

一种 AT2R 拮抗剂及其用途

本发明要求享有：

于2023年10月10日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311307596.5，名称为“一种AT2R拮抗剂及其用途”的在先申请的优先权；

于2024年02月28日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202410224525.7，名称为“一种AT2R拮抗剂及其用途”的在先申请的优先权；

于2024年9月26日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202411356101.2，名称为“一种AT2R拮抗剂及其用途”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。

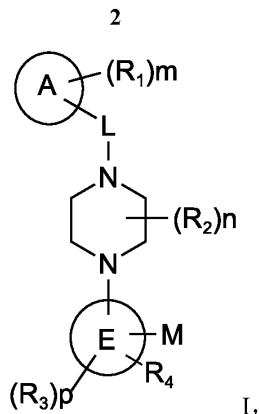
在人体中，已经鉴定出两类主要的血管紧张素II(AngiotensinII, AngII)受体，分别被命名为 AngII1 型受体(AT1R)和 AngII2 型受体(AT2R)。AngII在许多器官中显示出调节血压、体液以及电解质的体内平衡这些生理作用，包括肾脏、肾上腺、心脏、血管、脑、胃肠道以及生殖器官。AngII的效应是由 AT1R 和 AT2R 两种 G 蛋白偶联受体(GPCR)表达的平衡来调控。AT1R 在整个生命周期均有表达，主要负责调节血压，其阻断剂在临床上被广泛用作降血压药物，AT1R 控制多数 AngII生理作用。AT2R 主要在胚胎组织中表达，与血压调控、神经生长、疼痛控制和心肌再生相关，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、立体异构体或药学上可接受的盐：



其中, 环 A 选自 5-6 元杂环;

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 烷基-O- C_0 - C_6 烷基、 C_0 - C_6 烷基-NH- C_0 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基; 所述 C_1 - C_6 烷基-O- C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_6 烷基-NH- C_0 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 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 选自氧代(=O)、 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;

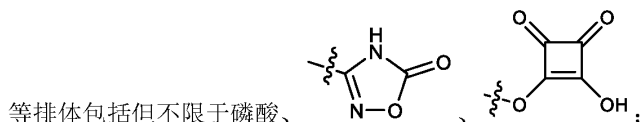
n 选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8; 当取代基 R_2 为多个时, 所述 R_2 相同或不同;

环 E 选自苯环或 5-6 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、-CONHSO₂R₅、-SO₂NHCOR₅、四氮唑或四氮唑生物电子等排体; 所述四氮唑生物电子



R_4 选自-CHF₂、-CH₂F、- C_0 - C_6 烷基-O- C_1 - C_6 卤代烷基、- C_0 - C_6 烷基-O- C_3 - C_4 环烷基; 所述- C_0 - C_6 烷基-O- C_1 - C_6 卤代烷基、- C_0 - C_6 烷基-O- C_3 - C_4 环烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 羟基、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;

M 与 R_4 在环 E 上处于邻位;

R_5 选自 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、5-6 元杂烯环或 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂芳环、5-6 元杂烯环或 5-6 元杂环烷基含有 1、2、3 个相同或不同的杂原子;

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 A 选自: 呋喃、吡咯、噻吩、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑、吡唑、咪唑、三氮唑、四氮唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、三嗪、二氢吡咯、二氢吡唑、二氢咪唑、二氢三氮唑、二氢四氮唑、二氢三唑基、二氢四唑基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡嗪基、二氢吡嗪基、四氢嘧啶基、二氢嘧啶基、四氢吡咯、四氢吡唑、四氢咪唑、哌啶、哌嗪、六氢哒嗪、六氢嘧啶。

在本文中，无需特殊说明，当 m 、 n 、 p 为 0 时， R_1 、 R_2 、 R_3 所连接的 C 原子上的基团为 H。

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、噻二唑。

在本发明一优选实施方案中，所述环 E 为苯环或 5-6 元杂芳环；

所述 5-6 元杂芳环含有 1、2、3 个相同或不同的杂原子；

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 M 与 R_4 在环 E 上处于邻位。

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。

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。

在本发明一优选实施方案中， m 选自 0、1、2、3 或 4。

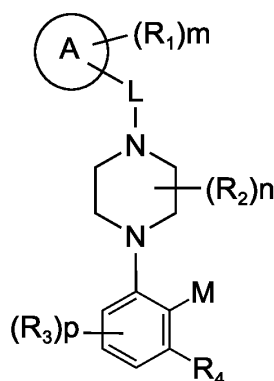
在本发明一优选实施方案中， m 选自 0 或 1。

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 或 1。

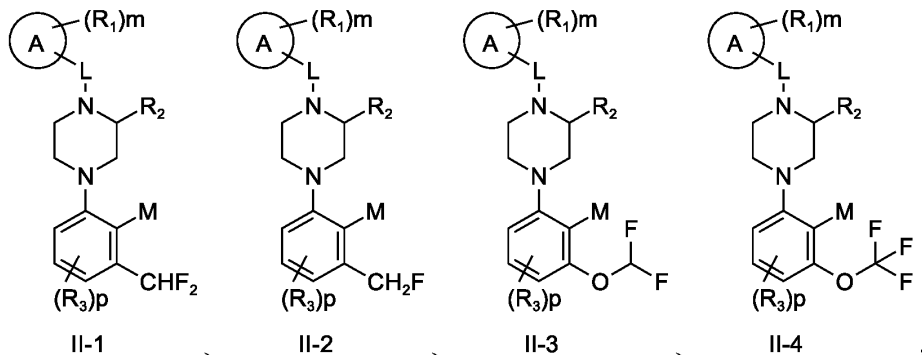
在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



III ;

环 A、 R_1 、 m 、 R_2 、 n 、 R_3 、 p 、M、L 和 R_4 的定义如本发明第一方面所述。

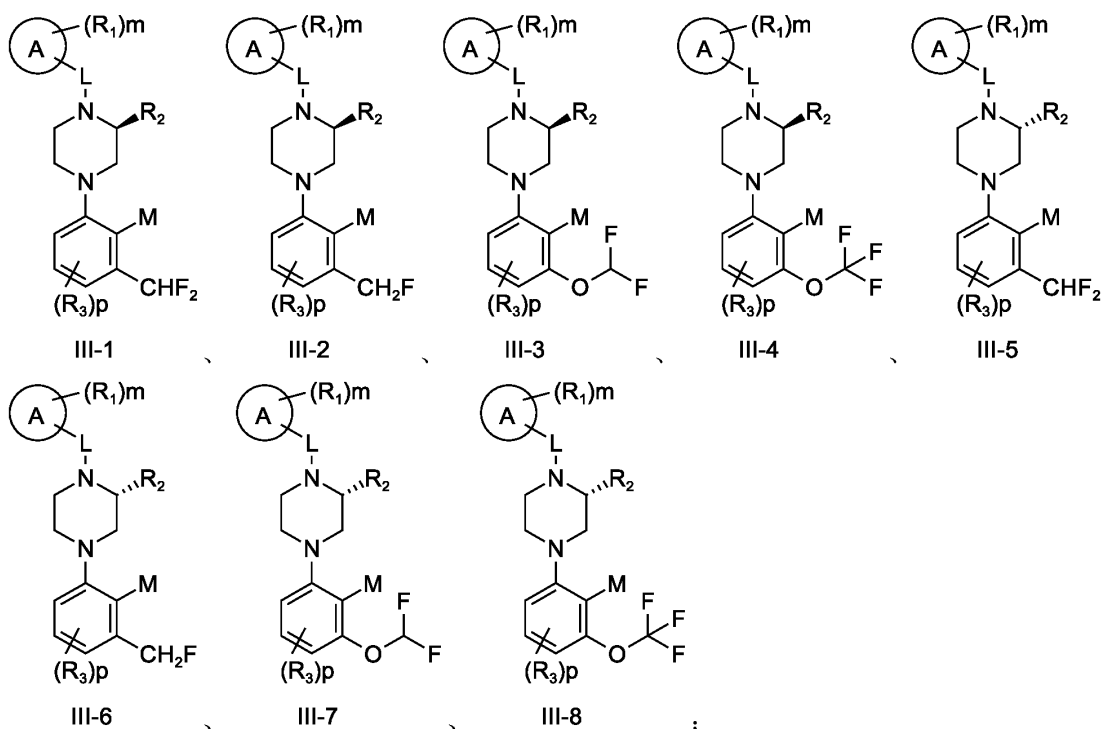
在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



环 A、M、L、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 和 p 的定义如本发明第一方面所述。

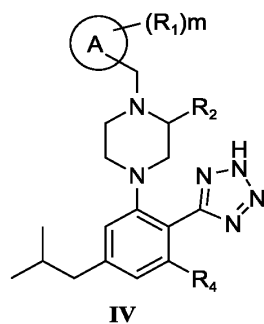
在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：

4



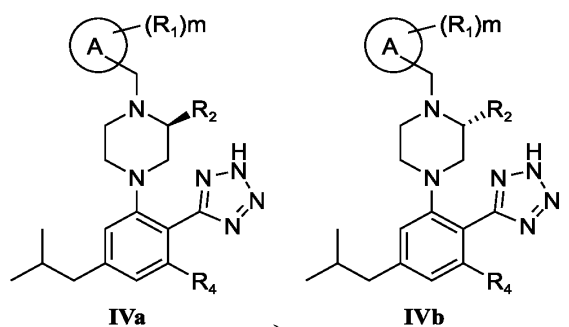
环 A、M、L、R₁、R₂、R₃、m 和 p 的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：



