



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106456573 B

(45)授权公告日 2019.12.03

(21)申请号 201580013646.6

(22)申请日 2015.01.09

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106456573 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(30)优先权数据
61/926,869 2014.01.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/010827 2015.01.09

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/106108 EN 2015.07.16

(73)专利权人 康纳生物技术有限公司
地址 美国纽约州(邮编:11743)

(72)发明人 道格拉斯·E·布伦尼曼
威廉·阿尔文·金尼

马克·麦克唐纳
迪恩·佩特卡纳斯

(74)专利代理机构 成都虹桥专利事务所(普通
合伙) 51124

代理人 梁鑫

(51)Int.Cl.
A61K 31/05(2006.01)

(56)对比文件
US 2010/0022631 A1,2010.01.28,
US 2012/0172339 A1,2012.07.05,
US 2010/0022631 A1,2010.01.28,
YANQIU CHEN et al.Cannabinoids
Protect Cells from Oxidative Cell Death:
A Receptor-Independent Mechanism.《THE
JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL
THERAPEUTICS》.2000,第293卷(第3期),807-
812.

审查员 崔义文

权利要求书2页 说明书67页 附图2页

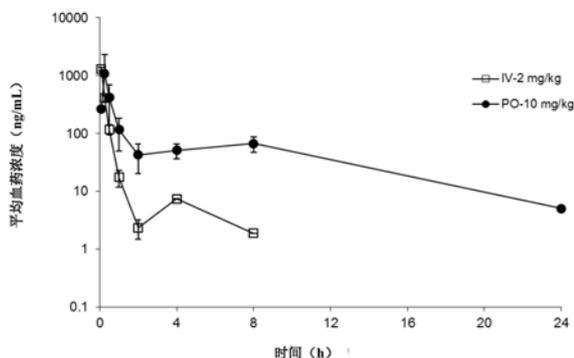
(54)发明名称

治疗肝性脑病的功能化1,3-苯二酚及其用
法

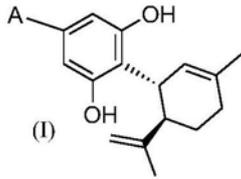
(57)摘要

本发明的药物组合物包括对治疗肝性脑病
及相关病情具有缓解作用的新型功能化1,3-苯
二酚。本发明的药物组合物还包括新型的神经保
护剂。

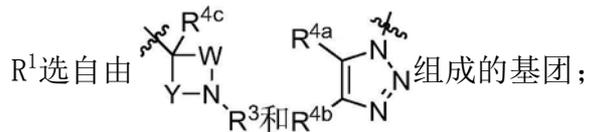
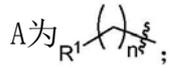
CD1 小鼠 (N = 3/时间点) 一次 IV 和 PO 施药后的 KLS-13019 平均血药浓度时间曲线



1. 一种化合物, 其具有式 (I):



包括其药学上可接受的盐, 其中:



W为 CH_2 ;

Y为 CH_2 ;

n为1或2;

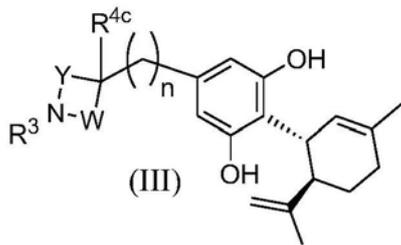
R^3 为 COR^5 或 CO_2R^6 ;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 独立地为氢;

R^5 为 C_{1-6} 烷基;

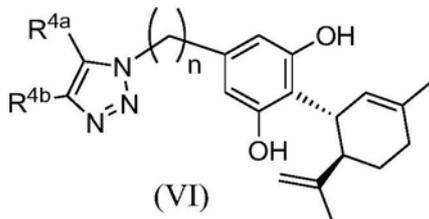
R^6 为 C_{1-6} 烷基。

2. 权利要求1的化合物包括具有式 (III) 的化合物,



包括其药学上可接受的盐。

3. 权利要求1的化合物包括具有式 (VI) 的化合物,



包括其药学上可接受的盐。

4. 权利要求1的化合物为:

5-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)-2-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苯-1,3-二酚;

1-(3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰基;

乙基3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮

杂环丁烷-1-羧酸基；

或其药学上可接受的盐。

5. 由1-10个氘原子同位素标记的权利要求1的式(I)所示的化合物。

6. 包括一定有效量的至少一种权利要求1所示化合物的组合物。

7. 权利要求6的组合物，还包括至少一种赋形剂。

8. 权利要求1所述的化合物在制备治疗或抑制肝性脑病的药物中的用途。

9. 权利要求6或7所述的组合物在制备治疗或抑制肝性脑病的药物中的用途。

10. 权利要求1所述的化合物在制备治疗或抑制与肝性脑病相关的疾病或病情的药物中的用途。

11. 权利要求6或7所述的组合物在制备治疗或抑制与肝性脑病相关的疾病或病情的药物中的用途。

12. 权利要求1所述的化合物在制备治疗或抑制病原学上的自由基介导应激和氧化应激疾病的药物中的用途，所述疾病随意选自包括癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)的群组。

13. 权利要求6或7所述的组合物在制备治疗或抑制病原学上的自由基介导应激和氧化应激疾病的药物中的用途，所述疾病随意选自包括癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)的群组。

14. 权利要求1所述的化合物在制备治疗或抑制在病原学上与自由基介导应激和氧化应激相关的疾病的药物中的用途，所述疾病或病情随意选自包括癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病，以及神经退行性疾病，以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)的群组。

15. 根据权利要求14所述的用途，所述神经退行性疾病选自包括帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病的群组。

16. 权利要求6或7所述的组合物在制备治疗或抑制在病原学上与自由基介导应激和氧化应激相关的疾病的药物中的用途，所述疾病或病情随意选自包括癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病，以及神经退行性疾病，以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)的群组。

17. 根据权利要求16所述的用途，所述神经退行性疾病选自包括帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病的群组。

治疗肝性脑病的功能化1,3-苯二酚及其用法

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请对2014年1月13日提交的美国临时专利申请第61926869号的利益提出要求,上述申请的全部公开内容均以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明说明治疗肝性脑病及相关病情的新型功能化1,3-苯二酚及其用法。本发明进一步说明用于治疗肝性脑病相关疾病的新型化学类型。本发明进一步说明用作神经保护剂的新型化学类型。

背景技术

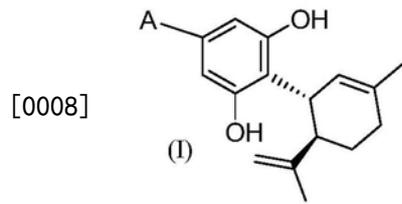
[0004] 肝性脑病(HE)是一种神经精神病性紊乱,包括学习能力减退和长期记忆能力损伤。如果不进行检查,肝性脑病(HE)可以导致肝性昏迷(又称肝昏迷)并最终导致死亡(Cordoba, 2011年)。肝性脑病(HE)的发病机制包括前缘皮层、纹状体以及海马损伤(Aria等,2013年)。肝性脑病由血液中的有毒物质积累引起,这些有毒物质通常是由肝脏排除的。此前已证明,肝功能受损和肝病与自由基和氧化应激的产生有关(Bailey和Cunningham,1998年)。这些自由基和氧化应激的积累带来认知受损、学习能力减退、记忆力损伤,并导致神经组织受损和死亡。

[0005] 一种新兴理念认为,通过抑制自由基介导应激和氧化应激进行神经保护,可以抑制与肝性脑病相关的神经损伤,并抑制认知受损、学习能力减退、记忆力损伤,以及与肝性脑病相关的神经组织受损和死亡。能够作为神经保护剂的化合物通过阻止自由基和氧化应激导致的损伤,可抑制与肝性脑病相关的神经损伤,并抑制认知受损、学习能力减退、记忆力损伤,以及与肝性脑病相关的神经组织受损和死亡。人们也熟知,自由基介导应激和氧化应激可带来包括但不限于癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病,以及帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)等神经退行性疾病的额外病理性病情。能够作为神经保护剂的化合物可有效治疗包括但不限于癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病,以及帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)等神经退行性疾病。

[0006] 长久以来,人们一直迫切需要既能缓解又能有效治疗患者的肝性脑病的神经保护剂。本发明能满足这种需求,能抑制自由基介导应激和氧化应激,并能抑制与肝性脑病相关的神经损伤。本发明还能满足人们的需求,能抑制认知受损、学习能力减退、记忆力损伤,以及与肝性脑病相关的神经组织受损和死亡。本发明还能满足人们长久以来的需求,从病原学上为抑制自由基介导应激和氧化应激疾病提供新疗法和措施,例如,这些疾病包括癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病,以及帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)等神经退行性疾病。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供新型功能化1,3-苯二酚,即式(I)的化合物,



[0009] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐、前药和复合物,其中:

[0010] A选自由 $R^1-(CH_2)_m-$ 、 $R^1-(CH_2)_z-O-$ 、 $R^2-O-(CH_2)_b-$ 和 $R^3-N(Y)-W-CH=CH-(CH_2)_d-$ 组成的基团;

[0011] z为0、1或2;

[0012] A为 $R^1-(CH_2)_m-$ 时, R^1 选自由 $\begin{matrix} R^{4c} \\ | \\ W \\ | \\ Y-N-R^3 \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} R^{4a} \\ | \\ N \\ | \\ N-R^{4b} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} R^{4a} \\ | \\ N \\ | \\ N \end{matrix}$ 和 $\begin{matrix} R^{4a} \\ | \\ N \\ | \\ N \end{matrix}$ 组成的基团;

[0013] A为 $R^1-(CH_2)_z-O-$ 且z为0时, R^1 为 $\begin{matrix} R^{4c} \\ | \\ W \\ | \\ Y-N-R^3 \end{matrix}$;

[0014] A为 $R^1-(CH_2)_z-O-$ 且z为1时, R^1 为 $\begin{matrix} R^{4c} \\ | \\ W \\ | \\ Y-N-R^3 \end{matrix}$;

[0015] A为 $R^1-(CH_2)_z-O-$ 且z为2时, R^1 选自由 $\begin{matrix} R^{4c} \\ | \\ W \\ | \\ Y-N-R^3 \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} R^{4a} \\ | \\ N \\ | \\ N-R^{4b} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} R^{4a} \\ | \\ N \\ | \\ N \end{matrix}$ 和 $\begin{matrix} R^{4a} \\ | \\ N \\ | \\ N \end{matrix}$ 组成的基团;

成的基团;

[0016] R^1 为 $\begin{matrix} R^{4a} \\ | \\ N \\ | \\ N-R^{4b} \end{matrix}$ 时, n不为0;

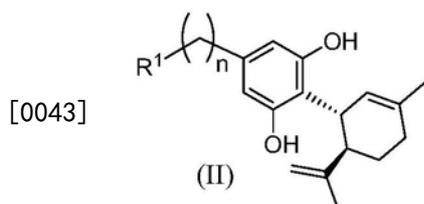
[0017] R^1 为 $\begin{matrix} R^{4a} \\ | \\ N \\ | \\ N \end{matrix}$ 时, n不为0;

[0018] R^1 为 $\begin{matrix} R^{4a} \\ | \\ N \\ | \\ N \end{matrix}$ 时, n不为0;

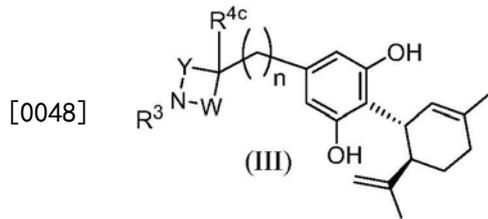
[0019] R^2 为 $\begin{matrix} R^{4c} \\ | \\ W \\ | \\ Y-N-R^3 \end{matrix}$;

[0020] W为 $(CH_2)_m$;

- [0021] m为1或2；
- [0022] Y为(CH₂)_q；
- [0023] Q为1或2；
- [0024] n为0、1、2或3；
- [0025] b为0、1、2或3；
- [0026] d为0、1、2或3；
- [0027] R³选自自由COR⁵、CO₂R⁶、CONR^{7a}R^{7b}、SO₂NR^{7a}R^{7b}、SO₂R⁸和任选取代的杂环芳基组成的基团；
- [0028] R^{4a}和R^{4b}各选自自由氢和C₁₋₆烷基组成的基团；
- [0029] R^{4c}选自自由氢和OH组成的基团；
- [0030] R⁵选自自由氢、C₁₋₆烷基和任选取代的杂环芳基、-C(R^{9a}R^{9b})NR^{7a}R^{7b}和-C(R^{9a}R^{9b})OR¹⁰组成的基团；
- [0031] R⁵也选自任意取代的C₁₋₆烷基；
- [0032] R⁶为C₁₋₆烷基；
- [0033] R⁶也选自任意取代的C₁₋₆烷基；
- [0034] R^{7a}和R^{7b}各选自自由氢和C₁₋₆烷基组成的基团；
- [0035] R^{7a}和R^{7b}也各自独立地选自任意取代的C₁₋₆烷基；
- [0036] R⁸选自自由氢、C₁₋₆烷基和任选取代的杂环芳基组成的基团；
- [0037] R⁸也选自任意取代的C₁₋₆烷基；
- [0038] R^{9a}和R^{9b}各选自自由氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₇支链烷基、CH₂OH、CH(OH)CH₃、CH₂Ph、CH₂(4-OH-Ph)、(CH₂)₄NH₂、(CH₂)₃NHC(NH₂)NH₂、CH₂(3-咪唑)、CH₂(5-咪唑)、CH₂CO₂H、CH₂CH₂CO₂H、CH₂CONH₂和CH₂CH₂CONH₂组成的基团。
- [0039] R¹⁰选自自由氢和C₁₋₆烷基组成的基团。
- [0040] 本发明的化合物还包括分子式(I)化合物的对映异构体。
- [0041] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式(I)化合物。
- [0042] 本发明的化合物包括具有式(II)的化合物：



- [0044] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。
- [0045] 本发明的化合物还包括分子式(II)化合物的对映异构体。
- [0046] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式(II)化合物。
- [0047] 本发明的化合物包括具有式(III)的化合物：

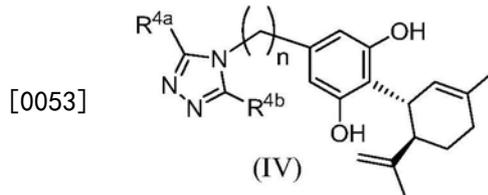


[0049] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0050] 本发明的化合物还包括分子式 (III) 化合物的对映异构体。

[0051] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (III) 化合物。

[0052] 本发明的化合物包括具有式 (IV) 的化合物：

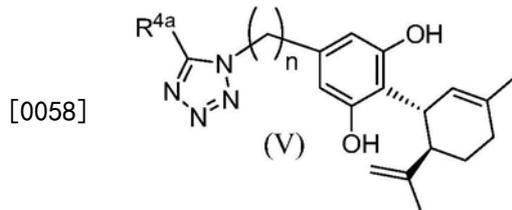


[0054] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0055] 本发明的化合物还包括分子式 (IV) 化合物的对映异构体。

[0056] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (IV) 化合物。

[0057] 本发明的化合物包括具有式 (V) 的化合物：

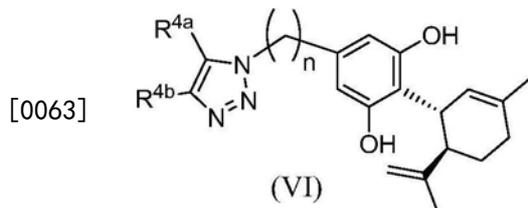


[0059] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0060] 本发明的化合物还包括分子式 (V) 化合物的对映异构体。

[0061] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (V) 化合物。

[0062] 本发明的化合物包括具有式 (VI) 的化合物：



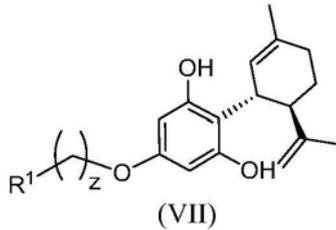
[0064] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0065] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (VI) 化合物。

[0066] 本发明的化合物还包括分子式 (VI) 化合物的对映异构体。

[0067] 本发明的化合物包括具有式 (VII) 的化合物：

[0068]



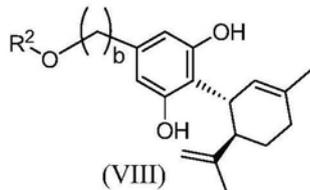
[0069] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0070] 本发明的化合物还包括分子式 (VII) 化合物的对映异构体。

[0071] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (VII) 化合物。

[0072] 本发明的化合物包括具有式 (VIII) 的化合物：

[0073]



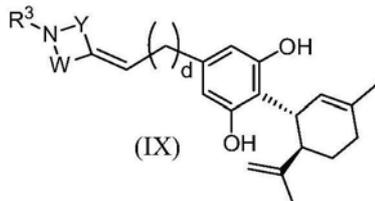
[0074] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0075] 本发明的化合物还包括分子式 (VIII) 化合物的对映异构体。

[0076] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (VIII) 化合物。

[0077] 本发明的化合物包括具有式 (IX) 的化合物：

[0078]



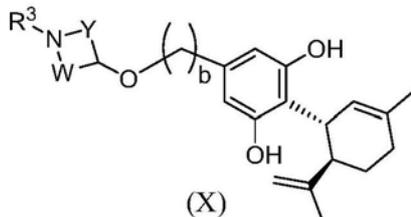
[0079] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0080] 本发明的化合物还包括分子式 (IX) 化合物的对映异构体。

[0081] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (IX) 化合物。

[0082] 本发明的化合物包括具有式 (X) 的化合物：

[0083]



[0084] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0085] 本发明的化合物还包括分子式 (X) 化合物的对映异构体。

[0086] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (X) 化合物。

[0087] 本发明还涉及组合物,包括:

[0088] 本发明的一定有效量的一种或多种化合物和一种赋形剂。

[0089] 本发明还涉及一种治疗或抑制肝性脑病的方法,所述方法包括向对象施用本发明的一定有效量的化合物或组合物。

[0090] 本发明还涉及一种治疗或抑制肝性脑病的方法,所述方法包括向对象施用一种组合物,包括本发明的一定有效量的一种或多种化合物和一种赋形剂。

[0091] 本发明还涉及一种治疗或抑制与肝性脑病相关的疾病或病情的方法。所述方法包括向对象施用本发明的一定有效量的化合物或组合物。

[0092] 本发明还涉及一种治疗或抑制与肝性脑病相关的疾病或病情的方法,所述方法包括向对象施用一种组合物,包括本发明的一定有效量的一种或多种化合物和一种赋形剂。

[0093] 本发明还涉及病原学上的治疗或抑制自由基介导应激和氧化应激疾病的方法,例如,这些疾病包括癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病,以及帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)等神经退行性疾病,所述方法包括向对象施用本发明的一定有效量的化合物或组合物。

[0094] 本发明还涉及病原学上的治疗或抑制自由基介导应激和氧化应激疾病的方法,例如,这些疾病包括癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病,以及帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)等神经退行性疾病,其特征在于,所述方法包括向对象施用本发明的一定有效量的至少一种或多种化合物和一种赋形剂。

[0095] 本发明还涉及从病原学上为治疗或抑制自由基介导应激和氧化应激疾病相关疾病或病情的一种方法,例如,这些疾病包括癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病,以及帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)等神经退行性疾病。所述方法包括向对象施用本发明的一定有效量的化合物或组合物。

