



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201738221 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 01 日

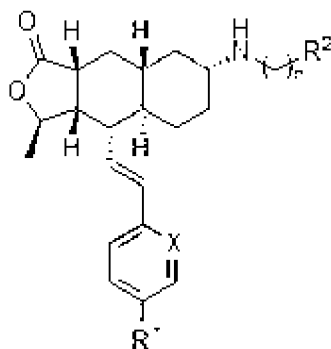
- (21) 申請案號：106113369 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 21 日
- (51) Int. Cl. : *C07D307/91 (2006.01)* *C07D405/10 (2006.01)*
A61K31/343 (2006.01) *A61K31/443 (2006.01)*
A61K45/06 (2006.01) *A61P9/00 (2006.01)*
- (30) 優先權：2016/04/22 中國大陸 201610257993.X
- (71) 申請人：江蘇天士力帝益藥業有限公司 (中國大陸) JIANGSU TASLY DIYI
 PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
 中國大陸
- (72) 發明人：夏 岩 XIA, YAN (US)；韓民 (CN)；李偉 (CN)；褚揚 (CN)；白貴榮 (CN)；田
 文莉 (CN)；李菊 (CN)；周微 (CN)；王國成 WANG, GUOCHENG (CN)；何毅
 (CN)；馬曉慧 (CN)；周水平 (CN)；孫鶴 (CN)
- (74) 代理人：楊長峯
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 39 頁

(54) 名稱

新的喜巴辛類似物、其藥物組合物及其在醫藥中的應用

(57) 摘要

本發明涉及有機化學和藥物學領域，具體而言，本發明涉及一種新的喜巴辛類似物，所述化合物具有式 (I) 結構，以及式 (I) 化合物的立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物和含有它們的藥物組合物，以及其用途。



(I)



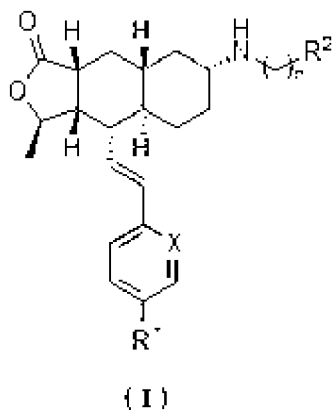
201738221

申請日:

IPC分類:

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 新的喜巴辛類似物、其藥物組合物及其在醫藥中的應用**【中文】**

本發明涉及有機化學和藥物學領域，具體而言，本發明涉及一種新的喜巴辛類似物，所述化合物具有式（I）結構，以及式（I）化合物的立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物和含有它們的藥物組合物，以及其用途。

**【指定代表圖】** 無**【代表圖之符號簡單說明】**

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】新的喜巴辛類似物、其藥物組合物及其在醫藥中的應用

【技術領域】

【0001】本發明涉及有機化學和藥物學領域，具體而言，本發明涉及一種新的喜巴辛類似物，所述化合物具有式(I)結構，以及式(I)化合物的立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物和含有它們的藥物組合物，以及其用途。

【先前技術】

【0002】心腦血管事件包括急性冠脈綜合症(acute coronary syndrome, ACS)、心肌梗塞、腦血栓等，具有高發病率和高死亡率的特點。世界衛生組織也指出缺血性心腦血管事件是導致死亡的首要因素。目前我國每年有超過300萬人死於心腦血管疾病，占全部死亡人數的40.3%。此類疾病的病理原因是由於血小板活化後聚集形成血栓，進而導致機體組織的缺血，因此抗血栓治療是目前預防心腦血管事件發生的主要方式。

【0003】血小板發生黏附後是血小板的活化過程，包括多種自分泌和旁分泌因子的釋放，這些因子包括二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、凝血酶、腎上腺素、血栓烷素A₂，它們不僅對血小板的最初反應起信號放大和維持作用，而且使血液迴圈中的血小板逐漸形成止血栓子。血小板表面結合的多種凝血因子啟動促使凝血酶原轉化為凝血酶，凝血酶可促進血小板的聚集又可促進纖維蛋白原轉化為纖維蛋白，這是促進凝血和止血的主要原因。血小板對凝血酶的反應由血小板表面G蛋白偶聯受體，即凝血酶受體介導。進一步研究發現凝血酶受體可被蛋白酶水解所啟動，因此凝血酶受體又被稱為蛋白酶啟動

受體（Protease Activated Receptors, PARs）。有4種PARs 亞型，廣泛分佈於組織中，PAR-1、PAR-3及PAR-4可被凝血酶啟動，PAR-2則被胰蛋白酶或類胰蛋白酶啟動。人類血小板只表達PAR-1和PAR-4兩種受體，其中PAR-1在凝血酶介導的血小板啟動中起著最主要的作用。鼠類血小板表達PAR-1和PAR-3兩種受體。

【0004】 目前已上市的口服抗血栓藥物均藉由抑制血小板活化途徑發揮作用。環氧化酶抑制劑阿司匹林可以抑制血栓素A₂的產生。噻吩吡啶類藥物（如氯吡格雷）可與血小板表面的ADP受體P2Y₁₂產生不可逆結合，從而抑制ADP的血小板活化作用。ADP和血栓素A₂引起的血小板活化途徑對於常規病理性血栓形成和止血都是關鍵性步驟，因而聯合應用環氧化酶抑制劑和噻吩吡啶類藥物在發揮抗栓作用的同時，不可避免地導致出血併發症風險的上升。因此儘管抗血小板治療在目前臨床上已取得了較好的效果，但其所帶來的出血風險仍值得關注。

【0005】 由PAR-1介導的血小板活化途徑主要對病理性血栓形成有作用。PAR-1受體抑制劑可阻斷凝血酶介導的血小板啟動而不影響凝血酶介導的纖維蛋白原裂解，同時PAR-1受體抑制劑也不影響參與血小板黏附、啟動或聚集途徑的相關因子，如膠原、vWF、ADP和促凝血素（參見Coughlin SR.; J Thromb Haemost., 2005, 3: 1800-1814），因此PAR-1受體抑制劑既有抗血栓的作用又有可能不會增加出血風險，是理想的抗血小板藥物。另外，凝血酶受體拮抗劑更可與阿司匹林、氯吡格雷等聯合用藥以增加抗血栓作用。凝血酶受體拮抗劑也有希望開發成抗動脈硬化和抗癌的新藥。

