



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106715422 B

(45)授权公告日 2019.11.19

(21)申请号 201580052263.X

(22)申请日 2015.07.21

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106715422 A

(43)申请公布日 2017.05.24

(30)优先权数据

10-2014-0095676 2014.07.28 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.03.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2015/007562 2015.07.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/017980 KO 2016.02.04

(73)专利权人 忠南大学校产学协力团

地址 韩国大田广域市

(72)发明人 金银姬 柳圣殷 姜男淑 具胎成

朴玟荣 金永勋 裴贤柱 金镇宇

(续)

(74)专利代理机构 北京瑞恒信达知识产权代理
事务所(普通合伙) 11382

代理人 曹津燕 王瑞琳

(51)Int.Cl.

C07D 413/06(2006.01)

(续)

(56)对比文件

WO 2004022061 A1,2004.03.18,

WO 2008002674 A2,2008.01.03,

WO 2009158011 A1,2009.12.30,

WO 0234718 A1,2002.05.02,

CN 101460458 A,2009.06.17,

ACS.RN:758701-50-7.《STN Registry》

.2004,

ACS.RN:838887-57-3.《STN Registry》

.2005,

(续)

审查员 耿元硕

权利要求书5页 说明书77页 附图7页

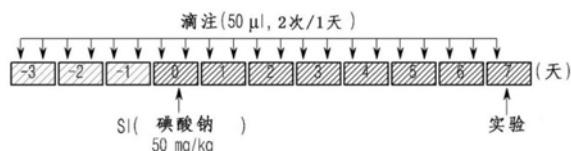
(54)发明名称

茛苳生物、其制备方法以及包含其作为活性成分的用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物

(57)摘要

本发明涉及新型茛苳生物、其制备方法以及包含其作为活性成分的用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物。本发明的新型茛苳生物,其光学异构体或其药学上可接受的盐对于受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1(RIPK1)具有优异的抑制功效。因此,含有其作为活性成分的组合物可有效地作用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物,例如视网膜色素变性(RP)、莱伯氏先天性黑蒙(LCA)、斯特格病变、Usher综合症、无脉络膜症、视锥视杆营养不良、纤毛病、线粒体病症、进行性视网膜萎缩、视网膜退行性疾病、年龄相关性黄斑变性(AMD)、湿性AMD、干性

AMD、地理性萎缩、遗传性或获得性黄斑变性、视网膜感光器疾病、视网膜色素上皮疾病、糖尿病性视网膜病变、囊性黄斑水肿、葡萄膜炎、视网膜脱离、创伤性视网膜损伤、医源性视网膜损伤、黄斑裂孔、黄斑毛细血管扩张、神经节细胞病、视神经疾病、青光眼、视神经病变、缺血性视网膜疾病、早产儿视网膜病、视网膜血管闭塞、遗传性大动脉瘤、视网膜血管疾病、眼血管疾病、青光眼性视网膜神经变性和缺血性视神经病变等。创伤性视网膜损伤黄斑毛细血管扩张遗传性大动脉瘤。



[转续页]

[接上页]

(72)发明人 印泰奎 朱天基

(51)Int.Cl.

C07D 495/04(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

(56)对比文件

周启霆,等.5-羟基色胺类似物I.具二烃氮甲基侧链的吲哚及苯并呋喃衍生物的合成.《化学学报》.1962,第28卷(第4期),

Pascale David Pierson,等.5-Hydroxyindole-2-carboxylic Acid Amides: Novel Histamine-3 Receptor Inverse Agonists for the Treatment of Obesity.《J. Med. Chem.》.2009,第52卷

K. H. BUCHEL,等.Synthesen von elektronegativ substituierten Benzimidazolen.《Z. FÜR NATURFORSCH. B》.1970,第25卷(第9期),

George W. Kabalka,等.A microwave-enhanced, solventless Mannich condensation of terminal alkynes and secondary amines with para-formaldehyde on cuprous iodide doped alumina.《Tetrahedron》.2005,第62卷

ACS.RN:277299-16-8.《STN Registry》.2000,

Nalan Terzioglu,等.Synthesis and structure-activity relationships of indole and benzimidazole piperazines as histamine H4 receptor antagonists.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2004,第14卷

Francis X. Tavares,等.6-(4-Chlorophenyl)-3-substituted-thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one-Based Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1 Antagonist.《J. Med. Chem.》.2006,第49卷

V. N. Yarovenko,等.Synthesis and reactivity of monothiooxamides of the aminonitroarene series.《RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN》.2009,第58卷(第6期),

Jaime VALDERRAMA,等.Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of thiophene ring-containing quinones.《CHEM. PHARM. BULL.》.1999,第47卷(第9期),

Haruka Baba,等.Preparation of N,N-Dimethyl Aromatic Amides from Aromatic Aldehydes with Dimethylamine and Iodine Reagents.《SYNLETT》.2012,第23卷

1. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选自以下化合物:

- (1) (4-溴-7-氯噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (2) (4-(4-氟苯)噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (3) (4-溴噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (4) (4-(4-氟苯)噻吩[2,3-b]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (5) (7-氯-4-(4-氟苯)噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (7) 4-((4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)吗啉;
- (8) 4-(4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-羰基)吗啉-3-羧酸;
- (9) (4-(1H-吡啶-5-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (10) N-(4-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯基)乙酰胺;
- (14) (5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (17) (4,6-二甲基苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (18) (6,7-二甲基苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (19) (6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (20) N,N-二乙基-2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-甲酰胺;
- (24) (5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (27) (6-甲基苯并呋喃-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (29) (7-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (30) (4-(2-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (31) (4-(联苯-4-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (32) 吗啉基(4-p-甲苯基苯并[b]噻吩-2-基)甲酮;
- (33) 4-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯甲酸;
- (34) (4-(4-甲氧基苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (35) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;
- (36) (4-(3-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (37) (4-氨基哌啶-1-基)(4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)甲酮盐酸盐;
- (38) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐;
- (39) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (40) (5-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (41) (4-(联苯-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (42) (4-(3-氨基苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (43) 4-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯酰胺;
- (44) (4-(4-羟基苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (45) 吗啉基(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[b]噻吩-2-基)甲酮;
- (46) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(噁唑烷-3-基)甲酮;
- (47) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(哌啶-1-基)甲酮;
- (48) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮;
- (49) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐;
- (50) (4-(4-(甲基硫代)苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;

- (51) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(硫代吗啉基)甲酮;
- (52) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)甲酮;
- (53) (7-氯-4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (54) (4-(4-溴苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (55) (4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (56) (4-(3-氯苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (57) (4-(2,4-二氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (58) (4-(2,4-二氟苄基氨基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (59) (4-(4-氟苄氧基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (60) (4-(4-氟苄乙基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (61) (4-(4-氟苄氧基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (62) (4-(4-氟苄基磺酰基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (63) (4-(2,4-二氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (64) 甲基4-(2-(吗啉-4-羧基)苯并[b]噻吩-4-基)苯亚磺酸盐;
- (65) (7-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (66) (4-(6-氟代吡啶-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮盐酸盐;
- (67) (4-(4-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (68) (4-(4-氟苄氨基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (69) (4-((4-氟苯)(甲基)氨基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (70) 4-氟-N-(2-(吗啉-4-羧基)苯并[b]噻吩-4-基)苯磺酰胺;
- (71) (4-(4-氟苄基硫代)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (72) 1-甲基-5-(2-(吗啉-4-羧基)苯并[b]噻吩-4-基)-1H-吡咯-2-腈;
- (73) (4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (74) 吗啉基(4-(噻吩-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲酮;
- (75) (4-(呋喃-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;以及
- (76) 吗啉基(4-(噻吩-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲酮。

2. 一种用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物,其包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

3. 根据权利要求2所述的用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物,其中所述化合物的特征在于抑制受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1。

4. 根据权利要求2所述的用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物,其中所述视网膜疾病选自色素性视网膜炎、莱伯氏先天性黑蒙、斯特格病变、尤塞氏综合症、无脉络膜症、视锥视杆营养不良、纤毛病、线粒体病症、进行性视网膜萎缩、视网膜退行性疾病、年龄相关性黄斑变性、地理性萎缩、遗传性或获得性黄斑变性、视网膜感光器疾病、视网膜色素上皮疾病、糖尿病性视网膜病变、囊性黄斑水肿、葡萄膜炎、视网膜脱离、创伤性视网膜损伤、医源性视网膜损伤、黄斑裂孔、黄斑毛细血管扩张、神经节细胞病、视神经疾病、青光眼、视神经病变、缺血性视网膜疾病、早产儿视网膜病、视网膜血管闭塞、遗传性大动脉瘤、视网膜血管疾病、眼血管疾病、青光眼性视网膜神经变性和缺血性视神经病变。

5. 根据权利要求2所述的用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物,其中所述视网膜

疾病选自湿性年龄相关性黄斑变性和干性年龄相关性黄斑变性。

6. 一种用于预防或改善视网膜疾病的保健功能食品,其包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

7. 根据权利要求6所述的用于预防或改善视网膜疾病的保健功能性食品,其中所述视网膜疾病选自色素性视网膜炎、莱伯氏先天性黑蒙、斯特格病变、尤塞氏综合症、无脉络膜症、视锥视杆营养不良、纤毛病、线粒体病症、进行性视网膜萎缩、视网膜退行性疾病、年龄相关性黄斑变性、地理性萎缩、遗传性或获得性黄斑变性、视网膜感光器疾病、视网膜色素上皮疾病、糖尿病性视网膜病变、囊性黄斑水肿、葡萄膜炎、视网膜脱离、创伤性视网膜损伤、医源性视网膜损伤、黄斑裂孔、黄斑毛细血管扩张、神经节细胞病、视神经疾病、青光眼、视神经病变、缺血性视网膜疾病、早产儿视网膜病、视网膜血管闭塞、遗传性大动脉瘤、视网膜血管疾病、眼血管疾病、青光眼性视网膜神经变性和缺血性视神经病变。

8. 根据权利要求6所述的用于预防或改善视网膜疾病的保健功能性食品,其中所述视网膜疾病选自湿性年龄相关性黄斑变性和干性年龄相关性黄斑变性。

9. 化合物用于制备治疗视网膜疾病的药物中的用途,其中所述化合物选自以下化合物:

- (1) (4-溴-7-氯噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (2) (4-(4-氟苯)噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (3) (4-溴噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (4) (4-(4-氟苯)噻吩[2,3-b]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (5) (7-氯-4-(4-氟苯)噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (6) 吗啉基(萘并[1,2-b]噻吩-2-基)甲酮;
- (7) 4-((4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)吗啉;
- (8) 4-(4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-羧基)吗啉-3-羧酸;
- (9) (4-(1H-吡啶-5-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (10) N-(4-(2-(吗啉-4-羧基)苯并[b]噻吩-4-基)苯基)乙酰胺;
- (11) (5-羟基-1H-吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (12) (5-氯-1H-吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (13) (5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (14) (5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (15) 苯并呋喃-2-基(吗啉基)甲酮;
- (16) (5-溴苯并呋喃-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (17) (4,6-二甲基苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (18) (6,7-二甲基苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (19) (6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (20) N,N-二乙基-2-(吗啉-4-羧基)苯并[b]噻吩-4-甲酰胺;
- (21) (5-甲基-1H-吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (22) (5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (23) (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吗啉基)甲酮;
- (24) (5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吗啉基)甲酮;

- (25) (1-甲基-1H-吡啶-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (26) (5-甲氧基苯并呋喃-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (27) (6-甲基苯并呋喃-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (28) (5-氨基苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (29) (7-溴苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (30) (4-(2-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (31) (4-(联苯-4-基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (32) 吗啉基 (4-p-甲苯基苯并[b]噻吩-2-基) 甲酮;
- (33) 4-(2-(吗啉-4-羰基) 苯并[b]噻吩-4-基) 苯甲酸;
- (34) (4-(4-甲氧基苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (35) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吡咯烷-1-基) 甲酮;
- (36) (4-(3-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (37) (4-氨基哌啶-1-基) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) 甲酮盐酸盐;
- (38) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (哌嗪-1-基) 甲酮盐酸盐;
- (39) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (40) (5-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (41) (4-(联苯-3-基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (42) (4-(3-氨基苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (43) 4-(2-(吗啉-4-羰基) 苯并[b]噻吩-4-基) 苯酰胺;
- (44) (4-(4-羟基苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (45) 吗啉基 (4-(4-(三氟甲氧基) 苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) 甲酮;
- (46) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (噁唑烷-3-基) 甲酮;
- (47) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (哌啶-1-基) 甲酮;
- (48) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮;
- (49) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮盐酸盐;
- (50) (4-(4-(甲基硫代) 苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (51) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (硫代吗啉基) 甲酮;
- (52) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (1,4-氧氮杂环庚烷-4-基) 甲酮;
- (53) (7-氯-4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (54) (4-(4-溴苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (55) (4-(6-甲氧基吡啶-3-基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (56) (4-(3-氯苄基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (57) (4-(2,4-二氟苄基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (58) (4-(2,4-二氟苄基氨基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (59) (4-(4-氟苯氧基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (60) (4-(4-氟苄基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (61) (4-(4-氟苄氧基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (62) (4-(4-氟苄基磺酰基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (63) (4-(2,4-二氟苄基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;

- (64) 甲基4-(2-(吗啉-4-羰基) 苯并[b]噻吩-4-基) 苯亚磺酸盐;
- (65) (7-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (66) (4-(6-氟代吡啶-3-基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮盐酸盐;
- (67) (4-(4-氟苄基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (68) (4-(4-氟苯氨基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (69) (4-((4-氟苯) (甲基) 氨基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (70) 4-氟-N-(2-(吗啉-4-羰基) 苯并[b]噻吩-4-基) 苯磺酰胺;
- (71) (4-(4-氟苄基硫代) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (72) 1-甲基-5-(2-(吗啉-4-羰基) 苯并[b]噻吩-4-基)-1H-吡咯-2-腈;
- (73) (4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- (74) 吗啉基 (4-(噻吩-2-基) 苯并[b]噻吩-2-基) 甲酮;
- (75) (4-(呋喃-3-基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮; 以及
- (76) 吗啉基 (4-(噻吩-3-基) 苯并[b]噻吩-2-基) 甲酮。

10. 根据权利要求9所述的化合物用于制备治疗视网膜疾病的药物中的用途, 其中所述视网膜疾病选自色素性视网膜炎、莱伯氏先天性黑蒙、斯特格病变、尤塞氏综合症、无脉络膜症、视锥视杆营养不良、纤毛病、线粒体病症、进行性视网膜萎缩、视网膜退行性疾病、年龄相关性黄斑变性、地理性萎缩、遗传性或获得性黄斑变性、视网膜感光器疾病、视网膜色素上皮疾病、糖尿病性视网膜病变、囊性黄斑水肿、葡萄膜炎、视网膜脱离、创伤性视网膜损伤、医源性视网膜损伤、黄斑裂孔、黄斑毛细血管扩张、神经节细胞病、视神经疾病、青光眼、视神经病变、缺血性视网膜疾病、早产儿视网膜病、视网膜血管闭塞、遗传性大动脉瘤、视网膜血管疾病、眼血管疾病、青光眼性视网膜神经变性和缺血性视神经病变。

11. 根据权利要求9所述的化合物用于制备治疗视网膜疾病的药物中的用途, 其中所述视网膜疾病选自湿性年龄相关性黄斑变性和干性年龄相关性黄斑变性。

茆衍生物、其制备方法以及包含其作为活性成分的用于预防 或治疗视网膜疾病的药物组合物

[0001] 发明背景

1. 发明领域

[0002] 本发明涉及新型茆衍生物、其制备方法以及包含其作为活性成分的用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0003] 2. 相关技术描述

[0004] 位于眼睛内部视网膜中心的神经组织被称为黄斑。大多数响应光刺激的视觉细胞在这里聚集,物体图像变得在黄斑的中心聚焦,这表明其在视敏度中起非常重要的作用。AMD(年龄相关性黄斑变性)是一种以黄斑色素上皮、布鲁赫膜和黄斑的脉络膜毛细血管变性为特征的慢性疾病。在解剖学上,神经感觉视网膜位于视网膜色素上皮的前面,并且其的营养、支持、再循环和废物处理取决于视网膜色素上皮。所述布鲁赫膜是位于脉络膜和视网膜色素上皮之间的五层结构。最内层是视网膜色素上皮的基底膜,最外层是脉络膜毛细血管内皮细胞的基底膜。也就是说,AMD是在视网膜色素上皮、布鲁赫膜和脉络膜毛细管复合物中发展的退行性疾病。

[0005] 这种疾病主要发生于50岁或以上的人群中。在西方,这种疾病是60岁以上的人失明的主要原因,韩国正在增长。导致AMD的原因还未清楚了解,但老化是最可能的危险因素(由于那些75岁以上的人的疾病率快速增长)。最可能的环境原因是吸烟。此外,高血压、肥胖、遗传易感性、过度紫外线暴露、低血清抗氧化剂浓度等被认为是原因。

[0006] 有两种类型的黄斑变性,其是干性(非渗出性)黄斑变性和湿性(渗出性)黄斑变性。在干性黄斑变性(干性AMD、非渗出性AMD、非血管性AMD)的情况下,废物沉积以在视网膜下形成被称为脉络膜玻璃膜疣的黄色沉积物,并且当这种沉积物生长时,其干扰血液流到视网膜,特别是干扰血液流到黄斑,导致视觉模糊和视觉损伤。干性黄斑变性不会引起突然的视力丧失,但它可发展成湿性黄斑变性。

[0007] 当血管生成在视网膜下的脉络膜中发展时引起湿性黄斑变性(湿性AMD、渗出性AMD、新生血管性AMD)。当弱的新血管破裂时,其导致出血或挤出,这导致视网膜的黄斑区域的变性,引起视力障碍。湿性黄斑变性的进展迅速,使得视敏度在数周内恶化,并且在两个月和三年之间可能发生失明。

[0008] 迄今已知的黄斑变性的治疗方法是光动力疗法(PDT)和抗VEGF注射。在PDT中,一种感光物质维速达尔被通过血管注入,当感光物质在一段时间后到达新形成的视网膜血管时,仅对感光物质起反应的特殊激光被照射至眼睛以选择性地破坏新形成的血管。然而,即使在该治疗之后仍有许多复发的情况,因此通常需要重复治疗。在重复治疗的情况下,该视网膜本身也可能被损坏。

[0009] 所述抗体(抗VEGF)注射是抗体(抗VEGF)的玻璃体内注射,其通过选择性结合血管内皮生长因子(VEGF)来抑制新血管的形成和增殖,这是新血管的产生和进展的重要因素。用于抗VEGF注射的蛋白质抗体是Lucentis和Avastin。Lucentis是FDA批准的用于治疗湿

性黄斑变性剂的药物。Avastin是一种批准用于治疗癌症的药物,也用于眼部疾病。然而,所述抗 VEGF注射很昂贵并且不方便,因为其不能滴注或应用于眼睛,而是需要直接注射入眼睛。它还需要每月一次的定期治疗,有出血、疼痛、感染、视网膜脱离等风险。

[0010] 因此,通过与上述不同的方法治疗黄斑变性的研究一直在进行。最近,已经提出了开发抑制引起黄斑变性的视网膜神经死亡的神经保护剂的策略 (Retina today 2012.64-65)。当视网膜脱离诱发光感受器变性时,在大鼠的视网膜中观察到RIPK1(受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1)的磷酸化作用。已有报道通过RIPK1酶活性抑制剂Necrostatin-1 (Nec-1),磷酸化作用被降低并且光感受器变性也得到保护 (Am J Pathol 2012.1811634-1641) 的处理。

[0011] 此外,关于RIPK1抑制剂Nec-1对视网膜变性的保护的其它论文在持续出版 (J Neurosci, 2013.33 (44), 17458-17468; Am J Pathol 2012. 1811634-1641; Oncotarget, 2011.2 (6), 497-509; Proc Natl Acad Sci USA, 2010.107 (50): 21695-21700)。这意味着RIPK1酶活性抑制剂可被用作黄斑变性处理剂。

[0012] 因此,本发明人证实了当新型茛苳生物应用于眼时可抑制RIPK1酶活性,建议新型茛苳生物可用于治疗视网膜疾病例如黄斑变性,从而完成本发明。

[0013] 发明简述

[0014] 本发明的目的是提供新型茛苳生物,其光学异构体或其药学上可接受的盐。

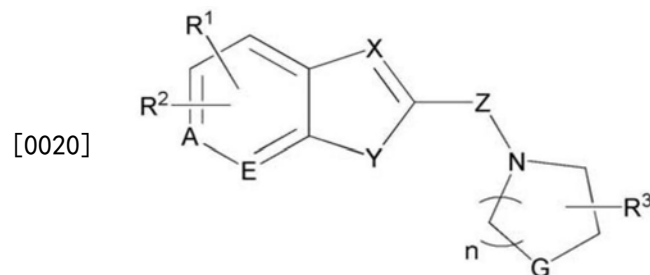
[0015] 本发明的另一个目的是提供制备上述茛苳生物的方法。

[0016] 本发明的另一个目的是提供包含上述茛苳生物作为活性成分的用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0017] 本发明的又一个目的是提供一种用于预防或改善视网膜疾病的健康功能性食品,其包含上述茛苳生物作为活性成分。

[0018] 为了实现上述目的,本发明提供式1所示化合物,其光学异构体或其药学上可接受的盐。

[0019] [式1]



[0021] 式1中,

[0022] R^1 是取代的5-10元杂芳基,其包含-H、-OH、-NH₂、卤素、直链或支链 C₁₋₁₀烷基、直链或支链C₁₋₁₀烷氧基、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁷R⁸、取代的C₆₋₁₀芳基,以及一个或多个选自N、O和S的杂原子、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链 C₁₋₁₀烷基、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷氧基、取代的C₆₋₁₀芳氧基、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷基磺酰基,或C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷硫基。

[0023] 在取代的5-10元杂芳基、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷基、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷氧基、取代的C₆₋₁₀芳氧基、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷基磺酰基或

C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷硫基中,一个或多个选自下组的取代基被取代:-OH、-NR⁹R¹⁰、直链或支链C₁₋₅烷基、卤素、腈、未被取代或被一个或多个卤素取代的直链或支链C₁₋₅烷氧基、直链或支链C₁₋₅烷硫基、苯基、-C(=O)OH、-S(=O)₂CH₃,和-C(=O)NH₂,以及包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的5-8元杂芳基能够被稠合。

[0024] 其中R⁵和R⁶独立的是-H,或直链或支链C₁₋₅烷基,

[0025] R⁷和R⁸独立的是-H、直链或支链C₁₋₅烷基、直链或支链C₁₋₅烷基羰基、取代的C₆₋₁₀芳基磺酰基或取代的C₆₋₁₀芳基。在取代的C₆₋₁₀芳基磺酰基和取代的C₆₋₁₀芳基中,可取代有一个或多个卤素原子,

[0026] R⁹和R¹⁰独立的是-H、直链或支链C₁₋₅烷基、直链或支链C₁₋₅烷氧基或直链或支链C₁₋₅烷基羰基;

[0027] R²是-H、-OH、卤素、直链或支链C₁₋₁₀烷基、或直链或支链C₁₋₁₀烷氧基,

[0028] 其中R¹和R²可和与其结合的碳原子一起形成C₆₋₁₀芳基;

[0029] R³是-H、-OH、直链或支链C₁₋₅烷基、胺或-C(=O)OH;

[0030] G是-O-、-CH₂-、-NH-、-N(CH₃)-或-S-;

[0031] Y是-O-、-S-或-NR⁴-,

[0032] 其中,R⁴是-H、直链或支链C₁₋₅烷基;

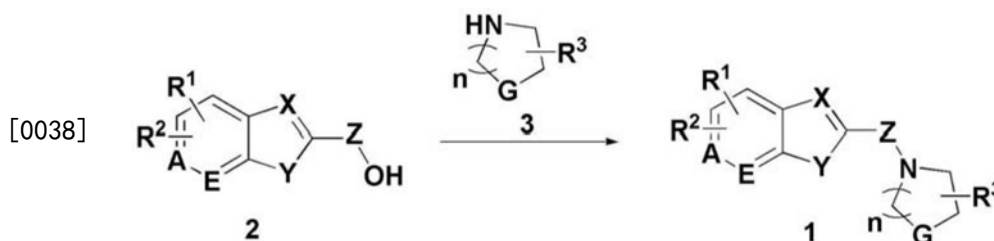
[0033] X、E和A独立的是-CH=或-N=;

[0034] Z是-C(=O)-或-CH₂-;

[0035] N是1-5的整数。

[0036] 本发明还提供了式1所示化合物的制备方法,其包括使式2所示化合物与式3所示化合物反应以得到式1所示化合物的步骤(步骤1),如下反应式1所示。

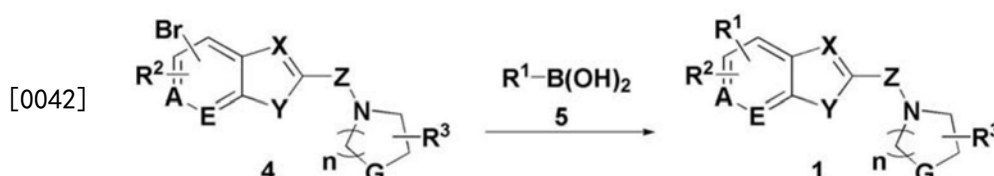
[0037] [反应式1]



[0039] 在反应式1中,R¹、R²、R³、A、E、X、Y、Z、G以及n如式1所定义。

[0040] 本发明还提供了制备式1所示化合物的方法,其包括使式4所示化合物与式5所示化合物反应以得到式1所示化合物的步骤(步骤1),如下反应式 2所示。

[0041] [反应式2]



