(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116745300 A
(43)申请公布日 2023.09.12

(21)申请号 202180076849.5
(22)申请日 2021.11.12
(30)优先权数据
20207719.4 2020.11.16 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.05.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/081459 2021.11.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/101377 EN 2022.05.19
(71)申请人 勃林格殷格翰国际有限公司
地址 德国殷格翰
(72)发明人 M•埃克哈特 M•K•威尔瓦赫
J•普雷斯特尔 F•孔特斯
L•托马斯 C•S•陶特曼
D•维登迈尔
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 495/14(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

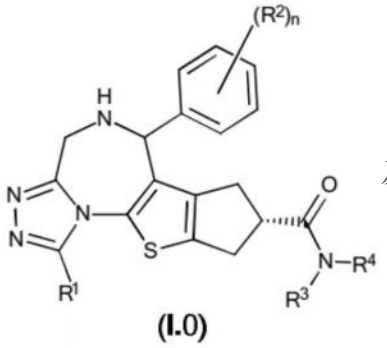
权利要求书8页 说明书130页

(54)发明名称

作为血小板活化因子受体拮抗剂的环戊烷并噻吩甲酰胺衍生物

(57)摘要

本发明公开式(I.0)环戊烷并噻吩甲酰胺，

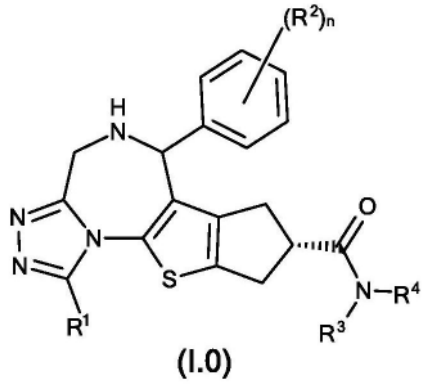


(I.0)

及其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3、R^4及n如说明书及随附权利要求书中定义，式(I.0)环戊烷并噻吩甲酰胺及其药学上可接受的盐可用于治疗可受拮抗由血小板活化因子受体所介导的活性影响的疾病的方法中。

CN 116745300 A

1.一种式(I.0)化合物，



(I.0)

，

其中

R^1选自组R^1-G1，该组由任选经1至3个F取代的C_{1-4}-烷基及C_{3-4}-环烷基组成；

R^2选自组R^2-G1，该组由F、Cl、Br、I、任选经1至3个F取代或任选经1个-CN、1个OH或1个-O-C_{1-4}-烷基取代的C_{1-4}-烷基组成，进一步由C_{3-4}-环烷基、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、OH、任选经1至3个F取代的-O-C_{1-4}-烷基组成，及由r＝0、1或2的-S(O)$_r$-C_{1-4}-烷基组成；

n选自组n-G1，该组由0、1、2及3组成；

R^3选自组R^3-G1，该组由H及任选经1至5个F取代的C_{1-4}-烷基组成；及

R^4选自组R^4-G1a，该组由任选经1至3个F取代及任选经1至2个独立地选自-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(＝O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的-O-C_{1-3}-烷基的取代基取代的C_{1-6}-烷基组成；

或

R^4选自组R^4-G1b，该组由-C_{0-3}-亚烷基-C_{3-10}-环烷基及-C_{0-3}-亚烷基-C_{3-10}-杂环基组成，其中该亚烷基任选经1至2个选自F及CH_3的取代基取代，

其中该亚烷基的1个>CH_2基团的2个H原子任选经亚乙基(-CH_2-CH_2-)桥置换以形成亚环丙基部分>C(-CH_2-CH_2-)，

其中该环烷基及杂环基为饱和单环或双环系统，

其中该杂环基含有1至2个独立地选自N、NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>NCO(C_{1-4}-烷基)、>NS(＝O)$_2$(C_{1-4}-烷基)及O的环成员，及任选1个选自>C＝O及r＝0、1或2的>S(＝O)$_r$的环成员，

条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(＝O)$_{r=1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，及

其中该环烷基及杂环基任选经1至2个F取代及任选经1至2个独立地选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、OH、任选经1至3个F取代的-O-C_{1-3}-烷基，及选自任选经1至3个F取代或经1个选自-CN、OH、-O-C_{1-4}-烷基的取代基取代的C_{1-4}-烷基的取代基取代；

或

R^4选自组R^4-G1c，该组由-C_{0-3}-亚烷基-苯基及-C_{0-3}-亚烷基-杂芳基组成，

其中该亚烷基任选经1至2个选自F及CH_3的取代基取代，

其中该亚烷基的1个>CH_2基团的2个H原子任选经亚乙基(-CH_2-CH_2-)桥置换以形成亚环

丙基部分>C(-CH_2-CH_2-)，

其中该杂芳基为含有1个选自N、NH、O及S的环成员及任选进一步含有1至2个环成员N的5元单环，或含有1至2个环成员N的6元单环，及

其中该苯基及杂芳基任选经1至3个独立地选自F、Cl、Br、C_{3-4}-环烷基、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、-NHCO-C_{1-4}-烷基、-NHS(=O)$_2$-C_{1-4}-烷基、r=0、1或2的-S(=O)$_r$-C_{1-4}-烷基，选自任选经1至3个F取代的-O-C_{1-4}-烷基，及选自任选经1至3个F或经1个选自-CN、OH及-O-C_{1-4}-烷基的取代基取代的C_{1-4}-烷基的取代基取代；

或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G1a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和3至8元单环杂环基，

其任选进一步含有1至2个独立地选自>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及

任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，

条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(=O)$_{r=1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，

其中该杂环基任选经1至4个F取代，

任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

任选经1至2个选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代；

或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G1b，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和5至12元双环杂环基，

其任选进一步含有1至3个独立地选自>N-、>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及

任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，

条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(=O)$_{r=1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，

其中该杂环基任选经1至6个F取代，

任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

任选经1至2个选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代；

或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G1c，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成7至12元稠合双环系统，

其中该双环系统为由以下组成的杂环基或杂芳基：

一个非芳族环，其含有该酰胺N原子及任选进一步含有1至2个独立地选自=N-、>N-、>

NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员,及

任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员,条件为在该非芳族环的成员之间不存在除N-N、N-O及N-S(=O)$_{r=1,2}$外的杂原子-杂原子键,

及由以下组成:

一个芳族环,其选自含有1个选自NH、N、O及S的环成员及任选进一步含有1至2个环成员N的5元单环,及含有0、1或2个环成员N的6元单环,

其中该双环系统任选经1至4个F取代,

任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代,及

任选经1至2个选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代;

或其盐。

2.根据权利要求1的化合物,其中

R^1选自组R^1-G2,该组由CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、CHF_2、CF_3及环丙基组成;

或其盐。

3.根据权利要求1至2中任一项的化合物,其中

R^2选自组R^2-G2,该组由F、Cl、Br、任选经2或3个F取代的C_{1-3}-烷基组成,进一步由环丙基、-CN、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-2}-亚烷基-O-C_{1-2}-烷基、OH、任选经2或3个F取代的-O-C_{1-3}-烷基组成,及由-S-C_{1-3}-烷基组成;

或其盐。

4.根据权利要求1至2中任一项的化合物,其中

R^3选自组R^3-G2,该组由H及任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基组成;及

R^4选自组R^4-G2a,该组由任选经1至3个F取代及任选经1个选自-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-2}-烷基)、-CON(C_{1-2}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-2}-烷基、C_{1-2}-烷基-CO-NH-、C_{1-2}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的-O-C_{1-2}-烷基的取代基取代的C_{1-6}-烷基组成;

或

R^4选自组R^4-G2b,该组由-C_{0-2}-亚烷基-C_{3-8}-环烷基及-C_{0-2}-亚烷基-C_{3-8}-杂环基组成,其中该环烷基及杂环基为饱和单环或双环系统,

其中该杂环基含有1个选自N、NH及O的环成员,及

其中该环烷基及杂环基任选经1至2个F取代及任选经1至2个独立地选自Cl、-CN、OCH_3、CH_3及CH_2CH_3的取代基取代;

或

R^4选自组R^4-G2c,该组由-C_{0-2}-亚烷基-苯基及-C_{0-2}-亚烷基-杂芳基组成,

其中该亚烷基任选经1至2个CH_3取代,

其中该亚烷基的1个>CH_2基团的2个H原子任选经亚乙基(-CH_2-CH_2-)桥置换以形成亚环丙基部分>C(-CH_2-CH_2-),

其中该杂芳基为含有1个选自N、NH、O及S的环成员及任选进一步含有1个环成员N的5元单环,或含有1至2个环成员N的6元单环,及

其中该苯基及杂芳基任选经1至3个独立地选自F、Cl、Br、-CN、任选经1至3个F取代的-

O-C_{1-3}-烷基，及选自任选经1至3个F或经1个选自-CN及-O-C_{1-2}-烷基的取代基取代的C_{1-3}-烷基的取代基取代；

或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G2a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和3至8元单环杂环基，其任选进一步含有1个选自>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-S(=O)$_{r=1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，其中该杂环基任选经1至2个F取代，

任选经1至4个任选经2至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

任选经1至2个选自Cl、-CN、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COO-C_{1-4}-烷基、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-及C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代；

或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G2b，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和6至11元双环杂环基，

其任选进一步含有1至2个独立地选自>N-、>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及

任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，

条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(=O)$_{r=1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，

其中该杂环基任选经1至6个F取代，

任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

任选经1至2个选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代；

或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G2c，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成8至10元稠合双环系统，

其中该双环系统为由以下组成的杂环基或杂芳基：

一个非芳族环，其含有该酰胺N原子及任选含有1个选自=N-、>N-及O的环成员；及由以下组成：

一个芳族环，其选自含有1个选自N、NH、O及S的环成员及任选进一步含有1个环成员N的5元单环，及由苯基及吡啶组成，

其中该双环系统任选经1至2个F取代，

任选经1至2个任选经1至3个F取代的C_{1-2}-烷基取代，及

任选经1至2个选自Cl及任选经1至3个F取代的C_{1-2}-烷基-O-的取代基取代；

或其盐。

5.根据权利要求1至2中任一项的化合物，其中

R^3选自组R^3-G2，该组由H及任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基组成；及

R^4选自组R^4-G3a，该组由任选经1至3个F取代及任选经1个选自-CN、-$CONH_2$、-COOH、OH及

任选经1至3个F取代的-O-C_{1-2}-烷基的取代基取代的C_{1-4}-烷基组成；

或

R^4选自组R^4-G3b，该组由-C_{0-1}-亚烷基-C_{3-6}-环烷基组成，

其中该环烷基为饱和单环或双环系统，及

其中该环烷基任选经1至2个F取代及任选经1个CH_3或CH_2CH_3取代；

或

R^4选自组R^4-G3c，该组由-C_{0-1}-亚烷基-苯基及-C_{0-1}-亚烷基-杂芳基组成，

其中该亚烷基的1个>CH_2基团的2个H原子任选经亚乙基(-CH_2-CH_2-)桥置换以形成亚环丙基部分>C(-CH_2-CH_2-)，

其中该杂芳基为含有1个环成员＝N-及任选含有1个选自＝N-、>NH、S及O的环成员的5至6元单环，及

其中该苯基及杂芳基任选经1至3个独立地选自F、Cl、-CN、OCH_3、$OCHF_2$、OCF_3、CH_3、CHF_2及CF_3的取代基取代；

或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G4a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和4至6元单环杂环基，

其任选含有1个与该酰胺N原子不相邻的环成员O，

其中该杂环基任选经2个F取代及任选经1至2个CH_3取代；

或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G4b，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和6至10元桥接或螺双环杂环基，其任选含有1个与该酰胺N原子不相邻的环成员O；

或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G3c，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成8至9元稠合双环杂芳基，

其中该杂芳基由一个含有该酰胺N原子及任选含有1个与该酰胺N原子不相邻的环成员>N-的非芳族环组成，

及由一个吡唑环或咪唑环组成，

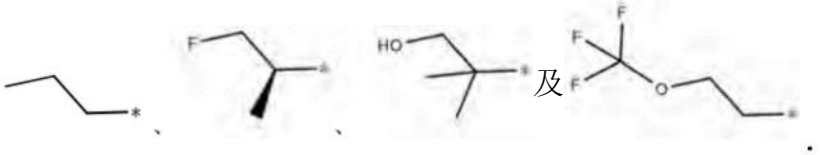
其中该杂芳基任选经1至2个CH_3取代；

或其盐。

6.根据权利要求1至2中任一项的化合物，其中

R^3选自组R^3-G3，该组由H、CH_3及$CH_2CH_2CH_3$组成；及

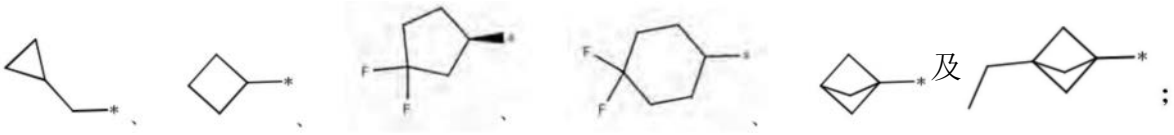
R^4选自组R^4-G5a，该组由以下组成：



；

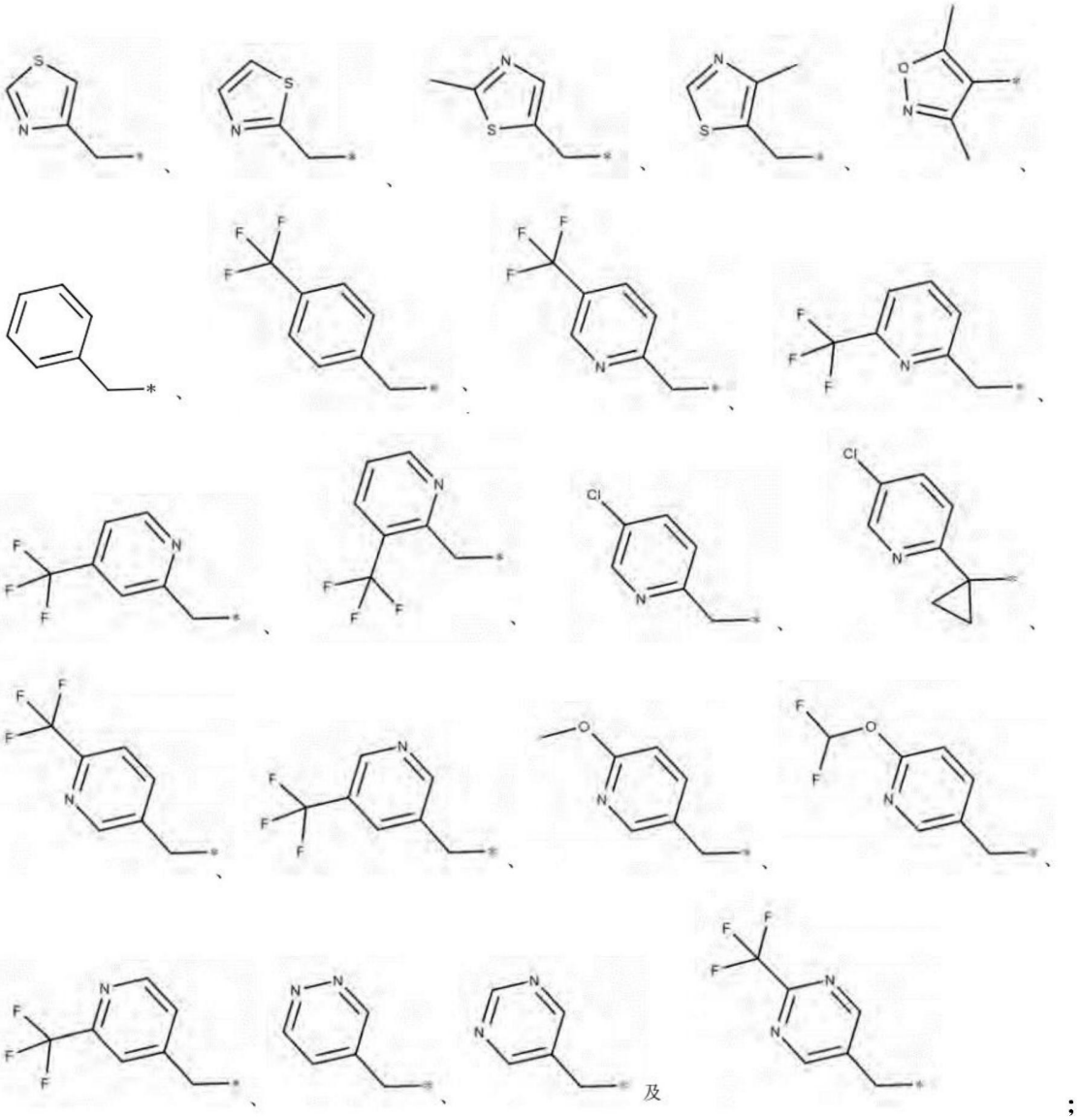
或

R^4选自由以下组成的组R^4-G4b：



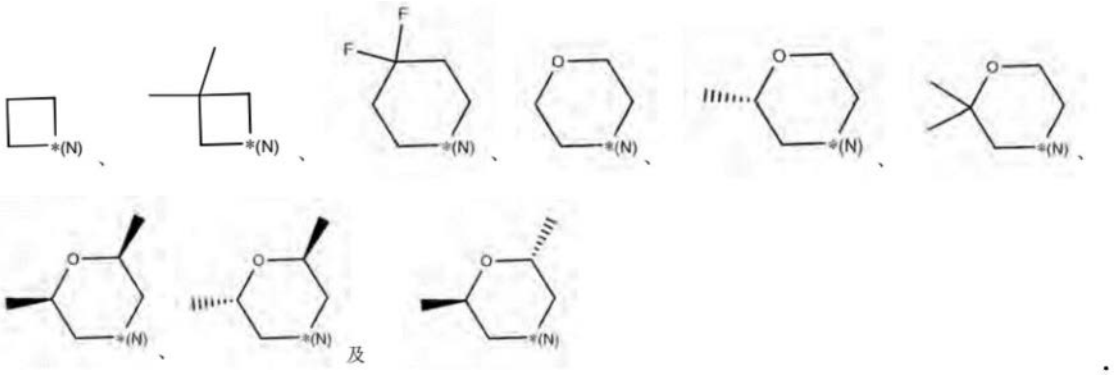
或

R^4选自由以下组成的组R^4-G4c：



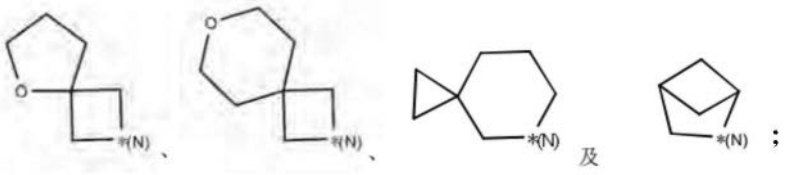
或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G5a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成选自由以下组成的组的杂环基：



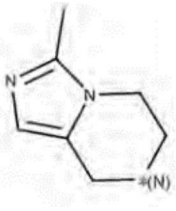
或

R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G5b，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成选自由以下组成的组的杂环基：



或

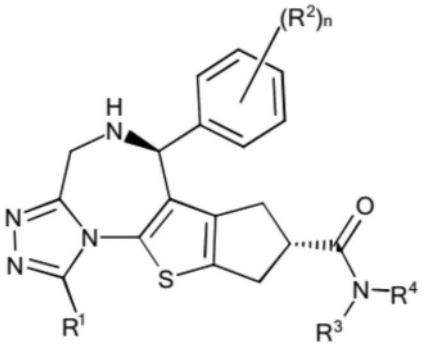
R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G4c，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成杂芳基



或其盐。

7.根据权利要求1至2中任一项的化合物，其中

该化合物的立体化学为根据式(I.1)



(I.1)

或其盐。

8.一种根据权利要求1至7中任一项的化合物的药学上可接受的盐。

9.一种药物组合物，其包含一种或多种根据权利要求1至7中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐，任选连同一种或多种惰性载剂和/或稀释剂一起。

10.一种药物组合物，其包含一种或多种根据权利要求1至7中任一项的化合物或其药

学上可接受的盐，及一种或多种另外治疗剂，任选连同一种或多种惰性载剂和/或稀释剂一起。

11.根据权利要求10的药物组合物，

其中该一种或多种另外治疗剂选自由以下组成的组：抗糖尿剂、用于治疗超重和/或肥胖的药剂、用于治疗高血压、心脏衰竭和/或动脉粥样硬化的药剂、用于治疗眼部疾病的药剂，及用于治疗过敏及炎症相关病症及疾病的药剂。

12.根据权利要求1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其用作药物。

13.一种用于治疗有需要的患者的眼部疾病，优选糖尿病性黄斑水肿、干性及湿性年龄相关性黄斑部退化、地图状萎缩(geographic atrophy)及非渗出性脉络膜血管新生，及用于治疗过敏及炎症相关病症及疾病，优选荨麻疹及NASH的方法，该方法包括向所述患者施用一种或多种根据权利要求1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

14.根据权利要求1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其在用于治疗眼部疾病，优选糖尿病性黄斑水肿、干性及湿性年龄相关性黄斑部退化、地图状萎缩及非渗出性脉络膜血管新生，及用于治疗过敏及炎症相关病症及疾病，优选荨麻疹及NASH的方法中使用。

15.根据权利要求1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗眼部疾病，优选糖尿病性黄斑水肿、干性及湿性年龄相关性黄斑部退化、地图状萎缩及非渗出性脉络膜血管新生，及用于治疗过敏及炎症相关病症及疾病，优选荨麻疹及NASH的药物中的用途。

作为血小板活化因子受体拮抗剂的环戊烷并噻吩甲酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖环戊烷并噻吩甲酰胺衍生物及其药学上可接受的盐，其为血小板活化因子受体拮抗剂。另外，本发明涉及包含所述化合物的药物组合物及组合及涉及其用于治疗可受拮抗血小板活化因子受体影响的疾病的方法中的用途。特别是，本发明的药物组合物适用于预防和/或治疗眼部疾病、过敏及炎症相关病症及疾病，特别是干性及湿性年龄相关性黄斑部退化、地图状萎缩(geographic atrophy)、荨麻疹及NASH。

背景技术

[0002] 血小板活化因子(PAF)为醚磷脂且已知为最强效的脂质介质。PAF为持续性或在特定刺激下由各种细胞(诸如血小板、巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞及内皮细胞)合成。PAF、PAF样脂质(PAFLL)及一些氧化磷脂在结构上为PAF受体(PAFR)(一种G蛋白偶合受体)界定清楚的配体。该PAFR于免疫、止血及炎症系统的特定靶细胞上具有受限制的表达。PAF的传讯功能主要与基本上所有器官的急性及慢性炎症相关联。

[0003] 认为PAF在许多炎症性疾患中发挥作用且可在眼部疾病、心血管疾病、癌症、神经及神经退化性疾患、肾脏疾病、肝脏疾病及过敏方面具有多种影响。因此认为PAFR活化的抑制(例如经由PAFR拮抗剂和/或反向激动剂)适用于治疗广泛范围的可受拮抗和/或反向促效PAFR影响疾患，例如如上下文中提及；特别是，PAFR拮抗剂和/或反向激动剂应适用于预防或治疗眼部疾病，例如干性或湿性年龄相关性黄斑部退化及地图状萎缩，或过敏及炎症相关疾患，例如荨麻疹及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

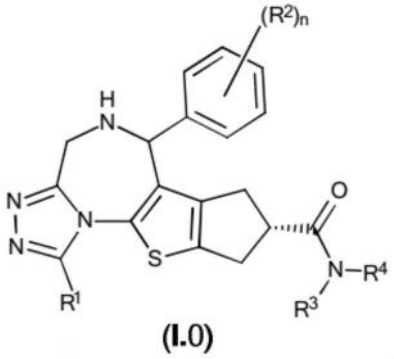
[0004] 适用于治疗用途的PAFR拮抗剂和/或反向激动剂应强效且以高选择性结合至PAFR。所述PAFR拮抗剂和/或反向激动剂应很好地自胃肠道吸收、足够代谢稳定且具有有利的药物动力学性质。所述PAFR拮抗剂和/或反向激动剂应无毒且证实无或几乎无副作用。

[0005] 低分子量PAFR拮抗剂是本领域已知的，例如，于EP0194416A1及EP0254245A1中，由Weber等人(Med.Res.Rev.1989,9,181-218)及Summers等人(Curr.Pharm.Des.1995,1,161-190)描述的化合物。据报导，如其中公开的噻吩并三唑并二氮杂卓类的化合物于酸性溶液中经受水解降解(例如Gallo等人(J.Heterocyclic Chem.1988,25,867-869)、Legouin等人(J.Heterocyclic Chem.2000,37,127-129))。这些化合物中的一些亦已鉴定为充当PAFR的反向激动剂(Dupré等人(J.Pharm.Exp.Ther.2001,299,1,358-365)、Cellai等人(Exp.Hematol.2009,37,1176-1185))。

[0006] 适用于合成并分离所述及相关化合物的其他方法公开于DE4132763A1、EP0388789A1、EP0450504A1、US7015213B1、WO2008/063667A1、Tahara等人(Arzneimittel-forschung 1978,28,1153-1158)、Sung等人(Archiv der Pharmazie 1996,329,291-300)、Fier等人(Org.Lett.2017,19,1454-1457)及Brenna等人(Green Chem.2017,19,5122-5130)中。

发明内容

[0007] 在第一方面中，本发明涉及式(I.0)化合物

[0008] 

(I.0)，

[0009] 其中

[0010] R^1选自由任选经1至3个F取代的C_{1-4}-烷基及C_{3-4}-环烷基组成的组R^1-G1；

[0011] R^2选自由F、Cl、Br、I、任选经1至3个F取代或任选经1个-CN、1个OH或1个-O-C_{1-4}-烷基取代的C_{1-4}-烷基组成，进一步由C_{3-4}-环烷基、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、OH、任选经1至3个F取代的-O-C_{1-4}-烷基组成，及由r＝0、1或2的-S(O)$_r$-C_{1-4}-烷基组成的组R^2-G1；

[0012] n选自由0、1、2及3组成的组n-G1；

[0013] R^3选自由H及任选经1至5个F取代的C_{1-4}-烷基组成的组R^3-G1；及

[0014] R^4选自由任选经1至3个F取代及任选经1至2个独立地选自-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(＝O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的-O-C_{1-3}-烷基的取代基取代的C_{1-6}-烷基组成的组R^4-G1a；

[0015] 或

[0016] R^4选自由-C_{0-3}-亚烷基-C_{3-10}-环烷基及-C_{0-3}-亚烷基-C_{3-10}-杂环基组成的组R^4-G1b，其中该亚烷基任选经1至2个选自F及CH_3的取代基取代，

[0017] 其中该亚烷基的1个>CH_2基团的2个H原子任选经亚乙基(-CH_2-CH_2-)桥置换以形成亚环丙基部分>C(-CH_2-CH_2-)，

[0018] 其中该环烷基及杂环基为饱和单环或双环系统，

[0019] 其中该杂环基含有1至2个独立地选自N、NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>NCO(C_{1-4}-烷基)、>NS(＝O)$_2$(C_{1-4}-烷基)及O的环成员，及任选1个选自>C＝O及r＝0、1或2的>S(＝O)$_r$的环成员，

[0020] 条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(＝O)$_{r=1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，及

[0021] 其中该环烷基及杂环基任选经1至2个F取代及任选经1至2个独立地选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、OH、任选经1至3个F取代的-O-C_{1-3}-烷基，及选自任选经1至3个F或经1个选自-CN、OH、-O-C_{1-4}-烷基的取代基取代的C_{1-4}-烷基的取代基取代；

[0022] 或

[0023] R^4选自由-C_{0-3}-亚烷基-苯基及-C_{0-3}-亚烷基-杂芳基组成的组R^4-G1c，

[0024] 其中该亚烷基任选经1至2个选自F及CH_3的取代基取代，

[0025] 其中该亚烷基的1个>CH_2基团的2个H原子任选经亚乙基(-CH_2-CH_2-)桥置换以形成

亚环丙基部分>C(-CH_2-CH_2-)，

[0026] 其中该杂芳基为含有1个选自N、NH、O及S的环成员，及任选进一步含有1至2个环成员N的5元单环，或含有1至2个环成员N的6元单环，及

[0027] 其中该苯基及杂芳基任选经1至3个独立地选自F、Cl、Br、C_{3-4}-环烷基、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、-NHCO-C_{1-4}-烷基、-NHS(=O)$_2$-C_{1-4}-烷基、r=0、1或2的-S(=O)$_r$-C_{1-4}-烷基，选自任选经1至3个F取代的-O-C_{1-4}-烷基，及选自任选经1至3个F或经1个选自-CN、OH及-O-C_{1-4}-烷基的取代基取代的C_{1-4}-烷基的取代基取代；

[0028] 或

[0029] R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G1a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和3至8元单环杂环基，

[0030] 其任选进一步含有1至2个独立地选自>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及

[0031] 任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，

[0032] 条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(=O)$_{r=1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，

[0033] 其中该杂环基任选经1至4个F取代，

[0034] 任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

[0035] 任选经1至2个选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代；

[0036] 或

[0037] R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G1b，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和5至12元双环杂环基，

[0038] 其任选进一步含有1至3个独立地选自>N-、>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及

[0039] 任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，

[0040] 条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(=O)$_{r=1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，

[0041] 其中该杂环基任选经1至6个F取代，

[0042] 任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

[0043] 任选经1至2个选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代；

[0044] 或

[0045] R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G1c，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成7至12元稠合双环系统，

[0046] 其中该双环系统为由以下组成的杂环基或杂芳基：

[0047] 一个非芳族环，其含有该酰胺N原子及任选进一步含有1至2个独立地选自=N-、>

N-、>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及

[0048] 任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，条件为在该非芳族环的成员之间不存在除N-N、N-O及N-S(=O)$_{r=1,2}$外的杂原子-杂原子键，

[0049] 及由以下组成：

[0050] 一个芳族环，其选自含有1个选自NH、N、O及S的环成员及任选进一步含有1至2个环成员N的5元单环，及含有0、1或2个环成员N的6元单环，

[0051] 其中该双环系统任选经1至4个F取代，

[0052] 任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

[0053] 任选经1至2个选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代；

[0054] 其中在上文提及的任何定义中且若未另有规定，则任何烷基或亚烷基可为直链或分支链，

[0055] 其异构体、立体异构体、互变异构体、代谢物、前药、溶剂化物、水合物、共晶及盐，特别其药学上可接受的盐，或其组合。

[0056] 在第二方面中，本发明涉及一种药物组合物，其包含一种或多种式(I.0)化合物，如上下文中定义，或其药学上可接受的盐，任选连同一种或多种惰性载剂和/或稀释剂一起。

[0057] 在第三方面中，本发明涉及一种药物组合物，其包含一种或多种式(I.0)化合物，如上下文中定义，或其药学上可接受的盐，及一种或多种另外治疗剂，任选连同一种或多种惰性载剂和/或稀释剂一起。

[0058] 在第四方面中，本发明涉及式(I.0)化合物，如上下文中定义，或其药学上可接受的盐，其用作药剂。

[0059] 在第五方面中，本发明涉及一种用于治疗有需要病患中可受拮抗血小板活化因子受体影响的疾病或病症的方法，该方法包括对该病患施用一种或多种式(I.0)化合物，如上下文中定义，或其药学上可接受的盐。

[0060] 另外，本发明涉及一种或多种式(I.0)化合物，如上下文中定义，或其药学上可接受的盐的用途，其用以制造用于治疗可受拮抗血小板活化因子受体影响的疾病或病症的药剂。

[0061] 此外，本发明涉及式(I.0)化合物，如上下文中定义，或其药学上可接受的盐，其用于治疗有需要病患中可受拮抗血小板活化因子受体影响的疾病或病症的方法中。

[0062] 本发明的其他方面对本领域技术人员而言直接自前述及下列描述及实施例将变得显而易见。

[0063] 一般术语及定义

[0064] 本文未明确定义的术语应具有本领域技术人员根据本发明及内文赋予其的含义。然而，当用于本说明书中时，除非另有相反规定，否则下列术语具有本文指示的含义且遵守以下约定。

[0065] 术语“根据本发明的化合物”、“式(I.0)化合物”、“本发明的化合物”及类似语表示根据本发明的式(I.0)化合物，包括其互变异构体、立体异构体，及其混合物及其盐，特别是

其药学上可接受的盐，及这些化合物的溶剂化物、水合物及共晶，包括这些互变异构体、立体异构体及其盐的溶剂化物、水合物及共晶。

[0066] 此外，除非另有明确指示，否则在整个说明书及随附权利要求书中，给定化学式或名称应包含互变异构体及所有离体、光学及几何异构体(例如对映体、非镜像异构体、E/Z异构体等)，及其外消旋物及不同比例的单独对映体的混合物、非镜像异构体的混合物或其中存在这些异构体及对映体之前述形式中任一者的混合物，及盐，包括其药学上可接受的盐，及其溶剂化物，诸如举例而言水合物，包括游离化合物的溶剂化物或该化合物的盐的溶剂化物。

[0067] 本文采用词组“药学上可接受”以是指于合理医学判断的范围内，适用于与人类及动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症，且与合理的收益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0068] 如本文使用，“药学上可接受的盐”是指本文公开化合物的衍生物，其中母体化合物为通过制造其酸或碱盐加以修饰。药学上可接受的盐的例子包括(但不限于)碱性残基(诸如胺)的矿物盐或有机酸盐；酸性残基(诸如羧酸)的碱盐或有机盐；及类似物。

[0069] 例如，这些盐包括来自苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、龙胆酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、4-甲基-苯磺酸、磷酸、水杨酸、琥珀酸、硫酸及酒石酸的盐。

[0070] 本发明的药学上可接受的盐可由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成。一般而言，这些盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与足量的适当碱或酸于水或有机稀释剂(诸如醚、EtOAc、EtOH、异丙醇或MeCN，或其混合物)中反应制备。

[0071] 除那些上文提及者外，例如适用于纯化或分离本发明的化合物(例如三氟乙酸盐)的其他酸的盐亦包含本发明的一部分。

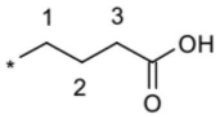
[0072] 在本发明的化合物以化学名称的形式及以式的形式描绘的情况下，若存在任何矛盾，则将以该式为准。

[0073] 在下文定义的基团、自由基或部分中，通常在该基团前指定碳原子的数量，例如，C_{1-6}-烷基意谓具有1至6个碳原子的烷基或自由基。

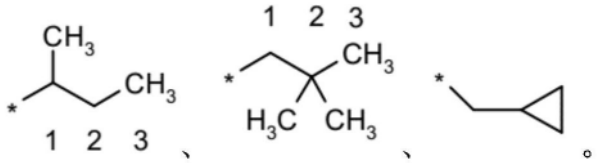
[0074] 子式中可使用星号以指示连接至如本文定义的核心分子的键。例如在子式中超过一个结合点(即超过一个星号)的情况下，所述星号可由该核心分子的连接部分的括号指定进一步指定。

[0075] 取代基的原子的编号起始自最靠近取代基结合的核心或基团的原子。

[0076] 例如，术语“3-羧基丙基”表示下列取代基：

[0077] 

[0078] 其中羧基为结合至丙基的第三碳原子。术语“1-甲基丙基-”、“2,2-二甲基丙基-”或“环丙基甲基-”表示下列基团：

[0079] 

[0080] 如本文使用的术语“经取代”意谓指定原子、自由基或部分上的任一个或多个氢经来自指示基团的选择物置换，条件为不超过该原子的正常化合价，且该取代导致可接受稳定的化合物。

[0081] 在基团的定义中，术语“其中各X、Y及Z基团任选经……取代”及类似语表示各作为单独基团或各作为组成基团的部分的各基团X、各基团Y及各基团Z可如本文定义经取代。例如定义“R^{ex}表示H、C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-环烷基、C_{1-3}-烷基-C_{3-6}-环亚烷基-或C_{1-3}-烷基-O-，其中各烷基任选经一个或多个L^{ex}取代”或类似语意谓在包含术语烷基的上文提及的基团的各者中，即在基团C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基-C_{3-6}-环亚烷基-及C_{1-3}-烷基-O-的各者中，烷基部分可如上文定义经L^{ex}取代。

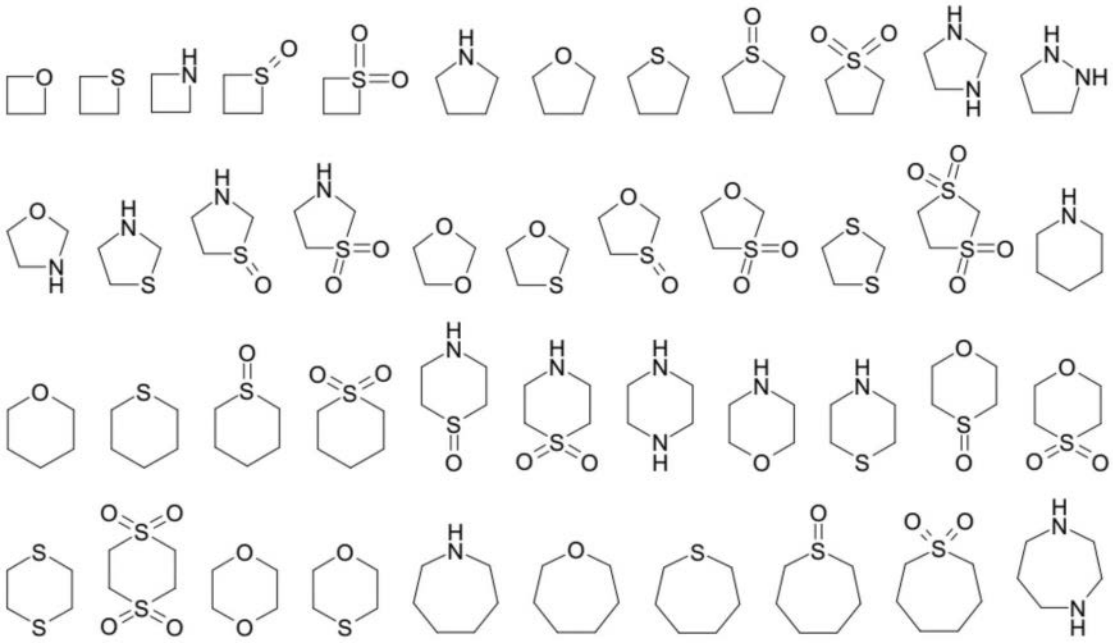
[0082] 术语“C_{1-n}-烷基”(其中n为大于1的整数，单独或与另一基团组合)表示具有1至n个碳原子的无环、饱和、直链或分支链烃基。例如术语C_{1-5}-烷基包括H_3C-、H_3C-CH_2-、$H_3C-CH_2-CH_2$-、$H_3C-CH(CH_3)$-、$H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$-、$H_3C-CH_2-CH(CH_3)$-、$H_3C-CH(CH_3)-CH_2$-、$H_3C-C(CH_3)_2$-、$H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$-、$H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)$-、$H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$-、$H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$-、$H_3C-CH_2-C(CH_3)_2$-、$H_3C-C(CH_3)_2-CH_2$-、$H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)$-及$H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)$-。

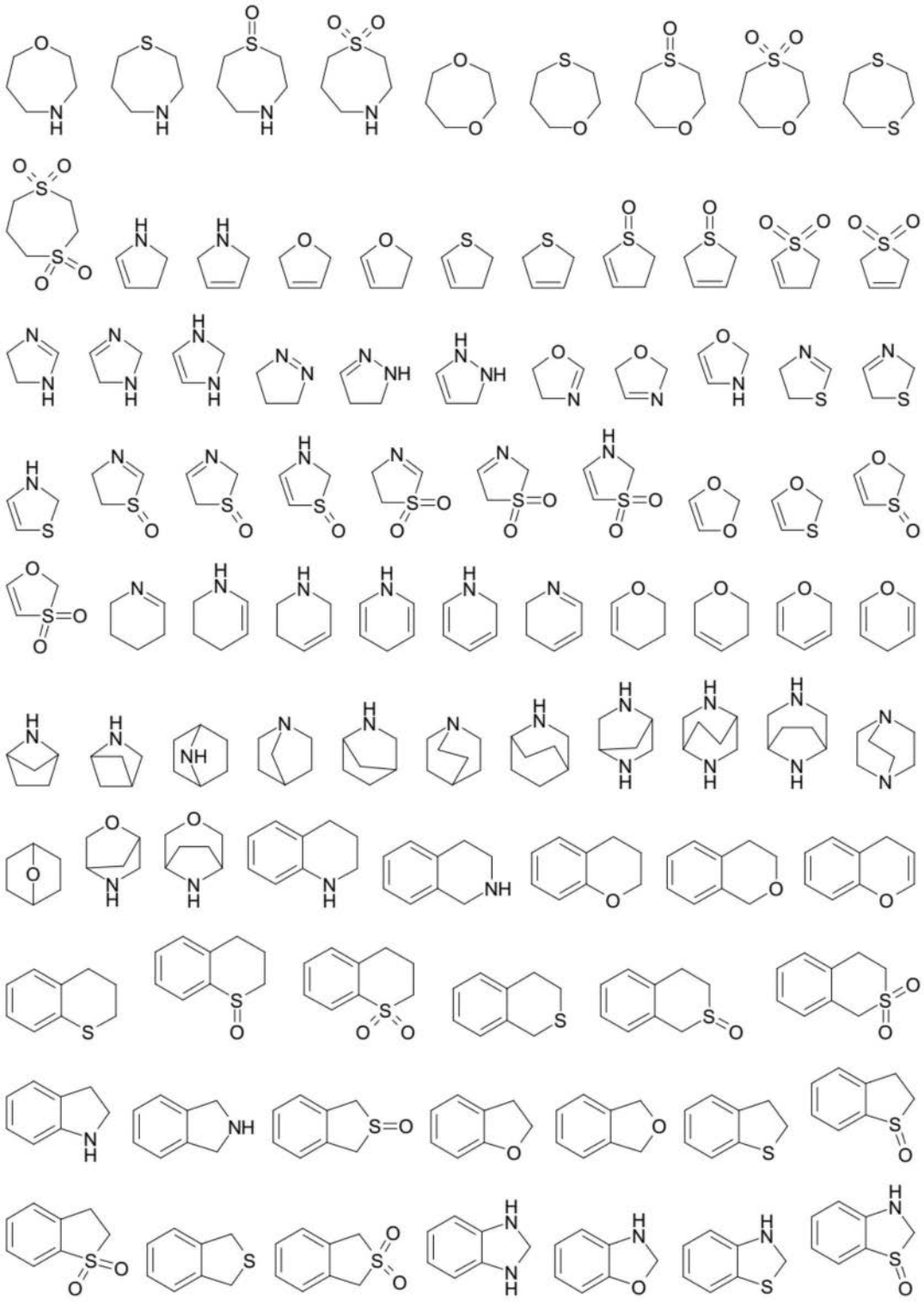
[0083] 术语“C_{1-n}-亚烷基”(其中n为大于1的整数，单独或与另一基团组合)表示具有1至n个碳原子的无环、直链或分支链二价烷基。例如术语C_{1-4}-亚烷基包括-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$CH_2-CH_2-CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_2CH_3)$-、-$CH(CH_3)-CH_2$-、-$CH_2-CH(CH_3)$-、-$CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$-、-$CH_2-CH_2-CH(CH_3)$-、-$CH(CH_3)-CH_2-CH_2$-、-$CH_2-CH(CH_3)-CH_2$-、-$CH_2-C(CH_3)_2$-、-$C(CH_3)_2-CH_2$-、-$CH(CH_3)-CH(CH_3)$-、-$CH_2-CH(CH_2CH_3)$-、-$CH(CH_2CH_3)-CH_2$-、-$CH(CH_2CH_2CH_3)$-、-$CH(CH(CH_3))_2$-及-$C(CH_3)(CH_2CH_3)$-。