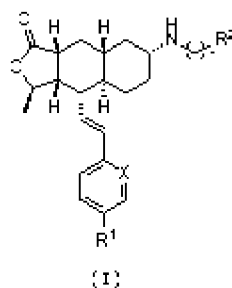
【0006】自凝血酶受體發現以來，許多製藥公司都致力於以凝血酶受體為靶點的新藥開發研究。目前已經公開了一系列凝血酶受體拮抗劑的專利申請，如WO03089428公開一類喜巴辛衍生物；WO2002085855公開了一種2-亞氨基吡咯烷類衍生物。Merck公司開發的凝血酶受體拮抗劑SCH530348在Ⅲ期臨床試驗中顯示，SCH530348明顯降低了心肌梗塞或腦血栓等心血管疾病的發病率，但同時也發習知出血不良反應，尤其是中風、短暫性腦缺血以及腦出血患者，腦顱內出血幾率增加，這使得目前凝血酶受體拮抗劑的適用人群大大減少。研發出血副反應更少，療效更優的新型凝血酶受體拮抗劑仍具有很大挑戰。

【0007】本發明設計具有通式(I)所示的化合物，本發明化合物同習知技術中具體公開的化合物具有較大的結構差異，且表現出優異的效果和作用。

【發明內容】

【0008】為了克服習知技術的不足之處，本發明的目的是提供具有式(I)結構所示的新的喜巴辛類似物，以及它們的立體異構體、互變異構體、或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或代謝產物和代謝前體或前藥，

【0009】一種具有式(I)結構的化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物：



【0010】其中：

【0011】 R^1 選自雜環基、芳基或雜芳基，其中所述的雜環基、芳基或雜芳基可進一步任選的被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；其中所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可進一步任選的被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

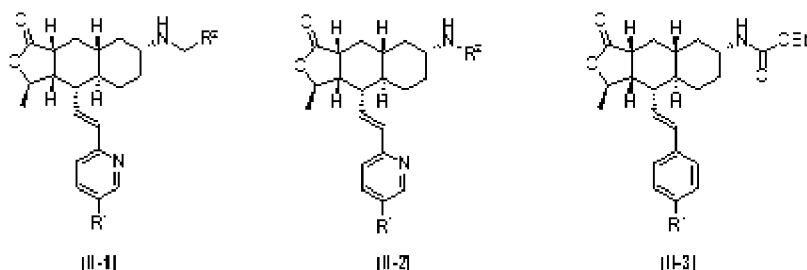
【0012】 R^2 選自 $-C(O)OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述的雜環基、芳基或雜芳基可進一步任選的被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；其中所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可進一步的任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

【0013】 X 選自 CH 或 N；

【0014】 n 選自 0、1、2 或 3，且當 $n = 0$ ， $X = N$ 時， R^2 選自雜芳基，其中所述的雜芳基可進一步的任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；其中所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可進一步的任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

【0015】 R^3 和 R^4 各自獨立選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述的雜環基、芳基或雜芳基可進一步的任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷基或環烷基的取代基所取代。

【0016】 較佳地，如式 (II) 結構的化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物：



【0017】 其中：

【0018】 R^1 選自雜環基、芳基或雜芳基，所述的雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

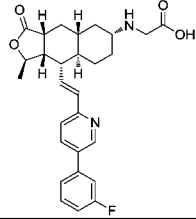
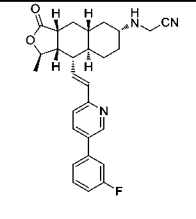
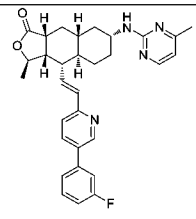
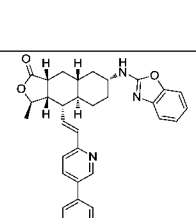
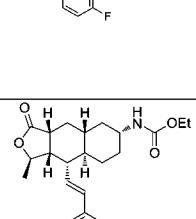
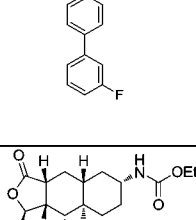
【0019】 式 (II-1) 結構中， R^2 選自 $-C(O)OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、雜環基、芳基或雜芳基，所述的雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多

個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

【0020】 式(II-2)結構中， R^2 選自雜芳基；所述的雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 的取代基所取代；所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

【0021】 R^3 和 R^4 各自獨立選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，所述的雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷基或環烷基的取代基所取代。

【0022】最佳地，本發明的典型化合物包括，但不限於：

化合物編號	化合物結構式	化合物命名
I-1		N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethenyl]dodecahydro-1-methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl]amino acetic acid
I-2		N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethenyl]dodecahydro-1-methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl]amino acetonitrile (I-2)
I-3		N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethenyl]dodecahydro-1-methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl]-N-(4-methylpyrimidin-2-yl) amino (I-3)
I-4		N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethenyl]dodecahydro-1-methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl]-N-(benzo[d]oxazol-2-yl) amino (I-4)
I-5		N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[3'-fluoro-(1,1'-biphenyl)-4-yl]ethenyl]dodecahydro-1-methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl] carbamic acid ethyl ester (I-5)
I-6		N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[4-(pyridin-2-yl)-phenyl]ethenyl]dodecahydro-1-methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl] carbamic acid ethyl ester (I-6)

【0023】本發明涉及式 (I) 中任何一項化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥在藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中藥學上可接受的鹽為所述化合物與無機酸/有機酸或無機鹼/有機鹼形成的常規無毒鹽，這些鹽可以為單鹽、

二鹽、三鹽或者多鹽，由所述化合物所含的可成鹽官能團所決定。其中如果所述式 (I) 化合物含有鹼性官能團，則可與硫酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、酒石酸、富馬酸、馬來酸、檸檬酸、乙酸、甲酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、草酸或琥珀酸形成酸加成鹽，這些鹽可以根據常規化學方法從包含鹼性官能團的本發明化合物和相應無機酸/有機酸反應合成；如果所述式 (I) 化合物含有酸性官能團，則可與鹼性試劑形成穩定的鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或任選取代的銨鹽，所述鹼性試劑為例如氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、烷氧化物和氨或者有機鹼，例如三甲基胺、三乙基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇或其他鹼性氨基酸，例如賴氨酸、鳥氨酸或精氨酸等；這些鹽可以根據常規化學方法從包含酸性官能團的本發明化合物和相應無機鹼/有機鹼反應合成。

【0024】 本發明更涉及所述化合物在藥學上可接受的溶劑化物，包括常規溶劑化物，例如本發明所述化合物在製備過程中由於溶劑存在而形成的溶劑化物，由水或者乙醇的存在形成的溶劑化物可以作為非限制性實例。

