



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104606194 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 13

(21) 申请号 201410768897. 2

A61P 27/06(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 07. 06

C07D 401/12(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 215/44(2006. 01)

60/819, 509 2006. 07. 07 US

60/886, 825 2007. 01. 26 US

(62) 分案原申请数据

200780033048. 0 2007. 07. 06

(71) 申请人 S·P·戈瓦克

地址 美国加利福尼亚州

申请人 A·K·施奥 S·A·诺布勒

D·J·托马斯

(72) 发明人 S·P·戈瓦克 A·K·施奥

S·A·诺布勒 D·J·托马斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 刘鸿林 张晓威

(51) Int. Cl.

A61K 31/4709(2006. 01)

A61K 31/4706(2006. 01)

A61P 27/02(2006. 01)

权利要求书6页 说明书75页

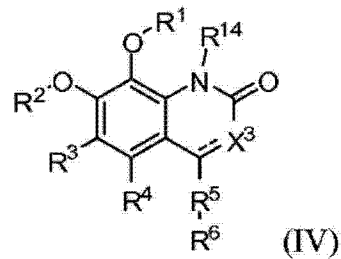
(54) 发明名称

PDE4 的双环杂芳基抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及 PDE4 的双环杂芳基抑制剂化合物,其可以用作用于治疗或预防炎性疾病和涉及升高的细胞因子水平和促炎介质水平的其他疾病,还涉及包含所述化合物的组合物和它们作为药物用于治疗疾病的应用。

1. 抑制 PDE4 的方法,所述方法包括将 PDE4 与结构式 IV 的化合物或其盐、酯或前药接触,



其中:

X^3 是 $(CR^{18}R^{19})$;

R^1 和 R^2 独立地选自 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基、氢和羟烷基,其中任何一个均可以被任选地取代;

s 是 1-8;

G^1 选自烷氧基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、醚、氨基酸以及不存在;

G^2 选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;

G^3 选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;

R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、卤素、烷氧基和低级烷基;

R^5 选自 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 和 $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W 选自 O 、 $N(R^7)$ 、 $C(O)N(R^7)$ 和 SO_q ;

m 、 n 和 q 独立地为 0、1 或 2;

p 是 1 或 2;

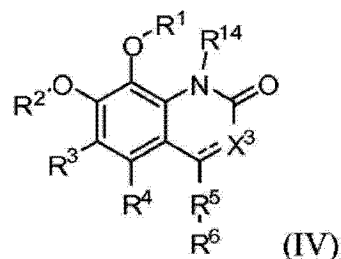
R^6 选自羧基、烷基羧基、酰氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、杂烷基、酰基和氧肟酸,其中任何一个均可以被任选地取代;

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢和任选取代的低级烷基;

R^{14} 选自氢、卤素、羟基、低级烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基;且

R^{18} 和 R^{19} 各自独立地选自氢、卤素、低级烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基、氨基烷氧基和键。

2. 治疗 PDE4 介导的疾病的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的式 IV 的化合物或其盐、酯或前药,



其中：

X^3 是 $(CR^{18}R^{19})$ ；

R^1 和 R^2 独立地选自 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基、氢和羟烷基，其中任何一个均可以被任选地取代；

s 是 1-8；

G^1 选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在；

G^2 选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

G^3 选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、卤素、烷氧基和低级烷基；

R^5 选自 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 和 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ ；

W 选自 O 、 $N(R^7)$ 、 $C(O)N(R^7)$ 和 SO_q ；

m 、 n 和 q 独立地为 0、1 或 2；

p 是 1 或 2；

R^6 选自羧基、烷基羧基、酰氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、杂烷基、酰基和氧肟酸，其中任何一个均可以被任选地取代；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢和任选取代的低级烷基；

R^{14} 选自氢、卤素、羟基、低级烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基；且

R^{18} 和 R^{19} 各自独立地选自氢、卤素、低级烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基、氨基烷氧基和键。

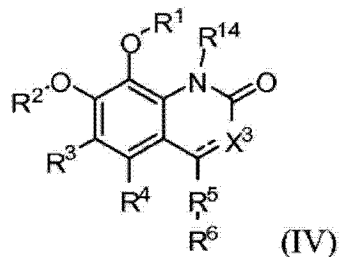
3. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述 PDE4 介导的疾病是眼病。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其中所述眼病选自干眼、青光眼、角膜新生血管化、视神经炎、干燥综合征、视网膜神经节变性、眼缺血、视网膜炎、视网膜病变、葡萄膜炎、眼畏光和与眼组织急性损伤有关的炎症和疼痛。

5. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述 PDE4 是 PDE4B 亚型。

6. 治疗 PDE4 介导的疾病的方法，所述方法包括给药：

a. 治疗有效量的结构式 IV 的化合物或其盐、酯或前药，



其中：

X^3 是 $(CR^{18}R^{19})$ ；

R^1 和 R^2 独立地选自 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基

烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基、氢和羟烷基，其中任何一个均可以被任选地取代；

s 是 1-8；

G¹选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在；

G²选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

G³选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

R³和 R⁴各自独立地选自氢、卤素、烷氧基和低级烷基；

R⁵选自 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 和 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ ；

W 选自 O、N(R⁷)、C(O)N(R⁷) 和 SO_q；

m、n 和 q 独立地为 0、1 或 2；

p 是 1 或 2；

R⁶选自羧基、烷基羧基、酰氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、杂烷基、酰基和氧肟酸，其中任何一个均可以被任选地取代；

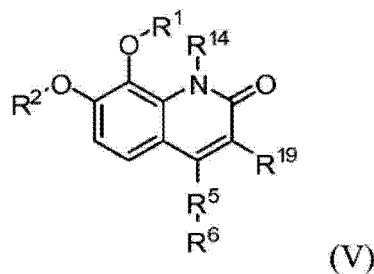
R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和 R¹³各自独立地选自氢和任选取代的低级烷基；

R¹⁴选自氢、卤素、羟基、低级烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基；且

R¹⁸和 R¹⁹各自独立地选自氢、卤素、低级烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基、氨基烷氧基和键；和

b. 另一治疗剂。

7. 结构式 V 的化合物，或其盐、酯或前药，



其中：

R¹和 R²独立地选自 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基和羟烷基，其中任何一个均可以被任选地取代；

s 是 1-8；

G¹选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在；

G²选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

G³选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

R^5 选自 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 和 $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W 选自 O、N(R^7)、C(O)N(R^7) 和 SO_q ;

m、n 和 q 独立地为 0、1 或 2;

p 是 1 或 2;

R^6 选自羧基、烷基羧基、酰氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、杂烷基、酰基和氧脞酸,其中任何一个均可以被任选地取代;

R^7 和 R^{14} 独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、羟烷基、卤代烷基和氨基烷基;

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢和任选取代的低级烷基;

且 R^{19} 选自氢、卤素、低级烷基和卤代烷基。

8. 如权利要求 7 所述的化合物,其中 R^7 和 R^{14} 独立地选自氢、卤素和任选取代的低级烷基。

9. 如权利要求 8 所述的化合物,其中 R^6 选自芳基和杂芳基,所述芳基和杂芳基均可被任选地取代。

10. 如权利要求 9 所述的化合物,其中 R^{19} 是氢。

11. 如权利要求 10 所述的化合物,其中 R^6 选自苯基、吡啶、嘧啶、哒嗪和吡嗪,其中任何一个均可以被任选地取代。

12. 如权利要求 11 所述的化合物,其中 R^{14} 是氢。

13. 如权利要求 12 所述的化合物,其中:

R^5 是 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$;

m 和 n 均为 0;

W 是 N(R^7);且

R^7 是氢。

14. 如权利要求 13 所述的化合物,其中 R^2 是低级烷基。

15. 如权利要求 14 所述的化合物,其中:

R^1 选自 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、低级烷基、环烷基、环烷基烷基和杂环烷基,其中任何一个均可以被任选地取代;

s 是 1-6;

G^1 选自氨基、酰氨基以及不存在;

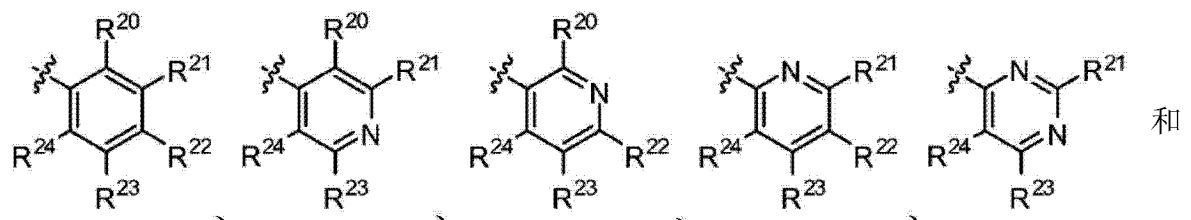
G^2 选自烷氧基、芳基、卤代、杂环烷基以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;

且

G^3 选自烷基、羧基以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代。

16. 如权利要求 15 所述的化合物,其中 R^2 是甲基。

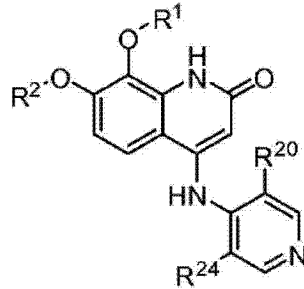
17. 如权利要求 16 所述的化合物,其中 R^6 具有选自





R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、低级卤代烷氧基、氨基和羧基。

18. 结构式 VI 的化合物,或其盐、酯或前药,



(VI)

其中：

R^1 和 R^2 独立地选自 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基和羟烷基,其中任何一个均可以被任选地取代；

s 是 1-8；

G^1 选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在；

G^2 选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代；

G^3 选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代；且

R^{20} 和 R^{24} 独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、低级卤代烷氧基、氨基和羧基。

19. 如权利要求 18 所述的化合物,其中 R^{20} 和 R^{24} 独立地选自氢、卤素和低级烷基。

20. 如权利要求 19 所述的化合物,其中 R^2 是低级烷基。

21. 如权利要求 20 所述的化合物,其中：

R^1 选自 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、低级烷基、环烷基、环烷基烷基和杂环烷基,其中任何一个均可以被任选地取代；

s 是 1-6；

G^1 选自氨基、酰氨基以及不存在；

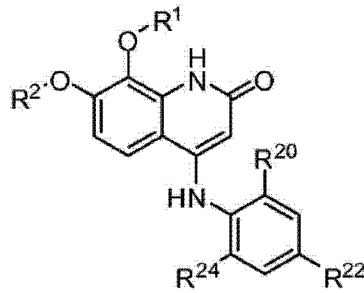
G^2 选自烷氧基、芳基、卤代、杂环烷基以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代；

且

G^3 选自烷基、羧基以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代。

22. 如权利要求 21 所述的化合物,其中 R^2 是甲基。

23. 结构式 VII 的化合物,或其盐、酯或前药,



(VII)

其中:

R^1 和 R^2 独立地选自 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基和羟烷基,其中任何一个均可以被任选地取代;

s 是 1-8;

G^1 选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在;

G^2 选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;

G^3 选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;且

R^{20} 、 R^{22} 和 R^{24} 独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、低级卤代烷氧基、氨基和羧基。

24. 如权利要求 23 所述的化合物,其中 R^{20} 、 R^{22} 和 R^{24} 独立地选自氢、卤素和低级烷基。

25. 如权利要求 24 所述的化合物,其中 R^2 是低级烷基。

26. 如权利要求 25 所述的化合物,其中:

R^1 选自 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、低级烷基、环烷基、环烷基烷基和杂环烷基,其中任何一个均可以被任选地取代;

s 是 1-6;

G^1 选自氨基、酰氨基以及不存在;

G^2 选自烷氧基、芳基、卤代、杂环烷基以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;

且

G^3 选自烷基、羧基以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代。

27. 如权利要求 26 所述的化合物,其中 R^2 是甲基。

28. 化合物,其选自实施例 1 至 14。

29. 如权利要求 7 所述的化合物或组合物,其用作药物。

30. 如权利要求 7 所述的化合物,其用于制备用于预防或治疗通过 PDE4 的抑制所改善的疾病或疾患的药物中。

31. 如权利要求 30 所述的化合物,其中所述 PDE4 是 PDE4B 亚型。

32. 药物组合物,其包含如权利要求 7 所述的化合物和药学可接受的载体。

PDE4 的双环杂芳基抑制剂

[0001] 本申请是 2007 年 7 月 6 日提交的发明名称为“PDE4 的双环杂芳基抑制剂”的中国专利申请 200780033048.0 的分案申请。

[0002] 本申请要求 2006 年 7 月 7 日提交的美国临时申请 60/819,509 和 2007 年 1 月 26 日提交的美国临时申请 60/886,825 的优先权,其公开内容在此引作参考,如同将其全部内容写入本文。

[0003] 本文公开的是有效的和选择性的新的双环杂芳基化合物(已发现其中某些可以用作磷酸二酯酶 4(PDE4)的抑制剂)、包含所述化合物的组合物和它们作为药物用于治疗疾病的应用。还提供了抑制 PDE4 活性的方法,以及用于治疗炎症疾病和涉及升高的细胞因子水平和促炎介质水平的其他疾病的方法。

[0004] 慢性炎症是一种多因子病并发症,其特征为多种类型的炎症细胞的活化,所述炎症细胞如淋巴谱系(包括 T 淋巴细胞)和骨髓谱系(包括粒细胞、巨噬细胞和单核细胞)的细胞。这些活化细胞产生促炎介质,包括细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)和白介素 1(IL-1)。因此,抑制这些细胞的活化或抑制其产生促炎细胞因子的试剂可以用于炎症疾病和涉及升高的细胞因子水平的其他疾病的治疗性处理。

[0005] 环腺苷酸(cAMP)是介导细胞对大范围胞外刺激的生物响应的第二信使。当适当的激动剂与特定细胞表面受体结合时,腺苷酸环化酶被激活,以将三磷酸腺苷(ATP)转化为 cAMP。已经建立理论:激动剂诱导的 cAMP 在细胞内的作用主要由 cAMP 依赖性蛋白激酶的作用介导。通过核苷酸转运至细胞外或通过由环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)酶促裂解来终止 cAMP 的细胞内作用,所述环核苷酸磷酸二酯酶水解 3'-磷酸二酯键以形成 5'-腺苷一磷酸(5'-AMP)。5'-AMP 是无活性的代谢物。

[0006] PDE 超家族细分为两大类:I 类和 II 类,其不含有可识别的序列相似性。I 类包括所有已知的哺乳动物 PDE,且由是单独基因的产物的 11 个经鉴定的家族组成。有些 PDE 对于 AMP(PDE4、PDE7、PDE8)的水解是高特异性的,有些是高 cGMP 特异性的(PDE5、PDE6、PDE9),而有些具有混合的特异性(PDE1、PDE2、PDE3、PDE10、PDE11)。所有表征的哺乳动物 PDE 都是二聚的,但是不了解二聚结构对每种 PDE 的功能的重要性。

[0007] PDE4 亚家族由 4 个成员组成:PDE4A、PDE4B、PDE4C 和 PDE4D。这些酶具有推测介导二聚的 N 末端调节结构域,所述二聚导致最佳调节的 PDE 活性。此外,通过此上游调节结构域中的 cAMP 依赖性蛋白激酶磷酸化位点来调节活性。PDE4 酶具有广泛的表达和分布。

[0008] 在人类骨髓和淋巴谱系细胞中,cAMP 水平的升高与细胞活化的抑制有关。因此,胞内 PDE 酶家族调节细胞中 cAMP 的水平。在这些细胞中,PDE4 是一种主要的 PDE 同工型,且为 cAMP 降解的主要贡献者。因此,PDE 功能的抑制便会阻止 cAMP 向无活性的代谢物 5'-AMP 转化,因而维持较高的 cAMP 水平,并因此抑制细胞活化。

[0009] 已证明,PDE4 抑制剂抑制 TNF α 的产生,并部分地抑制单核细胞的 IL-1 β 释放(见 Semmler 等人, *Int. J. Immunopharmacol.*, 15, 第 409-413 页, (1993); Molnar-Kimber 等人, *Mediators of Inflammation*, 1, 第 411-417 页, (1992))。也已证明,PDE4 抑制剂抑制从人类多形核白细胞产生超氧化物自由基(参见 Verghese 等人, *J. Mol. Cell.*

Cardiol., 21(增刊 2), S61(1989); Nielson 等人, J. Allergy Immunol., 86, 第 801-808 页, (1990); 抑制人类嗜碱粒细胞释放血管活性胺和前列腺素类 (参见 Peachell 等人, J. Immunol., 148, 第 2503-2510 页, (1992)); 抑制嗜酸细胞中的呼吸爆发 (参见 Dent 等人, J. Pharmacol., 103, 第 1339-1346 页, (1991)); 以及抑制人类 T 淋巴细胞的活化 (参见 Robicsek 等人, Biochem. Pharmacol., 42, 第 869-877 页, (1991))。

[0010] 炎症细胞的活化和过度或未调节的细胞因子 (如 $\text{TNF}\alpha$ 和 $\text{IL-1}\beta$) 的产生涉及下述疾患: 变应性、自身免疫和炎性疾病和病症, 如类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎、脊椎炎、甲状腺相关眼病、贝赫切特病 (Behcet's disease)、脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、中毒性休克综合征、哮喘、慢性支气管炎、成人型呼吸窘迫综合征、慢性肺炎性疾病 (如慢性阻塞性肺疾病、硅肺病、肺结节病)、心肌、脑和骨端的再灌注损伤、纤维化、囊性纤维化病、瘢痕疙瘩形成 (keloid formation)、瘢痕形成、动脉粥样硬化、移植排斥病症 (如移植物抗宿主反应和同种异体移植物排斥 (allograft rejection))、慢性肾小球肾炎、狼疮、炎性肠病 (如局限性肠炎 (Crohn's disease) 和溃疡性结肠炎)、增生性淋巴疾病 (如白血病)、眼科疾病 (如炎症或手术造成的干眼和眼痛) 和炎性皮肤病 (如特应性皮炎、银屑病和荨麻疹)。

[0011] 以升高的细胞因子水平为特征的其他疾患包括中度创伤引起的脑损伤、心脏病 (如充血性心力衰竭)、恶病质、感染或恶性肿瘤继发的恶病质、获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 继发的恶病质、ARC (艾滋病相关性综合征)、感染引起的发热肌痛 (fever myalgias)、脑型疟、骨质疏松症和骨质吸收疾病、瘢痕疙瘩形成、瘢痕组织形成和发热。

[0012] 此外, $\text{TNF}\alpha$ 的一些性质 (如刺激胶原酶类、刺激体内血管发生、刺激骨质吸收和提高肿瘤细胞对内皮的粘附能力) 符合 TNF 在宿主中在癌症的发育和转移播散中的作用。最近 $\text{TNF}\alpha$ 已被直接涉及促进肿瘤细胞的生长和转移 (参见 Orosz 等人, J. Exp. Med., 177, 第 1391-1398 页, (1993))。

[0013] 研究人员已经对使用 PDE4 抑制剂作为抗炎剂显示相当的兴趣。早期证据表明 PDE4 抑制对多种炎症细胞 (如单核细胞、巨噬细胞、Th-1 谱系的 T 细胞, 以及粒细胞) 具有有益的作用。在这些细胞中, 许多促炎介质 (如细胞因子)、脂质介质、超氧化物和生物胺类 (如组胺) 的合成和 / 或释放被 PDE4 抑制剂的作用所减弱。所述 PDE4 抑制剂还影响其他细胞功能, 包括: T 细胞增殖、响应化学毒性物质的粒细胞移行 (transmigration) 和脉管系统中内皮细胞连接的完整性。

[0014] 已经报道了许多 PDE4 抑制剂的设计、合成和筛选。甲基黄嘌呤, 如咖啡因和茶碱, 是首批被发现的 PDE 抑制剂, 但这些化合物就抑制哪种 PDE 而言是非选择性的。药物咯利普兰 (抗抑郁药) 是首批被报道的特异性 PDE4 抑制剂之一, 其报道的抑制重组人类 PDE4 的 IC_{50} 为约 200nM。

[0015] 研究人员继续寻找就抑制 PDE4 而言更具选择性、具有比咯利普兰更低的 IC_{50} 并避免与给药咯利普兰相关的不期望的中枢神经系统 (CNS) 副作用如干呕、呕吐和镇静作用的 PDE4 抑制剂。此外, 一些公司现在正在进行其他 PDE4 抑制剂的临床试验。然而, 关于效能和不良副作用的问题, 如呕吐和中枢神经系统紊乱, 仍然没有解决。

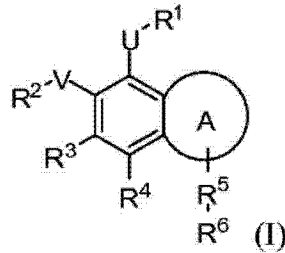
[0016] 因此, 选择性抑制 PDE4 和减少或消除与先前 PDE4 抑制剂相关的不良副作用的化合物会在治疗变应性和炎性疾病以及与细胞因子 (如 TNF) 的过度或未调节的产生有关的