环 A、R₁、m、R₂ 和 R₄ 的定义如本发明第一方面所述。

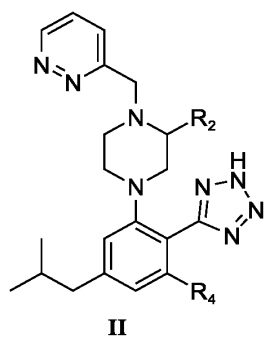
在本发明一优选实施方案中，所述式 IV 化合物具有结构 IVa 或 IVb：



环 A、R₁、m、R₂ 和 R₄ 的定义如本发明第一方面所述。

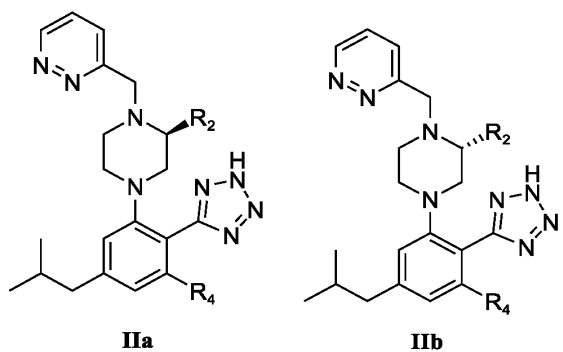
在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：

5



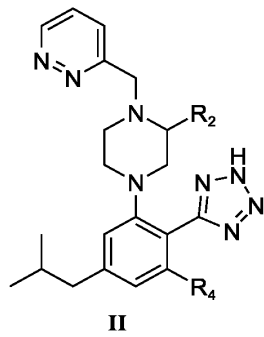
R_2 和 R_4 的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中，所述化合物具有结构 IIa 或 IIb：

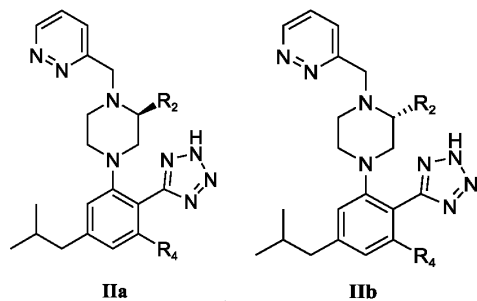


R_2 和 R_4 的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：

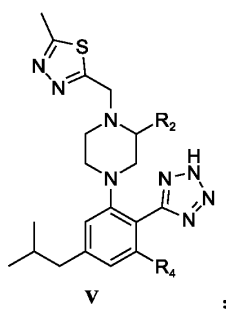


较佳地，具有结构 IIa 或 IIb：



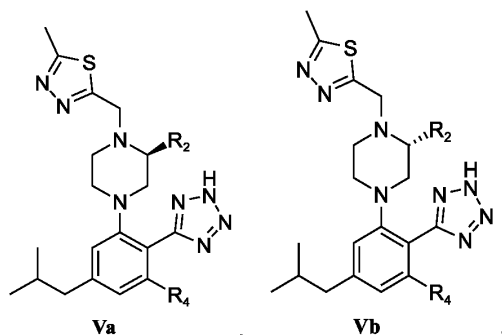
在本发明一优选实施方案中，所述化合物选自如下结构：

6



R_2 和 R_4 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，所述式 V 化合物具有结构 Va 或 Vb：



R_2 和 R_4 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 R_2 选自氧代(=O)、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、5-6 元杂环、苯环；所述 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 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。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_2 选自氧代(=O)、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基；

n 选自 0、1、2、3 或 4。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_2 选自甲基、卤素取代的甲基； n 选自 0 或 1。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_2 选自甲基、卤素取代的甲基； n 选自 1。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_2 选自甲基； n 选自 1。

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 1。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_3 选自异丁基； p 选自 1。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ 烷基})\text{-O-(C}_1\text{-C}_3 \text{ 卤代烷基})$ ；所述 $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ 烷基})\text{-O-(C}_1\text{-C}_3 \text{ 卤代烷基})$ 任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：羟基、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 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O-(C}_1\text{-C}_3 \text{ 卤代烷基})$ 。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O-(C}_1\text{-C}_3 \text{ 氟代烷基})$ 。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O-氟代甲基}$ 。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{O-(C}_1\text{-C}_3 \text{ 氟代烷基})$ 。

在本发明一优选实施方案中，所述 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O-CHF}_2$ 、 $-\text{O-CF}_3$ 。

在本发明一优选实施方案中,所述M选自羧酸、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}_5$ 、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M选自羧酸、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}_5$ 、四氮唑;所述 R_5 选自 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基。

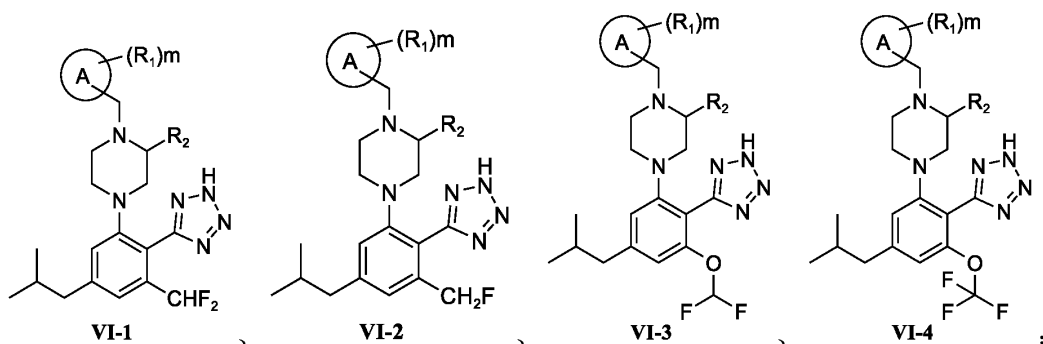
在本发明一优选实施方案中,所述M选自四氮唑。

在本发明一优选实施方案中,所述L不存在或选自亚甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。

在本发明一优选实施方案中,所述L选自亚甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 。

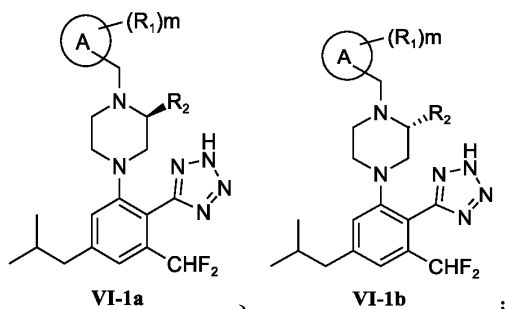
在本发明一优选实施方案中,所述L选自亚甲基。

在本发明一优选实施方案中,所述化合物选自如下结构:



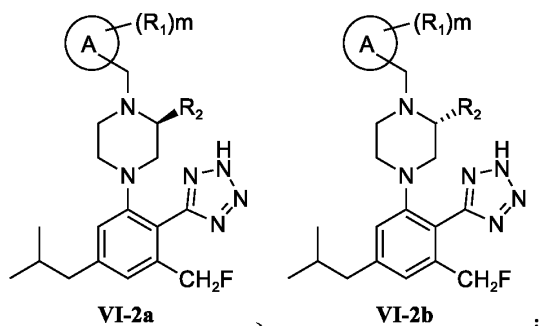
环A、 R_1 、 R_2 和m的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中,所述式VI-1化合物具有结构VI-1a或VI-1b:



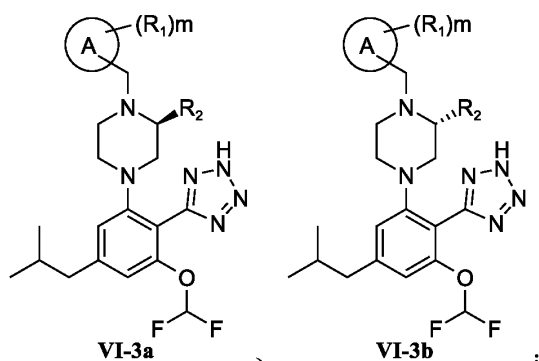
环A、 R_1 、 R_2 和m的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中,所述式VI-2化合物具有结构VI-2a或VI-2b:



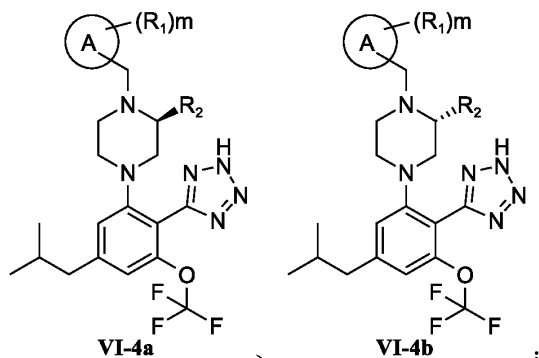
环A、 R_1 、 R_2 和m的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中,所述式VI-3化合物具有结构VI-3a或VI-3b:



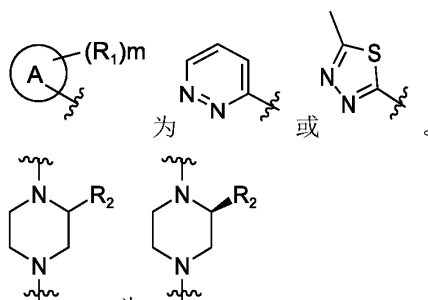
环 A、R₁、R₂ 和 m 的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中，所述式 VI-4 化合物具有结构 VI-4a 或 VI-4b：



