



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101237885 B

(45) 授权公告日 2011. 01. 19

(21) 申请号 200680028685. 4

C07D 277/56 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 06. 02

C07D 417/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

164458/2005 2005. 06. 03 JP

(56) 对比文件

WO 03/009872 A1, 2003. 02. 06, 摘要、说明书第 1 页第 5 行至第 10 页第 6 行.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 02. 03

WO 2006/016689 A1, 2006. 02. 16, 摘要、说明书第 1 页第 5 行至第 7 页第 6 行.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/JP2006/311084 2006. 06. 02

WO 2006/043655 A1, 2006. 04. 27, 摘要、说明书第 1 页第 0001 段至第 12 页第 0015 段.

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/129788 JA 2006. 12. 07

WO 2005/061492 A1, 2005. 07. 07, 摘要、说明书第 1 页第 5 行至第 7 页第 8 行.

(73) 专利权人 小野药品工业株式会社

地址 日本大阪府

WO 03/074483 A1, 2003. 09. 12, 摘要、说明书第 2 页第 3-23 行、第 143 页第 21 行至第 151 页第 4 行.

(72) 发明人 大元之和 木下晶博 松屋秀和

WO 2004/065365 A1, 2004. 08. 05, 摘要、说明书第 1 页第 10 行至第 9 页第 12 行.

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

WO 2005/053707 A1, 2005. 06. 16, 摘要、说明书第 1 页第 0002 段至第 3 页第 0007 段、第 65 页第 0109 段.

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006. 01)

A61K 31/426 (2006. 01)

A61K 31/427 (2006. 01)

A61K 47/40 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

A61P 19/08 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

A61P 43/00 (2006. 01)

C07D 277/20 (2006. 01)

WO 2004/089411 A1, 2004. 10. 21, 摘要、说明书第 12 页第 4 行、第 29 页第 17-23 行、第 35 页第 8-11 行.

Bilak M., et al.. PGE2 receptors rescue motor neurons in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology* 56 (2), 240-248. 2. 2004.

审查员 郑少君

权利要求书 2 页 说明书 49 页

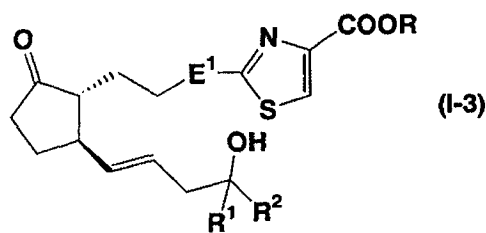
(54) 发明名称

神经再生和 / 或保护剂

(57) 摘要

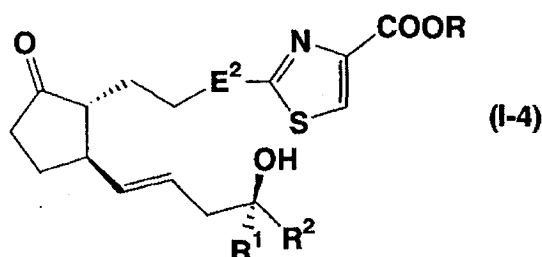
可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂具有神经再生和 / 或保护作用, 因而可用作周围神经系统疾病的治疗剂, 例如下位或上位运动神经元疾病、神经根疾病、神经丛疾病、胸廓出口压迫综合征、周围神经病、神经纤维瘤和神经肌肉传递疾病。具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂是既安全又有效的神经再生和 / 或保护剂, 对循环系统几乎没有影响。

1. 式 (I-3) 表示的化合物, 或其盐:



其中 E¹ 是硫原子, R 是氢原子或 C1-8 脂肪烃, R¹ 是氢或 C1-4 脂肪烃基, R² 是可以具有 1-5 个选自氟、氯、溴、碘和 C1-8 烷氧基的取代基的 (C3-8 环烷基)-(C1-4 脂肪烃) 或 C1-8 脂肪烃基,  是 β-构型,  是 α-构型。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其表示为式 (I-4):



其中 E² 为硫原子, 其它符号具有与权利要求 1 所述相同的含义。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 选自:

2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 4S)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 4S)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 4R)-4-羟基-4,8-二甲基-1-壬烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 4S)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 4S)-6-环丁基-4-羟基-4-甲基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 4R)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 4S)-4-羟基-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 4S)-6-环丁基-4-羟基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸, 和

2-[(2-[(1R, 2R)-2-[(1E, 4R)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自:

2-[(2-[(1R, 5R)-2-氧代-5-[(1E)-8,8,8-三氟-4-羟基-4-甲基-1-辛烯基]环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-5-环戊基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-8-氟-4-羟基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,8-二甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,8-二甲基-1,7-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,7-二甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-7-甲氧基-4-甲基-1-庚烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-9-氟-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-6-环丙基-4-羟基-4-甲基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,和

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,6E)-4-羟基-4-甲基-1,6-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸。

5. 化合物,其为 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

或其盐。

6. 选自下列的化合物,或其盐:

2-[(2-{(1R,5R)-2-氧代-5-[(1E)-8,8,8-三氟-4-羟基-4-甲基-1-辛烯基]环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,和

2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸。

神经再生和 / 或保护剂

技术领域

[0001] 本发明涉及用于神经再生和 / 或保护剂。更具体地说,涉及神经再生和 / 或保护剂,其中含有可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂。

发明背景

[0002] 神经系统大致分为中枢神经系统和周围神经系统,特别是周围神经系统通过连接大脑和具有躯体末梢的脊髓而负责神经传递。周围神经系统可以分为躯体神经系统(脑脊髓神经系统)和自律神经系统。另外,躯体神经系统分为颅神经和脊髓神经。同样,在对躯体神经系统按功能分类时,将向中枢神经传递由感觉受体生成的神经信号(刺激)的躯体神经系统分为传入或感觉神经纤维,将向效应器官例如肌肉和腺传递直接来自大脑和脊髓的神经信号的躯体神经系统分为传出或运动神经纤维。颅神经是由大脑扩展开的周围神经,其中 12 对颅神经是已知的。其中部分由感觉神经纤维组成;部分由运动神经纤维组成;部分由混合神经纤维组成。第 1-12 神经对被称作嗅觉神经、视觉神经、眼球运动神经、滑车神经、三叉神经、外展神经、面神经、听神经、舌咽神经、迷走神经、副神经和舌下神经。其中,作为由感觉或混合神经纤维组成的神经,已知有嗅觉神经、视觉神经、三叉神经、面神经、听神经、舌咽神经和迷走神经。脊髓神经是由脊髓扩展的周围神经,已知存在 31 对脊髓神经。名义上已知 8 对颈神经、12 对胸神经、5 对腰神经、5 对骶骨神经和 1 对尾骨神经。所有这些脊髓神经均由混合神经纤维组成,含有向皮肤等扩展的感觉纤维(背侧根)和向骨骼肌扩展的运动纤维(腹侧根)。

[0003] 感觉神经纤维也称感觉纤维,承担着向中枢神经系统精确传递刺激例如由感觉受体如视觉器官、听觉器官、嗅觉器官、味觉器官和皮肤所接收到的光、声、温度和触觉的功能。传递至中枢神经系统的神经信号最终传递至大脑皮层的每个感觉区,例如视觉区、听觉区等,知觉通常由此获得。然而,存在这样一种情形,其中这些感觉神经的各种神经病变例如细胞死亡和脱髓鞘由轴突、髓鞘、施万氏细胞等遭破坏而诱导产生,后者由例如病毒感染、肿瘤、癌症、糖尿病、缺血、损伤、压迫、药物、放射治疗等引起。由于未在引起障碍的感觉神经中进行正确的神经传递,结果导致例如疾病如听力缺失和神经性疼痛的产生。除此以外,还存在一种神经病变,其中不仅特异性感觉神经、而且各种周围神经包括感觉神经均同时遭受由例如代谢性疾病、自体免疫疾病等疾病、损伤、药物中毒等引起的破坏。在上述疾病中,一种神经、存在于不同区域中的两种或多种神经或者大量神经往往同时出现障碍。其症状非常复杂且多变,包括在外周区域出现疼痛、麻木和灼热感以及深感觉减轻、振动感觉减退、疼痛(包括神经性疼痛)、感觉异常、冷、热等。

[0004] 另外,运动单元包括前角细胞、其传出轴突以及由轴突控制的全部肌纤维。已知当运动单元出现某些障碍时,就会出现各种周围神经系统疾病,同时伴发运动功能障碍,包括肌肉(骨骼肌等)萎缩、虚弱或消耗。周围神经系统疾病分为神经原性疾病、肌原性疾病及其混合类型疾病。神经原性疾病的实例包括当运动单元中的运动神经细胞至神经肌肉接点的任何区域出现障碍时产生的疾病等。神经原性疾病特别是在当细胞体、轴突或运动单元

中的神经肌肉接点出现障碍时产生,其症状大多数情况下是出现在腿和手臂的外周。

[0005] 周围神经系统疾病的实例包括下位和上位运动神经元疾病(例如肌萎缩性脊髓侧索硬化、瘤外综合征、进行性延髓性麻痹、进行性肌萎缩、原发性侧索硬化、进行性假延髓性麻痹、脊髓灰质炎后综合征、遗传性脊髓性肌萎缩(I型脊髓性肌萎缩)(Werdnig-Hoffman 疾病)、II型(过渡性)脊髓性肌萎缩、III型脊髓性肌萎缩(Wohlfart-Kugelberg-Welander 疾病)、(IV型脊髓性肌萎缩)等);神经根疾病(例如椎间盘突出、椎管狭窄症、颈椎关节强硬等);神经丛疾病(例如急性臂神经丛炎等);胸廓出口压迫综合征;周围神经障碍(例如单神经病变、多发性单神经病变、多神经病、格-巴二氏综合征、遗传性神经病(例如腓侧肌萎缩(Chalcot-Marie-Tooth 疾病)、肥大间质性神经病变(Dejerine-Sottas 疾病)、糖尿病性周围神经障碍、神经纤维瘤(例如周围神经纤维瘤(Recklinghausen 疾病)、中枢神经纤维瘤等)、Proteus 综合征等)等);或神经肌肉传递疾病(例如重症肌无力、先天性肌张力缺失综合征、伊顿-兰伯特综合征、肉毒杆菌中毒、全身性手足抽搐综合征、Isaacs 综合征等)等。

[0006] 然而,由于前述周围神经系统疾病属于产生机理未知或者神经出现物理性损伤的疾病,使得其对症治疗主要是借助于改善它们在治疗中的症状。目前,通过直接作用于出现障碍的神经而适合进行根本性治疗的临床用药物几乎还没有。

[0007] 一方面,已知前列腺素是花生四烯酸级联的代谢产物。已知上述作用具有细胞保护活性、子宫收缩活性、疼痛诱导效应、促消化性蠕动效应、唤醒效应、抑制胃酸分泌效应、低血压活性和利尿活性等。

[0008] 最新研究证实,存在各种彼此具有不同生理或药理作用的不同 PGE 亚型受体。目前,已知有四种受体亚型,它们被称作 EP1、EP2、EP3 和 EP4(Negishi M 等人, J. Lipid Mediators Cell Signaling, 12, 379-391(1995))。

[0009] 据记载,描述在 EP860430A1 中的前列腺素样化合物具有 EP2 激动作用,因而可用于预防和/或治疗免疫疾病、哮喘、骨形成异常、神经元细胞死亡、干细胞损害、早产、流产或视网膜神经病变例如青光眼等(专利参考文献 1)。

[0010] 据记载,描述在 W098/34916 中的前列腺素样化合物具有 EP3 激动作用,因而可用于预防和/或治疗肝病、肾脏疾病、胰腺炎或心肌梗塞等(专利参考文献 2)。

[0011] 据记载,描述在 W003/074483 中的前列腺素样化合物具有 EP2 激动作用,因而可用于预防和/或治疗免疫疾病、变应性疾病、神经元细胞死亡、痛经、早产、流产、秃顶、视网膜神经病、勃起功能障碍、关节炎、肺损伤、肺纤维化、肺气肿、支气管炎、慢性阻塞性肺病、肝损伤、急性肝炎、肝硬化、休克、肾衰竭、循环疾病、全身性炎症反应综合征、脓毒症、吞噬血细胞综合征、巨噬细胞活化综合征、斯蒂尔病(still disease)、川崎病、灼伤、全身性肉芽肿、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、透析时高细胞因子血症(hypercytokinemia at dialysis)、多发性器官衰竭或骨疾病等(专利参考文献 3)。

[0012] 据 W004/089411 中记载,组合具有 EP2 激动作用的化合物与具有 EP3 激动作用的化合物可用于椎管狭窄症(专利参考文献 4)。

[0013] 据 W005/053707 中记载,前列腺素样化合物可用作增强马尾血流的药物(专利参考文献 5)。

[0014] 一方面,已知 EP2 受体作为 PGE₂ 受体的亚型与大脑神经的保护效应有关(非专利

参考文献 1)。

[0015] 然而,既未显示也未记载过可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂具有对周围神经的再生或保护效应。

[0016] [专利参考文献 1]EP860430A1

[0017] [专利参考文献 2]W098/34916

[0018] [专利参考文献 3]W003/074483

[0019] [专利参考文献 4]W004/089411

[0020] [专利参考文献 5]W005/053707

[0021] [非专利参考文献 1]Nurobiology of Disease, 24, 1, 257-268 (2004)

发明内容

[0022] 本发明所要解决问题

[0023] 特别关注高度安全和有效的神经再生和 / 或保护剂,在周围神经系统疾病中其直接作用于出现障碍的神经。

[0024] 解决问题的手段

[0025] 本发明人经深入研究后,结果发现可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂对神经具有再生和保护作用。此外,本发明人发现,可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂对血压和心率等几乎没有影响,对循环系统具有轻微影响,因而可以作为用于预防和 / 或治疗周围神经系统疾病的高度安全和有效的药物,从而使本发明得以完成。

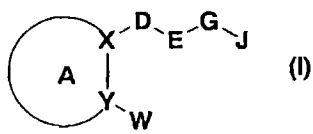
[0026] 也就是说,本发明涉及:

[0027] 1. 神经再生和 / 或保护剂,其中含有可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂;

[0028] 2. 上述 1 所述的神经再生和 / 或保护剂,其中含有具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂;

[0029] 3. 上述 2 所述的神经再生和 / 或保护剂,其中具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂是式 (I) 所述化合物、其盐、其 N-氧化物、其 S-氧化物、其溶剂化物或其前药、或其环糊精包合物;

[0030]



[0031] 其中环 A 是 5 或 6-元环基,所述环 A 除 X 和 Y 以外还可以含有 1-3 个选自氮、氧和硫中的杂原子,且还可以具有取代基,

[0032] X 和 Y 各自独立地是氮或碳,

[0033] D 是可以具有取代基的烃,

[0034] E 是化学键、氧原子或任选被氧化的硫原子,

[0035] G 是化学键、可以具有取代基的烃或可以具有取代基的杂环基,

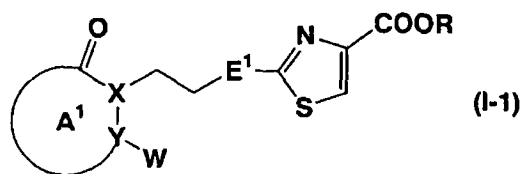
[0036] J 是可以被保护的酸性基团,

[0037] W 是可以具有取代基的烃基。

[0038] 4. 上述 3 所述的神经再生和 / 或保护剂,其中式 (I) 所示化合物是式 (I-1) 所示

化合物：

[0039]



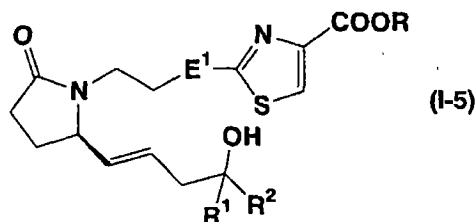
[0040] 其中环 A¹ 是 5 或 6- 元环基, 所述环 A¹ 除 X 和 Y 以外还可以含有 1-3 个选自氮、氧和硫中的杂原子, 且还可以具有取代基,

[0041] E¹ 是氧原子或任选被氧化的硫原子,

[0042] R 是氢原子或 C1-8 脂肪烃, 以及其它符号具有与上述 3 所述相同的含义;

[0043] 5. 上述 4 所述的神经再生和 / 或保护剂, 其中式 (I-1) 所示化合物是式 (I-5) 所示化合物:

[0044]



[0045] 其中 R¹ 是氢或 C1-4 脂肪烃基, R² 是可以具有取代基的烃基,  是 β- 构型, 以及其它符号具有与上述 4 所述相同的含义;

[0046] 6. 药物, 其中具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂及一种或多种选自 EP2 激动剂和 EP3 激动剂的物质组合;

[0047] 7. 如上述 1 所述的神经再生和 / 或保护剂, 其中所述神经再生和 / 或保护是指预防和 / 或治疗周围神经系统疾病;

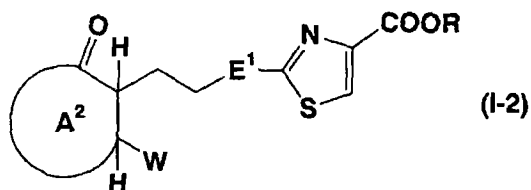
[0048] 8. 药物, 其中组合含有可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂和一种或多种选自前列腺素类、前列腺素衍生物、非甾体抗炎药物、维生素、肌松药、抗抑郁药、一氧化氮合成酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、聚 ADP- 核糖聚合酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂、自由基清除剂、星形胶质细胞调节剂、磷酸二酯酶抑制剂和免疫抑制剂中的物质组合;

[0049] 9. 用于神经再生和 / 或保护的方法, 所述方法包括向哺乳动物给药有效量的可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂;

[0050] 10. 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂在制备用于神经再生和 / 或保护剂中的用途;

[0051] 11. 式 (I-2) 所示化合物:

[0052]



[0053] 其中环 A² 是 5 或 6- 元环, 所述环 A² 除 X 和 Y 以外还可以含有 1-3 个选自氮、氧和

硫中的杂原子,且可以具有取代基,以及其它符号具有与上述 4 所述相同的含义,但是不包括下述化合物:

[0054] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,3S,5S)-3-羟基-5-甲基-1-壬烯基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

[0055] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,3R)-3-羟基-4,4-二甲基-1-辛烯基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

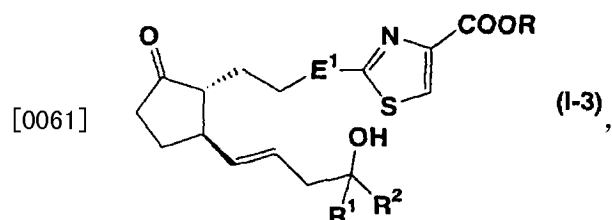
[0056] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸,

[0057] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸和

[0058] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-氧代环戊基}乙基)磺酰基)-1,3-噻唑-4-羧酸,

[0059] 其盐、其 N-氧化物、其 S-氧化物、其溶剂化物或其前药、或其环糊精包合物;

[0060] 12. 上述 11 所述的化合物,其为式 (I-3) 所示:



[0062] 其中  是 α-构型,以及其它符号具有与上述 4 和上述 5 所述相同的含义;

[0063] 13. 如上述 12 所述的化合物,其中 R¹ 是氢或 C1-4 烷基, R² 是可以具有取代基的 C1-8 脂肪烃基或可以具有取代基的 (C3-8 环烷基)-(C1-4 脂肪烃)基;

[0064] 14. 如上述 11 所述的化合物,选自:

[0065] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 17),

[0066] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,8-二甲基-1,7-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-5),

[0067] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,7-二甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-6),

[0068] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 17-1),

[0069] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 32),

[0070] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4,8-二甲基-1-壬烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-2a),

[0071] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-3a),

[0072] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-环丁基-4-羟基-4-甲基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-4a),

[0073] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-5a),

[0074] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31a)和

[0075] 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-环丁基-4-羟基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31-1);

[0076] 15. 2-[(2-{(2R)-2-[(1E)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-氧代-1-吡咯烷基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 24-1),

[0077] 2-[(2-{(2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 24-2),

[0078] 2-[(2-{(2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-5-炔-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 24-3),

[0079] 2-[(2-{(2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-5-炔-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 34),

[0080] 2-[(2-{(2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 34-1)或

[0081] 2-[(2-{(2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4,7-二甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 34-2),

[0082] 其盐、其 N-氧化物、其 S-氧化物、其溶剂化物或其前药、或其环糊精包合物;

[0083] 16. 用于神经再生和/或保护剂或者用于增强马尾血流的药物,其中含有式(I-2)所示化合物或如上述 15 所述的化合物、其盐、其 N-氧化物、其 S-氧化物、其溶剂化物或其前药、或其环糊精包合物;

[0084] 17. 如上述 16 所述的神经再生和/或保护剂,是用于椎管狭窄症和/或颈椎病的预防和/或治疗剂。

[0085] 环 A 所示的“5 或 6 元环”除 X 和 Y 以外还可以含有 1-3 个选自氮、氧和硫中的杂原子。环 A 所示的“5 或 6 元环”例如“5 或 6 元单碳环”或“5 或 6 元单杂环”等。“5 或 6 元单碳环”包括例如环戊烷、环己烷、环戊烯、环己烯、环戊二烯、环己二烯或苯等。“5 或 6 元单杂环”作为含有 1-5 个选自氮、氧和硫中的杂原子的 5 或 6 元单杂环,包括例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪、呋喃、噻吩、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、呋喃、噁二唑、噻二唑、吡喃、噻喃、噁嗪、噁二嗪、噻嗪、噻二嗪、吡咯啉、咪唑啉、三唑啉、四唑啉、吡唑啉、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、二氢嘧啶、四氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、四氢三嗪、二氢呋喃、二氢吡喃、二氢噻吩、二氢噻喃、二氢噁唑、二氢异噁唑、二氢噻唑、二氢异噻唑、二氢呋喃、二氢噁二唑、二氢噻二嗪、二氢噁二嗪、二氢噻二嗪、二氢噻二嗪、吡咯烷、咪唑烷、三唑烷、四唑烷、吡唑烷、哌啶、哌嗪、全氢嘧啶、全氢哒嗪、四氢呋喃、四氢吡喃、全氢氧杂萘、四氢噻吩、四氢噻喃、四氢噁唑(噁唑烷)、四氢异噁唑(异噁唑烷)、四氢噻唑(噻唑烷)、四氢异噻唑(异噻唑烷)、四氢呋喃、四氢噁二唑(噁二唑烷)、四氢噻二嗪、四氢噻二嗪、四氢噻二嗪、四氢噻二嗪、吗啉、硫吗啉或氧硫杂环己烷(oxathiane)等。5 或 6 元桥接二杂环例如