[0043] 在反应式2中,R¹、R²、R³、A、E、X、Y、Z、G以及n如式1所定义。

[0044] 本发明还提供了用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物,其包含由式 1表示的化合物,其光学异构体或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0045] 另外,本发明提供一种用于预防或改善视网膜疾病的保健功能食品,其包含由式1表示的化合物,其光学异构体或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0046] 有益效果

[0047] 本发明的新型茛苳生物,其光学异构体或其药学上可接受的盐具有优异的受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1 (RIPK1) 的抑制功效。因此,包含其作为活性成分的组合可有效地用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物,例如视网膜色素变性 (RP)、莱伯氏先天性黑蒙 (LCA)、斯特格病变、Usher综合症、无脉络膜症、视锥视杆营养不良、纤毛病、线粒体病症、进行性视网膜萎缩、视网膜退行性疾病、年龄相关性黄斑变性 (AMD)、湿性AMD、干性AMD、地理性萎缩、遗传性或获得性黄斑变性、视网膜感光器疾病、视网膜色素上皮疾病、糖尿病性视网膜病变、囊性黄斑水肿、葡萄膜炎、视网膜脱离、创伤性视网膜损伤、医源性视网膜损伤、黄斑裂孔、黄斑毛细血管扩张、神经节细胞病、视神经疾病、青光眼、视神经病变、缺血性视网膜疾病、早产儿视网膜病、视网膜血管闭塞、遗传性大动脉瘤、视网膜血管疾病、眼血管疾病、青光眼性视网膜神经变性和缺血性视神经病变等。

附图说明

[0048] 参考附图可以最好地理解本发明的优选实施方案的应用,其中:

[0049] 图1是说明干性黄斑变性大鼠模型的构建和实施例化合物滴注法的示意图;

[0050] 图2是说明实施例化合物对于干性黄斑变性大鼠模型中视网膜变性的保护作用的图像;

[0051] 图3是说明实施例化合物对于干性黄斑变性大鼠模型中的视网膜色素上皮细胞的保护作用的图像;

[0052] 图4 (A) 是说明在将本发明实施例化合物滴注到干性黄斑变性大鼠模型后计数外核层细胞数目的图;

[0053] 图4 (B) 是说明在将本发明实施例化合物滴注到干性黄斑变性大鼠模型后计数外核层厚度 (μm) 的结果图;

[0054] 图5是说明干性黄斑变性兔模型的构建和本发明实施例化合物的滴眼剂滴注的示意图;

[0055] 图6是说明滴注本发明实施例化合物后的干性黄斑变性兔模型的MRI 结果的图像;

[0056] 图7是说明经H&E染色后的干性黄斑变性兔模型的视网膜的观察结果的图像;

[0057] 图8是说明测量干性黄斑变性兔模型的外核层厚度的结果的图像;

[0058] 图9是说明通过ERG (视网膜电图) 测量干性黄斑变性兔模型的视网膜电位差的结果的图像;

[0059] 图10是说明通过ERG研究的实施例化合物对于干性黄斑变性兔模型中的视网膜感光细胞变性的保护作用的图像;

[0060] 图11是说明通过ERG研究的实施例化合物对于干性黄斑变性兔模型中的视网膜感光细胞变性的保护作用的图像;

[0061] 图12是说明干性黄斑变性猪模型的构建和本发明实施例化合物的滴眼剂滴注的示意图;

[0062] 图13是在将本发明实施例的化合物滴眼剂滴注到干性黄斑变性猪模型 (*: 损伤区域; ✓: 脉络膜血管) 7天后由眼底检查获取的眼底的照片。

[0063] 图14是说明通过ERG研究的实施例化合物对干性黄斑变性猪模型中的视网膜感光细胞变性的保护作用的图像; 以及

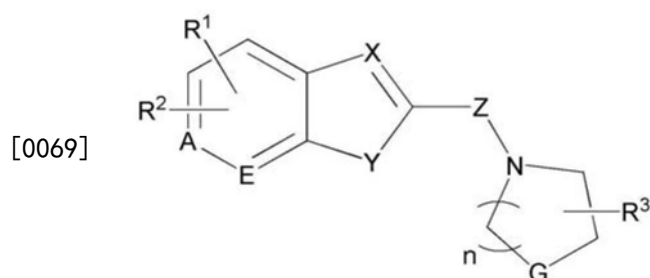
[0064] 图15是说明通过ERG研究的实施例化合物对干性黄斑变性猪模型中的视网膜感光细胞变性的保护作用的图表。

[0065] 优选的具体实施方式的说明

[0066] 以下详细描述本发明。

[0067] 本发明提供由式1表示的化合物, 其光学异构体或药学上可接受的盐。

[0068] [式1]



[0070] 式1中, R^1 是取代的5-10元杂芳基, 其包含-H、-OH、-NH₂、卤素、直链或支链C₁₋₁₀烷基、直链或支链C₁₋₁₀烷氧基、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁷R⁸、取代的C₆₋₁₀芳基, 以及一个或多个选自N、O和S的杂原子、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷基、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷氧基、取代的C₆₋₁₀芳氧基、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷基磺酰基, 或C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷硫基。

[0071] 在取代的5-10元杂芳基、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷基、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷氧基、取代的C₆₋₁₀芳氧基、C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷基磺酰基或C₆₋₁₀芳基取代的直链或支链C₁₋₁₀烷硫基中, 一个或多个选自下组的取代基被取代: -OH、-NR⁹R¹⁰、直链或支链C₁₋₅烷基、卤素、腈、未被取代或被一个或多个卤素取代的直链或支链C₁₋₅烷氧基、直链或支链C₁₋₅烷硫基、苯基、-C(=O)OH、-S(=O)OCH₃, 以及-C(=O)NH₂, 以及能够稠合包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的5-8元杂芳基。

[0072] 其中R⁵和R⁶独立的是-H, 或直链或支链C₁₋₅烷基,

[0073] R⁷和R⁸独立的是-H、直链或支链C₁₋₅烷基、直链或支链C₁₋₅烷基羰基、取代的C₆₋₁₀芳基磺酰基, 或取代的C₆₋₁₀芳基。在取代的C₆₋₁₀芳基磺酰基和取代的C₆₋₁₀芳基中, 可取代有一个或多个卤素原子,

[0074] R⁹和R¹⁰独立的是-H、直链或支链C₁₋₅烷基、直链或支链C₁₋₅烷氧基或直链或支链C₁₋₅烷基羰基;

[0075] R²是-H、-OH、卤素、直链或支链C₁₋₁₀烷基、或直链或支链C₁₋₁₀烷氧基,

[0076] 其中R¹和R²可和与其结合的碳原子一起形成C₆₋₁₀芳基;

[0077] R³是-H、-OH、直链或支链C₁₋₅烷基、胺或-C(=O)OH;

[0078] G是-O-、-CH₂-、-NH-、-N(CH₃)-或-S-;

[0079] Y是-O-、-S-或-NR⁴-;

[0080] 其中, R⁴是-H、直链或支链C₁₋₅烷基;

- [0081] X、E和A独立的是-CH=或-N=；
- [0082] Z是-C(=O)-或-CH₂-；
- [0083] N是1-5的整数。
- [0084] 优选至少以下中的一个被排除：
- [0085] X、E和A为-CH=，Y是-NH-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个为-Cl，另一个是-H；
- [0086] X是-N=，E和A是-CH=，Y是-NH-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个为-CH₃，另一个是-H；
- [0087] X是-N=，E和A是-CH=，Y是-NH-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²均为-H；
- [0088] X、E和A是-CH=，Y是-O-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²均为-H；
- [0089] X、E和A是-CH=，Y是-NCH₃-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²均为-H；
- [0090] X、E和A是-CH=，Y是-S-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个为-NH₂，另一个是-H；
- [0091] X、E和A是-CH=，Y是-S-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²是和其结合的碳原子一起形成的苯基；
- [0092] X、E和A是-CH=，Y是-O-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个为-Br，另一个是-H；
- [0093] X、E和A是-CH=，Y是-NH-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个为甲基，另一个是-H；
- [0094] X、E和A是-CH=，Y是-NH-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个为甲氧基，另一个是-H；以及
- [0095] X、E和A是-CH=，Y是-O-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个为甲氧基，另一个是-H。
- [0096] 优选地，
- [0097] R¹是取代的5-8元杂芳基，其包含-H、-OH、-NH₂、卤素、直链或支链C₁₋₅烷基、直链或支链C₁₋₅烷氧基、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁷R⁸、取代的C₆₋₈芳基以及选自N、O和S的一个或多个杂原子、C₆₋₈芳基取代的直链或支链C₁₋₅烷基、C₆₋₈芳基取代的直链或支链C₁₋₅烷氧基、取代的C₆₋₈芳氧基、C₆₋₈芳基取代的直链或支链C₁₋₅烷基磺酰基或C₆₋₈芳基取代的直链或支链C₁₋₅烷硫基，
- [0098] 在取代的5-8元杂芳基、C₆₋₈芳基取代的直链或支链C₁₋₅烷基、C₆₋₈芳基取代的直链或支链C₁₋₅烷氧基、取代的C₆₋₈芳氧基、C₆₋₈芳基取代的直链或支链C₁₋₅烷基磺酰基或C₆₋₈芳基取代的直链或支链C₁₋₅烷硫基中，一个或多个选自以下的取代基被取代：-OH、-NR⁹R¹⁰、直链或支链C₁₋₃烷基、卤素、腈、未被取代或被一个或多个卤素取代的直链或支链C₁₋₅烷氧基、直链或支链C₁₋₅烷硫基、苯基、-C(=O)OH、-S(=O)OCH₃，以及-C(=O)NH₂，以及能够稠合包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基，
- [0099] 其中R⁵和R⁶独立的是-H，或直链或支链C₁₋₃烷基，
- [0100] R⁷和R⁸独立的是-H、直链或支链C₁₋₃烷基、直链或支链C₁₋₅烷基羰基、取代的C₆₋₈芳基

磺酰基或取代的C₆₋₁₀芳基。在取代的C₆₋₈芳基磺酰基和取代的C₆₋₁₀芳基中,可取代有一个或多个卤素原子,

[0101] R⁹和R¹⁰独立的是-H、直链或支链C₁₋₅烷基、直链或支链C₁₋₅烷氧基、直链或支链C₁₋₅烷基羰基;

[0102] R²是-H、-OH、卤素、直链或支链C₁₋₅烷基、直链或支链C₁₋₅烷氧基,

[0103] 其中R¹和R²可和与其结合的碳原子一起形成C₆₋₈芳基;

[0104] R³是-H、-OH、或直链或支链C₁₋₃烷基、胺或-C(=O)OH;

[0105] G是-O-、-CH₂-、-NH-、-N(CH₃)-或-S-;

[0106] Y是-O-、-S-或-NR⁴-,

[0107] 其中,R⁴是-H、或直链或支链C₁₋₃烷基;

[0108] X、E和A独立的是-CH=或-N=;

[0109] Z是-C(=O)-或-CH₂-;

[0110] N是1-4的整数。

[0111] 优选至少下述中的一个被排除:

[0112] X、E和A是-CH=,Y是-NH-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²中的一个-C1,另一个是-H;

[0113] X是-N=,E和A是-CH=,Y是-NH-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²中的一个-CH₃,另一个是-H;

[0114] X是-N=,E和A是-CH=,Y是-NH-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²均为-H;

[0115] X、E和A是-CH=,Y是-O-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²均为-H;

[0116] X、E和A是-CH=,Y是-NCH₃-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²均为-H;

[0117] X、E和A是-CH=,Y是-S-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²中的一个-NH₂,另一个是-H;

[0118] X、E和A是-CH=,Y是-S-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²是和与其结合的碳原子一起形成的苯基;

[0119] X、E和A是-CH=,Y是-O-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²中的一个-Br,另一个是-H;

[0120] X、E和A是-CH=,Y是-NH-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²中的一个-甲基,另一个是-H;

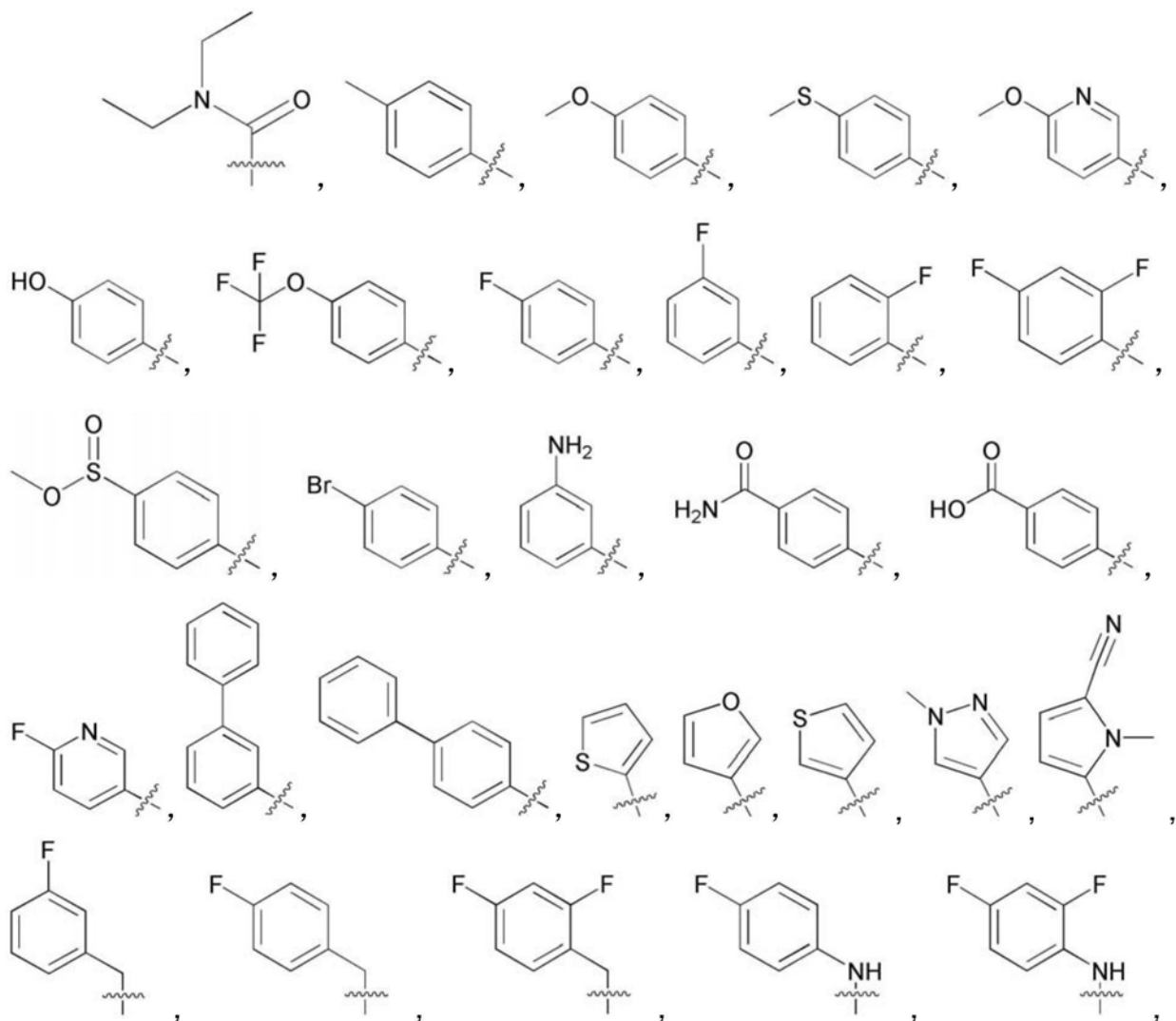
[0121] X、E和A是-CH=,Y是-NH-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²中的一个-甲氧基,另一个是-H;以及

[0122] X、E和A是-CH=,Y是-O-,Z是-C(=O)-,n是2,G是-O-,R³是-H,以及R¹和R²中的一个-甲氧基,另一个是-H。

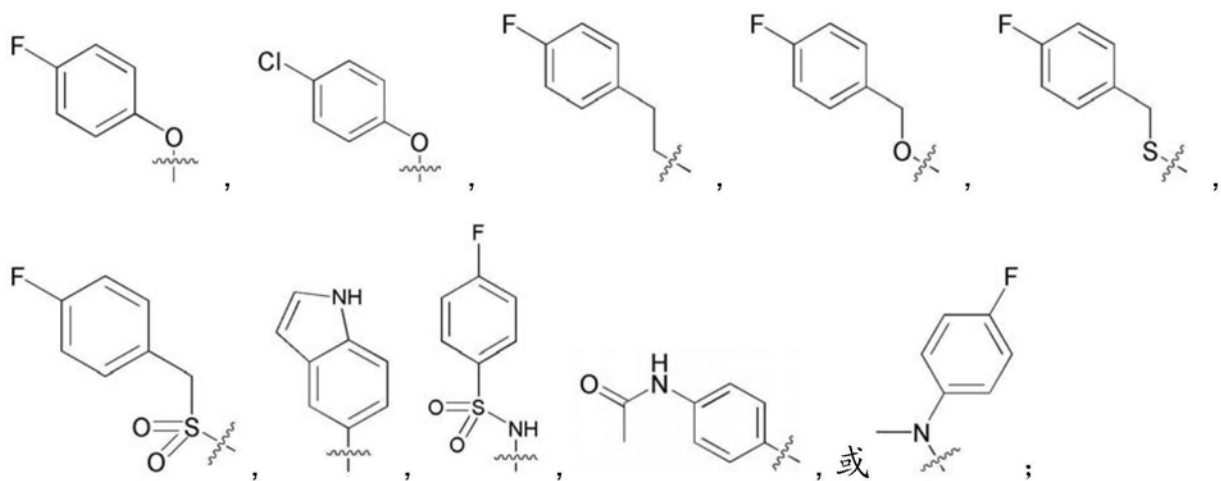
[0123] 更优选地,

[0124] R¹是-H、甲基、甲氧基、-OH、-Cl、-Br、-NH₂,

[0125]



[0126]



[0127] R^2 是-H、甲基或-C1,

[0128] 其中,R¹和R²可和与其结合的碳原子一起形成苯基;

[0129] R^3 是-H、-OH、甲基、胺或-C(=O)OH;

[0130] G是-0-、-CH₂-、-NH-、-N(CH₃)-或-S-;

- [0131] Y是-O-、-S-或-NR⁴-，
- [0132] 其中，R⁴是-H或甲基；
- [0133] X、E和A独立的是-CH=或-N=；
- [0134] Z是-C(=O)-或-CH₂-；
- [0135] N是1-3的整数。
- [0136] 优选下述中至少一个被排除；
- [0137] X、E和A是-CH=，Y是-NH-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个-C1，另一个是-H；
- [0138] X是-N=，E和A是-CH=，Y是-NH-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个-CH₃，另一个是-H；
- [0139] X是-N=，E和A是-CH=，Y是-NH-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²均为-H；
- [0140] X、E和A是-CH=，Y是-O-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²均为-H；
- [0141] X、E和A是-CH=，Y是-NCH₃-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²均为-H；
- [0142] X、E和A是-CH=，Y是-S-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个-NH₂，另一个是-H；
- [0143] X、E和A是-CH=，Y是-S-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²是和与其结合的碳原子一起形成的苯基；
- [0144] X、E和A是-CH=，Y是-O-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个-Br，另一个是-H；
- [0145] X、E和A是-CH=，Y是-NH-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个甲基，另一个是-H；
- [0146] X、E和A是-CH=，Y是-NH-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个甲氧基，另一个是-H；以及
- [0147] X、E和A是-CH=，Y是-O-，Z是-C(=O)-，n是2，G是-O-，R³是-H，以及R¹和R²中的一个甲氧基，另一个是-H。
- [0148] 本发明式1所示化合物可以由以下化合物举例说明：
- [0149] (1) (4-溴-7-氯噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮；
- [0150] (2) (4-(4-氟苯)噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮；
- [0151] (3) (4-溴噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮；
- [0152] (4) (4-(4-氟苯)噻吩[2,3-b]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮；
- [0153] (5) (7-氯-4-(4-氟苯)噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮；
- [0154] (6) 吗啉基(萘并[1,2-b]噻吩-2-基)甲酮；
- [0155] (7) 4-((4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)吗啉；
- [0156] (8) 4-(4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-羰基)吗啉-3-羧酸；
- [0157] (9) (4-(1H-吡啶-5-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮；
- [0158] (10) N-(4-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯基)乙酰胺；
- [0159] (11) (5-羟基-1H-吡啶-2-基)(吗啉基)甲酮；

- [0160] (12) (5-氯-1H-吡啶-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0161] (13) (5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0162] (14) (5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0163] (15) 苯并呋喃-2-基 (吗啉基) 甲酮;
- [0164] (16) (5-溴苯并呋喃-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0165] (17) (4,6-二甲基苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0166] (18) (6,7-二甲基苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0167] (19) (6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0168] (20) N,N-二乙基-2- (吗啉-4-羰基) 苯并[b]噻吩-4-甲酰胺;
- [0169] (21) (5-甲基-1H-吡啶-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0170] (22) (5-甲氧基-1H-吡啶-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0171] (23) (1H-苯并[d]咪唑-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0172] (24) (5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0173] (25) (1-甲基-1H-吡啶-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0174] (26) (5-甲氧基苯并呋喃-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0175] (27) (6-甲基苯并呋喃-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0176] (28) (5-氨基苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0177] (29) (7-溴苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0178] (30) (4-(2-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0179] (31) (4-(联苯-4-基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0180] (32) 吗啉基 (4-p-甲苯基苯并[b]噻吩-2-基) 甲酮;
- [0181] (33) 4-(2-(吗啉-4-羰基) 苯并[b]噻吩-4-基) 苯甲酸;
- [0182] (34) (4-(4-甲氧基苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0183] (35) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吡咯烷-1-基) 甲酮;
- [0184] (36) (4-(3-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0185] (37) (4-氨基哌啶-1-基) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) 甲酮盐酸盐;
- [0186] (38) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (哌嗪-1-基) 甲酮盐酸盐;
- [0187] (39) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0188] (40) (5-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0189] (41) (4-(联苯-3-基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0190] (42) (4-(3-氨基苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0191] (43) 4-(2-(吗啉-4-羰基) 苯并[b]噻吩-4-基) 苯酰胺;
- [0192] (44) (4-(4-羟基苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;
- [0193] (45) 吗啉基 (4-(4-(三氟甲氧基) 苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) 甲酮;
- [0194] (46) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (噁唑烷-3-基) 甲酮;
- [0195] (47) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (哌啶-1-基) 甲酮;
- [0196] (48) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮;
- [0197] (49) (4-(4-氟苯) 苯并[b]噻吩-2-基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮盐酸盐;
- [0198] (50) (4-(4-(甲基硫代) 苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉基) 甲酮;

- [0199] (51) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(硫代吗啉基)甲酮;
- [0200] (52) (4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)甲酮;
- [0201] (53) (7-氯-4-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0202] (54) (4-(4-溴苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0203] (55) (4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0204] (56) (4-(3-氯苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0205] (57) (4-(2,4-二氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0206] (58) (4-(2,4-二氟苄基氨基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0207] (59) (4-(4-氟苄氧基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0208] (60) (4-(4-氟苄乙基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0209] (61) (4-(4-氟苄氧基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0210] (62) (4-(4-氟苄基磺酰基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0211] (63) (4-(2,4-二氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0212] (64) 甲基4-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯亚磺酸盐;
- [0213] (65) (7-(4-氟苯)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0214] (66) (4-(6-氟代吡啶-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮盐酸盐;
- [0215] (67) (4-(4-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0216] (68) (4-(4-氟苄氨基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0217] (69) (4-((4-氟苯)(甲基)氨基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0218] (70) 4-氟-N-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯磺酰胺;
- [0219] (71) (4-(4-氟苄基硫代)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0220] (72) 1-甲基-5-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)-1H-吡咯-2-腈;
- [0221] (73) (4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;
- [0222] (74) 吗啉基(4-(噻吩-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲酮;
- [0223] (75) (4-(呋喃-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉基)甲酮;以及
- [0224] (76) 吗啉基(4-(噻吩-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲酮。
- [0225] 在实施例1~76的化合物中,选自实施例6、12、13、15、16、21、22、23、25、26和28的化合物中的一种或多种化合物优选被排除。
- [0226] 本发明式1所示化合物可以以药学上可接受的盐的形式使用,其中所述盐优选为由药学上可接受的游离酸形成的酸加成盐。本文的酸加成盐可由以下获得:无机酸如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚硝酸和亚磷酸;无毒有机酸如脂族单/二羧酸酯、苯基取代的链烷酸酯、羟基链烷酸酯、链烷二酸酯、芳族酸和脂族/芳族磺酸;或有机酸如乙酸、苯甲酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、葡糖酸、甲磺酸、4-甲苯磺酸、酒石酸和富马酸。药学上无毒的盐的实例有:硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐,磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、氟化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、反丁烯二酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、丁炔-14-二酸盐、己烷-16-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯

乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、羟基丁酸盐、乙醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、和扁桃酸盐。