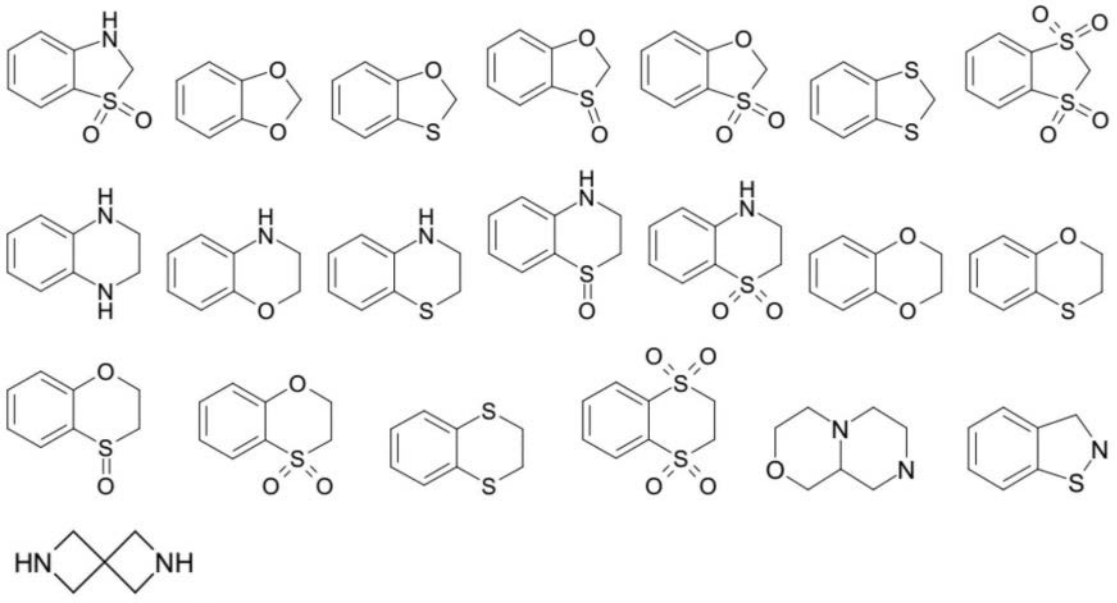
[0084] 术语“C_{3-n}-环烷基”(其中n为大于3的整数，单独或与另一基团组合)表示具有3至n个碳原子的环形、饱和、无分支链烃基。该环形基团可为单环、双环、三环或螺环，最佳单环。这些环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环十二烷基、双环[3.2.1.]辛基、螺[4.5]癸基、降蒎烷基、降冰片基、降莪烷基、金刚烷基等。

[0085] 术语“杂环基”意谓饱和或不饱和单环或多环系统，其任选包含芳族环，其含有一个或多个选自N、O或$S(O)_r$的杂原子，其中r＝0、1或2，由3至14个环原子组成，其中所述杂原子中无任一者为芳族环的部分。术语“杂环基”旨在包括所有可能的异构象式。

[0086] 因此，术语“杂环基”包括下列例示性结构；其未描绘为基团，因为各形式任选通过共价键合合至任何原子，只要维持适当的化合价即可：

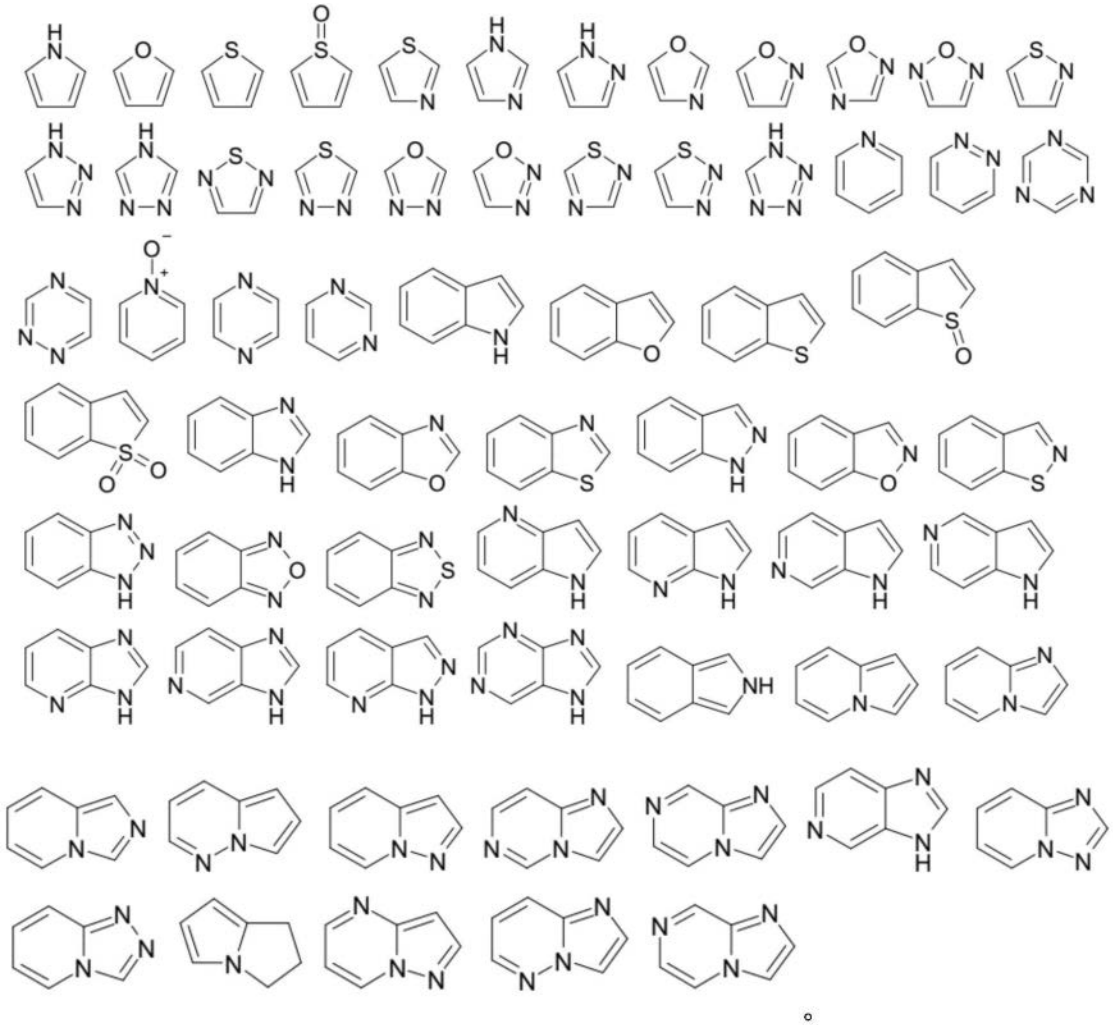
[0087] 

[0088] 

[0089] 

[0090] 术语“杂芳基”意谓含有一个或多个选自N、O或$S(O)_r$的杂原子的单环或多环芳族环系统，其中r＝0、1或2，由5至14个环原子组成，其中所述杂原子中的至少一者为芳族环的部分。术语“杂芳基”旨在包括所有可能的异构象式。

[0091] 因此，术语“杂芳基”包括下列例示性结构；其未描绘为基团，因为各形式为通过共价键任选结合至任何原子，只要维持适当的化合价即可：

[0092] 

[0093] 术语“双环系统”意谓由2个连接的环形子结构组成的基团,包括螺环、稠合及桥接环系统。

[0094] 上文给定的许多术语可在式或基团的定义中重复使用且在各情况下均彼此独立地具有上文给定含义中之一者。

[0095] 如本文使用的术语“治疗(treatment/treating)”包含治疗性(即治愈和/或缓和)及预防性(即预防)治疗。

[0096] 治疗性治疗是指对已发展为明显、急性或慢性形式的所述病症中之一或多者的病患的治疗。治疗性治疗可为对症治疗以缓解特定适应症的症状或因果治疗以逆转或部分逆转适应症的状况或停止或减缓疾病的进展。

[0097] 预防性治疗(“预防”)是指在疾病临床发作前治疗处于发展所述病症中之一或多者的风险下的病患以降低该风险。

[0098] 术语“治疗(treatment/treating)”包括施用一种或多种活性化合物以预防或延迟症状或并发症的发作及预防或延迟疾病、病症或疾患的发展和/或以消除或控制该疾病、病症或疾患及以减轻与该疾病、病症或疾患相关联的症状或并发症。

[0099] 当本发明涉及需治疗的病患时,其主要涉及对哺乳动物(特别是人类)的治疗。

[0100] 术语“治疗有效量”意谓本发明的化合物(i)治疗或预防特定疾病或病症,(ii)减轻、改善或消除该特定疾病或病症的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文描述的特定

疾病或病症的一种或多种症状的发作的量。

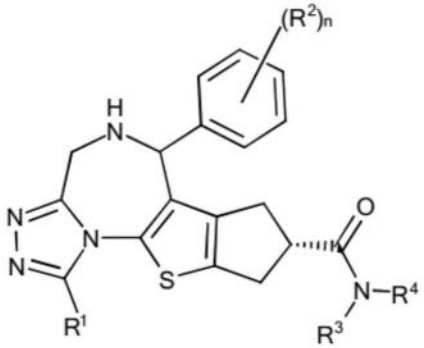
具体实施方式

[0101] 本发明公开新颖环戊烷并噻吩甲酰胺衍生物，其是有效的血小板活化受体(PAFR)拮抗剂且具有合适的药理学及药物动力学性质以使用其作为药剂来预防或治疗可受PAFR拮抗作用影响的疾病和/或病症，包括(但不限于)眼部疾病及炎症相关病症及疾病，特别是地图状萎缩、湿性年龄相关性黄斑部退化及过敏。

[0102] 本发明的化合物可提供数个优点，诸如增强的效价、高代谢和/或化学稳定性、高选择性、安全性及耐受性、增强的溶解度、增强的渗透性、理想的血浆蛋白结合、增强的生物利用度、改善的药物动力学概况及形成稳定盐的可能性。

[0103] 本发明的化合物

[0104] 在本发明的第一方面中，发现式(I.0)化合物

[0105] 

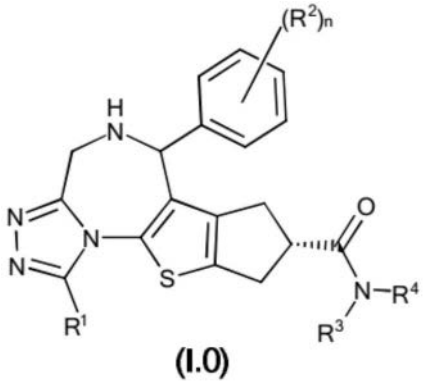
(I.0)，

[0106] 其中R^1、R^2、R^3、R^4及n如上下文定义，所述化合物为PAFR的强效拮抗剂且可显示关于选择性、安全性及耐受性、代谢和/或化学稳定性、药物动力学及物理化学特性、溶解度、渗透性、血浆蛋白结合、生物利用度及形成稳定盐的可能性的有利性质。特别是，其提供作为PAFR拮抗剂的高体外效价且其于脉络膜血管新生的动物模型中显示良好的体内效用。此外，已发现其于体外模型中亦充当PAFR反向激动剂，其可进一步有助于有利的药理效应。另外，根据本发明的化合物显示有利的化学稳定性，特别甚至在低pH值下，及在各种pH值下(即亦于酸性介质中)有利的溶解度；同时，其肾清除率仍足够低。

[0107] 因此，预期如上下文中定义的式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐适用于治疗可受PAFR拮抗作用影响的疾病和/或病症。

[0108] 令人惊讶地，亦可显示式(I.0)化合物广泛结合至黑色素，其影响所述化合物的生物分布及药物动力学性质；特别是，此导致所述化合物的蓄积及眼中经延长的药物滞留。因此，预期本发明的化合物特别适用于治疗眼部疾病。

[0109] 因此，根据本发明的一个方面，提供式(I.0)化合物

[0110] 

(I.0)

，

[0111] 其中R^1、R^2、R^3、R^4及n如上下文定义，

[0112] 及其异构体、立体异构体、互变异构体、代谢物、前药、溶剂化物、水合物、共晶及盐，特别其药学上可接受的盐。

[0113] 除非另有说明，否则基团、残基及取代基，特别R^1、R^2、R^3、R^4及n如上下文定义。式(I.0)化合物的取代基R^1、R^2、R^3、R^4及n及苯基取代模式及立体化学的一些优选含义将于下文中作为本发明的实施方案给定。这些定义及实施方案中的任一者及各者可彼此组合。

[0114] R^1：

[0115] 根据一个实施方案，R^1选自由任选经1至3个F取代的C_{1-4}-烷基及C_{3-4}-环烷基组成的组R^1-G1。

[0116] 根据另一实施方案，R^1选自由CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、CHF_2、CF_3及环丙基组成的组R^1-G2。

[0117] 根据另一实施方案，R^1选自由CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$及环丙基组成的组R^1-G3。

[0118] 根据另一实施方案，R^1选自由CH_3组成的组R^1-G4。

[0119] 根据另一实施方案，R^1选自组R^1-G5，其选自CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$及环丙基。

[0120] R^2：

[0121] 在式(I.0)化合物中存在超过一个取代基R^2，即n＝2或3的情况下，各R^2彼此独立地选自下文定义的实施方案及组R^2-G1至R^2-G8。

[0122] 根据一个实施方案，R^2选自由F、Cl、Br、I、任选经1至3个F取代或任选经1个-CN、1个OH或1个-O-C_{1-4}-烷基取代的C_{1-4}-烷基组成，进一步由C_{3-4}-环烷基、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、OH、任选经1至3个F取代的-O-C_{1-4}-烷基组成，及由r＝0、1或2的-S(O)$_r$-C_{1-4}-烷基组成的组R^2-G1。

[0123] 根据另一实施方案，R^2选自由F、Cl、Br、任选经2或3个F取代的C_{1-3}-烷基组成，进一步由环丙基、-CN、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-2}-亚烷基-O-C_{1-2}-烷基、OH、任选经2或3个F取代的-O-C_{1-3}-烷基组成，及由-S-C_{1-3}-烷基组成的组R^2-G2。

[0124] 根据另一实施方案，R^2选自由F、Cl、Br、CH_3、CH_2CH_3、环丙基、CF_3、CH_2OH、OH、OCH_3及S-CH_3组成的组R^2-G3。

[0125] 根据另一实施方案，R^2选自由F、Cl及Br，优选Cl组成的组R^2-G4。

[0126] 根据另一实施方案，R^2选自由CH_3及CH_2CH_3组成的组R^2-G5。

[0127] 根据另一实施方案，R^2选自由环丙基及CF_3组成的组R^2-G6。

[0128] 根据另一实施方案，R^2选自由CH_2OH及OH组成的组R^2-G7。

[0129] 根据另一实施方案，R^2选自由OCH_3及$S\text{-}CH_3$组成的组组R^2-G8。

[0130] n：

[0131] 根据一个实施方案，n选自由0、1、2及3组成的组n-G1。

[0132] 根据另一实施方案，n选自由0、1及2组成的组n-G2。

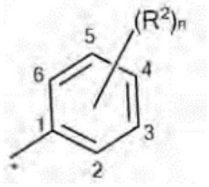
[0133] 根据另一实施方案，n为由0组成的组n-G3。

[0134] 根据另一实施方案，n为由1组成的组n-G4。

[0135] 根据另一实施方案，n为由2组成的组n-G5。

[0136] 苯基取代模式：

[0137] 为描述式(I.0)中显示的苯环的取代模式，使用下列碳原子编号：

[0138] 

。

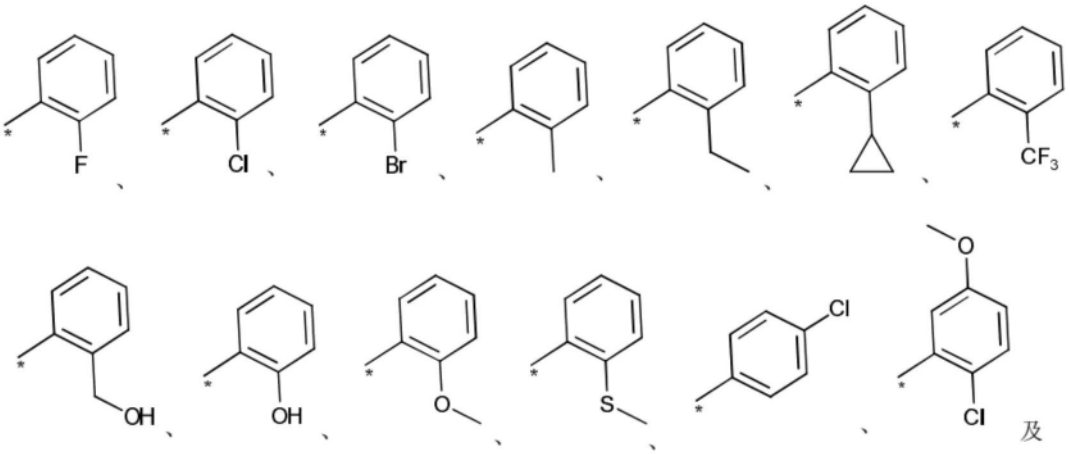
[0139] 一般而言，n个取代基R^2可分别结合至碳原子C-2至C-6中的任一者及结合至其任何组合。

[0140] 在n＝1的情况下，根据一个实施方案，R^2结合至碳原子2；根据另一实施方案，R^2结合至碳原子4。

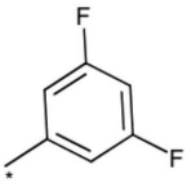
[0141] 在n＝2的情况下，根据一个实施方案，一个R^2结合至碳原子2及另一个R^2结合至碳原子5；根据另一实施方案，一个R^2结合至碳原子3及另一个R^2结合至碳原子5。

[0142] R^2、n及苯基取代模式：

[0143] 根据一个实施方案，选择R^2、n及苯基取代模式使得式(I.0)中显示的所得经取代的苯环选自由以下组成的组Ph-G1：

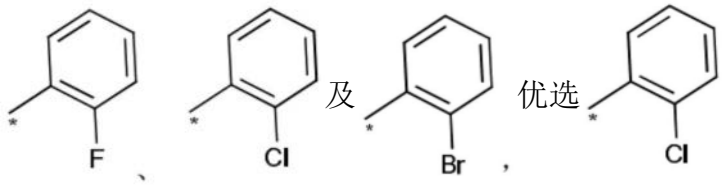
[0144] 

及

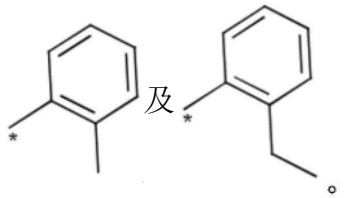
[0145] 

。

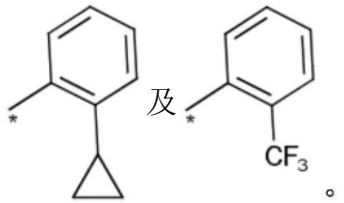
[0146] 根据另一实施方案，选择R^2、n及苯基取代模式使得式(I.0)中显示的所得经取代的苯环选自由以下组成的组Ph-G2：

[0147] 

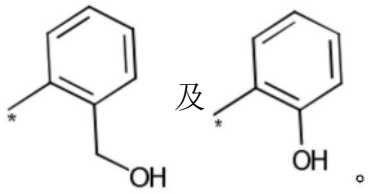
[0148] 根据另一实施方案，选择R^2、n及苯基取代模式使得式(I.0)中显示的所得经取代的苯环选自由以下组成的组Ph-G3：

[0149] 

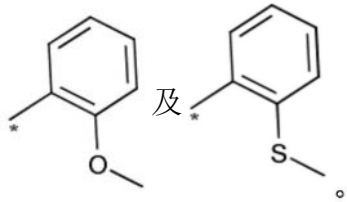
[0150] 根据另一实施方案，选择R^2、n及苯基取代模式使得式(I.0)中显示的所得经取代的苯环选自由以下组成的组Ph-G4：

[0151] 

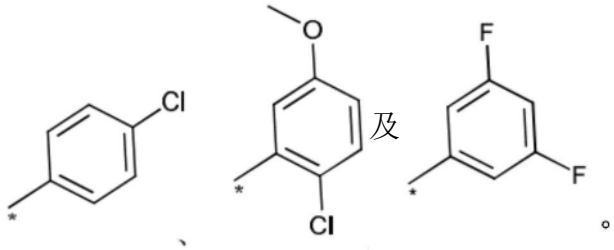
[0152] 根据另一实施方案，选择R^2、n及苯基取代模式使得式(I.0)中显示的所得经取代的苯环选自由以下组成的组Ph-G5：

[0153] 

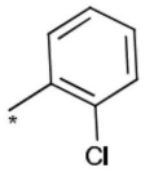
[0154] 根据另一实施方案，选择R^2、n及苯基取代模式使得式(I.0)中显示的所得经取代的苯环选自由以下组成的组Ph-G6：

[0155] 

[0156] 根据另一实施方案，选择R^2、n及苯基取代模式使得式(I.0)中显示的所得经取代的苯环选自由以下组成的组Ph-G7：

[0157] 

[0158] 根据另一实施方案，选择R^2、n及苯基取代模式使得式(I.0)中显示的所得经取代的苯环选自由以下组成的组Ph-G8：

[0159] 。

[0160] R^3及R^4：

[0161] 根据一个实施方案，R^3选自由H及任选经1至5个F取代的C_{1-4}-烷基组成的组R^3-G1。

[0162] 根据另一实施方案，R^3选自由H及任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基组成的组R^3-G2。

[0163] 根据另一实施方案，R^3选自由H、CH_3及$CH_2CH_2CH_3$组成的组R^3-G3。

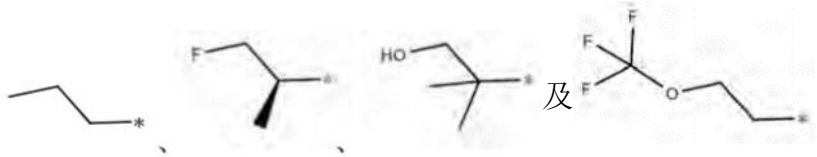
[0164] 根据一个实施方案，R^4选自由任选经1至3个F取代及任选经1至2个独立地选自-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的-O-C_{1-3}-烷基的取代基取代的C_{1-6}-烷基组成的组R^4-G1a。

[0165] 根据另一实施方案，R^4选自由任选经1至3个F取代及任选经1个选自-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-2}-烷基)、-CON(C_{1-2}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-2}-烷基、C_{1-2}-烷基-CO-NH-、C_1-$_2$-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的-O-C_{1-2}-烷基的取代基取代的C_{1-6}-烷基组成的组R^4-G2a。

[0166] 根据另一实施方案，R^4选自由任选经1至3个F取代及任选经1个选自-CN、-$CONH_2$、-COOH、OH及任选经1至3个F取代的-O-C_{1-2}-烷基的取代基取代的C_{1-4}-烷基组成的组R^4-G3a。

[0167] 根据另一实施方案，R^4选自由任选经1个选自F、OH及OCF_3的取代基取代的C_{1-4}-烷基组成的组R^4-$G4_a$。

[0168] 根据另一实施方案，R^4选自由组成的组R^4-G5a：

[0169] 。

[0170] 根据一个实施方案，R^4选自由-C_{0-3}-亚烷基-C_{3-10}-环烷基及-C_{0-3}-亚烷基-C_{3-10}-杂环基组成的组R^4-G1b，

[0171] 其中该亚烷基任选经1至2个选自F及CH_3的取代基取代，

[0172] 其中该亚烷基的1个>CH_2基团的2个H原子任选经亚乙基(-CH_2-CH_2-)桥置换以形成亚环丙基部分>C(-CH_2-CH_2-)，

[0173] 其中该环烷基及杂环基为饱和单环或双环系统，

[0174] 其中该杂环基含有1至2个独立地选自N、NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>NCO(C_{1-4}-烷基)、>NS(=O)$_2$(C_{1-4}-烷基)及O的环成员，及任选1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，

[0175] 条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(=O)$_r$=$_{1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，及

[0176] 其中该环烷基及杂环基任选经1至2个F取代及任选经1至2个独立地选自Cl、-CN、-

$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、OH、任选经1至3个F取代的-O-C_{1-3}-烷基，及选自任选经1至3个F或经1个选自-CN、OH、-O-C_{1-4}-烷基的取代基取代的C_{1-4}-烷基的取代基取代。

[0177] 根据另一实施方案，R^4选自由-C_{0-2}-亚烷基-C_{3-8}-环烷基及-C_{0-2}-亚烷基-C_{3-8}-杂环基组成的组R^4-G2b，

[0178] 其中该环烷基及杂环基为饱和单环或双环系统，

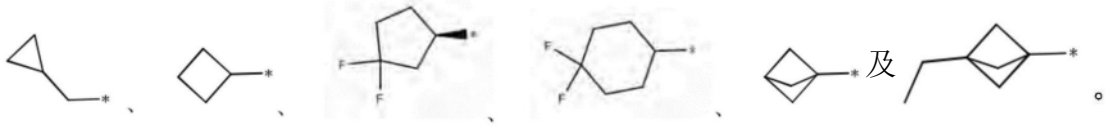
[0179] 其中该杂环基含有1个选自N、NH及O的环成员，及

[0180] 其中该环烷基及杂环基任选经1至2个F取代及任选经1至2个独立地选自Cl、-CN、OCH_3、CH_3及CH_2CH_3的取代基取代。

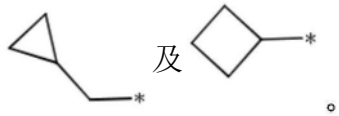
[0181] 根据另一实施方案，R^4选自由-C_{0-1}-亚烷基-C_{3-6}-环烷基组成的组R^4-G3b，其中该环烷基为饱和单环或双环系统，及

[0182] 其中该环烷基任选经1至2个F取代及任选经1个CH_3或CH_2CH_3取代。

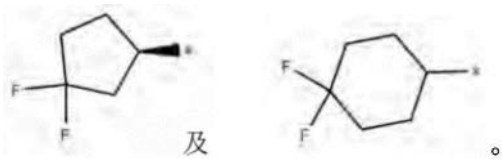
[0183] 根据另一实施方案，R^4选自由以下组成的组R^4-G4b：

[0184] 

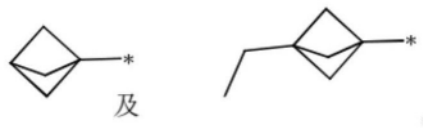
[0185] 根据另一实施方案，R^4选自由以下组成的组R^4-G5b：

[0186] 

[0187] 根据另一实施方案，R^4选自由以下组成的组R^4-G6b：

[0188] 

[0189] 根据另一实施方案，R^4选自由以下组成的组R^4-G7b：

[0190] 

[0191] 根据一个实施方案，R^4选自由-C_{0-3}-亚烷基-苯基及-C_{0-3}-亚烷基-杂芳基组成的组R^4-G1c，

[0192] 其中该亚烷基任选经1至2个选自F及CH_3的取代基取代，

[0193] 其中该亚烷基的1个>CH_2基团的2个H原子任选经亚乙基(-CH_2-CH_2-)桥置换以形成亚环丙基部分>C(-CH_2-CH_2-)，

[0194] 其中该杂芳基为含有1个选自N、NH、O及S的环成员及任选进一步含有1至2个环成员N的5元单环，或含有1至2个环成员N的6元单环，及

[0195] 其中该苯基及杂芳基任选经1至3个独立地选自F、Cl、Br、C_{3-4}-环烷基、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、-NHCO-C_{1-4}-烷基、-NHS(=O)$_2$-C_{1-4}-烷基、r=0、1或2的-S(=O)$_r$-C_{1-4}-烷基，选自任选经1至3个F取代的-O-C_{1-4}-烷

基，及选自任选经1至3个F或经1个选自-CN、OH及-O-C_{1-4}-烷基的取代基取代的C_{1-4}-烷基的取代基取代。

[0196] 根据另一实施方案，R^4选自由-C_{0-2}-亚烷基-苯基及-C_{0-2}-亚烷基-杂芳基组成的组R^4-G2c，

[0197] 其中该亚烷基任选经1至2个CH_3取代，

[0198] 其中该亚烷基的1个>CH_2基团的2个H原子任选经亚乙基(-CH_2-CH_2-)桥置换以形成亚环丙基部分>C(-CH_2-CH_2-)，

[0199] 其中该杂芳基为含有1个选自N、NH、O及S的环成员及任选进一步含有1个环成员N的5元单环，或含有1至2个环成员N的6元单环，及

[0200] 其中该苯基及杂芳基任选经1至3个独立地选自F、Cl、Br、-CN、任选经1至3个F取代的-O-C_{1-3}-烷基，及选自任选经1至3个F或经1个选自-CN及-O-C_{1-2}-烷基的取代基取代的C_{1-3}-烷基的取代基取代。

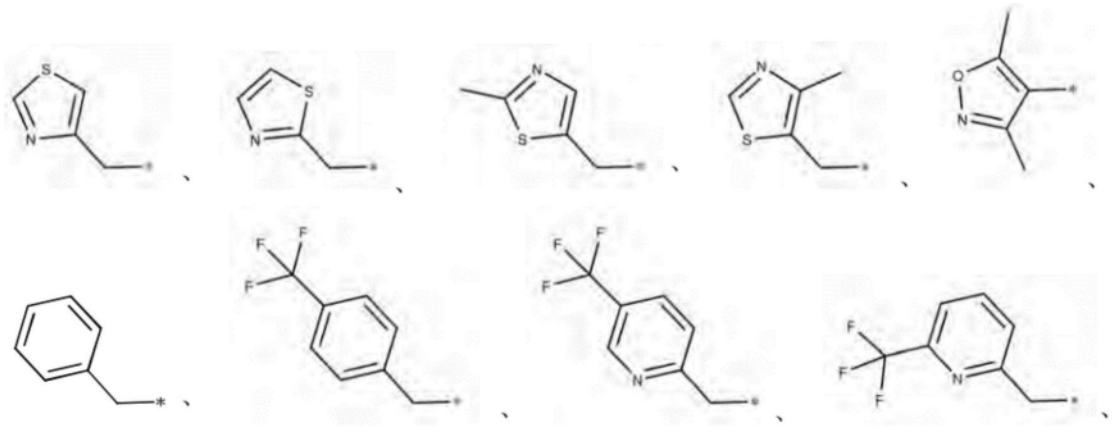
[0201] 根据另一实施方案，R^4选自由-C_{0-1}-亚烷基-苯基及-C_{0-1}-亚烷基-杂芳基组成的组R^4-G3c，

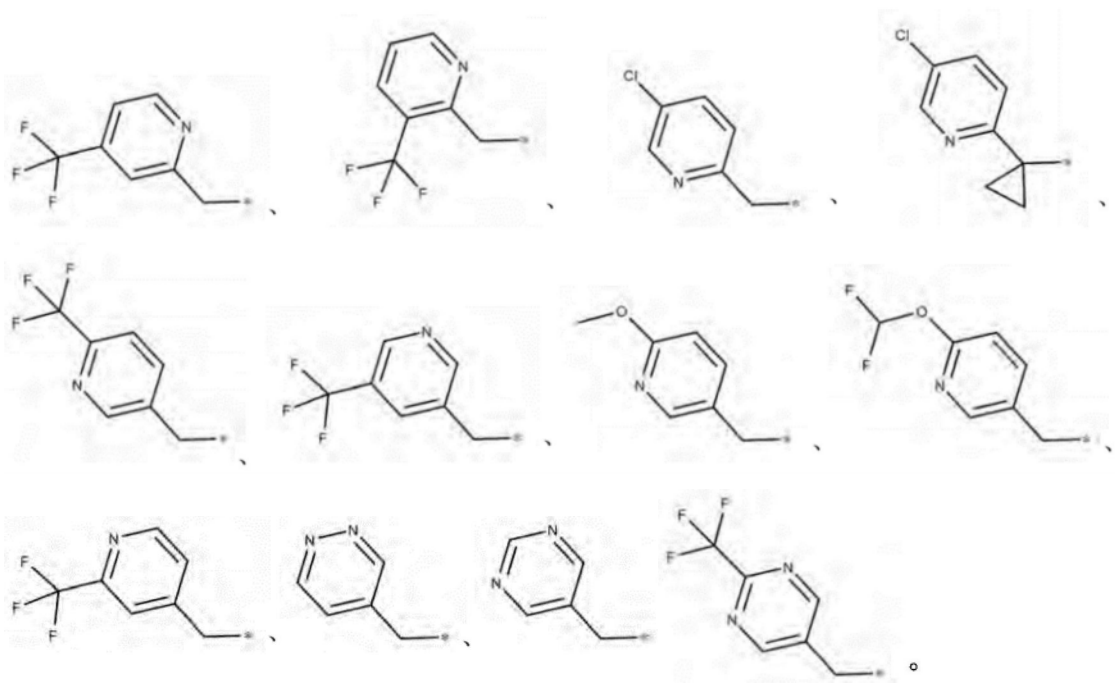
[0202] 其中该亚烷基的1个>CH_2基团的2个H原子任选经亚乙基(-CH_2-CH_2-)桥置换以形成亚环丙基部分>C(-CH_2-CH_2-)，

[0203] 其中该杂芳基为含有1个环成员＝N-及任选含有1个选自＝N-、>NH、S及O的环成员的5至6元单环，及

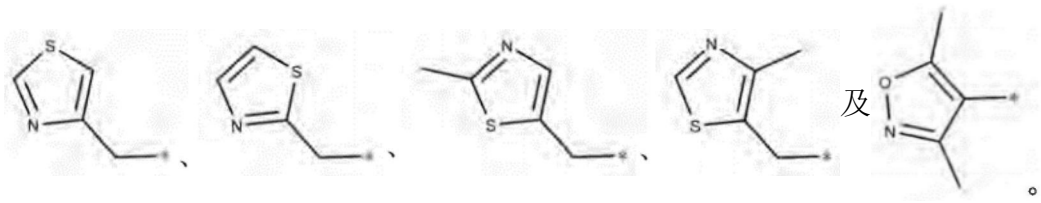
[0204] 其中该苯基及杂芳基任选经1至3个独立地选自F、Cl、-CN、OCH_3、$OCHF_2$、OCF_3、CH_3、CHF_2及CF_3的取代基取代。

[0205] 根据另一实施方案，R^4选自由以下组成的组R^4-G4c：

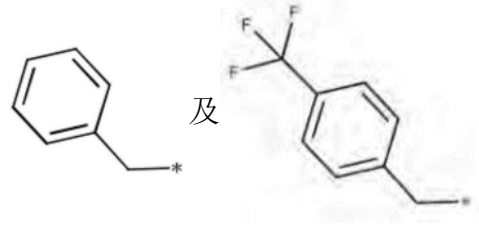
[0206] 

[0207] 

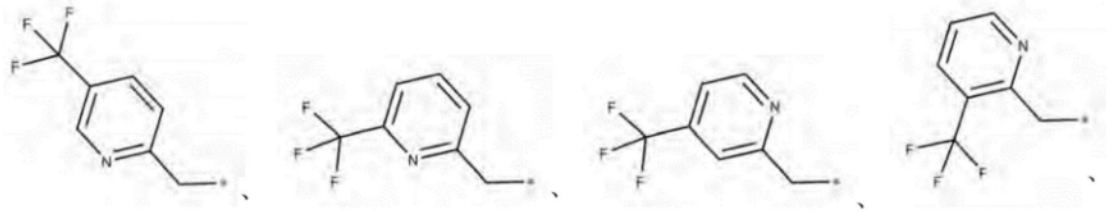
[0208] 根据另一实施方案，R^4选自由以下组成的组R^4-G5c：

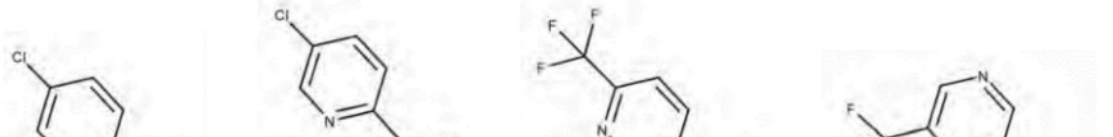
[0209] 

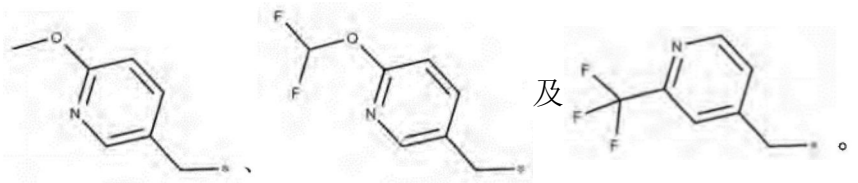
[0210] 根据另一实施方案，R^4选自由以下组成的组R^4-G6c：

[0211] 

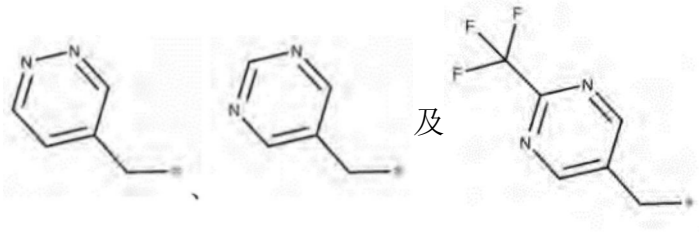
[0212] 根据另一实施方案，R^4选自由以下组成的组R^4-G7c：

[0213] 

[0214] 

[0214] 

[0215] 根据另一实施方案，R^4选自由以下组成的组R^4-G8c：

[0216] 

[0217] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G1a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和3至8元单环杂环基

[0218] 任选进一步含有1至2个独立地选自>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及

[0219] 任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，

[0220] 条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(=O)$_r$=$_{1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，

[0221] 其中该杂环基任选经1至4个F取代，

[0222] 任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

[0223] 任选经1至2个选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代。

[0224] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G2a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和3至8元单环杂环基，

[0225] 其任选进一步含有1个选自>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的S(=O)$_r$的环成员，

[0226] 条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-S(=O)$_r$=$_{1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，

[0227] 其中该杂环基任选经1至2个F取代，

[0228] 任选经1至4个任选经2至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

[0229] 任选经1至2个选自Cl、-CN、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COO-C_{1-4}-烷基、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-及C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代。

[0230] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G3a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和4至6元单环杂环基，

[0231] 其任选进一步含有1个选自>N(C_{1-4}-烷基)及与该酰胺N原子不相邻的O的环成员，

[0232] 其中该杂环基任选经1至2个F取代，

[0233] 任选经1至4个任选经2至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

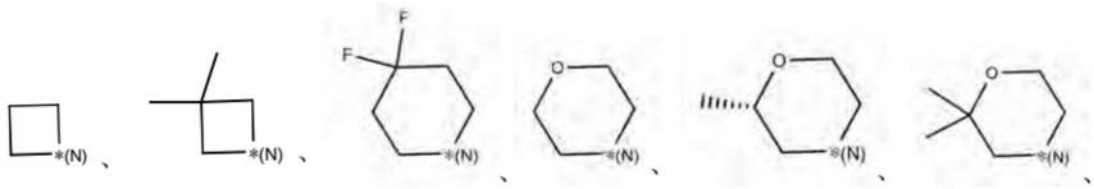
[0234] 任选经1至2个选自Cl、-CN、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COO-C_{1-4}-烷基、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-及C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代。

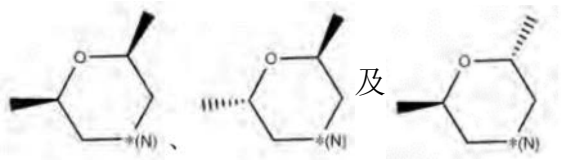
[0235] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G4a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和4至6元单环杂环基，

[0236] 其任选含有1个与该酰胺N原子不相邻的环成员O，

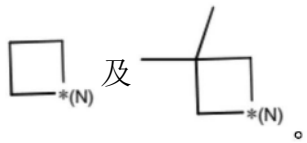
[0237] 其中该杂环基任选经2个F取代及任选经1至2个CH_3取代。

[0238] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G5a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成选自由以下组成的组的杂环基：

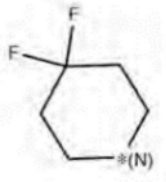
[0239] 

[0240] 

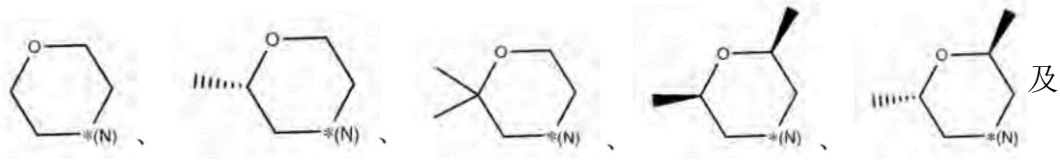
[0241] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G6a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成选自由以下组成的组的杂环基：

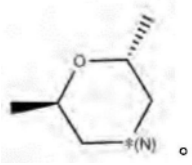
[0242] 

[0243] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G7a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成杂环基

[0244] 

[0245] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G8a，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成选自由以下组成的组的杂环基：

[0246] 

[0247] 

[0248] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G1b，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和5至12元双环杂环基，

[0249] 其任选进一步含有1至3个独立地选自>N-、>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及

[0250] 任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，

[0251] 条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(=O)$_r$=$_{1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，

[0252] 其中该杂环基任选经1至6个F取代，

[0253] 任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

[0254] 任选经1至2个选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代。

[0255] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G2b，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和6至11元双环杂环基，

[0256] 其任选进一步含有1至2个独立地选自>N-、>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及

[0257] 任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，

[0258] 条件为该杂环基在环成员之间不含有除N-N、N-O及N-S(=O)$_r$=$_{1,2}$外的任何杂原子-杂原子键，

[0259] 其中该杂环基任选经1至6个F取代，

[0260] 任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

[0261] 任选经1至2个选自Cl、-CN、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代。

[0262] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G3b，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和6至11元桥接或螺双环杂环基，

[0263] 任选进一步含有1至2个独立地选自>N-、>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、及与该酰胺N原子不相邻的O的环成员，

[0264] 条件为该杂环基在环成员之间不含有任何O-O键，

[0265] 其中该杂环基任选经1至4个F取代，

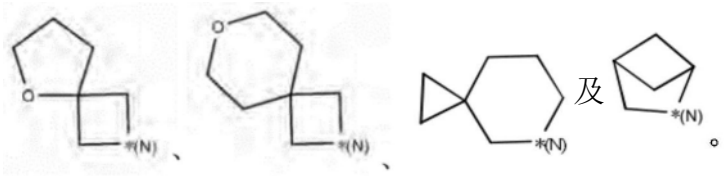
[0266] 任选经1至2个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

[0267] 任选经1至2个选自Cl、-CN、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COO-C_{1-4}-烷基、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-

亚烷基-及C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代。

[0268] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G4b，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成饱和6至10元桥接或螺双环杂环基，其任选含有1个与该酰胺N原子不相邻的环成员O。

[0269] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G5b，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成选自由以下组成的组的杂环基：

[0270] 

。

[0271] 根据一个实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G1c，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成7至12元稠合双环系统，

[0272] 其中该双环系统为由以下组成的杂环基或杂芳基：

[0273] 一个非芳族环，其含有该酰胺N原子及任选进一步含有1至2个独立地选自=N-、>N-、>NH、>N(C_{1-4}-烷基)、>N(CO-C_{1-3}-烷基)、>N(S(=O)$_2$-C_{1-3}-烷基)及O的环成员，及

[0274] 任选含有1个选自>C=O及r=0、1或2的>S(=O)$_r$的环成员，条件为在该非芳族环的成员之间不存在除N-N、N-O及N-S(=O)$_{r=1,2}$外的原子-杂原子键，

