

# (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  
2020年7月30日 (30.07.2020)



(10) 国际公布号  
**WO 2020/151605 A1**

(51) 国际专利分类号:

*C07D 239/545* (2006.01) *C07D 405/04* (2006.01)  
*C07D 239/553* (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)  
*C07D 403/12* (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)

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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,  
NA, RW, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT,  
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/072904

(22) 国际申请日: 2020年1月19日 (19.01.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201910070397.4 2019年1月25日 (25.01.2019) CN

根据细则4.17的声明:

- 关于发明人身份(细则4.17(i))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(71) 申请人: 青岛吉澳医药科技有  
限公司 (QINGDAO JI'AO PHARMACEUTICAL  
TECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国山东省  
青岛市市北区合肥路696号3号楼3单元302  
户邵长伦, Shandong 266000 (CN)。

(72) 发明人: 邵长伦 (SHAO, Changlun); 中国山东省  
青岛市市北区合肥路696号3号楼3单元  
302户, Shandong 266000 (CN)。

(74) 代理人: 青岛华慧泽专利代理事务所 (普  
通合伙) (QINGDAO ARTFIX PATENT AGENCY  
(GENERAL)); 中国山东省青岛市市南区宁  
夏路288号软件园12号楼A座六层602室  
刘娜, Shandong 266000 (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,  
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,  
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,  
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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,

(54) Title: DEUTERATED BENZYLAMINOPYRIMIDINEDIONE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 氘代苯甲氨嘧啶二酮衍生物及其用途

(57) Abstract: The present invention discloses deuterated benzylaminopyrimidinedione derivatives, the use thereof and the pharmaceutical composition containing the same. They may be used for suppressing the activities of myosin. The present invention also relates to the method of preparing this type of compounds and the pharmaceutical composition, and their use in treatment of hypertrophic cardiomyopathy and related heart diseases.

(57) 摘要: 本发明公开了氘代苯甲氨嘧啶二酮衍生物及其用途, 以及包含这类化合物的药物组合物, 它们可用于抑制肌球蛋白的活性。本发明还涉及制备这类化合物和药物组合物的方法, 以及它们在治疗肥厚型心肌病和相关心脏病中的用途。



WO 2020/151605 A1

## 氘代苯甲氨嘧啶二酮衍生物及其用途

### 技术领域

本发明属于药物技术领域，具体涉及用于治疗肥厚型心肌病和相关心脏病的化合物和药物组合物，及其使用方法和用途。特别地，本发明所述的是可以作为肌球蛋白抑制剂的含氘的苯甲氨嘧啶二酮衍生物。

### 背景技术

肥厚型心肌病 (Hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是一种以心室肌肥厚、心室腔变小，左心室舒张期顺应性下降为特征的遗传性心肌疾病。用二维超声心动图测量的室间隔或左心室壁厚度  $\geq 15\text{mm}$ ，或者有明确家族史者厚度  $\geq 13\text{mm}$ ，通常不伴有左心室腔的扩大，需排除负荷增加如高血压、主动脉瓣狭窄和先天性主动脉瓣下隔膜等引起的左心室壁增厚。大部分无症状，主要临床表现为呼吸困难和类似心绞痛发作，梗阻性者有头晕、近似晕厥，有猝死倾向。

肥厚型心肌病病变以心肌肥厚为主，心脏重量增加。心肌细胞极度肥大、排列紊乱，细胞核畸形，肌束结构破坏呈螺旋状；随病情发展，心肌纤维化成分逐渐增多，并可有冠状动脉壁增厚、管腔变小。

肥厚型心肌病的治疗主要是使用  $\beta$  受体阻滞剂 (普萘洛尔、美托洛尔)、钙通道阻滞剂 (维拉帕米、地尔硫草)、IA 类抗心律失常药 (丙吡胺) 等，以上药物都没有被标示用于治疗 HCM，且基本上没有严格的临床试验证据可用于指导临床使用。目前尚无针对肥厚型心肌病的上市药物。

肌球蛋白是一种超家族的马达蛋白 (motor protein)，是长形不对称分子，形状如“Y”字，长约 160 nm。肌球蛋白是由两条重链 (Myosin heavy chain, MHC)、两条必需轻链 (Essential light chain, ELC) 和两条调节轻链 (Regulatory light chain, RLC) 组成的高度不对称的六聚体，是粗肌丝的主要成分。肌球蛋白不仅是心肌重要的结构蛋白和收缩蛋白，而且还有三磷酸腺苷酶 (ATP 酶) 活性，故通常也称之为肌球蛋白 ATP 酶。肌肉收缩的直接能量来源是肌球蛋白对三磷酸腺苷 (ATP) 的水解。

心肌肌球蛋白已成为治疗心力衰竭和心肌病的新策略。心肌肌球蛋白是调控心肌收缩的最下游靶点，作用于该靶点的药物可不影响细胞内钙离子浓度，可以有效的增加或减少心肌收缩力，避免心率失常等不良反应。以心肌肌球蛋白为靶点的抑制剂将是一种重要的治疗肥厚型心肌病的新方法。大多研究数据一致表明心肌肌球蛋白突变会导致心脏肌节收缩活性的增加。如果过度的肌节收缩是肥厚型心肌病的主要缺陷，则肌节的小分子抑制剂可从其来源改善疾病，并可能消除 HCM 的特征，如肥大、细胞混乱和心肌纤维化等。

本发明的目的是提供作为肌球蛋白抑制剂的新型化合物，从而解决对 HCM 和相关心脏病的改善治疗的长久需求。

### 发明内容

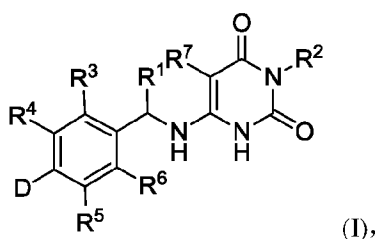
以下仅概括说明本发明的一些方面，并不局限于此。这些方面和其他部分在后面有更完整的说明。本说明书中的所有参考文献通过整体引用于此。当本说明书的公开内容与引用文献有差异时，以本说明书的公开内容为准。

本发明涉及一类新颖的含氘的苯甲氨嘧啶二酮衍生物，其可以有效抑制肌球蛋白的活性，从而可以用于制备治疗心力衰竭和心肌病的药物，特别是用于制备治疗肥厚型心肌病和相关心脏病的药物。

本发明化合物性质稳定，安全性良好，具有药效学和药代动力学优势，例如良好的生物利用度或良好的代谢稳定性等，因此具备较好的临床应用前景。

本发明还提供制备这类化合物的方法以及含有此类化合物的药物组合物。

一方面，本发明涉及一种化合物，其为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 具有如本发明所述的含义。

在一些实施方案中， $R^1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5-10个原子组成的杂芳基；其中，所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基和5-10个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被1、2、3或4个 $R^x$ 所取代；其中， $R^x$ 具有如本发明所述的含义。

在一些实施方案中， $R^2$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5-10个原子组成的杂芳基；其中，所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基和5-10个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被1、2、3或4个 $R^y$ 所取代；其中， $R^y$ 具有如本发明所述的含义。

在一些实施方案中，各 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、SH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氨基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^h$ 、 $-S(=O)_2R^g$ 、 $-C(=O)NR^iR^j$ 、 $-S(=O)_2NR^iR^j$ 、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5-10个原子组成的杂芳基；其中，OH、NH<sub>2</sub>、SH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氨基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基和5-10个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被1、2、3或4个 $R^z$ 所取代；其中， $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R^j$ 和 $R^z$ 具有如本发明所述的含义。

在一些实施方案中， $R^7$ 为H、D、F、Cl、Br、I、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

在一些实施方案中，各 $R^x$ 、 $R^y$ 和 $R^z$ 独立地为D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、-SH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氨基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基、5-10个原子组成的杂芳基、 $-(CR^aR^b)_nR^0$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 或 $-S(=O)_2NR^eR^f$ ；其中， $R^0$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 和n具有如本发明所述的含义。

在一些实施方案中，各 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地为H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

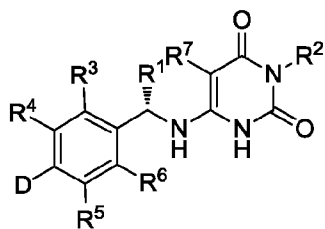
在一些实施方案中，各 $R^0$ 独立地为 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5-10个原子组成的杂芳基。

在一些实施方案中，各 $R^c$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 和 $R^j$ 独立地为H、D、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5-10个原子组成的杂芳基；或者， $R^e$ 、 $R^f$ 和与它们相连的氮原子一起形成3-8个原子组成的杂环基或5-10个原子组成的杂芳基。

在一些实施方案中，各 $R^d$ 和 $R^g$ 独立地为H、OH、NH<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氨基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5-10个原子组成的杂芳基。

在一些实施方案中，各n独立地为1、2、3或4。

在一些实施方案中，本发明所述的化合物为式 (II) 所示的化合物或式 (II) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



(II),

其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  具有如本发明所述的含义。

在另一些实施方案中,  $R^1$  为  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个原子组成的杂芳基; 其中, 所述  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^x$  所取代; 其中,  $R^x$  具有如本发明所述的含义。

在另一些实施方案中, 各  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、OH、 $NH_2$ 、SH、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氨基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^h$ 、 $-S(=O)_2R^g$ 、 $-C(=O)NR^iR^j$ 、 $-S(=O)_2NR^iR^j$ 、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基; 其中, OH、 $NH_2$ 、SH、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氨基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^z$  所取代; 其中,  $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R^j$  和  $R^z$  具有如本发明所述的含义。

在另一些实施方案中,  $R^7$  为 H、D、F、Cl、Br、I、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  卤代烷基。

在另一些实施方案中,  $R^2$  为  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个原子组成的杂芳基; 其中, 所述  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^y$  所取代; 其中,  $R^y$  具有如本发明所述的含义。

在还一些实施方案中,  $R^1$  为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基; 其中, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^x$  所取代; 其中,  $R^x$  具有如本发明所述的含义。

在还一些实施方案中, 各  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、OH、 $NH_2$ 、SH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^h$ 、 $-S(=O)_2R^g$ 、 $-C(=O)NR^iR^j$ 、 $-S(=O)_2NR^iR^j$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基; 其中, OH、 $NH_2$ 、SH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^z$  所取代; 其中,  $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R^j$  和  $R^z$  具有如本发明所述的含义。

在还一些实施方案中， $R^7$ 为H、D、F、Cl、Br、甲基、乙基或丙基。

在还一些实施方案中， $R^2$ 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、1-甲基丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；其中，所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基各自独立地未被取代或被1、2、3或4个 $R^y$ 所取代；其中， $R^y$ 具有如本发明所述的含义。