其他疾病中 useful。此外,选择性的 PDE4 抑制剂可用于治疗与升高的 cAMP 水平或在特定靶组织中的 PDE4 功能相关的疾病。

[0017] 已发现了通过抑制 PDE4 用作抗炎剂的新化合物和药物组合物,以及合成与使用所述化合物的方法,包括通过给药所述化合物来在患者中抑制 PDE4 的方法。

[0018] 本文公开了一类化合物,已发现其中某些在治疗 PDE4 介导的病症和疾患中有效,该类化合物通过结构式 I 定义:

[0019]



[0020] 其中:

[0021] A 是任选取代的饱和或不饱和烃链或包含杂原子的烃链,其具有 3-5 个原子,形成五至七元环;

[0022] U 和 V 独立地选自 O、N(R⁷) 和 SO_q;

[0023] R¹和 R²独立地选自氢、-(CH₂)_sG¹G²G³、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基、氢和羟烷基,其中任何一个均可以被任选地取代;

[0024] s 是 0-8;

[0025] G¹选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在;

[0026] G²选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;

[0027] G³选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酸胺以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;

[0028] R³和 R⁴各自独立地选自氢、卤素、烷氧基和低级烷基;

[0029] R⁵选自 -(CR⁸R⁹)_mW(CR¹⁰R¹¹)_n- 和 -(CR¹²R¹³)_p-;

[0030] m、n 和 q 各自独立地为 0、1 或 2;

[0031] p 是 1 或 2;

[0032] W 选自 O、N(R⁷)、C(O)N(R⁷) 和 SO_q;

[0033] R⁶选自羧基、烷基羧基、酰氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、杂烷基、酰基和氧肟酸,其中任何一个均可以被任选地取代;

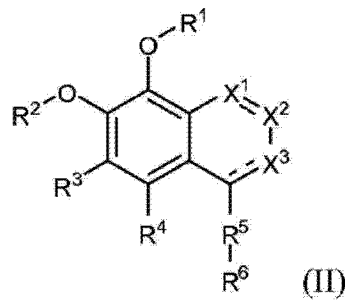
[0034] R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和 R¹³各自独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、羟烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基和氨基烷氧基;以及氢和任选取代的低级烷基。

[0035] 本发明的某些化合物具有有用的 PDE4 抑制或调节活性,且可用于治疗或预防其中 PDE4 起活性作用的疾病或疾患。因此,在广泛的方面,本发明的某些实施方案还提供包含一种或多种本文公开的化合物和药学可接受的载体的药物组合物,以及制备和使用所述

化合物和组合物的方法。本发明的某些实施方案提供了用于抑制 PDE4 的方法。本发明的其他实施方案提供了在需要这样的治疗的患者中治疗 PDE4 介导的病症的方法,其包括向所述患者给药治疗有效量的根据本发明的化合物或组合物。相关实施方案公开了本文公开的某些化合物作为治疗剂的用途,例如,在治疗炎症疾病和涉及升高的细胞因子水平和促炎介质水平的其他疾病中的用途。本发明还意在本文公开的某些化合物用于制备用来治疗通过抑制 PDE4 改善的疾病或疾患的药物的用途。

[0036] 在进一步的实施方案中,本发明的化合物具有结构式 II

[0037]



[0038] 其中:

[0039] X^1 是 NR^{14} ;

[0040] X^2 选自 $C(O)$ 、 $(CR^{15}R^{16})$ 以及不存在;

[0041] X^3 选自 $C(O)$ 、 $N(R^{17})$ 和 $(CR^{18}R^{19})$;

[0042] R^1 和 R^2 独立地选自氢、 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基、氢和羟烷基,其中任何一个均可以被任选地取代;

[0043] s 是 0-8;

[0044] G^1 选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在;

[0045] G^2 选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;

[0046] G^3 选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;

[0047] R^3 和 R^4 独立地选自氢、卤素、烷氧基和低级烷基;

[0048] R^5 选自 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 和 $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

[0049] m 、 n 和 q 各自独立地为 0、1 或 2;

[0050] p 是 1 或 2;

[0051] W 选自 O 、 $N(R^7)$ 、 $C(O)N(R^7)$ 和 SO_2 ;

[0052] R^6 选自羧基、烷基羧基、酰氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、杂烷基、酰基和氧肟酸,其中任何一个均可以被任选地取代;

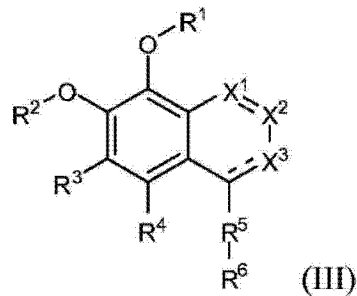
[0053] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢和任选取代的低级烷基;

[0054] R^{14} 和 R^{17} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、羟烷基、卤代烷基、氨基烷基和键;且

[0055] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地选自氢、卤素、低级烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基、氨基烷氧基和键。

[0056] 在进一步的实施方案中,本发明的化合物具有结构式 III

[0057]



[0058] 其中：

[0059] X^1 是 NR^{14} ；

[0060] X^2 选自 $C(O)$ 以及不存在；

[0061] X^3 选自 $C(O)$ 和 $(CR^{18}R^{19})$ ；

[0062] R^1 和 R^2 独立地选自氢、 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基、氢和羟烷基,其中任何一个均可以被任选地取代；

[0063] s 是 1-8；

[0064] G^1 选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在；

[0065] G^2 选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代；

[0066] G^3 选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代；

[0067] R^3 和 R^4 独立地选自氢、卤素、烷氧基和低级烷基；

[0068] R^5 选自 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 和 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ ；

[0069] m 、 n 和 q 各自独立地为 0、1 或 2；

[0070] p 是 1 或 2；

[0071] W 选自 O 、 $N(R^7)$ 、 $C(O)N(R^7)$ 和 SO_q ；

[0072] R^6 选自羧基、烷基羧基、酰氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、杂烷基、酰基和氧肟酸,其中任何一个均可以被任选地取代；

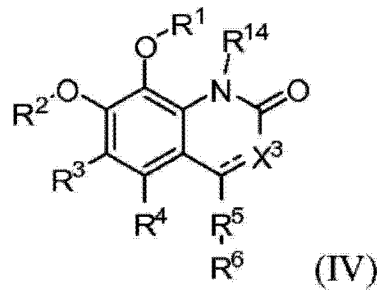
[0073] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢和任选取代的低级烷基；

[0074] R^7 和 R^{14} 独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、羟烷基、卤代烷基和氨基烷基；且

[0075] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地选自氢、卤素、低级烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基、氨基烷氧基和键。

[0076] 在某些实施方案中,本发明的化合物具有结构式 IV

[0077]



[0078] 其中：

[0079] X^3 是 $(CR^{18}R^{19})$ ；

[0080] R^1 和 R^2 独立地选自氢、 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基、氢和羟烷基，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0081] s 是 1-8；

[0082] G^1 选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在；

[0083] G^2 选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0084] G^3 选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0085] R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、卤素、烷氧基和低级烷基；

[0086] R^5 选自 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 和 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ ；

[0087] m 、 n 和 q 各自独立地为 0、1 或 2；

[0088] p 是 1 或 2；

[0089] W 选自 O 、 $N(R^7)$ 、 $C(O)N(R^7)$ 和 SO_q ；

[0090] R^6 选自羧基、烷基羧基、酰氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、杂烷基、酰基和氧肟酸，其中任何一个均可以被任选地取代；

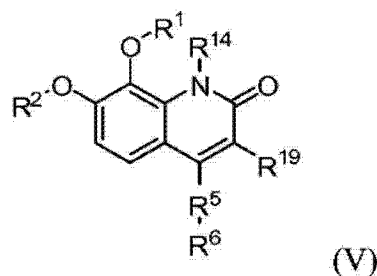
[0091] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢和任选取代的低级烷基；

[0092] R^7 和 R^{14} 独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、羟烷基、卤代烷基和氨基烷基；且

[0093] R^{18} 和 R^{19} 各自独立地选自氢、卤素、低级烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基、氨基烷氧基和键。

[0094] 在进一步的实施方案中，本发明的化合物具有结构式 V

[0095]



[0096] 其中：

[0097] R^1 和 R^2 独立地选自氢、 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基、氢和羟烷基，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0098] s 是 1-8；

[0099] G^1 选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在；

[0100] G^2 选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0101] G^3 选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧脞酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0102] R^5 选自 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 和 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ ；

[0103] m 、 n 和 q 各自独立地为 0、1 或 2；

[0104] p 是 1 或 2；

[0105] W 选自 O 、 $N(R^7)$ 、 $C(O)N(R^7)$ 和 SO_q ；

[0106] R^6 选自羧基、烷基羧基、酰氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、杂烷基、酰基和氧脞酸，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0107] R^7 和 R^{14} 独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、羟烷基、卤代烷基和氨基烷基；且

[0108] R^{19} 选自氢、卤素、低级烷基和卤代烷基。

[0109] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中 R^7 和 R^{14} 独立地选自氢、卤素和任选取代的低级烷基。

[0110] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中 R^6 选自芳基和杂芳基，所述芳基和杂芳基中的任何一个均可被任选地取代。

[0111] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中 R^{19} 是氢。

[0112] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中 R^6 选自苯基、吡啶、嘧啶、哒嗪和吡嗪，其中任何一个均可以被任选地取代。

[0113] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中 R^6 选自苯基、吡啶和嘧啶，其中任何一个均可以被任选地取代。

[0114] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中 R^{14} 是氢。

[0115] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中：

[0116] R^5 是 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ ；

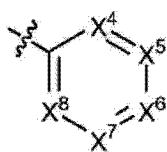
[0117] m 和 n 均是 0；

[0118] W 是 $N(R^7)$ ；且

[0119] R^7 是氢。

[0120] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中 R^6 具有下式

[0121]



[0122] 其中

[0123] X^4 是 CR^{20} 或 N；

[0124] X^5 是 CR^{21} 或 N；

[0125] X^6 是 CR^{22} 或 N；

[0126] X^7 是 CR^{23} 或 N；

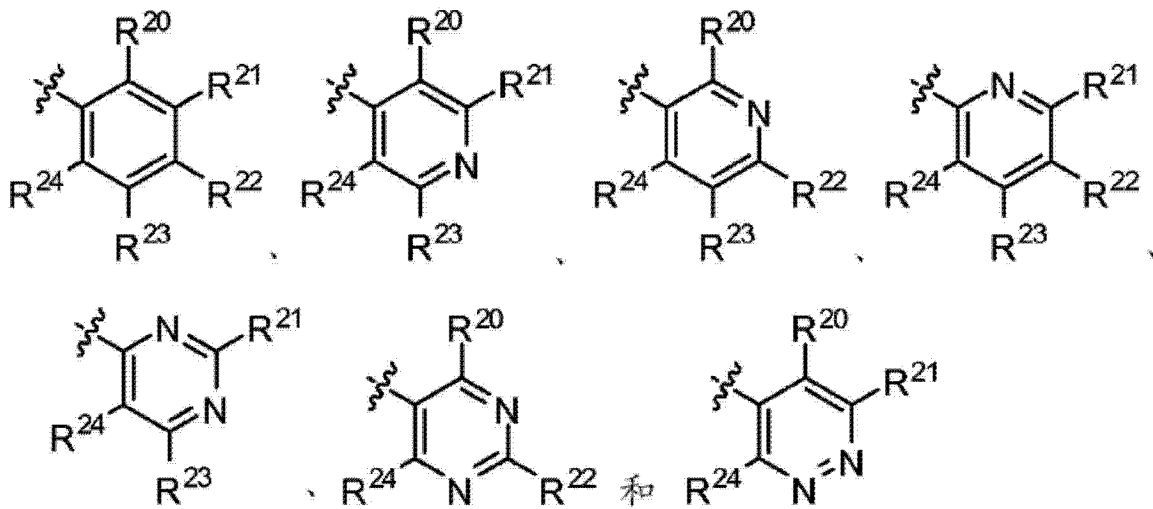
[0127] X^8 是 CR^{24} 或 N；

[0128] 其中 X^4 - X^8 中不超过 2 个可以是 N；且

[0129] R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、低级卤代烷氧基、氨基和羧基。

[0130] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中 R^6 具有选自下述的式：

[0131]



[0132] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中 R^2 是低级烷基。在更进一步的实施方案中， R^2 是甲基。

[0133] 在更进一步的实施方案中提供化合物，其中：

[0134] R^1 选自 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、低级烷基、环烷基、环烷基烷基和杂环烷基，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0135] s 是 1-6；

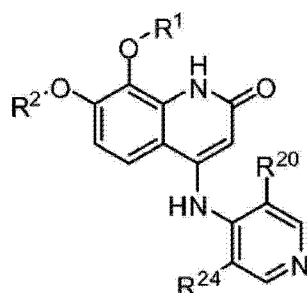
[0136] G^1 选自氨基、酰氨基以及不存在；

[0137] G^2 选自烷氧基、芳基、卤代、杂环烷基以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；且

[0138] G^3 选自烷基、羧基以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代。

[0139] 在进一步的实施方案中，本发明的化合物具有结构式 VI

[0140]



[0141] 其中：

[0142] R^1 和 R^2 独立地选自氢、 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基、氢和羟烷基，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0143] s 是 1-8；

[0144] G^1 选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在；

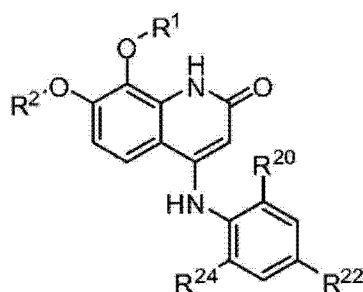
[0145] G^2 选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0146] G^3 选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；且

[0147] R^{20} 和 R^{24} 独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、低级卤代烷氧基、氨基和羧基。

[0148] 在更进一步的实施方案中，本发明的化合物具有结构式 VII

[0149]



(VII)

[0150] 其中：

[0151] R^1 和 R^2 独立地选自氢、 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 、酰基、酰基烷基、羧基烷基、氰基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰氨基烷基、氨基、烷基、烷基烷氧基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、醚、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳烷基、芳基、胍、杂芳基、杂芳烷基、氢和羟烷基，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0152] s 是 1-8；

[0153] G^1 选自烷氧基、氨基、酰氨基、羰基、羟基、醚、氨基酸以及不存在；

[0154] G^2 选自烷基、烷氧基、氨基、芳基、卤代、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基烷基氨基、胍、氨基酸以及不存在，其中任何一个均可以被任选地取代；

[0155] G^3 选自烷基、烷氧基、氨基、羟基、醚、羧基、氧肟酸、氨基酸、磷酸酯、磷酰胺以及不存在,其中任何一个均可以被任选地取代;且

[0156] R^{20} 、 R^{22} 和 R^{24} 独立地选自氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、低级卤代烷氧基、氨基和羧基。

[0157] 本发明的化合物可以按多种方式在 PDE4 同工型 PDE4A、PDE4B、PDE4C 和 PDE4D 中具有选择性。例如,本文描述的化合物可以对 PDE4B 和 PDE4D 的选择性超过其他两种同工型,可以是所有同工型的全抑制剂 (pan-inhibitor),或者可以只对一种同工型具有选择性。在某些实施方案中,本发明化合物可以对 PDE4B 的选择性超过其他同工型。

[0158] 如本文所述,本发明还涉及抑制至少一种 PDE4 功能的方法,所述方法包括用式 I 的化合物接触 PDE4 的步骤。可以监控细胞表型、细胞增殖、PDE4 的活性、活性 PDE4 产生的生物化学输出 (output) 的变化、PDE4 的表达或 PDE4 与天然结合配偶体的结合。这样的方法可以是疾病治疗、生物测定、细胞测定、生物化学测定等的模式。

[0159] 如本文所使用,以下术语具有所指定的含义。

[0160] 当公开了值的范围并使用“从 n_1 至 n_2 ” (其中 n_1 和 n_2 为数字) 的表示法时,除非另外指明,此表示法意在包括数字本身和它们之间的范围。此范围可以是端值间的整数或连续范围,且包括端值。例如,范围“从 2 至 6 个碳”意在包括二、三、四、五和六个碳,因为碳为整数单位。对比,例如,范围“从 1 至 $3 \mu\text{M}$ (微摩尔),”其意在包括 $1 \mu\text{M}$ 、 $3 \mu\text{M}$ 以及在其间的所有数字至任何位数的有效数字 (例如, $1.255 \mu\text{M}$ 、 $2.1 \mu\text{M}$ 、 $2.9999 \mu\text{M}$ 等)。

[0161] 如本文所使用,术语“约”意在限定其修饰的数值,表明这样的值是误差范围内的变量。当没有详述特别的误差范围,如在数据图或表中给定平均值的标准差时,术语“约”应理解为表示可以包括所述值的范围,以及考虑有效数字,可以被数字的上下舍入 (rounding up or down) 所包括的范围。

[0162] 如本文所使用,术语“酰基”单独或在组合中指连接到烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基或任何其他基团的羰基,其中连接至所述羰基的原子是碳。“乙酰基”(酰基的一种)指 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 基团。“烷基羰基”或“烷酰基”指通过羰基连接到母体分子基团的烷基。这样的基团的实例包括甲基羰基和乙基羰基。酰基的实例包括甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0163] 如本文所使用,术语“烯基”单独或在组合中指具有一个或多个双键并包含 2 至 20 个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施方案中,所述烯基会包含 2 至 6 个碳原子。术语“亚烯基”指连接在两个或多个位置的碳碳双键系统,如亚乙烯基 $[(-\text{CH}=\text{CH}-), (-\text{C}::\text{C}-)]$ 。合适的烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。除非另外指明,术语“烯基”可以包括“亚烯基”基团。

[0164] 如本文所使用,术语“烷氧基”单独或在组合中指烷基醚基团,其中术语烷基如下文所定义。合适的烷基醚基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0165] 如本文所使用,术语“烷基”单独或在组合中指含有 1 至 20 个碳原子的直链或支链烷基。在某些实施方案中,所述烷基会包含 1 至 10 个碳原子。在进一步的实施方案中,所述烷基会包含 1 至 6 个碳原子。烷基可以任选地如本文所定义地被取代。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、

壬基 (noyl) 等。如本文所使用, 术语“亚烷基”单独或在组合中指连接在两个或多个位置的衍生自直链或支链饱和烃的饱和脂肪族基团, 如亚甲基 ($-\text{CH}_2-$)。除非另外指明, 术语“烷基”可以包括“亚烷基”基团。

[0166] 如本文所使用, 术语“烷基氨基”单独或在组合中指通过氨基连接到母体分子基团的烷基。合适的烷基氨基可以是单或二烷基化的, 形成比如例如 N- 甲基氨基、N- 乙基氨基、N, N- 二甲基氨基、N, N- 乙基甲基氨基等的基团。

[0167] 如本文所使用, 术语“烷叉 (alkylidene)”单独或在组合中指其中碳碳双键的一个碳原子属于烯基所连接的基团的烯基。

[0168] 如本文所使用, 术语“烷硫基”单独或在组合中指烷基硫醚 (R-S-) 基团, 其中术语烷基如上文所定义, 且其中所述硫可以是被单次或双重氧化的。合适的烷基硫醚基的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、甲磺酰基、乙磺酰基等。

[0169] 如本文所使用, 术语“炔基”单独或在组合中是含有一个或多个三键并含有 2 至 20 个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施方案中, 所述炔基包含 2 至 6 个碳原子。在进一步的实施方案中, 所述炔基包含 2 至 4 个碳原子。术语“亚炔基”指连接在两个位置的碳碳三键, 如亚乙炔基 ($-\text{C}::\text{C}-, -\text{C}\equiv\text{C}-$)。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔 -1- 基、丁炔 -2- 基、戊炔 -1- 基、3- 甲基丁炔 -1- 基、己炔 -2- 基等。除非另外指明, 术语“炔基”可以包括“亚炔基”基团。

[0170] 如本文所使用, 术语“酰氨基”和“氨基甲酰基”单独或在组合中指通过羰基连接到母体分子基团的如下文所述的氨基, 或反之亦然。如本文所使用, 术语“C- 酰氨基”单独或在组合中指 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R})_2$ 基团, 其中 R 如本文所定义。如本文所使用, 术语“N- 酰氨基”单独或在组合中指 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ 基团, 其中 R 和 R' 如本文所定义。如本文所使用, 术语“酰基氨基”单独或在组合中包括通过氨基连接到母体基团的酰基。“酰基氨基”基团的实例是乙酰氨基 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$)。

[0171] 如本文所使用, 术语“氨基”单独或在组合中指 $-\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 或 $-\text{N}^+(\text{R})(\text{R}')(\text{R}'')$, 其中 R、R' 和 R'' 独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基, 其中任何一个本身可以被任选地取代。