(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷环也包括在“5或6元环”中。

[0086] 环A优选是环戊烷、环戊烯、吡咯烷、咪唑烷、四氢噁唑、四氢噻唑或(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷环等,更优选环戊烷或吡咯烷等。

[0087] 环A可以具有任选的取代基。1-5个、优选1-3个取代基可取代在任何可取代位置上。当取代基数目是2或更多时,每个取代基可以相同或不同。当环A的取代基数目是2或更多时,例如环A上的两个取代基与环A上的原子一起可以形成环。所形成的环包括C3-7环烷烃(例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷等)。

[0088] 环A的取代基包括例如(1)可以具有取代基的烃基,(2)可以具有取代基的杂环基团,(3)可以具有保护基团的氨基,(4)C1-4烷基磺酰基例如甲磺酰基和乙磺酰基等,(5)苯磺酰基,(6)卤素原子例如氟、氯、溴和碘,(7)羧基,(8)氰基,(9)硝基,(10)氧代,(11)硫代(thioxo),(12)可以具有保护基团的羟基,(13)可以具有保护基团的巯基,(14)可以具有保护基团的氨甲酰基,(15)可以具有保护基团的氨磺酰基,(16)烷氧羰基(例如C1-6烷氧羰基,如甲氧羰基、乙氧羰基和叔丁氧羰基等),(17)磺基($-SO_3H$),(18)亚磺基,(19)膦酰基,(20)脒基,(21)亚氨基,(22) $-B(OH)_2$ 或(23)C1-6酰基例如甲酰基、乙酰基、丙酰基和丁酰基等。

[0089] 作为环A的取代基中的“(1)可以具有取代基的烃基”中的“烃基”包括例如直链或支链脂肪烃基;环状烃基;C7-16芳烷基例如苄基和苯乙基;(C3-8环烷基)-(C1-8脂肪烃)基例如环己基甲基、环己基乙基、环己基丙基、1-甲基-1-环己基甲基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基丙基、环丁基丙烯基、环丁基丁烯基、环戊基甲基、环戊基乙基、环戊基丙基、环戊基丙烯基、环丙基甲基和环丙基乙基等。

[0090] “直链或支链脂肪烃基”包括例如“C1-12脂肪烃基”。“C1-12脂肪烃基”包括例如C1-12烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基等;C2-12烯基例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、庚二烯基、辛二烯基、壬二烯基、癸二烯基、十一碳二烯基、十二碳二烯基、己三烯基、庚三烯基、辛三烯基、壬三烯基、癸三烯基、十一碳三烯基和十二碳三烯基等,C2-12炔基例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基、十一碳炔基、十二碳炔基、丁二炔基、戊二炔基、己二炔基、庚二炔基、辛二炔基、壬二炔基、癸二炔基、十一碳二炔基、十二碳二炔基、己三炔基、庚三炔基、辛三炔基、壬三炔基、癸三炔基、十一碳三炔基或十二碳三炔基等。

[0091] “环状烃基”中的“环状烃”包括“饱和环状烃”或“不饱和环状烃”等。“饱和环状烃”包括例如“3-15元饱和环状烃”。“3-15元饱和环状烃”包括例如3-15元环烷烃例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环壬烷、环癸烷、环十一烷、环十二烷、环十三烷、环十四烷和环十五烷等;或者3-15元饱和多环烃例如全氢并环戊二烯(perhydropentalene)、全氢莰(perhydroazulene)、全氢茛、全氢萘、全氢庚搭烯(perhydroheptalene)、螺[4.4]壬烷、螺[4.5]癸烷、螺[5.5]十一烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[3.1.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷、金刚烷或降金刚烷(noradamantane)等。

[0092] “不饱和环状烃”包括例如“3-15元不饱和环状烃”。“3-15元不饱和环状烃”包括例如3-8元环烯烃例如环戊烯、环己烯、环庚烯、环辛烯、环戊二烯、环己二烯、环

庚二烯和环辛二烯等;3-15 元芳香烃例如苯、萘、蒽、菲和蒽等;3-15 元不饱和多环烃例如并环戊二烯、茚、茚满、二氢萘、四氢萘、庚搭烯、联苯撑、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、茈、茈烯、茈、非那烯(phenalene)、二环[2.2.1]庚-2-烯、二环[3.1.1]庚-2-烯或二环[2.2.2]辛-2-烯等。

[0093] 作为环 A 取代基的“可以具有取代基的烃基”中的“取代基”包括例如(1) 烃基(这里“烃基”具有与上述作为环 A 取代基的“可以具有取代基的烃基”中的“烃基”所述相同的含义),其可以具有取代基(例如氨基、磺基、卤素原子、羧基、氰基、硝基、氧代、硫代、羟基、C1-8 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、环己基甲氧基、苄氧基等)、三氟甲基、三氟甲氧基等), (2) 杂环(这里“杂环”具有与下述作为环 A 取代基的“(2) 可以具有取代基的杂环”中的“杂环”所述相同的含义),其可以具有取代基(例如烃基(这里“烃基”具有与上述作为环 A 取代基的“(1) 可以具有取代基的烃基”中的“烃基”所述相同的含义)、氨基、磺基、卤素原子、羧基、氰基、硝基、氧代、硫代、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙酰基等), (3) 氨基, (4) C1-6 酰氨基例如乙酰氨基和丙酰氨基等, (5) 被烃基取代的伯或仲氨基例如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、二甲氨基、二乙氨基、环己氨基、1- 氨甲酰基-2- 环己基乙氨基、N- 丁基-N- 环己基甲氨基、苯氨基和丁氧苯氨基(这里“烃基”具有与上述作为环 A 取代基的“(1) 可以具有取代基的烃基”中的“烃基”所述相同的含义,且可以被 C1-4 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等)、氧代、氨基、氨甲酰基等取代), (6) C1-4 烷基磺酰氨基,例如甲磺酰氨基和乙磺酰氨基等, (7) 苯磺酰氨基, (8) C1-4 烷基磺酰基例如甲磺酰基和乙磺酰基等, (9) 苯磺酰基, (10) 卤素原子(氟、氯、溴、碘), (11) 羧基, (12) 氰基, (13) 硝基, (14) 氧代, (15) 硫代, (16) 羟基, (17) C1-8 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、环己基甲氧基或苄氧基(这里烷氧基可以被卤素原子等取代), (18) C3-8 环烷氧基例如环己氧基(C3-8 环烷氧基可以被卤素原子等取代), (19) 苯氧基,可以被甲基和卤素原子等取代, (20) 巯基, (21) C1-4 烷硫基例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基和叔丁硫基等, (22) 苯硫基, (23) 氨甲酰基, (24) 被烃基取代的氨基羰基,例如 N- 丁氨基羰基、N- 环己基甲氨基羰基、N- 丁基-N- 环己基甲氨基羰基、N- 环己氨基羰基和苯氨基羰基(“烃基”具有与上述作为环 A 取代基的“(1) 可以具有取代基的烃基”中的“烃基”所述相同的含义), (25) 氨磺酰基, (26) 被烃基取代的氨磺酰基例如甲氨基磺酰基(“烃基”具有与上述作为环 A 取代基的“(1) 可以具有取代基的烃基”中的“烃基”所述相同的含义), (27) 被氨基取代的烃基取代的氨磺酰基,例如二甲氨基乙基氨磺酰基和二甲基丙基氨磺酰基(这里“烃基”具有与上述作为环 A 取代基的“(1) 可以具有取代基的烃基”中的“烃基”所述相同的含义), (28) C1-6 烷氧羰基,例如甲氧羰基、乙氧羰基和叔丁氧羰基等, (29) 磺基($-\text{SO}_3\text{H}$), (30) 亚磺基, (31) 膦酰基, (32) 脒基, (33) 亚氨基, (34) $-\text{B}(\text{OH})_2$, (35) C1-4 烷基亚磺酰基,例如甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基等, (36) C1-6 酰基例如甲酰基、乙酰基、丙酰基和丁酰基等, (37) 苯甲酰基, (38) 羟基亚氨基,或 (39) 烷氧基亚氨基例如甲氧基亚氨基和乙氧基亚氨基等。“可以具有取代基的烃基”可以具有 1-5 个选自上述(1)-(39) 中的取代基。当取代基数目为 2 或更多时,每个取代基可以相同或不同。另外,例如两个取代基与烃基上的碳一起可以形成环。

[0094] 作为环 A 取代基的“ (2) 可以具有取代基的杂环” 中的“ 杂环” 包括例如可以含有 1-7 个选自氮、氧和硫中的杂原子的单 -、二 - 或三 - 杂环。“ 杂环” 包括例如“ 3-15 元不饱和单 -、二 - 或三 - 杂环”、“ 3-15 元饱和单 -、二 - 或三 - 杂环” 等。

[0095] “ 3-15 元不饱和单 -、二 - 或三 - 杂环” 包括例如芳香单杂环例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪、呋喃、噻吩、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、呋咱、噁二唑和噻二唑等，芳香稠合杂环例如吲哚、异吲哚、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、吲唑、喹啉、异喹啉、嘌呤、酞嗪、蝶啶、茶啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并呋咱、苯并噻二唑、苯并三唑、咔唑、 β -咔琳、吡啶、吩嗪、二苯并呋喃、二苯并噻吩、菲啶、菲咯啉或蔡嵌间二氮杂苯基 (perimidine) 等，非芳香不饱和杂环例如氮杂草、二氮杂草、吡喃、氧杂草、噻喃、硫杂草、噁嗪、噁二嗪、氧氮杂草、氧二氮杂草、噻嗪、噻二嗪、硫氮杂草、硫二氮杂草、吡嗪、二硫杂蔡、喹嗪、色烯、苯并氧杂草、苯并氧氮杂草、苯并氧二氮杂草、苯并硫杂草、苯并硫氮杂草、苯并硫二氮杂草、苯并氮杂草、苯并二氮杂草、夹氧杂蒽、吩噻嗪、吩噁嗪、氧硫杂蒽 (phenoxathiin)、噻蒽、吡咯啉、咪唑啉、三唑啉、四唑啉、吡唑啉、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、二氢嘧啶、四氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、四氢三嗪、二氢氮杂草、四氢氮杂草、二氢二氮杂草、四氢二氮杂草、二氢呋喃、二氢吡喃、二氢氧杂草、四氢氧杂草、二氢噻吩、二氢噻喃、二氢硫杂草、四氢硫杂草、二氢噁唑、二氢异噁唑、二氢噻唑、二氢异噻唑、二氢呋咱、二氢噁二唑、二氢噁嗪、二氢噁二嗪、二氢氧氮杂草、四氢氧氮杂草、二氢氧二氮杂草、四氢氧二氮杂草、二氢噻二唑、二氢噻嗪、二氢噻二嗪、二氢硫氮杂草、四氢硫氮杂草、二氢硫二氮杂草、四氢硫二氮杂草、二氢吲哚、异二氢吲哚、二氢苯并呋喃、二氢异苯并呋喃、二氢苯并噻吩、二氢异苯并噻吩、二氢吲唑、二氢喹啉、四氢喹啉、二氢异喹啉、四氢异喹啉、二氢酞嗪、四氢酞嗪、二氢茶啶、四氢茶啶、二氢喹喔啉、四氢喹喔啉、二氢喹唑啉、四氢喹唑啉、二氢噌啉、四氢噌啉、苯并氧硫杂环己烷、二氢苯并噁嗪、二氢苯并噻嗪、吡嗪并吗啉、二氢苯并噁唑、二氢苯并噻唑、二氢苯并咪唑、二氢苯并氮杂草、四氢苯并氮杂草、二氢苯并二氮杂草、四氢苯并二氮杂草、苯并二氧杂草、二氢苯并氧氮杂草、四氢苯并氧氮杂草、二氢咔唑、四氢咔唑、二氢- β -咔琳、四氢- β -咔琳、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢二苯并呋喃、二氢二苯并噻吩、四氢二苯并呋喃、四氢二苯并噻吩、二氧杂茛满、苯并二噁烷、色满、苯并二硫杂环戊烷、苯并二硫杂环己烷 (benzodithiane)、6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶、2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚或 6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[2,3-b]吡啶等。另外，“ 3-15 元饱和单 -、二 - 或三 - 杂环” 包括例如氮丙啶、吡丁啶、吡咯烷、咪唑烷、三唑烷、四唑烷、吡唑烷、哌啶、哌嗪、全氢嘧啶、全氢哒嗪、全氢氮杂草、全氢二氮杂草、全氢氮杂环辛四烯 (azocine)、环氧乙烷、环氧丙烷、四氢呋喃、四氢吡喃、全氢氧杂草、硫杂环丙烷、硫杂环丁烷 (thietane)、四氢噻吩、四氢噻喃、全氢硫杂草、四氢噁唑 (噁唑烷)、四氢异噁唑 (异噁唑烷)、四氢噻唑 (噻唑烷)、四氢异噻唑 (异噻唑烷)、四氢呋咱、四氢噁二唑 (噁二唑烷)、四氢噁嗪、四氢噁二嗪、全氢

氧氮杂草、全氢氧二氮杂草、四氢噻二唑（噻二唑烷）、四氢噻吩、四氢噻二吩、全氢硫氮杂草、全氢硫二氮杂草、吗啉、硫吗啉、氧硫杂环己烷、全氢苯并呋喃、全氢异苯并呋喃、全氢苯并噻吩、全氢异苯并噻吩、全氢吡唑、全氢喹啉、全氢异喹啉、全氢酞嗪、全氢萘啶、全氢喹啉、全氢喹唑啉、全氢噌啉、全氢苯并噻唑、全氢苯并噻吩、全氢苯并咪唑、全氢呋唑、全氢-β-呋啉、全氢吡啶、全氢二苯并呋喃、全氢二苯并噻吩、二氧戊环、二噻烷、二硫戊环或二噻烷等。

[0096] 作为环A取代基的“(2)可以具有取代基的杂环”中的“取代基”包括例如烃基(“烃基”具有与上述作为环A取代基的“(1)可以具有取代基的烃基”中的“烃基”所述相同的含义)、氨基、磺基、卤素原子、羧基、氰基、硝基、氧代、硫代、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或乙酰基等。“(2)可以具有取代基的杂环”可以具有1-5个选自上述“取代基”中的取代基。当取代基数目为2或更多时,每个取代基可以相同或不同。

[0097] 作为环A取代基的“(3)可以具有保护基团的氨基”中的“保护基团”包括例如烃基、磺基或与可以具有取代基的烃基结合的磺酰基等。这里“可以具有取代基的烃基”具有与上述作为环A取代基的“(1)可以具有取代基的烃基”相同的含义。“(3)可以具有保护基团的氨基”可以具有1或2个选自上述“保护基团”中的保护基团。当保护基团数目为2时,每个保护基团可以相同或不同。

[0098] 作为环A取代基的“(12)可以具有保护基团的羟基”或“(13)可以具有保护基团的巯基”中的“保护基团”包括例如可以具有取代基的烃基等。这里“可以具有取代基的烃基”具有与上述作为环A取代基的“(1)可以具有取代基的烃基”相同的含义。

[0099] 作为环A取代基的“(14)可以具有取代基的氨甲酰基”或“(15)可以具有取代基的氨磺酰基”中的“取代基”包括例如可以具有取代基的烃基等。这里“可以具有取代基的烃基”具有与上述作为环A取代基的“(1)可以具有取代基的烃基”相同的含义。

[0100] 环A的取代基优选包括C1-4烷基,例如甲基、乙基、丙基和丁基、氧代、羟基或卤素原子。

[0101] 环A¹所示的“5或6元环”除X和Y以外还可以含有1-3个选自氮、氧和硫中的杂原子。

[0102] 环A¹所示的“5或6元环”包括例如“5或6元单碳环”或“5或6元单杂环”等。“5或6元单碳环”包括例如环戊烷、环己烷、环戊烯、环己烯、环戊二烯或环己二烯等。“5或6元单杂环”包括例如吡咯啉、咪唑啉、三唑啉、四唑啉、吡唑啉、四氢吡啶、四氢吡嗪、四氢嘧啶、四氢哒嗪、四氢三嗪、二氢呋喃、二氢吡喃、二氢噻吩、二氢噻喃、二氢异噻唑、二氢异噻唑、二氢噻吩、二氢噻二吩、二氢噻吩、二氢噻二吩、吡咯烷、咪唑烷、三唑烷、四唑烷、吡唑烷、哌啶、哌嗪、全氢嘧啶、全氢哒嗪、四氢呋喃、四氢吡喃、全氢氧杂草、四氢噻吩、四氢噻喃、四氢噻唑(噻唑烷)、四氢异噻唑(异噻唑烷)、四氢噻唑(噻唑烷)、四氢异噻唑(异噻唑烷)、四氢呋喃、四氢噻二唑(噻二唑烷)、四氢噻吩、四氢噻二吩、吗啉、硫吗啉或氧硫杂环己烷等。另外,5或6元桥接二杂环例如(1R,5S)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷也包括在“5或6元环”中。

[0103] 另外,环A¹除式(I-1)所示取代基(例如氧代)以外还可以具有1-3个任选取代

基。所述任选取代基可以取代在环 A¹ 任何可取代位置上。当取代基数目为 2 或更多时,每个取代基可以相同或不同。另外,当环 A¹ 的取代基数目为 2 或更多时,例如环 A¹ 的两个取代基与环 A¹ 上的原子一起可以形成环。所形成的环包括例如 C3-7 环烷基(如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基)等。环 A¹ 的取代基包括例如上述环 A 的取代基中所述的取代基。

[0104] 环 A¹ 优选是例如环戊烷、环戊烯、吡咯烷、咪唑烷、四氢噁唑、四氢噻唑或 (1R, 5S)-3-氮杂二环 [3.1.0] 己烷等,更优选环戊烷或吡咯烷等。

[0105] 除式 (I-1) 所示取代基以外,环 A¹ 的取代基优选是 C1-4 烷基,例如甲基、乙基、丙基和丁基、羟基或卤素原子。

[0106] 环 A² 所示的“5 或 6 元环”可以含有 1-3 个选自氮、氧和硫中的杂原子。

[0107] 环 A² 所示的“5 或 6 元环”包括例如“5 或 6 元单碳环”或“5 或 6 元单杂环”等。“5 或 6 元单碳环”包括例如环戊烷、环己烷、环戊烯、环己烯、环戊二烯或环己二烯等。“5 或 6 元单杂环”包括例如吡喃、噻喃、噁唑、噻唑、吡咯啉、吡唑啉、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢嘧啶、四氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、四氢三嗪、二氢呋喃、二氢吡喃、二氢噻吩、二氢噻喃、二氢异噁唑、二氢异噻唑、二氢噁唑、二氢噻唑、吡咯烷、吡唑烷、哌啶、全氢嘧啶、全氢哒嗪、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻吩、四氢噻喃、四氢异噁唑(异噁唑烷)、四氢异噻唑(异噻唑烷)、四氢噁唑或四氢噻唑等。

[0108] 另外,环 A² 除式 (I-2) 所示取代基(例如氧代)以外还可以具有 1-3 个任选取代基。所述任选取代基可以取代在环 A² 任何可取代位置上。当取代基数目为 2 或更多时,每个取代基可以相同或不同。另外,当环 A² 的取代基数目为 2 或更多时,例如环 A² 的两个取代基与环 A² 上的原子一起可以形成环。所形成的环包括例如 C3-7 环烷基(如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基)等。环 A² 除式 (I-2) 所示的取代基以外的取代基包括例如上述环 A 的取代基中所述的取代基。

[0109] 环 A² 优选是例如环戊烷或环戊烯。

[0110] 除式 (I-2) 所示取代基以外,环 A² 的取代基优选是 C1-4 烷基,例如甲基、乙基、丙基和丁基、羟基或卤素原子。

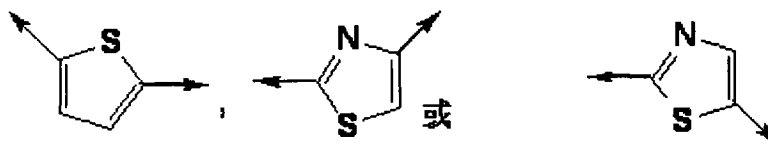
[0111] D 和 G 所示“可以具有取代基的烃基”中的“烃基”包括例如二价直链或支链脂肪烃基等。“二价直链或支链脂肪烃基”包括例如“C1-8 二价脂肪烃基”等。“C1-8 二价脂肪烃基”包括例如 C1-8 亚烷基例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚仲丁基、亚叔丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基或亚辛基, C2-8 亚烯基例如亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基、亚庚烯基、亚辛烯基、亚丁二烯基、亚戊二烯基、亚己二烯基、亚庚二烯基、亚辛二烯基、亚己三烯基、亚庚三烯基、亚辛三烯基, C2-8 亚炔基例如亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基、亚己炔基、亚庚炔基、亚辛炔基、亚丁二炔基、亚戊二炔基、亚己二炔基、亚庚二炔基、亚辛二炔基、亚己三炔基、亚庚三炔基、亚辛三炔基等。“烃基”可以被上述作为环 A 取代基的“(1) 可以具有取代基的烃基”中的“取代基”取代。