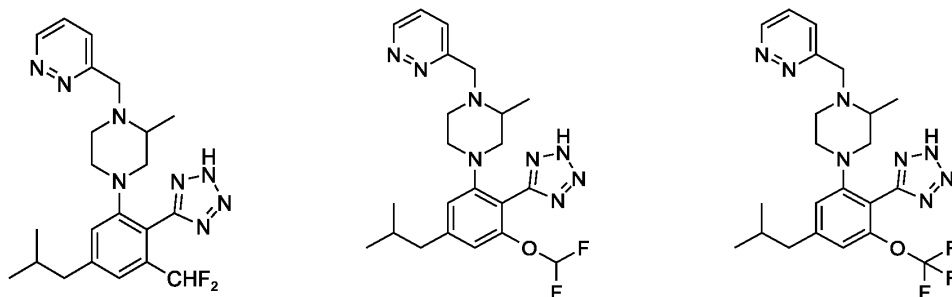
环 A、R₁、R₂ 和 m 的定义如本发明第一方面所述。

在本发明一优选实施方案中，

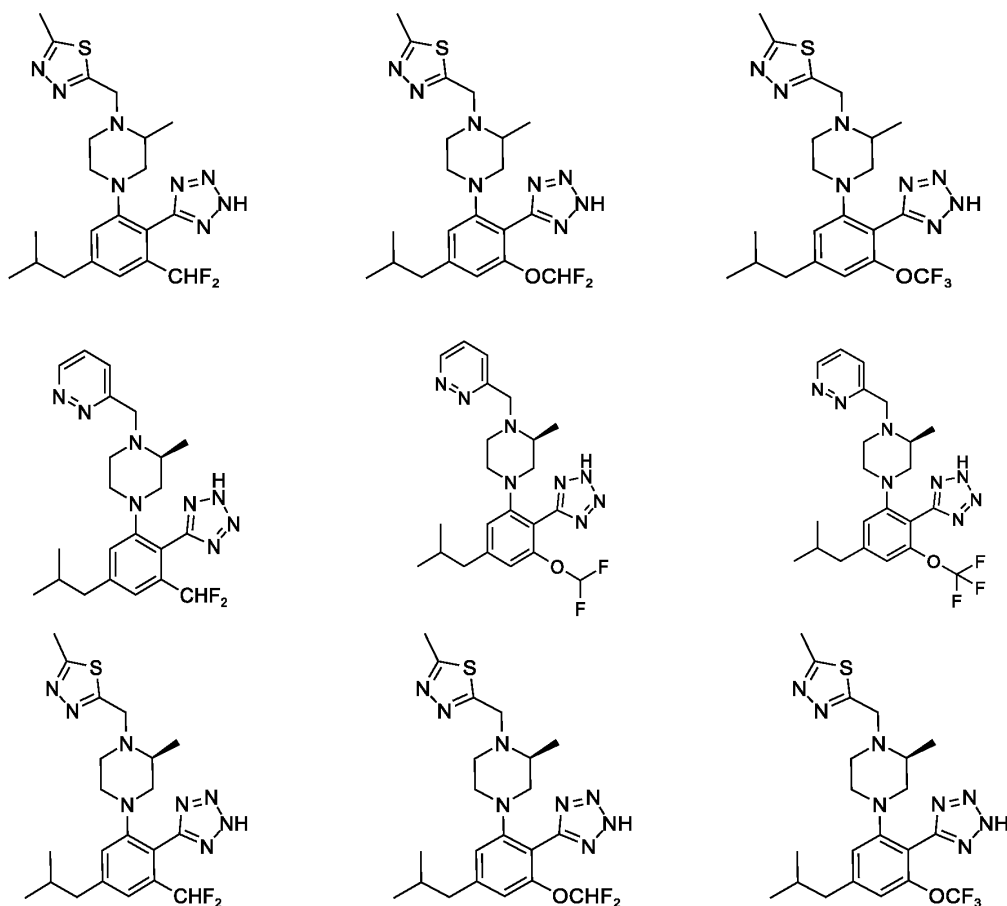


在本发明一优选实施方案中，

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、立体异构体或药学上可接受的盐，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、立体异构体或药学上可接受的盐，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、立体异构体或药学上可接受的盐；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、立体异构体或药学上可接受的盐，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，和/或预防和/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。

提供了如第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，或第二方面所述药物组合物预期可用于疾病的预防或治疗。

提供了如第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，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、立体异构体或药学上可接受的盐，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。

本发明的第四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

或药学上可接受的盐，或第二方面所述药物组合物。

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， $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array}$ 表示基团的连接位点。如本文所用，“ R_1 ”、“ $\text{R}1$ ”和“ $\text{R}1$ ”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。

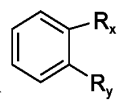
本申请说明书和权利要求书记载的数值范围，当该数值范围被理解为“整数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如，“1~6 的整数”应当理解为记载了 0、1、2、3、4、5 和 6 的每一个整数。

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。

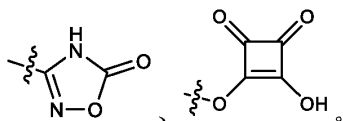
在本申请中，术语“邻位”是指连接至相邻原子的两个部分之间的关系。例如，在残基- $\text{CHR}_x\text{-CHR}_y$ -



中， R_x 和 R_y 是邻位基团，且 R_x 可称为 R_y 的邻位 R 基团。包括但不限于

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“四氮唑生物电子等排体”表示指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(R^{e1})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“四氮唑生物电子等排体”包含但不限于磷酸、



排体”包含但不限于磷酸、

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, “卤代烷氧基”指如上所述的烷氧基, 其中, 任意数量(至少一个)的附接到烷氧基的氢原子被氟、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“氧代”是指亚甲基上的两个氢被氧取代, 也即亚甲基被羰基替代, 表示=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、被一个或多个卤素取代的支链和直链的饱和脂肪族烃基(如-C_vF_w, 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、2,3-二氢茚基、联苯基、菲基、蒽基和茚基。

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“杂芳环”、“杂烯环”和“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、烯环基或芳族环基团，所述杂原子例如但不限于N、O、S和P。

在本申请中，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、哒嗪基、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、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、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“杂烯环”是指具有杂原子的单环基团（该单环基团具有双键、但不具有芳香性），优选含有1个、2个或3个独立选自N、O和S的杂原子的单环。杂环烯基的示例为：二氢呋喃基、二氢噻吩基、二氢吡咯基、二氧杂环戊烯基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二氢噻唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噻二唑基、二氢三唑基、二氢四唑基、四氢吡啶基、3,4-二氢-2H-吡喃、吡喃基、噻喃基、二氢吡啶基、二氢吡嗪基、二氢嘧啶基、噁嗪基、二氢四唑基等。术语“杂烯环”可以和术语“杂环烯基”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“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“5-10元杂环基”或“5-10元杂环烷基”应理解为表示具有5至10个原子的单环、双环或三环，其中杂原子优选选自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：四氢异噻唑基、四氢噻唑基、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“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。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，或者是双环烷基如十氢化萘环。环烷基可以被一个或多个取代基取代。术语“C₃-C₇环烷基”应理解为表示饱和的单环或双环烷基，其具有3~7个碳原子。例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

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“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)。

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 Maehr, 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。

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(¹²⁵I)或 C-14(¹⁴C)。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 AT2R 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

DIPEA：N,N-二异丙基乙胺

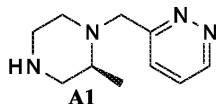
试验方法：

LCMS：液质联用色谱

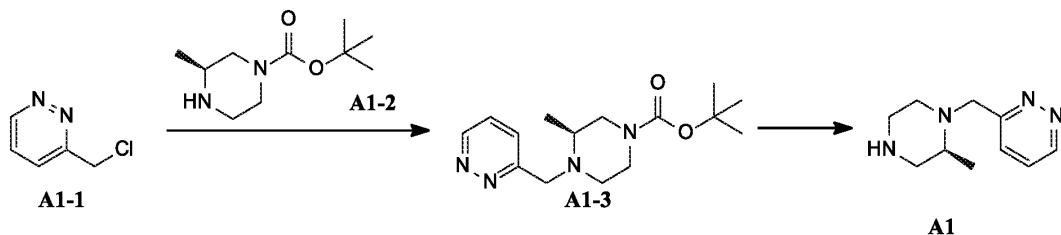
TLC：薄层色谱法

中间体 A1：中间体 A1 的制备

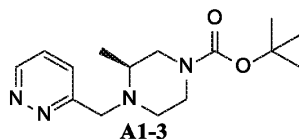
(S)-3-((2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪



中间体 A1 的合成路线如下所示：



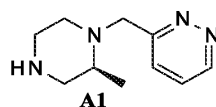
第一步: (S)-3-甲基-4-(哒嗪-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



向含有 3-(氯甲基)哒嗪 (1g, 7.8 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入三乙胺(2.4 g, 23.4 mmol) 和(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.56 g, 7.8 mmol), 然后 50℃搅拌 18h。将反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(50 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(S)-3-甲基-4-(哒嗪-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.8 g, 产率 79%)。

LC-MS,M/Z (ESI): 293.4[M+H]⁺

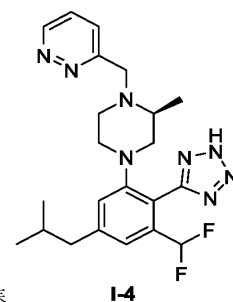
第二步: (S)-3-((2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哒嗪的合成



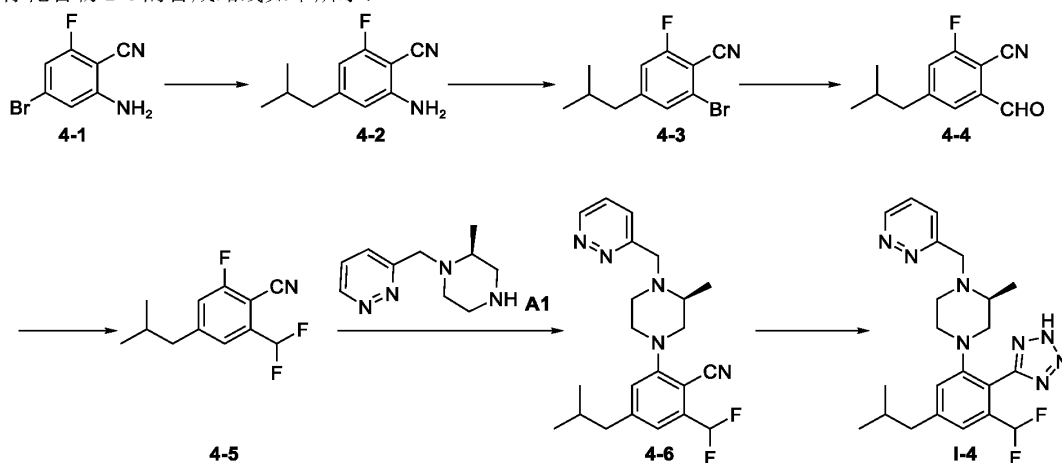
向含有(S)-3-甲基-4-(哒嗪-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.8 g, 6.2 mmol) 的二氧六环(9 mL)溶液中加入盐酸/1,4-二氧六环(9 mL, 4M), 在室温下反应 2h。将反应液浓缩得到产物(S)-3-((2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哒嗪 (1.5 g, 盐酸盐)。