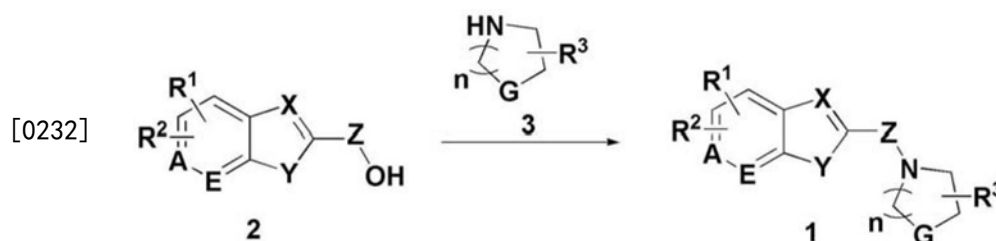
[0227] 本发明中的酸加成盐可通过本领域技术人员已知的常规方法制备。例如,将式1所示化合物溶解于有机溶剂如甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷或乙腈中,向其中加入有机酸或无机酸以诱导沉淀。然后,沉淀物经过滤并干燥,得到盐。或者将溶剂和过量的酸在减压下蒸馏,并干燥,得到盐。或者在有机溶剂中将沉淀物结晶得到盐。

[0228] 药学上可接受的金属盐可通过使用碱来制备。碱金属或碱土金属盐通过以下方法获得:将该化合物溶解在过量的碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物溶液中;过滤不溶性的化合物盐;蒸发剩余的溶液并干燥。此时,优选地所述金属盐制备成药学上合适的形式的钠、钾或钙盐。并且相应的银盐通过碱金属或碱土金属盐与合适的银盐(例如硝酸银)反应制备。

[0229] 本发明不仅包括式1所示化合物,而且包括可能由其制备的药学上可接受的盐,以及溶剂化物、光学异构体或水合物。

[0230] 本发明还提供了式1所示化合物的制备方法,其包括使式2所示化合物与式3所示化合物反应以得到式1化合物的步骤(步骤1),如下反应式1所示。

[0231] [反应式1]



[0233] 在反应式1中,

[0234] R^1 、 R^2 、 R^3 、A、E、X、Y、Z、G以及n如式1所定义。

[0235] 以下,更详细地逐步描述本发明式1所示化合物的制备方法。

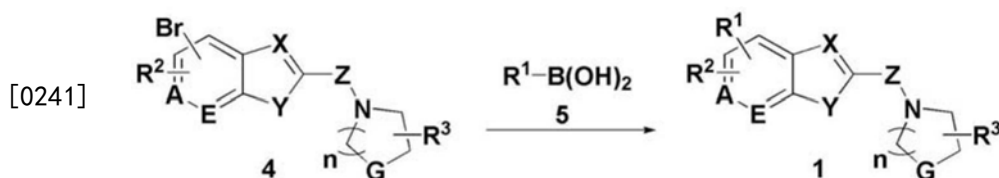
[0236] 在本发明式1所示化合物的制备方法中,步骤1是通过使式2所示化合物与式3所示化合物反应而得到式1所示化合物。更具体地,将式2所示化合物溶解在有机溶剂中,向其中缓慢地逐步添加式3所示化合物、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、1-羟基苯并三唑(HOBT)和TEA,随后搅拌,得到式1所示化合物。

[0237] 在此,优选地,上述有机溶剂选自二甲基甲酰胺(DMF);醚溶剂,包括二甲基乙二醇醚(DME)、乙醚和1,2-二甲氧基乙烷;低级醇,包括甲醇、乙醇、丙醇和丁醇;二甲基亚砜(DMSO)、四氢呋喃、二恶烷、丙酮磺酸盐、甲苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、乙磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐和扁桃酸盐,更优选二甲基甲酰胺。

[0238] 所述反应温度优选在0℃和溶剂的沸点之间。所述反应时间没有限制,但优选反应0.5-10小时。

[0239] 本发明还提供了制备式1所示化合物的方法,其包括使式4所示化合物与式5所示化合物反应以得到式1所示化合物的步骤(步骤1),如下反应式2所示。

[0240] [反应式2]



[0242] 在反应式2中，

[0243] R^1 、 R^2 、 R^3 、A、E、X、Y、Z、G以及n如式1所定义。

[0244] 以下，更详细地逐步描述本发明的式1所示化合物的制备方法。

[0245] 在本发明式1所示化合物的制备方法中，步骤1是通过使式4所示化合物与式5所示化合物反应，得到式1所示化合物。更具体地，将式4所示化合物溶解在有机溶剂中，向其中加入式5所示化合物、催化剂和碱，随后搅拌，得到式1所示化合物。

[0246] 在此，优选地，上述有机溶剂选自二甲基甲酰胺 (DMF)；醚溶剂，包括二甲二醇醚 (DME)、乙醚和1,2-二甲氧基乙烷；低级醇，包括甲醇、乙醇、丙醇和丁醇；二甲基亚砜 (DMSO)、四氢呋喃、二恶烷、丙酮磺酸盐、甲苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、乙磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐，更优选二甲基甲酰胺。

[0247] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 可用作催化剂。

[0248] 本文使用的碱选自如下：有机碱，例如吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) 和1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯 (DBU)；以及无机碱，如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯和氢化钠，其可等量或过量使用。

[0249] 所述反应温度优选在0℃和溶剂的沸点之间。所述反应时间没有限制，但优选反应0.5-10小时。

[0250] 本发明还提供了用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物，其包含式1所示化合物，其光学异构体或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0251] 在此，所述药物组合物的特征在于抑制RIPK1 (受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1) 的活性。更确切地说，RIPK1在疾病状态下自体磷酸化，然后与RIPK3 (受体相互作用丝氨酸-苏氨酸激酶3) 结合形成坏死体并与其刺激下游信号系统。结果是诱导了细胞坏死。本发明的化合物抑制RIPK1 (参与细胞坏死的关键蛋白) 的自体磷酸化，并且还抑制下游死亡信号转导。总之，本发明的化合物具有保护视网膜神经细胞免于死亡的功能。

[0252] 上述视网膜疾病可以是色素性视网膜炎 (RP)、莱伯氏先天性黑蒙 (LCA)、斯特格病变、尤塞氏综合症、无脉络膜症、视锥视杆营养不良、纤毛病、线粒体病症、进行性视网膜萎缩、视网膜退行性疾病、年龄相关性黄斑变性 (AMD)、湿性AMD、干性AMD、地理性萎缩、遗传性或获得性黄斑变性、视网膜感光器疾病、视网膜色素上皮疾病、糖尿病性视网膜病变、囊性黄斑水肿、葡萄膜炎、视网膜脱离、创伤性视网膜损伤、医源性视网膜损伤、黄斑裂孔、黄斑毛细血管扩张、神经节细胞病、视神经疾病、青光眼、视神经病变、缺血性视网膜疾病、早产儿视网膜病、视网膜血管闭塞、遗传性大动脉瘤、视网膜血管疾病、眼血管疾病、青光眼性视网膜神经变性和缺血性视神经病变。创伤性视网膜损伤遗传性大动脉瘤

[0253] 本发明的滴眼剂可配制为含防腐剂的滴眼剂或不含防腐剂的滴眼剂。本文的防腐剂可选自苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸乙酯中的一种或多种化合物。相对于100重量份的主要组分，所述防腐剂的含量优选为5-15重量份。

[0254] 此外,本发明的滴眼剂的制剂可以是例如水溶液、混悬液、乳剂等,更优选水溶液。更具体地,当滴眼剂制剂是水溶液时,向滴眼剂组合中加入溶剂,并优选使用注射用的灭菌纯化水或蒸馏水作为溶剂。在这种情况下,需要调节滴眼剂终产品总量中的溶剂量。在滴眼剂的情况下,除了滴眼剂组成之外,还通过溶剂的量来调节滴眼剂的浓度。

[0255] 本发明的滴眼剂组合物的推荐剂量和给药时间可根据病症在每日给药5~6次、1次给药1滴的范围内适当调整。

[0256] 本发明还提供用于预防或改善视网膜疾病的保健功能食品,其包含式1所示化合物、其光学异构体或药学上可接受的盐作为活性成分。

[0257] 在此,上述视网膜疾病可以是色素性视网膜炎(RP)、莱伯氏先天性黑蒙(LCA)、斯特格病变、尤塞氏综合症、无脉络膜症、视锥视杆营养不良、纤毛病、线粒体病症、进行性视网膜萎缩、视网膜退行性疾病、年龄相关性黄斑变性(AMD)、湿性AMD、干性AMD、地理性萎缩、遗传性或获得性黄斑变性、视网膜感光器疾病、视网膜色素上皮疾病、糖尿病性视网膜病变、囊性黄斑水肿、葡萄膜炎、视网膜脱离、创伤性视网膜损伤、医源性视网膜损伤、黄斑裂孔、黄斑毛细血管扩张、神经节细胞疾病、视神经疾病、青光眼、视神经病变、缺血性视网膜疾病、早产儿视网膜病、视网膜血管闭塞、遗传性大动脉瘤、视网膜血管疾病、眼血管疾病、青光眼性视网膜神经变性或缺血性视神经病变。

[0258] 进行实验以评价本发明实施例的化合物的RIPK1(受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1)抑制活性。结果证实本发明实施例的化合物具有RIPK1抑制活性(参见实验实施例1中表2)。

[0259] 进行实验以评价本发明实施例的化合物在氧-葡萄糖剥夺条件下对视网膜神经的保护作用。结果证实本发明的化合物在20 μ M的浓度时具有比对比实施例1和对比实施例2的化合物更好的视网膜神经保护作用(参见实验实施例2表3)。

[0260] 此外,进行实验以评价本发明实施例的化合物在坏死诱导条件下对视网膜神经的保护作用。结果证实本发明实施例的化合物在20 μ M的浓度下具有视网膜神经保护作用(参见实验实施例3中表4)。

[0261] 进行实验以评价本发明式1所示化合物对RIPK1(受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1)的IC₅₀浓度。结果证实本发明的化合物对RIPK1具有低IC₅₀浓度(参见实验实施例4中表5)。

[0262] 采用8周龄的干性黄斑变性大鼠模型进行实验以评价本发明式1所示化合物对视网膜色素上皮细胞的保护作用。结果确认实施例39的化合物(F001和F002)具有比对比实施例1和2的化合物显著更高的视网膜色素上皮细胞保护作用(参见实验实施例5中表6,图1、2和3)。

[0263] 用实验实施例5中采用的8周龄干性黄斑变性大鼠模型进行实验以评价本发明式1所示化合物对视网膜层厚度减小的保护作用。结果证实实施例39的化合物(F001和F002)具有比对比实施例1和2的化合物(参见实验实施例6,图4)更好的对视网膜层厚度减小的保护作用。

[0264] 此外,使用8周龄的干性黄斑变性大鼠模型进行实验以评价本发明化合物对视网膜脱离的抑制作用。结果是,在使用实施例39的化合物(F001和F002)进行处理的组中,视网膜结构保持正常(参见实验实施例7,图5和6)。

[0265] 使用实验实施例7中使用的8周龄干性黄斑变性大鼠模型进行实验以评价本发明化合物对视网膜变性的抑制作用。结果是,在用实施例39的化合物(F001和F002)进行处理的组中,视网膜结构保持正常(参见实验实施例8,图7)。

[0266] 使用实验实施例7中使用的干性黄斑变性大鼠模型以评价本发明的化合物的视网膜层厚度保护作用。结果是,确认了实施例39的化合物具有70—80%的视网膜厚度保护作用(参见实验实施例9,图8)。

[0267] 通过视网膜电位差检查研究本发明的化合物的药物功效。使用SI(碘酸钠)在视网膜变性模型中测量ERG。结果是,其中A波显著减少,在300mcd 降低了正常水平的50%。特别地,实施例39的滴注化合物的视网膜保护作用(F004,81%)显著优于对比实施例3的口服给药化合物的视网膜保护作用(HC(多西环素),31%)(实验实施例10中表7,图9和10)。

[0268] 实施例39的化合物(39-F003和39-F004)的视网膜保护作用在正常对照(100%)下分别为81.9%和91.2%,并且对比实施例的那些化合物(2-F001、2-F002、3-MH和3-HC)的保护作用在正常对照(100%)下为90.9%,82.9%,74.1%和66.9%。更具体地,实施例39的化合物(39-F003(81.9%) 和39-F004(91.2%))显示具有比对比实施例3的化合物(3-MH(74.1%) 和3-HC(66.9%))更高的保护作用(参见实验实施例10,图11)。

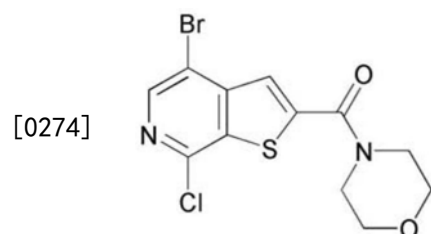
[0269] 采用干性黄斑变性猪模型(使用视网膜眼底照片)进行实验以评价本发明化合物的药物功效。在未处理组(Veh)中,视网膜色素上皮退化,从而观察到脉络膜血管和亮区。在使用对比实施例的化合物(2-F001(滴眼剂滴注)和3-HC(口服给药))进行处理的组中,观察到损伤区域(*)。然而,在使用本发明实施例39的化合物(39-F004,滴眼剂滴注)进行处理的组中,观察到正常的视网膜(参见实验11,图12和13)。

[0270] 使用实验实施例11中使用的干性黄斑变性猪模型进行试验,通过视网膜电位差检查以评价本发明化合物的药物功效。结果是,在正常组中观察到A波,但是在使用对比实施例的化合物(2-F001和3-HC)进行处理的组中A波减少。同时,在使用实施例39的化合物(39-F004)进行处理的组中的A波保存良好,这表明本发明的化合物具有比对比实施例的化合物(2-F001 和3-HC)更好的视网膜保护作用(参见实验实施例12中表8,图14和15)。

[0271] 本发明的实际的和目前优选的实施方案在以下实施例中进行说明。

[0272] 然而,应当理解,本领域技术人员在考虑本文公开的情况下可以在本发明的精神和范围内进行修改和改进。

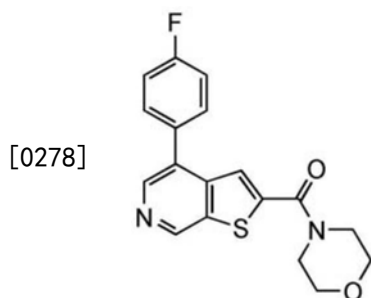
[0273] 实施例1:制备(4-溴-7-氯噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮



[0275] 将4-溴-7-氯噻吩[2,3-c]吡啶-2-羧酸(1当量)溶解在DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),然后在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去所述溶剂后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为11%。

[0276] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 3.65 (s, 8H)。

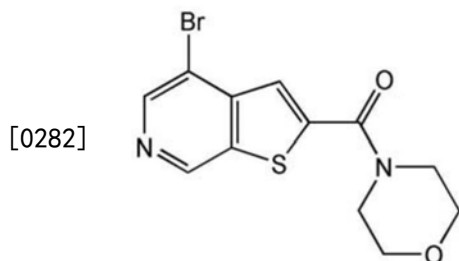
[0277] 实施例2:制备 (4-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮



[0279] 将4-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-c]吡啶-2-羧酸(1当量)溶解在DMF中,逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),随后在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去所述溶剂后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为13%。

[0280] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 2H), 3.72 (s, 8H)。

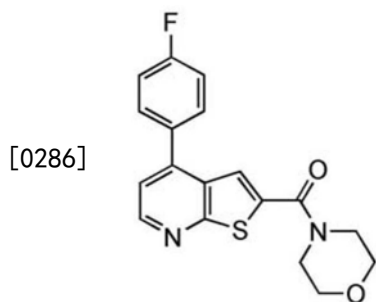
[0281] 实施例3:制备 (4-溴噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮



[0283] 将4-溴噻吩[2,3-c]吡啶-2-羧酸(1当量)溶解在DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),然后在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去所述溶剂后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为9%。

[0284] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.65 (s, 8H)。

[0285] 实施例4:制备 (4-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮

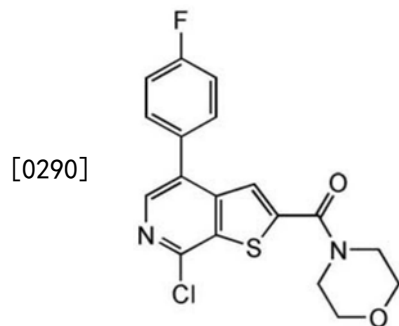


[0287] 将4-(4-氟苯基)噻吩[2,3-b]吡啶-2-羧酸(1当量)溶解在DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三

唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量), 然后在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去所述溶剂后真空干燥。然后, 通过柱分离获得目标化合物, 产率为18%。

[0288] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.64 (d, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 3.72 (s, 8H)。

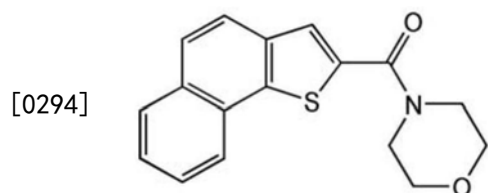
[0289] 实施例5: 制备 (7-氯-4-(4-氟苯基) 噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基) (吗啉代) 甲酮



[0291] 将7-氯-4-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-c]吡啶-2-羧酸(1当量)溶于DMF中, 向其中逐步加入吗啉(1.01当量), 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量), 1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA (3当量), 随后在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去所述溶剂后真空干燥。然后, 通过柱分离获得目标化合物, 产率为9%。

[0292] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.30 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 3.72 (s, 8H)。

[0293] 实施例6: 制备吗啉代(萘并[1,2-b]噻吩-2-基)甲酮

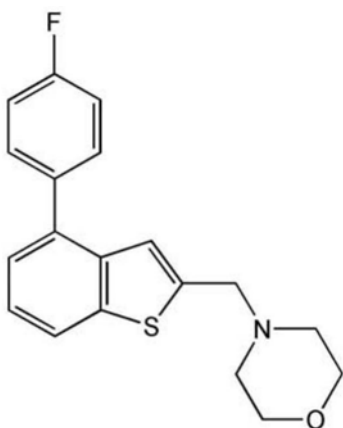


[0295] 将萘并[1,2-b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中, 向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA (3当量), 在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去所述溶剂后真空干燥。然后, 通过柱分离获得目标化合物, 产率为32%。

[0296] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.12 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 8H)。

[0297] 实施例7: 制备4-((4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)吗啉

[0298]

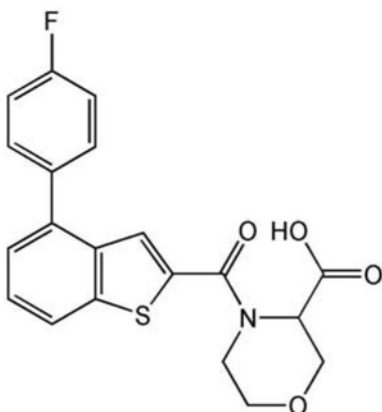


[0299] 将2-(氯甲基)-4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩(1当量)溶解在甲苯中,向其中加入吗啉(1.04当量)和 Na_2CO_3 (2当量)。将混合物在回流下搅拌过夜。将混合物洗涤并用EtOAc和水萃取。残留在有机层中的少量水用 MgSO_4 干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后通过柱色谱法分离。即得到目标化合物,产率为35%。

[0300] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, 1H), 7.52–7.48 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.27–7.25 (m, 2H), 7.19–7.16 (m, 2H), 3.75–3.70 (m, 6H), 2.53–2.50 (m, 4H)。

[0301] 实施例8:制备4-(4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-羰基)吗啉-3-羧酸

[0302]

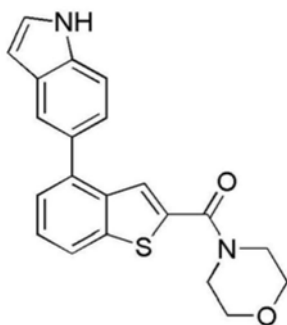


[0303] 将甲基-4-(4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-羰基)吗啉-3-甲酸甲酯(1当量)溶于THF中,向其中加入2N氢氧化钠(NaOH , 3当量),在 30°C 下搅拌。将反应混合物在室温下冷却。将反应混合物酸化,然后洗涤并用EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水 MgSO_4 干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。即得到目标化合物,产率为59%。

[0304] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00–7.85 (m, 2H), 7.59–7.27 (m, 6H), 4.32 (brs, 1H), 4.02 (brs, 1H), 3.61–3.36 (m, 4H)。

[0305] 实施例9:制备4-(1H-吡啶-5-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0306]

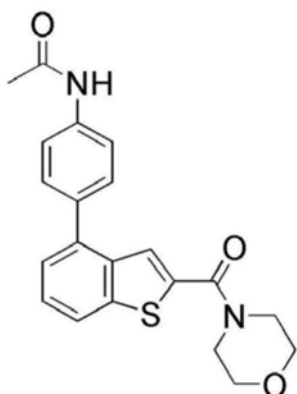


[0307] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME)中,向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、1H-吡啶-5-基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。洗涤滤液并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后通过柱分离或通过使用适当的溶剂结晶。即得到目标化合物,产率为48%。

[0308] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.30(brs,1H),7.82-7.80(m,2H),7.66(s,1H),7.52-7.43(m,3H),7.37(d,1H),7.30(t,1H),6.63(s,1H),3.72-3.70(m,8H)。

[0309] 实施例10:制备N-(4-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯基)乙酰胺

[0310]

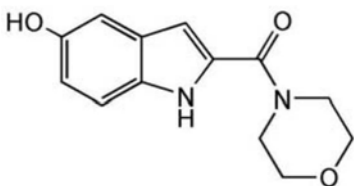


[0311] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、4-乙酰氨基苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后通过柱分离或通过使用合适的溶剂结晶。即得到目标化合物,产率为31%。

[0312] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.84(d,1H),7.63-7.58(m,3H),7.51-7.43(m,3H),7.37(d,1H),3.73(d,8H),2.23(s,3H)。

[0313] 实施例11:制备(5-羟基-1H-吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮

[0314]

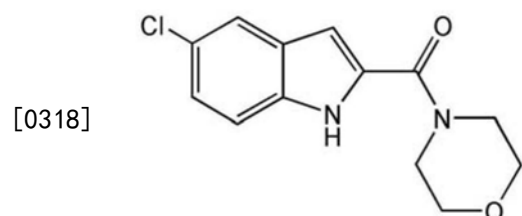


[0315] 将5-羟基-1H-吡啶-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、

1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为43%。

[0316] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.74-3.66 (m, 8H)。

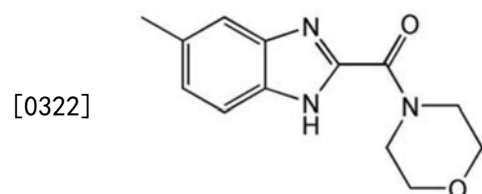
[0317] 实施例12:制备(5-氯-1H-吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮



[0319] 将5-氯-1H-吡啶-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为61%。

[0320] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.66 (d, 4H)。

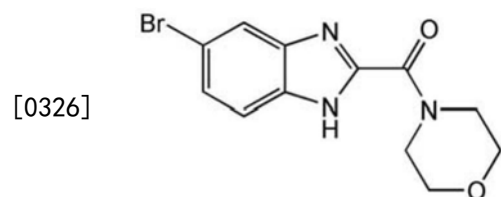
[0321] 实施例13:制备(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吗啉代)甲酮



[0323] 将5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为8%。

[0324] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31-7.13 (m, 2H), 3.83 (brs, 8H), 2.49 (d, 3H)。

[0325] 实施例14:制备(5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吗啉代)甲酮

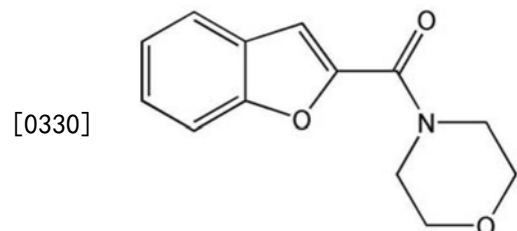


[0327] 将5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)

量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为29%。

[0328] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.77-7.65 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 8H)。

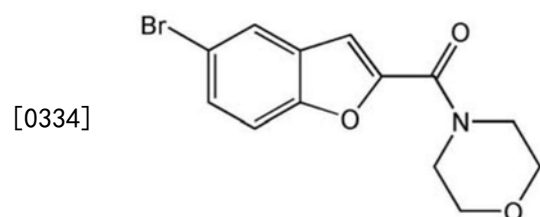
[0329] 实施例15:制备苯并呋喃-2-基(吗啉代)甲酮



[0331] 将苯并呋喃-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为38%。

[0332] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.66 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 3.88 (brs, 4), 3.79 (d, 4H)。

[0333] 实施例16:制备(5-溴苯并呋喃-2-基)(吗啉代)甲酮

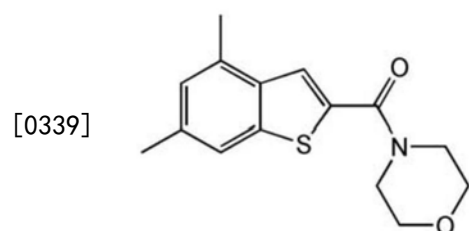


[0335] 将5-溴苯并呋喃-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。

[0336] 用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为46%。

[0337] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.79 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.86 (brs, 4H), 3.79 (brs, 4H)。

[0338] 实施例17:制备(4,6-二甲基苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

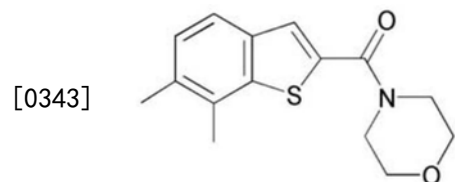


[0340] 将4,6-二甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF,向其中逐步加入吗啉(1.01

当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1 当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为41%。

[0341] ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ7.53 (s,1H) ,7.46 (s,1H) ,7.00 (s,1H) , 3.79-3.74 (m,8H) ,2.56 (s,3H) ,2.43 (s,3H) 。

