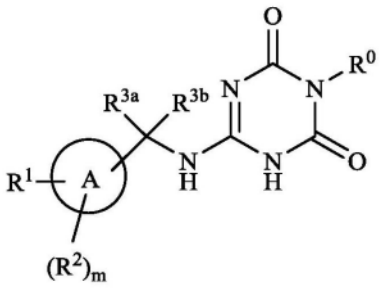
权利要求书5页 说明书64页

(54)发明名称

三嗪二酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

(57)摘要

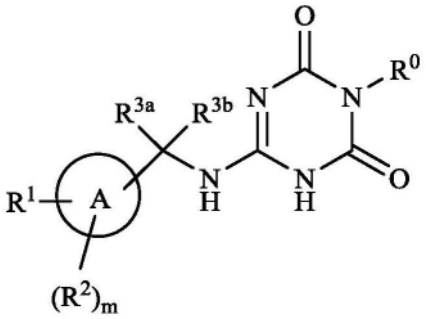
本公开涉及三嗪二酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言,本公开涉及一种通式(I)所示的三嗪二酮类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途,特别是在制备肌球蛋白(Myosin)抑制剂中的用途和在制备用于治疗肥厚型心肌病(HCM)或具有与HCM相关的病理生理学特征的心脏病的药物中的用途。



(I)

CN 119638681 A

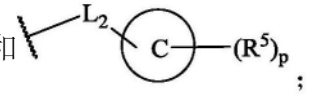
1.一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



(I)

其中：

环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^1选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、$C(O)R^6$、$C(O)OR^7$、$S(O)_tR^8$、$S(O)_tNR^9R^{10}$、$C(O)NR^9R^{10}$、NR^9R^{10}和；

各个R^2相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、$C(O)R^6$、$C(O)OR^7$、$S(O)_tR^8$、$S(O)_tNR^9R^{10}$、$C(O)NR^9R^{10}$和NR^9R^{10}；

或者R^1和相邻的一个R^2，或者两个相邻的R^2，与环A稠合形成环烷基或杂环基；其中，所述的环烷基或杂环基任选地被选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基和羟基中的一个或多个取代基所取代；

L_2选自共价键、$(CH_2)_r$、$C(O)$、NR^a、氧原子和硫原子；

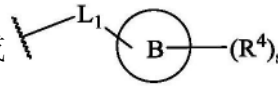
R^a选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

环C选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{3a}选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基和羟基中的一个或多个取代基所取代；

R^{3b}为氢原子；

R^0为烷基或；其中，所述的烷基任选地被选自卤素、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基和羟基中的一个或多个取代基所取代；

L_1为共价键或$(CH_2)_r$；

环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各个R^4相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、氰基、硝基、羟基、羟烷基、$C(O)R^6$、$C(O)OR^7$、$S(O)_tR^8$、$S(O)_tNR^9R^{10}$、$C(O)NR^9R^{10}$、环烷基、$-(CH_2)_r-$环烷基、杂环基、$-(CH_2)_r-$杂环基、芳基、$-(CH_2)_r-$芳基、杂芳基和-

$(CH_2)_r$-杂芳基;

R^6在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中,所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和羟烷基中的一个或多个取代基所取代;

R^7在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^8在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^9和R^{10}在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、-$(CH_2)_r$-环烷基、杂环基、-$(CH_2)_r$-杂环基、芳基、-$(CH_2)_r$-芳基、杂芳基和-$(CH_2)_r$-杂芳基;或者R^9和R^{10}与相连的氮原子一起形成杂环基,所述的杂环基任选被选自卤素、烷基、氧代、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

p为0、1、2、3、4、5或6;

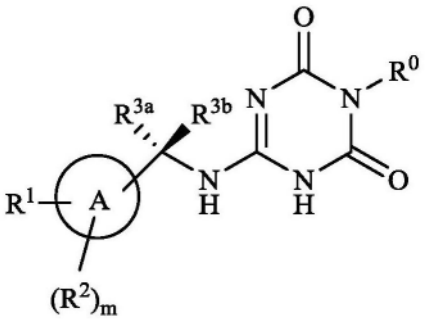
r为0、1、2、3、4、5或6;

m为0、1、2、3或4;

s为0、1、2、3、4、5或6;并且

t为0、1或2。

2.根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐:



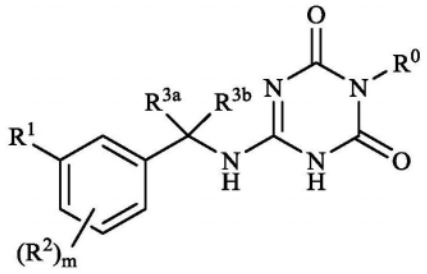
(I-1)

其中:

环A、R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如权利要求1中所定义。

3.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中环A选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基;优选地,环A为苯基。

4.根据权利要求1或3所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐:

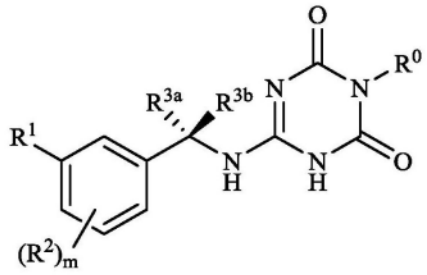


(II)

其中：

R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如权利要求1中所定义。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐：

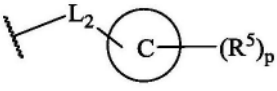


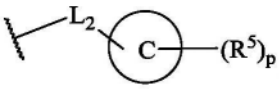
(II-1)

其中：

R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如权利要求1中所定义。

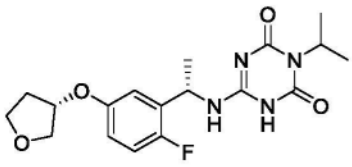
6.根据权利要求1至5中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^0选自C_{1-6}烷基、3至8元环烷基和3至12元杂环基；优选地，R^0选自C_{1-6}烷基、3至6元环烷基和3至6元杂环基；进一步优选地，R^0选自异丙基、四氢吡喃基和环己基；更优选地，R^0为异丙基或四氢吡喃基；最优选地，R^0为四氢吡喃基。

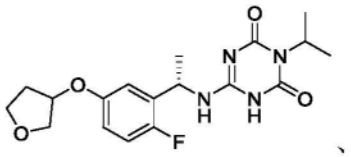
7.根据权利要求1至3、6中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^1选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；L_2为共价键或氧原子；环C选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基；p为0、1、2、3、4、5或6；R^2选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；或者R^1和相邻的一个R^2，或者两个相邻的R^2，与环A稠合形成3至8元环烷基或3至12元杂环基。

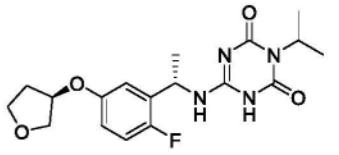
8.根据权利要求1至3、6至7中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；L_2为共价键或氧原子；环C选自环丙基、四氢呋喃基和吡啶基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；p为0、1或2；各个R^2相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；或者R^1和相邻的一个R^2与环A稠合形成环丁基、四氢呋喃基、环戊基和环己基。

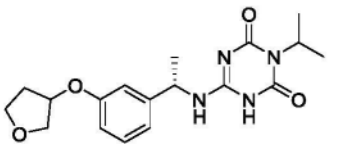
9.根据权利要求1至8中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^{3a}选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;优选地,R^{3a}为C_{1-6}烷基;更优选地,R^{3a}为甲基。

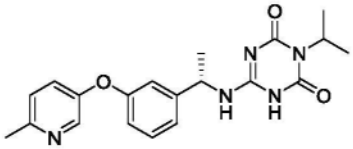
10.根据权利要求1至9中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其选自以下任一化合物:

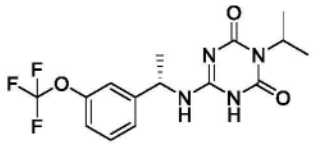

1、

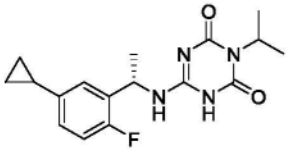

、

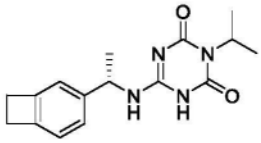

2、

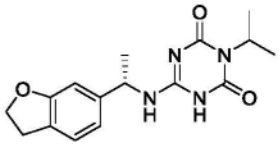

3、

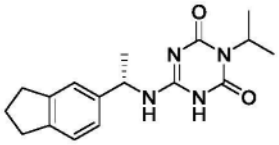

4、

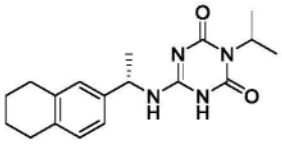

5、

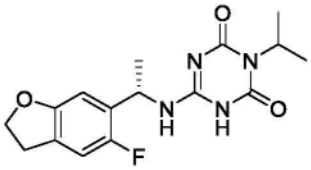

6、

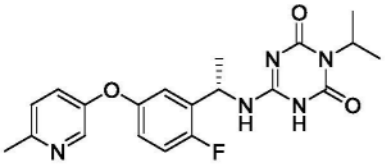

7、

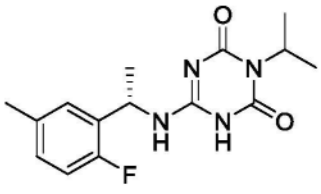

8、

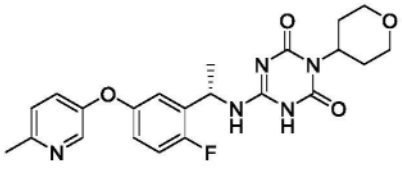

9、

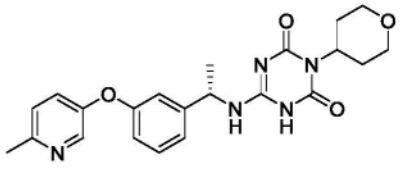

10、

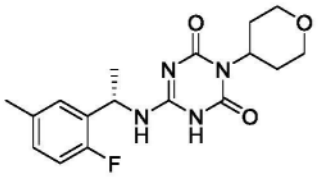

11、

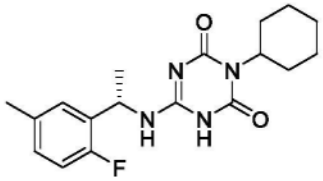

12、


13、

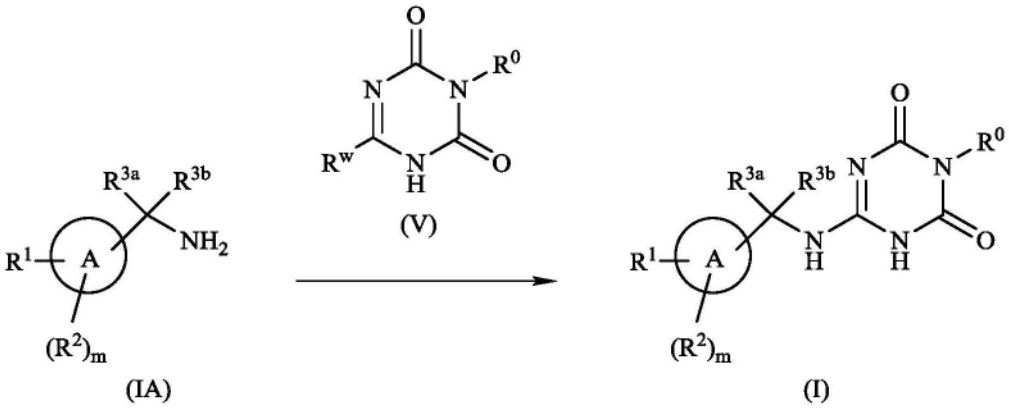

14、


15、


16 和


17。

11.一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式(IA)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)与通式(V)=所示的化合物发生亲核取代反应,得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

R^w为离去基团,优选为吡唑基;

环A、R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如权利要求1中所定义。

12.一种药物组合物,所述药物组合物含有根据权利要求1至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

13.根据权利要求1至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求12所述的药物组合物在制备肌球蛋白(Myosin)抑制剂中的用途。

14.根据权利要求1至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求12所述的药物组合物在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途,所述疾病或病症选自射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛、限制型心肌病、舒张功能障碍、肥厚型心肌病(HCM)、正常射血分数心力衰竭(HFpEF)、射血分数中间值心衰(HFmREF)、瓣膜疾病、主动脉瓣狭窄、炎性心肌病、勒夫勒心内膜炎、心肌心内膜纤维化、浸润性心肌病、血色素沉着症、法布瑞氏症、糖原贮积病、先天性心脏病、法洛四联症、左心室肥厚、难治性心绞痛和恰加斯病;优选选自缺血性心脏病、限制型心肌病、肥厚型心肌病(HCM)、炎性心肌病、浸润性心肌病、先天性心脏病和左心室肥厚;更优选为肥厚型心肌病(HCM);最优选为非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)或梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。

三嗪二酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

[0001] 本申请是申请号为202180065655.5,申请日为2021年11月19日,发明名称为“三嗪二酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本公开属于医药领域,涉及一种三嗪二酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地,本公开涉及通式(I)所示的三嗪二酮类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物,以及其在制备肌球蛋白(Myosin)抑制剂中的用途和在制备用于治疗肥厚型心肌病(HCM)或具有与HCM相关的病理生理学特征的心脏病的药物中的用途。

背景技术

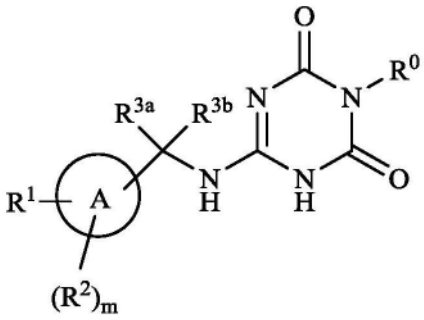
[0003] 肥厚型心肌病(HCM)是一种与基因突变相关的显性遗传性心肌疾病。全球发病率约为0.2%,是导致35岁以下年轻人猝死的最重要原因(C.Vaughan Tuohy,et al.,European Journal of Heart Failure,22,2020,228-240)。临床上表现出来的特征为左室壁呈不对称性肥厚,常侵及室间隔,心室内腔变小,左心室血液充盈受阻,心室舒张期顺应性下降。根据左心室流出道有无梗阻分为梗阻性及非梗阻性肥厚型心肌病。现临床上对于肥厚型心肌病的治疗多采用β-阻断剂和钙离子通道阻断剂来降低心脏收缩,缓解症状。但这些治疗都是治标不治本。HCM进展到晚期只能进行心脏移植(R adhakrishnan Ramaraj,Cardiology in Review,16(4),2008,172-180)。因而找到一种针对HCM发病根源的治疗方法非常迫切。

[0004] 现有研究发现70%的HCM病人都是由于肌节蛋白基因突变导致的。其中5-7%的病人中发现多个位点突变。现已确定约70多个致病突变,但这些突变大多都具有家族特异性,仅有少数几个热点被确定,例如MYH7 R403Q和R453C突变(Norbert Frey,et al.,Nature Reviews Cardiology,9,2011,91-100;M.Sabater-Molina,et al.,Clinical Genetics,93,2018,3-14)。针对基因突变致病机率的研究发现MYH7基因突变病人约占30%。相比较于其他肌节蛋白基因,MYH7会导致疾病早发以及更严重的心肌肥大。肌球蛋白是肌原纤维粗肌丝的组成单位,在肌肉运动中起重要作用。其分子形状如豆芽状,由两条重链和多条轻链构成。肌球蛋白头部与肌动蛋白结合形成横桥,使肌球蛋白的ATP酶活性大大提高,催化ATP水解反应,产生能量促使横桥滑动,进行肌肉收缩。研究结果表明MYH7基因突变会导致肌球蛋白ATP酶活性升高,肌球蛋白超松弛态(super-relaxed state,SRX)比例降低,肌球蛋白和肌动蛋白间的横桥增加,导致心脏收缩功能异常(Eric M.Green,et al.,Science,351(6273),2016,617-621;Ruth F.Sommese,et al.,Proceedings of the National Academy Sciences,110(31),2013,12607-12612)。因此肌球蛋白是治疗肥厚型心肌病的重要靶点。

[0005] 现已公开肌球蛋白抑制剂的专利申请包括WO2014205223A1、WO2014205234A1、WO2019028360A1、WO2020092208A1和CN110698415A等。

发明内容

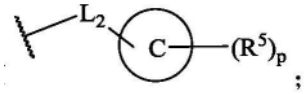
[0006] 本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：

[0007] 

(I)

[0008] 其中：

[0009] 环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0010] R^1选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、$C(O)R^6$、$C(O)OR^7$、$S(O)_tR^8$、$S(O)_tNR^9R^{10}$、$C(O)NR^9R^{10}$、NR^9R^{10}和 ；

[0011] 各个R^2相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、$C(O)R^6$、$C(O)OR^7$、$S(O)_tR^8$、$S(O)_tNR^9R^{10}$、$C(O)NR^9R^{10}$和NR^9R^{10}；

[0012] 或者R^1和相邻的一个R^2，或者两个相邻的R^2，与环A稠合形成环烷基或杂环基；其中，所述的环烷基或杂环基任选地被选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基和羟基中的一个或多个取代基所取代；

[0013] L_2选自共价键、$(CH_2)_r$、C(O)、NR^a、氧原子和硫原子；

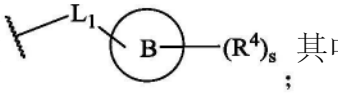
[0014] R^a选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0015] 环C选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0016] 各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0017] R^{3a}选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基和羟基中的一个或多个取代基所取代；

[0018] R^{3b}为氢原子；

[0019] R^0为烷基或 ；其中，所述的烷基任选被选自卤素、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基和羟基中的一个或多个取代基所取代；

[0020] L_1为共价键或$(CH_2)_r$；

[0021] 环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0022] 各个R^4相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤

代烷基、卤代烷氧基、氧代、氰基、硝基、羟基、羟烷基、C(O)R^6、C(O)OR^7、S(O)$_t$$R^8$、S(O)$_tNR^9$$R^{10}$、C(O)N$R^9$$R^{10}$、环烷基、-(CH$_2$)$_r$-环烷基、杂环基、-(CH$_2$)$_r$-杂环基、芳基、-(CH$_2$)$_r$-芳基、杂芳基和-(CH$_2$)$_r$-杂芳基；

[0023] R^6在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选地被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和羟烷基中的一个或多个取代基所取代；

[0024] R^7在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0025] R^8在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0026] R^9和R^{10}在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、-(CH$_2$)$_r$-环烷基、杂环基、-(CH$_2$)$_r$-杂环基、芳基、-(CH$_2$)$_r$-芳基、杂芳基和-(CH$_2$)$_r$-杂芳基；或者R^9和R^{10}与相连的氮原子一起形成杂环基，所述的杂环基任选地被选自卤素、烷基、氧代、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0027] p为0、1、2、3、4、5或6；

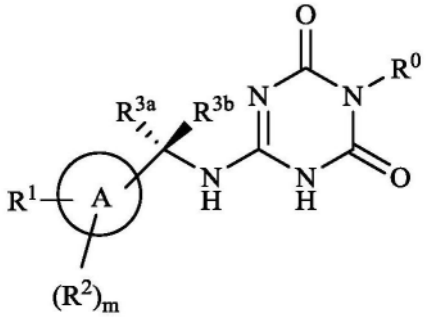
[0028] r为0、1、2、3、4、5或6；

[0029] m为0、1、2、3或4；

[0030] s为0、1、2、3、4、5或6；并且

[0031] t为0、1或2。

[0032] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐：

[0033] 

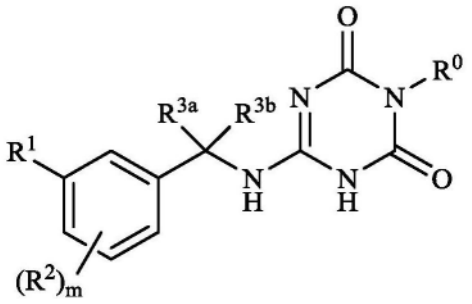
(I-1)

[0034] 其中：

[0035] 环A、R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(I)中所定义。

[0036] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中环A选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；优选地，环A为苯基。

[0037] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：

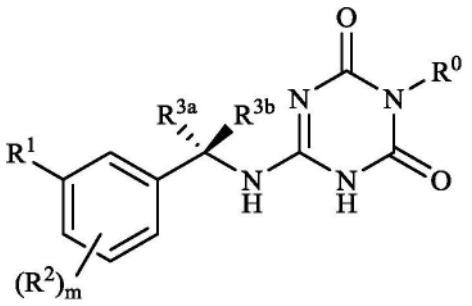
[0038] 

(II)

[0039] 其中：

[0040] R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(I)中所定义。

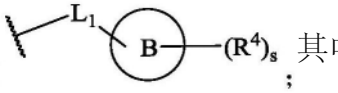
[0041] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐：

[0042] 

(II-1)

[0043] 其中：

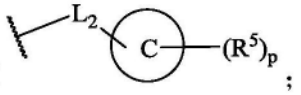
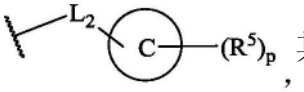
[0044] R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(I)中所定义。