[0172] 如本文所使用, 术语“氨基酸”单独或在组合中指形式为 $-\text{NRCH}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的取代基, 其中 R 通常为氢, 但可以与 N 环化 (如在氨基酸脯氨酸的情况), 且 R' 选自氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、氨基、酰氨基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、羟烷基、硫醇、硫代烷基、烷硫基烷基和烷硫基, 其中任何一个可以被任选地取代。术语“氨基酸”包括所有天然存在的氨基酸以及合成的类似物。

[0173] 如本文所使用, 术语“芳基”单独或在组合中指含有一、二或三个环的碳环芳族系统, 其中这样的环可以按侧链方式连接在一起或者可以被稠合。术语“芳基”包括如苄基、苯基、萘基、蒽基、菲基、茛满基、茛基、轮烯基、甘菊环基、四氢萘基和联苯基的芳族基团。

[0174] 如本文所使用, 术语“芳基烯基”或“芳烯基”单独或在组合中指通过烯基连接到母体分子基团的芳基。

[0175] 如本文所使用, 术语“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”单独或在组合中指通过烷氧基

连接到母体分子基团的芳基。

[0176] 如本文所使用,术语“芳基烷基”或“芳烷基”单独或在组合中指通过烷基连接到母体分子基团的芳基。

[0177] 如本文所使用,术语“芳基炔基”或“芳炔基”单独或在组合中指通过炔基连接到母体分子基团的芳基。

[0178] 如本文所使用,术语“芳基烷酰基”或“芳烷酰基”或“芳酰基”单独或在组合中指衍生自芳基取代的烷烃羧酸 (alkanecarboxylic acid) 的酰基,如苯甲酰基、萘甲酰基、苯乙酰基、3- 苯丙酰基 (氢化肉桂酰基)、4- 苯丁酰基、(2- 萘基) 乙酰基、4- 氯氢化肉桂酰基等。

[0179] 如本文所使用,术语芳氧基单独或在组合中指通过氧连接到母体分子基团的芳基。

[0180] 如本文所使用,术语“苯并 (benzo 和 benz)”单独或在组合中指衍生自苯的二价基团 $C_6H_4=$ 。实例包括苯并噻吩和苯并咪唑。

[0181] 如本文所使用,术语“氨基甲酸酯”单独或在组合中指氨基甲酸的酯 ($-NHCOO-$),其可以从氮或酸末端连接到母体分子基团,且其可以任选地如本文所定义地被取代。

[0182] 如本文所使用,术语“O- 氨基甲酰基”单独或在组合中指 $-OC(O)NRR'$ 基团,其中 R 和 R' 如本文所定义。

[0183] 如本文所使用,术语“N- 氨基甲酰基”单独或在组合中指 $ROC(O)NR'$ 基团,其中 R 和 R' 如本文所定义。

[0184] 如本文所使用,术语“羰基”单独使用时包括甲酰基 $[-C(O)H]$,在组合中使用时为 $-C(O)-$ 基团。

[0185] 如本文所使用,术语“羧基”指 $-C(O)OH$ 、O- 羧基、C- 羧基或相应的“羧酸根”阴离子 (如在羧酸盐中)。“O- 羧基”基团指 $RC(O)O-$ 基团,其中 R 如本文所定义。“C- 羧基”基团指 $-C(O)OR$ 基团,其中 R 如本文所定义。

[0186] 如本文所使用,术语“氰基”单独或在组合中指 $-CN$ 。

[0187] 如本文所使用,术语“环烷基”,或可选地“碳环”单独或在组合中指饱和或部分饱和的单环、双环或三环烷基,其中每个环基团含有 3 至 12 个碳原子环成员,且其可任选地为如本文所定义的任选地被取代的苯并稠环系统。在某些实施方案中,所述环烷基会包含 5 至 7 个碳原子。这样的环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、八氢萘基、2,3- 二氢 -1H- 茚基、金刚烷基等。如本文所使用,“双环”和“三环”均意在包括两种稠环系统 (如十氢化萘、八氢化萘) 和多环 (多中心) 饱和或部分不饱和型。后一类型的异构体的一般例示为:双环 [1,1,1] 戊烷、樟脑、金刚烷和双环 [3,2,1] 辛烷。

[0188] 如本文所使用,术语“酯”单独或在组合中指桥接两个在碳原子处连接的基团的羧基。

[0189] 如本文所使用,术语“醚”单独或在组合中一般指桥接两个在碳原子处连接的基团的氧基。“醚”还可以包括聚醚,比如例如 $-RO(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OR'$ 、 $-RO(CH_2)_2O(CH_2)_2OR'$ 、 $-RO(CH_2)_2OR'$ 和 $-RO(CH_2)_2OH$ 。

[0190] 如本文所使用,术语“卤代”或“卤素”单独或在组合中指氟、氯、溴或碘。

[0191] 如本文所使用,术语“卤代烷氧基”单独或在组合中指通过氧原子连接至母体分子

基团的卤代烷基。

[0192] 如本文所使用,术语“卤代烷基”单独或在组合中指其中一个或多个氢被卤素取代的具有上文所定义的含意的烷基。具体包括单卤代烷基,二卤代烷基和多卤代烷基。例如,单卤代烷基可以在基团中有一个碘、溴、氯或氟原子。二卤代和多卤代烷基可以有两个或多个相同的卤原子或不同的卤代基团的组合。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“卤代亚烷基”指在两个或多个位置连接的卤代烷基。实例包括氟亚甲基(-CFH-)、二氟亚甲基(-CF₂-)、氯亚甲基(-CHCl-)等。

[0193] 如本文所使用,术语“杂烷基”单独或在组合中指完全饱和或含有1至3个不饱和度,由规定数目的碳原子和一至三个选自O、N和S的杂原子组成的稳定的直链或支链或环状烃基,或其组合,且其中氮和硫原子可任选地被氧化,氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子O、N和S可以置于杂烷基的任何内部位置。上至两个杂原子可以相连,比如例如,-CH₂-NH-OCH₃。术语杂烷基可以包括醚。

[0194] 如本文所使用,术语“杂芳基”单独或在组合中指3至7元不饱和杂单环或其中至少一个稠环是不饱和的稠合多环,其中至少一个原子选自O、S和N。在某些实施方案中,所述杂芳基会包含5至7个碳原子。该术语还包括稠合多环基团,其中杂环基与芳基稠合,其中杂芳基与其他杂芳基稠合,或者其中杂芳基与环烷基稠合。杂芳基的实例包括吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啶基、喹啉基、吡啶基、苯并三唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并吡嗪基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基等。示例性的三环杂环基团包括吡唑基、苯并吡啶基(benzidolyl)、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0195] 如本文所使用,术语“杂环烷基”和“杂环”可互换地单独或在组合中均指含有至少一个杂原子作为环成员的饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的单环、双环或三环杂环基,其中每个所述杂原子可以独立地选自氮、氧和硫。在某些实施方案中,所述杂环烷基会包含1至4个杂原子作为环成员。在进一步的实施方案中,所述杂环烷基会包含1至2个杂原子环成员。在某些实施方案中,所述杂环烷基会在每个环中包含3至8个环成员。在进一步的实施方案中,所述杂环烷基会在每个环中包含3至7个环成员。在更进一步的实施方案中,所述杂环烷基会在每个环中包含5至6个环成员。“杂环烷基”和“杂环”意在包括糖、砜、亚砜、叔氮环成员的N-氧化物以及碳环稠环系统和苯并稠环系统;此外,两术语还均包括杂环被稠合到芳基(如本文所定义)或另一杂环基的系统。杂环烷基的实例包括氮丙啶基、吡啶基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、二氢异吡啶基、二氢异喹啉基、二氢喹啉基、二氢苯并二噁英基、二氢[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氢吡啶基、二氢吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、异吡啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫吗啉基等。除非明确禁止,所述杂环烷基可以被任选地取代。

[0196] 如本文所使用,术语“胍基”单独或在组合中指通过单键连接的两个氨基,即-N=N-。

- [0197] 如本文所使用,术语“氧肟酸”单独或在组合中指 $-C(O)ON(R)O(R')$,其中 R 和 R' 如本文所定义,或者指相应的“氧肟酸根”阴离子,包括任何相应的氧肟酸盐。
- [0198] 如本文所使用,术语“羟基”单独或在组合中指 $-OH$ 。
- [0199] 如本文所使用,术语“羟烷基”单独或在组合中指通过烷基连接到母体分子基团的羟基。
- [0200] 如本文所使用,术语“亚氨基”单独或在组合中指 $=N-$ 。
- [0201] 如本文所使用,术语“亚氨基羟基”单独或在组合中指 $=N(OH)$ 和 $=N-O-$ 。
- [0202] 术语“异氰酸基”指 $-NCO$ 基团。
- [0203] 术语“异硫氰酸基”指 $-NCS$ 基团。
- [0204] 短语“原子的直链”指独立地选自碳、氮、氧和硫的原子的最长直链。
- [0205] 如本文所使用,术语“低级”单独或在组合中指含有 1 至 6 且包括 6 个碳原子。
- [0206] 如本文所使用,术语“巯基”单独或在组合中指 $RS-$ 基团,其中 R 如本文所定义。
- [0207] 如本文所使用,术语“硝基”单独或在组合中指 $-NO_2$ 。
- [0208] 如本文所使用,术语“氧基”或“氧杂”单独或在组合中指 $-O-$ 。
- [0209] 如本文所使用,术语“氧代”单独或在组合中指 $=O$ 。
- [0210] 术语“全卤代烷氧基”指所有氢原子均被卤素原子取代的烷氧基。
- [0211] 如本文所使用,术语“全卤代烷基”单独或在组合中指其中所有氢原子均被卤素原子取代的烷基。
- [0212] 如本文所使用,术语“磷酰胺”单独或在组合中指其中一个或多个羟基已经被氮、氨基或酰氨基取代的磷酸酯基团 $[(OH)_2P(O)O-]$ 。
- [0213] 如本文所使用,术语“磷酸酯”单独或在组合中指 $ROP(OR')(OR)O-$ 形式的基团,其中 R 和 R' 选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基,其中任何一个本身可以被任选地取代。“磷酸酯”包括“磷酸酯 $[(OH)_2P(O)O-]$ 和相关的可形成盐的磷酸阴离子。
- [0214] 如本文所使用,术语“磺酸酯 (sulfonate)”、“磺酸”和“磺酸的 (sulfonic)”单独或在组合中指 $-SO_3H$ 基团及其在磺酸用于形成盐时的阴离子。
- [0215] 如本文所使用,术语“硫烷基”单独或在组合中指 $-S-$ 。
- [0216] 如本文所使用,术语“亚硫酰基”单独或在组合中指 $-S(O)-$ 。
- [0217] 如本文所使用,术语“磺酰基”单独或在组合中指 $-S(O)_2-$ 。
- [0218] 术语“N-磺酰氨基”指 $RS(=O)_2NR'-$ 基团,其中 R 和 R' 如本文所定义。
- [0219] 术语“S-磺酰氨基”指 $-S(=O)_2NRR'$ 基团,其中 R 和 R' 如本文所定义。
- [0220] 如本文所使用,术语“硫杂”和“硫基 (thio)”单独或在组合中指 $-S-$ 基团或其中氧被硫替代的醚。硫杂和硫基的定义中包括硫基的氧化衍生物,即亚硫酰基和磺酰基。
- [0221] 如本文所使用,术语“硫醇”单独或在组合中指 $-SH$ 基团。
- [0222] 如本文所使用,术语“硫代羰基”单独使用时包括硫醛基 $-C(S)H$,在组合使用时为 $-C(S)-$ 基团。
- [0223] 术语“N-硫代氨基甲酰基”指 $ROC(S)NR'-$ 基团,其中 R 和 R' 如本文所定义。
- [0224] 术语“O-硫代氨基甲酰基”指 $-OC(S)NRR'$ 基团,其中 R 和 R' 如本文所定义。
- [0225] 术语“氰硫基”指 $-CNS$ 基团。

[0226] 术语“三卤代甲磺酰氨基”指 $X_3CS(O)_2NR-$ 基团,其中 X 是卤素且 R 如本文所定义。

[0227] 术语“三卤代甲磺酰基”指 $X_3CS(O)_2-$ 基团,其中 X 是卤素。

[0228] 术语“三卤代甲氧基”指 X_3CO- 基团,其中 X 是卤素。

[0229] 如本文所使用,术语“三取代的甲硅烷基”单独或在组合中指其三个自由价由本文在取代氨基定义下列出的基团取代的硅酮基团。实例包括三甲基甲硅烷基、叔丁二甲基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基等。

[0230] 本文的任何定义可以与任何其他定义组合使用以描述复合结构基团。按照惯例,任何这样的定义的结尾元素均连接至母体基团。例如,复合基团烷基酰氨基会代表通过酰氨基连接至母体分子的烷基,术语烷氧基烷基会代表通过烷基连接至母体分子的烷氧基。

[0231] 当基团被定义为“不存在”时,意思是没有所述基团。出现在两个其他基团之间的“不存在”的基团也可以理解为侧链基团的断裂。例如,如果在 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 中,元素 G^2 不存在,则所述基团会为 $-(CH_2)_sG^1G^3$ 。

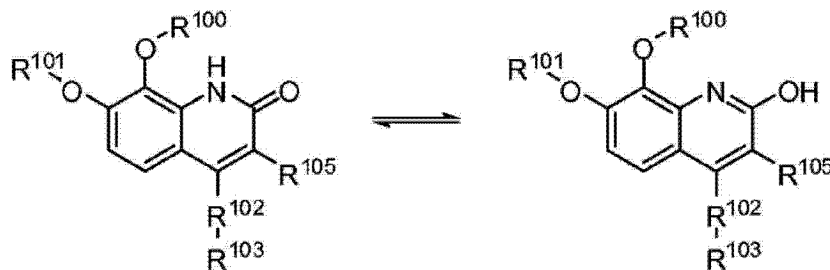
[0232] 术语“任选地取代”指先前基团可被取代或不被取代。当被取代时,“任选取代的”基团的取代基可以包括但不限于,单独或在组合中的一个或多个独立地选自以下基团或一组特别指定的基团的取代基:低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级卤代烯基、低级卤代炔基、低级全卤代烷基、低级全卤代烷氧基、低级环烷基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代、低级酰氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧酸酯、低级酰胺基(lower carboxamido)、氰基、氢、卤素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰氨基、硝基、硫醇、低级烷硫基、低级卤代烷硫基、低级全卤代烷硫基、芳硫基、磺酸酯、磺酸、三取代甲硅烷基、 N_3 、SH、 SCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、吡啶基、噁吩、呋喃基、低级氨基甲酸酯和低级脲。两个取代基可以连接在一起形成稠合的五、六或七元碳环或由零至三个杂原子组成的杂环,例如形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。任选取代的基团可以是未取代的(例如 $-CH_2CH_3$)、完全取代的(例如 $-CF_2CF_3$)、单取代的(例如 $-CH_2CH_2F$)或介于完全取代和单取代之间的任何水平的取代(如 $-CH_2CF_3$)。如果列举取代基时未对取代进行限定,则取代和未取代形式均包括在内。当限定取代基为“取代的”时,则特别意指取代形式。此外,可以根据需要针对特定基团定义不同组的任选取代基;在这些种情况下,所述任选取代基将如所定义的通常直接在短语“任选地被……取代”中。

[0233] 除非另外说明,独自出现且没有数字指定的术语 R 和术语 R' 指选自氢、羟基、卤素、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基(其中任何一个可以被任选地取代)的基团。如本文所定义,这样的 R 和 R' 基团应理解为被任选地取代。不论 R 基团是否指定了数字,每个 R 基团(包括 R、R' 和 R^n ,其中 $n = (1, 2, 3, \dots, n)$)、每个取代基和每个术语均应理解为独立于组中所有其他的选择。如果任何变量、取代基或术语(例如:芳基、杂环、R 等)在分子式或通用结构中出现超过一次,则其在每次出现的定义独立于其在其他出现的定义。本领域技术人员会进一步理解,某些基团可以从所记录的任何一端连接至母体分子或可占据元素链中的位置。因此,仅作为举例,不对称基团如 $-C(O)N(R)-$ 可在碳或氮上连接至母体基团。

[0234] 在本发明的化合物中存在不对称中心。这些中心根据手性碳原子周围的取代基的构型通过符号“R”或“S”来指定。要理解,本发明包括所有的立体化学异构形式,包括非对映异构、对映异构和差向异构形式,以及 d- 异构体和 l- 异构体,及它们的混合物。化

化合物的单个立体异构体可以从可商购的含有手性中心的原料合成制备,或通过制备对映异构体产物的混合物,然后分离,如转化成非对映异构体的混合物接着通过分离或重结晶、色谱技术、在手性色谱柱上直接分离对映异构体或本领域已知的其他合适的方法来制备。特定立体化学的起始化合物为可商购或可通过本领域已知的技术制备和拆分。此外,本发明的化合物可以存在几何异构体。本发明包括所有顺式 (cis)、反式 (trans)、顺 (syn)、反 (anti)、异侧 (entgegen) (E) 和同侧 (zusammen) (Z) 异构体以及它们的合适的混合物。此外,化合物可以按互变异构体存在,包含酮-烯醇互变异构体;本发明提供所有的互变异构体。例如,下述互变异构体对说明了本文在意的哪两种形式:

[0235]



[0236] 此外,本发明的化合物可按非溶剂化形式以及与药学可接受的溶剂(如水、乙醇等)的溶剂化形式存在。通常,就本发明的目的而言,认为溶剂化形式等同于非溶剂化形式。

[0237] 术语“键”指两个原子或两个基团(当通过所述键连接的原子被认为是较大亚结构的部分时)之间的共价连接。除非另外指明,键可以是单键、双键和三键。分子图示中两原子之间的虚线指示在该位置可以存在或不存在额外的键。

[0238] 如本文所使用,术语“疾病”意指通常与术语“病症”和“疾患”(如在医学疾患中)同义,且可以与之互换,因为其均反映身体或身体的一个部分的异常情况,所述异常情况损害正常的功能,并通常通过有区别的体征和症状显现。

[0239] 术语“组合治疗”指给药两种或多种治疗剂,以治疗在本公开书中描述的治疗学的疾患和病症。这样的给药包括以基本同时的方式共同给药这些治疗剂,如以具有固定比例的活性成分的单个胶囊,或以每种活性成分的多个、分离的胶囊。此外,这样的给药也包括以顺序方式使用每种类型的治疗剂。在两种情况下,治疗方案会在治疗本文所述的疾患和病症中提供药物组合的有益影响。

[0240] 本文使用的“PDE4 抑制剂”指在下文概述的 PDE4 测定中测量时,针对 PDE4 活性表现出的 IC_{50} 不超过约 $100 \mu M$ 和更通常地不超过约 $50 \mu M$ 的化合物。“ IC_{50} ”是将酶(如 PDE4)的活性降至半数最大值水平的抑制剂浓度。已发现本发明的某些代表性化合物表现出针对 PDE4 的抑制作用。在某些实施方案中,在本文所述的 PDE4 测定的测量中,化合物针对 PDE4 会显示不超过约 $10 \mu M$ 的 IC_{50} ;在进一步的实施方案中,化合物针对 PDE4 会显示不超过约 $5 \mu M$ 的 IC_{50} ;在更进一步的实施方案中,化合物针对 PDE4 会显示不超过约 $1 \mu M$ 的 IC_{50} 。在更进一步的实施方案中,化合物针对 PDE4 会显示不超过约 $200nM$ 的 IC_{50} 。

[0241] 术语“治疗有效的”意在限定用于治疗疾病或病症的活性成分的量。该量会实现减轻或消除所述疾病和病症的目标。

[0242] 如本文所使用,提及患者的“治疗”意在包括预防。术语“患者”指包括人类在内

的所有哺乳动物。患者的实例包括人类、牛、狗、猫、山羊、绵羊、猪和兔。优选地,所述患者为人类。

[0243] 术语“前药”指在体内变得更有活性的化合物。某些本发明化合物也可以作为前药存在,如 *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard 和 Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, 苏黎世, 瑞士 2003) 中所述。本文所述的化合物的前药是所述化合物的结构修饰形式, 其容易在生理条件下经历化学变化以提供所述化合物。此外, 前药可以在离体环境中通过化学或生物化学的方法转化为所述化合物。例如, 当与合适的酶或化学试剂置于透皮贴剂储库 (reservoir) 中时, 前药可缓慢转化为化合物。前药通常是有用的, 因为在一些情况下, 它们比所述化合物或母体药物更容易给药。例如, 它们通过口服给药是可以生物利用的, 而母体药物则不是。前药还可以在药物组合中具有超过母体药物的改善的溶解度。本领域中已知多种前药衍生物, 如依赖于前药水解分裂或氧化活化的那些。前药的非限制性实例是作为酯 (所述“前药”) 给药, 但接着被代谢水解为羧酸, 即其活性实体。其他的实例包括化合物的肽基衍生物。术语“治疗可接受的前药”指适合用于接触患者组织且不产生异常毒性、刺激和过敏反应, 与合理的益处 / 风险比率相当且对它们的预期用途而言有效的前药或两性离子。