[0096] 本发明还涉及病原学上的治疗或抑制自由基介导应激和氧化应激疾病相关疾病或病情的方法,例如,这些疾病包括癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病,以及帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)等神经退行性疾病,其特征在于,所述方法包括向对象施用包括本发明的一定有效量的至少一种或多种化合物和一种赋形剂的一种组合物。

[0097] 本发明还涉及制备本发明的所述新型功能化1,3-苯二酚的一种工艺。

[0098] 本领域技术人员通过阅读下列详细说明和附上的权利要求,可以发现这些以及其它物质、特征和优点都是显而易见的。除非特别规定,文中的所有百分比、比率和比例都按重量计。除非特别规定,所有温度均为摄氏度(°C)。相关部分引用的所有文件都以参考方式并入本文;不可将对任何文件的引用理解为承认其是本发明的先前技术。

附图说明

[0099] 图1:CD1小鼠(N=3/时间点)一次IV和PO施药后的KLS-13019(实施例2)平均血药浓度时间曲线。

[0100] 图2:CD1小鼠(N=3/时间点)一次10mg/kg PO施药后的KLS-13019(实施例2)平均血药浓度时间曲线。

具体实施方式

[0101] 本发明的功能化1,3-苯二酚能够治疗和抑制自由基介导应激和氧化应激相关疾病,例如,这些疾病包括肝性脑病、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、创伤性头部损伤、中风、癫痫、神经痛、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病,以及癫痫性脑病。人们已经发现,通过抑制自由基介导应激和氧化应激将抑制神经组织受损和死亡,并抑制与神经组织受损和死亡相关的认知受损、学习能力减退、记忆力损伤。不希望受到理论限制,人们相信本发明所示的神经保护剂能够改善、减轻、甚至控制与自由基应激和氧化应激相关的疾病。与自由基介导应激和氧化应激相关的疾病包括但不限于肝性脑病、癫痫、神经痛、创伤性头部损伤、中风、慢性创伤性脑病(CTE)、心脏骤停后缺氧缺血性脑病、癫痫性脑病,以及帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病以及肌萎缩侧索硬化症(ALS)等神经退行性疾病。

[0102] 整篇说明中,将组合物描述为具有、包括或包含特定组分,或将工艺描述为具有、包括或包含特定工序时,考虑到了本教导的组合物也基本上由或由叙述的组分组成,并且考虑到本教导的工艺也基本上由或由叙述的工序组成。

[0103] 在申请中,称元素或组分包括在叙述的元素或组分列表内和/或选自叙述的元素或组分列表时,应理解所述元素或组分可为叙述的元素或组分的任一种并且可选自由两种或多种叙述的元素或组分组成的基团。

[0104] 除非另有特别说明,本文单数的使用包括复数(并且反之亦然)。此外,除非另有特别说明,当术语“约”用于量值之前时,本教导也包括了具体的量值本身。

[0105] 还应当理解,在一些实施例中,步骤的顺序或执行某些操作的顺序并不重要,只要本教导仍然能够保持动作即可。此外,两个或两个以上的步骤或操作可同时进行。

[0106] 如本文所使用,术语“卤素”应指氯、溴、氟和碘。

[0107] 如本文所使用,除非另外指出,不管是单独使用还是用作取代基的一部分,“烷基”和/或“脂肪族”指具有1-20个碳原子或该范围内的任何数量,例如1-6个碳原子或1-4个碳原子的直链和支链碳链。碳原子的指定数字(例如,C₁₋₆)应独立地指烷基部分中碳原子的数量或指含较大烷基的取代基的烷基部分。烷基的非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基等。烷基可任选取代。取代的烷基的非限制性实施例包括羟甲基、氯甲基、三氟甲基、氨基、1-氯乙基、2-羟乙基、1,2-二氟乙基、3-羧丙基等。在有多高烷基的取代基例如(C₁₋₆烷基)₂氨基中,烷基可能相同或不同。

[0108] 如本文所使用,术语“烯基”和“炔基”,不管是单独使用还是用作取代基的一部分,指具有2个或多个碳原子,优选2-20个的直链和支链碳链,其中烯基链在链中有至少一个双键而炔基链在链中有至少一个三键。烯基和炔基可任选取代。烯基的非限制性实施例包括乙烯基、3-丙烯基、1-丙烯基(也为2-甲基乙烯基)、异丙烯基(也为2-甲基乙烯-2-基)、丁烯-4-基等。取代的烯基的非限制性实施例包括2-氯乙烯基(也为2-氯乙烯)、4-羟基定烯-1-基、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基、7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基等。炔基的非限制性实施例包括乙炔基、丙-2-炔基(也为炔丙基)、丙炔-1-基和2-甲基-己-4-炔-1-基。取代的炔基的非限制性实施例包括5-羟基-5-甲基己-3-炔基、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基等。

[0109] 如本文所使用,“环烷基”,不管是单独使用还是用作另一基团的一部分,均指包括

环化烷基、烯基和炔基,例如具有3-14个环碳原子,优选3-7个或3-6个环碳原子,或甚至 3-4个环碳原子并且任选含有一个或多个(例如,1、2或3个)双键或三键的含碳非芳香族环。环烷基可为单环(例如,环己基)或多环(例如,含稠环、桥环和/或螺环系),其中所述碳原子位于环系内部或外部。环烷基的任何适合环位置均可与规定化学结构共价连接。环烷基环可任选取代。环烷基的非限制性实施例包括:环丙基、2-甲基-环丙基、环丙烯基、环丁基、2,3-二羟环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、萘烷基、2,5-二甲基环戊基、3,5-二氯环己基、4-羟基环己基、3,3,5-三甲基环己-1-基、八氢环戊二烯基、八氢-1H-茛基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-茛-4-基、十氢萘基、双环[6.2.0]癸基、十氢萘基和十二氢-1H-茛基。术语“环烷基”还包括为双环烃环的碳环,其非限制性实施例包括双环-[2.1.1]己烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[3.1.1]庚烷基、1,3-二甲基[2.2.1]庚烷-2-基、双环[2.2.2]辛烷基和双环[3.3.3]十一烷基。

[0110] “卤代烷基”旨在包括具有规定数量的碳原子,经一种或多种卤素取代的支链和直链饱和脂肪烃基。卤代烷基包括全卤代烷基,其中烷基的所有氢均已经由卤素置换(例如,-CF₃、-CF₂CF₃)。卤代烷基可任选经一个或多个除卤素外的取代基取代。卤代烷基的实施例包括但不限于氟甲基、二氯乙基、三氟甲基、三氯甲基、全氟乙基和全氯乙基。

[0111] 术语“烷氧基”指基团-O-烷基,其中所述烷基如上定义。烷氧基可能任选地取代。术语C₃-C₆环状烷氧基指含有3-6个碳原子和至少一个氧原子的环(例如,四氢呋喃、四氢-2H-吡喃)。C₃-C₆环状烷氧基可能任选地取代。

[0112] 术语“芳基”,不管是单独使用还是用作另一基团的一部分,均定义为6元不饱和、芳香族单环或指10-14原不饱和、芳香族多环。芳环可为(例如)苯环或萘环,各自经一个或多个能够置换一个或多个氢原子的部分任选取代。芳基的非限制性实施例包括:苯基、亚萘-1-基、亚萘-2-基、4-氟苯基、2-羟苯基、3-甲基苯基、2-氨基-4-氟苯基、2-(N,N-二乙氨基)苯基、2-氰基苯基、2,6-二叔丁基苯基、3-甲氧基苯基、8-羟基亚萘-2-基、4,5-二甲氧基亚萘-1-基和6-氰基-亚萘-1-基。芳基还包括,例如,与一个或多个饱和或部分饱和碳环(例如,双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基、茛满基)稠合的苯环或萘环,其可在芳香族和/或饱和或部分饱和环的一个或多个碳原子处取代。

[0113] 术语“芳基烷基”或“芳烷基”指基团-烷基-芳基,其中所述烷基和芳基如本文所定义。本发明的芳烷基任选取代。芳基烷基的实施例包括(例如)苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、3-苯丙基、2-苯丙基、苄甲基等。

[0114] 术语“杂环状”和/或“杂环”和/或“杂环基”,不管是单独使用还是用作另一基团的一部分,本文均定义为具有3-20个原子的一个或多个环,其中至少一个环中的至少一个原子为选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子,并且其中进一步地,包括杂原子的环为非芳香族。在包括2个或多个稠环的杂环基团中,未携带杂原子的环可为芳基(例如,吡啶基、四氢喹啉基、苯并二氢吡喃基)。示例性杂环基团具有3-14个环原子,其中1-5个为各自选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子。杂环基团中一个或多个N或S可经氧化。杂环基团可任选取代。

[0115] 具有单环的杂环单元的非限制性实施例包括:双吡丙啉基、氮丙啉基、尿唑基、吡丁啉基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、异噁唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、氧杂噻唑烷基、噁唑烷基、乙内酰脲基、四氢呋喃基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、哌啶-2-酮基(戊内酰胺)、2,3,4,5-四氢-1H-吡啶基、

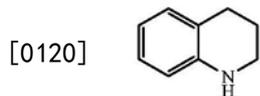
2,3-二氢-1H-吡啶和1,2,3,4-四氢-喹啉。具有2个或多个环的杂环单元的非限制性实施例包括:六氢-1H-吡咯烷基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-吡啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、色满基、异色满基、吡啶基、异吡啶基和十氢-1H-环八[b]吡咯基。

[0116] 术语“杂芳基”(前面都描述的是“杂环芳基”,两种描述都可以,最好前后统一),不管是单独使用还是用作另一基团的一部分,本文均定义为具有5-20个原子的一个或多个环,其中至少一个环中的至少一个原子为选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子,并且其中进一步地,包括杂原子的至少一个环为芳香族。在包括2个或多个稠环的杂芳基中,未携带杂原子的环可为碳环(例如,6,7-二氢-5H-环五咪唑)或芳基(例如,苯并咪唑基、苯并噻吩基、吡啶基)。示例性杂芳基具有5-14个环原子并且含有1-5个各选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的环杂原子。杂芳基中一个或多个N或S原子可氧化。杂芳基可取代。含单环的杂芳基的非限制性实施例包括:1,2,3,4-四唑基、[1,2,3]三唑基、[1,2,4]三唑基、三嗪基、噻唑基、1H-咪唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、2-苯基嘧啶基、吡啶基、3-甲基吡啶基和4-二甲氨基吡啶基。含2个或多个稠环的杂芳基的非限制性实施例包括:苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、噌啉基、萘啶基、菲啶基、7H-嘌呤基、9H-嘌呤基、6-氨基-9H-嘌呤基、5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、2-苯基苯并[d]噻唑基、1H-吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡啶基、喹啉基、5-甲基喹啉基、喹啉基、喹啉基、8-羟基-喹啉基和异喹啉基。

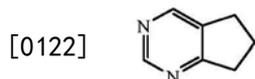
[0117] 如上所述杂芳基的一个非限制性实施例为C₁-C₅杂芳基,其具有1-5个碳环原子和至少一个为各选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子的附加环原子(优选1-4个为杂原子的附加环原子)。C₁-C₅杂芳基的实施例包括但不限于三嗪基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、异噁唑烷-5-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基。

[0118] 除非另外指出,当两个取代基一起形成具有规定数量的环原子的环时(例如,R²和R³和与之连接的氮(N)一起形成具有3-7个环元的环),所述环可以具有碳原子和任选一个或多个(例如,1-3个)各选自(N)、氧(O)或硫(S)的附加杂原子。所述环可饱和或部分饱和并且可任选取代。

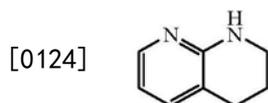
[0119] 为了本发明的目的,将包含单个杂原子的稠环单元以及螺环、双环等视为属于对应含杂原子的环的环状类。例如,为了本发明的目的,将具有式:



[0121] 的1,2,3,4-四氢喹啉视为杂环单元。为了本发明的目的,将具有式:



[0123] 的6,7-二氢-5H-环五咪唑视为杂芳基单元。当稠环单元在饱和环和芳环中均含有杂原子时,芳环将占优势并且决定所述环分配的类别。例如,为了本发明的目的,将具有式:



[0125] 的1,2,3,4-四氢-[1,8]萘啶视为杂芳基单元。

[0126] 每当术语或其任一前缀词根出现在取代基名称中时,必须将名称解释为包括本文提供的那些限制。例如,每当术语“烷基”或“芳基”或其任一前缀词根出现在取代基名称(例如,芳基烷基、烷基氨基)中时,必须将名称解释为包括以上对“烷基”和“芳基”给定的那些限制。

[0127] 术语“取代”在整篇说明书中使用。本文将术语“取代”定义为无环或环状的部分有一个或多个氢原子经本文在下面定义的一个取代基或几个(例如,1-10个)取代基置换。所述取代基能够一次置换单个部分的一个或两个氢原子。另外,这些取代基可以置换两个相邻碳上的两个氢原子以形成所述取代基、新部分或单元。例如,需要置换单个氢原子的取代单元包括卤素、羟基等。置换两个氢原子包括羰基、肟基等。从相邻碳原子置换两个氢原子包括环氧基等。术语“取代”在本说明书通篇用于指一个部分可以有一个或多个氢原子取代基置换。将部分描述为“取代”时,可置换任何数量的氢原子。例如,二氟甲基为取代的C₁烷基;三氟甲基为取代的C₁烷基;4-羟苯基为取代的芳香环;(N,N-二甲基-5-氨基)辛烷基为取代的C₈烷基;3-胍基苯基为取代的C₃烷基;并且2-羧基吡啶基为取代的杂芳基。

[0128] 本文定义的可变基团,例如本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、芳氧基、芳基、杂环和杂芳基,不管是单独使用还是用作另一基团的一部分,均可任选取代。将这样表示任选取代的基团。

[0129] 以下是可取代一个部分上的氢原子的取代基的非限制性实施例:卤素(氯(Cl)、溴(Br)、氟(F)和碘(I))、-CN、-NO₂、氧代基(=O)、-OR¹¹、-SR¹¹、-N(R¹¹)₂、-NR¹¹C(O)R¹¹、-SO₂R¹¹、-SO₂OR¹¹、-SO₂N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)N(R¹¹)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₄环烷基、芳基、杂环或杂芳基,其中烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环和杂芳基的每一个经1-10个(例如,1-6个或1-4个)各选自卤素、-CN、-NO₂、氧代基和R¹¹的基团任选取代;其中R¹¹在每次出现时独立地为氢、-OR¹²、-SR¹²、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)N(R¹²)₂、-SO₂R¹²、-S(O)₂OR¹²、-N(R¹²)₂、-NR¹²C(O)R¹²、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、环烷基(例如,C₃₋₆环烷基)、芳基、杂环或杂芳基,或两个R¹¹单元在每次出现时和与之结合的原子一起形成任选取代的碳环或杂环,其中所述碳环或杂环具有3-7个环原子;其中R¹²在每次出现时独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、环烷基(例如,C₃₋₆环烷基)、芳基、杂环或杂芳基,或两个R¹²单元在每次出现时和与之结合的原子一起形成任选取代的碳环或杂环,其中所述碳环或杂环优选具有3-7个环原子。

[0130] 在某些实施方案中,取代基选自

[0131] i) -OR¹³;例如,-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃;

[0132] ii) -C(O)R¹³;例如,-COCH₃、-COCH₂CH₃、-COCH₂CH₂CH₃;

[0133] iii) -C(O)OR¹³;例如,-CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-CO₂CH₂CH₂CH₃;

[0134] iv) -C(O)N(R¹³)₂;例如,-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂;

[0135] v) -N(R¹³)₂;例如,-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₃);

[0136] vi) 卤素:-F、-Cl、-Br和-I;

[0137] vii) -CH_eX_g;其中X为卤素,m为0-2,e+g=3;例如,-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃或-CBr₃;

[0138] viii) $-SO_2R^{13}$; 例如, $-SO_2H$; $-SO_2CH_3$; $-SO_2C_6H_5$;

[0139] ix) C_1-C_6 直链、支链或环状烷基;

[0140] x) 氰基

[0141] xi) 硝基;

[0142] xii) $N(R^{13})C(O)R^{13}$;

[0143] xiii) 氧代基(=O);

[0144] xiv) 杂环; 和

[0145] xv) 杂芳基。

[0146] 其中每个 R^{13} 独立地为氢、任选取代的 C_1-C_6 直链或支链烷基(例如,任选取代的 C_1-C_4 直链或支链烷基)或任选取代的 C_3-C_6 环烷基(例如任选取代的 C_3-C_4 环烷基);或两个 R^{13} 单元可一起形成包含3-7个环原子的环。在某些方面,每个 R^{13} 独立地为氢、经卤素任选取代的 C_1-C_6 直链或支链烷基或 C_3-C_6 环烷基或 C_3-C_6 环烷基。

[0147] 在本说明书的不同地方,分组或分范围公开了化合物的取代基。其特别目的是,描述包括这种分组和范围的成员的每一个单独子组合。例如,术语“ C_{1-6} 烷基”特别旨在单独公开 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_1-C_6 、 C_1-C_5 、 C_1-C_4 、 C_1-C_3 、 C_1-C_2 、 C_2-C_6 、 C_2-C_5 、 C_2-C_4 、 C_2-C_3 、 C_3-C_6 、 C_3-C_5 、 C_3-C_4 、 C_4-C_6 、 C_4-C_5 和 C_5-C_6 ,烷基。

[0148] 为了本发明的目的,术语“化合物”、“类似物”和“物质的组合物”同样代表本文描述的新型功能化1,3-苯二酚,包括所有对映异构体形式、非对映异构体形式、盐等,并且术语“化合物”、“类似物”和“物质的组合物”在本说明书通篇可交换使用。

[0149] 本文描述的化合物可含有不对称原子(也称为手性中心),并且一些化合物可含有一个或多个不对称原子或中心,因此可产生光学异构体(对映异构体)和非对映异构体。本教导和本文公开的化合物包括此类对映异构体和非对映异构体以及外消旋且分解的光学纯R和S立体异构体,以及R和S立体异构体的其他混合物及其药学上可接受的盐。可通过本领域技术人员已知的标准程序获得呈纯净形式的光学异构体,标准程序包括但不限于非对映异构体盐形成、动力学分解和不对称合成。本教导还涵盖含烯基部分(例如烯烃和亚胺)的化合物的顺式和反式异构体。还理解,本教导涵盖所有可能的区域异构体及其混合物,可通过本领域技术人员已知的标准分离程序获得呈纯净形式的区域异构体,并且包括但不限于柱色谱法、薄层色谱法和高效液相色谱法。

[0150] 可使用有机和无机碱形成本教导可具有酸性部分的化合物的药学上可接受的盐。根据可用于去质子化的酸性氢的数量,考虑到了单阴离子和多阴离子盐。用碱形成的适合盐包括金属盐,例如碱金属或碱土金属盐,例如钠、钾或镁盐;铵盐和有机胺盐,例如用吗啉、硫代吗啉、哌啶、吡咯烷、一、二或三低级烷基胺(例如,乙基-叔丁基-、二乙基-、二异丙基-、三乙基-、三丁基-或二甲基丙胺)或一、二或三羟基低级烷基胺(例如,一、二或三乙醇胺)形成的盐。无机碱的特定非限制性实施例包括 $NaHCO_3$ 、 Na_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 K_2CO_3 、 $CaCO_3$ 、 $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 KOH 、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 和 Na_3PO_4 。也可形成内盐。类似地,当本文公开的化合物含有碱性部分时,可使用有机和无机酸形成盐。例如,可由以下酸形成盐:乙酸、丙酸、乳酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、二氯乙酸、乙烯基磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲基磺酸、粘酸、萘磺酸、硝酸、草酸、帕莫酸、泛酸、磷酸、酞酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、甲

