

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 19 日 (19.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/255859 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/099297

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 14 日 (14.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310724422.2 2023年6月16日 (16.06.2023) CN
202311331793.0 2023年10月13日 (13.10.2023) CN
202410010872.X 2024年1月3日 (03.01.2024) CN
202410669486.1 2024年5月27日 (27.05.2024) CN

(71) 申请人: 武汉人福创新药物研发中心有限公司 (WUHAN HUMANWELL INNOVATIVE DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTER LIMITED COMPANY) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。

(72) 发明人: 张学军 (ZHANG, Xuejun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。臧杨 (ZANG, Yang); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。付浩亮 (FU, Haoliang); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。孙小川 (SUN, Xiaochuan); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号

C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。安可 (AN, Ke); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。孙红娜 (SUN, Hongna); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。李莉娥 (LI, Lie); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。杨俊 (YANG, Jun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号 C7 栋 705-2 室, Hubei 430075 (CN)。

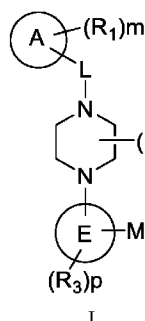
(74) 代理人: 北京知帆远景知识产权代理有限公司 (ZHIFAN & PARTNERS); 中国北京市海淀区知春路 68 号院 1 号楼 11 层 1101, Beijing 100098 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND AS AT2R ANTAGONIST AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 作为 AT2R 拮抗剂的杂环化合物及其用途



(57) Abstract: The present invention provides a compound represented by formula I, and a tautomer, stereoisomer, hydrate, solvate, pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. The compound can be used as an AT2R antagonist.

(57) 摘要: 本发明提供了式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药; 该化合物可用作 AT2R 的拮抗剂,

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则
4.17(iii))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

作为 AT2R 拮抗剂的杂环化合物及其用途

本发明要求享有：

于2023年6月16日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310724422.2，名称为“作为AT2R拮抗剂的杂环化合物及其用途”的在先申请的优先权；

于2023年10月13日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311331793.0，名称为“作为AT2R拮抗剂的杂环化合物及其用途”的在先申请的优先权；

于2024年1月3日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202410010872.X，名称为“作为AT2R拮抗剂的杂环化合物及其用途”的在先申请的优先权；

于2024年5月27日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202410669486.1，名称为“作为AT2R拮抗剂的杂环化合物及其用途”的在先申请的优先权；

所述在先申请的全文通过引用的方式结合于本发明中。

技术领域

本发明属于医药领域，具体地，本发明涉及到一种作为血管紧张素II（AngII）2型受体（AT2R）拮抗剂的杂环化合物及其用途。

背景技术

神经性疼痛是由神经系统出现原发性损伤或功能障碍引起的慢性疼痛疾病，按病变的部位可分为外周神经性疼痛和中枢神经性疼痛。外伤、炎症、感染或压迫等原因均可引起神经性疼痛，例如糖尿病性神经痛(DNP)、带状疱疹后遗神经痛(PHN)、原发性神经病、继发性神经病、周围神经病、由机械性神经损伤或生化神经损伤引起的神经病疾病等。目前临床上用于治疗神经性疼痛的药物主要有抗癫痫药物、抗抑郁药物和麻醉性镇痛药，如加巴喷丁、普瑞巴林、三环类抗抑郁药等。但这些药物没有针对性，治疗效果非常有限，而且有严重的副作用，包括认知改变、镇静作用、恶心以及耐受性和依赖性，远未满足临床用药需求。因此，需要研究神经性疼痛的发病机制、找到药物作用明确的靶点，开发新型的能有效治疗神经性疼痛且不良反应少的药物。

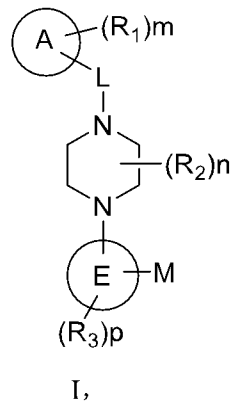
在人体中，已经鉴定出两类主要的血管紧张素II(AngiotensinII, AngII)受体，分别被命名为 AngII1 型受体（AT1R）和 AngII2 型受体（AT2R）。AngII在许多器官中显示出调节血压、体液以及电解质的体内平衡这些生理作用，包括肾脏、肾上腺、心脏、血管、脑、胃肠道以及生殖器官。AngII的效应是由 AT1R 和 AT2R 两种 G 蛋白偶联受体（GPCR）表达的平衡来调控。AT1R 在整个生命周期均有表达，主要负责调节血压，其阻断剂在临床上被广泛用作降血压药物，AT1R 控制多数 AngII生理作用。AT2R 主要在胚胎组织中表达，与血压调控、神经生长、疼痛控制和心肌再生相关，靶向 AT2R 的药物可以改善心血管功能、缓解神经性疼痛等。AT2R 在神经系统中与疼痛机制相关，主要表达在背根神经节和三叉神经节。与正常神经相比，受损神经和疼痛神经瘤具有更高的 AT2R 表达。AT2R 激活后通过 G 蛋白偶联受体活化的第二信使通路，可致敏神经元中的离子通道。敏化作用导致离子通道活化从而使神经元兴奋。AT2R 拮抗剂已经通过动物实验、临床实验证明可用于缓解疼痛。

AT2R 拮抗剂的研究和应用虽已取得一定的进展，但是提高的空间仍然巨大，仍有必要继续研究和开发新的 AT2R 拮抗剂。

发明内容

本发明的目的是提供一种作为 AT2R 拮抗剂的化合物及其用途, 所述化合物具有如本发明第一方面所示结构, 所述化合物可用于制备治疗和/或预防与 AT2R 相关的疾病或病症的药物、药物组合物或制剂; 或者治疗和/或预防与 AT2R 相关的疾病或病症。

本发明的第一方面, 提供了式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:



其中, 环 A 选自 5-6 元杂芳环;

R_1 选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代(=O)、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基; 所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、氧代;

m 选自 0、1、2、3 或 4; 当取代基 R_1 为多个时, 所述 R_1 相同或不同;

L 不存在或者选自 C_0 - C_6 亚烷基-O- C_0 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烷基; 所述 C_1 - C_6 亚烷基-O- C_1 - C_6 亚烷基或 C_1 - C_6 亚烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 氧、氧代(=O)、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基;

R_2 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、5-10 元杂环、6-10 元芳环; 所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、5-10 元杂环、6-10 元芳环任选地被 1、2、3、4 个选自下列基团的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基; 且 R_2 不为甲基、乙基、异丙基、 $-CF_3$;

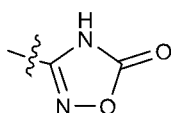
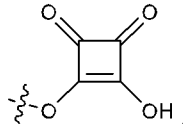
n 选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8; 当取代基 R_2 为多个时, 所述 R_2 相同或不同;

环 E 选自苯环或 6 元杂芳环;

R_3 选自卤素、羟基、氰基、二甲基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基; 所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基;

p 选自 0、1、2、3 或 4; 当取代基 R_3 为多个时, 所述 R_3 相同或不同;

M 选自羧酸、 $-CONHSO_2R_5$ 、 $-SO_2NHCOR_5$ 、四氮唑或四氮唑生物电子等排体; 所述生物电子等排体

包括但不限于磷酸、、;

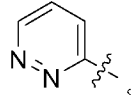
R_5 选自 H、OH、 NH_2 、ONa、OK(钾离子)、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、5-6 元杂环; 所述 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、5-6 元杂环任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 卤素、氨基、 C_3 - C_7 杂环烷基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_3 烷氧基。

在本发明一优选实施方案中,所述环 A 为 5-6 元杂芳环,所述 5-6 元杂芳环含有 1、2、3 个杂原子;所述杂原子选自 N、O、S;更佳地,所述杂原子为 N。

在本发明一优选实施方案中,所述环 A 选自:呋喃、吡咯、噻吩、噁唑、噁二唑、噻唑、吡唑、咪唑、三氮唑、四氮唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、三嗪;

在本发明一优选实施方案中,所述环 A 选自:吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪。

在本发明一优选实施方案中,所述环 A 选自



在本发明一优选实施方案中,所述环 E 为苯环或 6 元杂芳环;

所述 6 元杂芳环含有 1、2、3 个杂原子;

所述杂原子选自 N、O、S。

在本发明一优选实施方案中,所述环 E 选自苯环、吡啶、嘧啶、哒嗪。

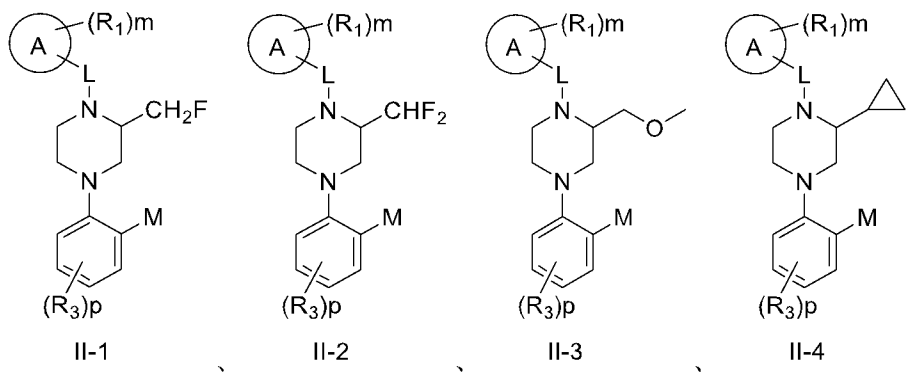
在本发明一优选实施方案中,所述环 E 选自苯环。

在本发明一优选实施方案中,所述 R_1 选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代(=O)、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_3 烷基- C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基- C_3 - C_7 环烷基;

m 选自 0、1、2、3 或 4。

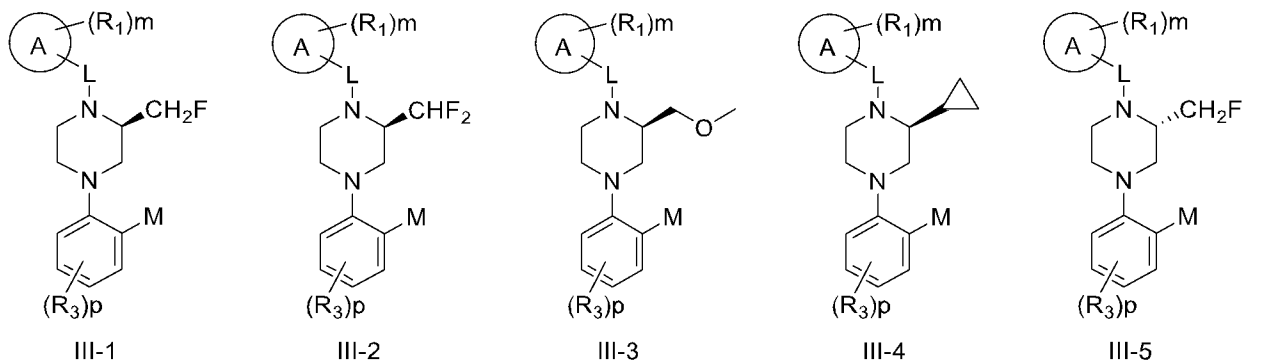
在本发明一优选实施方案中,所述 R_1 选自卤素、甲基、卤代甲基、甲氧基; m 选自 0。

在本发明一优选实施方案中,所述化合物选自如下结构:

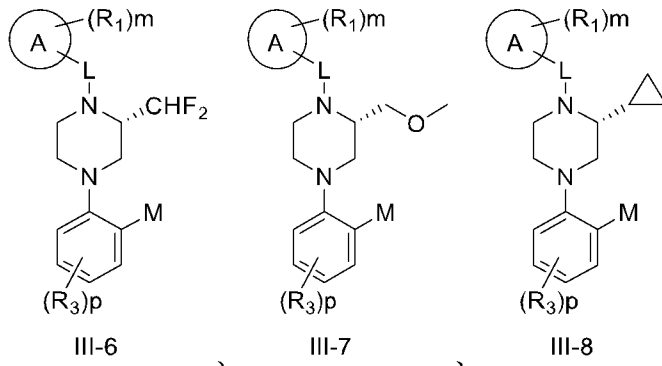


环 A、M、L、 R_1 、 R_3 、 m 和 p 的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中,所述化合物选自如下结构:

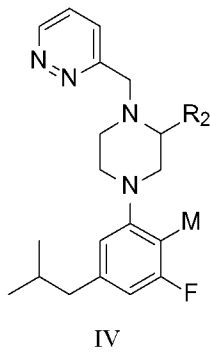


4



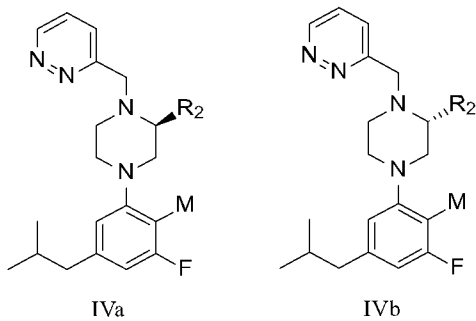
环 A、M、L、R₁、R₃、m 和 p 的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：

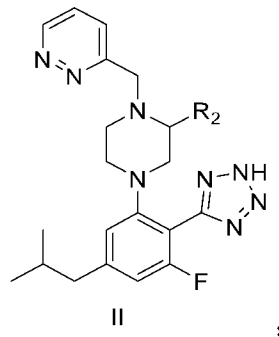


M、R₂ 的定义如本发明第一方面所述；

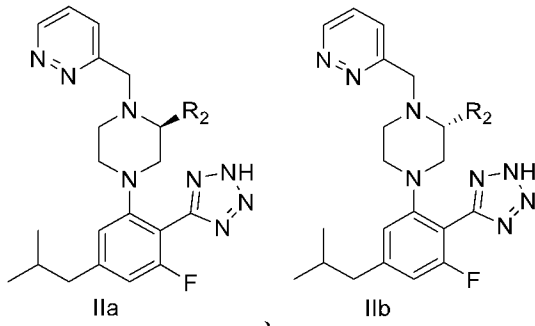
较佳地，式 IV 化合物具有结构 IVa、IVb：



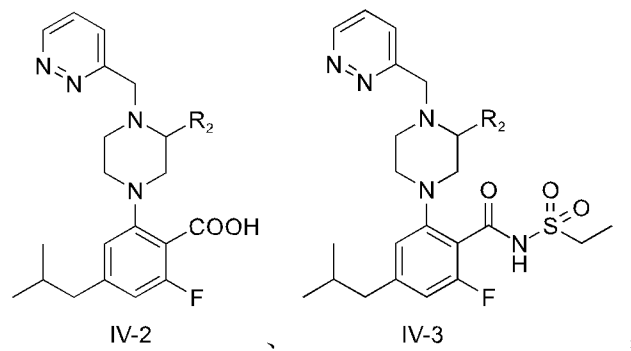
在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