[0244] 本发明的化合物可以作为治疗可接受的盐存在。本发明包括上述列举的化合物的盐形式, 包含酸加成盐。合适的盐包括与有机和无机酸形成的盐。这样的酸加成盐一般会是药学可接受的。然而, 非药学可接受的盐的盐可以被用于制备和纯化所讨论的化合物。也可以形成碱加成盐, 且为药学可接受的。有关盐的制备和选择的更完整的讨论, 参见 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, 苏黎世, 瑞士, 2002)。

[0245] 如本文所使用, 术语“治疗可接受的盐”代表本发明的化合物的盐或两性离子形式, 其为水或油溶性的或可分散的以及治疗可接受的 (如本文所定义)。所述盐可以在化合物的最后分离和纯化过程中或单独地通过使游离碱形式的适当化合物与合适的酸反应来制备。代表性的酸加成盐包含乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、L- 抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐 (digluconate)、甲酸盐、延胡索酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐 (hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐 (羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、DL- 扁桃酸盐、均三甲苯磺酸盐 (mesitylenesulfonate)、甲磺酸盐、亚萘磺酸盐、烟酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐 (pectinate)、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、膦酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L- 酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐 (p- 甲苯磺酸盐) 和十一酸盐。而且, 本发明化合物中的碱性基团可以被以下基团季铵化: 甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物; 二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐; 癸基、十二烷基、十四烷基和甾基氯化物、溴化物、碘化物; 以及苄基和苯乙基溴化物。可以用于形成治疗可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸, 以及有机酸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。也可以通过化合物与碱金属或碱土离子的配位作用来形成盐。因此, 本发明包括了本文公开的化合物的钠盐、钾盐、镁盐和钙盐等。

[0246] 碱加成盐可以在化合物的最后分离和纯化过程中通过使羧基与合适的碱（如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐）或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺进行反应来制备。治疗可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝，以及无毒的季胺阳离子如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苯羟甲胺和N,N'-二苄乙烯二胺。其他用于形成碱加成盐的代表性的有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0247] 虽然本发明的化合物可能作为原状化学品给药，但是也可能作为药物制剂提供它们。因此，本文提供的是包含一种或多种本发明的某些化合物，或其一种或多种药学可接受的盐、酯、前药、酰胺或溶剂合物，以及它们的一种或多种药学可接受的载体和任选的一种或多种其他治疗成分的药物制剂。在与所述制剂的其他成分相容和对其接受者无害的意义上，所述载体必须是“可接受的”。合适的制剂依赖于选择的给药路径。任何熟知的技术、载体和赋形剂均可作为本领域合适和理解的进行使用；如在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中。本文公开的药物组合物可以按本领域已知的任何方式生产，如通过常规的混合、溶解、粒化、制造锭剂 (dragee-making)、研细、乳化、胶囊化、包埋或压缩 (compression) 过程。

[0248] 所述制剂包括适于口服、肠胃外（包括皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内）、腹膜内、经粘膜、经皮、直肠和局部（包括皮肤、含服、舌下和眼内）给药的那些，尽管最合适的路径可依赖于例如，接受者的疾患和病症。所述制剂可以方便地以单位剂量形式呈现并可以通过药学领域任何公知的方法制备。通常，这些方法包括使本发明的化合物或其药学可接受的盐、酯、酰胺、前药或溶剂合物（“活性成分”）与组成一种或多种助剂的载体缔合的步骤。通常，所述制剂通过以下方法来制备：使活性成分和液体载体或细分的固体载体或两者同时均匀且密切地缔合，然后，如果需要，将所述产品制成需要的制剂。

[0249] 适于口服给药的本发明的制剂可以制成离散的单位，如各自含有预定量的活性成分的胶囊剂、扁囊剂或片剂；如散剂或颗粒剂；如在含水液体或非水液体中的溶液剂或混悬剂；或如水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。所述活性成分还可以制成推注剂 (bolus)、药糖剂 (electuary) 或糊剂。

[0250] 可口服使用的药物制剂包括片剂、明胶制备的推入配合式 (push-fit) 胶囊剂和由明胶和增塑剂（如甘油或山梨醇）制备的密封的软胶囊。可以任选地与一种或多种助剂通过压缩或模塑来制备片剂。压制片剂可以通过在合适的机器中压缩任选地与粘结剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的，自由流动形式（如粉末或颗粒）的活性成分来制备。模制片可以通过在合适的机器中模塑用惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物来制备。所述片剂可以任选地被包衣或刻痕 (scored) 并可以被配制以提供其中活性成分的缓释或控释。所有口服给药的制剂应在剂量上适于这样的给药。所述推入配合式胶囊剂可以包含活性成分与填充剂（如乳糖）、粘结剂（如淀粉）和 / 或润滑剂（如滑石或硬脂酸镁），以及和任选的稳定剂的混合物。在软胶囊剂中，活性化合物可以溶解或悬浮于合适的液体中（如脂肪油、液体石蜡或液态聚乙二醇）。此外，可以加入稳定剂。对锭芯提供合适的包衣。为此，可以使用浓缩糖溶液，其可以任选地包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和 / 或二氧化钛、漆溶液以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。

可以向片剂或锭剂包衣中加入染料或色素以鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0251] 所述化合物可被配制通过注射（如通过快速推注或连续输注）进行肠胃外给药。用于注射的制剂可以与添加的防腐剂制成单位剂量形式，如在安瓿中或在多剂量容器中。所述组合物可以采用如在油性或水性载体（vehicle）中的混悬剂、溶液剂或乳剂形式，并可以包含配制剂如助悬剂、稳定剂和 / 或分散剂。所述制剂可以制成在单位剂量或多剂量容器中，例如密封的安瓿和小瓶，并可以按粉末形式或冷冻干燥（冻干）状态储存，其只需要直接在使用前加入无菌液体载体，如盐水或无菌无热原水。即用注射溶液剂和混悬剂可以从上文所述种类的无菌散剂、颗粒剂和片剂制备。

[0252] 用于肠胃外给药的制剂包括活性化合物的含水和非含水（油性）无菌注射溶液剂，其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和赋予所述制剂与预期接受者的血液等渗的溶质；以及含水和非含水无菌混悬剂，其可以包括助悬剂和增稠剂。合适的亲脂溶剂或载体包括脂肪油（如芝麻油）、或合成的脂肪酸酯（如油酸乙酯或甘油三酯）、或脂质体。含水注射混悬剂可以包含增加所述混悬剂粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地，所述混悬剂也可以包含合适的稳定剂或增加化合物溶解度以允许制备高浓度溶液的试剂。

[0253] 除前述制剂以外，所述化合物还可以配制为储库制剂（depot preparation）。这样的长效制剂可以通过植入（如皮下或肌内）或通过肌内注射给药。因此，例如，所述化合物可以同合适的聚合材料或疏水材料（例如作为可接受的油中的乳剂）或离子交换树脂进行配制，或可以配制为微溶性衍生物，如作为微溶性盐。

[0254] 对于含服或舌下给药，所述组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂、软锭剂或凝胶剂的形式。这样的组合物可以包含在调味基质（flavored basis）（如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶）中的活性成分。

[0255] 所述化合物也可被配制为直肠组合物，比如，例如包含常规栓剂基质的栓剂或滞留型灌肠剂，所述常规栓剂基质如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

[0256] 本发明的某些化合物可以局部给药，即通过非全身给药。这包括本发明的化合物外部应用至表皮或口腔以及这样的化合物滴注至耳、眼和鼻，以便所述化合物不会明显进入血流。相反，全身给药指口服、静脉内、腹膜内和肌内给药。

[0257] 适于局部给药的制剂包括适用于穿透皮肤到达炎症位点的液体或半液体制剂，如凝胶剂、擦剂、洗剂、乳膏剂、软膏剂或糊剂，以及适于给药至眼、耳或鼻的滴剂。用于局部给药的活性成分可以占所述制剂的，例如 0.001% 至 10% w/w（按重量计）。在某些实施方案中，活性成分可以占多达 10% w/w。在其他实施方案中，其可以占少于 5% w/w。在某些实施方案中，所述活性成分可以占 2% w/w 至 5% w/w。在其他实施方案中，其可以占所述制剂的 0.1% 至 1% w/w。

[0258] 用于局部或经皮给药的凝胶剂通常可以包含挥发性溶剂、非挥发性溶剂和水的混合物。在某些实施方案中，缓冲溶剂系统的挥发性溶剂组分可以包含低级（C1-C6）烷基醇、低级烷基二醇和低级二醇聚合物。在进一步的实施方案中，所述挥发性溶剂是乙醇。认为挥发性溶剂组分充当渗透促进剂，且当其蒸发时也在皮肤上产生冷却效应。所述缓冲溶剂系统的非挥发性溶剂的部分选自低级烷撑二醇和低级二醇聚合物。在某些实施方案中，使用丙二醇。所述非挥发性溶剂减缓所述挥发性溶剂的蒸发并降低所述缓冲溶剂系统的蒸气

压。该非挥发性溶剂组分的量和所述挥发性溶剂的量一样，由使用的药物化合物或药物确定。当所述系统中的非挥发性溶剂太少时，所述药物化合物可能由于挥发性溶剂的蒸发而结晶，而过量时则可能由于药物从溶剂混合物的过少释放而导致生物利用度不足。所述缓冲溶剂系统的缓冲组分可以选自本领域常用的任何缓冲液；在某些实施方案中，使用水。成分的通常比例为约 20% 的非挥发性溶剂、约 40% 的挥发性溶剂和约 40% 的水。所述局部组合中但加入一些任意的成分。这些包括但不限于螯合剂和胶凝剂。合适的胶凝剂可以包括但不限于，半合成的纤维素衍生物（如羟丙基甲基纤维素）和合成的聚合物，以及化妆品（cosmetic agents）。

[0259] 洗剂包括那些适合施用至皮肤或眼的。眼洗剂可以包含任意地含有杀菌剂的无菌水溶液，并可以通过与制备滴剂类似的方法来制备。施用至皮肤的洗液或擦剂还可包含加快干燥和冷却皮肤的试剂（如乙醇或丙酮）和 / 或增湿剂（如甘油）或油（如蓖麻油或花生油）。

[0260] 乳膏剂、软膏剂或糊剂是外用的活性成分的半固体制剂。它们可以借助于合适的机器，将单独或在含水或非含水流体的溶液或悬浮液中的细分的或粉末形式的活性成分与油脂性或非油脂性基质混合制得。所述基质可以包含烃如硬、软或液体石蜡、甘油、蜂蜡、金属皂；胶浆剂；天然来源如杏仁、玉米、花生、蓖麻或橄榄的油；羊毛脂或它们的衍生物，或脂肪酸（如硬脂酸或油酸）以及醇（如丙二醇）或大粒凝胶。所述制剂可以掺入任何合适的表面活性剂如阴离子、阳离子或非离子型表面活性剂，如脱水山梨糖醇酯或其聚氧化乙烯衍生物。还可以包括助悬剂如天然树胶、纤维素衍生物或无机材料（如硅酸盐质硅石（siliceous silicas）），以及其他成分（如羊毛脂）。

[0261] 滴剂可以包含无菌水性或油性溶液或悬浮液，并可通过将活性成分溶解在合适的杀菌剂和 / 或杀真菌剂和 / 或任何其他合适的防腐剂（且在某些实施方案中，包括表面活性剂）的水性溶液中来制备。然后所得溶液可通过过滤来澄清，转移至合适的容器，然后将所述容器密封并通过高压灭菌或在 98-100°C 下保持半小时来灭菌。可选地，所述溶液可以通过过滤灭菌并通过无菌技术转移至容器。适合包括在滴剂中的杀菌剂和杀真菌剂的实例是硝酸苯汞或乙酸苯汞（0.002%）、苯扎氯铵（0.01%）和乙酸氯己啶（0.01%）。制备油性溶液的合适溶剂包括甘油、稀释的醇和丙二醇。

[0262] 用于口中局部给药（如含服或舌下）的制剂包括包含在调味基质（如蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶）中的活性成分的锭剂，以及包含在调味基质（如凝胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶）中的活性成分的软锭剂。

[0263] 对于通过吸入给药，可方便地从吹入器、喷雾加压包（nebulizer pressurized pack）或递送喷雾剂的其他方便的方式递送化合物。加压包可包含合适的推进剂，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适气体。就加压气溶胶而言，剂量单位可以通过提供阀以递送计量的量来确定。可选地，对于通过吸入或吹入的给药，根据本发明的化合物可以采取干粉组合物的形式，例如所述化合物和合适的粉末基质（如乳糖或淀粉）的粉末混合物。所述粉末组合物可以制成在例如，胶囊剂、弹射剂（cartridge）、明胶剂或泡罩包（blister pack）中的单位剂量形式，所述粉末可以借助于吸入器或吹入器进行给药。

[0264] 优选的单位剂量制剂是包含如下文所述的活性成分的有效剂量或其适当部分的

制剂。

[0265] 应理解,除上文特别提到的成分外,上文描述的制剂可以包括与讨论的制剂类型有关的本领域其他常规试剂,例如适合口服给药的制剂可以包括矫味剂。

[0266] 可以通过口服或经注射以每天 0.1 至 500mg/kg 的剂量给药化合物。用于成人的剂量范围通常是每天 5mg 至 2g。以离散单位提供的片剂或其他成品形式可以方便地包含在这样的剂量下有效的一种或多种化合物的量或作为其多倍,例如包含 5mg 至 500mg 的单位,通常约 10mg 至 200mg。

[0267] 可以与载体材料组合以生成单一剂量形式的活性成分的量会根据受治疗的宿主和给药的特定模式而不同。

[0268] 可按多种模式给药所述化合物,例如口服、局部给药或通过注射。向患者给药的化合物的精确量会由主治医生负责。任何特定患者的具体剂量水平会取决于多种因素,包括使用的具体化合物的活性、年龄、体重、体质、性别、饮食、给药时间、给药路径、排泄速率、药物组合、所治疗的精确病症,以及所治疗的适应证或疾患的严重性。同样,给药路径可以根据疾患和其严重性而变化。

[0269] 在某些情况下,将至少一种本文描述的化合物(或其药学可接受的盐、酯或前药)与另一治疗剂组合给药会是合适的。仅作为实例,如果接受一种本文化合物的患者出现的副反应之一是高血压,则将抗高血压剂和最初的治疗剂组合给药会是合适的。或者,仅作为示例,可以通过给药辅药来增强本文所述化合物之一的治疗效果(即:所述辅药自身可能只有极小的治疗益处,但其与另一治疗剂组合可增强对患者的总治疗效果)。或者,仅作为示例,可以通过给药一种本文所述的化合物和也具有治疗益处的另一治疗剂(其也包括治疗方案)来增加患者体验的益处。仅作为示例,在包括给药本文所述的化合物之一的糖尿病治疗中,可通过同时向所述患者提供用于糖尿病的另一治疗剂来得到增加的治疗益处。在任何情况下,不论所治疗的疾病、病症或疾患如何,患者体验到的总益处可以为两种治疗剂的简单加合,或者患者可体验到协同的益处。

[0270] 在任何情况下,多种治疗剂(其中至少一种是本发明的化合物)可以按任何顺序给药或甚至同时给药。如果同时给药,所述多种治疗剂可按单个统一的形式或以多重形式提供(仅作为示例,作为一个药丸或两个单独的药丸)。治疗剂中的一种可以按多重剂量给药,或者二者均可以按多重剂量给药。如果不是同时给药,所述多个剂量之间的定时可以是几分钟至四周范围内的任意持续时间。

[0271] 因此,在另一方面,本发明提供在需要这样的治疗的人类或动物个体中治疗 PDE4 介导的病症的方法,所述方法包括向所述个体组合给药有效减轻或阻止个体中的所述病症的量的本发明化合物和至少一种本领域已知的用于治疗所述病症的其他试剂。在一个相关方面,本发明提供包含至少一种本发明的化合物和一种或多种用于治疗 PDE4 介导的病症的其他试剂的组的治疗组合物。

[0272] 本发明的化合物可用于治疗 PDE4 介导的疾病、病症和疾患。在某些实施方案中,所述化合物可找到在治疗急性和慢性疼痛和炎症中的用途。本发明的化合物可用于治疗患者的神经病、神经性疼痛或炎性痛如反射交感性营养不良/灼性神经痛(神经损伤)、周围神经病(包括糖尿病性神经病变)、顽固性癌痛、复杂的区域性疼痛综合征和压迫性神经病(腕管综合征(carpal tunnel syndrome))。所述化合物也可用于治疗急性带状疱疹

(herpes zoster) (带状疱疹 (shingles)) 伴随的疼痛、疱疹后神经痛 (PHN) 和相关的疼痛综合征如眼痛。所述化合物还可用作治疗疼痛的镇痛药如手术镇痛药, 或者作为发热治疗中的解热药。疼痛适应证包括但不限于: 各种外科手术的术后痛 (包括心脏术后痛)、牙痛 / 拔牙、癌症引起的疼痛、肌肉痛、乳腺痛、皮肤损伤引起的疼痛、下腰痛、各种病因学的头痛 (包括偏头痛) 等。所述化合物还可用于治疗疼痛相关的病症如触觉异常性疼痛和痛觉过敏。所述疼痛可以是体因性的 (感受伤害的或神经性的)、急性和 / 或慢性的。本发明的 PDE4 抑制剂还可用于其中会传统地给药 NSAID、吗啡或芬太尼阿片制剂 (fentanyl opiates) 和 / 或其他阿片类镇痛药的疾患。

[0273] 此外, 本发明化合物可用于治疗或预防需要延长的阿片类镇痛药的患者的阿片耐受性, 以及摄入苯二氮䓬类的患者的苯二氮䓬耐受性, 及其他成瘾行为, 如尼古丁成瘾、酒精中毒和进食障碍。此外, 本发明的化合物和方法可用于治疗或预防药物戒断症状, 例如治疗或预防阿片、酒精或烟成瘾的戒断症状。

[0274] 此外, 本发明的化合物可用于治疗胰岛素抵抗和通常与放大的炎症信号相关的其他代谢性疾病, 如动脉粥样硬化。

[0275] 本发明包括使用新的选择性 PDE4 抑制剂治疗或预防呼吸疾病或疾患的治疗方法, 其包括在医学上用于预防和/或治疗呼吸疾病或疾患的治疗方法, 所述呼吸疾病或疾患包括: 哮喘疾患, 包括变应原诱发的哮喘、运动诱发的哮喘、污染诱发的哮喘、寒冷诱发的哮喘和病毒诱发的哮喘; 哮喘相关疾病, 如气道高反应性和小气道疾病; 慢性阻塞性肺病, 包括正常气流 (normal airflow) 的慢性支气管炎、气道阻塞的慢性支气管炎 (慢性阻塞性支气管炎)、肺气肿、哮喘性支气管炎和大疱病; 以及涉及炎症的其他肺病, 包括细支气管炎、支气管扩张、囊性纤维化病、鸽者病 (pigeon fancier's disease)、农民肺、急性呼吸窘迫综合征、肺炎、局限性肺炎、误吸或吸入性损伤、肺脂肪栓塞、肺酸中毒炎症、急性肺水肿、急性高山病、急性肺动脉高血压、新生儿的持续性肺动脉高压、围产期吸入综合征、肺透明膜病、急性肺血栓栓塞症、肝素 - 鱼精蛋白反应、脓毒症、哮喘持续状态、缺氧、呼吸困难、呼吸过度、充气过度、低氧血和咳嗽。此外, 本文公开的化合物会用于治疗变应性疾病如迟发型超敏反应、变应性接触性皮炎、变应性鼻炎和慢性鼻窦炎。

[0276] 本发明化合物可以治疗的其他病症或疾患包括炎症和相关病症。本发明的化合物可用作抗炎剂, 其具有有害副反应显著更低的额外益处。所述化合物可以用于治疗关节炎, 包括但不限于类风湿性关节炎、脊椎关节病、痛风性关节炎、骨关节炎、少年关节炎、急性风湿性关节炎、肠病性关节炎、神经病性关节炎、银屑病关节炎、反应性关节炎 (莱特尔综合征) 和化脓性关节炎, 以及自身免疫性疾病, 包括系统性红斑狼疮、溶血综合征、自身免疫性肝炎、自身免疫性神经病、白癜风 (自体免疫性甲状腺炎)、桥本甲状腺炎、贫血症、肌炎 (包括多肌炎)、脱发、肺出血肾炎综合征 (Goodpasture's syndrome)、垂体炎 (hypophysitis) 和肺纤维化。