[0275] 及由以下组成：

[0276] 一个芳族环，选自含有1个选自NH、N、O及S的环成员及任选进一步含有1至2个环成员N的5元单环，及含有0、1或2个环成员N的6元单环，

[0277] 其中该双环系统任选经1至4个F取代，

[0278] 任选经1至4个任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基取代，及

[0279] 任选经1至2个选自Cl、-CN、-CONH$_2$、-CONH(C_{1-4}-烷基)、-CON(C_{1-4}-烷基)$_2$、-COOH、-COO-C_{1-4}-烷基、HO-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-亚烷基-、C_{1-3}-烷基-CO-NH-、C_{1-3}-烷基-S(=O)$_2$-NH-、OH及任选经1至3个F取代的C_{1-3}-烷基-O-的取代基取代。

[0280] 根据另一实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G2c，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成8至10元稠合双环系统，

[0281] 其中该双环系统为由以下组成的杂环基或杂芳基：

[0282] 一个非芳族环，其含有该酰胺N原子及任选含有1个选自=N-、>N-及O的环成员，及由以下组成：

[0283] 一个芳族环，选自含有1个选自N、NH、O及S的环成员及任选进一步含有1个环成员N的5元单环，及由苯基及吡啶组成，

[0284] 其中该双环系统任选经1至2个F取代，

[0285] 任选经1至2个任选经1至3个F取代的C_{1-2}-烷基取代，及

[0286] 任选经1至2个选自Cl及任选经1至3个F取代的C_{1-2}-烷基-O-的取代基取代。

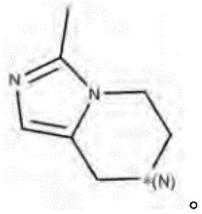
[0287] 根据另一实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G3c，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成8至9元稠合双环杂芳基，

[0288] 其中该杂芳基由一个含有该酰胺N原子及任选含有1个与该酰胺N原子不相邻的环成员>N-的非芳族环组成，

[0289] 及由一个吡唑环或咪唑环组成，

[0290] 其中该杂芳基任选经1至2个CH_3取代。

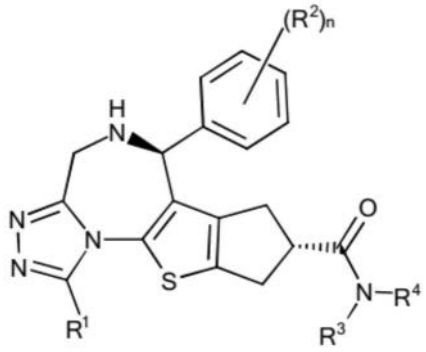
[0291] 根据另一实施方案，R^3及R^4选自组$R^{3/4}$-G4c，其中R^3及R^4连同其结合的酰胺N原子一起形成杂芳基，

[0292] 

。

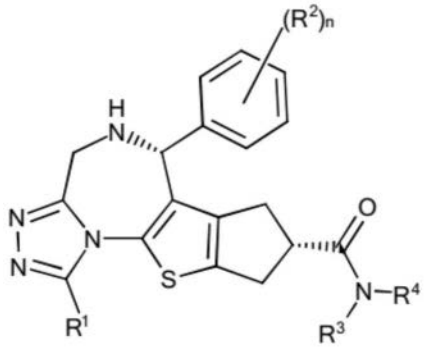
[0293] 立体化学：

[0294] 根据一个实施方案，式(I.0)化合物的立体化学为根据式(I.1)

[0295] 

(I.1)
。

[0296] 根据另一实施方案，式(I.0)化合物的立体化学为根据式(I.2)

[0297] 

(I.2)
。

[0298] 式(I.0)化合物的其他优选子类实施方案于下表1中作为实施方案(I-a)至(I-z)阐述，其中使用上文提及的取代基定义。例如，行R^1及列(I-a)中的条目R^1-G1意谓在实施方案(I-a)中，取代基R^1选自指定为R^1-G1的定义。此同样适用于通式中并入的其他变量。

[0299] 表1:

[0300]

实施方案	取代基				
	R^1	R^2	n	R^3	R^4
(I-a)	R^1-G1	R^2-G1	n-G1	R^3-G1	R^4-G1a或R^4-G1b或R^4-G1c
(I-b)	R^1-G1	R^2-G1	n-G1	$R^{3/4}$-G1a或$R^{3/4}$-G1b或$R^{3/4}$-G1c	
(I-c)	R^1-G1	R^2-G1	n-G1	R^3-G1	R^4-G2a或R^4-G1b或R^4-G1c
(I-d)	R^1-G1	R^2-G1	n-G1	$R^{3/4}$-G2a或$R^{3/4}$-G2b或$R^{3/4}$-G1c	
(I-e)	R^1-G1	R^2-G1	n-G2	R^3-G1	R^4-G2a或R^4-G2b或R^4-G2c
(I-f)	R^1-G1	R^2-G1	n-G2	$R^{3/4}$-G2a或$R^{3/4}$-G2b或$R^{3/4}$-G2c	
(I-g)	R^1-G1	R^2-G2	n-G2	R^3-G1	R^4-G2a或R^4-G2b或R^4-G2c
(I-h)	R^1-G1	R^2-G2	n-G2	$R^{3/4}$-G2a或$R^{3/4}$-G2b或$R^{3/4}$-G2c	
(I-i)	R^1-G1	R^2-G2	n-G2	R^3-G1	R^4-G3a或R^4-G2b或R^4-G2c
(I-j)	R^1-G1	R^2-G2	n-G2	$R^{3/4}$-G3a或$R^{3/4}$-G3b或$R^{3/4}$-G2c	
(I-k)	R^1-G2	R^2-G2	n-G2	R^3-G1	R^4-G3a或R^4-G3b或R^4-G3c
(I-L)	R^1-G2	R^2-G2	n-G2	$R^{3/4}$-G3a或$R^{3/4}$-G3b或$R^{3/4}$-G3c	
(I-m)	R^1-G2	R^2-G3	n-G2	R^3-G2	R^4-G4a或R^4-G3b或R^4-G3c
(I-n)	R^1-G2	R^2-G3	n-G2	$R^{3/4}$-G4a或$R^{3/4}$-G4b或$R^{3/4}$-G3c	
(I-o)	R^1-G3	R^2-G3	n-G2	R^3-G3	R^4-G5a或R^4-G4b或R^4-G4c
(I-p)	R^1-G3	R^2-G3	n-G2	$R^{3/4}$-G5a或$R^{3/4}$-G5b或$R^{3/4}$-G4c	
(I-q)	R^1-G3	Ph-G1*		R^3-G3	R^4-G5a或R^4-G4b或R^4-G4c
(I-r)	R^1-G3	Ph-G1*		$R^{3/4}$-G5a或$R^{3/4}$-G5b或$R^{3/4}$-G4c	
(I-s)	R^1-G4	R^2-G4	n-G4	R^3-G3	R^4-G5a或R^4-G4b或R^4-G4c

[0301]

实施方案	取代基				
	R^1	R^2	n	R^3	R^4
(I-t)	R^1-G4	R^2-G4	n-G4	$R^{3/4}$-G5a或$R^{3/4}$-G5b或$R^{3/4}$-G4c	
(I-u)	R^1-G4	Ph-G2*		R^3-G3	R^4-G5a或R^4-G4b或R^4-G4c
(I-v)	R^1-G4	Ph-G2*		$R^{3/4}$-G5a或$R^{3/4}$-G5b或$R^{3/4}$-G4c	
(I-w)	R^1-G4	Ph-G8*		R^3-G3	R^4-G5a或R^4-G4b或R^4-G4c
(I-x)	R^1-G4	Ph-G8*		R^3-G3	R^4-G7c
(I-y)	R^1-G4	Ph-G8*		$R^{3/4}$-G5a或$R^{3/4}$-G4c	
(I-z)	R^1-G4	Ph-G8*		$R^{3/4}$-G8a	

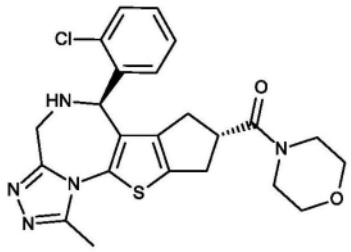
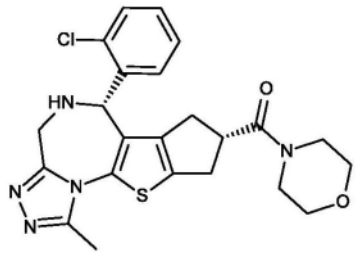
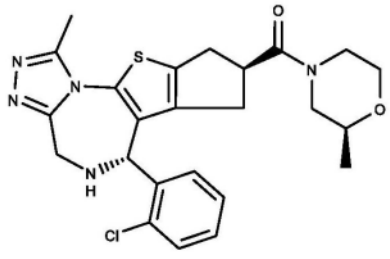
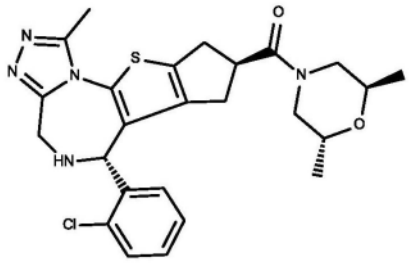
[0302] *包括如Ph-G1、Ph-G2及Ph-G8中分别定义的相应取代模式。

[0303] 特别优选为那些子类实施方案(I-a)至(I-z),关于R^1、R^2、R^3、R^4及n的定义,其对应于表1的子类实施方案(I-a)至(I-z),特别是(I-w)至(I-z),且其中所述化合物的立体化学为根据式(I.1),即实施方案(I.1-w)、(I.1-x)、(I.1-y)及(I.1-z)。

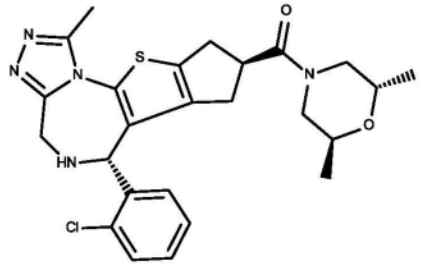
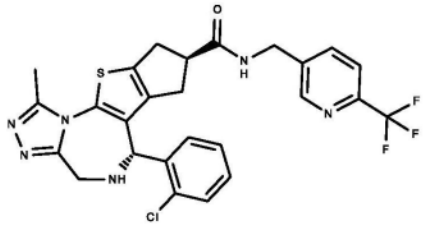
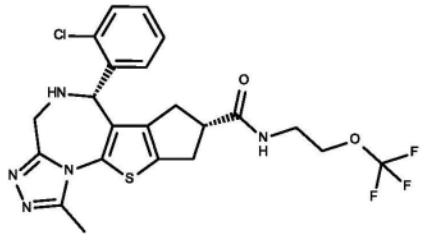
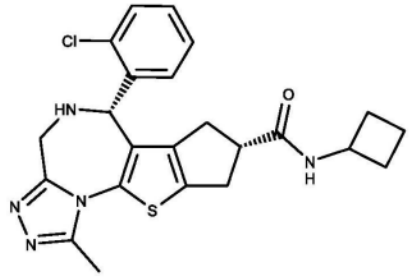
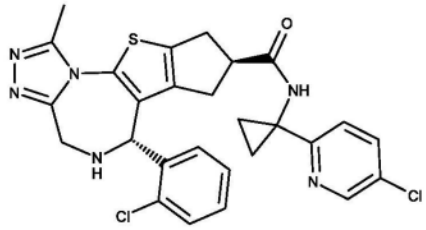
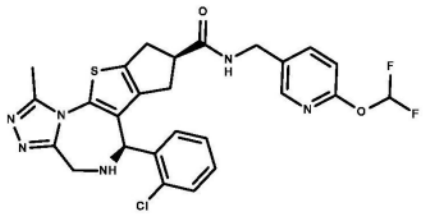
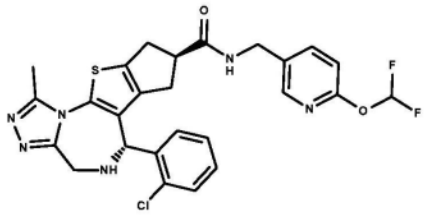
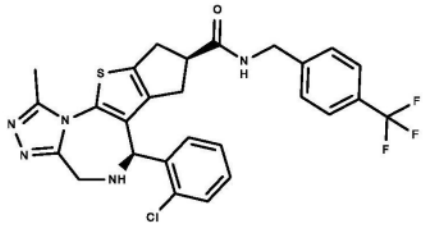
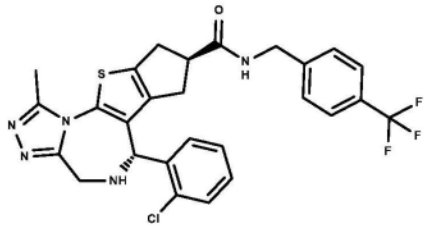
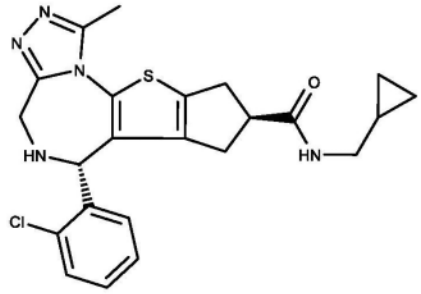
[0304] 特别优选的化合物、其盐,或其任何溶剂化物或水合物,为那些描述于实施例及实验数据部分中者。

[0305] 根据一个实施方案,式(I.0)化合物选自由以下组成的组:

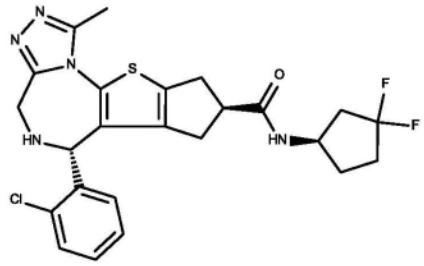
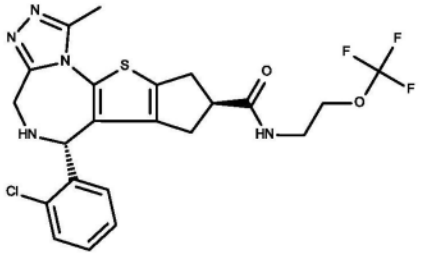
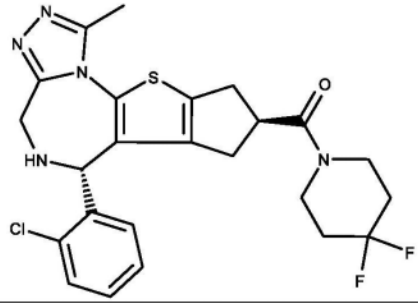
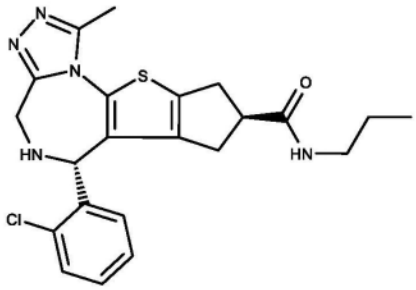
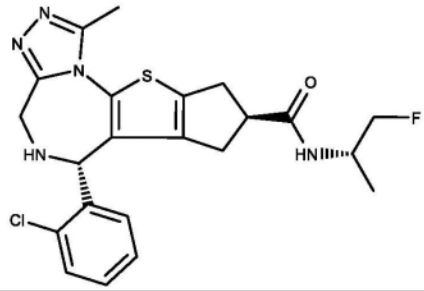
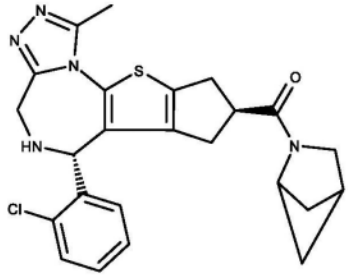
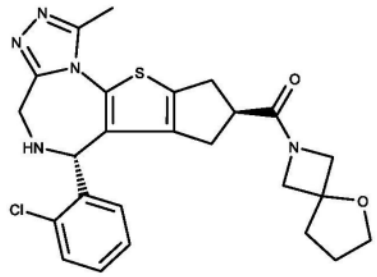
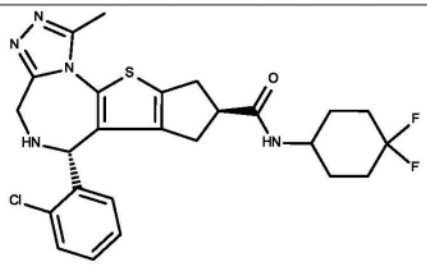
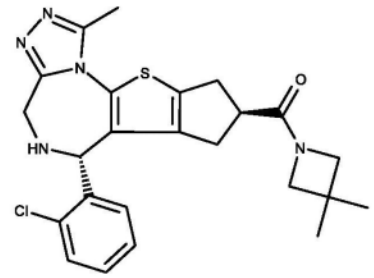
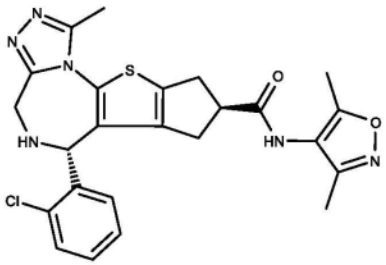
[0306]

实施例		实施例	
2		3	
4		5	

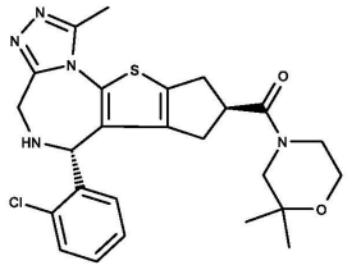
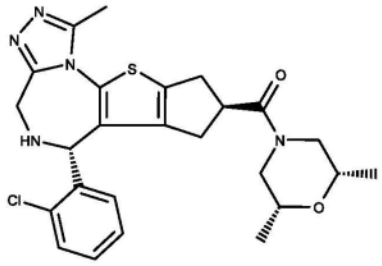
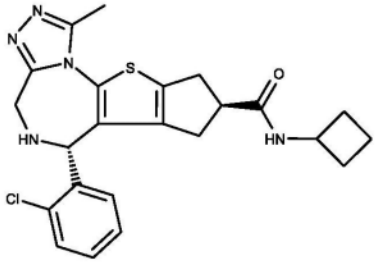
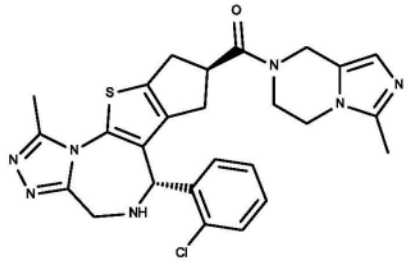
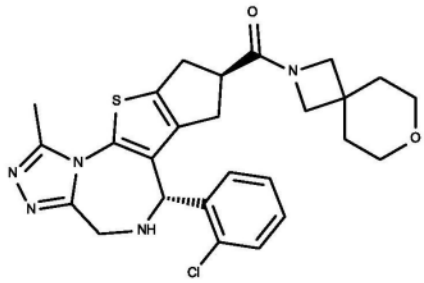
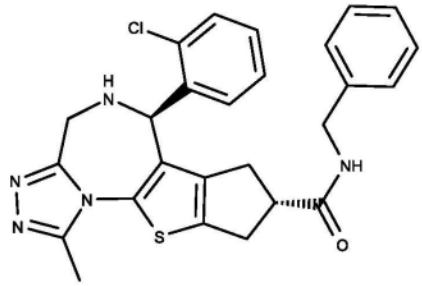
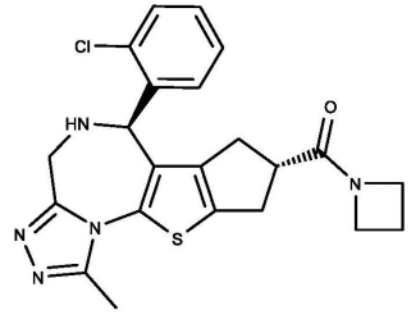
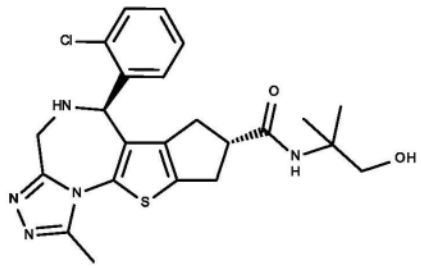
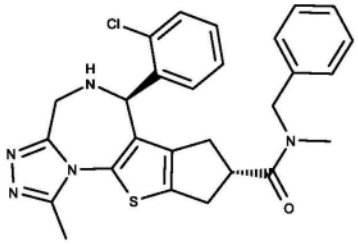
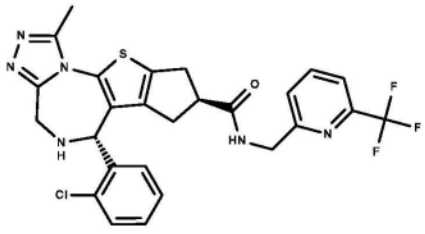
[0307]

实施例		实施例	
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	
14		15	

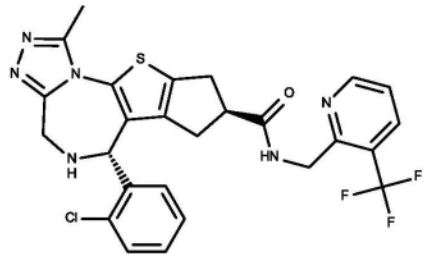
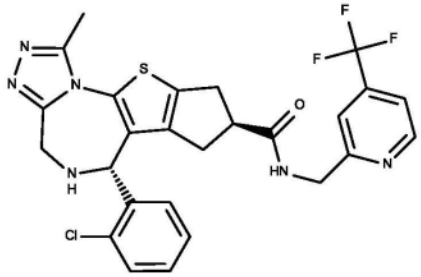
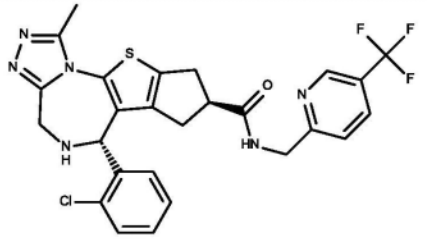
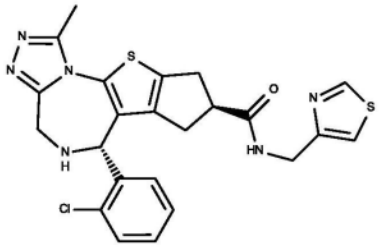
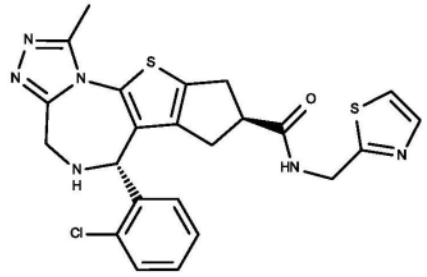
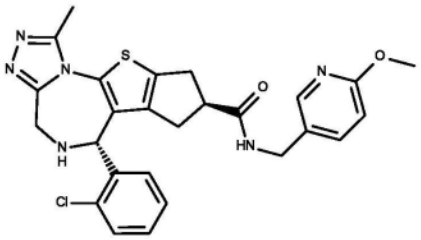
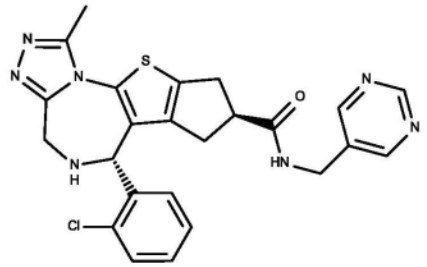
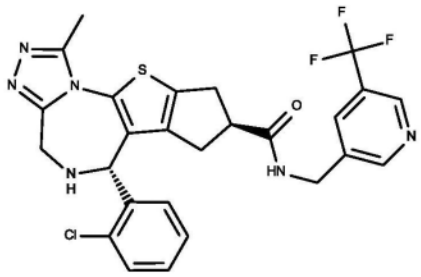
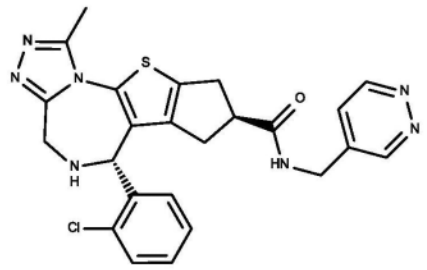
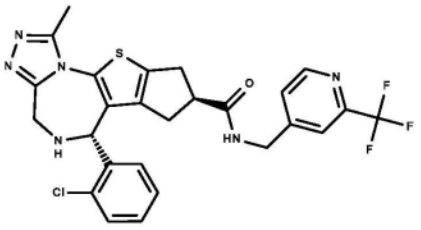
[0308]

实施例		实施例	
16		17	
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	

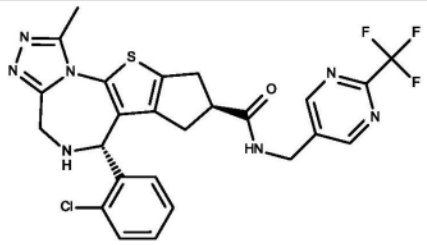
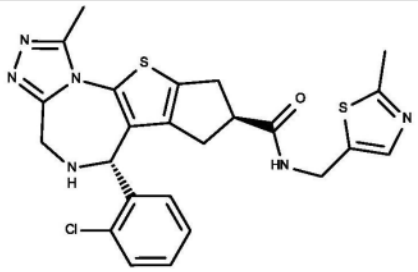
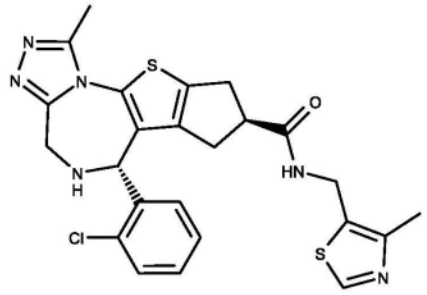
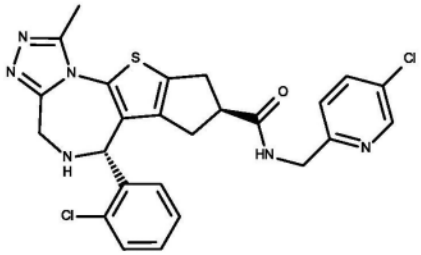
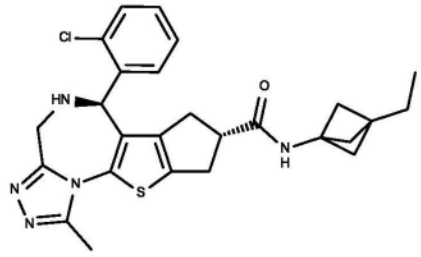
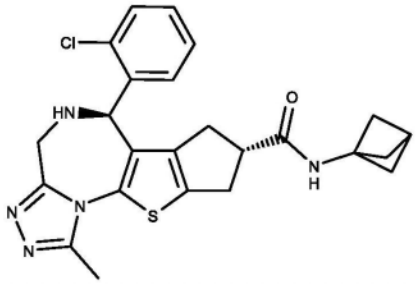
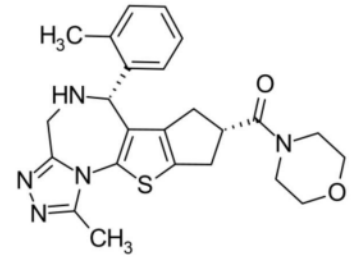
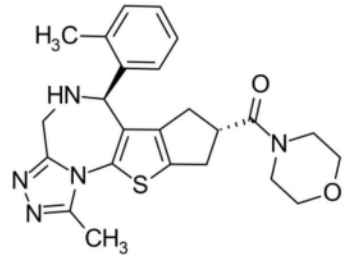
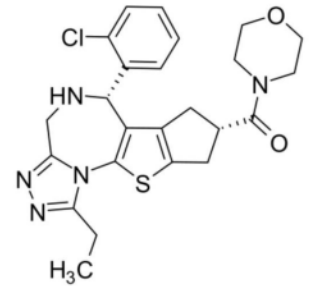
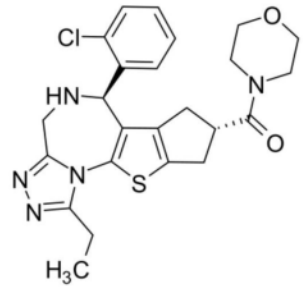
[0309]

实施例		实施例	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	

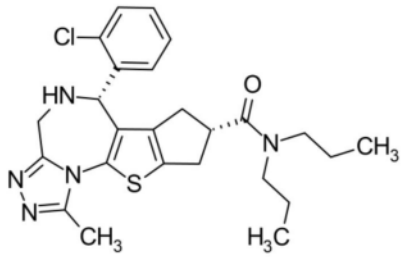
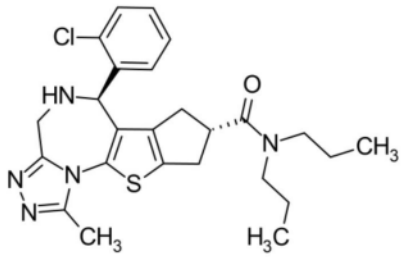
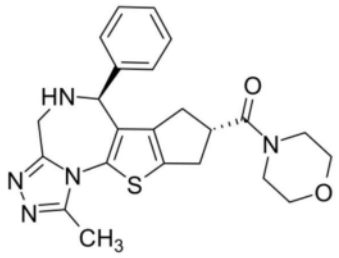
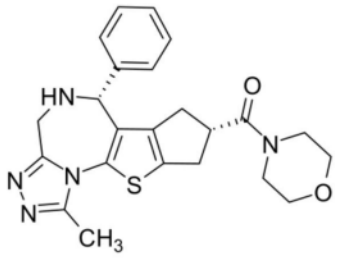
[0310]

实施例		实施例	
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	

[0311]

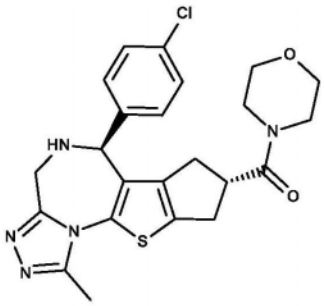
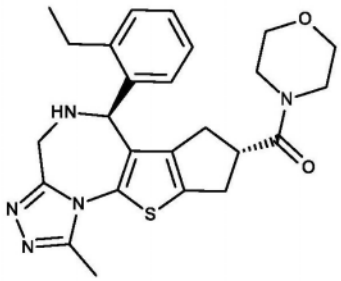
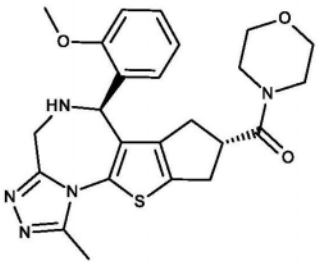
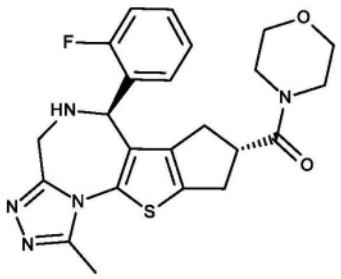
实施例		实施例	
46		47	
48		49	
50		51	
63		64	
68		69	

[0312]

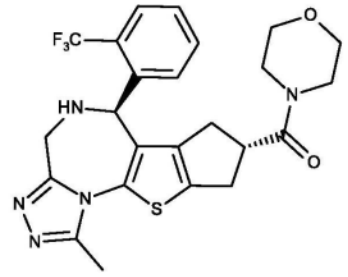
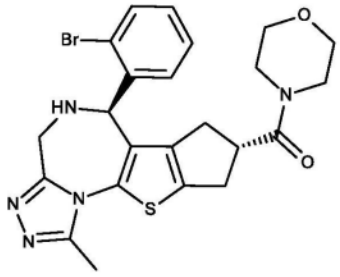
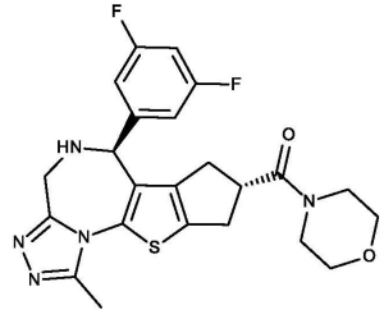
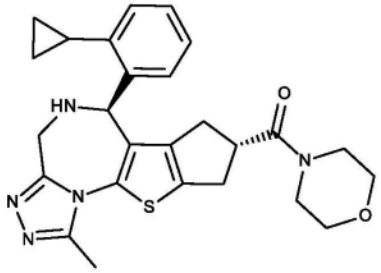
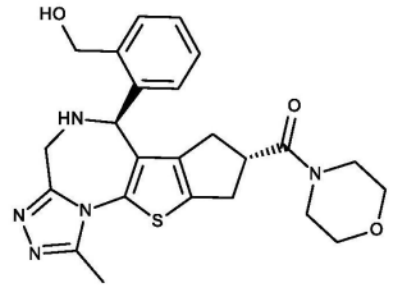
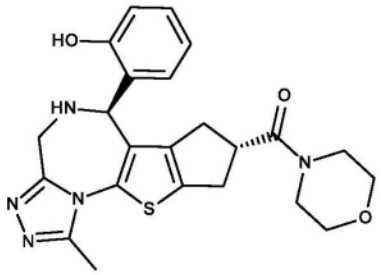
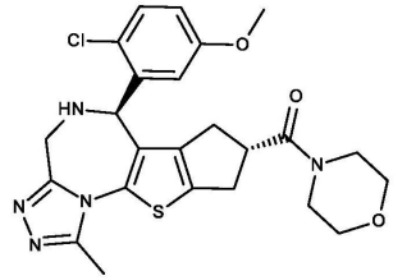
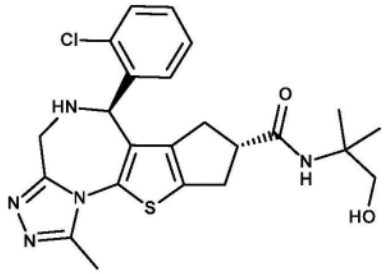
实施例		实施例	
72		73	
76		78	

[0313] 根据另一实施方案,式(I.0)和/或(I.1)化合物选自由以下组成的组:

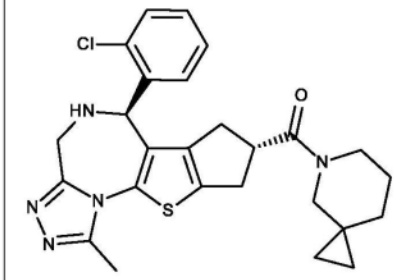
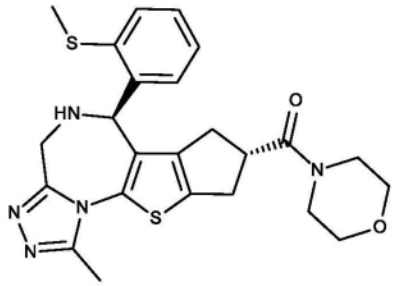
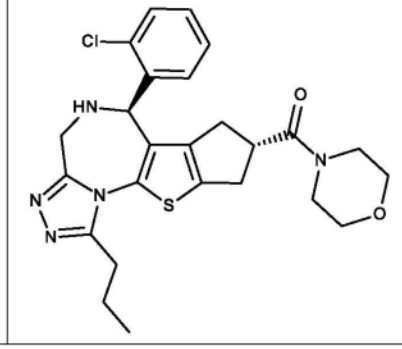
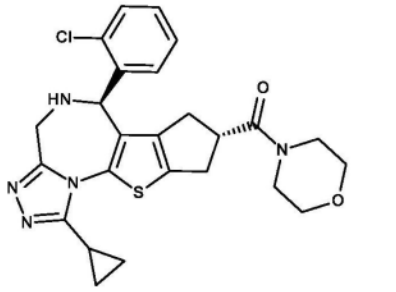
[0314]

实施例的异构体		实施例的异构体	
52		53	
54		55	

[0315]

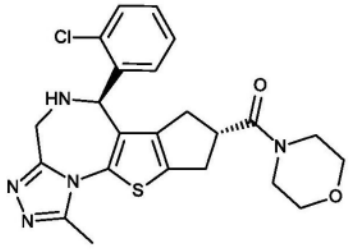
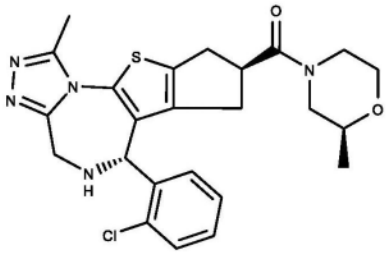
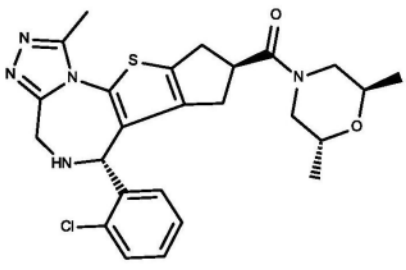
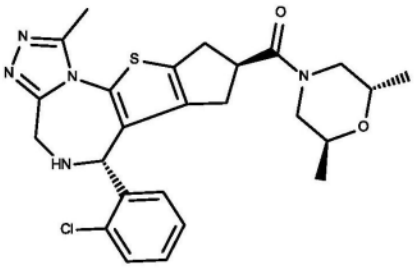
实施例的异构体		实施例的异构体	
56		57	
58		59	
60		61	
62		65	

[0316]

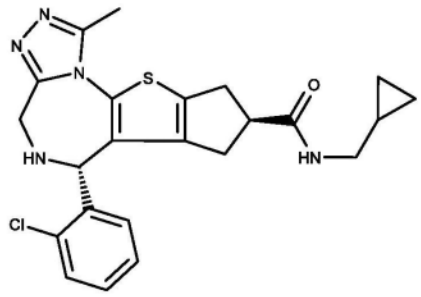
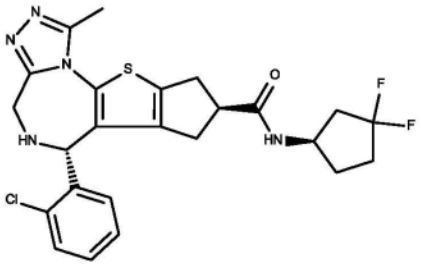
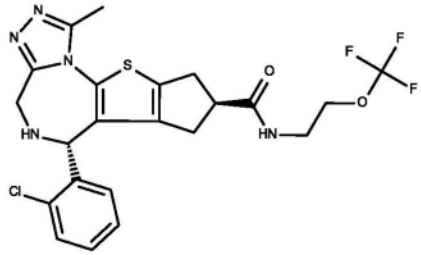
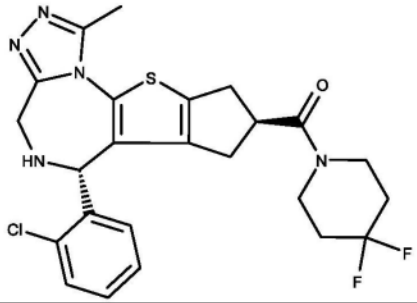
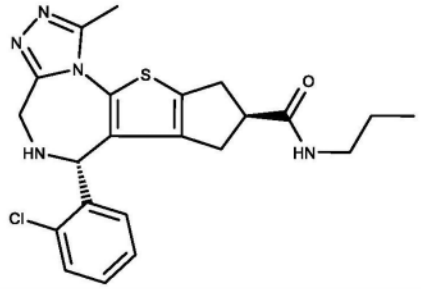
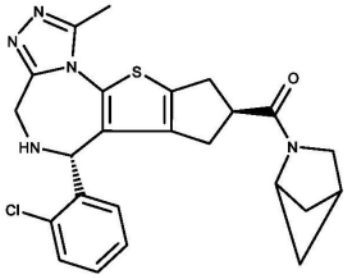
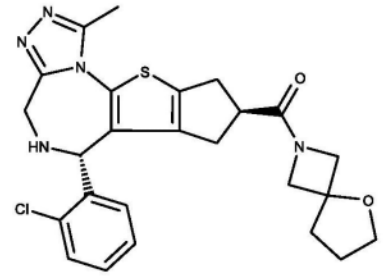
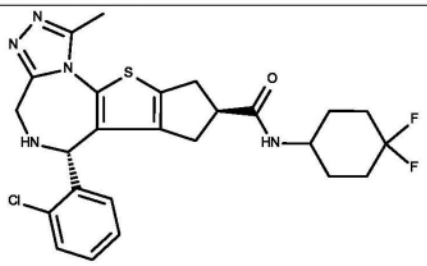
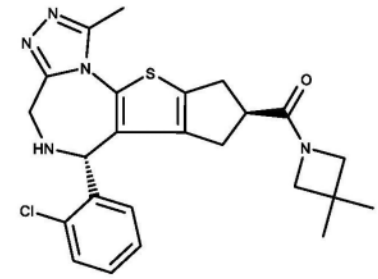
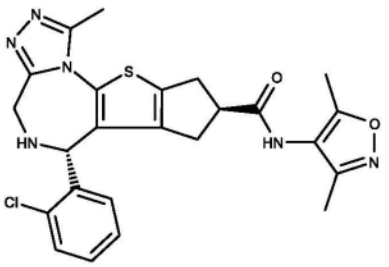
实施例的异构体		实施例的异构体	
66		79	
80		81	

[0317] 根据另一实施方案,式(I.0)和/或(I.1)化合物选自由以下组成的组:

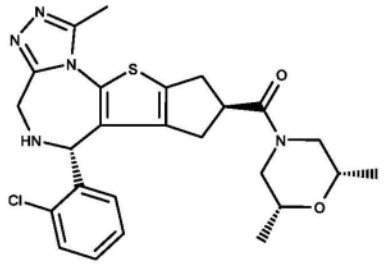
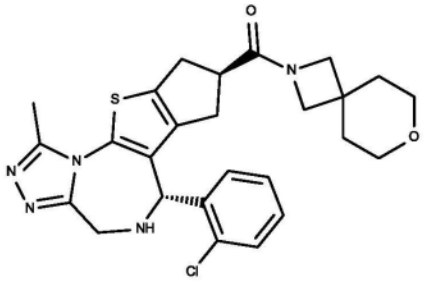
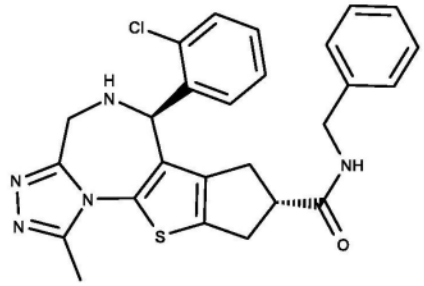
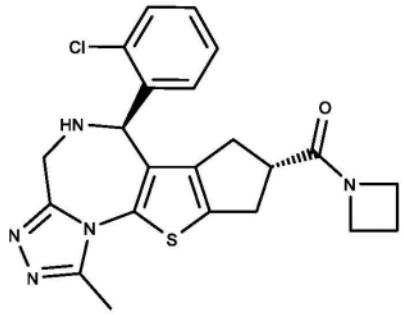
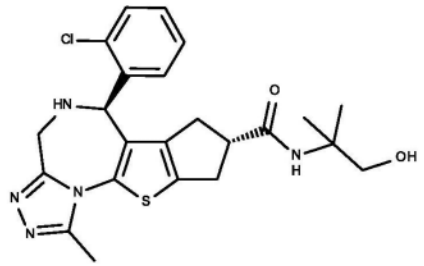
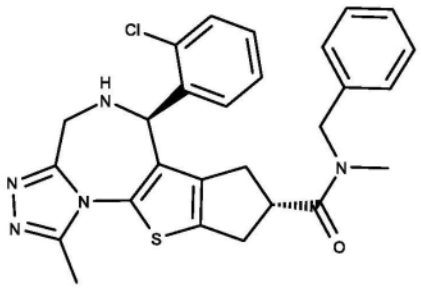
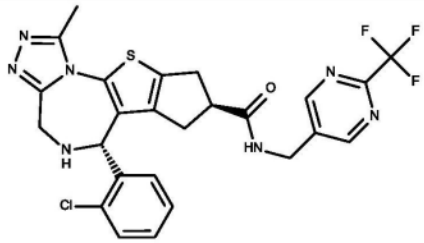
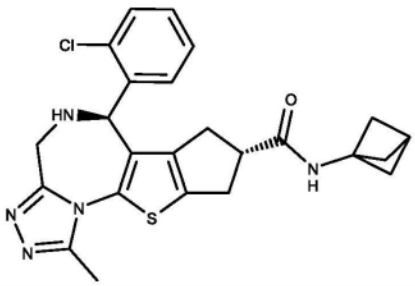
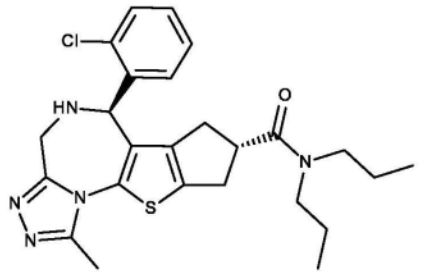
[0318]