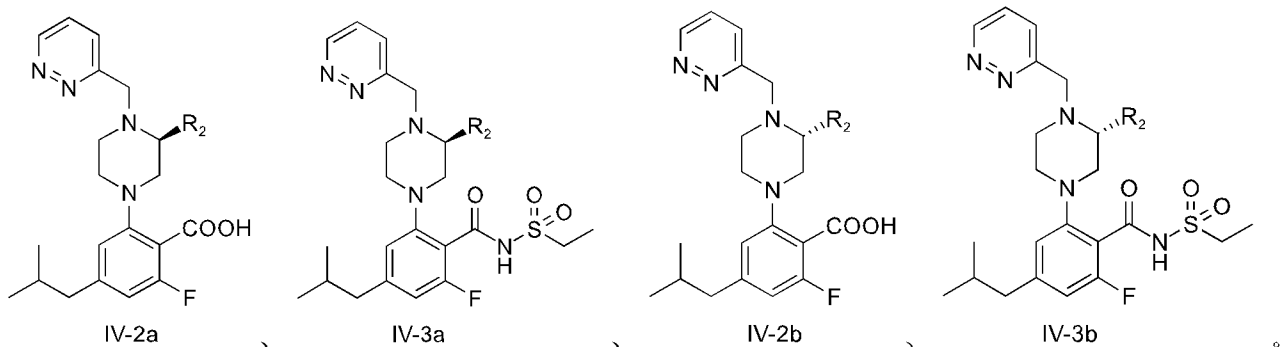
较佳地，具有结构 IIa 或 IIb：



在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



较佳地，具有结构 IV-2a、IV-2b、IV-3a 或 IV-3b：



在本发明一优选实施方案中，所述 R_2 选自 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、5-6 元杂环、5-6 元杂芳环、苯环；所述 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、5-6 元杂环、苯环任选地被 1、2、3、4 个选自下列基团的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基；且 R_2 不为甲基、乙基、异丙基、 $-CF_3$ 。

在本发明一优选实施方案中， n 选自 1、2、3。

在本发明一优选实施方案中， n 为 1。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_2 选自 CH_2F 、 CHF_2 、 C_1 - C_3 烷基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_3 烷基- C_3 - C_7 环烷基；

n 选自 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

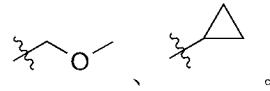
在本发明一优选实施方案中，所述 R_2 选自 CH_2F 、 CHF_2 、 C_1 - C_3 烷基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_3 烷基- C_3 - C_7 环烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_2 选自 CH_2F 、 CHF_2 、 C_1 - C_3 烷基- C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_1 - C_3 烷基- C_3 - C_4 环烷基； n 选自 1、2、3。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_2 选自 CH_2F 、 CHF_2 、甲基-甲氧基、乙基-甲氧基、环丙基、甲基-环丙基； n 选自 1。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_2 选自 CH_2F 、 CHF_2 、甲基-甲氧基、环丙基。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 CH_2F 、 CHF_2 、



在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 CH_2F 、 CHF_2 。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 CHF_2 。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_3 选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基; 所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基;

p 选自 0、1、2、3 或 4。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_3 选自 F、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 卤代烷基、甲基-环丙基; p 选自 1、2、3。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_3 选自 F、甲基、三氟甲基、异丁基、F 取代的异丁基、甲基-环丙基; p 选自 2。

在本发明一优选实施方案中, p 选自 2, 所述 R_3 选自 F 和异丁基。

在本发明一优选实施方案中, 所述 M 选自羧酸、 $-CONHSO_2R_5$ 、 $-SO_2NHCOR_5$ 、四氮唑或四氮唑生物电子等排体。

在本发明一优选实施方案中, 所述四氮唑生物电子等排体选自 $-C(=O)-R_5$ 、 $-C(=O)NH-R_5$ 、 $-N(R_5)C(=O)-R_5$ 、 $-O-N(R^{e1})C(=O)-R_5$ 、 $-S(=O)-R_5$ 、 $-S(=O)_2-R_5$ 、 $-NH-S(=O)_2-R_5$ 、 $-C(=O)-NH-S(=O)_2-R_5$ 、 $-NH-C(=O)-NH-S(=O)_2-R_5$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C(=O)-R_5$ 、 $-P(=O)(-R_5)_2$ 、被 1、2、3、4 个氧代 ($=O$) 取代的 4-8 元杂环烷基, 其中, 所述 R_5 选自 H、OH、 NH_2 、ONa、OK(钾离子)、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、5-6 元杂环; 所述 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、5-6 元杂环任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 卤素、氨基、 C_3 - C_7 杂环烷基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_3 烷氧基。

在本发明一优选实施方案中, 所述 M 选自羧酸、 $-CONHSO_2R_5$ 、 $-SO_2NHCOR_5$ 、四氮唑; 所述 R_5 选自 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基。

在本发明一优选实施方案中, 所述 M 选自羧酸、四氮唑、 $-CONHSO_2CH_2CH_3$ 。

在本发明一优选实施方案中, 所述 M 选自羧酸、四氮唑。

在本发明一优选实施方案中, 所述 M 选自四氮唑。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 CHF_2 , 所述 M 选自四氮唑、羧酸。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 CH_2F , 所述 M 选自羧酸、四氮唑、 $-CONHSO_2CH_2CH_3$ 。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 CH_2F , 所述 M 选自羧酸、四氮唑。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 CH_2F , 所述 M 选自四氮唑。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 CH_2F , 所述 M 选自羧酸。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 CH_2F , 所述 M 选自 $-CONHSO_2CH_2CH_3$ 。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自环丙基, 所述 M 选自四氮唑。

在本发明一优选实施方案中, 所述 R_2 选自 , 所述 M 选自四氮唑。

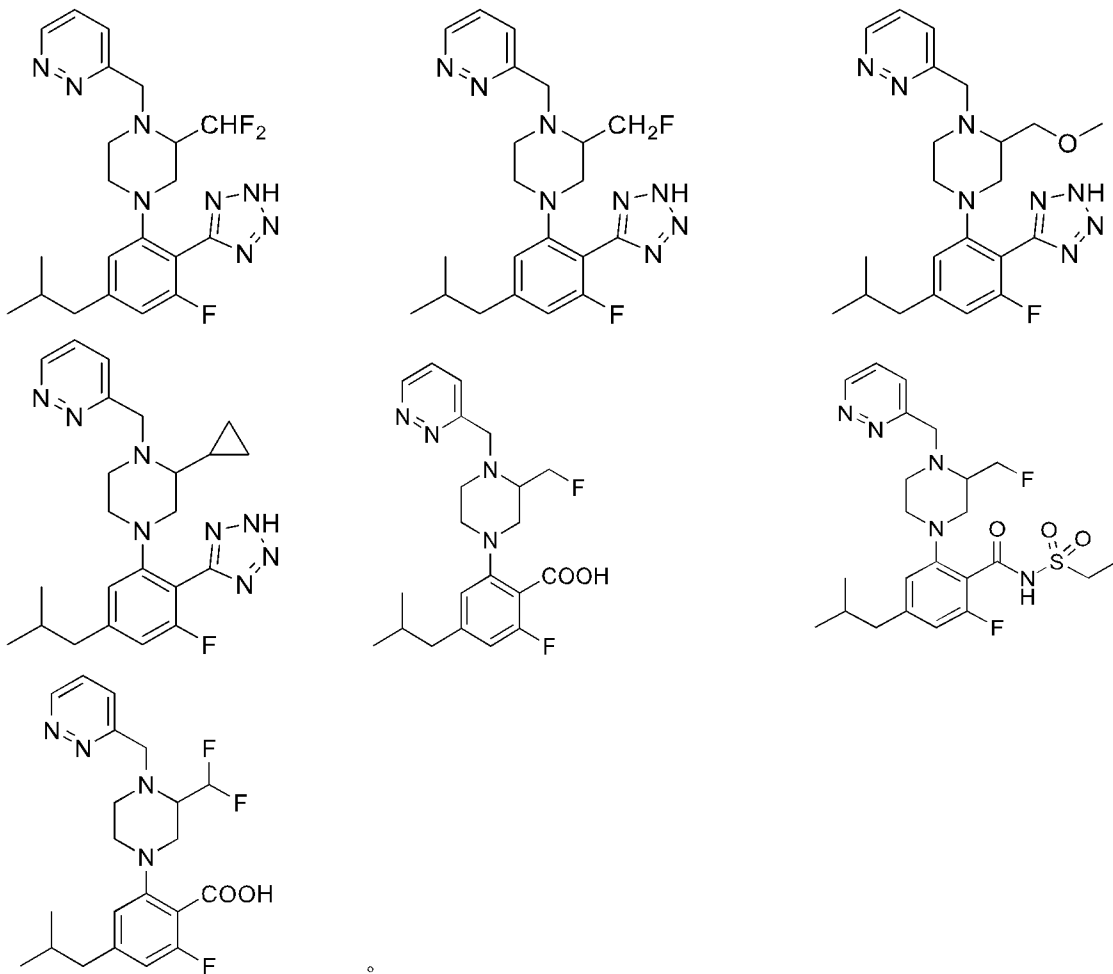
在本发明一优选实施方案中, 所述 L 不存在或选自羰基、亚甲基、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-O-CH_2-$ 。

在本发明一优选实施方案中, 所述 L 选自亚甲基、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-CH_2-$ 。

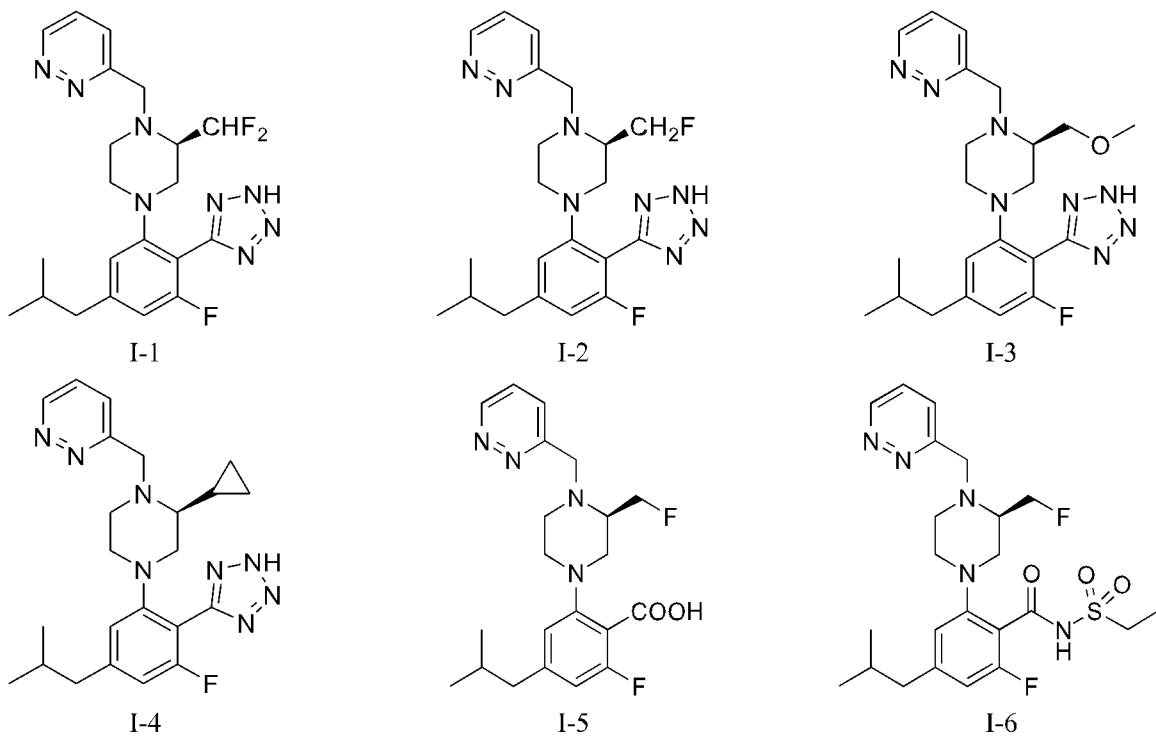
在本发明一优选实施方案中, 所述 L 选自亚甲基。

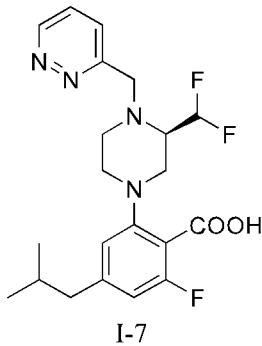
在本发明一优选实施方案中, 所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、

药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物包括：



在本发明一优选实施方案中，所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物包括：





本发明第二方面，提供了一种药物组合物，包括如第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药；和任选地药学上可接受的载体。

在本发明一优选实施方案中，所述药物组合物包括如第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药；和药学上可接受的载体

本发明第三方面，如第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物的用途，所述用途包括：

作为 AT2R 拮抗剂；

和/或，预防和/或治疗 AT2R 介导的疾病；

和/或，预防和/或治疗期望或需要 AngII 作用减少的疾病；

和/或，制备作为 AT2R 拮抗剂的药物、药物组合物或制剂；

和/或，制备预防和/或治疗 AT2R 在其中表达并且期望或必需对其进行抑制的疾病的药物、药物组合物或制剂。

本发明第四方面，如第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物，用于预防和/或治疗 AT2R 介导的疾病、和/或预防和/或治疗期望或需要 AngII 作用减少的疾病。

根据本发明的实施例，上述第三方面和上述第四方面所述的用途还可以进一步包括如下至少之一技术特征：

提供了如第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物预期可用于治疗神经病或神经性疼痛。

应该提及的神经病包括原发性神经病、继发性神经病、周围神经病、由机械性神经损伤或生化神经损伤引起的神经病或糖尿病相关神经性疾病。

应该提及的神经性疼痛包括带状疱疹后遗神经痛或糖尿病性神经痛。

本发明的第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物，适用于上述疾病地治疗和/或预防性治疗。

本发明的第五方面提供了一种治疗疾病的方法，所述疾病为 AT2R 介导的疾病，和/或其中期望或必需减少 AngII 作用的疾病，和/或其中 AT2R 表达并且产生抑制是期望或必需的疾病，该方法包括对正患或易患所述疾病的人使用治疗有效量的本发明的第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述药物组合物。

在本发明一优选实施方案中，所述疾病包括 AT2R 介导的疾病、期望或需要 AngII 作用减少的疾病。

在本发明一优选实施方案中，所述疾病包括原发性神经病、继发性神经病、周围神经病、由机械性神经损伤或生化神经损伤引起的神经病或糖尿病相关神经性疾病。

在本发明一优选实施方案中，所述疾病包括带状疱疹后遗神经痛或糖尿病性神经痛。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发