LC-MS,M/Z (ESI): 193.3[M+H]⁺

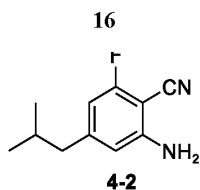
实施例 1: 目标化合物 I-4 的制备



(S)-3-((4-(3-(二氟甲基)-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哒嗪
目标化合物 **I-4** 的合成路线如下所示:



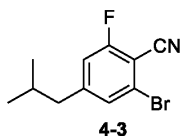
第一步: 2-氨基-6-氟-4-异丁基苯甲腈的合成



在氮气保护条件下，向 2-氨基-4-溴-6-氟苯甲腈（2.15 g, 10 mmol）、异丁基硼酸（3.06 g, 30 mmol）、碳酸钾（4.14 g, 30 mmol）和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物（362.5 mg, 0.5 mmol）中加入 1,4-二氧六环（50 mL）。然后在 80°C 条件下反应 16 小时。待反应液冷却室温，加 50 mL 水淬灭反应，用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 (V/V) = 1:1），得到 2-氨基-6-氟-4-异丁基苯甲腈（1.74 g，收率：90%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 193.1 [M+H]⁺

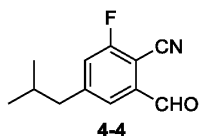
第二步：2-溴-6-氟-4-异丁基苯甲腈的合成



在氮气保护条件下，向含有 2-氨基-6-氟-4-异丁基苯甲腈（1.74 g, 9 mmol）和溴化亚铜（3.87 g, 27 mmol）的无水乙腈（45 mL）中加入亚硝酸叔丁酯（2.78 g, 27 mmol）。然后在室温反应 4 小时，加 50 mL 水淬灭反应，用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 (V/V) = 50:1），得到 2-溴-6-氟-4-异丁基苯甲腈（1.43 g，收率：62%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 256.0 [M+H]⁺

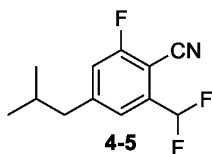
第三步：2-氟-6-甲酰基-4-异丁基苯甲腈的合成



在氮气保护和 -40°C 条件下，向含有 2-溴-6-氟-4-异丁基苯甲腈（1.43 g, 5.61 mmol）的无水四氢呋喃（30 mL）中加入异丙基氯化镁（1.3 M, 5.2 mL），在 -40°C 条件下反应 3 小时后，向反应体系中加入 DMF（1 mL），然后将反应液升至室温，反应 1 小时。加 50 mL 冰水淬灭反应，用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相用 50 mL 水洗涤五次，有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 (V/V) = 10:1），得到 2-氟-6-甲酰基-4-异丁基苯甲腈（700 mg，收率：61%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 206.1 [M+H]⁺

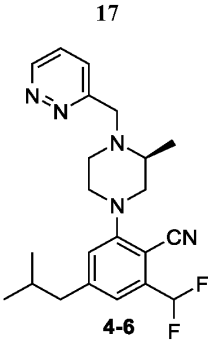
第四步：2-(二氟甲基)-6-氟-4-异丁基苯甲腈的合成



在氮气保护和 0°C 条件下，向含有 2-氟-6-甲酰基-4-异丁基苯甲腈（670 mg, 3.26 mmol）的无水二氯甲烷（20 mL）溶液中加入二乙胺三氟化硫（1.05 g, 6.54 mmol），然后在室温反应 3 小时。加 50 mL 冰水淬灭反应，用 50 mL 二氯甲烷萃取三次，有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 (V/V) = 20:1），得到 2-(二氟甲基)-6-氟-4-异丁基苯甲腈（520 mg，收率：70%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 228.1 [M+H]⁺

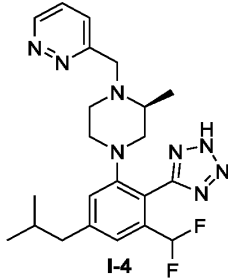
第五步：(S)-2-(二氟甲基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-(噻嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈的合成



在氮气保护条件下，向(S)-3-((2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哒嗪的盐酸盐固体（240 mg，1.0 mmol）和 2-(二氟甲基)-6-氟-4-异丁基苯甲腈（227 mg，1.0 mmol）中加入无水 DMF（5 mL）和 N,N-二异丙基乙胺（0.87 mL，5 mmol），然后在 80℃下反应 16 小时。待反应液冷却室温，加 50 mL 水淬灭反应，用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，有机相用 50 mL 水洗涤五次，有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯(V/V)=1:1)，得到(S)-2-(二氟甲基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-(哒嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈（70 mg，收率：17.5 %）。

LC-MS, M/Z (ESI): 400.2 [M+H]⁺

第六步：(S)-3-((4-(3-(二氟甲基)-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哒嗪的合成



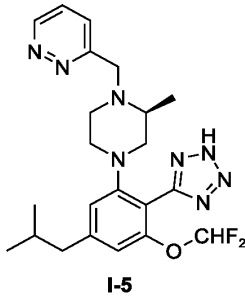
向耐高温高压的闷罐反应釜中加入(S)-2-(二氟甲基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-(哒嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈（70 mg，0.175 mmol）、叠氮化钠（91.2 mg，1.4 mmol）、三丁基氯化锡（0.379 mL，1.4 mmol）和无水甲苯（1.5 mL）。用氮气球向反应液中鼓泡 1 分钟，然后密封反应釜，在 140℃条件下反应 12 小时。冷却至室温后，向反应液中加入 10%的氢氧化钠水溶液 4 毫升，水 4 毫升，用 30 mL 二氯甲烷萃取两次。水相用浓盐酸调节 pH 至 6 左右，然后用 30 mL 二氯甲烷萃取 2 次，合并有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：乙酸乙酯），得到(S)-3-((4-(3-(二氟甲基)-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哒嗪（30 mg，收率：39 %）。

LC-MS, M/Z (ESI): 443.2 [M+H]⁺

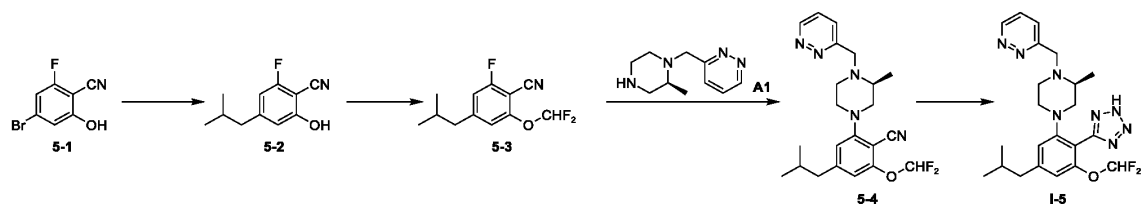
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 – 9.06 (m, 1 H), 7.67 – 7.60 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.88 – 6.55 (m, 1 H), 4.05 (d, 1 H), 3.60 (d, 1 H), 2.75 – 2.63 (m, 3 H), 2.56 (d, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.39 – 2.29 (m, 1 H), 2.14 – 2.03 (m, 1 H), 1.94 – 1.83 (m, 1 H), 0.88 (d, 6 H), 0.85 (d, 3 H).

实施例 2：目标化合物 I-5 的制备

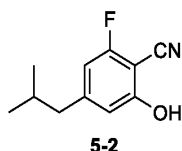
(S)-3-((4-(3-(二氟甲氧基)-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哒嗪



目标化合物 **I-5** 的合成路线如下所示:



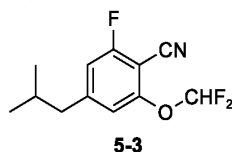
第一步: 2-氟-6-羟基-4-异丁基苯甲腈的合成



向含有 4-溴-2-氟-6-羟基苯甲腈(5 g, 23.1 mmol)和异丁基硼酸(5.88 g, 57.7 mmol)的二氧六环(50 mL)溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(1.68 g, 2.3 mmol)和碳酸钾(9.6 g, 69.3 mmol), 置换 3 次氩气, 然后在氩气环境和 110℃ 条件下反应 18h。将反应液倒入水(200 mL)中, 用乙酸乙酯(100 mL)萃取三次。有机相用饱和食盐水(100 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 2-氟-6-羟基-4-异丁基苯甲腈(3.2 g, 产率 71.5%)。

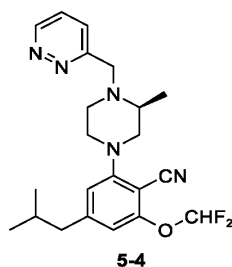
LC-MS, M/Z (ESI): 194.3[M+H]⁺

第二步: 2-(二氟甲氧基)-6-氟-4-异丁基苯甲腈的合成



在-78℃条件下, 向含有 2-氟-6-羟基-4-异丁基苯甲腈 (3.2 g, 16.6 mmol)的乙腈(32 mL)溶液中加入氢氧化钾(9.3 g, 166 mmol, 溶于 32 mL 水)溶液, 然后缓慢滴入溴二氟甲基膦酸二乙酯 (8.9 g, 33.2 mmol), 缓慢升至室温并在室温条件下搅拌 18 h。将反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取三次。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) = 1/00/1)纯化得到产物 2-(二氟甲氧基)-6-氟-4-异丁基苯甲腈 (1.6 g, 产率 40%)。

第三步: (S)-2-(二氟甲氧基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-(吡嗪-3-甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈的合成

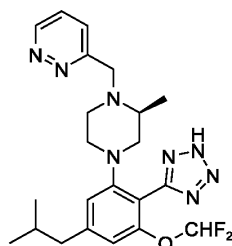


向含有 2-(二氟甲氧基)-6-氟-4-异丁基苯甲腈 (1.6 g, 6.6 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(16 mL)溶液中加入(S)-3-((2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪(1.9 g, 9.9 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(2.6 g, 19.8 mmol), 在 80℃ 条件下搅拌 18 h。将反应液倒入水(100 mL)中, 然后用乙酸乙酯(50 mL)萃取三次。有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1/0-0/1)纯化得到产物(S)-2-(二氟甲氧基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-(吡嗪-3-甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈 (900 mg, 产率 33%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 416.3[M+H]⁺

第四步: (S)-3-((4-(3-(二氟甲氧基)-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪的合成

19



I-5

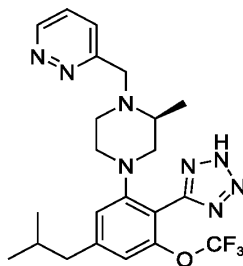
将(S)-2-(二氟甲氧基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-(哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)苯甲腈 (300 mg, 0.7 mmol)、叠氮化钠(364 mg, 5.6 mmol)和三丁基氯化锡(1.8 g, 5.6 mmol)溶于甲苯(3 mL)中, 将溶液倒入不锈钢闷罐内胆中密封, 在 140℃ 条件下反应 6 h。将反应液缓慢倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm*4um; 溶剂: A= 水+0.1 体积%甲酸(99%), B= 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到产物(S)-3-((4-(3-(二氟甲氧基)-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哒嗪 (42 mg, 纯度 96.86%, 产率 12.7%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (dd, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.81 – 2.65 (m, 3H), 2.55 – 2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 0.87 (dd, 9H).