[0112] D 优选是例如 C1-6 亚烷基或 C2-6 亚烯基等。

[0113] G 所示“可以具有取代基的杂环”具有与上述作为环 A 取代基的“(2) 可以具有

取代基的杂环”相同的含义。G所示”可以具有取代基的杂环”优选包括例如5或6元单杂环(“5或6元单杂环”具有与上述环A中的“5或6元单杂环”相同的含义),更优选为

[0114]



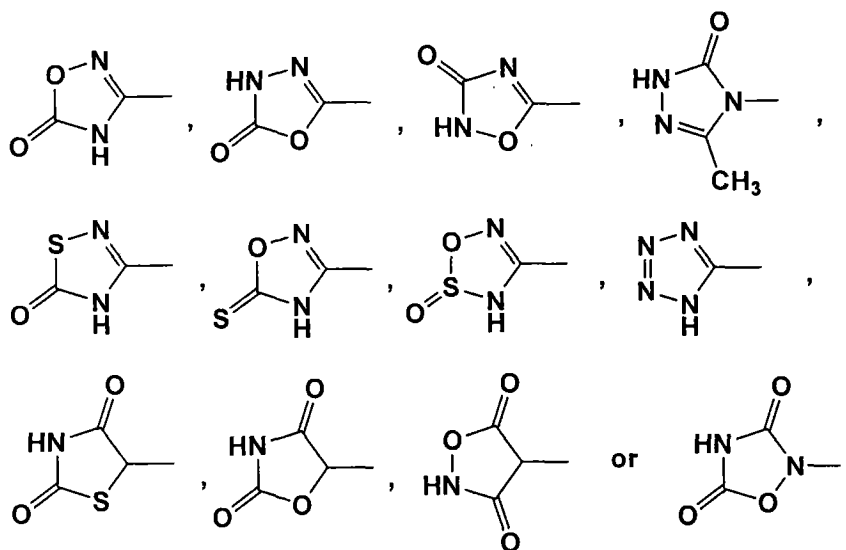
[0115] (其中箭头是E与J的连接部分)等。

[0116] E、E¹和E²所示”任选被氧化的硫”包括例如-S-、-SO-或-SO₂-。

[0117] E、E¹和E₂优选是任选被氧化的硫,更优选是-S-或-SO₂-。

[0118] J所示”可以被保护的酸性基团”中的”酸性基团”是指可以被”保护基团”保护的”酸性基团”。“酸性基团”的实例包括羧基(-COOH)、磺基(-SO₃H)、亚磺基(-SO₂H)和磺酰胺(-SO₂NH₂或-NR¹⁰¹SO₃H(R¹⁰¹是氢或可以具有取代基的烃基。这里”可以具有取代基的烃基”表示上述作为环A取代基的”(1)可以具有取代基的烃基”))、膦酰基(-PO(OH)₂)、苯酚(-C₆H₄OH)或各种类型的Brønsted酸,例如具有可作为质子除去的氢的含氮环残基。”Brønsted酸”是指给与其它物质氢离子的物质。”具有可作为质子除去的氢的含氮环残基”包括

[0119]



[0120] ”酸性基团”优选是例如羧基等。

[0121] 另外, ”保护基团”包括可以具有取代基的烃基、可以具有保护基团的氨基、可以具有保护基团的羟基等。这里”可以具有取代基的烃基”、“可以具有保护基团的氨基”和”可以具有保护基团的羟基”分别具有与上述环A取代基的”(1)可以具有取代基的烃基”、“(3)可以具有保护基团的氨基”和”(12)可以具有保护基团的羟基”相同的含义。”保护基团”优选包括”可以具有取代基的烃基”,具体为例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基等。

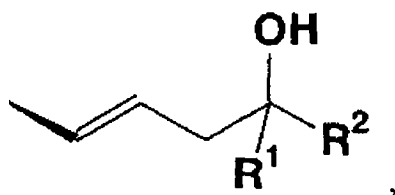
[0122] J优选包括例如可以具有保护基团的羧基,更优选-COOR(其中R表示氢或C1-8脂肪烃基),更优选-COOH。

[0123] R 所示“C1-8 脂肪烃基”包括 C1-8 烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基或辛基等,C2-8 烯基例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、庚二烯基、辛二烯基、己三烯基、庚三烯基或辛三烯基等,C2-8 炔基例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、丁二炔基、戊二炔基、己二炔基、庚二炔基、辛二炔基、己三炔基、庚三炔基或辛三炔基等。

[0124] W 所示“可以具有取代基的烃基”具有与上述作为环 A 取代基的“(1) 可以具有取代基的烃基”相同的含义。

[0125] W 优选是例如

[0126]



[0127] 其中 R^1 是氢或 C1-4 脂肪烃基, R^2 是可以具有取代基的烃基,

[0128]



[0129] 是 β -构型。

[0130] R^1 所示 C1-4 脂肪烃基包括例如 C1-4 烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基等;C2-4 烯基例如乙烯基、丙烯基、丁烯基或丁二烯基等;C2-4 炔基例如乙炔基、丙炔基或丁炔基等。

[0131] R^1 优选是氢或 C1-4 脂肪烃基等,具体是例如氢、甲基和乙基等。

[0132] R^2 所示“可以具有取代基的烃基”具有与上述作为环 A 取代基的“(1) 可以具有取代基的烃基”相同的含义。

[0133] R^2 优选包括可以具有取代基的 C1-8 脂肪烃基(“C1-8 脂肪烃基”取决于被定义为上述环 A 取代基的“(1) 可以具有取代基的烃基”中的“烃基”的“C1-12 脂肪烃基”的含义,其碳数目可以选自 1-8)、可以具有取代基的 3-8 元饱和环状烃基(“3-8 元饱和环状烃基”取决于被定义为上述环 A 取代基的“(1) 可以具有取代基的烃基”中的“烃基”的“3-15 元饱和环状烃基”的含义,其碳数目可以选自 3-8)、可以具有取代基的苯基或者可以具有取代基的(C3-8 环烷基)-(C1-4 脂肪烃)基团(这里“C3-8 环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基,“C1-4 脂肪烃基”包括甲基、乙基、丙基或丁基),更优选 C1-8 脂肪烃基或可以具有取代基的(C3-8 环烷基)-(C1-4 脂肪烃)基团。作为 R^2 的“可以具有取代基的烃基”中的“取代基”优选包括(1) 可以具有取代基的环状烃基(例如 C1-4 烷基、氨基、磺基、卤素原子、羧基、氰基、硝基、氧代、硫代、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和乙酰基等),(2) 可以具有取代基的杂环基团(例如 C1-4 烷基、氨基、磺基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代、硫代、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和乙酰基等),(10) 卤素原子(氟、氯、溴、碘),(11) 羧基,(14) 氧代、(16) 羟基,(17) C1-8 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、环己基甲氧基和苄氧基(这里烷氧基可以被例如卤素原子取代),(18) C3-8 环烷氧基例如环己氧基

(环烷氧基可以被例如卤素原子取代), (19) 可以被甲基和卤素原子等取代的苯氧基, (28) C1-6 烷氧羰基例如甲氧羰基、乙氧羰基和叔丁氧羰基等, (36) C1-6 酰基例如甲酰基、乙酰基、丙酰基和丁酰基等, 或 (37) 苯甲酰基。

[0134] 在本说明书中, 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂是指除了具有 EP2 激动作用可具有 EP3 激动作用的化合物, 包括不具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂和可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂, 优选是可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂。

[0135] 另外, 含有本发明的可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂的神经再生和 / 或保护剂 (下文中简称本发明药物), 可以将 (i) 一种或多种可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂与一种或多种选自 (ii) EP2 激动剂和 (iii) EP3 激动剂中的激动剂组合使用。上述 (i) 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂优选是具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂。上述 (ii) EP2 激动剂优选是选择性作用于 EP2 的化合物, 其可以具有、也可以不具有 EP3 激动作用。上述 (iii) EP3 激动剂优选是选择性作用于 EP3 的化合物, 其可以具有、也可以不具有 EP2 激动作用。例如一种或多种 (i) 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂、一种或多种 (ii) EP2 激动剂和 / 或一种或多种 (iii) EP3 激动剂可以包含在同一制剂中, 可以将一种或多种 (i) 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂、一种或多种 (ii) EP2 激动剂和 / 或一种或多种 (iii) EP3 激动剂制成单独的药物并给药, 换句话说就是采取组合给药的形式。上述组合给药包括同时给药以及以时间差给药。间隔短时间给药可以通过例如先给药 (i) 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂、再给药 (ii) EP2 激动剂和 / 或 (iii) EP3 激动剂。或者先给药 (ii) EP2 激动剂和 / 或 (iii) EP3 激动剂, 再给药 (i) 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂。各给药方法可以相同或不同。另外, 一种或多种 (i) 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂、一种或多种 (ii) EP2 激动剂和 / 或一种或多种 (iii) EP3 激动剂可以包含在同一制剂中。

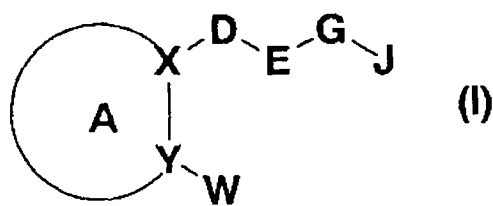
[0136] 另外, (i) 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂、(ii) EP2 激动剂和 (iii) EP3 激动剂不仅是已知的化合物可包括所有将来新发现的化合物。

[0137] (ii) EP2 激动剂包括例如描述在 EP860430A1、W099/33794、EP974580A1、W095/19964、US5698598、US6376533、W098/28264、W099/19300、EP0911321A1、W098/58911、W02003/074483、W02004/078103、W02005/012232 中的化合物以及 ONO-8815Ly、AH-13205、CP-533536、布他前列素、利奥前列素、米索前列醇或 AY23626 等。

[0138] (iii) EP3 激动剂包括例如描述在 W098/34916、JP07-233145、JP10-168056、JP11-012249、W099/25358、JP7-215929、JP8-239356、W097/05091 中的化合物以及 TEI-3356、M&B-28767、GR63799X、SC-46275、恩前列素或硫前列酮等。

[0139] 具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂包括例如式 (I) 所述化合物、其盐、其 N-氧化物、其 S-氧化物、其溶剂化物或其前药、或其环糊精包合物：

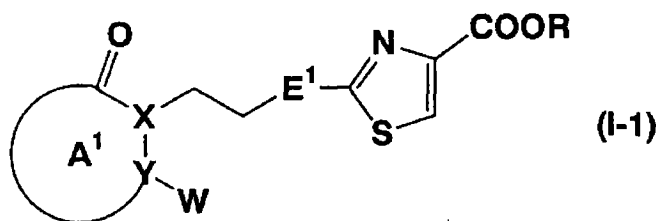
[0140]



[0141] 其中所有符号具有与上述相同的含义。

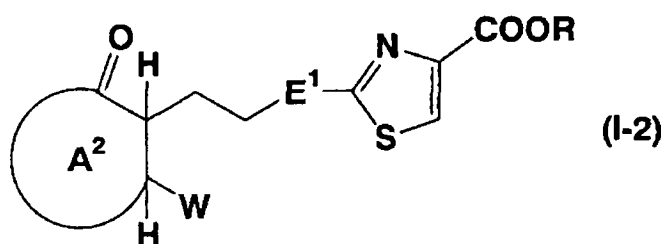
[0142] 式 (I) 所示化合物优选包括式 (I-1) 所示化合物：

[0143]



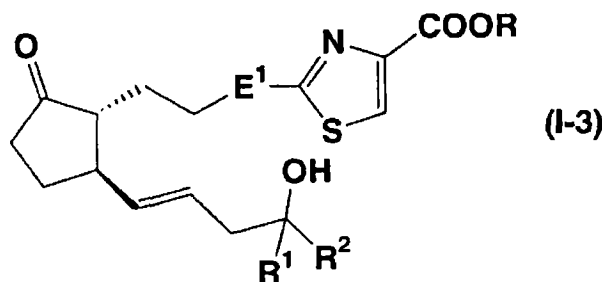
[0144] 其中环 A¹ 是 5 或 6 元环, 所述环 A¹ 除 X 和 Y 以外可以含有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子中的杂原子, 且可以具有取代基, E¹ 是氧原子或任选被氧化的硫原子, R 是 C1-8 脂肪烃基, 以及其它符号具有与上述相同的含义。更优选式 (I-2) 所示化合物:

[0145]



[0146] 其中环 A² 是 5 或 6 元环, 所述环 A² 可以含有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子中的杂原子, 且可以具有取代基, 以及其它符号具有与上述相同的含义。更优选式 (I-3) 所示化合物:

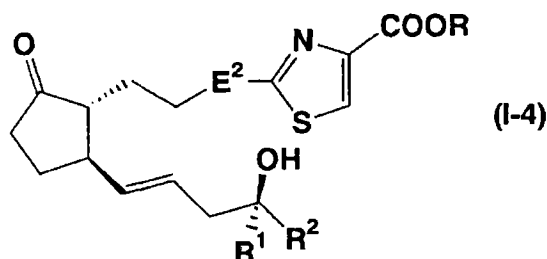
[0147]



[0148] 其中 R¹ 是氢原子或 C1-4 脂肪烃基, R² 是可以具有取代基的烃基, 是 α-构型, 是 β-构型, 以及其它符号具有与上述相同的含义等。

[0149] 另外, 式 (I-3) 所示化合物更优选包括式 (I-4) 所示化合物:

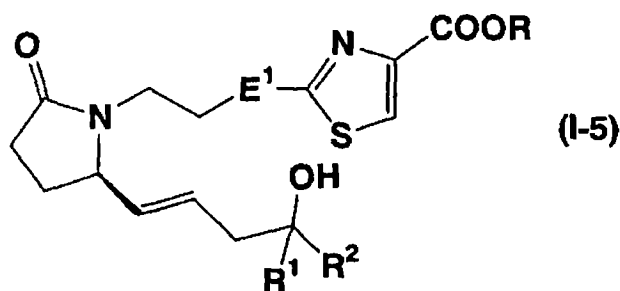
[0150]



[0151] 其中 E² 是任选被氧化的硫原子, 以及其它符号具有与上述相同的含义。

[0152] 另外, 式 (I-1) 优选包括式 (I-5) 所示化合物:

[0153]



[0154] 其中所有符号具有与上述相同的含义。

[0155] 式(I)所示化合物优选包括实施例中描述的化合物、其盐、其N-氧化物、其S-氧化物、其溶剂化物或其前药、或其环糊精包合物等,更优选包括2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物17),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物17-1),2-[2-{(1R,5R)-2-氧代-5-[(1E)-8,8,8-三氟-4-羟基-4-甲基-1-辛烯基]环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物18-1),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E)-5-环戊基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物18-2),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E)-8-氟-4-羟基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物18-3),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,8-二甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物18-4),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,8-二甲基-1,7-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物18-5),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,7-二甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物18-6),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-7-甲氧基-4-甲基-1-庚烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物18-10),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E)-9-氟-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物18-12),2-[2-{(2R)-2-[(1E)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-氧代-1-吡咯烷基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物24-1),2-[2-{(2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物24-2),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物32),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4,8-二甲基-1-壬烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物25-2a),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物25-3a),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-环丁基-4-羟基-4-甲基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物25-4a),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物25-5a),2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物31a),或2-[2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-环丁基-4-羟基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)巯基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物31-1)等,特别优选2-[2-{(1R,

2R)-2-[(1E,4S)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 17), 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,8-二甲基-1,7-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-5), 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,7-二甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-6), 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 17-1), 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 32), 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4,8-二甲基-1-壬烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-2a), 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-3a), 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-环丁基-4-羟基-4-甲基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-4a), 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-5a), 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31a) 或 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-环丁基-4-羟基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31-1) 等。

[0156] 另外, 式 (I) 所示化合物优选包括 2-[[2-((4S)-4-[(1E,3R)-3-[1-(4-氟丁基) 环丁基]-3-羟基-1-丙烯基]-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基) 乙基] 硫基(sulfanyl)]-1,3-噻唑-4-羧酸(下文中简称化合物 A), 2-[(2-[(4S)-4-[(1E,3R)-8-氟-3-羟基-4,4-二甲基-1-辛烯基]-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸, (2E)-7-[(1R,2R)-2-[(1E,3S,5S)-3-羟基-5-甲基-1-壬烯基]-5-氧代环戊基]-2-庚烯酸, 2-[[2-((4S)-4-[(1E,3R)-3-羟基-3-[1-(3-甲氧丙基) 环丁基]-1-丙烯基]-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基) 乙基] 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸, 2-[[2-((4S)-4-[(1E,3R)-3-[1-(2-环己基乙基) 环丁基]-3-羟基-1-丙烯基]-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基) 乙基] 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸, 2-[[2-((4S,5S)-4-[(1E)-3-羟基-3-[1-(3-甲氧丙基) 环丁基]-1-丙烯基]-5-甲基-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基) 乙基] 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸, 2-[(2-[(4S,5S)-4-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯基]-5-甲基-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸或 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-氧代环戊基}乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸等。

[0157] 根据本发明, 除非另外指明以及对本领域技术人员显而易见, 符号  是指连接在纸平面的对侧(即 α -构型),  是指连接在纸平面的前侧(即 β -构型),  是指 α -构型、 β -构型或者它们的任选混合物。

[0158] 例如, 在式 (I) 中, X-D 键或 Y-W 键可以是 α -构型、 β -构型或者它们的任选混合物。

[0159] 除非另外特别指明, 所有异构体均包括在本发明中。例如烷基、烯基、炔基、烷氧

基、烷硫基、亚烷基、亚烯基和亚炔基包括直链和支链形式。另外,所有由双键、环和稠环引起的异构体(E-、Z-、顺式-和反式-形式),由于存在不对称碳引起的异构体(R-、S-、 α -和 β -构型,对映体和非对映体)等,具有旋光性的光学活性化合物(D-、L-、d-和l-形式)、通过色谱法分离的极性化合物(高极性化合物和低极性化合物)、平衡化合物、旋转异构体、它们的任意混合物和外消旋混合物均包括在本发明中。

[0160] 盐优选为药理学上可接受的盐并优选具有水溶性。适宜的盐包括与碱金属(例如钾、钠等)的盐、与碱土金属(例如钙、镁等)的盐、铵盐、与可药用有机胺(例如四甲铵、三乙胺、甲胺、二乙胺、环戊胺、苜胺、苄胺、哌啶、单乙醇胺、二乙醇胺、三(羟甲基)氨基甲烷、赖氨酸、精氨酸、N-甲基-D-葡萄糖胺等)的盐或者酸加成盐等。

[0161] 酸加成盐优选具有水溶性。适宜的酸加成盐包括例如无机酸盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐等,或有机酸盐例如醋酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、异硫代硫酸盐(isothionate)、葡萄糖醛酸盐和葡萄糖酸盐等。

[0162] 本发明化合物及其盐可以转化为溶剂化物。

[0163] 溶剂化物优选为无毒性且可水溶。适宜的溶剂化物包括例如水或醇(例如乙醇化物等)的溶剂化物。

[0164] 本发明化合物及其药理学上可接受盐均是优选的。具体包括实施例中描述的化合物及其药理学上可接受盐。

[0165] 另外,盐包括季铵盐。季铵盐是指本发明化合物中的氮原子通过 R^0 等季铵化。

[0166] R^0 是C1-8烷基和被苯基取代的C1-8烷基。

[0167] 本发明化合物通过任意方法可以转化为N-氧化物。N-氧化物是指其中氮原子被氧化的本发明化合物等。

[0168] 本发明化合物通过任意方法可以转化为S-氧化物。S-氧化物是指其中硫原子被氧化的本发明化合物等。

[0169] 本发明化合物通过描述在JP50-3362、JP52-31404或JP61-52146中的方法使用 α -、 β -或 γ -环糊精或其混合物,可以转化为其环糊精包合物(cyclodextrin clathrates)。转化为相应的环糊精包合物可提高化合物的稳定性和水溶解性,因而可用于药物。

[0170] 本发明化合物的前药包括通过在活体内与酶、胃酸等反应而转化为本发明化合物的化合物。例如,对于本发明化合物的前药而言,当本发明化合物具有氨基时,可以为其中氨基被例如酰化、烷基化或磷酸化的化合物(例如其中本发明化合物的氨基被eicosanoylated、alanylated、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧环戊烯(dioxolen)-4-基)甲氧羰基化、四氢呋喃化、吡咯烷基甲基化、特戊酰氧基甲基化、乙酰氧基甲基化、叔丁基化的化合物等);当本发明化合物具有羟基时,可以为其中羟基被酰化、烷基化、磷酸化或硼酸化的化合物(例如其中本发明化合物的羟基被乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、特戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、alanylated或二甲氨基甲基羰基化的化合物);以及当本发明化合物具有羧基时,可以为其中羧基被例如酯化或酰胺化的化合物(例如其中本发明化合物的羧基被制成乙基酯、苯基酯、羧甲基酯、二甲基氨基甲基酯、特戊酰氧基甲基酯、乙氧羰基氧基乙基酯、酞基酯(phthalidyl ester)、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧环戊

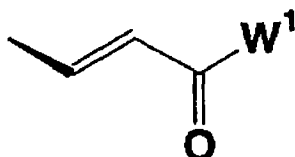
烯-4-基)甲基酯、环己氧基羰基乙基酯或甲酰胺的化合物)。上述化合物可以由本身已知的方法制备。本发明化合物的前药可以是水合物或非水合物。本发明化合物的前药还可以是在“*Iyakuhin no kaihatsu*, Vol. 7 (Bunshi-sekkei), pp. 163~198 (Hirokawa-Shoten), 1990”所述的生理学条件下转化为本发明化合物的化合物。本发明化合物还可以通过放射性同位素(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)标记。