明的实践了解到。

术语和定义

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当属于本申请说明书记载的范围内。

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义，以本章的定义为准。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg" ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4THED." Vols. A(2000) and B(2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， CH_2O 等同于 OCH_2 。如本文所用， $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 表示基团的连接位点。如本文所用，“ R_1 ”、“ $\text{R}1$ ”和“ R^1 ”的含义相同，可相互替换。对于 R_2 等其它其他符号，类似定义的含义相同。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

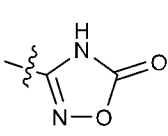
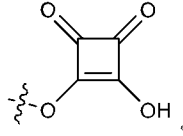
本申请说明书和权利要求书记载的数值范围，当该数值范围被理解为“整数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如，“1~6 的整数”应当理解为记载了 0、1、2、3、4、5 和 6 的每一个整数。

在本申请中，当指明取代基的数目时，术语“一个或多个”是指一个取代至取代的最多可能的数目，即取代一个氢至所有的氢均被取代基取代。当指明取代基的数目时，术语“1-4 个”是指 1、2、3 或 4 个取代，即 1、2、3 或 4 个氢被取代基取代。

在本申请中，“饱和的、部分饱和的或不饱和的”包括被氢饱和的取代基、完全被氢不饱和的取代基和部分被氢饱和的取代基。

在本申请中，“AT2 受体”和“AT2R”具有相同的定义。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“生物电子等排体”具有在本领域中的通常含义,指具有相似物理或化学性质的基团或取代基,具有与所述基团或取代基相似的生物活性。生物电子等排体通常通过用另一个大致相似的原子或基团替换一个原子或基团而获得,可能具有一种或多种与原化合物、基团或取代基相比增强的特性(例如降低毒性、提高生物利用度、改变或提高活性,或改进代谢情况)。术语“四氮唑及其生物电子等排体”表示指四氮唑,以及与四氮唑在生物学意义上的具有相似的物理及化学性质的基团或取代基,所产生的大致相似或相关生物活性的一种物质。在一些实施方案中,术语“四氮唑及其生物电子等排体”包含但不限于-C(=O)-R₅、-C(=O)NH-R₅、-N(R₅)C(=O)-R₅、-O-N(R⁶¹)C(=O)-R₅、-S(=O)-R₅、-S(=O)₂-R₅、-NH-S(=O)₂-R₅、-C(=O)-NH-S(=O)₂-R₅、-NH-C(=O)-NH-S(=O)₂-R₅、-NH-C(=O)-NH-C(=O)-R₅、-P(=O)(-R₅)₂、被1、2、3、4个氧代(=O)取代的4-8元杂环烷基,其中所述R₅选自H、OH、NH₂、ONa、OK(钾离子)、C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₈烷氧基、5-6元杂环;所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₈烷氧基、5-6元杂环任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代:卤素、氨基、C₃-C₇杂环烷基、C₁-C₃烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₃烷氧基。所述4-8元杂环烷基具有下方术语“杂环烷基”的定义。例如,

术语“四氮唑及其生物电子等排体”包含但不限于羧酸、磷酸、、。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“氨基”表示-NH₂。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“羟基”表示-OH。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“氰基”表示-CN。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如1至6个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基,叔丁基,戊基,异戊基,新戊基和己基。烷基可以是未取代的或被一个或多个合适的取代基取代。烷基也可以是富含碳和/或氢的同位素(即氘或氚)的天然丰度烷基的同位素异构体。如本文所用,术语“烯基”表示无支链或支链的单价烃链,其含有一个或多个碳-碳双键。如本文所用,术语“炔基”是指无支链或支链的一价烃链,其含有一个或多个碳-碳三键。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“C₁-C₆烷基”应理解为表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链饱和烃基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。特别地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“C₁-C₃烷基”),例如甲基、亚甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在本申请中,术语“亚烷基”应理解为表示具有1-6个碳原子的直链二价烃基或具有3-6个碳原子的支链二价烃基,除非另有说明,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、亚丁基等。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“C₁-C₆烷氧基”应理解为表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链饱和烃基和氧原子组成,或者表示为C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基的定义如本说明书中所述,氧原子可以连接在C₁-C₆烷基的直链或支链的任何一个碳原子上。包括但不限于:甲氧基(CH₃-O-)、乙氧基(C₂H₅-O-)、丙氧基(C₃H₇-O-)、丁氧基(C₄H₉-O-)。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，“卤代烷基”指包括具有特定数目的碳原子、被一或多个卤素取代的支链和直链的饱和脂族烃基(如-CvFw，其中v=1至3，w=1至(2v+1))。卤代烷基的实例包括，但不限于三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“芳基”或者“芳环”是指具有 6 到 20 个碳原子的单环或多环碳环，其中至少一个环是芳香环。当其中一个环是非芳香环时，该基团可通过芳香环连接，也可通过非芳香环连接。芳基的实例包括但不限于：苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基和苊基。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂芳环”是指单环或多环碳环，其中至少一个环原子为独立地选自氧、硫和氮的杂原子，其余的环原子为 C，其中至少一个环是芳香环。该基团可为碳基团或杂原子基团（也即其可为 C-连接的或 N-连接的，只要其是可能的即可）。当其中一个环是非芳香环时，该基团可通过芳香环连接，也可通过非芳香环连接。杂芳基的实例包括但不限于：咪唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、N-甲基吡咯基和四氢噻吩。术语“杂芳环”可以和术语“杂芳香环”、“杂芳基”或“杂芳环基”交换使用。在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“5-10 元杂芳环”可与 5-10 元杂芳基”互换使用，应理解为具有 5-10 个环原子且包含 1-5 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的芳族环基团。术语“5-6 元杂芳环”应理解为具有 5 或 6 个环原子——且其包含 1-3 个——独立选自 N、O 和 S 的杂原子的芳族环基团。特别地，杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”或“碳环基”是指一种环状烷基。术语“m-n 元环烷基”或者“C_m-C_n 环烷基”应理解为表示具有 m 至 n 个原子的饱和、不饱和或部分饱和的碳环。例如，“3-15 元环烷基”或者“C₃-C₁₅ 环烷基”是指含有 3 至 15，3 至 9，3 至 6 或 3 至 5 个碳原子的环状烷基，它可能包含 1 至 4 个环。“5-8 元环烷基”则含有 5-8 个碳原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。未取代的环烷基的实例包括但不限于环丙基，环丁基，环戊基，环己基和金刚烷基，或者是双环烃基如十氢化萘环。环烷基可以被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中，环烷基可以是与芳基或杂芳基稠合的环烷基。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，“卤代环烷基”指如上所述的环烷基，其中，任意数量（至少一个）的附接到环烷基的氢原子被氟、氯、溴或碘替代。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂环烷基”是指其中一个或多个(在一些实施方案中为 1 至 3 个)碳原子被杂原子取代的环烷基，所述杂原子例如但不限于 N、O、S 和 P。“杂环烷基”可以是饱和的或不饱和的，但不是芳族的。“杂环烷基”也可以是含有 1、2 或 3 个环，包括桥环及螺环结构。术语“3-8 元杂环烷基”应理解为表示具有 3 至 8 个原子的单环、双环或三环，其中杂原子优选自 N、O 和 S，应该理解的是，当杂环基中 S 原子和 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子不彼此相邻。杂环烷基的实例包括但不限于：四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻喃基。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“单环”意指可以为饱和的、不饱和的或部分饱和的只有一个环的基团，可以为碳环(所有环原子为碳原子)或杂环(除了碳原子之外，环原子包括例如 1、2 或 3 个杂原子，例如 N、O 或 S)。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂环”包括“杂环烷基”与“杂芳基”，是指其中一个或多个(在一些实施方案中为 1 至 3 个)碳原子被杂原子取代的环烷基或芳族环基团，所述杂原子例如但不限于 N、O、S 和 P。

在本申请中，术语“惰性溶剂”包括但不限于：甲苯、苯、水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氧六环，或其组合物。

本文提供的化合物，包括可用于制备本文提供的化合物的中间体，其含有反应性官能团（例如但不限于羧基，羟基和氨基部分），还包括其保护的衍生物。“受保护的衍生物”是其中一个或多个反应性位点被一个或多个保护基团（也称为保护基团）封闭的那些化合物。合适的羧基部分保护基包括苄基，叔丁基等，以及同位素等。合适的氨基和酰氨基保护基包括乙酰基，三氟乙酰基，叔丁氧基羰基，苄氧基羰基等。合适的羟基保护基包括苄基等。其他合适的保护基团是本领域普通技术人员所熟知的。

在本申请中，术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。

在本申请中，术语“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

在本申请中，术语“任选地被...取代”或“任选的被...取代”是指指定的基团是未取代的或者是被一个或多个独立选自可能的取代基所取代的。例如，“芳基任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基”表示芳基未被取代或被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

在本申请中，术语“盐”或“药学上可接受的盐”，包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

在本申请中，术语“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。除了药学可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药学上可接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

在本申请中，术语“胺盐”是指用酸中和烷基伯胺、仲胺或叔胺得到的产物。所述酸包括本申请中所述的无机酸或有机酸。

在本申请中，术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体、非对应异构体和构象异构体。

依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 D 和 L 或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或 L 表示化合物是左旋的。前缀为(+)或 D 的化合物是右旋的。

当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自

Machr, J.Chem.Ed.1985, 62:114-120。用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

在本申请中,术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在,尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物,其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如,在很多脂族醛和酮如乙醛中,酮型占优势;而在酚中,烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

在本申请中,术语“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

在本申请中,术语“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

在本申请中,术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂,当溶剂为水时,则为水合物。

在本申请中,术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备,该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去,而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物,当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时,前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氘(^2H),氚(^3H),碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

在本申请中,术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性,即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义:

(i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现,特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症,但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时;

(ii) 抑制疾病或病症,即遏制其发展;

(iii) 缓解疾病或病症,即,使该疾病或病症的状态消退;或者

(iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

有益效果

本发明人经过广泛而深入地研究,意外地开发了一种作为 AT2R 拮抗剂的化合物,所述化合物具有本发明中所示结构。本发明所述化合物,可以预防或治疗与AT2受体相关的疾病或病症,表现出优良的药代动力学性质,具备较高的安全性和成药性质。

具体实施方式

以下结合具体实施例,进一步说明本发明。需理解,以下的描述仅为本发明的最优选实施方式,而不

应当被认为是对于本发明保护范围的限制。在充分理解本发明的基础上，下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件，本领域技术人员可以对本发明的技术方案作出非本质的改动，这样的改动应当被视为包括于本发明的保护范围之中的。

本申请具有如下定义：

符号或单位：

IC₅₀：半数抑制浓度，指达到最大抑制效果一半时的浓度

M：mol/L，例如正丁基锂(14.56 mL，29.1 mmol，2.5 M 的正己烷溶液)表示摩尔浓度为 2.5 mol/L 的正丁基锂的正己烷溶液

N：当量浓度，例如 2N 盐酸表示 2mol/L 盐酸溶液

RT：保留时间

试剂：

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

DCM：二氯甲烷

DIPEA：N,N-二异丙基乙胺

MeOH：甲醇

EA：乙酸乙酯

PE：石油醚

HATU：2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯

XPhos Pd G4：(SP-4-3)-[二环己基[2',4',6'-三(异丙基)[1,1'-联苯]-2-基]膦](甲烷磺酸)[2'-(甲基氨基)[1,1'-联苯]-2-基]钯

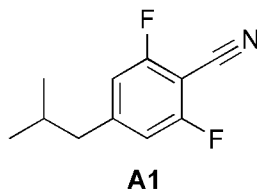
试验方法：

LCMS：液质联用色谱

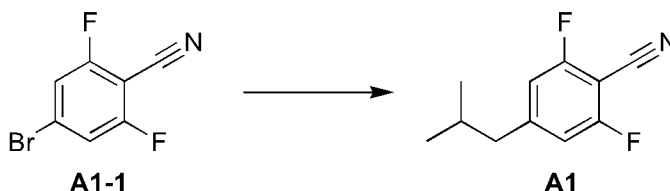
TLC：薄层色谱法

中间体 A1：中间体 A1 的制备

2,6-二氟-4-异丁基苯甲腈的合成



中间体 A1 的合成路线如下所示：

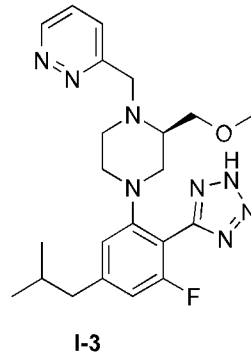


向 4-溴-2,6-二氟苯腈 (10 g, 45.87 mmol) 的二氧六环 (150 mL) 溶液中加入异丁基硼酸 (7.01 g, 68.81

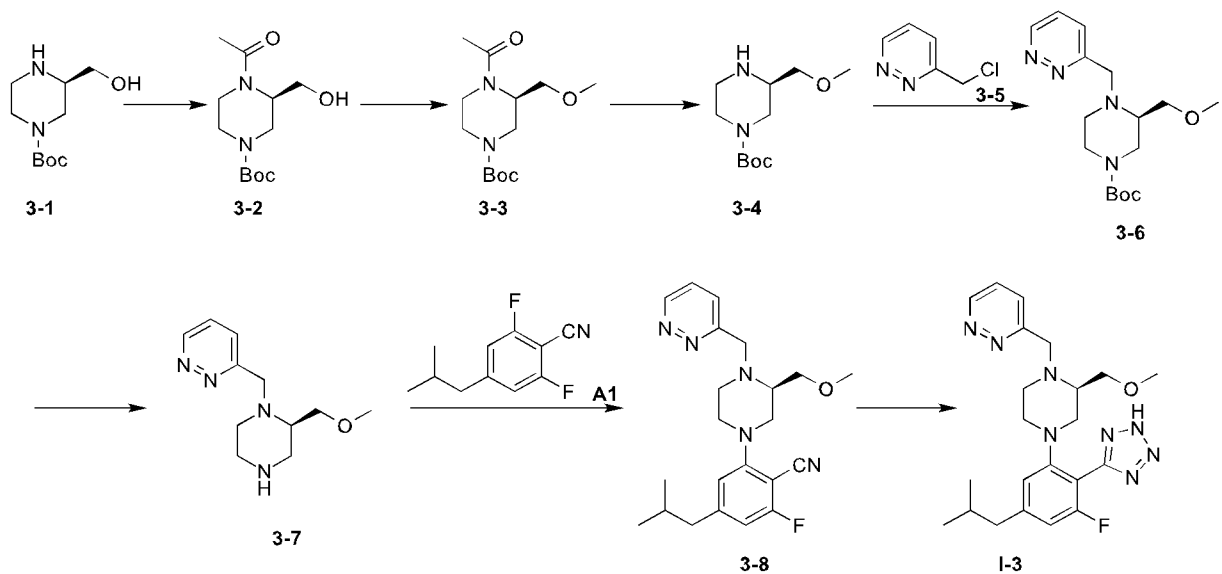
mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(3.36 g, 4.59 mmol)和碳酸钾(19.02 g, 137.61 mmol), 反应液在 115℃反应 16 h。反应结束后, 硅藻土过滤, 浓缩得到粗产物。粗产物经柱层析纯化(纯石油醚)得到产物 2,6-二氟-4-异丁基苯甲腈(7g, 产率 78.71%)。