LC-MS, M/Z (ESI): 459.3[M+H] $^+$

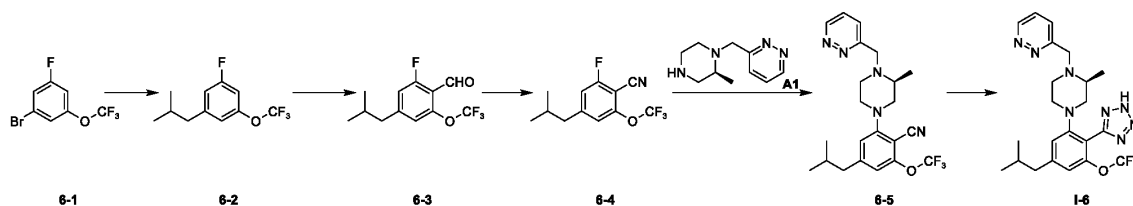
实施例 3: 目标化合物 I-6 的制备

(S)-3-((4-(5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)-3-(三氟甲氧基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哒嗪

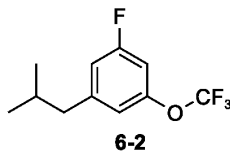


I-6

目标化合物 I-6 的合成路线如下所示:



第一步: 1-氟-3-异丁基-5-(三氟甲氧基)苯的合成

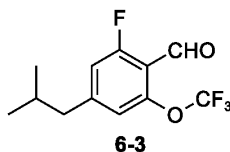


6-2

向含有 1-溴-3-氟-5-(三氟甲氧基)苯 (2 g, 7.7 mmol)和异丁基硼酸(1.57 g, 15.4 mmol)的二氧六环(20 mL)溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(585 mg, 0.8 mmol)和碳酸钾(3.2 g, 23.1 mmol), 然后置换三次氮气, 在 110℃ 下搅拌 18h。将反应液倒入水(100 mL), 用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次。有机相用

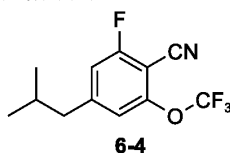
饱和食盐水(20 mL)洗涤两次,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-1/1)纯化得到产物 1-氟-3-异丁基-5-(三氟甲氧基)苯 (1 g, 产率 54.8%)。

第二步: 2-氟-4-异丁基-6-(三氟甲氧基)苯甲醛的合成



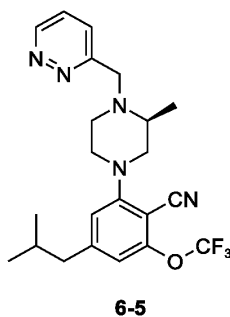
将 1-氟-3-异丁基-5-(三氟甲氧基)苯 (1 g, 4.2 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中,置换三次氮气,然后在-78℃条件下向反应液中缓慢滴入二异丙基胺基锂(5 mL, 5 mmol, 1M 的四氢呋喃溶液)并搅拌 0.5 h。接着在相同温度下缓慢滴入 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)并搅拌 2 h。将反应液缓慢滴入饱和氯化铵溶液(50 mL)中,用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤两次,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-1/1)纯化得到产物 2-氟-4-异丁基-6-(三氟甲氧基)苯甲醛(0.7 g, 产率 62.6%)。

第三步: 2-氟-4-异丁基-6-(三氟甲氧基)苯甲腈的合成



向 2-氟-4-异丁基-6-(三氟甲氧基)苯甲醛(700 mg, 2.6 mmol)的四氢呋喃(7 mL)溶液中加入碘(3.3 g, 13 mmol),在 0℃条件下缓慢滴入氨水(7 mL),然后在 25℃条件下搅拌 18 h。将反应液缓慢滴入水(50 mL)中,用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。有机相用饱和亚硫酸钠溶液(20 mL)洗涤两次,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)= 1/0-1/1)纯化得到产物 2-氟-4-异丁基-6-(三氟甲氧基)苯甲腈 (0.6 g, 产率 86.7%)。

第四步: (S)-4-异丁基-2-(3-甲基-4-(吡嗪-3-基甲基)哌嗪-1-基)-6-(三氟甲氧基)苯甲腈的合成

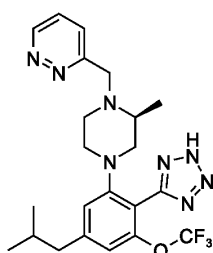


向含有 2-氟-4-异丁基-6-(三氟甲氧基)苯甲腈 (200 mg, 0.8 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液中加入(S)-3-((2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪 (231 mg, 1.2 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(310 mg, 2.4 mmol),在 80℃条件下搅拌 18 h。将反应液缓慢滴入水(50 mL)中,用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。有机相用水(20 mL)洗涤五次,饱和食盐水(20 mL)洗涤两次,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)= 1/0-0/1)纯化得到产物 2-氟-4-异丁基-6-(三氟甲氧基)苯甲腈(150 mg, 产率 45.2%)。

LC-MS,M/Z (ESI): 434.3[M+H]⁺

第五步: (S)-3-((4-(5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)-3-(三氟甲氧基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪的合成

21



I-6

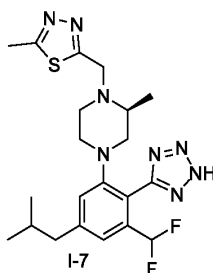
将 2-氟-4-异丁基-6-(三氟甲氧基)苯甲腈 (150 mg, 0.3 mmol)、叠氮化钠(156 mg, 2.4 mmol)和三丁基氯化锡(781 mg, 2.4 mmol)溶于甲苯(1.5 mL)中, 将溶液倒入不锈钢闷罐内胆中密封, 在 140℃条件下反应 12 h。将反应液缓慢倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经过反相制备(柱子: Phenomenex Synergi C18 100*25mm*4um; 溶剂: A= 水+0.1 体积%甲酸(99%), B= 乙腈; 梯度: 5%-95%, 7 分钟)得到产物(S)-3-((4-(5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)-3-(三氟甲氧基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哒嗪 (61 mg, 纯度 99.47%, 产率 37%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 3H), 2.61 – 2.49 (m, 5H), 2.36 (dd, 1H), 1.88 (dt, 1H), 0.99 (d, 3H), 0.93 (d, 6H).

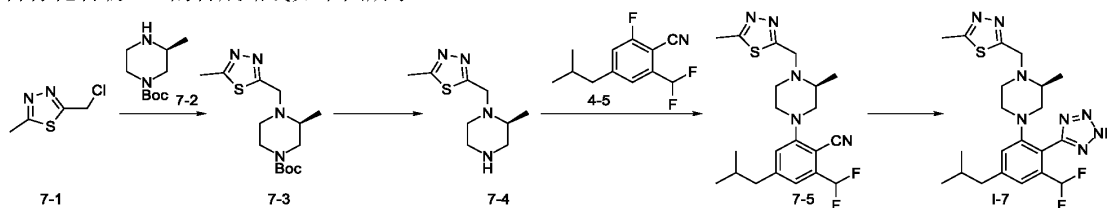
LC-MS, M/Z (ESI): 477.3[M+H]⁺

实施例 4: 目标化合物 I-7 的制备

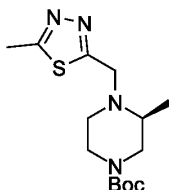
(2S)-4-(3-(二氟甲基)-2-(3H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5-异丁基苯基)-2-甲基-1-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪



目标化合物 I-7 的合成路线如下图所示:



第一步: (3S)-3-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



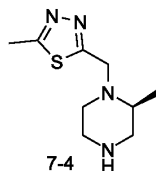
7-3

在氮气保护条件下, 向 2-(氯甲基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (440 mg, 3 mmol)、(S)-4-N-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪 (600 mg, 3 mmol) 和碳酸铯 (2.44 g, 25 mmol) 中加入无水 DMF (15 mL)。然后在 50℃条件下反应 16 小时。待反应液冷却室温, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次, 用水 (40 mL) 洗涤 5

次，收集有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1/2），得到(3S)-3-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（500 mg，收率：53.2%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 313.4 [M+H]⁺

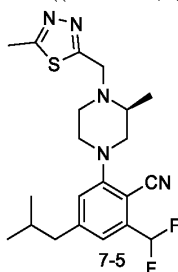
第二步：(2S)-2-甲基-5-((2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噻二唑的合成



在氮气保护条件下，向含有(3S)-3-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（312 mg，1.0 mmol）的二氯甲烷（5 mL）中加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液（4 M, 5 mL），室温反应 2 小时，将反应液溶剂旋干得到(2S)-2-甲基-5-((2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噻二唑（盐酸盐，176 mg），直接用于下一步反应。

LC-MS, M/Z (ESI): 213.3 [M+H]⁺

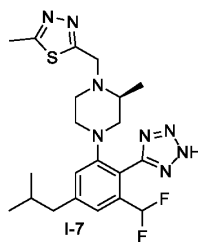
第三步：(3S)-2-(二氟甲基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈的合成