实施例		实施例	
2		4	
5		6	

[0319]

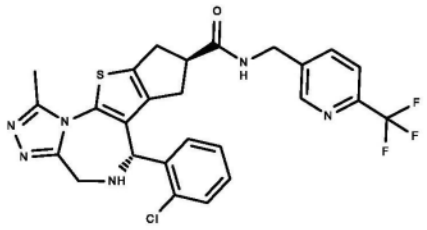
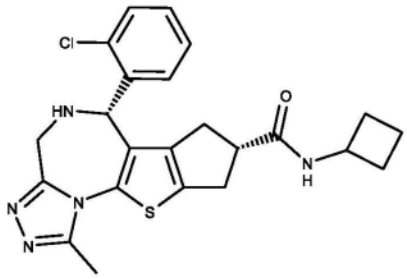
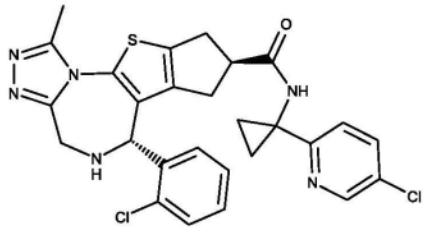
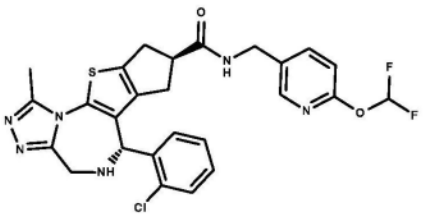
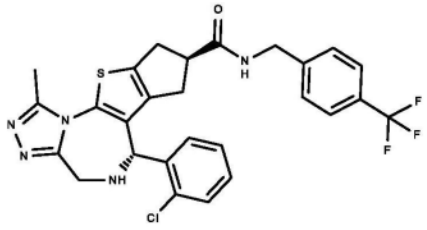
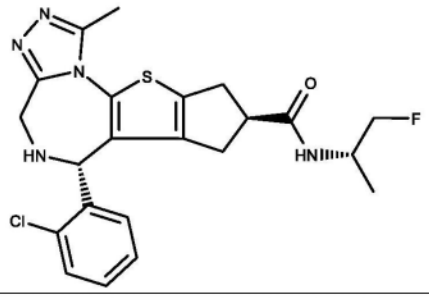
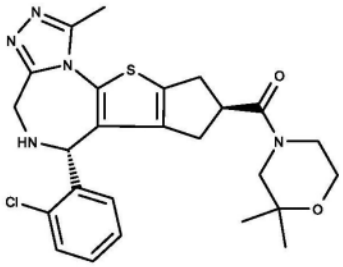
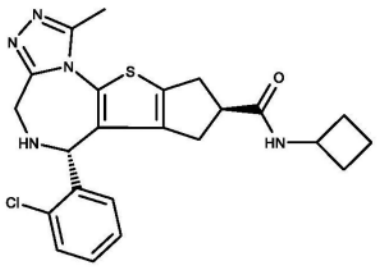
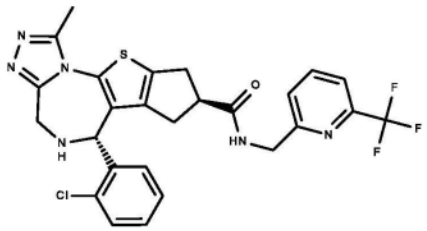
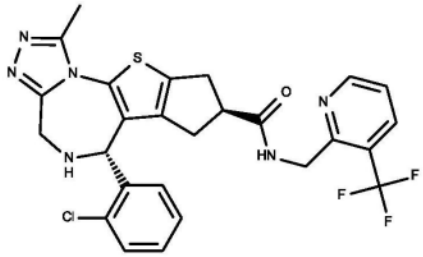
实施例		实施例	
15		16	
17		18	
19		21	
22		23	
24		25	

[0320]

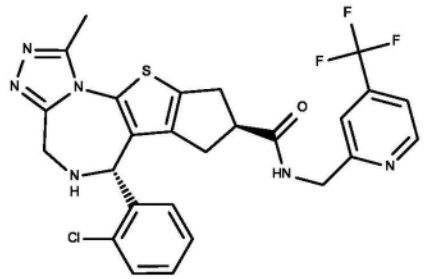
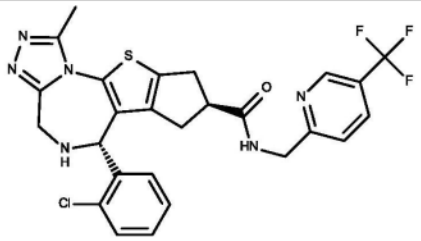
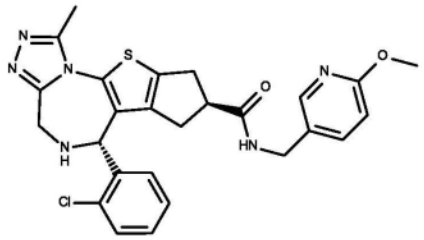
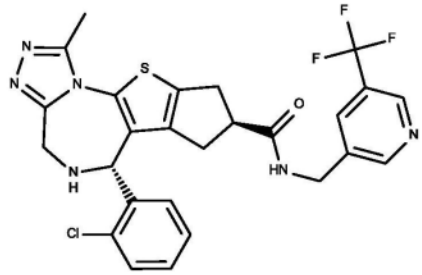
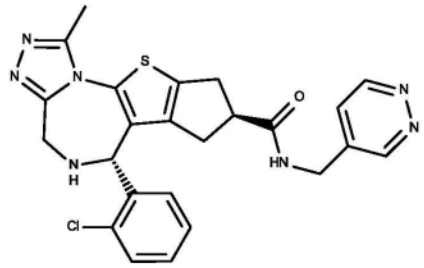
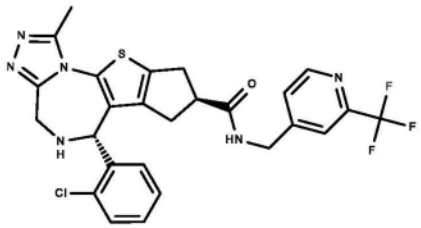
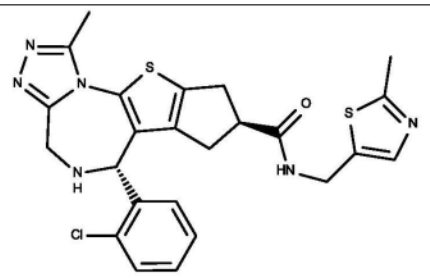
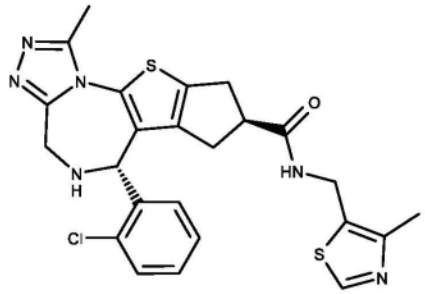
实施例		实施例	
27		30	
31		32	
33		34	
46		51	
73			

[0321] 根据另一实施方案,式(I.0)和/或(I.1)化合物选自由以下组成的组:

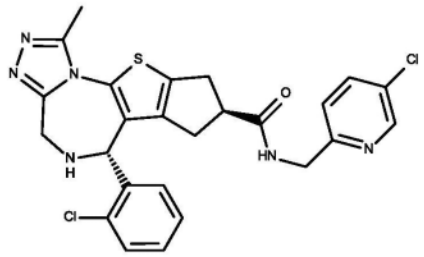
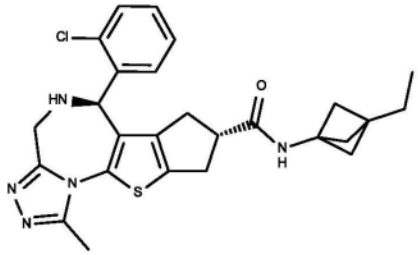
[0322]

实施例		实施例	
7		9	
10		12	
14		20	
26		28	
35		36	

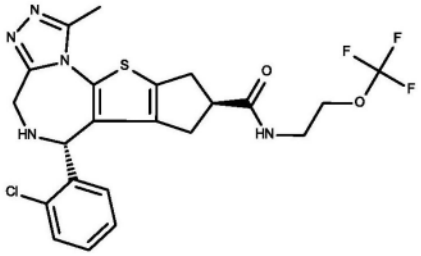
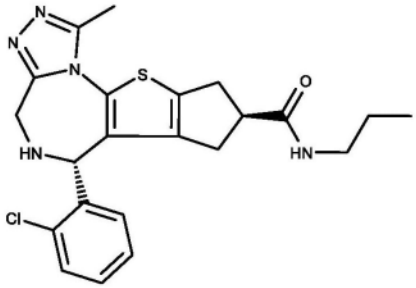
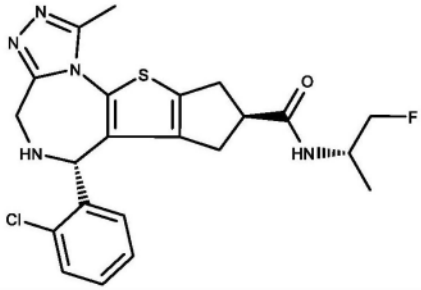
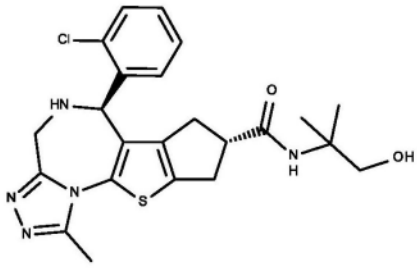
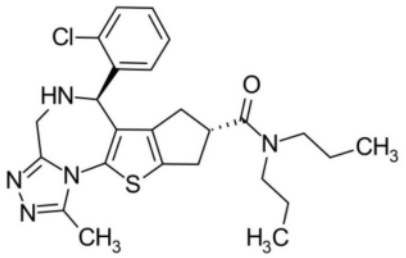
[0323]

实施例		实施例	
37		38	
41		43	
44		45	
47		48	

[0324]

实施例		实施例	
49		50	

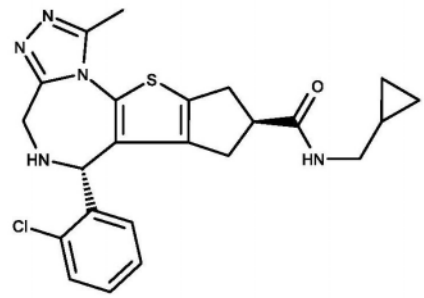
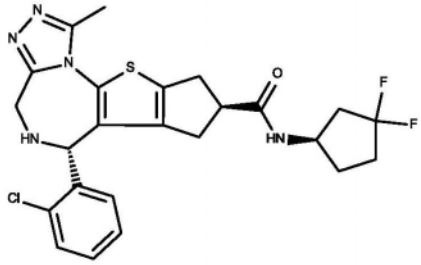
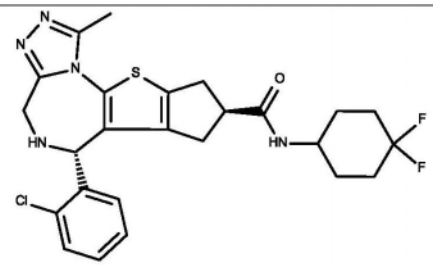
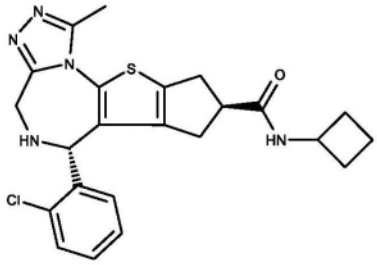
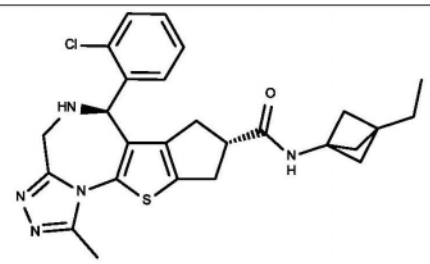
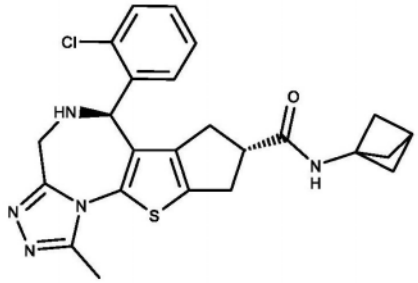
[0325] 根据另一实施方案,式(I.0)和/或(I.1)化合物选自由以下组成的组:

实施例		实施例	
17		19	
20		33	
73			

[0326]

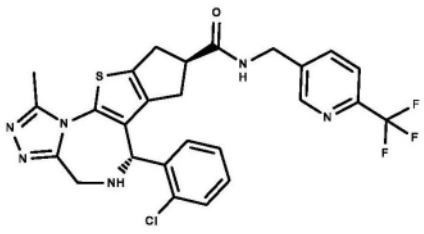
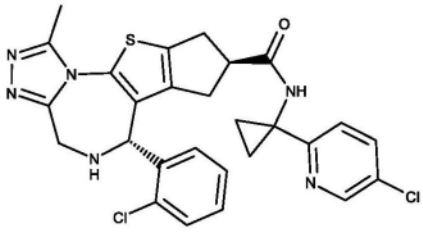
[0327] 根据另一实施方案,式(I.0)和/或(I.1)化合物选自由以下组成的组:

[0328]

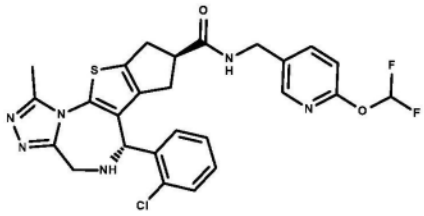
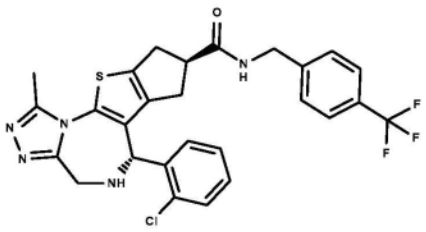
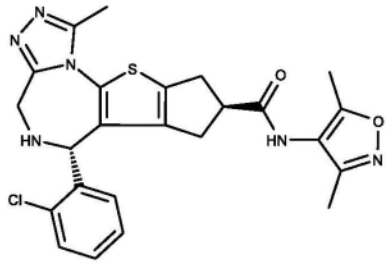
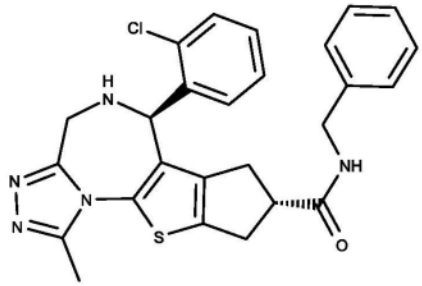
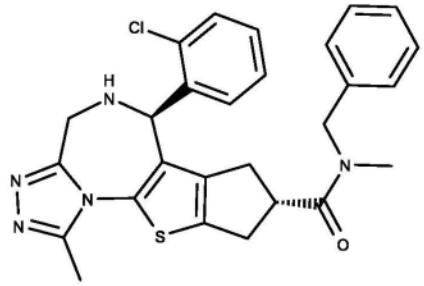
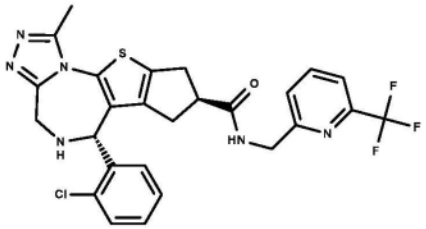
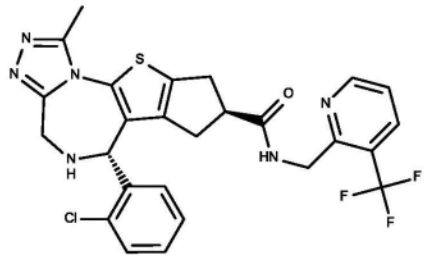
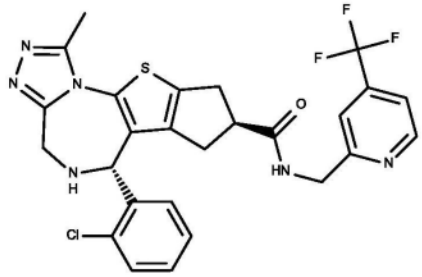
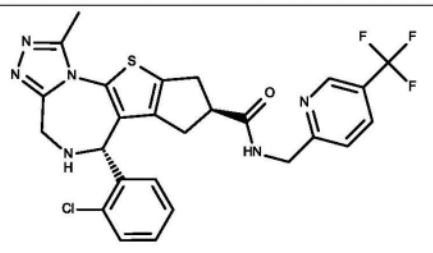
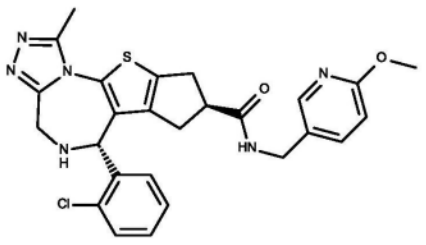
实施例		实施例	
15		16	
23		28	
50		51	

[0329] 根据另一实施方案,式(I.0)和/或(I.1)化合物选自由以下组成的组:

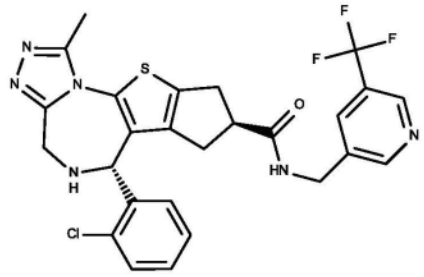
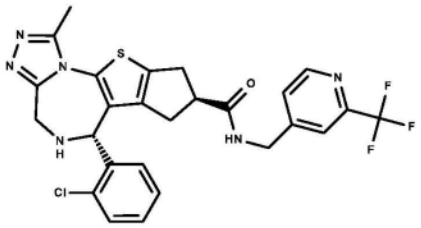
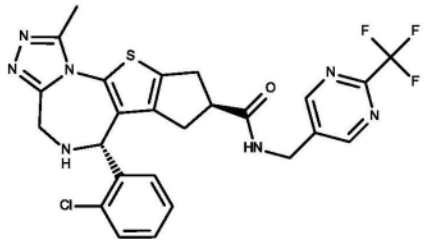
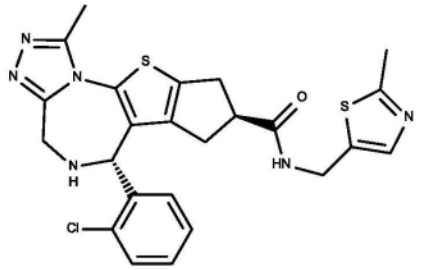
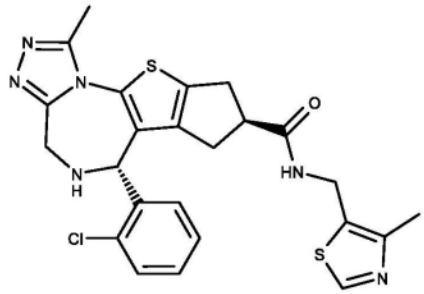
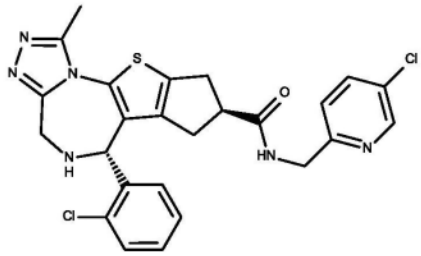
[0330]

实施例		实施例	
7		10	

[0331]

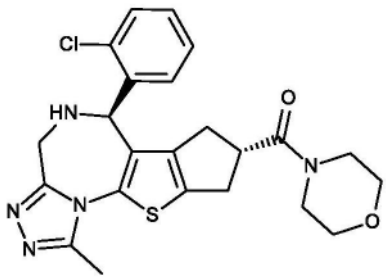
实施例		实施例	
12		14	
25		31	
34		35	
36		37	
38		41	

[0332]

实施例		实施例	
43		45	
46		47	
48		49	

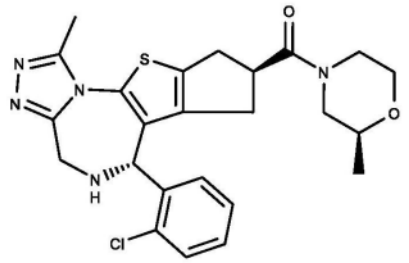
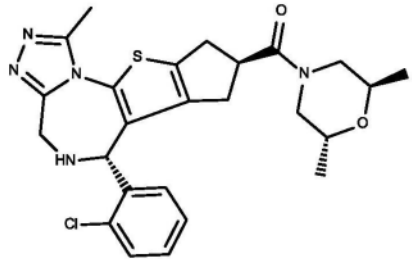
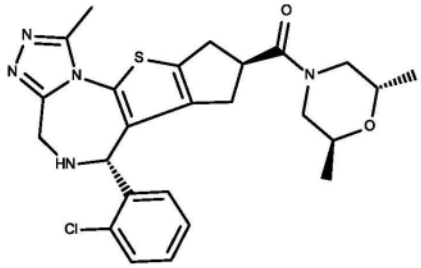
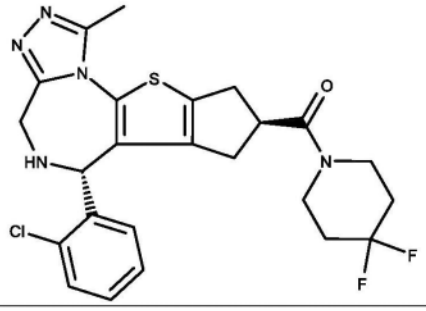
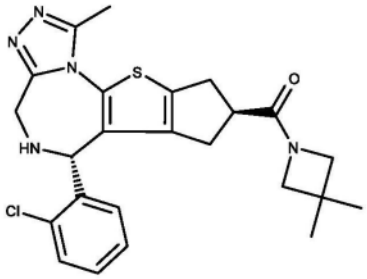
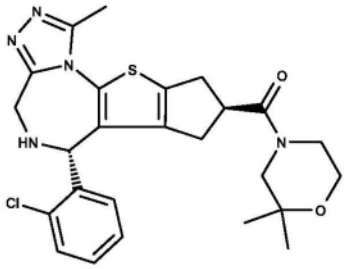
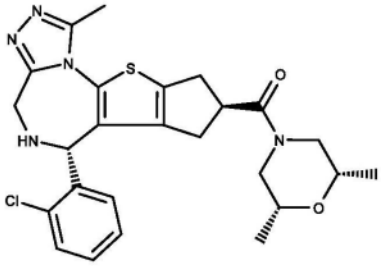
[0333] 根据另一实施方案,式(I.0)和/或(I.1)化合物为

[0334]

实施例	
2	

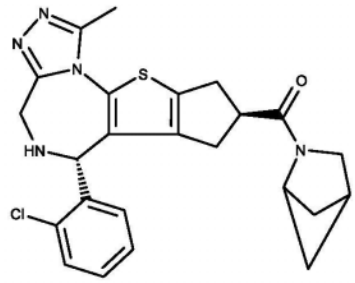
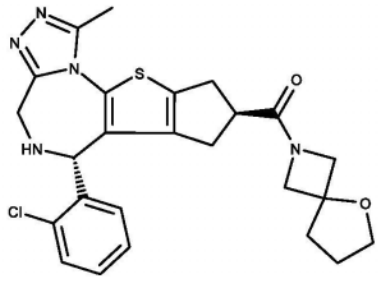
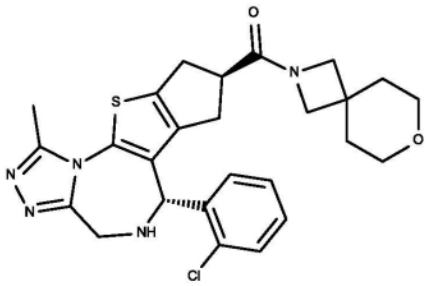
[0335] 根据另一实施方案,式(I.0)和/或(I.1)化合物选自由以下组成的组:

[0336]

实施例		实施例	
4		5	
6		18	
24		26	
27			

[0337] 根据另一实施方案,式(I.0)和/或(I.1)化合物选自由以下组成的组:

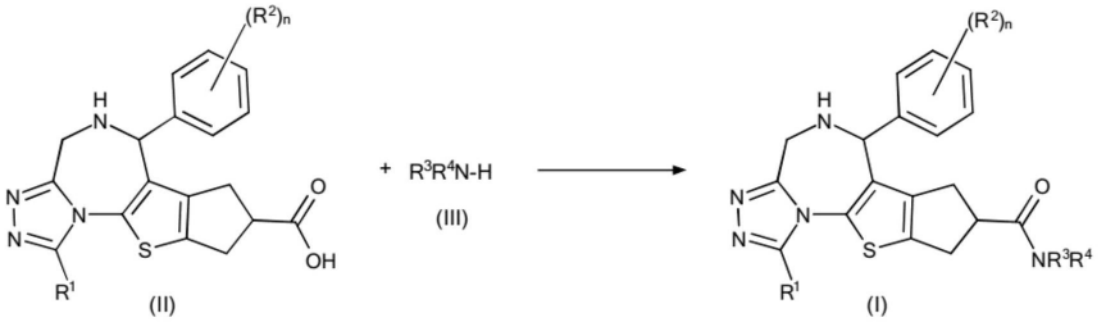
[0338]

实施例		实施例	
21		22	
30			

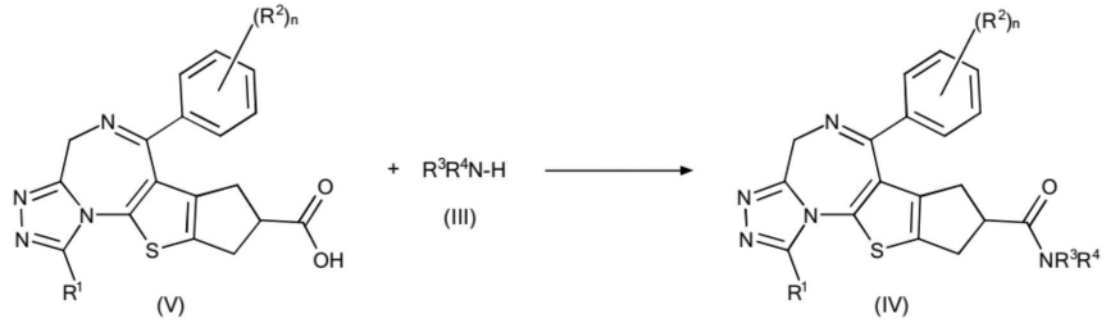
[0339] 制备

[0340] 根据本发明的化合物及其中间体可使用本领域技术人员已知及有机化学的参考文献(例如涵盖有机化学,特别是有机合成的基础、高级及专业主题的标准教科书、专著及综述)中描述的合成方法获得。优选地,所述化合物为类似于下文更充分解释的制备方法,特别是如实验部分中描述的制备方法获得。在某些情况下,经采用以进行反应方案的顺序可变化。亦可使用本领域技术人员已知,但此处未详细描述的这些反应的变体。本领域技术人员在研究下列方案时将清楚用于制备根据本发明的化合物的一般方法。起始化合物可购买获得或可通过参考文献或本文中描述的方法制备,或可以类似或相似方式制备。在该反应进行前,起始化合物中的任何相应官能基均可使用常规保护基保护。这些保护基可于该反应顺序内的合适阶段使用本领域技术人员熟悉及针对保护基于有机合成中的用途的参考文献中描述的方法再次裂解。

[0341] 方案1:



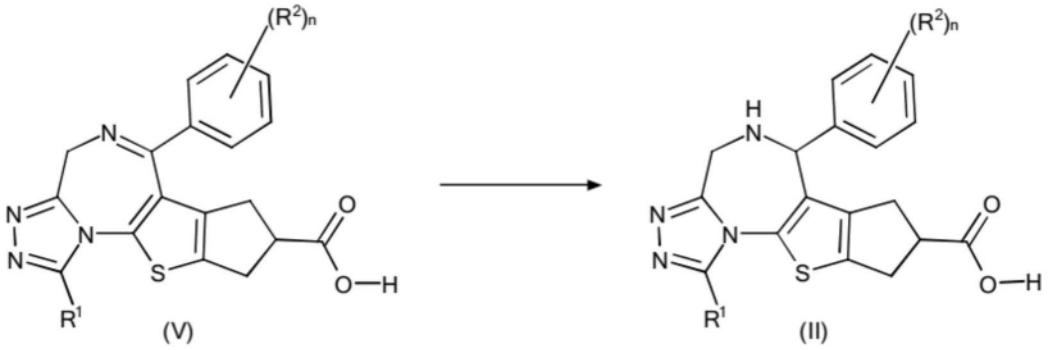
[0342]



[0343] 方案1:式(I),例如(I.0)、(I.1)或(I.2)化合物,及式(IV)化合物可分别由式(II)及式(V)的各别酸(呈游离酸或与合适的金属阳离子诸如Li^+、Na^+、K^+等的羧酸盐的形式),及合适的式(III)胺(呈游赖氨或盐诸如盐酸盐、氢溴酸盐等)通过采用合适的偶合剂(例如,O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐(HATU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、(苯并三唑-1-氧基)三-吡咯烷鏻六氟磷酸盐(PyBOP)、碳二亚胺试剂等)及碱(例如,三乙胺、N,N-二异丙基-乙胺、吡啶等)于合适的溶剂(例如,DCM、THF、1,4-二噁烷、DMF、N,N-二甲基乙酰胺及1-甲基-2-吡咯烷酮)中在-20℃至100℃下制备;方案1中的R^1、R^2、R^3、R^4及n具有如上文定义的含义。或者,将各别羧酸转化为羧酸氯化物(例如,使用于DCM中的草酰氯或亚硫酰氯)并因此与胺(III)在合适碱(例如,三乙胺、N,N-二异丙基-乙胺、吡啶等)的存在下偶合。

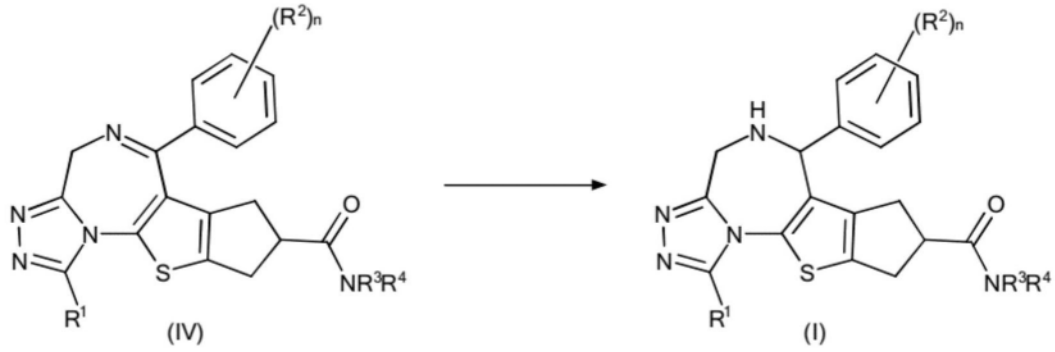
[0344] 式(IV)化合物已报导于参考文献中且亦可以对映体富集或纯形式获得(参见例如DE4132763A1、EP0388789A1、EP0254245A1、EP0450504A1及Med.Res.Rev.1989,9,181-218)。

[0345] 方案2:



(V) (II)

[0346]



(IV) (I)

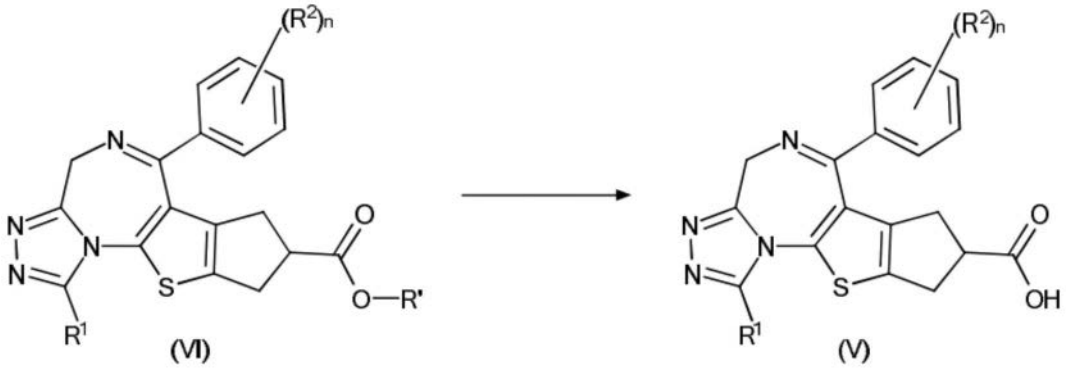
[0347] 方案2:式(IV)及式(V)的亚胺(其中R^1、R^2、R^3、R^4及n具有如上文定义的含义)通过采用氢在过渡金属触媒或合适氢化物源的存在下可分别还原为相应的胺(II)及(I)。合适氢化物源可为硼氢化物(诸如$NaBH_4$、KBH_4、Na(NC)BH_3、NaHB(OAc)$_3$、Me_4NBH_4及$^nBu_4NBH_4$)、铝氢化物(诸如$LiAlH_4$)、三(第二丁基)硼氢化物(诸如三(第二丁基)硼氢化锂、HAl^iBu_2)、硼烷(诸如频哪醇硼烷、H_3B*THF、9-BBN-H及Et_2BH)、硅烷(诸如Et_3SiH及Cl_3SiH),取决于该氢化物源,在路易斯酸(Lewis acid)或布氏酸(Brønsted acid)或过渡金属的存在下于合适溶剂(例如,甲苯、DCM、THF、MeCN、H_2O等或其混合物,取决于使用的氢化物及条件)中在低温至高温(-70℃至100℃)下使用。此处可更通常使用的更特定实验方案包含$NaBH_4$及酸(例如,HCl水溶液或乙酸),于1,2-二氯乙烷中在0℃至40℃下。可与分子氢组合使用的活性触媒优选由(例如)Co、Ni、Pd、Pt、Rh、Ru及Ir衍生。在这些过渡金属触媒中之一者的存在下,任选在与过渡金属配位的配体及其他添加剂的存在下,可用氢(1至200bar)于合适溶剂(例如,DCM、EtOAc、EtOH、THF等)中在0℃至150℃下进行亚胺的还原。根据此程序获得的化合物(I)及(II)取决于施用的还原剂及条件为非镜像异构体或纯非镜像异构体的混合物且可通过本领域技术人员已知的方法拆分为个别立体异构体以提供纯立体异构体(例如(I.1)或(I.2))。

[0348] 亦可通过使用手性氢化物或氢在手性触媒的存在下以立体选择性方式进行亚胺(IV)或(V)的还原,取决于起始亚胺(IV)或(V)的对映体纯度及施用条件提供呈富集或纯立体异构体的化合物(I)或(II)。例如,通过$^nBu_4NBH_4$及(S)-或(R)-N-苯甲氧基羰基(Cbz)-脯氨酸(→$^nBu_4NHB$((S)或(R)-N-Cbz-脯氨酸)$_3$)的反应形成的手性氢化物可为适用于以高立体化学选择性还原亚胺(IV)及(V)的试剂。该反应优选于DCM中在-78℃至40℃下以在单独步骤中或在添加该亚胺前原位形成的手性氢化物进行。

[0349] 亚胺的还原亦可使用酯(VI)(方案3)在上文描述的一些条件下进行以提供相应的

胺,该胺可如下文描述通过水解酯基(方案3)转化为化合物(II)及然后如上文进一步描绘通过与胺(III)偶合(方案1)转化为化合物(I)。

[0350] 方案3

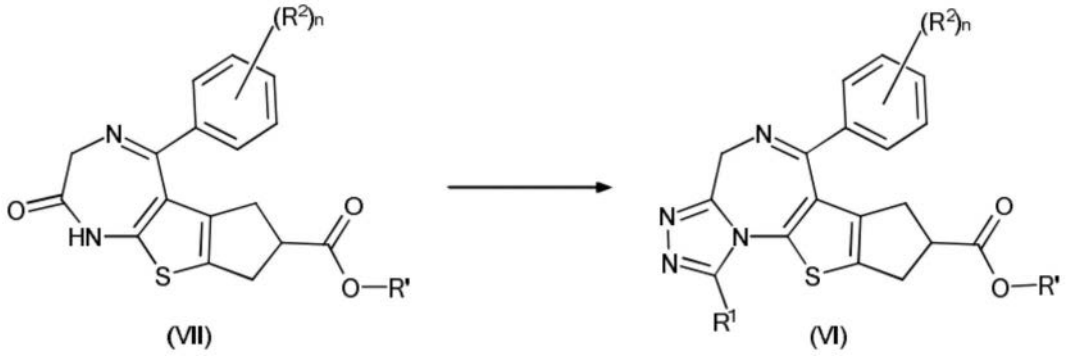
[0351] 

[0352] R'=C_{1-4}-烷基或苯甲基

[0353] 方案3:式(V)的酸(其中R^1、R^2及n具有如上文定义的含义)优选由相应的酯(VI)取决于R'的性质通过水解或氢解制备。低碳数烷基酯(诸如乙酯或甲酯)优选通过以氢氧化物盐(诸如NaOH、LiOH或KOH)于水及合适的可混溶溶剂(例如,THF、MeOH、EtOH、1,4-二噁烷,或这些的混合物)的混合物中在周围温度或高温下水解进行裂解。该酸可呈与金属阳离子的盐或呈羧酸分离。叔丁酯优选通过用酸(例如,盐酸或TFA)于合适的溶剂(例如,DCM、1,4-二噁烷、MeOH、EtOH、THF、水,或这些的混合物)中处理加以裂解。苯甲酯优选通过用合适的触媒(例如,碳载钯)于合适的溶剂(例如,EtOH、MeOH、THF、DCM或EtOAc)中在氢气氛(优选1至5bar)下氢解加以裂解。

[0354] 式(V)化合物已报导于参考文献中且亦可以对映体富集或纯形式获得(参见例如EP0388789A1、EP0254245A1及DE4132763A1)。

[0355] 方案4

[0356] 

[0357] R'=C_{1-4}-烷基或苯甲基

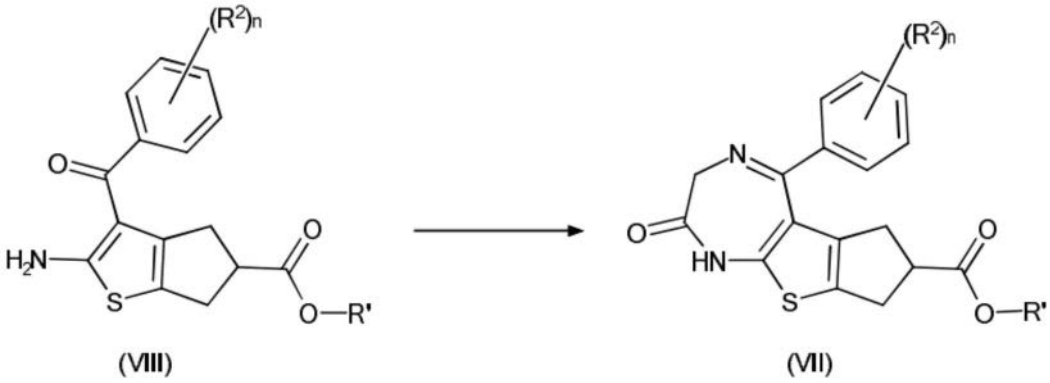
[0358] 方案4:式(VI)的酯(其中R^1、R^2及n具有如上文定义的含义)可由酰胺(VII)采用不同的合成策略制备。更优选程序包括采用氯磷酸二乙酯在碱(例如,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯(DBU))的存在下于合适溶剂(例如,THF、1,4-二噁烷等)中在中等温度(优选介于0℃至40℃之间)下将(VII)中的酰胺基团转化为相应的亚氨酰氯或磷酸酯酐。随后,将经相应修饰的酰肼(R^1-CO-$NHNH_2$)添加至此经活化的酰胺以提供N-酰基氨基脒衍生物,该衍生物可通过加热(有时高达140℃)转化为三唑。

[0359] 或者,三唑(VI)可通过施用3步骤程序经由酰胺(VII)的硫酰胺获得,酰胺(VII)的

硫酰胺随后用肼处理以产生相应的N-氨基脒，其通过用适当的原酸酯(R^1-C(OC_{1-2}-烷基)$_3$)处理进一步转化为三唑。此程序、其变化，及替代合成途径报导于有机化学的参考文献中且为本领域技术人员已知(参见例如EP0388789A1及EP0254245A1)。

[0360] 式(VI)化合物已报导于参考文献中且亦可以对映体富集或纯形式获得(参见例如EP0388789A1)。

[0361] 方案5

[0362] 

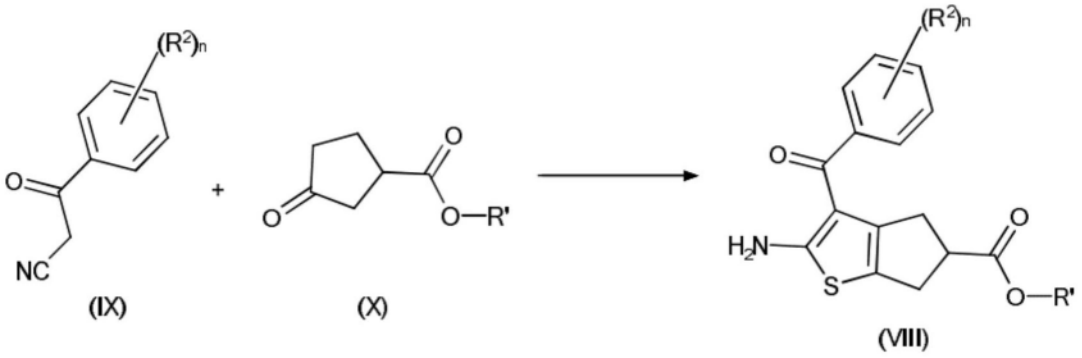
[0363] R'＝C_{1-4}-烷基或苯甲基

[0364] 方案5：式(VII)的酯(其中R^2及n具有如上文定义的含义)可由酮(VIII)以一、二或三个单独合成步骤制备。化合物(VII)的成熟合成经由化合物(VIII)的N-溴乙酰衍生物运行，该化合物(VIII)的N-溴乙酰衍生物可通过用溴乙酰溴在碱(例如，$NaHCO_3$)的存在下于合适溶剂(例如，甲苯及水)中在0℃至80℃下处理化合物(VIII)获得。此中间体然后用氨源(例如，氨水或氨于THF中)处理以置换溴并产生相应的N-氨基乙酰基衍生物。然后通过使氨基与酮基在合适添加剂的帮助下于合适溶剂(例如，硅胶于甲苯中、吡啶于HOAc中或甲磺酸于1,4-二噁烷中)中在高温(优选介于30℃至130℃之间)下反应形成七元环以产生化合物(VII)。