实施例 1: 目标化合物 I-3 的制备

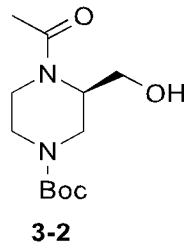
(R)-3-((4-(3-氟-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)哒嗪



目标化合物 I-3 的合成路线如下所示:



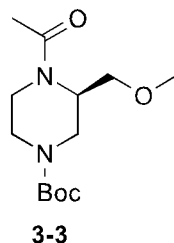
第一步: (R)-4-乙酰基-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



向(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g, 4.6 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入三乙胺(1.4 g, 13.8 mmol)和乙酰氯(542 mg, 6.9 mmol), 然后室温搅拌 2 h。将反应液倒入水(50 mL)中, 用二氯甲烷(20 mL)萃取三次。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-1/1)纯化得到产物(R)-4-乙酰基-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (800 mg, 产率 67%)。

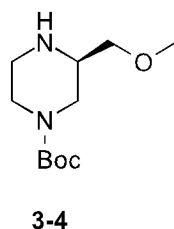
第二步: (R)-4-乙酰基-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

16



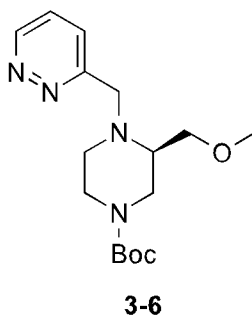
在 0℃下, 向(R)-4-乙酰基-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (400 mg, 1.5 mmol)的四氢呋喃(4 mL)溶液中加入钠氢(144 mg, 6 mmol, 60%纯度)并搅拌 0.5 h。然后向反应液中缓慢滴入碘甲烷(284 mg, 2 mmol), 在 25℃下搅拌 5h。将反应液缓慢滴入饱和氯化铵溶液(20 mL)中, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-0/1)纯化得到产物(R)-4-乙酰基-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (350 mg, 产率 83%)。

第三步: (R)-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



向(R)-4-乙酰基-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(350 mg, 1.3 mmol)的甲醇(3.5 mL)溶液中加入 10M 的氢氧化钠水溶液(1.3 mL, 13 mmol), 在 90℃下搅拌 18 h。将反应液倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(二氯甲烷/甲醇(V/V)= 1/0-10/1)纯化得到产物(R)-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (130 mg, 产率 43.9%)。

第四步: (R)-3-(甲氧基甲基)-4-(哒嗪-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

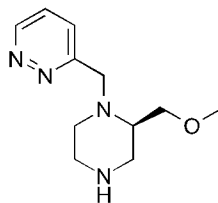


向 3-(氯甲基)哒嗪(116 mg, 0.9 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1.3 mL)溶液中加入三乙胺(182 mg, 1.8 mmol)和(R)-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(130 mg, 0.6 mmol), 然后在 50℃下搅拌 18 h。将反应液倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL)三次。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-0/1)纯化得到产物(R)-3-(甲氧基甲基)-4-(哒嗪-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (120 mg, 产率 65.9%)。

LC-MS,M/Z (ESI): 323.3[M+H]⁺

第五步: (R)-3-((2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)哒嗪的合成

17

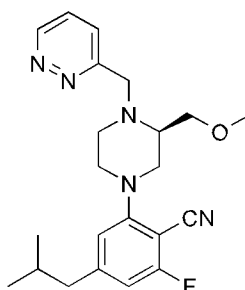


3-7

向(R)-3-(甲氧基甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (120 mg, 0.4 mmol)的二氧六环(1.2 mL)溶液中加入盐酸/1,4-二氧六环溶液(1.2 mL, 4M), 在室温下反应 2 h。将反应液浓缩得到产物(R)-3-((2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡嗪 (盐酸盐, 100 mg)。

LC-MS,M/Z (ESI): 223.3[M+H]⁺

第六步: (R)-2-氟-4-异丁基-6-(3-(甲氧基甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈的合成

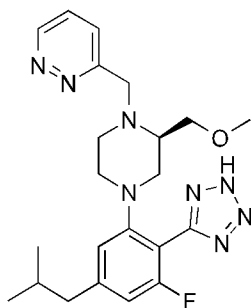


3-8

向 2,6-二氟-4-异丁基苯甲腈(中间体 A1, 80 mg, 0.4 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中加入(R)-3-((2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡嗪(89 mg, 0.4 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(146 mg, 1.2 mmol), 然后在 80℃下搅拌 18 h。将反应液倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。有机相用水(10 mL)洗涤五次, 饱和食盐水(10 mL)洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(二氯甲烷/甲醇(V/V)= 1/0-10/1)纯化得到产物(R)-2-氟-4-异丁基-6-(3-(甲氧基甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈 (80 mg, 产率 49.1%)。

LC-MS,M/Z (ESI): 398.3[M+H]⁺

第七步: (R)-3-((4-(3-氟-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡嗪的合成



I-3

将(R)-2-氟-4-异丁基-6-(3-(甲氧基甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈(80 mg, 0.8 mmol)、叠氮化钠(104 mg, 1.6 mmol)和三丁基氯化锡(521 mg, 1.6 mmol)溶于甲苯(1.2 mL)中, 将溶液倒入不锈钢闷罐内胆中密封, 在 140℃下反应 12h。将反应液缓慢倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备色谱(色谱柱: Phenomenex Synergi C18 100*25mm*4um; 溶剂: A = 水+0.1 体积%甲酸(99%), B = 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到产物(R)-3-((4-(3-氟-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡嗪 (21.3

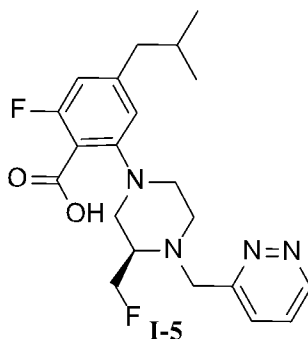
mg, 纯度 99.42%, 产率 24%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (dd, 1H), 7.66 (qd, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 4.14 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.47 (dd, 2H), 3.17 (dd, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.89 (d, 1H), 2.76 – 2.51 (m, 6H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.90 (dq, 1H), 0.89 (d, 6H).

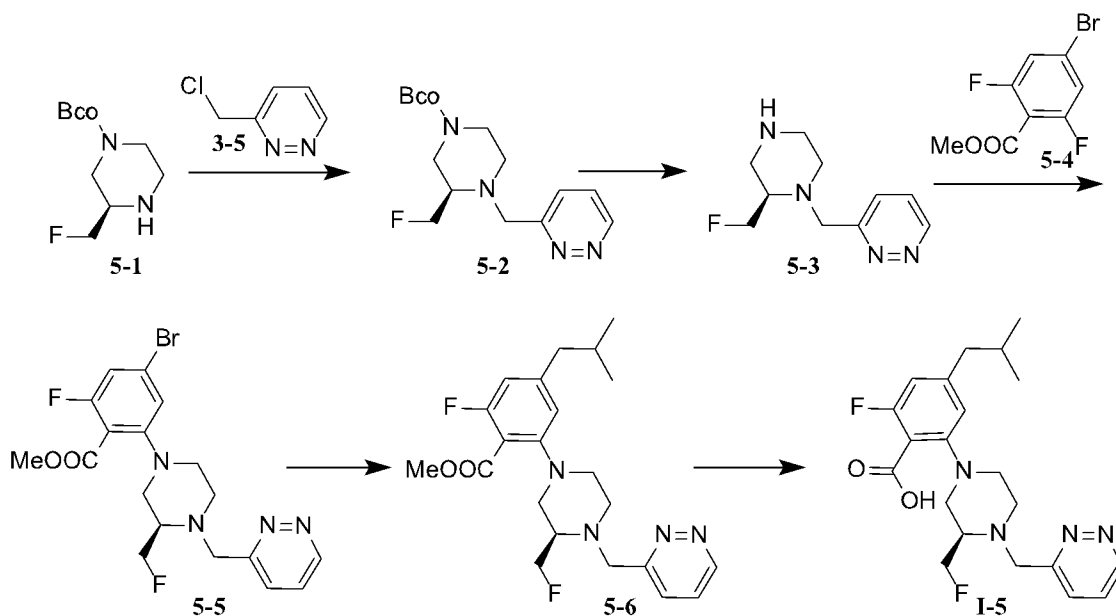
LC-MS, M/Z (ESI): 441.1 $[M+H]^+$

实施例 2: 目标化合物 I-5 的制备

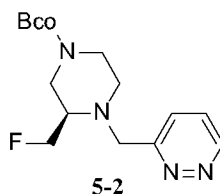
(R)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-4-异丁基苯甲酸



目标化合物 I-5 的合成路线如下所示:



第一步: (R)-3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

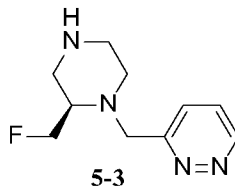


向(R)-3-(氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.2 g, 5.5 mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中加入 3-(氯甲基)吡嗪 (1 g, 7.5 mmol) 和三乙胺 (2 g, 15 mmol), 并在 60°C 下搅拌 18 小时。反应液直接浓缩得到粗产

物。粗产物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/1)得到(R)-3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500 mg, 产率 29%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 311.2[M+H]⁺

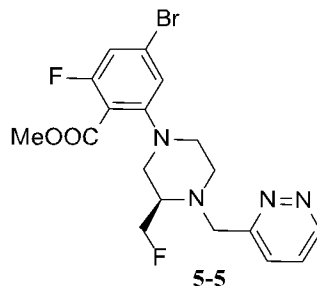
第二步: (R)-3-((2-(氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡嗪的合成



将(R)-3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500 mg, 1.6 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 然后加入 5mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 在室温下搅拌 1 h。直接浓缩得到产物(R)-3-((2-(氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡嗪(500 mg, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 211.2[M+H]⁺

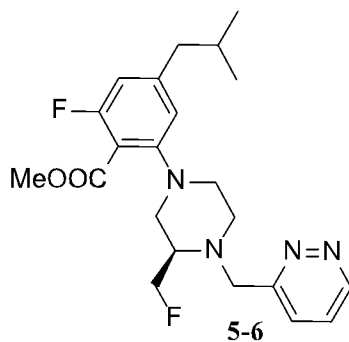
第三步: (R)-4-溴-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯的合成



将 4-溴-2,6-二氟苯甲酸甲酯(575 mg, 2.3 mmol)、(R)-3-((2-(氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡嗪 (500 mg, 2.3 mmol) 和碳酸钾 (950 mg, 6.9 mmol) 的二甲基亚砜(5 mL)溶液置于 100℃油浴中, 反应 15 h。将反应液滴加到饱和的氯化钠水溶液(50 mL)中, 然后乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。用水(10 mL)洗涤五次, 饱和食盐水(10 mL)洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗产物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/1)得到产物(R)-4-溴-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(150 mg, 产率 15%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 441.20/443.2[M+H]⁺

第四步: (R)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-4-异丁基苯甲酸甲酯的合成

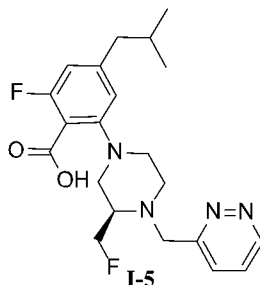


在氮气保护下, 将(R)-4-溴-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(150 mg, 0.34 mmol)、碳酸钾 (94 mg, 0.68 mmol)、(SP-4-3)-[二环己基[2',4',6'-三(异丙基)[1,1'-联苯]-2-基]膦](甲烷磺酸)[2'-(甲基氨基)[1,1'-联苯]-2-基]钯 (34 mg, 0.04 mmol) 和异丁基硼酸 (1.7 g, 1.7 mmol) 加入到无水二氧六环(5 mL)中, 在 90℃下反应 2 h。直接浓缩得到粗品, 粗产物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(V/V) =

1/1)得到产物(R)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-4-异丁基苯甲酸甲酯(120 mg, 产率 84%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 419.20[M+H]⁺

第五步: (R)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-4-异丁基苯甲酸的合成



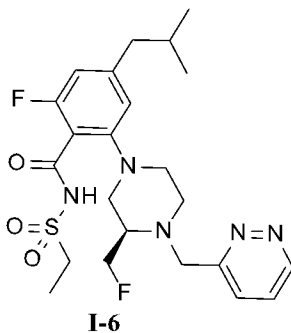
将(R)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-4-异丁基苯甲酸甲酯(120 mg, 0.29 mmol)溶解到甲醇(4 mL)和水(1 mL)中, 然后加入氢氧化锂(21 mg, 0.87 mmol), 在室温下反应 18 h。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过反相制备色谱(色谱柱: Phenomenex Synergi C18 100*25mm*4 μ m; 溶剂: A= 水+0.1 体积%甲酸(99%), B= 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到产物(R)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-4-异丁基苯甲酸(80 mg, 产率 68%)。

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 13.50 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 6.74 - 6.71 (m, 2H), 4.87 - 4.59 (m, 3H), 4.20 - 3.94(m, 3H), 3.19 - 2.87 (m, 5H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 0.84 (d, 6H).