在另一些实施方案中，其中，各 $R^x$ 、 $R^y$ 和 $R^z$ 独立地为D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、-SH、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氨基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、苯基、5-6个原子组成的杂芳基、-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>R<sup>0</sup>、-OR<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>d</sup>、-C(=O)OR<sup>c</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>；其中，R<sup>0</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>和n具有如本发明所述的含义。

在另一些实施方案中，其中，各R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地为H、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>卤代烷基。

在另一些实施方案中，其中，各R<sup>0</sup>独立地为C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、苯基或5-6个原子组成的杂芳基。

在另一些实施方案中，其中，各R<sup>c</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>h</sup>、R<sup>i</sup>和R<sup>j</sup>独立地为H、D、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、苯基或5-6个原子组成的杂芳基；或者，R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>和与它们相连的氮原子一起形成3-6个原子组成的杂环基或5-6个原子组成的杂芳基。

在另一些实施方案中，其中，各R<sup>d</sup>和R<sup>s</sup>独立地为H、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氨基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、苯基或5-6个原子组成的杂芳基。

在还一些实施方案中，其中，各 $R^x$ 、 $R^y$ 和 $R^z$ 独立地为D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、-SH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、二氟甲基、甲氨基、二甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基、-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>R<sup>0</sup>、-OR<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>d</sup>、-C(=O)OR<sup>c</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>；其中，R<sup>0</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>和n具有如本发明所述的含义。

在还一些实施方案中，其中，各R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地为H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基或三氟甲基。

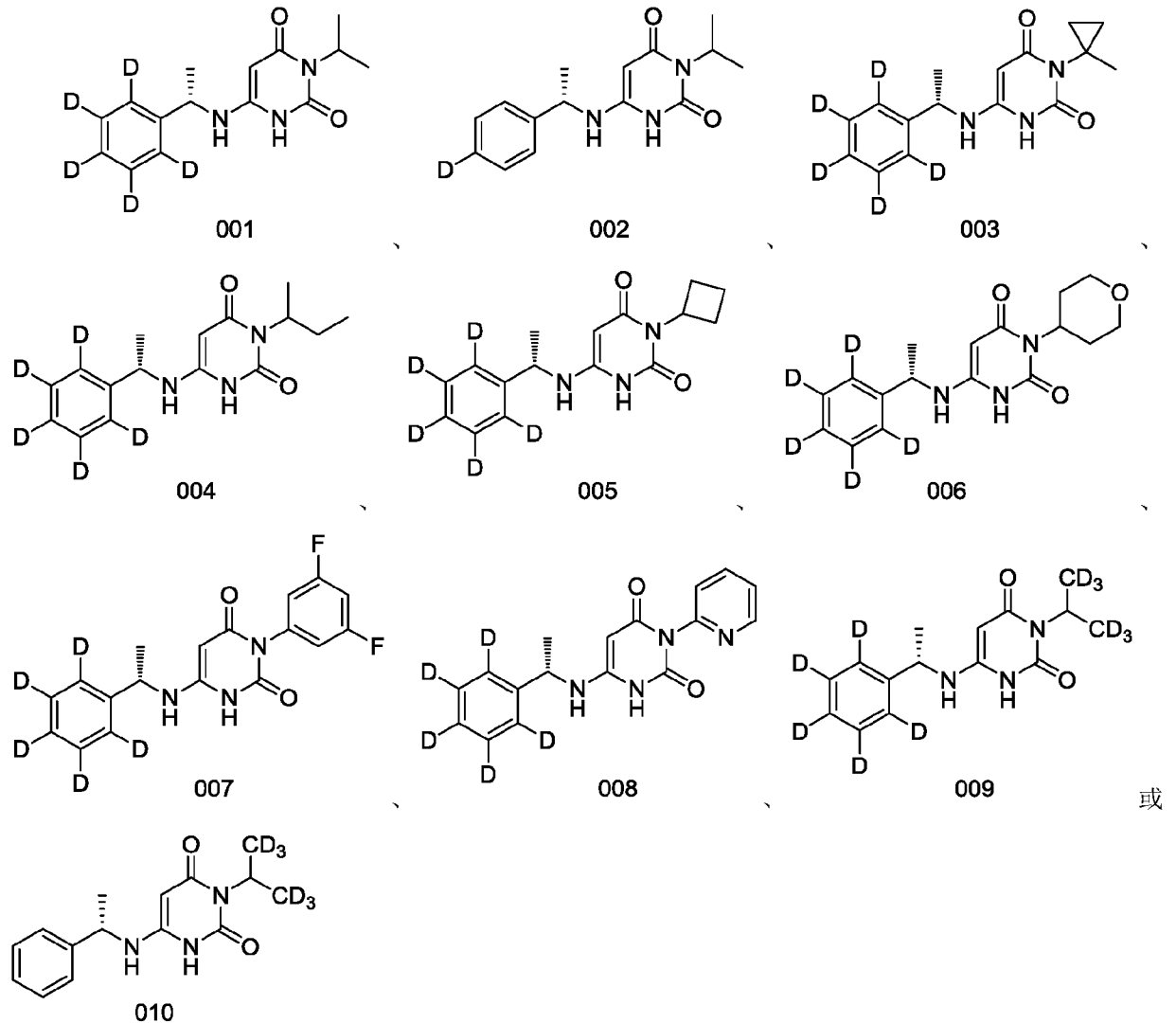
在还一些实施方案中，其中，各R<sup>0</sup>独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。

在还一些实施方案中，其中，各R<sup>c</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>h</sup>、R<sup>i</sup>和R<sup>j</sup>独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、二氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；或者，R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>和与它们相连的氮原子一起形成3-6个原子

组成的杂环基或 5-6 个原子组成的杂芳基。

在还一些实施方案中，其中，各  $R^d$  和  $R^e$  独立地为 H、OH、 $NH_2$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、二氟甲基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。

在另一些实施方案中，本发明所述的化合物，其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药：



另一方面，本发明涉及一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明公开的化合物。在一些实施方案中，本发明涉及的药物组合物，进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防、治疗或减轻肥厚性心肌病或具有与肥厚性心肌病相关的病理生理学特征的心脏疾病。

另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防、治疗或减轻射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛或限制性心肌病。

另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于抑制肌

球蛋白。

另一方面，本发明涉及式 (I) 或式 (II) 所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

生物试验结果表明，本发明化合物对肌球蛋白、特别是心肌肌球蛋白具有较好的抑制作用，因此本发明提供的化合物可作为较好的肌球蛋白抑制剂。

本发明的任一方面的任一实施方案，可以与其它实施方案进行组合，只要它们不会出现矛盾。此外，在本发明任一方面的任一实施方案中，任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征，只要它们不会出现矛盾。

前面所述内容只概述了本发明的某些方面，但并不限于这些方面。这些方面及其他方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

### **定义和一般术语**

现在详细描述本发明的某些实施方案，其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本发明所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本发明所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下（包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术，等等），以本申请为准。

应进一步认识到，本发明的某些特征，为清楚可见，在多个独立的实施方案中进行了描述，但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之，本发明的各种特征，为简洁起见，在单个实施方案中进行了描述，但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

除非另外说明，应当应用本发明所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表 CAS 版，和《化学和物理手册》，第 75 版，1994 一致。此外，有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和“March's Advanced Organic Chemistry” by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007 中的描述，其全部内容通过引用并入本发明。

除非另有说明或者上下文中有明显的冲突，本发明所使用的冠词“一”、“一个（种）”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此，本发明所使用的这些冠词是指一个或多个（即至少一个）宾语的冠词。例如，“一组分”指一个或多个组分，即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

本发明所使用的术语“患者”是指人（包括成人和儿童）或者其他动物。在一些实施方案中，“患者”是指人。

术语“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体（旋转异构体）、几何（顺/反）异构体、阻转异构体，等等。

术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒（low energy barrier）互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体（protontautomer）（也称为质子转移互变异构体（prototropic tautomer））包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。

“药学上可接受的”是指这样一些化合物、原料、组合物和/或剂型，它们在合理医学判断的范围内，适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或与合理的利益/风险比相对称的其他问题和并发症，并有效用于既定用途。

术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明，一个任

选的取代基团可以在基团各个可取代的位置进行取代。术语“任选地被……所取代”，可以与术语“未取代或被……所取代”交换使用，即所述结构是未取代的或者被一个或多个本发明所述的取代基取代，其中所述“多个”是指1个、2个、3个、4个或更多，但不超过所述结构可能被取代的位点的个数。当所述结构被多个取代基取代时，所述多个取代基可以是相同或不同的取代基基团。具体地，本发明所述的取代基包括，但不限于D, F, Cl, Br, I, N<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -SH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-烷基, -C(=O)-烷氧基, 烷基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 烯基, 炔基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 羟基取代的烷基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基等等。

在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C<sub>3</sub>烷基、C<sub>4</sub>烷基、C<sub>5</sub>烷基和C<sub>6</sub>烷基。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

术语“卤素”和“卤代”在本发明中可互换使用，是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”，表示含有1-20个碳原子、饱和的直链或支链一价烃基基团，其中，所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一些实施方案中，烷基基团含有1-6个碳原子；在另一些实施方案中，烷基基团含有1-4个碳原子；还在一些实施方案中，烷基基团含有1-3个碳原子。烷基基团的实例包含，但并不限于，甲基(Me、-CH<sub>3</sub>)，乙基(Et、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)，正丙基(*n*-Pr、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)，异丙基(*i*-Pr、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)，正丁基(*n*-Bu、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)，异丁基(*i*-Bu、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)，仲丁基(*s*-Bu、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)，叔丁基(*t*-Bu、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)，等等。

术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明，所述烷氧基基团含有1-12个碳原子。在一些实施方案中，烷氧基基团含有1-6个碳原子；在另一些实施方案中，烷氧基基团含有1-4个碳原子；在又一些实施方案中，烷氧基基团含有1-3个碳原子。所述烷氧基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

烷氧基基团的实例包括，但并不限于，甲氧基(MeO、-OCH<sub>3</sub>)，乙氧基(EtO、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)，1-丙氧基(*n*-PrO、*n*-丙氧基、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)，2-丙氧基(*i*-PrO、*i*-丙氧基、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)，1-丁氧基(*n*-BuO、*n*-丁氧基、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)，2-甲基-1-丙氧基(*i*-BuO、*i*-丁氧基、-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)，2-丁氧基(*s*-BuO、*s*-丁氧基、-OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)，2-甲基-2-丙氧基(*t*-BuO、*t*-丁氧基、-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)，等等。

术语“烷氨基”或“烷基氨基”包括“*N*-烷基氨基”和“*N,N*-二烷基氨基”是指分别独立地被一个或两个烷基基团所取代的氨基基团，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基，这样的实例包括，但并不限于，*N*-甲氨基，*N*-乙氨基，*N,N*-二甲氨基，*N,N*-二乙氨基等等。所述烷氨基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”表示烷基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代，其中烷基和烷氧基基团具有如本发明所述的含义，这样的实例包含，但并不限于，三氟甲基、三氟甲氧基等。在一些实施方案中，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基包含氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；在另一些实施方案中，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基包含氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；在又一些实施方案中，C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>卤代烷基包含氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基。