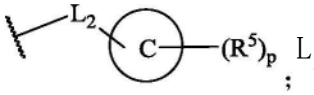
[0045] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^0为C_{1-6}烷基或  ;其中,所述的C_{1-6}烷基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、氰基、氨基和羟基中的一个或多个取代基所取代;L_1为共价键或$(CH_2)_r$;环B选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基;各个R^4相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、氧代、氰基、羟基和C_{1-6}羟烷基;r为0、1、2、3、4、5或6;s为0、1或2。

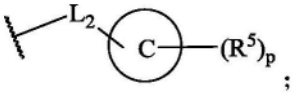
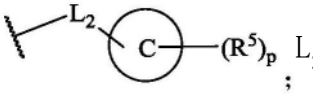
[0046] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^0选自C_{1-6}烷基、3至8元环烷基和3至12元杂环基;优选地,R^0选自C_{1-6}烷基、3至6元环烷基和3至6元杂环基;进一步优选地,R^0选自异丙基、四氢吡喃基和环己基;更优选地,R^0为异丙基或四氢吡喃基;最优选地,R^0为四氢吡喃基。

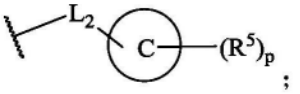
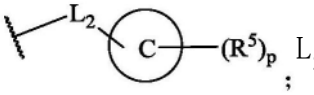
[0047] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^0为C_{1-6}烷基;优选地,R^0为异丙基。

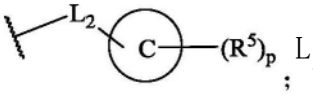
[0048] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代

烷氧基和；优选地，R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和，其中环C、L_2、R^5和p如通式(I)中所定义。

[0049] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^1选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；L_2为共价键或氧原子；环C选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基；p为0、1、2、3、4、5或6。

[0050] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^1选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；优选地，R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；L_2为共价键或氧原子；环C选自3至6元环烷基、3至6元杂环基和5或6元杂芳基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基；p为0、1或2。

[0051] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^1选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；优选地，R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；L_2为共价键或氧原子；环C选自环丙基、四氢呋喃基和吡啶基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；p为0、1或2。

[0052] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^1为C_{1-6}卤代烷氧基或；L_2为共价键或氧原子；环C选自环丙基、四氢呋喃基和吡啶基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；p为0、1或2。

[0053] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个R^2相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；优选地，各个R^2相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；更优选地，各个R^2相同或不同，且各自独立地为卤素；最优选地，R^2为氟原子。

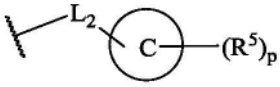
[0054] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(I-1)所示的化合物或其可药用

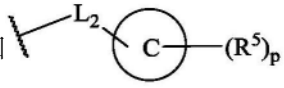
的盐,其中R^1和相邻的一个R^2,或者两个相邻的R^2,与环A稠合形成3至8元环烷基或3至12元杂环基;优选地,R^1和相邻的一个R^2,或者两个相邻的R^2,与环A稠合形成3至6元环烷基或3至6元杂环基;更优选地,R^1和相邻的一个R^2与环A稠合形成环丁基、四氢呋喃基、环戊基和环己基。

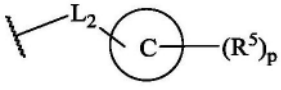
[0055] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1和相邻的一个R^2,或者两个相邻的R^2,与环A稠合形成3至8元环烷基或3至12元杂环基;优选地,R^1和相邻的一个R^2与环A稠合形成环戊基。

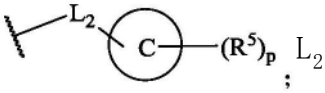
[0056] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)或通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1和相邻的一个R^2,或者两个相邻的R^2,与苯基稠合形成3至8元环烷基或3至12元杂环基;优选地,R^1和相邻的一个R^2,或者两个相邻的R^2,与苯基稠合形成3至6元环烷基或3至6元杂环基;更优选地,R^1和相邻的一个R^2与苯基稠合形成环丁基、四氢呋喃基、环戊基和环己基。

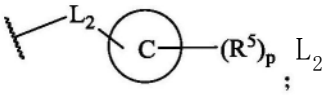
[0057] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)或通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1和相邻的一个R^2,或者两个相邻的R^2,与苯基稠合形成3至8元环烷基或3至12元杂环基;优选地,R^1和相邻的一个R^2与苯基稠合形成环戊基。

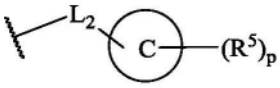
[0058] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和;L_2为共价键或氧原子;环C选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;p为0、1、2、3、4、5或6;各个R^2相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;或者R^1和相邻的一个R^2,或者两个相邻的R^2,与环A稠合形成3至8元环烷基或3至12元杂环基。

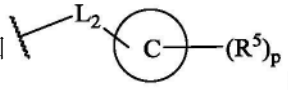
[0059] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和;L_2为共价键或氧原子;环C选自3至6元环烷基、3至6元杂环基和5或6元杂芳基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;或者R^1和相邻的一个R^2与环A稠合形成3至6元环烷基或3至6元杂环基。

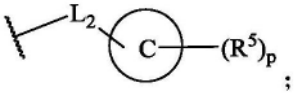
[0060] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和;L_2为共价键或氧原子;环C选自环丙基、四氢呋喃基和吡啶基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;或者R^1和相邻的一个R^2与环A稠合形成环丁基、四氢呋喃基、环戊基和环己基。

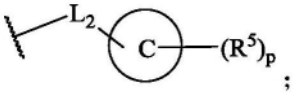
[0061] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1为C_{1-6}卤代烷氧基或;L_2为共价键或氧原子;环C选自环丙基、四氢呋喃基和吡啶基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;或者R^1和相邻的一个R^2与环A稠合形成环丁基、四氢呋喃基、环戊基和环己基。

[0062] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1为C_{1-6}卤代烷氧基或;L_2为共价键或氧原子;环C选自环丙基、四氢呋喃基和吡啶基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;或者R^1和相邻的一个R^2与环A稠合形成环戊基。

[0063] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和;L_2为共价键或氧原子;环C选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;p为0、1、2、3、4、5或6;各个R^2相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;或者R^1和相邻的一个R^2,或者两个相邻的R^2,与苯基稠合形成3至8元环烷基或3至12元杂环基。

[0064] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和;L_2为共价键或氧原子;环C选自3至6元环烷基、3至6元杂环基和5或6元杂芳基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;或者R^1和相邻的一个R^2与苯基稠合形成3至6元环烷基或3至6元杂环基。

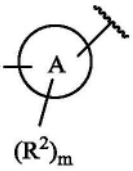
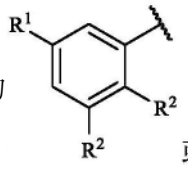
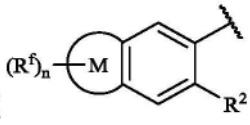
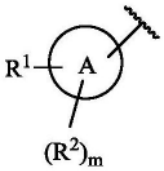
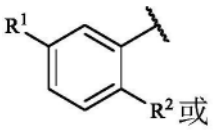
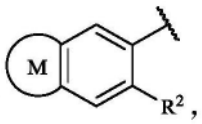
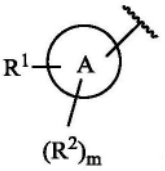
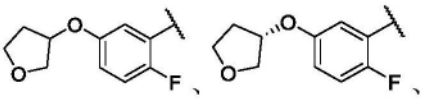
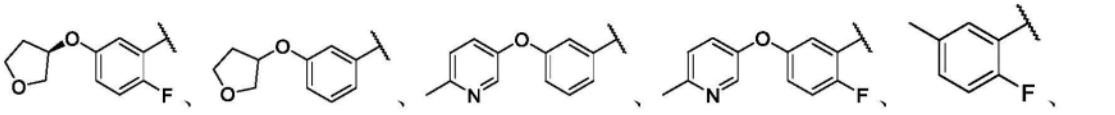
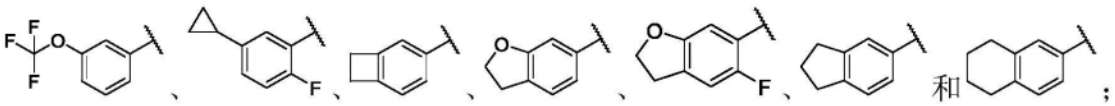
[0065] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1为C_{1-6}卤代烷氧基或;L_2为共价键或氧原子;环C选自环丙基、四氢呋喃基和吡啶基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;或者R^1和相邻的一个R^2与苯基稠合形成环丁基、四氢呋喃基、环戊基和环己基。

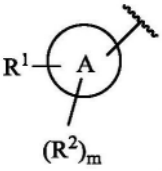
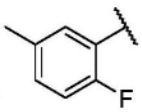
[0066] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^1为C_{1-6}卤代烷氧基或;L_2为共价键或氧原子;环C选自环

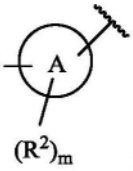
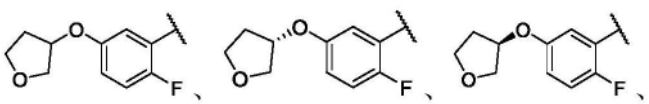
丙基、四氢呋喃基和吡啶基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;或者R^1和相邻的一个R^2与苯基稠合形成环戊基。

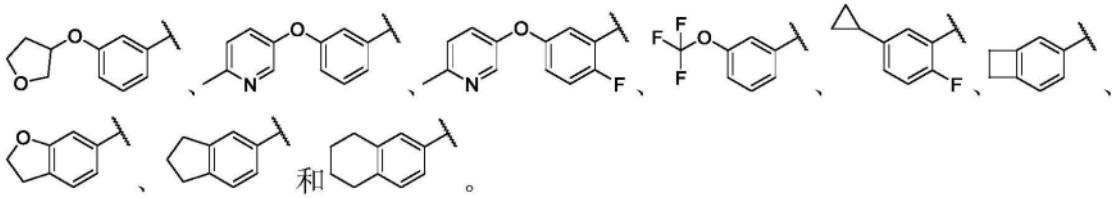
[0067] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^{3a}选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;优选地,R^{3a}为C_{1-6}烷基;更优选地,R^{3a}为甲基。

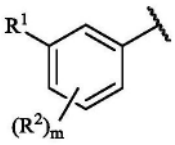
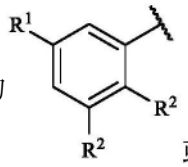
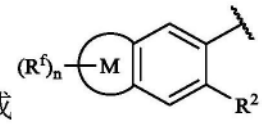
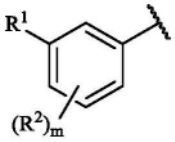
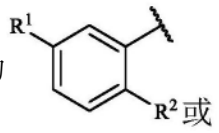
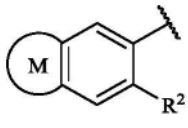
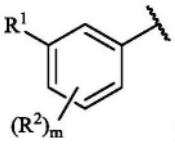
[0068] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中m为0、1或2;优选地,m为0或1。

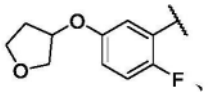
[0069] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中 为或,其中,环M为3至8元环烷基或3至12元杂环基,R^f选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基,n为0或1,R^1和R^2如通式(I)或通式(I-1)中所定义;优选地,为或,其中,环M为3至6元环烷基或3至6元杂环基,R^1和R^2如通式(I)或通式(I-1)中所定义;更优选地,选自、、和;

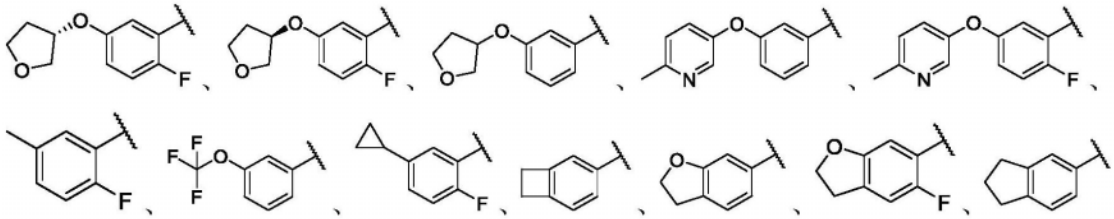
[0070] 最优选地,为。

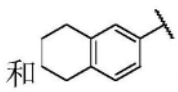
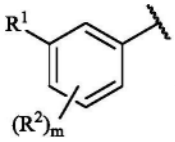
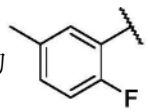
[0071] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中选自

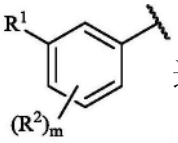
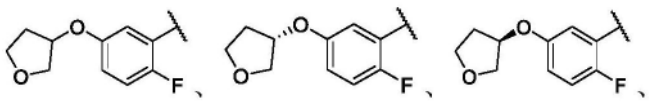


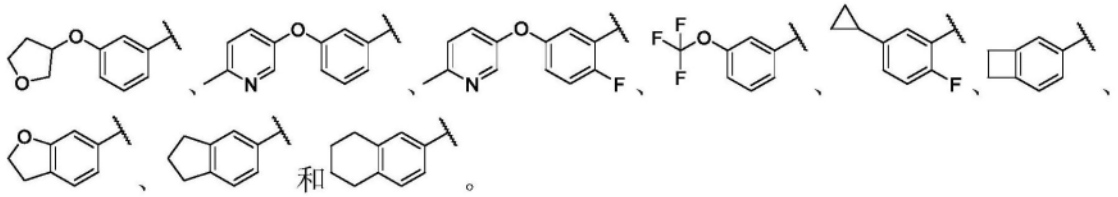
[0072] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中为或,其中,环M为3至8元环烷基或3至12元杂环基,R^f选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基,n为0或1,R^1和R^2如通式(II)或通式(II-1)中所定义;优选地,为或,其中,环M为3至6元环烷基或3至6元杂环基,R^1和R^2如通式(II)或通式(II-1)中所定义;更优选地,选自



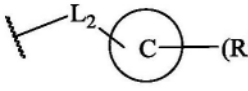
[0073] 

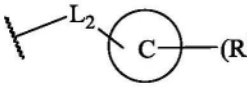
[0074] 和;最优选地,为。

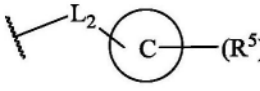
[0075] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中选自

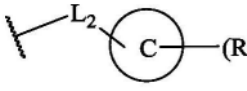


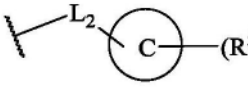
[0076] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中环A为苯基;R^0选自C_{1-6}烷基、3至8元环烷基和3至12元杂环基;R^1选自卤素、C_{1-6}烷

基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；L_2为共价键或氧原子；环C选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基；p为0、1、2、3、4、5或6；各个R^2相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；或者R^1和相邻的一个R^2，或者两个相邻的R^2，与环A稠合形成3至8元环烷基或3至12元杂环基；R^{3a}选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基；R^{3b}为氢原子；m为0、1或2。

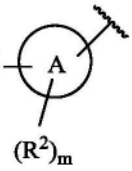
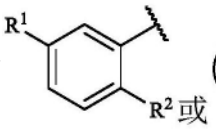
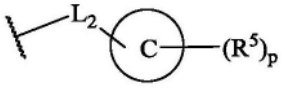
[0077] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中环A为苯基；R^0为C_{1-6}烷基；R^1选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；L_2为共价键或氧原子；环C选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基；p为0、1、2、3、4、5或6；各个R^2相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；或者R^1和相邻的一个R^2，或者两个相邻的R^2，与环A稠合形成3至8元环烷基或3至12元杂环基；R^{3a}选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基；R^{3b}为氢原子；m为0、1或2。

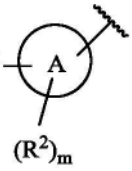
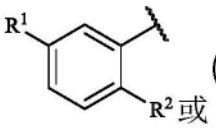
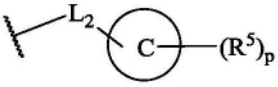
[0078] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^0选自C_{1-6}烷基、3至6元环烷基和3至6元杂环基；R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；L_2为共价键或氧原子；环C选自3至6元环烷基、3至6元杂环基和5或6元杂芳基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基；p为0、1或2；各个R^2相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；或者R^1和相邻的一个R^2与苯基稠合形成3至6元环烷基或3至6元杂环基；R^{3a}为甲基；R^{3b}为氢原子；m为0或1。

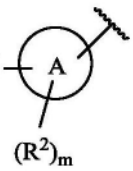
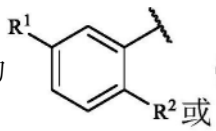
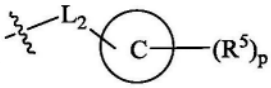
[0079] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^0为C_{1-6}烷基；R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和；L_2为共价键或氧原子；环C选自3至6元环烷基、3至6元杂环基和5或6元杂芳基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基；p为0、1或2；各个R^2相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；或者R^1和相邻的一个R^2与苯基稠合形成3至6元环烷基或3至6元杂环基；R^{3a}为甲基；R^{3b}为氢原子；m为0或1。

[0080] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^0为C_{1-6}烷基；R^1为C_{1-6}卤代烷氧基或；L_2为共价键或氧原子；环C选自环丙基、四氢呋喃基和吡啶基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、

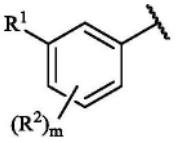
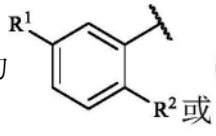
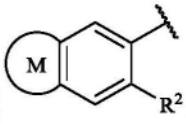
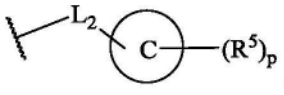
卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;或者R^1和相邻的一个R^2与苯基稠合形成环丁基、四氢呋喃基、环戊基和环己基;R^{3a}为甲基;R^{3b}为氢原子;m为0或1。

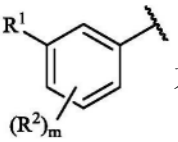
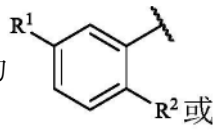
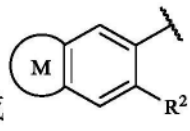
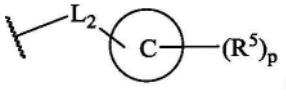
[0081] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中为其中,环M为3至6元环烷基或3至6元杂环基;R^0选自C_{1-6}烷基、3至8元环烷基和3至12元杂环基;R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和;L_2为共价键或氧原子;环C选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;p为0、1、2、3、4、5或6;各个R^2相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;R^{3a}选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;R^{3b}为氢原子;m为0、1或2。

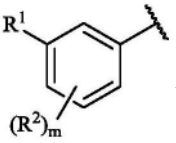
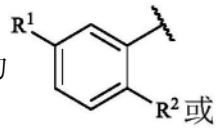
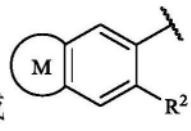
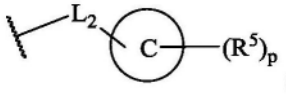
[0082] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中为其中,环M为3至6元环烷基或3至6元杂环基;R^0为C_{1-6}烷基;R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和;L_2为共价键或氧原子;环C选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;p为0、1、2、3、4、5或6;各个R^2相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;R^{3a}选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;R^{3b}为氢原子;m为0、1或2。

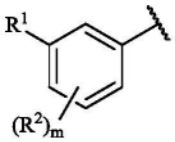
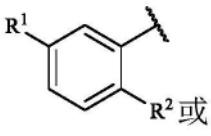
[0083] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中为其中,环M为3至6元环烷基或3至6元杂环基;R^0为C_{1-6}烷基;R^1为C_{1-6}卤代烷氧基或;L_2为共价键或氧原子;环C选自3至8元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;p为0、1、2、3、4、5或6;各个R^2相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、

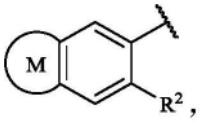
C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;R^{3a}选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;R^{3b}为氢原子;m为0、1或2。

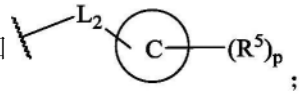
[0084] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中为或,其中,环M为3至6元环烷基或3至6元杂环基;R^0选自C_{1-6}烷基、3至6元环烷基和3至6元杂环基;R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和;L_2为共价键或氧原子;环C选自3至6元环烷基、3至6元杂环基和5或6元杂芳基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;R^{3a}为甲基;R^{3b}为氢原子;m为0或1。

[0085] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中为或,其中,环M为3至6元环烷基或3至6元杂环基;R^0为C_{1-6}烷基;R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和;L_2为共价键或氧原子;环C选自3至6元环烷基、3至6元杂环基和5或6元杂芳基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和C_{1-6}羟烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;R^{3a}为甲基;R^{3b}为氢原子;m为0或1。

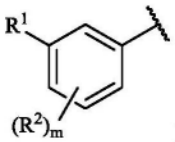
[0086] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中为或,其中,环M为3至6元环烷基或3至6元杂环基;R^0为C_{1-6}烷基;R^1为C_{1-6}卤代烷氧基或;L_2为共价键或氧原子;环C选自环丙基、四氢呋喃基和吡啶基;各个R^5相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基;p为0、1或2;各个R^2相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;R^{3a}为甲基;R^{3b}为氢原子;m为0或1。