在氮气保护条件下，向(2S)-2-甲基-5-((2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噻二唑（盐酸盐，176 mg, 0.84 mmol）和 2-(二氟甲基)-6-氟-4-异丁基苯甲腈（190 mg, 0.84 mmol）中加入无水 DMF（4 mL）和 N,N-二异丙基乙胺（0.73 mL, 3.36 mmol），然后在 80°C 条件下反应 16 小时。待反应液冷却至室温，加水淬灭反应，用乙酸乙酯（30 mL）萃取 3 次，用水（40 mL）洗涤 5 次，收集有机相浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1/1），得到(3S)-2-(二氟甲基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈（150 mg，收率：42%）。

LC-MS, M/Z (ESI): 420.5 [M+H]⁺

第四步：(2S)-4-(3-(二氟甲基)-2-(3H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5-异丁基苯基)-2-甲基-1-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪的合成



向耐高温高压的金属闷罐反应釜中加入(S)-2-(二氟甲基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲腈（150 mg, 0.36 mmol）、叠氮化钠（187 mg, 2.88 mmol），三丁基氯化锡（0.77 mL, 2.88 mmol）和无水甲苯（3 mL）。用氮气球向反应液中鼓泡 1 分钟，然后密封反应釜，在 140°C 条件下反应 12 小时。冷却至室温后，向反应液中加入 10% 的氢氧化钠水溶液 4 mL，水 4 mL，用二氯甲烷（30 mL）萃取两次。水相用浓盐酸调节 pH 至 6 左右，然后用二氯甲烷（30 mL）萃取 2 次，合并有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩干后拌样，用硅胶柱分离纯化（洗脱剂：乙酸乙酯），得到(2S)-4-(3-(二氟甲基)-2-(3H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5-异丁基苯基)-2-甲基-1-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪（50 mg，收率：30%）。

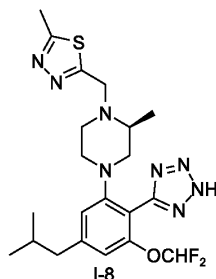
LC-MS, M/Z (ESI): 463.6 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.25 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.88 – 6.55 (m, 1 H), 4.08 (d, 1 H), 3.77 (d, 1 H),

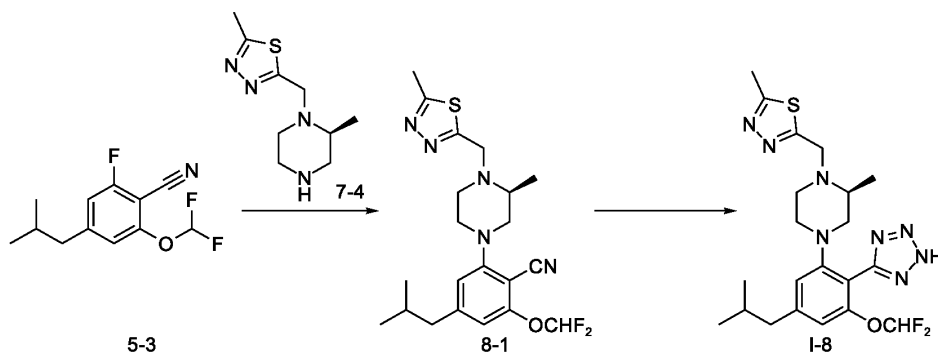
2.69 (s, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.57 (d, 3 H), 2.5 – 2.4 (m, 2 H), 2.38 – 2.29 (m, 1 H), 2.22 – 2.12 (m, 1 H), 1.95 – 1.83 (m, 1 H), 0.89 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H), 0.82 (d, 3 H).

实施例 5: 目标化合物 I-8 的制备

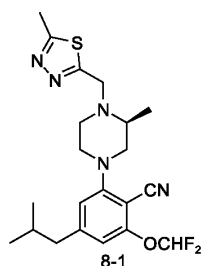
(2S)-4-(3-((二氟甲基)氧基)-2-(3H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5-异丁基苯基)-2-甲基-1-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪



目标化合物 I-8 的合成路线如下图所示:



第一步: (3S)-2-(二氟甲氧基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苄腈的合成

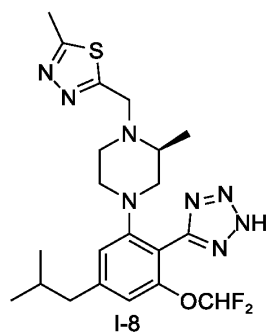


向含有(2S)-2-甲基-5-((2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1,3,4-噻二唑 (135 mg, 635.85 μ mol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入碳酸钾 (438.74 mg, 3.18 mmol) 和 2-(二氟甲氧基)-6-氟-4-异丁基苯甲腈 (121 mg, 423.9 μ mol), 反应液在 85°C 条件下搅拌 4 小时。LCMS 显示原料消耗完全, 向反应液加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次, 用水 (30 mL) 洗涤 5 次, 收集有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品用硅胶层析柱纯化, 0%~50% 乙酸乙酯/石油醚洗脱, 得到(3S)-2-(二氟甲氧基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苄腈 (200.00 mg, 459.21 μ mol, 72.22% 产率)。

LC-MS (ESI): 436.2 [M+H]⁺

第二步: (2S)-4-(3-((二氟甲基)氧基)-2-(3H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5-异丁基苯基)-2-甲基-1-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪的合成

24



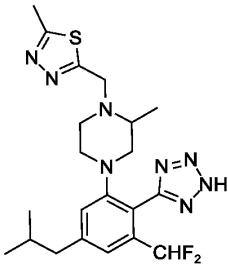
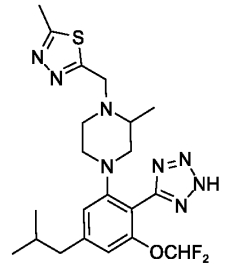
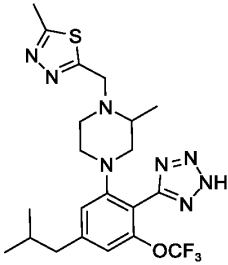
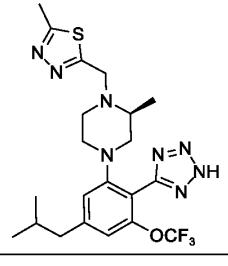
在氮气保护下，将含有(3S)-2-(二氟甲氧基)-4-异丁基-6-(3-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苄腈（180 mg, 413.29 μ mol）、氯化三丁基锡（1.08 g, 3.31 mmol）的甲苯（5 mL）溶液微波加热 150 $^{\circ}$ C，反应 7 小时。LCMS 显示原料基本消耗完全，将反应液用乙酸乙酯（30 mL）萃取 3 次，用水（30 mL）洗涤 5 次，收集有机层并浓缩，通过高效液相色谱柱纯化分离（乙腈/水，0.1%甲酸），干燥得到(2S)-4-(3-((二氟甲基)氧基)-2-(3H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5-异丁基苄基)-2-甲基-1-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪（10.10 mg, 21.10 μ mol, 5.11%产率）。

LC-MS (ESI): 479.2 [M+H]⁺

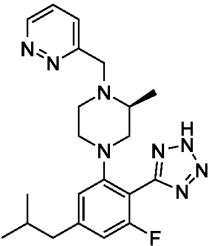
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.85 (dd, J = 9.8, 1.4 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 73.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 28.6, 12.4 Hz, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.65 – 2.44 (m, 5H), 1.90 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.09 – 0.99 (m, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

实施例 6：以下化合物的制备可以参考上式化合物的制备方法得到。

结构式	命名	LC-MS, M/Z (ESI)
	3-((4-(5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)-3-(二氟甲基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪	443.2
	3-((4-(3-(二氟甲氧基)-5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪	459.2
	3-((4-(5-异丁基-2-(2H-四唑-5-基)-3-(三氟甲氧基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪	477.2

	4-(3-(二氟甲基)-2-(3H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5-异丁基苯基)-2-甲基-1-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪	463.2
	4-(3-((二氟甲基)氧基)-2-(3H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5-异丁基苯基)-2-甲基-1-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪	479.2
	4-(2-(3H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5-异丁基-3-((三氟甲基)氧基)苯基)-2-甲基-1-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪	497.2
	(2S)-4-(2-(3H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5-异丁基-3-((三氟甲基)氧基)苯基)-2-甲基-1-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌嗪	497.2

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。

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℃ 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。

表 1：化合物与 AT2R 结合活性

化合物	AT2R IC ₅₀ (nM)
对照化合物 I	12
I-4	4.1
I-5	2.4
I-6	3.6
I-7	8.0
I-8	2.5

实验结果表明，在受试化合物与 AT2R 的结合活性试验中，本发明的化合物与 AT2R 有较强的结合作用，优于对照化合物 I。

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 3 只，180-240g，禁食过夜，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。

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	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)
对照化合物 I	3240	10028
I-4	4377	14072

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

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 3 只，20-30g，禁食过夜，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。

实验结果表明，本发明化合物在小鼠上具有良好的药代动力学特性。

测试例 4：犬药代动力学试验

犬药代动力学试验，采用雄性 Beagle 犬 3 只，10~12kg，禁食过夜，口服灌胃给药 5 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 5 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。

表 3：犬药代动力学试验结果

化合物	犬药代动力学参数
-----	----------

	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)
对照化合物 I	850	1295
I-5	1321	2294

实验结果表明，本发明化合物在犬上具有良好的药代动力学特性，优于对照化合物 I。

测试例 5：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：
 $Y=1/(1+10^{((\text{LogIC}_{50}-X)*\text{HillSlope}))})$ 。

表 4：化合物对 hERG 的抑制作用结果

化合物	IC ₅₀ (μM)
对照化合物 I	2.8
I-4	>30
I-5	22.8

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

测试例 6：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，

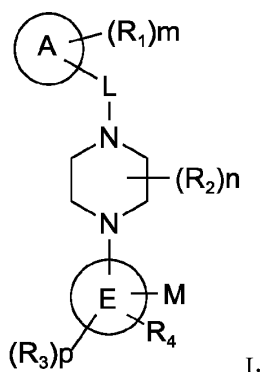
统计方法采用单因素方法分析法 (One-way ANOVA), 比较各组之间有无统计学差异, $P < 0.05$ 具有统计学差异。

实验结果表明, 本发明化合物在大鼠坐骨神经慢性窄缩性损伤模型中, 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、立体异构体或药学上可接受的盐；