术语“环烷基”表示含有3-12个碳原子的，单价或多价的非芳香性的饱和单环、双环或三环体系。在一些实施方案中，环烷基包含3-12个碳原子；在另一些实施方案中，环烷基包含3-8个碳原子；在又一些实施方案中，环烷基包含3-6个碳原子。环烷基基团的实例包括，但并不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基，等等。所述环烷基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。



术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”在此处可交换使用，是指包含 3-14 个环原子的，单价或多价的单环、双环或者三环体系，其中环上一个或多个原子独立地被杂原子所替换，所述杂原子具有如本发明所述的含义，环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度，但一个芳香性环都不能有。在一些实施方案中，“杂环”，“杂环基”或“杂环的”基团是由 3-8 个原子组成的 3-8 元的单环（2-7 个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子，在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO, SO<sub>2</sub>, PO, PO<sub>2</sub> 的基团），或 7-12 元的双环（4-9 个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子，在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO, SO<sub>2</sub>, PO, PO<sub>2</sub> 的基团）。所述杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。杂环基可以是碳基或杂原子基；其中，环的-CH<sub>2</sub>-基团可以任选地被-C(=O)-替代，环的硫原子可以任选地被氧化成 S-氧化物，环的氮原子可以任选地被氧化成 N-氧化合物。杂环基的实例包括，但不限于，环氧乙烷基、氮杂环丁基，氧杂环丁基，硫杂环丁基，吡咯烷基，2-吡咯啉基，3-吡咯啉基，吡啶基，吡啶烷基，咪唑基，咪唑烷基，四氢呋喃基，二氢呋喃基，四氢噻吩基，二氢噻吩基，1,3-二氧环戊基，二硫环戊基，四氢吡喃基，二氢吡喃基，四氢噻喃基，哌啶基，吗啉基，硫代吗啉基，哌嗪基，二噁烷基，二噻烷基，噻噁烷基，高哌嗪基，高哌啶基，氧杂环庚烷基，等等。杂环基中-CH<sub>2</sub>-基团被-C(=O)-替代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧化代哌啶基、噻啶二酮基，等等。杂环基中硫原子被氧化的实例包括，但不限于，环丁砜基、硫代吗啉基 1,1-二氧化物，等等。所述杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“芳基”表示含有 6-14 个环原子，或 6-12 个环原子，或 6-10 个环原子的单环、双环和三环的碳环体系，其中，至少一个环体系是芳香族的，其中每一个环体系包含 3-7 个原子组成的环，且有一个或多个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽基。所述芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“杂芳基”或“杂芳环”表示含有 5-14 个环原子，或 5-10 个环原子，或 5-6 个环原子的，单价或多价的单环、双环或三环体系，其中至少一个环是芳香族的，且至少一个环包含一个或多个杂原子。杂芳基基团通常，但不必须地通过杂芳基基团的芳香性环与母体分子连接。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一些实施方案中，5-10 个原子组成的杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子；在另一些实施方案中，5-6 个原子组成的杂芳基为单环体系且包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。杂芳基基团的实例包括，但并不限于，吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、噻啶基、吡嗪基或噻嗪基；也包括以下的双环，但绝不限于这些双环：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基，等等。

术语“j 个原子组成的”或“j 元”，其中 j 是整数，典型地描述分子中组成环的原子的数目，在所述分子中成环的原子的数目是 j。例如，哌啶基是 6 个原子组成的杂环或 6 元杂环，而环己基是 6 个原子组成的环烷基或 6 元环烷基。

在本发明中所使用的术语“不饱和的”表示基团中含有一个或多个不饱和度。

术语“杂原子”是指 O、S、N、P 和 Si，包括 N、S 和 P 任何氧化态的形式；伯、仲、叔胺和季铵盐的形式；或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式，例如，N（像 3,4-二氢-2H-吡咯基中的 N），NH（像吡咯烷基中的 NH）或 NR（像 N-取代的吡咯烷基中的 NR，R 为本发明所述的取代基）。

本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式 (I) 或式 (II) 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族 (C<sub>1-24</sub>) 酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的

化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。

“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：S. M. Berge *et al.*, describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但并不限于，与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硫酸盐，高氯酸盐，和有机酸盐如乙酸盐，草酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐，或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。本发明也拟构思了任何所包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵，季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子，如卤化物，氢氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物，C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 磺酸化和芳香磺酸化物。

本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但并不限于，水，异丙醇，乙醇，甲醇，二甲亚砜，乙酸乙酯，乙酸、乙醇胺或其混合物。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，在其中一些实施方案中指改善疾病或病症（即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数，包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中，“治疗”指从身体上（例如稳定可察觉的症状）或生理学上（例如稳定身体的参数）或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

术语“治疗有效量”是指当给药于主体来治疗疾病时，化合物的分量足够对这种疾病的治疗起效。“治疗有效量”可以随着化合物，疾病和严重程度，以及有待治疗的主体的条件，年龄，体重，性别等而改变。

本发明涉及的化合物，其药学上可接受的盐，药物制剂及其组合物，可以用作选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂，对人类中枢神经系统功能障碍，特别是情感障碍的治疗有潜在的用途，所述情感障碍包括但并不限于，抑郁症、焦虑症、社交恐惧症、强迫症、惊恐发作、特定恐惧症、广场恐惧、躁狂症、惊恐障碍和创伤后应激障碍。

除非另作说明，本发明的化合物所有合适的同位素变化、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢产物、盐和药学上可接受的前药都包含在本发明范围内。

在本发明公开的结构中，当任意特定的手性原子的立体化学未指明时，则该结构的所有立体异构体都考虑在本发明之内，并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线 (solid wedge) 或虚线指明时，则该结构的立体异构体就此明确和定义。

本发明化合物可以以盐的形式存在。在一些实施方案中，所述盐是指药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。在另一些实施方案中，所述盐不一定是药学上可接受的盐，可以是用于制备和/或提纯本发明化合物和/或用于分离本发明化合物的对映体的中间体。

本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构，除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的

原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$  和  $^{125}\text{I}$ 。

另一方面，本发明涉及制备式 (I) 或式 (II) 所示化合物的中间体。

### **本发明化合物的药物组合物、制剂和给药**

本发明提供一种药物组合物，包括式 (I) 或式 (II) 所示化合物或其单独的立体异构体，异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在本发明的一些实施方式中，所述药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的载体、辅剂或赋形剂，以及任选地，其它的治疗和/或预防成分。

合适的载体、辅剂和赋形剂对于本领域技术人员是熟知的并且详细描述于例如 Ansel H. C. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A. R. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 和 Rowe R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2005) Pharmaceutical Press, Chicago 中。

也应认识到，在用于治疗时，本发明的某些化合物可以以游离形式存在，或者如果适当可以以其药学上可接受的衍生物的形式存在。药学上可接受衍生物的一些非限制性的实施方案包括药学上可接受的前药，盐，酯，这些酯的盐，或者对有需要的患者给药时能直接或间接提供本发明所述化合物或其代谢产物或残留物的任何另外的加合物或衍生物。

合适的药学上可接受的赋形剂会依所选具体剂型而不同。此外，可根据它们在组合物中的特定功能来选择药学上可接受的赋形剂。合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂：稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员可认识到，某些药学上可接受的赋形剂可提供不止一种功能，并提供可供选择的功能，这取决于制剂中存在多少该赋形剂和制剂中存在哪些其他赋形剂。

本发明公开的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法来制备。本领域一些常用方法的描述可参见 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company)。

因此，另一方面，本发明涉及制备药物组合物的工艺，所述药物组合物包含本发明公开化合物和药学上可接受的赋形剂，载体，辅剂，溶媒或它们的组合，该工艺包括混合各种成分。包含本发明公开化合物的药物组合物，可以在例如环境温度和大气压下混合来制备。

本发明公开的化合物通常被配制成为适合于通过所需途径对患者给药的剂型。例如，剂型包括那些适合于以下给药途径的剂型：(1) 口服给药，例如片剂、胶囊剂、囊片剂、丸剂、含片剂、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、香包剂和扁囊剂；(2) 胃肠外给药，例如无菌溶液剂、混悬剂和复溶粉末；(3) 透皮给药，例如透皮贴片剂；(4) 直肠给药，例如栓剂；(5) 吸入，例如气雾剂、溶液剂和干粉剂；和 (6) 局部给药，例如乳膏剂、油膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

在一些实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成口服剂型。在另一些实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成吸入剂型。在另一些实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成经鼻给药剂型。在又一些实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成透皮给药剂型。还在一些实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成局部给药剂型。

本发明提供的药物组合物可以以压制片、研制片、可咀嚼锭剂、速溶片、复压片、或肠溶片、糖衣或薄膜衣片来提供。

本发明提供的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊来提供，其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙来制备。

本发明提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入肠胃外给药，用于局部或全身给药。如本发明使用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下给药。

本发明提供的药物组合物可以配制成适于肠胃外给药的任何剂型，包括溶液、混悬剂、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米体系和适于在注射前在液体中制成溶液或混悬液的固体形式。这样的剂型可以根据药物科学领域的技术人员已知的常规方法来制备（参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 同上）。

根据待治疗的疾病及受试者的状态，本发明所述化合物或其药学上可接受的盐可通过如下方式给药：经口服、肠胃外（例如肌内、腹膜内、静脉内、ICV、池内注射或输注、皮下注射或植入）、经植入（例如在该化合物或药用盐连接于支架装置时）、经吸入喷雾、鼻部、阴道、直肠、舌下或局部途径给药，且可单独或在适于每种给药途径的适当的含有常规无毒的药用载体、辅料和媒介物的剂量单位制剂中一起配制。

在治疗或预防在舒张期内需要改善的心室舒张的病症中，适当的剂量水平将通常为约 0.001 至 100 mg/kg 患者体重/天，其可以单一剂量或多个剂量给予。在一些实施方案中，剂量水平将为约 0.01 至约 25 mg/kg/天；在一些实施方案中为约 0.05 至约 10 mg/kg/天。适当的剂量水平可为约 0.01 至 25 mg/kg/天、约 0.05 至 10 mg/kg/天或约 0.1 至 5 mg/kg/天。在该范围内，剂量可为 0.005 至 0.05、0.05 至 0.5 或 0.5 至 5.0 mg/kg/天。在一些实施方案中，对于口服给药，在以下片剂形式中提供该组合物：含有 1.0 至 1000 毫克的活性成分，具体地含有 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 和 1000.0 毫克的活性成分，以用于针对症状调整对待治疗的患者所给予的治疗。该化合物或药学上可接受的盐可在每天 1 至 4 次的方案中给予，在一些实施方案中，可在每天一或两次的方案中给予。