【0025】 本發明的另一方面涉及所述式 (I) 結構中任何一項化合物的異構體，式 (I) 結構所述化合物中存在一個或多個碳碳雙鍵，可能存在順反異構體，沒有特殊說明下本發明包含所有可能存在的順反異構體或者不同比例異構體組成的混合物；同時式 (I) 結構所述化合物中還存在一個或多個手性中心，沒有特殊說明下本發明包含所有理論上可能存在的消旋體、消旋體混合物、對映異構體、非對映異構體及非對應異構體混合物。本發明中所述的化學結構式、化學名稱包括所述化合物所有理論上可能存在的異構體。

【0026】 如果式 (I) 所述化合物以非對映異構體或者對映異構體的混合物形式存在或在所選合成中以其混合物形式得到，則式 (I) 所述化合物可按

如下方法分離成光學純立體異構體：在任選手性的載體物質上進行色譜分離，或如果外消旋化合物能夠形成鹽，則也可與作為助劑的光學活性鹼或者光學活性酸形成的非對映異構體鹽進行分級結晶。對於非對映異構體薄層色譜分離或者柱色譜的合適手性固定相的實例為改性矽膠載體（成為 **Pirkle** 相）和高分子量烴例如三乙醯基纖維素。為了分離式（ I ）所述化合物中含有酸性基團的外消旋體，與光學活性鹼例如（-）-煙鹼、（+）-和（-）-苯基乙基胺、奎寧鹼、L-賴氨酸、L-精氨酸和 D-精氨酸形成具有不同溶解度的非對映異構體鹽，溶解度較小的組分以固體形式來分離，純的對映異構體由以上方法得到的非對映異構體鹽來得到。式（ I ）所述化合物中含有鹼性基團例如氨基的外消旋體可按上述方法用光學活性酸例如（+）-樟腦-10-磺酸、D-和 L-酒石酸、D-和 L-乳酸、D-和 L-扁桃酸轉化成純的對映異構體。

【0027】 本發明的另一方面涉及式（ I ）所述化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物的同位素取代物，其中任何一個化合物中可以存在至少一個氫原子被氘原子取代或至少一個碳原子或氟原子被相應的同位素取代。

【0028】 本發明的另一方面涉及一種藥物組合物，其含有式（ I ）中任何一項化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物及可藥用的載體。

【0029】 本發明的另一方面涉及式（ I ）中所述任何一項化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或藥物組合物在製備凝血酶受體拮抗劑的藥物中的用途。

【0030】本發明的另一方面涉及式（ I ）中所述任何一項化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或藥物組合物在製備凝血酶受體拮抗劑的藥物中的用途，其中凝血酶受體拮抗劑是 PAR1 受體拮抗劑。

【0031】本發明的另一方面涉及式（ I ）中所述任何一項化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或藥物組合物在製備血小板凝集抑制劑的藥物中的用途。

【0032】本發明的另一方面涉及式（ I ）中所述任何一項化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或藥物組合物在製備治療和/或預防與凝血酶受體有關疾病的藥物中的用途，其中所述的與凝血酶受體有關疾病選自動脈和靜脈血栓症、急性冠狀動脈綜合症、再狹窄、穩定型心絞痛、心律紊亂、心肌梗塞、高血壓、心衰竭、中風、炎性疾病、肺栓塞症等肺部疾病、胃腸疾病、風濕、哮喘、慢性肝纖維化、腫瘤和皮膚病。

【0033】本發明的另一方面涉及式（ I ）中所述任何一項化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或藥物組合物和另外一種心血管類藥物的產品，作為組合產品同時、或分別用於心血管疾病治療，其中所述的另一類心血管類藥物是選自阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹啶、阿昔單抗、替羅非班或依替巴肽等抗血小板凝集藥物。

【0034】發明的詳述

【0035】除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

【0036】“鹵素”指氟、氯、溴、碘。

【0037】 “烷基”指飽和的脂肪族烴基團，包括 1 至 20 個碳原子的直鏈和支鏈基團。較佳為含有 1 至 12 個碳原子的烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1，1-二甲基丙基、1，2-二甲基丙基、2，2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1，1，2-三甲基丙基、1，1-二甲基丁基、1，2-二甲基丁基、2，2-二甲基丁基、1，3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2，3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2，3-二甲基戊基、2，4-二甲基戊基、2，2-二甲基戊基、3，3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2，3-二甲基己基、2，4-二甲基己基、2，5-二甲基己基、2，2-二甲基己基、3，3-二甲基己基、4，4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2，2-二乙基戊基、正癸基、3，3-二乙基己基、2，2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更佳地是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1，1-二甲基丙基、1，2-二甲基丙基、2，2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1，1，2-三甲基丙基、1，1-二甲基丁基、1，2-二甲基丁基、2，2-二甲基丁基、1，3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2，3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基。

【0038】 “環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包括 3 至 20 個碳原子，較佳為包括 3 至 12 個碳原子，更佳為環烷基環包含 3 至 10 個碳原子。單環環烷基的非限制性實施例包含環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等。多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基。

【0039】 “螺環烷基”指 5 至 20 元，單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 元，更佳為 7 至 10 元。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元單螺環烷基。

【0040】 “橋環烷基”指 5 至 20 元，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 元，更佳為 7 至 10 元。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。

【0041】 所述環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實施例包括茛滿基、四氫萘基、苯並環庚烷基等。環烷基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基。

【0042】 “雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包括 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子選自 N、O 或 $S(O)_m$ （其中 m 是整數 0 至 2）的雜原子，其餘環原子為 C。較佳包括 3 至 12 個環原子，其中 1~4 個是雜原子，更佳為環烷基環包含 3 至 10 個環原子。單環雜環基的非限制性實施例包含吡咯烷基、呋啶基、呋嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高呋嗪基等；多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。

【0043】 “螺雜環基”指 5 至 20 元，單環之間共用一個原子（稱螺原子）的多環雜環基團，其中一個或多個環原子選自 N、O 或 $S(O)_m$ （其中 m 是整數 0 至 2）的雜原子，其餘環原子為 C。這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 元，更佳為 7 至 10 元。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元單螺環烷基。

【0044】 “稠雜環基”指 5 至 20 元，系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子選自 N、O 或 $S(O)_m$ （其中 m 是整數 0 至 2）的雜原子，其餘環原子為 C。較佳為 6 至 14 元，更佳為 7 至 10 元。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 元/5 元或 5 元/6 元雙環稠雜環基。

【0045】 “橋雜環基”指 5 至 14 元，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子選自 N、O 或 $S(O)_m$ （其中 m 是整數 0

至 2) 的雜原子，其餘環原子為 C。較佳為 6 至 14 元，更佳為 7 至 10 元。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。

【0046】 所述雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基；雜環基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基。