[0277] 所述化合物也可以用于治疗骨质疏松症和其他相关骨疾 (bone disorder)。

[0278] 这些化合物也可以用于治疗胃肠疾患, 如反流性食管炎、痢疾、炎性肠病、局限性肠炎、胃炎、肠易激综合征、格雷夫斯病 (甲状腺机能亢进)、坏死性小肠结肠炎和溃疡性结肠炎。所述化合物也可以用于治疗肺炎症, 如与病毒感染和囊性纤维化病有关的肺炎症。

[0279] 此外, 本发明的化合物还可单独或与常规免疫调节药组合用于器官移植患者。在

所述患者中要被治疗的疾患的实例包括移植物抗宿主反应（即移植物抗宿主病）、同种异体移植物排斥（例如急性同种异体移植物排斥和慢性同种异体移植物排斥）、移植再灌注损伤和早期移植排斥（如急性同种异体移植物排斥）。

[0280] 又进一步，本发明化合物可用于治疗瘙痒症和白癜风 (vitiligo)。

[0281] 本发明的化合物还可用于治疗疾病中的组织损伤，所述疾病如：血管疾病、偏头痛、结节性动脉周围炎、甲状腺炎、再生障碍性贫血、霍奇金病、硬皮病 (scleroderma)、风湿热、I 型糖尿病、肌神经接点疾病（包括重症肌无力）、白质病（包括多发性硬化）、结节病、肾炎、肾病综合征、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、肾小球肾炎、再灌注损伤、胰腺炎、间质性膀胱炎、贝赫切特综合征、多肌炎、牙龈炎、牙周炎 (periodontitis)、超敏反应、损伤后出现的肿胀、缺血（包括心肌缺血、心血管缺血和心脏停搏继发的缺血）、肝硬化、感染性休克、内毒素性休克、葛兰氏阴性脓毒症、中毒性休克综合征、中风、缺血再灌注损伤、多脏器功能障碍、再狭窄（包括冠状动脉搭桥手术后的再狭窄）等。

[0282] 本发明的化合物还可用于治疗神经系统的某些疾病和病症。其中 PDE4 抑制可能有效的中枢神经系统病症包括皮质性痴呆包括阿尔茨海默病和轻度认知障碍 (MCI)、中风引起的中枢神经系统损伤、缺血包括脑缺血（病灶缺血、血栓形成的中风和全心缺血（例如继发性心脏停搏）和创伤。其中 PDE4 抑制可能有效的神经变性病症包括病症中的神经变性或神经坏死，所述病症例如缺氧、低血糖症、癫痫和以下情况：中枢神经系统 (CNS) 创伤（如脊髓和颅脑损伤）、高压氧惊厥和中毒、痴呆（例如早老年性痴呆和艾滋病相关的痴呆）、恶病质、西登哈姆舞蹈症、亨廷顿跳舞病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、科尔萨科夫综合征和涉及脑血管病症的痴呆。其中 PDE4 抑制可能被证明有效的更多病症包括中枢神经系统和外周神经系统的神经病（包括，例如 IgA 神经病、膜神经病和特发性神经病）、慢性炎性脱髓鞘性多神经病、横贯性脊髓炎、Gullain-Barre 病、脑炎和神经系统癌症。其中 PDE4 抑制可能发现有效的 CNS 功能紊乱包括睡眠障碍、精神分裂症、抑郁症、与月经前期综合征 (PMS) 有关的抑郁或其他症状，以及焦虑。

[0283] 此外，本发明化合物还可用于抑制 PDE4 活性以缓解全身性病症，所述全身性病症包括由多种试剂诱导的与脓毒性和 / 或中毒性失血性休克有关的全身低血压；包括作为与细胞因子如 TNF、IL-1 和 IL-2 的治疗；以及包括作为移植治疗中短期免疫抑制的辅药。

[0284] 可通过本发明的化合物治疗的其他病症或疾患包括癌症的预防或治疗，所述癌症如结肠直肠癌和乳腺、肺、前列腺、膀胱、子宫颈和皮肤的癌症。本发明的化合物可以用于治疗和预防的瘤形成，包括但不限于脑癌、骨癌、白血病、淋巴瘤、上皮细胞衍生的瘤形成（上皮癌）（如基底细胞癌）、腺癌、胃肠癌如唇癌、口腔癌、食管癌、小肠癌和胃癌、结肠癌、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、肺癌、乳腺癌和皮肤癌（如扁平细胞和基底细胞癌）、前列腺癌、肾细胞癌和其他已知的影响整个机体上皮细胞的癌症。所述瘤形成可以选自胃肠癌、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫颈癌、肺癌、乳腺癌和皮肤癌（如扁平细胞和基底细胞癌）。本发明的化合物和方法也可以用于治疗伴随放射治疗出现的纤维化。本发明的化合物和方法可以用于治疗具有腺瘤性息肉的个体，包含那些具有家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 的个体。此外，本发明的化合物和方法可以用于预防息肉在具有 FAP 风险的患者中形成。

[0285] 本发明的化合物可以用于治疗眼病，如干眼、青光眼、角膜新生血管化、视神经炎、

干燥综合征 (Sjogren's syndrome)、视网膜神经节变性、眼缺血、视网膜炎、视网膜病变、葡萄膜炎、眼畏光 (ocular photophobia) 和治疗与眼组织急性损伤有关的炎症和疼痛。特别地,所述化合物可以用于治疗青光眼性视网膜病变和 / 或糖尿病性视网膜病变。所述化合物也可以用于治疗眼科手术 (如白内障手术和屈光手术) 的术后炎症或疼痛。

[0286] 此外,本发明的化合物可用于治疗经期痉挛、痛经、早产、子宫内膜异位症、腱炎、滑囊炎、皮肤相关疾患 (如银屑病、湿疹、烧伤、晒斑、皮炎)、胰腺炎、肝炎、扁平苔藓、巩膜炎、硬皮病、皮炎等。可以使用本发明的化合物的其他疾患包括糖尿病 (I 型或 II 型)、动脉粥样硬化、充血性心力衰竭、心肌炎、动脉粥样硬化、脑缺血、血管发生、肺动脉高血压和主动脉瘤。

[0287] 本发明的化合物也可部分或完全地用于共同治疗,代替其他常规抗炎疗法,如与甾族化合物、NSAID、COX-2 选择性抑制剂、5-脂氧合酶抑制剂、LTB₄拮抗剂和 LTA₄水解酶抑制剂用于共同治疗。当与抗菌剂或抗病毒剂组合治疗时,本发明的化合物也可以用于预防组织损伤。

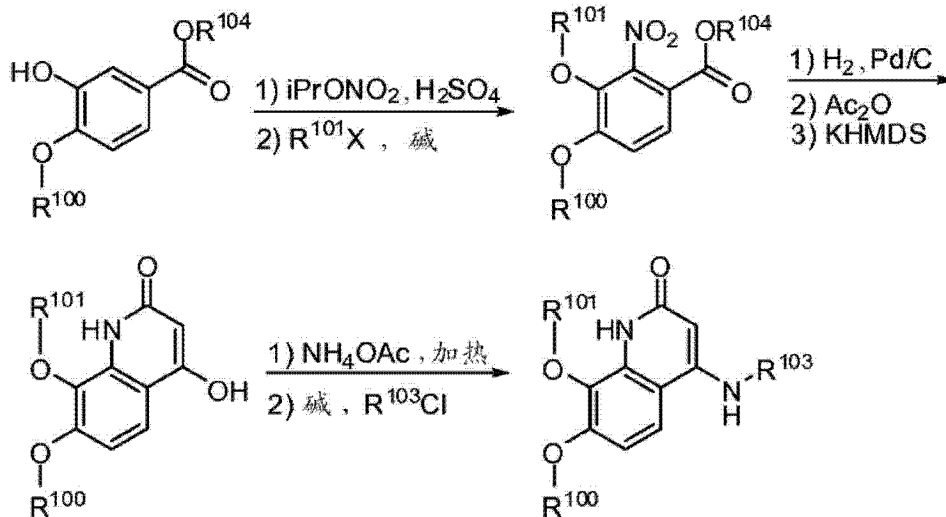
[0288] 除了用于人类治疗,本发明的化合物和制剂也可用于宠物、外来动物 (exotic animal) 和家畜 (包括哺乳动物、啮齿目动物等) 的兽医治疗。更优选的动物包括马、狗和猫。

[0289] 制备化合物的一般合成方法

[0290] 下述路线可用于实施本发明。

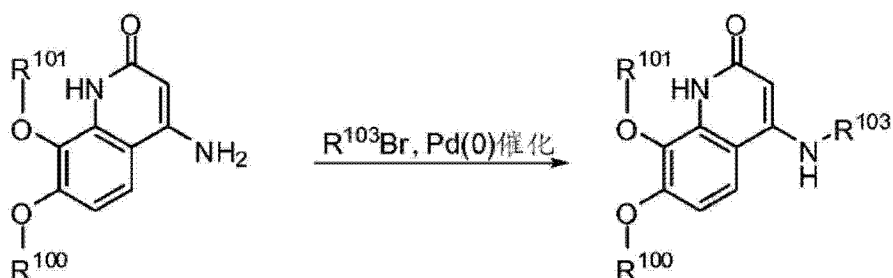
[0291] 路线 1

[0292]



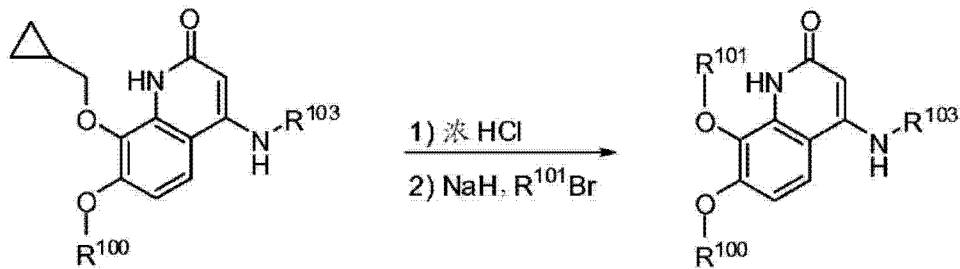
[0293] 路线 2

[0294]

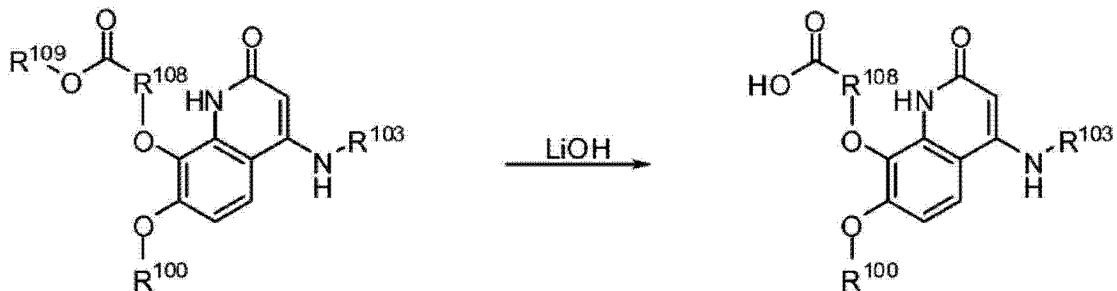


[0295] 路线 3

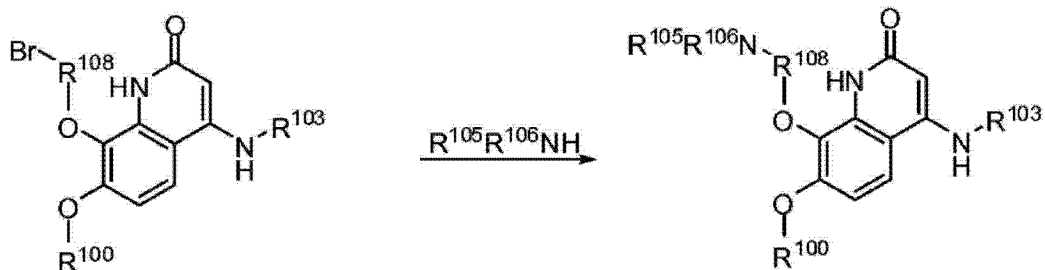
[0296]

[0297] 当 R¹⁰¹ 包含酯时 :

[0298]

[0299] 当 R¹⁰¹ 包含溴化物时 :

[0300]

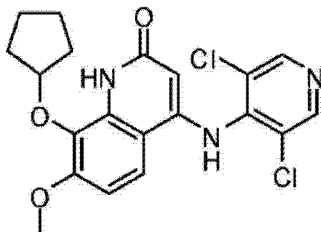


[0301] 通过下述实施例进一步说明本发明。

[0302] 实施例 1

[0303] 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[0304]



[0305] 步骤 1

[0306] 在 0℃ 下, 向 3-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (3.64g, 20mmol)、四丁基硫酸氢铵 (340mg, 1.0mmol)、硝酸异丙酯 (5.0mL, 50mmol) 和二氯甲烷 (40mL) 的溶液中经 2 分钟滴加硫酸 (3.0mL, 56mmol)。将反应物升温至室温, 保持 45 分钟, 然后用冰水 (100mL) 终止反应。用二氯甲烷 (250mL x 2) 萃取此混合物。将合并的萃取物干燥、过滤、浓缩, 并通过硅胶色

谱法(4:1 → 3:7 ;己烷 : 乙酸乙酯)纯化,以获得 3-羟基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯 : MS(ESI) :228.4。

[0307] 步骤 2

[0308] 将 3-羟基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯(1.14g, 5.0mmol)、溴环戊烷(0.7mL, 6.5mmol)、碳酸钾(2.0g, 14mmol)和无水乙腈(15mL)的混合物在 N₂下回流。19 小时后,让反应物冷却至室温、浓缩,并通过硅胶色谱法(4:1 → 3:2 ;己烷 : 乙酸乙酯)纯化,以获得 3-(环戊氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯 :MS(ESI) :296.5。

[0309] 步骤 3

[0310] 将 3-(环戊氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯(750mg, 2.54mmol)、10% Pd/C(50%水、500mg, 0.23mmol Pd)和甲醇(10mL)的混合物在室温下在氢气气氛中剧烈搅拌。21 小时后,将混合物通过硅藻土过滤、浓缩,以获得 2-氨基-3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯 :MS(ESI) :266.5。

[0311] 步骤 4

[0312] 将 2-氨基-3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(5.54g, 20.9mmol)、乙酸酐(21.0mL, 222mmol)和二噁烷(35mL)的溶液在 N₂下在 40℃加热 17 小时,然后让其冷却至室温。加入水(10mL),搅拌 15 分钟后浓缩反应物,以获得 2-乙酰氨基-3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯 :MS(ESI) :307.9。

[0313] 步骤 5

[0314] 在 -78℃于 N₂下通过注射器泵(1mL/min)向 KHMDS(150mL, 0.5M PhMe, 75mmol)溶液中加入 2-乙酰氨基-3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(6.42g, 20.9mmol)和无水 THF(60mL)的溶液。随着控温浴过夜消耗,反应物缓慢升至室温。17 小时后,将反应物倾入冰/水(250mL)中,搅拌 10 分钟,然后分层。水层用乙醚(150mL)洗涤,用浓盐酸(7mL)酸化,并过滤以获得 8-(环戊氧基)-4-羟基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 :MS(ESI) :276.0。

[0315] 步骤 6

[0316] 将 8-(环戊氧基)-4-羟基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(350mg, 1.3mmol)、乙酸铵(4.0g, 52mmol)和无水间二甲苯(10mL)的混合物在 N₂下在 150℃加热 48 小时,然后让其冷却至室温。将混合物浓缩至干燥,用水(25mL)稀释,搅拌 2 分钟,超声处理 1 分钟,然后搅拌 5 分钟。过滤自由流动的固体,用水(25mL)洗涤,然后用泵抽干以获得 4-氨基-8-(环戊氧基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 :MS(ESI) :274.9。

[0317] 步骤 7

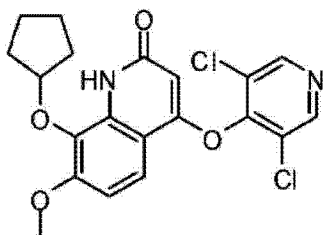
[0318] 将 4-氨基-8-(环戊氧基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(340mg, 1.24mmol)在室温、N₂下分 3 次在 5 分钟内加入至氢化钠(110mg, 60%, 2.75mmol)和 DMSO(4mL)的混合物中。5 分钟后,加入 3,4,5-三氯吡啶(271mg, 1.49mmol)。19 小时后,加入更多的氢化钠(100mg, 60%, 2.5mmol),然后加入更多的 3,4,5-三氯吡啶(250mg, 1.37mmol)。再过 4 小时后,将反应物倾至 1M KH₂PO₄(75mL)中并搅拌 5 分钟。过滤固体,用水(25mL)洗涤,并通过反相 HPLC(3:7 → 1:0 ;乙腈 : 水)纯化。在一些情况下,需要通过硅胶色谱法(1:0 → 9:1 ;二氯甲烷 : 甲醇)进行另外的纯化,以获得 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 9.39(s, 1H)、8.86(s, 1H)、8.76(s, 2H)、7.87(d, 1H)、7.06(d, 1H)、4.97(m, 1H)、4.78(s, 1H)、3.90(s, 3H)、1.83-1.48(m, 8H) ;

MS(ESI) :419. 7。

[0319] 实施例 2

[0320] 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[0321]

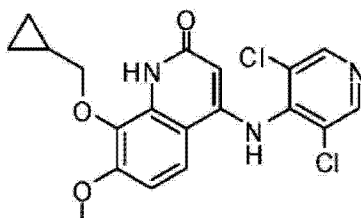


[0322] 由实施例 1, 步骤 7 的纯化来分离标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) : δ 10. 28(s, 1H)、8. 84(s, 2H)、7. 71(d, 1H)、7. 11(d, 1H)、5. 35(s, 1H)、4. 97(m, 1H)、3. 91(s, 3H)、1. 86-1. 43(m, 8H) ;MS(ESI) :420. 7。

[0323] 实施例 3

[0324] 8-(环丙基甲氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[0325]

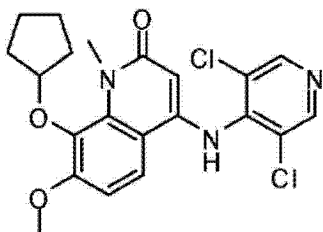


[0326] 由 3-羟基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯(实施例 1, 步骤 1) 和(溴甲基)环丙烷通过实施例 1 中概述的步骤制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) : δ 9. 91(s, 1H)、8. 83(s, 1H)、8. 76(s, 2H)、7. 87(d, 1H)、7. 03(d, 1H)、4. 78(s, 1H)、3. 89(s, 3H)、3. 84(d, 2H)、1. 27(m, 1H)、0. 45(m, 2H)、0. 25(m, 2H) ;MS(ESI) :405. 8。

[0327] 实施例 4

[0328] 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0329]



[0330] 步骤 1

[0331] 将 2-乙酰氨基-3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(1. 6g, 5. 2mmol, 实施例 1, 步骤 4) 和无水 THF(30mL) 的溶液, 在 5 分钟内, 在 0°C 和 N_2 下加至氢化钠(230mg, 5. 75mmol) 和无水 THF(10mL) 的混合物中。让反应物升温至室温并在 20 分钟后再冷却至 0°C 。在 3 分钟内加入碘代甲烷(1. 06g, 0. 0075mol) 和无水 THF(10mL) 的溶液。让反产物升温至室温, 30 分钟后浓缩。残留物用乙酸乙酯(40mL) 稀释, 并用盐水(10mL x 2) 洗涤。干燥有机层, 过

滤并浓缩,以获得 3-(环戊氧基)-4-甲氧基-2-(N-甲基乙酰氨基)苯甲酸甲酯:MS(ESI): 322.1。

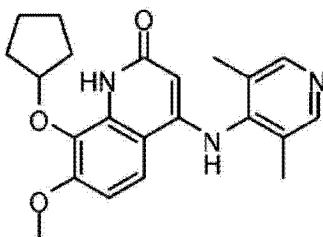
[0332] 步骤 2

[0333] 由 3-(环戊氧基)-4-甲氧基-2-(N-甲基乙酰氨基)苯甲酸甲酯根据实施例 1 中概述的步骤制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.75(s, 1H)、8.74(s, 2H)、7.92(d, 1H)、7.13(d, 1H)、4.92(s, 1H)、4.53(m, 1H)、3.90(s, 3H)、3.59(s, 3H)、1.80-1.48(m, 8H);MS(ESI):433.9。

[0334] 实施例 5

[0335] 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二甲基吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[0336]