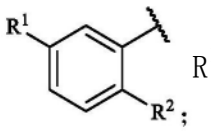
[0087] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中R^0选自异丙基、四氢吡喃基和环己基;为或



，其中，环M为3至6元环烷基或3至6元杂环基；R^1选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和

；各个R^2相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；或者R^1和相邻的一个R^2与苯基稠合形成环丁基、四氢呋喃基、环戊基和环己基；R^{3a}为甲基；R^{3b}为氢原子；L_2为共价键或氧原子；环C选自环丙基、四氢呋喃基和吡啶基；各个R^5相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；p为0、1或2。

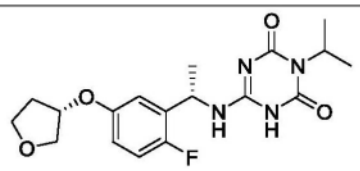
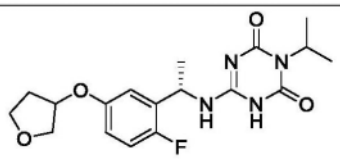
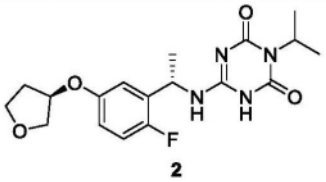
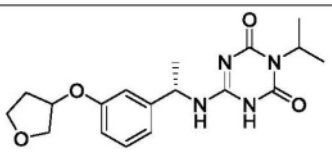
[0088] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中R^0为四氢吡喃基；

为

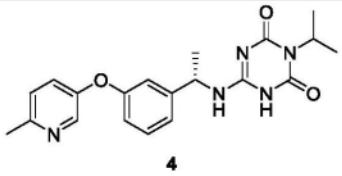
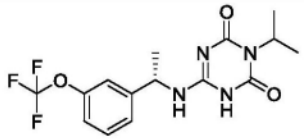
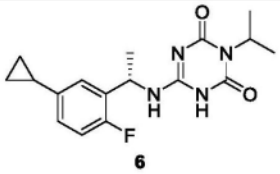
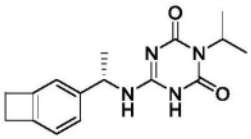
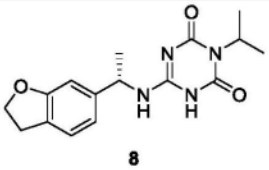
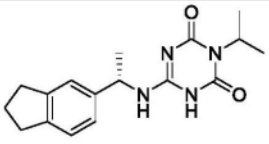
；R^1为C_{1-6}烷基；R^2为氢原子或卤素；R^{3a}为甲基；R^{3b}为氢原子。

[0089] 表A本公开的典型化合物包括但不限于：

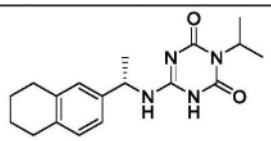
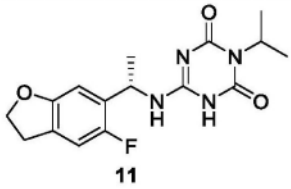
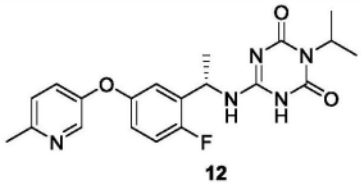
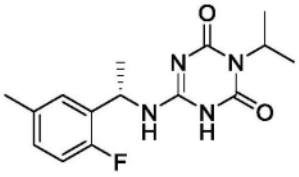
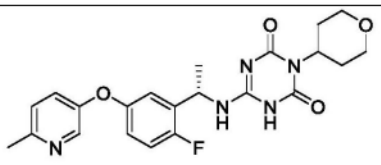
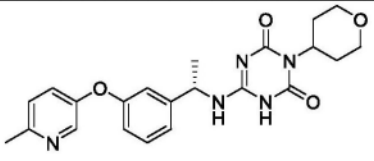
[0090]

实施例编号	化合物结构与命名
1	 **1**
	6-(((*S*)-1-(2-氟-5-(((*S*)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **1**
	
	6-(((*S*)-1-(2-氟-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮
2	 **2**
	6-(((*S*)-1-(2-氟-5-(((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **2**
3	 **3**
	3-异丙基-6-(((1*S*)-1-(3-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **3**

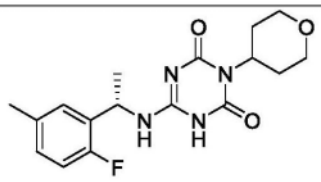
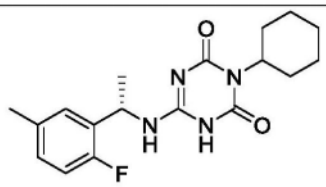
[0091]

4	 **4**
	(*S*)-3-异丙基-6-((1-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **4**
5	 **5**
	(*S*)-3-异丙基-6-((1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **5**
6	 **6**
	(*S*)-6-((1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **6**
7	 **7**
	(*S*)-6-((1-(双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **7**
8	 **8**
	(*S*)-6-((1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **8**
9	 **9**
	(*S*)-6-((1-(2,3-二氢-1*H*-茚-5-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **9**

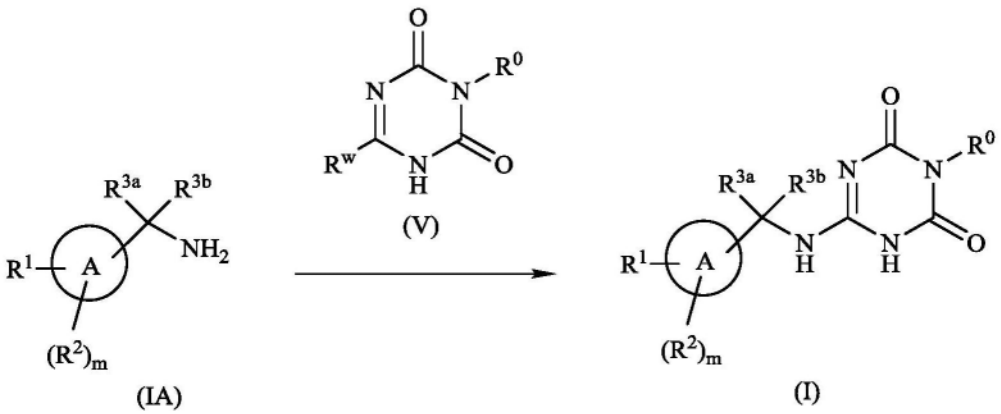
[0092]

10	 **10**
	(*S*)-3-异丙基-6-((1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **10**
11	 **11**
	(*S*)-6-((1-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **11**
12	 **12**
	(*S*)-6-((1-(2-氟-5-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **12**
13	 **13**
	(*S*)-6-((1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **13**
14	 **14**
	(*S*)-6-((1-(2-氟-5-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **14**
15	 **15**

[0093]

	(*S*)-6-((1-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **15**
16	 **16**
	(*S*)-6-((1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)氨基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **16**
17	 **17**
	(*S*)-3-环己基-6-((1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 **17**

[0094] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

[0095] 

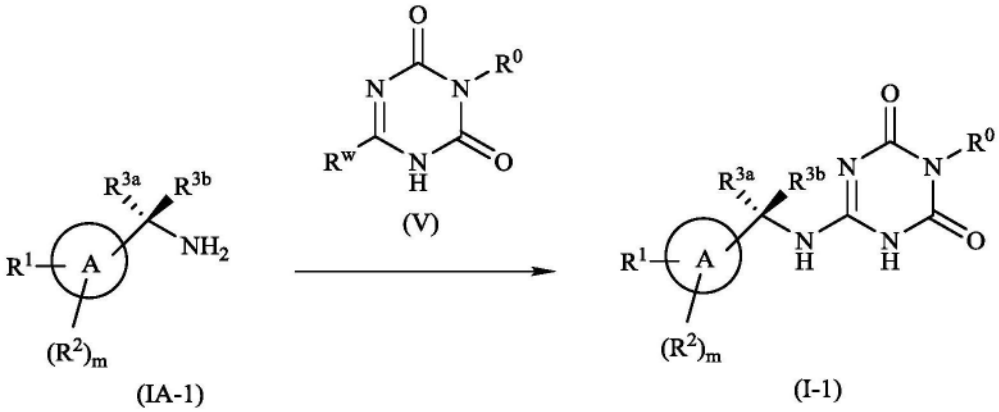
[0096] 通式(IA)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)与通式(V)所示的化合物发生亲核取代反应，得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐；

[0097] 其中：

[0098] R^w为离去基团，优选为吡唑基；

[0099] 环A、R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(I)中所定义。

[0100] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

[0101] 

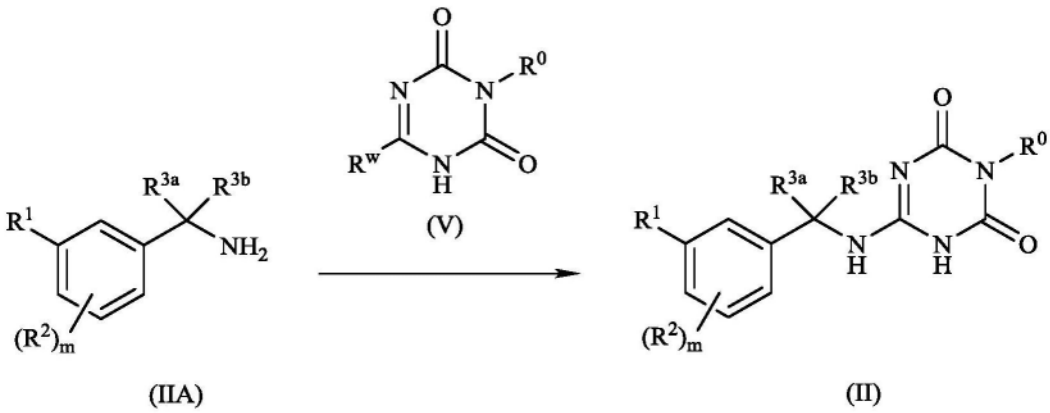
[0102] 通式(IA-1)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)与通式(V)所示的化合物发生亲核取代反应,得到通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐;

[0103] 其中:

[0104] R^w为离去基团,优选吡唑基;

[0105] 环A、R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(I-1)中所定义。

[0106] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0107] 

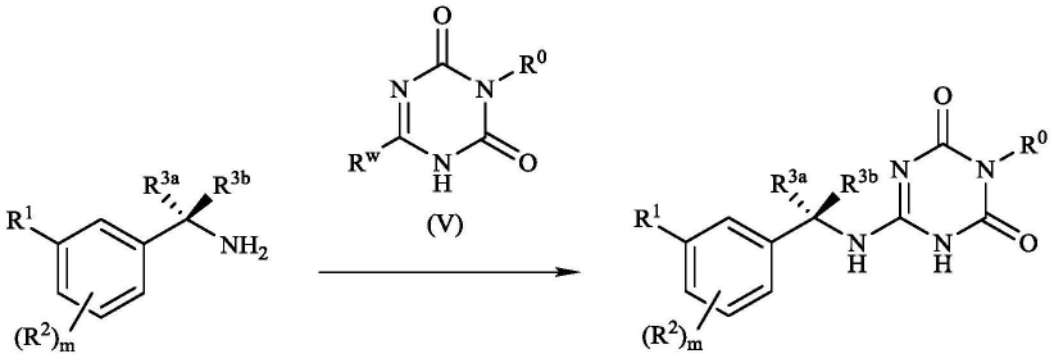
[0108] 通式(IIA)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)与通式(V)所示的化合物发生亲核取代反应,得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐;

[0109] 其中:

[0110] R^w为离去基团,优选为吡唑基;

[0111] R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(II)中所定义。

[0112] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:

[0113] 

[0114] 通式(IIA-1)所示的化合物或其可盐(优选为盐酸盐)与通式(V)所示的化合物发生亲核取代反应,得到通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐;

[0115] 其中:

[0116] R^w为离去基团,优选为吡唑基;

[0117] R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(II-1)中所定义。

[0118] 本公开的另一方面涉及一种药物组合物,所述药物组合物含有本公开通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0119] 本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备肌球蛋白(Myosin)抑制剂中的用途。

[0120] 本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐或包括其的药物组合物在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途,所述疾病或病症选自射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛、限制型心肌病、舒张功能障碍、肥厚型心肌病(HCM)(如非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)和梗阻性肥厚型心肌病(oHCM))、正常射血分数心力衰竭(HFpEF)、射血分数中间值心衰(HFmREF)、瓣膜疾病、主动脉瓣狭窄、炎性心肌病、勒夫勒心内膜炎、心肌心内膜纤维化、浸润性心肌病、血色素沉着症、法布瑞氏症、糖原贮积病、先天性心脏病、法洛四联症、左心室肥厚、难治性心绞痛和恰加斯病;优选选自缺血性心脏病、限制型心肌病、肥厚型心肌病(HCM)、炎性心肌病、浸润性心肌病、先天性心脏病和左心室肥厚;更优选为肥厚型心肌病(HCM);最优选为非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)或梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。

[0121] 本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐或包括其的药物组合物在制备用于治疗由Myosin介导的疾病或病症的药物中的用途,所述疾病或病症选自射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛、限制型心肌病、舒张功能障碍、肥厚型心肌病(HCM)、正常射血分数心力衰竭(HFpEF)、射血分数中间值心衰(HFmREF)、瓣膜疾病、主动脉瓣狭窄、炎性心肌病、勒夫勒心内膜炎、心肌心内膜纤维化、浸润性心肌病、血色素沉着症、法布瑞氏症、糖原贮积病、先天性心脏病、法洛四联症、左心室肥厚、难治性心绞痛和恰加斯病;优选选自缺血性心脏病、限制型心肌病、肥厚型心肌病(HCM)、炎性心肌病、浸润性心肌病、先天性心脏病和左心室肥厚;更优选为肥厚型心肌病(HCM);最优选为非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)或梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。

[0122] 本公开进一步涉及一种抑制肌球蛋白(Myosin)的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

[0123] 本公开进一步涉及一种治疗疾病或病症的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,所述疾病或病症选自射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛、限制型心肌病、舒张功能障碍、肥厚型心肌病(HCM)、正常射血分数心力衰竭(HFpEF)、射血分数中间值心衰(HFmREF)、瓣膜疾病、主动脉瓣狭窄、炎性心肌病、勒夫勒心内膜炎、心肌心内膜纤维化、浸润性心肌病、血色素沉着症、法布瑞氏症、糖原贮积病、先天性心脏病、法洛四联症、左心室肥厚、难治性心绞痛和恰加斯病;优选选自缺血性心脏病、限制型心肌病、肥厚型心肌病(HCM)、炎性心肌病、浸润性心肌病、先天性心脏病和左心室肥厚;更优选为肥厚型心肌病(HCM);最优选为非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)或梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。

[0124] 本公开进一步涉及一种治疗由Myosin介导的疾病或病症的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,所述疾病或病症选自射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛、限制型心肌病、舒张功能障碍、肥厚型心肌病(HCM)、正常射血分数心力衰竭(HFpEF)、射血分数中间值心衰(HFmREF)、瓣膜疾病、主动脉瓣狭窄、炎性心肌病、勒夫勒心内膜炎、心肌心内膜纤维化、浸润性心肌病、血色素沉着症、法布瑞氏症、糖原贮积病、先天性心脏病、法洛四联症、左心室肥厚、难治性心绞痛和恰加斯病;优选选自缺血性心脏病、限制型心肌病、肥厚型心肌病(HCM)、炎性心肌病、浸润性心肌病、先天性心脏病和左心室肥厚;更优选为肥厚型心肌病(HCM);最优选为非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)或梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。

[0125] 本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用作药物。

[0126] 本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用作肌球蛋白(Myosin)抑制剂。

[0127] 本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用于治疗疾病或病症,所述疾病或病症选自射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛、限制型心肌病、舒张功能障碍、肥厚型心肌病(HCM)、正常射血分数心力衰竭(HFpEF)、射血分数中间值心衰(HFmREF)、瓣膜疾病、主动脉瓣狭窄、炎性心肌病、勒夫勒心内膜炎、心肌心内膜纤维化、浸润性心肌病、血色素沉着症、法布瑞氏症、糖原贮积病、先天性心脏病、法洛四联症、左心室肥厚、难治性心绞痛和恰加斯病;优选选自缺血性心脏病、限制型心肌病、肥厚型心肌病(HCM)、炎性心肌病、浸润性心肌病、先天性心脏病和左心室肥厚;更优选为肥厚型心肌病(HCM);最优选为非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)或梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。

[0128] 本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用于治疗由Myosin介导的疾病或病症,所述疾病或病症选自射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛、限制型

心肌病、舒张功能障碍、肥厚型心肌病(HCM)、正常射血分数心力衰竭(HFpEF)、射血分数中间值心衰(HFmREF)、瓣膜疾病、主动脉瓣狭窄、炎性心肌病、勒夫勒心内膜炎、心肌心内膜纤维化、浸润性心肌病、血色素沉着症、法布瑞氏症、糖原贮积病、先天性心脏病、法洛四联症、左心室肥厚、难治性心绞痛和恰加斯病;优选选自缺血性心脏病、限制型心肌病、肥厚型心肌病(HCM)、炎性心肌病、浸润性心肌病、先天性心脏病和左心室肥厚;更优选为肥厚型心肌病(HCM);最优选为非梗阻性肥厚型心肌病(nHCM)或梗阻性肥厚型心肌病(oHCM)。

[0129] 本公开的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物可改变HCM和其它疾病的自然病史,而不仅仅是缓解症状。对HCM患者给予临床益处的机制可延用于具有其它形式的心脏疾病的患者,所述其它形式的心脏疾病共同具有相似的病理生理学,且具有或不具有显著的遗传因素的影响。例如,通过改善在舒张期内的心室舒张而进行的HCM的有效治疗,也可有效用于特征在于舒张期功能障碍的更宽范围的群体。

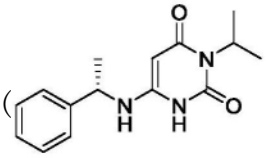
[0130] 本公开的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物可特定地靶标病症的根源或作用于其它下游途径。因此,本公开的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物可对患有射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛或限制型心肌病的患者给予益处。

[0131] 本公开的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物也可促进由于容量或压力过度负荷造成的左心室肥大的有益心室重构;例如慢性二尖瓣返流、慢性主动脉瓣狭窄或慢性系统性高血压;所述化合物或其可药用的盐联合旨在纠正或减轻容量或压力过度负荷的主要原因的疗法(瓣修复/替换、有效的抗高血压疗法)。通过降低左心室充盈压,化合物可降低肺水肿和呼吸衰竭的风险。降低或消除功能性二尖瓣返流和/或降低左心房压力可降低突发性或持久性心房纤颤的风险,且其降低了动脉血栓栓塞性并发症包括但不限于脑动脉栓塞性中风的伴随性风险。降低或消除动态和/或静态左心室流出道阻塞可减少需要间隔消融治疗(手术或经皮)的可能性及其短期和长期并发症的伴随性风险。

[0132] 本公开的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物可降低与HCM相关的慢性局部缺血状态的严重性,且由此降低具有可植入的复律器-除颤器(频繁和/或重复的ICD放电)的患者中的心脏性猝死(SCD)或其等同疾病的风险和/或降低对于可能有毒的抗心律不齐药物的需求。

[0133] 本公开的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在降低或消除对于并行药物(具有其伴随的潜在毒性、药物-药物相互作用和/或副作用)的需求方面是有价值的。

[0134] 本公开的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物可降低间质性心肌纤维化和/或减缓左心室肥大的进展,阻止或逆转左心室肥大。

[0135] 化合物MYK-461(
MYK-461
WO2014205223A1的实施例1)由于$T_{1/2}$比较长,在临床上蓄积比较严重,临床给药需要不断地调整,增加了用药风险,而本公开实施例16化合物的$T_{1/2}$有明显的缩短。此外,本公开的实施例16化合物对大鼠灌胃重复给药14天后在大鼠体内的蓄积不明显,而化合物MYK-461在大鼠体内蓄积严重。在人肝微粒体中反应性代谢产物鉴定实验中,未检测到与本公开实施例16化合物相关的谷胱甘肽(GSH)结合物,但检测到与化合物MYK-461相关的GSH结合物。可见,本公开的实施例16化合物较化合物MYK-461具有明显的药代动力学优势和毒代动力学优势,表现出更好的安全性。

[0136] 可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式,通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此,本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射(例如静脉内、肌肉内或皮下)给药,吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成持续释放剂型,例如片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆。

[0137] 作为一般性指导,活性化合物优选是以单位剂量的方式,或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是0.1～1000mg。

[0138] 本公开的药物组合物除活性化合物外,可含有一种或多种辅料,所述辅料选自以下成分:填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同,组合物可含有0.1至99重量%的活性化合物。

[0139] 片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收,因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

[0140] 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

[0141] 水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

[0142] 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油,或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂,以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

[0143] 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂,乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

[0144] 本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶

剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射,将注射液或微乳注入患者的血流中。或者,最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度,可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是Deltec CADD-PLUS.TM.5400型静脉注射泵。

[0145] 本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术,用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外,可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何调和固定油。此外,脂肪酸也可以制备注射剂。