苯磺酸和樟脑磺酸以及其他已知的药学上可接受的酸。

[0151] 当任一变量在任何组成部分或任何公式中出现一次以上时,其定义在每次出现时独立于其他每次出现时的定义(例如,在 $N(R^{12})_2$ 中,每个 R^{12} 可能与另一个相同或不同)。只有当此类组合产生稳定化合物时,取代基和/或变量的组合才是可允许的。

[0152] 如本文所使用,术语“治疗(treat)”和“治疗(treating)”及“治疗(treatment)”指部分或完全减轻、抑制、改善和/或缓解怀疑患者所患的病状。

[0153] 如本文所使用,“治疗有效”和“有效量”指引起所需生物活性或效应的物质或量。

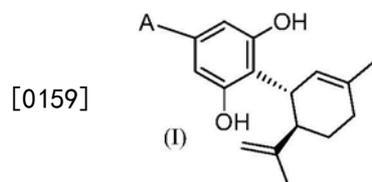
[0154] 本文中使用的术语“神经保护”指对大脑、中枢神经系统或周围神经系统的神经元进行保护,使其免于死亡和/或损伤。特别是对神经元进行保护,使其免受氧化应激或过量谷氨酸导致的死亡或损伤。

[0155] 本文中使用的术语“神经保护剂”指提供神经保护的化合物。

[0156] 除非特别规定,术语“受试者”或“患者”可交换使用并且指动物例如人类患者和非人灵长类动物,以及实验动物(例如兔子、大鼠和小鼠)和其他动物。相应地,如本文所使用的术语“受试者”或“患者”指可向其施用本发明化合物的任何哺乳动物患者或受试者。在本发明的示范性实施方案中,为鉴定用于根据本发明的方法治疗的受试患者,采用公认的筛选方法确定与目标或疑似疾病或病状相关的风险因素或确定受试者中现有疾病或病状的状态。这些筛选方法包括(例如)确定可能与目标或疑似疾病或病状相关的风险因素的传统病情检查。这些和其它常规方法允许临床医师使用本发明的方法和化合物选择需要治疗的患者。

[0157] 本发明的新型功能化1,3-苯二酚包括:

[0158] 本发明的化合物为功能化1,3-苯二酚,包括具有下式的所有对映和非对映形式及其药学上可接受的盐:



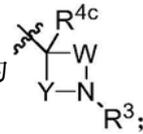
[0160] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐、前药和复合物,其中:

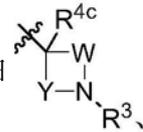
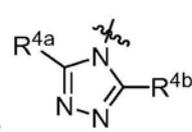
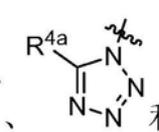
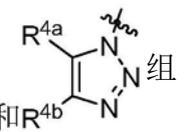
[0161] A选自由 $R^1-(CH_2)_n$ 、 $R^1-(CH_2)_z-O$ 、 $R^2-O-(CH_2)_b$ 和 $R^3-N(Y)W-(CH_2)_d$ 组成的基团;

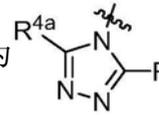
[0162] z为0、1或2;

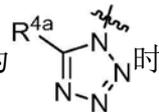
[0163] A为 $R^1-(CH_2)_n$ 时, R^1 选自由 R^{4c} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4b} 组成的基团;

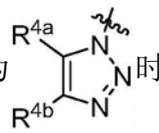
[0164] A为 $R^1-(CH_2)_z-O$ 且z为0时, R^1 为 R^{4c} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4b} ;

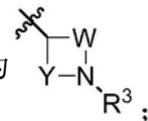
[0165] A为 $R^1-(CH_2)_z-O^{\frac{z}{2}}$ 且z为1时, R^1 为 ;

[0166] A为 $R^1-(CH_2)_z-O^{\frac{z}{2}}$ 且z为2时, R^1 选自由 、、 和  组

成的基团; R^1 为  时, n不为0;

[0167] R^1 为  时, n不为0;

[0168] R^1 为  时, n不为0;

[0169] R^2 为 ;

[0170] W为 $(CH_2)_m$;

[0171] m为1或2;

[0172] Y为 $(CH_2)_q$;

[0173] q为1或2;

[0174] n为0、1、2或3;

[0175] b为0、1、2或3;

[0176] d为0、1、2或3;

[0177] R^3 选自由 COR^5 、 CO_2R^6 、 $CONR^{7a}R^{7b}$ 、 $SO_2NR^{7a}R^{7b}$ 、 SO_2R^8 和任选取代的杂环芳基组成的基团;

[0178] R^{4a} 和 R^{4b} 各选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的基团;

[0179] R^{4c} 选自由氢和OH组成的基团;

[0180] R^5 选自由氢、 C_{1-6} 烷基、任选取代的杂环芳基、 $-C(R^{9a}R^{9b})NR^{7a}R^{7b}$ 和 $-C(R^{9a}R^{9b})OR^{10}$ 组成的基团;

[0181] R^5 也选自任意取代的 C_{1-6} 烷基;

[0182] R^6 为 C_{1-6} 烷基;

[0183] R^6 也选自任意取代的 C_{1-6} 烷基;

[0184] R^{7a} 和 R^{7b} 各选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的基团;

[0185] R^{7a} 和 R^{7b} 也各自独立地选自任意取代的 C_{1-6} 烷基;

[0186] R^8 选自由氢、 C_{1-6} 烷基和任选取代的杂环芳基组成的基团;

[0187] R^8 也选自任意取代的 C_{1-6} 烷基;

[0188] R^{9a} 和 R^{9b} 各选自由氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 支链烷基、 CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 CH_2Ph 、 $CH_2(4-OH-$

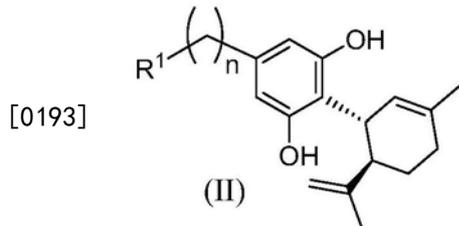
Ph)、 $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)\text{NH}$ 、 CH_2 (3-吡啶)、 CH_2 (5-咪唑)、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 CH_2CONH_2 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 组成的基团。

[0189] R^{10} 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的基团；

[0190] 本发明的化合物还包括分子式(I)化合物的对映异构体。

[0191] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式(I)化合物。

[0192] 本发明的化合物包括具有式(II)的化合物：

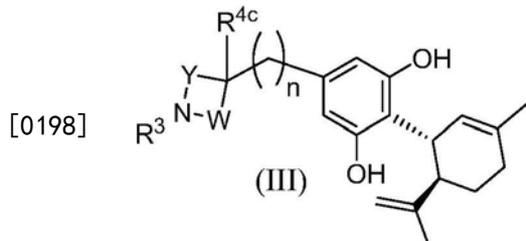


[0194] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0195] 本发明的化合物还包括分子式(II)化合物的对映异构体。

[0196] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式(II)化合物。

[0197] 本发明的化合物包括具有式(III)的化合物：

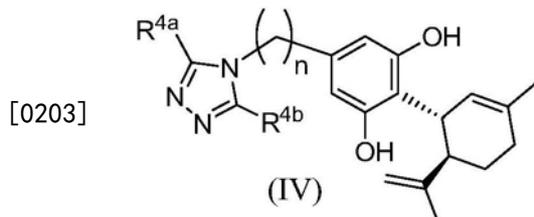


[0199] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0200] 本发明的化合物还包括分子式(III)化合物的对映异构体。

[0201] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式(III)化合物。

[0202] 本发明的化合物包括具有式(IV)的化合物：

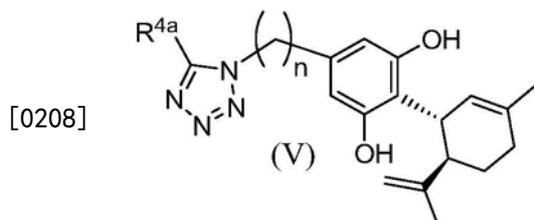


[0204] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0205] 本发明的化合物还包括分子式(IV)化合物的对映异构体。

[0206] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式(IV)化合物。

[0207] 本发明的化合物包括具有式(V)的化合物：

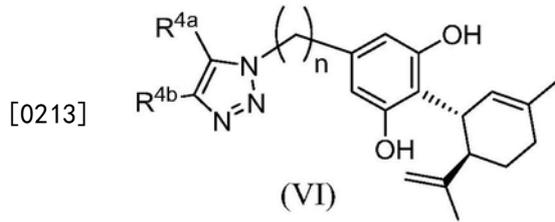


[0209] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0210] 本发明的化合物还包括分子式 (V) 化合物的对映异构体。

[0211] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (V) 化合物。

[0212] 本发明的化合物包括具有式 (VI) 的化合物：

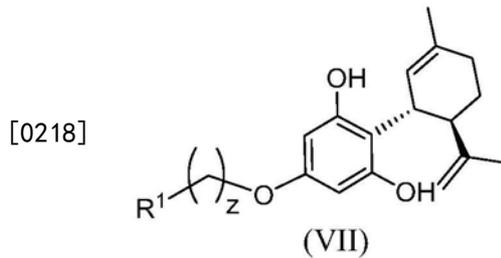


[0214] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0215] 本发明的化合物还包括分子式 (VI) 化合物的对映异构体。

[0216] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (VI) 化合物。

[0217] 本发明的化合物包括具有式 (VII) 的化合物：

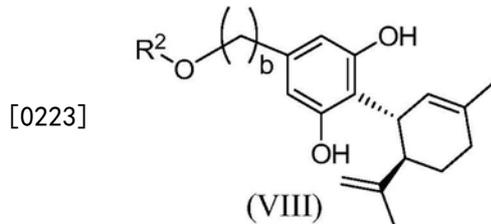


[0219] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0220] 本发明的化合物还包括分子式 (VII) 化合物的对映异构体。

[0221] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (VII) 化合物。

[0222] 本发明的化合物包括具有式 (VIII) 的化合物：

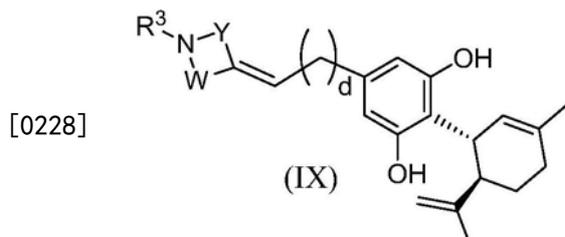


[0224] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0225] 本发明的化合物还包括分子式 (VIII) 化合物的对映异构体。

[0226] 本发明的化合物还包括由1-10个氘原子同位素标记的分子式 (VIII) 化合物。

[0227] 本发明的化合物包括具有式 (IX) 的化合物：

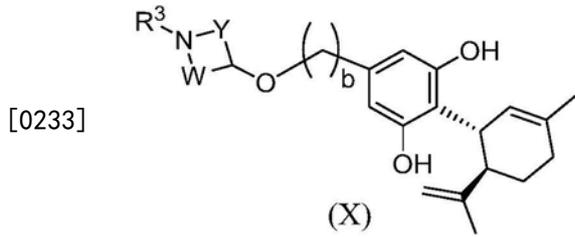


[0229] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0230] 本发明的化合物还包括分子式 (IX) 化合物的对映异构体。

[0231] 本发明的化合物还包括由1-10个氧原子同位素标记的分子式 (IX) 化合物。

[0232] 本发明的化合物包括具有式 (X) 的化合物：



[0234] 包括其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐药和复合物。

[0235] 本发明的化合物还包括分子式 (X) 化合物的对映异构体。

[0236] 本发明的化合物还包括由1-10个氧原子同位素标记的分子式 (X) 化合物。

[0237] 在某些实施例中, A为 $R^1-CH_2-CH_2-CH_2-O$ 。

[0238] 在某些实施例中, A为 $R^1-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O$ 。

[0239] 在某些实施例中, A为 $R^2-CH_2-CH_2-CH_2-O$ 。

[0240] 在某些实施例中, A为 $R^3-N(Y)-W-CH_2-CH_2-CH_2-O$ 。

[0241] 在某些实施例中, z为0。

[0242] 在某些实施例中, z为1。

[0243] 在某些实施例中, z为2。

[0244] 在某些实施例中, R¹为 $\begin{matrix} R^{4c} \\ | \\ W \\ | \\ Y-N-R^3 \end{matrix}$ 。

[0245] 在某些实施例中, R¹为 $\begin{matrix} R^{4a} & & R^{4b} \\ & \diagdown & / \\ & N & \\ & // & \\ & N-N & \end{matrix}$ 。

[0246] 在某些实施例中, R¹为 $\begin{matrix} R^{4a} & & \\ & \diagdown & / \\ & N & \\ & // & \\ & N-N & \end{matrix}$ 。

[0247] 在某些实施例中, R¹为 $\begin{matrix} R^{4a} & & \\ & \diagdown & / \\ & N & \\ & // & \\ & N-N & \end{matrix}$ 。

[0248] 在某些实施例中, R²为 $\begin{matrix} R^{4c} \\ | \\ W \\ | \\ Y-N-R^3 \end{matrix}$ 。

[0249] 在某些实施例中, n为0。

[0250] 在某些实施例中, n为1。

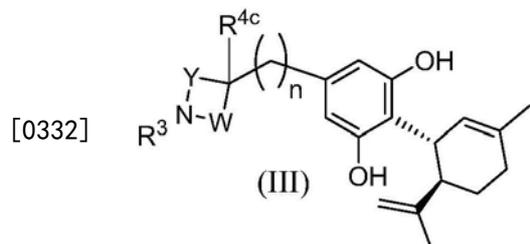
- [0251] 在某些实施例中, n为2。
- [0252] 在某些实施例中, n为3。
- [0253] 在某些实施例中, b为0。
- [0254] 在某些实施例中, b为1。
- [0255] 在某些实施例中, b为2。
- [0256] 在某些实施例中, b为3。
- [0257] 在某些实施例中, d为0。
- [0258] 在某些实施例中, d为1。
- [0259] 在某些实施例中, d为2。
- [0260] 在某些实施例中, d为3。
- [0261] 在某些实施例中, W为(CH₂)。
- [0262] 在某些实施例中, W为(CH₂)₂。
- [0263] 在某些实施例中, m为1。
- [0264] 在某些实施例中, m为2。
- [0265] 在某些实施例中, Y为(CH₂)。
- [0266] 在某些实施例中, Y为(CH₂)₂。
- [0267] 在某些实施例中, q为1。
- [0268] 在某些实施例中, q为2。
- [0269] 在某些实施例中, R³为COR⁵。
- [0270] 在某些实施例中, R³为CO₂R⁶。
- [0271] 在某些实施例中, R³为CONR^{7a}R^{7b}。
- [0272] 在某些实施例中, R³为SO₂NR^{7a}R^{7b}。
- [0273] 在某些实施例中, R³为SO₂R⁸。
- [0274] 在某些实施例中, R³为任意取代的杂芳基。
- [0275] 在某些实施例中, R^{4a}为氢。
- [0276] 在某些实施例中, R^{4a}为C₁₋₆烷基。
- [0277] 在某些实施例中, R^{4b}为氢。
- [0278] 在某些实施例中, R^{4b}为C₁₋₆烷基。
- [0279] 在某些实施例中, R^{4c}为OH。
- [0280] 在某些实施例中, R^{4c}为氢。
- [0281] 在某些实施例中, R⁵为氢。
- [0282] 在某些实施例中, R⁵为C₁₋₆烷基。
- [0283] 在某些实施例中, R⁵为任意取代的杂芳基。
- [0284] 在某些实施例中, R⁵为-C(R^{9a}R^{9b})NR^{7a}R^{7b}。
- [0285] 在某些实施例中, R⁵为-C(R^{9a}R^{9b})OR¹⁰。
- [0286] 在某些实施例中, R⁵为任意取代的C₁₋₆烷基。
- [0287] 在某些实施例中, R⁶为C₁₋₆烷基。
- [0288] 在某些实施例中, R⁶为任意取代的C₁₋₆烷基。
- [0289] 在某些实施例中, R^{7a}为氢。

- [0290] 在某些实施例中, R^{7a} 为 C_{1-6} 烷基。
- [0291] 在某些实施例中, R^{7a} 为任意取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0292] 在某些实施例中, R^{7b} 为氢。
- [0293] 在某些实施例中, R^{7b} 为 C_{1-6} 烷基。
- [0294] 在某些实施例中, R^{7b} 为任意取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0295] 在某些实施例中, R^8 为氢。
- [0296] 在某些实施例中, R^8 为 C_{1-6} 烷基。
- [0297] 在某些实施例中, R^8 为任意取代的杂芳基。
- [0298] 在某些实施例中, R^8 为任意取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0299] 在某些实施例中, R^{9a} 为氢。
- [0300] 在某些实施例中, R^{9a} 为 C_{1-6} 烷基。
- [0301] 在某些实施例中, R^{9a} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0302] 在某些实施例中, R^{9a} 为 CH_2OH 。
- [0303] 在某些实施例中, R^{9a} 为 $CH(OH)CH_3$ 。
- [0304] 在某些实施例中, R^{9a} 为 CH_2Ph 。
- [0305] 在某些实施例中, R^{9a} 为 $CH_2(4-OH-Ph)$ 。
- [0306] 在某些实施例中, R^{9a} 为 $(CH_2)_4NH_2$ 。
- [0307] 在某些实施例中, R^{9a} 为 $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$ 。
- [0308] 在某些实施例中, R^{9a} 为 $CH_2(3-吡啶)$ 。
- [0309] 在某些实施例中, R^{9a} 为 $CH_2(5-咪唑)$ 。
- [0310] 在某些实施例中, R^{9a} 为 CH_2CO_2H 。
- [0311] 在某些实施例中, R^{9a} 为 $CH_2CH_2CO_2H$ 。
- [0312] 在某些实施例中, R^{9a} 为 CH_2CONH_2 。
- [0313] 在某些实施例中, R^{9a} 为 $CH_2CH_2CONH_2$ 。
- [0314] 在某些实施例中, R^{9b} 为氢。
- [0315] 在某些实施例中, R^{9b} 为 C_{1-6} 烷基。
- [0316] 在某些实施例中, R^{9b} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0317] 在某些实施例中, R^{9b} 为 CH_2OH 。
- [0318] 在某些实施例中, R^{9b} 为 $CH(OH)CH_3$ 。
- [0319] 在某些实施例中, R^{9b} 为 CH_2Ph 。
- [0320] 在某些实施例中, R^{9b} 为 $CH_2(4-OH-Ph)$ 。
- [0321] 在某些实施例中, R^{9b} 为 $(CH_2)_4NH_2$ 。
- [0322] 在某些实施例中, R^{9b} 为 $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$ 。
- [0323] 在某些实施例中, R^{9b} 为 $CH_2(3-吡啶)$ 。
- [0324] 在某些实施例中, R^{9b} 为 $CH_2(5-咪唑)$ 。
- [0325] 在某些实施例中, R^{9b} 为 CH_2CO_2H 。
- [0326] 在某些实施例中, R^{9b} 为 $CH_2CH_2CO_2H$ 。
- [0327] 在某些实施例中, R^{9b} 为 CH_2CONH_2 。
- [0328] 在某些实施例中, R^{9b} 为 $CH_2CH_2CONH_2$ 。