【0047】 “芳基”指 6 至 14 元全碳單環或稠合多環(也就是共用毗鄰碳原子對的環)基團，具有共軛的 π 電子體系的多環(即其帶有相鄰對碳原子的環)基團，較佳為 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環；芳基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基。

【0048】 “雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子，5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子包括氧、硫和氮。較佳為 6 至 10 元，更佳為是 5 元或 6 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環；雜芳基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基。

【0049】 “烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。非限制性實施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。烷氧基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自為鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、-NR³R⁴、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基。

【0050】 “任選”或“任選地”意味著隨後所描述地事件或環境可以但不必須發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生地場合。例如，“任選被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0051】 “藥物組合物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。藥物組合物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0052】 本發明更包括含有本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物的藥物組合物。

【0053】 本發明的藥物組合物，可以是任何可服用的藥物形式：如片劑、糖衣片劑、薄膜衣片劑、腸溶衣片劑、膠囊劑、硬膠囊劑、軟膠囊劑、口服液、口含劑、顆粒劑、沖劑、丸劑、散劑、膏劑、丹劑、混懸劑、粉劑、溶液劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、硬膏劑、霜劑、噴霧劑、滴劑或貼劑。

【0054】 本發明的藥物組合物，較佳的是單位劑量的藥物製劑形式。

【0055】本發明的藥物組合物，在製成藥劑時，單位劑量的藥劑可含有本發明的藥物活性物質 0.1-1000mg，其餘為藥學上可接受的載體。藥學上可接受的載體以重量計可以是製劑總重量的 0.01-99.99%。

【0056】本發明的組合物在使用時根據病人的情況確定用法用量，如一日 1-3 次。一次 1-10 片等。

【0057】較佳地，本發明的組合物為口服製劑或注射劑。

【0058】其中，所述口服製劑選自膠囊劑、片劑、滴丸、顆粒劑、濃縮丸、口服液和合劑中的一種。

【0059】其中，所述注射劑選自注射液、凍乾粉針劑和水針劑中的一種。

【0060】本發明的藥物組合物，其口服給藥的製劑可含有常用的賦形劑，諸如黏合劑、填充劑、稀釋劑、壓片劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、調味劑或濕潤劑，必要時可對片劑進行包衣。

【0061】適用的填充劑包括纖維素、甘露糖醇、乳糖或其它類似的填充劑。適宜的崩解劑包括澱粉、聚乙烯吡咯烷酮或澱粉衍生物，較佳為羥基乙酸澱粉鈉。適宜的潤滑劑為硬脂酸鎂。適宜的濕潤劑為十二烷基硫酸鈉。

【0062】本發明的藥物組合物可藉由混合，填充，壓片等常用的方法製備固體口服組合物。進行反復混合可使活性物質分佈在整個使用大量填充劑的組合物中。

【0063】口服液體製劑的形式可以是水性或油性懸浮液、溶液、乳劑、糖漿劑或酞劑，也可以是一種在使用前可用水或其它適宜的載體複配的乾燥產品。這種液體製劑可含有常規的添加劑，諸如懸浮劑，例如山梨醇、糖漿、甲基纖維素、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠或氫化食用脂肪，

乳化劑，例如卵磷脂、脫水山梨醇一油酸酯或阿拉伯膠；非水性載體（它們可以包括食用油），例如杏仁油、分餾椰子油、諸如甘油酯的油性酯、丙二醇或乙醇；防腐劑，例如對羥基苯甲酯、對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸，並且如果需要，可含有常規的香味劑或著色劑。

【0064】 對於注射劑，製備的液體單位劑型含有本發明的活性物質和無菌載體。根據載體和濃度，可以將此化合物懸浮或者溶解。溶液的製備通常是藉由將活性物質溶解在一種載體中，在將其裝入一種適宜的小瓶或安瓿前過濾消毒，然後密封。輔料例如一種局部麻醉劑、防腐劑和緩沖劑也可以溶解在這種載體中。為了提高其穩定性，可在裝入小瓶以後將這種組合物冰凍，並在真空下將水除去。

【0065】 本發明的藥物組合物，在製備成藥劑時可選擇性的加入適合的藥物可接受的載體，所述藥物可接受的載體選自如下的一種或幾種：甘露醇、山梨醇、焦亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、鹽酸半胱氨酸、巰基乙酸、蛋氨酸、維生素 C、EDTA 二鈉、EDTA 鈣鈉，一價鹼金屬的碳酸鹽、醋酸鹽、磷酸鹽或其水溶液、鹽酸、醋酸、硫酸、磷酸、氨基酸、氯化鈉、氯化鉀、乳酸鈉、木糖醇、麥芽糖、葡萄糖、果糖、右旋糖苷、甘氨酸、澱粉、蔗糖、乳糖、甘露糖醇、矽衍生物、纖維素及其衍生物、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、土溫 80、瓊脂、碳酸鈣、碳酸氫鈣、表面活性劑、聚乙二醇、環糊精、 β -環糊精、磷脂類材料、高嶺土、滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂等。

【0066】 本發明的藥物劑型不完全局限於此，它可以製備成更多的劑型，如滴丸、緩釋製劑等任何可服用的藥物形式。

【圖式簡單說明】

至室溫；1h 後反應體系倒入 400 mL 水中，150 mL 二氯甲烷萃取，有機相用 2 N 的稀鹽酸（100 mL）洗一次，飽和食鹽水洗一次，乾燥濃縮得棕色液體化合物 1b（62 g，收率 93%）。

【0074】 第二步：

【0075】 將化合物 1b（62g，0.257mol）、1c（43.2g，0.308mol）、碳酸鉀（106g，0.77mol）、Pd(PPh₃)₄ 依次加入到 400 mL 甲苯中，氮氣置換 3 次，將體系溫度升至 90°C，回流反應 6 h；體系降至室溫後，倒入 400 mL 水中，體系經矽藻土過濾，濾液經水洗一次，飽和食鹽水洗一次，乾燥濃縮得 145 g 棕色液體；粗品經柱層析純化（PE:EA=20:1），濃縮得棕色液體化合物 1d（42 g，收率 87%）。

【0076】 第三步：

【0077】 氮氣保護下，將正丁基鋰滴加到-40 °C 的二異丙胺 THF(280 mL) 溶液中，-30°C 反應 1.5 h；將 1d（48g，0.256mol）溶於 500 mL THF 中，氮氣保護下，降溫至-60°C，將上述 LDA 滴加到該體系中，-60 °C 保溫反應 1 h；將 1e（53g，0.308mol）滴加到體系中，-50°C 反應 1.5 h；將體系倒入 1 L 的飽和氯化銨中，水相用乙酸乙酯（400 mL×2）萃取，合併有機相，濃縮幹得紅棕色液體，經柱層析純化(DCM:MeOH=50:1)，得紅棕色液體化合物 1f(38 g, 收率 79.7%)。