[0146] 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体,因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

[0147] 可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

[0148] 如本领域技术人员所熟知的,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但并非限定于以下因素:所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等;另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0149] 术语说明

[0150] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0151] 术语“烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基,其具有1至20个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)碳原子(即C_{1-20}烷基)。所述烷基优选具有1至12个碳原子的烷基(即C_{1-12}烷基),更优选具有1至6个碳原子的烷基(即C_{1-6}烷基)。烷基的非限制性实例包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、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,及其各种支链异构体等。最优选具有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、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。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接

点上被取代,取代基优选选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0152] 术语“亚烷基”指二价烷基,其中烷基如上所定义,其具有1至20个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)碳原子(即C_{1-20}亚烷基)。所述亚烷基优选具有1至12个碳原子的亚烷基(即C_{1-12}亚烷基),更优选具有1至6个碳原子的亚烷基(即C_{1-6}亚烷基)。亚烷基的非限制性实例包括但不限于:亚甲基(-CH_2-)、1,1-亚乙基(-CH(CH_3)-)、1,2-亚乙基(-CH_2CH_2)-、1,1-亚丙基(-CH(CH_2CH_3)-)、1,2-亚丙基(-CH_2CH(CH_3)-)、1,3-亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选选自烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代中的一个或多个。

[0153] 术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基,其中烷基的定义如上所述,优选具有2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)碳原子的烯基(即C_{2-12}烯基)。所述烯基优选具有2至6个碳原子的烯基(即C_{2-6}烯基)。非限制性的实例包括:乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

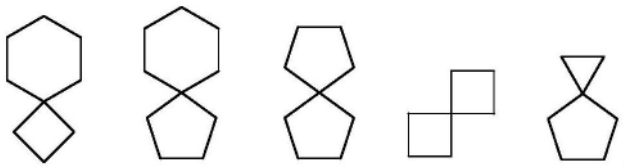
[0154] 术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基,其中烷基的定义如上所述,其具有2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)碳原子的炔基(即C_{2-12}炔基)。所述炔基优选具有2至6个碳原子的炔基(即C_{2-6}炔基)。非限制性的实例包括:乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0155] 术语“烷氧基”指-O-(烷基),其中烷基的定义如上所述。非限制性的实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。烷氧基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点被取代,取代基优选选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

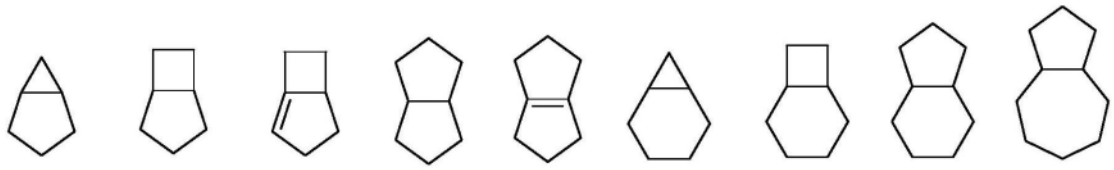
[0156] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环或多环环状烃取代基,环烷基环具有3至20个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)碳原子(即3至20元环烷基),优选具有3至12个碳原子(即3至12元环烷基),优选具有3至8个碳原子(即3至8元环烷基),更优选具有3至6个碳原子(即3至6元环烷基)。单环环烷基的非限制性实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等;多环环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

[0157] 术语“螺环烷基”指5至20元,单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键。优选6至14元,更优选7至10元(例如7、8、9或10元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基或多螺环烷基(如双螺环烷基),优选单螺环烷基和双螺环烷基。更优选3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元、5

元/6元、6元/6元、6元/4元或6元/5元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：

[0158] ，其连接点可在任意位置。

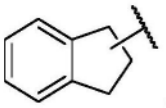
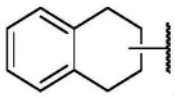
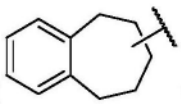
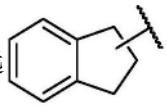
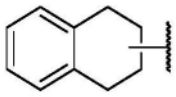
[0159] 术语“稠环烷基”指5至20元，环之间共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选6至14元，更优选7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环等多环稠环烷基，优选双环或三环，更优选3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、5元/7元、6元/3元、6元/4元、6元/5元、6元/6元、6元/7元、7元/5元或7元/6元的双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：

[0160] 

[0161] ，其连接点可在任意位置。

[0162] 术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选6至14元，更优选7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环等多环桥环烷基，优选双环、三环或四环桥环烷基，更优选双环或三环桥环烷基。桥环烷基的非限制性实例包括：

[0163] ，其连接点可在任意位置。

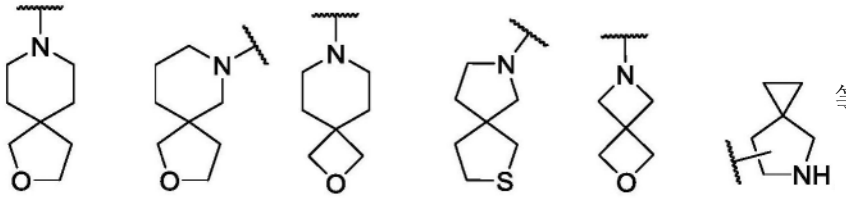
[0164] 所述环烷基环包括如上所述的环烷基(包括单环、螺环、稠环和桥环)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括、和等；优选和。

[0165] 环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

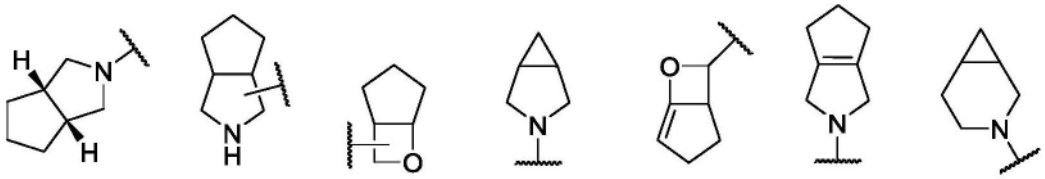
[0166] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状取代基，其具有3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代(即形成亚砜或砜)，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选具有3至12个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)环原子，其中1-4个(例如1、2、3和4个)是杂原子(即3至12元杂环基)；更优选具有3至8个环原子(例如3、4、5、6、7和8个)，其中1-3是杂原子(例如1、2和3个)(即3至8元杂环基)；更优选具有3至6个环原子，其中1-3个是杂原子(即3至6元杂环基)；最优选包含5或6个环原子，其中1-3个是杂原子(即5或6元杂环基)。单环杂环基的非限

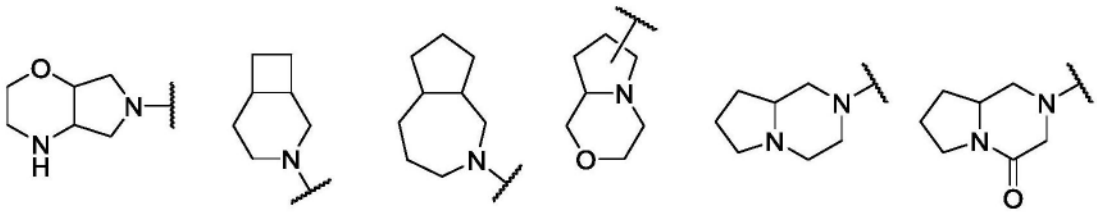
制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环杂环基、稠环杂环基和桥环杂环基。

[0167] 术语“螺杂环基”指5至20元,单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成亚砜或砜),其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选6至14元,更优选7至10元(例如7、8、9或10元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基或多螺杂环基(如双螺杂环基),优选单螺杂环基和双螺杂环基。更优选3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元、5元/6元或6元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:

[0168]  等。

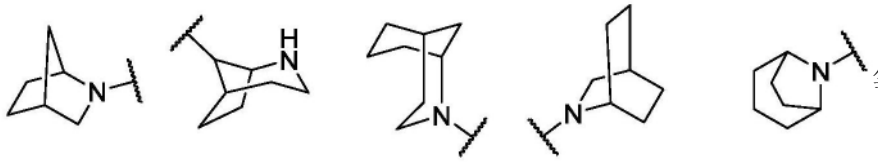
[0169] 术语“稠杂环基”指5至20元,环之间共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成亚砜或砜),其余环原子为碳。优选6至14元,更优选7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环等多环稠杂环基,优选双环或三环稠杂环基,更优选3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/3元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元、6元/6元、6元/7元、7元/5元或7元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:

[0170] 

[0171] 

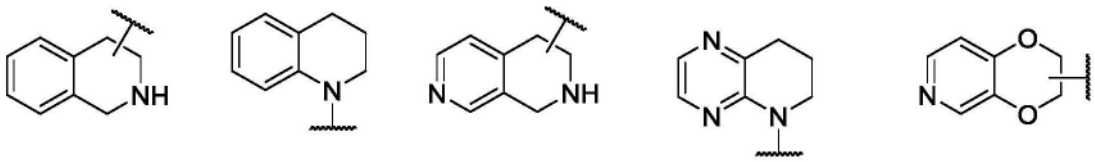
等。

[0172] 术语“桥杂环基”指5至14元,任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团,其可以含有一个或多个双键,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成亚砜或砜),其余环原子为碳。优选6至14元,更优选7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环等多环桥杂环基,优选双环、三环或四环桥杂环基,更优选双环或三环桥杂环基。桥杂环基的非限制性实例包括:

[0173]  等。

[0174] 所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合

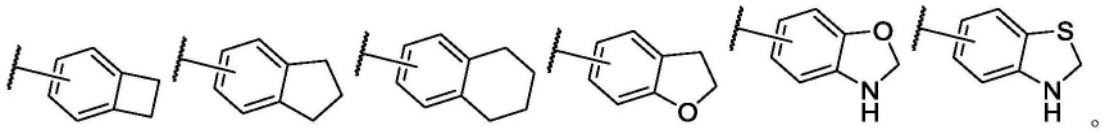
于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：

[0175] 

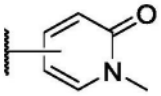
等。

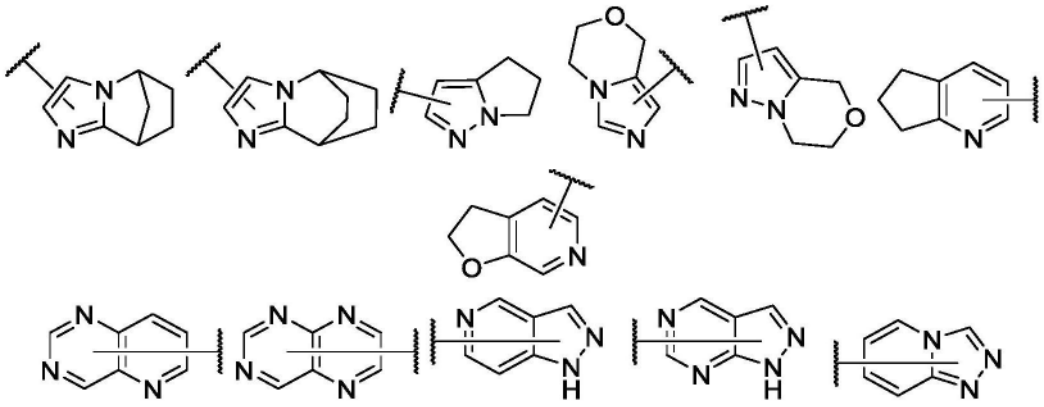
[0176] 杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

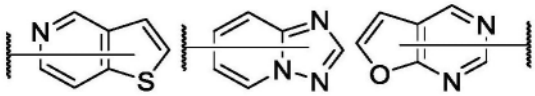
[0177] 术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(稠合多环是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选6至10元，例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

[0178] 

[0179] 芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0180] 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子(例如1、2、3和4个)、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元(例如5、6、7、8、9或10元)，更优选5元或6元杂芳基，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、吡啶酮基、N-烷基吡啶酮(如等)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基和四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：

[0181] 

[0182] 等。

[0183] 杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上

被取代,取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0184] 上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基包括从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基,或从母体的相同环原子或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基即“亚环烷基”、“亚杂环基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”。

[0185] 术语“氨基保护基”是指为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变,在氨基上引入的易于脱去的基团。非限制性实例包括:(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的1-3个取代基所取代。

[0186] 术语“羟基保护基”是指在羟基上引入的易于脱去的基团,通常用于阻断或保护羟基而在化合物的其它官能团上进行反应。非限制性的实例包括:三甲基硅基(TMS)、三乙基硅基(TES)、三异丙基硅基(TIPS)、叔丁基二甲基硅烷基(TBS)、叔丁基二苯基硅基、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基(MOM)、乙氧基乙基、2-四氢吡喃基(THP)、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等。

[0187] 术语“环烷基氧基”指环烷基-O-,其中环烷基如上所定义。

[0188] 术语“杂环基氧基”指杂环基-O-,其中杂环基如上所定义。

[0189] 术语“芳基氧基”指芳基-O-,其中芳基如上所定义。

[0190] 术语“杂芳基氧基”指杂芳基-O-,其中杂芳基如上所定义。

[0191] 术语“烷硫基”指烷基-S-,其中烷基如上所定义。

[0192] 术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代,其中烷基如上所定义。

[0193] 术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代,其中烷氧基如上所定义。

[0194] 术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代,其中烷基如上所定义。

[0195] 术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代,其中烷基如上所定义。

[0196] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0197] 术语“羟基”指-OH。

[0198] 术语“巯基”指-SH。

[0199] 术语“氨基”指-NH_2。

[0200] 术语“氰基”指-CN。

[0201] 术语“硝基”指-NO_2。

[0202] 术语“氧代”指“=O”。

[0203] 术语“羰基”指C=O。

[0204] 术语“羧基”指-C(O)OH。

[0205] 术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-,其中烷基和环烷基如上所定义。

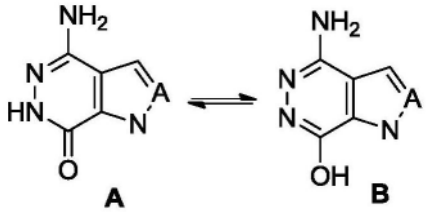
[0206] 本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本公开的范围之内。本公开的含

有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分,或通过使用手性原料或手性试剂合成。

[0207] 本公开所述化合物的化学结构中,键“ ”表示未指定构型,即如果化学结构中存在手性异构体,键“ ”可以为“ ”或“ ”,或者同时包含“ ”和“ ”两种构型。

[0208] 本公开所述化合物的化学结构中,键“ ”并未指定构型,即可以为Z构型或E构型,或者同时包含两种构型。对于所有的碳-碳双键,即使仅命名了一个构型,Z型和E型均包括在内。

[0209] 本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在,并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变,如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的A和B之间。

[0210] 

[0211] 本公开中的所有化合物可以被画成A型或B型。所有的互变异构形式在本公开的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

[0212] 本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的,但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,诸如分别为^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{123}I、^{125}I和^{36}Cl等。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针,或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂,或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。

[0213] 本公开还包括各种氘化形式的化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的化合物。在制备氘代形式的化合物时可使用市售的氘代起始物质,或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成,氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。除另有说明,当一个位置被特别地指定为氘(D)时,该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为0.015%)至少1000倍的丰度的氘(即,至少10%的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少1000倍的丰度的氘、至少2000倍的丰度的氘、至少3000倍的丰度的氘、至少4000倍的丰度的氘、至少5000倍的丰度的氘、至少6000倍的丰度的氘或更高丰度的氘。

[0214] “任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的C_{1-6}烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在,该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

[0215] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为1至6个,更优选为1至3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下(通过实验或理论)确定可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0216] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0217] “可药用的盐”是指本公开化合物的盐,可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中,或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备盐。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱,例如氢氧化钠和氢氧化钾,以及有机碱,例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

[0218] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0219] 本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型,在合理的医学判断范围内,适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,具有合理的获益/风险比,并且对预期的用途是有效。

[0220] 本文所使用的,单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用,反之亦然,除非上下文另外明确指出。

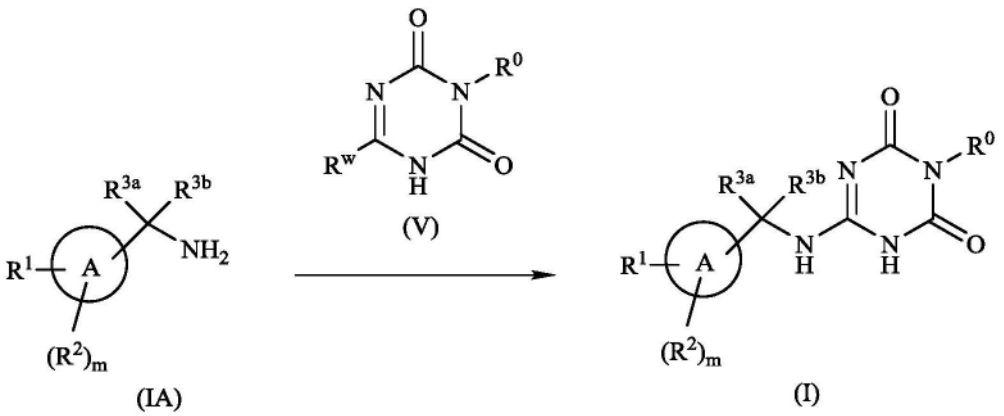
[0221] 当将术语“约”应用于诸如pH、浓度、温度等的参数时,表明该参数可以变化±10%,并且有时更优选地在±5%之内。如本领域技术人员将理解的,当参数不是关键时,通常仅出于说明目的给出数字,而不是限制。

[0222] 本公开化合物的合成方法

[0223] 为了完成本公开的目的,本公开采用如下技术方案:

[0224] 方案一

[0225] 本公开通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,该方法包括以下步骤:

[0226] 

[0227] 通式(IA)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐)与通式(V)所示的化合物直接发生亲核取代反应或在碱的存在下发生亲核取代反应,得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐;

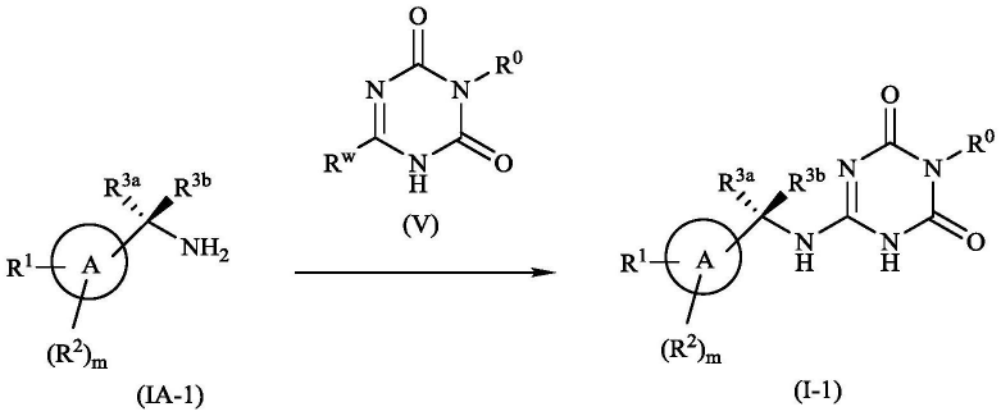
[0228] 其中：

[0229] R^w为离去基团，优选为吡唑基；

[0230] 环A、R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(I)中所定义。

[0231] 方案二

[0232] 本公开通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：

[0233] 

[0234] 通式(IA-1)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐)与通式(V)所示的化合物直接发生亲核取代反应或在碱的存在下发生亲核取代反应，得到通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐；

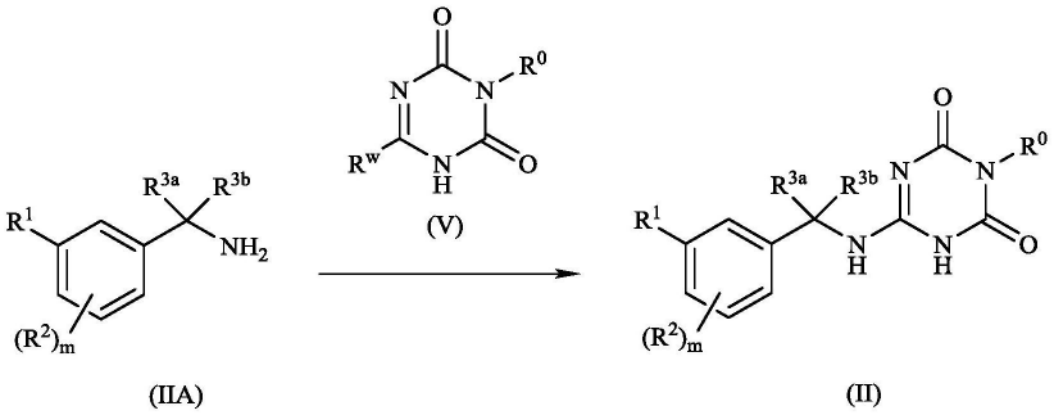
[0235] 其中：

[0236] R^w为离去基团，优选吡唑基；

[0237] 环A、R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(I-1)中所定义。

[0238] 方案三

[0239] 本公开通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：

[0240] 

[0241] 通式(IIA)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐)与通式(V)所示的化合物直接发生亲核取代反应或在碱的存在下发生亲核取代反应，得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐；