其中，环 A 选自 5-6 元杂环：

R₁选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代(=O)、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、氨基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基、氧代；

m 选自 0、1、2、3 或 4；当取代基 R₁ 为多个时，所述 R₁ 相同或不同；

L 不存在或者选自 C₀-C₆ 烷基-O-C₀-C₆ 烷基、C₀-C₆ 烷基-NH-C₀-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基；所述 C₁-C₆ 烷基-O-C₁-C₆ 烷基、C₀-C₆ 烷基-NH-C₀-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷基任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代：氖、氧代(=O)、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R₂选自氧代(=O)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基、5-10元杂环、6-10元芳环；所述C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基、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-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷基；

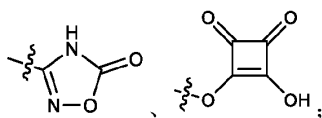
n 选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；当取代基 R₂ 为多个时，所述 R₂ 相同或不同；

环 E 选自苯环或 5-6 元杂芳环:

R₃选自卤素、羟基、氰基、二甲基氨基、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；当取代基 R_3 为多个时，所述 R_3 相同或不同；

M 选自羧酸、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}_5$ 、四氮唑或四氮唑生物电子等排体；所述四氮唑生物电子



等排体包括磷酸、

R₄选自-CHF₂、-CH₂F、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₃-C₄环烷基);所述-C₀-C₆烷基-O-C₁-C₆卤代烷基、-C₀-C₆烷基-O-C₃-C₄环烷基任选地被1-4个选自下列基团的取代基取代:羟基、氨基、C₃-C₇杂环烷基、C₁-C₃烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₃烷氧基;

M 与 R₄ 在环 E 上处于邻位;

R₅选自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。

2、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件 a)-d) 中的一个或多个：

a) 所述环 A 为 5-6 元杂芳环、5-6 元杂烯环或 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂芳环、5-6 元杂烯环或 5-6 元杂环烷基含有 1、2、3 个相同或不同的杂原子;

较佳地, 所述杂原子选自 N、O、S;

较佳地，环 A 选自：呋喃、吡咯、噻吩、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑、吡唑、咪唑、三氮唑、四氮

唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、三嗪、二氢吡咯、二氢吡唑、二氢咪唑、二氢三氮唑、二氢四氮唑、二氢三唑基、二氢四唑基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡嗪基、二氢吡嗪基、四氢嘧啶基、二氢嘧啶基、四氢吡咯、四氢吡唑、四氢咪唑、哌啶、哌嗪、六氢哒嗪、六氢嘧啶；

更佳地，环 A 选自：吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻二唑；

b) 所述环 E 为苯环或 5-6 元杂芳环；

所述 5-6 元杂芳环含有 1、2、3 个相同或不同的杂原子；

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；

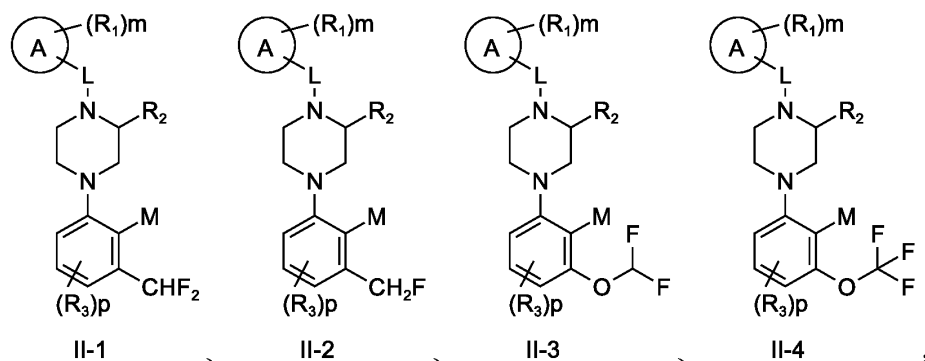
c) 所述 R_1 选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代(=O)、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_3 烷基- C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基- C_3 - C_7 环烷基；

较佳地，所述 R_1 选自卤素、甲基、卤代甲基、甲氧基；

d) m 选自 0、1、2、3 或 4；

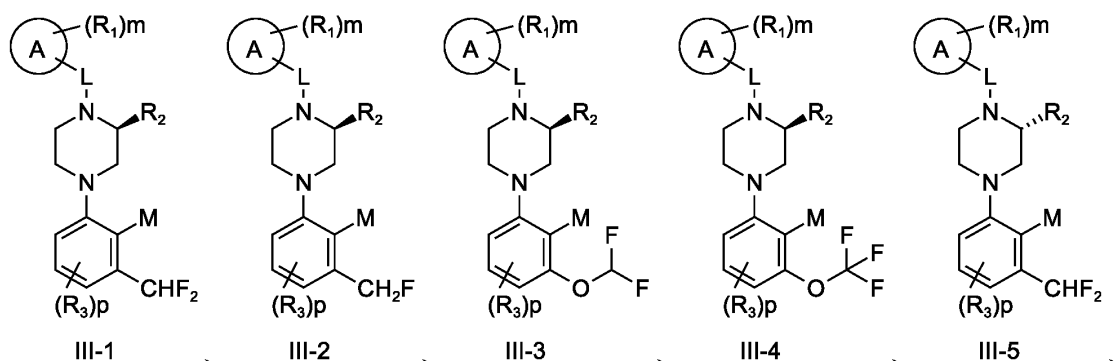
较佳地，m 选自 0 或 1。

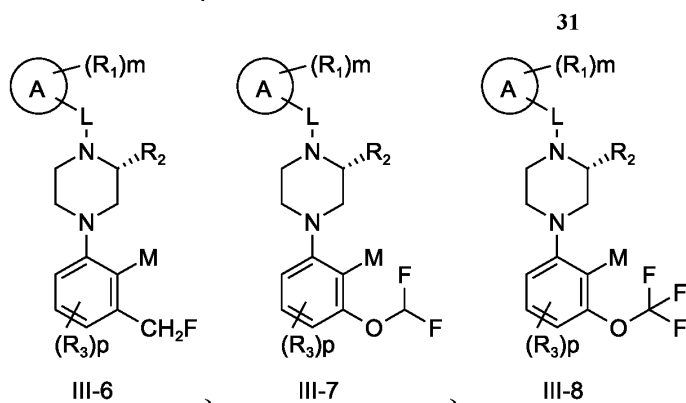
3、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物选自如下结构：



环 A、M、L、 R_1 、 R_2 、 R_3 、m 和 p 具有权利要求 1 所述的定义；

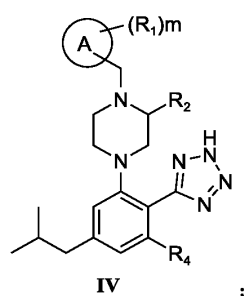
和/或，所述化合物选自如下结构：





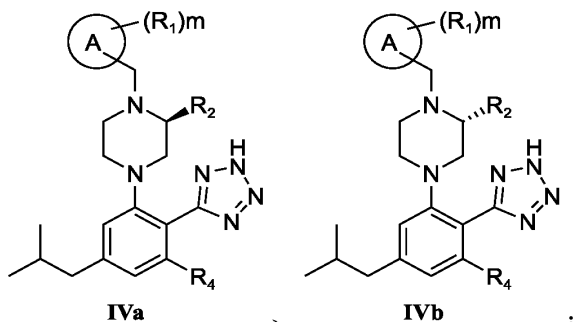
环 A、M、L、R₁、R₂、R₃、m 和 p 具有权利要求 1 所述的定义。

4、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有如下所示结构：



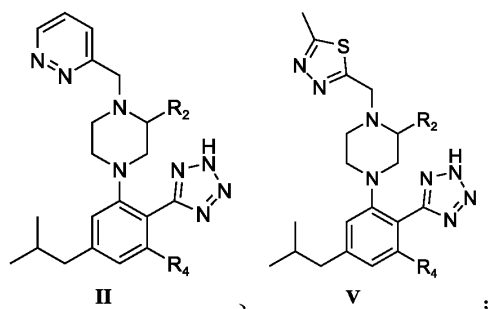
环 A、R₁、m、R₂ 和 R₄ 具有权利要求 1 所述的定义。

5、如权利要求 1 或 4 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有如下所示结构：



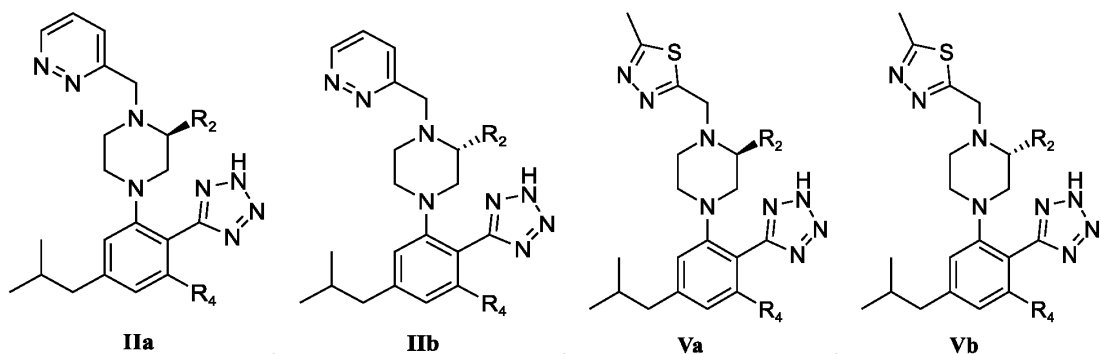
环 A、R₁、R₂、R₄、和 m 具有权利要求 1 所述的定义。

6、如权利要求 1 或 4 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有如下所示结构：



其中，R₂ 和 R₄ 具有权利要求 1 所述的定义；

和/或，所述化合物具有结构 IIa、IIb、Va 或 Vb：



其中, R_2 和 R_4 具有权利要求 1 所述的定义。

7、如权利要求 1、4、5 或 6 中任一所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ 烷基})\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 卤代烷基})$; 所述 $-(\text{C}_0\text{-C}_3 \text{ 烷基})\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 卤代烷基})$ 任选地被 1-4 个选自下列基团的取代基取代: 羟基、氨基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 杂环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基;