本发明公开化合物或药物组合物可以与一种或多种其它治疗剂同时，或在其之前或之后给药。本发明化合物或药物组合物可以与其他治疗剂通过相同或不同给药途径分别给药，或与之以同一药物组合物形式给药。当本发明提供的化合物或药物组合物与一种或多种其它治疗剂同时使用时，优选的是含有除本发明提供的化合物或药物组合物之外的所述其它药物的药物组合物。因此，本发明提供的药物组合物包括那些除了本发明提供的化合物或药物组合物之外还含有一种或多种其它活性成分或治疗药物的药物组合物。适当的其它活性药物包括：通过下调心脏的神经激素刺激来延缓心力衰竭的进展并尝试防止心脏重塑的药物（例如，ACE 抑制剂、血管紧张素受体阻断剂（ARB）、阻断剂、醛固酮受体拮抗剂或神经内肽酶抑制剂）；通过刺激心脏收缩性来改善心脏功能的药物（例如正性肌力药诸如肾上腺素能激动剂多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制剂米力农）；及降低心脏前负荷的药物（例如利尿剂诸如呋塞米）或降低心脏后负荷的药物（任何类别的血管舒张剂，包括但不限于钙通道阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂或平滑肌肌球蛋白调节剂）。本发明提供的化合物与第二活性成分的重量比是可变化的且将取决于每种成分的有效剂量。一般来说，将使用每种成分的有效剂量。

### **本发明化合物和药物组合物的用途**

本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐和药物组合物可用于制备用于预防、治疗或减轻哺乳动物，包括人类的心脏疾病的药品，也可以用于制备用于抑制肌球蛋白的药品。

具体而言，本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药物组合物中化合物的量可以有效地可探测地选择性地抑制肌球蛋白，特别是心肌肌球蛋白。本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药物组合物可以作为治疗人类心力衰竭和心肌病，特别是肥厚型心肌病和具有与肥厚性心肌病相关的病理生理学特征的心脏疾病的药物。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药物组合物可以应用于，但绝不限于，使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐或所述药物组合物的有效量对患者给药来预防、治疗或减轻肥厚型心肌病和具有与肥厚性心肌病相关的病理生理学特征的心脏疾病。

本发明化合物或其药学上可接受的盐也用于治疗射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛或限制性心肌病。本发明化合物或其药学上可接受的盐也可促进由于容量或压力过度负荷造成的左心室肥大的有益心室重构；例如慢性二尖瓣返流、慢性主动脉瓣狭窄或慢性系统性高血压；所述化合物或其药学上可接受的盐旨在纠正或减轻容量或压力过度负荷的主要原因的疗法（瓣修复/替换、有效的抗高血压疗法）。通过降低左心室充盈压，本发明化合物或其药学上可接受的盐可降低肺水肿和呼吸衰竭的风险；降低或消除功能性二尖瓣返流和/或降低左心房压力可降低突发性或持久性心房纤颤的风险，且其降低了动脉血栓栓塞性并发症包括但不限于脑动脉血栓性中风的伴随性风险；降低或消除动态和/或静态左心室流出道阻塞可减少需要间隔消融治疗（手术或经皮）的可能性及其短期和长期并发症的伴随性风险。本发明化合物或其药学上可接受的盐可降低与 HCM 相关的慢性局部缺血状态的严重性，且由此降低具有可植入的复律器-除颤器（频繁和/或重复的 ICD 放电）的患者中的心脏性猝死（SCD）或其等同疾病的风险和/或降低对于可能有毒的抗心律不齐药物的需求。本发明化合物或其药学上可接受的盐可在降低或消除对于并行药物（具有其伴随的潜在毒性、药物-药物相互作用和/或副作用）的需求方面是有价值的。本发明化合物或其药学上可接受的盐可降低间质性心肌纤维化和/或减缓左心室肥大的进展、阻止或逆转左心室肥大。

本发明的化合物及药物组合物除了对人类治疗有益以外，还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物中的哺乳动物。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此，本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

## 一般合成步骤

为描述本发明，以下列出了实施例。但需要理解，本发明不限于这些实施例，只是提供实践本发明的方法。

一般地，本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到，除非有进一步的说明，其中取代基的定义如式 (I) 或式 (II) 所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

所属领域的专业人员将认识到：本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物，且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如，根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成，如适当的保护干扰基团，通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的，或将反应条件做一些常规的修改。另外，本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

下面所描述的实施例，除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company，使用时都没有经过进一步纯化，除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂，广东光华化学试剂厂，广州化学试剂厂，天津好寓宇化学品有限公司，天津市福晨化学试剂厂，武汉鑫华远科技发展有限公司，青岛腾龙化学试剂有限公司，和青岛海洋化工厂购买得到。

无水四氢呋喃，二氧六环，甲苯，乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯，石油醚，正己烷，*N,N*-二甲基乙酰胺和 *N,N*-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管（除非其他方面表明），反应瓶都塞上合适的橡皮塞，底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

色谱柱是使用硅胶柱。硅胶（300-400目）购于青岛海洋化工厂。

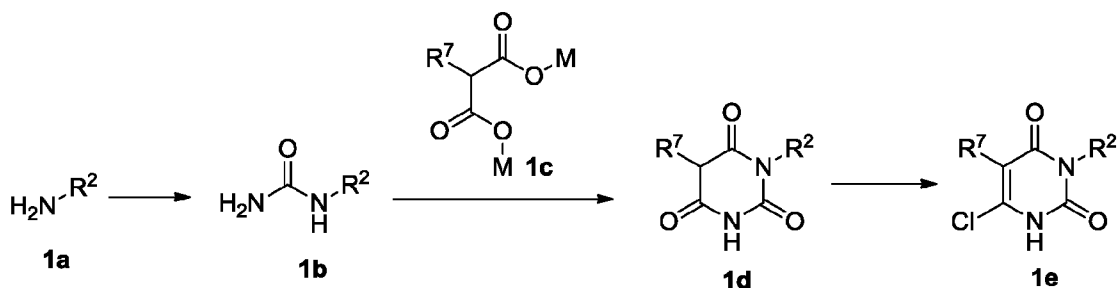
$^1\text{H}$  NMR 谱使用 Bruker 400 MHz 或 600 MHz 核磁共振谱仪记录。 $^1\text{H}$  NMR 谱以  $\text{CDCl}_3$ 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 $\text{CD}_3\text{OD}$  或丙酮- $d_6$  为溶剂（以 ppm 为单位），用 TMS (0 ppm) 或氯仿 (7.26 ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s (singlet, 单峰)、d (doublet, 双峰)、t (triplet, 三重峰)、m (multiplet, 多重峰)、br (broadened, 宽峰)、brs (broadened singlet, 宽的单峰)、dd (doublet of doublets, 双二重峰)、dt (doublet of triplets, 双三重峰)。偶合常数  $J$ , 用赫兹 (Hz) 表示。

下面简写词的使用贯穿本发明：

PPTS	对甲苯磺酸吡啶盐	$\text{DMSO}-d_6$	氘代二甲基亚砜
PE	石油醚	mmol、mM	毫摩尔
EA	乙酸乙酯	$\mu\text{M}$	微摩尔
TLC	薄层色谱	mg	毫克
Rt	保留时间	g	克
$\text{CDCl}_3$	氘代氯仿	kg	千克
DMSO	二甲基亚砜	mL、ml	毫升

下列合成方案描述了制备本发明公开化合物的步骤，除非另外说明，其中各  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  具有本发明所述的定义，M 为  $\text{C}_{1-4}$  烷基。

#### 合成方案 1



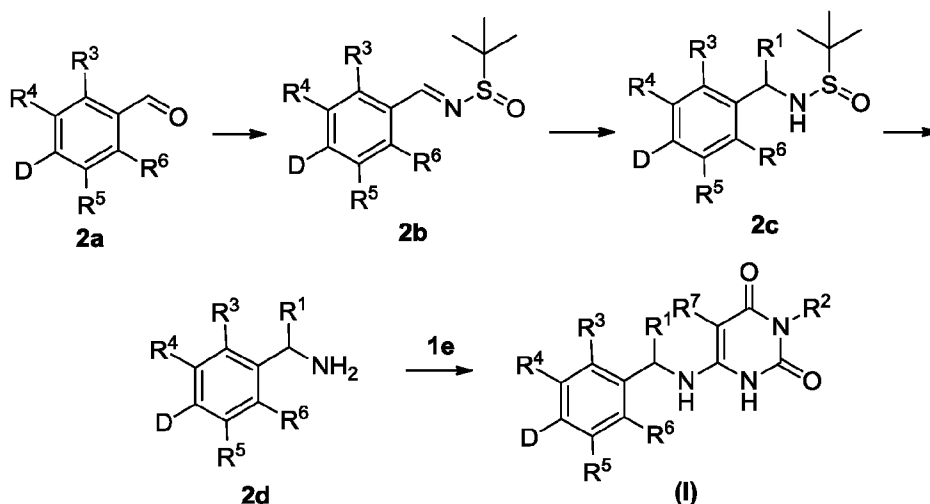
中间体化合物 1e 可以通过**合成方案 1**所描述的方法制备得到，具体合成过程如下：

化合物 1b 可通过化合物 1a 在溶剂中与异氰酸酯反应得到。在反应中，所用的溶剂包括但不限于二氯甲烷等。

化合物 1d 可通过化合物 1b 在醇中与不同  $\text{R}^7$  取代的丙二酸酯 1c 和碱（包括但不限于甲醇钠）存在的条件下关环得到。在反应中，所用的醇包括但不限于甲醇。

化合物 1e 可通过化合物 1d 在相转移催化剂（包括但不限于三乙基苄基氯化胺等）存在下与三氯氧磷反应得到。

#### 合成方案 2



化合物 (I) 可以通过**合成方案 2** 所描述的方法制备得到, 其具体合成过程如下:

化合物 2b 可通过化合物 2a 在溶剂中与 2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺和铜盐(包括但不限于无水硫酸铜等) 反应得到。在反应中, 所用的溶剂包括但不限于二氯甲烷等。

化合物 2c 可通过化合物 2b 与不同  $R^1$  取代的格式试剂进行加成反应得到。在反应中, 所用的溶剂包括但不限于四氢呋喃等。

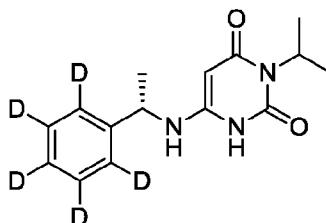
化合物 2d 可通过化合物 2c 在氯化氢的有机溶液 (包括但不限于 1,4-二氧六环溶液等) 中搅拌得到。在反应中, 所用的溶剂包括但不限于甲醇等。