[0171] 制备本发明化合物的方法

[0172] 式(I)所示化合物可以按照经适当改进和合并的已知方法制备得到,例如 JP52-27753、JP55-100360、W003/074483、W005/053707、Synlett 2002, No. 1, 239-242 或 *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) 中描述的方法、下述方法或者实施例中描述的方法。

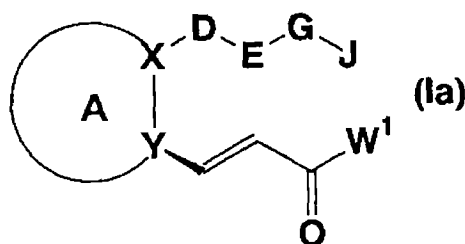
[0173] 在式(I)所述化合物中,其中 -W 是

[0174]



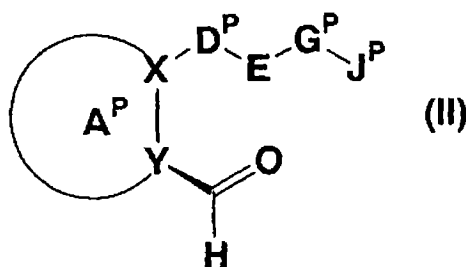
[0175] (其中 W^1 是可以具有取代基的烃基)的化合物即式(Ia)所示化合物:

[0176]



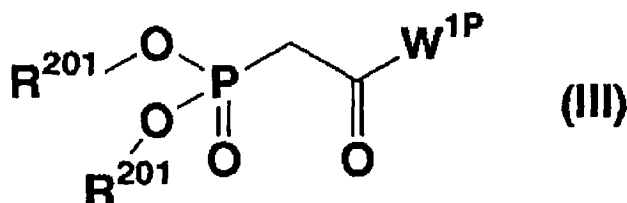
[0177] (其中所有符号具有与上述相同的含义)可以按照下述反应制备,使用式(II)所示化合物:

[0178]



[0179] (其中环 A^p 、 D^p 、 G^p 和 J^p 分别具有与环 A、D、G 和 J 中相同的含义,条件是:如果需要的话,环 A^p 、 D^p 、 G^p 和 J^p 中的羧基、羟基、氨基或巯基可以被保护。其它符号具有与上述相同的含义。)和式(III)所示化合物:

[0180]



[0181] (其中 R^{201} 是 C1-4 烷基, $\text{W}^{1\text{P}}$ 具有与 W^1 相同的含有,条件是:如果需要的话, $\text{W}^{1\text{P}}$ 中的羧基、羟基、氨基或巯基可以被保护。),如果需要的话,接着除去保护基团。

[0182] 上述反应是已知的,例如在 -15 至 30°C 下、在氢化钠存在下、在有机溶剂(例如无水四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二噁烷等)中进行。

[0183] 保护基团的脱保护反应是众所周知的,可以通过下述方法进行。

[0184] 羧基保护基团包括例如甲基、乙基、烯丙基、叔丁基、三氯乙基、苄基(Bn)和苯甲酰甲基等。

[0185] 羟基保护基团包括例如甲基、三苯甲基、甲氧甲基(MOM)、1-乙氧乙基(EE)、甲氧乙氧甲基(MEM)、2-四氢吡喃基(THP)、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、乙酰基(Ac)、特戊酰基、苯甲酰基、苄基(Bn)、对甲氧苄基、烯丙氧羰基(Alloc)或2,2,2-三氯乙氧羰基(Troc)等。

[0186] 氨基保护基团包括例如苄氧羰基、叔丁氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、1-甲基-1-(4-联苯)乙氧羰基(Bpoc)、三氟乙酰基、9-苄基甲氧羰基、苄基(Bn)、对甲氧苄基、苄氧甲基(BOM)或2-(三甲基甲硅烷基)乙氧甲基(SEM)等。

[0187] 巯基保护基团包括例如苄基、甲氧苄基、甲氧甲基(MOM)、2-四氢吡喃基(THP)、二苯基甲基或乙酰基(Ac)等。

[0188] 至于羧基、羟基、氨基或巯基的保护基团,不存在特殊限制,只要该基团能够方便且选择性地解离即可。例如,可以按照“T.W. Greene, Protective groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999”中提及的方法进行脱保护反应。

[0189] 除去羧基、羟基、氨基或巯基的保护基团的方法是众所周知的,其实例如下:

[0190] (1) 与碱进行水解反应,

[0191] (2) 在酸性条件下进行脱保护反应,

[0192] (3) 通过氢解进行脱保护反应,

[0193] (4) 甲硅烷基的脱保护反应,

[0194] (5) 使用金属的脱保护反应,以及

[0195] (6) 使用金属络合物的脱保护反应。

[0196] 上述方法具体示例如下:

[0197] (1) 通过使用碱进行水解反应完成脱保护,例如在大约 $0-40^\circ\text{C}$ 下、使用碱金属的氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化锂等)、碱土金属的氢氧化物(例如氢氧化钡和氢氧化钙等)或碳酸盐(例如碳酸钠和碳酸钾等)或其水溶液或者它们的混合物在有机溶剂(例如甲醇、四氢呋喃和二噁烷等)中进行;

[0198] (2) 在酸性条件下进行脱保护反应,例如在大约 $0-100^\circ\text{C}$ 下、在有机酸(例如乙酸、三氟乙酸、甲磺酸和对甲苯磺酸盐等)或无机酸(例如盐酸和硫酸等)或其混合物(例如溴化氢/乙酸等)、有机溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯和苯甲醚等)中基;

[0199] (3) 通过氢解进行脱保护反应,例如在大约 0-200℃、常压或高压的氢气氛下,或者使用甲酸铵在催化剂(例如钯-碳、钯黑、氢氧化钯、钯氧化物和兰尼镍(Raney nickel)等)存在下、在溶剂(例如醚类(例如四氢呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷和乙醚等)、醇类(例如甲醇和乙醇等)、苯类(例如苯和甲苯等)、酮类(例如丙酮、甲基乙基酮等)、腈类(例如乙腈等)、酰胺类型(例如二甲基甲酰胺等)、水、乙酸乙酯、乙酸或者含有其中两种或多种的混合溶剂等)中进行;

[0200] (4) 进行甲硅烷基的脱保护反应,例如在大约 0-40℃下、使用氟化四丁基铵、在与水混溶的有机溶剂(例如四氢呋喃和乙腈等)中进行;

[0201] (5) 使用金属进行脱保护反应,例如在大约 0-40℃下、使用或不使用超声波、在锌粉存在下、在酸性溶剂(例如乙酸、pH 4.2-7.2 的缓冲液或者溶液与溶剂例如四氢呋喃的混合物溶剂)中进行;

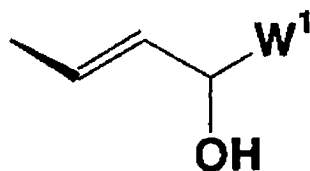
[0202] (6) 使用金属络合物进行脱保护反应,例如在大约 0-40℃下、使用金属络合物(例如四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)、醋酸钯(II)和三(三苯基膦)氯化铑(I)等)、在存在或不存在膦试剂(例如三苯基膦等)下、在捕捉试剂(trap reagent)(例如氢化三丁基锡、三乙基甲硅烷、双甲酮、吗啉、二乙胺和吡咯烷等)、有机酸(例如乙酸、甲酸和 2-乙基己酸等)和/或有机酸盐(例如 2-乙基己酸钠和 2-乙基己酸钾盐)存在下、在有机溶剂(例如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、二噁烷和乙醇等)、水或者它们的混合溶剂中进行。

[0203] 除上述以外,脱保护反应还可以在例如按照 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 中所述的方法进行。

[0204] 本领域技术人员可以方便地理解,本发明的目标化合物能够方便地使用上述脱保护反应中适宜的一种反应制备。

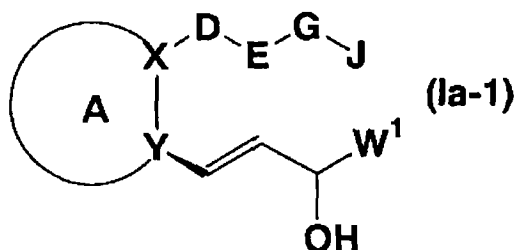
[0205] 在式(I)所述化合物中,其中 -W 是

[0206]



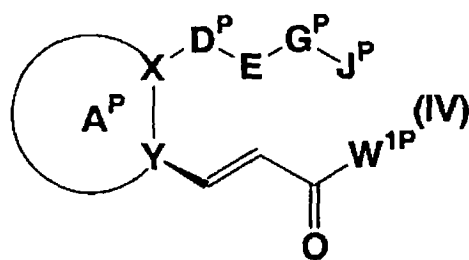
[0207] (其中所有符号具有与上述相同的含义)的化合物,即式(Ia-1)所示化合物:

[0208]



[0209] (其中所有符号具有与上述相同的含义)可以通过还原式(IV)所示化合物制备:

[0210]



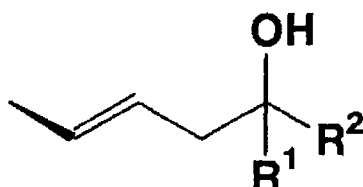
[0211] (其中所有符号具有与上述相同的含义), 如果需要的话, 再除去保护基团。

[0212] 上述反应是众所周知的, 例如在大约 -78 至 30°C 下、使用还原剂 (例如硼氢化钠、硼烷-四氢呋喃络合物和硼烷-二甲基硫化物的络合物等)、在存在或不存在 (R)-2-甲基-CBS-氧氮杂硼烷 (oxazaborolidin) 或 (S)-2-甲基-CBS-氧氮杂硼烷下、在存在或不存在氯化铯、在有机溶剂 (例如无水四氢呋喃、甲醇和二氯甲烷等) 中进行。

[0213] 保护基团的脱保护反应可以按照与上述相同的步骤进行。

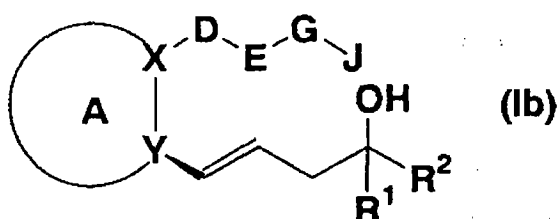
[0214] 在式 (I) 所述化合物中, 其中 $-W$ 是

[0215]



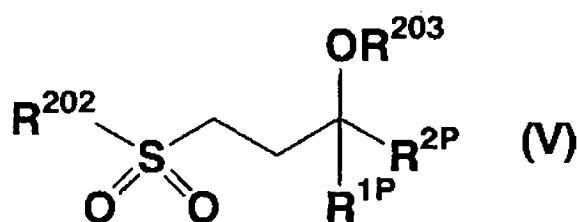
[0216] (其中所有符号具有与上述相同的含义) 的化合物, 即式 (Ib) 所示化合物:

[0217]



[0218] (其中所有符号具有与上述相同的含义) 可以按照下述反应制备, 使用式 (II) 所示化合物和式 (V) 所示化合物:

[0219]



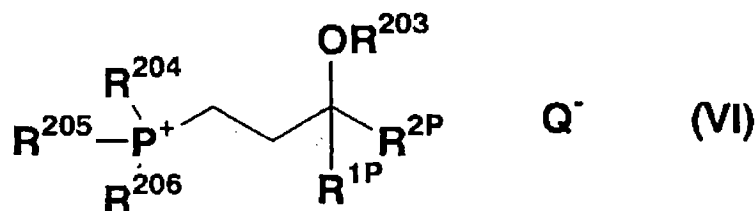
[0220] (其中 R^{202} 是芳基 (例如 1-苯基-1H-四唑基和苯基等), R^{203} 是保护基团 (例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基等), 以及 R^{1P} 和 R^{2P} 分别具有与 R^1 和 R^2 相同的含义。条件是: R^{1P} 和 R^{2P} 中的羧基、羟基、氨基或巯基如果需要的话, 可以被保护。), 如果需要的话, 再除去保护基团。

[0221] 上述反应是众所周知的, 例如在大约 -100 至 -20°C 下、在碱 (例如钾、六甲基二甲硅烷叠氮化物、二异丙基胺化锂和丁基锂等存在下)、在有机溶剂 (例如无水四氢呋喃、二甲氧乙烷、甲苯和二甲基甲酰胺等) 中进行。

[0222] 保护基团的脱保护反应可以按照与上述相同的方法进行。

[0223] 另外,式 (Ib) 所示化合物可以按照下述反应制备,使用式 (II) 所示化合物和式 (VI) 所示化合物:

[0224]

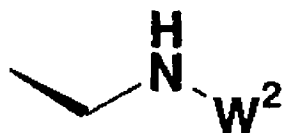


[0225] (其中 R^{204} 、 R^{205} 和 R^{206} 各自独立地是芳基(例如苯基等), Q^- 是卤素离子以及其它符号具有与上述相同的含义),如果需要的话,再除去保护基团。

[0226] 上述反应是众所周知的,例如在大约 -100 至 -20°C 下、在碱(例如二异丙基胺化锂、丁基锂和氢化钠等)存在下、在有机溶剂(例如无水四氢呋喃、二甲氧乙烷、甲苯和二甲基甲酰胺等)中进行。

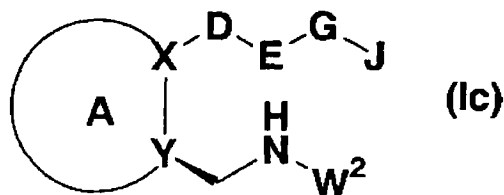
[0227] 在式 (I) 所述化合物中,其中 $-W$ 是

[0228]



[0229] (其中 W^2 是可以具有取代基的烃基)的化合物,即式 (Ic) 所示化合物:

[0230]



[0231] (其中所有符号具有与上述相同的含义)可以通过还原胺化式 (II) 所示化合物和式 (VII) 所示化合物制备:

[0232]



[0233] (其中 W^{2p} 具有与 W^2 相同的含义。条件是: W^{2p} 中的羧基、羟基、氨基或巯基如果需要的话,可以被保护。),如果需要的话,再除去保护基团。

[0234] 上述还原胺化反应是众所周知的,例如在大约 $0-100^\circ\text{C}$ 下、在还原剂(例如氰基硼氢化钠、硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠和吡啶硼烷等)存在下、在有机溶剂(例如甲醇、乙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、二甲氧乙烷和乙醚等)中进行。

[0235] 保护基团的脱保护反应可以按照与上述相同的方法进行。

[0236] 在本发明化合物中,除上述以外的其它化合物可以方便地通过联合各种已知方法制备得到,例如 JP52-27753、JP55-100360、W02003/74483、W005/053707、Synlett 2002, No.1, 239-242 或 Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) 中所

述的方法或者对其进行部分改变的方法。

[0237] 用作试剂的其它起始化合物是已知的化合物,可以方便地通过联合各种已知方法制备得到,例如 JP52-27753、JP55-100360、W02003/074483、W005/053707、Synlett 2002, No.1,239-242 或 Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) 或 Elmer J. Rauckman 等人, J. Org. Chem., vol. 41, No. 3, 1976, p564-565 等中所述的方法。另外,起始化合物可以以其盐形式使用。作为盐,可例举使用上述描述的本发明化合物的盐。

[0238] 在本说明书的每个反应中,加热反应是本领域技术人员显而易见的,可以使用水浴、油浴、沙浴和微波等进行。

[0239] 在本说明书的每个反应中,可以使用由聚合物支持的固相试剂(例如聚苯乙烯、聚丙烯酰胺、聚丙烯或聚乙二醇等)。

[0240] 在本说明书的每个反应中,所得到的产物可以通过常规技术纯化。例如,纯化可以通过在常压或真空气压下蒸馏、硅胶或硅酸镁高效液相色谱法、薄层色谱法、离子交换树脂、清洁树脂(scavenger resin)、柱色谱法、洗涤或重结晶实现。纯化可以在每步反应或数步反应之后进行。

[0241] 毒性

[0242] 本发明化合物的毒性极低,因此可以认为该化合物对于药学用途而言是安全的。

[0243] 药学用途

[0244] 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂具有神经再生和 / 或保护作用,因而可用于预防和 / 或治疗周围神经系统疾病,例如下位和上位运动神经元疾病(例如肌萎缩性脊髓侧索硬化症、瘤外综合征(paraneoplastic syndrome)、进行性延髓性麻痹、进行性肌萎缩、原发性侧索硬化症、进行性假延髓性麻痹、脊髓灰质炎后综合征、遗传性脊髓性肌萎缩(I 型脊髓性肌萎缩)(Werdnig-Hoffman 疾病)、II 型(中间型)脊髓性肌萎缩、III 型脊髓性肌萎缩(Wohlfart-Kugelberg-Welander 疾病)、(IV 型脊髓性肌萎缩)等);神经根疾病(例如椎间盘突出、椎管狭窄症、颈椎病等);神经丛疾病(例如急性臂神经丛炎等);胸廓出口压迫综合征;周围神经障碍(例如单神经病变、多发性单神经病变、多神经病、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、遗传性神经病(例如腓侧肌萎缩(Chalcot-Marie-Tooth 疾病)、肥大间质性神经病变(Dejerine-Sottas 疾病)、糖尿病性周围神经障碍、神经纤维瘤(例如周围神经纤维瘤(Recklinghausen 疾病)、中枢神经纤维瘤等)、Proteus 综合征等)、神经肌肉传递疾病(例如重症肌无力、先天性肌张力缺失综合征、伊顿-兰伯特综合征、肉毒杆菌中毒、全身性手足抽搐综合征、Isaacs 综合征等)等。

[0245] 另外,具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂对血压和心室率几乎没有影响,对循环系统产生严重副作用的可能性较小。

[0246] 此外,本发明的药物还具有增强马尾血流的作用,因而可用于预防和 / 或治疗例如腰痛、下肢疼痛、下肢麻木、间歇性跛行、膀胱障碍、直肠障碍或性功能障碍,还可用作例如椎管狭窄症和 / 或颈椎病的预防和 / 或治疗剂。

[0247] 在本说明书中,神经保护作用包括预防神经功能低下和神经坏死的作用。

[0248] 本发明的药物可以与组合满足下述目的其它药物以组合制剂形式给药:1) 补充和 / 或增强化合物的预防和 / 或治疗作用,2) 改善化合物的药代动力学和吸收以及减少

化合物的剂量和 / 或 3) 减轻化合物的副作用。

[0249] 本发明的药物与其它药物的组合制剂可以以其中将两种组分配制在同一制剂中的组合药物 (compounded agent) 形式给药,也可以以通过单独制剂给药的形式给药。通过单独制剂给药的情形包括同时给药以及以一定时间间隔给药。在按照一定时间间隔给药的情形中,可以先给药本发明的药物,再给药其它药物,也可以先给药其它药物,再给药本发明的药物。各给药方法可以相同或不同。

[0250] 对于上述组合给药进行预防和 / 或治疗的疾病并无具体限制。包括补充和 / 或增强本发明药物的预防和 / 或治疗效果的任何疾病。

[0251] 满足补充和 / 或增强本发明药物对椎管狭窄症的预防和 / 或治疗效果的其它药物包括例如前列腺素类、前列腺素衍生物、非甾体抗炎药物 (NSAID)、维生素、肌松药、抗抑郁药、一氧化氮合成酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、聚 ADP- 核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂 (例如 NMDA 受体拮抗剂和 AMPA 受体拮抗剂等)、自由基清除剂、星形胶质细胞调节剂、磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂和免疫抑制药物 (例如环孢霉素 A 和 FK506) 等。

[0252] 前列腺素 (下文中简称 PG) 的实例包括 PG 受体激动剂等。PG 受体的实例包括 PGE 受体 (EP1、EP2、EP3 和 EP4)、PGD 受体 (DP 和 CRTH2)、PGF 受体 (FP)、PGI 受体 (IP)、TX 受体 (TP) 等。此外,前列腺素衍生物的实例包括利马前列素、利马前列素阿法环糊精、贝前列素等。

[0253] 非甾体抗炎药物 (NSAID) 的实例包括双水杨酸 (sasapyrine)、水杨酸钠、阿司匹林、阿司匹林二铝酸盐、二氟尼柳、吲哚美辛、舒洛芬、乌芬那酯、二甲基异丙基萘 (dimethyl isopropylazulene)、丁苯羟酸、联苯乙酸、双氯芬酸、托美丁钠、舒林酸 (clinoril)、芬布芬、萘丁美酮、丙谷美辛、吲哚美辛吉法酯、阿西美辛、丙谷美辛马来酸酯、氨芬酸钠、莫苯唑酸、依托度酸、布洛芬、布洛芬吡啶甲醇、萘普生、氟比洛芬、氟比洛芬钠 (flurbiprofenaxetil)、酮洛芬、非诺洛芬钙、噻洛芬酸、奥沙普秦、普拉洛芬、洛索洛芬钠、阿明洛芬、扎托洛芬、甲芬那酸、甲芬那酸铝、托芬那酸、夫洛非宁、凯布宗 (ketophenylbutazone)、羟布宗、吡罗昔康、替诺昔康、安吡昔康、联苯乙酸软膏 (napageln ointment)、依匹唑、盐酸噻拉米特、盐酸替诺立定、依莫法宗、安乃近 (sulpyrine)、米格来宁、散利痛、Sedes G、氨丙吡酮 -N、solvon、pyrine 类感冒药 (compounding cold medicine)、扑热息痛、非那西丁、二甲替嗪甲磺酸盐、西托溴铵组合药物、非 pyrine 感冒药等。

[0254] 肌松药的实例包括盐酸托哌酮、氯唑沙宗、氯美扎酮、美索巴莫、苯丙氨酯、甲磺酸普立地诺、氯苯甘醚氨甲酸酯、巴氯芬、盐酸乙哌立松、氟喹酮、盐酸替扎尼定、双烯丙毒马钱碱氯化物、氯琥珀胆碱、氯筒碱毒碱、丹曲林钠、泮库溴铵、维库溴铵溴化物 (vecuronium) 等。