【0078】 第四步：

【0079】 N₂ 保護下，0 °C，將 LHMDS 的 THF 滴加到 1f(600mg, 1.8mmol) 的 THF（6 mL）溶液中，加畢，保溫 30 min；將 Ti(i-OPr)₄ 的 THF（1 mL）滴加到體系中，反應 10 min；將 1g(合成方法見 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 2010, 6676)（200mg, 0.61mmol）的 THF（1.5 mL）滴加到體系

中，然後恢復至室溫反應 3h；向體系中加入 20 mL 飽和酒石酸鉀鈉的水溶液，乙酸乙酯萃取，乾燥旋幹有機相。後經柱色譜純化得淡白色固體 1h (130 mg，收率 22%)。

【0080】 第五步：

【0081】 室溫下將 1h (0.8g, 1.6mmol) 溶於濃鹽酸中，升至 120°C 反應 3 小時；旋幹得化合物 1i，並直接投入下一步。

【0082】 第六步：

【0083】 室溫下，N₂ 保護，將 TEA 加入到 1i (200mg, 0.43mmol) 的 MeOH 中，室溫反應 15 min；向體系中加入乙醛酸水溶液 (65mg, 0.43mmol)，室溫反應 30 min；向體系中加入 NaBH₃CN (28mg, 0.43mmol)，室溫反應 1h；向體系中加入少量的水-甲醇淬滅，直接濃縮旋幹，薄層色譜製備 (MeCN: H₂O= 5: 1)，濃縮得淡黃色固體化合物 I-1 (50 mg，收率 24%)。

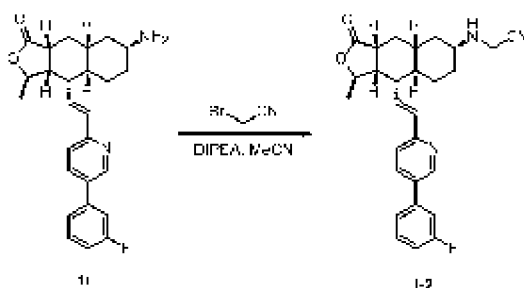
【0084】 ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 8.65 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.05 (1H, s), 6.55 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.74 (1H, m), 3.46 (2H, m), 3.21 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.35 (2H, t, J = 1.6 Hz), 2.03 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.30-1.18 (12H, m), 0.80 (2H, m), 0.77 (2H, m);

【0085】 ESI-MS: 479.2 [M+H]⁺

【0086】 實施例 2：

【0087】 N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[5-(3-氟苯)-2-吡啶基]-乙烯基]十二氫-1-甲基-3-氧代萘並[2,3-c]呋喃-6-基]氨基乙腈 (I-2)

【0088】 N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethenyl]dodecahydro-1-methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl]amino acetonitrile (I-2)



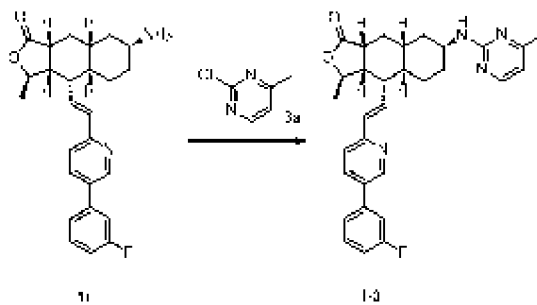
【0089】 室溫下，將 1i (0.39g, 0.92mmol)、溴乙腈 (0.14g, 1.21mmol)、DIPEA (0.36g, 2.78mmol) 加入到乙腈中，氮氣保護下 40°C 反應 5h；反應體系中加入飽和 100 mL NaHCO₃ 溶液，乙酸乙酯萃取，有機相濃縮乾燥得 0.185 g 粗產品；經薄層色譜純化 (DCM:MeOH=15:1) 後得白色固體 I-2 (60 mg, 收率 25%)。

【0090】 ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 8.78 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.47 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.28 (4H, m), 7.10 (1H, m), 6.61-6.53 (2H, m), 4.75 (1H, m), 3.64 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.01-1.91 (4H, m), 1.61-0.89 (12H, m);

【0091】 ESI-MS: 460.2 [M+H]⁺

【0092】 實施例3：N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[5-(3-氟苯)-2-吡啶基]-乙炔基]十二氫-1-甲基-3-氧代萘並[2,3-c]呋喃-6-基]-N-(4-甲基嘧啶基-2)-氨 (I-3)

【0093】 N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethenyl]dodecahydro-1-methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl]-N-(4-methylpyrimidin-2-yl) amino (I-3)



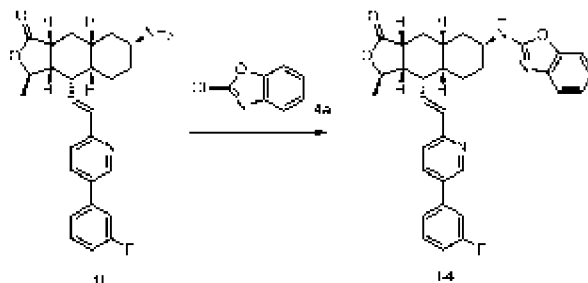
【0094】 將 I-1 (150mg, 0.36mmol)、3a (92mg, 0.71mmol)、DIPEA (1mL) 加入至 5mL DMSO 中，N₂ 保護下，加熱至 150°C 反應 10h；反應體系降至室溫，加入 20mL 水析出固體，過濾，濾餅用水洗，得白色固體 I-3 (40 mg, 收率 21.9%)。

【0095】 ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 8.70 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.37 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.55 (2H, m), 6.31 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.68 (1H, m), 3.82 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.31 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.02 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.37 (3H, s), 1.24-0.80 (8H, m);

【0096】 ESI-MS: 513.35 [M+H]⁺

【0097】 實施例 4: N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[5-(3-氟苯)-2-吡啶基]-乙烯基]十二氫-1-甲基-3-氧代萘並[2,3-c]呋喃-6-基]-N-(苯並惡唑基-2)-氨 (I-4)

【0098】 N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethenyl]dodecahydro-1-methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl]-N-(benzo[d]oxazol-2-yl) amino (I-4)