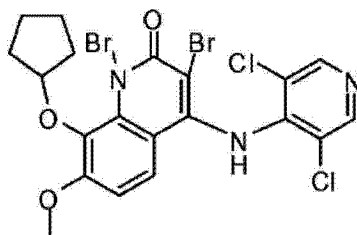


[0337] 由 4-溴-3,5-二甲基吡啶和 4-氨基-8-(环戊氧基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 (实施例 1, 步骤 6) 根据实施例 8 中概述的步骤制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.08(s, 1H)、8.44(s, 1H)、8.40(s, 2H)、7.88(d, 1H)、7.03(d, 1H)、4.96(m, 1H)、4.51(s, 1H)、3.90(s, 3H)、2.13(s, 6H)、1.80-1.54(m, 8H);MS(ESI):380.2。

[0338] 实施例 6

[0339] 1,3-二溴-8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[0340]

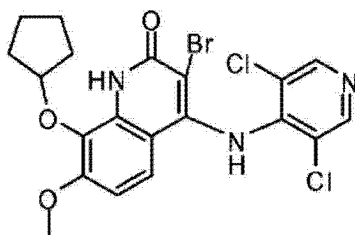


[0341] 在 0℃ 下,向 4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-8-(环戊氧基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 (0.100g, 0.240mmol, 实施例 1) 和无水 DMF(2mL) 的溶液中加入 N-溴丁二酰亚胺 (0.118g, 0.61mmol)。0℃ 下 2 小时后,将混合物倾至水中,并过滤沉淀以获得 1,3-二溴-8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.5(s, 1H)、8.59(s, 2H)、6.76(d, 1H)、6.61(d, 1H)、4.87(m, 1H)、3.80(s, 3H)、1.82-1.51(m, 8H);MS(ESI):575.8。

[0342] 实施例 7

[0343] 3-溴-8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

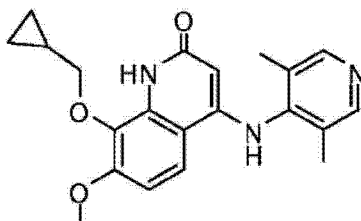
[0344]



[0345] 在 0℃ 下,向 4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-8-(环戊氧基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 (0.246g,0.585mmol,实施例 1) 和无水 DMF(3mL) 的溶液中加入 N-溴丁二酰亚胺 (0.104g,0.585mmol)。0℃ 下 4 小时后,将所述混合物倾至水中,并过滤沉淀。向滤饼和甲醇 (5mL) 的溶液加入饱和硫代硫酸钠溶液 (1mL)。LCMS 证实消耗掉二溴中间体后,用水稀释混合物并用 EtOAc 萃取。干燥有机萃取液、过滤并浓缩,以获得 3-溴-8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.56(s, 1H)、8.88(br s, 1H)、8.42(s, 2H)、7.62(d, 1H)、7.04(d, 1H)、4.98(m, 1H)、3.89(s, 3H)、1.84-1.51(m, 8H);MS(ESI):497.8。

[0346] 实施例 8

[0347] 8-(环丙基甲氧基)-4-(3,5-二甲基吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮
[0348]

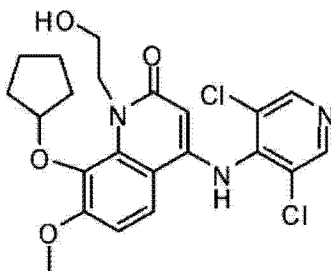


[0349] 在 N₂ 下,向 4-氨基-8-(环丙基甲氧基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 (1.94g, 7.45mmol, 实施例 3 的中间体)、Pd₂(dba)₃ (0.28g, 0.31mmol)、2,2-二环己基磷三异丙基联苯 (0.59g, 1.24mmol)、叔丁醇钠 (1.20g, 12.4mmol) 和脱气甲苯 (20mL) 的混合物中加入 4-溴-3,5-二甲基吡啶 (1.16g, 6.21mmol) 和脱气甲苯 (5mL) 的溶液。将所述混合物在 110℃ 加热 2 小时,让其冷却至室温,超声直至固体分散,然后用 EtOAc (500mL) 通过硅藻土 (Celite) 过滤。浓缩滤液,通过硅胶色谱法 (0 → 8% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化,然后通过反相 HPLC (25 → 100% MeCN/H₂O) 再纯化,以获得 8-(环丙基甲氧基)-4-(3,5-二甲基吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.64(s, 1H)、8.43(s, 1H)、8.42(s, 2H)、7.89(d, 1H)、7.03(d, 1H)、4.54(s, 1H)、3.91(s, 3H)、3.85(d, 2H)、2.15(s, 6H)、1.28(m, 1H)、0.47(m, 2H)、0.28(m, 2H);MS(ESI):365.8。

[0350] 实施例 9

[0351] 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-(2-羟乙基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[0352]



[0353] 步骤 1

[0354] 由 2-乙酰氨基-3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(实施例 1,步骤 4)根据实施例 4 中概述的程序(除了:溶剂是 DMF;温度是 33℃;时间是过夜)制备 3-(环戊氧基)-4-甲氧基-2-(N-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯。MS(ESI):458.2(M+Na)。

[0355] 步骤 2

[0356] 由 3-(环戊氧基)-4-甲氧基-2-(N-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯根据实施例 1 描述的制备 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮。MS(ESI):570(M+Na)。

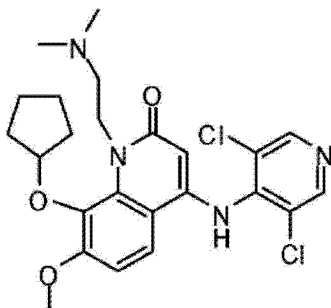
[0357] 步骤 3

[0358] 向 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮(2.4g,4.4mmol)和甲醇(100mL)的溶液中加入对甲苯磺酸(172mg,1.0mmol)。搅拌过夜后,浓缩反应物,用二氯甲烷(100mL)稀释,然后用饱和 NaHCO₃(20mL)洗涤,再用水(20mL)洗涤。干燥有机层、过滤、浓缩,并在二氯甲烷/石油醚(1:2)中重结晶以获得 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-(2-羟乙基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ 8.74(s,2H)、8.73(s,1H)、7.91(d,1H)、7.11(d,1H)、4.92(s,1H)、4.65(t,2H)、4.59(m,1H)、4.50(t,1H)、3.90(s,3H)、3.32(m,2H)、1.80-1.48(m,8H);MS(ESI):463.9。

[0359] 实施例 10

[0360] 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[0361]



[0362] 步骤 1

[0363] 在 0℃ 下,向 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-(2-羟乙基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(500mg,1.08mmol,实施例 9)和 CH₂Cl₂(30mL)的溶液中加入戴斯-马

丁氧化剂 (Dess-Martin periodinane) (933mg, 2.2mmol)。30 分钟后, 让混合物暖至室温。当原料耗尽时, 用二氯甲烷 (25mL) 稀释反应物, 用 NaOH 水溶液 (20mL x 2) 洗涤, 然后用水 (20mL) 洗涤。干燥有机层、过滤、浓缩, 并通过硅胶色谱法 (1:2 → 1:1; 乙酸乙酯: 石油醚) 纯化, 以获得 2-(8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基-2-氧代喹啉-1(2H)-基) 乙醛: MS (ESI): 462.2。

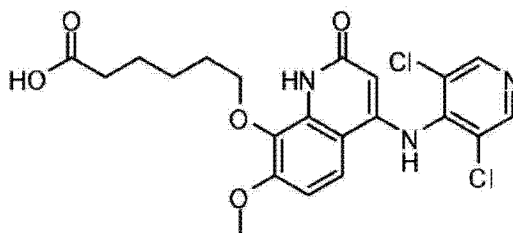
[0364] 步骤 2

[0365] 向盐酸二甲胺 (144mg, 1.74mmol)、三乙胺 (176mg, 1.74mmol) 和无水乙醇 (20mL) 的溶液中顺序加入异丙醇钛 (IV) (496mg, 1.74mmol) 和 2-(8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基-2-氧代喹啉-1(2H)-基) 乙醛 (400mg, 0.87mmol)。搅拌过夜后, 加入硼氢化钠 (50mg, 1.3mmol)。再过 3 小时后, 将反应物倾至氨水 (30mL) 中, 然后过滤、用二氯甲烷洗涤。滤液用二氯甲烷 (50mL x 3) 萃取。干燥合并的萃取液、过滤、浓缩, 并通过反相 HPLC 纯化, 以获得 8-(环戊氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-(2-(二甲基氨基) 乙基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.75(s, 1H)、8.73(s, 2H)、7.91(d, 1H)、7.12(d, 1H)、4.94(s, 1H)、4.71(t, 2H)、4.58(m, 1H)、3.90(s, 3H)、2.22(m, 2H)、2.04(s, 6H)、1.80-1.50(m, 8H); MS (ESI): 491.0。

[0366] 实施例 11

[0367] 6-(4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-基氧基) 己酸

[0368]



[0369] 步骤 1

[0370] 向 8-(环丙基甲氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 (1.2g, 2.90mmol, 实施例 3) 和甲醇 (8mL) 的溶液中加入浓盐酸 (15mL)。将反应混合物在 50°C 加热 4 小时然后浓缩。用饱和 NaHCO₃ 中和残留物、过滤 (用乙醇和醚洗涤) 并干燥以获得 4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-8-羟基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮: MS (ESI): 352。

[0371] 步骤 2

[0372] 在室温和 N₂ 下, 向 4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-8-羟基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 (380mg, 1.08mmol) 和 DMSO (20mL) 的溶液中加入氢化钠 (54mg, 1.35mmol)。1 小时后, 加入 6-溴己酸乙酯 (770mg, 3.45mmol), 将混合物在 30°C 加热 5 小时。通过滴加数滴水终止反应, 倾至 0.5M KH₂PO₄ 中, 并用 EtOAc (100mL x 3) 萃取。合并的萃取液先用水再用盐水洗涤、干燥、过滤、浓缩并通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚) 纯化, 以获得 6-(4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-基氧基) 己酸乙酯: MS (ESI): 494.0。

[0373] 步骤 3

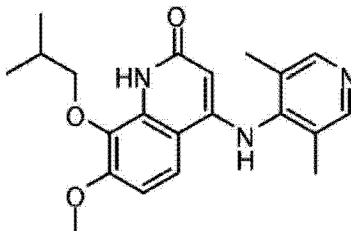
[0374] 向 6-(4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-基氧

基)己酸乙酯(100mg, 0.20mmol)、MeOH(2mL)和THF(8mL)的溶液中加入氢氧化锂(2.0mL, 1M, 2.0mmol)。将混合物搅拌24小时,用1N HCl(30mL)终止反应,并用EtOAc(40mL x 2)萃取。干燥有机萃取液、过滤并浓缩,以获得6-(4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-基氧基)己酸:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.10(s, 1H)、8.88(s, 1H)、8.77(s, 2H)、7.89(d, 1H)、7.06(d, 1H)、4.80(s, 1H)、3.95(t, 2H)、3.90(s, 3H)、2.22(t, 2H)、1.76(m, 2H)、1.55(m, 2H)、1.39(m, 2H);MS(ESI):465.8。

[0375] 实施例12

[0376] 4-(3,5-二甲基吡啶-4-基氨基)-8-异丁氧基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[0377]

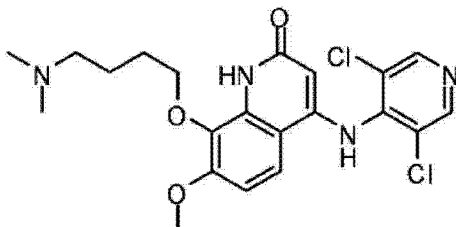


[0378] 由3-羟基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯(实施例1,步骤1)和1-溴-2-甲基丙烷根据实施例1和8中概述的步骤制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.39(s, 1H)、8.42(s, 1H)、8.39(s, 2H)、7.89(d, 1H)、7.03(d, 1H)、4.51(s, 1H)、3.89(s, 3H)、3.74(d, 2H)、2.13(s, 6H)、2.13(m, 1H)、0.97(d, 6H);MS(ESI):368.2。

[0379] 实施例13

[0380] 4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-8-(4-(二甲基氨基)丁氧基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[0381]



[0382] 步骤1

[0383] 由4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-8-羟基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(实施例11,步骤1)和1,4-二溴丁烷,根据实施例11,步骤2中概述的步骤制备8-(4-溴丁氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮。MS(ESI):485.8。

[0384] 步骤2

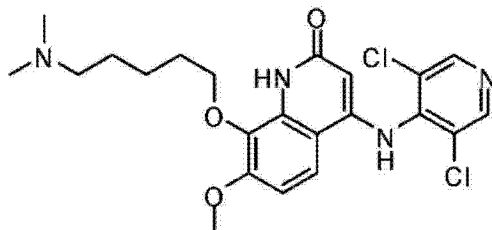
[0385] 向8-(4-溴丁氧基)-4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(146mg, 0.3mmol)和DMSO(3mL)的溶液中加入二甲胺溶液(1.5mL, 2M THF, 3mmol)。2.5小时后,将反应物倾至10% K₂CO₃(30mL)中并用二氯甲烷(40mL x 2)萃取。干燥合并的萃取液、过滤、浓缩,并通过硅胶色谱法(1:0 → 4:1;二氯甲烷:甲醇 w/1%浓度的NH₄OH溶液)纯化,然后通过反相HPLC(1:9 → 1:1;乙腈:水)纯化,以获得4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-8-(4-(二甲基氨基)丁氧基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.29(s, 1H)、8.81(s, 1H)、8.75(s, 2H)、7.87(d, 1H)、7.04(d, 1H)、4.77(s, 1H)、3.99(t,

2H)、3.90(s,3H)、2.27(t,2H)、2.13(s,6H)、1.73(m,2H)、1.54(m,2H);MS(ESI):451.0。

[0386] 实施例 14

[0387] 4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-8-(5-(二甲基氨基)戊氧基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[0388]



[0389] 由 4-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-8-羟基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 (实施例 11, 步骤 1) 和 1,5-二溴戊烷, 按照实施例 13 中概述的步骤制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.91(s,1H)、8.83(s,1H)、8.75(s,2H)、7.87(d,1H)、7.04(d,1H)、4.77(s,1H)、3.96(t,2H)、3.90(s,3H)、2.19(t,2H)、2.10(s,6H)、1.76(m,2H)、1.48-1.32(m,4H) MS(ESI):465.0。

[0390] 下述化合物通常可以使用上述方法制备。期望的是制得的这些化合物会与已在上述实施例中制得的化合物具有相似的活性。

[0391] 本文使用简化的分子输入线进入系统(Simplified Molecular Input Line Entry System),或 SMILES 来表示下述化合物。SMILES 是嵌入(built into)所有主要的商品化学结构绘图软件包的现代化学表示系统,由 David Weininger 和 Daylight Chemical Information Systems, Inc. 开发。SMILES 文本字符串的解释不需要软件,有关如何将 SMILES 翻译成结构的解释可在 Weininger, D., J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1988, 28, 31-36 中找到。本文使用的所有 SMILES 字符串均使用 Accelrys' s Pipeline Pilot 6.0 产生。本文使用的许多 IUPAC 名称使用 CambridgeSoft' s ChemDraw 10.0 产生。

[0392] O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN(C)C)=C(OC)C=C3

[0393] O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCCN(C)C)=C(OC)C=C3

[0394] O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3

[0395] O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN4CCN(C)CC4)=C(OC)C=C3

[0396] O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN4CCOCC4)=C(OC)C=C3

[0397] O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3

[0398] O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCC(N)=O)=C(OC)C=C3

[0399] O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCC(N)=O)=C(OC)C=C3

= C3

[0400] 0 = C1C = C(NC2 = C(C)C = NC = C2C)C3 = C(N1)C(OCCCCCCC(O) = O) = C(OC)

C = C3

[0401] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCCN)Nc3c(C)encc3C

[0402] CNCCCC0c1c(OC)ccc2C(= CC(= 0)Nc12)Nc3c(C)encc3C

[0403] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCCCN)Nc3c(C)encc3C

[0404] Cc1cncc(C)c1NC2 = CC(= 0)Nc3c(OCC(= 0)N)c(OCF)ccc23

[0405] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCC(= 0)N)Nc3c(C)encc3C

[0406] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCCN)Nc3c(C)encc3F

[0407] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(C)encc3F

[0408] Cc1cncc(F)c1NC2 = CC(= 0)Nc3c(OCC(= 0)N)c(OCF)ccc23

[0409] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(C)encc3C1

[0410] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCCN)Nc3c(F)encc3F

[0411] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(F)encc3F

[0412] NC(= 0)C0c1c(OCF)ccc2C(= CC(= 0)Nc12)Nc3c(F)encc3F

[0413] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(F)encc3C1

[0414] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCCN)Nc3c(C)cccc3C

[0415] Cc1cccc(C)c1NC2 = CC(= 0)Nc3c(OCCCCN)c(OCF)ccc23

[0416] CNCCCC0c1c(OC)ccc2C(= CC(= 0)Nc12)Nc3c(C)cccc3C

[0417] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCCCN)Nc3c(C)cccc3C

[0418] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(C)cccc3C

[0419] Cc1cccc(C)c1NC2 = CC(= 0)Nc3c(OCC(= 0)N)c(OCF)ccc23

[0420] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCC(= 0)N)Nc3c(C)cccc3C

[0421] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCCN)Nc3c(C)cccc3F

[0422] CNCCCC0c1c(OC)ccc2C(= CC(= 0)Nc12)Nc3c(C)cccc3F

[0423] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCCCN)Nc3c(C)cccc3F

[0424] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(C)cccc3F

[0425] Cc1cccc(F)c1NC2 = CC(= 0)Nc3c(OCC(= 0)N)c(OCF)ccc23

[0426] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCC(= 0)N)Nc3c(C)cccc3F

[0427] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(C)cccc3C1

[0428] C0c1ccc2C(= CC(0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(C)cc(F)cc3C

[0429] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(C)cc(F)cc3F

[0430] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCCN)Nc3c(C)cc(0)cc3C

[0431] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(C)cc(0)cc3C

[0432] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(C)cc(0)cc3F

[0433] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CCCCN)Nc3c(F)cccc3F

[0434] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(F)cccc3F

[0435] NC(= 0)C0c1c(OCF)ccc2C(= CC(= 0)Nc12)Nc3c(F)cccc3F

[0436] C0c1ccc2C(= CC(= 0)Nc2c10CC(= 0)N)Nc3c(F)cccc3C1

- [0437] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- [0438] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0439] CN(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
- [0440] CCCN(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
- [0441] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0442] COCCOCCOCCOCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
- [0443] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN)c(OC(F)F)ccc23
- [0444] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3ccnc3)Nc4c(C)cccc4C
- [0445] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCNC(=N)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0446] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)F)ccc23
- [0447] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnn4)c(OCF)ccc23
- [0448] CC(C)[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C)C(=O)O
- [0449] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0450] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C
- [0451] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0452] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0453] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C
- [0454] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0455] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cnc[nH]4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0456] CN1CCN(CC1)C(=O)CCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4C
- [0457] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0458] Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0459] CCNCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- [0460] CCN(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- [0461] COCCN(C)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- [0462] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCNC(=N)N)Nc3c(C)cccc3F
- [0463] Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23
- [0464] Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4ccncc4)c(OCF)ccc23
- [0465] CCNCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- [0466] Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OCF)ccc23

- [0467] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC0c3cccnc3)Nc4c(C)cccc4F
- [0468] Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0469] CN(C)CCOC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- [0470] Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0471] Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0472] Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0473] Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0474] CC(C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F)C(=O)O
- [0475] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3F
- [0476] Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OCF)ccc23
- [0477] CN1CCN(CC1)C(=O)CCCC0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4F
- [0478] CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F)C(=O)O
- [0479] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCOCC3)Nc4c(C)cccc4C1
- [0480] Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23
- [0481] Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4ccccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0482] Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCNC(=N)N)c(OCF)ccc23
- [0483] CCCCN(C)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C1
- [0484] Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4cccnc4)c(OC(F)F)ccc23
- [0485] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN)Nc3c(C)cccc3C1
- [0486] Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0487] C0CC0CC0CCCCC0c1c2NC(=O)C=C(Nc3c(C)cccc3C1)c2ccc1OC(F)F
- [0488] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C1
- [0489] CC(C)C[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C1)C(=O)O
- [0490] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(C)cccc5C1
- [0491] Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0492] CC(C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C1)C(=O)O
- [0493] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)

Nc3c(C)cccc3C1

[0494] CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C1)C(=O)O

[0495] Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN)c(OC(F)F)ccc23

[0496] COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br

[0497] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(C)cccc4Br

[0498] Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23

[0499] Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23

[0500] CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br

[0501] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCCN3cenn3)Nc4c(C)cccc4Br

[0502] COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br

[0503] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Br

[0504] Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23

[0505] Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)c(OCF)ccc23

[0506] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br

[0507] CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4Br

[0508] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Br

[0509] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br

[0510] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br

[0511] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br

[0512] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(C)cccc4Br

[0513] CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C

[0514] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(F)cc4C

[0515] Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OCF)ccc23

[0516] CCCCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C

[0517] Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4nccn4)c(OC(F)F)ccc23

[0518] Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCO4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23