[0365] 此程序亦已报导于参考文献中且适用于对映体富集或纯化合物的合成(参见例如EP0254245A1及EP0388789A1)。

[0366] 化合物(VII)亦可仅于一个反应步骤中由如Org.Lett.2017,19,1454-1457中报导的化合物(VIII)获得。

[0367] 方案6

[0368] 

[0369] R'＝C_{1-4}-烷基或苯甲基

[0370] 方案6：式(VIII)化合物可由氰基酮(IX)及酮(X)遵循针对所谓的格瓦尔德(Gewald)反应报导的方案制备；方案6中的R^2及n具有如上文定义的含义。因此，将化合物

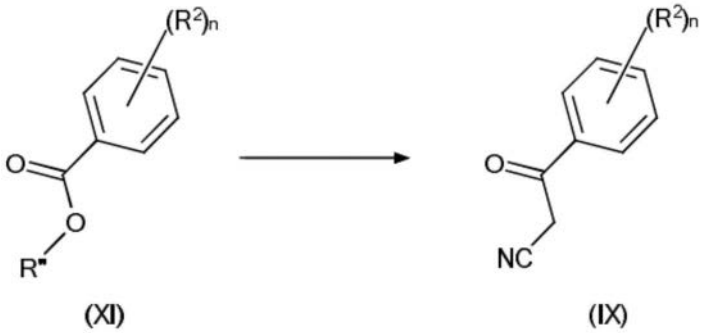
(IX)及(X)组合并用碱(例如,NEt_3、$HNEt_2$、吗啉、哌啶、吡啶等)在元素硫的存在下于溶剂(例如,MeOH、EtOH、DMF、1,4-二噁烷等)中在0℃至120℃下处理。

[0371] 或者,此转化可于两个单独步骤中进行,由化合物(IX)及(X)于第一步骤(诺韦纳格尔(Knoevenagel)反应)中形成缩合产物及于第二步骤中一经用元素硫及碱处理形成产物(VIII)。

[0372] 这些程序的变化已报导于有机化学的参考文献中。

[0373] 化合物(IX)为已知化合物或可类似于前者制备。对映体富集或纯化合物(X)的主要及特定获取亦已报导于有机化学的参考文献中(参见例如EP0388789A1、Archiv der Pharmazie 1996,329,291-300及Green Chem.2017,19,5122-5130)。

[0374] 方案7

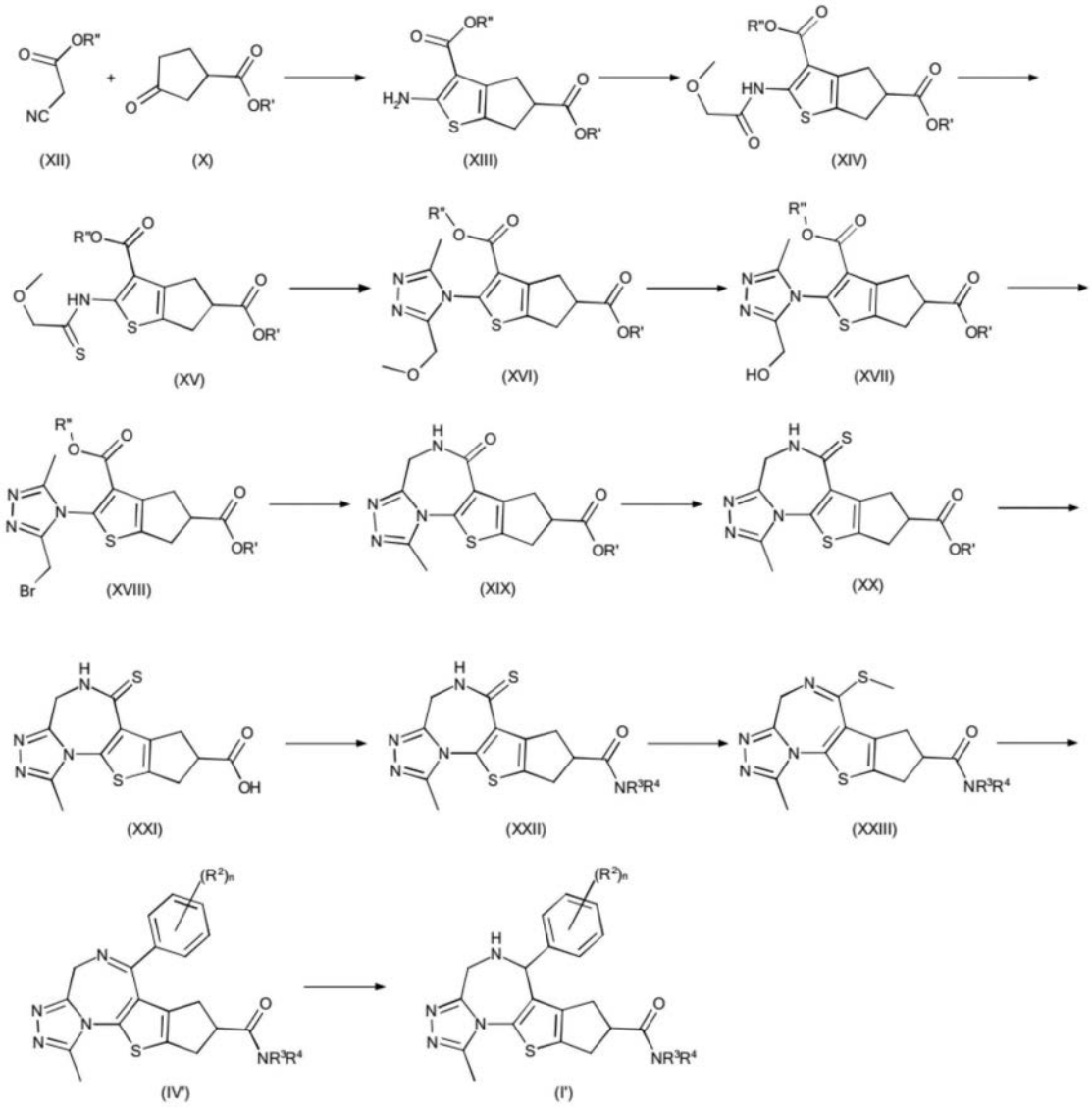
[0375] 

[0376] R"=C_{1-4}-烷基或苯甲基

[0377] 方案7:式(IX)氰基酮(其中R^2及n具有如上文定义的含义)优选由相应的酯(XI)及去质子化乙腈($NCCH_2^-$)物种于合适溶剂(例如,THF、甲苯、MeCN、DMF、DMSO、1,4-二噁烷等)中在-78℃至100℃下制备。所述去质子化乙腈物种由乙腈通过用合适碱(例如,NaH、LiN^iPr_2、$LiN(SiMe_3)_2$、KO^tBu等),优选取决于使用的碱,于用于与酯(XI)之后续反应的溶剂之一者中在-78℃至40℃下去质子化制备。制备式(IX)化合物的其他合成途径及程序报导于有机化学的参考文献中。

[0378] 方案8

[0379]



[0380] R'＝C_{1-4}-烷基或苯甲基;R"＝C_{1-4}-烷基或苯甲基

[0381] 方案8:式(I)化合物亦可遵循方案8中描绘的途径获得;R^2、R^3、R^4及n具有如上文定义的含义。合成顺序起始于酮(X)及氰基酯(XII)的格瓦尔德反应以提供氨基噻吩(XIII)(针对特定反应条件参见实验部分及WO2008/063667A1)。氨基噻吩(XIII)可于N上用甲氧基乙酰氯在碱(例如,吡啶)的存在下于惰性溶剂(例如,DCM)中在周围温度下乙酰化以提供化合物(XIV)。甲氧基充当隐蔽的离去基,其待经氨置换以于合成后期引入氨基。因此出于此目的可考虑许多其他经掩蔽或保护的氨基等同物,诸如苯氧基而非甲氧基。然后可经由硫酰胺(XV)将化合物(XIV)转化为三唑(XVI)。后者化合物可通过用劳森试剂(或五硫化二磷)于溶剂(例如,1,4-二噁烷或甲苯)中在高温(60℃至120℃)下处理(XIV)获得。三唑(XVI)可通过用肼于溶剂(例如,THF或1,4-二噁烷)中在周围温度下处理硫酰胺(XV),提供N-氨基脒中间体,接着与原乙酸三烷基酯(例如,$MeC(OMe)_3$)或乙酰胺二烷基缩醛(例如,$MeC(OMe)_2(NMe_2)$),任选在酸(例如,p-TsOH或MeCOOH)的存在下,在高温(约60℃至120℃)下反应形成。或者,可代替使用乙酰肼以在相似条件下提供三唑。溴化物(XVIII)可由化合物(XVI)通过取决于施用的条件用溴化物直接置换甲氧基或经由醇衍生物(XVII)产生。经由醇的程序需裂解甲氧基醚(例如,用于DCM中的BBr_3)及后续用Br(例如,用于DCM中的$MeSO_2Br$及NEt_3)

取代羟基。然后可通过用氨(例如,于甲醇中在周围温度下)处理溴化物(XVIII)并任选在另外碱(例如,NEt_3)的存在下加热取代产物,以同时达成环化及酰胺形成来获得化合物(XIX)。可通过用劳森试剂或P_2S_5于惰性溶剂(例如,甲苯或1,4-二噁烷)中在高温(优选介于60℃至120℃之间)下处理酰胺(XIX)装入(XX)中的硫酰胺。可遵循方案3中描述的主要程序(酯水解)及方案1(酰胺形成)以将(XX)中的酯官能基转化为相应的酰胺以提供化合物(XXII);酯水解可使用NaOH于水及甲醇的混合物中在周围温度下进行,而酰胺形成可用所需胺(R^3R^4N-H)及羰基二咪唑于DMF中在室温下进行。硫酰胺(XXII)中硫的甲基化可用碘甲烷或三氟甲磺酸甲酯,任选在碱(例如,KOtBu)的存在下,于溶剂(例如,丙酮或MeCN)中在周围温度下达成以产生化合物(XXIII),该化合物包含适合与芳族亲核试剂(诸如硼酸或卤化锌)发生过渡金属催化的偶合反应以结合芳族残基的官能基(-N=C(SMe)-)。化合物(XXIII)与芳族硼酸(R-B(OH)$_2$)的偶合可用基于Pd的过渡金属触媒(例如,$Pd(PPh_3)_4$)及基于Cu的添加剂(例如,噻吩-2-羧酸酮(I))于溶剂(例如,NMP或1,4-二噁烷)中在周围温度或高温(优选介于20℃至120℃之间)下进行以提供化合物(I'),即其中R^1为甲基的化合物(I)。方案8中描绘的合成方案不限于针对R^1携载甲基的化合物而可原则上扩展至由如上文定义的R^1的含义包含的任何其他残基。

[0382] 式(I)化合物可拆分如下文提及的其对映体和/或非镜像异构体。因此,例如,顺式/反式混合物可拆分为其顺式及反式异构体,非镜像异构体混合物可分离成其非镜像异构体,及外消旋化合物可分离成其对映体。

[0383] 顺式/反式混合物可(例如)通过色谱术拆分为其顺式及反式异构体。作为外消旋物出现的式(I)化合物可通过本身已知的方法分离为其光学对映体及通式(I)化合物的非镜像异构体混合物可通过利用其不同的理化性质使用本身已知的方法(例如色谱术和/或分步晶体)拆分为其非镜像异构体;若此后获得的化合物为外消旋物,则其可拆分如下文提及的对映体。

[0384] 外消旋物优选通过柱色谱术于手性相或通过自光学活性溶剂晶体或通过与该外消旋化合物形成盐或衍生物(诸如酯或酰胺)的光学活性物质反应加以拆分。针对碱性化合物可与对映体纯的酸形成盐及针对酸性化合物可与对映体纯的碱形成盐。非镜像异构衍生物为以对映体纯的辅助化合物,例如酸、其活化衍生物或醇形成。因此获得的盐或衍生物的非镜像异构体混合物的分离可通过利用其不同理化性质(例如溶解度的差异)达成;游离对映体可通过合适药剂的作用自纯非镜像异构盐或衍生物释放。通常用于此目的的光学活性酸及适合用作辅助残基的光学活性醇为本领域技术人员已知。

[0385] 如上文提及,式(I)化合物(例如(I.0)化合物)可转化为盐,特别针对药物用途转化为药学上可接受的盐。如本文使用,"药学上可接受的盐"是指本文公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制造其酸或碱盐修饰。

[0386] 根据本发明的化合物亦可有利地使用下列实施例中描述的方法获得,出于此目的所述方法亦可与本领域技术人员自参考文献已知的方法组合。

[0387] 药理学活性及药物应用的适用性

[0388] 本发明的化合物的活性及其用于药物应用的适用性可使用下列分析证实:

[0389] 生物学方法

[0390] 使用下列细胞HTRF IP1分析(来自Cisbio,目录编号:62IP1APEJ的IP1 Gq分析试

剂盒)于分析缓冲液(1x HBSS、20mM Hepes,pH 7.4、50mM LiCl及含有0.1%(w/v)BSA)中确定式(I.0)化合物抑制PAF C-16配体(PAF)活化PAF受体(PAFR)的能力:

[0391] 使用终点分析评估PAFR活化的抑制

[0392] 将过表达人类PAFR的HEK293细胞(内部产生)接种于带盖的聚D-赖氨酸涂布的384孔白细胞培养微量滴定分析盘内(15.000个细胞/孔)。随后,在37℃/5% CO_2下将所述盘培养整夜。第二天,清洗细胞及随后经由Echo 555声学液体处理器将各种浓度的测试化合物(化合物于100% DMSO中;孔中DMSO的最终浓度为1%)添加至该分析盘。然后在37℃/5% CO_2下将盘带盖培养90分钟。此后,以11nM的最终浓度添加PAF配体(Cayman Chemical Company,项目编号:60900)。然后在37℃/5% CO_2下将盘带盖培养60分钟。然后,将5μl每孔的抗IP1抗体穴状化合物溶液及5μL每孔的IP1-d2溶液添加至该盘的所有孔并在室温下将该盘再避光培养60分钟。使用Envision Reader(PerkinElmer)量测620nm及665nm(激发波长:320nm)下的发射。

[0393] 根据本发明的化合物的IC_{50}值显示于下表中。化合物的编号对应于实验部分中实施例的编号。在采用关于C-13构型的异构体混合物进行的测试的情况下,观察到的活性可主要归因于为根据本发明的异构体的(13S)-异构体。此自(参考)实施例67至71及74至78的直接比较显而易见。

[0394] 表2:

[0395]

实施例	IC_{50} (nM)	实施例	IC_{50} (nM)	实施例	IC_{50} (nM)	实施例	IC_{50} (nM)
1	102	2	30	3	423	4	6.8
5	8.2	6	11	7	3.6	8	55
9	34	10	1.3	11	53	12	1.9
13	281	14	0.4	15	1.7	16	1.4
17	2.8	18	3.1	19	3.0	20	4.5
21	9.1	22	5.3	23	1.3	24	2.0
25	4.3	26	4.9	27	5.5	28	1.7
29	69	30	12	31	1.1	32	34
33	2.8	34	2.1	35	3.8	36	3.0
37	2.9	38	1.4	39	60	40	83
41	11	42	138	43	2.6	44	41

[0396]

实施例	IC_{50} (nM)	实施例	IC_{50} (nM)	实施例	IC_{50} (nM)	实施例	IC_{50} (nM)
45	1.9	46	6.3	47	12	48	15
49	1.9	50	0.5	51	2.2	52	283
53	297	54	>322	55	240	56	>322
57	161	58	>322	59	>322	60	>322
61	>322	62	94	63	>568	64	210
65	11	66	2.7	67	73	68	>999
69	35	70*	>1000	71*	>999	72	8.1
73	0.7	74	252	75*	>568	76	140
77*	>1000	78	>1000	79	235	80	110
81	224						

[0397] *在本发明范围外的参考实施例

[0398] 使用终点分析评估反向促效模式

[0399] 由于PAFR的组成性活性，相较于未转染的HEK293细胞，过表达人类PAFR的HEK293细胞中的基础HTRF IP1信号更高。测试化合物充当PAF受体的反向激动剂的能力可使用上文描述的细胞HTRF IP1分析的经修饰的方案确定。将各种浓度的测试化合物添加至具有过表达人类PAFR的HEK293细胞的分析盘并在37℃/5% CO_2下在不添加PAF配体的情况下培养340分钟。测试化合物的反向促效通过HTRF IP1信号降低至未转染的HEK293细胞的水平证实。

[0400] 棕色挪威大鼠中激光诱导的脉络膜血管新生的动物模型的体内效用的评估

[0401] 体重介于160g至180g之间的雄性棕色挪威大鼠(BN/Crl)获自Charles River Labs(Sulzfeld,Germany)。将动物饲养于具有12小时/12小时光/暗循环(早上6点开灯)的组舍中并在研究开始前适应一周。所述动物可自由获得标准食物(Provimi Kliba No.3438)及自来水。通过每天一次经口灌胃法对动物施用测试化合物2周。

[0402] 在麻醉下，将动物在第1天放置于眼底照相机前以将视神经定位于影像的中心。使用Micron IV系统(Phoenix Research Laboratories,Pleasanton,CA)以532nm波长的绿色氩激光(Merilas)进行激光治疗。激光束的直径与视神经的直径匹配且使用能量为400mW及持续时间为150毫秒的激光脉冲以产生每只眼4个病变。病变位于大血管之间及距视神经的距离约为其直径的两倍。布鲁赫(Bruch)膜的成功破坏由激光束后立即形成的气泡识别并通过OCT扫描证实。

[0403] 在激光治疗后14天在麻醉下通过颈椎脱位处死动物。摘除眼睛并沿锯齿缘切割。移除角膜、虹膜、晶状体、玻璃体及视网膜，及残余的眼罩(由RPE、脉络膜及巩膜组成)于PFA(4%)中在4℃下固定1小时及然后在4℃下转移至含有0.1% Triton X-100的PBS历时1小时。该眼罩在黑暗中在室温下用FITC标记的同工凝集素B4(10μg/ml于盐水中;获自Sigma Aldrich,目录编号L9381)染色整夜并用PBS清洗3次。将该眼罩转移至载玻片并切割四次以达成扁平的三叶草状结构。组织用安装介质(含有DAPI的Vectashield H-1200)覆盖并将盖玻片置于顶部上以获得RPE/脉络膜/巩膜平铺片(flatmount)(RPE面朝上)。在4℃下于黑暗

中储存平铺片直至分析。

[0404] 用LSM 700共聚焦激光扫描显微镜(Carl Zeiss,Jena;增益650,激光强度2%)在488nm的波长下分析样本并获得病变的影像。病变尺寸的量测用Zen Blue软件进行。效用读数为RPE-脉络膜平铺片中如由同工凝集素B4染色的病变尺寸。

[0405] 评估化合物对黑色素的结合

[0406] 使用体外分析以来自乌贼(Sepia officinalis)的黑色素(Sigma-Aldrich,目录编号:M2649)于分析缓冲液(磷酸盐缓冲液,pH 6.5,0.9%(w/v)NaCl)中确定化合物结合至黑色素的能力。为量测该结合,在分析缓冲液中制备1mg/mL(w/v)黑色素悬浮液及0.1%(w/v)BSA溶液(对照缓冲液)。该化合物于微量滴定盘上与1mg/mL黑色素悬浮液(用于测定游离化合物浓度)及不含黑色素的对照缓冲液(用于测定总化合物浓度)以1μM的最终化合物浓度(将化合物添加至该盘的DMSO:分析缓冲液(40:60)中;最终DMSO浓度为1%)培养。在37℃下以900rpm轨道振荡将该盘培养2小时。该培养后,将该盘离心以使黑色素及未结合的化合物集结成粒。自黑色素及对照孔的上清液取样并用LC-MS量测浓度。通过自总化合物浓度减去游离化合物浓度计算未结合的浓度。

[0407] 化学稳定性的评估

[0408] 使用降解研究以模拟化合物于胃肠道的酸性部分中的化学稳定性。本发明的化合物于酸性水介质(pH值约1.2)中显示高化学稳定性,此使得其作为治疗人类疾病的医疗药物的应用较少受限及麻烦。

[0409] 如下确定本发明的化合物于约1.2的pH值下的化学稳定性:

[0410] 将化合物溶解于HPLC小瓶的乙腈/0.1M HCl水溶液的混合物(比率:2:3;pH约1.2)中以获得约0.25mg/ml的浓度。然后将该小瓶转移至HPLC自动进样器系统内并维持在37℃的温度下。采集第一个样本并立即注入具有UV DAD检测器的标准HPLC系统内。24小时后注入其他样本。通过使用HPLC标准梯度方法测定24小时注射的化合物的回收率[%]量测降解化合物的量。因此,首次注射的主峰的峰面积(AU_{t0})为经确定并设定为100%。亦针对24小时注射测定该主峰的峰面积($AU_{24\ h}$)并表示为($AU_{24\ h}$)/(AU_{t0})的分数[%]。

[0411] 如上文描述测试根据本发明的例示性化合物的化学稳定性。对于所有其,发现降解化合物的量均不超过3%。

[0412] 下表显示本发明的各别化合物的降解程度。该各别化合物的编号对应于实验部分中实施例的编号。

[0413] 表3:

[0414]

实施例	24小时后的降解量	实施例	24小时后的降解量	实施例	24小时后的降解量
2	1%	19	3%	26	2.5%
17	2%	21	1%	28	0.5%

[0415] 渗透性的评估

[0416] 将Caco-2细胞(1-2x 10^5个细胞/1cm^2面积)接种于过滤器嵌件(Costar transwell聚碳酸酯或PET过滤器,0.4μm孔径)上并培养(DMEM)10至25天。

[0417] 将化合物溶解于适当的溶剂(诸如DMSO,1至20mM储备溶液)中。储备溶液用HTP-4

缓冲液(128.13mM NaCl、5.36mM KCl、1mM $MgSO_4$、1.8mM $CaCl_2$、4.17mM $NaHCO_3$、1.19mM Na_2HPO_4 x $7H_2O$、0.41mM $NaH_2PO_4xH_2O$、15mM HEPES、20mM葡萄糖,pH 7.2)稀释以制备转运溶液(0.1至300μM化合物,最终DMSO<=0.5%)。将该转运溶液(TL)施用于顶端或基底外侧供体侧,以分别量测A-B或B-A渗透性(3个过滤器重复)。接受端含有用2% BSA补充的HTP-4缓冲液。于实验开始及结束时自供体收集样本及亦自该接受端以各种时间间隔收集长达2小时用于通过HPLC-MS/MS或闪烁计数量测浓度。取样的接受体积为经新鲜接受溶液替换。

[0418] 人类或大鼠肝微粒体中代谢稳定性的评估

[0419] 在37℃下用混合人类或大鼠肝微粒体分析测试化合物的代谢降解。每个时间点100μl的最终培养体积含有室温下TRIS缓冲液pH 7.6(0.1M)、氯化镁(5mM)、微粒体蛋白(1mg/mL)及最终浓度1μM的测试化合物。

[0420] 在37℃下短暂培养后,添加还原形式的β-烟碱酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH,1mM)开始反应并在不同时间点后将等分试样转移至溶剂内结束反应。另外,在无NADPH的培养中监测NADPH独立性降解,于最后时间点处结束。通过离心(10000g,5分钟)使经淬灭的培养物集结成粒。通过LC-MS/MS分析上清液的等分试样中的母体化合物的量。半衰期(t1/2体外)由浓度-时间曲线的半对数图的斜率确定。

[0421] 人类或大鼠肝细胞中代谢稳定性的评估

[0422] 在肝细胞悬浮液中分析测试化合物的代谢降解。将肝细胞(通常经冷冻保存)培养于含有5%物种血清的适当缓冲液系统(例如杜尔贝科改良的伊戈尔培养基加3.5μg升糖素/500mL、2.5mg胰岛素/500mL及3.75mg/500mL氢化可的松)中。

[0423] 在培养器(37℃,10% CO_2)中预培养(通常)30分钟后,将5μL测试化合物溶液(80μM;来自2mM于用介质1:25稀释的DMSO储备溶液中)添加至395μL肝细胞悬浮液(细胞密度在0.25至5Mio细胞/mL,通常1Mio细胞/mL;测试化合物的最终浓度1μM,最终DMSO浓度0.05%)内。

[0424] 将细胞培养六小时(培养器或定轨振荡器)并于0、0.5、1、2、4及6小时采集样本(25μL)。将样本转移至ACN内并通过离心(5分钟)集结成粒。将上清液转移至新96深孔盘,在氮下蒸发并重悬浮。

[0425] 母体化合物的下降通过HPLC-MS/MS分析。如下计算CLint:CL_INTRINSIC=剂量/AUC=(C0/CD)/(AUD+clast/k)x 1000/60。C0:培养中的初始浓度[μM],CD:活细胞的细胞密度[10e6个细胞/mL],AUD:数据下面积[μM x h],clast:最后一个数据点的浓度[μM],k:母体化合物衰退回归线的斜率[h-1]。

[0426] 血浆蛋白结合的评估

[0427] 使用此平衡透析(ED)技术以确定测试化合物与血浆蛋白的近似体外分数结合。使用Dianorm Teflon透析槽(0.2微米)。各槽由供体及受体室经具有5kDa截留分子量的超薄半透膜隔开而组成。用于各测试化合物的储备溶液以1mM制备于DMSO中并稀释至1.0μM的最终浓度。后续透析溶液制备于来自雄性及雌性供体的混合人类或大鼠血浆(具有NaEDTA)中。将200μL透析缓冲液的等分试样(100mM磷酸钾,pH 7.4)分配至缓冲室内。将200μL测试化合物透析溶液的等分试样分配至血浆室内。在旋转下在37℃下将培养进行2小时。

[0428] 在透析期结束时,将透析液转移至反应管内。用于缓冲洗脱份的管含有0.2mL ACN/水(80/20)。将25μL血浆透析液的等分试样转移至深孔盘内并与25μL ACN/水(80/20)、

25μL缓冲液、25μL校准溶液及25μL内标溶液混合。通过添加200μL ACN进行蛋白沉淀。

[0429] 将50μL缓冲液透析液的等分试样转移至深孔盘内并与25μL空白血浆、25μL内标溶液及200μL ACN混合。

[0430] 样本于HPLC-MS/MS-系统上量测并用Analyst软件评估。

[0431] 结合百分比用下式计算:结合%＝(血浆浓度-缓冲液浓度/血浆浓度)X 100

[0432] 溶解度的评估

[0433] 测试化合物的水溶解度通过比较溶解于缓冲液中的量与溶解于ACN/水(1/1)溶液中的量确定。起始自10mM DMSO储备溶液,等分试样分别用ACN/水(1/1)或缓冲液稀释。振荡24小时后,将所述溶液过滤并通过LC-UV分析。比较溶解于缓冲液中的量与ACN溶液中的量。

[0434] 溶解度将通常在2.5%的DMSO浓度下自0.001至0.125mg/mL量测。若超过90%的化合物溶解于缓冲液中,则值用“>”标记。

[0435] 本发明的化合物亦在低pH值(pH 2.2,模拟胃肠道的酸性部分)下显示有利的溶解度,这是出于药物研发及施用的目的的所需特征。下表表示选定的本发明化合物的数据。

[0436] 表4:

[0437]

实施例	pH 2.2下的溶解度[μg/mL]	实施例	pH 2.2下的溶解度[μg/mL]	实施例	pH 2.2下的溶解度[μg/mL]	实施例	pH 2.2下的溶解度[μg/mL]
1	>115	2	>117	3	>118	4	>113
5	95	6	>112	7	130	8	>121
9	>105	10	>140	11	105	12	>129
13	88	14	109	15	>113	16	>118
17	>114	18	>112	19	>111	20	>128
21	>105	22	>112	23	>114	24	>105
25	>136	26	>136	27	>133	28	>142
29	>110	30	80	31	>132	32	>139
33	>139	34	>126	35	106	36	95
37	100	38	108	39	>110	40	>111
41	>119	42	>121	43	104	44	>112

[0438]

实施例	pH 2.2下的溶解度 [μg/mL]	实施例	pH 2.2下的溶解度 [μg/mL]	实施例	pH 2.2下的溶解度 [μg/mL]	实施例	pH 2.2下的溶解度 [μg/mL]
45	>140	46	112	47	>115	48	>128
49	101	50	98	51	>116	53	116
54	49	55	>112	56	>126	57	>128
58	>118	59	>119	61	>113	62	>118
63	>110	64	>108	65	>147	66	>124
67	>121	68	>116	69	>121	72	>101
73	>110	74	>104	79	>119	80	>104
81	68						

[0439] 啮齿动物中药物动力学特性的评估

[0440] 对进食大鼠静脉内施用或对禁食大鼠经口施用测试化合物。在施用该测试化合物后的数个时间点采集血液样本,抗凝并离心。

[0441] 通过LC-MS/MS定量血浆样本中的分析物(施用的化合物和/或代谢物)的浓度。为确定肾清除率,静脉内施用后24小时收集尿液样本并通过LC-MS/MS定量施用化合物的尿液浓度。

[0442] 使用非隔室PK分析(NCA)计算PK参数。应用梯形规则(线性上升对数下降(lin up-log down))以确定自时间零至最后量测浓度的个别曲线下面积(AUC_{0-tz})。通过推断终末期并将$AUC_{tz-\infty}$添加至AUC_{0-tz}计算AUC_{0-Inf}。根据等式1计算个别CL值。

[0443] $$CL_{tot}\left[\frac{mL}{min*kg}\right]=\frac{剂量\left[\frac{nmol}{kg}\right]}{AUC_{0-Inf}\left[\frac{nmol}{L}*h\right]}*1000\left[\frac{mL}{L}\right] \quad (等式1)$$

[0444] 其中CL_{tot}为总清除率(肾脏+非肾脏),剂量为施用剂量,AUC_{0-Inf}为计算的曲线下面积,及1000表示提供以mL/min/kg(参考文献中通常报导的单位)计的清除率的因子。

[0445] 在第二个步骤中,使用等式2计算各动物的药物特异性肾清除率。

[0446] $$CL_{ren}\left[\frac{mL}{min*kg}\right]=CL_{tot}\left[\frac{mL}{min*kg}\right]*A_{e,urine} \quad (等式2)$$

[0447] 其中CL_{ren}为肾清除率及$A_{e,urine}$为静脉内药物施用后24小时排泄至尿液中的剂量分数。

[0448] 治疗方法

[0449] 在本发明的另一方面中,描述式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐具有适用于疗法中(即用作药剂)的性质。特别是,式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐及包含其的药物组合物可适用于治疗病患中可受拮抗血小板活化因子受体(PAFR)影响,例如,由非所需的PAFR活性介导或其中PAFR的拮抗作用是有利的疾病或病症。

[0450] 另外利益可由PAFR的反向促效提供。

[0451] 可受拮抗和/或反向促效PAFR影响,例如,由非所需的PAFR活性介导或其中PAFR活性的拮抗作用和/或反向促效有利的疾病及病症包含眼部疾病、心血管疾病、癌症、神经及

神经退化性疾患、肾脏疾病、肝脏疾病及过敏。这些疾患包括(但不限于)视网膜病变或糖尿病性视网膜病变、增殖性及非增殖性视网膜病变、糖尿病性黄斑缺血(DMI)、地图状萎缩、斯塔加特病(Stargardt disease)、青光眼视网膜变性、短视黄斑部退化、慢性泛葡萄膜炎、色素性视网膜炎、视网膜静脉阻塞(诸如中央、分支或半视网膜静脉阻塞)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、临床意义的黄斑水肿(CSME)、黄斑囊样水肿(CME)、白内障摘除后的CME、冷冻疗法诱导的CME、葡萄膜炎诱导的CME、眼内炎、血管阻塞(例如中央视网膜静脉阻塞、分支视网膜静脉阻塞或半视网膜静脉阻塞)后的CME、视网膜水肿、与糖尿病性视网膜病变中白内障手术相关的并发症、高血压性视网膜病变、视网膜创伤、干性及湿性年龄相关性黄斑部退化(AMD)、息肉状脉络膜血管病变(PCV)、脉络膜血管新生(CNV;例如非渗出性脉络膜血管新生)、视网膜下纤维化(例如与非渗出性或渗出性脉络膜血管新生相关联)、玻璃体后脱离(PVD)、缺血再灌注损伤(例如在与组织和/或器官移植相关联的所有类型的内文中)、手术诱导的脑损伤、局灶性脑缺血、全脑缺血、胶质瘤相关水肿、脊髓损伤、疼痛、局部缺血、局灶性脑局部缺血、神经及认知障碍、深静脉血栓形成、中风、心肌梗塞、动脉粥样硬化、获得性血管性水肿、遗传性血管性水肿(HAE)、药物相关性(ACE抑制剂)水肿、高原脑水肿、细胞毒性脑水肿、渗透性脑水肿、梗阻性脑积水、辐射诱导的水肿、淋巴水肿、创伤性脑损伤、出血性中风(例如,脑中风或蛛网膜下腔中风)、颅内出血、缺血性脑卒中出血性转化、与损伤或手术相关的脑创伤、脑脊髓炎、肌萎缩侧索硬化、神经性疼痛、脑动脉瘤、动静脉畸形、减少手术过程中的失血量(例如心胸手术,诸如心肺分流或冠状动脉旁路移植术)、凝血障碍(诸如血栓形成)、瘙痒、具有炎症组分的疾患(诸如多发性硬化症)、癫痫、脑炎、阿尔茨海默症(Alzheimer's disease)、白天过度嗜睡、原发性高血压、与糖尿病或高脂血症相关的血压升高、肾功能不全、肾脏疾病(包括慢性肾病)、间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征、心脏衰竭、微量白蛋白尿、蛋白尿、尿蛋白、与血管渗透性增加相关的疾病(例如增加的视网膜血管渗透性、增加的腿、脚、脚踝血管渗透性)、脑出血、深静脉血栓形成、来自纤维蛋白溶解后治疗的凝血、心绞痛、血管性水肿、败血症、关节炎(例如类风湿关节炎、骨关节炎、感染性关节炎)、溃疡性结肠炎、胰脏炎、狼疮、痛风、牛皮癣、炎症肠、糖尿病、糖尿病性并发症、代谢综合征引发的并发症、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、过敏、细菌及病毒感染性疾病(包括HIV感染)、过敏症、败血症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、牙周炎、牛皮癣、荨麻疹、UVB诱导的皮炎、星形胶质细胞活化相关疾病(例如阿尔茨海默症或多发性硬化症)、帕金森氏症(Parkinson'sdisease)、肌萎缩侧索硬化、克雅氏病(Creutzfeld-Jacob disease)、中风、癫痫及创伤(例如脑创伤)、过敏性水肿(例如慢性过敏性鼻窦炎或常年性鼻炎的气流阻塞);急性哮喘的气流阻塞;与系统性红斑狼疮相关的浆膜炎(SLE)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、癌症(诸如乳腺癌、结肠直肠癌、食道癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、皮肤癌(包括黑色素瘤、宫颈癌),及其他疾病。

[0452] 因此,根据本发明的化合物及药物组合物特别适用于治疗眼部疾病,包括糖尿病性视网膜病变、增殖性及非增殖性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿(DME)、视网膜静脉阻塞、干性及湿性年龄相关性黄斑部退化(AMD)、地图状萎缩、息肉状脉络膜血管病变(PCV)及脉络膜血管新生(CNV;例如非渗出性脉络膜血管新生)。

[0453] 另外,根据本发明的化合物及药物组合物特别适用于治疗过敏及炎症相关病症及疾病,诸如荨麻疹及NASH。

[0454] 根据本发明的化合物及药物组合物最特别适用于治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)、干性及湿性年龄相关性黄斑部退化(AMD)、地图状萎缩、非渗出性脉络膜血管新生(CNV)、荨麻疹及NASH。

[0455] 每天适用的式(I.0)化合物的剂量范围通常为每公斤体重0.01至10mg。

[0456] 实际的治疗有效量或治疗剂量当然将取决于本领域技术人员已知的因素,诸如病患的年龄及重量、施用途径及疾病的严重程度。在任何情况下,该化合物或组合物均将以容许基于病患的独特病症递送治疗有效量的剂量及方式施用。

[0457] 根据本发明的化合物及组合物(包括与一种或多种另外治疗剂的任何组合)可通过经口、玻璃体内、透皮、吸入、非经肠或舌下途径施用。在可能的施用方法中,优选为经口及玻璃体内施用,特别是经口施用。在玻璃体内注射的情况下,优选剂量应不超过5mg/眼。

[0458] 待治疗的病患为优选哺乳动物,最佳人类病患。

[0459] 因此,在另一方面中,本发明提供式(I.0)化合物,包括其药学上可接受的盐,以用作药剂。

[0460] 在另一方面中,本发明提供一种用于治疗有需要病患中由非所需的血小板活化因子受体活性介导或其中血小板活化因子受体的拮抗作用是有利的疾病或病症的方法。

[0461] 同样,本发明提供式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗有需要病患中由非所需的血小板活化因子受体活性介导或其中血小板活化因子受体的拮抗作用是有利的疾病或病症的方法中。

[0462] 同样,本发明提供式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用以制造用于治疗有需要病患中由非所需的血小板活化因子受体活性介导或其中血小板活化因子受体的拮抗作用是有利的疾病或病症的方法中的药剂。

[0463] 同样,本发明提供式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗有需要病患中由非所需的血小板活化因子受体活性介导或其中血小板活化因子受体的拮抗作用是有利的疾病或病症的方法中。

[0464] 根据一个实施方案,用于治疗的方法包括对该病患施用一种或多种式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐,优选对该病患施用治疗有效量的一种或多种式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐。

[0465] 根据另一实施方案,用于治疗的方法包括对该病患施用根据本发明的药物组合物。

[0466] 根据一个实施方案,由非所需的血小板活化因子受体活性介导或其中血小板活化因子受体的拮抗作用是有利的疾病或病症为选自眼科适应症,诸如糖尿病性视网膜病变、增殖性及非增殖性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿(DME)、视网膜静脉阻塞、干性及湿性年龄相关性黄斑部退化(AMD)、地图状萎缩、息肉状脉络膜血管病变(PCV)及脉络膜血管新生(CNV)。

[0467] 根据另一实施方案,由非所需的血小板活化因子受体活性介导或其中血小板活化因子受体的拮抗作用是有利的疾病或病症为选自过敏及炎症相关病症及疾病,诸如荨麻疹及NASH。

[0468] 根据另一实施方案,由非所需的血小板活化因子受体活性介导或其中血小板活化因子受体的拮抗作用是有利的疾病或病症为选自与糖尿病性视网膜病变相关联的糖尿病

性并发症，诸如糖尿病性黄斑水肿、糖尿病性黄斑缺血及增殖性糖尿病性视网膜病变。

[0469] 根据一个实施方案，病患为人类病患。

[0470] 药物组合物

[0471] 在本发明的另一方面中，描述本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用作药物组合物中的活性成分。

[0472] 适用于施用本发明的化合物，任选与一种或多种其他治疗剂组合的制剂将为一般技术者知晓且包括例如片剂、丸剂、胶囊、栓剂、含片、口含片、溶液、糖浆、酏剂、囊袋、可注射剂、吸入剂及粉末等。经口调配物，特别固体形式，优选为诸如举例而言片剂或胶囊。针对玻璃体内注射，优选为溶液。药物活性化合物的含量宜在整体组合物的0.1至90重量%，例如1至70重量%的范围内。

[0473] 合适的片剂可例如通过混合一种或多种根据式(I.0)的化合物及已知赋形剂，例如惰性稀释剂、载剂、崩解剂、佐剂、表面活性剂、黏合剂和/或润滑剂而获得。片剂亦可由数层组成。本领域技术人员基于其专业知识将熟悉适用于所需制剂的特定赋形剂、载剂和/或稀释剂。优选者为那些适用于所需的特定调配物及施用方法者。根据本发明的制剂或调配物可使用本领域技术人员熟悉的本身已知的方法制备，诸如举例而言通过混合或组合至少一种根据本发明的式(I.0)化合物或此化合物的药学上可接受的盐，及一种或多种赋形剂、载剂和/或稀释剂。

[0474] 因此，根据本发明的另一方面，提供包含一种或多种式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐，任选连同一种或多种惰性载剂和/或稀释剂一起的药物组合物。

[0475] 此外，提供一种包含上文提及的化合物中之一或多者或其药学上可接受的盐，任选连同一种或多种惰性载剂和/或稀释剂一起的药物组合物以用于治疗有需要病患中由非所需的PAFR活性介导或其中PAFR的拮抗作用是有利的疾病或病症的方法中。

[0476] 特别是，本发明提供根据本发明的药物组合物，其用于治疗眼科适应症诸如糖尿病性视网膜病变、增殖性及非增殖性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿(DME)、视网膜静脉阻塞、干性及湿性年龄相关性黄斑部退化(AMD)、地图状萎缩、息肉状脉络膜血管病变(PCV)及脉络膜血管新生(CNV;例如非渗出性脉络膜血管新生)及过敏及炎症相关病症及疾病(诸如荨麻疹及NASH)的方法中。

[0477] 此外，本发明涉及根据本发明的药物组合物用于治疗病患中(优选在人类中)由非所需的PAFR活性介导的疾病或病症的用途。

[0478] 此外，本发明涉及根据本发明的药物组合物用于治疗病患中(优选人类中)其中PAFR的拮抗作用是有利的疾病或病症的用途。

[0479] 根据一个实施方案，提供一种包含一种或多种式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐，及一种或多种另外治疗剂，任选连同一种或多种惰性载剂和/或稀释剂一起的药物组合物。

[0480] 例如，此组合物包含一种式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐及一种或多种另外治疗剂。

[0481] 组合疗法

[0482] 本发明的化合物可与一种或多种(优选一种)另外治疗剂进一步组合。

[0483] 根据一个实施方案，另外治疗剂为选自适用于治疗上文描述的疾病或病症，特别

是眼部疾病、过敏及炎症相关病症及疾病，诸如糖尿病性黄斑水肿(DME)、干性及湿性年龄相关性黄斑部退化(AMD)、地图状萎缩、非渗出性脉络膜血管新生(CNV)、荨麻疹及NASH，或代谢疾病或病症，诸如举例而言糖尿病、肥胖、糖尿病性并发症、高血压及高脂血症的治疗剂的群。

[0484] 适用于这些组合的另外治疗剂包括特别是那些例如加强一种或多种活性物质关于本文提及的适应症中之一者的治疗效应和/或容许减少一种或多种活性物质的剂量者。

[0485] 因此，本发明的化合物可与一种或多种系选自由以下组成的组的另外治疗剂组合：抗糖尿剂、用于治疗超重和/或肥胖的药剂、用于治疗高血压、心脏衰竭和/或动脉粥样硬化的药剂、用于治疗眼部疾病的药剂及用于治疗过敏及炎症相关病症及疾病的药剂。

[0486] 抗糖尿剂为例如二甲双胍、磺脲、那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、噻唑啶二酮、PPAR-(α、γ或α/γ)激动剂或调节剂、α-葡萄糖苷酶抑制剂、DPPIV抑制剂、SGLT2-抑制剂、胰岛素及胰岛素类似物、GLP-1及GLP-1类似物或淀粉素及淀粉素类似物、包含GLP-1活性连同升糖素或GIP活性一起的双重激动剂、塞克洛瑟(cycloset)、11β-HSD抑制剂。其他合适的组合配偶体为蛋白酪氨酸磷酸酶1(影响肝中葡萄糖产生失调的物质)的抑制剂，诸如举例而言葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-双磷酸酶、糖原磷酸化酶的抑制剂、升糖素受体拮抗剂及磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、糖原合酶激酶或丙酮酸脱氢激酶的抑制剂、α2-拮抗剂、CCR-2拮抗剂或葡萄糖激酶活化剂。一种或多种降脂剂亦适合作为组合配偶体，诸如举例而言HMG-CoA-还原酶抑制剂、贝特类药物(fibrates)、烟碱酸及其衍生物、PPAR-(α、γ或α/γ)激动剂或调节剂、PPAR-δ激动剂、ACAT抑制剂或胆固醇吸收抑制剂，诸如胆汁酸结合物质，诸如回肠胆汁酸转运的抑制剂、MTP抑制剂，或提高HDL的化合物，诸如CETP抑制剂或ABC1调节剂。