化合物 (I) 可通过化合物 2d 与化合物 1e 在溶剂中进行取代反应得到。在反应中, 所用的溶剂包括但不限于 1,4-二氧六环等。

以下结合实施例对本发明提供的化合物、药物组合物及其应用进行进一步说明。

## 实施例

### 实施例 1 (S)-3-异丙基-6-((1-(苯基- $d_5$ )乙基)氨基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



第一步: (R)-2-甲基-N-((苯基- $d_5$ )亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺

氮气保护下, 于(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.91 g, 40.48 mmol)、PPTS (339.12 mg, 1.35 mmol) 和硫酸镁 (16.24 g, 134.95 mmol) 的二氯甲烷 (200 mL) 混合体系中加入苯甲醛-2,3,4,5,6- $d_5$  (3 g, 26.99 mmol), 室温搅拌过夜, TLC 监测反应完毕, 过滤除去不溶物, 滤饼用二氯甲烷洗涤 (50 mL), 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 20/1), 得到淡黄色固体标题化合物 3 g, 收率 51.8%。

第二步: (R)-2-甲基-N-((S)-1-(苯基- $d_5$ )乙基)丙烷-2-亚磺酰胺

氮气保护下, 将(R)-2-甲基-N-((苯基- $d_5$ )亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺 (3 g, 14 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (50 mL) 中, 所得反应液降至  $-50^\circ\text{C}$ , 缓慢滴入甲基溴化镁 (28 mL, 28 mmol, 1 M) 溶液, 滴毕, 缓慢升至室温继续搅拌过夜。反应液用冰浴冷却, 缓慢滴入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 分液, 水相再用乙酸乙酯萃取 (50 mL  $\times$  2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 2/1), 得到黄色油状标题化合物 1.4 g, 收率 43.4%。

第三步: (S)-1-(苯基-*d*5)乙烷-1-胺盐酸盐

于(R)-2-甲基-N-((S)-1-(苯基-*d*5)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺 (1.4 g, 6.08 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (3.04 mL, 12.16 mmol), 室温搅拌 1 小时, 减压除去大部分溶剂, 残留物用甲醇 (3 mL) 溶解, 然后加入乙醚 (100 mL), 所得体系继续搅拌过夜, 析出大量白色固体, 过滤, 滤饼用乙醚 (20 mL) 洗涤, 减压干燥, 得到白色固体标题化合物 800 mg, 收率 81%。

第四步: (S)-3-异丙基-6-((1-(苯基-*d*5)乙基)氨基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

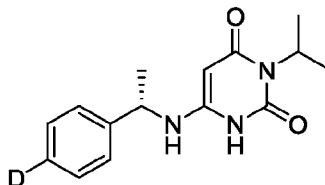
将(S)-1-(苯基-*d*5)乙烷-1-胺盐酸盐 (388.1 mg, 2.39 mmol) 中加入 20 mL 氢氧化钠溶液(1 M) 并搅拌 30 min, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物加入 6-氯-3-异丙基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 (300 mg, 1.59 mmol) (参考 CN105473576A, 化合物 1.3 的合成路线) 和 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中, 反应体系升温至 100 °C 下搅拌过夜。停止反应, 反应体系自然降至室温后, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 1/1), 得到白色固体标题化合物 48 mg, 收率 10.8%。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 279.2 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.80 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.96 – 4.84 (m, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

EE 值为 96.3%, 检测条件: 手性色谱柱 Chiralpak IC、250 mm × 4.6 mm × 5 μm, 洗脱剂为 13%乙醇和 87%正己烷的混合溶液, 流速 1.0 mL/min, Rt = 8.807 min, 266 nm。

#### 实施例 2 (S)-3-异丙基-6-((1-(苯基-4-*d*)乙基)氨基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



第一步: (R)-2-甲基-N-((苯基-4-*d*)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺

氮气保护下, 将苯甲醛-4-*d* (0.7 g, 6.53 mmol), (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.58 g, 13.07 mmol) 和无水硫酸铜 (3.13 g, 19.60 mmol) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液室温搅拌过夜, 硅藻土过滤除去不溶物, 滤饼用二氯甲烷洗涤 (50 mL), 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 20/1), 得到淡黄色固体标题化合物 0.8 g, 收率 58.4%。

第二步: (R)-2-甲基-N-((S)-1-(苯基-4-*d*)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺

氮气保护下, 将(R)-2-甲基-N-((苯基-4-*d*)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺 (0.8 g, 3.8 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 所得反应液降至 -60 °C, 缓慢滴入甲基溴化镁 (7.6 mL, 7.6 mmol, 1M) 溶液, 滴毕, 缓慢升至室温继续搅拌过夜。反应液用冰浴冷却, 缓慢滴入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 分液, 水相再用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 2/1), 得到白色固体标题化合物 0.8 g, 收率 92.9%。

第三步: (S)-1-(苯基-4-*d*)乙基-1-胺盐酸盐

于(R)-2-甲基-N-((S)-1-(苯基-4-*d*)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺 (0.8 g, 3.5 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (1.9 mL, 7.6 mmol), 室温搅拌 1 小时, 减压除去大部分溶剂, 残留物用甲醇 (1 mL) 溶解, 然后加入乙醚 (50 mL), 所得体系继续搅拌过夜, 析出大量白色固体, 过滤, 滤饼用乙醚 (20 mL) 洗涤, 减压干燥, 得到白色固体标题化合物 500 mg, 收率 90%。

第四步: (S)-3-异丙基-6-((1-(苯基-4-*d*)乙基)氨基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

将(S)-1-(苯基-4-*d*)乙基-1-胺盐酸盐 (403.7 mg, 2.54 mmol) 中加入 20 mL 氢氧化钠溶液(1 M) 并搅拌 30 min, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物加入 6-氯-3-异丙基

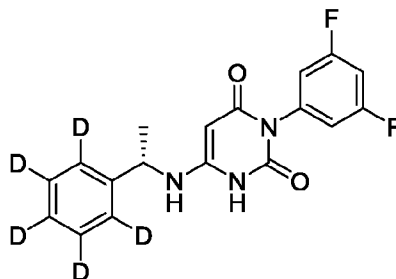


嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 (400 mg, 2.12 mmol) 和 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中, 反应体系升温至 100 °C 下搅拌过夜。停止反应, 反应体系自然降至室温后, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 1/1), 得到淡黄色固体标题化合物 81 mg, 收率 13.9 %。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 275.3 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.79 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 4H), 6.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.97 – 4.84 (m, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

### 实施例 3 (S)-3-(3,5-二氟苯基)-6-((1-(苯基-*d*<sub>5</sub>)乙基)氨基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



第一步: 1-(3,5-二氟苯基)脲

室温下于 3,5-二氟苯胺 (5g, 38.73 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中缓慢滴入异氰酸三甲基硅酯 (4.45 g, 38.73 mmol), 所得反应液室温搅拌过夜。反应液降温至 0°C, 缓慢滴入甲醇 (40 mL) 淬灭反应, 所得反应液升至室温后继续搅拌 1 小时, 减压浓缩, 所得残留物用甲醇/乙醚室温搅拌过夜, 过滤, 得黄色固体标题化合物 3.2g, 收率 48 %。

第二步: 1-(3,5-二氟苯基)嘧啶-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-三酮

室温下, 于 1-(3,5-二氟苯基)脲 (2.3 g, 13.36 mmol) 的甲醇 (40 mL) 溶液中加入甲醇钠的甲醇溶液 (8.02 mL, 40.08 mmol) 和丙酸二甲酯 (1.77 g, 13.36 mmol), 所得反应液升温至 65°C 搅拌过夜, 自然冷却至室温后, 加水淬灭反应, 所得反应液减压出去大部分甲醇, 水相用 1M 的盐酸调节至酸性 (pH=2), 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 2/1), 得到白色固体标题化合物 1.2 g, 收率 37.4 %。

第三步: 6-氯-3-(3,5-二氟苯基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

于 1-(3,5-二氟苯基)嘧啶-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-三酮 (1.2g, 5 mmol) 和三乙基苄基氯化铵 (1.1 g, 5 mmol) 中加入三氯氧磷 (10 mL), 所得反应液于 50°C 反应 3 小时, 然后减压浓缩, 残留物倒入冰水中, 剧烈搅拌 30 分钟后, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 2/1), 得到白色固体标题化合物 700 mg, 收率 54.2 %。

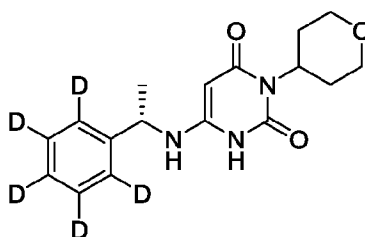
第四步: (S)-3-(3,5-二氟苯基)-6-((1-(苯基-*d*<sub>5</sub>)乙基)氨基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

将(S)-1-(苯基-*d*<sub>5</sub>)乙烷-1-胺盐酸盐 (301.93 mg, 1.86 mmol) 中加入 20 mL 氢氧化钠溶液(1 M) 并搅拌 30 min, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物加入 6-氯-3-(3,5-二氟苯基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 (400 mg, 1.55 mmol) 和 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中, 反应体系升温至 100 °C 下搅拌过夜。停止反应, 反应体系自然降至室温后, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 1/1), 得到白色固体标题化合物 50 mg, 收率 9.3 %。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 349.2 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.28 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 1.45(d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

### 实施例 4 (S)-6-((1-(苯基-*d*<sub>5</sub>)乙基)氨基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

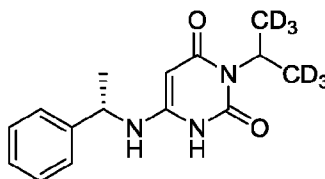


将(S)-1-(苯基-d5)乙烷-1-胺盐酸盐 (338.53 mg, 2.08 mmol) 中加入 20 mL 氢氧化钠溶液(1 M) 并搅拌 30 min, 乙酸乙酯 (30 mL× 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物加入 6-氯-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (400 mg, 1.73 mmol) (参考 CN105473576A, 化合物 9.3 的合成路线) 和 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中, 反应体系升温至 100 °C 下搅拌过夜。停止反应, 反应体系自然降至室温后, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 1/1), 得到白色固体标题化合物 70 mg, 收率 12.6 %。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 321.2 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.83-4.69 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.97-3.80 (m, 2H), 3.28(t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.59-2.51(m, 2H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 11.6 Hz, 2H)。

#### 实施例 5 (S)-6-((1-苯基乙基)氨基)-3-(丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



第一步: 1-(丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)脲

氮气保护下, 于丙烷-1,1,1,3,3,3-d6-2-胺盐酸盐 (1g, 9.84 mmol) 和三乙胺(1.37 mL, 9.84 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中缓慢滴入异氰酸三甲基硅酯 (1.25 g, 10.83 mmol), 所得反应液室温搅拌过夜。反应液降温至 0°C, 缓慢滴入甲醇 (10 mL) 淬灭反应, 所得反应液升至室温后继续搅拌 1 小时, 减压浓缩, 所得残留物用甲醇/乙醚 (1:40) 打浆, 过滤, 得白色固体标题化合物 1 g, 收率 94.4 %。