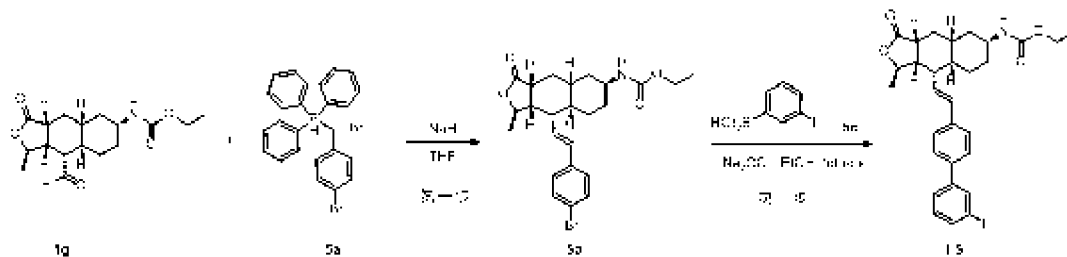
【0099】 室溫下，將 Ii (110mg, 0.26mmol)、4a (80mg, 0.52mmol)、碳酸鉀 (69mg, 0.52mmol) 加入至 10mL DMF 中，N₂ 保護下，加熱至 100°C 反應 10h；反應體系降至室溫，加入 20mL 水，乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取，合併有機相，乾燥濃縮後經高壓製備色譜純化得到白色固體 I-4 (29 mg, 收率 20.7%)。

【0100】 ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 8.82 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.46-7.06 (6H, m), 6.63 (2H, m), 5.43 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.80 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.85 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.44 (2H, d, J = 8.0 Hz), 2.28 (2H, m), 2.02 (3H, m), 1.48 (3H, s), 1.36-1.01 (7H, m);

【0101】 ESI-MS: 538.60 [M+H]⁺

【0102】 實施例 5: N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-(3'-氟-1,1'-聯苯基)-4-乙烯基]十二氫-1-甲基-3-氧代萘並[2,3-c]呋喃-6-基]氨基甲酸乙酯 (I-5)

【0103】 N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[3'-fluoro-(1,1'-biphenyl)-4-yl]ethenyl]dodecahydro-1-methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl] carbamic acid ethyl ester (I-5)



【0104】 第一步：

【0105】 0°C 下，將 NaH (139mg, 2.7mmol) 加入到 5a (1.78g, 2.7mmol) 的 10 mL THF 溶液中，繼續反應 1 h；滴加 1g (450mg, 1.38mmol) 的 THF (10 mL) 溶液，升至室溫反應 2 h；體系用飽和 NH₄Cl 水溶液淬滅，乙酸乙酯萃取，有機相乾燥濃縮後得化合物 5b 直接用於下一步。

【0106】 第二步：

【0107】 室溫下，將 5c (0.48g, 3.4mmol)、Pd(PPh₃)₄ (140mg, 0.7mmol) 加入到 5b (0.66g, 1.3mmol) 的甲苯-EtOH-Na₂CO₃ 水溶液 (10mL-5mL-5mL) 的混合液中，N₂ 保護升溫到 85°C 過夜；向體系中加入 50 mL 水，乙酸乙酯萃取，合併有機相，乾燥濃縮後經矽膠柱色譜純化得白色固體 I-5 (100mg, 收率 15.6%)。

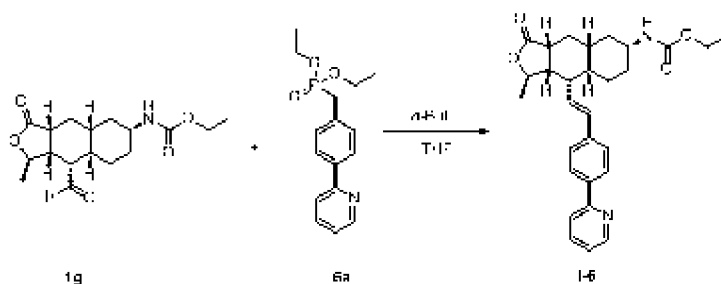
【0108】 ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 8.65 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (4H, m), 7.27 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.04 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 16.0 Hz), 5.95 (1H, m), 4.72 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.55 (1H, m), 4.10 (2H, m), 3.56 (1H, m), 2.70 (1H,

m), 2.37 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.44 (3H, s), 1.27 (6H, m), 0.97 (2H, m), 0.91 (2H, m);

【0109】 ESI-MS: 492.20 [M+H]⁺

【0110】 實施例 6：N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-4-(2-吡啶基)-
苯乙基] 十二氫-1-甲基-3-氧代萘並[2,3-c]呋喃-6-基]氨基甲酸乙酯 (I-6)

【0111】 N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(1E)-2-[4-(pyridin-2-yl)-phenyl]
ethenyl]dodecahydro-1- methyl-3-oxonaphtho[2,3-c]furan-6-yl] carbamic acid ethyl
ester (I-6)



【0112】 0 °C 下，Ar 保護，將 n-BuLi 滴加到 6a (590mg, 1.9mmol) 的 THF (6 mL) 溶液中，並在 0 °C 下反應 30 min；向體系滴加 1g (250mg, 0.77mmol) 的 THF (6 mL) 溶液，反應 1 h；飽和 NH₄Cl 水溶液淬滅反應，乙酸乙酯萃取，有機相濃縮乾燥後經矽膠柱色譜純化 (PE:EA = 1:2) 得白色固體 I-6 (140 mg, 收率 38.2%)。

【0113】 ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 8.69 (1H, s), 7.98 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.97 (1H, m), 4.73 (1H, m), 4.5 (1H, m), 4.10 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.50 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.39 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.23 (6H, m), 1.07 (2H, m), 0.92 (2H, m);

【0114】 ESI-MS: 475.25 [M+H]⁺

【0115】 生物測試例 1：鈣離子轉運抑制實驗

【0116】 下面所述的模型表明本發明所述化合物是 PAR-1 受體抑制劑。在各種細胞類型中，藉由選擇性 PAR-1 激動劑啟動 PAR-1 受體觸發細胞內信號通路導致內質網釋放鈣離子。在表達人類 PAR1 的 KNRK 細胞系中，使用鈣離子選擇性探針藉由螢光技術測定藉由 SFLLR 啟動的對受體裡的鈣釋放。螢光的發射強度與 PAR-1 拮抗劑的活性和濃度成正比。該方法可以測定本發明化合物對 PAR-1 介導的鈣離子轉運的影響。

【0117】 一、實驗材料：

【0118】 試劑：HBSS 緩衝液，HEPES，probenecid，BSA，Calcium 4 dye 購自 Invitrogen。TFLLR-NH₂，SCH-79797 等試劑由法國 SEREP 公司提供。