[0487] 用于治疗超重和/或肥胖的治疗剂为例如大麻素1受体的拮抗剂、MCH-1受体拮抗剂、MC4受体激动剂、NPY5或NPY2拮抗剂、β3-激动剂、瘦素或瘦素模拟物、5HT2c受体的激动剂、GLP-1及升糖素受体的双重激动剂。

[0488] 用于治疗高血压、慢性心脏衰竭和/或动脉粥样硬化的治疗剂为例如A-II拮抗剂或ACE抑制剂、ECE抑制剂、利尿剂、β阻断剂、Ca拮抗剂、中枢作用的抗高血压药、α-2-肾上腺素性受体的拮抗剂、中性内肽酶的抑制剂、血小板活化抑制剂等或其组合为合适的。血管紧张素II受体拮抗剂优选用于治疗或预防糖尿病的高血压及并发症，通常与利尿剂(诸如氢氯噻嗪)组合。

[0489] 用于治疗眼部疾病的治疗剂可包括例如玻璃体内施用的皮质类固醇、玻璃体内施用的抗VEGF疗法、抗Ang2抑制剂、双重抗VEGF/抗Ang2抑制剂、抗PDGF、双重抗VEGF/抗PDGF、VAP-1(AOC3)抑制剂、补体抑制剂(例如补体因子3、5、B及D抑制剂)、缓激肽受体1拮抗剂、CCR-2拮抗剂、PKK抑制剂。

[0490] 用于眼部疾病的另外治疗可包括激光凝固疗法。

[0491] 用于治疗荨麻疹的治疗剂可包括例如抗组织胺剂、类固醇(诸如皮质酮)、肾上腺素、针对免疫球蛋白E的抗体、免疫抑制剂(诸如环孢素A)及白三烯受体拮抗剂。

[0492] 用于治疗NASH的治疗剂可包括例如FXR激动剂、FXR/TGR5激动剂、THR-β激动剂、ACC抑制剂、TGF-b1拮抗剂、LTA4水解酶抑制剂、SGLT抑制剂、活化素2型受体拮抗剂、NLRP3抑制剂、avβ1整合素抑制剂、cGAS/STING抑制剂、GLP-1R激动剂、FGF21激动剂、GLP-1/升糖

素受体双重激动剂、GLP-1/GIP受体双重激动剂、GLP-1/FGF21受体双重激动剂、GLP-1/GIP/升糖素受体三重激动剂、AOC3抑制剂、JNK1抑制剂、CCR2/5抑制剂、ACC抑制剂、DGAT抑制剂、KHK抑制剂、PPARα/δ激动剂、FGF19激动剂、β-克罗索(klotho)/FGFR1c激动剂、PNPLA3抑制剂、NLRP3抑制剂、THR-β激动剂、HSD17β13抑制剂、半乳糖凝集素-3抑制剂、SCD1抑制剂、ASK1抑制剂、内皮素受体A拮抗剂、FASN抑制剂、钙蛋白酶抑制剂、自分泌运动因子抑制剂、TREM2激动剂、sGC抑制剂、PKK抑制剂、RORc抑制剂、TLR4抑制剂及IL11抑制剂。

[0493] 本发明的化合物和/或包含本发明的化合物任选与一种或多种另外治疗剂的组合的药物组合物可结合运动和/或饮食施用。

[0494] 用于上文提及的组合配偶体的剂量通常为通常推荐的最低剂量的1/5,高达该通常推荐剂量的1/1。

[0495] 根据本发明的化合物与另外治疗剂组合的使用可同时或交错进行。

[0496] 根据本发明的化合物及一种或多种另外治疗剂均可一起存在于一种调配物(例如片剂或胶囊)中,或分别于两种相同或不同的调配物中(例如作为所谓的多剂式试剂盒(kit-of-parts))。

[0497] 因此,根据另一方面,本发明涉及一种包含一种或多种根据本发明的化合物及一种或多种上下文中描述的另外治疗剂,任选连同一种或多种惰性载剂和/或稀释剂一起的药物组合物。

[0498] 根据另一方面,本发明提供一种用于治疗有需要病患中由非所需的血小板活化因子受体活性介导或其中PAFR的拮抗作用是有利的疾病或病症的方法,该方法包括对该病患施用一种或多种式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种上下文中描述的另外治疗剂组合,优选对该病患施用治疗有效量的一种或多种式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种上下文中描述的另外治疗剂组合。

[0499] 同样,本发明提供式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种上下文中描述的另外治疗剂的组合,其用于治疗有需要病患中由非所需的PAFR活性介导或其中PAFR的拮抗作用是有利的疾病或病症的方法中。

[0500] 同样,本发明提供式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种上下文中描述的另外治疗剂组合的用途,其用以制造用于治疗有需要病患中由非所需的PAFR活性介导或其中PAFR的拮抗作用是有利的疾病或病症的方法中的药剂。

[0501] 同样,本发明提供式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种上下文中描述的另外治疗剂组合的用途,其用于治疗有需要病患中由非所需的PAFR活性介导或其中PAFR的拮抗作用是有利的疾病或病症的方法中。

[0502] 根据一个实施方案,用于治疗的方法包括对病患施用一种或多种式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种上下文中描述的另外治疗剂组合,优选对该病患施用治疗有效量的一种或多种式(I.0)化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种上下文中描述的另外治疗剂组合。

[0503] 根据另一实施方案,用于治疗的方法包括对病患施用一种包含一种或多种根据本发明的化合物及一种或多种上下文中描述的另外治疗剂,任选连同一种或多种惰性载剂和/或稀释剂一起的药物组合物。

[0504] 根据一个实施方案,一种或多种另外治疗剂为选自抗糖尿剂、用于治疗超重和/或

肥胖的药剂、用于治疗高血压、心脏衰竭和/或动脉粥样硬化的药剂及用于治疗眼部疾病的药剂，特别是来自那些上文明确提及的药剂。

[0505] 根据一个实施方案，由非所需的PAFR活性介导或其中PAFR的拮抗作用是有利的疾病或病症为选自眼科适应症，诸如糖尿病性视网膜病变、增殖性及非增殖性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿(DME)、干性及湿性年龄相关性黄斑部退化(AMD)、地图状萎缩、息肉状脉络膜血管病变(PCV)及脉络膜血管新生(CNV)，选自过敏及炎症相关病症及疾病(诸如荨麻疹或NASH)，及选自与糖尿病性视网膜病变相关联的糖尿病性并发症，诸如糖尿病性黄斑水肿、糖尿病性黄斑缺血及增殖性糖尿病性视网膜病变。

[0506] 根据一个实施方案，病患为人类病患。

[0507] 本发明的其他特征及优点将自借助于实施例阐述本发明原则的下列更详细的例子而变得显而易见。

[0508] 实施例及实验数据

[0509] 下列实施例为仅出于阐述本发明的目的且无意以任何方式限制本发明的范围。

[0510] 缩写：

[0511] Ac 乙酰基

[0512] ACN 乙腈

[0513] BPR 反压调节剂

[0514] BSA 牛血清白蛋白

[0515] Cbz 苯甲氧基羰基

[0516] d 天

[0517] DABCO 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷

[0518] DAD 二极管数组检测器

[0519] DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0520] DCE 1,2-二氯乙烷

[0521] DCM 二氯甲烷

[0522] DMEM杜尔贝科改良的伊戈尔培养基

[0523] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0524] DMSO二甲基亚砜

[0525] EDTA乙二胺四乙酸酯

[0526] EtOAc 乙酸乙酯

[0527] EtOH 乙醇

[0528] h 小时

[0529] HATU O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐

[0530] HPLC 高效液相色谱术

[0531] HPLC-MS 联用的高效液相色谱术-质谱分析

[0532] IPA 异丙醇

[0533] LC 液相色谱术

[0534] LC-MS 联用的液相色谱术-质谱分析

[0535] M 摩尔(mol/L)

[0536] MeTHF 2-甲基四氢呋喃

[0537] MeOH 甲醇

[0538] min 分钟

[0539] MS 质谱分析

[0540] NADPH 烟碱酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸

[0541] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮

[0542] NMR 核磁共振

[0543] PET 聚对酞酸乙二酯

[0544] pet. 石油

[0545] PyBop (苯并三唑-1-氧基)三吡咯烷鏻六氟磷酸盐

[0546] R_f 滞留因子

[0547] rt/RT 室温

[0548] t_R 保留时间(于HPLC/LC中)

[0549] sc 超临界

[0550] SFC 超临界流体色谱术

[0551] TBTUO-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐

[0552] TFA 三氟乙酸

[0553] THF 四氢呋喃

[0554] UV 紫外线

[0555] 术语"周围温度"及"室温"可互换使用且指示约20℃,例如,15至25℃的温度。

[0556] 按照惯例,已针对制备的化合物获得^{1}H-NMR和/或质谱。

[0557] 除非另有规定,否则含有手性中心的化合物具有本文描绘的立体化学。已通过使用已知立体化学的手性起始材料、通过已知立体化学的立体选择性合成或由生物活性作出立体化学的分配。

[0558] 分析方法

[0559]

方法:	1			
装置:	具有DA-及MS-检测器的Agilent 1200			
柱:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm			
柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [H_2O,0.1%NH_3]	%溶剂 [ACN]	流量[mL/min]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60

[0560]

1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0561]

方法：	2			
装置：	具有DA-及MS-检测器的Agilent 1200			
柱：	Sunfire C18，3 x 30 mm，2.5 μm			
柱供货商：	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [H_2O,0.1%TFA]	%溶剂 [ACN]	流量[mL/min]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0562]

方法：	3				
装置：	具有DA-及MS-检测器的Agilent 1260 SFC				
柱：	Chiral Art® Cellulose SC，4.6 x 250 mm，5 μm				
柱供货商：	YMC				
梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [$scCO_2$]	%溶剂 [MeOH, 20 mM NH_3]	流量[mL/min]	温度 [°C]	反压[PSI]
0.00	65.0	35.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175.0

[0563]

方法：	4			
装置：	Waters Acquity，QDa检测器			
柱：	Sunfire C18，3 x 30 mm，2.5 μm			
柱供货商：	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [H_2O,0.1%TFA]	%溶剂 [ACN]	流量[mL/min]	温度 [°C]
0.00	95	5	1.5	60
1.30	0	100	1.5	60
1.50	0	100	1.5	60

[0564]

1.60	95	5	1.5	60

[0565]

方法：	5				
装置：	具有DAD及MS的Agilent 1260 SFC				
柱：	Chiralpak® IG_4.6 x 250 mm_5 µm				
柱供货商：	Daicel				
梯度/溶剂时间[min]	%溶剂[$scCO_2$]	%溶剂[MeOH, 20 mM NH_3]	流量[mL/min]	温度 [°C]	反压[PSI]
0.00	65.0	35.0	4.0	40.0	2175
10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175

[0566]

方法：	6				
装置：	具有DAD及MS的Agilent 1260 SFC				
柱：	Chiral Art® Cellulose SB_4.6 x 250 mm_5 µm				
柱供货商：	YMC				
梯度/溶剂时间[min]	%溶剂[$scCO_2$]	%溶剂[IPA, 20 mM NH_3]	流量[mL/min]	温度 [°C]	反压[PSI]
0.00	65.0	35.0	4.0	40.0	2175
10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175

[0567]

方法：	7				
装置：	具有DAD及MS的Agilent 1260 SFC				
柱：	Chiral Art® Amylose SA_4.6 x 250 mm_5 µm				
柱供货商：	YMC				
梯度/溶剂时间[min]	%溶剂[$scCO_2$]	%溶剂[MeOH, 20 mM NH_3]	流量[mL/min]	温度 [°C]	反压[PSI]
0.00	75.0	25.0	4.0	40.0	2175
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175

[0568]

方法：	8				
装置：	具有DAD及MS的Agilent 1260 SFC				
柱：	Chiralpak® IA_4.6 x 250 mm_5 µm				
柱供货商：	Daicel				
梯度/溶剂时间[min]	%溶剂[$scCO_2$]	%溶剂[MeOH, 20 mM NH_3]	流量[mL/min]	温度 [°C]	反压[PSI]
0.00	70.0	30.0	4.0	40.0	2175
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175

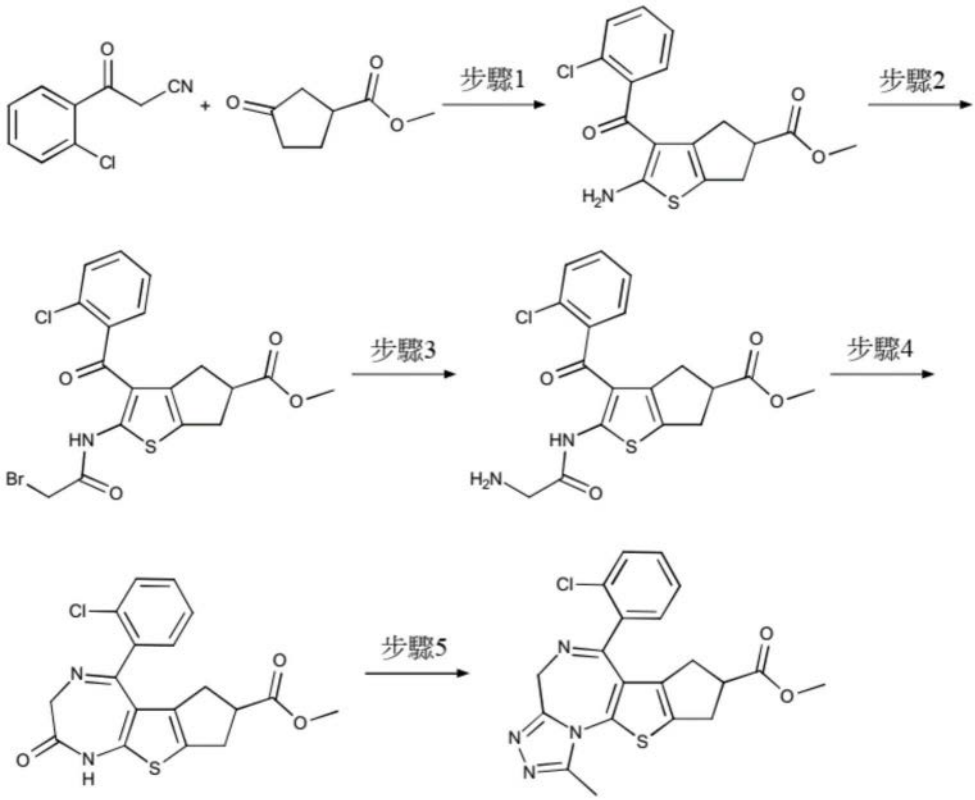
[0569]

方法：	9				
装置：	具有DAD及MS的Agilent 1260 SFC				
柱：	Chiral Art® Amylose SA_4.6 x 250 mm_5 µm				
柱供货商：	YMC				
梯度/溶剂时间[min]	%溶剂[$scCO_2$]	%溶剂[MeOH, 20 mM NH_3]	流量[mL/min]	温度 [°C]	反压[PSI]
0.00	70.0	30.0	4.0	40.0	2175
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175

[0570] 中间体的合成：

[0571] 中间体1

[0572] 9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11-(15)-五烯-13-羧酸甲酯

[0573] 

[0574] 步骤1:2-氨基-3-(2-氯苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0575] 在回流下将3-(2-氯苯基)-3-氧代丙腈(126g)、3-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯(100g)、硫(22.5g)、吗啉(61.8mL)及MeOH(800mL)的混合物搅拌4小时。冷却至室温后,将该反应混合物浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱术(石油醚/DCM 50:50)纯化,然后自MeOH重晶体以产生标题化合物。

[0576] 步骤2:3-(2-氯苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0577] 在0℃下将溴乙酰溴(41.9g)添加至2-氨基-3-(2-氯苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯(100g)、$NaHCO_3$(30.0g)、甲苯(1200mL)及水(100mL)的经搅拌混合物。将冷却浴移除,并在60℃下将该混合物搅拌4小时。冷却至室温后,添加水,及所得混合物用EtOAc(2×)萃取。将经组合的萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物于硅胶(石油醚/EtOAc 70:30)上色谱以产生标题化合物。

[0578] 步骤3:2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(2-氯苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0579] 在室温下将3-(2-氯苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯(10.0g)及氨(0.5mol/L于THF中;70.0mL)添加至装有搅拌棒的烧瓶。将该烧瓶密封,并将该混合物搅拌整夜。将该混合物浓缩以移除过量氨及大多数THF,并添加EtOAc。所得混合物用水清洗,干燥(Na_2SO_4)并浓缩以提供粗标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一反应步骤中。

[0580] 步骤4:13-(2-氯苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[$6.5.0.0^{2,6}$]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯

[0581] 将硅胶(3.05g)添加至2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(2-氯苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊

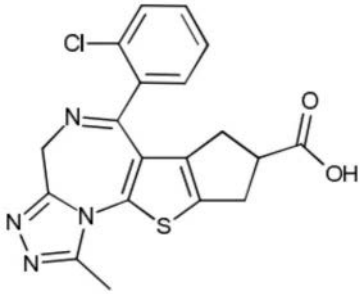
[b]噻吩-5-羧酸甲酯(8.00g)于甲苯(80.0mL)中的溶液。向所得混合物添加4Å分子筛(1.00g)。在110℃下将该反应混合物搅拌24小时。冷却至室温后,将该混合物过滤并浓缩,及残余物于硅胶(石油醚/EtOAc 70:30)上色谱以产生标题化合物。

[0582] 步骤5:9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯

[0583] 在室温下将ClPO(OEt)$_2$(3.01mL)及DBU(3.02mL)添加至13-(2-氯苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯(5.05g)于THF(50.0mL)中的溶液。将该混合物搅拌10分钟,然后添加乙酸酰肼(1.56g)。在室温下再搅拌30分钟后,在60℃下将该混合物搅拌4小时。冷却至室温后,添加EtOAc,及所得混合物用水,$NaHCO_3$水溶液,及盐水清洗。将有机相干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物于硅胶(DCM/MeOH 99:1->95:5)上色谱以产生标题化合物。

[0584] 中间体2

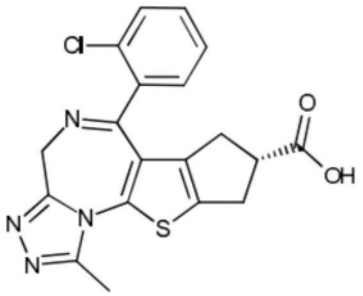
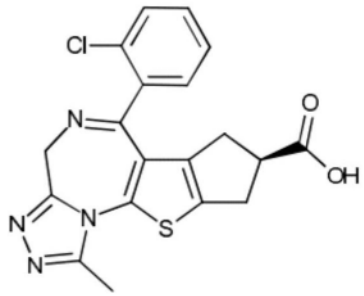
[0585] 9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸

[0586] 

[0587] 在室温下将NaOH(4mol/L于水中;35.0mL)添加至9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯(20.0g)于THF(150mL)中的溶液。在室温下将该混合物搅拌16小时。该混合物用水稀释,添加HCl(4mol/L于水中)以将该混合物的pH值调整至约4.5,及然后该混合物用DCM(5×)萃取。经组合的有机萃取物用盐水清洗,干燥(Na_2SO_4),并浓缩以产生用于下一反应步骤中的粗标题化合物。

[0588] 中间体3及参考中间体4

[0589] (13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸(中间体3)及(13R)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸(参考中间体4)

[0590] 


[0591] 将9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六

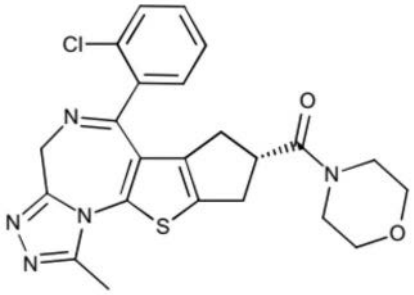
碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸(外消旋混合物,10.0g)溶解(50mg/mL于EtOH/DCM 2:1中)及然后通过SFC于手性相[柱:Lux C4(30mm x 250mm,5μm);柱温度:40℃;流动速率:50mL/min;BPR:100bar;注射体积:500μL(25mg);等度条件:50:50 CO_2:EtOH(0.2%v/v甲酸)]上拆分以产生分离的标题化合物。

[0592] 中间体3:LC(方法3):t_R=4.87分钟;质谱(ESI^+):m/z=399/401(Cl)$[M+H]^+$;

[0593] 参考中间体4:LC(方法3):t_R=4.26分钟;质谱(ESI^+):m/z=399/401(Cl)$[M+H]^+$。

[0594] 中间体5

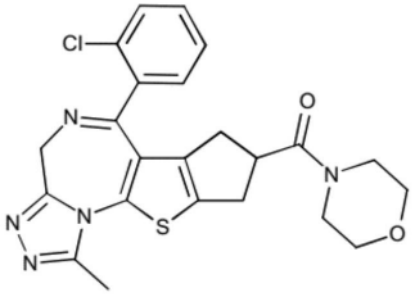
[0595] (13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0596] 

[0597] 在室温下将HATU(10.0mg)添加至(13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸(10.0mg)、N,N-二异丙基-乙胺(0.010mL)及DMF(1.00mL)的混合物。在搅拌5分钟后,添加吗啉(5.00mg),并将所得混合物搅拌1小时。该反应混合物用DMF稀释并通过反相色谱术(HPLC;ACN/水/氨水)纯化以产生标题化合物。

[0598] 中间体6

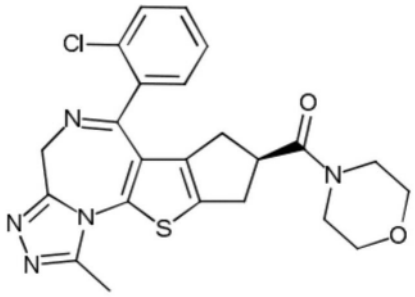
[0599] 9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0600] 

[0601] 标题化合物由9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸及吗啉遵循类似于针对中间体5描述的程序制备。

[0602] 参考中间体7

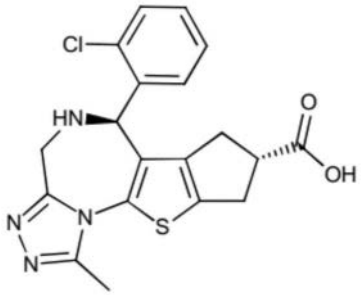
[0603] (13R)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0604] 

[0605] 标题化合物由(13R)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸及吗啉遵循类似于针对中间体5描述的程序制备。

[0606] 中间体8

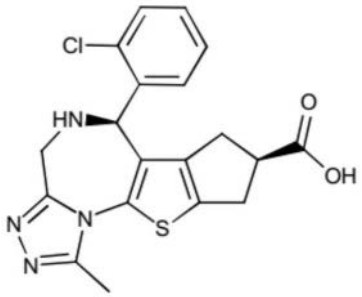
[0607] (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸

[0608] 

[0609] 在0℃下将四丁基硼氢化铵(16.6g)分批添加至N-Cbz-L-脯氨酸(48.1g)于DCM(80ml)中的经搅拌溶液。氢气逸出停止后,在室温下将该混合物再搅拌1小时。将所得溶液滴加至冷却至-10℃的(13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸(8.6g)于DCM(120mL)中的溶液,且该反应混合物在-10℃下搅拌1小时及在室温下再搅拌1小时。添加HCl水溶液(1M)以将该混合物的pH值调整至1,及该混合物用HCl水溶液(1M,3×)萃取。用NaOH水溶液(4M)小心调整经组合的水层的pH直至达成pH 4.5且出现白色沉淀。该混合物用DCM(3×)萃取。将经组合的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩。粗产物通过反相色谱术(HPLC;ACN/水/TFA)纯化以获得标题化合物。LC(方法2):t_R=0.67分钟;质谱(ESI+):m/z=401$[M+H]^+$。

[0610] 参考中间体9

[0611] (9R,13R)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸

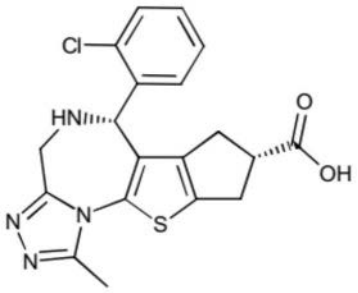
[0612] 

[0613] 标题化合物由(13R)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环

[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸遵循类似于针对中间体8描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.70分钟;质谱(ESI+):m/z=401[M+H]$^+$。

[0614] 中间体10

[0615] (9S,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸

[0616] 

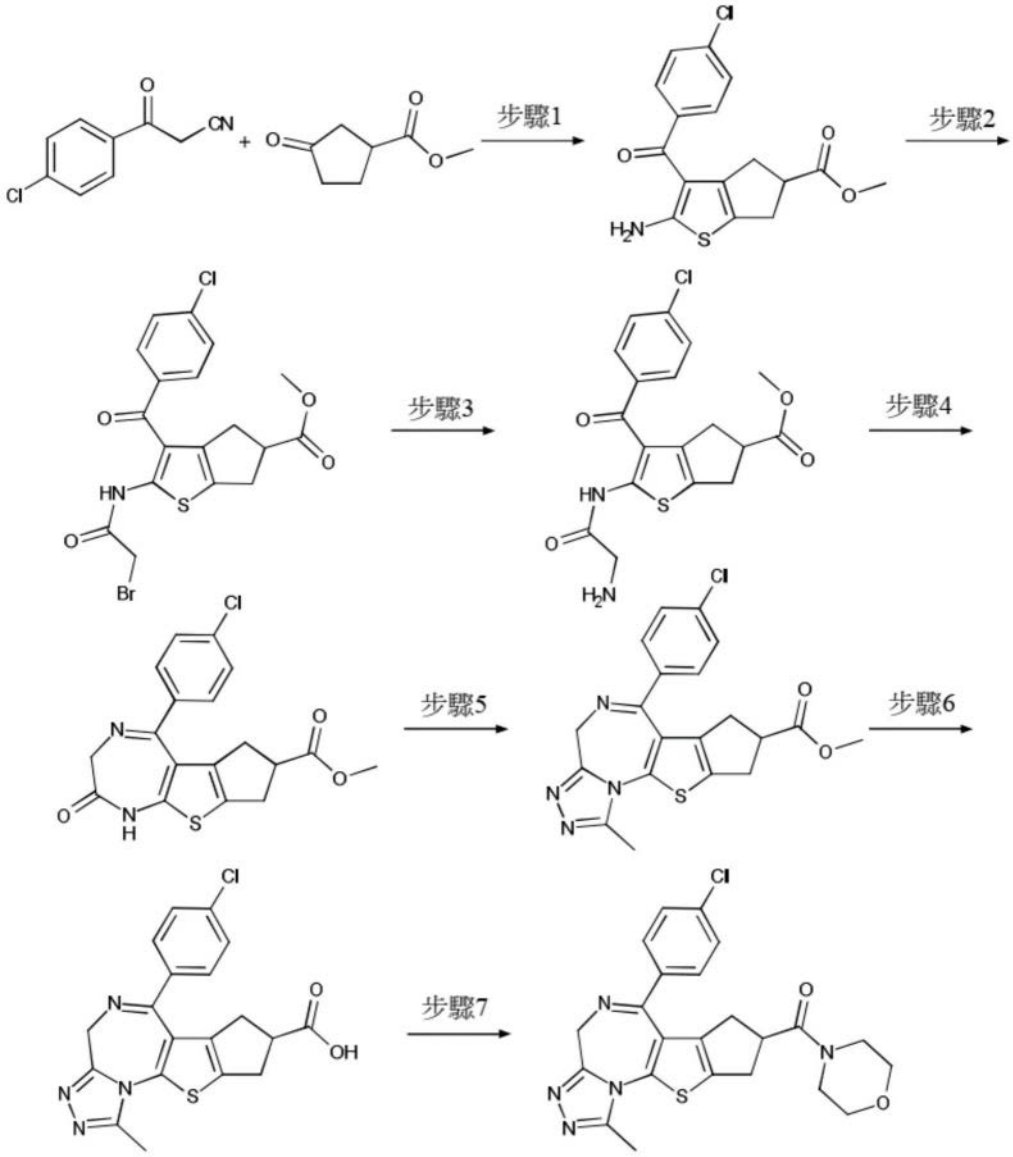
[0617] 将(13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸(1.00g)溶解于DCM(35mL)中,接着添加HCl水溶液(4M,1.25mL)及硼氢化钠(379mg)。在室温下将该反应混合物搅拌1.25小时。添加HCl水溶液(4M)并搅拌该混合物直至气体逸出停止,然后添加MeOH及THF。过滤所得沉淀并浓缩滤液。将残余物溶解于MeTHF中并在室温下搅拌1小时。过滤所得沉淀并用另外MeTHF清洗。由中间体8及标题化合物的非镜像异构体混合物组成的粗产物通过反相色谱术(HPLC;ACN/水/TFA)纯化以获得经分离的标题化合物。

[0618] LC(方法2):t_R=0.71分钟;质谱(ESI+):m/z=401[M+H]$^+$。

[0619] 中间体11

[0620] 9-(4-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0621]



[0622] 步骤1:2-氨基-3-(4-氯苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0623] 标题化合物由3-(4-氯苯基)-3-氧代丙腈及3-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤1中描述的程序制备。

[0624] LC(方法2):t_R=1.04分钟;质谱(ESI^+):m/z=336$[M+H]^+$。

[0625] 步骤2:3-(4-氯苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0626] 标题化合物由2-氨基-3-(4-氯苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯及溴乙酰溴遵循类似于中间体1的步骤2中描述的程序制备。

[0627] LC(方法2):t_R=1.14分钟;质谱(ESI^+):m/z=456/458(Br)$[M+H]^+$。

[0628] 步骤3:2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(4-氯苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0629] 标题化合物由3-(4-氯苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤3中描述的程序制备。

[0630] LC(方法2):t_R=0.82分钟;质谱(ESI^+):m/z=393$[M+H]^+$。

[0631] 步骤4:13-(4-氯苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯

[0632] 标题化合物由2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(4-氯苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤4中描述的程序制备。

[0633] LC(方法2):t_R=0.75分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=375[M+H]$^+$。

[0634] 步骤5:9-(4-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯

[0635] 标题化合物由13-(4-氯苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]-十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤5中描述的程序制备。

[0636] LC(方法2):t_R=0.88分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=413[M+H]$^+$。

[0637] 步骤6:9-(4-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸

[0638] 标题化合物由9-(4-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯遵循类似于针对中间体2描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.75分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=399[M+H]$^+$。

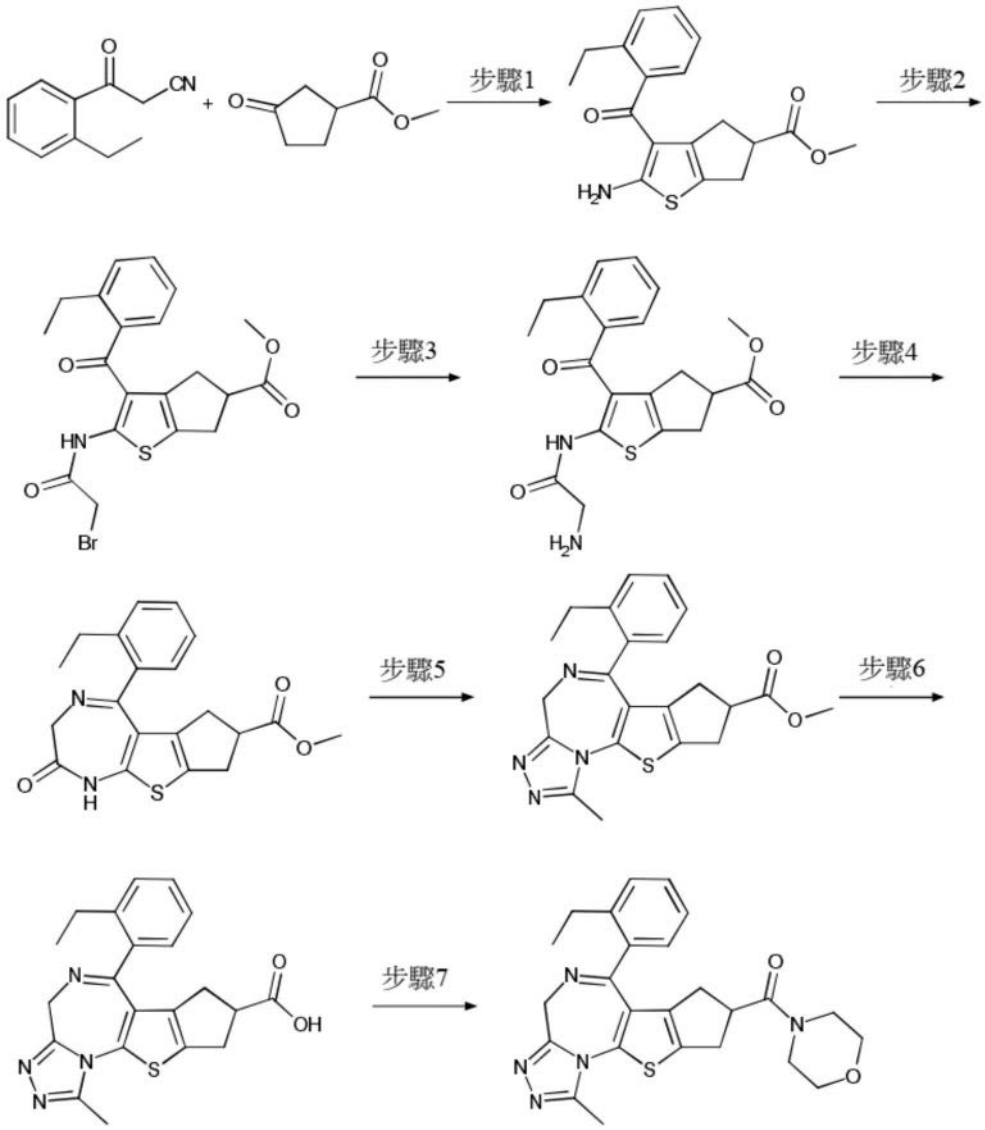
[0639] 步骤7:9-(4-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0640] 标题化合物由9-(4-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸及吗啉遵循类似于针对中间体5描述的程序制备。

[0641] LC(方法2):t_R=0.78分钟(非镜像异构体);质谱(ESI$^+$):m/z=468[M+H]$^+$。

[0642] 中间体12

[0643] 9-(2-乙基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0644] 

[0645] 步骤1:2-氨基-3-(2-乙基苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0646] 标题化合物由3-(2-乙基苯基)-3-氧代丙腈及3-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤1中描述的程序制备。

[0647] LC(方法2):t_R=1.05分钟;质谱(ESI^+):m/z=330$[M+H]^+$。

[0648] 步骤2:3-(2-乙基苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0649] 标题化合物由2-氨基-3-(2-乙基苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯及溴乙酰溴遵循类似于中间体1的步骤2中描述的程序制备。

[0650] LC(方法2):t_R=1.17分钟;质谱(ESI^+):m/z=450/452(Br)$[M+H]^+$。

[0651] 步骤3:2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(2-乙基苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0652] 标题化合物由3-(2-乙基苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤3中描述的程序制备。

[0653] LC(方法2):t_R=0.82分钟;质谱(ESI^+):m/z=387$[M+H]^+$。

[0654] 步骤4:13-(2-乙基苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]十三

碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯

[0655] 标题化合物由2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(2-乙基苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤4中描述的程序制备。

[0656] LC(方法2):t_R=0.75分钟;质谱(ESI^+):m/z=369$[M+H]^+$。

[0657] 步骤5:9-(2-乙基苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯

[0658] 标题化合物由13-(2-乙基苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]-十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤5中描述的程序制备。

[0659] LC(方法2):t_R=0.84分钟;质谱(ESI^+):m/z=407$[M+H]^+$。

[0660] 步骤6:9-(2-乙基苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸

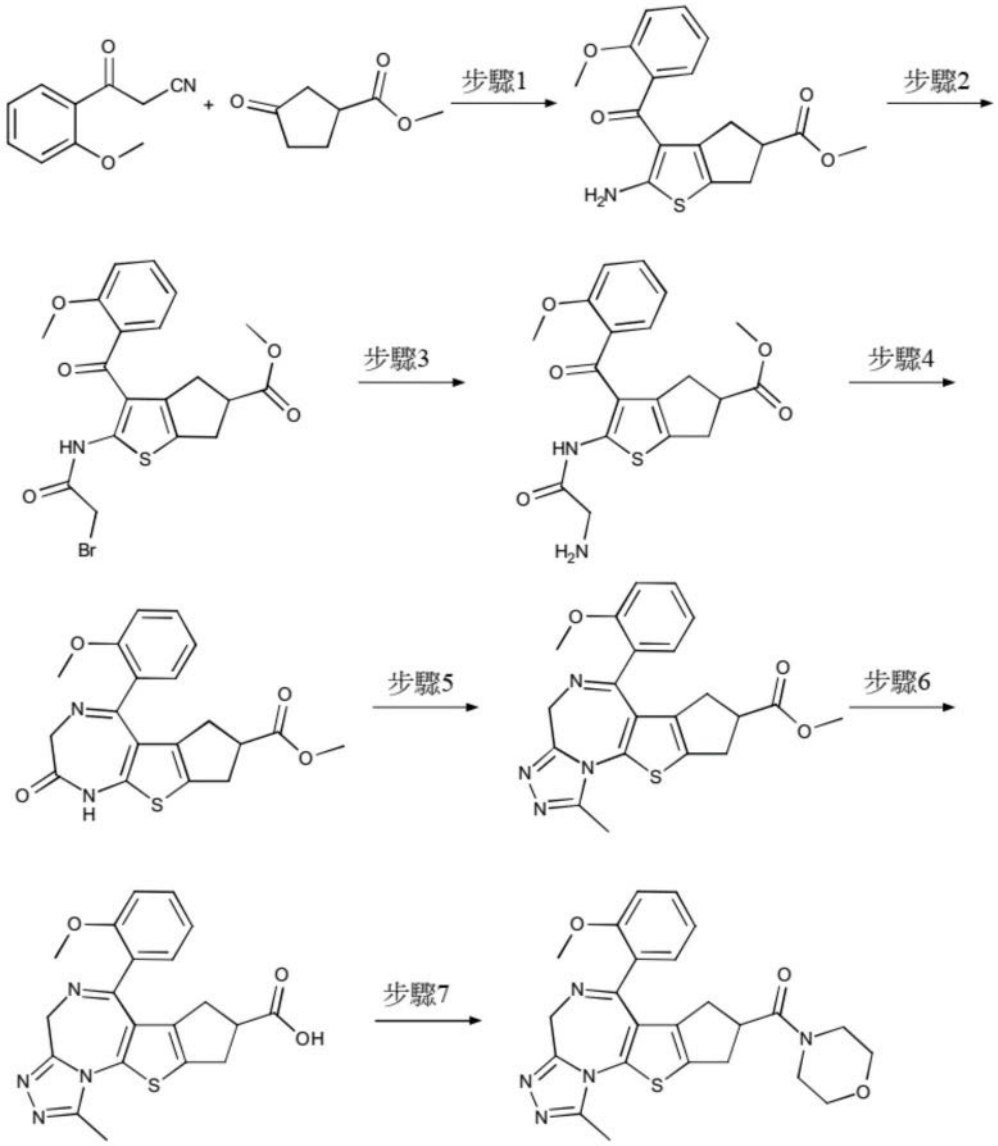
[0661] 标题化合物由9-(2-乙基苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯遵循类似于针对中间体2描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.74分钟;质谱(ESI^+):m/z=393$[M+H]^+$。

[0662] 步骤7:9-(2-乙基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0663] 标题化合物由9-(2-乙基苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸及吗啉遵循类似于针对中间体5描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.75分钟;质谱(ESI^+):m/z=462$[M+H]^+$。

[0664] 中间体13

[0665] 9-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0666] 

[0667] 步骤1:2-氨基-3-(2-甲氧基苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0668] 标题化合物由3-(2-甲氧基苯基)-3-氧代丙腈及3-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤1中描述的程序制备。

[0669] LC(方法2):t_R=0.95分钟;质谱(ESI^+):m/z=332$[M+H]^+$。

[0670] 步骤2:3-(2-甲氧基苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0671] 标题化合物由2-氨基-3-(2-甲氧基苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯及溴乙酰溴遵循类似于中间体1的步骤2中描述的程序制备。

[0672] LC(方法2):t_R=1.08分钟;质谱(ESI^+):m/z=452/454(Br)$[M+H]^+$。

[0673] 步骤3:2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(2-甲氧基苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0674] 标题化合物由3-(2-甲氧基苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤3中描述的程序制备。

[0675] LC(方法2):t_R=0.92分钟;质谱(ESI^+):m/z=389$[M+H]^+$。

[0676] 步骤4:13-(2-甲氧基苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯

[0677] 标题化合物由2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(2-甲氧基苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤4中描述的程序制备。

[0678] LC(方法2):t_R=0.70分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=371[M+H]$^+$。

[0679] 步骤5:9-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯

[0680] 标题化合物由13-(2-甲氧基苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]-十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤5中描述的程序制备。

[0681] LC(方法2):t_R=0.73分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=409[M+H]$^+$。

[0682] 步骤6:9-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸

[0683] 标题化合物由9-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯遵循类似于针对中间体2描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.64分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=395[M+H]$^+$。

[0684] 步骤7:9-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

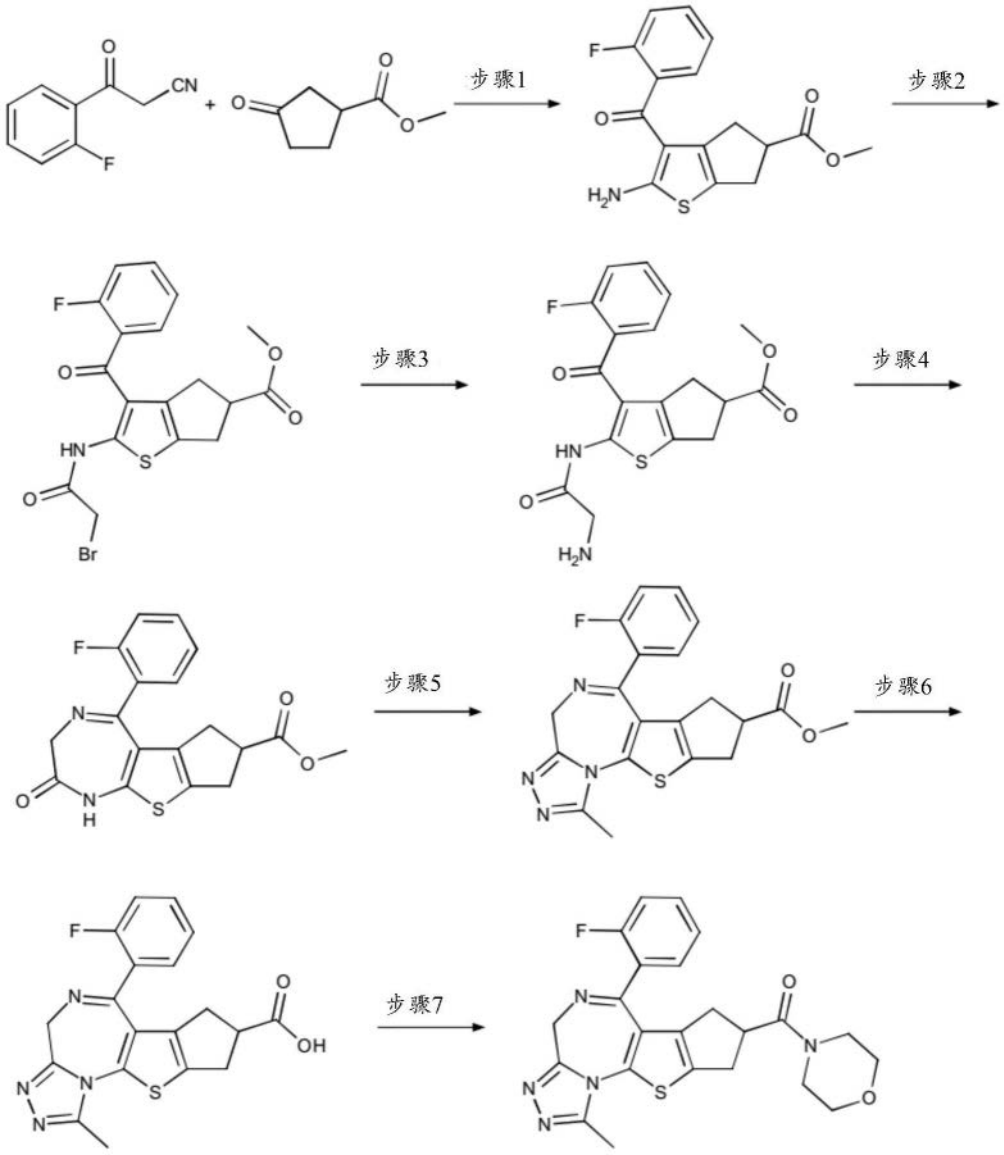
[0685] 标题化合物由9-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸及吗啉遵循类似于针对中间体5描述的程序制备。