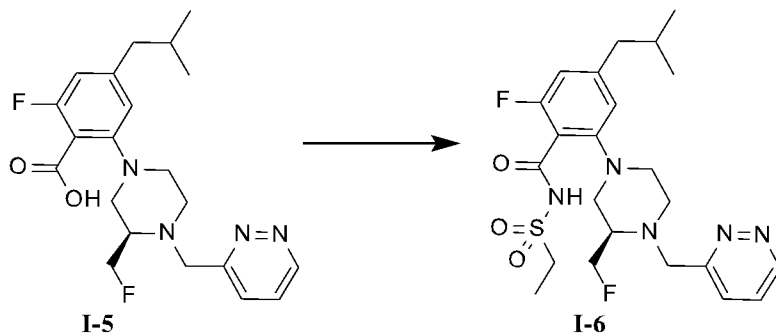
LC-MS, M/Z (ESI): 405.2[M+H]⁺

实施例 3: 目标化合物 I-6 的制备

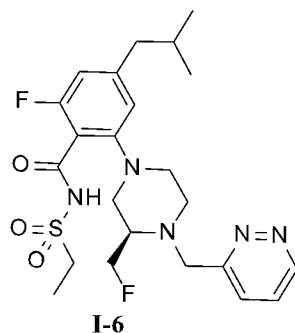
(R)-N-(乙磺酰基)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-4-异丁基苯甲酰胺



目标化合物 I-6 的合成路线如下所示:



第一步: (R)-N-(乙磺酰基)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-4-异丁基苯甲酰胺的合成



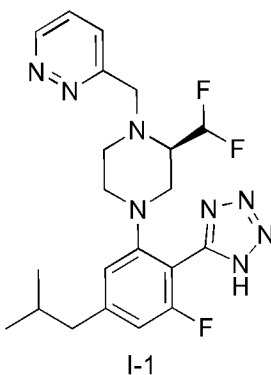
将(R)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-4-异丁基苯甲酸(80 mg, 0.19 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(380 mg, 1.98 mmol)和4-二甲氨基吡啶(435 mg, 3.56 mmol)溶解到二氯乙烷(3 mL)中,然后置换氮气,反应液在室温下搅拌 10min,然后加入乙基磺酰胺(324 mg, 2.98 mmol),反应液在 50℃下反应 3 h。反应液浓缩得到粗品,粗品经过反相制备色谱(色谱柱:Phenomenex Synergi C18 100*25mm*4um; 溶剂: A= 水+0.1 体积%甲酸(99%), B= 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到产物(R)-N-(乙磺酰基)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-4-异丁基苯甲酰胺 (8 mg, 产率 8%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (d, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 6.73 - 6.71 (m, 2H), 4.83 - 4.74 (m, 3H), 4.20 - 3.93 (m, 2H), 3.21 - 2.43 (m, 8H), 1.82 (m, 1H), 1.24 - 1.23 (m, 3H), 0.84 (d, 6H)。

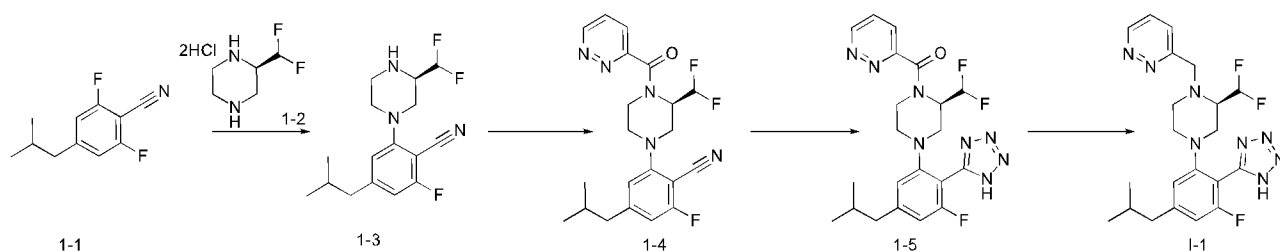
LC-MS, M/Z (ESI): 496.2[M+H] $^+$

实施例 4: 目标化合物 I-1 的制备

3-(((2R)-2-(二氟甲基)-4-(3-氟-2-(1H-1,2,3,4-四氮唑-5-基)-5-异丁基苯基)哌嗪-1-基)甲基)吡嗪

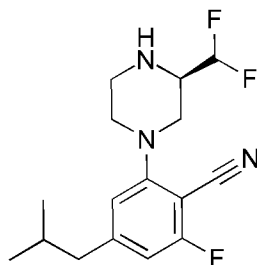


目标化合物 I-1 的合成路线如下所示:



第一步: 6-((3R)-3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)-2-氟-4-异丁基苯甲腈的合成

22

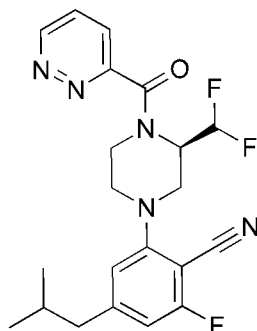


1-3

氮气保护下, 将(2*R*)-2-(二氟甲基)哌嗪二盐酸盐 (1.00 g, 4.81 mmol)、三乙胺(1.46 g, 14.43 mmol)溶于 DMF(20 mL), 向其中加入 2,6-二氟-4-异丁基苯甲腈 (中间体 **A1**, 940 mg, 4.81 mmol), 80 °C 下搅拌 16 h。反应完毕后, 用水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析得到 6-((3*R*)-3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)-2-氟-4-异丁基苯甲腈(710 mg, 收率 47%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 312.1 [M+H]⁺

第二步: 6-((3*R*)-4-(哒嗪-3-基羰基)-3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)-2-氟-4-异丁基苯甲腈的合成

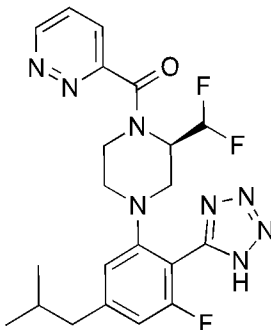


1-4

将 6-((3*R*)-3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)-2-氟-4-异丁基苯甲腈 (700 mg, 2.25 mmol)、HATU(1.076 g, 2.70 mmol)、3-羧基哒嗪(308 mg, 2.48 mmol)和 DIPEA(582 mg, 4.50mmol)溶于 DMF(10 mL), 25°C 下反应 16 h。反应完毕后, 用水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析得到 6-((3*R*)-4-(哒嗪-3-基羰基)-3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)-2-氟-4-异丁基苯甲腈(415 mg, 收率 44%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 418.1 [M+H]⁺

第三步: ((2*R*)-2-(二氟甲基)-4-(3-氟-2-(1*H*-1,2,3,4-四氮唑-5-基)-5-异丁基苯基)哌嗪-1-基)(哒嗪-3-基)甲酮的合成

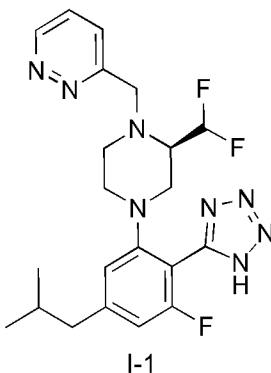


1-5

将 6-((3*R*)-4-(哒嗪-3-基羰基)-3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)-2-氟-4-异丁基苯甲腈 (400 mg, 0.96 mmol)、叠氮化钠(624 mg, 9.60 mmol)和三丁基氯化锡(3.12 g, 9.60 mmol)溶于甲苯中(2 mL), 闷罐加热至 140 °C下搅拌 12 h。反应完毕后, 用水(20 mL)稀释, 用二氯甲烷(20 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析得到((2*R*)-2-(二氟甲基)-4-(3-氟-2-(1*H*-1,2,3,4-四氮唑-5-基)-5-异丁基苯基)哌嗪-1-基)(哒嗪-3-基)甲酮 (233 mg, 收率 53%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 461.1 [*M*+*H*]⁺

第四步: 3-(((2*R*)-2-(二氟甲基)-4-(3-氟-2-(1*H*-1,2,3,4-四氮唑-5-基)-5-异丁基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哒嗪的合成



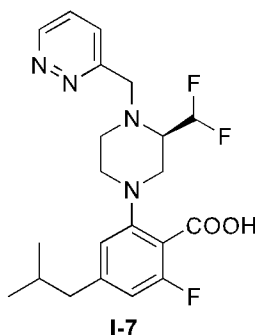
将((2*R*)-2-(二氟甲基)-4-(3-氟-2-(1*H*-1,2,3,4-四氮唑-5-基)-5-异丁基苯基)哌嗪-1-基)(哒嗪-3-基)甲酮 (200 mg, 0.43 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 0 °C下向其中加入硼烷的四氢呋喃溶液(3.44 mL, 4.30 mmol, 1 mol/L), 滴加完毕后, 室温下搅拌 6 h。反应完毕后, 0 °C下向其中加入水(10 mL), 用二氯甲烷(10 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析得到 3-(((2*R*)-2-(二氟甲基)-4-(3-氟-2-(1*H*-1,2,3,4-四氮唑-5-基)-5-异丁基苯基)哌嗪-1-基)甲基)哒嗪 (30 mg, 收率 15%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 447.1 [*M*+*H*]⁺

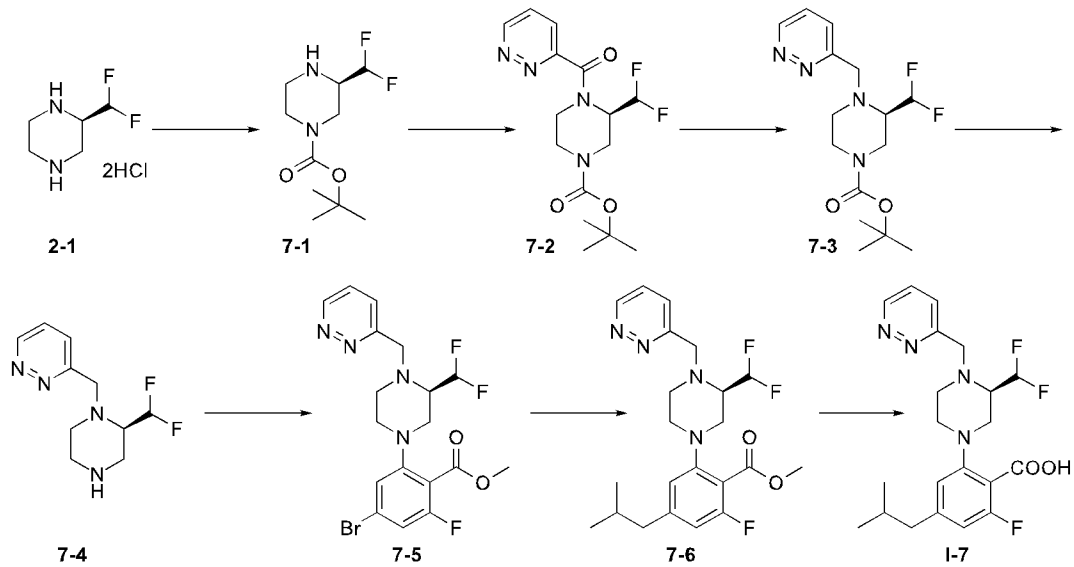
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.20 (td, *J* = 55.7, 4.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 38.7, 14.7 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.24 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

实施例 5: 目标化合物 I-7 的制备

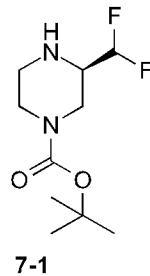
2-((3*R*)-3-(二氟甲基)-4-((吡啶啉-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-4-(2-甲基丙酸)苯甲酸



目标化合物 I-7 的合成路线如下:



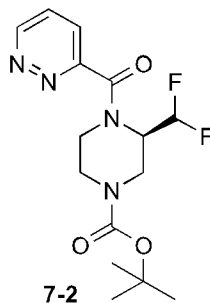
第一步：(3R)-3-(二氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



将(2R)-2-(二氟甲基)哌嗪二盐酸盐(1.00 g, 4.81 mmol), 三乙胺(1.46 g, 14.43 mmol)溶于 DCM(20 mL), 0 °C 下向其中加入二碳酸二叔丁酯(1.05 g, 4.81 mmol), 在该温度下搅拌 16 h。反应完毕后, 用水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(PE/EA(v/v)=2/1), 得到(3R)-3-(二氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (920 mg, 收率 81%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 237.1 [M+H]⁺

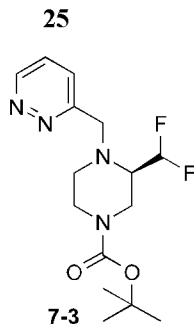
第二步：(3R)-3-(二氟甲基)-4-(吡啶啉-3-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



将(3R)-3-(二氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (900 mg, 3.81 mmol), HATU(1.82 g, 4.57 mmol), 3-羧基吡嗪(473 mg, 3.81 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(1.18 g, 9.14 mmol)溶于 DMF(10 mL), 25 °C 下反应 16 h。反应完毕后, 用水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(PE/EA(v/v)=1/1), 得到 (3R)-3-(二氟甲基)-4-(吡啶啉-3-羧基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (977 mg, 收率 75%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 343.1 [M+H]⁺

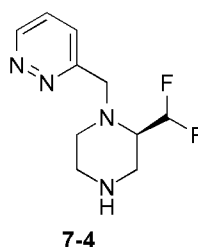
第三步：(3R)-3-(二氟甲基)-4-((吡啶啉-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



将(3R)-3-(二氟甲基)-4-(吡啶啉-3-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (950 mg, 2.78 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 0°C下向其中加入硼烷的四氢呋喃溶液(27.8 mL, 27.8 mmol, 1 mol/L),滴加完毕后, 室温下搅拌 6 h。反应完毕后, 0°C下向其中加入水(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(20mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(PE/EA(v/v)=1/1),得到(3R)-3-(二氟甲基)-4-(吡啶啉-3-基)甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (170 mg, 收率 19%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 329.1 [M+H]⁺

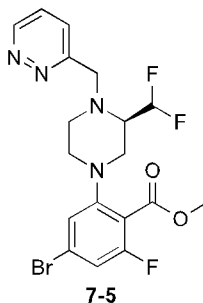
第四步: 3-(((2R)-2-(二氟甲基)哌啶-1-基)甲基)吡啶啉的合成



将(3R)-3-(二氟甲基)-4-(吡啶啉-3-基)甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(170 mg, 0.52 mmol)溶于二氧六环(2 mL)中,向其中加入氯化氢的二氧六环溶液(5 mL, 20 mmol, 4 mol/L),滴加完毕后, 室温下搅拌 2 h。反应完毕后, 浓缩得到 3-(((2R)-2-(二氟甲基)哌啶-1-基)甲基)吡啶啉 (118 mg, 收率 99%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 228.1 [M+H]⁺

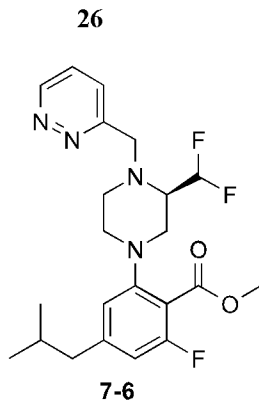
第五步: 4-溴-2-((3R)-3-(二氟甲基)-4-(吡啶啉-3-基)甲基)哌啶-1-基)-6-氟苯甲酸甲酯的合成



将 3-(((2R)-2-(二氟甲基)哌啶-1-基)甲基)吡啶啉 (118 mg, 0.52 mmol), 3,5-二氟-4-溴苯甲酸甲酯(144 mg, 0.57 mmol)和三乙胺(263 mg, 2.6 mmol)溶于 DMF(5 mL), 80 °C 下反应 16 h。反应完毕后, 用水(10mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(20mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(PE/EA(v/v)=1/1),得到 4-溴-2-((3R)-3-(二氟甲基)-4-(吡啶啉-3-基)甲基)哌啶-1-基)-6-氟苯甲酸甲酯 (167 mg, 收率 70%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 459.1 [M+H]⁺