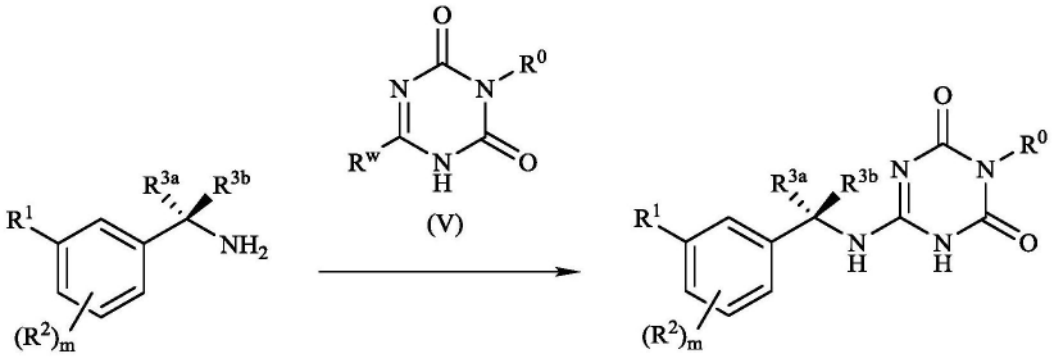
[0242] 其中：

[0243] R^w为离去基团，优选为吡唑基；

[0244] R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(II)中所定义。

[0245] 方案四

[0246] 本公开通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：

[0247] 

[0248] 通式(IIA-1)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐)与通式(V)所示的化合物直接发生亲核取代反应或在碱的存在下发生亲核取代反应,得到通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐;

[0249] 其中:

[0250] R^w为离去基团,优选为吡唑基;

[0251] R^0、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}和m如通式(II-1)中所定义。

[0252] 上述方案中,所述的碱包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、乙酸钠、乙酸钾、乙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾,优选三乙胺和N,N-二异丙基乙胺;所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂一水合物、氢氧化锂和氢氧化钾。

[0253] 上述反应优选在溶剂中进行,所用的溶剂包括但不限于:N-甲基吡咯烷酮、乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

[0254] 上述亲核取代反应为常规反应,反应温度为100-160℃,优选为120℃。

[0255] 上述亲核取代反应为常规反应,反应时间为10-20小时;优选为16小时。

[0256] 上述亲核取代反应也可以在微波中进行,微波反应的反应温度为100-160℃,优选为140℃。

[0257] 上述亲核取代反应也可以在微波中进行,微波反应的反应时间为0.5-4小时;优选为2小时。

具体实施方式

[0258] 以下结合实施例用于进一步描述本公开,但这些实施例并非限制着本公开的范围。

[0259] 实施例

[0260] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移(δ)以10^{-6}(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0261] MS的测定用Agilent 1200/1290DAD-6110/6120Quadrupole MS液质联用仪(生产商:Agilent,MS型号:6110/6120Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商:

waters,MS型号:waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000-Q Exactive(生产商:THERMO,MS型号:THERMO Q Exactive)。

[0262] 高效液相色谱法(HPLC)分析使用Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD和Waters HPLC e2695-2489高效液相色谱仪。

[0263] 手性HPLC分析测定使用Agilent 1260DAD高效液相色谱仪。

[0264] 高效液相制备使用Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP和Gilson-281制备型色谱仪。

[0265] 手性制备使用Shimadzu LC-20AP制备型色谱仪。

[0266] CombiFlash快速制备仪使用Combiflash Rf200(TELEDYNE ISCO)。

[0267] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm～0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm～0.5mm。

[0268] 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶200～300目硅胶为载体。

[0269] 激酶平均抑制率及IC_{50}值的测定用NovoStar酶标仪(德国BMG公司)。

[0270] 本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自ABCR GmbH&Co.KG,Acros Organics,Aldrich Chemical Company,韶远化学科技(上海)有限公司(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

[0271] 实施例中无特殊说明,反应均能够在氩气氛或氮气氛下进行。

[0272] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0273] 氢气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0274] 加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或HC2-SS型氢化仪。

[0275] 氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作3次。

[0276] 微波反应使用CEM Discover-S 908860型微波反应器。

[0277] 实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

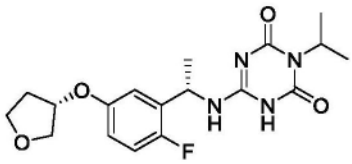
[0278] 实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃～30℃。

[0279] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:正己烷/乙酸乙酯体系,B:二氯甲烷/甲醇体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

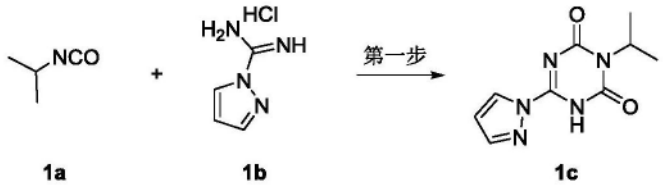
[0280] 实施例1

[0281] 6-(((S)-1-(2-氟-5-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪

[0282] -2,4(1H,3H)-二酮1

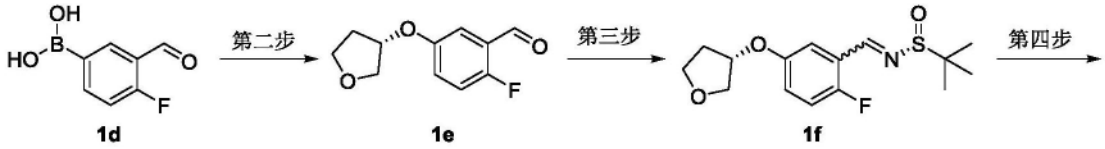


1

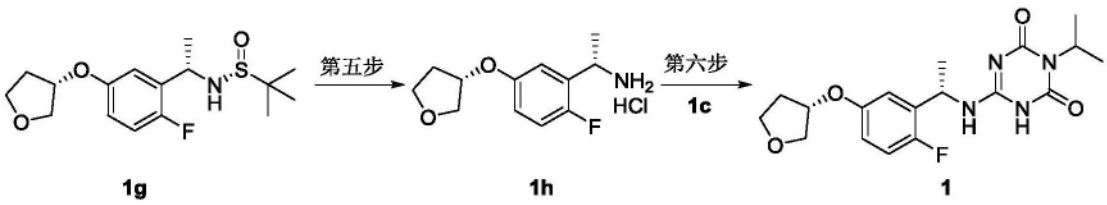


1a 1b 1c

[0283]



1d 1e 1f



1g 1h 1

[0284] 第一步

[0285] 3-异丙基-6-(1H-吡唑-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮1c

[0286] 将2-异氰氧基丙烷1a(4.06g,47.71mmol,上海泰坦科技股份有限公司)和1H-吡唑-1-甲脒盐酸盐1b(6.66g,45.44mmol,上海毕得医药科技有限公司)溶于N,N-二甲基乙酰胺(35mL),冷却到-10℃,滴加1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(12.00g,47.65mmol),5分钟后滴毕,反应在冰浴下继续搅拌30分钟。冰浴下,加入N,N'-羰基二咪唑(9.80g,68.08mmol),冷却到-5℃,滴加1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(17.14g,68.06mmol),10分钟后滴毕,反应在冰浴下继续搅拌1小时。室温下,加入2N盐酸(132mL),30分钟后滴毕。过滤,收集滤饼,真空干燥,得到标题产物1c(3.30g,产率:32.9%)。

[0287] MS m/z(ESI):222.0[M+1]。

[0288] 第二步

[0289] (S)-2-氟-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲醛1e

[0290] 将4-氟-3-甲酰基苯基苯硼酸1d(10.00g,59.55mmol,瀚海化工有限公司)和(S)-四氢呋喃-3-醇(15.80g,179.33mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)溶于二氯甲烷(100mL),加入醋酸铜(22.00g,121.13mmol),吡啶(10.00g,126.42mmol)和三乙胺(13.00g,128.71mmol),室温搅拌24小时。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物1e(1.00g,产率:8.0%)。MS m/z(ESI):211.0[M+1]。

[0291] 第三步

[0292] (R)-N-(2-氟-5-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺1f

[0293] 将化合物1e(1.00g,4.76mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(580mg,4.78mmol,上海毕得医药科技有限公司)溶于二氯甲烷(20mL),加入碳酸铯(1.90g,5.83mmol),室温搅拌16小时。过滤,减压浓缩,得到标题产物1f粗品(1.40g,产率:93.9%)。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0294] MS m/z(ESI):313.9[M+1]。

[0295] 第四步

[0296] (R)-N-((S)-1-(2-氟-5-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺1g

[0297] 将化合物1f粗品(100mg,0.32mmol)溶于二氯甲烷中(5mL),氮气置换三次。反应冷却到-60℃,滴加3M甲基溴化镁的2-甲基四氢呋喃溶液(0.22mL,0.66mmol,上海泰坦科技股份有限公司)。氮气保护下,反应在室温搅拌5小时。加入饱和氯化铵溶液(10mL),分出有机相。水相用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物1g(105mg,产率:99.9%)。MS m/z(ESI):330.0[M+1]。

[0298] 第五步

[0299] (S)-1-(2-氟-5-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙-1-胺盐酸盐1h

[0300] 将化合物1g(105mg,0.32mmol)溶于乙醇中(5mL),冷却到0℃,滴加氯化亚砜(101mg,0.85mmol,上海沪试化工有限公司)。反应在室温搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物1h粗品(83mg,产率:99.5%)。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0301] MS m/z(ESI):208.9[M-16]。

[0302] 第六步

[0303] 6-(((S)-1-(2-氟-5-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮1

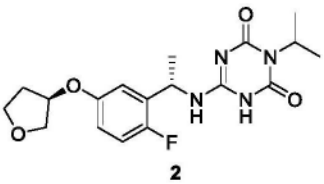
[0304] 将化合物1c(70mg,0.32mmol)和化合物1h(83mg,0.32mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(8mL),加入三乙胺(64mg,0.63mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物1(6mg,产率:5.0%)。

[0305] MS m/z(ESI):379.0[M+1]。

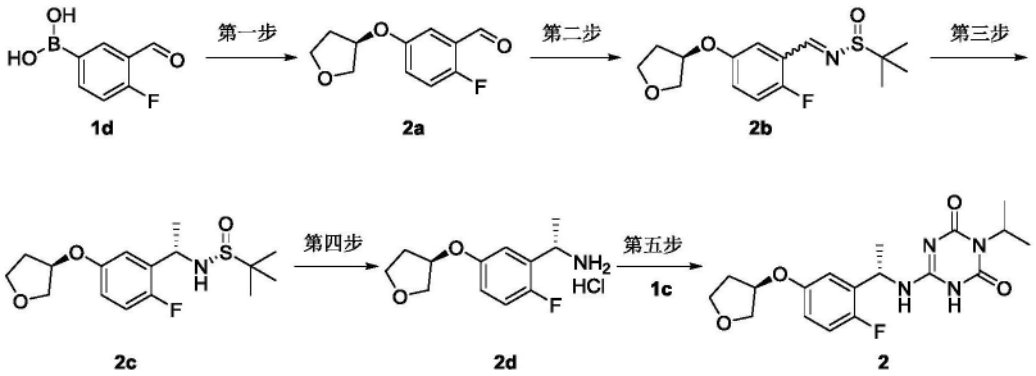
[0306] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.50(brs,1H),7.66(brs,1H),7.11(m,1H),6.92(m,1H),6.84(m,1H),5.22(m,1H),4.96(m,1H),4.80(m,1H),3.89-3.71(m,4H),2.19(m,1H),2.02-1.88(m,1H),1.39(d,3H),1.29(d,6H)。

[0307] 实施例2

[0308] 6-(((S)-1-(2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮2



2

[0309] 

1d 2a 2b 2c 2d 2

[0310] 第一步

[0311] (R)-2-氟-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲醛2a

[0312] 将化合物1d(10g,59.5mmol)和(R)-四氢呋喃-3-醇(10g,113mmol,上海毕得医药科技有限公司)溶于二氯甲烷(100mL),加入吡啶(10g,126mmol,adamas),三乙胺(13g,129mmol,adamas),无水醋酸铜(23g,127mmol,上海毕得医药科技有限公司),反应搅拌24小时。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物2a(1.9g,产率:15.2%)。

[0313] MS m/z(ESI):211.0[M+1]。

[0314] 第二步

[0315] (R)-N-(2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺2b

[0316] 将化合物2a(1.9g,9.04mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.1g,9.08mmol,adamas)溶于二氯甲烷(30mL),加入碳酸铯(3.6g,11.4mmol),搅拌反应16小时。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物2b粗品(2.8g,产率:98.8%)。

[0317] MS m/z(ESI):313.9[M+1]。

[0318] 第三步

[0319] (R)-N-((S)-1-(2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺2c

[0320] 将化合物2b粗品(300mg,0.96mmol)溶于二氯甲烷中(10mL),氮气置换三次。反应冷却到-60℃,滴加3M甲基溴化镁的2-甲基四氢呋喃溶液(0.67mL,2.01mmol,上海泰坦科技股份有限公司)。氮气保护下,反应在室温搅拌5小时。加入饱和氯化铵溶液(10mL),分出有机相。水相用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物2c(315mg,产率:99.9%)。MS m/z(ESI):330.0[M+1]。

[0321] 第四步

[0322] (S)-1-(2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙胺盐酸盐2d

[0323] 将化合物2c(315mg,0.96mmol)溶于乙醇中(6mL),冷却到0℃,滴加氯化亚砜(303mg,2.55mmol,上海沪试化工有限公司)。反应在室温搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物2d粗品(250mg,产率:99.9%)。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0324] MS m/z(ESI):208.9[M-16]。

[0325] 第五步

[0326] 6-(((S)-1-(2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮2

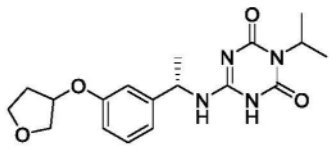
[0327] 将化合物1c(164mg,0.74mmol)和化合物2d(250mg,0.96mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(8mL),加入三乙胺(75mg,0.74mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物2(30mg,产率:10.7%)。

[0328] MS m/z(ESI):379.0[M+1]。

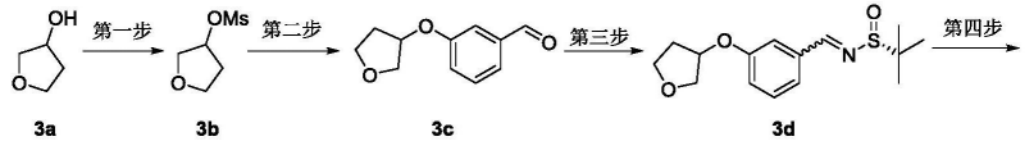
[0329] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.52(brs,1H),7.27(brs,1H),7.13(m,1H),6.92-6.83(m,2H),5.20(m,1H),4.97(m,1H),4.79(m,1H),3.88-3.73(m,4H),2.20(m,1H),1.95(m,1H),1.39(d,3H),1.29(d,6H)。

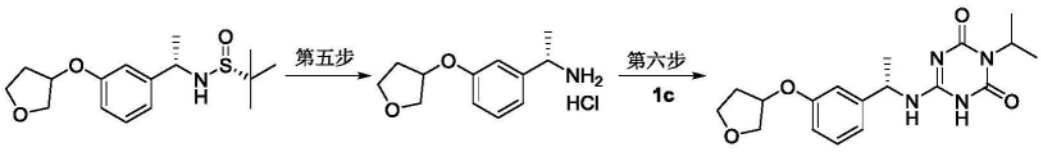
[0330] 实施例3

[0331] 3-异丙基-6-(((1S)-1-(3-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮3



3

[0332] 



[0333] 第一步

[0334] 四氢呋喃-3-基甲磺酸酯3b

[0335] 将四氢呋喃-3-醇3a(2.0g,22.7mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)和三乙胺(3.4g,33.7mmol)溶于二氯甲烷(20mL),0℃加入甲基磺酰氯(2.84g,24.9mmol,上海国药集团化学试剂有限公司),室温反应24小时。加入水(100mL),用二氯甲烷(20mL×2)萃取,合并有机相,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物3b(3.1g,产率:82.2%)。

[0336] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.34(m,1H),4.06-3.89(m,4H),3.06(s,3H),2.29-2.24

(m,2H)。

[0337] 第二步

[0338] 3-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲醛3c

[0339] 将化合物3b(700mg,4.21mmol)和3-羟基苯甲醛(500mg,4.09mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),加入碳酸钾(850mg,6.16mmol),90℃反应16小时。加水稀释(50mL),用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物3c(710mg,产率:90.2%)。

[0340] MS m/z(ESI):193.0[M+1]。

[0341] 第三步

[0342] (R)-2-甲基-N-(3-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲亚基)丙烷-2-亚磺酰胺3d

[0343] 将化合物3c(710mg,3.69mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(450mg,3.71mmol)溶于二氯甲烷(10mL),加入碳酸铯(1.5g,4.60mmol),搅拌反应16小时。过滤,浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物3d(1.08g,产率:99.0%)。

[0344] MS m/z(ESI):296.0[M+1]。

[0345] 第四步

[0346] (R)-2-甲基-N-((1S)-1-(3-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺3e

[0347] 将化合物3d(500mg,1.69mmol)溶于二氯甲烷(10mL)。氮气保护下,冷却到-60℃,滴加3M甲基溴化镁的2-甲基四氢呋喃溶液(1.2mL,3.6mmol)。反应升到室温搅拌16小时。0℃下,加饱和氯化铵水溶液(20mL),分出有机相。水相用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物3e(490mg,产率:92.9%)。

[0348] MS m/z(ESI):312.1[M+1]。

[0349] 第五步

[0350] (1S)-1-(3-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙胺盐酸盐3f

[0351] 将化合物3e(490mg,1.57mmol)溶于乙醇(5.0mL),0℃下,加入氯化亚砜(220mg,1.85mmol)。室温搅拌1小时。反应液减压浓缩,得到标题产物3f粗品(390mg,102%),粗品无需纯化直接用于下一步。

[0352] MS m/z(ESI):208.1[M+1]。

[0353] 第六步

[0354] 3-异丙基-6-(((1S)-1-(3-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮3

[0355] 将化合物1c(150mg,0.68mmol)和化合物3f(211mg,0.87mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(6mL),加入三乙胺(69mg,0.68mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物3(40mg,产率:16.4%)。

[0356] MS m/z(ESI):361.0[M+1]。

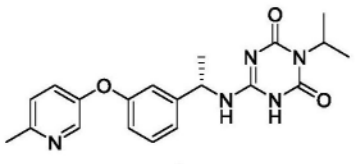
[0357] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.45(brs,1H),7.28-7.25(m,2H),6.92-6.88(m,2H),6.81(m,1H),5.02-4.98(m,2H),4.81(m,1H),3.90-3.74(m,4H),2.19(m,1H),1.92(m,1H),

1.40(d,3H),1.29(d,6H)。

[0358] 实施例4

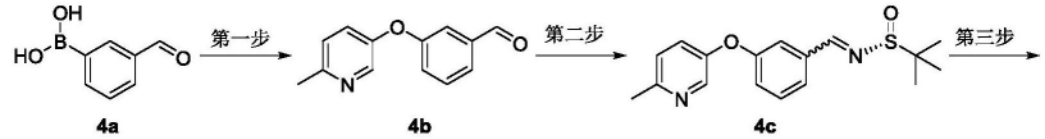
[0359] (S)-3-异丙基-6-((1-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪

[0360] -2,4(1H,3H)-二酮4

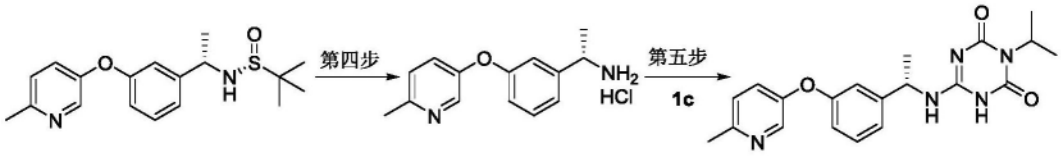


4

[0361]



4a 4b 4c



4d 4e 4

[0362] 第一步

[0363] 3-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯甲醛4b

[0364] 将(3-甲酰基苯基)硼酸4a(800mg,5.34mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)和6-甲基吡啶-3-酚(300mg,275mmol,上海毕得医药科技有限公司)溶于二氯甲烷(6.0mL),加入三乙胺(560mg,5.54mmol),吡啶(440mg,5.56mmol)和无水醋酸铜(1.0g,5.51mmol,上海毕得医药科技有限公司),反应搅拌24小时。铺硅藻土过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物4b(410mg,产率:69.9%)。

[0365] MS m/z(ESI):214.0[M+1]。

[0366] 第二步

[0367] (R)-2-甲基-N-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯甲亚基)丙烷-2-亚磺酰胺4c

[0368] 将化合物4b(410mg,1.92mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(235mg,1.94mmol,adamas)溶于二氯甲烷(6mL),加入碳酸铯(760mg,2.33mmol),搅反应拌16小时。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物4c(560mg,产率:92.0%)。

[0369] MS m/z(ESI):317.1[M+1]。

[0370] 第三步

[0371] (R)-2-甲基-N-((S)-1-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺4d