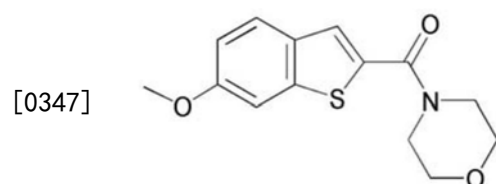
[0342] 实施例18:制备(6,7-二甲基苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮



[0344] 将6,7-二甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为53%。

[0345] ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ7.56 (d,1H) ,7.45 (s,1H) ,7.22 (d,1H) , 3.81-3.74 (m,8H) ,2.47 (s,3H) ,2.42 (s,3H) 。

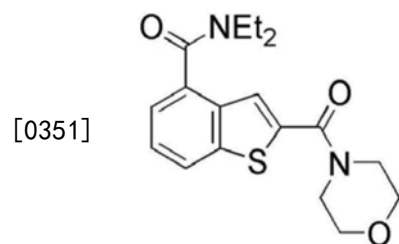
[0346] 实施例19:制备(6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮



[0348] 将6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为33%。

[0349] ¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ7.18 (d,1H) ,7.67 (s,1H) ,7.58 (s,1H) , 7.06 (d,1H) , 3.83 (s,3H) ,3.68-3.66 (m,8H) 。

[0350] 实施例20:制备N,N-二乙基-2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-甲酰胺

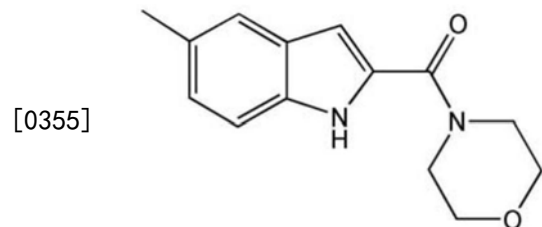


[0352] 将4-(二乙基氨基甲酰基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并

三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量), 在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂, 然后真空干燥。然后, 通过柱分离得到目标化合物, 产率为20%。

[0353] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.86 (d, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 3.73 (s, 8H), 3.63 (d, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.04 (d, 3H)。

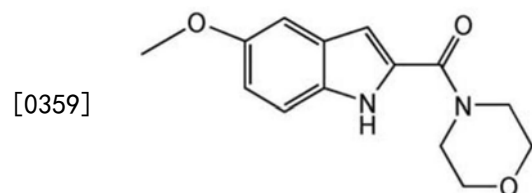
[0354] 实施例21: 制备 (5-甲基-1H-吡啶-2-基) (吗啉代) 甲酮



[0356] 将5-甲基-1H-吡啶-2-羧酸 (1当量) 溶于DMF中, 向其中逐步加入吗啉 (1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量), 在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂, 然后真空干燥。然后, 通过柱分离得到目标化合物, 产率为56%。

[0357] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.35 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.73-3.64 (m, 8H), 2.36 (s, 3H)。

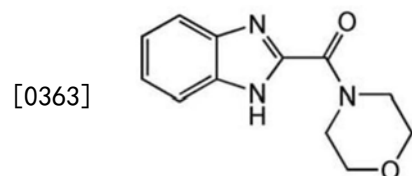
[0358] 实施例22: 制备 (5-甲氧基-1H-吡啶-2-基) (吗啉代) 甲酮



[0360] 将5-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸 (1当量) 溶于DMF中, 向其中逐步加入吗啉 (1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量), 在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂, 然后真空干燥。然后, 通过柱分离得到目标化合物, 产率为57%。

[0361] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.32 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.64 (s, 8H)。

[0362] 实施例23: 制备 (1H-苯并[d]咪唑-2-基) (吗啉代) 甲酮

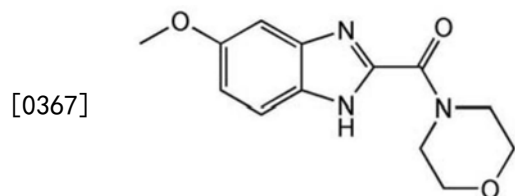


[0364] 将1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸 (1当量) 溶于DMF中, 向其中逐步加入吗啉 (1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量), 在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在

有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为22%。

[0365] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.81 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.35 (t, 2H), 3.86-2.83 (m, 8H)。

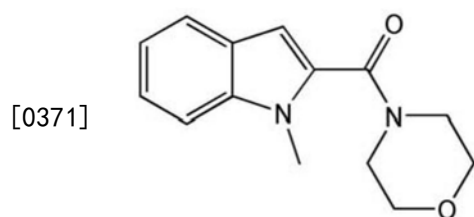
[0366] 实施例24:制备 (5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) (吗啉代) 甲酮



[0368] 将5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为16%。

[0369] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.67 (d, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (brs, 8H)。

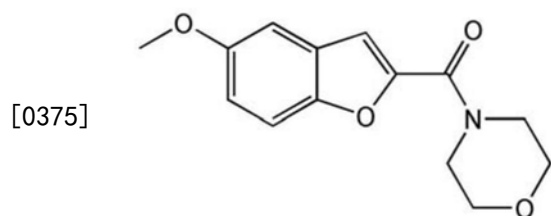
[0370] 实施例25:制备 (1-甲基-1H-吡咯-2-基) (吗啉代) 甲酮



[0372] 将1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为29%。

[0373] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.59 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.62 (s, 8H)。

[0374] 实施例26:制备 (5-甲氧基苯并呋喃-2-基) (吗啉代) 甲酮

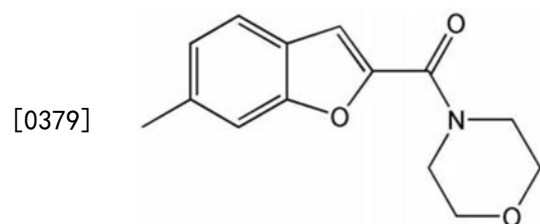


[0376] 将5-甲氧基苯并呋喃-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过

柱分离得到目标化合物,产率为50%。

[0377] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 3.87 (brs, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.79–3.76 (m, 4H)。

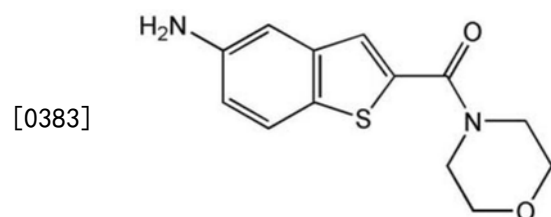
[0378] 实施例27:制备 (6-甲基苯并呋喃-2-基) (吗啉代) 甲酮



[0380] 将6-甲基苯并呋喃-2-羧酸 (1当量) 溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉 (1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水 MgSO_4 干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为58%。

[0381] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.88 (brs, 4H), 3.79–3.78 (m, 4H), 2.49 (s, 3H)。

[0382] 实施例28:制备 (5-氨基苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉代) 甲酮



[0384] 将5-氨基苯并[b]噻吩-2-羧酸 (1当量) 溶解在DMF中,向其中逐步加入吗啉 (1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 1.1 当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水 MgSO_4 干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为38%。

[0385] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.62 (s, 8H)。

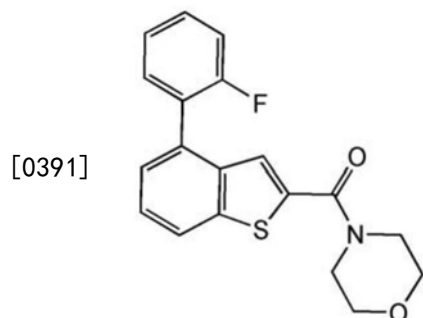
[0386] 实施例29:制备 (7-溴苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉代) 甲酮



[0388] 将7-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸 (1当量) 溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉 (1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水 MgSO_4 干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为48%。

[0389] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 3.66–3.65 (m, 8H)。

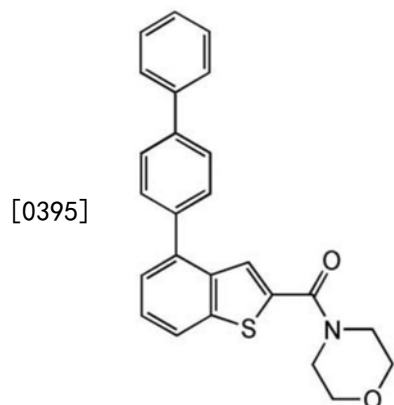
[0390] 实施例30: 制备 (4-(2-氟苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉代) 甲酮



[0392] 将4-(2-氟苯基) 苯并[b]噻吩-2-甲酸 (1当量) 溶于DMF中, 向其中逐步加入吗啉 (1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量), 在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水 MgSO_4 干燥。通过真空蒸馏除去溶剂, 然后真空干燥。然后, 通过柱分离得到目标化合物, 产率为33%。

[0393] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.89–7.77 (m, 1H), 7.60–7.25 (m, 4H), 7.28–7.18 (m, 2H), 3.79–3.72 (m, 8H)。

[0394] 实施例31: 制备 (4-(联苯-4-基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉代) 甲酮

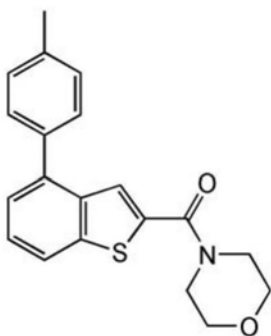


[0396] 将4-(联苯-4-基) 苯并[b]噻吩-2-甲酸 (1当量) 溶于DMF中, 向其中逐步加入吗啉 (1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量), 在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水 MgSO_4 干燥。通过真空蒸馏除去溶剂, 然后真空干燥。然后, 通过柱分离得到目标化合物, 产率为18%。

[0397] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.59–7.48 (m, 3H), 7.42–7.38 (m, 1H), 3.64–3.62 (m, 8H)。

[0398] 实施例32: 制备吗啉代 (4-p-甲基苯基苯并[b]噻吩-2-基) 甲酮

[0399]

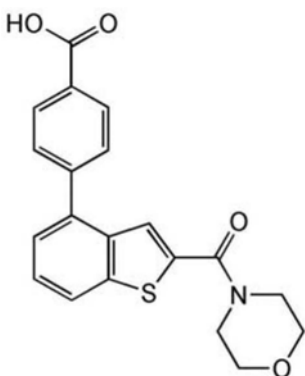


[0400] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、p-甲苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为56%。

[0401] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.80(t,1H),7.60(s,1H),7.48-7.43(m,2H),7.35(d,1H),7.31-7.23(m,2H),3.79-3.72(m,8H),2.44(s,3H)。

[0402] 实施例33:制备4-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯甲酸

[0403]

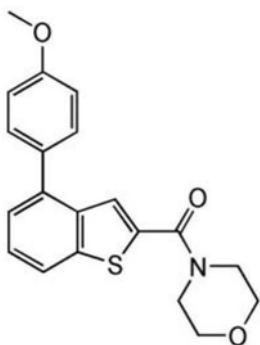


[0404] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、4-硼苯甲酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并经水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为57%。

[0405] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.10-7.93(m,3H),7.57(s,1H),7.53-7.39(m,4H),3.60-3.58(m,8H)。

[0406] 实施例34:制备(4-(4-甲氧基苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

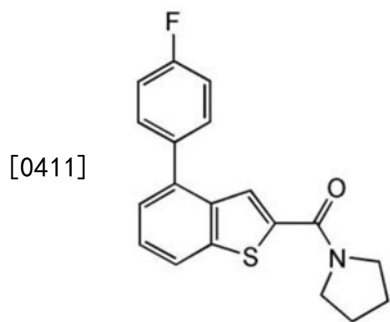
[0407]



[0408] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、4-甲氧基苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为50%。

[0409] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.81 (d, 1H) , 7.60 (s, 1H) , 7.48 (m, 3H) , 7.35 (d, 1H) , 7.02 (d, 2H) , 3.88 (s, 3H) , 3.74-3.72 (m, 8H) 。

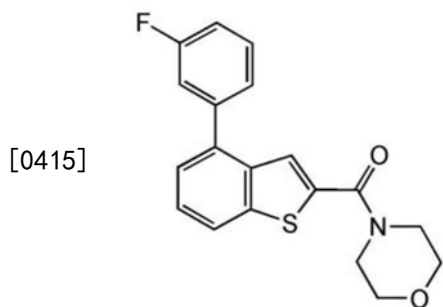
[0410] 实施例35:制备(4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮



[0412] 将4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为23%。

[0413] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.84 (d, 1H) , 7.74 (s, 1H) , 7.53-7.43 (m, 3H) , 7.32 (d, 1H) , 7.17 (t, 2H) , 3.70 (t, 4H) , 1.97 (s, 4H) 。

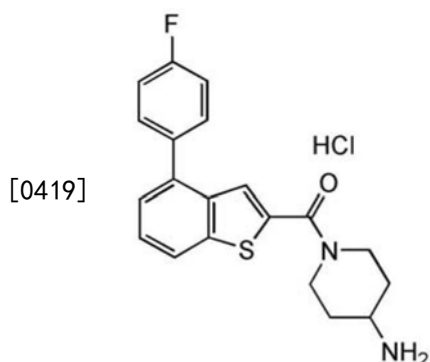
[0414] 实施例36:制备(4-(3-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮



[0416] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、3-氟苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并经水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为53%。

[0417] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.87 (d, 1H) , 7.57 (s, 1H) , 7.50-7.30 (m, 4H) , 7.22-7.10 (m, 2H) , 3.74-3.73 (m, 8H) 。

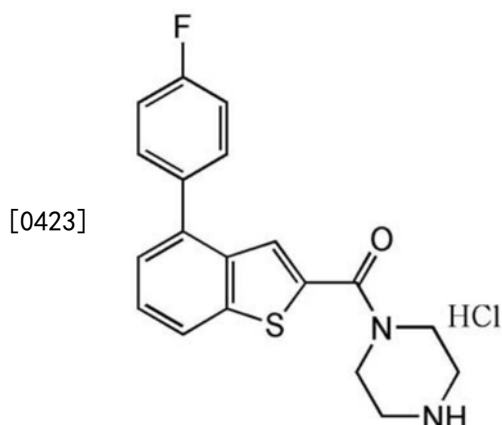
[0418] 实施例37:制备(4-氨基哌啶-1-基)(4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)甲酮盐酸盐



[0420] 将4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入哌啶-4-胺(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),然后在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为51%。

[0421] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.08 (d, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 4.26 (brs, 2H), 3.30 (brs, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.72-2.71 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H)。

[0422] 实施例38:制备(4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐

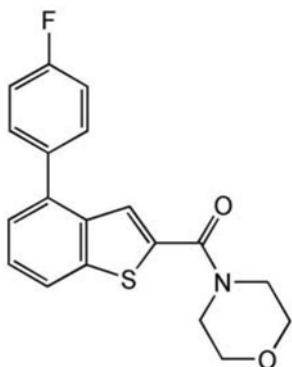


[0424] 将4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入盐酸哌嗪(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为51%。

[0425] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ9.03 (brs, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.48 (s, 2H)。

[0426] 实施例39:制备(4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0427]

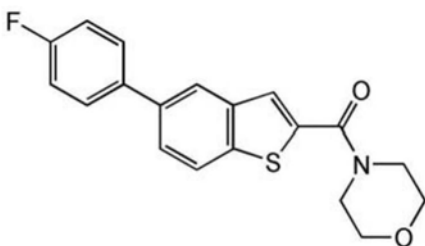


[0428] 将4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为89%。

[0429] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 8H)。

[0430] 实施例40:制备(5-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0431]

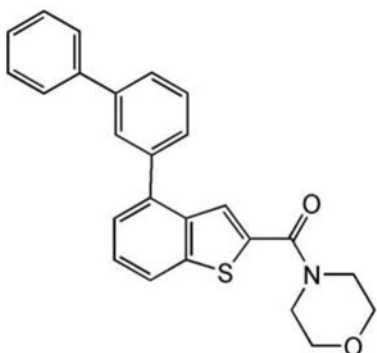


[0432] 将(5-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0), 0.02当量)、4-氟苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为52%。

[0433] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 8H)。

[0434] 实施例41:制备(4-(联苯-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0435]

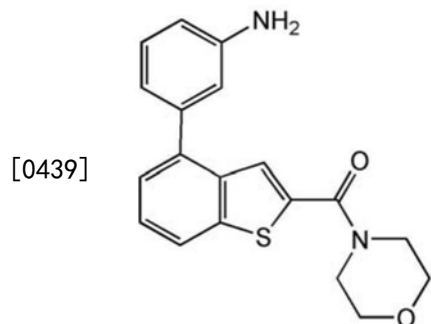


[0436] 将4-(联苯-3-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉

(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为21%。

[0437] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (t, 5H), 7.57-7.37 (m, 6H), 3.74 (t, 8H)。

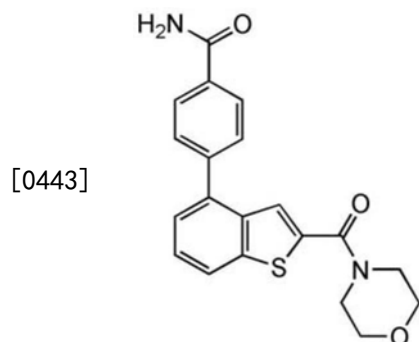
[0438] 实施例42:制备(4-(3-氨基苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮



[0440] 将4-(3-氨基苯基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为10%。

[0441] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.76-6.62 (m, 3H), 3.63 (m, 8H)。

[0442] 实施例43:制备4-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯甲酰胺

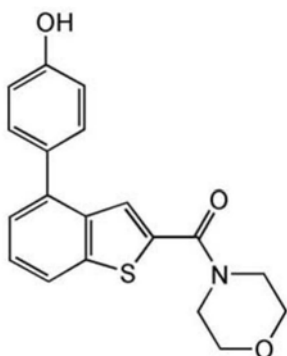


[0444] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0), 0.02当量)、4-氨基甲酰基苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即获得目标化合物,产率为50%。

[0445] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.11-8.08 (m, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 8H)。

[0446] 实施例44:制备(4-(4-羟基苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0447]

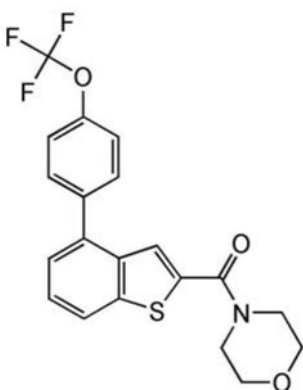


[0448] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、4-羟基苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并经水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为35%。

[0449] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.81(d,1H),7.60(s,1H),7.46-7.29(m,4H),6.95(d,2H),3.73-3.72(m,8H)。

[0450] 实施例45:制备吗啉代(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[b]噻吩-2-基)甲酮

[0451]

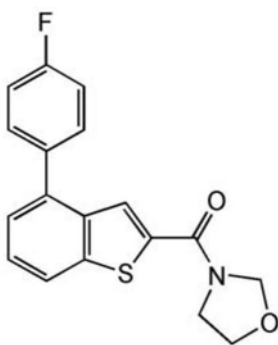


[0452] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即获得目标化合物,产率为46%。

[0453] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.86(d,1H),7.57-7.54(m,3H),7.48(t,1H),7.37-7.32(m,3H),3.73-3.72(m,8H)。

[0454] 实施例46:制备(4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(恶唑烷-3-基)甲酮

[0455]

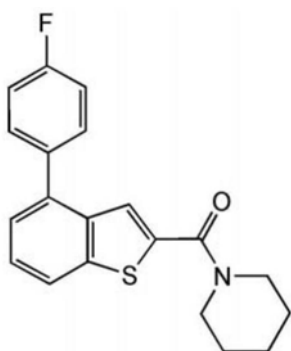


[0456] 将4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入恶唑烷(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为37%。

[0457] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.80 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.16 (t, 2H), 3.86 (brs, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.24 (brs, 2H)。

[0458] 实施例47:制备(4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(哌啶-1-基)甲酮

[0459]

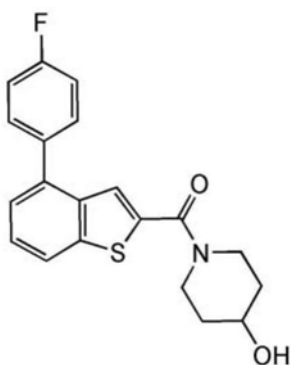


[0460] 将4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶解于DMF中,向其中逐步加入哌啶(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),然后在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为23%。

[0461] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, 1H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 1.68 (m, 6H)。

[0462] 实施例48:制备(4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮

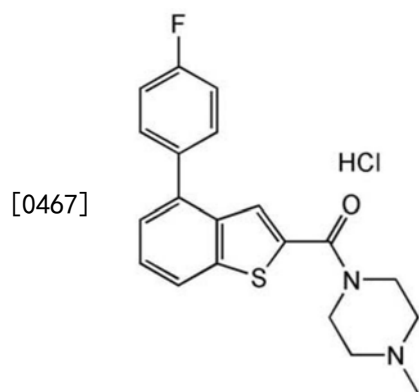
[0463]



[0464] 将4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶解在DMF中,加入哌啶-4-醇(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),然后在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为56%。

[0465] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.84 (d, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.01-4.00 (m, 3H), 3.46-3.37 (m, 2H), 1.91 (brs, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H)。

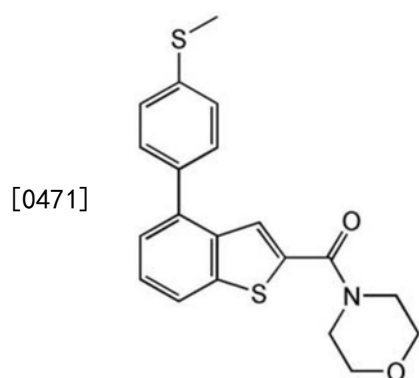
[0466] 实施例49:制备(4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐



[0468] 将4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入1-甲基哌嗪(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为45%。

[0469] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.08 (d, 1H), 7.68-7.53 (m, 4H), 7.45-7.33 (m, 3H), 3.31 (s, 8H), 2.75 (s, 3H)。

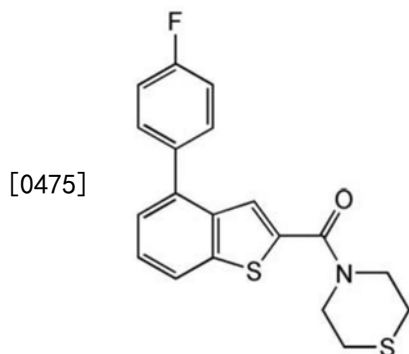
[0470] 实施例50:制备(4-(4-(甲硫基)苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮



[0472] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0), 0.02当量)、4-(甲硫基)苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为51%。

[0473] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H), 7.60–7.58 (m, 1), 7.49–7.44 (m, 3H), 7.38 (s, 2), 7.35 (s, 1H), 3.79–3.72 (m, 8H), 2.55 (s, 3H)。

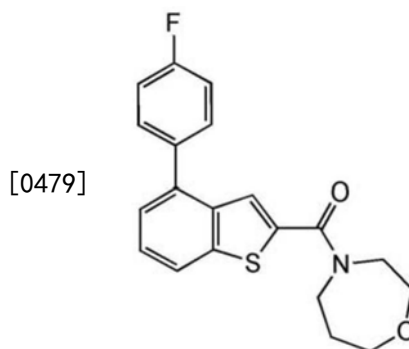
[0474] 实施例51: 制备 (4-(4-氟苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (硫代吗啉代) 甲酮



[0476] 将4-(4-氟苯基) 苯并[b]噻吩-2-羧酸 (1当量) 溶于DMF中, 向其中逐步加入硫代吗啉 (1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量), 在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水 MgSO_4 干燥。通过真空蒸馏除去溶剂, 然后真空干燥。然后, 通过柱分离获得目标化合物, 产率为26%。

[0477] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (d, 1H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.56–7.51 (m, 2H), 7.44–7.33 (m, 4H), 3.87–3.84 (m, 4H), 2.67–2.65 (m, 4H)。

[0478] 实施例52: 制备 (4-(4-氟苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基) 甲酮

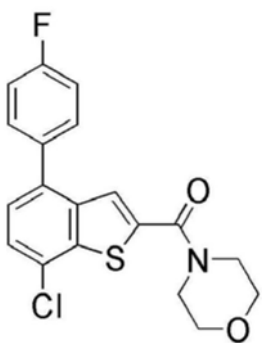


[0480] 将4-(4-氟苯基) 苯并[b]噻吩-2-羧酸 (1当量) 溶于DMF中, 向其中逐步加入1,4-氧杂氮杂环庚烷 (1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT, 1.1当量) 和TEA (3当量), 然后在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应, 然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水 MgSO_4 干燥。通过真空蒸馏除去溶剂, 然后真空干燥。然后, 通过柱分离得到目标化合物, 产率为36%。

[0481] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 1H), 7.56–7.43 (m, 4H), 7.35–7.33 (m, 1H), 7.20–7.14 (m, 2H), 3.89–3.77 (m, 10H)。

[0482] 实施例53: 制备 (7-氯-4-(4-氟苯基) 苯并[b]噻吩-2-基) (吗啉代) 甲酮

[0483]

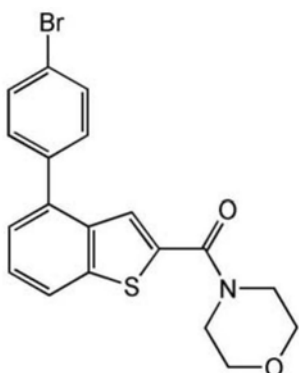


[0484] 将7-氯-4-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为25%。

[0485] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.56(s, 1H), 7.48(t, 2H), 7.45(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.18(t, 2H), 3.73(s, 8H)。

[0486] 实施例54:制备(4-(4-溴苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0487]