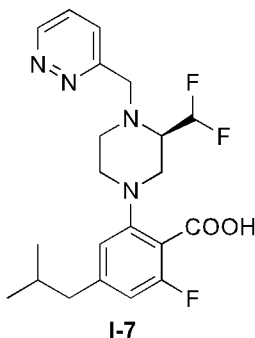
第六步: 2-((3R)-3-(二氟甲基)-4-(吡啶啉-3-基)甲基)哌啶-1-基)-6-氟-4-(2-甲基丙基)苯甲酸甲酯的合成



将 4-溴-2-((3R)-3-(二氟甲基)-4-((吡啶啉-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟苯甲酸甲酯 (160 mg, 0.35 mmol), 异丁基硼酸(72 mg, 0.70 mmol), 碳酸钾(145 mg, 1.05 mmol)和 XPhos Pd G4 (30 mg, 0.035 mmol)溶于二氧六环(5 mL), 90 °C 下反应 3 h。反应完毕后, 用水(10mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(10mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(PE/EA(v/v)=1/3), 得到 2-((3R)-3-(二氟甲基)-4-((吡啶啉-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-4-(2-甲基丙基)苯甲酸甲酯 (99 mg, 收率 65%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 437.1 [M+H]⁺

第七步: 2-((3R)-3-(二氟甲基)-4-((吡啶啉-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-4-(2-甲基丙基)苯甲酸的合成



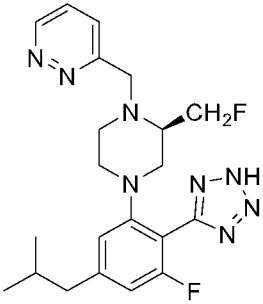
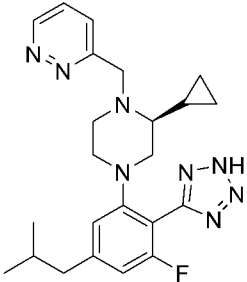
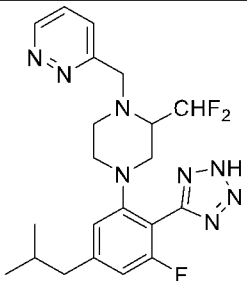
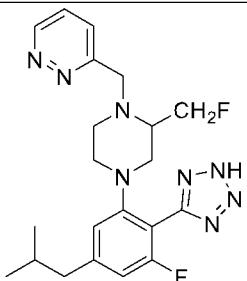
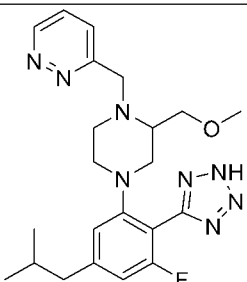
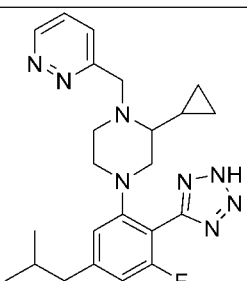
将 2-((3R)-3-(二氟甲基)-4-((吡啶啉-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-4-(2-甲基丙基)苯甲酸甲酯(99 mg, 0.23 mmol), 氢氧化锂(83 mg, 3.45 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL), 甲醇(3 mL)和水(1 mL)混合液中, 50 °C 下反应 32 h。反应完毕后, 用水(10mL)稀释, 用 1N 盐酸将 pH 调至 3 左右, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(10mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析(DCM/MeOH(v/v)=10/1), 得到 2-((3R)-3-(二氟甲基)-4-((吡啶啉-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氟-4-(2-甲基丙基)苯甲酸 (45 mg, 收率 47%)。

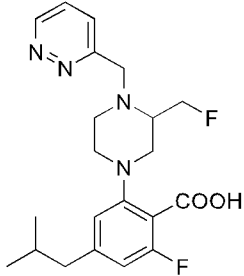
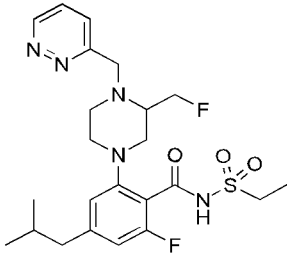
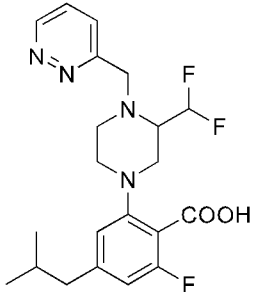
LC-MS, M/Z (ESI): 423.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 13.34 (s, 1H), 9.12 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 13.2, 8.4, 3.3 Hz, 2H), 6.81 – 6.70 (m, 2H), 6.48 (td, J = 55.7, 5.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 2H), 2.99 – 2.93 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.51 – 2.49 (m, 1H), 2.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84 (td, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

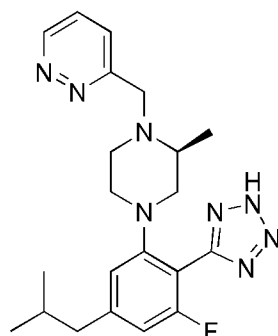
实施例 6: 以下化合物的制备可以参考上述化合物的制备方法得到。

编号	结构式	命名	LC-MS, M/Z (ESI)

I-2		(R)-3-((4-(3-氟-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-(氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哒嗪	429.2
I-4		(S)-3-((2-环丙基-4-(3-氟-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哒嗪	437.3
		3-((2-(二氟甲基)-4-(3-氟-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哒嗪	447.2
		3-((4-(3-氟-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-(氟甲基)哌嗪-1-基)甲基)哒嗪	429.2
		3-((4-(3-氟-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)哒嗪	441.2
		3-((2-环丙基-4-(3-氟-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哒嗪	437.3

		2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)吡咯-1-基)-4-异丁基苯甲酸	405.2
		N-(乙磺酰基)-2-氟-6-(3-(氟甲基)-4-(吡嗪-3-基甲基)吡咯-1-基)-4-异丁基苯甲酰胺	496.2
		2-(3-(二氟甲基)-4-((吡嗪-3-基)甲基)吡咯-1-基)-6-氟-4-(2-甲基丙酸)苯甲酸	423.2

在本发明测试例中，对照化合物 I 制备方法参考专利 WO2023006893A1，结构如下所示，



对照化合物 I。

生物测试

可使用下述测试方法检测实施例制备的化合物。

测试例 1：化合物与 AT2R 结合试验

根据 Angiotensin AT2 Receptor Ligand Binding Assay 试剂盒 (#C1TT1AT2, Cisbio) 的实验操作说明书进行。首先将 10 mM 化合物母液按照 5× 稀释倍数做梯度稀释 (包含 10 个浓度, 每个浓度两次重复), 将 160 nL 不同浓度的化合物加入 384 孔板中。在每个孔中加入 40 μL 1×TLB, 室温震荡 15 分钟。预先准备一支加入 5 mL 1×TLB 的 15 mL 离心管备用。将冻存的标记细胞在 37°C 水浴中融解 (1-2 分钟), 迅速将融解好的细胞转移至上述 15 mL 离心管中, 混匀后室温 1000g 离心 5 分钟。去上清, 加入 2.7 mL 1×TLB 重悬细胞。取新的 384 孔板, 将 10 μL 混匀的细胞按照试验设计加入相应的孔内。每孔中加入 5 μL 4×化合物溶液, 5 μL 4×Tag-lite 红色荧光标记配体。室温孵育 1 小时后, 用 EnVision 的 HTRF 模式读取

数据。 分别读取每孔中 665nm 和 615nm 激发光强度，计算出比值（Ratio = A665nm/B615nm），使用 GraphPad Prism8 软件计算出 IC₅₀ 数值，X：化合物浓度的对数值；Y：A665nm/B615nm 的比值。本发明示例性展示部分化合物的结果，具体参见表 1。

表 1. 化合物对 AT2R 结合活性测试的 IC₅₀ 值

化合物	IC ₅₀ (nM)
I-1	1.7
I-3	59
I-5	6.2
I-7	5.6

实验结果表明，在受试化合物与 AT2R 的结合试验中，受试化合物与 AT2R 有较强的结合作用。

测试例 2：大鼠药代动力学试验

大鼠药代动力学试验，采用雄性 SD 大鼠，每组 3 只，180-240g，禁食过夜，各组分别口服灌胃给药 10 mg/kg。在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、6、8、24 小时采血。血液样品 8000 转/分钟 4℃离心 6 分钟，收集血浆，于-20℃保存。取各时间点血浆，加入 3-5 倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合 1 分钟，13000 转/分钟 4℃离心 10 分钟，取上清液加入 3 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。本发明示例性展示部分化合物的结果，具体参见表 2。

表 2：大鼠药代动力学试验结果

化合物	大鼠药代动力学参数	
	口服灌胃给药（10 mg/kg）	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)
对照化合物 I	3240	10028
I-1	5953	12540
I-5	18767	111073
I-7	24233	102715

实验结果表明，本发明化合物与对照化合物 I 相比，在大鼠上具有良好的药代动力学特性。

测试例 3：小鼠药代动力学试验

小鼠药代动力学试验，采用雄性 ICR 鼠，每组 3 只，20-30g，禁食过夜，各组分别口服灌胃给药 10 mg/kg。在给药前和在给药后 5、15、30 分钟以及 1、2、4、6、8、24 小时采血。血液样品 6000g/分钟 2-8℃离心 3 分钟，收集血浆，于-20℃保存。取各时间点血浆，加入 10 倍量含内标的 50%甲醇乙腈溶液混合，涡旋混合 5 分钟，4000 转/分钟 4℃离心 10 分钟，取上清液加入 1 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。本发明示例性展示部分化合物

的结果，具体参见表 3。

表 3：小鼠药代动力学试验结果

化合物	小鼠药代动力学参数	
	口服灌胃给药（10 mg/kg）	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)
对照化合物 I	3327	7237
I-5	23500	60291
I-7	8867	20276

实验结果表明，本发明化合物与对照化合物 I 相比，在小鼠上具有良好的药代动力学特性。

测试例 4：手动膜片钳技术检测化合物对 hERG 通道电流的影响

采用稳定表达 hERG 钾通道的 HEK-293 细胞系开展手动膜片钳试验，hERG 钾通道细胞购于 Creacell 公司（货号：A-0320）。测试化合物的最终浓度均在当天配制，再溶于细胞外液。细胞外液(mM)为: 40 mM NaCl, 3.5 mM KCl, 1 mM MgCl₂•6H₂O, 2 mM CaCl₂•2H₂O, 10 mM D-Glucose, 10 mM HEPES, 1.25 mM NaH₂PO₄•2H₂O; pH 7.4 (NaOH 滴定)。细胞内液(mM)为: 20 mM KCl, 115 mM K-Aspartic, 1 mM MgCl₂ 6H₂O, 5 mM EGTA, 10 mM HEPES, 2 mM Na₂-ATP; pH 7.4（KOH 滴定）。

电生理试验：全细胞封接后细胞膜电压钳制于-80 mV。钳制电压由-80 mV 除极至-50 mV 维持 0.5 s（作为漏电流检测），然后阶跃至 30 mV 维持 2.5 s，再迅速恢复至-50 mV 维持 4 s 可以激发出 hERG 通道的尾电流。每隔 10 s 重复采集数据，观察药物对 hERG 尾电流（Peak tail current_{compound}）的作用。以 0.5 s 的-50 mV 刺激作为漏电流检测。全细胞记录的 hERG 电流稳定后开始给药，每个药物浓度作用至 5 min（或者电流至稳定）后检测下一个浓度，每一个测试化合物检测一个或多个浓度。每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流（Peak tail current_{Control}）作为自己的对照组。每个浓度至少使用两个细胞独立重复检测两次。所有电生理试验在室温下进行。试验数据由 IPA 放大器（Sutter Instrument）进行采集并储存于 Sutter Patch 软件中。

数据分析：计算每个药物浓度对应的抑制率（1-（Peak tail current_{compound}/Peak tail current_{Control}）),在 GraphPad Prism 软件中用对浓度效应曲线进行非线性拟合，以下方程计算每种化合物的 IC₅₀ 值：
 $Y=1/(1+10^{((\text{LogIC}_{50}-X)*\text{HillSlope}))}$ 。本发明示例性展示部分化合物的结果，具体参见表 4。

表 4：化合物对 hERG 的抑制作用结果

化合物	IC ₅₀ (μM)
I-1	6.8
I-5	>30
1-7	>30

实验结果表明，本发明化合物与对照化合物 I 相比，在体外系统上对 hERG 抑制的风险较低，心脏安全性风险较低。

测试例 5：大鼠坐骨神经慢性缩窄性损伤（CCI）模型

将体重为 200~250g 的雄性 SD 大鼠，麻醉后俯卧位固定。动物大腿外侧至股骨区域剃毛，消毒，大腿皮肤开 1.5 cm 的创口；分离筋膜，钝性分离股二头肌暴露出坐骨神经，在坐骨神经三叉分支前的主干部位游离神经 7 mm 左右，轻柔分离出坐骨神经；在距离三叉分支前 2 mm 处，用 5-0 缝合线结扎坐骨神经 4 道，每道间隔 1 mm，使被结扎的神经长约 4-5 mm。结扎的松紧程度以打结时可见小腿肌肉或脚趾轻微抽动为准；依次缝合肌肉、皮下组织及皮肤，清洗伤口并用碘伏消毒。对皮肤进行缝合，消毒。造模第二天，将动物随机分组，每组 8 只，分别口服灌胃溶媒或相应化合物溶液，在每只动物的给药前及给药后分别用 Von-Frey 纤维丝检测动物的机械痛阈。

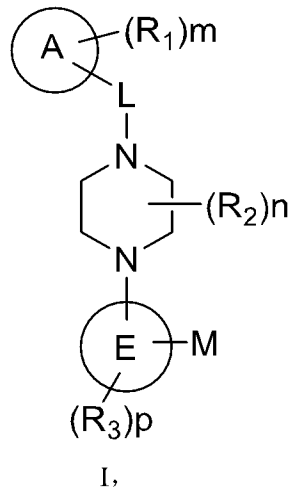
机械痛阈检测方法：将试验动物用 Von-Frey 纤维丝持续刺激待测后肢足底使纤维丝弯曲，观察动物缩足反应。按照纤维丝克数从小到大的顺序逐一刺激受试动物，每一个克数的纤维丝连续刺激 5 次。若出现的阳性反应小于 3 次，则使用较大一级的纤维丝重复上述操作，当测试第一次出现 3 次或 3 次以上的阳性反应，则该纤维丝为该动物的疼痛阈值（每只动物测 3 次测试，取其平均值）。纤维丝克数：0.6, 1.0, 1.4, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 15.0；切断值为 15.0g。各组数据采用 GraphPad Prism 8.0 进行数据统计，统计方法采用单因素方法分析法（One-way ANOVA），比较各组之间有无统计学差异， $P < 0.05$ 具有统计学差异。

实验结果表明，本发明化合物在大鼠坐骨神经慢性缩窄性损伤模型中，本发明化合物可显著改善大鼠坐骨神经造模引起的动物机械痛阈降低，具有优良的镇痛药效。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权 利 要 求 书

1. 式 I 所示化合物, 其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:



其中, 环 A 选自 5-6 元杂芳环;

R_1 选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代(=O)、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基; 所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、氧代;

m 选自 0、1、2、3 或 4; 当取代基 R_1 为多个时, 所述 R_1 相同或不同;

L 不存在或者选自 C_0 - C_6 亚烷基-O- C_0 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烷基; 所述 C_1 - C_6 亚烷基-O- C_1 - C_6 亚烷基或 C_1 - C_6 亚烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 氘、氧代(=O)、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基;

R_2 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、5-10 元杂环、6-10 元芳环; 所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、5-10 元杂环、6-10 元芳环任选地被 1、2、3、4 个选自下列基团的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基; 且 R_2 不为甲基、乙基、异丙基、 $-CF_3$;

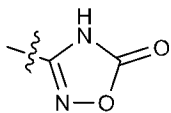
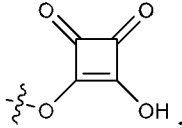
n 选自 1、2、3、4、5、6、7 或 8; 当取代基 R_2 为多个时, 所述 R_2 相同或不同;

环 E 选自苯环或 6 元杂芳环;

R_3 选自卤素、羟基、氰基、二甲基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基; 所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基;

p 选自 0、1、2、3 或 4; 当取代基 R_3 为多个时, 所述 R_3 相同或不同;

M 选自羧酸、 $-CONHSO_2R_5$ 、 $-SO_2NHCOR_5$ 、四氮唑或四氮唑生物电子等排体; 所述生物电子等排体

包括但不限于磷酸、、.