第二步: 1-(丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮

室温下, 于 1-(丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)脲 (1 g, 9.24 mmol) 的甲醇 (30 mL) 溶液中加入甲醇钠的甲醇溶液 (4.62 mL, 23.11 mmol) 和丙二酸二甲酯 (1.28 g, 9.71 mmol), 所得反应液升温至 65°C 搅拌过夜, 自然冷却至室温后, 加水淬灭反应, 所得反应液减压出去大部分甲醇, 水相用 1M 的盐酸调节至酸性 (pH=2), 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到白色固体标题化合物 1.0 g, 收率 61.3 %。

第三步: 6-氯-3-(丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

于 1-(丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮 (1.0 g, 5.68 mmol) 和三乙基苄基氯化铵(1.29 g, 5.68 mmol)中加入三氯氧磷 (10 mL), 所得反应液于 50°C 反应 3 小时, 然后减压浓缩, 残留物倒入冰水中, 剧烈搅拌 30 分钟后, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 2/1), 得到淡黄色固体标题化合物 300 mg, 收率 27.3 %。

第四步: (S)-6-((1-苯基乙基)氨基)-3-(丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

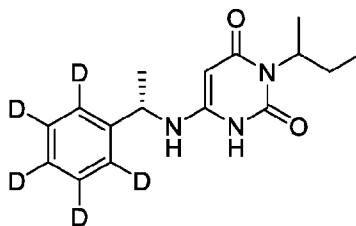
(S)-1-苯基乙烷-1-胺(373.55mg, 3.08 mmol) 与 6-氯-3-(丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (300 mg, 1.54 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中, 反应体系升温至 100 °C 下搅拌过夜。停止反应,

反应体系自然降至室温后，减压浓缩，所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 1/1)，得到白色固体标题化合物 45 mg，收率 10.4 %。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 280.2 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.78 (s, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 4H), 7.26 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H) 4.55-4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

#### 实施例 6 3-(仲丁基)-6-(((*S*)-1-(苯基-*d*<sub>5</sub>)乙基)氨基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



第一步：1-(仲丁基)脲

室温下于丁基-2-胺 (5 g, 68.36 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中缓慢滴入异氰酸三甲基硅酯 (9.25 g, 68.36 mmol)，所得反应液室温搅拌过夜。反应液降温至 0°C，缓慢滴入甲醇 (40 mL) 淬灭反应，所得反应液升至室温后继续搅拌 1 小时，减压浓缩，所得残留物用甲醇/乙醚室温搅拌过夜，过滤，得白色固体标题化合物 5.5 g，收率 69.2 %。

第二步：1-(仲丁基)嘧啶-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-三酮

室温下，于 1-(仲丁基)脲 (5.5 g, 47.35 mmol) 的甲醇 (40 mL) 溶液中加入甲醇钠的甲醇溶液 (28.41 mL, 142.04 mmol) 和丙二酸二甲酯 (5.41 mL, 47.35 mmol)，所得反应液升温至 65°C 搅拌过夜，自然冷却至室温后，加水淬灭反应，所得反应液减压出去大部分甲醇，水相用 1M 的盐酸调节至酸性 (pH=2)，乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到黄色固体标题化合物粗品 8.4 g，收率 96.3 %，直接投入下一步。

第三步：3-(仲丁基)-6-氯嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

于 1-(仲丁基)嘧啶-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-三酮 (8.4 g, 45.6 mmol) 和三乙基苄基氯化铵 (14.54 g, 63.85 mmol) 中加入三氯氧磷 (50 mL)，所得反应液于 50°C 反应 3 小时，然后减压浓缩，残留物倒入冰水中，剧烈搅拌 30 分钟后，乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 2/1)，得到白色固体标题化合物 2.8 g，收率 30.3 %。

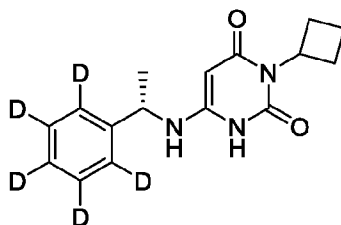
第四步：3-(仲丁基)-6-(((*S*)-1-(苯基-*d*<sub>5</sub>)乙基)氨基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

将(*S*)-1-(苯基-*d*<sub>5</sub>)乙烷-1-胺盐酸盐 (361.25 mg, 2.22 mmol) 中加入 20 mL 氢氧化钠溶液(1 M) 并搅拌 30 min，乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残留物加入 3-(仲丁基)-6-氯嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 (300 mg, 1.48 mmol) 和 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中，反应体系升温至 100 °C 下搅拌过夜。停止反应，反应体系自然降至室温后，减压浓缩，所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 1/1)，得到淡黄色固体标题化合物 77 mg，收率 17.78 %。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 293.2 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.79 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.75 – 0.65 (m, 3H)。

#### 实施例 7 (*S*)-3-环丁基-6-(((1-(苯基-*d*<sub>5</sub>)乙基)氨基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



#### 第一步：1-环丁基脲

室温下将环丁胺 (5 g, 70.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 缓慢滴入异氰酸三甲基硅酯 (9.52 g, 70.3 mmol), 所得反应液室温搅拌过夜。反应液降温至 0°C, 缓慢滴入甲醇 (40 mL) 淬灭反应, 所得反应液升至室温后继续搅拌 1 小时, 减压浓缩, 所得残留物用甲醇/乙醚室温搅拌过夜, 过滤, 得白色固体标题化合物 6.5 g, 收率 81 %。

#### 第二步：1-(环丁基)嘧啶-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-三酮

室温下, 于 1-环丁基脲 (6.5 g, 56.94 mmol) 的甲醇 (40 mL) 溶液中加入甲醇钠的甲醇溶液 (28.47 mL, 142.36 mmol) 和丙二酸二甲酯 (6.83 mL, 59.79 mmol), 所得反应液升温至 65°C 搅拌过夜, 自然冷却至室温后, 加水淬灭反应, 所得反应液减压出去大部分甲醇, 水相用 1M 的盐酸调节至酸性 (pH=2), 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到黄色固体标题化合物粗品 10 g, 收率 96 %, 直接投入下一步。

#### 第三步：6-氯-3-环丁基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

于 1-环丁基嘧啶-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-三酮 (10 g, 54.89 mmol) 和三乙基苄基氯化铵 (17.5 g, 76.84 mmol) 中加入三氯氧磷 (50 mL), 所得反应液于 50°C 反应 3 小时, 然后减压浓缩, 残留物倒入冰水中, 剧烈搅拌 30 分钟后, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 2/1), 得到黄色固体标题化合物 0.8 g, 收率 7.2 %。

#### 第四步：(S)-3-环丁基-6-((1-(苯基-*d*<sub>5</sub>)乙基)氨基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

将 (S)-1-(苯基-*d*<sub>5</sub>)乙烷-1-胺盐酸盐 (300 mg, 1.84 mmol) 中加入 20 mL 氢氧化钠溶液 (1 M) 并搅拌 30 min, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物加入 6-氯-3-环丁基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 (444 mg, 2.21 mmol) 和 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中, 反应体系升温至 100°C 下搅拌过夜。停止反应, 反应体系自然降至室温后, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱色谱纯化 (PE/EA (v/v) = 1/1), 得到淡黄色固体标题化合物 66 mg, 收率 12.3 %。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 291.2 [M+1]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.87 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.17 – 5.03 (m, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

### 生物试验

#### 实施例 A：肌球蛋白抑制测定

##### 试验方法及步骤

牛心肌肌球蛋白具有 ATP 酶活性, 在发生反应过程中, 会消耗 ATP 产生二磷酸腺苷 (ADP) 并且释放出游离的磷离子。磷离子存在条件下, 嘌呤核苷酸磷酸化酶 (PNP) 将 2-氨基-6-巯基-7-甲基嘌呤核苷 (MESG) 催化成 2-氨基-6-巯基-7-甲基嘌呤, 并且能够在 355 nm 检测吸光度变化。

在室温条件下, 配制牛心肌肌球蛋白反应体系 (0.0075 mg/mL 牛心肌肌球蛋白, 0.25 mg/mL 牛心肌细肌丝复合体, 0.6 μM ATP, 1X 2-氨基-6-巯基-7-甲基嘌呤核苷, 1X 嘌呤核苷酸磷酸化酶)。待测化合物与上述牛肌球蛋白反应混合液, 室温孵育 30 分钟。30 分钟后, 加入 120 μM CaCl<sub>2</sub> 起始反应 使用 EnSpire

(OD355 nM, 25 °C) 进行检测, 每间隔 30 秒读取一次, 共 40 分钟。使用 Prism program (GraphPad) 进行数据分析。

将本发明化合物按照上述方法进行测试, 实验结果如表 1 所示。

表 1 本发明化合物对肌球蛋白抑制活性

化合物	2.5 uM (抑制率)	0.5 uM (抑制率)
实施例 1	48%	9%

结论: 本发明化合物对牛心肌肌球蛋白的抑制率较高, 表明本发明化合物可以有效的抑制肌球蛋白。

## 实施例 B 药代动力学测试

### 1. 试验方法

实验动物: 健康成年雄性 SD 大鼠 (购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司) 4 只, 分成两组, 一组 1 只, 进行静脉静注给药, 一组 3 只, 进行经口灌胃给药。

药物配置: 称取一定量的本发明化合物或 MYK461, 加入 10% DMSO, 10% Kolliphor HS15 和 80% saline 配置成目标浓度的化合物溶液。

给药与样品采集: 动物给药前禁食 12 h, 给药后 3 h 进食, 分别通过 SD 大鼠后肢脚静脉静注给药 (IV, 1 mg/kg) 和经口灌胃给药 (PO, 5 mg/kg)。然后分别在时间点 0、0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24 h 在大鼠尾静脉采血, 采血量约 200-400  $\mu$ L/时间点。每个时间点采集全血后, 置 K<sub>2</sub>EDTA 抗凝试管中, 放于加冰袋的保温箱中保存。所有样品在 15 min 内, 于 4600 r/min, 4°C, 离心 5 min, 分离得到血浆, 使用 LC/MS/MS 法测定不同化合物给药后大鼠血浆中的浓度, 根据药物浓度-时间曲线计算药动学参数。

本发明化合物的药代动力学性质通过以上试验测试。试验结果显示, 本发明化合物经静脉注射给药或口服给药后在大鼠体内均表现出优良的药代动力学特征, 即本发明化合物具有优良的药代动力学性质, 具体地, 经静脉注射给药后大鼠体内的药代动力学参数见表 2。