[0686] LC(方法2):t_R=0.66分钟(非镜像异构体);质谱(ESI$^+$):m/z=464[M+H]$^+$。

[0687] 中间体14

[0688] 9-(2-氟苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0689]



[0690] 步骤1:2-氨基-3-(2-氟苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0691] 标题化合物由3-(2-氟苯基)-3-氧代丙腈及3-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤1中描述的程序制备。

[0692] LC(方法2):t_R=0.98分钟;质谱(ESI^+):m/z=320$[M+H]^+$。

[0693] 步骤2:3-(2-氟苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0694] 标题化合物由2-氨基-3-(2-氟苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯及溴乙酰溴遵循类似于中间体1的步骤2中描述的程序制备。

[0695] LC(方法2):t_R=1.11分钟;质谱(ESI^+):m/z=440/442(Br)$[M+H]^+$。

[0696] 步骤3:2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(2-氟苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0697] 标题化合物由3-(2-氟苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤3中描述的程序制备。

[0698] LC(方法2):t_R=0.76分钟;质谱(ESI^+):m/z=377$[M+H]^+$。

[0699] 步骤4:13-(2-氟苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯

[0700] 标题化合物由2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(2-氟苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤4中描述的程序制备。

[0701] LC(方法2):t_R=0.70分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=359[M+H]$^+$。

[0702] 步骤5:9-(2-氟苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯

[0703] 标题化合物由13-(2-氟苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]-十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤5中描述的程序制备。

[0704] LC(方法2):t_R=0.82分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=397[M+H]$^+$。

[0705] 步骤6:9-(2-氟苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸

[0706] 标题化合物由9-(2-氟苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯遵循类似于针对中间体2描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.71分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=383[M+H]$^+$。

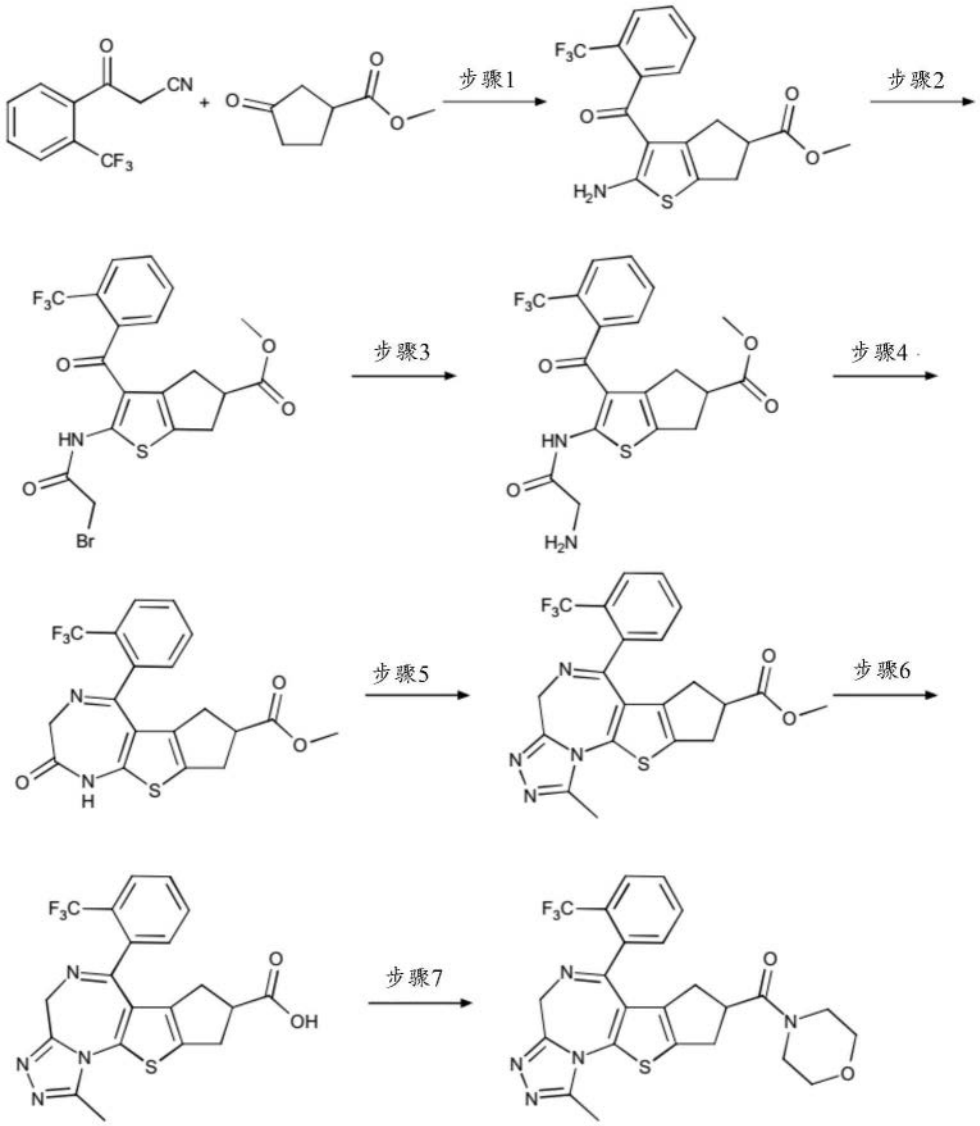
[0707] 步骤7:9-(2-氟苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0708] 标题化合物由9-(2-氟苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸及吗啉遵循类似于针对中间体5描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.73分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=452[M+H]$^+$。

[0709] 中间体15

[0710] 3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-[2-(三氟甲基)苯基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0711]



[0712] 步骤1:2-氨基-3-[2-(三氟甲基)苯甲酰基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0713] 标题化合物由2-(三氟甲基)苯甲酰基氰化物及3-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤1中描述的程序制备。质谱(ESI$^+$):m/z=370[M+H]$^+$。

[0714] 步骤2:2-(2-溴乙酰胺基)-3-[2-(三氟甲基)苯甲酰基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0715] 标题化合物由2-氨基-3-[2-(三氟甲基)苯甲酰基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯及溴乙酰溴遵循类似于中间体1的步骤2中描述的程序制备。LC(方法2):t_R=1.14分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=490/492(Br)[M+H]$^+$。

[0716] 步骤3:2-(2-氨基乙酰胺基)-3-[2-(三氟甲基)苯甲酰基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0717] 标题化合物由2-(2-溴乙酰胺基)-3-[2-(三氟甲基)苯甲酰基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤3中描述的程序制备。

[0718] LC(方法2):t_R=0.80分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=427[M+H]$^+$。

[0719] 步骤4:10-氧代-13-[2-(三氟甲基)苯基]-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.0^{2,6}]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯

[0720] 标题化合物由2-(2-氨基乙酰胺基)-3-[2-(三氟甲基)苯甲酰基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤4中描述的程序制备。

[0721] LC(方法2):t_R=0.78分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=409[M+H]$^+$。

[0722] 步骤5:3-甲基-9-[2-(三氟甲基)苯基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯

[0723] 标题化合物由10-氧代-13-[2-(三氟甲基)苯基]-7-硫杂-9,12-二氮杂三环-[6.5.0.0^{2,6}]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤5中描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.91分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=447[M+H]$^+$。

[0724] 步骤6:3-甲基-9-[2-(三氟甲基)苯基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸

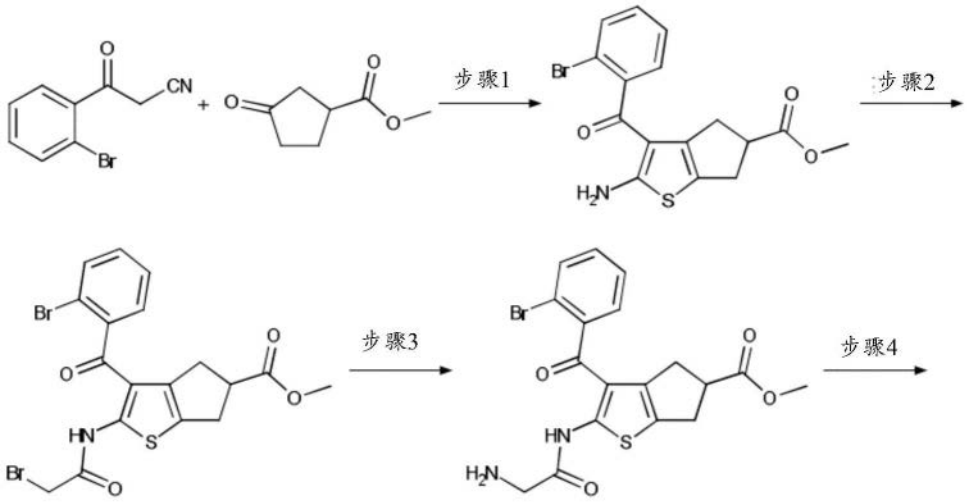
[0725] 标题化合物由3-甲基-9-[2-(三氟甲基)苯基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯遵循类似于针对中间体2描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.80分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=433[M+H]$^+$。

[0726] 步骤7:3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-[2-(三氟甲基)苯基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

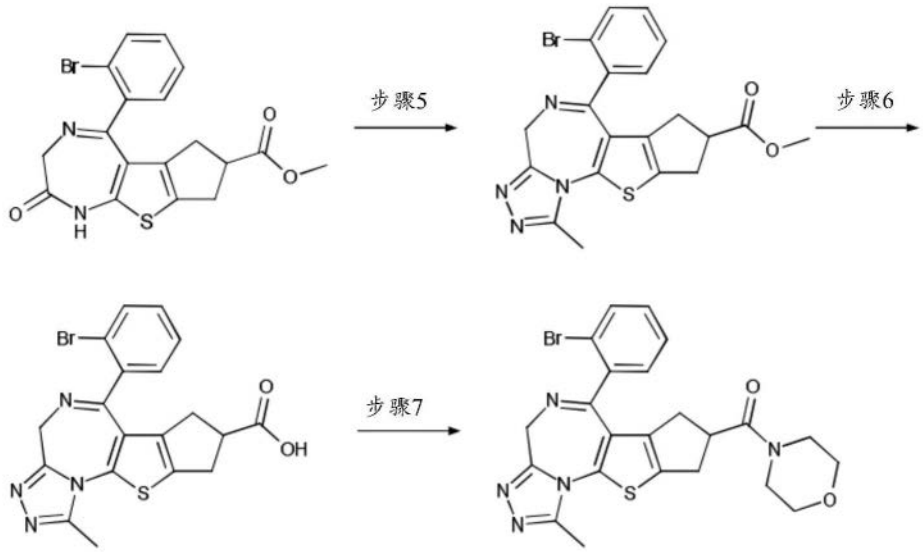
[0727] 标题化合物由3-甲基-9-[2-(三氟甲基)苯基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸及吗啉遵循类似于针对中间体5描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.82分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=502[M+H]$^+$。

[0728] 中间体16

[0729] 9-(2-溴苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯



[0730]



[0731] 步骤1:2-氨基-3-(2-溴苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0732] 标题化合物由3-(2-溴苯基)-3-氧代丙腈及3-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤1中描述的程序制备。

[0733] LC(方法2):t_R=0.99分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=380/382(Br)$[M+H]^+$。

[0734] 步骤2:3-(2-溴苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0735] 标题化合物由2-氨基-3-(2-溴苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯及溴乙酰溴遵循类似于中间体1的步骤2中描述的程序制备。

[0736] LC(方法2):t_R=1.14分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=500/502/504(2Br)$[M+H]^+$。

[0737] 步骤3:2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(2-溴苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0738] 标题化合物由3-(2-溴苯甲酰基)-2-(2-溴乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤3中描述的程序制备。

[0739] LC(方法2):t_R=0.79分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=437/439(Br)$[M+H]^+$。

[0740] 步骤4:13-(2-溴苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯

[0741] 标题化合物由2-(2-氨基乙酰胺基)-3-(2-溴苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤4中描述的程序制备。

[0742] LC(方法2):t_R=0.74分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=419/421(Br)[M+H]$^+$。

[0743] 步骤5:9-(2-溴苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯

[0744] 标题化合物由13-(2-溴苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.0^{2,6}]-十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤5中描述的程序制备。

[0745] LC(方法2):t_R=0.88分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=457/459(Br)[M+H]$^+$。

[0746] 步骤6:9-(2-溴苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸

[0747] 标题化合物由9-(2-溴苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯遵循类似于针对中间体2描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.78分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=443/445(Br)[M+H]$^+$。

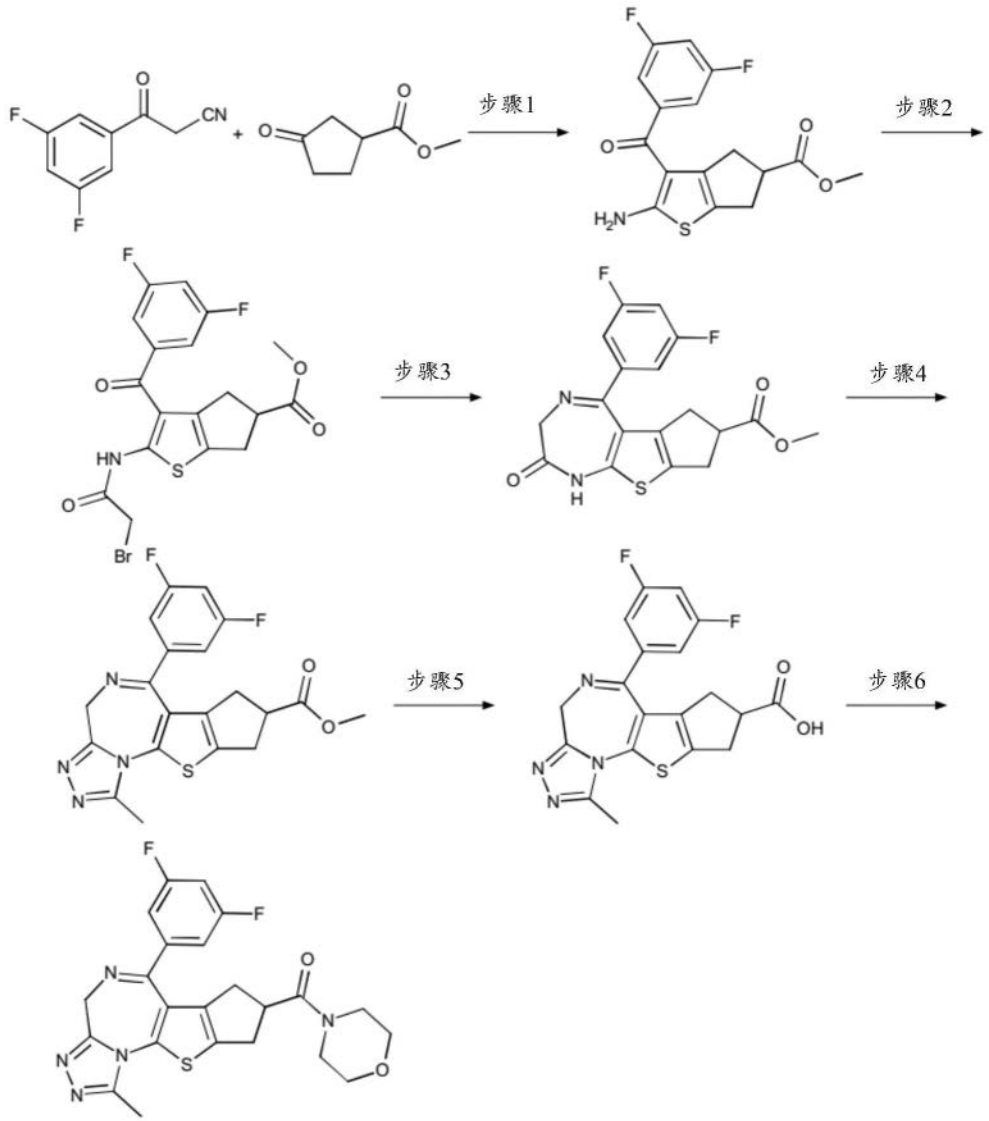
[0748] 步骤7:9-(2-溴苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0749] 标题化合物由9-(2-溴苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸及吗啉遵循类似于针对中间体5描述的程序制备。

[0750] LC(方法2):t_R=0.79分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=512/514(Br)[M+H]$^+$。

[0751] 中间体17

[0752] 9-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0753] 

[0754] 步骤1:2-氨基-3-(3,5-二氟苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0755] 标题化合物由3-(3,5-二氟苯基)-3-氧代丙腈及3-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤1中描述的程序制备。

[0756] LC(方法2):t_R=1.04分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=338[M+H]$^+$。

[0757] 步骤2:2-(2-溴乙酰胺基)-3-(3,5-二氟苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯

[0758] 标题化合物由2-氨基-3-(3,5-二氟苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯及溴乙酰溴遵循类似于中间体1的步骤2中描述的程序制备。

[0759] LC(方法2):t_R=1.14分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=460[M+H]$^+$。

[0760] 步骤3:13-(3,5-二氟苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.$0^{2,6}$]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯

[0761] 标题化合物直接由2-(2-溴乙酰胺基)-3-(3,5-二氟苯甲酰基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-5-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤3中描述的程序制备。

[0762] LC(方法2):t_R=0.77分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=377[M+H]$^+$。

[0763] 步骤4:9-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,}$

$^{6}.0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯

[0764] 标题化合物由13-(3,5-二氟苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环-[6.5.0.$0^{2,6}$]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤5中描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.91分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=415[M+H]$^+$。

[0765] 步骤5:9-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸

[0766] 标题化合物由9-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯遵循类似于针对中间体2描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.79分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=401[M+H]$^+$。

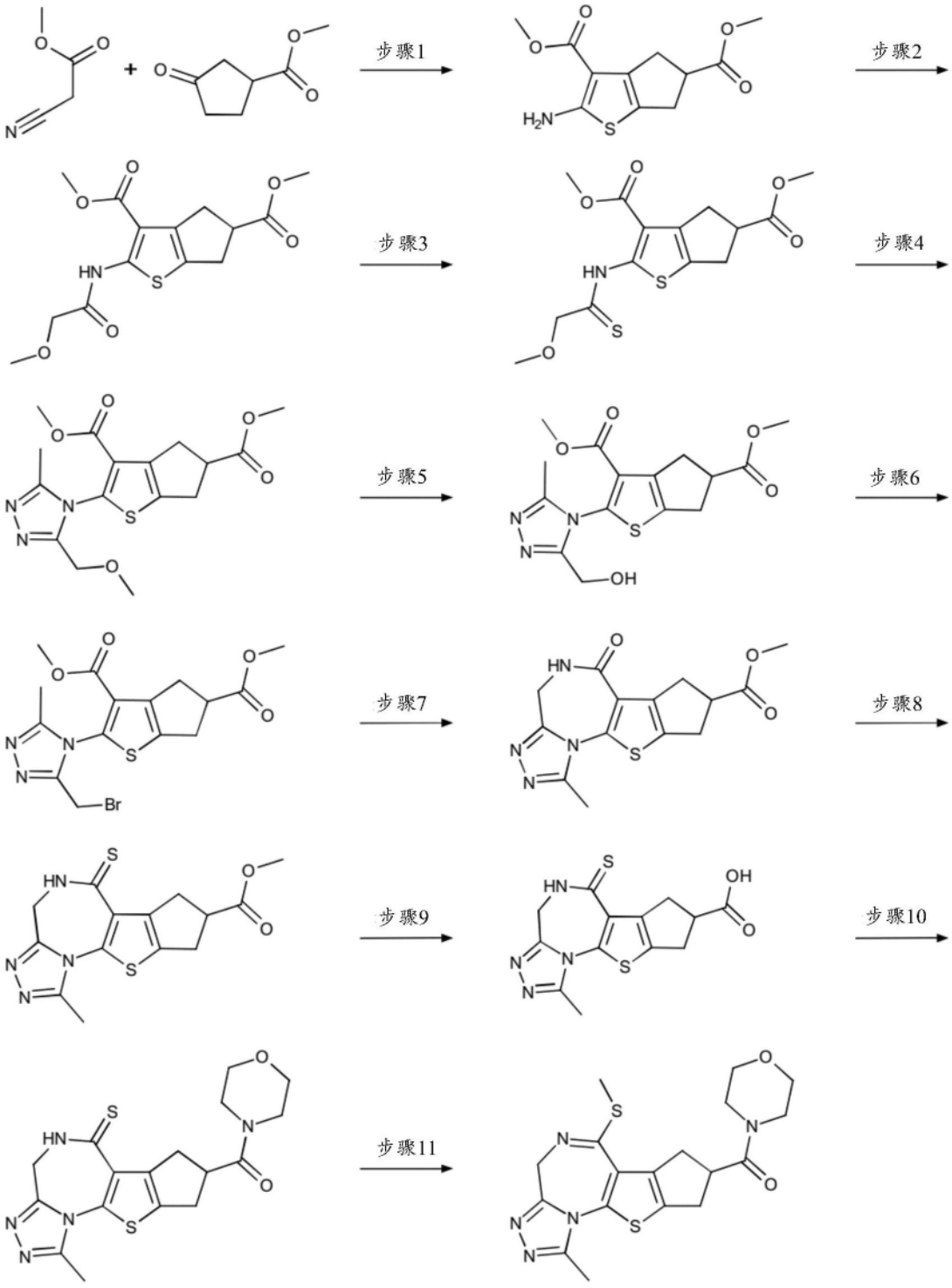
[0767] 步骤6:9-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0768] 标题化合物由9-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸及吗啉遵循类似于针对中间体5描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.81分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=470[M+H]$^+$。

[0769] 中间体18

[0770] 3-甲基-9-(甲基氢硫基)-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0771]



[0772] 步骤1:2-氨基-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯

[0773] 标题化合物由氰基乙酸甲酯及3-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯遵循类似于中间体1的步骤1中描述的程序制备。

[0774] LC(方法2):t_R=1.93分钟;质谱(ESI^+):m/z=256$[M+H]^+$。

[0775] 步骤2:2-(2-甲氧基乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯

[0776] 将2-氨基-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯(26.8g)及吡啶(12.7mL)溶解于DCM(200mL)中。添加甲氧基乙酰氯(9.56mL)并在室温下将该反应混合物搅拌1小时。该反应通过添加水淬灭,然后将有机相分离,干燥(Na_2SO_4)并浓缩至干燥以提供标

题化合物。

[0777] LC(方法2):t_R=1.01分钟;质谱(ESI+):m/z=328$[M+H]^+$。

[0778] 步骤3:2-(2-甲氧基乙硫酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯

[0779] 将2-(2-甲氧基乙酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯(36.0g)溶解于1,4-二噁烷(150mL)中并添加劳森试剂(48.9g)。在80℃下将该反应搅拌6小时。将该反应混合物过滤并将滤液浓缩至干燥。用甲醇研磨残余物以产生标题化合物。LC(方法2):t_R=1.16分钟;质谱(ESI+):m/z=344$[M+H]^+$。

[0780] 步骤4:2-[3-(甲氧基甲基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯

[0781] 将2-(2-甲氧基乙硫酰胺基)-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯(3.00g)溶解于THF(45mL)中并添加水合肼(0.849mL)。在室温下将该反应混合物搅拌0.75小时。添加N,N-二甲基乙酰胺二甲缩醛(5.1mL)并在室温下将该反应再搅拌1.5小时。添加乙酸(15.3mL)并在100℃下将该反应混合物搅拌3.5天。该反应混合物用水及EtOAc稀释,用$NaHCO_3$碱化并用EtOAc(3×)萃取。将经组合的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩至干燥。残余物于硅胶(石油醚/EtOAc/甲醇80:16:4→20:64:16)上色谱以产生标题化合物。

[0782] LC(方法1):t_R=0.82分钟;质谱(ESI+):m/z=366$[M+H]^+$。

[0783] 步骤5:2-[3-(羟基甲基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯

[0784] 将2-[3-(甲氧基甲基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯(2.79g)溶解于DCM(40mL)中,接着添加三溴化硼(1M于DCM中,15.3mL)。在室温下将该反应混合物搅拌1.75小时。该反应混合物用DCM及$NaHCO_3$饱和水溶液稀释并搅拌15分钟,接着用DCM(2×)萃取。将经组合的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供标题化合物。

[0785] LC(方法2):t_R=0.75分钟;质谱(ESI+):m/z=352$[M+H]^+$。

[0786] 步骤6:2-[3-(溴甲基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯

[0787] 将2-[3-(羟基甲基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯(2.47g)溶解于DCM(30mL)中,接着添加Et_3N(2.2mL)及甲磺酰溴(1.3mL)。在室温下将该反应混合物搅拌3小时。该反应混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液稀释并用DCM(2×)萃取。将经组合的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供标题化合物,其直接用于下一步骤中。

[0788] LC(方法2):t_R=0.88分钟;质谱(ESI+):m/z=414/416(Br)$[M+H]^+$。

[0789] 步骤7:3-甲基-9-氧代-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[$8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸甲酯

[0790] 将2-[3-(溴甲基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-4H,5H,6H-环戊[b]噻吩-3,5-二羧酸3,5-二甲酯(3.20g)溶解于氨于甲醇中的溶液(7M,30mL)中。在室温下将该反应混合物搅拌3.75小时,然后将其浓缩至干燥。将所得粗中间体溶解于甲醇(40mL)中并添加Et_3N(1.0mL)。在80℃下将该反应混合物搅拌7小时,然后将其浓缩至干燥。残余物于硅胶(石油

醚/EtOAc/甲醇95:4:1→0:80:20)上色谱以产生标题化合物。LC(方法2):t_R=0.71分钟;质谱(ESI+):m/z=319$[M+H]^+$。

[0791] 步骤8:3-甲基-9-碳硫双键-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸甲酯

[0792] 将3-甲基-9-氧代-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸甲酯(1.00g)及劳森试剂(3.00g)溶解于1,4-二噁烷(20mL)中。在65℃下将该反应混合物搅拌16小时。添加另外批次的劳森试剂(1,00g)并在65℃下持续搅拌10小时。该反应混合物用$NaHCO_3$水溶液稀释并用DCM(2×)萃取。经组合的有机萃取物用盐水清洗,干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供标题化合物,其直接用于下一反应中。LC(方法2):t_R=0.79分钟;质谱(ESI+):m/z=335$[M+H]^+$。

[0793] 步骤9:3-甲基-9-碳硫双键-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸

[0794] 将3-甲基-9-碳硫双键-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸甲酯(1.70g)悬浮于甲醇(20mL)中并添加NaOH水溶液(4M,5.00mL)。在室温下将该反应混合物搅拌1小时,然后将其浓缩至接近干燥。用TFA将该反应混合物酸化并通过过滤收集所得沉淀以产生标题化合物。

[0795] LC(方法2):t_R=0.68分钟;质谱(ESI+):m/z=321$[M+H]^+$。

[0796] 步骤10:3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-9-硫酮

[0797] 将3-甲基-9-碳硫双键-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸(1.65g)及1,1'-羰基二咪唑(0.92g)溶解于DMF(30mL)中。在50℃下将该溶液搅拌1小时。添加吗啉(0.68mL)并在室温下将该溶液搅拌1小时。该反应混合物用水/盐水(1:1)稀释并用EtOAc(3×)萃取。经组合的有机萃取物用盐水清洗,干燥($MgSO_4$)并浓缩至干燥。残余物通过反相色谱术(HPLC;ACN/水/TFA)纯化以获得标题化合物。LC(方法2):t_R=0.71分钟;质谱(ESI+):m/z=390$[M+H]^+$。

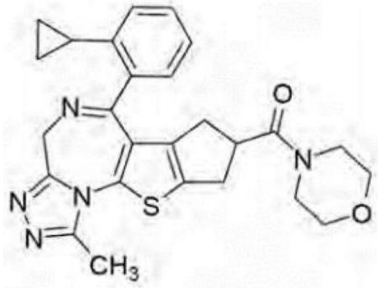
[0798] 步骤11:3-甲基-9-(甲基氢硫基)-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0799] 将3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-9-硫酮(0.60g)及叔丁醇钾(0.175g)溶解于丙酮(10mL)中,接着添加碘甲烷(0.77mL)。在室温下将该溶液搅拌1小时。该反应混合物用水稀释并用DCM(2×)萃取。经组合的有机萃取物用盐水清洗,干燥($MgSO_4$)并浓缩至干燥以提供标题化合物。

[0800] LC(方法2):t_R=0.70分钟;质谱(ESI+):m/z=404$[M+H]^+$。

[0801] 中间体19

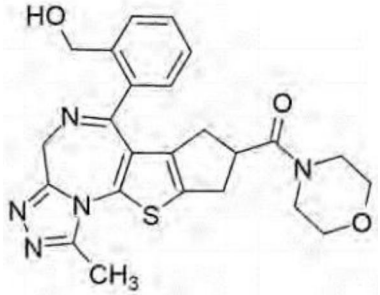
[0802] 9-(2-环丙基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0803] 

[0804] 在氩气氛下将3-甲基-9-(甲基氢硫基)-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯(100mg)及3-甲基水杨酸铜(I)(160mg)悬浮于NMP(2.00mL)中。添加(2-环丙基苯基)硼酸(100mg)及四(三苯基膦)钯(0)(30mg)并在50℃下将该反应混合物搅拌1小时。若转化不完全,则添加另外量的(2-环丙基苯基)硼酸(50mg)及四(三苯基膦)钯(0)(30mg),并在50℃下持续搅拌2小时。一经完成,则该反应混合物用$NaHCO_3$水溶液(1M)稀释并用EtOAc(3×)萃取。将经组合的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩。粗产物通过反相色谱术(HPLC;ACN/水/NH_3)纯化以获得标题化合物。LC(方法2):t_R=0.75分钟;质谱(ESI+):m/z=474$[M+H]^+$。

[0805] 中间体20

[0806] {2-[3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-9-基]苯基}甲醇

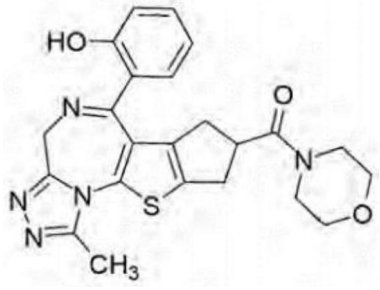
[0807] 

[0808] 标题化合物由3-甲基-9-(甲基氢硫基)-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯及2-(羟基甲基)苯基硼酸遵循类似于针对中间体19描述的程序制备。

[0809] LC(方法2):t_R=0.66分钟;质谱(ESI+):m/z=464$[M+H]^+$。

[0810] 中间体21

[0811] 2-[3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-9-基]苯酚

[0812] 

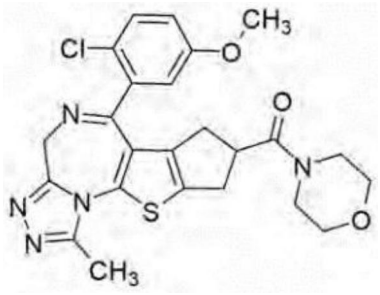
[0813] 标题化合物由3-甲基-9-(甲基氢硫基)-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯及(2-羟基苯基)硼酸遵循

类似于针对中间体19描述的程序制备。

[0814] LC(方法2):t_R=0.73分钟;质谱(ESI+):m/z=450$[M+H]^+$。

[0815] 中间体22

[0816] 9-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

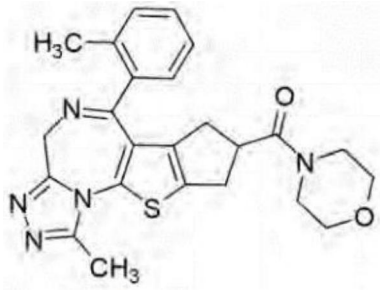
[0817] 

[0818] 标题化合物由3-甲基-9-(甲基氢硫基)-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯及(2-氯-5-甲氧基苯基)硼酸遵循类似于针对中间体19描述的程序制备。

[0819] LC(方法2):t_R=0.84分钟;质谱(ESI+):m/z=498$[M+H]^+$。

[0820] 中间体23

[0821] 9-(2-甲基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

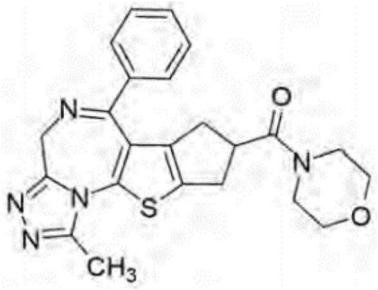
[0822] 

[0823] 装有搅拌棒、9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯(50mg)、甲基硼酸(13mg)、K_3PO_4(71mg)、$Pd(OAc)_2$(1.2mg)及二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)膦(4.4mg)的小瓶用Ar吹扫5分钟。添加水(25μL)及甲苯(0.25mL),将该小瓶密封,及于微波炉中在140℃下将该混合物搅拌30分钟。在室温下添加另一部分的甲基硼酸(13mg)、$Pd(OAc)_2$(1.2mg)及二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)膦(4.4mg)并于微波炉中在140℃下将该混合物搅拌30分钟。冷却至室温后,添加MeOH,将所得混合物过滤,且滤液于反相(HPLC;ACN/水/TFA)上色谱以提供标题化合物。

[0824] LC(方法2):t_R=0.72分钟;质谱(ESI+):m/z=448$[M+H]^+$。

[0825] 中间体24

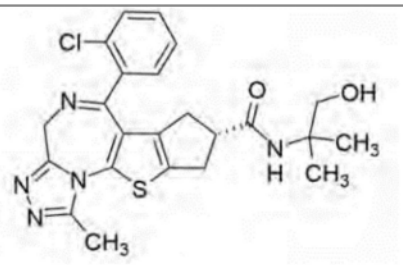
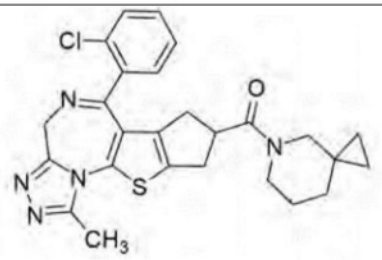
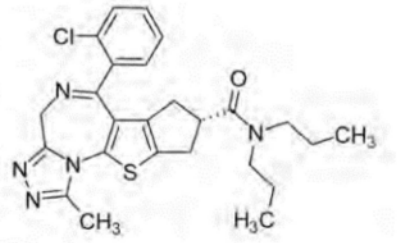
[0826] 3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-苯基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

[0827] 

[0828] 标题化合物可应用2步骤程序获自3-甲基-9-苯基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯(针对合成参见EP0254245A1),该程序包括甲基酯的水解(类似于针对中间体2描述者)及所得羧酸与吗啉的酰胺偶合(类似于针对中间体5描述者)。LC(方法2):t_R=0.69分钟;质谱(ESI+):m/z=434$[M+H]^+$。

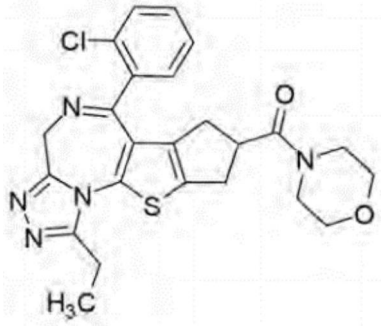
[0829] 下表中编辑的中间体通过遵循类似于针对中间体5描述的程序使用(13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸或9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸及各别胺获得。

[0830]

中间体	结构/名称	胺	LC方法	t_R [min]	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$
25	 (13S)-9-(2-氯苯基)-N-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-甲酰胺	2-氨基-2-甲基-1-丙醇	1	0.79	470
26	 13-{5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-羰基}-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-五烯	5-氮杂螺[2.5]辛烷	2	0.95	492
27	 (13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N,N-二丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-甲酰胺	二丙胺	2	0.97	482

[0831] 中间体28

[0832] 9-(2-氯苯基)-3-乙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

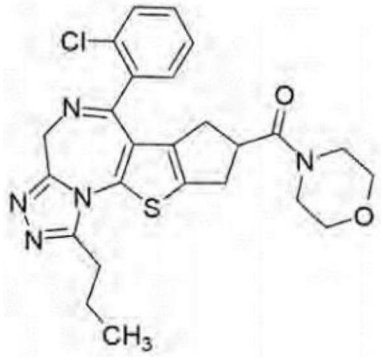
[0833] 

[0834] 标题化合物可获自13-(2-氯苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.0^{2,6}]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯及丙酰肼,通过遵循类似于中间体1的步骤5中描述的提供9-(2-氯苯基)-3-乙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯的程序。随后,该酯通过遵循类似于针对中间体2描述的程序皂化并通过遵循类似于针对中间体5描述的程序将所得羧酸转化为标题化合物。或者,9-(2-氯苯基)-3-乙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯可遵循类似于Arzneimittelforschung 1978,28,1153-8或US7015213B1中报导的程序,获自13-(2-氯苯基)-10-碳硫双键-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.0^{2,6}]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯。

[0835] LC(方法2):t_R=0.82分钟;质谱(ESI+):m/z=482$[M+H]^+$。

[0836] 中间体29

[0837] 9-(2-氯苯基)-3-丙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

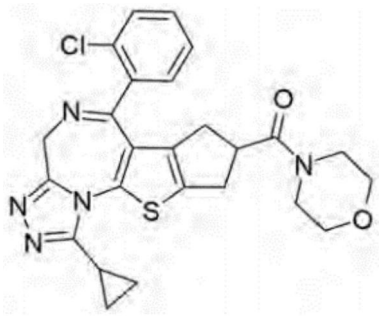
[0838] 

[0839] 标题化合物可获自13-(2-氯苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.0^{2,6}]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯及丁酸酰肼,通过遵循类似于中间体1的步骤5中描述的提供9-(2-氯苯基)-3-丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯的程序。随后,该酯通过遵循类似于针对中间体2描述的程序皂化并通过遵循类似于针对中间体5描述的程序将所得羧酸转化为标题化合物。或者,9-(2-氯苯基)-3-丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯可遵循类似于Arzneimittelforschung 1978,28,1153-8或US7015213B1中报导的程序,获自13-(2-氯苯基)-10-碳硫双键-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.0^{2,6}]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯。

[0840] LC(方法2):t_R=0.87分钟;质谱(ESI+):m/z=496$[M+H]^+$。

[0841] 中间体30

[0842] 9-(2-氯苯基)-3-环丙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯

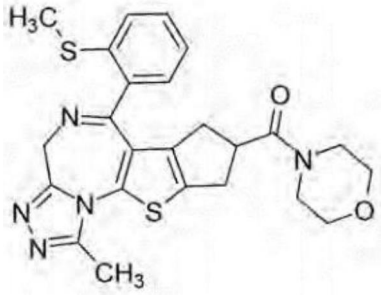
[0843] 

[0844] 标题化合物可获自13-(2-氯苯基)-10-氧代-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.0^{2,6}]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯及环丙烷碳酰肼,通过遵循类似于中间体1的步骤5中描述的提供9-(2-氯苯基)-3-环丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯的程序。随后,该酯通过遵循类似于针对中间体2描述的程序皂化并通过遵循类似于针对中间体5描述的程序将所得羧酸转化为标题化合物。或者,9-(2-氯苯基)-3-环丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-羧酸甲酯可遵循类似于Arzneimittelforschung 1978,28,1153-8或US7015213B1中报导的程序,获自13-(2-氯苯基)-10-碳硫双键-7-硫杂-9,12-二氮杂三环[6.5.0.0^{2,6}]十三碳-1(8),2(6),12-三烯-4-羧酸甲酯。

[0845] LC(方法2):t_R=0.83分钟;质谱(ESI+):m/z=494$[M+H]^+$。

[0846] 中间体31

[0847] (3-甲基-9-[2-(甲基氢硫基)苯基]-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-五烯

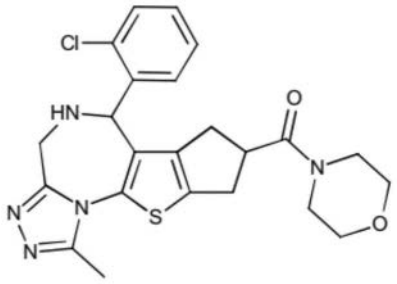
[0848] 

[0849] 将9-(2-溴苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯(135mg)、碘化铜(I)(50mg)及DABCO(59mg)溶解于无水DMSO(2.0mL)中。在氩下在130℃下将该反应混合物搅拌16小时。该混合物用乙腈稀释,过滤并通过于反相(HPLC;ACN/水/TFA)上的色谱术纯化以产生标题化合物。LC(方法2):t_R=0.74分钟;质谱(ESI^+):m/z=480$[M+H]^+$。

[0850] 实施例的合成:

[0851] 实施例1

[0852] 9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

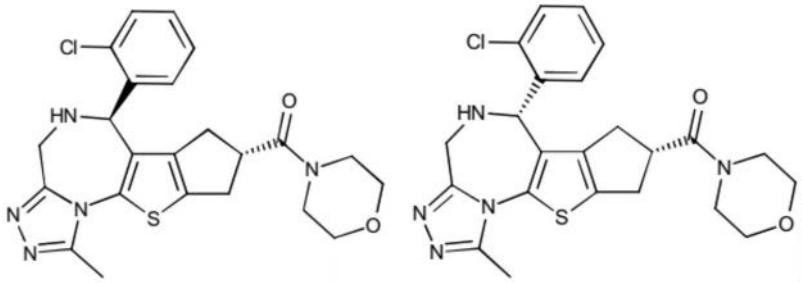
[0853] 

[0854] 在室温下将$NaBH_4$(32mg)及HCl(4M于水中;0.26mL)进一步添加至9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯(200mg)于DCE(1mL)中的溶液。将该混合物搅拌2小时,然后添加另一部分的$NaBH_4$(16mg)及HCl(4mol/L于水中;0.26mL)。在室温下进一步搅拌该反应直至完成;若该反应未完成,则添加更多$NaBH_4$及HCl。添加$NaHCO_3$水溶液及所得混合物用DCM(3×)萃取。将经组合的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物通过反相(HPLC;ACN/水/氨水)上的色谱术纯化以产生呈2种外消旋非镜像异构体(约60/40)的混合物的标题化合物。