R_5 选自 H、OH、 NH_2 、ONa、OK(钾离子)、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、5-6 元杂环; 所述 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、5-6 元杂环任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 卤素、氨基、 C_3 - C_7 杂环烷基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_3 烷氧基。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物, 其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述环 A 为 5-6 元杂芳环, 所述 5-6 元杂芳环含有 1、2、3 个杂原子;

较佳地, 所述杂原子选自 N、O、S;

更佳地, 所述杂原子为 N;

较佳地, 环 A 选自: 呋喃、吡咯、噻吩、噁唑、噁二唑、噻唑、吡唑、咪唑、三氮唑、四氮唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、三嗪;

更佳地, 环 A 选自: 吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪。

3. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述环 E 为苯环或 6 元杂芳环;

所述 6 元杂芳环含有 1、2、3 个杂原子;

所述杂原子选自 N、O、S;

较佳地, 所述环 E 选自苯环、吡啶、嘧啶、哒嗪;

更佳地, 所述环 E 选自苯环。

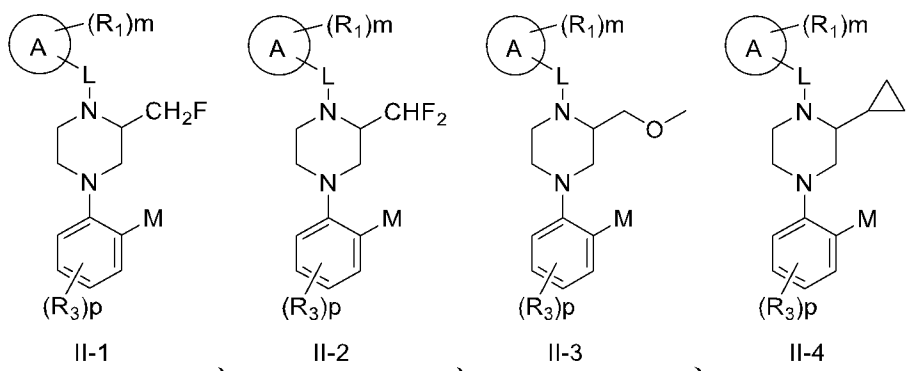
4. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述 R_1 选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代(=O)、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_3 烷基- C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基- C_3 - C_7 环烷基;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

较佳地, 所述 R_1 选自卤素、甲基、卤代甲基、甲氧基;

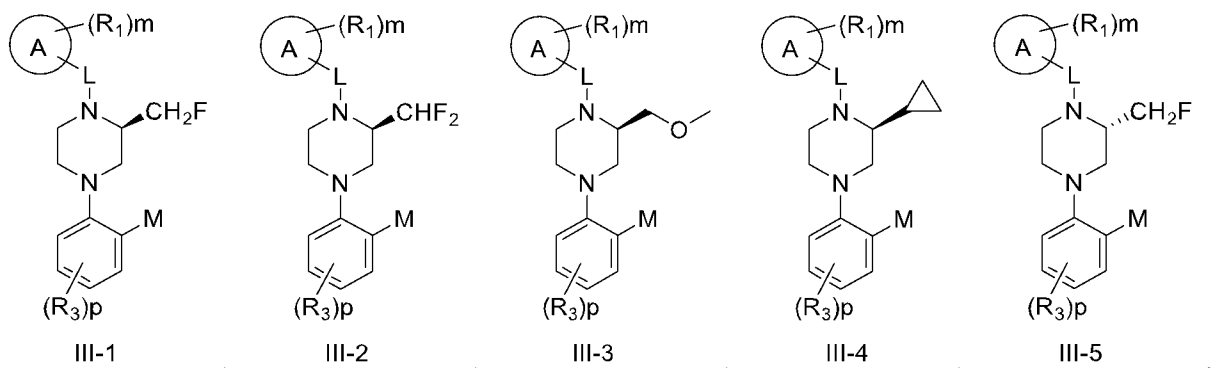
m 选自 0。

5. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述化合物选自如下结构:

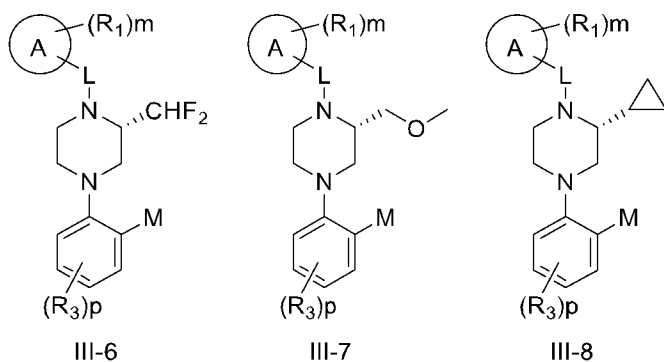


环 A、M、L、 R_1 、 R_3 、 m 和 p 具有权利要求 1 所述的定义。

6. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述化合物选自如下结构:

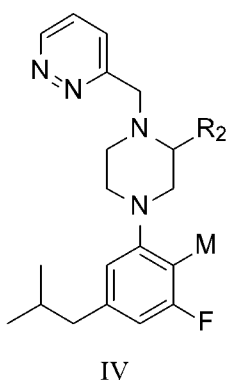


34



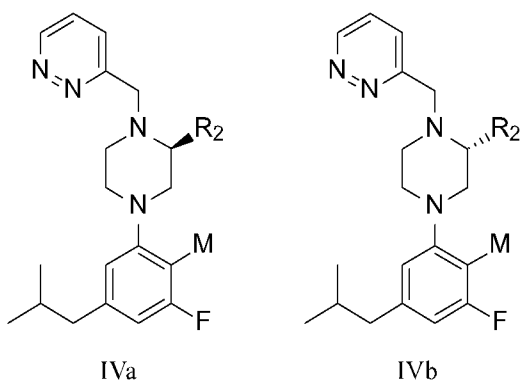
环 A、M、R₁、R₃、m 和 p 具有权利要求 1 所述的定义。

7. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物具有如下结构：



M、R₂ 具有权利要求 1 所述的定义；

较佳地，具有结构 IVa、IVb：



8. 如权利要求 1 或权利要求 7 所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R₂ 选自 C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、5-6 元杂环、苯环；所述 C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、5-6 元杂环、苯环任选地被 1、2、3、4 个选自下列基团的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基；且 R₂ 不为甲基、乙基、异丙基、-CF₃；和/或

n 选自 1、2、3；和/或

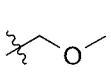
n 为 1。

9. 如权利要求 1 或权利要求 7 所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R₂ 选自 CH₂F、CHF₂、C₁-C₃ 烷基-C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₇ 环烷基、C₁-C₃

烷基-C₃-C₇环烷基；

较佳地，所述 R₂ 选自 CH₂F、CHF₂、C₁-C₃ 烷基-C₁-C₃ 烷氧基、C₃-C₄ 环烷基、C₁-C₃ 烷基-C₃-C₄ 环烷基；n 选自 1、2、3；

较佳地，所述 R₂ 选自 CH₂F、CHF₂、甲基-甲氧基、乙基-甲氧基、环丙基、甲基-环丙基；n 选自 1；

较佳地，所述 R₂ 选自 CH₂F、CHF₂、、；

较佳地，所述 R₂ 选自 CH₂F、CHF₂；

较佳地，所述 R₂ 选自 CHF₂。

10. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 R₃ 选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₇ 环烷基；所述 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₇ 环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：卤素、羟基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₇ 环烷基；

p 选自 0、1、2、3 或 4；

较佳地，所述 R₃ 选自 F、C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 卤代烷基、甲基-环丙基；p 选自 1、2、3；

更佳地，所述 R₃ 选自 F、甲基、三氟甲基、异丁基、F 取代的异丁基、甲基-环丙基；p 选自 2。

11. 如权利要求 1 和权利要求 5-7 中任一项所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述 M 选自羧酸、-CONHSO₂R₅、-SO₂NHCOR₅、四氮唑或四氮唑生物电子等排体；

较佳地，M 选自羧酸、-CONHSO₂R₅、-SO₂NHCOR₅、四氮唑；所述 R₅ 选自 C₁-C₃ 烷基、C₃-C₅ 环烷基；

更佳地，M 选自羧酸、四氮唑、-CONHSO₂CH₂CH₃；

更佳地，M 选自羧酸、四氮唑；

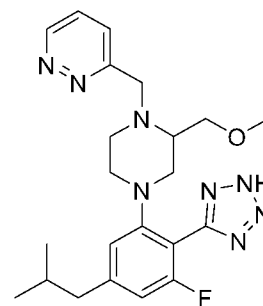
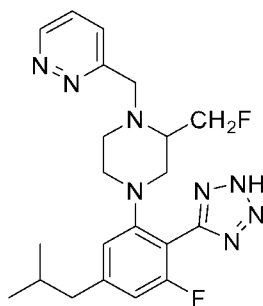
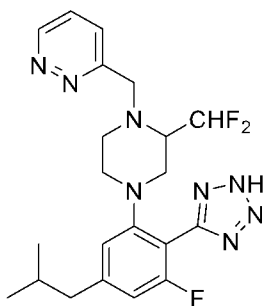
更佳地，M 选自四氮唑。

12. 如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，L 不存在或选自羰基、亚甲基、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-O-CH₂-；

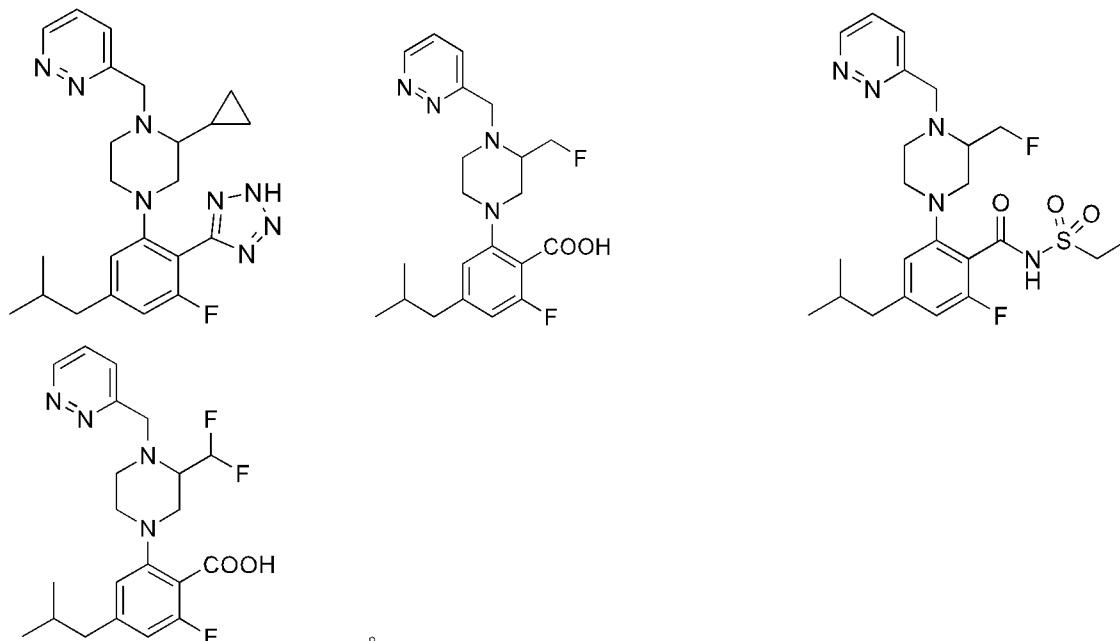
较佳地，L 选自亚甲基、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-、-O-CH₂-；