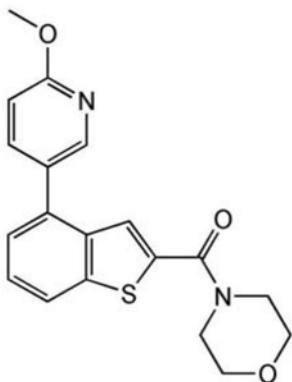


[0488] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0), 0.02当量)、4-溴苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为27%。

[0489] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.85(d, 1H), 7.62(d, 2H), 7.53(s, 1H), 7.47(t, 1H), 7.41(d, 2H), 7.35(d, 1H), 3.73(s, 8H)。

[0490] 实施例55:制备(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

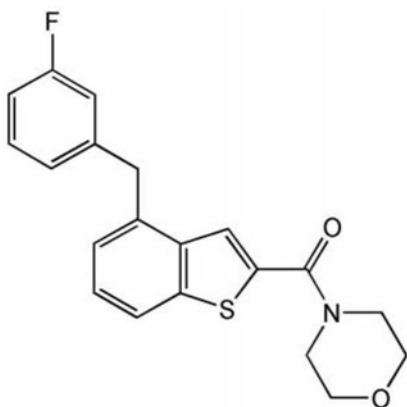
[0491]



[0492] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并经水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为31%。

[0493] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.33(s,1H),7.85(d,1H),7.75(dd,1H),7.53(s,1H),7.48(t,1H),7.34(d,1H),6.88(d,1H),4.01(s,3H),3.73(d,8H)。实施例56:制备(4-(3-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0494]

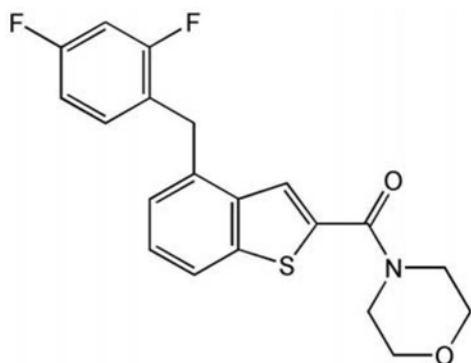


[0495] 将4-(3-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为31%。

[0496] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.80(d,1H),7.42(q,2H),7.26(t,2H),7.00(d,1H),6.91(q,2H),4.33(s,2H),3.72(s,8H)。

[0497] 实施例57:制备(4-(2,4-二氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0498]

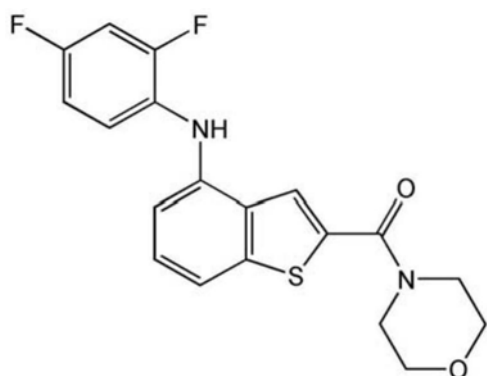


[0499] 将4-(2,4-二氟苄基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为17%。

[0500] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.75 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.85-6.73 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.73 (s, 8H)。

[0501] 实施例58:制备(4-(2,4-二氟苯基氨基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0502]

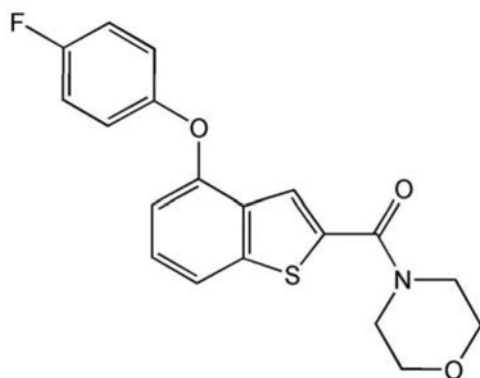


[0503] 将4-(2,4-二氟苯基氨基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为22%。

[0504] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.50 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.96-6.90 (td, 1H), 6.80 (t, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.75 (d, 8H)。

[0505] 实施例59:制备(4-(4-氟苯氧基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0506]

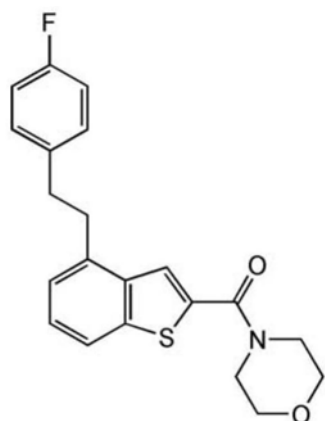


[0507] 将4-(4-氟苯氧基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为52%。

[0508] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.57 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.06–7.03 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 3.79–3.73 (m, 8H)。

[0509] 实施例60:制备(4-(4-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0510]

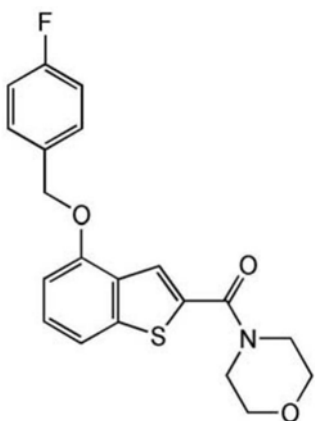


[0511] 将4-(4-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为9%。

[0512] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.57 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.34–7.10 (m, 4H), 7.01 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.77 (d, 3H), 3.16 (t, 2H)。

[0513] 实施例61:制备(4-(4-氟苄氧基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0514]

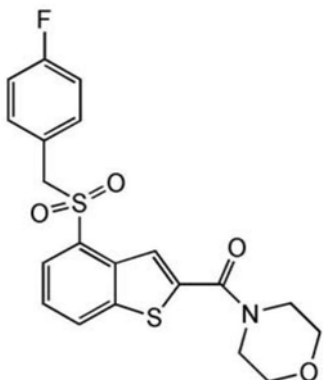


[0515] 将4-(4-氟苄氧基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为60%。

[0516] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.69 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.80 (m, 8H)。

[0517] 实施例62:制备(4-(4-氟苄基磺酰基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0518]

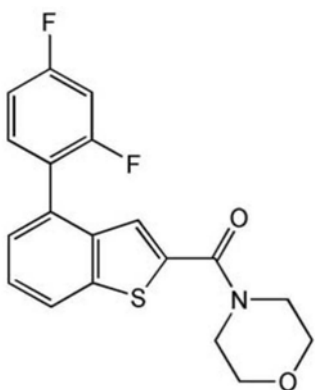


[0519] 将4-(4-氟苄基磺酰基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为60.5%。

[0520] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.14 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.93 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 3.76 (s, 6H)。

[0521] 实施例63:制备(4-(2,4-二氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0522]

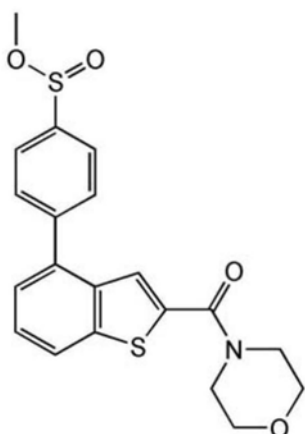


[0523] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、2,4-二氟苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并经水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为51%。

[0524] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.50–7.23 (m, 4H), 3.79–3.72 (m, 8H)。

[0525] 实施例64:制备甲基4-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯亚磺酸盐

[0526]

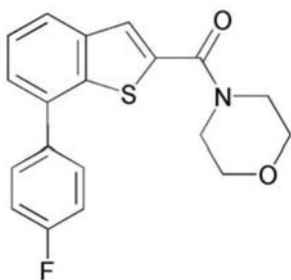


[0527] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、4-(甲氧基亚磺酰基)苯基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为66%。

[0528] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.07 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.53–7.75 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 3.73 (brs, 8H), 3.14 (s, 3H)。

[0529] 实施例65:制备(7-(4-氟苯基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0530]

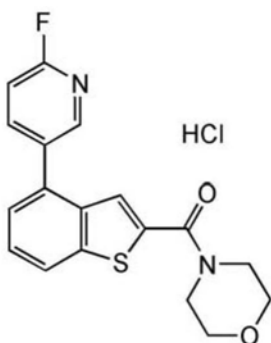


[0531] 将7-(4-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为36%。

[0532] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ7.93(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.76-7.19(m, 2H), 7.54(t, 1H), 7.48(d, 1H), 7.40-7.34(m, 2H), 3.65-3.63(m, 8H)。

[0533] 实施例66:制备(4-(6-氟吡啶-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮盐酸盐

[0534]

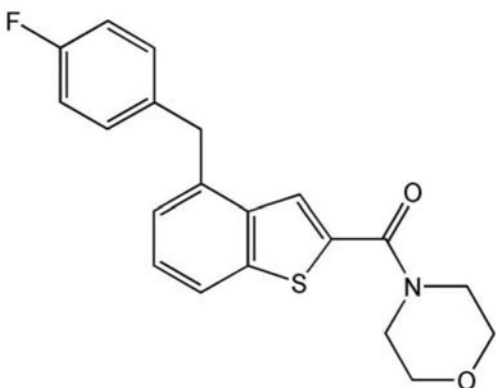


[0535] 将(4-溴苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0), 0.02当量)、6-氟吡啶-3-基硼酸盐(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为54%。

[0536] 8.39(s, 1H), 7.99-7.89(m, 2H), 7.53-7.47(m, 2H), 7.37(d, 1H), 7.10(d, 1H), 3.73(s, 8H)。

[0537] 实施例67:制备(4-(4-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0538]

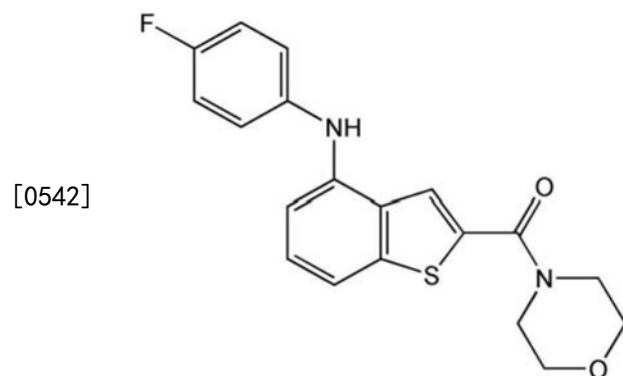


[0539] 将4-(4-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉

(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为51%。

[0540] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 6.95 (t, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.68 (s, 8H)。

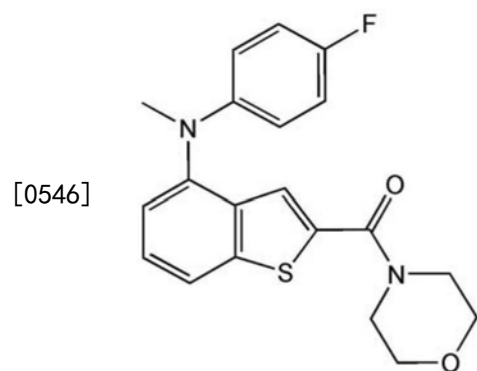
[0541] 实施例68:制备(4-(4-氟苯基氨基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮



[0543] 将4-(4-氟苯基氨基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为26%。

[0544] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.01 (dd, 4H), 5.94 (s, 1H), 3.74 (d, 8H)。

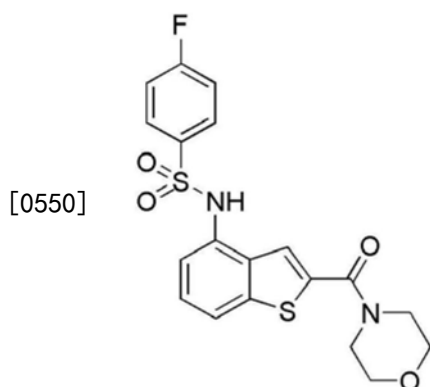
[0545] 实施例69:制备(4-((4-氟苯基)(甲基)氨基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮



[0547] 将(4-(4-氟苯基氨基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于THF,在0℃下向其中加入氢化钠(NaH, 1.1当量),然后搅拌。向反应混合物中加入甲基碘(MeI, 1.1当量),然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为69%。

[0548] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.77 (q, 2H), 3.62 (s, 8H), 3.39 (s, 3H)。

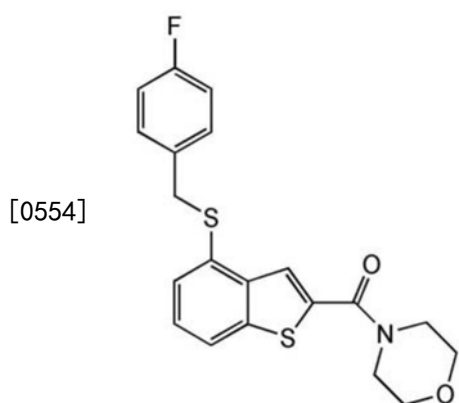
[0549] 实施例70:制备4-氟-N-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)苯磺酰胺



[0551] 将4-(4-氟苄基磺酰胺)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离得到目标化合物,产率为19%。

[0552] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.00(s,1H),7.71(s,1H),7.66-7.60(m,3H),7.29(d,1H),7.17(d,1H),6.93(t,2H),3.74(brs,8H)。

[0553] 实施例71:制备(4-(4-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

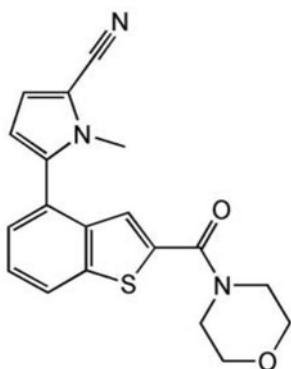


[0555] 将4-(4-氟苄基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC,1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT,1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为58.8%。

[0556] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.75(d,1H),7.63(s,1H),7.33(d,2H),7.16(t,2H),6.93(t,2H),4.12(s,2H),3.77(d,8H)。

[0557] 实施例72:制备1-甲基-5-(2-(吗啉-4-羰基)苯并[b]噻吩-4-基)-1H-吡咯-2-甲腈

[0558]

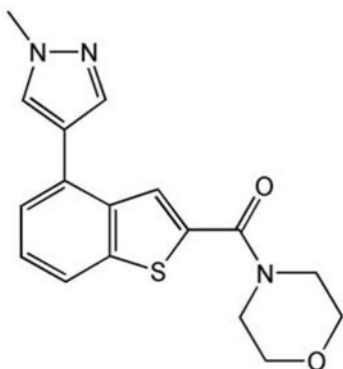


[0559] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),然后在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为39%。

[0560] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.74-3.63 (m, 11H)。

[0561] 实施例73:制备(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0562]

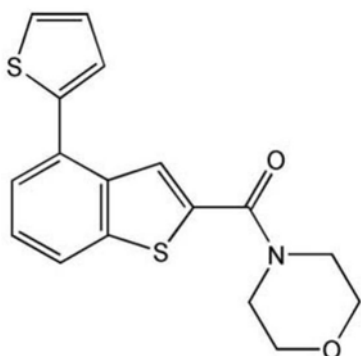


[0563] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、1-甲基-1H-吡唑-4-基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为45%。

[0564] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.36-7.35 (m, 2H), 6.39 (d, 1H), 3.78-3.73 (m, 11H)。

[0565] 实施例74:制备吗啉代(4-(噻吩-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲酮

[0566]

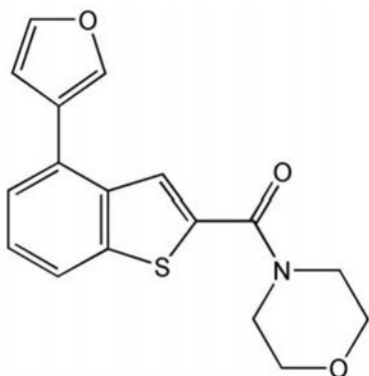


[0567] 将4-(噻吩-2-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为53%。

[0568] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.88 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 3.76 (d, 8H)。

[0569] 实施例75:制备(4-(呋喃-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮

[0570]

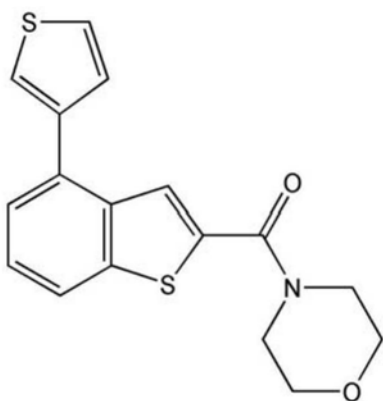


[0571] 将4-(呋喃-3-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(1当量)溶于DMF中,向其中逐步加入吗啉(1.01当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC, 1.1当量)、1-羟基苯并三唑(HOBT, 1.1当量)和TEA(3当量),在室温下搅拌过夜。用少量水终止反应,然后用水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,然后真空干燥。然后,通过柱分离获得目标化合物,产率为71%。

[0572] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.76 (d, 8H)。

[0573] 实施例76:制备吗啉代(4-(噻吩-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲酮

[0574]

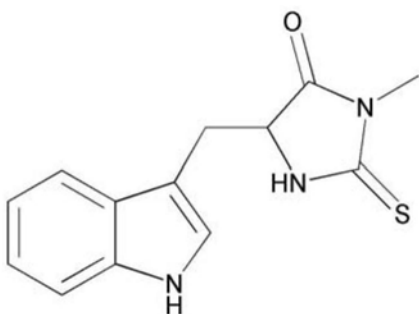


[0575] 将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)(吗啉代)甲酮(1当量)溶于乙烯乙二醇醚(DME),向其中加入Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0),0.02当量)、噻吩-3-基硼酸(1.1当量)和2M碳酸钠(2M Na₂CO₃)溶液(5当量),在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在室温下冷却,然后使其通过硅藻土过滤。滤液经洗涤并经水和EtOAc萃取。残留在有机层中的少量水用无水MgSO₄干燥。通过真空蒸馏除去溶剂,随后进行柱分离。即得到目标化合物,产率为83%。

[0576] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.88(s,1H),7.82(d,1H),7.49(t,1H),7.42(d,2H),7.31(s,1H),7.17(t,1H),3.76(d,8H)。

[0577] 对比实施例1:制备5-((1H-吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-2-硫代咪唑烷-4-酮(Nec-1)

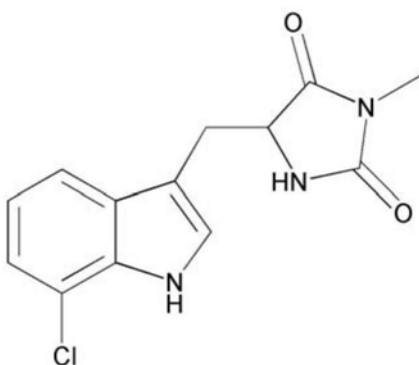
[0578]



[0579] 在此使用的对比实施例1的化合物购自KDR Biotech。

[0580] 对比实施例2:制备5-((7-氯-1H-吡啶-3-基)甲基)-3-甲基咪唑烷-2,4-二酮(Nec-1s)

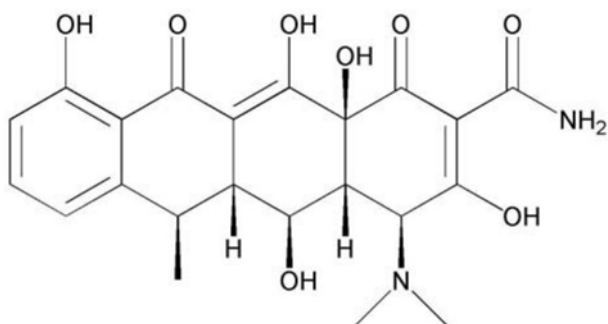
[0581]



[0582] 本文使用的对比实施例2的化合物购自Biovision。

[0583] 对比实施例3:制备多西环素

[0584]



[0585] 本文所用的对比实施例3的化合物购自Drug Store 24h。

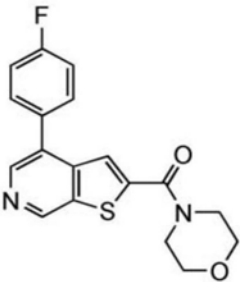
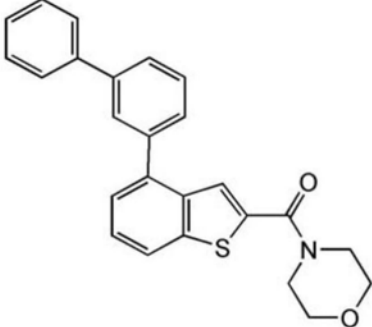
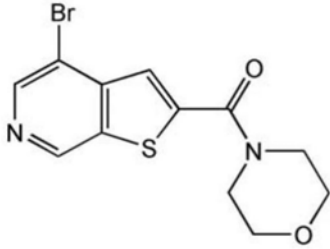
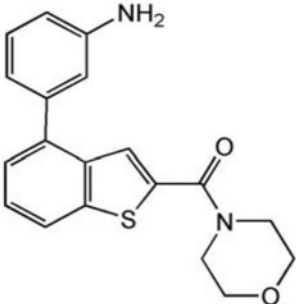
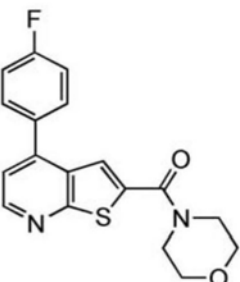
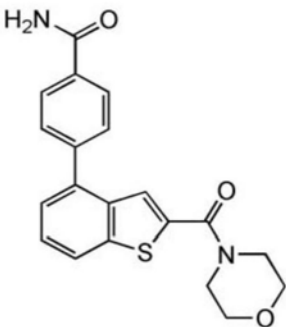
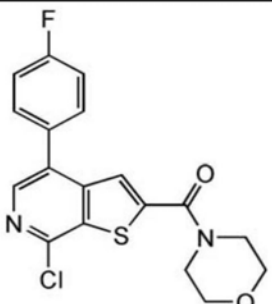
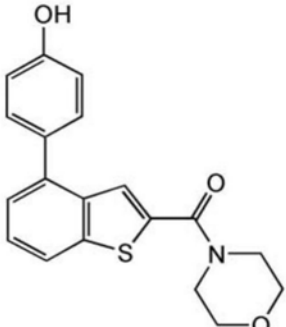
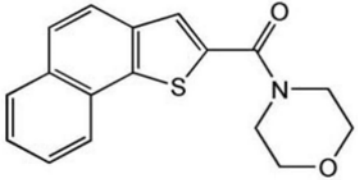
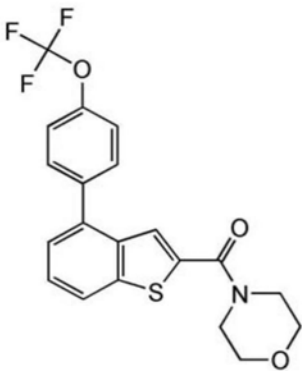
[0586] 实施例1~76中制备的化合物的化学式如表1所示。

[0587] 【表1】

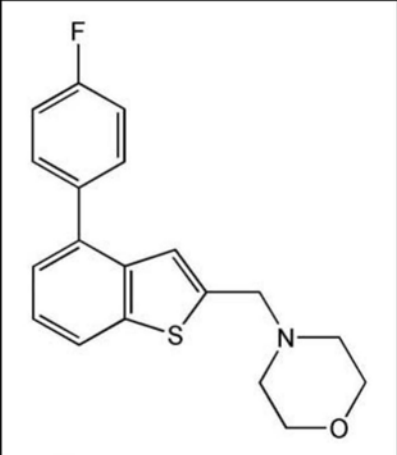
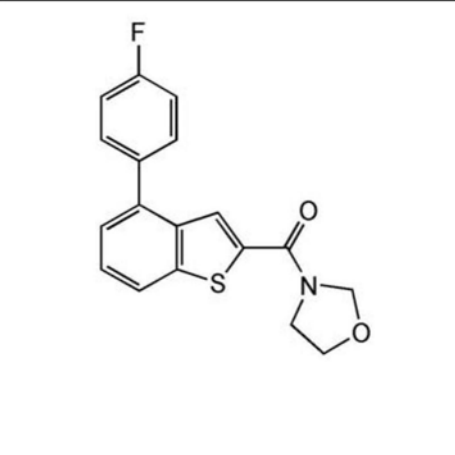
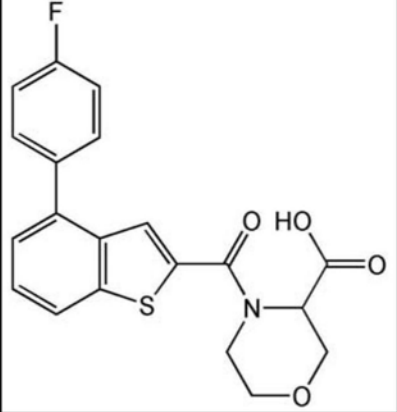
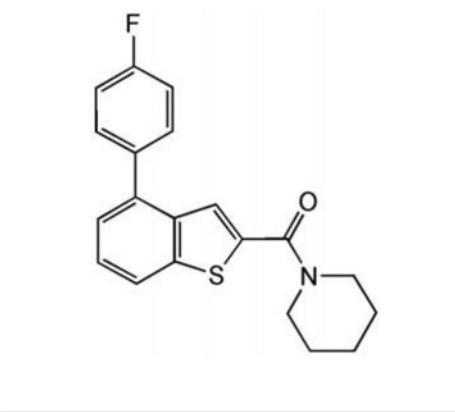
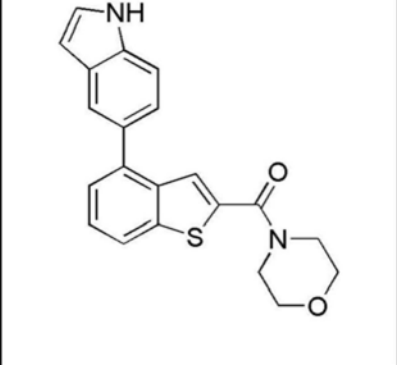
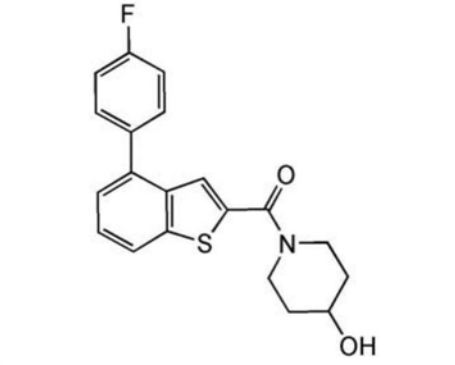
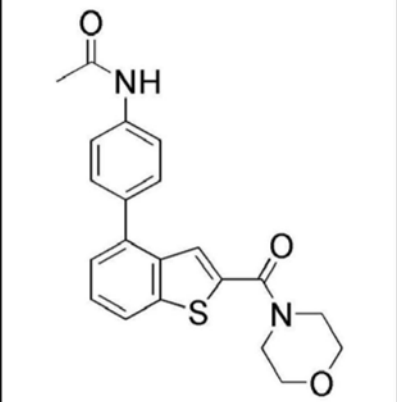
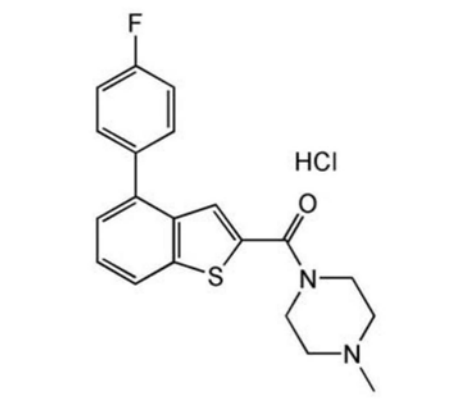
[0588]