【0119】 細胞系：穩定表達人類 PAR1 的 KNRK 細胞系。

【0120】 螢光顯微鏡：CellLux（PerkinElmer）。

【0121】 化合物 I-1~I-6：由天士力製藥集團股份有限公司研究院提供。

【0122】 緩衝液與原液配製：

【0123】 Assay buffer：1×HBSS 緩衝液，配製成含 20mM HEPES，2.5mM probenecid，0.1% BSA，PH = 7.4（probenecid 與 BSA 需要新鮮配製）的緩衝液；

【0124】 Loading buffer：1×HBSS 緩衝液，配製成含 20mM HEPES，2.5mM probenecid，0.1% BSA，PH = 7.4（probenecid 與 BSA 需要新鮮配製），2μM calcium 4 dye 的緩衝液；

【0125】 化合物原液（5×CPD）：首先用 100% DMSO 溶解化合物，使化合物終濃度為 10mM。實驗時，將上述原液用 assay buffer 配製成 5 倍濃度溶液備用；

【0126】 6×TFLLR-NH₂:用 assay buffer 將 haTRAP 稀釋成終濃度為 30uM 備用。

【0127】 反應終體積:20uL loading buffer, 5uL 5×CPD, 5 uL 6×TFLLR-NH₂ (haTRAP, 終濃度為 5uM)。

【0128】 二、實驗步驟:

【0129】 1、預先用 1 倍 Matrigel 處理無菌 384 孔板, 37°C 放置 15-30 min ;

【0130】 2、將上述處理好的無菌 384 孔板的每孔中加入 2×10⁴ 個穩定表達人類 PAR1 的 KNRK 細胞, 細胞培養箱中培養 24 小時;

【0131】 3、將 384 孔板中的細胞培養液去除, 加入 20uL 含 Calcium 4 dye 的 loading buffer ;

【0132】 4、在培養箱中避光培養 60 min ;

【0133】 5、然後再培養孔中加入 5uL 5 倍化合物原液 (DMSO 的終濃度為 1%), 繼續培養 15 min, 然後加入 5 uL 6 倍 TFLLR-NH₂, 在螢光顯微鏡下記錄螢光強度 100 秒。

【0134】 6、實驗結果中抑制劑活性表示為抑制劑在不同濃度下的螢光強度占空白對照 haTRAP 激發螢光強度的百分比。測試化合物對 PAR-1 的抑制率按以下公式計算: $IR = (F_{NC} - F_{TC}) / F_{NC} \%$

【0135】 F_{NC}: 陰性對照組孔的螢光強度

【0136】 F_{TC}: 測試化合物孔的螢光強度

【0137】 在 10μM 濃度下, 鈣信號拮抗作用>60%, 本發明的衍生物被鑒定為 PAR-1 受體拮抗劑。

【0138】 7、測試化合物的半數抑制濃度 IC_{50} 可以藉由不同濃度下的抑制率計算得出。

【0139】 三、實驗結果：

【0140】 本發明化合物不同濃度下對 PAR-1 受體的抑制率如下：

化合物編號	測試濃度 (M)	抑制率 (%)
I-1	1.0×10^{-7}	13
	1.0×10^{-6}	34
	1.0×10^{-5}	48
I-2	1.0×10^{-7}	44
	1.0×10^{-6}	71
	1.0×10^{-5}	99
I-3	1.0×10^{-7}	20
	1.0×10^{-6}	98
	1.0×10^{-5}	101
I-4	1.0×10^{-7}	3
	1.0×10^{-6}	28
	1.0×10^{-5}	81
I-5	1.0×10^{-7}	-7
	1.0×10^{-6}	26
	1.0×10^{-5}	42
I-6	1.0×10^{-7}	5
	1.0×10^{-6}	40
	1.0×10^{-5}	66
SCH530348	1.0×10^{-7}	25
	1.0×10^{-6}	99
	1.0×10^{-5}	101

【0141】 本發明化合物的半數抑制濃度 IC_{50} 測定如下：

化合物編號	IC_{50} (M)
I-1	2.1×10^{-6}
I-2	1.8×10^{-7}
I-3	6.1×10^{-7}
I-4	1.3×10^{-6}
I-5	8.2×10^{-7}
I-6	5.5×10^{-7}
SCH530348	2.5×10^{-7}
SCH79797 (Reference Antagonist)	5.4×10^{-7}

【0142】 結論：本發明測試化合物對PAR-1介導的鈣離子轉運具有明顯的抑制作用，鈣信號拮抗作用 IC_{50} 在0.18~2.1 μ M範圍內，活性優於或近似於上市藥物SCH530348，本發明所述化合物被鑒定為PAR-1受體拮抗劑。

【0143】 生物測試例 2：本發明化合物的藥代動力學測試

【0144】 研究本發明實施例 I-2、I-3、I-6 化合物不同時刻血漿及腦組織中的藥物濃度，研究本發明化合物在大鼠體內的藥代動力學行為，評價其藥動學特徵。

【0145】 1. 實驗動物

【0146】 健康成年 SD 大鼠 8 只，雌雄各半，平均分成 4 組。購買於北京維通利華實驗動物技術有限公司。

【0147】 2. 給藥劑量

【0148】 本研究為單劑量給藥實驗。8 只 SD 大鼠雌雄各半，平均分成 4 組，每組 2 只，分別為 SCH530348 組、I-2 組、I-3 組、I-6 組。給藥前禁食 12h。給藥劑量為 5mg/kg。

【0149】 3. 藥物配製

【0150】 稱取適量藥物，加入 0.5%羧甲基纖維素鈉研磨至樣品均勻混懸，樣品濃度為 2.0mg/ml，臨用時配製。

【0151】 4. 采血方案

【0152】 大鼠給藥後 0min，5 min，15 min，25 min，40 min，1h，2h，4h，8h，12h，24h 眼眶取血 0.5mL，於 4500rpm 離心 10 分鐘取血漿。-20°C 冰箱保存。

【0153】 5. 樣品製備

【0154】 取血漿樣品 50uL，加入 20uL 1ug/ml 的地西洋內標溶液，再加入 10uL 甲醇，400uL 的乙酸乙酯，充分渦旋 3 min 後，17000r/min 離心 10min，取上清 300uL，氮吹吹幹後，用 100uL 的甲醇：水=1:1 複溶，充分渦旋 1min 後直接進樣進行 LC-MS 分析。

【0155】 本發明化合物的藥代動力學參數如下表：

化合物	血藥濃度 C _{max} (ng/ml)	曲線面積 AUC (ug/L*h)	半衰期 t _{1/2} (h)	腦/血藥物 濃度比例
I-2	575.51	6679.20	6.43	0.57
I-3	112.5	859.7	6.71	2.55
I-6	712.5	7109	4.99	0.38
SCH530348	436.2	3500.5	3.99	1.64