最佳的，L 选自亚甲基。

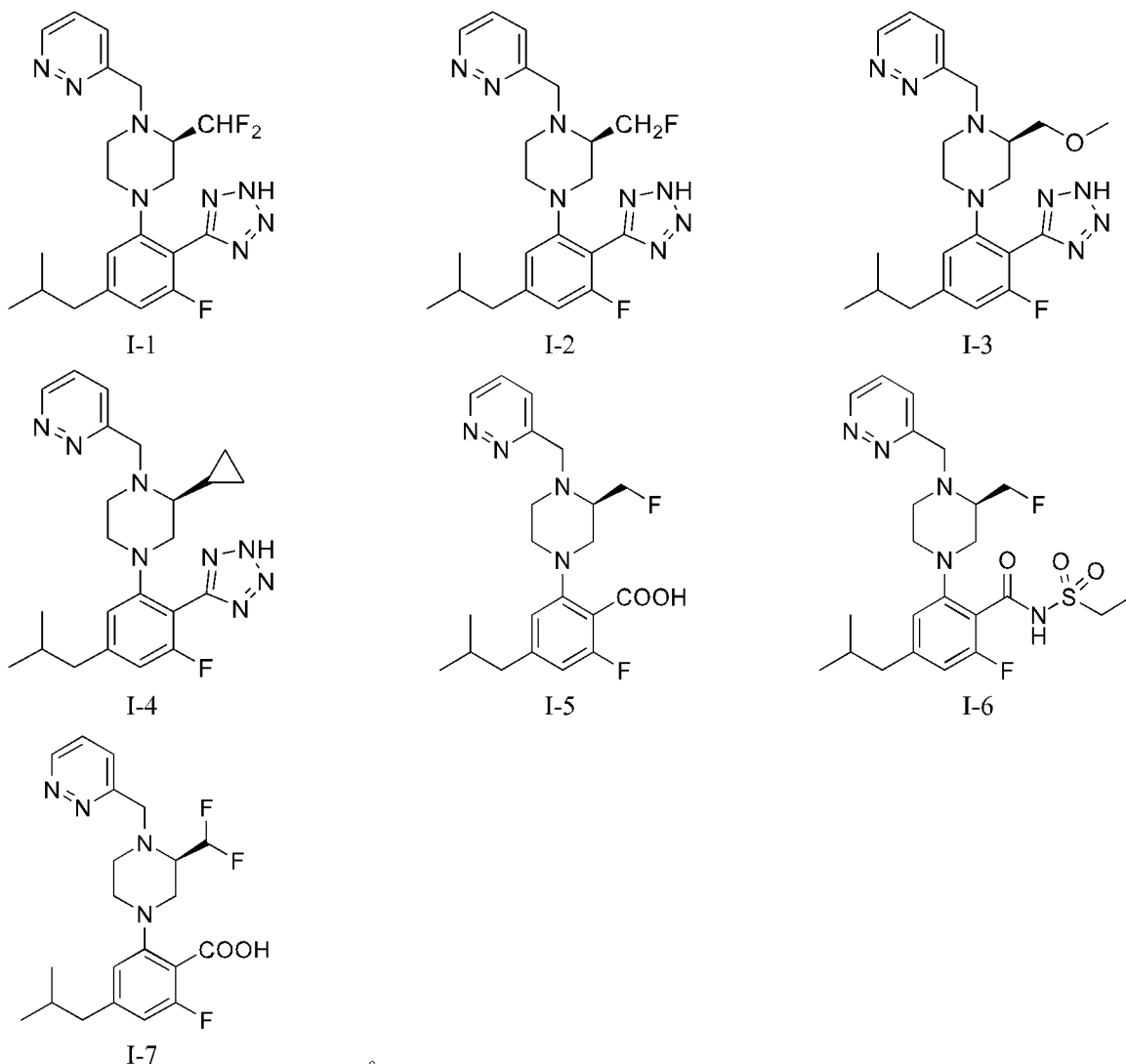
13. 如权利要求 1 所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物包括：



36



14. 如权利要求 1 所述的化合物, 其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其特征在于, 所述化合物包括:



15. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物包括: 如权利要求 1-14 中任一所述的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药; 和任选地药学上可接受的载体。

16.如权利要求 1-14 中任一所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或权利要求 15 所述的药物组合物的用途，所述用途包括：

作为 AT2R 拮抗剂；

和/或，预防和/或治疗 AT2R 介导的疾病；

和/或，预防和/或治疗期望或需要 AngII 作用减少的疾病；

和/或，制备作为 AT2R 拮抗剂的药物、药物组合物或制剂；

和/或，制备预防和/或治疗 AT2R 在其中表达并且期望或必需对其进行抑制的疾病的药物、药物组合物或制剂。

17. 如权利要求 1-14 中任一所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或权利要求 15 所述的药物组合物，用于预防和/或治疗 AT2R 介导的疾病、和/或预防和/或治疗期望或需要 AngII 作用减少的疾病。

18. 如权利要求 16 或 17 所述的用途，其特征在于，所述疾病为神经病或神经性疼痛；

和/或，所述疾病为原发性神经病、继发性神经病、周围神经病、由机械性神经损伤或生化神经损伤引起的神经病、带状疱疹后遗神经痛、糖尿病性神经痛或糖尿病相关神经性疾病。

19. 一种预防和/或治疗疾病的方法，其特征在于，包括：

对正患或易患所述疾病的人使用治疗有效量的权利要求 1-14 中任一所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或权利要求 15 所述的药物组合物；

其中，所述疾病为 AT2R 介导的疾病，和/或其中期望或必需减少 AngII 作用的疾病，和/或其中 AT2R 表达并且产生抑制是期望或必需的疾病。

20. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于，所述疾病为神经病或神经性疼痛；

和/或，所述疾病为原发性神经病、继发性神经病、周围神经病、由机械性神经损伤或生化神经损伤引起的神经病、带状疱疹后遗神经痛、糖尿病性神经痛或糖尿病相关神经性疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/099297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/14(2006.01)i; C07D403/06(2006.01)i; C07D403/12(2006.01)i; C07D417/04(2006.01)i; C07D417/06(2006.01)i; C07D417/12(2006.01)i; C07D417/14(2006.01)i; A61P29/00(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; A61K31/497(2006.01)i; A61K31/551(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTEXT; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; 万方, WANFANG; STN: 人福创新药物研发, 张学军, 臧杨, 付浩亮, 孙小川, 安可, 孙红娜, 李莉娥, 杨俊, 哌嗪, CH2F, CHF2, 氟甲基, 亚甲基, 甲氧基, 环丙基, COOH, CO2H, 羧酸, 甲酸, 羧基, 四唑, 四氮唑, 酰胺, 磺酰胺, 恶二唑啉, 噁二唑啉, 环丁烯, 环丁烷, AngII, AT2R, 神经病, 神经性, 神经痛, 神经损伤, +Pyridazin+, +Piperazinyl+, +Fluoromethyl+, +Methylene+, +Methoxy+, +Cyclopropyl+, +Carboxylic acid+, +Formic acid+, +Carboxyl+, +Tetrazole+, +Tetrazolyl+, +Amide+, +Sulfonamide+, +Oxadiazolin+, +Cyclobutene+, +Cyclobutene+, +AngiotensinII, +Neuropathy+, +neuropathic+, +neuralgia+, +nerve injury, 结构式, structural formula

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2023006893 A1 (CONFO THERAPEUTICS N.V.) 02 February 2023 (2023-02-02) claims 2, 4 and 5, and description, page 12, lines 1-17, and page 488, line 3 to page 492, line 1	1-20
A	CN 106715413 A (VITAE PHARMACEUTICALS, INC.) 24 May 2017 (2017-05-24) entire document	1-20
A	WO 2014105664 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 03 July 2014 (2014-07-03) entire document	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2024

Date of mailing of the international search report

26 September 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **16 (in part), 17, 18 (in part), 19, 20**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 16 sets forth a use as an AT2R antagonist, and/or in preventing and/or treating AT2R-mediated diseases, and/or in preventing and/or treating diseases in which the effect of AngII is expected or requires to be reduced. Claim 17 sets forth a use for preventing and/or treating AT2R-mediated diseases, and/or preventing and/or treating diseases in which the effect of AngII is expected or requires to be reduced. Claim 18 refers to the use of claim 16 or 17, and further defines diseases. Claims 19-20 set forth a method for preventing and/or treating diseases. Claims 16-20 fall within the scope of treatment methods for human or animal bodies, that is, fall within the cases set out in PCT Rule 39.1(iv) for which an international search is not required.

The search and examination regarding claims 16 (in part), 17, 18 (in part), 19 and 20 are based on: the use of the compound of any one of claims 1-14, or a tautomer, stereoisomer, hydrate, solvate, pharmaceutically acceptable salt, or prodrug thereof, or the pharmaceutical composition of claim 15, the use comprising: a use for preparing an AT2R antagonist, and/or a use for preparing a drug for preventing and/or treating AT2R-mediated diseases, and/or a use for preparing a drug for preventing and/or treating a disease in which the effect of AngII is expected or requires to be reduced, wherein the disease is neuropathy or neuropathic pain, and/or the disease is primary neuropathy, secondary neuropathy, peripheral neuropathy, neuropathy caused by mechanical nerve injury or biochemical nerve injury, postherpetic neuralgia, diabetic neuralgia or a diabetes-related neurological disease.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/099297

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
WO	2023006893	A1	02 February 2023	CA	3227194	A1	02 February 2023
				AU	2022318349	A1	15 February 2024
				IN	202417014094	A	15 March 2024
				BR	112024001850	A2	24 April 2024
				KR	20240063881	A	13 May 2024
				EP	4377307	A1	05 June 2024
				CN	118159530	A	07 June 2024
				JP	2024528127	A	26 July 2024

CN	106715413	A	24 May 2017	CA	2956360	A1	11 February 2016
				WO	2016022521	A1	11 February 2016
				SG	11201700655	A1	27 February 2017
				AU	2015301207	A1	02 March 2017
				KR	20170032468	A	22 March 2017
				IN	201717003996	A	14 April 2017
				EP	3177617	A1	14 June 2017
				US	2017226067	A1	10 August 2017
				JP	2017523222	A	17 August 2017
				MX	2017001603	A1	07 September 2017
				BR	112017002260	A2	21 November 2017
				HK	1239672	A0	11 May 2018
				US	10144715	B2	04 December 2018
				EA	031480	B1	31 January 2019
				EP	3177617	B1	09 October 2019
				CN	106715413	B	01 November 2019
				JP	6605583	B2	13 November 2019
				AU	2015301207	B2	30 January 2020
				SG	11201700655	B	13 April 2020
				IL	250247	B	30 July 2020
				MX	377304	B	11 November 2020
				HK	1239672	A1	11 December 2020

WO	2014105664	A1	03 July 2014	US	2016194330	A1	07 July 2016
				US	9676780	B2	13 June 2017
				EP	2938344	A1	04 November 2015
				EP	2938344	B1	21 June 2017

A. 主题的分类

C07D401/14(2006.01)i; C07D403/06(2006.01)i; C07D403/12(2006.01)i; C07D417/04(2006.01)i; C07D417/06(2006.01)i; C07D417/12(2006.01)i; C07D417/14(2006.01)i; A61P29/00(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; A61K31/497(2006.01)i; A61K31/551(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61P A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTEXT;VEN;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;万方;STN: 人福创新药物研发, 张学军, 臧杨, 付浩亮, 孙小川, 安可, 孙红娜, 李莉娥, 杨俊, 哌嗪, CH2F, CHF2, 氟甲基, 亚甲基, 甲氧基, 环丙基, COOH, CO2H, 羧酸, 甲酸, 羧基, 四唑, 四氮唑, 酰胺, 磺酰胺, 恶二唑啉, 噁二唑啉, 环丁烯, 环丁烷, Ang II, AT2R, 神经病, 神经性, 神经痛, 神经损伤, +Pyridazin+, +Piperazinyl+, +Fluoromethyl+, +Methylene+, +Methoxy+, +Cyclopropyl+, +Carboxylic acid+, +Formic acid+, +Carboxyl+, +Tetrazole+, +Tetrazolyl+, +Amide+, +Sulfonamide+, +Oxadiazolin+, +Cyclobutene+, +Cyclobutene+, +Angiotensin II, +Neuropathy+, +neuropathic+, +neuralgia+, +nerve injury, 结构式

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2023006893 A1 (CONFO THERAPEUTICS NV) 2023年2月2日 (2023 - 02 - 02) 权利要求2, 4, 5, 说明书第12页第1行-17行, 说明书第488页第3行-第492页第1行	1-20
A	CN 106715413 A (生命医药公司) 2017年5月24日 (2017 - 05 - 24) 全文	1-20
A	WO 2014105664 A1 (MERCK SHARP & DOHME 等) 2014年7月3日 (2014 - 07 - 03) 全文	1-20

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年9月22日

国际检索报告邮寄日期

2024年9月26日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

赵立立

电话号码 (+86) 0512-88996960

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：16（部分），17，18（部分），19，20
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求16请求保护用途，包括作为AT2R拮抗剂；和/或，预防和/或治疗AT2R介导的疾病；和/或，预防和/或治疗期望或需要Ang II作用减少的疾病。权利要求17请求保护用途，用于预防和/或治疗AT2R介导的疾病、和/或预防和/或治疗期望或需要Ang II作用减少的疾病。权利要求18引用权利要求16或17的用途，进一步限定疾病。权利要求19-20请求保护预防和/或治疗疾病的方法。权利要求16-20属于针对人或动物体的治疗方法的范围，即属于PCT细则39.1（iv）所列的无需进行国际检索的情形。
针对权利要求16（部分），17，18（部分），19，20的检索和审查是基于：如权利要求1-14中任一所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或权利要求15所述的药物组合物的用途，所述用途包括：用于制备AT2R拮抗剂的用途；和/或，制备预防和/或治疗AT2R介导的疾病的药物的用途；和/或，制备预防和/或治疗期望或需要Ang II作用减少的疾病的药物的用途；所述的疾病为神经病或神经性疼痛；和/或，所述疾病为原发性神经病、继发性神经病、周围神经病、由机械性神经损伤或生化神经损伤引起的神经病、带状疱疹后遗神经痛、糖尿病性神经痛或糖尿病相关神经性疾病。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/099297

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2023006893	A1	2023年2月2日	CA	3227194	A1	2023年2月2日
				AU	2022318349	A1	2024年2月15日
				IN	202417014094	A	2024年3月15日
				BR	112024001850	A2	2024年4月24日
				KR	20240063881	A	2024年5月13日
				EP	4377307	A1	2024年6月5日
				CN	118159530	A	2024年6月7日
				JP	2024528127	A	2024年7月26日
CN	106715413	A	2017年5月24日	CA	2956360	A1	2016年2月11日
				WO	2016022521	A1	2016年2月11日
				SG	11201700655	A1	2017年2月27日
				AU	2015301207	A1	2017年3月2日
				KR	20170032468	A	2017年3月22日
				IN	201717003996	A	2017年4月14日
				EP	3177617	A1	2017年6月14日
				US	2017226067	A1	2017年8月10日
				JP	2017523222	A	2017年8月17日
				MX	2017001603	A1	2017年9月7日
				BR	112017002260	A2	2017年11月21日
				HK	1239672	A0	2018年5月11日
				US	10144715	B2	2018年12月4日
				EA	031480	B1	2019年1月31日
				EP	3177617	B1	2019年10月9日
				CN	106715413	B	2019年11月1日
				JP	6605583	B2	2019年11月13日
				AU	2015301207	B2	2020年1月30日
				SG	11201700655	B	2020年4月13日
				IL	250247	B	2020年7月30日
				MX	377304	B	2020年11月11日
				HK	1239672	A1	2020年12月11日
WO	2014105664	A1	2014年7月3日	US	2016194330	A1	2016年7月7日
				US	9676780	B2	2017年6月13日
				EP	2938344	A1	2015年11月4日
				EP	2938344	B1	2017年6月21日