[0372] 将化合物4c(500mg,1.58mmol)溶于二氯甲烷(10mL)。氮气保护下,反应冷却到-60℃,滴加3M甲基溴化镁的2-甲基四氢呋喃溶液(1.1mL,3.3mmol,上海泰坦科技股份有限公司)。反应升到室温搅拌16小时。0℃下,加饱和氯化铵水溶液(20mL),分出有机相。水相用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过

滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物4d(480mg,产率:91.3%)。

[0373] MS m/z(ESI):333.1[M+1]。

[0374] 第四步

[0375] (S)-1-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙胺盐酸盐4e

[0376] 将化合物4d(250mg,0.75mmol)溶于乙醇中(6mL),冷却到0℃,滴加氯化亚砜(238mg,2.00mmol,上海沪试化工有限公司)。反应在室温搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物4e粗品(199mg,产率:99.9%)。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0377] MS m/z(ESI):229.0[M+1]。

[0378] 第五步

[0379] (S)-3-异丙基-6-((1-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪

[0380] -2,4(1H,3H)-二酮4

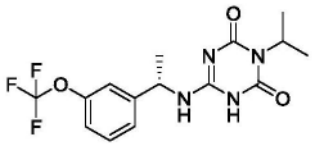
[0381] 将化合物1c(129mg,0.58mmol)和化合物4e(200mg,0.76mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(6mL),加入三乙胺(59mg,0.58mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物4(4mg,产率:1.8%)。

[0382] MS m/z(ESI):382.0[M+1]。

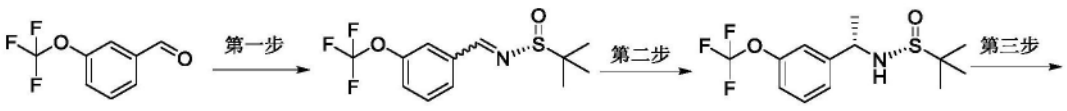
[0383] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.46(brs,1H),8.24(s,1H),7.40-7.34(m,3H),7.27(m,1H),7.13(m,1H),7.05(s,1H),6.86(m,1H),5.03(m,1H),4.80(m,1H),2.45(s,3H),1.39(d,3H),1.29(d,6H)。

[0384] 实施例5

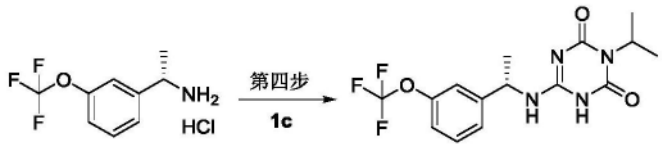
[0385] (S)-3-异丙基-6-((1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮5

[0386] 

5



5a 5b 5c

[0387] 

5d 5

[0388] 第一步

[0389] (R)-2-甲基-N-(3-(三氟甲氧基)苯甲亚基)丙烷-2-亚磺酰胺5b

[0390] 将3-(三氟甲氧基)苯甲醛5a(1.0g,5.26mmol,上海毕得医药科技有限公司)和

(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(640mg,5.28mmol)溶于二氯甲烷(20mL),加入碳酸铯(2.1g,6.44mmol),搅拌反应16小时。过滤,浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物5b(1.45g,产率:94.0%)。

[0391] MS m/z(ESI):294.0[M+1]。

[0392] 第二步

[0393] (R)-2-甲基-N-((S)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺5c

[0394] 将化合物5b(500mg,1.70mmol)溶于二氯甲烷(10mL)。氮气保护下,冷却到-60℃,滴加3M甲基溴化镁的2-甲基四氢呋喃溶液(1.2mL,3.6mmol)。反应升到室温搅拌16小时。0℃下,加饱和氯化铵水溶液(20mL),分出有机相。水相用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物5c(490mg,产率:92.9%)。

[0395] MS m/z(ESI):310.0[M+1]。

[0396] 第三步

[0397] (S)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙胺盐酸盐5d

[0398] 将化合物5c(250mg,0.81mmol)溶于乙醇中(10mL),冷却到0℃,滴加氯化亚砜(256mg,2.15mmol,上海沪试化工有限公司)。反应在室温搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物5d粗品(195mg,产率:99.9%)。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0399] MS m/z(ESI):188.8[M-16]。

[0400] 第四步(S)-3-异丙基-6-((1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮5

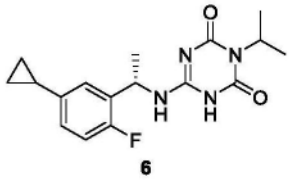
[0401] 将化合物1c(119mg,0.54mmol)和化合物5d(195mg,0.81mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(6mL),加入三乙胺(54mg,0.53mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物5(30mg,产率:15.6%)。

[0402] MS m/z(ESI):359.0[M+1]。

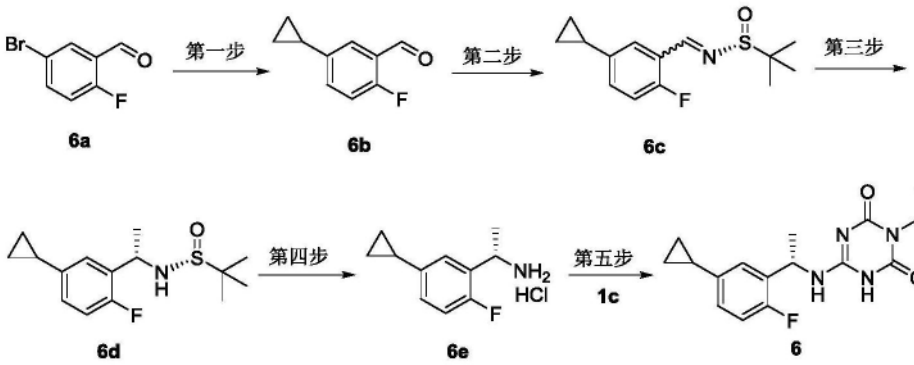
[0403] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.49(brs,1H),7.68(brs,1H),7.48(m,1H),7.40-7.35(m,2H),7.25(m,1H),5.10(m,1H),4.81(m,1H),1.42(d,3H),1.29(d,6H)。

[0404] 实施例6

[0405] (S)-6-((1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮6



6

[0406] 

6a 6b 6c 6d 6e 1c 6

[0407] 第一步

[0408] 5-环丙基-2-氟苯甲醛6b

[0409] 将5-溴-2-氟苯甲醛6a(10.00g,49.26mmol,上海毕得医药科技有限公司)和环丙基硼酸(6.35g,73.93mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)溶于1,4-二氧六环(100mL)和水(5mL),加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(2.42g,2.96mmol)和磷酸三钾(27.15g,128.07mmol),置换氮气三次,100℃搅拌16小时。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物6b(7.00g,产率:86.6%)。

[0410] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.32(s,1H),7.52(m,1H),7.31(m,1H),7.05(m,1H),1.91(m,1H),1.01-0.97(m,2H),0.70-0.66(m,2H)。

[0411] 第二步

[0412] (R)-N-(5-环丙基-2-氟苯甲亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺6c

[0413] 将化合物6b(1.00g,6.09mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(738mg,6.09mmol,上海毕得医药科技有限公司)溶于二氯甲烷(20mL),加入碳酸铯(2.38g,7.30mmol),搅拌反应16小时。过滤,减压浓缩,得到标题产物6c粗品(1.62g,产率:99.5%)。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0414] MS m/z(ESI):268.0[M+1]。

[0415] 第三步

[0416] (R)-N-((S)-1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺6d

[0417] 将化合物6c粗品(1.62g,6.06mmol)溶于二氯甲烷中(10mL),氮气置换三次。反应冷却到-60℃,滴加3M甲基溴化镁的2-甲基四氢呋喃溶液(4.25mL,12.75mmol,上海泰坦科技股份有限公司)。氮气保护下,反应在室温搅拌5小时。加入饱和氯化铵溶液(10mL),分出有机相。水相用乙酸乙酯(40mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物6d(1.70g,产率:99.0%)。MS m/z(ESI):284.0[M+1]。

[0418] 第四步

[0419] (S)-1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙胺盐酸盐6e

[0420] 将化合物6d(300mg,1.06mmol)溶于乙醇中(10mL),冷却到0℃,滴加氯化亚砜

(335mg,2.82mmol,上海沪试化工有限公司)。反应在室温搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物6e粗品(228mg,产率:99.9%)。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0421] MS m/z(ESI):179.9[M+1]。

[0422] 第五步

[0423] (S)-6-((1-(5-环丙基-2-氟苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮6

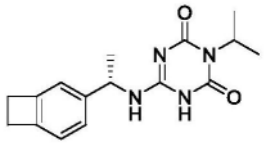
[0424] 将化合物1c(156mg,0.71mmol)和化合物6e(190mg,0.88mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(8mL),加入三乙胺(71mg,0.71mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物6(50mg,产率:21.3%)。

[0425] MS m/z(ESI):333.0[M+1]。

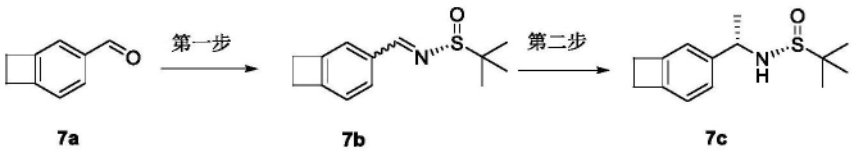
[0426] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.48(brs,1H),7.20(brs,1H),7.12(m,1H),7.06(m,1H),6.98(m,1H),5.22(m,1H),4.80(m,1H),1.92(m,1H),1.40(d,3H),1.29(d,6H),0.95-0.91(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

[0427] 实施例7

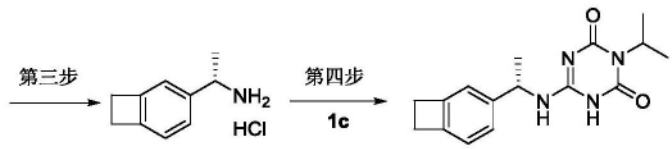
[0428] (S)-6-((1-(双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮7

[0429] 

7



7a 7b 7c

[0430] 

7d 7

[0431] 第一步

[0432] (R)-N-(双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基甲亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺7b

[0433] 将双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-甲醛7a(2.9g,22.0mmol,采用专利申请"WO2019023147A1中说明书第512-513页步骤1公开的方法"制备而得)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.8g,23.0mmol)溶于二氯甲烷(40mL)。加入碳酸铯(8.6g,26.4mmol),搅拌反应16小时。反应液过滤,滤液减压浓缩,得到标题产物7b粗品(5.7g),粗品无需纯化直接用于下一步。

[0434] MS m/z(ESI):236.1[M+1]。

[0435] 第二步

[0436] (R)-N-((S)-1-(双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺7c

[0437] -50℃下,向化合物7b粗品(2.8g,12.1mmol)的无水二氯甲烷(80mL)溶液中,滴加3M甲基溴化镁的甲基四氢呋喃溶液(8.1mL,24.2mmol,上海泰坦科技股份有限公司)。氮气保护,室温反应16小时。加入饱和氯化铵水溶液(50mL),二氯甲烷(50mL×2)萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物7c(2.0g,产率:66.2%)。MS m/z(ESI):252.1[M+1]。

[0438] 第三步

[0439] (S)-1-(双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙胺盐酸盐7d

[0440] 将化合物7c(500.0mg,2.0mmol)溶于甲醇(3mL),滴加4M氯化氢的1,4-二氧六环溶液(2mL)。反应搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物7d粗品(366.0mg),粗品无需纯化直接用于下一步。

[0441] MS m/z(ESI):131.1[M-16]。

[0442] 第四步

[0443] (S)-6-((1-(双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪

[0444] -2,4(1H,3H)-二酮7

[0445] 将化合物1c(182mg,0.82mmol)和化合物7d(182mg,0.99mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(6mL),加入三乙胺(83mg,0.82mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物7(30mg,产率:12.1%)。

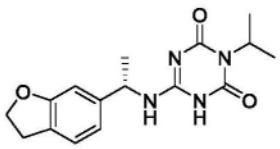
[0446] MS m/z(ESI):301.0[M+1]。

[0447] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.46(brs,1H),7.22(brs,1H),7.15(m,1H),7.10-7.01(m,2H),4.96(m,1H),4.80(m,1H),3.14-3.08(m,4H),1.39(d,3H),1.29(d,6H)。

[0448] 实施例8

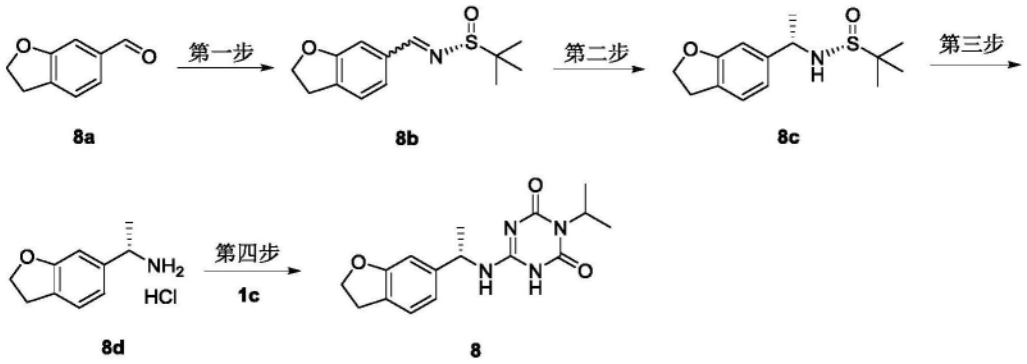
[0449] (S)-6-((1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮

8



8

[0450]



[0451] 第一步

[0452] (R)-N-((2,3-二氢苯并呋喃-6-基)甲亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺8b

[0453] 将2,3-二氢苯并呋喃-6-甲醛8a(1.0g,6.8mmol,江苏艾康生物医药研发有限公司)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(860.0mg,7.1mmol,上海泰坦科技股份有限公司)溶于二氯甲烷(40mL)。加入碳酸铯(2.6g,8.1mmol),搅拌反应16小时。反应液过滤,滤液减压浓缩,得到标题产物8b粗品(1.8g),粗品无需纯化直接用于下一步。

[0454] MS m/z(ESI):252.0[M+1]。

[0455] 第二步

[0456] (R)-N-((S)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺8c

[0457] -50℃下,向化合物8b粗品(1.7g,6.8mmol)的无水二氯甲烷(45mL)溶液中,滴加3M甲基溴化镁的甲基四氢呋喃溶液(4.9mL,14.6mmol)。氮气保护,室温反应16小时。加入饱和氯化铵水溶液(30mL),二氯甲烷(30mL×2)萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物8c(1.6g,产率:90.6%)。

[0458] MS m/z(ESI):268.1[M+1]。

[0459] 第三步

[0460] (S)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙胺盐酸盐8d

[0461] 将化合物8c(534.0mg,2.0mmol)溶于甲醇(3mL),滴加4M氯化氢的1,4-二氧六环溶液(2mL)。反应搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物8d粗品(400.0mg),粗品无需纯化直接用于下一步。

[0462] MS m/z(ESI):147.1[M-16]。

[0463] 第四步

[0464] (S)-6-((1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮8

[0465] 将化合物1c(168mg,0.76mmol)和化合物8d(186mg,0.93mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(8mL),加入三乙胺(77mg,0.76mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston

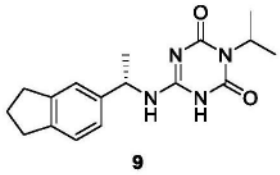
Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物8(15mg,产率:6.2%)。

[0466] MS m/z(ESI):317.0[M+1]。

[0467] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ10.45(brs,1H),7.21-7.16(m,2H),6.80-6.74(m,2H),4.95(m,1H),4.80(m,1H),4.52-4.49(m,2H),3.14-3.11(m,2H),1.39(d,3H),1.29(d,6H)。

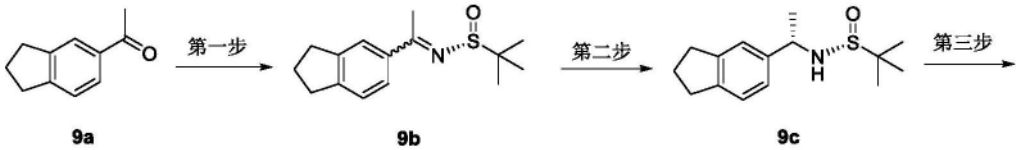
[0468] 实施例9

[0469] (S)-6-((1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮9

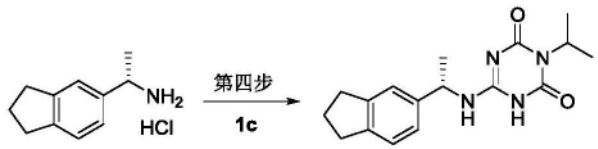


9

[0470]



9a 9b 9c



9d 9

[0471] 第一步

[0472] (R)-N-(1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺9b

[0473] 向1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙-1-酮9a(1.0g,6.3mmol,梯希爱(上海)化成工业发展有限公司)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.1g,8.8mmol,上海泰坦科技股份有限公司)的无水四氢呋喃(20mL)中,加入1M三异丙氧基氯化钛已烷溶液(7.5mL,7.5mmol,上海泰坦科技股份有限公司)。65℃下搅拌反应16小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL),乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物9b(570.0mg,产率:34.7%)。

[0474] MS m/z(ESI):264.0[M+1]。

[0475] 第二步

[0476] (R)-N-((S)-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺9c

[0477] -78℃下,向化合物9b(570mg,2.2mmol)的无水四氢呋喃(10mL)中,滴加1M三仲丁基硼氢化锂四氢呋喃溶液(3.5mL,3.5mmol,上海泰坦科技股份有限公司)。0℃反应1小时。加入饱和氯化铵水溶液(20mL),乙酸乙酯(30mL×2)萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,减压浓缩,得到标题产物9c粗品(570mg),粗品无需纯化直接用于下一步。

[0478] MS m/z(ESI):266.1[M+1]。

[0479] 第三步

[0480] (S)-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙胺盐酸盐9d

[0481] 将化合物9c粗品(570mg,2.2mmol)溶于甲醇(3mL),滴加4M氯化氢的1,4-二氧六环

溶液(2mL)。反应搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物9d粗品(430.0mg),粗品无需纯化直接用于下一步。

[0482] MS m/z(ESI):145.1[M-16]。

[0483] 第四步(S)-6-((1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮9

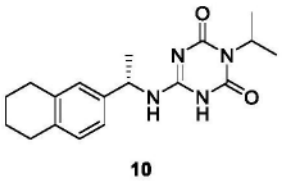
[0484] 将化合物1c(170mg,0.77mmol)和化合物9d(186mg,0.94mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(8mL),加入三乙胺(78mg,0.77mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物9(30mg,产率:12.4%)。

[0485] MS m/z(ESI):315.0[M+1]。

[0486] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.45(brs,1H),7.20-7.17(m,3H),7.08(m,1H),4.98(m,1H),4.80(m,1H),2.85-2.80(m,4H),2.03-1.97(m,2H),1.39(d,3H),1.29(d,6H)。

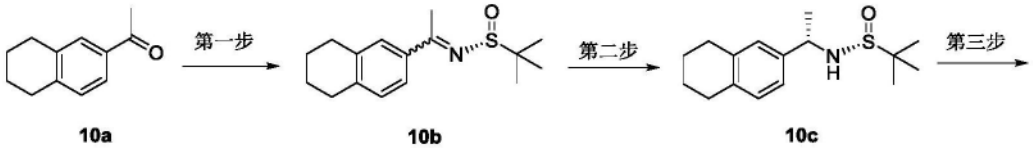
[0487] 实施例10

[0488] (S)-3-异丙基-6-((1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮10

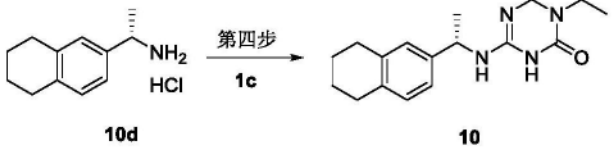


10

[0489]



10a 10b 10c



10d 10

[0490] 第一步

[0491] (R)-2-甲基-N-(1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙亚基)丙烷-2-亚磺酰胺10b

[0492] 向1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙-1-酮10a(2.0g,11.5mmol,阿法埃莎(天津)化学有限公司)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.1g,17.3mmol,上海泰坦科技股份有限公司)的无水四氢呋喃(20mL)中,加入四乙氧基钛(4.0g,17.3mmol,安耐吉化学)。65℃下搅拌反应16小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(60mL),乙酸乙酯(100mL×2)萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物10b(2.6g,产率:81.6%)。MS m/z(ESI):278.0[M+1]。

[0493] 第二步

[0494] (R)-2-甲基-N-((S)-1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺10c

[0495] 将化合物10b(350mg,1.26mmol)溶于四氢呋喃中(10mL),氮气置换三次。反应冷却到-78℃,滴加1M三仲丁基硼氢化锂的四氢呋喃溶液(2.02mL,2.02mmol,上海泰坦科技股份

有限公司)。氮气保护下,0℃反应搅拌1小时。加入饱和氯化铵溶液(10mL),分出有机相。水相用乙酸乙酯(40mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物10c(340mg,产率:96.4%)。MS m/z(ESI):280.0[M+1]。