[0255] 抗抑郁药包括三环抗抑郁药或四环抗抑郁药。三环抗抑郁药的实例包括盐酸丙米嗪、盐酸地昔帕明、盐酸氯米帕明、马来酸曲米帕明、盐酸阿米替林、盐酸去甲替林、洛非帕明、阿莫沙平、盐酸度硫平等。四环抗抑郁药的实例包括马普替林、米安色林等。

[0256] 磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂包括例如 PDE3 抑制剂、PDE4 抑制剂或 PDE5 抑制剂等。PDE4 抑制剂的实例包括西洛司特 (商标名称: Ariflo)、罗氟司特 (BY-217)、阿罗茶碱、OPC-6535、ONO-6126、IC-485、AWD-12-281、CC-10004、CC-1088、KW-4490、Iirimilast、

ZK-117137、YM-976、BY-61-9987、CC-7085、CDC-998、MEM-1414、ND-1251、Bay19-8004、D-4396、PD-168787、Atizoram(CP-80633)、西潘茶碱(BRL-61063)、咯利普兰、NIK-616、SCH-351591 或 V-11294A 等。PDE5 抑制剂的实例包括西地那非、柠檬酸西地那非等。其它 PDE 抑制剂的实例包括 NT-702 等。

[0257] 氧化氮合成酶抑制剂的实例包括 N^ω-单甲基-L-精氨酸(L-NMMA)、N^ω-硝基-L-精氨酸(L-NNA)、N^ω-硝基-L-精氨酸甲基酯(L-NAME)、N^ω-氨基-L-精氨酸(L-NAA)、N^ω-环丙基-L-精氨酸(L-CPA)、N^ω-烯丙基-L-精氨酸(L-ALA)、N^ω-硝基-L-精氨酸-对硝基苯胺、N^ω, N^ω-二甲基精氨酸、2-亚氨基生物素、S-甲基-L-硫瓜氨酸、S-乙基-L-硫瓜氨酸、L-硫瓜氨酸、L-高硫瓜氨酸(homothiocitrulline)、2-亚氨基哌啶、2-亚氨基高哌啶、S-甲基异硫脲、S-乙基异硫脲(EIT)、S-异丙基异硫脲、S, S'-(1,3-亚苯基双(1,2-乙二基(ethanediyl)))双异硫脲、2-氨基噻唑啉、2-氨基噻唑、N-(3-(氨甲基)苄基)-acetamidine、N⁶-(4,5-二氢噻唑-2-基)鸟氨酸、N^ω-亚氨基乙基-鸟氨酸(L-NIO)、L-N⁶-(1-亚氨基乙基)-赖氨酸(lysin)、2-氨基-5,6-二氢-6-甲基-4H-1,3-噻嗪(AMT)或者(+)-反式-3-亚氨基-5-甲基-7-氯-2-氮杂二环[4.1.0]庚烷等。

[0258] 醛糖还原酶抑制剂的实例包括托瑞司他、依帕司他、3,4-二氢-2,8-二异丙基-3-硫代-2H-1,4-苯并噻嗪-4-乙酸、咪瑞司他、折那司他等。

[0259] 聚 ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制剂的实例包括 1,5-二羟基异喹啉等。

[0260] 对于本发明药物和其它药物的重量比例没有特殊限制。

[0261] 其它药物可以通过任意组合两种或多种相同或不同类型的药物给药。

[0262] 另外,用于补充和/或增强本发明药物的预防和/或治疗效果的其它药物的实例不仅仅包括已知的化合物,还包括基于上述机理的新化合物。

[0263] 为了使用本发明药物,通常将其口服或胃肠外给药至人体全身或局部。

[0264] 给药本发明药物的剂量取决于本发明中所用的药物,同时,取决于年龄、体重、症状、希望的治疗效果、给药途径和治疗持续时间等。在成人中,每个人的剂量通常为口服 1ng-100mg、每天 1 次至多数次,胃肠外给药 0.1ng-10mg、每天 1 次至多数次,或者每天在 1-24 小时内由静脉连续给药。

[0265] 如上所述,剂量取决于各种条件。因此,存在所使用剂量高于或低于上述范围的情形。

[0266] 本发明药物或者本发明药物与其它药物的组合药物可以是经口给药的口服的固体制剂形式和用于口服的液体制剂形式以及胃肠外给药的注射剂、外用、栓剂、滴眼剂或吸入剂等形式给药。

[0267] 用于口服给药的口服固体制剂的实例包括片剂、丸剂、胶囊剂、散剂和颗粒剂等。胶囊剂包括硬胶囊剂和软胶囊剂。

[0268] 在上述口服固体制剂中,可以将例如一种或多种活性物质与赋形剂(例如乳糖、甘露醇、葡萄糖、微晶纤维素或淀粉等)、粘合剂(例如羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硅酸镁铝(magnesium metasilicate aluminate)等)、崩解剂(例如羟乙酸纤维素钙等)、润滑剂(例如硬脂酸镁等)、稳定剂和溶液佐剂(例如谷氨酸或抗坏血酸等)混合,然后按照标准药学实践中熟知的方法制备。如果需要的话,口服固体制剂可以使用包衣剂包衣(例如糖、明胶、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素酞酸酯等),或者使用两种或多种薄膜包衣。

而且,可以包含能吸收的材料例如明胶的胶囊。

[0269] 用于口服的内服液体剂型包括可药用溶液剂、混悬剂和乳剂、糖浆剂和酏剂。在这类液体剂型中,可以将一种或多种活性物质溶解、悬浮或乳化在本领域常用的稀释剂(例如纯化水、乙醇或其混合物等)中。除上述以外,液体剂型还可以含有某些添加剂,例如润湿剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、芳香剂、矫味剂、防腐剂或缓冲剂。

[0270] 用于非肠道给药的外用剂型包括例如软膏剂、凝胶剂、乳膏、糊剂(poultice)、贴剂、搽剂、喷射剂(propellant)、吸入剂、喷雾剂、滴眼剂和滴鼻剂等。这些产品含有一种或多种活性物质,且可以通过已知方法或者常用方法制备。

[0271] 软膏剂通过已知方法或常用方法制备。例如,通过将一种或多种活性物质研磨或溶解在基质中制备。软膏剂的基质选自已知或常用的基质。例如,选自高级脂肪酸或高级脂肪酸酯(例如脂肪酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、脂肪酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、硬脂酸酯、油酸酯等)、蜡(例如蜂蜡、鲸蜡、石蜡等)、表面活性剂(例如聚氧乙烯烷基醚磷酸酯等)、高级醇(例如十六醇(cetanol)、十八醇、十六十八醇(cetostearyl alcohol)等)、硅油(例如二甲基聚硅氧烷(polysiloxane)等)、烃(例如亲水性凡士林、白凡士林、纯化羊毛脂、液体石蜡等)、二醇(例如乙二醇、二乙二醇、丙二醇、聚乙二醇(polyethylene glycol)、聚乙二醇(macrogol)等)、植物油(例如蓖麻油、橄榄油、芝麻油、松节油等)、动物油(例如水貂油、蛋黄油、角鲨烷、鲨烯等)、水、吸收促进剂、接触性皮炎预防剂中的基质可以单独或多种组合使用。另外,可以使用润湿剂、防腐剂、稳定剂、抗氧化剂、芳香剂等。

[0272] 凝胶剂通过已知方法或常用方法制备。例如,通过将一种或多种活性物质溶解在基质中制备。凝胶剂的基质选自已知或常用的基质。例如,选自低级醇(例如乙醇、异丙醇等)、凝胶剂(例如羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素等)、中和剂(例如三乙醇胺、二异丙醇胺等)、表面活性剂(例如聚乙二醇单硬脂酸酯等)、树胶、水、吸收促进剂以及接触性皮炎预防剂中的基质可以单独或组合使用。另外,可以含有防腐剂、抗氧化剂、芳香剂等。

[0273] 乳膏通过已知方法或常用方法制备。例如,通过将一种或多种活性物质溶解或乳化在基质中制备。乳膏的基质选自已知或常用的基质。例如,选自高级脂肪酸酯、低级醇、烃、多元醇(例如丙二醇、1,3-丁二醇等)、高级醇(例如2-己基癸醇、十六醇等)、乳化剂(例如聚氧乙烯烷基醚、脂肪酸酯等)、水、吸收促进剂以及接触性皮炎的预防剂中的基质可以单独或组合使用。另外,可以含有防腐剂、抗氧化剂、芳香剂等。

[0274] 湿布剂(fomentation)通过已知方法或常用方法制备。例如,通过将一种或多种活性物质溶解在基质中,得到捏和混合物,然后将该捏合混合物铺展在底物上制备。湿布剂的基质选自已知或常用的基质。例如,选自增稠剂(例如聚丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶、淀粉、明胶、甲基纤维素等)、润湿剂(例如尿素、甘油、丙二醇等)、填充剂(例如高岭土、氧化锌、滑石、钙、镁等)、水、增溶剂、增粘剂以及接触性皮炎的预防剂中的基质单独或组合使用。另外,可以含有防腐剂、抗氧化剂、芳香剂等。

[0275] 贴剂通过已知方法或常用方法制备。例如,通过将一种或多种活性物质溶解在基质中,溶液随后铺展在底物上制备。贴剂的基质选自已知或常用的基质。例如,选自聚合物基质、脂肪和油、高级脂肪酸、增粘剂以及接触性皮炎的预防剂中的基质单独或组合使用。另外,可以含有防腐剂、抗氧化剂、芳香剂等。

[0276] 搽剂通过已知方法或常用方法制备。例如,通过将一种或多种活性物质溶解、悬浮、乳化在一种或多种选自水、醇(例如乙醇、聚乙二醇等)、高级脂肪酸、甘油、肥皂、乳化剂和助悬剂中的物质中。另外,可以含有防腐剂、抗氧化剂、芳香剂等。

[0277] 喷射剂、吸入剂和喷雾剂除常用稀释剂以外,还可以含有稳定剂例如亚硫酸氢钠和等渗缓冲剂例如氯化钠、柠檬酸钠或柠檬酸。

[0278] 用于胃肠外给药的注射剂包括溶液剂、混悬剂、乳剂以及在使用之前溶解或悬浮于溶剂中进行注射的固体形式。注射剂在将一种或多种活性物质溶解、悬浮或乳化在溶剂后使用。作为溶剂,例如注射用蒸馏水、生理盐水、植物油和醇例如丙二醇、聚乙二醇或乙醇可以单独或组合使用。注射剂可以含有稳定剂、溶液佐剂(例如谷氨酸、抗坏血酸或POLYSORBATE80(注册商标)等)、助悬剂、乳化剂、缓解剂(soothing agent)、缓冲剂、防腐剂。这些注射剂可以在最后一步灭菌,也可以通过无菌操作制备。另外,这些注射剂还可以制备成无菌固体形式,例如冻干产品,其在使用之前可以溶解于无菌水或某些其它无菌稀释剂中进行注射。

[0279] 用于胃肠外给药的滴眼剂包括眼用溶液剂、眼用混悬剂、眼用乳剂、眼用溶液剂和眼膏剂。这些滴眼剂按照已知方法制备。例如,在使用前,将一种或多种活性物质溶解、悬浮或乳化在溶剂中。作为用于滴眼剂的溶剂,例如无菌纯化水、生理盐水以及用于注射剂的其它含水溶剂或非水溶剂(例如植物油等)可以单独或组合使用。如果需要的话,滴眼剂可以含有适当选择的等渗剂(例如氯化钠、浓甘油等)、缓冲剂(例如磷酸钠、醋酸钠等)、表面活性剂(例如聚山梨酯 80(商品名称)、聚乙二醇 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油等)、稳定剂(例如柠檬酸钠、依地酸钠等)和防腐剂(例如氯苄烷铵、尼泊金(paraben)等)。这些滴眼剂通过最后一步中灭菌、或者通过无菌处理制备。另外,在使用前溶解于用于无菌注射的无菌蒸馏水或无菌纯化水或者其它溶剂中后,可以制备得到无菌固体例如冻干产品。

[0280] 用于胃肠外给药的吸入剂型包括气溶胶、吸入粉末剂或吸入液体。吸入液体在使用时可以溶解或悬浮在水或其它适宜溶剂中。

[0281] 吸入剂按照已知方法制备。例如,视需要从防腐剂(例如氯苄烷铵或尼泊金等)、着色剂、缓冲剂(例如磷酸钠或醋酸钠等)、等渗剂(例如氯化钠或浓甘油等)、增稠剂(例如羧乙烯基聚合物等)或者吸收促进剂等中选择适当的添加剂制备吸入液体。

[0282] 视需要从润滑剂(例如硬脂酸及其盐等)、粘合剂(例如淀粉、糊精等)、稀释剂(例如乳糖、纤维素等)、着色剂、防腐剂(例如氯苄烷铵或对氨基苯甲酸等)、吸收促进剂等中选择适当的添加剂制备吸入粉末剂。

[0283] 在给药吸入液体的情形中,通常使用喷雾剂(例如雾化器、喷雾器等),在给药吸入粉末剂的情形中,通常使用用于粉末剂的吸入给药装置。

[0284] 用于胃肠外给药的其它组合物包括其中含有一种或多种活性物质的用于直肠内给药的栓剂和用于阴道给药的阴道栓剂,它们可以通过已知方法制备。

[0285] 本发明的药物可用于人和除人以外的哺乳动物(例如猴、牛、马、猪、羊、狗、猫、大鼠、小鼠等)。

[0286] 发明效果

[0287] 本发明的药物可用于基础性治疗各种周围神经系统疾病,其中提供了神经再生和

/ 或保护作用。

[0288] 完成发明的最佳模式

[0289] 下面根据实施例对本发明进行详细说明,但是本发明并不受这些实施例的限制。

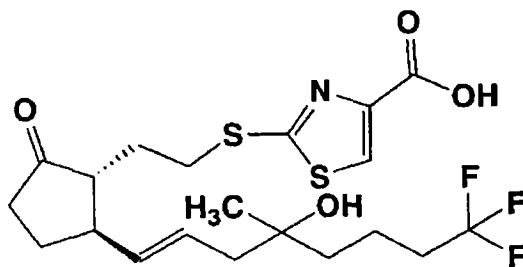
[0290] 在色谱法分离和 TLC 中,括号内的溶剂是指洗脱和展开溶剂,溶剂的比例为体积比。

[0291] 除非另外指明,NMR 数据为 ^1H -NMR 数据。

[0292] NMR 括号内的数据显示了用于测量的溶剂。

[0293] 本说明书中描述的所有化合物通常使用基于 IUPAC 计算机程序命名,使用 ACD/Name Batch(注册商标)或者根据 IUPAC 命名体系。例如将下示化合物

[0294]



[0295] 命名为 2-[2-[(1R,5R)-2-氧代-5-[(1E)-8,8,8-三氟-4-羟基-4-甲基-1-辛烯基]环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸。

[0296] 实施例 1:4-环己基-3-羟基-3-甲基丁酸乙酯(化合物 1)

[0297] 在室温下,向 1-环己基丙酮(10g)的 1,4-二噁烷(70mL)溶液中加入溴代乙酸乙酯(11mL)、锌(9.1g)和碘(1.7g),混合物通过超声波处理 2 小时。向反应溶液中逐滴加入 1N 盐酸,反应溶液用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(正己烷:乙酸乙酯=15:1)得到标题化合物(15.8g),具有下述物理参数。

[0298] TLC:Rf 0.15(正己烷:乙酸乙酯=10:1);

[0299] NMR(CDCl_3): δ 0.84-1.92, 2.37-2.58, 4.18。

[0300] 实施例 2:4-环己基-3-甲基-1,3-丁二醇(化合物 2)

[0301] 在 0℃下,向氢化铝锂(3.68g)的四氢呋喃(70mL)悬浮液中逐滴加入化合物 1(15.8g)的四氢呋喃(30mL)溶液,混合物搅拌 35 分钟。在 0℃下,向反应溶液中加入乙酸乙酯直到泡沫消失,逐滴加入 5N 盐酸(10mL)。使反应溶液升至室温,搅拌过夜。反应溶液用无水硫酸镁干燥,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(正己烷:乙酸乙酯=1:1)得到标题化合物(9.0g),具有下述物理参数。

[0302] TLC:Rf 0.24(正己烷:乙酸乙酯=2:1);

[0303] NMR(CDCl_3): δ 0.84-2.13, 3.77-3.98。

[0304] 实施例 3:1-环己基-2-甲基-4-[(1-苯基-1H-四唑-5-基)硫基]-2-丁醇(化合物 3)

[0305] 在 0℃下,向化合物 2(5.95g)的甲苯(60mL)溶液中加入溴化四丁基铵(1.1g)和 5N 氢氧化钠(27mL),逐滴加入甲苯磺酰氯(6.7g)的甲苯(20mL)悬浮液。反应溶液在室温下搅拌 1 小时。向反应溶液中加入 1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(6.8g),反应溶液在 60℃下

搅拌 3.5 小时。反应溶液用叔丁氧甲基醚萃取。有机层用盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(正己烷:乙酸乙酯=17:3)得到标题化合物(9.56g),具有下述物理参数。

[0306] TLC:Rf 0.45(甲苯:乙酸乙酯=4:1);

[0307] NMR(CDC₁₃): δ 0.84-1.87, 1.92-2.11, 3.40-3.56, 7.45-7.67。

[0308] 实施例 4:1-环己基-2-甲基-4-[(1-苯基-1H-四唑-5-基)磺酰基]-2-丁醇(化合物 4)

[0309] 在 0℃下,向化合物 3(9.56g)的二氯甲烷(138mL)溶液中加入间氯过苯甲酸(16.7g)。反应溶液在室温下搅拌过夜。向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液。反应溶液浓缩,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得到标题化合物(10.4g),具有下述物理参数。

[0310] TLC:Rf 0.50(正己烷:乙酸乙酯=2:1);

[0311] NMR(CDC₁₃): δ 0.88-1.89, 1.96-2.20, 3.82-3.95, 7.55-7.74。

[0312] 实施例 5:5-({4-环己基-3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}磺酰基)-1-苯基-1H-四唑(化合物 5)

[0313] 在 0℃下,向化合物 4(10.4g)的二氯甲烷(28mL)溶液中加入咪唑(3.8g)和三甲基甲硅烷基氯化物(5.3mL),混合物搅拌 1 小时。向反应溶液中加入水,反应溶液用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(正己烷:乙酸乙酯=9:1)得到标题化合物(10.2g),具有下述物理参数。

[0314] TLC:Rf 0.67(正己烷:乙酸乙酯=4:1);

[0315] NMR(CDC₁₃): δ 0.13, 0.84-1.81, 1.90-2.15, 3.72-3.88, 7.54-7.76。

[0316] 实施例 6:2-({2-[(1R,2S,5S)-2-({叔丁基(二苯基)甲硅烷基}氧基)甲基]-5-羟基环戊基}乙基)硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物 6)

[0317] 在 0℃下,向(3aR,4S,6aS)-4-({叔丁基(二苯基)甲硅烷基}氧基)甲基)六氢-2H-环戊二烯并(cyclopenta)[b]呋喃-2-酮(1.00g)的无水四氢呋喃(9.00mL)溶液中加入氢化铝锂(97.0mg),混合物搅拌 20 分钟。在 0℃下,向反应溶液中加入水,混合物用乙酸乙酯萃取。反应溶液用饱和酒石酸钠水溶液和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。在 -5℃下,向甲磺酰氯(0.23mL)的无水四氢呋喃(5.00mL)溶液中加入所得到的残余物和二异丙基乙胺(1.29mL)的无水四氢呋喃(9.00mL)溶液,混合物搅拌 20 分钟。在 -5℃下,向反应溶液中加入无水甲醇(43.0 μ L),混合物搅拌 15 分钟。在 -5℃下,向反应溶液中加入三甲基甲硅烷基氯化物(0.49mL),混合物在室温下搅拌 10 分钟。向反应溶液中加入碳酸钾(1.10g)、硫代乙酸钾(578mg)和无水二甲基甲酰胺(20.0mL),混合物在 50℃下搅拌 5 小时。将反应溶液倾入冰水中,用叔丁基甲基醚萃取,水和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩。向所得到的残余物的乙醇(13.0mL)溶液中加入三正丁基膦(0.07mL)、2-溴-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(657mg)和碳酸钾(770mg),混合物在室温下搅拌 1 小时。此外,反应溶液在 50℃下搅拌过夜。反应溶液在乙酸乙酯中稀释,用饱和氯化铵水溶液、水和盐水洗涤。反应溶液用无水硫酸钠干燥,浓缩。所得到的残余物溶解于四氢呋喃(8.60mL)中。在 0℃下,向其中加入 1N 盐酸(1.86mL),混合物在室温下搅拌 30 分钟。反应溶液在乙酸乙酯中稀释,用水和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(正己

烷：乙酸乙酯=4：1)得到标题化合物(624mg),具有下述物理参数。

[0318] TLC:Rf 0.36(正己烷：乙酸乙酯=2：1)；

[0319] NMR(CDC1₃)：δ 1.05, 1.38, 1.77, 2.82, 3.20, 3.58, 4.41, 7.41, 7.65, 7.96。

[0320] 实施例7：2-({2-[(1R,2S,5S)-2-(乙酰基氧基)-5-(羟甲基)环戊基]乙基}硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物7)

[0321] 在0℃下,向化合物6(42.2g)的吡啶(75mL)溶液中加入醋酸酐(13mL),再加入4-N,N-二甲氨基吡啶(453mg),混合物在室温下搅拌2小时。反应溶液在乙酸乙酯中稀释,用1N盐酸和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩。在0℃下,向所得到的残余物的四氢呋喃(140mL)溶液中加入1M氟化四丁基铵的四氢呋喃(110mL)溶液,混合物在室温下搅拌1小时。向反应溶液中加入水,混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(正己烷：乙酸乙酯=7：3)得到标题化合物(20.2g),具有下述物理参数。