[0329] 在某些实施例中, R^{10} 为氢。

[0330] 在某些实施例中, R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。

[0331] 本发明的化合物包括具有式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐形式:



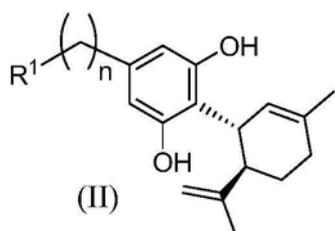
[0333] 其中下文在表1中定义了 R^3 、 R^{4c} 、Y、W和n的非限制性实施例。

[0334] 表1

编号	R ³	R ^{4c}	Y	W	N
1	COCH ₃	H	CH ₂	CH ₂	1
2	CO ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂	1
3	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂	1
4	CON(CH ₃) ₂	H	CH ₂	CH ₂	1
5	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂	CH ₂	1
6	SO ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂	1
7	COCH ₃	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
8	CO ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
9	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
10	CON(CH ₃) ₂	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
[0335] 11	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
12	SO ₂ CH ₃	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
13	COCH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
14	CO ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
15	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
16	CON(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
17	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
18	SO ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
19	COCH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
20	CO ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
21	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
22	CON(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
[0336] 23	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
24	SO ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1

[0337] 本发明的化合物包括具有式(II)的化合物或其药学上可接受的盐形式:

[0338]

[0339] 其中下文在表2中定义了R¹的非限制性实施例。

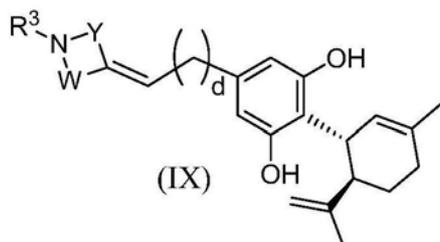
[0340] 表2

编号	R ¹	n	编号	R ¹	N
1		1	4		2
2		1	5		2
3		1	6		2

[0341]

[0342] 本发明的化合物包括具有式 (IX) 的化合物或其药学上可接受的盐形式：

[0343]

[0344] 其中下文在表3中定义了R³、Y、W和d的非限制性实施例。

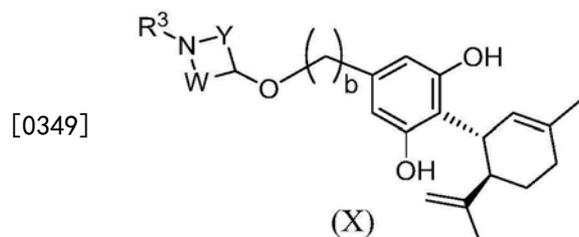
[0345] 表3

编号	R ³	Y	W	d
1	COCH ₃	CH ₂	CH ₂	1
2	CO ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂	1
3	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂	1

[0346]

编号	R ³	Y	W	d
4	CON(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₂	1
5	SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₂	1
6	SO ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂	1
7	COCH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
8	CO ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
9	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
10	CON(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
11	SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
12	SO ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
13	COCH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
[0347] 14	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
15	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
16	CON(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
17	SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
18	SO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
19	COCH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
20	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
21	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
22	CON(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
23	SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
24	SO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1

[0348] 本发明的化合物包括具有式 (X) 的化合物或其药学上可接受的盐形式:



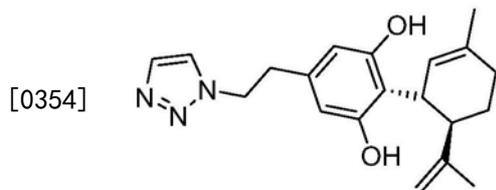
[0350] 其中下文在表4中定义了R³、Y、W和b的非限制性实施例。

[0351] 表4

[0352]

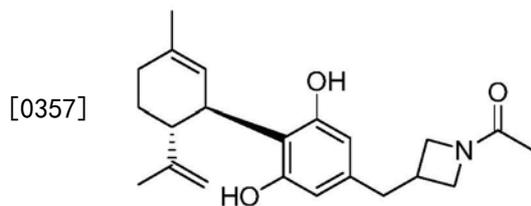
编号	R ³	Y	W	B
1	COCH ₃	CH ₂	CH ₂	1
2	CO ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂	1
3	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂	1
4	CON(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₂	1
5	SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₂	1
6	SO ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂	1
7	COCH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
8	CO ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
9	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
10	CON(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
11	SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
12	SO ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
13	COCH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
14	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
15	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
16	CON(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
17	SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
18	SO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1
19	COCH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
20	CO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
21	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
22	CON(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
23	SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1
24	SO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	1

[0353] 为了表现本发明的化合物的命名和援引方式,具有下式的化合物:



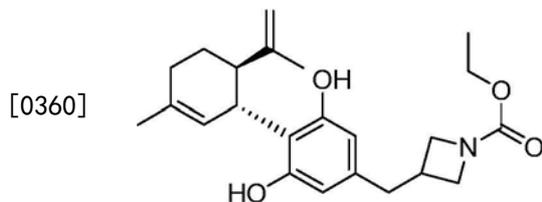
[0355] 具有的化学名称为5-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)-2-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苯-1,3-二酚;

[0356] 为了展示本发明命名和援引的化合物的目的,具有下式的化合物:



[0358] 具有的化学名称为1-(3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰基;

[0359] 为了展示本发明命名和援引的化合物的目的,具有下式的化合物:



[0361] 具有的化学名称为乙基3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-羧酸基;

[0362] 在本文提供的所有实施方案中,适合的任选取代基的实施例并非旨在限制本发明的范围。本发明的化合物可能含有本文提供的任何取代基或取代基的组合。

[0363] 工艺

[0364] 本发明进一步涉及一种制备本发明一种或多种赋形剂的工艺。

[0365] 可根据本文概述的程序,由市场上可买到的原材料、文献中已知的化合物或易于制备的中间产物,采用本领域技术人员已知的标准合成方法和程序制备本教导的化合物。制备有机分子和官能团转化和操作的的标准合成方法和程序可容易地从相关科学文献或从本领域的标准教科书中获得。应认识到,给定典型或优选工艺条件(即,反应温度、时间、反应物摩尔比、溶剂、压力等)时,除非另外说明,也可使用其他工艺条件。最佳反应条件可随着使用的特定反应物或溶剂而改变,但是可由本领域的技术人员通过常规优化程序确定这种条件。有机合成领域的技术人员将认识到,提出的合成步骤的特性和顺序可为了优化本文所述化合物形成的目的而改变。

[0366] 可根据本领域已知的任何适合方法监测本文所述的工艺。例如,可通过光谱方式,例如核磁共振光谱法(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如,紫外-可见光)、质谱法或通过色谱法例如高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)、凝胶渗透色谱法(GPC)或薄层色谱法(TLC)监测产物形成。

[0367] 化合物的制备可牵涉各种化学基团的保护和去保护。本领域的技术人员可容易地

确定对保护和去保护的需要和对适当保护基的选择。例如,在Greene等,有机合成的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis),第2版(Wiley和Sons,1991)中可找到保护基的化学结构,其全部内容以引用的方式并入本文用于所有目的。

[0368] 本文所述的反应或工艺可以在可由有机合成领域的技术人员容易地选择的适合溶剂中进行。适合溶剂通常在进行反应的温度,即范围可从溶剂的冰点到溶剂的沸点的温度下,大体上不与反应物、中间产物和/或产物反应。指定反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。根据特定反应步骤,可选择用于特定反应步骤的适合溶剂。

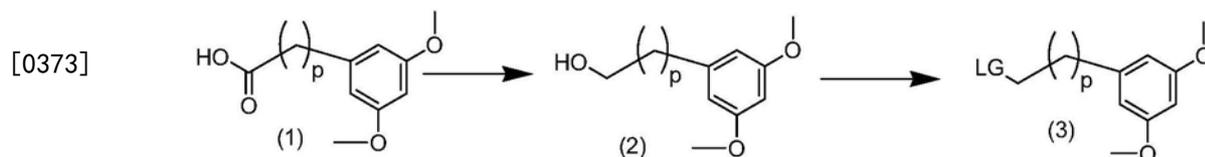
[0369] 可通过有机化学领域中已知的方法制备这些教导的化合物。用于制备这些教导的化合物的试剂可从商业上获得或可通过文献中描述的标准程序制备。例如,可根据通用合成方案中说明的方法制备本发明的化合物。

[0370] 制备化合物的通用合成方案

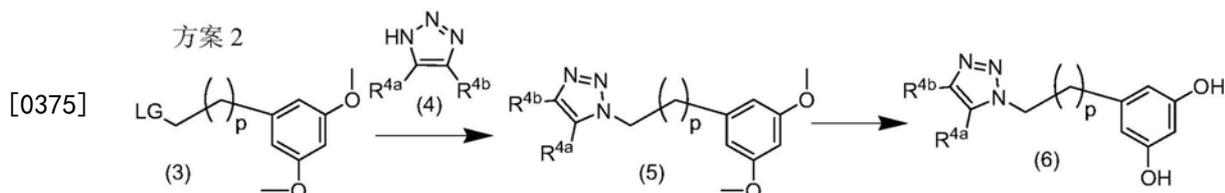
[0371] 用于制备本发明化合物的试剂可从商业上获得或可通过文献中描述的标准程序制备。根据本发明,所述种类的化合物可通过下列反应方案之一生成。

[0372] 可根据方案1-48中概述的工艺制备式(I)的化合物。

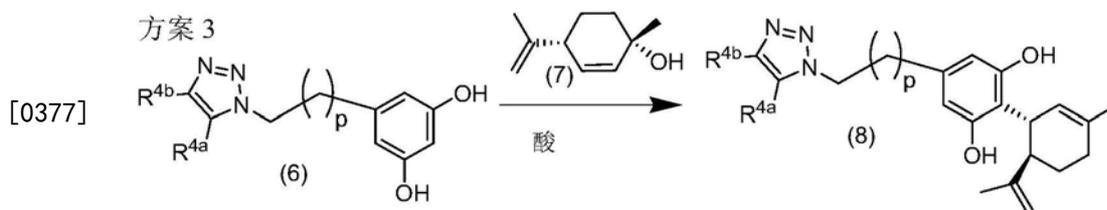
方案 1



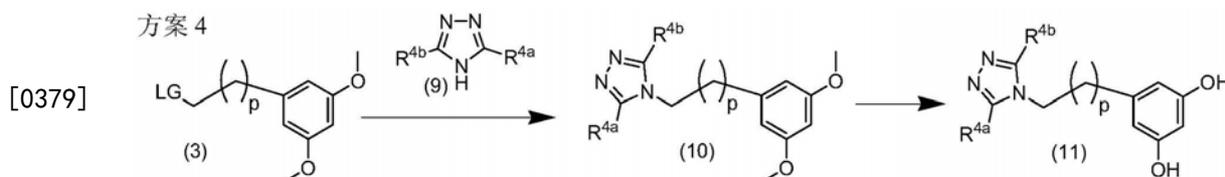
[0374] 式(1)的适当取代化合物为一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物,其特征在于,p为0,1,或2,其与氢化铝锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化锂等还原剂在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷等的一种有机溶剂中反应,可选加热,可选微波照射,以制备一种式(2)的化合物。一种式(2)的化合物随后被下列方法之一转化为一种式(3)的化合物,其特征在于,LG为碘、溴、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐等游离基团。在三苯基磷和咪唑存在下,一种式(2)的化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷等的一种有机溶剂中与碘反应,可选加热,可选微波照射,以制备一种式(3)的化合物,其特征在于,LG为一种碘原子。或者,在三苯基磷和咪唑存在下,一种式(2)的化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷等的一种有机溶剂中与溴反应,可选加热,可选微波照射,以制备一种式(3)的化合物,其特征在于,LG为一种溴原子。或者,在三苯基磷和咪唑存在下,一种式(2)的化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷等的一种有机溶剂中与四溴化碳反应,可选加热,可选微波照射,以制备一种式(3)的化合物,其特征在于,LG为一种溴原子。或者,在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,一种式(2)的化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与甲磺酰氯反应,可选加热,可选微波照射,以制备一种式(3)的化合物,其特征在于,LG为一种甲磺酸盐。或者,在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,一种式(2)的化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与甲苯磺酰氯反应,可选加热,可选微波照射,以制备一种式(3)的化合物,其特征在于,LG为一种甲苯磺酸盐。



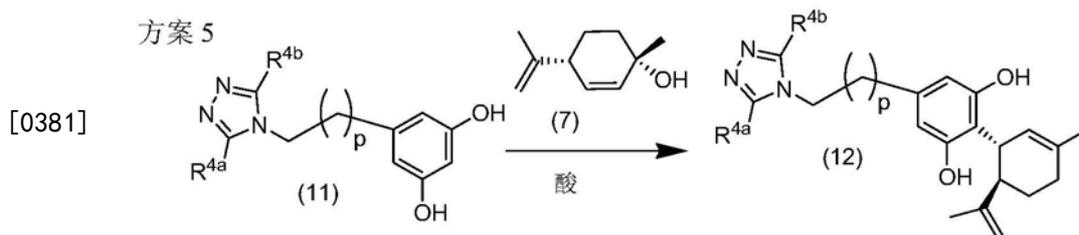
[0376] 在氢氧化钠、氯化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等一种碱的存在下，一种式 (3) 的化合物，在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中，与一种式 (4) 的化合物，一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物反应，可选加热，可选微波照射，以制备一种式 (5) 的化合物。式 (5) 的一种化合物，在乙酸，可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应，可选加热，可选微波照射，以提供式 (6) 的一种化合物。或者，式 (5) 的一种化合物，在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应，可选加热，可选微波照射，以提供式 (6) 的一种化合物。



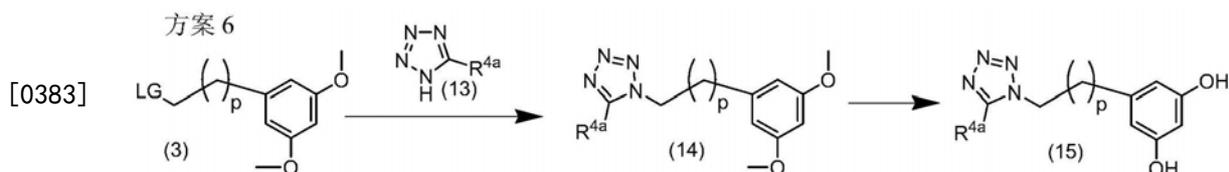
[0378] 在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下，可选在醚合三氟化硼存在下，式 (6) 的一种化合物，在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式 (7) 的一种化合物反应，可选加热，可选微波照射，以提供式 (8) 的一种化合物。



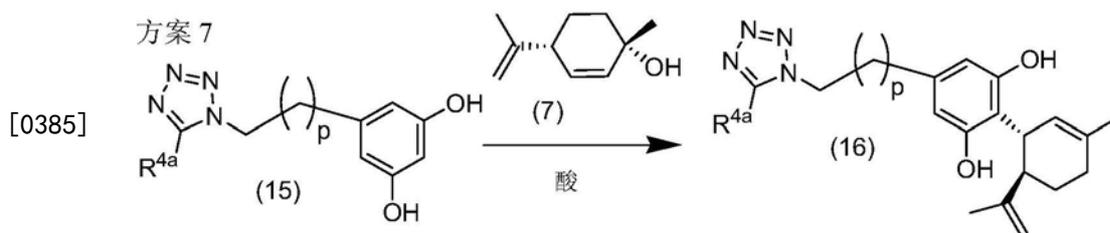
[0380] 在氢氧化钠、氯化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱存在下，式 (3) 的一种化合物，在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中，与式 (9) 的一种化合物，一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物反应，可选加热，可选微波照射，以提供式 (10) 的一种化合物。式 (10) 的一种化合物，在乙酸，可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应，可选加热，可选微波照射，以提供式 (11) 的一种化合物。或者，式 (10) 的一种化合物，在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应，可选加热，可选微波照射，以提供式 (11) 的一种化合物。



[0382] 在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(11)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(12)的一种化合物。

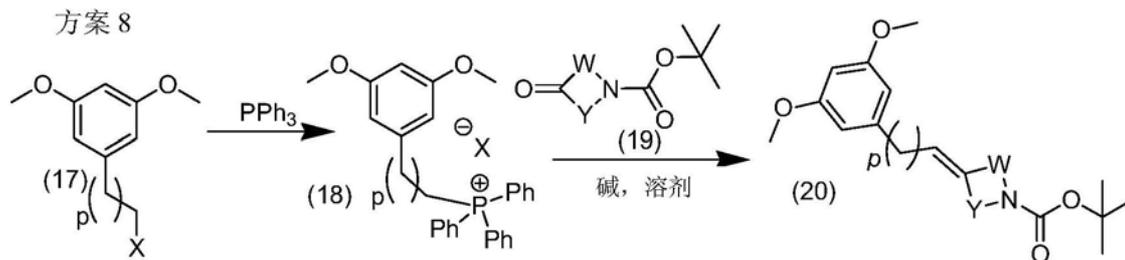


[0384] 在氢氧化钠、氢氧化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱存在下,式(3)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,与式(13)的一种化合物,一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(14)的一种化合物。式(14)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(15)的一种化合物。或者,式(14)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(15)的一种化合物。



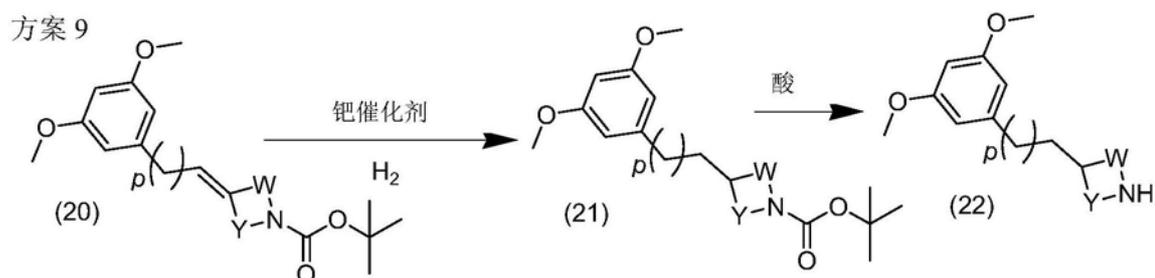
[0386] 在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(15)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(16)的一种化合物。

[0387]