[0496] 第三步

[0497] (S)-1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙胺盐酸盐10d

[0498] 将化合物10c(340mg,1.22mmol)溶于乙醇中(10mL),冷却到0℃,滴加氯化亚砜(290mg,2.43mmol,上海沪试化工有限公司)。反应在室温搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物10d粗品(257mg,产率:99.8%)。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0499] MS m/z(ESI):158.9[M-16]。

[0500] 第四步(S)-3-异丙基-6-((1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮10

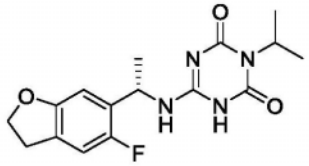
[0501] 将化合物1c(271mg,1.23mmol)和化合物10d(257mg,1.47mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(8mL),加入三乙胺(124mg,1.23mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物10(40mg,产率:9.9%)。

[0502] MS m/z(ESI):329.0[M+1]。

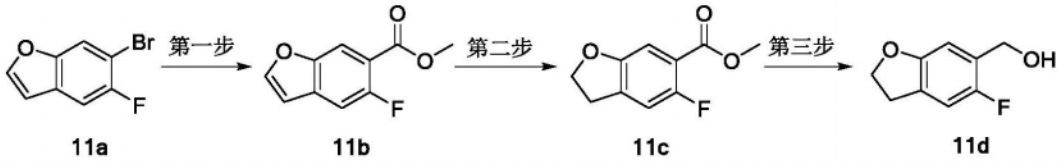
[0503] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.48(brs,1H),7.23(brs,1H),7.04-6.99(m,3H),4.94(m,1H),4.80(m,1H),2.71-2.63(m,4H),1.75-1.69(m,4H),1.37(d,3H),1.29(d,6H)。

[0504] 实施例11

[0505] (S)-6-((1-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮11

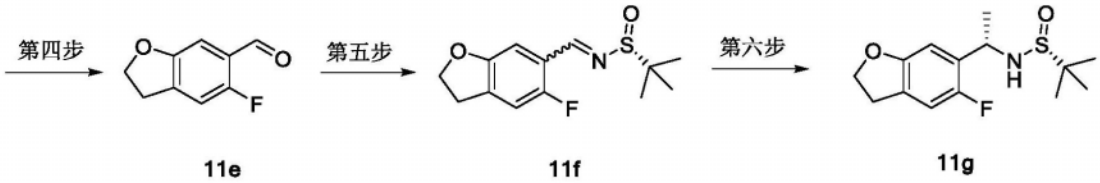


11

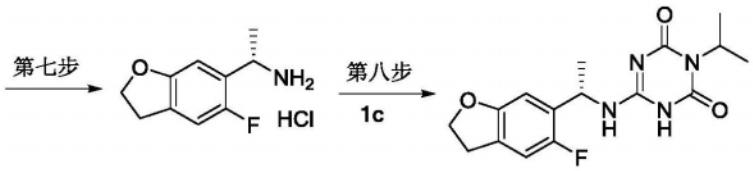


11a 11b 11c 11d

[0506]



11e 11f 11g



11h 11

[0507] 第一步

[0508] 5-氟苯并呋喃-6-羧酸甲酯11b

[0509] 将6-溴-5-氟苯并呋喃11a(3.20g,14.88mmol,采用专利申请“WO2017219948A1说明书中第36页中间体A1.2b的合成方法”制备而得)溶于甲醇(50mL),加入[1,1’-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(1.26g,1.49mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.01g,29.75mmol),用一氧化碳气体置换三次,70℃下搅拌反应40小时。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物11b(1.50g,产率:51.9%)。

[0510] MS m/z(ESI):194.8[M+1]。

[0511] 第二步

[0512] 5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-6-羧酸甲酯11c

[0513] 将化合物11b(1.50g,7.73mmol)溶于甲醇(50mL),加入10%钯碳加氢催化剂(湿),氢气置换三次,搅拌反应16小时。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物11c(1.37g,产率:90.4%)。

[0514] MS m/z(ESI):196.8[M+1]。

[0515] 第三步

[0516] (5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)甲醇11d

[0517] 将化合物11c(1.37g,7.0mmol)溶于四氢呋喃(30mL)溶液中,滴加2M硼氢化锂的四氢呋喃溶液(34.9mL,69.8mmol),室温搅拌反应16小时。冰浴下,加入甲醇(5mL)淬灭反应,用1M盐酸调节反应液pH=6,用乙酸乙酯(30mL×2)萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物11d

(1.05g,产率:89.4%)。

[0518] MS m/z(ESI):190.0[M+22]。

[0519] 第四步

[0520] 5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲醛11e

[0521] 将化合物11d(1.05g,6.24mmol)溶于二氯甲烷(20mL)溶液中,加入Dess-Martin氧化剂(3.97g,9.36mmol),室温反应2小时。冰浴下,加入饱和硫代硫酸钠(20mL)和饱和碳酸氢钠(20mL)淬灭反应,用二氯甲烷(30mL×2)萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物11e(1.03g,产率:99.3%)。

[0522] MS m/z(ESI):167.0[M+1]。

[0523] 第五步

[0524] (R)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)甲亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺11f

[0525] 将化合物11e(1.30g,7.82mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.42g,11.72mmol,上海毕得医药科技有限公司)溶于二氯甲烷(20mL)。加入碳酸铯(1.58g,14.09mmol),搅拌反应16小时。反应液过滤,滤液减压浓缩,得到标题产物11f粗品(2.80g),粗品无需纯化直接用于下一步。

[0526] MS m/z(ESI):270.0[M+1]。

[0527] 第六步

[0528] (R)-N-((S)-1-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺11g

[0529] -50℃下,向化合物11f粗品(2.80g,10.40mmol)的无水二氯甲烷(45mL)溶液中,滴加3M甲基溴化镁的甲基四氢呋喃溶液(6.93mL,20.79mmol)。氮气保护,室温反应2小时。加入饱和氯化铵水溶液(30mL),用二氯甲烷(30mL×2)萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,减压浓缩,用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物11g(1.50g,产率:50.56%)。MS m/z(ESI):286.0[M+1]。

[0530] 第七步

[0531] (S)-1-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙胺盐酸盐11h

[0532] 将化合物11g(300mg,1.05mmol)溶于乙醇(10mL),滴加氯化亚砜(250mg,2.10mmol)。反应搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物11h粗品(228mg),粗品无需纯化直接用于下一步。

[0533] MS m/z(ESI):164.9[M-16]。

[0534] 第八步(S)-6-((1-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮11

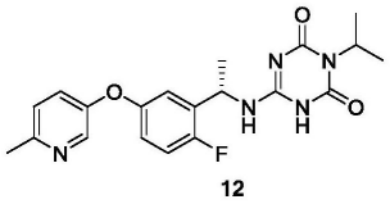
[0535] 将化合物1c(232mg,1.05mmol)和化合物11h(228mg,1.05mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(6mL),加入三乙胺(106mg,1.05mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物11(90mg,产率:25.7%)。

[0536] MS m/z(ESI):334.9[M+1]。

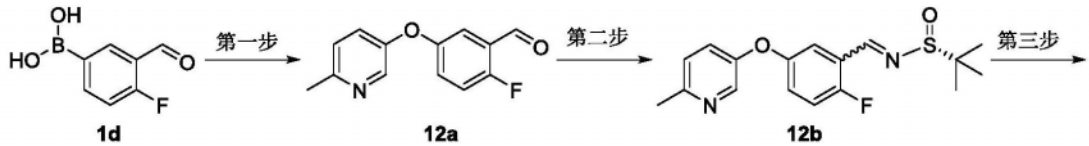
[0537] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.52(brs,1H),7.28(brs,1H),7.08(d,1H),6.75(m,1H),5.14(m,1H),4.79(m,1H),4.53-4.50(m,2H),3.16-3.13(m,2H),1.38-1.37(d,3H),1.30-1.28(d,6H)。

[0538] 实施例12

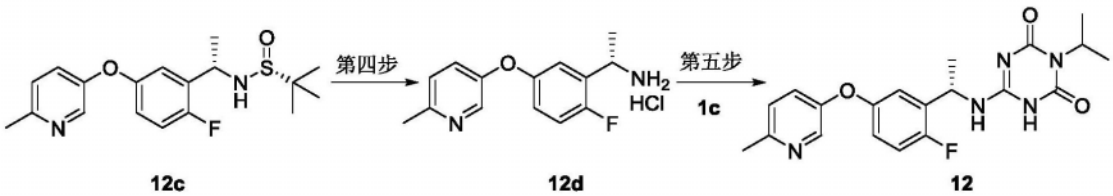
[0539] (S)-6-((1-(2-氟-5-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮12

[0540] 

12



1d 12a 12b

[0541] 

12c 12d 12

[0542] 第一步

[0543] 2-氟-5-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯甲醛12a

[0544] 将化合物1d(61.55g,363.25mmol)和6-甲基吡啶-3-酚(20.00g,183.28mmol,上海毕得医药科技有限公司)溶于二氯甲烷(800mL),加入三乙胺(37.02g,366.53mmol),吡啶(28.99g,366.50mmol)和无水醋酸铜(66.58g,366.57mmol,上海毕得医药科技有限公司),反应搅拌24小时。铺硅藻土过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物12a(8.00g,产率:18.9%)。MS m/z(ESI):231.9[M+1]。

[0545] 第二步

[0546] (R)-N-(2-氟-5-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯甲亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺12b

[0547] 将化合物12a(8.00g,34.60mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.29g,51.90mmol)溶于二氯甲烷(200mL),加入碳酸铯(20.30g,62.27mmol),搅拌反应16小时。过滤,减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题产物12b(8.20g,产率:70.9%)。

[0548] MS m/z(ESI):334.9[M+1]。

[0549] 第三步

[0550] (R)-N-((S)-1-(2-氟-5-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0551] 12c

[0552] 将化合物12b(8.20g,24.52mmol)溶于二氯甲烷(100mL)。氮气保护下,反应冷却

到-60℃,滴加3M甲基溴化镁的2-甲基四氢呋喃溶液(17.2mL,51.49mmol,上海泰坦科技股份有限公司)。反应升到室温搅拌5小时。0℃下,加饱和氯化铵水溶液(100mL),分出有机相。水相用乙酸乙酯(80mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物12c(2.10g,产率:24.4%)。

[0553] MS m/z(ESI):349.0[M-1]。

[0554] 第四步

[0555] (S)-1-(2-氟-5-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙胺盐酸盐12d

[0556] 将化合物12c(1.10g,3.14mmol)溶于乙醇中(12mL),冷却到0℃,滴加氯化亚砜(747mg,6.28mmol)。反应在室温搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物12d粗品(887mg,产率:99.9%)。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0557] MS m/z(ESI):247.0[M+1]。

[0558] 第五步

[0559] (S)-6-((1-(2-氟-5-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪

[0560] -2,4(1H,3H)-二酮12

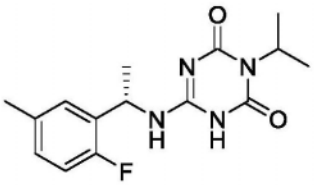
[0561] 将化合物1c(694mg,3.14mmol)和化合物12d(887mg,3.14mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(12mL),加入三乙胺(317mg,3.13mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物12(480mg,产率:38.3%)。

[0562] MS m/z(ESI):399.9[M+1]。

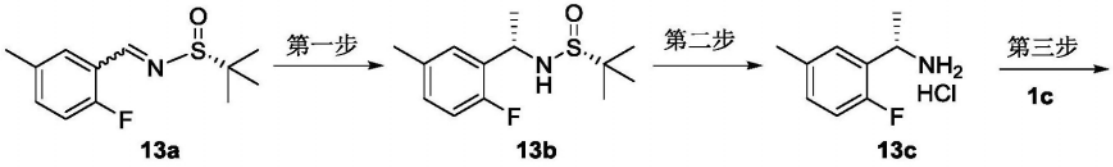
[0563] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.53(brs,1H),8.22(d,1H),7.34-7.21(m,4H),7.12(m,1H),6.95(m,1H),5.22(m,1H),4.79(m,1H),2.45(s,3H),1.41(d,3H),1.29(d,6H)。

[0564] 实施例13

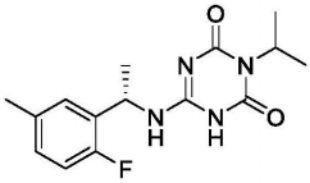
[0565] (S)-6-((1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮13



13

[0566] 

13a 13b 13c 1c



13

[0567] 第一步

[0568] (R)-N-((S)-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺13b

[0569] 将(R)-N-(2-氟-5-甲基苯甲亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺13a(6.90g,28.59mmol,采用专利申请“WO2020092208A1说明书中第56页中间体3B的合成方法”制备而得)溶于二氯甲烷中(100mL),氮气置换三次。反应冷却到-60℃,滴加3M甲基溴化镁的2-甲基四氢呋喃溶液(19.1mL,57.18mmol)。氮气保护下,反应在室温搅拌2小时。加入饱和氯化铵溶液(100mL),分出有机相。水相用乙酸乙酯(80mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物13b(5.60g,产率:76.1%)。

[0570] MS m/z(ESI):258.0[M+1]。

[0571] 第二步

[0572] (S)-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙胺盐酸盐13c

[0573] 将化合物13b(670mg,2.60mmol)溶于乙醇中(10mL),冷却到0℃,滴加氯化亚砜(620mg,5.21mmol)。反应在室温搅拌1小时。减压浓缩,得到标题产物13c粗品(493mg,产率:99.9%)。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0574] MS m/z(ESI):153.9[M+1]。

[0575] 第三步

[0576] (S)-6-((1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)氨基)-3-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮13

[0577] 将化合物1c(712mg,3.22mmol)和化合物13c(493mg,2.60mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL),加入三乙胺(326mg,3.22mmol),120℃搅拌16小时。用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物13(400mg,产率:40.6%)。

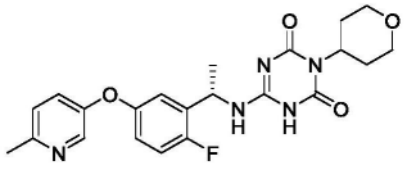
[0578] MS m/z(ESI):306.9[M+1]。

[0579] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.42(brs,1H),7.22-7.05(m,4H),5.21(m,1H),4.79(m,1H),2.28(s,3H),1.40(d,3H),1.29(d,6H)。

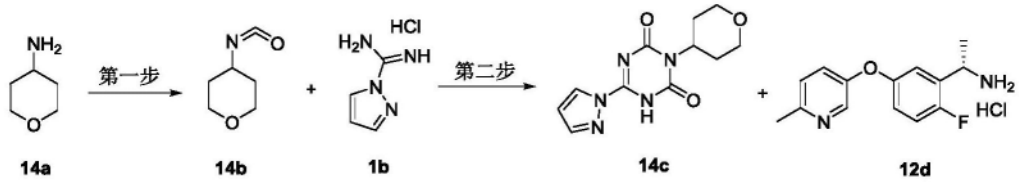
[0580] 实施例14

[0581] (S)-6-((1-(2-氟-5-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-

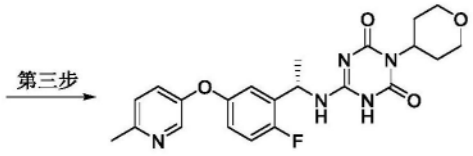
[0582] 基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮14

[0583] 

14



14a 14b 1b 14c 12d

[0584] 

14

[0585] 第一步

[0586] 4-异氰氧基四氢-2H-吡喃14b

[0587] 15℃下,向二(三氯甲基)碳酸酯(11.9g,40.0mmol,上海泰坦科技股份有限公司)的无水二氯甲烷(30mL)中,缓慢滴加四氢-2H-吡喃-4-胺14a(10.0g,100.0mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)和N,N-二异丙基乙胺(28.4g,220.0mmol,上海泰坦科技股份有限公司)的无水二氯甲烷(120mL)溶液。室温反应2小时。反应液减压浓缩,得到标题产物14b粗品。粗品无需纯化直接用于下一步。

[0588] 第二步

[0589] 6-(1H-吡唑-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮14c

[0590] -10℃下,向化合物1b(10.5g,95.2mmol)和化合物14b粗品的无水N,N-二甲基乙酰胺(120mL)溶液中,缓慢滴加1,8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一-7-烯(15.2g,100.0mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)。反应在0℃下搅拌1小时。随后,反应在0℃下,加入羰基二咪唑(23.2g,142.8mmol,上海毕得医药科技有限公司)和1,8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一-7-烯(21.7g,142.8mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)。反应在60℃搅拌16小时。反应液减压浓缩,向所得残余物中加入二氯甲烷,搅拌,过滤,收集滤饼,减压干燥,得到标题产物14c(16.6g,两步产率:63.4%)。

[0591] MS m/z(ESI):264.1[M+1]。

[0592] 第三步

[0593] (S)-6-((1-(2-氟-5-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-

[0594] 基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮14

[0595] 将化合物14c(148.3mg,0.7mmol)和化合物12d(198.0mg,0.7mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(2mL),加入N,N-二异丙基乙胺(452.6mg,3.5mmol),140℃微波反应2小时。用高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5um 30*150mm,洗脱体系:水(10mM碳酸氢铵)、乙腈,乙腈在20分钟内由16%(v/v)升至36%(v/v),30mL/min,检测波长214&254nm),得到标题产物14(95.0mg,产率:30.7%)。

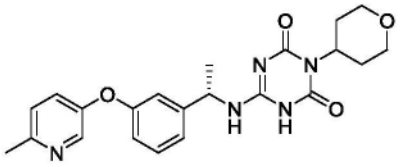
[0596] MS m/z(ESI):442.1[M+1]。

[0597] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.20(s,1H),7.79(brs,1H),7.30(m,1H),7.23-7.19(m,2H),7.14(m,1H),6.92(m,1H),5.26(m,1H),4.66(m,1H),3.87-3.83(m,2H),3.32-3.25(m,3H),2.51-2.44(m,3H),2.41(s,3H),1.42-1.33(m,4H)。

[0598] 实施例15

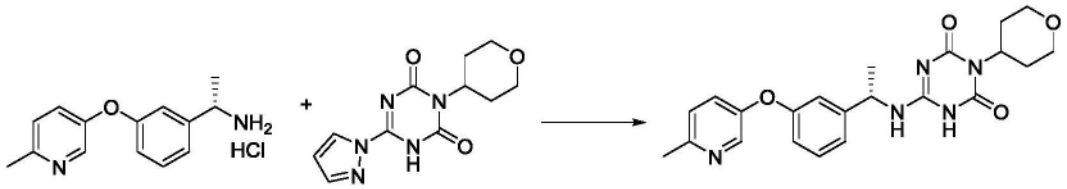
[0599] (S)-6-((1-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苯基)乙基)氨基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-

[0600] 三嗪-2,4(1H,3H)-二酮15



15

[0601]



4e 14c 15

[0602] 将化合物14c(337.0mg,1.3mmol)和化合物4e(338.9mg,0.7mmo)溶于N-甲基吡咯烷酮(4mL),加入N,N-二异丙基乙胺(827.3mg,6.4mmol),140℃微波反应2小时。用高效液相色谱法纯化(Sharpsil-T Prep C18 5um 30*150mm,洗脱体系:水(10mM碳酸氢铵)、乙腈,乙腈在20分钟内由16%(v/v)升至36%(v/v),30mL/min,检测波长214&254nm),得到标题产物15(166.0mg,产率:30.6%)。

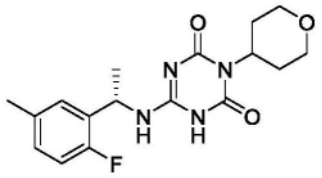
[0603] MS m/z(ESI):424.1[M+1]。

[0604] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,1H),7.66(brs,1H),7.36-7.33(m,2H),7.26(d,1H),7.14(d 1H),7.05(s,1H),6.85(d 1H),5.04(m,1H),4.66(m,1H),3.89-3.85(m,2H),3.31-3.27(m,3H),2.51-2.47(m,3H),2.45(s,3H),1.41-1.38(m,4H)。

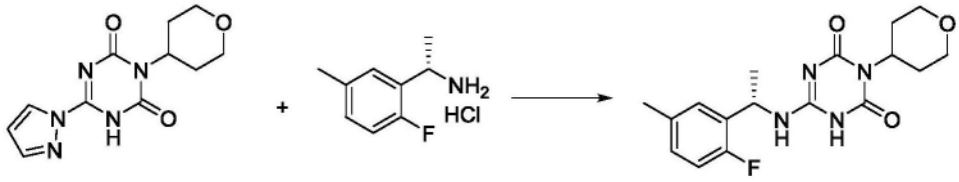
[0605] 实施例16

[0606] (S)-6-((1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)氨基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三嗪

[0607] -2,4(1H,3H)-二酮16

[0608] 

16

[0609] 

14c 13c 16

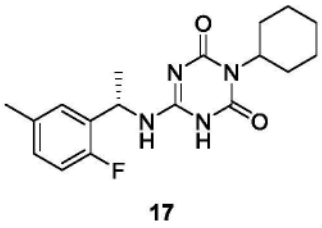
[0610] 将化合物14c(425mg,1.61mmol)和化合物13c(297mg,1.94mmo)溶于1,4-二氧六环(10mL),120℃反应搅拌16小时。反应液减压浓缩,用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物16(310mg,产率:55.1%)。