### 2. 试验结果

表 2 本发明化合物的药代动力学活性

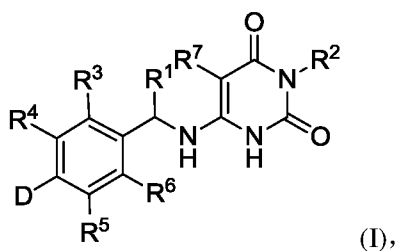
编号	给药途径	剂量 (mg/kg)	AUC <sub>INF</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml)	Cl (ml/min/kg)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	MRT <sub>INF</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (l/kg)
MYK461	iv	1	3090	2420	5.39	393	15.1	11.6	0.083	4.87
实施例 1	iv	1	6830	3670	2.44	883	31.1	22.6	0.083	4.56
实施例 2	iv	1	4670	3290	3.57	643	18.8	13.9	0.083	4.03
实施例 5	iv	1	5690	4450	2.93	982	14.8	11.3	0.083	2.6

结论: 由表 2 可见, 与 MYK461 相比, 本发明化合物通过静脉给药后大鼠体内 C<sub>max</sub>、AUC<sub>INF</sub> 及 AUC<sub>last</sub> 水平更高, 清除率 Cl 更低, 半衰期 T<sub>1/2</sub> 更长, 具有优良的药代动力学特征。

在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一实施方案”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例、实施方案或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例、实施方案或示例中。在本说明书中, 对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例、实施方案或示例。而且, 描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例、实施方案或示例中以合适的方式结合。此外, 在不相互矛盾的情况下, 本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例、实施方案或示例以及不同实施例、实施方案或示例的特征进行结合和组合。

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、替换和变形。

1. 一种化合物，其为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



其中：

$R^1$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 个原子组成的杂芳基；其中，所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和 5-10 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^x$  所取代；

$R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 个原子组成的杂芳基；其中，所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和 5-10 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^y$  所取代；

各  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、SH、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^h$ 、 $-S(=O)_2R^g$ 、 $-C(=O)NR^iR^j$ 、 $-S(=O)_2NR^iR^j$ 、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 个原子组成的杂芳基；其中，OH、NH<sub>2</sub>、SH、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和 5-10 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^z$  所取代；

$R^7$  为 H、D、F、Cl、Br、I、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；

各  $R^x$ 、 $R^y$  和  $R^z$  独立地为 D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、SH、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷氨基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基、5-10 个原子组成的杂芳基、 $-(CR^aR^b)_nR^0$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$  或  $-S(=O)_2NR^eR^f$ ；

各  $R^a$  和  $R^b$  独立地为 H、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；

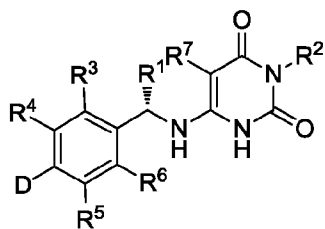
各  $R^0$  独立地为  $C_{3-8}$  环烷基、3-8 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 个原子组成的杂芳基；

各  $R^c$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^h$ 、 $R^i$  和  $R^j$  独立地为 H、D、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 个原子组成的杂芳基；或者， $R^e$ 、 $R^f$  和与它们相连的氮原子一起形成 3-8 个原子组成的杂环基或 5-10 个原子组成的杂芳基；

各  $R^d$  和  $R^g$  独立地为 H、OH、NH<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  烷氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 个原子组成的杂芳基；

各  $n$  独立地为 1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其为式 (II) 所示的化合物或式 (II) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



(II)。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中,  $R^1$  为  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个原子组成的杂芳基; 其中, 所述  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^x$  所取代;

各  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、OH、 $NH_2$ 、SH、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氨基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^h$ 、 $-S(=O)_2R^g$ 、 $-C(=O)NR^iR^j$ 、 $-S(=O)_2NR^iR^j$ 、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基; 其中, OH、 $NH_2$ 、SH、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氨基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^z$  所取代;

$R^7$  为 H、D、F、Cl、Br、I、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  卤代烷基。

4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的化合物, 其中,  $R^2$  为  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个原子组成的杂芳基; 其中, 所述  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^y$  所取代。

5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物, 其中,  $R^1$  为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基; 其中, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^x$  所取代;

各  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、OH、 $NH_2$ 、SH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^h$ 、 $-S(=O)_2R^g$ 、 $-C(=O)NR^iR^j$ 、 $-S(=O)_2NR^iR^j$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基; 其中, OH、 $NH_2$ 、SH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^z$  所取代;

$R^7$  为 H、D、F、Cl 或 Br。

6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的化合物, 其中,  $R^2$  为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、1-

甲基丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；其中，所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个  $R^y$  所取代。

7. 根据权利要求 1-6 任意一项所述的化合物，其中，各  $R^x$ 、 $R^y$  和  $R^z$  独立地为 D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、-SH、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氨基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基、5-6 个原子组成的杂芳基、 $-(CR^aR^b)_nR^0$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$  或  $-S(=O)_2NR^eR^f$ ；

各  $R^a$  和  $R^b$  独立地为 H、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 卤代烷基；

各  $R^0$  独立地为 C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个原子组成的杂芳基；

各  $R^c$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^h$ 、 $R^i$  和  $R^j$  独立地为 H、D、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个原子组成的杂芳基；或者， $R^e$ 、 $R^f$  和与它们相连的氮原子一起形成 3-6 个原子组成的杂环基或 5-6 个原子组成的杂芳基；

各  $R^d$  和  $R^g$  独立地为 H、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氨基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个原子组成的杂芳基；

各 n 独立地为 1、2、3 或 4。

8. 根据权利要求 1-7 任意一项所述的化合物，其中，各  $R^x$ 、 $R^y$  和  $R^z$  独立地为 D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、-SH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、二氟甲基、甲氨基、二甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基、 $-(CR^aR^b)_nR^0$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$  或  $-S(=O)_2NR^eR^f$ ；

各  $R^a$  和  $R^b$  独立地为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基或三氟甲基；

各  $R^0$  独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；

各  $R^c$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^h$ 、 $R^i$  和  $R^j$  独立地为 H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、二氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；或者， $R^e$ 、 $R^f$  和与它们相连的氮原子一起形成 3-6 个原子组成的杂环基或 5-6 个原子组成的杂芳基；

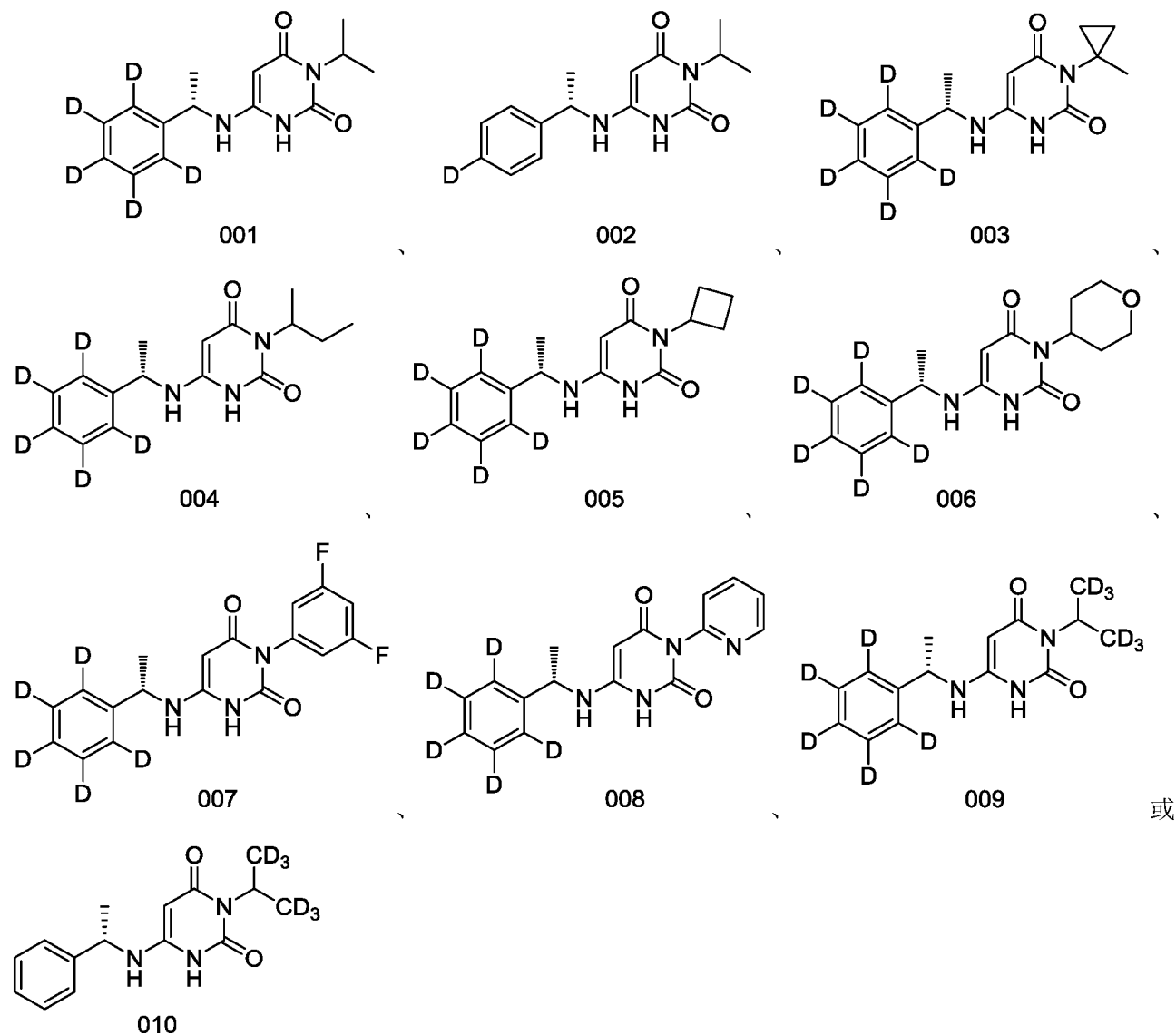
各  $R^d$  和  $R^g$  独立地为 H、OH、NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、二氟甲基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗



啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡唑基、噁吩基、噁唑基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；

各 n 独立地为 1、2、3 或 4。

9. 一种化合物，其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药：



10. 一种药物组合物，包含权利要求 1-9 任意一项所述的化合物，和药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

11. 权利要求 1-9 任意一项所述的化合物或权利要求 10 所述的药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述药物用于预防、治疗或减轻肥厚性心肌病或具有与肥厚性心肌病相关的病理生理学特征的疾病。