[0322] TLC:Rf 0.48(正己烷：乙酸乙酯=1：1)；

[0323] NMR(CDC1₃)：δ 1.39, 1.44-2.16, 3.16-3.37, 3.53-3.75, 4.40, 5.23-5.35, 8.02。

[0324] 实施例8：2-({2-[(1R,2S,5S)-2-(乙酰氧基)-5-甲酰基环戊基]乙基}硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物8)

[0325] 在10℃下,向化合物7(2.95g)的二甲亚砷(20mL)/乙酸乙酯(30mL)溶液中加入三乙胺(7.8mL)和三氧化硫-吡啶复合物(4.5g),混合物在室温下搅拌1小时。向反应溶液中加入1N盐酸,混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到标题化合物(2.93g),具有下述物理参数。

[0326] TLC:Rf 0.27(正己烷：乙酸乙酯=2：1)；

[0327] NMR(CDC1₃)：δ 1.32-1.49, 1.78-2.15, 2.35-2.51, 2.69-2.84, 3.10-3.31, 4.32-4.48, 5.29-5.37, 8.02, 9.67。

[0328] 实施例9：2-{{2-[(1R,2S,5S)-2-(乙酰基氧基)-5-[(1E)-5-环己基-4-甲基-4-[(三甲基甲硅烷基)氧基]-1-戊烯基]环戊基]乙基}硫基}-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物9)

[0329] 在-78℃下,向化合物5(7.20g)的二甲氧乙烷(40.0mL)溶液中缓慢地逐滴加入双(三甲基甲硅烷基)胺化钾(0.5M甲苯溶液,32.0mL),混合物在-78℃下搅拌60分钟。向反应溶液中缓慢地逐滴加入化合物8(2.93g)的二甲氧乙烷(40.0mL)溶液,混合物在-78℃下搅拌25分钟。反应温度升至0℃,反应溶液搅拌50分钟。向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(正己烷：乙酸乙酯=9：1)得到标题化合物(2.23g),具有下述物理参数。

[0330] TLC:Rf 0.63(正己烷：乙酸乙酯=2：1)；

[0331] NMR(CDC1₃)：δ 0.08-0.11, 0.79-2.24, 2.30-2.45, 3.11-3.37, 4.40, 5.16-5.32, 5.35-5.53, 8.02。

[0332] 实施例10：2-[(2-{{(1R,2S,5R)-2-(乙酰基氧基)-5-[(1E)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]环戊基}乙基}硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物10)]

[0333] 在0℃下,向化合物9(2.23g)的乙酸乙酯(10mL)溶液中缓慢地逐滴加入4N氯化

氢 / 乙酸乙酯溶液 (9.4mL), 混合物搅拌 10 分钟。向反应溶液中缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 得到标题化合物 (1.41g), 具有下述物理参数。

[0334] TLC:Rf 0.33 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1);

[0335] NMR(CDC_l₃): δ 0.81-2.23, 2.31-2.50, 3.16-3.35, 4.40, 5.19-5.40, 5.42-5.62, 8.02。

[0336] 实施例 11: 2-[(2-[(1R,2R,5S)-2-[(1E)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-羟基环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 11)

[0337] 在 0℃ 下, 向化合物 10 (1.32g) 的甲醇 (25mL) 溶液中逐滴加入 2N 氢氧化钠水溶液 (6.4mL)。反应溶液在室温下搅拌 45 分钟。冷却至 0℃ 后, 向反应溶液中加入 2N 盐酸, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩得到标题化合物 (1.14g), 具有下述物理参数。

[0338] TLC:Rf 0.39 (乙酸乙酯: 甲醇: 乙酸 = 15 : 1 : 1);

[0339] NMR(CDC_l₃): δ 0.84-2.25, 2.33-2.53, 2.77-3.92, 4.48-4.57, 5.28-5.40, 5.42-5.57, 8.08。

[0340] 实施例 12: 2-[(2-[(1R,2S,5R)-2-(乙酰基氧基)-5-[(1E)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 12)

[0341] 将化合物 11 (486mg) 溶解于吡啶 (6.00mL) 中, 在 0℃ 下向其中加入醋酸酐 (0.21mL)。混合物在室温下搅拌过夜。反应溶液在乙酸乙酯中稀释, 用 1N 盐酸和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 (540mg), 具有下述物理参数。

[0342] TLC:Rf 0.72 (乙酸乙酯: 甲醇: 乙酸 = 15 : 1 : 1);

[0343] NMR(CDC_l₃): δ 0.83-2.28, 2.31-2.51, 3.06-3.53, 5.27-5.44, 5.45-5.62, 8.09。

[0344] 实施例 13: (10S,12E,13aR,16S,16aR)-10-(环己基甲基)-10-甲基-8-氧代-1,10,11,13a,14,15,16,16a-八氢-2H,8H-7,4-(次氨基 (azeno)) 环戊二烯并 (cyclopenta)[j][1,5,7] 氧杂二硫杂环十五烷六烯 (oxadithiacyclopentadecine)-16-基乙酸酯 (化合物 13)

[0345] 在 0℃ 下, 向化合物 12 (531mg) 的无水四氢呋喃 (11mL) 溶液中加入三乙胺 (0.18mL) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (0.19mL), 混合物搅拌 1 小时后, 在室温下搅拌 30 分钟。向反应溶液中加入无水甲苯 (90mL), 将混合物过滤。在 100℃ 下, 所得到的滤液加入至 4-(二甲氨基) 吡啶 (654mg) 的无水甲苯 (100mL) 溶液中, 混合物恢复至室温。反应溶液加入至 1N 盐酸中, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (正己烷: 乙酸乙酯 = 19 : 1) 得到标题化合物 (225mg), 具有下述物理参数。

[0346] TLC:Rf 0.48 (正己烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1);

[0347] NMR(CDC_l₃): δ 0.84-2.30, 2.38, 2.59-2.99, 3.25-3.42, 5.24-5.37, 5.37-5.53, 5.54-5.73, 7.92。

[0348] 实施例 14: 2-[(2-[(1R,2R,5S)-2-[(1E,4S)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-羟基环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 14)

[0349] 在 0℃ 下, 向化合物 13 (225mg) 在甲醇和四氢呋喃的混合溶液 (8.0mL) 中的溶液中加入 2N 氢氧化钠水溶液 (0.71mL), 混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应溶液中加入 2N 盐酸 (2.0mL)。混合物用乙酸乙酯萃取, 用水和盐水洗涤。反应溶液用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 (214mg), 具有下述物理参数。

[0350] TLC :Rf 0.39 (乙酸乙酯 : 甲醇 : 乙酸 = 15 : 1 : 1) ;

[0351] NMR(CDCl₃) : δ 0.85-2.26, 2.34-2.56, 2.83-3.01, 3.18-3.69, 4.49-4.56, 5.34, 5.40-5.56, 8.07。

[0352] 实施例 15 : 2-[(2- { (1R, 2R, 5S) -2- [(1E, 4S) -5- 环己基 -4- 羟基 -4- 甲基 -1- 戊烯基] -5- 羟基环戊基 } 乙基) 巯基] -1, 3- 噻唑 -4- 羧酸乙酯 (化合物 15)

[0353] 在 0℃ 下, 向化合物 14 (214mg) 的 N, N- 二甲基甲酰胺 (3.0mL) 溶液中加入碳酸钾 (261mg) 和碘乙烷 (0.08mL), 混合物在室温下搅拌 3 小时。向反应溶液中加入饱和氯化钠水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 2) 得到标题化合物 (225mg), 具有下述物理参数。

[0354] TLC :Rf 0.18 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) ;

[0355] NMR(CDCl₃) : δ 0.83-2.12, 2.16, 2.30-2.46, 2.82-2.95, 3.52-3.67, 4.39, 4.44-4.51, 5.24-5.52, 7.97。

[0356] 实施例 16 : 2-[(2- { (1R, 2R) -2- [(1E, 4S) -5- 环己基 -4- 羟基 -4- 甲基 -1- 戊烯基] -5- 氧代环戊基 } 乙基) 巯基] -1, 3- 噻唑 -4- 羧酸乙酯 (化合物 16)

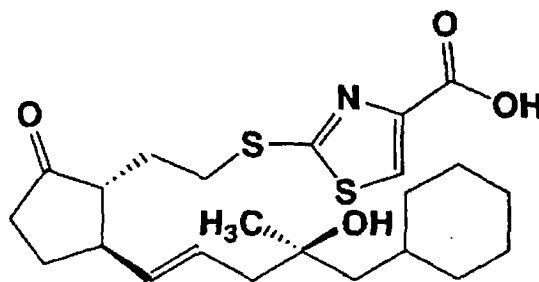
[0357] 在 10℃ 下, 向化合物 15 (225mg) 的二甲亚砷 (2.0mL) / 乙酸乙酯 (4.0mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 (0.65mL) 和三氧化硫 - 吡啶复合物 (298mg), 混合物搅拌 30 分钟。向反应溶液中加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用 1N 盐酸、水和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 7 : 3) 得到标题化合物 (188mg), 具有下述物理参数。

[0358] TLC :Rf 0.26 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) ;

[0359] NMR(CDCl₃) : δ 0.81-2.28, 2.31-2.61, 3.37-3.47, 4.41, 5.47, 5.60-5.76, 8.01。

[0360] 实施例 17 : 2-[(2- { (1R, 2R) -2- [(1E, 4S) -5- 环己基 -4- 羟基 -4- 甲基 -1- 戊烯基] -5- 氧代环戊基 } 乙基) 巯基] -1, 3- 噻唑 -4- 羧酸 (化合物 17) : 下文中简称化合物 17。

[0361]



[0362] 向化合物 16 (188mg) 的二甲亚砷 (20mL) / 磷酸盐缓冲溶液 (20mL) 溶液中加入猪肝酯酶 (1.1mL), 混合物在室温下搅拌过夜。反应溶液用乙酸乙酯稀释, 用硫酸铵饱和水溶液、1N 盐酸、水和盐水洗涤。反应溶液用无水硫酸钠干燥, 浓缩。所得到的残余物通过硅胶

柱色谱法纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物(156mg),具有下述物理参数。

[0363] TLC:Rf 0.61(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0364] NMR(CDC1₃): δ 0.85-1.87, 1.90-2.30, 2.32-2.58, 3.36, 5.52, 5.62-5.77, 8.11。

[0365] 实施例 17(1):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 17-1)

[0366] 按照与实施例 9→实施例 10→实施例 11→实施例 12→实施例 13→实施例 14→实施例 15→实施例 16→实施例 17 所述相同的步骤,使用 5-({3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]辛基}磺酰基)-1-苯基-1H-四唑替代化合物 5,得到标题化合物,具有下述物理参数。

[0367] TLC:Rf 0.60(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0368] NMR(CDC1₃): δ 0.84-0.95, 1.09-1.79, 1.86-2.62, 3.36, 5.52, 5.62-5.77, 8.11。

[0369] 实施例 18(1)~(19)

[0370] 按照与实施例 9→实施例 10→实施例 11→实施例 15→实施例 16→实施例 17 所述相同的步骤,使用相应化合物替代化合物 5,得到下述化合物。

[0371] 实施例 18(1):2-[(2-[(1R,5R)-2-氧代-5-[(1E)-8,8,8-三氟-4-羟基-4-甲基-1-辛烯基]环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-1)

[0372] TLC:Rf 0.66(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0373] NMR(CDC1₃): δ 1.19, 1.43-1.76, 1.85-2.61, 3.10, 3.30-3.45, 5.53, 5.61-5.79, 8.11。

[0374] 实施例 18(2):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-5-环戊基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-2)

[0375] TLC:Rf 0.55(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0376] NMR(CDC1₃): δ 0.99-2.62, 3.36, 5.51, 5.60-5.78, 8.10。

[0377] 实施例 18(3):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-8-氟-4-羟基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-3)

[0378] TLC:Rf 0.42(乙酸乙酯:甲醇:水=40:10:1);

[0379] NMR(CDC1₃): δ 1.18, 1.39-2.33, 2.33-2.58, 3.36, 4.34-4.40, 4.47-4.60, 5.46-5.60, 5.60-5.76, 8.10。

[0380] 实施例 18(4):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,8-二甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-4)

[0381] TLC:Rf 0.63(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0382] NMR(CDC1₃): δ 0.73-0.96, 0.99-1.77, 1.83-2.62, 2.62-3.62, 3.19-3.48, 5.45-5.60, 5.61-5.78, 8.11。

[0383] 实施例 18(5):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,8-二甲基-1,7-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-5)

[0384] TLC:Rf 0.50(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0385] NMR(CDC1₃): δ 1.17-1.21, 1.44-1.56, 1.62, 1.68, 1.91-2.32, 2.36-2.53, 3.36, 5.03-5.15, 5.53, 5.62-5.77, 8.11。

[0386] 实施例 18(6):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,7-二甲基-1,7-辛二

烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-6)

[0387] TLC:Rf 0.53(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0388] NMR(CDC1₃): δ 1.18-1.22, 1.54-1.70, 1.73-1.75, 1.92-2.31, 2.35-2.58, 3.36, 4.66-4.75, 5.53, 5.63-5.78, 8.11。

[0389] 实施例 18(7):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-6-环丁基-4-羟基-4-甲基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-7)

[0390] TLC:Rf 0.49(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0391] NMR(CDC1₃): δ 1.12-1.21, 1.22-2.83, 3.26-3.45, 5.44-5.60, 5.60-5.77, 8.11。

[0392] 实施例 18(8):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-8)

[0393] TLC:Rf 0.47(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0394] NMR(CDC1₃): δ 0.83-0.93, 1.11-1.31, 1.39-1.57, 1.57-1.78, 1.90-2.30, 2.34-2.59, 3.36, 5.52, 5.59-5.78, 8.10。

[0395] 实施例 18(9):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-6-环丙基-4-羟基-4-甲基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-9)

[0396] TLC:Rf 0.30(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0397] NMR(CDC1₃): δ -0.21-0.15, 0.30-0.54, 0.52-0.73, 0.80-4.57, 1.02-1.39, 1.46-1.77, 1.85-2.34, 2.33-2.59, 3.21-3.47, 5.43-5.58, 5.59-5.79, 8.10。

[0398] 实施例 18(10):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-7-甲氧基-4-甲基-1-庚烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-10)

[0399] TLC:Rf 0.33(二氯甲烷:甲醇=4:1);

[0400] NMR(CDC1₃): δ 1.16, 1.46-2.61, 3.26-3.56, 5.43-5.57, 5.60-5.80, 8.07。

[0401] 实施例 18(11):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1-辛烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-11)

[0402] TLC:Rf 0.40(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0403] NMR(CDC1₃): δ 1.02-1.18, 1.40-1.53, 1.58-1.79, 1.89-2.61, 3.28-3.45, 5.57, 5.68-5.85, 8.11。

[0404] 实施例 18(12):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-9-氟-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-12)

[0405] TLC:Rf 0.59(乙酸乙酯:甲醇:水=40:10:1);

[0406] NMR(CDC1₃): δ 1.17, 1.32-2.63, 3.37, 4.36, 4.52, 5.46-5.59, 5.61-5.80, 8.11。

[0407] 实施例 18(13):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-7-炔-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-13)

[0408] TLC:Rf 0.35(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0409] NMR(CDC1₃): δ 1.18, 1.56-1.74, 1.77, 1.88-2.60, 3.36, 3.70-4.00, 5.51, 5.68, 8.10。

[0410] 实施例 18(14):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-10-氟-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-14)

[0411] TLC:Rf 0.50(乙酸乙酯:甲醇:水=40:10:1);

[0412] NMR(CDC1₃) : δ 1.18, 1.22-2.61, 3.26-3.46, 4.35, 4.51, 5.43-5.60, 5.59-5.78, 8.10。

[0413] 实施例 18(15) : 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-15)

[0414] TLC:Rf 0.38(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0415] NMR(CDC1₃) : δ 0.78-1.00, 1.15-1.20, 1.22-1.54, 1.57-1.80, 1.84-2.35, 2.34-2.61, 2.68-4.99, 3.17-3.52, 5.44-5.60, 5.61-5.79, 8.11。

[0416] 实施例 18(16) : 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-5-环丁基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-16)

[0417] TLC:Rf 0.55(二氯甲烷:甲醇=4:1);

[0418] NMR(CDC1₃) : δ 1.09, 1.49-2.60, 3.22-3.48, 5.50, 5.59-5.79, 8.10。

[0419] 实施例 18(17) : 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-羟基-4-甲基-1,5-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-17)

[0420] TLC:Rf 0.62(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0421] NMR(CDC1₃) : δ 0.81-0.96, 1.19-1.45, 1.57-1.75, 1.86-2.59, 3.28-3.45, 5.42-5.68, 8.08-8.14。

[0422] 实施例 18(18) : 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-18)

[0423] TLC:Rf 0.53(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0424] NMR(CDC1₃) : δ 0.23-4.53, 0.74-1.00, 1.03-1.55, 1.55-1.78, 1.84-2.64, 3.15-3.54, 5.43-5.59, 5.60-5.77, 8.09。

[0425] 实施例 18(19) : 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,6E)-4-羟基-4-甲基-1,6-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 18-19)

[0426] TLC:Rf 0.48(乙酸乙酯:甲醇:水=40:10:1);

[0427] NMR(CDC1₃) : δ 0.99, 1.12-1.19, 1.56-1.77, 1.89-2.61, 3.36, 5.23-5.90, 8.09。

[0428] 实施例 19 : 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1,5-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物 19)

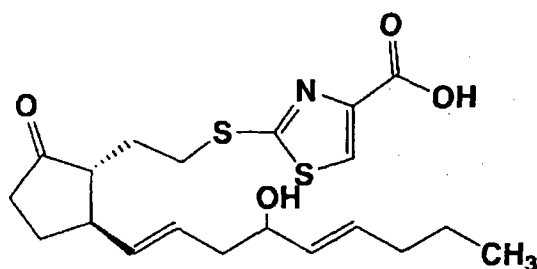
[0429] 按照与实施例 9 → 实施例 11 → 实施例 15 → 实施例 16 所述相同的步骤,使用 1-苯基-5-[(4E)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]-4-辛烯-1-基]磺酰基)-1H-四唑替代化合物 5,得到标题化合物(210mg),具有下述物理参数。

[0430] TLC:Rf 0.50(正己烷:乙酸乙酯=2:1);

[0431] NMR(CDC1₃) : δ -0.03-0.08, 0.83-0.96, 1.33-1.46, 1.56-1.70, 1.82-2.54, 3.21-3.54, 3.96-4.41, 4.40, 5.23-5.69, 8.02。

[0432] 实施例 20 : 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-羟基-1,5-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 20)

[0433]



[0434] 将化合物 19(119mg) 和对甲苯磺酸单水合物(97mg) 的甲醇(4.0mL) 溶液在室温下搅拌 30 分钟。反应溶液在乙酸乙酯中稀释后,用水和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯:正己烷=1:2→1:1)。按照与实施例 17 所述相同的步骤,使用所得到的化合物替代化合物 16,得到标题化合物,具有下述物理参数。

[0435] TLC:Rf 0.58(二氯甲烷:甲醇=4:1);

[0436] NMR(CDC_l₃): δ 0.89, 1.30-1.48, 1.54-1.77, 1.88-2.58, 3.21-3.55, 3.98-4.29, 5.26-5.86, 8.10。

[0437] 实施例 20(1)~实施例 20(3)

[0438] 按照与实施例 9→实施例 11→实施例 15→实施例 16→实施例 20 所述相同的步骤,使用相应化合物替代化合物 5,得到下述化合物。

[0439] 实施例 20(1):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-6-(cyclobutyl)-4-hydroxy-1-hexenyl]-5-oxocyclopentyl]ethyl)thio]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (化合物 20-1)

[0440] TLC:Rf 0.51(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0441] NMR(CDC_l₃): δ 1.30-2.34, 2.36-2.55, 3.27-3.42, 3.59-3.71, 5.54, 5.59-5.71, 8.08-8.14。

[0442] 实施例 20(2):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hydroxy-5-methyl-1,5-hexadienyl]-5-oxocyclopentyl]ethyl)thio]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (化合物 20-2)

[0443] TLC:Rf 0.55(二氯甲烷:甲醇=4:1);

[0444] NMR(CDC_l₃): δ 0.89, 1.30-1.43, 1.53-1.74, 1.86-2.60, 3.22-3.49, 3.99-4.09, 5.37, 5.43-5.64, 8.09。

[0445] 实施例 20(3):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hydroxy-1-pentenyl]-5-oxocyclopentyl]ethyl)thio]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (化合物 20-3)

[0446] TLC:Rf 0.26(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0447] NMR(CDC_l₃): δ 0.90-1.06, 1.41-1.59, 1.60-2.27, 2.34-2.60, 3.14-3.51, 4.28-4.55, 5.57, 5.63-5.80, 8.09-8.12。

[0448] 实施例 21:(5R)-5-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-1-(2-羟乙基)-2-吡咯烷酮(化合物 21)

[0449] 在冰浴中,向(5R)-5-(羟甲基)-2-吡咯烷酮(50g)的二甲基甲酰胺(434mL)溶液中加入咪唑(35g)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(68.7g),混合物在室温下搅拌 1.5 小时。反应溶液倾入冷水,用乙酸乙酯萃取。所得到的有机层用水和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。在冰浴中,向所得到的残余物的无水四氢呋喃(869mL)溶液中加入叔丁醇钾(53.6g),混合物搅拌 10 分钟。向反应溶液中逐滴加入溴代乙酸乙酯(53mL),混合物在室温