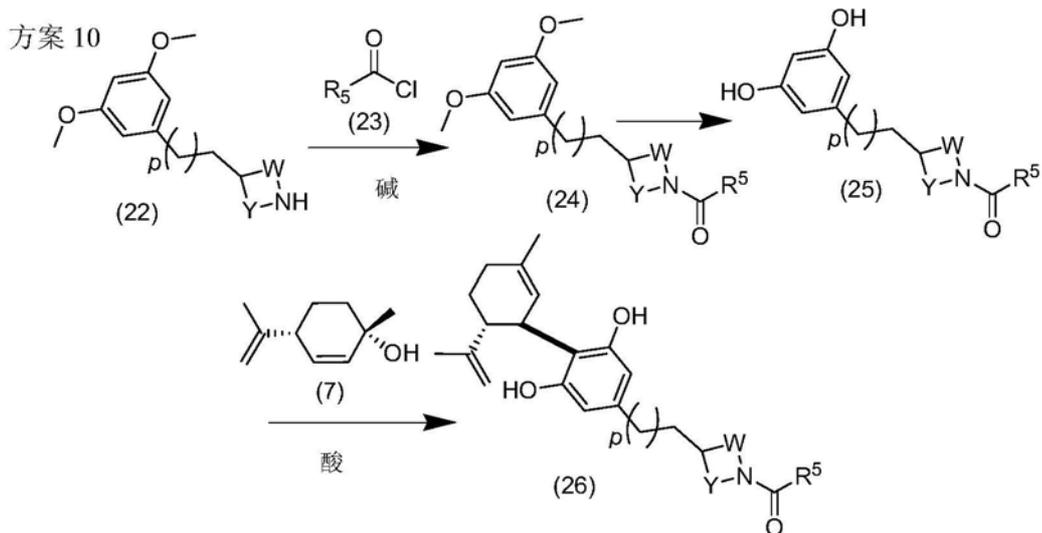


[0388] 式 (17) 的一种化合物, 其特征在于, X 为一种卤素, 一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物, 其特征在于, p 为 0, 1 或 2, 其在甲苯、苯、四氢呋喃、1, 4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三苯基磷反应, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (18) 的一种化合物。在正丁基锂、氢化钠、氢化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱存在下, 式 (18) 的一种化合物, 其特征在于, X 为一种卤素, 一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物, 在甲苯、苯、四氢呋喃、1, 4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中, 与式 (19) 的一种化合物, 一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物反应, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (20) 的一种化合物。

[0389]



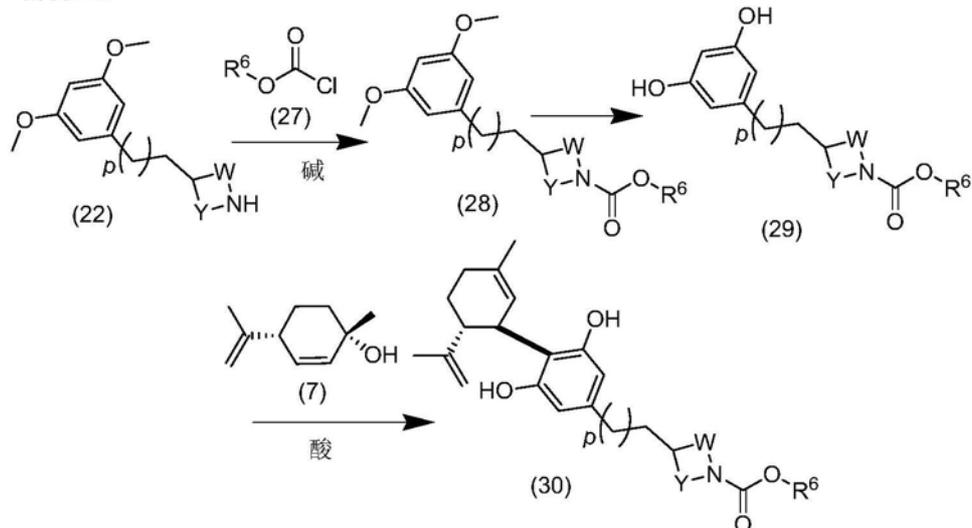
[0390] 在钯碳、钯硫酸钡、乙酸钯 (II)、四 (三苯基磷) 钯 (0)、双三苯基磷二氯化钯 (II)、双 (乙腈) 二氯化钯 (II) 等的一种钯催化剂存在下, 式 (20) 的一种化合物, 在甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1, 4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与氢反应, 以提供式 (21) 的一种化合物。式 (21) 的一种化合物, 随后在甲醇、乙醇、四氢呋喃、1, 4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与盐酸、硫酸、三氟乙酸等的一种酸反应, 以提供式 (22) 的一种化合物。



[0391]

[0392] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(22)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(23)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(24)的一种化合物。式(24)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(25)的一种化合物。或者,式(24)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(25)的一种化合物。在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(25)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(26)的一种化合物。

方案 11

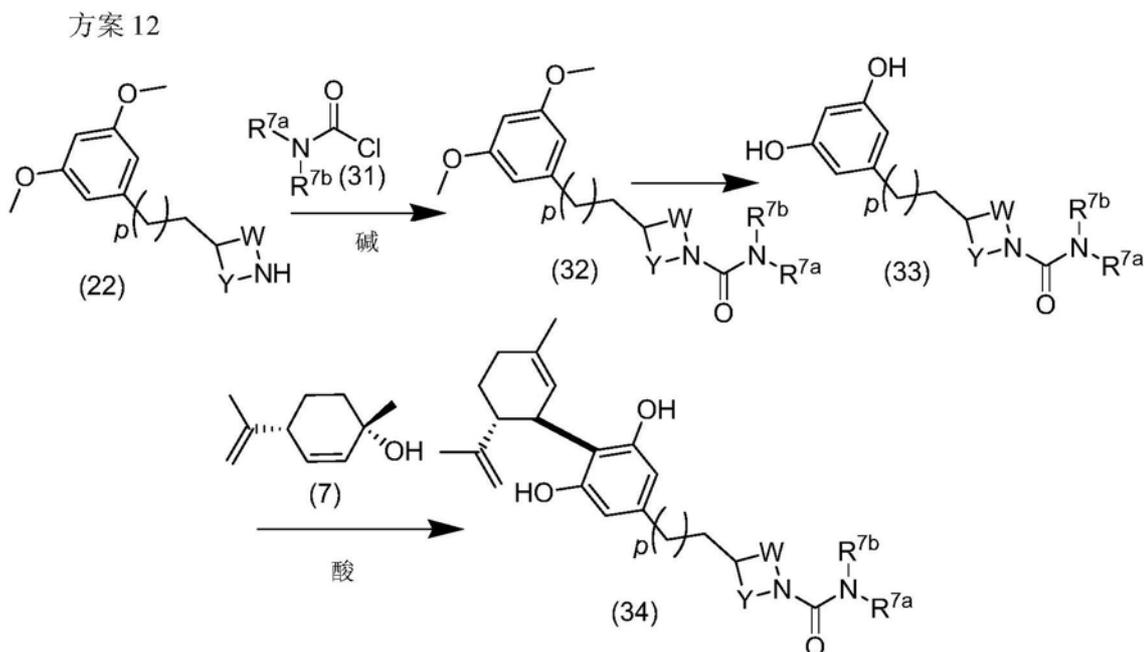


[0393]

[0394] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(22)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(27)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可

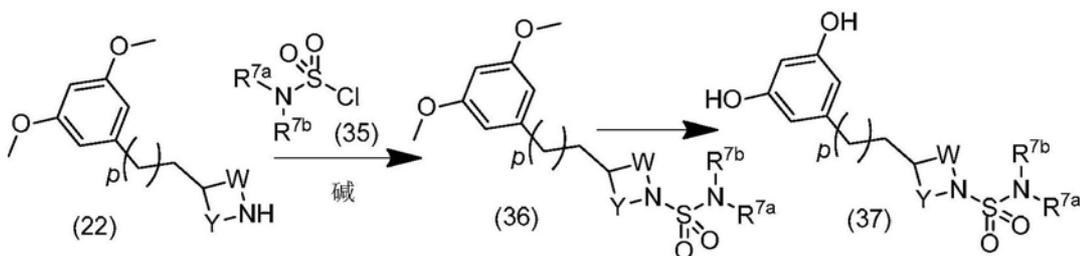
选微波照射,以提供式(28)的一种化合物。式(28)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(29)的一种化合物。或者,式(28)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(29)的一种化合物。在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(29)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(30)的一种化合物。

[0395]

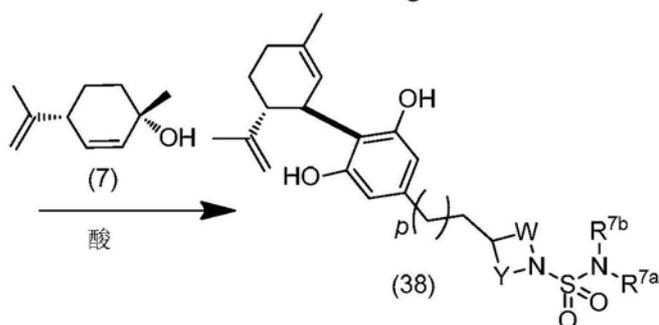


[0396] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(22)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(31)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(32)的一种化合物。式(32)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(33)的一种化合物。或者,式(32)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(33)的一种化合物。在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(33)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(34)的一种化合物。

方案 13

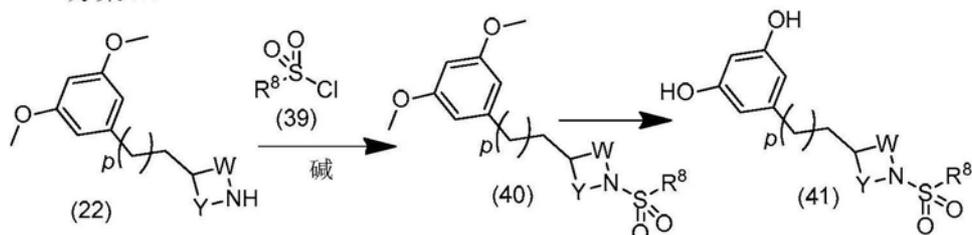


[0397]

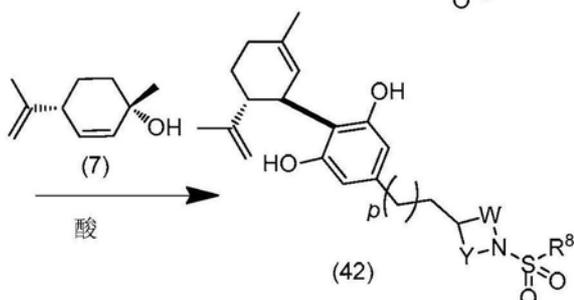


[0398] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(22)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(35)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(36)的一种化合物。式(36)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(37)的一种化合物。或者,式(36)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(37)的一种化合物。在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(37)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(38)的一种化合物。

方案 14

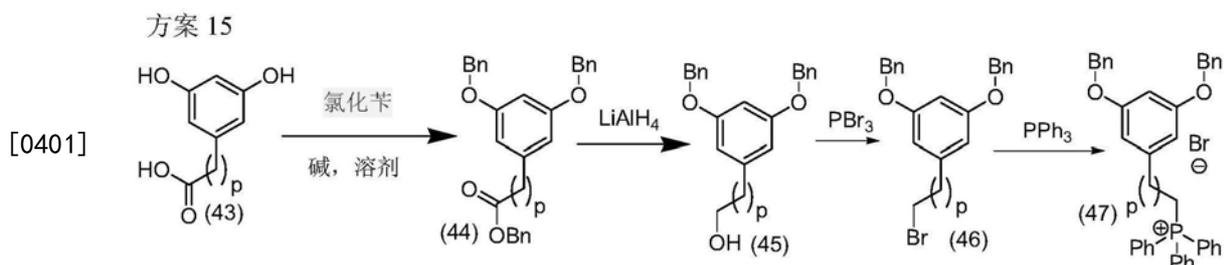


[0399]

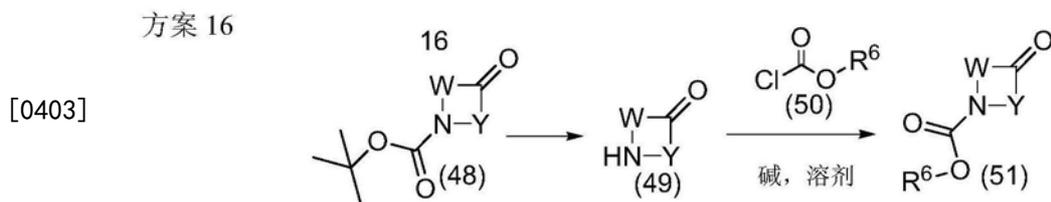


[0400] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(22)的一种化合物,在四氢

咪喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(39)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(40)的一种化合物。式(40)的一种化合物,在四氢咪喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(41)的一种化合物。或者,式(40)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢咪喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(41)的一种化合物。在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(41)的一种化合物,随后在四氢咪喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(42)的一种化合物。

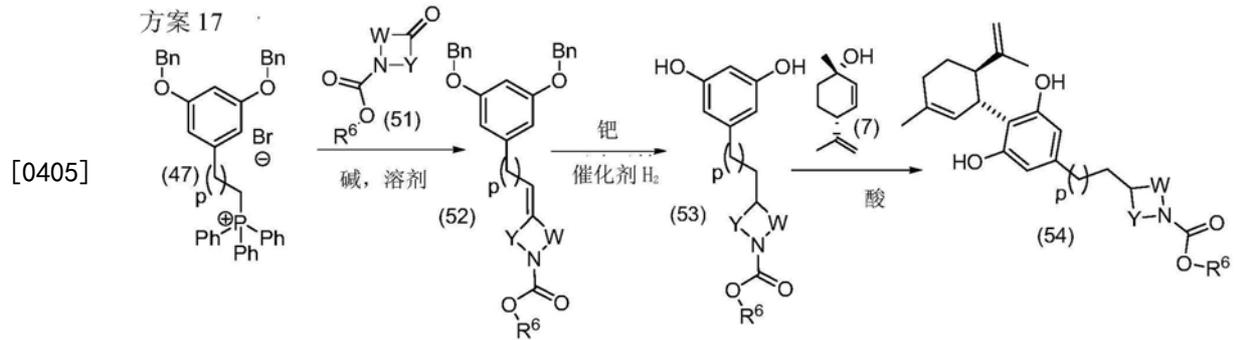


[0402] 在碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂等的一种碱存在下,式(43)的一种化合物,其特征在于,p为0,1,或2,在四氢咪喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与氯化苄反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(44)的一种化合物。式(44)的一种化合物,随后在四氢咪喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与氢化铝锂、氢硼化锂、氢硼化钠、氰基硼氢化钠等的一种还原剂反应,以提供式(45)的一种化合物。式(45)的一种化合物,随后在乙腈、四氢咪喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化磷反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(46)的一种化合物。式(46)的一种化合物,随后在乙腈、四氢咪喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三苯基磷反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(47)的一种化合物。

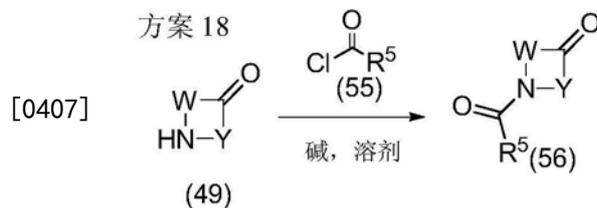


[0404] 式(48)的一种化合物,一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物,在乙腈、四氢咪喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲醇、乙醇、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三氟乙酸、盐酸、硫酸等的一种酸反应,以提供式(49)的一种化合物。可选在碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂等的一种碱存在下,式(49)的一种化合物,随后在四氢咪喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(50)的一种化合物反应,可选加热,可选微

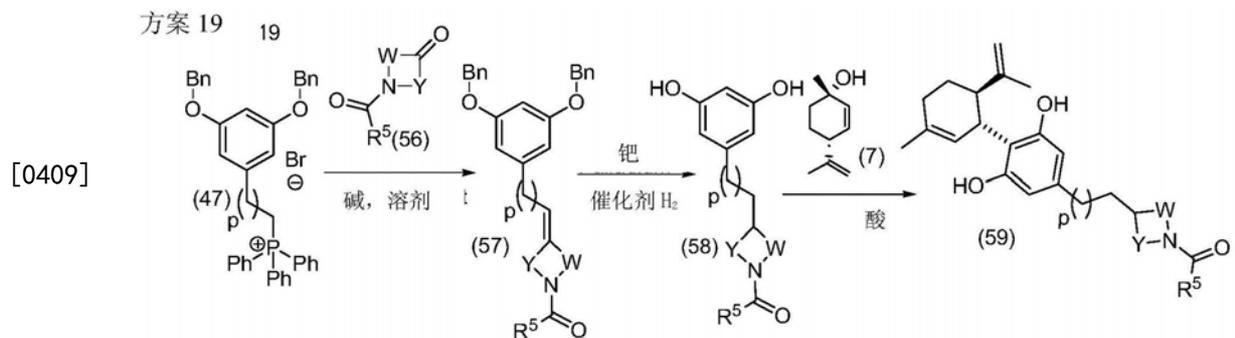
波照射,以提供式(51)的一种化合物。



[0406] 在正丁基锂、氢化钠、氢化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱存在下,式(47)的一种化合物,在甲苯、苯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,与式(51)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(52)的一种化合物。在钡碳、钡硫酸钡、乙酸钡(II)、四(三苯基膦)钡(0)、双三苯基磷二氯化钡(II)、双(乙腈)二氯化钡(II)等的一种钡催化剂存在下,式(52)的一种化合物,在甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与氢反应,以提供式(53)的一种化合物。在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(53)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(54)的一种化合物。

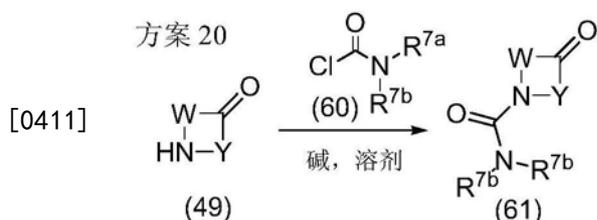


[0408] 可选在碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂等的一种碱存在下,式(49)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(55)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(56)的一种化合物。

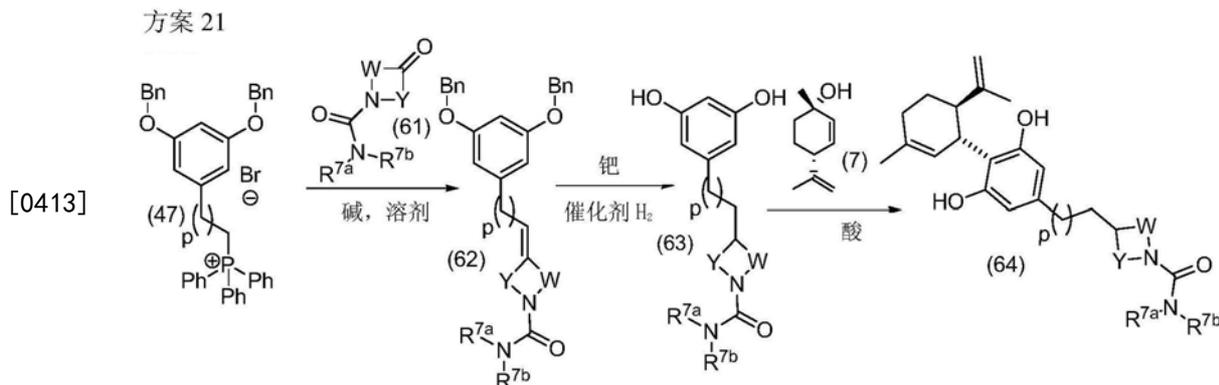


[0410] 在正丁基锂、氢化钠、氢化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱存在下,式(56)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(59)的一种化合物。

的一种化合物,在甲苯、苯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,与式(47)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(57)的一种化合物。在钨、钨硫酸钨、乙酸钨(II)、四(三苯基膦)钨(0)、双三苯基磷二氯化钨(II)、双(乙腈)二氯化钨(II)等的一种钨催化剂存在下,式(57)的一种化合物,在甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与氢反应,以提供式(58)的一种化合物。在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(58)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(59)的一种化合物。