12. 权利要求 1-9 任意一项所述的化合物或权利要求 10 所述的药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述药物用于预防、治疗或减轻射血分数保留的舒张性心力衰竭、缺血性心脏病、心绞痛或限制性心肌病。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2020/072904**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 239/545(2006.01)i; C07D 239/553(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 405/04(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; A61K 31/513(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 239, C07D 403, C07D 401, C07D 405, C07D 413, A61K 31, A61P 9		
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) CNABS, CNKI, SIPOABS, DWPI, STN(CAPLUS, REGISTRY): 苯基, 氨基, 嘧啶, 二酮, 氮, 肥厚性, 心脏病, phenyl, amino, pyrimidine, dione, deuterium, hypertrophic, cardiomyopathy, search for the structure of general formula compound (I) in claim 1		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105473576 A (MYOKARDIA, INC) 06 April 2016 (2016-04-06) claims 1, 19-20, description, embodiment 1, and table 2	1-12
A	WO 2004014868 A2 (WARNER LAMBERT CO. et al.) 19 February 2004 (2004-02-19) entire document	1-12
A	EP 0369627 B1 (MITK MITSUI TOATSU CHEM INC) 21 December 1994 (1994-12-21) entire document	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "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 <b>23 March 2020</b>		Date of mailing of the international search report <b>21 April 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer
Facsimile No. <b>(86-10)62019451</b>		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/072904**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105473576	A	06 April 2016	KR	20160026997	A	09 March 2016
				US	2018311242	A1	01 November 2018
				US	2014378464	A1	25 December 2014
				CL	2015003689	A1	14 October 2016
				SG	10201803459	T	30 May 2018
				EA	201690066	A1	31 May 2016
				SG	11201510163	T	28 January 2016
				JP	2016522263	A	28 July 2016
				HK	1223930	A1	11 August 2017
				BR	112015031864	A2	25 July 2017
				MX	2015017865	A	06 September 2016
				US	9585883	B2	07 March 2017
				UA	117929	C2	25 October 2018
				EP	3010910	B1	05 February 2020
				EA	201891009	A1	28 September 2018
				IL	243222	D0	29 February 2016
				CR	20160032	A	01 April 2016
				CN	109384729	A	26 February 2019
				CN	105473576	B	30 October 2018
				AU	2014281408	B2	16 August 2018
				TN	2015000553	A1	06 April 2017
				AU	2018264088	A1	06 December 2018
				CA	2915967	A1	24 December 2014
				EA	030846	B1	31 October 2018
				WO	2014205223	A1	24 December 2014
				JP	6603213	B2	06 November 2019
				US	2016030428	A1	04 February 2016
				PE	20160208	A1	04 May 2016
				AU	2014281408	A1	21 January 2016
				PH	12015502794	A1	21 March 2016
				PE	02082016	A1	04 May 2016
				EP	3010910	A1	27 April 2016
				GT	201500348	A	20 December 2018
				US	2017281626	A1	05 October 2017
				DO	P2015000300	A	15 March 2016
				US	9181200	B2	10 November 2015
WO	2004014868	A2	19 February 2004	US	2004053952	A1	18 March 2004
				WO	2004014868	A3	03 June 2004
				JP	2006500351	A	05 January 2006
				EP	1553949	A2	20 July 2005
				DE	60313350	D1	31 May 2007
				AU	2003250471	A8	25 February 2004
				MX	PA05001783	A	25 April 2005
				WO	2004014868	A8	29 July 2004
				EP	1553949	B1	18 April 2007
				US	7160893	B2	09 January 2007
				CA	2497656	A1	19 February 2004
				AU	2003250471	A1	25 February 2004
				ES	2283851	T3	01 November 2007
				DE	60313350	T2	03 January 2008

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/072904**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				BR	0313385	A	14 June 2005
				AT	359791	T	15 May 2007
EP	0369627	B1	21 December 1994	NO	174711	B	14 March 1994
				NO	894299	D0	27 October 1989
				EP	0369627	A3	12 December 1990
				AT	115952	T	15 January 1995
				US	5008267	A	16 April 1991
				EP	0369627	A2	23 May 1990
				FI	95245	C	10 January 1996
				DE	68920125	T2	03 August 1995
				FI	95245	B	29 September 1995
				FI	895121	A0	27 October 1989
				AU	613805	B2	08 August 1991
				HU	T52764	A	28 August 1990
				AU	4386989	A	31 May 1990
				KR	920002307	B1	21 March 1992
				HU	210780	B	28 July 1995
				HU	895468	D0	28 January 1990
				DK	535789	A	30 April 1990
				DE	68920125	D1	02 February 1995
				ES	2066000	T3	01 March 1995
				NO	894299	L	30 April 1990
				DK	535789	D0	27 October 1989
				NZ	231165	A	25 February 1992
				NO	894299	A	30 April 1990
				KR	900006300	A	07 May 1990
				NO	174711	C	22 June 1994
				DK	170203	B1	12 June 1995

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 239/545(2006.01)i; C07D 239/553(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 405/04(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; A61K 31/513(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i</p> <p>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</p>														
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 239, C07D 403, C07D 401, C07D 405, C07D 413, A61K 31, A61P 9</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS, CNKI, SIPOABS, DWPI, STN (CAPLUS, REGISTRY); 苯基, 氨基, 嘧啶, 二酮, 氘, 肥厚性, 心肌病, phenyl, amino, pyrimidine, dione, deuterium, hypertrophic, cardiomyopathy, 对权利要求1中的通式化合物(I)的结构进行了检索</p>														
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 105473576 A (迈奥卡迪亚公司) 2016年 4月 6日 (2016 - 04 - 06) 权利要求1和19-20, 说明书实施例1及表2</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004014868 A2 (WARNER LAMBERT CO等) 2004年 2月 19日 (2004 - 02 - 19) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 0369627 B1 (MITK MITSUI TOATSU CHEM INC) 1994年 12月 21日 (1994 - 12 - 21) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 105473576 A (迈奥卡迪亚公司) 2016年 4月 6日 (2016 - 04 - 06) 权利要求1和19-20, 说明书实施例1及表2	1-12	A	WO 2004014868 A2 (WARNER LAMBERT CO等) 2004年 2月 19日 (2004 - 02 - 19) 全文	1-12	A	EP 0369627 B1 (MITK MITSUI TOATSU CHEM INC) 1994年 12月 21日 (1994 - 12 - 21) 全文	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	CN 105473576 A (迈奥卡迪亚公司) 2016年 4月 6日 (2016 - 04 - 06) 权利要求1和19-20, 说明书实施例1及表2	1-12												
A	WO 2004014868 A2 (WARNER LAMBERT CO等) 2004年 2月 19日 (2004 - 02 - 19) 全文	1-12												
A	EP 0369627 B1 (MITK MITSUI TOATSU CHEM INC) 1994年 12月 21日 (1994 - 12 - 21) 全文	1-12												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 3月 23日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 4月 21日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>张春艳</p> <p>电话号码 62086303</p>												

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/072904

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)
CN	105473576	A	2016年 4月 6日	KR	20160026997	A	2016年 3月 9日
				US	2018311242	A1	2018年 11月 1日
				US	2014378464	A1	2014年 12月 25日
				CL	2015003689	A1	2016年 10月 14日
				SG	10201803459T	A	2018年 5月 30日
				EA	201690066	A1	2016年 5月 31日
				SG	11201510163T	A	2016年 1月 28日
				JP	2016522263	A	2016年 7月 28日
				HK	1223930	A1	2017年 8月 11日
				BR	112015031864	A2	2017年 7月 25日
				MX	2015017865	A	2016年 9月 6日
				US	9585883	B2	2017年 3月 7日
				UA	117929	C2	2018年 10月 25日
				EP	3010910	B1	2020年 2月 5日
				EA	201891009	A1	2018年 9月 28日
				IL	243222	D0	2016年 2月 29日
				CR	20160032	A	2016年 4月 1日
				CN	109384729	A	2019年 2月 26日
				CN	105473576	B	2018年 10月 30日
				AU	2014281408	B2	2018年 8月 16日
				TN	2015000553	A1	2017年 4月 6日
				AU	2018264088	A1	2018年 12月 6日
				CA	2915967	A1	2014年 12月 24日
				EA	030846	B1	2018年 10月 31日
				WO	2014205223	A1	2014年 12月 24日
				JP	6603213	B2	2019年 11月 6日
				US	2016030428	A1	2016年 2月 4日
				PE	20160208	A1	2016年 5月 4日
				AU	2014281408	A1	2016年 1月 21日
				PH	12015502794	A1	2016年 3月 21日
				PE	02082016	A1	2016年 5月 4日
				EP	3010910	A1	2016年 4月 27日
				GT	201500348	A	2018年 12月 20日
				US	2017281626	A1	2017年 10月 5日
				DO	P2015000300	A	2016年 3月 15日
				US	9181200	B2	2015年 11月 10日
WO	2004014868	A2	2004年 2月 19日	US	2004053952	A1	2004年 3月 18日
				WO	2004014868	A3	2004年 6月 3日
				JP	2006500351	A	2006年 1月 5日
				EP	1553949	A2	2005年 7月 20日
				DE	60313350	D1	2007年 5月 31日
				AU	2003250471	A8	2004年 2月 25日
				MX	PA05001783	A	2005年 4月 25日
				WO	2004014868	A8	2004年 7月 29日
				EP	1553949	B1	2007年 4月 18日
				US	7160893	B2	2007年 1月 9日
				CA	2497656	A1	2004年 2月 19日
				AU	2003250471	A1	2004年 2月 25日
				ES	2283851	T3	2007年 11月 1日
				DE	60313350	T2	2008年 1月 3日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/072904

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)
				BR	0313385	A	2005年 6月 14日
				AT	359791	T	2007年 5月 15日
EP	0369627	B1	1994年 12月 21日	NO	174711	B	1994年 3月 14日
				NO	894299	D0	1989年 10月 27日
				EP	0369627	A3	1990年 12月 12日
				AT	115952	T	1995年 1月 15日
				US	5008267	A	1991年 4月 16日
				EP	0369627	A2	1990年 5月 23日
				FI	95245	C	1996年 1月 10日
				DE	68920125	T2	1995年 8月 3日
				FI	95245	B	1995年 9月 29日
				FI	895121	A0	1989年 10月 27日
				AU	613805	B2	1991年 8月 8日
				HU	T52764	A	1990年 8月 28日
				AU	4386989	A	1990年 5月 31日
				KR	920002307	B1	1992年 3月 21日
				HU	210780	B	1995年 7月 28日
				HU	895468	D0	1990年 1月 28日
				DK	535789	A	1990年 4月 30日
				DE	68920125	D1	1995年 2月 2日
				ES	2066000	T3	1995年 3月 1日
				NO	894299	L	1990年 4月 30日
				DK	535789	D0	1989年 10月 27日
				NZ	231165	A	1992年 2月 25日
				NO	894299	A	1990年 4月 30日
				KR	900006300	A	1990年 5月 7日
				NO	174711	C	1994年 6月 22日
				DK	170203	B1	1995年 6月 12日