实施例	化学式	实施例	化学式
1		40	

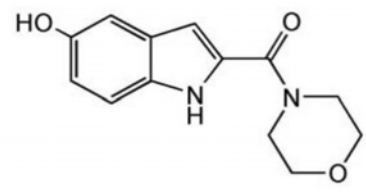
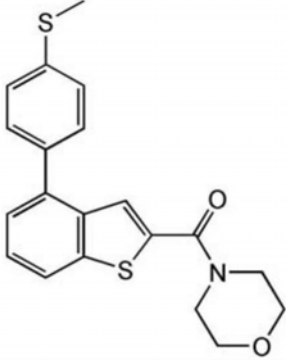
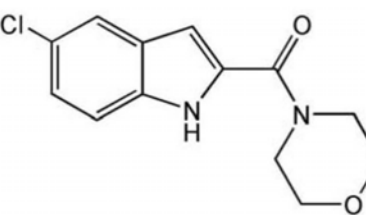
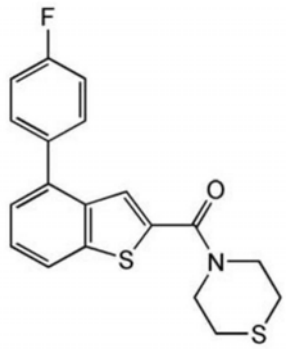
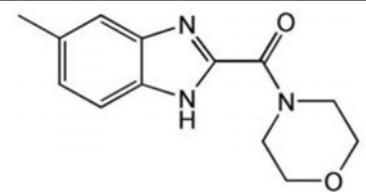
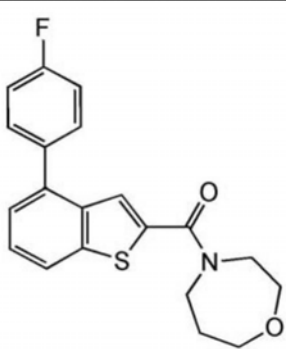
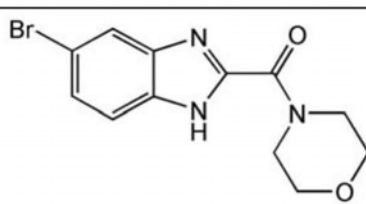
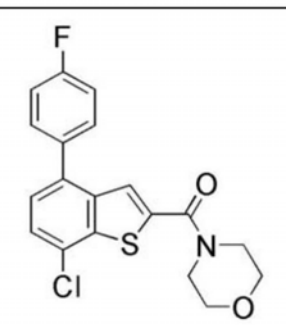
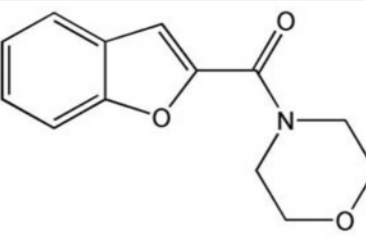
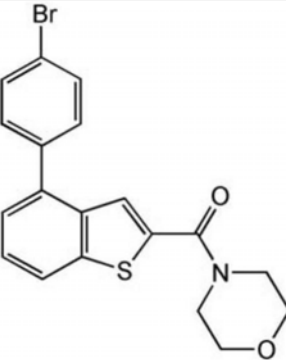
[0589]

2		41	
3		42	
4		43	
5		44	
6		45	

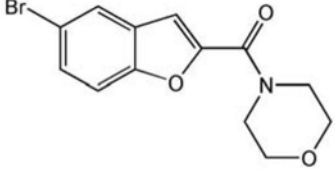
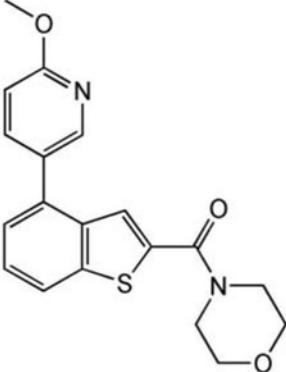
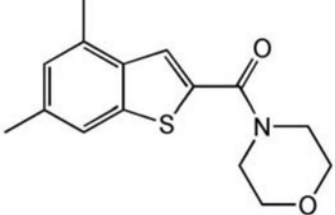
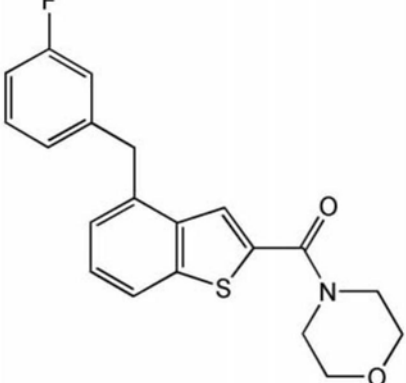
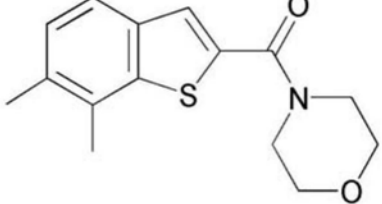
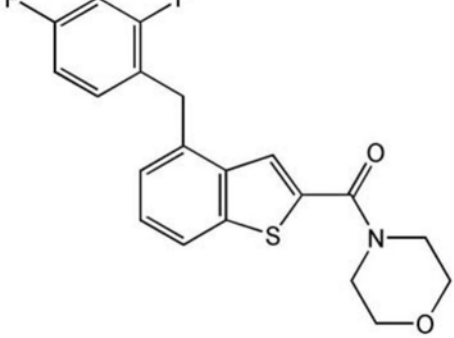
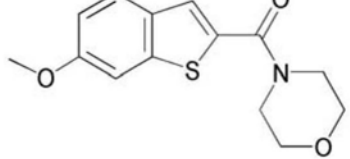
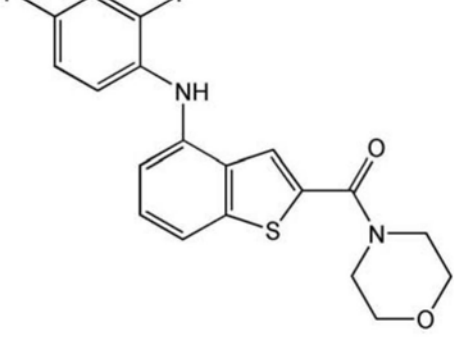
[0590]

7		46	
8		47	
9		48	
10		49	

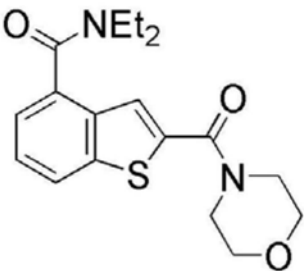
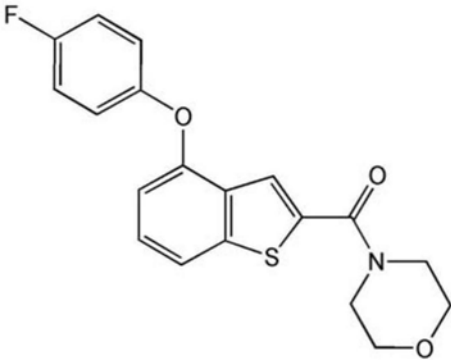
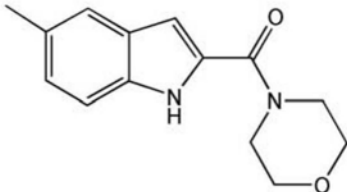
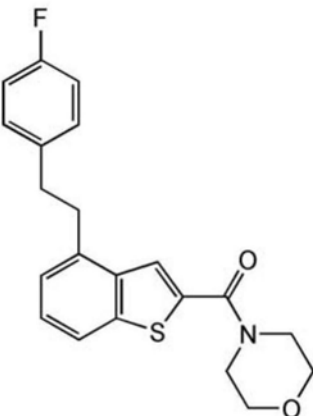
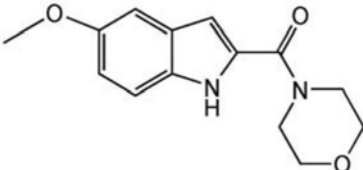
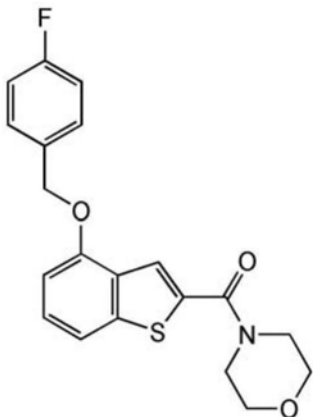
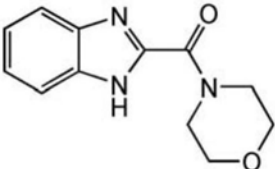
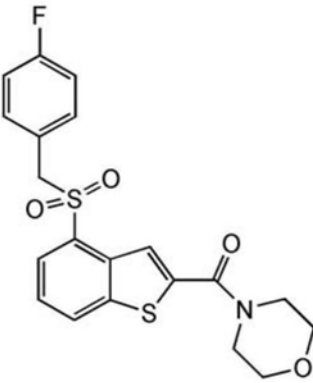
[0591]

11		50	
12		51	
13		52	
14		53	
15		54	

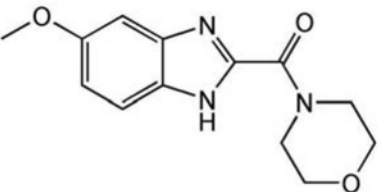
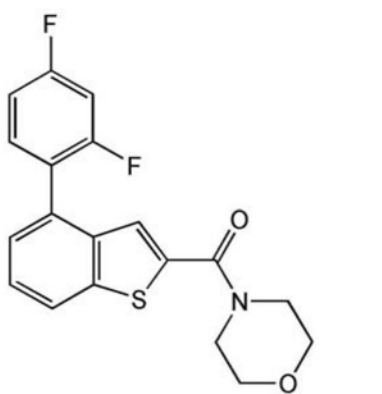
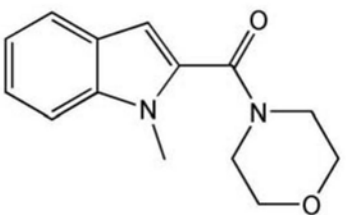
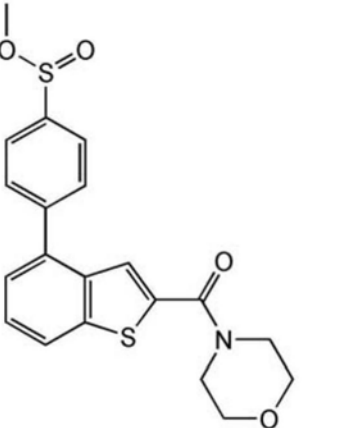
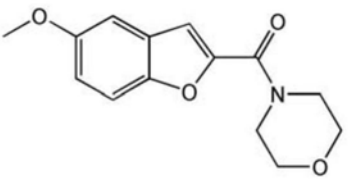
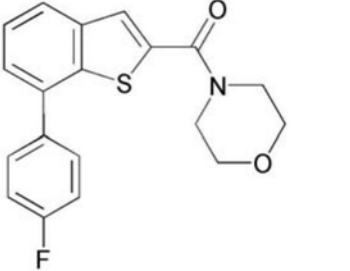
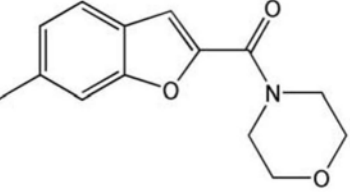
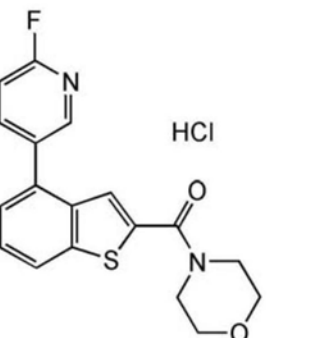
[0592]

16	 <chem>O=C1NCCOCC1c2cc(Br)ccc2O</chem>	55	 <chem>O=C1NCCOCC1c2cc3cc(Cc4ccc(OC)cn4)ccc3s2</chem>
17	 <chem>O=C1NCCOCC1c2cc(C)c(C)c(s2)</chem>	56	 <chem>O=C1NCCOCC1c2cc3cc(Cc4ccc(F)cc4)ccc3s2</chem>
18	 <chem>O=C1NCCOCC1c2cc(C)c(C)c(s2)</chem>	57	 <chem>O=C1NCCOCC1c2cc3cc(Cc4cc(F)c(F)cc4)ccc3s2</chem>
19	 <chem>O=C1NCCOCC1c2cc(OC)cc(s2)</chem>	58	 <chem>O=C1NCCOCC1c2cc3cc(Nc4cc(F)c(F)cc4)ccc3s2</chem>

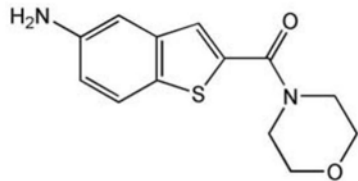
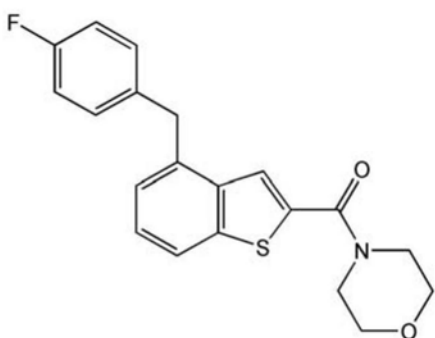
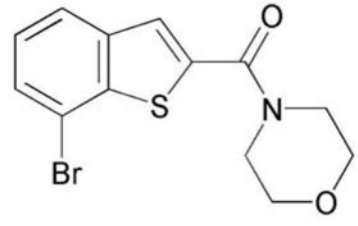
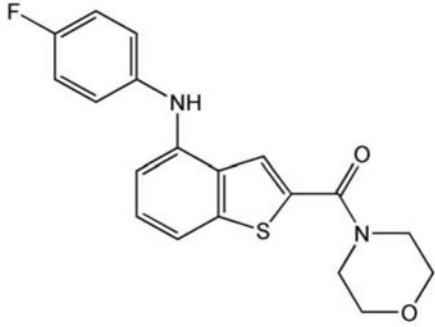
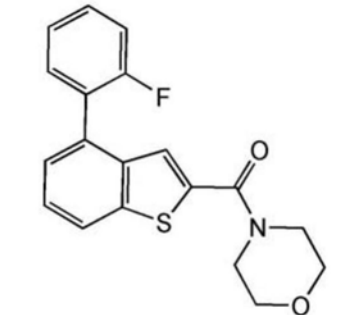
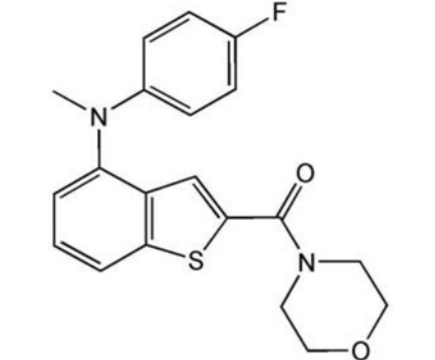
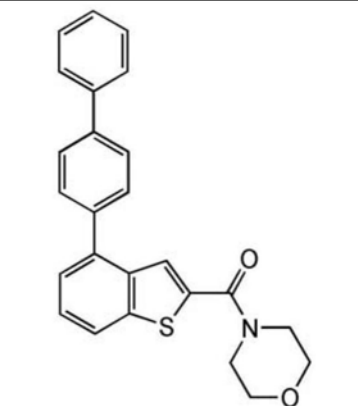
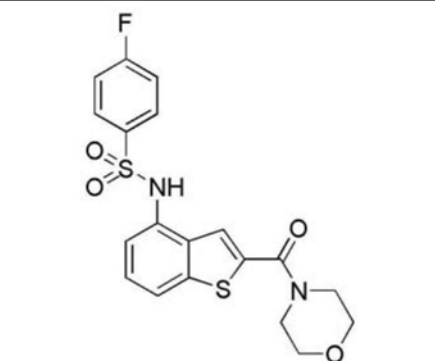
[0593]

20		59	
21		60	
22		61	
23		62	

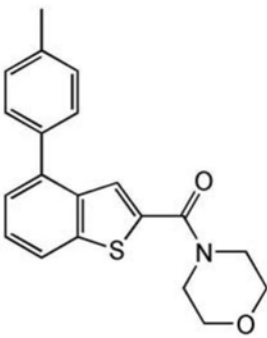
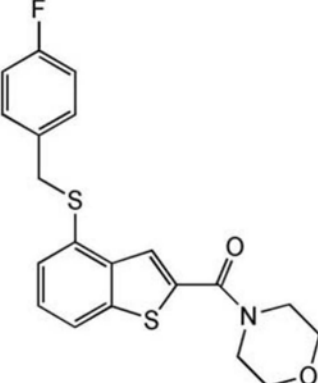
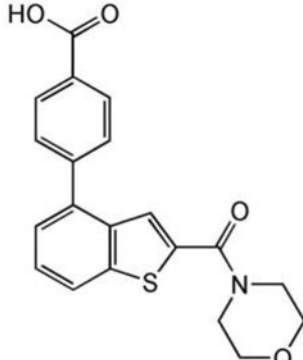
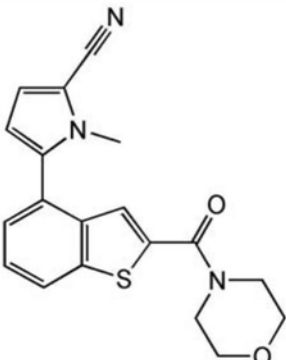
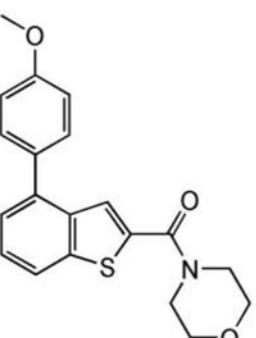
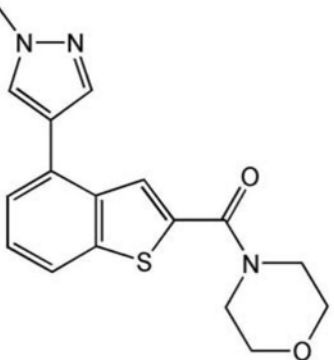
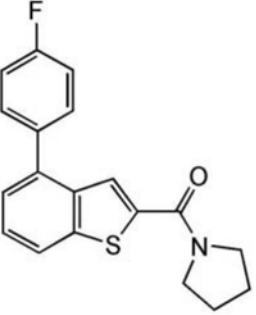
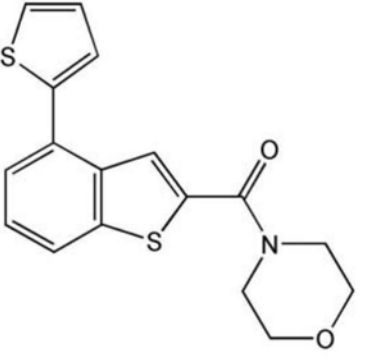
[0594]

24		63	
25		64	
26		65	
27		66	

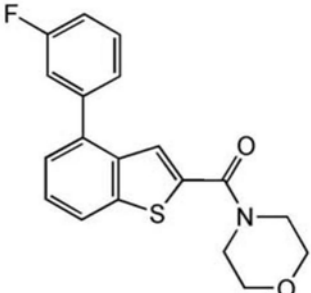
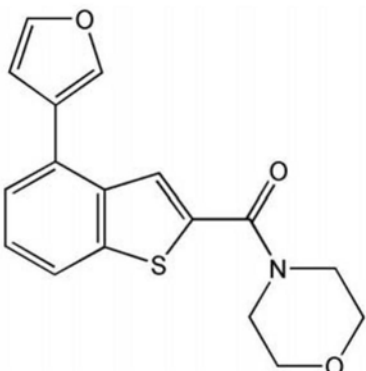
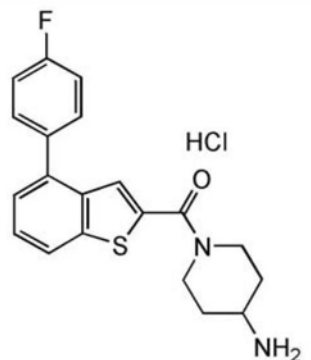
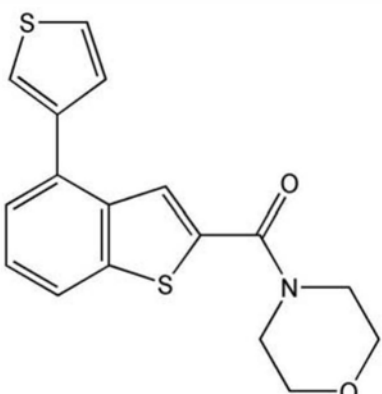
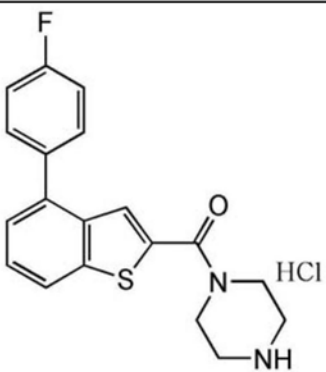
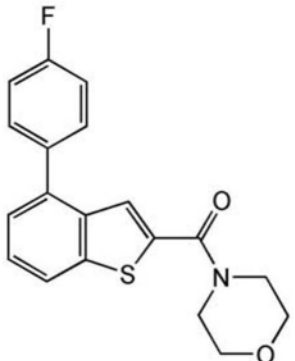
[0595]

28		67	
29		68	
30		69	
31		70	

[0596]

32		71	
33		72	
34		73	
35		74	

[0597]

36		75	
37		76	
38			
39			

[0598] 实验实施例1:RIPK1 (受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1) 抑制活性的评价

[0599] 进行以下实验以评价本发明实施例的化合物的RIPK1 (受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1) 抑制活性。

[0600] 使用在HEK293 (人体胚胎肾293) 细胞裂解物中免疫沉淀的RIPK1酶作为激酶。根据

Cell.12;137 (6):1112-23 (2009) 中描述的方法进行实验。RIPK1蛋白在HEK293细胞系中过表达,向其中加入裂解缓冲液(50mM Tris-Cl[pH 8.0],150mM NaCl,1mM EDTA,1%NP-40,0.4mM苯甲基磺酰基氟化物(PMSF))用于细胞裂解。在13,000rpm下离心10分钟以分离上清液。另外加入RIPK1单克隆抗体(610459,BD Bioscience)和A/G琼脂糖珠(sc-2003,Santa Cruz Biotechnology),然后在4℃旋转器中免疫沉淀12 小时。

[0601] 用裂解缓冲液洗涤免疫复合物两次,然后最后用激酶检测缓冲液(20mM HEPES [pH7.6],2mM DTT,1mM NaF,1mM Na₃VO₄,20mMβ-甘油磷酸盐,20mM PNPP,20mM MgCl₂,20mM MnCl₂,1mM苯甲酰胺和1mM EDTA) 洗涤。将激酶检测缓冲液和化合物加入至RIPK1免疫沉淀物中,随后在24℃恒温水浴中反应15分钟。在加入100μM的ATP和10μCi [³²P] γ-ATP后,于30℃下诱导另外的反应30分钟。将反应混合物用激酶检测缓冲液洗涤一次,向其中加入蛋白质上样缓冲液,然后在100℃下加热3分钟。然后将反应混合物装载在8%SDS-PAGE凝胶上。用FLA-7000(GE healthcare)检测磷酸化RIPK1的放射性图像。使用图像Quant TL程序进行定量。结果示于下表2中。