[0519] Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23

[0520] Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23

[0521] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C

[0522] Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23

- [0523] Cc1cc(F)cc(C)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0524] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(C)cc(F)cc3C
- [0525] Cc1cc(F)cc(C)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0526] Cc1cc(F)cc(C)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0527] Cc1cc(F)cc(F)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23
- [0528] Cc1cc(F)cc(F)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0529] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCO[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)Nc4c(C)cc(F)cc4F
- [0530] CCCCN(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- [0531] Cc1cc(F)cc(F)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4ccncc4)c(OCF)ccc23
- [0532] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- [0533] COCCN(C)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- [0534] Cc1cc(F)cc(F)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OCF)ccc23
- [0535] Cc1cc(F)cc(F)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nccn4)c(OC(F)F)ccc23
- [0536] CC(C)C[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
- [0537] CC(C)[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
- [0538] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- [0539] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- [0540] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cc(F)cc4F
- [0541] Cc1cc(F)cc(F)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0542] Cc1cc(F)cc(F)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0543] CC(C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
- [0544] Cc1cc(F)cc(F)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0545] CCCCN(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- [0546] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnc3)Nc4c(C)cc(F)cc4C1
- [0547] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0548] COCCN(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- [0549] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23

- [0550] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC0c3cccnc3)Nc4c(C)cc(F)cc4C1
- [0551] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
- [0552] CCCCN(C)CCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- [0553] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)C4)c(OCF)ccc23
- [0554] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccc4)c(OC(F)F)ccc23
- [0555] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0556] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0557] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- [0558] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- [0559] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0560] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0561] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- [0562] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0563] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0564] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- [0565] Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0566] C0CCN(C)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- [0567] Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23
- [0568] CCCCN(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- [0569] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C)cc(F)cc4Br
- [0570] C0CC0CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- [0571] Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0572] Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
- [0573] Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0574] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br

- [0575] Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- [0576] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- [0577] Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0578] Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0579] Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- [0580] Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0581] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- [0582] CCCNCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C
- [0583] Cc1cc(0)cc(C)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23
- [0584] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cnc3)Nc4c(C)cc(0)cc4C
- [0585] CCCNCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C
- [0586] Cc1cc(0)cc(C)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0587] Cc1cc(0)cc(C)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23
- [0588] Cc1cc(0)cc(C)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4ccncc4)c(OCF)ccc23
- [0589] C0CCN(C)CCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C
- [0590] Cc1cc(0)cc(C)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CC0CC4)c(OC(F)F)ccc23
- [0591] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(0)cc4C
- [0592] Cc1cc(0)cc(C)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0593] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(0)cc3C
- [0594] CN(C)CCCN(C)C(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C
- [0595] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C
- [0596] C[C@@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C)C(=O)O
- [0597] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(C)cc(0)cc4C
- [0598] Cc1cc(0)cc(C)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0599] Cc1cc(0)cc(F)c1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OCF)ccc23
- [0600] C0CC0CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3F

- [0601] CCCN(C)CCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3F
- [0602] Cc1cc(0)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCn4cccn4)c(OC(F)F)ccc23
- [0603] Cc1cc(0)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0604] CNCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3F
- [0605] COCCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3F
- [0606] Cc1cc(0)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0607] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cc(0)cc3F
- [0608] Cc1cc(0)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0609] Cc1cc(0)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23
- [0610] CN1CCN(CC1)C(=O)CCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cc(0)cc4F
- [0611] Cc1cc(0)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0612] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cc(0)cc4F
- [0613] CC(C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3F)C(=O)O
- [0614] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cc(0)cc3F
- [0615] Cc1cc(0)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(0)cc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0616] CCN(CC)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C1
- [0617] Cc1cc(0)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0618] Cc1cc(0)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCN4CCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
- [0619] CCNCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C1
- [0620] CCCN(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C1
- [0621] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cenn3)Nc4c(C)cc(0)cc4C1
- [0622] Cc1cc(0)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCC0CC0CC0CC0)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0623] CCN(CC)CCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C1
- [0624] Cc1cc(0)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCCn4ccnc4)c(OCF)ccc23
- [0625] Cc1cc(0)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
- [0626] Cc1cc(0)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0627] C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- [0628] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- [0629] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(0)cc3C1

- [0630] Cc1cc(O)cc(C1)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23
- [0631] Cc1cc(O)cc(C1)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0632] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3C1
- [0633] Cc1cc(O)cc(Br)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0634] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
- [0635] Cc1cc(O)cc(Br)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23
- [0636] Cc1cc(O)cc(Br)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0637] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3ccncc3)Nc4c(C)cc(O)cc4Br
- [0638] CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
- [0639] Cc1cc(O)cc(Br)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OCF)ccc23
- [0640] Cc1cc(O)cc(Br)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCOCCOCCO)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0641] CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- [0642] Cc1cc(O)cc(Br)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0643] Cc1cc(O)cc(Br)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0644] Cc1cc(O)cc(Br)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [0645] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
- [0646] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
- [0647] Cc1cc(O)cc(Br)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [0648] Cc1cc(cc(C)C)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0649] Cc1cc(cc(C)C)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0650] Cc1cc(cc(C)C)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCOCCO)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- [0651] COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- [0652] Cc1cc(cc(C)C)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0653] Cc1cc(cc(C)C)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncnn4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- [0654] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3ccncc3)Nc4c(C)cc(cc4C)C(=O)O
- [0655] Cc1cc(cc(C)C)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0656] Cc1cc(cc(C)C)C1NC2 = CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCO)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O

- [0657] CN(C)CCNC(=O)COC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- [0658] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- [0659] Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0660] Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0661] Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0662] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O)C(=O)O
- [0663] CN(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- [0664] CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- [0665] Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)F)C4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- [0666] Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccccn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0667] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccncc3)Nc4c(C)cc(cc4F)C(=O)O
- [0668] Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0669] CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
- [0670] Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0671] Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccccn4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- [0672] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(C)cc(cc4F)C(=O)O
- [0673] Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0674] Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- [0675] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
- [0676] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
- [0677] Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0678] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
- [0679] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O

- [0680] CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
- [0681] CCCN(C)CCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0682] CCCCN(C)CCCCO)c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0683] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(cc4C1)C(=O)O
- [0684] Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCn4cnn4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- [0685] Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCn4cccc4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- [0686] Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCn4cncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0687] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3cnn3)Nc4c(C)cc(cc4C1)C(=O)O
- [0688] CN(C)CCCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0689] CCN(C)CCCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0690] COCCOCCCCCO)c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0691] Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCCOCCOCCO) c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0692] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0693] Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0694] Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0695] Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCC(=O)N[C@H](Cc4cccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- [0696] CSCC[C@H](NC(=O)CCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O)C(=O)O
- [0697] CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCO)c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cc(cc4C1)C(=O)O
- [0698] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0699] CN(C)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O
- [0700] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCOCC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
- [0701] Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCOCCO) c(OCF)ccc23)C(=O)O
- [0702] Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCCN) c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0703] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
- [0704] Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCN4cnn4) c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O

- [0705] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(C)cc(cc5Br)C(=O)O
- [0706] Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- [0707] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
- [0708] Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0709] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O
- [0710] C[C@H](NC(=O)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- [0711] Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- [0712] CCN(CC)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- [0713] NC(=N)NCCCCO)c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- [0714] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCO)Nc3c(F)cccc3F
- [0715] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cccc4F
- [0716] FC(F)O)c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnn3)Nc4c(F)cccc4F
- [0717] COCCOCCOCCCCO)c1c2NC(=O)C=C(Nc3c(F)cccc3F)c2ccc1OC(F)F
- [0718] FC(F)O)c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnc3)Nc4c(F)cccc4F
- [0719] COCCOCCCCO)c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- [0720] NCCCC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(=O)O
- [0721] NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(=O)O
- [0722] NC(=O)CC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(=O)O
- [0723] NC(=O)CCCO)c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- [0724] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cccc4F
- [0725] NC(=O)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- [0726] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCO)c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- [0727] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCO)c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- [0728] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cccc3F
- [0729] NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(=O)O
- [0730] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3enc[nH]3)C(=O)O)O

Nc4c(F)cccc4F

- [0731] NCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- [0732] Fe1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0733] COCCOCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- [0734] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN(C)C)Nc3c(F)cccc3C1
- [0735] Fe1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [0736] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC0c3ccccn3)Nc4c(F)cccc4C1
- [0737] OCCOCCOCCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- [0738] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- [0739] CN1CCN(CC1)C(=O)C0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4C1
- [0740] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3C1
- [0741] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3C1
- [0742] OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4C1
- [0743] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1)C(=O)O
- [0744] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- [0745] OC(=O)CNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- [0746] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1)C(=O)O
- [0747] OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4C1
- [0748] NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1)C(=O)O
- [0749] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC0c3cccnc3)Nc4c(F)cccc4Br
- [0750] FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(F)cccc4Br
- [0751] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC0c3ccccn3)Nc4c(F)cccc4Br
- [0752] CNCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- [0753] COCCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- [0754] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(F)cccc4Br
- [0755] NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- [0756] CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br)C(=O)O
- [0757] NC(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- [0758] CN(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- [0759] OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)

Nc4c(F)cccc4Br

[0760] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Br

[0761] CN(C)CCNC(=O)CCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br

[0762] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCCOe3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cccc5Br

[0763] CCCN(C)CCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0764] Fc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCcCn4ccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1

[0765] CCCNCCCCOe1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0766] NC(=N)NCCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0767] NC(=N)NCCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0768] CCCNCCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0769] FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(F)cc4F

[0770] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3ccnc3)Nc4c(F)cc(F)cc4F

[0771] CN(C)CCOC(=O)COe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0772] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0773] CN(C)CCCN(C)C(=O)COe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0774] CN(C)CCNC(=O)CCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0775] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0776] C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0777] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(F)cc4F

[0778] NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F)C(=O)O

[0779] C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F

[0780] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCCOe3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5F

[0781] NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F)C(=O)O

[0782] CCCN(C)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1

[0783] FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4C1

[0784] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(F)cc4C1

[0785] CCN(C)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1

[0786] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(F)cc(F)cc4C1

[0787] COCCOCCOCCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1

[0788] Fc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCcCn4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1

- [0789] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4C1
- [0790] NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- [0791] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- [0792] CN(C)CCN(C)C(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- [0793] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- [0794] NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- [0795] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- [0796] C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1)C(=O)O
- [0797] CN(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- [0798] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- [0799] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5C1
- [0800] FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
- [0801] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCOc3ccccc3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
- [0802] CCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- [0803] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCOc3ccccc3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
- [0804] OC[C@H]1O[C@@H](OCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(F)cc4Br)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
- [0805] COCCOCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- [0806] OCCOCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- [0807] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- [0808] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- [0809] NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- [0810] CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- [0811] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- [0812] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- [0813] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5Br

- [0814] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- [0815] Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
- [0816] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCOCCO)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0817] COCCOCCOCCOCCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0818] CN(C)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0819] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(O)cc4F
- [0820] Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
- [0821] Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- [0822] Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- [0823] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC0c3ccccc3)Nc4c(F)cc(O)cc4F
- [0824] C[N+](C)(C)CCOC(=O)C0e1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0825] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(O)cc4F
- [0826] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCC0e1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0827] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCC0e1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0828] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0e1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0829] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0830] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCC0e1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0831] CN(C)CCOC(=O)CCCC0e1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0832] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- [0833] NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCC0e1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F)C(=O)O
- [0834] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN)Nc3c(F)cc(O)cc3C1
- [0835] Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [0836] Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [0837] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC0c3ccccc3)Nc4c(F)cc(O)cc4C1
- [0838] OCCOCCOCCOCCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3C1
- [0839] CCCCCN(C)CCCCOe1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3C1
- [0840] Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1

- [0841] CN(C)CCOC(=O)COC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- [0842] NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- [0843] CSCC[C@H](NC(=O)CCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- [0844] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- [0845] OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOC2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(0)cc4C1
- [0846] CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- [0847] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nF1]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(F)cc(0)cc5C1
- [0848] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- [0849] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- [0850] NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- [0851] CCNCCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br
- [0852] NC(=N)NCCCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br
- [0853] Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCc4cnn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- [0854] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCn3nccn3)Nc4c(F)cc(0)cc4Br
- [0855] OCCOCCOCCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br
- [0856] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(F)cc(0)cc4Br
- [0857] C[N+](C)(C)CCOC(=O)COC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br
- [0858] OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)COC2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(0)cc4Br
- [0859] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(0)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(0)cc4Br
- [0860] OC(=O)CC[C@H](NC(=O)COC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br)C(=O)O
- [0861] NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br)C(=O)O
- [0862] OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br)C(=O)O
- [0863] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br

- [0864] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(=O)cc3Br
- [0865] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N)Nc3c(F)cc(=O)cc3Br
- [0866] Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- [0867] CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOe2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(=O)cc4Br
- [0868] CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(=O)cc3Br)C(=O)O
- [0869] CCCCN(C)CCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- [0870] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCO)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- [0871] COCCOCCOCCOCCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- [0872] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- [0873] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnc4)c(OCF)ccc23)c(F)c1
- [0874] COCCOCCOCCOCCCCOe1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- [0875] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cc(cc4F)C(=O)O
- [0876] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- [0877] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- [0878] CN(C)CCN(C)C(=O)COe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- [0879] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0e1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- [0880] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- [0881] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- [0882] OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCCOe2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(cc4F)C(=O)O
- [0883] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
- [0884] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- [0885] CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
- [0886] CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O

- [0887] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3nccn3)Nc4c(F)cc(cc4C1)C(=O)O
- [0888] OCCOCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0889] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [0890] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3cccn3)Nc4c(F)cc(cc4C1)C(=O)O
- [0891] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccncc4)c(OCF)ccc23)c(C1)c1
- [0892] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [0893] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4nenn4)c(OC(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [0894] COCCOCCOCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0895] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cc(cc4C1)C(=O)O
- [0896] CSCC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O)C(=O)O
- [0897] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0898] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O)C(=O)O
- [0899] NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O)C(=O)O
- [0900] OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCC0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(cc4C1)C(=O)O
- [0901] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0902] CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O
- [0903] CCCN(C)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- [0904] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
- [0905] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [0906] CCN(CC)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- [0907] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [0908] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [0909] OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1

- [0910] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCOC(=O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- [0911] CC(C)C[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- [0912] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
- [0913] NC(=O)C[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- [0914] CC(C)[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- [0915] NCCCC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- [0916] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- [0917] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
- [0918] CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- [0919] CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- [0920] CN(C)CCOC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- [0921] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- [0922] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- [0923] CCCNCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- [0924] CCCNCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- [0925] CCCNCCCC0c1c(OC(F)F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- [0926] OCCOCCOCCOCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- [0927] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCNC(=N)N)Nc3c(C1)cccc3C1
- [0928] FC(F)F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCOCC3)Nc4c(C1)cccc4C1
- [0929] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3cccc3)Nc4c(C1)cccc4C1
- [0930] CCCN(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- [0931] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC0c3cccnc3)Nc4c(C1)cccc4C1
- [0932] CN(C)CCOC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- [0933] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(C1)cccc3C1
- [0934] OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)C0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cccc4C1
- [0935] NC(=O)CC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)

cccc3C1)C(=O)O

[0936] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1)C(=O)O

[0937] C[C@H](NC(=O)CCCCc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1)C(=O)O

[0938] CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1)C(=O)O

[0939] OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cccc4C1

[0940] NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1)C(=O)O

[0941] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(C1)cccc3C1

[0942] NC(=N)NCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br

[0943] FC1CCCN(CCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cccc4Br)C1

[0944] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3ccnc3)Nc4c(C1)cccc4Br

[0945] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C1)cccc4Br

[0946] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCn3cnnn3)Nc4c(C1)cccc4Br

[0947] FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCn3cnnn3)Nc4c(C1)cccc4Br

[0948] CNCCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br

[0949] CCCC(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br

[0950] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCn3cnnn3)Nc4c(C1)cccc4Br

[0951] COCCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br

[0952] C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br

[0953] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C1)cccc3Br

[0954] NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br)C(=O)O

[0955] CN(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br

[0956] CC(C)C[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br)C(=O)O

[0957] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C1)cccc3Br

[0958] C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br)C(=O)O

[0959] OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br)C(=O)O

[0960] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br

[0961] COCCOCCOCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1

- [0962] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- [0963] Fc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [0964] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCCn3cccn3)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- [0965] OCCOCCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- [0966] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCCNC(=N)N)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- [0967] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCCn3ncn3)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- [0968] Fc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [0969] CN(C)CCOC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- [0970] OC(=O)CNC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- [0971] OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)C0e2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- [0972] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- [0973] OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCC0e2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- [0974] OC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1)C(=O)O
- [0975] Fc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [0976] NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1)C(=O)O
- [0977] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- [0978] OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCC0e2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- [0979] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCC0e3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(C1)cc(F)cc5C1
- [0980] CCCN(C)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- [0981] C0CCOCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- [0982] CCNCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- [0983] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(C1)cc(F)cc4Br
- [0984] CCN(CC)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- [0985] FC1CCN(CCCCC0e2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(F)cc4Br)CC1
- [0986] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCC0c3ccncc3)Nc4c(C1)cc(F)cc4Br
- [0987] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C1)cc(F)cc4Br
- [0988] NCCCC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br)C(=O)O

- [0989] CN(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- [0990] CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- [0991] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- [0992] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- [0993] CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- [0994] NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- [0995] NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- [0996] Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OCF)ccc23)c(C1)c1
- [0997] OCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [0998] NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [0999] CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [1000] CN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [1001] CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [1002] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C1)cc(O)cc4C1
- [1003] Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [1004] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [1005] OC(=O)CNC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [1006] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [1007] CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1)C(=O)O
- [1008] NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1)C(=O)O
- [1009] OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(O)cc4C1
- [1010] NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [1011] OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [1012] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [1013] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- [1014] OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(O)cc4C1
- [1015] CCN(CC)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3Br

- [1016] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(C1)cc(0)cc4Br
- [1017] 0c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCC0c4cccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [1018] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- [1019] 0c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [1020] COCCOCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- [1021] CCCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- [1022] 0c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCC0c4ccccn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- [1023] 0c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(0CC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [1024] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- [1025] NC(=O)CC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br)C(=O)O
- [1026] CN1CCN(CC1)C(=O)CCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(0)cc4Br
- [1027] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- [1028] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- [1029] OC(=O)CNC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- [1030] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- [1031] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- [1032] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- [1033] OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CCCC0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(0)cc4Br
- [1034] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN(C)C)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- [1035] OC(=O)c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCC0c4cccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [1036] COCCOCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- [1037] NC(=N)NCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- [1038] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(C1)cc(cc4C1)C(=O)O
- [1039] OC(=O)c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(C1)c1
- [1040] CNCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- [1041] CCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=

0) 0

[1042] COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O

[1043] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C1)cc(cc4C1)C(=O)O

[1044] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O

[1045] OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(cc4C1)C(=O)O

[1046] CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O

[1047] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O

[1048] C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O)C(=O)O

[1049] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCNC(=N)N)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O

[1050] OC(=O)c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1

[1051] CN(C)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O

[1052] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(C1)cc(cc4Br)C(=O)O

[1053] OC(=O)c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1

[1054] COCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O

[1055] NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O

[1056] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O

[1057] CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(cc4Br)C(=O)O

[1058] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O

[1059] CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O

[1060] OC(=O)[C@H]1CCCN1C(=O)CCCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(cc4Br)C(=O)O

[1061] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O

[1062] CCCN(C)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br

[1063] FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cncn3)Nc4c(Br)cccc4Br

[1064] COCCOCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br

- [1065] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
- [1066] C0CCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- [1067] CCN(CC)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- [1068] FC(F)(F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
- [1069] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCn3cccn3)Nc4c(Br)cccc4Br
- [1070] CN1CCN(CC1)C(=O)C0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cccc4Br
- [1071] C[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br)C(=O)O
- [1072] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- [1073] C[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br)C(=O)O
- [1074] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCC0c3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(Br)cccc5Br
- [1075] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- [1076] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(Br)cccc3Br
- [1077] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- [1078] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- [1079] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
- [1080] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Br)cccc3Br
- [1081] FC0c1ccc2C(CC(O)Nc2c10CCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- [1082] FC(F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- [1083] C0CCN(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- [1084] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- [1085] Fc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OC(C)Cn4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [1086] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCn3ccnn3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- [1087] CNCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- [1088] FC(F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCn3ccnn3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- [1089] NCCCC[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- [1090] OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)C0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- [1091] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- [1092] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br

- [1093] OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CCCCc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- [1094] NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- [1095] CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- [1096] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- [1097] OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- [1098] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- [1099] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- [1100] OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- [1101] CCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- [1102] Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [1103] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
- [1104] CCCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- [1105] Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [1106] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
- [1107] Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccccn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- [1108] CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- [1109] Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- [1110] Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [1111] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- [1112] CN1CCN(CC1)C(=O)C0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
- [1113] NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- [1114] OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
- [1115] OC(=O)CNC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- [1116] CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- [1117] NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- [1118] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- [1119] CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br