【0156】 結論：本發明化合物I-2和I-6化合物在體內的半衰期和血藥濃度均優於已上市藥物SCH530348，並且I-2和I-6化合物在腦組織/血漿中的藥物濃度比值要遠遠小於SCH530348，提示本發明化合物I-2和I-6穿越血腦屏障能力更弱，腦出血的風險可能會大大減小，具有更好的臨床應用前景。

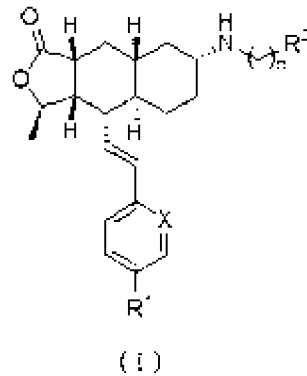
【符號說明】

【0157】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種具有式（I）結構的化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物：



其中：

R^1 選自雜環基、芳基或雜芳基；

R^2 選自 $-C(O)OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、雜環基、芳基或雜芳基；

X 選自 CH 或 N；

n 選自 0、1、2 或 3，且當 $n = 0$ ， $X = N$ 時， R^2 選自雜芳基；

R^3 和 R^4 各自獨立選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中，

R^1 選自雜環基、芳基或雜芳基，所述的雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選

自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

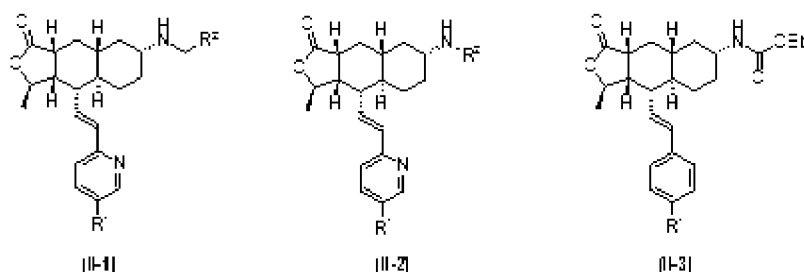
R^2 選自 $-C(O)OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、雜環基、芳基或雜芳基，所述的雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

X 選自 CH 或 N；

n 選自 0、1 或 2，且當 $n = 0$ ， $X = N$ 時， R^2 選自雜芳基，所述的雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

R^3 和 R^4 各自獨立選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，所述的雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷基或環烷基的取代基所取代。

【第3項】如申請專利範圍第1項或第2項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中該化合物選自：



其中：

R^1 選自雜環基、芳基或雜芳基，所述的雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

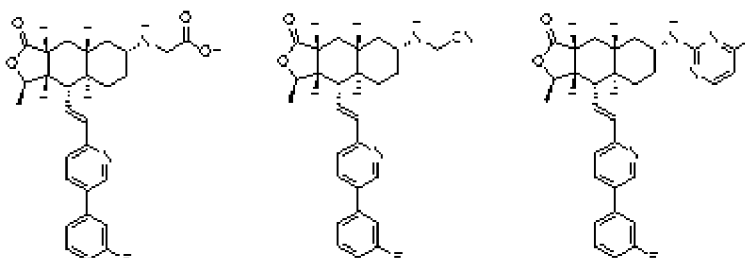
式（II-1）結構中， R^2 選自 $-C(O)OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、雜環基、芳基或雜芳基，所述的雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥

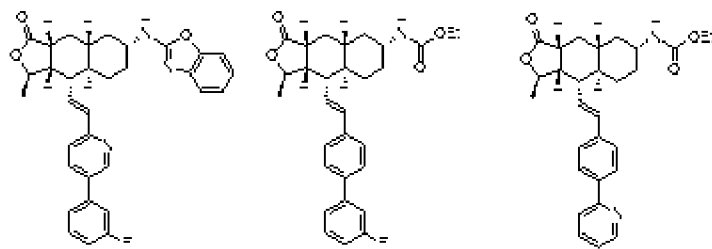
基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

式(II-2)結構中， R^2 選自雜芳基；所述的雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 的取代基所取代；所述的烷氧基、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、 $-NR^3R^4$ 、烷氧基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基的取代基所取代；

R^3 和 R^4 各自獨立選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，所述的雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷基或環烷基的取代基所取代。

【第4項】 如申請專利範圍第1項或第2項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中該化合物選自：





【第5項】如申請專利範圍第1項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中所述化合物的異構體包含所有理論上可能存在的順反異構體、順反異構體混合物、外消旋體、消旋體混合物、對映異構體、非對映異構體及非對應異構體混合物。

【第6項】如申請專利範圍第1項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中所述化合物中可以存在至少一個氫原子被氘原子取代或至少一個碳原子或氟原子被相應的同位素取代。

【第7項】如申請專利範圍第1項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中所述化合物藥學上可接受的鹽為所述化合物與無機酸/有機酸或無機鹼/有機鹼形成的常規無毒鹽。

【第8項】一種藥物組合物，其含有如申請專利範圍第1項至第7項中任意一項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物及可藥用的載體。

【第9項】一種如申請專利範圍第1項至第7項中任意一項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，

或如申請專利範圍第8項所述藥物組合物在製備凝血酶受體拮抗劑的藥物中的用途。

【第10項】 如申請專利範圍第9項所述的用途，其中所述之凝血酶受體拮抗劑是PAR1受體拮抗劑。

【第11項】 一種如申請專利範圍第1項至第7項中任意一項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或如申請專利範圍第8項所述藥物組合物在製備血小板凝集抑制劑的藥物中的用途。

【第12項】 一種如申請專利範圍第1項至第7項中任意一項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或如申請專利範圍第8項所述藥物組合物在製備治療和/或預防與凝血酶受體有關疾病的藥物中的用途。

【第13項】 如申請專利範圍第12項所述之用途，其中所述的與凝血酶受體有關疾病選自動脈和靜脈血栓症、急性冠狀動脈綜合症、再狹窄、穩定型心絞痛、心律紊亂、心肌梗塞、高血壓、心衰竭、中風、炎性疾病、肺栓塞症等肺部疾病、胃腸疾病、風濕、哮喘、慢性肝纖維化、腫瘤和皮膚病。

【第14項】 一種如申請專利範圍第1項至第7項中任意一項所述之化合物或其立體異構體、互變異構體、前藥或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，和另外一種心血管類藥物作為組合產品，同時、或分別用於製備治療心血管疾病的藥物中的用途。

【第15項】 如申請專利範圍第14項所述之用途，其中所述的另一類心血管類藥物選自阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹啉、阿昔單抗、替羅非班或依替巴肽等抗血小板凝集藥物。