下搅拌 1 小时。反应溶液倾入冷却至 0℃ 的氯化铵饱和水溶液,用乙酸乙酯萃取。所得到的有机层用盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。在冰浴中,向所得到的残余物在四氢呋喃 / 乙醇 (7 : 1) 溶液 (869mL) 中的溶液中加入硼氢化钠 (49g) 和甲醇 (30mL),搅拌 2 小时。反应溶液倾入冷却至 0℃ 的氯化铵饱和水溶液,用乙酸乙酯萃取。所得到的有机层用水和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,得到标题化合物 (118.8g),具有下述物理参数。上述化合物直接用于接下来的反应中不再纯化。

[0450] TLC :Rf 0.15 (乙酸乙酯) ;

[0451] NMR(CDC_l₃) : δ 0.07, 0.89, 1.60, 1.75-1.94, 2.06-2.24, 2.24-2.58, 3.21-4.07。

[0452] 实施例 22 :S-{2-[(2R)-2-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]甲基)-5-氧代-1-吡咯烷基]乙基}硫代乙酸酯 (ethanethioate) (化合物 22)

[0453] 在冰浴中,向化合物 21 (118.8g) 和三乙胺 (72.6mL) 的四氢呋喃 (869mL) 溶液中逐滴加入甲磺酰氯 (37mL),混合物在 0℃ 下搅拌 5 分钟。向反应溶液中加入二甲基甲酰胺 (1.2L)、碳酸钾 (90g) 和硫代乙酸钾 (99g),混合物在 50℃ 下搅拌 50 分钟。反应溶液倾入冷水,用乙酸乙酯萃取。所得到的有机层用盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得到标题化合物 (143.99g),具有下述物理参数。上述化合物直接用于接下来的反应中不再纯化。

[0454] TLC :Rf 0.66 (乙酸乙酯) ;

[0455] NMR(CDC_l₃) : δ 0.05, 0.06, 0.88, 1.77-1.94, 1.99-2.19, 2.19-2.57, 2.93-3.14, 3.14-3.32, 3.40-3.96。

[0456] 实施例 23 :2-({2-[(2R)-2-(羟甲基)-5-氧代-1-吡咯烷基]乙基}硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯 (化合物 23)

[0457] 在冰浴中,向化合物 22 (143.99g) 的正丁醇 (869mL) 溶液中加入 2-溴-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯 (102.53g)、三丁基膦 (10.7mL) 和碳酸钾 (96g),混合物在 80℃ 下搅拌过夜。反应溶液倾入冷水,用乙酸乙酯萃取。所得到的有机层用盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。向所得到的残余物 (205.75g) 的乙酸乙酯 (489mL) 溶液中加入 4N 盐酸 / 乙酸乙酯的溶液 (244mL) 和正丁醇 (400mL),混合物在 45℃ 下搅拌 1 小时。向反应溶液中加入甲苯,混合物浓缩。所得到的残余物分为两等份,通过硅胶柱色谱法纯化 (乙酸乙酯 : 甲醇 = 9 : 1) 得到标题化合物 (143g),具有下述物理参数。

[0458] TLC :Rf 0.58 (乙酸乙酯 : 甲醇 = 9 : 1) ;

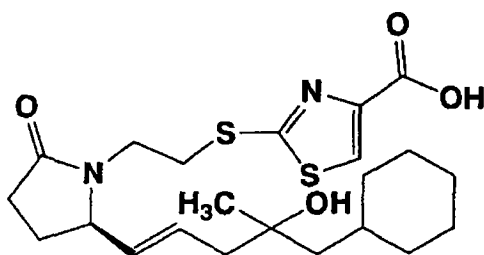
[0459] NMR(CDC_l₃) : δ 0.35-4.75, 0.97, 1.35-1.54, 1.65-1.81, 1.82-1.98, 2.06-2.23, 2.23-2.57, 3.30-3.96, 4.33, 7.99。

[0460] 实施例 24(1) ~ 实施例 24(3)

[0461] 按照与实施例 8 → 实施例 9 → 实施例 10 → 实施例 11 所述相同的步骤,使用化合物 5,或使用 5-({3,6-二甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]庚基}磺酰基)-1-苯基-1H-四唑或 5-({3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]-4-壬炔-1-基}磺酰基)-1-苯基-1H-四唑替代化合物 5,化合物 23 替代化合物 7,得到下述化合物。

[0462] 实施例 24(1) :2-[(2-[(2R)-2-[(1E)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯基]-5-氧代-1-吡咯烷基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 24-1)

[0463]



[0464] TLC:Rf 0.30 (乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0465] NMR(CDC1₃): δ 0.81-1.89, 2.11-2.60, 3.23-3.44, 3.44-3.62, 3.72-3.90, 4.04-4.22, 5.36, 5.71-5.97, 8.09。

[0466] 实施例 24(2): 2-[(2-[(2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 24-2)

[0467] TLC:Rf 0.28 (乙酸乙酯:甲醇:乙酸=8:1:1);

[0468] NMR(CDC1₃): δ 0.67-1.01, 1.03-1.32, 1.34-1.58, 1.62-1.88, 2.10-2.59, 3.00-4.95, 3.18-3.43, 3.43-3.59, 3.71-3.90, 4.05-4.22, 5.19-5.48, 5.70-5.97, 8.09。

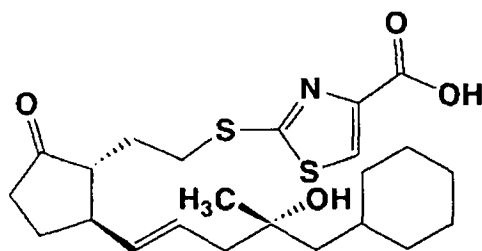
[0469] 实施例 24(3): 2-[(2-[(2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-5-炔-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 24-3)

[0470] TLC:Rf 0.50 (乙酸乙酯:甲醇:乙酸=8:1:1);

[0471] NMR(CDC1₃): δ 0.78-0.99, 1.28-1.57, 1.65-1.89, 2.08-2.61, 2.75-4.84, 3.19-3.46, 3.44-3.67, 3.68-3.94, 4.01-4.25, 5.20-5.58, 5.71-6.06, 8.08。

[0472] 实施例 25: 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-5-环己基-4-羟基-4-甲基-1-戊烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25)

[0473]



[0474] 按照与实施例 14 → 实施例 15 → 实施例 16 → 实施例 17 所述相同的步骤, 使用按照与实施例 13 所述相同的步骤得到的 (10R, 12E, 13aR, 16S, 16aR)-10-(环己基甲基)-10-甲基-8-氧代-1,10,11,13a,14,15,16,16a-八氢-2H,8H-7,4-(次氨基)环戊二烯并[j][1,5,7]氧杂二硫杂环十五烷六烯-16-基乙酸酯(高极性)替代化合物 13, 得到标题化合物, 具有下述物理参数。

[0475] TLC:Rf 0.61 (乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0476] NMR(CDC1₃): δ 0.77-1.87 (m, 18H), 1.86-2.59 (m, 8H), 3.24-3.47 (m, 4H), 5.52 (dd, J = 15.40, 7.70 Hz, 1H), 5.61-5.76 (m, 1H), 8.11 (s, 1H)。

[0477] 实施例 25(1) ~ 实施例 25(9)

[0478] 按照与实施例 9 → 实施例 10 → 实施例 11 → 实施例 12 → 实施例 13 → 实施例 14 → 实施例 15 → 实施例 16 → 实施例 17 所述相同的步骤, 使用相应化合物替代化合物 5, 得到下述化合物。

[0479] 实施例 25(1):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-1)

[0480] TLC:Rf 0.60(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0481] NMR(CDCl₃): δ 0.89(t, J = 6.68Hz, 3H), 1.11-1.78(m, 12H), 1.86-2.61(m, 9H), 3.24-3.47(m, 4H), 5.53(dd, J = 15.00, 8.25Hz, 1H), 5.62-5.77(m, 1H), 8.11(s, 1H)。

[0482] 实施例 25(2):

[0483] 较弱极性:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4,8-二甲基-1-壬烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-2a)

[0484] TLC:Rf 0.64(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0485] NMR(CDCl₃): δ 0.95(d, J = 6.60Hz, 6H), 1.46(s, 3H), 1.58-1.88(m, 2H), 1.91-2.26(m, 7H), 2.27-2.57(m, 4H), 3.20-3.53(m, 2H), 4.49-6.26(m, 2H), 5.56(dd, J = 15.21, 7.88Hz, 1H), 5.65-5.83(m, 1H), 8.10(s, 1H)。

[0486] 较强极性:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4,8-二甲基-1-壬烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-2b)

[0487] TLC:Rf 0.61(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0488] NMR(CDCl₃): δ 0.93(d, J = 6.97Hz, 6H), 1.48(s, 3H), 1.57-1.84(m, 2H), 1.87-2.26(m, 7H), 2.26-2.62(m, 4H), 3.23-3.54(m, 2H), 3.63-5.17(m, 2H), 5.56(dd, J = 15.21, 8.25Hz, 1H), 5.67-5.88(m, 1H), 8.09(s, 1H)。

[0489] 实施例 25(3):

[0490] 较弱极性:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-3a)

[0491] TLC:Rf 0.53(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0492] NMR(CDCl₃): δ 0.89(d, J = 6.59Hz, 6H), 1.11-1.32(m, 5H), 1.39-1.56(m, 3H), 1.56-1.76(m, 1H), 1.88-2.28(m, 7H), 2.35-2.57(m, 2H), 3.36(t, J = 7.32Hz, 2H), 5.52(dd, J = 15.57, 7.68Hz, 1H), 5.61-5.78(m, 1H), 8.10(s, 1H)。

[0493] 较强极性:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-3b)

[0494] TLC:Rf 0.53(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0495] NMR(CDCl₃): δ 0.88(d, J = 6.59Hz, 6H), 1.09-1.33(m, 5H), 1.36-1.56(m, 3H), 1.56-1.75(m, 1H), 1.90-2.32(m, 7H), 2.32-2.56(m, 2H), 3.35(t, J = 7.68Hz, 2H), 5.51(dd, J = 15.21, 7.89Hz, 1H), 5.62-5.75(m, 1H), 8.09(s, 1H)。

[0496] 实施例 25(4):

[0497] 较弱极性:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-环丁基-4-羟基-4-甲基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-4a)

[0498] TLC:Rf 0.64(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0499] NMR(CDCl₃): δ 1.16(s, 3H), 1.29-2.30(m, 19H), 2.33-2.58(m, 2H), 3.36(t, J = 7.50Hz, 2H), 5.52(dd, J = 16.08, 8.04Hz, 1H), 5.61-5.80(m, 1H), 8.11(s, 1H)。

[0500] 较强极性:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-6-环丁基-4-羟基-4-甲基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-4b)

[0501] TLC:Rf 0.64(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0502] NMR(CDCl₃): δ 1.17(s,3H),1.25-2.32(m,19H),2.34-2.60(m,2H),3.36(t,J=7.14Hz,2H),5.53(dd,J=15.36,7.86Hz,1H),5.60-5.77(m,1H),8.11(s,1H)。

[0503] 实施例 25(5):

[0504] 较弱极性:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-5a)

[0505] TLC:Rf 0.63(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0506] NMR(CDCl₃): δ 0.38-3.85(m,2H),0.90(t,J=7.14Hz,3H),1.27-1.54(m,7H),1.55-1.78(m,1H),1.93-2.62(m,11H),3.10-3.60(m,2H),5.47-5.65(m,1H),5.66-5.86(m,1H),8.11(s,1H)。

[0507] 较强极性:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-5-炔-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-5b)

[0508] TLC:Rf 0.63(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0509] NMR(CDCl₃): δ 0.35-3.01(m,2H),0.89(t,J=7.14Hz,3H),1.17-1.54(m,7H),1.54-1.76(m,1H),1.89-2.65(m,11H),3.20-3.53(m,2H),5.50-5.64(m,1H),5.68-5.88(m,1H),8.11(s,1H)。

[0510] 实施例 25(6):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-环戊基-4-羟基-4-甲基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-6)

[0511] TLC:Rf 0.47(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0512] NMR(CDCl₃): δ 0.95-1.73(m,17H),1.76-2.34(m,8H),2.37-2.63(m,2H),3.35(t,J=7.68Hz,1H),3.52-3.66(m,2H),5.53(dd,J=15.18,7.86Hz,1H),5.63-5.80(m,1H),8.11(s,1H)。

[0513] 实施例 25(7):2-[(2-[(1R,5R)-2-氧代-5-[(1E,4S)-9,9,9-三氟-4-羟基-4-甲基-1-壬烯-1-基]环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-7)

[0514] TLC:Rf 0.43(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0515] NMR(CDCl₃): δ 1.17(s,3H),1.32-1.79(m,7H),1.87-2.26(m,9H),2.34-2.58(m,2H),3.28-3.45(m,2H),5.51(dd,J=15.00,8.04Hz,1H),5.60-5.77(m,1H),8.09(s,1H)。

[0516] 实施例 25(8):2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S,7S)-4-羟基-4,7-二甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-8)

[0517] TLC:Rf 0.61(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0518] NMR(CDCl₃): δ 0.76-0.96(m,6H),1.04-1.80(m,11H),1.91-2.31(m,7H),2.33-2.58(m,2H),3.36(t,J=7.32Hz,2H),5.52(dd,J=15.36,8.04Hz,1H),5.62-5.76(m,1H),8.11(s,1H)。

[0519] 实施例 25(9):2-[(2-[(1R,5R)-2-氧代-5-[(1E,4S)-7,7,7-三氟-4-羟基-4-甲基-1-庚烯-1-基]环戊基]乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 25-9)

[0520] TLC:Rf 0.55(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0521] NMR(CDCl₃): δ 1.19(s,3H),1.55-1.81(m,3H),1.88-2.31(m,9H),2.35-2.57(m,2H),3.37(t,J=6.77Hz,2H),5.53(dd,J=15.18,7.68Hz,1H),5.60-5.75(m,1H),8.10(s,1H)。

[0522] 实施例 26 :2-({2-[(1R,2S,5R)-2-(乙酰基氧基)-5-((1E)-4-[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基)-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]环戊基}乙基}硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物 26)

[0523] 按照与实施例 9 所述相同的步骤,使用 5-[(3-[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基)-6-甲基-6-庚-1-基]磺酰基]-1-苯基-1H-四唑替代化合物 5,得到标题化合物(389 mg),具有下述物理参数。

[0524] TLC :Rf 0.51(正己烷:乙酸乙酯=3:1);

[0525] NMR(CDC1₃): δ 0.01-0.12(m,6H),0.80-0.97(m,9H),1.30-2.23(m,22H),2.24-2.48(m,1H),3.07-3.37(m,2H),3.57-3.73(m,1H),4.39(q,J=7.14Hz,2H),4.57-4.74(m,2H),5.13-5.34(m,2H),5.36-5.55(m,1H),8.00(s,1H)。

[0526] 实施例 27 :2-({2-[(1R,2R,5S)-2-(1E)-4-[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基)-5-羟基环戊基}乙基}硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 27)

[0527] 向化合物 26(389mg)的乙醇(3mL)溶液中加入 2N 氢氧化钠水溶液(1.5mL),混合物在室温下搅拌 90 分钟。反应溶液在冰浴中冷却,通过加入 5%柠檬酸水溶液调节至 pH 5,用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得到标题化合物(314mg),具有下述物理参数。

[0528] TLC :Rf 0.38(二氯甲烷:甲醇=4:1);

[0529] NMR(CDC1₃): δ 0.04(s,6H),0.88(s,9H),1.30-2.24(m,15H),2.27-2.50(m,1H),2.74-2.97(m,1H),3.47-3.78(m,3H),4.47-4.59(m,1H),4.60-4.75(m,2H),5.14-5.32(m,1H),5.32-5.54(m,1H),8.06(s,1H)。

[0530] 实施例 28 :2-({2-[(1R,2R,5S)-2-(1E)-4-[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基)-5-羟基环戊基}乙基}硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物 28)

[0531] 向化合物 27(314mg)的 N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液中加入碳酸钾(334mg)和碘乙烷(96 μ L),混合物在室温下搅拌 5 小时。反应溶液在乙酸乙酯中稀释,用水和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得到标题化合物(315mg),具有下述物理参数。

[0532] TLC :Rf 0.39(正己烷:乙酸乙酯=2:1);

[0533] NMR(CDC1₃): δ 0.04(s,6H),0.88(s,9H),1.26-2.10(m,16H),2.16(t,J=6.50Hz,2H),2.23-2.45(m,1H),2.76-2.98(m,1H),3.48-3.74(m,3H),4.38(q,J=7.14Hz,2H),4.42-4.51(m,1H),4.58-4.73(m,2H),5.15-5.30(m,1H),5.30-5.50(m,1H),7.95(s,1H)。

[0534] 实施例 29 :2-({2-[(1R,2R)-2-(1E)-4-[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基]-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基)-5-氧代环戊基}乙基}硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物 29)

[0535] 在水浴中,向化合物 28(315mg)的乙酸乙酯(1.5mL)溶液中加入二甲亚砜(1.5mL)、二异丙基乙胺(0.84mL)和三氧化硫-吡啶复合物(387mg),混合物搅拌 1 小时。向反应溶液中加入 5%柠檬酸水溶液,混合物剧烈搅拌。反应溶液用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(正己烷:乙酸乙酯=90:10 $\rightarrow$ 67:33)得到标题化合物(279mg),具有下述物理参数。

[0536] TLC:Rf 0.51(正己烷:乙酸乙酯=2:1);

[0537] NMR(CDCl₃): δ 0.01-0.12(m, 6H), 0.88(s, 9H), 1.39(t, J = 7.14Hz, 3H), 1.46-1.68(m, 3H), 1.70(s, 3H), 1.81-2.53(m, 11H), 3.24-3.55(m, 2H), 3.59-3.76(m, 1H), 4.39(q, J = 7.14Hz, 2H), 4.58-4.74(m, 2H), 5.32-5.50(m, 1H), 5.50-5.71(m, 1H), 8.02(s, 1H)。

[0538] 实施例 30:

[0539] 较弱极性:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基)乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物 30a)

[0540] 较强极性:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基)乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(化合物 30b)

[0541] 将化合物 29(279mg)的甲醇(5mL)溶液在冰浴中冷却,向其中加入对甲苯磺酸(17.6mg)。混合物在室温下搅拌 6 小时。向反应溶液中加入冰水。混合物剧烈搅拌,用乙酸乙酯萃取。所得到的有机层用水和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(正己烷:乙酸乙酯=75:25 $\rightarrow$ 55:45)得到标题化合物(化合物 30a:57mg,化合物 30b:66mg),具有下述物理参数。

[0542] 化合物 30a:

[0543] TLC:Rf 0.50(正己烷:乙酸乙酯=1:1);

[0544] NMR(CDCl₃): δ 1.39(t, J = 7.14Hz, 3H), 1.48-1.69(m, 3H), 1.72(s, 3H), 1.79-1.96(m, 1H), 1.96-2.58(m, 10H), 3.25-3.43(m, 1H), 3.43-3.58(m, 1H), 3.58-3.75(m, 1H), 4.38(q, J = 7.14Hz, 2H), 4.60-4.76(m, 2H), 5.51(dd, J = 15.20, 8.00Hz, 1H), 5.68(ddd, J = 15.20, 7.50, 6.40Hz, 1H), 7.99(s, 1H)。

[0545] 化合物 30b:

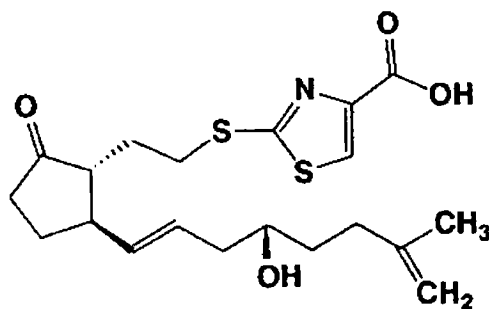
[0546] TLC:Rf 0.46(正己烷:乙酸乙酯=1:1);

[0547] NMR(CDCl₃): δ 1.39(t, J = 7.14Hz, 3H), 1.48-1.70(m, 3H), 1.72(s, 3H), 1.79-2.60(m, 11H), 3.42(t, J = 7.32Hz, 2H), 3.52-3.71(m, 1H), 4.38(q, J = 7.14Hz, 2H), 4.62-4.76(m, 2H), 5.51(dd, J = 15.30, 8.00Hz, 1H), 5.68(dt, J = 15.30, 6.80Hz, 1H), 8.00(s, 1H)。

[0548] 实施例 31:

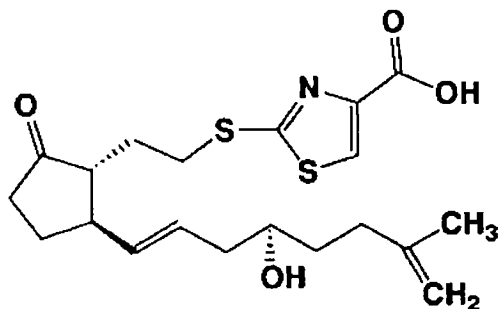
[0549] 较弱极性来源:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基)乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31a)

[0550]



[0551] 较强极性来源:2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-羟基-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基)乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31b)

[0552]



[0553] 向化合物 30a(57mg) 的乙醇(2mL) 溶液中加入磷酸盐缓冲溶液(10mL) 和猪肝酯酶(0.70mL), 混合物在室温下搅拌 2 天。向反应溶液中加入硫酸铵水溶液, 混合物剧烈搅拌。向反应溶液中加入柠檬酸水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(二氯甲烷: 甲醇= 9 : 1) 得到化合物 31a(52mg)。

[0554] 按照与上述相同的步骤, 使用化合物 30b(66mg) 替代化合物 30a, 得到化合物 31b(38mg)。

[0555] 化合物 31a :

[0556] TLC :Rf 0.40 (二氯甲烷: 甲醇= 4 : 1) ;