[0602] 【表2】

实施例	RIPK1 活性 (%) 100 μM
1	52.5 ± 7.8
2	45.0 ± 12.7
3	52.0 ± 2.8
4	3.0 ± 1.4
5	85.1 ± 24.7
6	48.5 ± 23.3
7	87.1 ± 17.7
8	88.5 ± 16.3
9	76.0 ± 33.9

[0603]

[0604]

10	62.5 ± 16.8
11	70.7 ± 28.5
12	60.0
13	83.4 ± 16.1
14	62.0 ± 6.2
15	85.6 ± 26.7
16	88.0 ± 24.7
17	62.5 ± 16.8
18	76.5 ± 12.0
19	81.0 ± 26.9
20	77.0 ± 12.5
21	81.0 ± 17.0
22	43.5 ± 10.6
23	69.0 ± 24.5
24	52.0 ± 17.1
25	43.0
26	81.4 ± 29.3
27	86.0 ± 17.0
28	73.0 ± 38.2
29	82.5 ± 24.7
30	0.4 ± 0.1
31	85.2 ± 3.5
32	6.5 ± 4.9
33	90.0 ± 2.8
34	16.5 ± 7.8
35	3.5 ± 2.1
36	4.0 ± 2.8
37	25.5 ± 14.8
38	62.0 ± 12.0
39	3.7 ± 2.6
40	57.5 ± 12.0
41	84.7 ± 6.4
42	35.5 ± 3.9
43	58.5 ± 17.7

[0605]

44	21.0 ± 17.0
45	86.7 ± 34.6
46	11.0 ± 5.7
47	20.0 ± 14.1
48	25.5 ± 0.7
49	27.0 ± 5.7
50	47.5 ± 2.1
51	2.5 ± 0.7
52	5.5 ± 4.9
53	70.0 ± 4.2
54	54.5 ± 37.5
55	43.0 ± 7.1
56	54.5 ± 37.5
57	20.0 ± 14.1
58	78.5 ± 30.4
59	21.0 ± 7.1
60	22.0 ± 15.6
61	22.5 ± 12.0
62	82.5 ± 5.0
63	1.5 ± 0.7
64	83.6 ± 12.7
65	67.0 ± 0.0
66	11.5 ± 4.9
67	49.5 ± 3.5
68	33.5 ± 12.0
69	22.5 ± 16.3
70	65.0 ± 32.5
71	87.0 ± 4.2
72	7.0 ± 8.5
73	22.0 ± 19.8
74	4.0 ± 0.0
75	3.5 ± 3.5
76	1.5 ± 0.7

[0606] 如表2所示,本发明实施例的化合物经证实具有RIPK1抑制活性。具体地,本发明实施例2、4、6、22、25、30、32、34、35、36、37、39、42、44、46、47、48、49、50、51、52、55、57、59、60,

61、63、66、67、68、69、72、73、74、75和76的化合物经证实抑制RIPK1至少50%。更具体地,实施例4、30、32、34、35、36、39、46、47、51、52、57、63、66、72、74、75和76的那些化合物抑制RIPK1 80%或更多,表明该化合物具有非常优异的抑制活性。

[0607] 本发明式1所示化合物在抑制引起视网膜疾病的RIPK1 (受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1) 方面是优异的。因此,包含上述化合物作为活性成分的药物组合物可有利地作用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0608] 实验实施例2:在氧-葡萄糖剥夺 (OGD) 条件下评价视网膜神经保护作用

[0609] 进行以下实验以评价本发明实施例的化合物在氧-葡萄糖剥夺条件下对视网膜神经的保护作用。

[0610] 将视网膜神经节细胞系RGC-5 (大鼠神经节细胞) 在补充有10%FBS (胎牛血清) 和1%青霉素/链霉素的DMEM (Dulbecco's改良的Eagle's培养基) 中培养。将细胞以 8×10^3 个细胞/孔的密度分布在96孔板中,随后在37℃下的CO₂培养箱中培养12小时。用PBS洗涤细胞一次,并用不含葡萄糖的DMEM替换培养基。单用DMSO (0.1%) (对照) 或表3所示的实施例的化合物 (20 μM) 处理细胞,然后在厌氧保温箱 (10% H₂, 5% CO₂, 85% N₂, 37℃, 室 (ThermoForma, USA)) 培养15小时以诱导细胞死亡。

[0611] 通过LDH (乳酸脱氢酶, Roche) 分析来测量细胞死亡的水平。LDH分析是测定从损伤细胞释放到培养基中的LDH的活性的方法。NAD⁺通过LDH 被还原为NADH和H⁺, 并且四唑鎓盐INT环的键被心肌黄酶裂解以形成甲臜。使用Victor 3 (PerkinElmer) 在490nm处测量甲臜的吸光度。该吸光度反映死细胞的量。

[0612] 在氧-葡萄糖剥夺条件下的对照LDH的水平被视为100%, 在同一时间在正常培养基 (10%FBS, DMEM) 中培养的细胞组中的LDH水平被视为 0%。基于此,将在氧-葡萄糖剥夺条件下用本发明化合物处理的细胞组的 LDH水平转化为细胞死亡的相对比例。将本发明实施例的化合物在孔中处理,每种化合物放在三个孔中,然后每个实验进行三次。平均值示于表3中。

[0613] 【表3】

[0614]

实施例	视网膜神经细胞死亡 (%)
1	37.4 ± 1.3
2	47.4 ± 10.7
3	40.1 ± 18.6
4	57.8 ± 8.9
5	62.1 ± 3.7
6	30.7 ± 1.06
7	90.0 ± 3.3
8	52.3 ± 11.1
9	64.6 ± 9.5
10	49.0 ± 7.0
11	41.1 ± 3.1
12	35.7 ± 0.1
13	69.6 ± 2.0
14	82.1 ± 11.2
15	42.7 ± 2.0
16	19.3 ± 1.4
17	38.5 ± 5.5
18	37.0 ± 1.7
19	70.9 ± 9.7
20	43.6 ± 8.5
21	64.7 ± 7.1
22	78.6 ± 13.8
23	45.6 ± 3.6
24	76.4 ± 13.4
25	37.0 ± 1.2
26	48.6 ± 6.5
27	53.7 ± 9.1

[0615]

28	60.0 ± 8.2
29	51.4 ± 10.9
30	51.0 ± 5.9
31	81.2 ± 8.3
32	64.6 ± 7.4
33	51.5 ± 7.0
34	55.4 ± 18.1
35	90.0 ± 3.3
36	58.0 ± 3.8
37	87.0 ± 13.2
38	59.9 ± 0.2
39	46.2 ± 0.8
40	68.2 ± 11.2
41	58.3 ± 6.5
42	57.2 ± 11.2
43	62.3 ± 1.7
44	81.1 ± 6.5
45	89.4 ± 14.0
46	55.4 ± 12.8
47	59.1 ± 1.6
48	47.7 ± 13.2
49	43.8 ± 13.7
50	57.2 ± 8.1
51	44.7 ± 6.3
52	52.8 ± 4.4
53	59.9 ± 9.7
54	74.3 ± 5.1
55	47.2 ± 12.4
56	81.0 ± 16.1
57	89.1 ± 16.9
58	89.4 ± 6.4
59	59.5 ± 14.7
60	89.8 ± 10.7
61	53.5 ± 14.5

[0616]

62	59.3 ± 16.3
63	48.3 ± 13.7
64	63.0 ± 17.8
65	79.6 ± 5.5
66	45.2 ± 10.5
67	59.3 ± 14.9
68	58.3 ± 11.9
69	69.4 ± 10.9
70	48.7 ± 10.3
71	89.1 ± 14.9
72	58.5 ± 16.1
73	62.3 ± 10.1
74	51.4 ± 10.3
75	41.7 ± 7.0
76	43.6 ± 6.6
对比实施例 1	89.5 ± 10.5
对比实施例 1	73.5 ± 10.3

[0617] 如表3所示,本发明实施例的化合物在20 μ M的浓度在氧葡萄糖剥夺条件下显示出比对比实施例1和2的化合物更好的视网膜神经保护作用。具体地,实施例1、2、3和76的化合物经证实导致视网膜神经细胞的低死亡率,为低于50%。也就是说,那些化合物诱导的细胞死亡比对比实施例1 (89.5%) 和2 (73.5%) 的化合物少。因此,证实本发明的化合物具有优异的视网膜神经细胞保护作用。

[0618] 因此,证实本发明的式1所示化合物在氧-葡萄糖剥夺条件下具有优异的视网膜神经细胞保护作用,使得包含上述化合物作为活性成分的药物组合物可以有效地用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0619] 实验实施例3:在坏死诱导(TCZ; TNF α +环己酰亚胺+zVAD) 条件下评价视网膜神经元保护作用

[0620] 进行以下实验以评价本发明化合物在坏死诱导条件下的视网膜神经元保护作用。

[0621] 将视网膜神经节细胞系RGC-5 (大鼠神经节细胞-5) 在补充有10%FBS (胎牛血清) 和1%青霉素/链霉素的DMEM (Dulbecco's改良的Eagle's培养基) 中培养。将细胞以 8×10^3 个细胞/孔的密度分布在96孔板中,随后在 37 $^{\circ}$ C下的CO₂培养箱中培养12小时。单独用DMSO (0.1%) (对照) 或用本发明化合物 (20 μ M) 处理补充有TNF α (10ng/ml)、环己酰亚胺 (10 μ g/ml) 和zVAD (10 μ M) (TCZ) 的培养基,然后在37 $^{\circ}$ C的CO₂培养箱中另外培养15小时以诱导细胞死亡。

[0622] 通过LDH (乳酸脱氢酶, Roche) 分析来测定细胞死亡的水平。在TCZ 条件下的对照LDH的水平被视为100%,在正常培养基 (10%FBS, DMEM) 中同时培养的细胞组中的LDH水平用于测量细胞死亡的相对速率。将本发明实施例的化合物放在孔中处理,每种化合物放在

三个孔中,然后每个实验进行三次。平均值示于表4中。

[0623] 【表4】

实施例	视网膜神经细胞死亡率 (%)
1	79.3 ± 3.2
2	-
3	79.6 ± 3.2
4	-
5	57.6 ± 19.2
6	36.9 ± 8.4
7	63.2 ± 3.9
8	-
9	-
10	-
11	26.7 ± 1.0
12	50.5 ± 7.4
13	71.2 ± 7.0
14	81.1 ± 15.2
15	72.6 ± 6.8
16	59.4 ± 11.3
17	47.3 ± 10.7
18	74.6 ± 8.2

[0624]

[0625]

19	71.6 ± 9.1
20	-
21	89.9 ± 19.4
22	69.5 ± 7.4
23	69.2 ± 4.2
24	66.6 ± 9.9
25	64.8 ± 11.2
26	75.9 ± 15.1
27	86.1 ± 1.3
28	84.3 ± 1.7
29	78.4 ± 6.5
30	-
31	-
32	-
33	-
34	-
35	89.2 ± 8.2
36	-
37	-
38	72.4 ± 7.5
39	74.9 ± 9.1
40	-
41	-
42	-
43	-
44	-
45	-
46	-
47	89.1 ± 1.2
48	-
49	-
50	-
51	-
52	80.8 ± 2.8

[0626]

53	-
54	-
55	-
56	-
57	-
58	-
59	-
60	-
61	-
62	-
63	-
64	-
65	77.8 ± 9.6
66	-
67	-
68	-
69	-
70	-
71	-
72	-
73	-
74	-
75	-
76	-

[0627] 在表4中,-表示未进行实验。

[0628] 如表4所示,本发明实施例的化合物在坏死诱导(TCZ;TNF α +环己酰亚胺+zVAD)条件下在20 μ M的浓度表现出对视网膜神经细胞的保护作用。具体地,实施例6、11和17的化合物表现为低于50%的视网膜神经细胞的低死亡率,表明它们具有优异的视网膜神经元保护作用。

[0629] 因此,证实本发明式1所示化合物在坏死诱导条件下具有优异的视网膜神经细胞保护作用,因此包含上述化合物作为活性成分的药物组合物可有效地用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0630] 实验实施例4:RIPK1(受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1)的IC₅₀的评价

[0631] 使用在HEK293(人类胚胎肾293)细胞裂解物中免疫沉淀的RIPK1酶作为激酶。根据Cell.12;137(6):1112-23(2009)中描述的方法进行实验。

[0632] RIPK1蛋白在HEK293细胞系中过表达,向其中加入裂解缓冲液(50mM Tris-Cl[pH 8.0],150mM NaCl,1mM EDTA,1%NP-40,0.4mM苯甲基磺酰基氟化物(PMSF))用于细胞裂解。

在13,000rpm下离心10分钟以分离上清液。另外向其中加入RIPK1单克隆抗体(610459, BD Bioscience)和A/G 琼脂糖珠(sc-2003, Santa Cruz Biotechnology), 然后在4℃旋转器中免疫沉淀12小时。

[0633] 将本发明实施例的化合物在10μM~0.05μM (10、5、1、0.5、0.1、0.05μM) 的不同浓度稀释, 并与免疫沉淀的RIPK1酶混合, 随后在24℃恒温水浴中反应15分钟。在加入100μM的ATP和10μCi [³²P] γ-ATP后, 在30℃下诱导另外的反应30分钟。将反应混合物用缓冲液洗涤一次, 向其中加入蛋白质上样缓冲液, 然后在100℃加热3分钟。然后将反应混合物装载在8% SDS-PAGE凝胶上。用FLA-7000 (GE healthcare) 检测磷酸化RIPK1的放射性图像。使用图像Quant TL程序进行定量。基于该结果, 通过使用 sigmaplot 10.0程序计算化合物的IC₅₀。结果示于表5中。

[0634] 【表5】

实施例	IC ₅₀ (nM)
1	-
2	-
3	-
4	1,125
5	-
6	-
7	-
8	-
9	-

[0636]

10	-
11	-
12	-
13	-
14	-
15	-
16	-
17	-
18	-
19	-
20	-
21	-
22	-
23	-
24	-
25	-
26	-
27	-
28	-
29	-
30	102.5
31	-
32	-
33	-
34	-
35	360.2
36	17.7
37	-
38	-
39	193.1
40	-
41	-
42	-
43	-

[0637]

44	-
45	-
46	-
47	-
48	-
49	-
50	-
51	216.9
52	8,174.4
53	-
54	-
55	-
56	-
57	-
58	-
59	-
60	-
61	-
62	-
63	230.1
64	-
65	-
66	-
67	-
68	-
69	-
70	-
71	-
72	-
73	-
74	65.6
75	73.4
76	61.2
对比实施例 1	95.5

[0638] 在表5中,-表示未进行实验。

[0639] 如表5所示,证实本发明实施例的化合物对RIPK1(受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-

蛋白激酶1) 具有低IC₅₀浓度。具体地, 实施例36、74、75和76 的化合物被证实在低于对比实施例1的化合物的浓度下50%抑制RIPK1(受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1)。

[0640] 因此, 证实本发明的式1所示化合物即使在低浓度下也具有抑制引起视网膜疾病的RIPK1(受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1) 的优异活性, 因此包含上述化合物作为活性成分的药物组合物可有效地用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0641] 实验实施例5: 评价滴注后的视网膜细胞保护效果

[0642] 进行以下实验以评价本发明式1所示化合物的视网膜细胞保护效果。

[0643] 首先, 制备具有如下表6所示的实施例39的滴眼剂, 和滴眼剂对比实施例1和2的滴眼剂类型的组合物(%)。

[0644] 【表6】

[0645]

化合物	实施例 39				对比实施例 1	对比实施例 2		
代码号	F001	F002	F003	F004	F000	F000	F001	F002
还氧二元醇	-	0.5	-	0.75	-	-	-	0.75
Kolliphor TPGS	4	-	-	-	-	-	-	-
Cremophor EL	-	2	4	3	-	-	4	3
Labrafil M1944CS	-	2	-	3	-	-	-	3
氯化钠	0.734		0.685	0.41	-	-	0.685	0.41
柠檬酸水合物	0.013		0.0128		-	-	0.0128	
柠檬酸钠水合物	0.45		0.45		-	-	0.45	
PEG400 (聚乙二醇 400)	0.053		-		30	15	-	
丙二醇	-		0.053		-	-	0.053	
聚维酮 K90	1.14		1.5		-	-	1.5	
HCl	适量		适量		-	-	适量	
NaOH	适量		适量		-	-	适量	

[0646]

DMSO	-		-		10	-	-	
甘油	-		-		-	12.5	-	
EDTA	-		-		-	0.05	-	
硼酸	-		-		-	0.164	-	
硼砂	-		-		-	0.1176	-	
含量 (μg/ml)	335.3	480.1	313.2	749.6	1000	1000	334.3	760.6

[0647] 在表6中,-表示未添加。

[0648] 在对8周龄干性黄斑变性大鼠模型施用碘酸钠(SI)3天前,每天两次滴注本发明的化合物(50 μ l/每滴滴眼剂滴注)和给药一次SI(腹膜内,50mg /kg)。此外,将化合物每天两次滴注7天。7天后,提取眼球,然后通过H & E染色以研究视网膜细胞保护作用(n=3,6只眼)。图1是说明干性黄斑变性大鼠模型的构建和本发明化合物的滴眼剂滴注的示意图。

[0649] 从通过与图1所述相同的方式构建的干性黄斑变性大鼠模型中提取眼球,随后组织染色。结果显示,在使用实施例39的化合物的滴眼剂滴注的那些眼球中没有观察到视网膜变性,在对比实施例1和2中的那些眼球中也没有观察到视网膜变性。结果显示在图2中。

[0650] 为测量视网膜色素上皮细胞的存活率(%),将从实验大鼠提取的眼球在4%戊二醛溶液中固定4小时,并包埋在石蜡中。制备5 μ m厚度的组织切片,然后进行H&E(苏木精和曙红)染色。在100x光学显微镜(Leica)下对RPE(视网膜色素上皮)层内的2-3个不同区域进行显微照相,并计算染色细胞的数目。正常大鼠组中的RPE细胞数被视为100%,基于此计算存活率。结果示于图3中。

[0651] 如图3所示,本发明实施例39的化合物(F001和F002)显示出比对比实施例1和2的化合物更好的视网膜色素上皮细胞保护效果。

[0652] 因此,证实本发明式1所示化合物不引起视网膜变性,但具有优异的视网膜色素上皮细胞保护作用,因此包含上述化合物作为活性成分的药物组合物可有效地用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0653] 实验实施例6:评价滴注1后对视网膜层厚度减少的保护作用

[0654] 进行以下实验以评价本发明化合物的视网膜层厚度保护作用。

[0655] 为测量ONL(外核层)细胞的数量(%),将从实验例5中使用的大鼠中提取的眼球的组织切片用H&E溶液染色。通过用光学显微镜拍摄来计算外核层中的染色细胞数。选择10个不同的区域来计数每个视网膜的细胞数。正常组的细胞数被视为100%。结果示于图4(A)中。

[0656] 如图4(A)所示,本发明实施例39的化合物(F001和F002)表现出比对比实施例1和2的化合物更好的ONL细胞保护作用。

[0657] 为测量ONL(外核层)的厚度(μ m),将从实验例5中使用的大鼠中提取的眼球的组织切片用H&E溶液染色。通过光学显微镜拍摄照片,并通过使用“图像J”程序测量ONL的厚度。对每个视网膜分析10个不同的区域。正常组的ONL的厚度(μ m)被认为是100%。结果示于图4(B)。

[0658] 如图4(B)所示,本发明实施例39的化合物(F001和F002)表现出比对比实施例1和2的化合物更好的ONL厚度保护作用。

[0659] 因此,证实了本发明的式1所示化合物不仅具有外核层细胞保护作用,而且具有外核层厚度保护作用,因此包含其作为活性成分的药物组合物可有效地用于治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0660] 实验实施例7:通过MRI(磁共振成像)评价视网膜脱离抑制作用

[0661] 进行以下实验以评价本发明化合物的视网膜脱离抑制作用。

[0662] 首先,将1ml的60mg/ml碘酸钠(SI)静脉内注射到棕色兔子(金吉拉,雄性,3kg)中以诱导视网膜色素上皮和感光细胞的变性,由此构建干性黄斑变性兔模型。在SI施用一周

后观察到视网膜变性 (Eye 2005.19, 464-468), 图5是说明化合物滴眼剂滴注的示意图。

[0663] 用本发明的化合物滴注干性黄斑变性兔模型7天(100 μ l, 一天两次)。在第7天, 通过MRI拍摄小动物的眼球。结果是, 如图6所示, 在未处理组中观察到视网膜脱离, 但是使用实施例39的化合物(F001和F002)处理的组显示正常的视网膜结构。

[0664] 因此, 证实了本发明式1所示化合物具有优异的视网膜脱离抑制作用, 因此包含其作为活性成分的药物组合物可有效地用作用于治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0665] 实验实施例8: 通过组织染色(H&E染色)评价对视网膜变性的抑制作用

[0666] 进行以下实验以评价本发明化合物的视网膜变性抑制作用。

[0667] 将从实验实施例7的干性黄斑变性兔模型获得的眼球固定在4%多聚甲醛中。除去角膜和晶状体, 然后用乙醇脱水, 然后制备石蜡块。通过使用切片机切割组织块以制备组织载玻片。将组织载玻片用苏木精-伊红(H&E染色)染色, 然后在光学显微镜下观察。结果示于图7中。

[0668] 如图7所示, 视网膜结构在未处理组中变化和退化。然而, 在用实施例39的化合物(F001和F002)处理的组中, 视网膜结构保持正常。

[0669] 因此, 证实了本发明式1所示化合物具有优异的视网膜变性抑制作用, 因此包含其作为活性成分的药物组合物可以有效地用作用于治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0670] 实验实施例9: 评价滴注2后视网膜层厚度减少的保护作用

[0671] 进行以下实验以评价本发明化合物的视网膜层厚度保护作用。

[0672] 从实验实施例7中使用的干性黄斑变性兔模型中提取眼球, 并测量ONL的厚度。结果为本发明实施例39的化合物显示70-80%的视网膜层厚度保护作用, 结果示于图8中。

[0673] 因此, 证实了本发明式1所示化合物具有优异的视网膜层厚度保护作用, 因此包含其作为活性成分的药物组合物可有效地用作用于治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0674] 实验实施例10: 通过ERG(视网膜电图)1评价药物功效

[0675] 进行以下实验以通过ERG(视网膜电图)评价本发明的化合物的药物功效。

[0676] 将正常兔麻醉, 使其在暗室中适应20分钟。通过ERG设备测量视网膜电位差。视网膜电图是用两个光强度观察感光细胞的反应的方法。具体地, 测量从100至10000mcd的A和B波, 并且在3000mcd测量视网膜电位差。图9示出了该示意图。通过观察感光细胞评价药物功效, 其中选择对波A有更强反应的那些。

[0677] 使用视网膜变性兔模型进行用于干性黄斑变性的候选物质的评价。使用对比实施例2和3的化合物作为比较化合物。将本发明实施例39和对比实施例2的化合物配制为如表2所示的滴眼剂, 每天滴注两次(100 μ L/滴眼剂滴注)。对比实施例3的化合物每天口服给药一次(10mg/兔, 溶解于盐水中)。一周后, 进行ERG, 结果示于表7、图10和图11中。

[0678] 【表7】

[0679]

实施例	驻波比	药物功效(%)
正常	1.00	100
Veh.	0.52	0
实施例39-F003	0.82	62
实施例39-F004	0.91	81

对比实施例2-F001	0.91	81
对比实施例2-F002	0.83	64
对比实施例3-MH	0.74	46
对比实施例3-HC	0.67	31

[0680] 在表7中,

[0681] MH表示用于口服给药的一水合物,因为它不溶于水而;以及

[0682] HC表示以注射剂/口服制剂使用的多西环素,因为它能良好地溶解在水中。

[0683] 如表7和图10所示,当用SI (碘酸钠) 诱导的视网膜变性模型进行ERG 时,A波在视网膜变性模型中显著降低。与正常值相比,它在300mcd下降低至50%。具体地,实施例39-F004的化合物的药物功效(81%)显著高于口服施用的比较实施例3-HC的化合物(多西环素,31%),这表明实施例 39的化合物具有更好的视网膜保护作用。

[0684] 如图11所示,与正常(100%)相比,实施例39-F003和实施例39-F004 的化合物被证实分别显示出81.9%和91.2%的响应。同时,证实对比实施例 2-F001、对比实施例2-F002、对比实施例3-MH和对比实施例3-HC的化合物分别相对于正常(100%)具有90.9%、82.9%、74.1%和66.9%的响应。更确切地,相对于对比实施例3-MH(74.1%)和对比实施例3-HC(66.9%),实施例39-F003(81.9%)和实施例39-F004(91.2%)的化合物显示了显著更高的响应强度。

[0685] 因此,证实了本发明式1所示化合物具有优异的细胞保护作用,因此包含其作为活性成分的药物组合物可有效地用作用于治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0686] 实验实施例11:通过眼底检查评价药物功效

[0687] 为了评价本发明化合物的药物功效,使用视网膜眼底照片进行以下实验。

[0688] 首先,为了构建干性黄斑变性猪模型,将10mg/kg的碘乙酸(IAA) 溶解在PBS(磷酸盐缓冲盐水)中,并静脉内注射到小猪(Yutacan Micropig)。IAA给药后一周,通过视网膜眼底照相和荧光(实验眼研究,2012,97, 137-147)来确认视网膜变性,图12中示出了化合物的滴眼剂滴注的示意图。