[0855] LC(方法2):t_R=0.72分钟;质谱(ESI^+):m/z=470$[M+H]^+$。

[0856] 实施例2及实施例3

[0857] (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯(实施例2)及(9S,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯(实施例3)

[0858] 

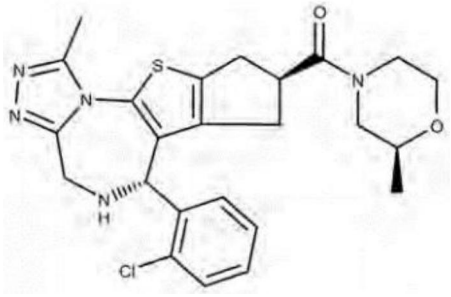
[0859] 在室温下将HCl(4M于水中,1.07mL)及$NaBH_4$(323mg)进一步添加至(13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯(1.00g)于DCM(25mL)中的溶液。将该混合物搅拌1小时直至完成。该混合物用水及HCl水溶液(1M)稀释直至达成8至9的pH并用DCM(2×)萃取。将经组合的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物通过反相(HPLC;ACN/水/水性TFA)上的色谱术反复纯化以产生完全分离的非镜像异构体的TFA盐。通过添加$NaHCO_3$水溶液,用DCM萃取所得混合物,并浓缩该有机萃取物可将所述非镜像异构体自其盐形式释放,以产生标题化合物。

[0860] 实施例2:LC(方法2):t_R=0.72分钟;质谱(ESI^+):m/z=470$[M+H]^+$;

[0861] 实施例3:LC(方法2):t_R=0.73分钟;质谱(ESI^+):m/z=470$[M+H]^+$。

[0862] 实施例4

[0863] (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-[(2S)-2-甲基吗啉-4-羰基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

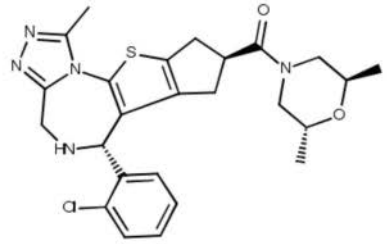
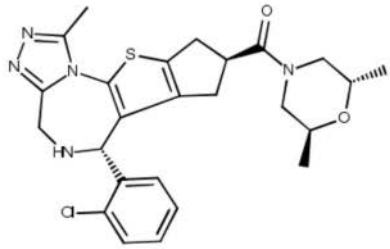
[0864] 

[0865] 标题化合物由(9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸及(2S)-2-甲基-吗啉盐酸盐遵循类似于针对中间体5描述的程序制备。

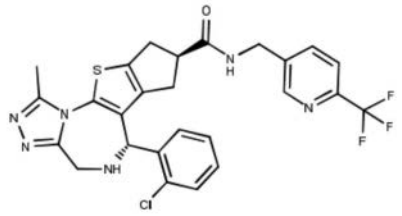
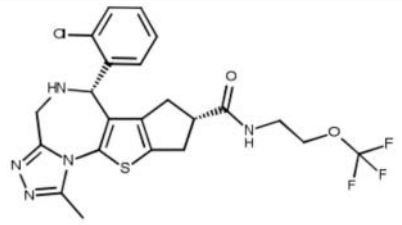
[0866] LC(方法4):t_R=0.50分钟;质谱(ESI$^+$):m/z=484[M+H]$^+$。

[0867] 下表中编辑的例子(Ex.)通过遵循类似于针对中间体5描述的程序使用9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-羧酸及各别胺的各别立体异构体或立体异构体混合物获得。使用SFC分离以获得实施例11及实施例12[柱:Chiral Art® Amylose-SA(10mm x 250mm,5μm);柱温度:40℃;流动速率:10mL/min;BPR:150bar;注射体积:250μL(2.5mg);等度条件:70:30CO_2:MeOH(20mM NH_3)],及实施例13及实施例14[柱:Chiralpak® IA(10mm x 250mm,5μm);柱温度:40℃;流动速率:10mL/min;BPR:150bar;注射体积:200μL(2mg);等度条件:65:35CO_2:EtOH(20mM NH_3)]。

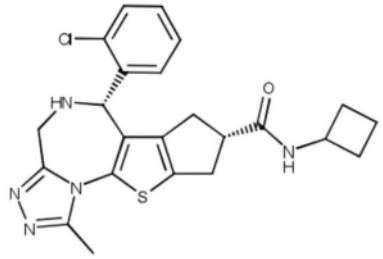
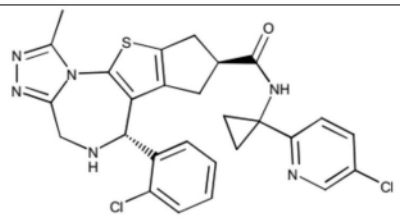
[0868]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
5	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-13-[(2R,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	(2R,6R)-2,6-二甲基-吗啉	4	498	0.52	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
6	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-13-[(2S,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	(2S,6S)-2,6-二甲基-吗啉	4	498	0.52	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

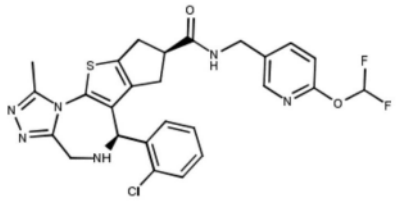
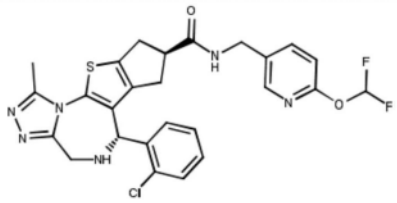
[0869]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
7	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-[6-(三氟-甲基)吡啶-3-基]甲烷-胺	2	559	0.82	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
8	 (9S,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-[2-(三氟甲氧基)乙基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	2-(三氟甲氧基)乙烷-1-胺	2	512	0.80	使用羧酸的(9S,13S)-立体异构体

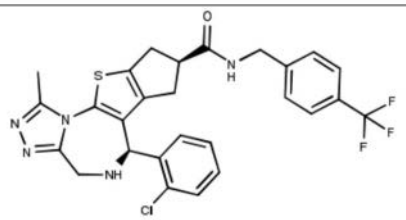
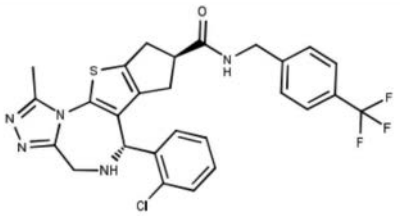
[0870]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
9	 (9S,13S)-9-(2-氯苯基)-N-环丁基-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂-四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	环丁胺	2	454	0.77	使用羧酸的(9S,13S)-立体异构体
10	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-[1-(5-氯吡啶-2-基)环丙基]-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-(5-氯-吡啶-2-基)-环丙烷-1-胺	2	551	0.85	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

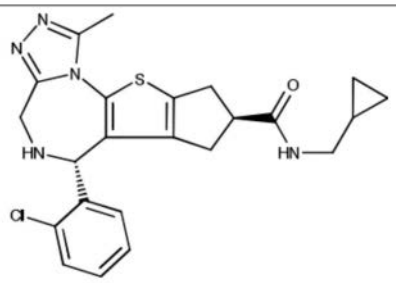
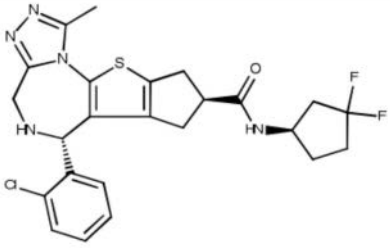
[0871]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
11	 (9S,13S)-9-(2-氯苯基)-N-{[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-[6-(二氟-甲氧基)-吡啶-3-基]-甲胺	9	557	2.27	使用羧酸的(9S,13S)-立体异构体及施用SFC分离
12	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-{[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-[6-(二氟-甲氧基)-吡啶-3-基]-甲胺	9	557	6.18	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体及施用SFC分离

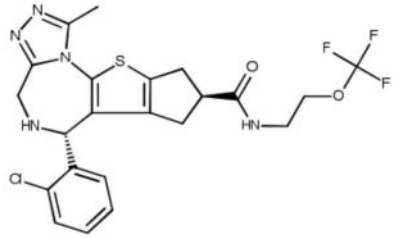
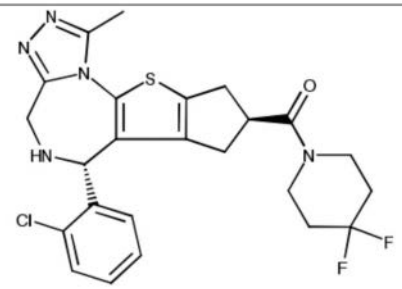
[0872]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
13	 (9S,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	[4-(三氟-甲基)苯基]-甲胺	5	558	2.59	使用羧酸的(9S,13S)-立体异构体，反应在60℃下运行，施用SFC分离
14	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	[4-(三氟-甲基)苯基]-甲胺	5	558	4.62	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体，反应在60℃下运行，施用SFC分离

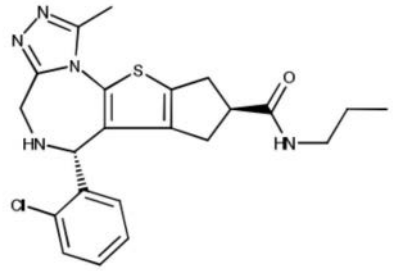
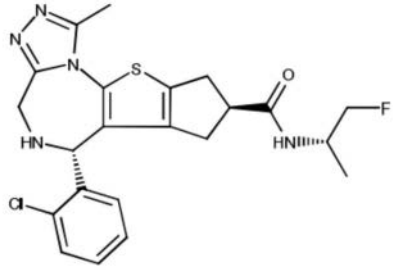
[0873]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
15	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-(环丙基甲基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-环丙基-甲胺	4	454	0.51	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
16	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-[(1R)-3,3-二氟环戊基]-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	(1R)-3,3-二氟环戊烷-1-胺	4	504	0.54	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

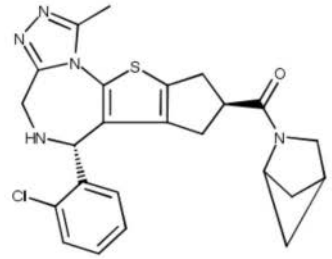
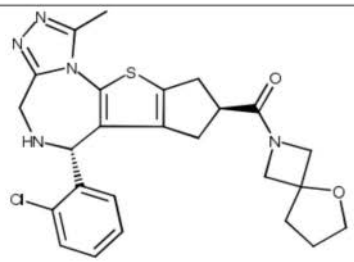
[0874]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
17	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-[2-(三氟甲氧基)-乙基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	2-(三氟-甲氧基)乙烷-1-胺	4	512	0.55	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
18	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-13-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	4,4-二氟-哌啶	4	504	0.56	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

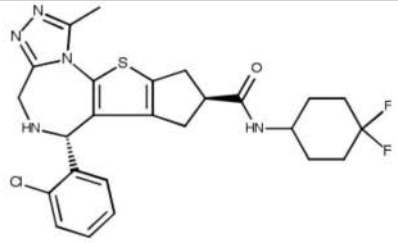
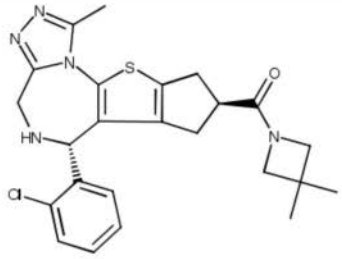
[0875]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
19	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	丙烷-1-胺	4	442	0.49	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
20	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-[(2S)-1-氟丙烷-2-基]-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	(2S)-1-氟-丙烷-2-胺	4	460	0.47	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

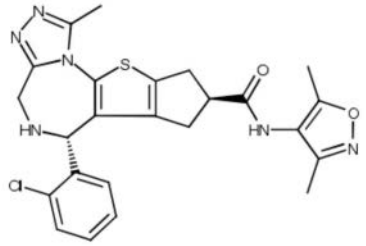
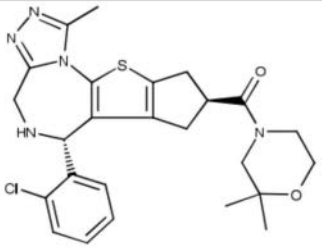
[0876]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
21	 (9R,13S)-13-{2-氮杂双环[2.1.1]己烷-2-羰基}-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	2-氮杂双环[2.1.1]己烷	4	466	0.50	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
22	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-{5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	5-氧杂-2-氮杂-螺[3.4]-辛烷	4	496	0.49	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

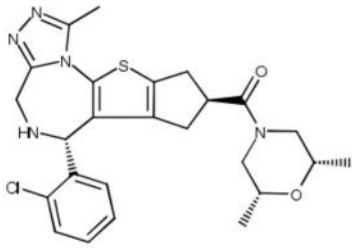
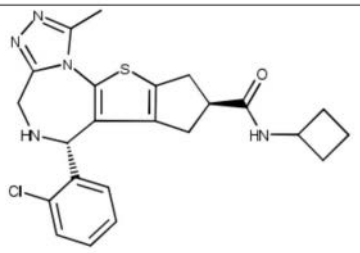
[0877]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
23	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-(4,4-二氟环己基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	4,4-二氟-环己烷-1-胺	4	518	0.57	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
24	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-13-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	3,3-二甲基-氮杂环丁烷	4	468	0.55	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

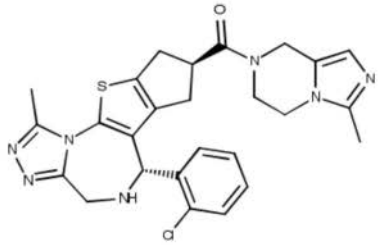
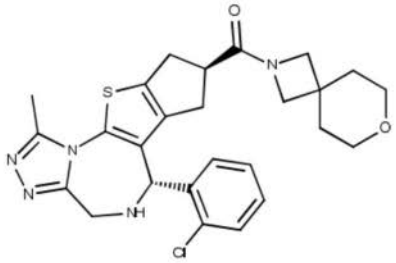
[0878]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
25	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	二甲基-1,2-噁唑-4-胺	4	495	0.47	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
26	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-13-(2,2-二甲基吗啉-4-羰基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	2,2-二甲基-吗啉	4	498	0.51	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体及TBTU代替HATU

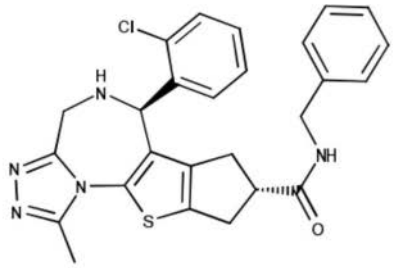
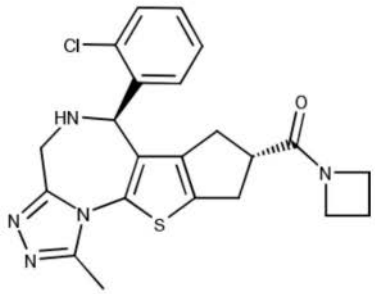
[0879]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
27	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-13-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	(2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉	4	498	0.53	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
28	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-环丁基-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	环丁烷-胺	4	454	0.51	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

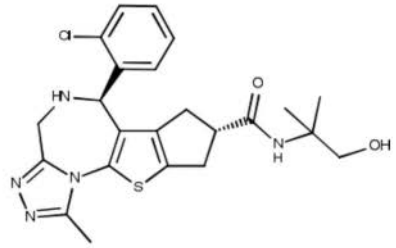
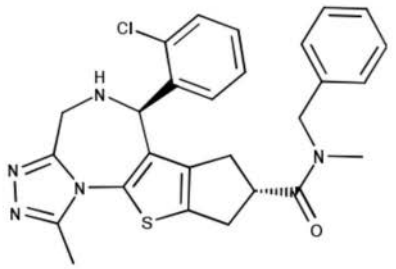
[0880]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
29	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-{3-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-羰基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	3-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]-吡嗪	4	520	0.35	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
30	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-13-{7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]-壬烷	4	510	0.49	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

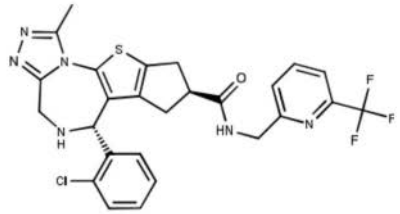
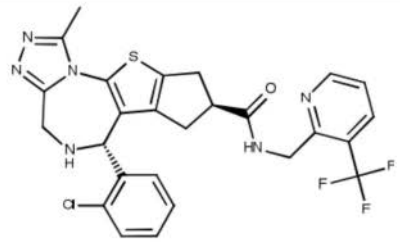
[0881]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
31	 (9R,13S)-N-苯甲基-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-苯基-甲胺	2	490	0.8	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体及TBTU代替HATU
32	 (9R,13S)-13-(氮杂环丁烷-1-羰基)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	氮杂环丁烷	2	440	0.71	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体及TBTU代替HATU

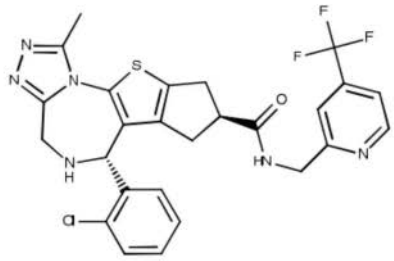
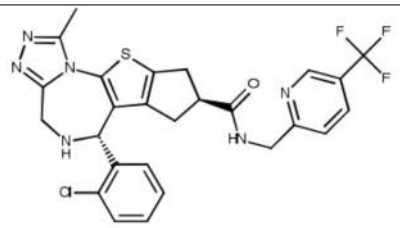
[0882]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
33	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	2-氨基-2-甲基丙烷-1-醇	1	472	0.82	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体及TBTU代替HATU
34	 (9R,13S)-N-苯甲基-9-(2-氯苯基)-N,3-二甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	苯甲基(甲基)胺	2	504	0.84	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体及TBTU代替HATU

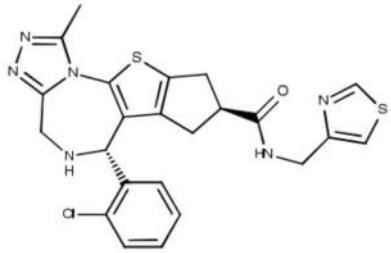
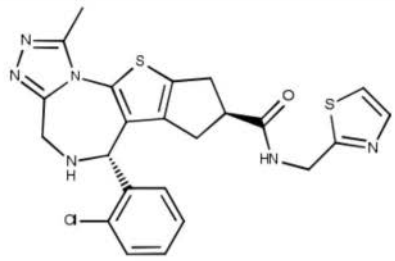
[0883]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
35	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-[6-(三氟-甲基)吡啶-2-基]甲烷-胺	4	559	0.59	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
36	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-[3-(三氟-甲基)吡啶-2-基]甲烷-胺	4	559	0.57	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

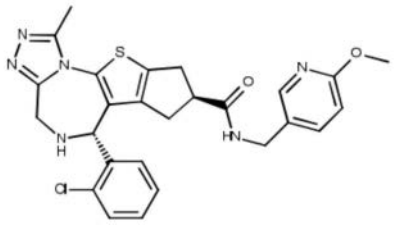
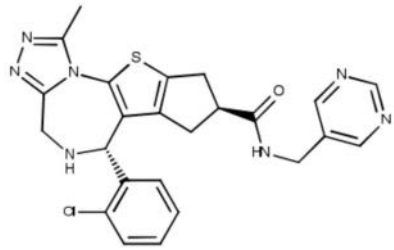
[0884]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
37	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-[4-(三氟-甲基)吡啶-2-基]甲烷-胺	4	559	0.57	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
38	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-[5-(三氟-甲基)吡啶-2-基]甲烷-胺	4	559	0.57	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

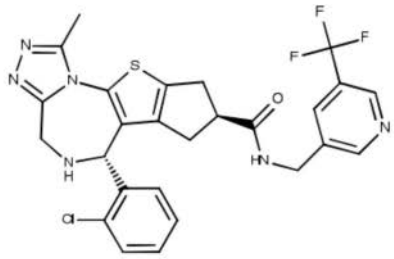
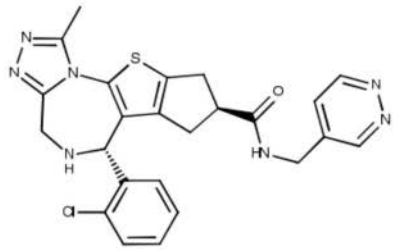
[0885]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
39	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-(1,3-噻唑-4-基)甲烷-胺	4	497	0.43	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
40	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-(1,3-噻唑-2-基)甲烷-胺	4	497	0.44	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

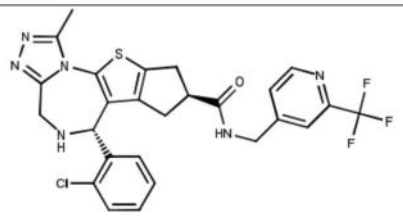
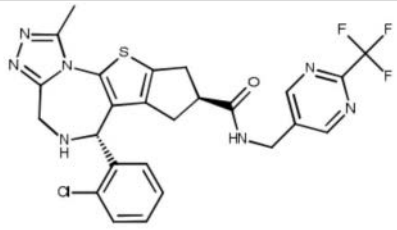
[0886]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
41	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲胺	4	521	0.45	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
42	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-[(嘧啶-5-基)甲基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-(嘧啶-5-基)甲烷-胺	4	492	0.39	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

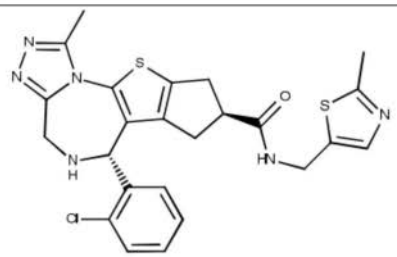
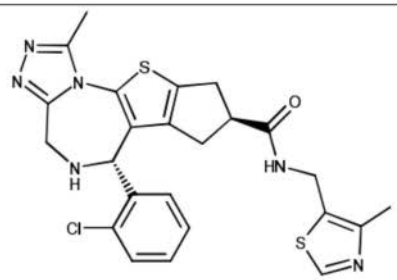
[0887]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
43	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-[5-(三氟-甲基)吡啶-3-基]甲烷-胺	4	559	0.55	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
44	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-[(哒嗪-4-基)甲基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-(哒嗪-4-基)甲烷-胺	4	492	0.36	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

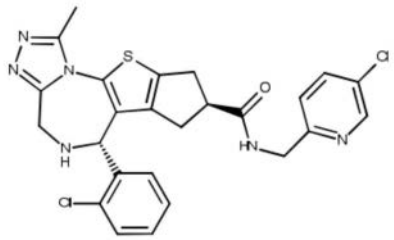
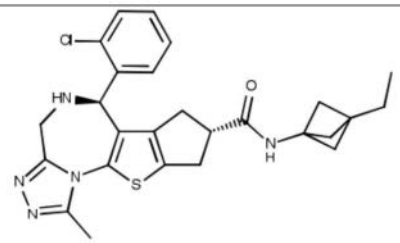
[0888]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
45	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-[2-(三氟-甲基)吡啶-4-基]甲烷-胺	4	559	0.56	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
46	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-[2-(三氟-甲基)-嘧啶-5-基]-甲胺	4	560	0.55	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

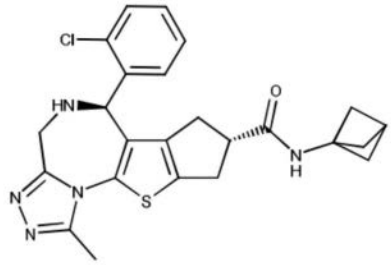
[0889]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
47	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲烷-胺	4	511	0.40	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
48	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲烷-胺	4	511	0.41	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体

[0890]

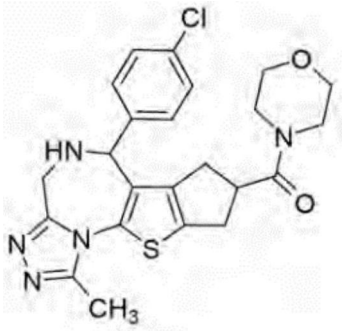
实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
49	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	1-(5-氯-吡啶-2-基)-甲胺	4	525	0.52	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体
50	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-N-{3-乙基-双环[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-胺	4	494	0.67	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体及TBTU代替HATU

[0891]

实施例	结构/名称	采用的胺	LC方法	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$	t_R [min]	注释
51	 (9R,13S)-N-{双环[1.1.1]戊烷-1-基}-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺	双环[1.1.1]-戊烷-1-胺	4	466	0.56	使用羧酸的(9R,13S)-立体异构体及TBTU代替HATU

[0892] 实施例52

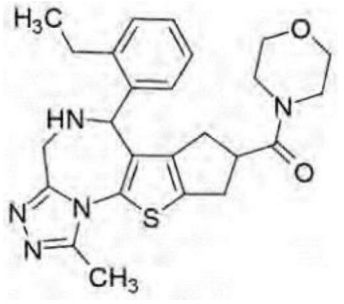
[0893] 9-(4-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

[0894] 

[0895] 标题化合物由9-(4-氯苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.72分钟;质谱(ESI+):m/z=470$[M+H]^+$。

[0896] 实施例53

[0897] 9-(2-乙基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

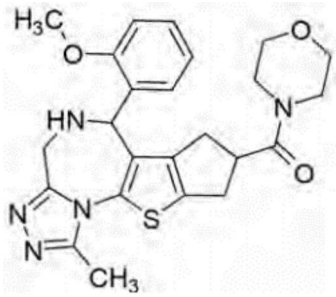
[0898] 

[0899] 标题化合物由9-(2-乙基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四

氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.72/0.74分钟(非镜像异构体);质谱(ESI+):m/z=464[M+H]$^+$。

[0900] 实施例54

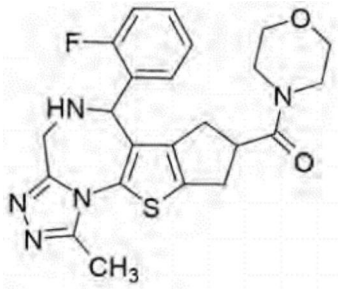
[0901] 9-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

[0902] 

[0903] 标题化合物由9-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.68分钟;质谱(ESI+):m/z=466[M+H]$^+$。

[0904] 实施例55

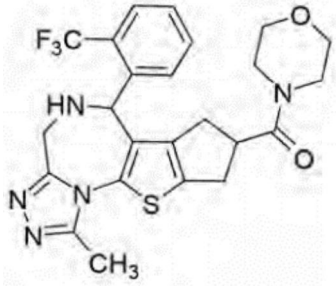
[0905] 9-(2-氟苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

[0906] 

[0907] 标题化合物由9-(2-氟苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.78/0.79分钟(非镜像异构体);质谱(ESI+):m/z=454[M+H]$^+$。

[0908] 实施例56

[0909] 3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-[2-(三氟甲基)苯基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

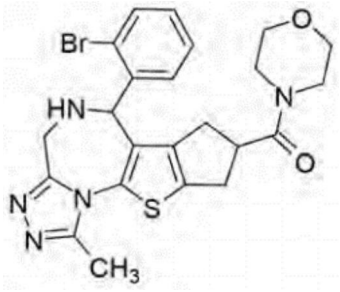
[0910] 

[0911] 标题化合物由3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-[2-(三氟甲基)苯基]-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯遵循类似于针对实

施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.76分钟;质谱(ESI+):m/z=504$[M+H]^+$。

[0912] 实施例57

[0913] 9-(2-溴苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

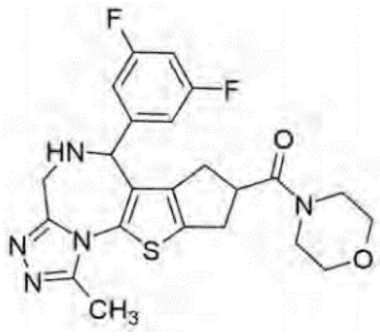
[0914] 

[0915] 标题化合物由9-(2-溴苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。

[0916] LC(方法2):t_R=0.71/0.72分钟(非镜像异构体);质谱(ESI+):m/z=514/516(Br)$[M+H]^+$。

[0917] 实施例58

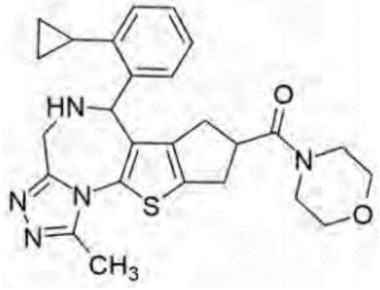
[0918] 9-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

[0919] 

[0920] 标题化合物由9-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.72分钟;质谱(ESI+):m/z=472$[M+H]^+$。

[0921] 实施例59

[0922] 9-(2-环丙基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

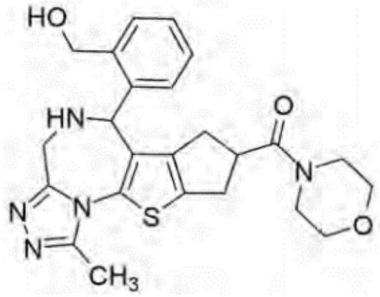
[0923] 

[0924] 标题化合物由9-(2-环丙基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-

四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.73/0.75分钟(非镜像异构体);质谱(ESI+):m/z=476[M+H]$^+$。

[0925] 实施例60

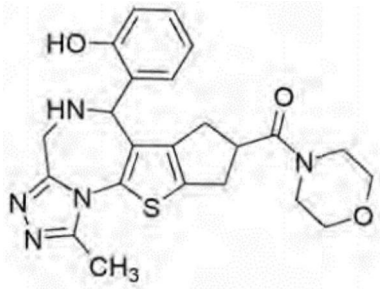
[0926] {2-[3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-9-基]苯基}甲醇

[0927] 

[0928] 标题化合物由{2-[3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-9-基]苯基}甲醇遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.64/0.65分钟(非镜像异构体);质谱(ESI+):m/z=466[M+H]$^+$。

[0929] 实施例61

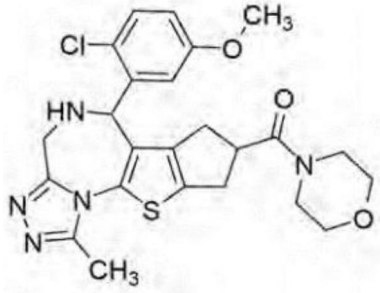
[0930] 2-[3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-9-基]苯酚

[0931] 

[0932] 标题化合物由2-[3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-9-基]苯酚遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法1):t_R=0.74/0.75分钟(非镜像异构体);质谱(ESI+):m/z=452[M+H]$^+$。

[0933] 实施例62

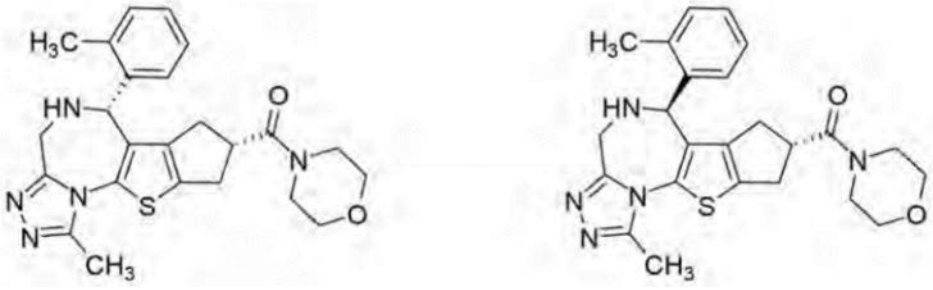
[0934] 9-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

[0935] 

[0936] 标题化合物由9-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.73分钟;质谱(ESI+):m/z=500[M+H]$^+$。

[0937] 实施例63及实施例64

[0938] (9R,13S)-3-甲基-9-(2-甲基苯基)-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯(实施例63)及(9S,13S)-3-甲基-9-(2-甲基苯基)-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯(实施例64)

[0939] 

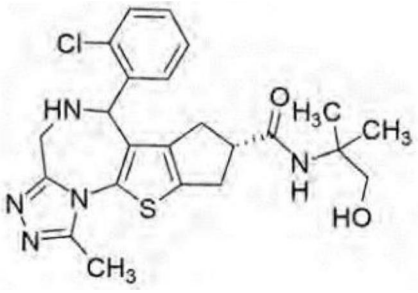
[0940] 标题化合物由(13S)-3-甲基-9-(2-甲基苯基)-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。非镜像异构体通过反相色谱术(HPLC;ACN/水/TFA)分离以获得标题化合物。

[0941] 实施例63:LC(方法2):t_R=0.71分钟;质谱(ESI+):m/z=450[M+H]$^+$;

[0942] 实施例64:LC(方法2):t_R=0.69分钟;质谱(ESI+):m/z=450[M+H]$^+$。

[0943] 实施例65

[0944] (13S)-9-(2-氯苯基)-N-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺

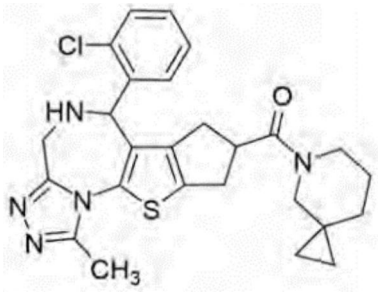
[0945] 

[0946] 标题化合物由(13S)-9-(2-氯苯基)-N-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯-13-甲酰胺遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。

[0947] LC(方法2):t_R=0.72分钟;质谱(ESI+):m/z=472[M+H]$^+$。

[0948] 实施例66

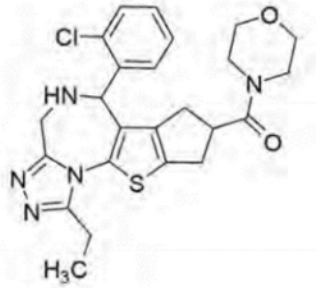
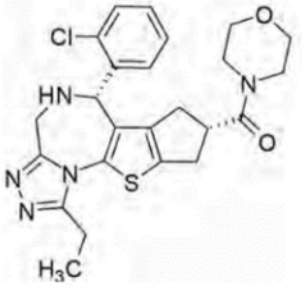
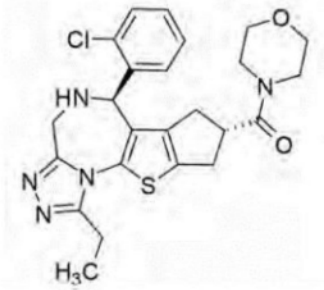
[0949] 13-{5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-羰基}-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

[0950] 

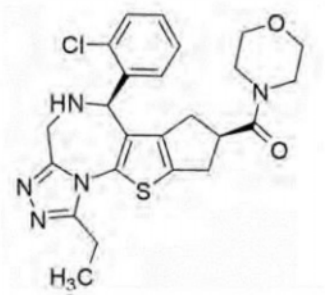
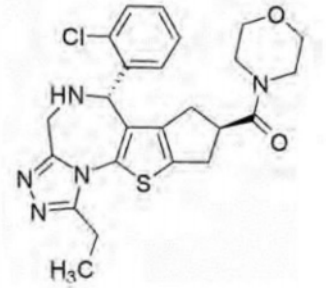
[0951] 标题化合物由13-{5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-羰基}-9-(2-氯苯基)-3-甲基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法1):t_R=0.99分钟;质谱(ESI+):m/z=494[M+H]$^+$。

[0952] 下表中编辑的例子通过遵循类似于针对实施例1描述的程序获自9-(2-氯苯基)-3-乙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-五烯。个别立体异构体通过手性SFC获得:首次分离以获得实施例68及实施例69[柱:Chiralpak® IA(20mm x 250mm,5μm);柱温度:40℃;流动速率:60mL/min;BPR:150bar;注射体积:250μL(2.5mg);等度条件:70:30 CO_2:EtOH(20mM NH_3)],接着第二次分离混合洗脱份以获得参考实施例70及参考实施例71[柱:Chiral Art® Amylose-SA(10mm x 250mm,5μm);柱温度:40℃;流动速率:10mL/min;BPR:150bar;注射体积:200μL(4mg);等度条件:80:20 CO_2:MeOH(20mM NH_3)]。

[0953]

实施例	结构/名称	LC 方法	t_R [min]	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$
67	 9-(2-氯苯基)-3-乙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	1	0.75/0.77	484
68	 (9S,13S)-9-(2-氯苯基)-3-乙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	8	2.89	484
69	 (9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-乙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	8	4.13	484

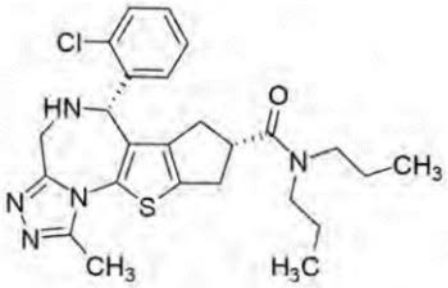
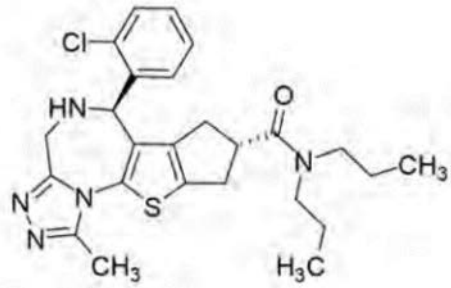
[0954]

实施例	结构/名称	LC 方法	t_R [min]	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$
70*	 (9R,13R)-9-(2-氯苯基)-3-乙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	7	3.76	484
71*	 (9S,13R)-9-(2-氯苯基)-3-乙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	7	4.72	484

[0955] *在本发明范围外的参考实施例

[0956] 实施例72及实施例73

[0957] (9S,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N,N-二丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺(实施例72)及(9R,13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N,N-二丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺(实施例73)

[0958]  

[0959] 标题化合物由(13S)-9-(2-氯苯基)-3-甲基-N,N-二丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮

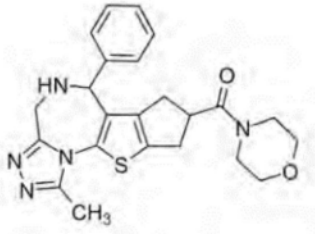
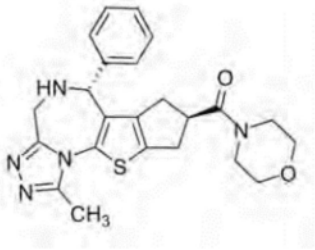
杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯-13-甲酰胺遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。非镜像异构体通过手性SFC分离[柱:Chiral Art® Amylose-SA (10mm x 250mm,5μm);柱温度:40℃;流动速率:10mL/min;BPR:150bar;注射体积:100μL (2mg);等度条件:75:25CO_2:MeOH(20mM NH_3)]。

[0960] 实施例72:LC(方法7):t_R=2.10分钟;质谱(ESI+):m/z=484$[M+H]^+$;

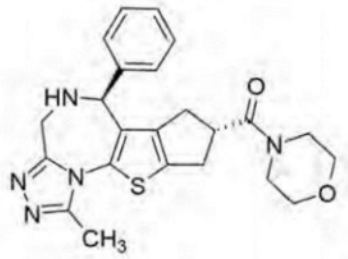
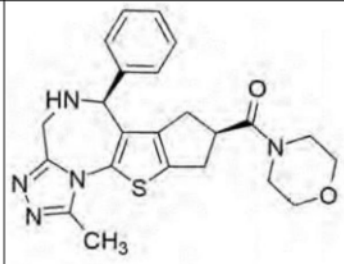
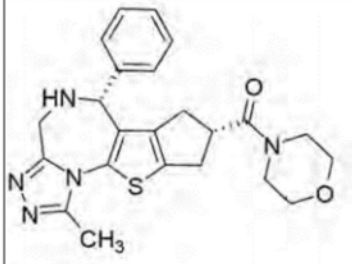
[0961] 实施例73:LC(方法7):t_R=3.02分钟;质谱(ESI+):m/z=484$[M+H]^+$。

[0962] 下表中编辑的例子通过遵循类似于针对实施例1描述的程序获自3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-苯基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,8,11(15)-五烯。反式及顺式非镜像异构体通过反相色谱术(HPLC;ACN/水/TFA)分离。通过手性SFC将经分离之外消旋非镜像异构体进一步分离成个别对映体以产生参考实施例75及实施例76[柱:Chiralpak IA(20mm x 250mm,5μm);柱温度:40℃;流动速率:10mL/min;BPR:150bar;注射体积:200μL(3mg);等度条件:70:30scCO_2:MeOH(20mM NH_3)]及参考实施例77及实施例78[柱:Chiral Art® Cellulose-SB(10x 250mm,5μm);柱温度:40℃;流动速率:10mL/min;BPR:150bar;注射体积:200μL(2mg);等度条件:70:30 CO_2:iPrOH(20mM NH_3)]。

[0963]

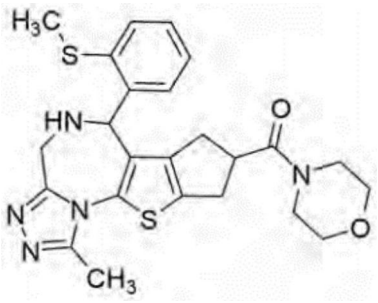
实施例	结构/名称	LC 方法	t_R [min]	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$
74	 3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-苯基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]-十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	2	0.67/0.68	436
75*		8	4.13	436

[0964]

实施例	结构/名称	LC 方法	t_R [min]	MS (ESI+): m/z $[M+H]^+$
	(9R,13R)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-苯基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯			
76	 (9S,13S)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-苯基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	8	4.90	436
77*	 (9S,13R)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-苯基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	6	4.26	436
78	 (9R,13S)-3-甲基-13-(吗啉-4-羰基)-9-苯基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环-[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯	6	5.82	436

[0965] *在本发明范围外的参考实施例实施例79

[0966] 3-甲基-9-[2-(甲基氢硫基)苯基]-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.0^{2,6}.0^{11,15}]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

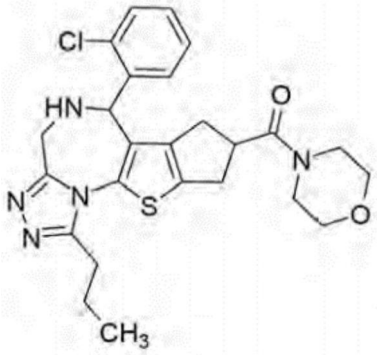
[0967] 

[0968] 标题化合物由(3-甲基-9-[2-(甲基氢硫基)苯基]-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。

[0969] LC(方法2):t_R=0.70/0.71分钟(非镜像异构体);质谱(ESI+):m/z=482$[M+H]^+$。

[0970] 实施例80

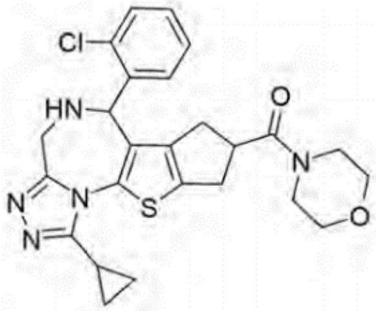
[0971] 9-(2-氯苯基)-13-(吗啉-4-羰基)-3-丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

[0972] 

[0973] 标题化合物由9-(2-氯苯基)-13-(吗啉-4-羰基)-3-丙基-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.77/0.78分钟(非镜像异构体);质谱(ESI+):m/z=498$[M+H]^+$。

[0974] 实施例81

[0975] 9-(2-氯苯基)-3-环丙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-四烯

[0976] 

[0977] 标题化合物由9-(2-氯苯基)-3-环丙基-13-(吗啉-4-羰基)-16-硫杂-2,4,5,8-四氮杂四环[8.6.0.$0^{2,6}$.$0^{11,15}$]十六碳-1(10),3,5,11(15)-五烯遵循类似于针对实施例1描述的程序制备。LC(方法2):t_R=0.75分钟;质谱(ESI+):m/z=496$[M+H]^+$。