较佳地, 所述 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 卤代烷基})$;

较佳地, 所述 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 氟代烷基})$;

较佳地, 所述 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O}$ -氟代甲基;

较佳地, 所述 R_4 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 。

8、如权利要求 1、3、4、5 或 6 中任一项所述的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述 R_2 选自氧代($=\text{O}$)、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、5-6 元杂环、苯环; 所述 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 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、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基;

所述 n 选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8;

较佳地, 所述 R_2 选自氧代($=\text{O}$)、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基;

所述 n 选自 0、1、2、3、4;

更佳地, 所述 R_2 选自甲基、卤素取代的甲基;

所述 n 选自 0 或 1。

9、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件 e) - g) 中的一个或多个:

e) 所述 R_3 选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基; 所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 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、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

p 选自 0、1、2、3 或 4;

较佳地, 所述 R_3 选自 F、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 卤代烷基、甲基-环丙基; p 选自 1、2、3;

更佳地, 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 1;

f) 所述 M 选自羧酸、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}_5$ 、四氮唑或四氮唑生物电子等排体;

较佳地, M 选自羧酸、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}_5$ 、四氮唑; 所述 R_5 选自 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_5$ 环烷基;

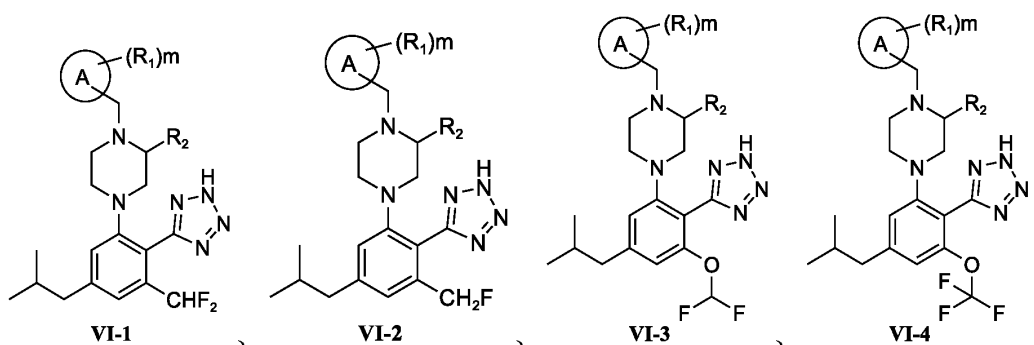
更佳地, M 选自四氮唑;

g) L 不存在或选自亚甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$;

较佳地, L 选自亚甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$;

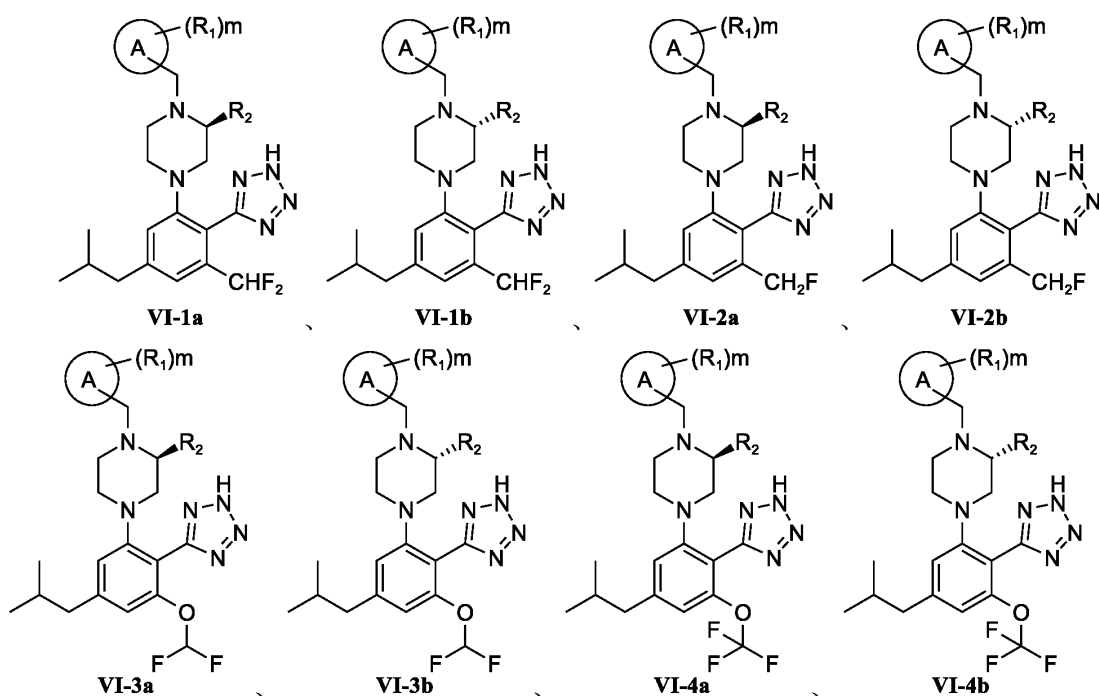
最佳的, L 选自亚甲基。

10、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述化合物选自如下结构:



环 A、R₁、R₂ 和 m 具有权利要求 1 所述的定义。

11、如权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有结构 VI-1a、VI-1b、VI-2a、VI-2b、VI-3a、VI-3b、VI-4a 或 VI-4b：



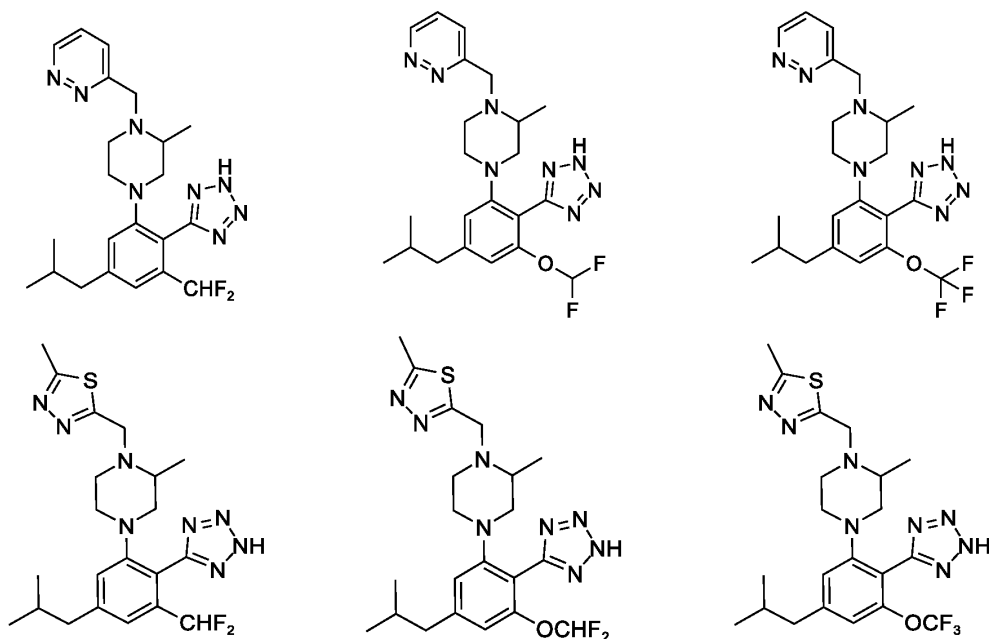
环 A、R₁、R₂ 和 m 具有权利要求 1 所述的定义。

12、如权利要求 1、3、4、5、10 或 11 任一所述的式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学

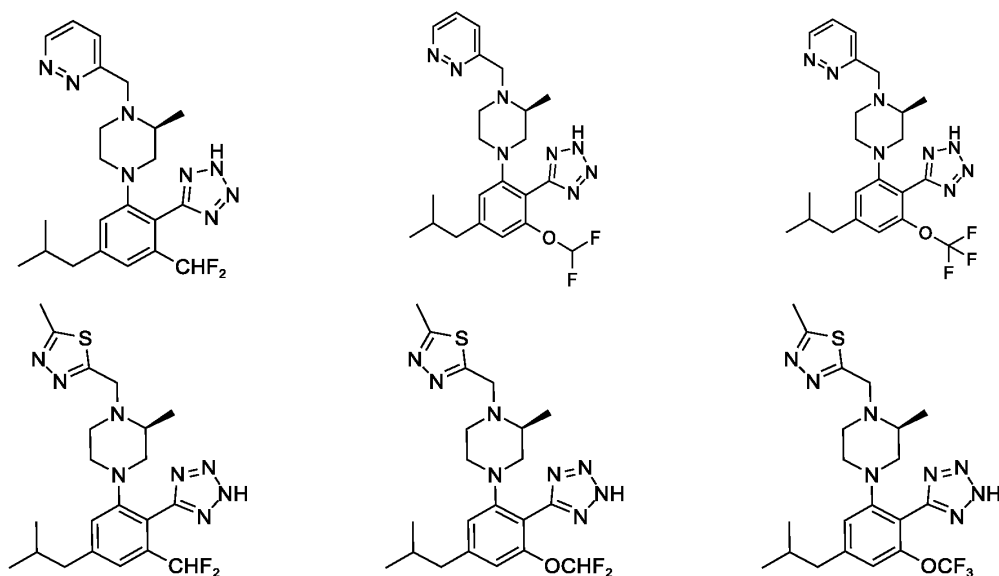
上可接受的盐，其特征在于， 为 或 。

13、如权利要求 1 所述的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物包括：

34



14、如权利要求 1 所述的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，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、立体异构体或药学上可接受的盐；和药学上可接受的载体。

16、一种如权利要求 1-14 中任一所述的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐或权利要求 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，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 16 所述的用途，其特征在于，所述疾病为神经病或神经性疼痛。

18、如权利要求 17 所述的用途，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、一种治疗疾病的方法，其特征在于，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；

所述方法包括：对正患或易患所述疾病的人使用治疗有效量的 1-14 中任一所述的化合物、其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐，或权利要求 15 所述的药物组合物。

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。