[0689] 如图12所示,在IAA施用前一天进行本发明化合物的滴眼剂滴注。对猪诱导视网膜变性7天后,拍摄视网膜基底照片,结果示于图13。

[0690] 如图13所示,在未处理组(Veh)中,视网膜色素上皮退化,从而观察到脉络膜血管和亮区。在使用对比实施例的化合物(2-F001(滴眼剂滴注)和3-HC(口服给药))处理的组中,观察到损伤区域(*)。然而,在用本发明实施例39的化合物(39-F004,滴眼剂滴注)处理的组中,观察到正常的视网膜。

[0691] 因此,证实了本发明式1所示化合物具有优异的视网膜脱离抑制作用,因此包含其作为活性成分的药物组合物可有效地用作用于治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0692] 实验实施例12:通过ERG(视网膜电图)2评价药物功效

[0693] 进行以下实验以通过ERG(视网膜电图)评价本发明的化合物的药物功效。

[0694] 通过使用实验实施例10中所述的相同方式进行实验,除了使用干性黄斑变性猪模型代替干性黄斑变性兔模型。结果示于表8、图14和图15中。

[0695] 【表8】

[0696]

实施例	驻波比	药物功效 (100%)
正常	1.00	100
Veh.	0.25	0
实施例39-F004	0.53	37
对比实施例2-F001	0.32	10
对比实施例3-HC	0.38	18

[0697] 在表8中,对比实施例3-HC的化合物的组成为盐水(0.9%)。

[0698] 如表8、图14和图15所示,在正常组中观察到A波响应,但在用对比实施例的化合物(2-F001和3-HC)处理的组中,A波响应降低。同时,在实施例39-F004处理组中保留了所有A波。这意味着实施例39的化合物(F004)相对于对比实施例的化合物(2-F001和3-HC)具有更好的视网膜保护作用。

[0699] 因此,证实了本发明式1所示化合物具有优异的细胞保护作用,因此包含其作为活性成分的药物组合物可有效地用于治疗视网膜疾病的药物组合物。

[0700] 制备实施例1:滴眼剂的制备

	式1所示衍生物	0.1 g
	氨基乙磺酸	0.2 g
	苯扎氯铵	0.005 g
[0701]	泰洛沙泊	0.02 g
	聚维酮(K30)	2.0 g
	醋酸钠	0.02 g
	浓缩甘油	2.2 g
	氢氧化钠	适量
	净化水	适量
[0702]	总计	100ml

[0703] 通过使用制备滴眼剂的常规方法混合所有上述组分制备滴眼剂。

[0704] 制备实施例2:保健食品的制备

	式 1 所示衍生物	500 ng
	维生素复合物	适量
	维生素 A 乙酸酯	70mg
	维生素 E	1.0 mg
	维生素 B1	0.13 mg
	维生素 B2	0.15 mg
	维生素 B6	0.5 mg
	维生素 B12	0.2 mg
	维生素 C	10 mg
	生物素	10 mg
[0705]	烟酰胺	1.7 mg
	叶酸	50 mg
	泛酸钙	0.5 mg
	矿物质	适量
	硫酸亚铁	1.75 mg
	氧化锌	0.82 mg
	碳酸镁	25.3 mg
	磷酸二氢钾	15 mg
	磷酸氢二钾	55 mg
	柠檬酸钾	90 mg
	碳酸钙	100 mg
	氯化镁	24.8 mg

[0706] 根据保健食品的优选组成比率,混合维生素和矿物质。但是组成比率可以调节。根据制备保健食品的常规方法将组分混合,然后根据常规方法制备保健食品组合物。

[0707] 制备实施例3:保健饮料的制备

[0708]	式 1 所示衍生物	500 ng
	柠檬酸	1000mg
	寡糖	100g
[0709]	青梅(梅) 提取物	2 g
	牛磺酸	1 g
	净化水	高至 900ml

[0710] 根据制备保健饮料的常规方法混合上述成分。将混合物在85℃下搅拌加热1小时,然后过滤。将滤液装入2升灭菌的容器中,将其密封并再次灭菌,储存在冰箱中直至使用它们制备用于保健饮料的组合物。

[0711] 根据优选的混合比例,混合合适的成分制备喜好的饮料,但可以根据区域和国家

偏好等调整成分比例。

[0712] 工业实用性

[0713] 本发明的新型茛苳生物,其光学异构体或其药学上可接受的盐具有优异的受体相互作用丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1 (RIPK1) 的抑制功效。因此,含有其作为活性成分的组合可有效地用作用于预防或治疗视网膜疾病的药物组合物,例如视网膜色素变性 (RP)、莱伯氏先天性黑蒙 (LCA)、斯特格病变、Usher综合症、无脉络膜症、视锥视杆营养不良、纤毛病、线粒体病症、进行性视网膜萎缩、视网膜退行性疾病、年龄相关性黄斑变性 (AMD)、湿性AMD、干性AMD、地理性萎缩、遗传性或获得性黄斑变性、视网膜感光器疾病、视网膜色素上皮疾病、糖尿病性视网膜病变、囊性黄斑水肿、葡萄膜炎、视网膜脱离、创伤性视网膜损伤、医源性视网膜损伤、黄斑裂孔、黄斑毛细血管扩张、神经节细胞病、视神经疾病、青光眼、视神经病变、缺血性视网膜疾病、早产儿视网膜病、视网膜血管闭塞、遗传性大动脉瘤、视网膜血管疾病、眼血管疾病、青光眼性视网膜神经变性和缺血性视神经病变等。

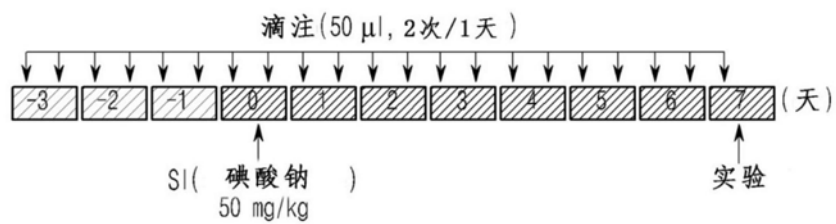


图1

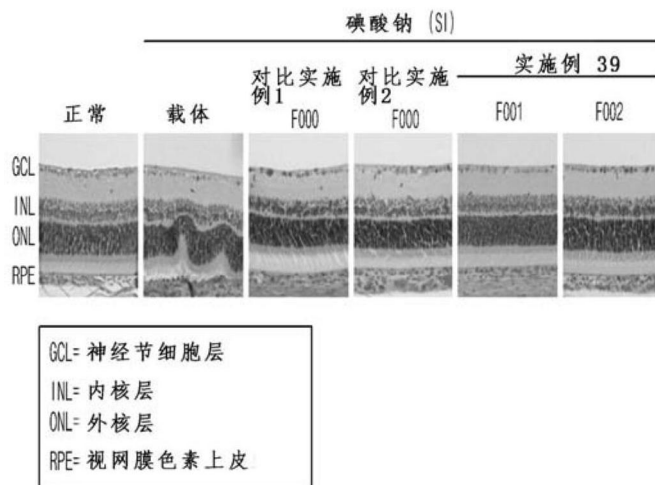


图2

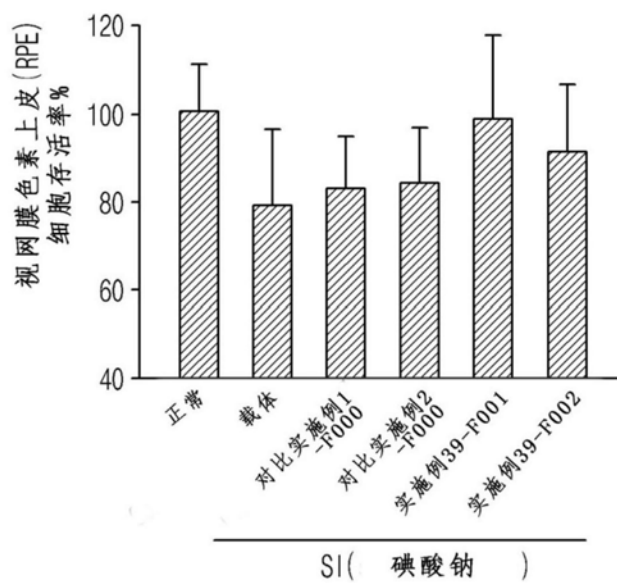


图3

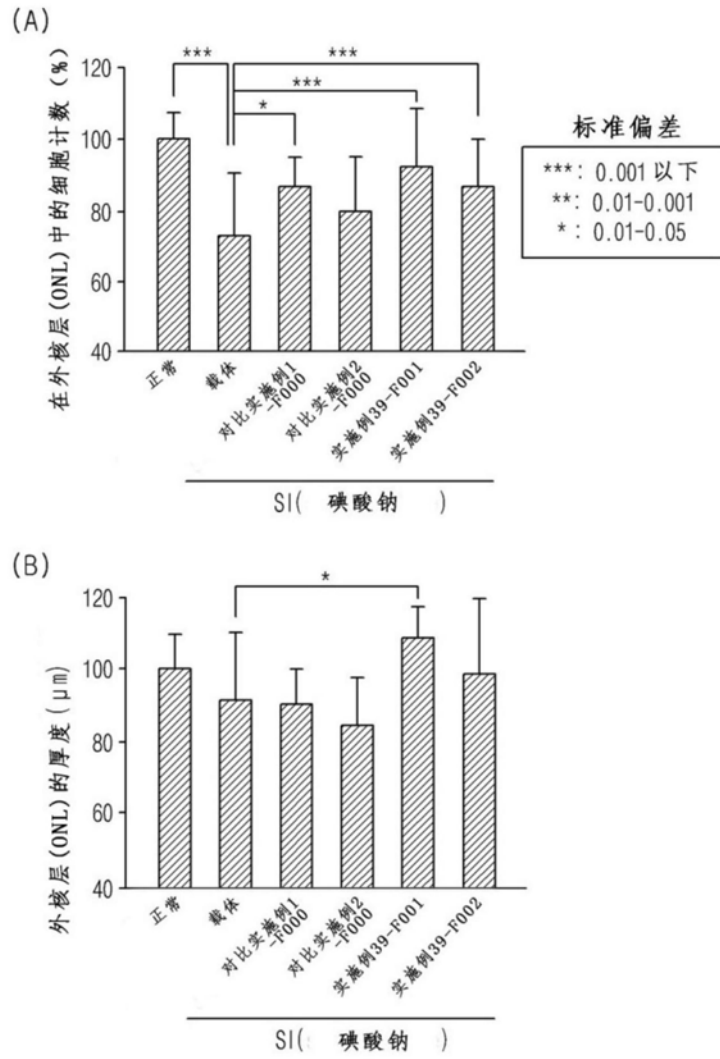


图4

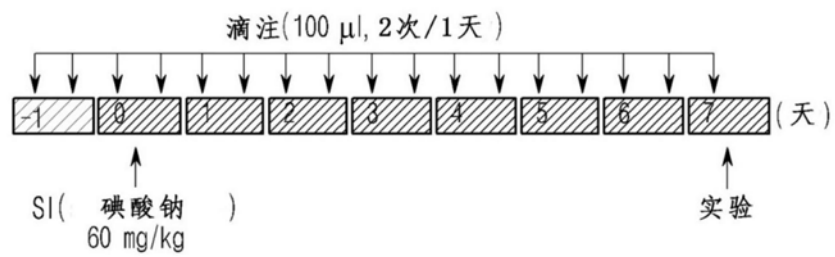


图5

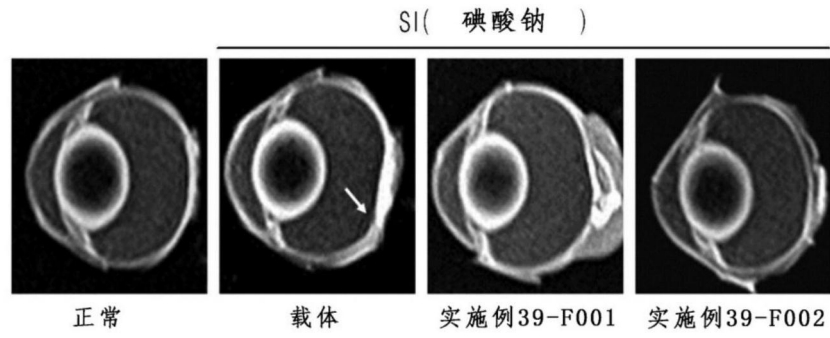


图6

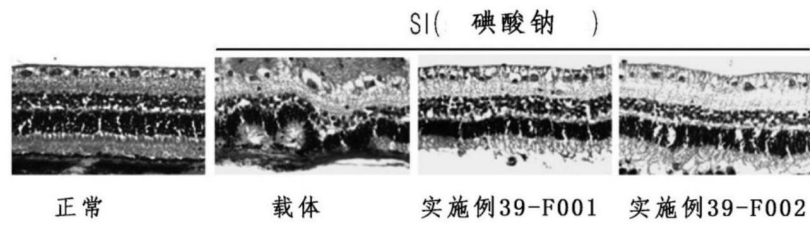


图7

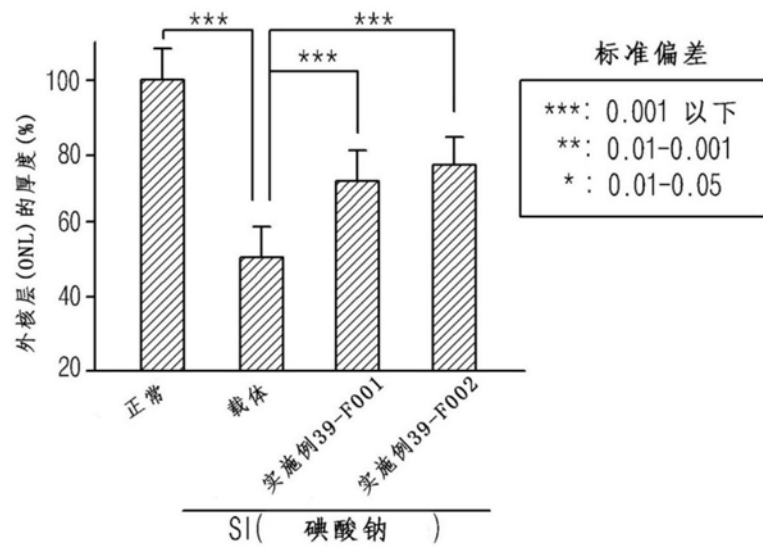


图8

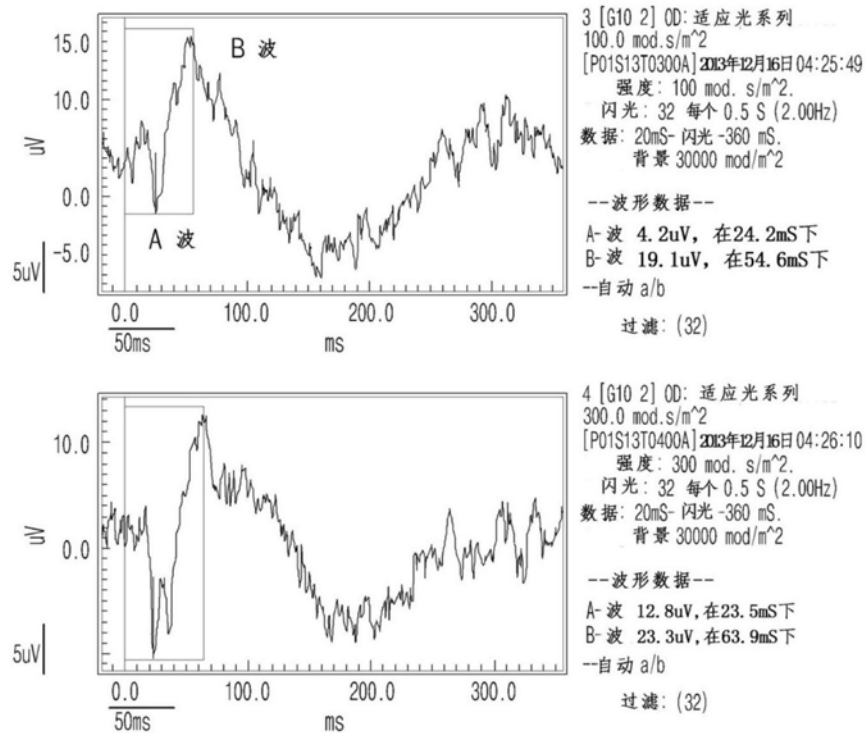


图9

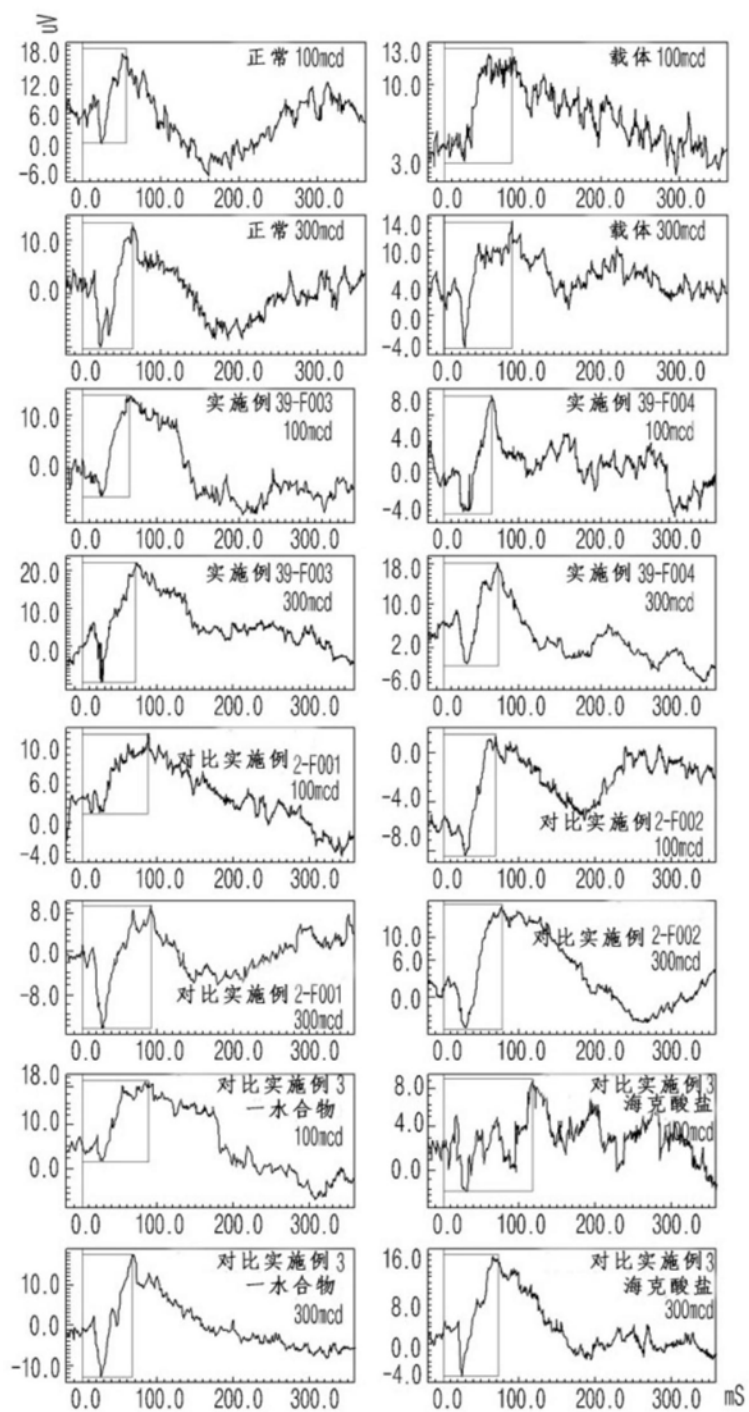


图10

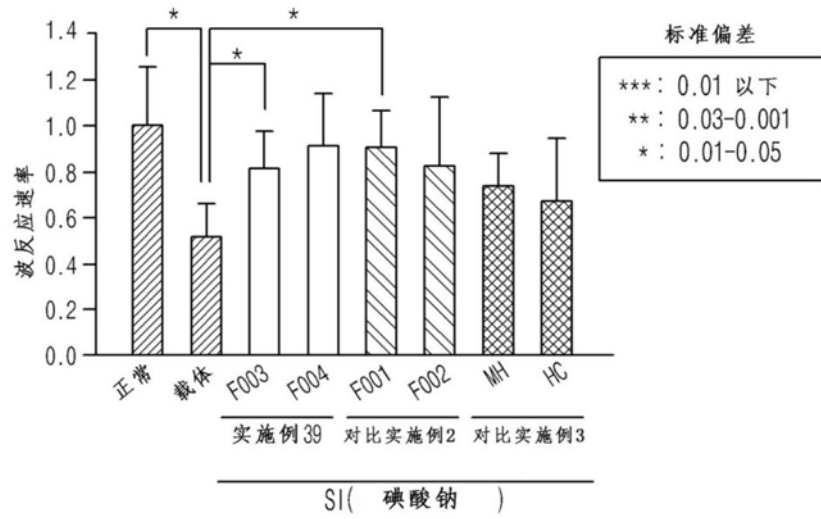


图11

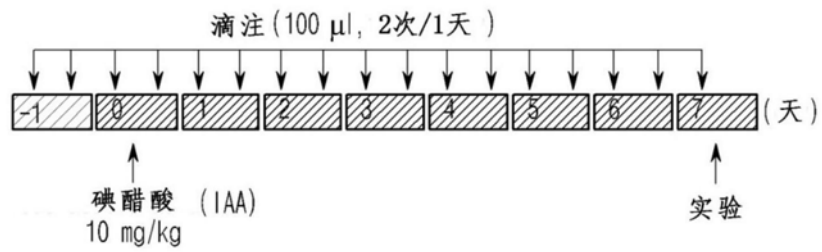


图12

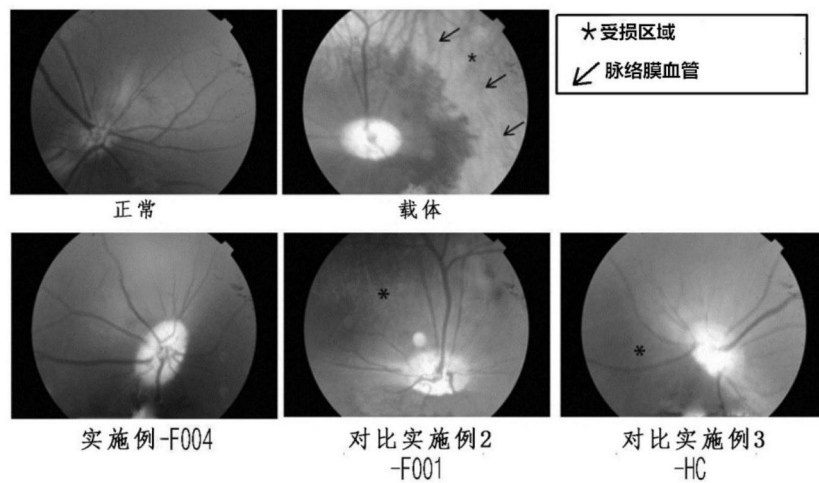


图13

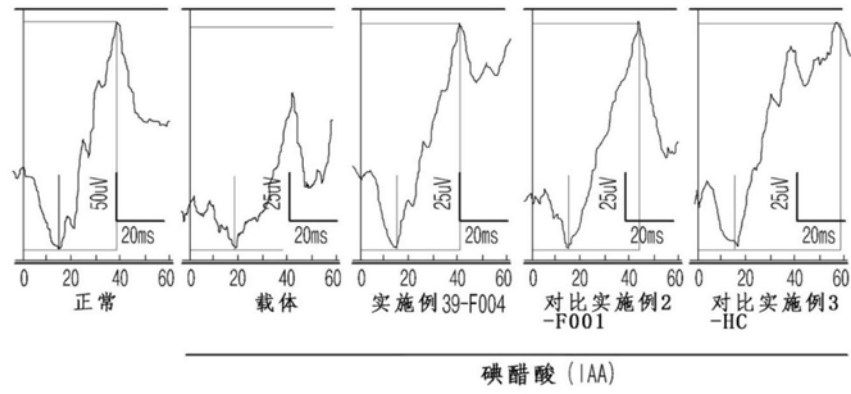


图14

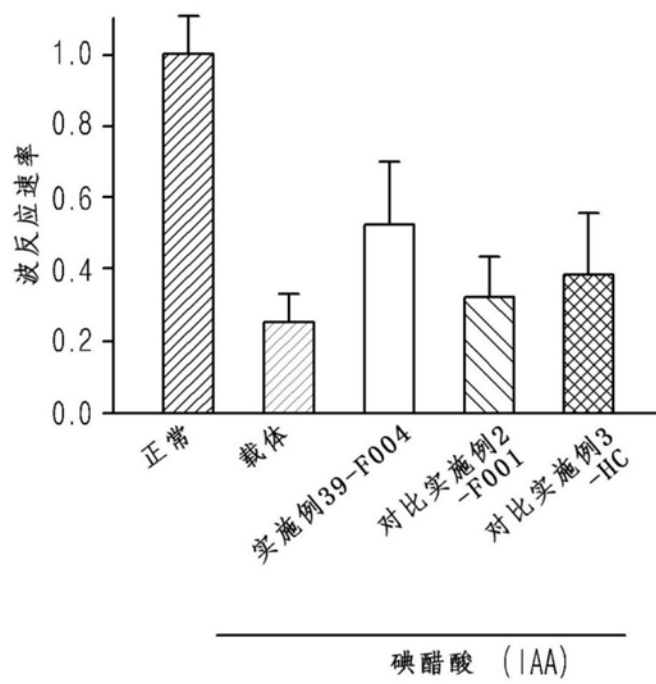


图15