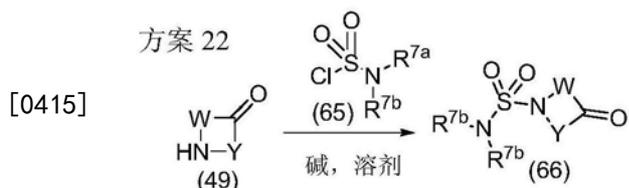


[0412] 可选在碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂等的一种碱存在下,式(49)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(60)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(61)的一种化合物。

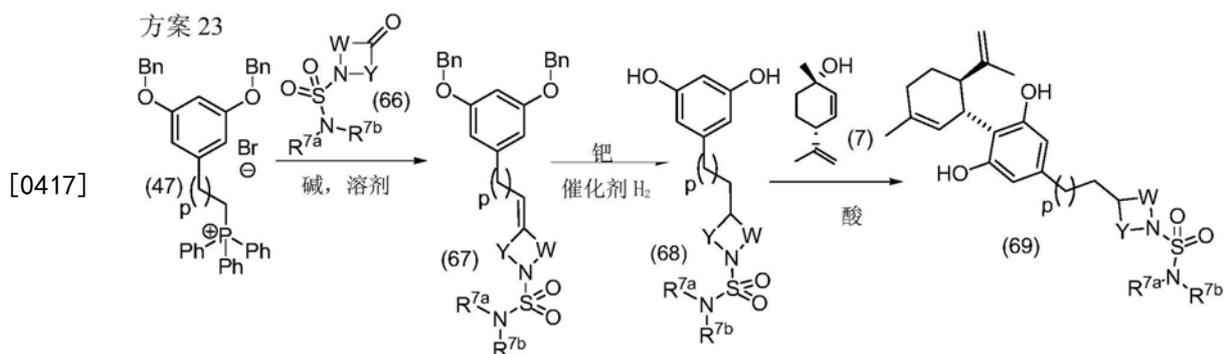


[0414] 在正丁基锂、氢化钠、氢化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱存在下,式(61)的一种化合物,在甲苯、苯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,与式(47)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(62)的一种化合物。在钨、钨硫酸钨、乙酸钨(II)、四(三苯基膦)钨(0)、双三苯基磷二氯化钨(II)、双(乙腈)二氯化钨(II)等的一种钨催化剂存在下,式(62)的一种化合物,在甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与氢反应,以提供式(63)的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(63)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式

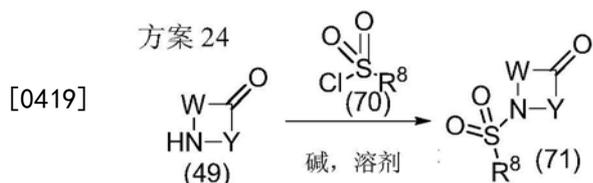
(64) 的一种化合物。



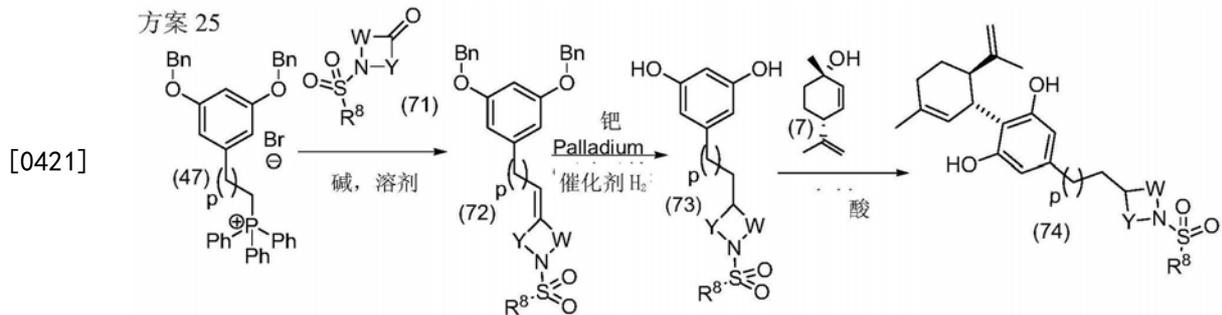
[0416] 可选在碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂等的一种碱存在下,式(49)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(65)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(66)的一种化合物。



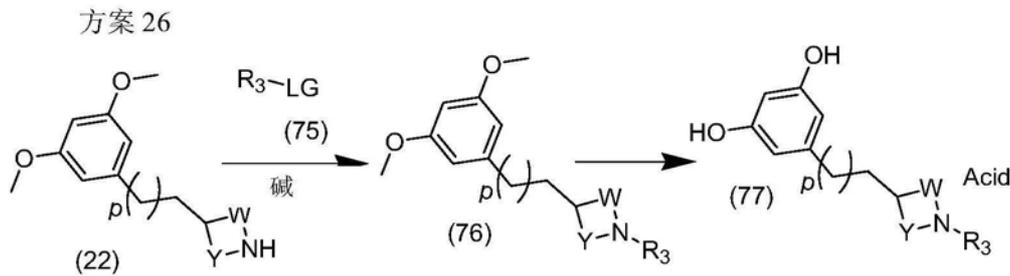
[0418] 在正丁基锂、氢化钠、氢化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱存在下,式(66)的一种化合物,在甲苯、苯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,与式(47)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(67)的一种化合物。在钡碳、钡硫酸钡、乙酸钡(II)、四(三苯基膦)钡(0)、双三苯基磷二氯化钡(II)、双(乙腈)二氯化钡(II)等的一种钡催化剂存在下,式(67)的一种化合物,在甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与氢反应,以提供式(68)的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(68)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(69)的一种化合物。



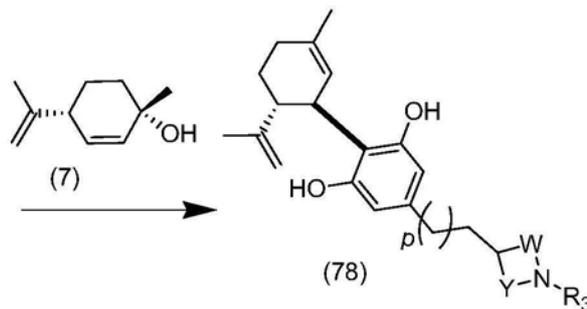
[0420] 可选在碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂等的一种碱存在下,式(49)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(70)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(71)的一种化合物。



[0422] 在正丁基锂、氢化钠、氢化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱存在下,式(71)的一种化合物,在甲苯、苯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,与式(47)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(72)的一种化合物。在钯碳、钯硫酸钡、乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、双三苯基磷二氯化钯(II)、双(乙腈)二氯化钯(II)等的一种钯催化剂存在下,式(72)的一种化合物,在甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与氢反应,以提供式(73)的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(73)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(74)的一种化合物。



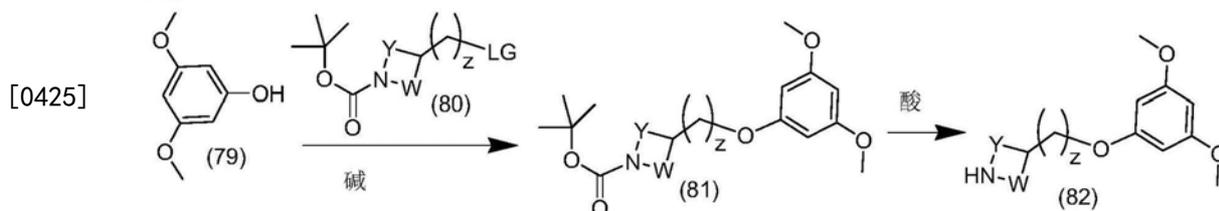
[0423]



[0424] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(22)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(75)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,其特征在于, R^3 为一种任意替代的杂芳基,其特征在于, LG 为碘、溴、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐等游离基团,可选加热,可选微波照射,以提供式(76)的一种化合物。式(76)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(77)的一种化合物。可选地,式(76)的一

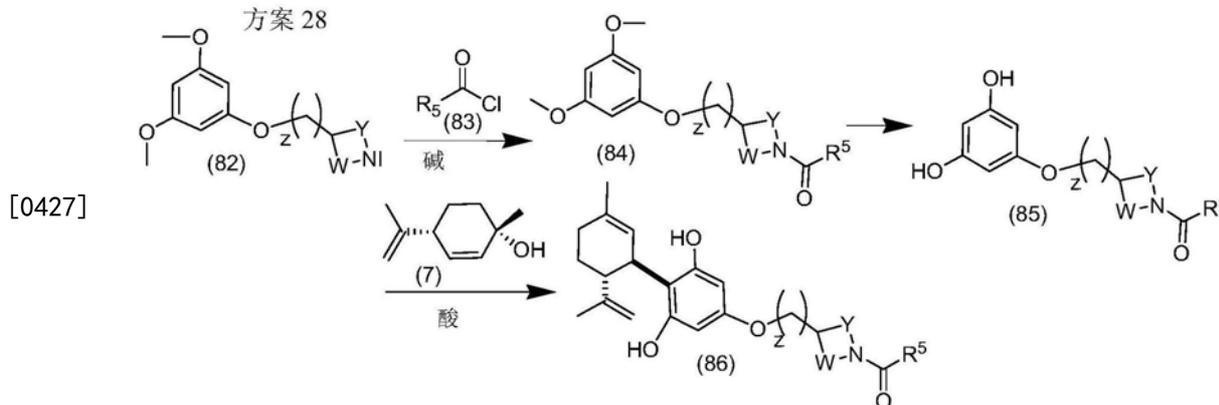
种化合物,随后在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(77)的一种化合物。式(77)的一种化合物,在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(78)的一种化合物。

方案 27



[0426] 在氢化钠、氢化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱存在下,式(79)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(80)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,其特征在于,LG为碘、溴、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐等游离基团,可选加热,可选微波照射,以提供式(81)的一种化合物。式(81)的一种化合物,随后在甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与盐酸、硫酸、三氟乙酸等的一种酸反应,以提供式(82)的一种化合物。

方案 28

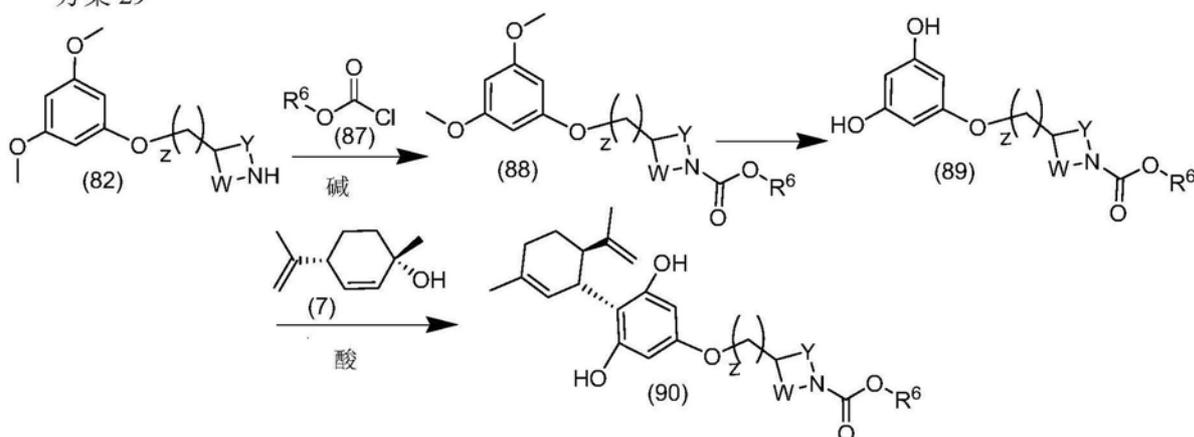


[0428] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(82)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(83)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(84)的一种化合物。式(84)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(85)的一种化合物。或者,式(84)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(85)的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(85)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、

苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(86)的一种化合物。

[0429]

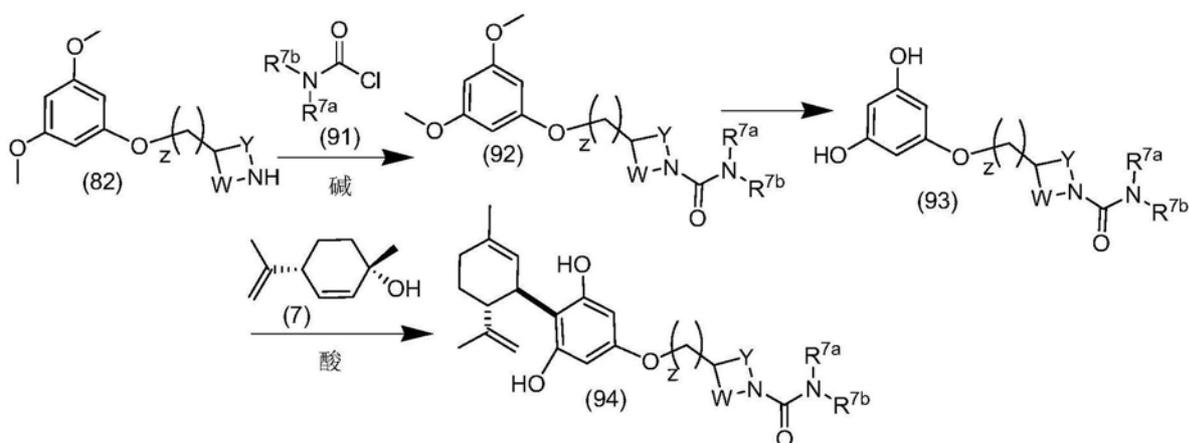
方案 29



[0430] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(82)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(87)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(88)的一种化合物。式(88)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(89)的一种化合物。或者,式(88)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(89)的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(89)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(90)的一种化合物。

[0431]

方案 30

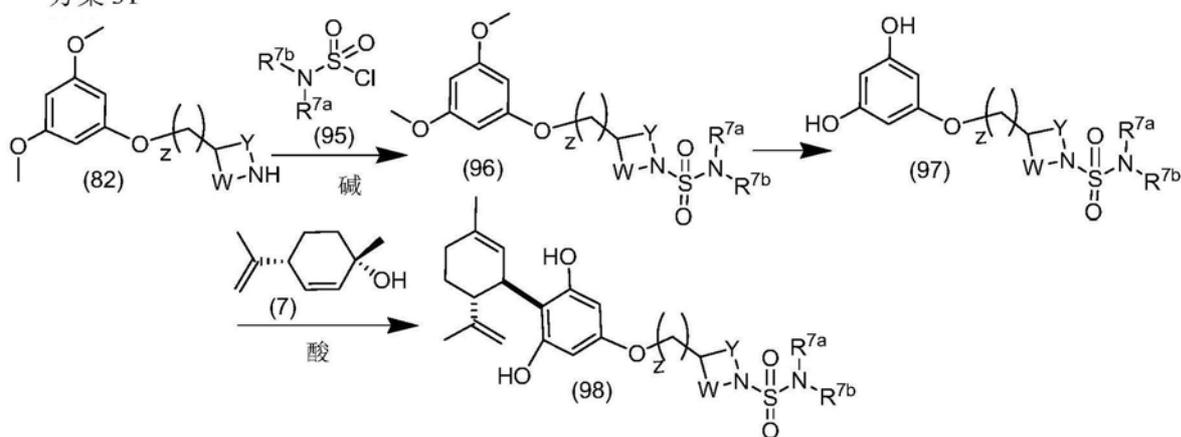


[0432] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(82)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶

剂中与式 (91) 的一种化合物, 一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (92) 的一种化合物。式 (92) 的一种化合物, 在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (93) 的一种化合物。或者, 式 (92) 的一种化合物, 在乙酸, 可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (93) 的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下, 可选在醚合三氟化硼存在下, 式 (93) 的一种化合物, 随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式 (7) 的一种化合物反应, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (94) 的一种化合物。

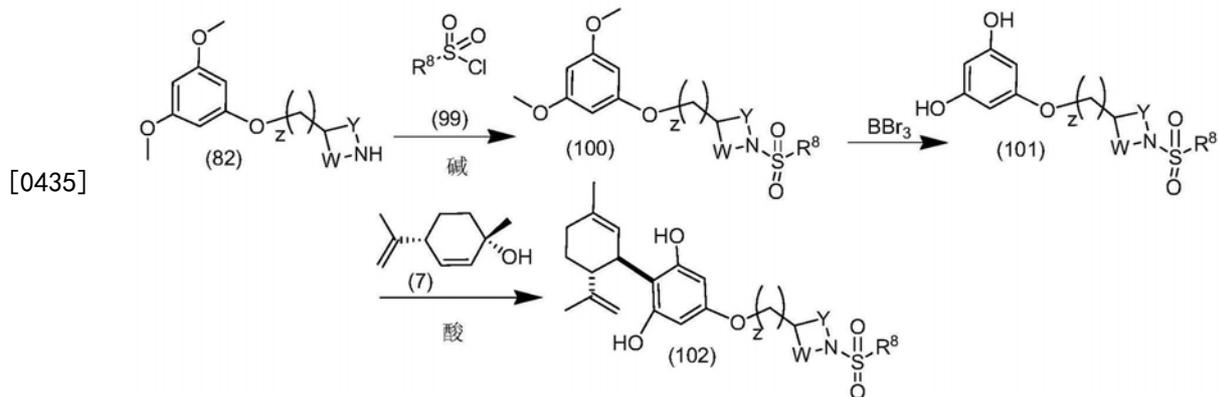
[0433]

方案 31



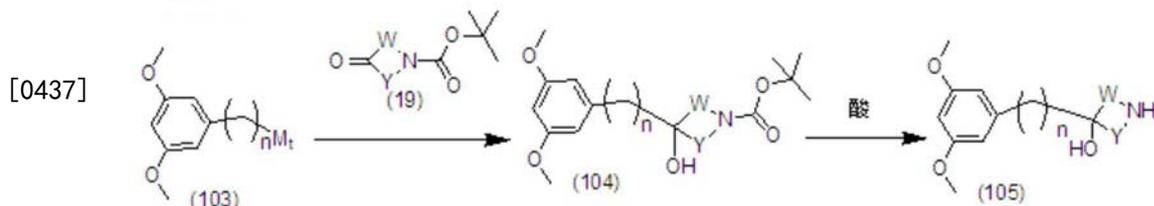
[0434] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下, 式 (82) 的一种化合物, 在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式 (95) 的一种化合物, 一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (96) 的一种化合物。式 (96) 的一种化合物, 在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (97) 的一种化合物。或者, 式 (96) 的一种化合物, 在乙酸, 可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (97) 的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下, 可选在醚合三氟化硼存在下, 式 (97) 的一种化合物, 随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式 (7) 的一种化合物反应, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (98) 的一种化合物。