[0611] MS m/z(ESI):349.0[M+1]。

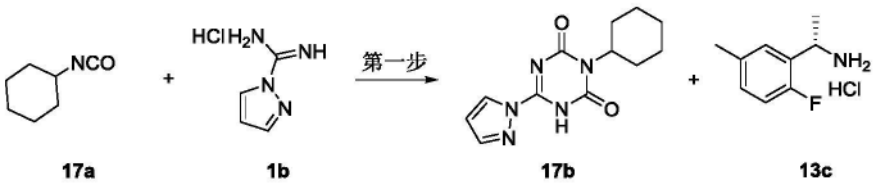
[0612] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.50(brs,1H),7.28-7.05(m,4H),5.22(m,1H),4.64(m,1H),3.90-3.86(m,2H),3.33-3.27(m,2H),2.54-2.42(m,2H),2.28(s,3H),1.45-1.39(m,5H)。

[0613] 实施例17

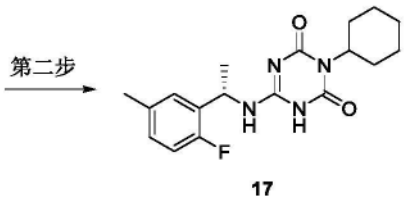
[0614] (S)-3-环己基-6-((1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮17



17

[0615] 

17a 1b 17b 13c



17

[0616] 第一步

[0617] 3-环己基-6-(1H-吡唑-1-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮17b

[0618] 将环己基异氰酸酯17a(8.97g,71.66mmol,上海泰坦科技股份有限公司)和化合物1b(10.00g,68.22mmol)溶于N,N-二甲基乙酰胺(50mL),反应冷却到-10℃,滴加1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(17.18g,68.22mmol),5分钟后滴毕,反应在冰浴下继续搅拌30分钟。随后,在冰浴下,加入N,N'-羰基二咪唑(14.73g,102.33mmol),反应冷却到-5℃,滴加1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(25.77g,102.33mmol),10分钟后滴毕,反应在冰浴下继续搅拌1小时。室温下,加入2N盐酸(197mL),30分钟后滴毕。过滤,收集滤饼,真空干燥,得到标题产物17b(16.00g,产率:89.8%)。

[0619] MS m/z(ESI):262.0[M+1]。

[0620] 第二步

[0621] (S)-3-环己基-6-((1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮17

[0622] 将化合物17b(680mg,2.60mmol)和化合物13c(392mg,2.56mmo)溶于1,4-二氧六环(10mL),120℃下反应搅拌16小时。反应液浓缩干,用高效液相色谱法纯化(Boston Phlex C18 150*30mm,5μm,洗脱体系:水(10mmol碳酸氢铵)、乙腈,20-95%乙腈,20分钟梯度洗脱,流速:30mL/min),得到标题产物17(420mg,产率:46.6%)。

[0623] MS m/z(ESI):347.0[M+1]。

[0624] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.45(brs,1H),7.27-7.05(m,4H),5.21(m,1H),4.38(m,1H),2.28(s,3H),2.23-2.14(m,2H),1.75-1.72(m,2H),1.58(m,1H),1.50-1.47(m,2H),1.41-1.40(d,3H),1.28-1.18(m,2H),1.07(m,1H)。

[0625] 生物学评价

[0626] 以下结合测试例进一步描述解释本公开,但这些实施例并非意味着限制本公开的范围。

[0627] 测试例1、本公开化合物对肌球蛋白ATP酶活性的抑制效应。

[0628] 以下方法用来测定本公开化合物对肌球蛋白ATP酶活性的抑制效应,实验方法简述如下:

[0629] 一、实验材料及仪器

[0630] 1、心肌肌动蛋白(Cytoskeleton,AD99)

[0631] 2、肌球蛋白马达蛋白S1片段(Myosin Motor Protein S1 Fragment)

[0632] (Cytoskeleton,CS-MYS03)

[0633] 3、ATP(Sigma,A7699-1G)

[0634] 4、UltraPure™ 1M Tris-HCl缓冲液,pH 7.5(Thermo,15567027)

[0635] 5、CytoPhos™磷酸盐检测生物试剂盒(Cytoskeleton,BK054)

[0636] 6、氯化镁溶液(Sigma,68475-100ML-F)

[0637] 7、氯化钾溶液(Sigma,60142-100ML-F)

[0638] 8、EGTA(Sigma,E3889-100G)

[0639] 9、96孔板(Corning,3697)

[0640] 10、U型底96孔板(Corning,3795)

[0641] 11、酶标仪(BMG,PHERAstar)

[0642] 12、恒温培养箱(上海博迅,SPX-100B-Z)

[0643] 二、实验步骤

[0644] 心肌肌动蛋白1.61μM,肌球蛋白马达蛋白S1片段0.07μM与不同浓度的小分子化合物(首浓度100μM,3倍梯度稀释9个浓度)混合,37℃孵育1小时。再加入ATP 120μM,37℃孵育2小时。最后每孔加入CytoPhos™磷酸盐检测生物试剂盒中的检测溶液(70μL/孔),室温孵育10min。用酶标仪读取650nM波长的OD值,根据标准曲线计算Pi的量,数据使用GraphPad软件处理,根据化合物各浓度与相应的抑制率绘出抑制曲线,并计算抑制率达到50%时化合物的浓度即IC_{50}值。实验结果详见表1。

[0645] 表1本公开化合物对肌球蛋白ATP酶的抑制活性

[0646]

实施例编号	IC_{50}(μM)
1	2.41
2	2.55
3	5.11
4	1.66
5	1.98
6	0.45
7	1.33
8	3.75
9	0.68
10	0.62
11	1.39
12	0.81
13	1.00
14	0.35
15	1.13
16	1.06

[0647] 结论:本公开化合物对肌球蛋白ATP酶具有很好的抑制作用。

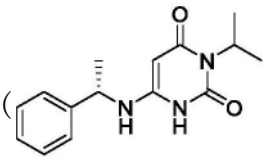
[0648] 测试例2:本公开化合物在Beagle犬体内的药代动力学评价

[0649] 1、摘要

[0650] 以Beagle犬(比格犬)为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了Beagle犬灌胃及静脉注射给予待测化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在Beagle犬体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。

[0651] 2、实验方案

[0652] 2.1实验药品

[0653] 实施例16化合物、化合物MYK-461(
MYK-461
WO2014205223A1的实施例1)。

[0654] 2.2实验动物

[0655] 实施例16化合物的Beagle犬药代:Beagle犬8只,雌雄各半,平均分成2组,每组4只,上海美迪西生物医药有限公司提供。

[0656] 化合物MYK-461的Beagle犬药代:Beagle犬6只,雄性,平均分成2组,每组3只,由上海美迪西生物医药有限公司提供。

[0657] 2.3药物配制

[0658] 称取一定量实施例16化合物,加入5%DMSO、30%PG、30%PEG400和35%生理盐水配置成澄明溶液。

[0659] 称取一定量化合物MYK-461,加入5%DMSO、20%PG、20%PEG400和55%生理盐水配置成澄明溶液。

[0660] 2.4给药

[0661] Beagle犬禁食一夜后分别灌胃及静脉注射给药,给药剂量分别为2mg/kg、0.5mg/kg,给药体积分别为5mL/kg、2mL/kg。

[0662] 3、操作

[0663] 灌胃给药组于给药前及给药后0.25h、0.5h、1.0h、2.0h、4.0h、6.0h、8.0h、12.0h、24.0h,由颈静脉或前肢静脉采血1.0mL,置EDTA-K2抗凝试管中,10000rpm离心5min(4℃),1h内分离血浆,-80℃保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。给药后3h进食。

[0664] 静脉注射给药组于给药前及给药后5min、0.25h、0.5h、1.0h、2.0h、4.0h、8.0h、12.0h、24.0h采血,处理同灌胃给药组。

[0665] 测定不同浓度的药物灌胃及静脉注射给药后Beagle犬血浆中的待测化合物含量:取给药后各时刻的Beagle犬血浆30μL,加入内标溶液(实施例16化合物的内标:华法林100ng/mL;化合物MYK-461的内标:甲苯磺丁脲100ng/mL),甲醇300μL,涡旋混合1分钟,离心7分钟(离心力18000g),将200μL上清液转移到96孔盘,血浆样品取上清液1μL进行LC/MS/MS分析。

[0666] 4、药代动力学参数结果

[0667] 表2本公开化合物在Beagle犬体内的药代动力学参数

[0668]

化合物	给药方式	给药剂量 (mg/kg)	血药浓度 Cmax	曲线面积 AUC	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	滞留时间 MRT	清除率 CL/F	表观分布容积 Vz/F
			(ng /mL)	(ng /mL*h)		(h)	(mL/min/kg)	(mL/kg)

[0669]

实施例16	静脉注射	0.5	1077	716	5.6	7.5	10.4	5022
	灌胃	2	1537	3102	7.5	9.5	9.26	6050
MYK-461	静脉注射	0.5	215	1376	47.2	72.2	1.63	6308
	灌胃	2	1437	8719	38.9	59.2	1.48	3897

[0670] 结论:本公开的实施例16化合物在Beagle犬体内的药代吸收良好。另外,本公开实施例16化合物的$T_{1/2}$有明显的缩短。化合物MYK-461由于$T_{1/2}$比较长,在临床上蓄积比较严

重,临床给药需要不断地调整,增加了用药风险。缩短$T_{1/2}$,可以较少或避免临床上药物在体内蓄积,有利于病人用药剂量确定,避免因蓄积造成的风险。显然,本公开的实施例16化合物较化合物MYK-461具有明显的药代动力学优势。

[0671] 测试例3:本公开化合物在食蟹猴体内的药代动力学评价

[0672] 1、摘要

[0673] 以食蟹猴为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了食蟹猴灌胃及静脉注射给予待测化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在食蟹猴体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。

[0674] 2、实验方案

[0675] 2.1实验药品

[0676] 实施例16化合物、化合物MYK-461。

[0677] 2.2实验动物

[0678] 实施例16化合物的食蟹猴药代:食蟹猴8只,雌雄各半,平均分成2组,每组4只,由上海美迪西生物医药有限公司提供。

[0679] 化合物MYK-461的食蟹猴药代:食蟹猴6只,雄性,平均分成2组,每组3只,由上海美迪西生物医药有限公司提供。

[0680] 2.3药物配制

[0681] 称取一定量实施例16化合物,加入5%DMSO、30%PG、30%PEG400和35%生理盐水配置成澄明溶液。

[0682] 称取一定量化合物MYK-461,加入5%DMSO、20%PG、20%PEG400和55%生理盐水配置成澄明溶液。

[0683] 2.4给药

[0684] 食蟹猴禁食一夜后分别灌胃及静脉注射给药,给药剂量分别为2mg/kg、0.5mg/kg,给药体积分别为5mL/kg、2mL/kg。

[0685] 3、操作

[0686] 灌胃给药组于给药前及给药后0.25h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h由前肢静脉采血1.0mL,置于EDTA-K2抗凝试管中,10000rpm离心5min(4℃),1h内分离血浆,-80℃保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。给药后3h进食,自由饮水。

[0687] 静脉注射给药组于给药前及给药后5min、0.25h、0.5h、1.0h、2.0h、4.0h、8.0h、12.0h、24.0h采血,处理同灌胃给药组。

[0688] 测定不同浓度的药物灌胃及静脉注射给药后食蟹猴血浆中的待测化合物含量:取给药后各时刻的食蟹猴血浆20μL,加入内标溶液(实施例16化合物的内标:维拉帕米10ng/mL;化合物MYK-461内标:喜树碱100ng/mL),甲醇400μL,涡旋混合1分钟,离心7分钟(离心力18000g),将200μL上清液转移到96孔盘,血浆样品取上清液2μL进行LC/MS/MS分析。

[0689] 4、药代动力学参数结果

[0690] 表3本公开化合物在食蟹猴体内的药代动力学参数

[0691]

化合物	给药方式	给药剂量 (mg/kg)	血药浓度 Cmax (ng /mL)	曲线面积 AUC (ng /mL*h)	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	滞留时间 MRT (h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)	表观分布容积 Vz/F (mL/kg)
实施例 16	静脉注射	0.5	1659	1022	5.6	6.8	7.46	3579
	灌胃	2	553	2405	10.3	12.5	11.8	10263
MYK-461	静脉注射	0.5	222	976	27.3	42.8	5.02	8203
	灌胃	2	563	3521	78.3	114	2.34	11369

[0692] 结论:本公开的实施例16化合物化合物在食蟹猴体内的药代吸收良好。另外,本公开实施例16化合物化合物的$T_{1/2}$有明显的缩短。化合物MYK-461由于$T_{1/2}$比较长,在临床上蓄积比较严重,临床给药需要不断地调整,增加了用药风险。缩短$T_{1/2}$,可以较少或避免临床上药物在体内蓄积,有利于病人用药剂量确定,避免因蓄积造成的风险。显然,本公开的实施例16化合物较化合物MYK-461具有明显的药代动力学优势。

[0693] 测试例4:本公开化合物对SD大鼠灌胃重复给药14天的毒代动力学评价

[0694] 1、摘要

[0695] 以SD大鼠为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了SD大鼠灌胃给予待测化合物后不同时刻血浆和给药溶液中的药物原形的浓度。研究本公开化合物在SD大鼠体内的毒代动力学行为,评价其毒代动力学特征。

[0696] 2、实验方案

[0697] 2.1试验药品

[0698] 实施例16化合物、化合物MYK-461。

[0699] 2.2实验动物

[0700] SD大鼠24只,雌雄各半,平均分为6组,每组4只,每组雌雄各半,由维通利华实验动物有限公司提供。

[0701] 2.3药物配制

[0702] 称取一定量实施例16化合物,加入15%PEG400和85%(10%TPGS+1%HPMC K100LV)配置成淡黄色均匀混悬溶液。

[0703] 称取一定量化合物MYK-461,加入0.5%MC配置成无色澄明溶液。

[0704] 2.4给药

[0705] 灌胃给药,实施例16化合物的给药剂量分别为5mg/kg、15mg/kg、30mg/kg,给药体积分别均为10mL/kg。

[0706] 化合物MYK-461的给药剂量分别为0.5mg/kg、1.5mg/kg、3mg/kg,给药体积分别均为10mL/kg。

[0707] 3、操作

[0708] 第1天于给药后0.5h、1.0h、2.0h、4.0h、8.0h、24.0h由眼眶采血0.2mL,第7天和第14天于给药前和给药后0.5h、1.0h、2.0h、4.0h、8.0h、24.0h由眼眶采血0.2mL,置EDTA-K2抗凝试管中,10000rpm离心1min(4℃),1h内分离血浆,-20℃保存待测。采血至离心过程在冰

浴条件下操作。给药后2h进食。

[0709] 测定不同浓度的药物灌胃给药后SD大鼠血浆中的待测化合物含量:取给药后各时刻的SD大鼠血浆20μL,加入50μL内标溶液(实施例16化合物的内标:维拉帕米100ng/mL;化合物MYK-461的内标:喜树碱100ng/mL),乙腈200μL,涡旋混合5分钟,离心10分钟(3700转/分钟),血浆样品取上清液1μL进行LC/MS/MS分析。

[0710] 4、毒代动力学参数结果

[0711] 表4本公开化合物在SD大鼠体内的毒代动力学参数

[0712]

化合物	给药剂量 (mg/kg)	日期	血药浓度 Cmax (ng /mL)	曲线面积 AUC (ng /mL*h)	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	滞留时间 MRT(h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)	表观分布容积 Vz/F (mL/kg)
实施例16	5	第1天	5735	30026	4.8	5.0	3.06	1265
		第7天	4473	28136	4.9	6.0	2.99	1279
		第14天	4858	29780	5.1	6.2	2.80	1239
	15	第1天	16125	80443	5.1	5.4	3.08	1369
		第7天	16800	70916	6.5	6.7	3.58	2129

[0713]

		第14天	14125	82906	5.6	6.4	2.98	1445
	30	第1天	18725	104640	5.6	6.4	4.72	2257
		第7天	21550	120552	5.9	6.7	4.14	2146
		第14天	20000	139432	5.6	6.9	3.52	1689
MYK-461	0.5	第1天	40.2	491	13.3	19.0	12.9	13778
		第7天	51.7	888	14.7	21.3	7.46	8412
		第14天	89.3	1558	32.9	47.3	3.06	5861
	1.5	第1天	140	2577	19.1	28.2	6.39	9561
		第7天	269	5181	20.5	30.2	3.58	4802
		第14天	333	6320	26.2	38.5	2.57	5027
	3.0	第1天	297	5213	28.5	43.1	4.91	8931
		第7天	628	12549	190	275	1.97	4355
		第14天	767	15985	46.5	68.1	1.3	3802

[0714] 结论:本公开的实施例16化合物对SD大鼠灌胃重复给药14天后在SD大鼠体内的蓄积不明显,而化合物MYK-461在SD大鼠体内蓄积严重,增加了用药风险。显然,本公开的实施例16化合物较化合物MYK-461具有明显的毒代动力学优势。

[0715] 测试例5:本公开化合物在人肝微粒体中反应性代谢产物鉴定

[0716] 本公开化合物在人肝微粒体中反应性代谢产物鉴定采用如下实验方法:

[0717] 一、实验材料及仪器

[0718] 1、磷酸缓冲液(购买自上海生工)

[0719] 2、NADPH(ACROS,A2646-71-1)

[0720] 3、人肝微粒体(Corning Gentest,Cat No,452161,Lot No.905002)

[0721] 4、Thermo UHPLC-Q-Exactive Orbitrap质谱仪(Thermo Fisher Scientific)

[0722] 5、Acquity BEH C_{18}柱,2.1×100mm,1.7μm(美国Waters公司)

[0723] 6、阳性对照化合物(双氯芬酸,Diclofenac)。

[0724] 二、实验药品

[0725] 实施例16化合物、化合物MYK-461。

[0726] 三、实验步骤

[0727] 1、受试化合物溶液配制:取受试化合物适量,精密称定,加入适量的DMSO溶解后混合均匀,即得浓度为30mM的储备溶液。将浓度为10mM的储备液用50%乙腈/水(v/v)稀释10倍,得到浓度为3.0mM的工作溶液1。将浓度为3.0mM的工作溶液1用PBS稀释10倍,得到300μM的工作溶液2,使用前于4℃保存。

[0728] 2、磷酸缓冲液配制:分别称取K_2HPO_4和KH_2PO_4适量,溶于4L的纯水中,配成浓度为100mM的缓冲溶液,然后用磷酸或者氢氧化钠调整pH值为7.4。

[0729] 3、肝微粒体溶液配制:分别取各个种属的肝微粒体储存液(浓度为20mg/mL)适量,用浓度为100mM的磷酸缓冲液(pH 7.4)稀释到1.43mg/mL微粒体溶液。

[0730] 4、NADPH辅因子溶液的配制:称取NADPH和氯化镁适量,溶于适量的浓度为100mM的磷酸缓冲液(pH值为7.4)中,使得NADPH和氯化镁的浓度分别为10mM和30mM,备用。

[0731] 5、谷胱甘肽(GSH)溶液的配制:称取GSH适量,溶于适量的浓度为100mM的磷酸缓冲液(pH值为7.4)中,使得GSH的浓度为50mM,备用。

[0732] 6、孵育体系如下所示:

[0733]

肝微粒体蛋白浓度	1mg/mL
种属	人
受试化合物浓度	30μM
NADPH浓度	1.0mM
$MgCl_2$浓度	3.0mM
GSH浓度	5mM
孵育介质	100mM PBS
体系pH	7.4
孵育温度	37℃
孵育时间	60min
孵育体积	200μL
阳性对照	双氯芬酸(10μM)

[0734] 精密移取20μL浓度为300μM的工作液2,加入到1.5mL离心管中,再加入140μL浓度为1.43mg/mL的肝微粒体溶液,使得孵育体系中肝微粒体蛋白浓度为1mg/mL。再加入20μL浓度为10mM的NADPH溶液和20μL浓度为50mM的GSH溶液后,放入37℃恒温孵育箱中震荡孵育,并开始计时。孵育开始60min后,从孵育箱中取出孵育样品,加入1000μL冰冷乙腈溶液,终止反应并在室温下放置10min后,12000rpm离心10min。移取全部上清液于离心管中,37℃真空

浓缩至干。残留物用200μL 25％乙腈/水溶液复溶,12000rpm离心10min,移取上清液至96孔板中,吸取5μL进行LC/MS分析。对于空白样品,加入20μL PBS代替工作液2。对于NCF样品,加入20μL PBS代替GSH溶液。阳性对照双氯芬酸(10μM)同受试化合物。采集数据经Xcalibur软件处理分析,根据精确分子量,二级质谱碎片分析本公开化合物是否会发生代谢活化产生反应性代谢产物。

[0735] 表5本公开化合物在人肝微粒体中反应性代谢产物鉴定

[0736]

化合物	结果
实施例16	阴性
MYK-461	阳性

[0737] 结论:实验中未检测到与本公开实施例16化合物相关的GSH结合物,但检测到与化合物MYK-461相关的GSH结合物,由此可知,本公开的实施例16化合物较化合物MYK-461表现出更好的安全性。