- [1120] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- [1121] OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCO)c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
- [1122] CNCCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1123] CCN(C)CCCCO)c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1124] OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [1125] OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- [1126] OC(=O)c1cc(Br)c(NC2CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [1127] COCCOCCOCCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1128] CNCCCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1129] COCCN(C)CCCCO)c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1130] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(cc4Br)C(=O)O
- [1131] OCCOCCCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1132] CN(C)CCNC(=O)CCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1133] OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- [1134] COc1ccc2C(CC(=O)Nc2c1OCCCC(O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1135] CN(C)CCNC(=O)CCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1136] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1137] C[C@H](NC(=O)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- [1138] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- [1139] CCN(CC)CCCCO)c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- [1140] CCCC(N)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- [1141] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(C)cncc4C
- [1142] Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncn4)c(OC(F)F)ccc23
- [1143] Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1144] CNCCCCO)c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C

- [1145] COCCN(C)CCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- [1146] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C)cncc4C
- [1147] Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1148] Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCC0c4cccnc4)c(OC(F)F)ccc23
- [1149] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCCN(C)C)Nc3c(C)cncc3C
- [1150] CCNCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- [1151] CCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- [1152] CCCC(C)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- [1153] C[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- [1154] Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1155] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CC(=O)N[C@@H](Cc3cccc3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4C
- [1156] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- [1157] Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
- [1158] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- [1159] CN(C)CCCN(C)C(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- [1160] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(C)cncc4C
- [1161] Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23
- [1162] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cncc4C
- [1163] Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [1164] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- [1165] Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23
- [1166] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C)cncc3C
- [1167] Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [1168] CSCC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- [1169] Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(0CCCCN4CCCC4)c(OC(F)F)ccc23
- [1170] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(C)cncc4F
- [1171] COCCOCCOCCOCCCC0c1c2NC(=O)C=C(Nc3c(C)cncc3F)c2ccc1OCF
- [1172] COCCOCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- [1173] CN(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F

- [1174] Cc1encc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OCF)ccc23
- [1175] Cc1encc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1176] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(C)encc3F
- [1177] CNCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3F
- [1178] CCN(CC)CCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3F
- [1179] Cc1encc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1180] COCCOCCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3F
- [1181] Cc1encc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- [1182] CN1CCN(CC1)C(=O)C0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)encc4F
- [1183] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)encc3F
- [1184] Cc1encc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1185] Cc1encc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
- [1186] CN1CCN(CC1)C(=O)CCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)encc4F
- [1187] CN1CCN(CC1)C(=O)CCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)encc4F
- [1188] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C)encc3F
- [1189] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3F
- [1190] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3F
- [1191] CN1CCN(CC1)C(=O)CCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)encc4F
- [1192] CSCC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3F)C(=O)O
- [1193] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)encc3F
- [1194] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3F
- [1195] Cc1encc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [1196] Cc1encc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1197] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCC)C(=O)O)Nc3c(C)encc3F
- [1198] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1199] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23
- [1200] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(C)encc4C1
- [1201] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4cccn4)c(OCF)ccc23
- [1202] CCN(CC)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3C1

- [1203] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
- [1204] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCn3ccnn3)Nc4c(C)encc4C1
- [1205] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4ccncc4)c(OCF)ccc23
- [1206] CNCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3C1
- [1207] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1208] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
- [1209] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0CCO)c(OCF)ccc23
- [1210] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(C)encc3C1
- [1211] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
- [1212] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1213] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3C1)C(=O)O
- [1214] CN(C)CCCN(C)C(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3C1
- [1215] CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3C1
- [1216] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)encc3C1
- [1217] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [1218] CN(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3C1
- [1219] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)encc3C1
- [1220] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [1221] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [1222] CN(C)CCOC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3C1
- [1223] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OCF)ccc23
- [1224] C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)encc3C1)C(=O)O
- [1225] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [1226] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(C)encc4C1
- [1227] Cc1encc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cnc[nH]4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [1228] Cc1encc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23

- [1229] Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
- [1230] Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23
- [1231] Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23
- [1232] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCOCCO)Nc3c(C)cncc3Br
- [1233] CN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- [1234] CCN(CC)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- [1235] CCCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- [1236] Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1237] COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- [1238] Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)CC4)c(OCF)ccc23
- [1239] Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
- [1240] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCCn3ccenn3)Nc4c(C)cncc4Br
- [1241] Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
- [1242] COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- [1243] CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- [1244] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cncc3Br
- [1245] Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1246] Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- [1247] CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
- [1248] CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
- [1249] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C)cncc4BrCc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- [1250] CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
- [1251] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
- [1252] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
- [1253] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
- [1254] CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3BrCN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- [1255] Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23

- [1256] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
- [1257] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cncc4F
- [1258] FC(F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cncc4F
- [1259] FC1CCN(CCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F)C1
- [1260] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3ncn3)Nc4c(F)cncc4F
- [1261] CCNCCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- [1262] CCN(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- [1263] COCCN(C)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- [1264] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3cnnc3)Nc4c(F)cncc4F
- [1265] COCCN(C)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- [1266] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(F)cncc4F
- [1267] Fc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCNCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- [1268] FC(F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC0c3ccccn3)Nc4c(F)cncc4F
- [1269] COCCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- [1270] C[N+](C)(C)CCNC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- [1271] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3F
- [1272] CC(C)C[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- [1273] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)C0c3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5F
- [1274] OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)C0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F
- [1275] NC(=O)CC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- [1276] CC(C)[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- [1277] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(F)cncc4F
- [1278] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCC0c3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5F
- [1279] OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F
- [1280] NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- [1281] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3F
- [1282] CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- [1283] CSCC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O

- [1284] CCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3F)C(=O)O
- [1285] NC(=O)CCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3F
- [1286] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3F
- [1287] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(F)cnc3F
- [1288] NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3F)C(=O)O
- [1289] CCCC(C)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1290] CCCC(C)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1291] FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCn3cnn3)Nc4c(F)cnc4C1
- [1292] COCCOCCCCOe1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1293] OCCOCCOCCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1294] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCN(C)C)Nc3c(F)cnc3C1
- [1295] CN(C)CCCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1296] CCN(C)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1297] CCN(C)CCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1298] NC(=N)NCCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1299] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCCCn3cccc3)Nc4c(F)cnc4C1
- [1300] Fc1cnc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OC(C)C)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1301] COCCOCCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1302] C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1)C(=O)O
- [1303] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cnc3C1
- [1304] NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1)C(=O)O
- [1305] NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1)C(=O)O
- [1306] NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1)C(=O)O
- [1307] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1
- [1308] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2e10CCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(F)cnc3C1
- [1309] OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cnc4C1
- [1310] NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3C1)C(=O)O
- [1311] OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cnc4C1
- [1312] OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)

Nc4c(F)cncc4C1

[1313] OC(=O)[C@H](Cc1enc[nH]1)NC(=O)CCCCOe2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)

Nc4c(F)cncc4C1

[1314] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)

Nc3c(F)cncc3C1

[1315] NC(=O)CCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1

[1316] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3C1

[1317] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCOe3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5C1

[1318] OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1)C(=O)O

[1319] Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OC(CCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)

[1320] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3ncn3)Nc4c(F)cncc4Br

[1321] COCCOCCOCCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br

[1322] OCCOCCOCCOCCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br

[1323] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3Br

[1324] Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OC(CCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)

[1325] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(F)cncc4Br

[1326] FC(F)Oe1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCOe3ccncc3)Nc4c(F)cncc4Br

[1327] OCCOCCOCCCCOe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br

[1328] NCCCCCOe1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br

[1329] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCNC(=N)N)Nc3c(F)cncc3Br

[1330] Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OC(CCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)

[1331] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCOe3ccncc3)Nc4c(F)cncc4Br

[1332] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br

[1333] CC(C)C[C@H](NC(=O)COe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O

[1334] CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COe1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O

[1335] OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COe2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4Br

[1336] NCCCC[C@H](NC(=O)COe1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O

[1337] CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0e1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br

[1338] CC(C)[C@H](NC(=O)CCC0e1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O

[1339] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)

Nc3c(F)cnc3Br

[1340] NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3Br)C(=O)O

[1341] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cnc3Br

[1342] C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3Br)C(=O)O

[1343] C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3Br)C(=O)O

[1344] CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3Br)C(=O)O

[1345] C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3Br

[1346] CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3Br

[1347] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cnc3Br

[1348] C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc3Br

[1349] CN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cnc3C1

[1350] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCOCCO)Nc3c(C1)cnc3C1

[1351] OCCOCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cnc3C1

[1352] OCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cnc3C1

[1353] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN)Nc3c(C1)cnc3C1

[1354] FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(C1)cnc4C1

[1355] FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(C1)cnc4C1

[1356] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3nccn3)Nc4c(C1)cnc4C1

[1357] C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3cnn3)Nc4c(C1)cnc4C1

[1358] FC1CCN(CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cnc4C1)CC1

[1359] FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(C1)cnc4C1

[1360] OCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cnc3C1

[1361] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(C1)cnc3C1

[1362] CN(C)CCOC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cnc3C1

[1363] C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cnc3C1

[1364] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C1)cnc4C1

[1365] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(C1)cnc5C1

[1366] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)COc3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(C1)cnc5C1

[1367] OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(C1)cnc5C1

Nc34)Nc5c(C1)cncc5C1

[1368] OC[C@H](NC(=O)CCCCc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O

[1369] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(C1)cncc3C1

[1370] OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O

[1371] OC(=O)CNC(=O)CCCCc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1

[1372] NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O

[1373] OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O

[1374] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C1)cncc3C1

[1375] NC(=O)CCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1

[1376] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(C1)cncc3C1

[1377] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O

[1378] NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O

[1379] CCCC(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br

[1380] FC1CCN(CCCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cncc4Br)C1

[1381] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3cccc3)Nc4c(C1)cncc4Br

[1382] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3cenc3)Nc4c(C1)cncc4Br

[1383] FC1CCN(CCCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cncc4Br)C1

[1384] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3cenn3)Nc4c(C1)cncc4Br

[1385] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3ncnn3)Nc4c(C1)cncc4Br

[1386] COCCOCCOCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br

[1387] NCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br

[1388] COCCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br

[1389] FC(F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCCC3)Nc4c(C1)cncc4Br

[1390] COCCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br

[1391] NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br

[1392] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)OCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C1)cncc3Br

[1393] CC(C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O

[1394] OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cncc4Br

- [1395] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C1)cncc3Br
- [1396] OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCCO2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cncc4Br
- [1397] OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCO1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- [1398] OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCO1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- [1399] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C1)cncc3Br
- [1400] CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCO1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br
- [1401] CCCC[C@H](NC(=O)CCCCO1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- [1402] OC[C@H](NC(=O)CCCCO1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- [1403] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(C1)cncc4Br
- [1404] CCCC[C@H](NC(=O)CCCCO1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- [1405] OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCO1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- [1406] NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCO1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- [1407] NC(=O)NCCCCO1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1408] FC(F)O1c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Br)cncc4Br
- [1409] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3ccenn3)Nc4c(Br)cncc4Br
- [1410] COCCOCCOCCCCO1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1411] CCCNCCCCO1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1412] CCCC(N)CCCCO1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1413] FC1CCN(CCCCCO2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br)C1
- [1414] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3ccenn3)Nc4c(Br)cncc4Br
- [1415] CCCC(N)CCCCO1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1416] FC(F)O1c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCCC3)Nc4c(Br)cncc4Br
- [1417] FC(F)(F)O1c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3cccc3)Nc4c(Br)cncc4Br
- [1418] FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3ncenn3)Nc4c(Br)cncc4Br
- [1419] OC(=O)CNC(=O)CO1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1420] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1421] OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CO2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
- [1422] OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CO2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br

- [1423] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1424] CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1425] OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
- [1426] OC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- [1427] OC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- [1428] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1429] CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- [1430] OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
- [1431] C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- [1432] CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- [1433] C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)
- [1434] C(=O)O
- [1435] CC(C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- [1436] COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(Br)cncc4Br
- [1437] NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O

[1438] 实施例 1-14 的化合物作为 PDE4 抑制剂的活性在下述测定中进行说明。预期上述列出的其他化合物（尚未制备和 / 或测试）在此测定中也具有活性。

[1439] 新的 PDE/AK 生物活性测定方案

[1440] 磷酸二酯酶通过将 cAMP 水解为腺苷一磷酸 (AMP) 来调节第二信使环腺苷酸 (cAMP) 的活性。我们开发了新的偶联 PDE/AK 生物发光高通量测定法来测量磷酸二酯酶的活性。在 PDE/AK 测定中,通过腺苷酸激酶 (也称为 ADK 或肌激酶) 的磷酸转移酶活性将磷酸二酯酶水解 cAMP 产生的 AMP 转化为腺苷二磷酸 (ADP)。腺苷酸激酶会催化 1 摩尔 AMP 和 1 摩尔 ATP 转化成 2 摩尔 ADP。因此,AMP 向 ADP 的转化会导致随后 ATP 的减少。在反应中使用荧光素酶,ATP 浓度的减少可以作为光输出进行监控,荧光素酶需要 ATP 来产生光。PDE/AK 测定使用荧光素酶,其催化从反应混合物中存在的 ATP 来产生光。发射的光的量与反应中存在的 AMP 水平成反比。测试的化合物与磷酸二酯酶一起温育,磷酸二酯酶抑制剂会降低 cAMP 水解的速率和减少 AMP 的随后产生。因此,磷酸二酯酶抑制剂会减少 ATP 向 ADP 的

转化并产生最大发光。

[1441] 可以在体外生物化学测定中根据功能性效能 (functional potency) 筛选化合物, 该功能性效能为化合物抑制磷酸二酯酶 (PDE) 活性的能力。利用新的偶联 PDE/AK 测定来测量化合物对 PDE 同工型的抑制活性。将 PDE4B 的催化结构域耦合至氨基端六-组氨酸亲和标记物并纯化。PDE4B 酶与化合物温育 10 分钟。然后向该 PDE 酶混合物中加入环 AMP 底物、ATP 和腺苷酸激酶, 并在室温下温育 45 分钟。然后加入商业 ATP 检测测定 (Perkin Elmer's easyLite ATP 检测试剂) 以测量反应中存在的 ATP 的相对含量。温育 10 分钟后, 使用 Perkin Elmer Viewlux 或 Molecular Devices Acquest 或 Analyst 定量发光信号。测定中使用罗氟司特和咯利普兰作为阳性对照。

[1442] 可用任何 cAMP 依赖性磷酸二酯酶进行 PDE/AK 测定, 且可在 96、384- 或 1536 孔板上进行。与其他磷酸二酯酶活性测定不同, PDE/AK 测定不需要放射性底物、修饰的底物、珠或抗体, 它们各自都有危害。具体地, 磷酸二酯酶活性测定中的放射性底物的需要特殊的实验设计用于操作和废物处置, 并降低了通量。修饰的底物增加了改变与磷酸二酯酶催化位点结合的额外复杂性。荧光性修饰底物可能引起荧光假象, 其会干扰测定结果的判读。使用与 cAMP 或 AMP 选择性结合的珠可能引起试剂操作中的额外复杂性。使用与 cAMP 或 AMP 选择性结合的抗体十分昂贵, 且具有相对小的信噪比。因此, 对已知方法而言, 本发明的新的 PDE/AK 测定代表了简单、经济有效的可选方案。

[1443] 此外, PDE/AK 测定的机理使其相比于其他磷酸二酯酶活性测定具有优点。在其中 cAMP 浓度与生物发光输出成反比的常规测定 (如 Cambrex Biosciences's PDELight) 中, 磷酸二酯酶催化了 cAMP 向 AMP 的水解, AMP 随后转化成 ATP, ATP 被荧光素酶消耗, 导致增加的生物发光输出。磷酸二酯酶抑制剂阻止 cAMP 向 AMP 的水解并随后导致减少的生物发光输出。然而, 在常规测定中, 会将显示荧光素酶抑制活性的化合物计为 PDE 抑制的假阳性。相反, 新的 PDE/AK 测定不会把荧光素酶抑制剂计为 PDE 抑制的假阳性, 因为 PDE 活性的抑制会导致生物发光的增加。不过, 能够同时抑制 PDE 和荧光素酶的化合物会导致假阴性。在新的 PDE/AK 测定中, 抑制腺苷酸激酶的化合物会被计为假阳性。这两种类型测定的使用和比较它们的数据, 可以产生更加丰富且更加可靠的数据集。

[1444] 因此, 本文涵盖用于检测和定量 PDE 抑制的方法, 其使用与 ATP- 消耗测定物偶联的腺苷酸激酶。

[1445] 在某些实施方案中, 所述方法包括以下步骤:

[1446] 1. 首先将 PDE 或其分离的同工型与待测试的化合物温育;

[1447] 2. 加入 ATP、cAMP 和 AK 底物;

[1448] 3. 第二次温育所述 PDE;

[1449] 4. 与读出 ATP- 消耗的工具 (means) 偶联; 并

[1450] 5. 读数。

[1451] 在进一步的实施方案中, 所述第一次温育在约 5 至约 15 分钟之间; 在更进一步的实施方案中, 所述第一次温育为约 10 分钟。

[1452] 在进一步的实施方案中, 所述第二次温育超过约 30 分钟; 在更进一步的实施方案中, 所述充分的时间长度在约 30 分钟至约一小时之间; 在更进一步的实施方案中, 充分的时间长度为约 45 分钟。

[1453] 在进一步的实施方案中,所述读出工具是荧光素酶测定。在更进一步的实施方案中,所述荧光素酶测定是 Perkin Elmer easyLite 测定。

[1454] 在进一步的实施方案中,所述读数在检测发光信号的机器上进行。在更进一步的实施方案中,所述机器选自 Perkin Elmer Viewlux、Molecular Devices Acquest 和 Molecular Devices Analyst。

[1455] 结果示于下述表 1 中。

[1456] 表 1. 生物活性

[1457]

实施例号	IC ₅₀ + 指示 ≤ 1 μM - 指示 > 1 μM
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+

[1458] 体内测定

[1459] 兔中泪腺炎症诱导的干眼

[1460] 本文使用的测定法的更详细的描述可在 Naglehout, TJ 等人, 2005, “Preservation of Tear Film Integrity and Inhibition of Corneal Injury by Dexamethasone in a Rabbit Model of Lacrimal Gland Inflammation-Induced Dry Eye”, J. Ocular Pharm. Ther., 21:2. 139-148 中找到, 其公开内容在此引作参考, 如同其全文写入本文。

[1461] 干眼的引发和处理

[1462] 将兔 (n = 4 只 / 组) 随机分成处理组, 并在引发干眼前一天开始使用 maxidex 载体或测试药物进行局部 BID 给药。每只兔两侧泪腺接受盐水或 ConA (300 μg/30 μl) 注射, 并在整个研究中连续进行局部 BID 眼给药。

[1463] 角膜染色

[1464] 在泪腺注射后 1-2 小时, 通过将清醒的兔置于环境箱 (environmental chamber) (10-15% 湿度 / 72° F) 中开始干燥。连续 72 小时暴露于此干燥环境后, 将动物麻醉, 缝合

上下眼睑并提起,以形成角膜 / 结膜杯状窝 (cup)。向该杯状窝中加入亚甲基蓝染料 (1mL, 1%, 溶于水中), 持续 3 分钟, 然后通过用 200mL BSS[®] 清洗除去过剩的染料。接着用同样的操作将对侧的眼染色。染色步骤后, 立即对兔处以安乐死并切除眼。用环锯分离角膜, 将角膜的 9.5-mm 孔置于 2mL 丙酮 / 饱和硫酸钠 (7:3, 体积比) 中。在 660nm 下测定提取的染料的吸光度。

[1465] 泪膜破裂时间

[1466] 在被处理动物的一个单独组中定量 TBUT。通过向杯状窝 (cul de sac) 滴注 5 μ L 荧光素钠并进行手动眨眼睑以在泪膜中分配荧光素来测定 TBUT。在裂隙灯下观察, 使眼保持张开并记录藉此一个或多个黑斑或条纹出现在角膜前泪液膜中的时间。ConA 注射后 3 天, 对兔处以安乐死。

[1467] 报告为 NT 的数据指尚未测试的实施例。

[1468] 表 2. 体内活性

[1469]

实施例号	测试的百分比浓度下的活性						
	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	1×10^{-3}	1×10^{-2}	1×10^{-1}	1
1	NT	NT	NT	NT	无活性	无活性	无活性
5	无活性	NT	无活性	NT	无活性	NT	NT
8	无活性	NT	无活性	NT	无活性	NT	NT

[1470] 通过以上描述, 本领域技术人员可以容易地确定本发明的本质特征, 并可在不背离其精神和范围的情况下, 对本发明进行多种变化和修饰以适应多种应用和情况。