方案 32



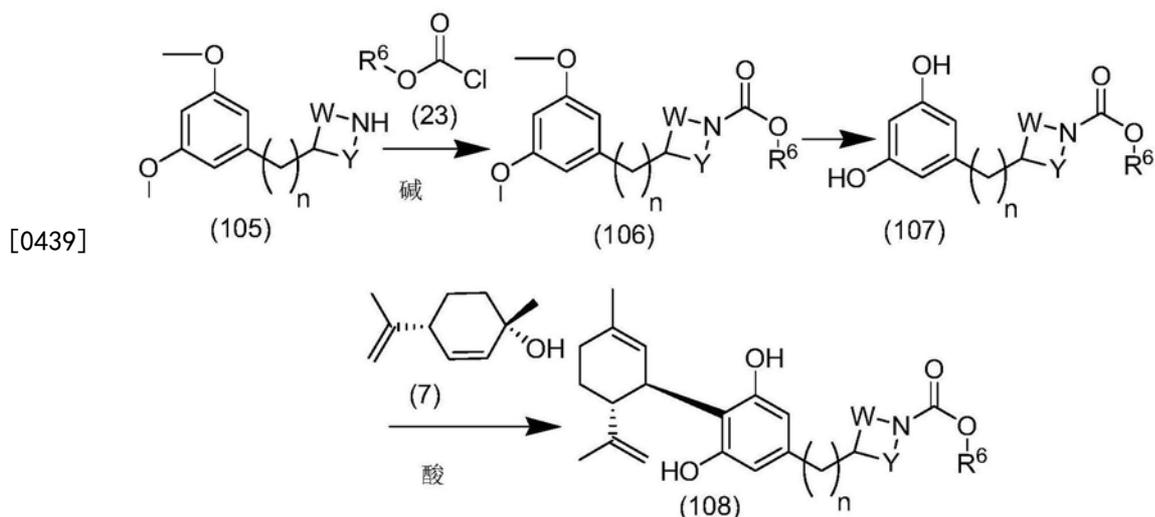
[0436] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(82)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(99)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(100)的一种化合物。式(100)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(101)的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(101)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(102)的一种化合物。

方案 33



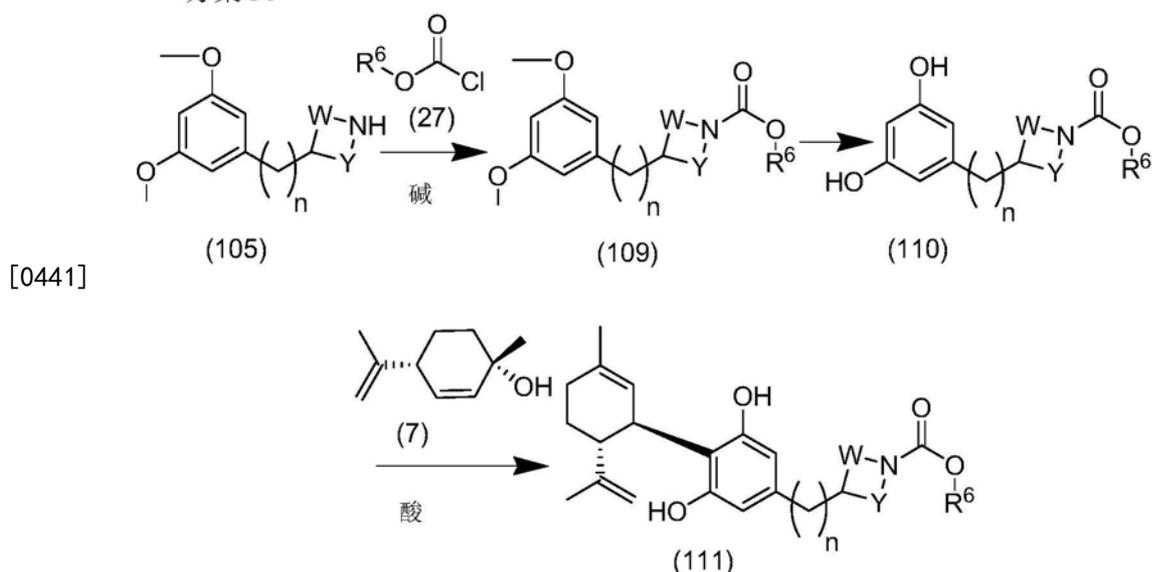
[0438] 式(103)的一种化合物,一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物,其中 M_t 为 $MgCl$, $MgBr$, $ZnCl$, Li 等金属盐,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(19)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(104)的一种化合物。式(104)的一种化合物,随后在甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与盐酸、硫酸、三氟乙酸等的一种酸反应,以提供式(105)的一种化合物。

方案 35



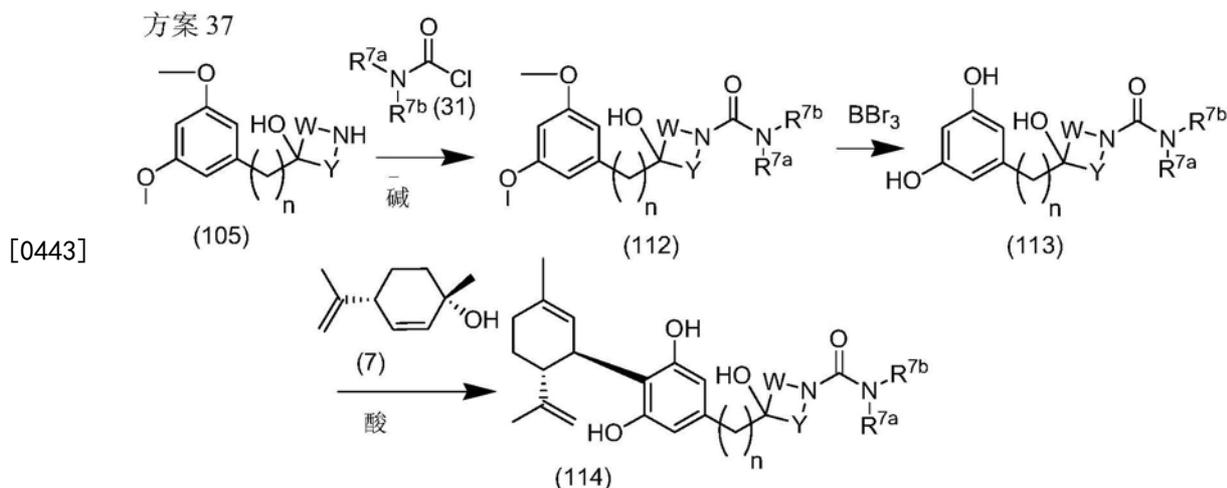
[0440] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(105)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(23)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(106)的一种化合物。式(106)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(107)的一种化合物。或者,式(106)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(107)的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(107)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(108)的一种化合物。

方案 36

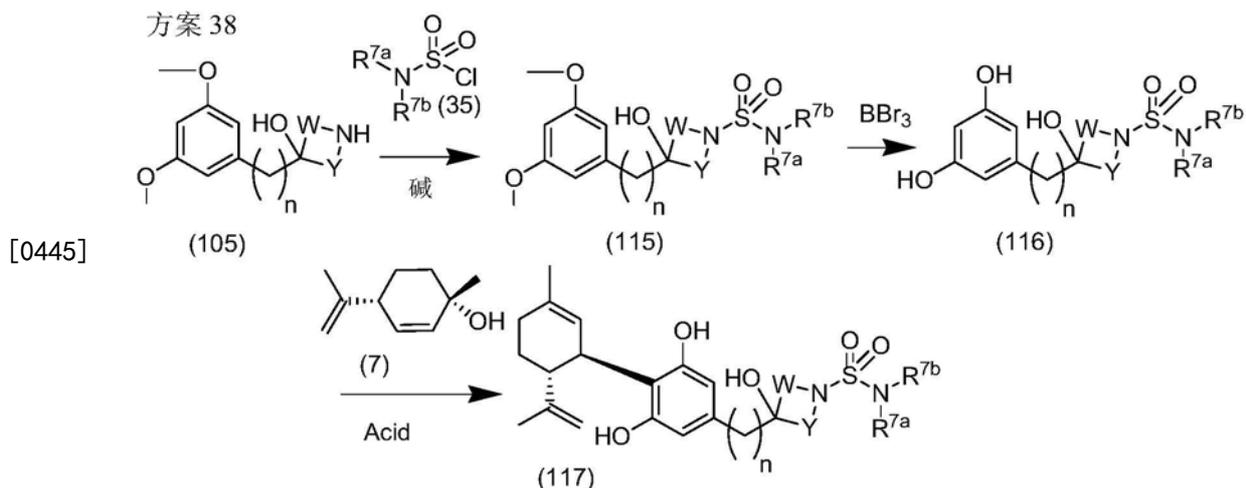


[0442] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(105)的一种化合物,在四氢

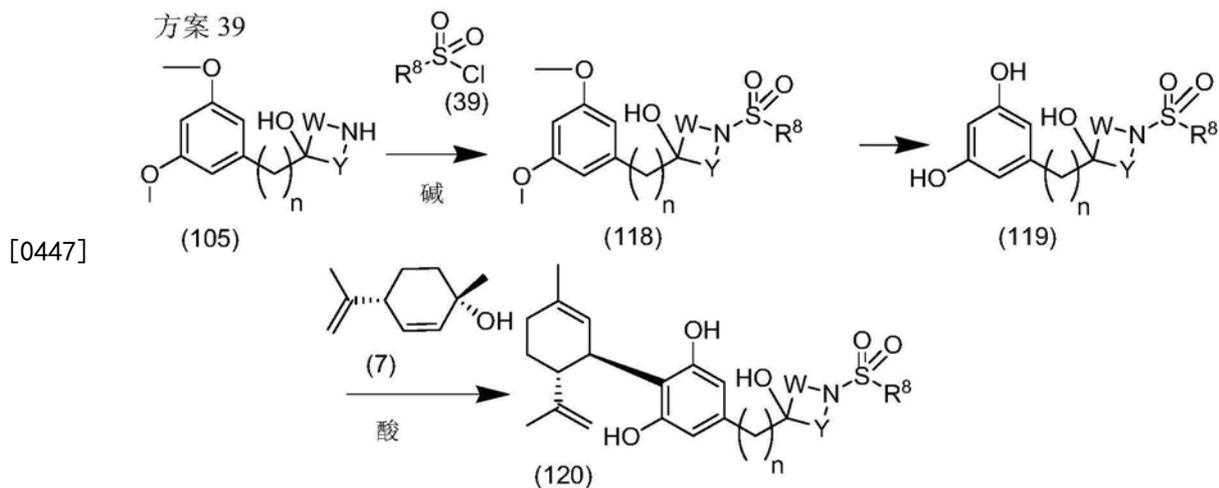
呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(27)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(109)的一种化合物。式(109)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(110)的一种化合物。或者,式(109)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(110)的一种化合物。式(110)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加入对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸,可选加热,可选微波照射,以提供式(111)的一种化合物。



[0444] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(105)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(31)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(112)的一种化合物。式(112)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(113)的一种化合物。可选在醚合三氟化硼存在下,式(113)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加入对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸,可选加热,可选微波照射,以提供式(114)的一种化合物。



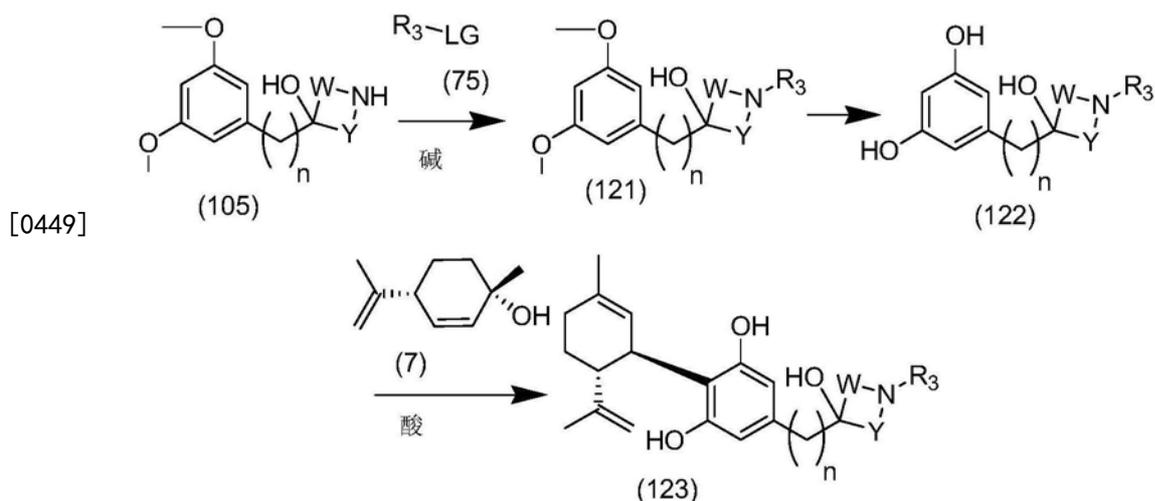
[0446] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(105)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(35)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(115)的一种化合物。式(115)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(116)的一种化合物。或者,式(115)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(116)的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(116)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(117)的一种化合物。



[0448] 在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,式(105)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(39)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(118)的一种化合物。式(118)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(119)的一种化合物。或者,式(118)的一种化合

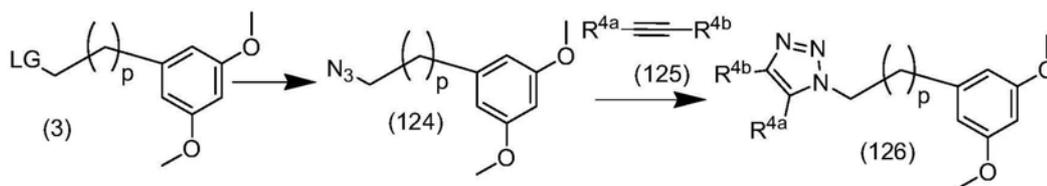
物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(119)的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(119)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(120)的一种化合物。

方案 40

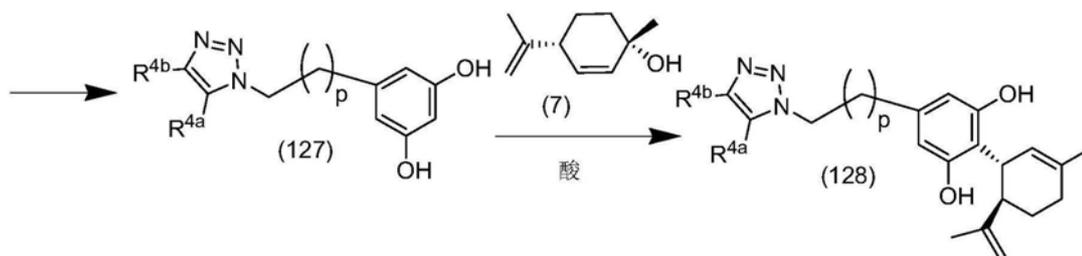


[0450] 式(105)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(75)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,其特征在于, R^3 为一种任意替代的杂芳基,其特征在于,LG为碘、溴、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐等游离基团,在三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱存在下,可选加热,可选微波照射,以提供式(121)的一种化合物。式(121)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(122)的一种化合物。或者,式(121)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(122)的一种化合物。可选在对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸存在下,可选在醚合三氟化硼存在下,式(122)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(123)的一种化合物。

方案 41

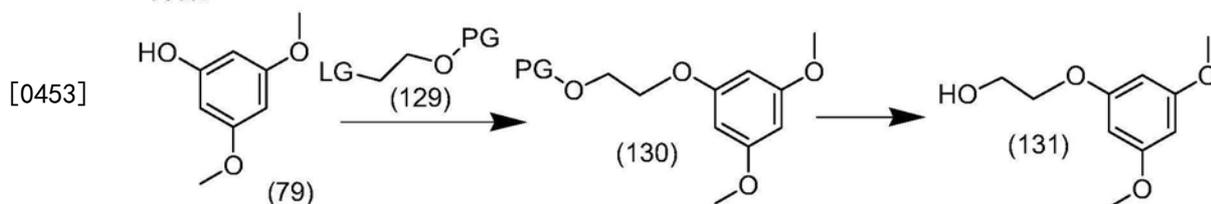


[0451]



[0452] 式(3)的一种化合物,其特征在于,p为0,1,或2,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、甲醇、乙醇、丙醇、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与叠氮化钠、叠氮化锂、叠氮化钾、叠氮化四甲基铵等叠氮化合物盐类反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(124)的一种化合物。式(124)的一种化合物,随后在甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与乙炔(125)反应,可选加入溴化亚铜(I)、氯化亚铜(I)、碘化亚铜(I)等铜亚盐(I),可选加入二氯苯基钌(II)、二溴双(2,2'-联吡啶)-(5-氨基菲咯啉)钌二(六氟磷酸)、双(环戊二烯基)钌(II)、二(二碳基环戊二烯基)二聚体、二氢化羰基三(三苯基膦)合钌、二氯化五氨合氯钌(III)、顺-双(2,2'-二吡啶基)二氯化钌(II)、二氯四(三苯基膦)钌(II)等的一种钌催化剂,以提供式(126)的一种化合物。式(126)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(127)的一种化合物。或者,式(126)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(127)的一种化合物。式(127)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加入对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸,可选加热,可选微波照射,以提供式(128)的一种化合物。

方案 42

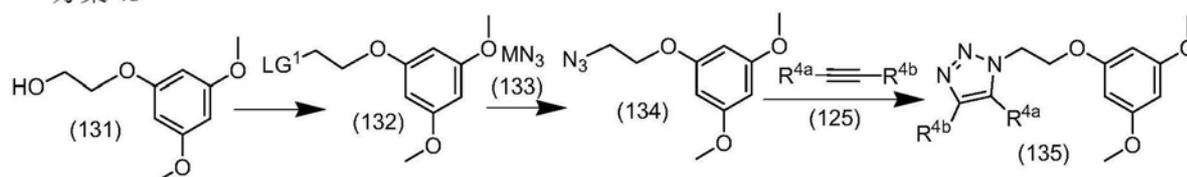


[0454] 式(79)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(129)的一种化合物,一种熟知化合物或熟知方法制备的化合物反应,其特征在于,LG为氯、碘、溴、甲磺酸盐、三氟甲基磺酸盐、甲苯磺酸盐等游离基团,PG为叔丁氧羰基、苄氧羰基等的一种保护基团,可选加入氢氧化钠、氢氧化钾、

碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱,可选加热,可选微波照射,以提供式(130)的一种化合物。式(130)的一种化合物的保护基团,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中通过与氯化氢、三氟乙酸等的一种酸反应被除去,以提供式(131)的一种化合物。或者,式(130)的一种化合物的保护基团,随后在乙酸乙酯、甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二恶烷等的一种有机溶剂中通过与式(130)化合物和氢反应被除去,加入海绵钨、氧化钨等催化剂,以提供式(131)的一种化合物。或者,式(130)的一种化合物的保护基团,随后在水、甲醇、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二甲基甲酰胺等的一种溶剂中通过与与式(130)的化合物以及氢氧化钠、碳酸钾等的一种碱反应被除去,以提供式(131)的一种化合物。

[0455]