[0557] NMR(CDC1₃) : δ 1.5 1-1.71 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.84-2.60 (m, 11H), 3.22-3.49 (m, 2H), 3.59-3.79 (m, 1H), 4.64-4.76 (m, 2H), 5.53 (dd, J = 15.20, 7.80Hz, 1H), 5.66 (ddd, J = 15.20, 7.80, 6.00Hz, 1H), 8.10 (s, 1H)。

[0558] 化合物 31b :

[0559] TLC :Rf 0.40 (二氯甲烷: 甲醇= 4 : 1) ;

[0560] NMR(CDC1₃) : δ 1.50-1.82 (m, 6H), 1.86-2.59 (m, 11H), 3.26-3.47 (m, 2H), 3.58-3.78 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.12Hz, 2H), 5.53 (dd, J = 15.23, 7.80Hz, 1H), 5.67 (dt, J = 15.23, 6.72, 6.59Hz, 1H), 8.10 (s, 1H)。

[0561] 实施例 31(1) ~ 实施例 31(5)

[0562] 按照与实施例 26 → 实施例 27 → 实施例 28 → 实施例 29 → 实施例 30 → 实施例 31 所述相同的步骤, 使用相应化合物替代化合物 5, 得到下述化合物。

[0563] 实施例 31(1) : 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-6-环丁基-4-羟基-1-己烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31-1)

[0564] TLC :Rf 0.46 (乙酸乙酯: 甲醇: 乙酸= 15 : 1 : 1) ;

[0565] NMR(CDC1₃) : δ 1.30-2.59 (m, 21H), 3.24-3.45 (m, 2H), 3.56-3.75 (m, 1H), 5.54 (dd, J = 15.00, 7.50Hz, 1H), 5.59-5.74 (m, 1H), 8.11 (s, 1H)。

[0566] 实施例 31(2) : 2-[(2-{(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-8-甲基-1,8-壬二烯-1-基]-5-氧代环戊基}乙基)硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31-2)

[0567] TLC :Rf 0.56 (乙酸乙酯: 甲醇: 乙酸= 15 : 1 : 1) ;

[0568] NMR(CDC1₃) : δ 1.38-1.55 (m, 4H), 1.54-2.35 (m, 13H), 2.36-2.62 (m, 2H), 3.23-3.51 (m, 2H), 3.56-3.88 (m, 3H), 4.69 (dd, J = 10.06, 0.73Hz, 2H), 5.54 (dd, J = 15.18, 7.86Hz, 1H), 5.60-5.78 (m, 1H), 8.10 (s, 1H)。

[0569] 实施例 31(3): 2-[2-[(1R,5R)-2-氧代-5-[(1E,4S)-7,7,7-三氟-4-羟基-1-庚烯-1-基]环戊基]乙基]硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31-3)

[0570] TLC:Rf 0.46(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0571] NMR(CDC1₃): δ 1.53-1.85(m, 3H), 1.84-2.60(m, 11H), 2.61-3.85(m, 2H), 3.22-3.50(m, 2H), 3.63-3.81(m, 1H), 5.32-5.80(m, 2H), 8.10(s, 1H)。

[0572] 实施例 31(4): 2-[2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S,7S)-4-羟基-7-甲基-1-壬烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基]硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31-4)

[0573] TLC:Rf 0.46(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0574] NMR(CDC1₃): δ 0.79-0.94(m, 6H), 1.01-1.76(m, 8H), 1.83-2.61(m, 9H), 3.22-3.45(m, 2H), 3.57-3.72(m, 1H), 5.54(dd, J = 15.00, 7.68Hz, 1H), 5.60-5.76(m, 1H), 8.11(s, 1H)。

[0575] 实施例 31(5): 2-[2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-羟基-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基]磺酰基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 31-5)

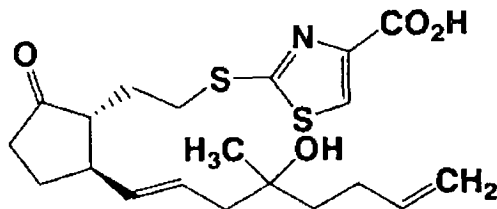
[0576] TLC:Rf 0.44(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0577] NMR(CDC1₃): δ 1.55-1.72(m, 3H), 1.74(s, 3H), 1.88-2.50(m, 11H), 3.52-3.89(m, 3H), 4.72(d, J = 5.49Hz, 2H), 5.52(dd, J = 14.82, 8.04Hz, 1H), 5.59-5.74(m, 1H), 8.58(s, 1H)。

[0578] 实施例 32:

[0579] 2-[2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-羟基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代环戊基]乙基]硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 32)

[0580]



[0581] 按照与实施例 9 → 实施例 10 → 实施例 11 → 实施例 15 → 实施例 16 → 实施例 17 所述相同的步骤,使用 5-[(3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]-6-庚-1-基]磺酰基)-1-苯基-1H-四唑]替代化合物 5,得到标题化合物,具有下述物理参数。

[0582] TLC:Rf 0.60(乙酸乙酯:甲醇:乙酸=15:1:1);

[0583] NMR(CDC1₃): δ 1.18(s, 3H), 1.46-1.73(m, 3H), 1.84-2.29(m, 9H), 2.30-2.58(m, 2H), 3.35(t, J = 7.50Hz, 2H), 4.89-5.09(m, 2H), 5.51(dd, J = 15.75, 6.96Hz, 1H), 5.59-5.92(m, 2H), 8.09(s, 1H)。

[0584] 实施例 33:(10R,12E,13aR)-10-(1-己炔-1-基)-10-甲基-1,2,11,13a,14,15-六氢-8H-7,4-(次氮基)吡咯并[1,2-j][1,5,7,10]氧杂二硫氮杂环十五烷六烯(oxadithiazacyclopentadecine)-8,16(10H)-二酮(化合物 33)

[0585] 在回流条件下,向化合物 24-3(50mg)和 4-(二甲氨基)吡啶(70mg)的甲苯(11.5mL)溶液中逐滴加入 2,4,6-三氯苯甲酰氯(0.036mL)。1 小时后,反应溶液冷却至室温,向其中加入 1N 盐酸。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥。反应溶液通过 Celite(商品名称)过滤,浓缩。所得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(正

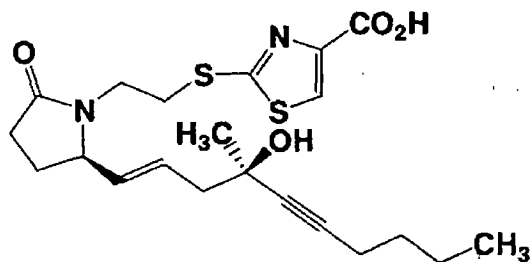
己烷：乙酸乙酯= 60 : 40 → 45 : 55) 得到标题化合物 (18.6mg), 具有下述物理参数。

[0586] TLC :Rf 0.36 (正己烷：乙酸乙酯= 2 : 3) ;

[0587] NMR(CDC1₃) : δ 0.90 (t, J = 7.14Hz, 3H), 1.31-1.59 (m, 4H), 1.62-1.79 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 3H), 2.09-2.58 (m, 6H), 2.92 (dd, J = 14.27, 11.16Hz, 1H), 3.17-3.33 (m, 1H), 3.32-3.48 (m, 1H), 3.60-3.87 (m, 2H), 4.04-4.18 (m, 1H), 5.58 (ddd, J = 14.91, 8.87, 1.65Hz, 1H), 5.81 (ddd, J = 14.91, 11.16, 3.29Hz, 1H), 7.97 (s, 1H)。

[0588] 实施例 34 : 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 4R)-4-羟基-4-甲基-1-癸烯-5-炔-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基} 乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 34)

[0589]



[0590] 向化合物 33 (18.6mg) 在乙醇 (0.44mL) / 二甲氧乙烷 (0.44mL) 溶液中的溶液中逐滴加入 2N 氢氧化钠 (0.067mL), 混合物搅拌过夜。向反应溶液中加入 1N 盐酸 (1.0mL), 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩得到标题化合物 (19.4mg), 具有下述物理参数。

[0591] TLC :Rf 0.45 (乙酸乙酯：甲醇：乙酸= 8 : 1 : 1) ;

[0592] NMR(CDC1₃) : δ 0.90 (t, J = 7.14Hz, 3H), 1.12-1.57 (m, 7H), 1.64-1.88 (m, 1H), 2.01-2.65 (m, 7H), 3.00-4.93 (m, 2H), 3.23-3.44 (m, 2H), 3.44-3.60 (m, 1H), 3.74-3.96 (m, 1H), 4.05-4.23 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 15.19, 8.78Hz, 1H), 5.64-6.10 (m, 1H), 8.08 (s, 1H)。

[0593] 实施例 34 (1), 实施例 34 (2)

[0594] 按照与实施例 33 → 实施例 34 所述相同的步骤, 使用化合物 24-2 或 2-[(2-{(2R)-2-[(1E)-4-羟基-4,7-二甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基} 乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸替代化合物 24-3, 得到下述化合物。

[0595] 实施例 34 (1) :

[0596] 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 4S)-4-羟基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基} 乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 34-1)

[0597] TLC :Rf 0.28 (乙酸乙酯：甲醇：乙酸= 8 : 1 : 1) ;

[0598] NMR(CDC1₃) : δ 0.87 (t, J = 6.59Hz, 6H), 1.06-1.31 (m, 5H), 1.33-1.55 (m, 3H), 1.65-1.88 (m, 1H), 2.13-2.59 (m, 5H), 3.15-3.61 (m, 3H), 3.71-3.95 (m, 1H), 4.02-4.26 (m, 1H), 4.32-6.22 (m, 2H), 5.37 (dd, J = 15.19, 8.97Hz, 1H), 5.71-6.01 (m, 1H), 8.09 (s, 1H)。

[0599] 实施例 34 (2) :

[0600] 2-[(2-{(2R)-2-[(1E, 4S)-4-羟基-4,7-二甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-氧代-1-吡咯烷基} 乙基) 硫基]-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 34-2)

[0601] TLC :Rf 0.44 (乙酸乙酯：甲醇：乙酸= 5 : 1 : 1) ;

[0602] NMR(CDC1₃) : δ 1.20 (s, 3H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.67-1.87 (m, 4H), 1.98-2.16 (m,

2H), 2.15-2.57 (m, 5H), 2.66-4.90 (m, 2H), 3.18-3.43 (m, 2H), 3.42-3.59 (m, 1H), 3.72-3.91 (m, 1H), 4.02-4.25 (m, 1H), 4.51-4.89 (m, 2H), 5.38 (dd, $J = 15.28, 9.06\text{Hz}$, 1H), 5.87 (dt, $J = 15.28, 7.50, 7.32\text{Hz}$, 1H), 8.09。

[0603] 生物实施例

[0604] 通过下面的实验证实,可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂具有神经再生和 / 或保护作用。

[0605] 整个操作通过使用常用方法、基于基础性生物学技术完成。另外,为了评价本发明化合物,以下面的方式增加了对测量准确度和 / 或测量敏感度的改进。下面具体给出了详细的实验方法。

[0606] (1) 测定 EP2 激动剂和 EP3 激动剂活性

[0607] (1-1) 测定 EP2 激动剂活性 (测量细胞内环 AMP (cAMP) 浓度 (cAMP 测定))

[0608] 细胞培养

[0609] 将大鼠 EP2 受体定向表达细胞 (rEP2-CHO 细胞) 培养在 37℃ 培养箱 (5% CO₂) 中,使用 Minimum Essential Medium Eagle (Sigma, M4526), 后者已经加入 10% 胎牛血清 (FBS, JRH) 和 1/100 总体积的青霉素链霉素谷氨酰胺 (GIBCO, 10378-016)。达到汇合的细胞使用胰蛋白酶剥离,然后悬浮于培养基 (含有 10% FBS 的 MEM 培养基) 中,密度为 2.0×10^5 细胞 / ml。所制得悬浮液接种在 24 孔板中, 1.0×10^5 细胞 / 孔,培养 48 小时。

[0610] 化合物处理

[0611] 培养后,将培养板各孔使用 Minimum Essential Medium Alpha Medium (α -MEM 培养基; GIBCO, 41061-029 (500 μ L)) 洗涤,在 37℃ 培养箱 (5% CO₂) 中通过加入补充有双氯芬酸钠 (2 μ mol/L) 的 α -MEM 培养基 (500 μ L) 培养 10 分钟。然后,弃去培养基。向培养板的各孔中加入测定缓冲液 (含有 1% 牛血清白蛋白 (BSA) 的 α -MEM 培养基,补充有双氯芬酸钠 (2 μ mol/L) 和异丁基甲基黄嘌呤 (IBMX, 1 mmol/L)), 450 μ L / 孔,再次培养 10 分钟。通过向培养板的各孔中加入 50 μ L 化合物溶液 (5% DMSO) 完成化合物处理,所述化合物溶液使用为终浓度 10 倍浓度的测定缓冲液制备,然后在 37℃ 培养箱 (5% CO₂) 中培养 10 分钟。化合物处理后,反应通过向各孔中加入 10% 三氯乙酸 (500 μ L) 终止,样品在 -80℃ 下冷冻。

[0612] cAMP 浓度的测定

[0613] 将冷冻样品融化后,转移至微离心试管中离心 (15,000rpm, 4℃, 3 分钟)。然后收集上清液 (500 μ L)。向上清液中加入 500 μ L 萃取溶液 (含有三正辛胺的氯仿溶液 (0.5 mol/L)), 再次离心 (15,000rpm, 4℃, 3 分钟)。然后收集上层 (100 μ L)。使用上层作为样品,通过 cAMP EIA 系统 (cAMP Enzyme Immunoassay System, Amersham Biosciences) 测定 cAMP 浓度。

[0614] 数据分析

[0615] 将各自化合物的活性强度通过计算其 EC₅₀ 值进行比较。通过观察在加入 PGE₂ (1 μ mol/L) 替代各化合物时 cAMP 浓度的变化量计算 EC₅₀ 值,该变化量为最大变化量,将得到该变化量一半时各化合物的浓度定义为 EC₅₀ 值。

[0616] (1-2) 测定 EP3 激动剂作用 (细胞内钙浓度实时图像 (Ca²⁺ 测定))

[0617] 细胞培养

[0618] 将大鼠 EP3 受体定向表达细胞 (rEP3-CHO 细胞) 培养在 37℃ 培养箱 (5% CO₂) 中,

使用 Minimum Essential Medium Eagle (Sigma, M4526), 后者已经加入 10% 胎牛血清 (FBS, JRH) 和 1/100 总体积的青霉素链霉素谷氨酰胺 (GIBCO, 10378-016)。达到汇合的细胞使用胰蛋白酶剥离, 然后悬浮于培养基 (含有 10% FBS 的 MEM 培养基) 中, 密度为 1.0×10^5 细胞 /ml。所制得的悬浮液接种在 FDSS-3000 (Hamamatsu Photonics) - 相应的 96 孔板中, 100 μ L / 孔, 培养 48 小时。

[0619] 细胞内钙浓度测定

[0620] 培养后, 从培养板各孔中除去培养液体, 向其中加入 Fura2 负载缓冲液 (含有 10% FBS 的 MEM 培养基, 补充有 Fura2-AM (5 μ mol/L)、HEPES (10mmol/L)、丙磺舒 (2.5mmol/L) 和 吲哚美辛 (20 μ mol/L)), 然后在 37°C 培养箱 (5% CO₂) 中培养 1 小时。随后, 除去 Fura2 负载缓冲液。各孔使用洗涤缓冲液 (含有 0.1% BSA 的 Hanks-HEPES 缓冲液, 补充有丙磺舒 (2.5mmol/L) 和 吲哚美辛 (2 μ mol/L)) 洗涤 2 次 (100 μ L $\times$ 2), 加入 120 μ L 测定缓冲液 (含有 1% BSA 的 Hanks-HEPES 缓冲液, 补充有丙磺舒 (2.5mmol/L) 和 吲哚美辛 (2 μ mol/L)) 然后将其在 37°C 培养箱 (5% CO₂) 中培养 30 分钟。培养板在室温下和黑暗中继续静置 15 分钟后进行, 使用 FDSS-3000 的细胞外钙浓度实时成像。将化合物溶液 (5% DMSO) 配制成其最终浓度的 5 倍浓度。培养板预培养 5.5 分钟后, 直接向各孔中加入 30 μ L 化合物溶液。加入化合物后连续测定荧光强度, 持续 3 分钟。

[0621] 数据分析

[0622] 将各自化合物的活性强度通过计算其 EC₅₀ 值进行比较。通过观察在加入 PGE₂ (100nmol/L) 替代各化合物时 cAMP 浓度的变化量计算 EC₅₀ 值, 该变化量为最大变化量, 将得到该变化量一半的值时各化合物的浓度定义为 EC₅₀ 值。在上述关系中, 钙浓度的变化量通过将在加入在加入化合物或介质 3 分钟后的“由 380nm 光激发的 500nm 处荧光强度”和“由 340nm 光激发的 500nm 处荧光强度”的比 (Ex340/Ex380) 的峰值减去加入化合物或介质之前 10-20 秒钟期间的 Ex340/Ex380 计算。

[0623] 结果

[0624] 式 (I) 所示化合物的 EP2 激动剂和 EP3 激动剂活性使用上述方法测定。例如, 化合物 A 的 EP2 激动剂和 EP3 激动剂的 EC₅₀ 值分别为 0.016 μ M 和 0.099 μ M, 而化合物 17 的 EP2 激动剂和 EP3 激动剂的 EC₅₀ 值分别为 0.011 μ M 和 0.031 μ M。

[0625] (2) 马尾神经修复促进作用的测定

[0626] 大鼠马尾神经压迫步行障碍模型按照 Takenobu 等人. (J. Neurosci. Methods, 104(2), 191-198, 2002) 的方法制备。也就是说, 将大鼠使用戊巴比妥钠麻醉, 然后去除其背部毛, 以腹卧位固定。背部区域用葡萄糖酸氯己定 (5% 氯己定溶液; 住友制药) 消毒后, 沿腰部正中切开暴露出脊椎。切除掉第五腰椎胚芽 (gemmule) 之后, 用微型钻在脊弓上形成的小孔向第四腰椎和第六腰椎脊柱管中插入 1 $\times$ 4 $\times$ 1.25mm (高度 $\times$ 长度 $\times$ 宽度) 的硅胶, 为了避免感染, 向切口部分逐滴加入青霉素钾 (结晶青霉素 G 钾明治; 明治制药, Ltd.), 同时在大腿部分进行肌肉内注入。将切口部分的肌肉和皮肤使用外科缝合术缝合, 向缝合部分应用碘酒。按照上述方法制备假手术组的动物, 只是不插入硅胶而已。手术后, 静脉内连续给药式 (I) 所示化合物的化合物 A 和生理盐水 (2 小时 $\times$ 2 次/天, 2 周)。将完全给药后待测试的大鼠脊髓样品通过离子交换树脂方法脱钙, 切出第五腰椎部分的马尾神经以制备厚度大约为 4 μ m 的石蜡切片, 再用苏木精 & 曙红染色后进行病理学和组织学检查。该切

片的神经束按下述分类条件分类以计算再生神经纤维束的出现比例。

[0627]

病症 (condition)	描述
再生	在 Schwann 管形成阶段的纤维束 (fascicles)
吞噬和消除	在 Schwann 细胞和巨噬细胞吞噬和消除碎片阶段的纤维束
变性	在轴突变性阶段的纤维束
正常	正常纤维束

[0628] 结果发现,相对于生理盐水给药组而言,化合物 A 给药组表现出明显更高的再生神经束出现比例。基于上述结果,表明本发明药物具有神经组织再生作用。

[0629] (3) 马尾血流和血压的测定

[0630] 将 1.5g/kg 乌拉坦腹膜内给药至待麻醉的大鼠,以仰卧位置在左颈动脉放置一导管(测定血压和心率)。将大鼠翻转至俯卧位置,腰部沿着中线切口。在第五腰椎骨进行切除椎弓术,曝露出脊椎(马尾)。马尾血流通过无接触探针(ST-N 类型,OMEGA WAVE Inc.)经激光-多普勒血流计(OMEGAFLDFLO-NI 和 ADVANCE LASER FLOWMETER ALF21N, OMEGA WAVE Inc.)和测定,使用 LINEARCORDER(Graphtech)记录。由左颈动脉使用血压测定放大器(GOULD)经压力转换器测定全身血压和心率,使用 LINEARCORDER(Graphtech)记录。确认血压、心率和血流的每个参数稳定后,通过置于马尾静脉中的带翼针(winged needle)在 30 分钟内连续输注给药待测化合物。观察一直到给药后 30 分钟,计算马尾血流的增加比例。

[0631] 马尾血流的增加率(%) = (B-A)/A×100

[0632] A :给药待测化合物前的马尾血流

[0633] B :给药待测化合物后的马尾血流

[0634] 结果发现,式(I)所示化合物尽管具有轻微的降血压效应,但是提高了马尾血流。例如,作为式(I)所示化合物的化合物 17 使马尾血流提高了 33%,同时仅仅降低了 5mmHg 血压。

[0635] 制剂实施例

[0636] 制剂实施例 1

[0637] 将化合物 17(5.0g)、羧甲基纤维素钙(20g)、硬脂酸镁(10g)和微晶纤维素(920g)以常规方法混合,冲压得到 10,000 片片剂,每片含有 0.5mg 活性成分。

[0638] 制剂实施例 2

[0639] 将化合物 17(2.0g)、甘露醇(500g)和蒸馏水(10L)以常规方法混合,溶液以常规方法灭菌,以 1mL 置于小瓶中,以常规方法冻干,从而得到 10,000 个小瓶,每个小瓶含有 0.2mg 活性充分。

[0640] 工业适用性

[0641] 可具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂具有神经再生和 / 或保护作用,因而可用作例如周围神经系统疾病的治疗剂。具有 EP3 激动作用的 EP2 激动剂可用作既安全又有效的神经再生和 / 或保护剂,其对循环系统具有轻微影响。