方案 43

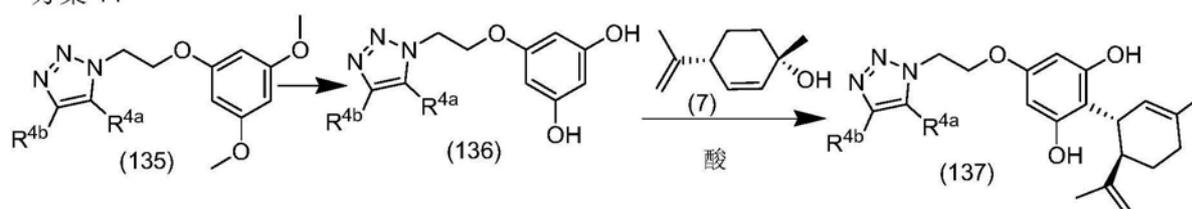


[0456] 式(131)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,通过与式(131)的一种化合物以及甲磺酰氯、三氟甲烷磺酰氯、甲苯磺酰氯等的一种相应磺酰氯被转化为式(132)的一种化合物,其特征在于,LG1为甲磺酸盐、三氟甲基磺酸盐、甲苯磺酸盐等的一种游离基团,加入三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱,可选加热,可选微波照射,以提供式(132)的一种化合物。式(132)的一种化合物,其特征在于,M为钠、锂、钾、四甲基铵等的一种平衡离子,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(133)的一种化合物反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(134)的一种化合物。

[0457] 式(134)的一种化合物,随后在甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与乙炔(125)反应,可选加入溴化亚铜(I)、氯化亚铜(I)、碘化亚铜(I)等铜亚盐(I),可选加入二氯苯基钌(II)、二溴双(2,2'-联吡啶)-(5-氨基菲咯啉)钌二(六氟磷酸)、双(环戊二烯基)钌(II)、二(二碳基环戊二烯基)钌二聚体、二氢化羰基三(三苯基膦)合钌(II)、二氯化五氨合氯钌(II)、顺-双(2,2'-二吡啶基)二氯化钌(II)、二氯四(三苯基膦)钌(II)等的一种钌催化剂,以提供式(135)的一种化合物。

[0458]

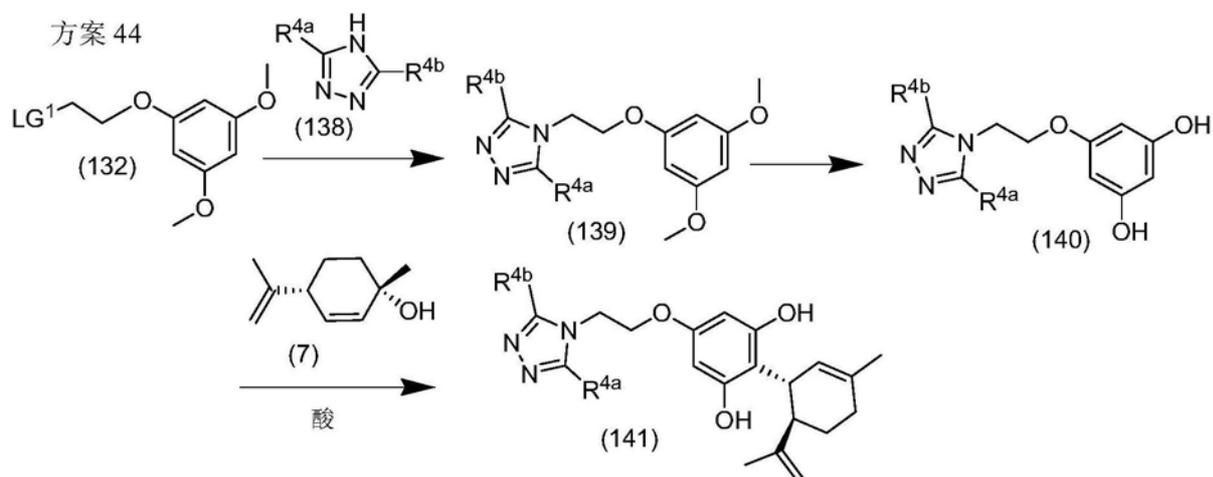
方案 44



[0459] 式(135)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯

甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(136)的一种化合物。或者,式(135)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(136)的一种化合物。式(136)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加入对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸,可选加热,可选微波照射,以提供式(137)的一种化合物。

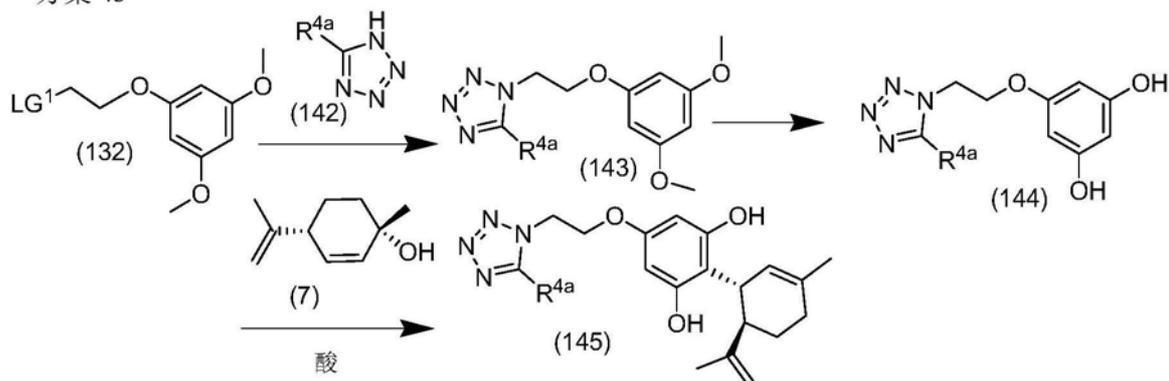
[0460]



[0461] 式(132)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,与式(138)的一种化合物,一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物反应,可选加入氢化钠、氢化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱,可选加热,可选微波照射,以提供式(139)的一种化合物。式(139)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(140)的一种化合物。或者,式(139)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(140)的一种化合物。式(140)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加入对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸,可选在三氟化硼乙醚存在下,可选加热,可选微波照射,以提供式(141)的一种化合物。

[0462]

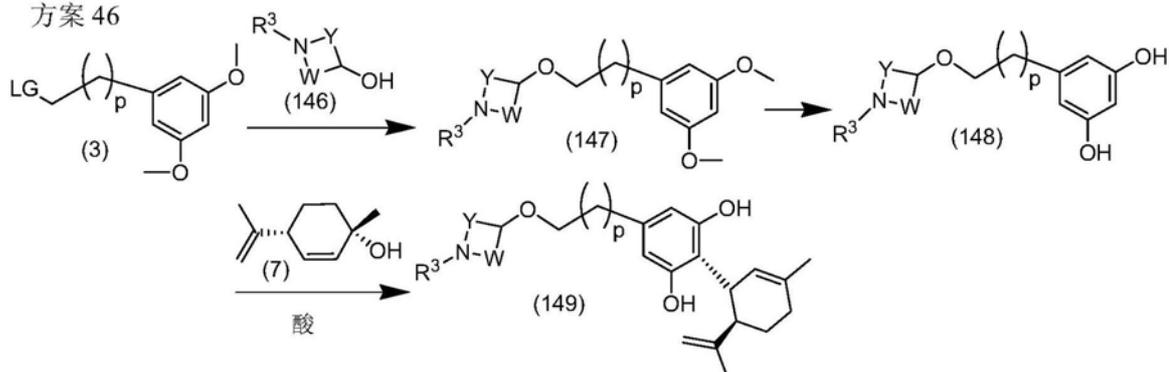
方案 45



[0463] 式(132)的一种化合物,随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,与式(142)的一种化合物,一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物反应,可选加入氢化钠、氢化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱,可选加热,可选微波照射,以提供式(143)的一种化合物。式(143)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(144)的一种化合物。或者,式(143)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(144)的一种化合物。式(144)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加入对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸,可选加热,可选微波照射,以提供式(145)的一种化合物。

[0464]

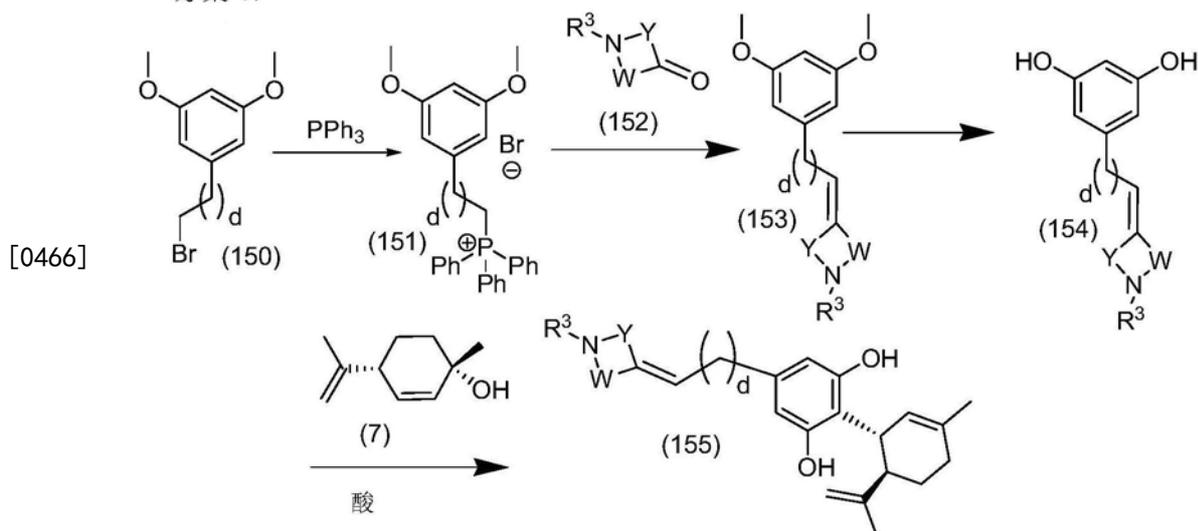
方案 46



[0465] 式(3)的一种化合物,其特征在于,p为0,1,或2,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,与式(146)的一种化合物,一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物反应,可选加入氢化钠、氢化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱,可选加热,可选微波照射,以提供式(147)的一种化合物。式(147)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一

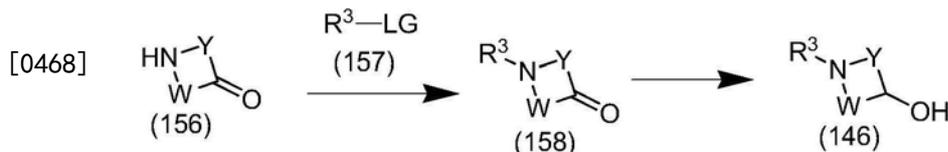
种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(148)的一种化合物。或者,式(147)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(148)的一种化合物。式(148)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加入对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸,可选在三氟化硼乙醚存在下,可选加热,可选微波照射,以提供式(149)的一种化合物。

方案 47



[0467] 式(150)的一种化合物,一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物,在乙腈、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三苯基磷反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(151)的一种化合物。式(151)的一种化合物,在甲苯、苯、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中,与式(152)的一种化合物,一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物反应,加入正丁基锂、氯化钠、氯化钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钾、六甲基二硅氮烷钠等的一种碱,可选加热,可选微波照射,以提供式(153)的一种化合物。式(153)的一种化合物,在乙酸,可选地为四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与溴化氢反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(154)的一种化合物。或者,式(153)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与三溴化硼反应,可选加热,可选微波照射,以提供式(154)的一种化合物。式(154)的一种化合物,在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中与式(7)的一种化合物反应,可选加入对甲苯磺酸、硫酸、盐酸等的一种酸,可选在三氟化硼乙醚存在下,可选加热,可选微波照射,以提供式(155)的一种化合物。

方案 48



[0469] 式 (156) 的一种化合物, 一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物, 与式 (157) 的一种化合物, 一种熟知化合物或采用熟知方法制备的化合物反应, 其特征在于, LG 为氯、碘、溴、甲磺酸盐、三氟甲基磺酸盐、甲苯磺酸盐等游离基团, 可选加入三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的一种碱, 在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、NN-二甲基甲酰胺等的一种有机溶剂中, 可选加热, 可选微波照射, 以提供式 (158) 的一种化合物。式 (158) 的一种化合物, 随后在四氢呋喃、1,4-二恶烷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷等的一种有机溶剂中与氢化铝锂、氢硼化钠、氰基硼氢化钠、氢硼化锂等的一种还原剂反应, 以提供式 (146) 的一种化合物。

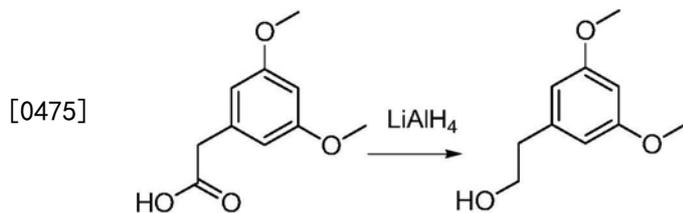
[0470] 下面提供的实施例为制备本发明的示例化合物的代表方法。本领域技术人员清楚知道, 为了制备本发明的化合物, 可对本领域技术人员熟知的适当试剂、原材料以及提纯方法进行替换。

[0471] 通过Varian-300MHz核磁共振谱仪获得核磁共振谱。质谱数据由Waters Alliance HPLC/MS高效液相色谱系统 (Waters Symmetry C18色谱柱, 4.6x 75mm, 3.5 μ m) 确定, 配备210-400nm的2996二极管阵列检测器一套。采用Shimadzu LC-8A高效液相色谱系统进行制备色谱提纯, 配备Phenomenex Luna 5 μ C18 (2), 100A, AXIAPacked, 250x 21.2mm高效液相色谱柱。采用水和甲醇以15mL/min的速率实施30分钟以上的梯度洗脱 (66%水/甲醇-20%甲醇水), 并用紫外检测器收集用220nm鉴定的化合物。

[0472] 实施例

[0473] 实施例1-3提供制备式 (I) 的代表性化合物的方法。本领域技术人员清楚知道, 为了制备本发明的附加化合物, 可对本领域技术人员熟知的适当试剂、原材料以及提纯方法进行替换。

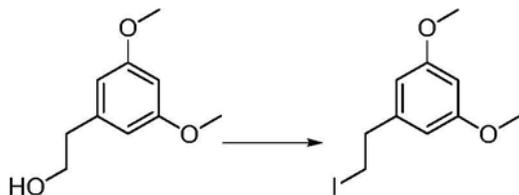
[0474] 实施例1: 5-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)-2-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苯-1,3-二酚的合成:



[0476] 步骤1: 2-(3,5-二甲氧基苯)乙醇的合成: 向LiAlH₄ (0.43g, 11.33mmol, 1.1eq) 的四氢呋喃 (25ml) 悬浮液滴加3,5-二甲氧基苯基乙酸 (2g, 10.19mmol, 1.0eq) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液, 滴加速度保持内部温度低于30 $^{\circ}$ C, 混合液继续搅拌30分钟。薄层色谱分析显示3,5-二甲氧基苯乙醇的消耗情况。缓慢加入水 (1mL) 猝灭反应, 随后加入15%的氢氧化钾水 (1mL) 和水 (3mL)。滤出所形成的固体, 并用四氢呋喃 (2x 30mL) 洗涤滤饼。用硫酸钠干燥合并滤液, 浓缩获得呈黄色的油状2-(3,5-二甲氧基苯)乙醇原液, 无需进一步提纯即可使用。H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.41-6.31 (m, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.59 (m, 2H), 2.66 (t, J=

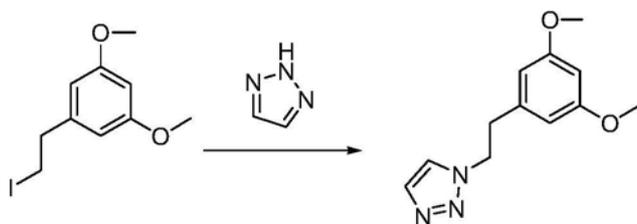
7.2Hz, 2H)。

[0477]



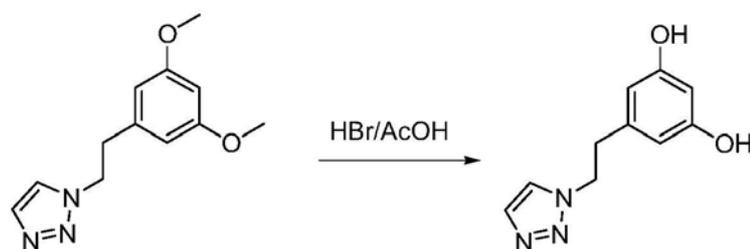
[0478] 步骤2:1-(2-碘-乙基)-3,5-二甲氧基苯的合成:向三苯基磷(4.56g,17.38mmol,1.5eq)、碘(4.41g,17.37mmol,1.5eq)和咪唑(1.97g,28.93mmol,2.5eq)的二氯甲烷(80mL)混合液加入2-(3,5-二甲氧基苯)乙醇(2.11g,11.57mmol,1.0eq)的二氯甲烷(25ml)溶液,在室温下对所获得的混合液继续搅拌45分钟。薄层色谱分析法显示2-(3,5-二甲氧基苯)乙醇的完全消耗情况。加入亚硫酸氢钠(100mL)水溶液,猝灭反应。用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取水相。用硫酸钠干燥合并有机相,过滤并浓缩获得呈黄色油状1-(2-碘-乙基)-3,5-二甲氧基苯原液。用柱色谱法提纯原液,以提供呈黄色的油状1-(2-碘-乙基)-3,5-二甲氧基苯。H-NMR (300MHz,CDC1₃) δ6.39-6.36(m,3H),6.36(s,6H),3.36(t,J=8.1Hz,2H),3.14(t,J=7.8Hz,2H)。

[0479]



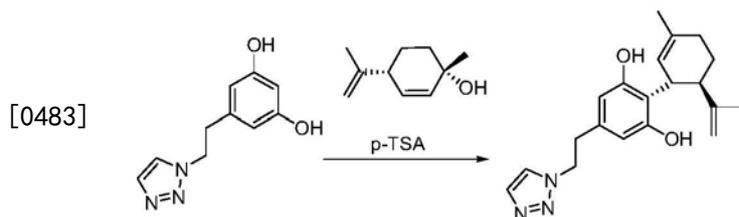
[0480] 步骤3:1-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑的合成:向2H-1,2,3-三唑(0.28g,4.05mmol,1.0eq)的NN-二甲基乙酰胺(72mL)溶液加入氢化钠(60%,0.2g,5.0mmol,1.2eq)并在室温下搅拌30分钟。加入1-(2-碘-乙基)-3,5-二甲氧基苯(1.2g,4.1mmol,1.0eq),将获得的混合液在室温下搅拌14小时。薄层色谱分析法显示反应完成。加水(100mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取水相。用盐水(3x 50mL)反洗乙酸乙酯相,干燥并浓缩,以获得原产品。用柱色谱法采用乙酸乙酯/己烷提纯原产品,以获得1-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。H-NMR(300MHz,CDC1₃) δ7.64(s,1H),7.31(s,1H),4.63(t,J=7.2Hz,2H),3.75(s,6H),3.16(t,J=7.2Hz,3H)。

[0481]



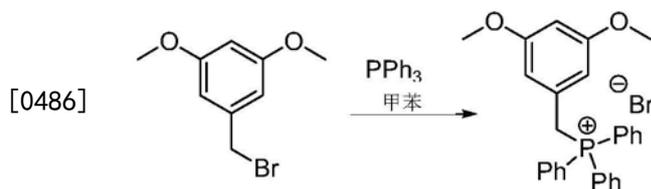
[0482] Step 4:5-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙基)-苯-1,3-二醇的合成:将1-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑(0.13g,0.56mmol,1.0eq)溶液在40%HBr/乙酸(1:1)(6mL)中回流12小时,采用氮气保护。薄层色谱分析法显示反应完成。反应混合液浓缩至干燥。将残余物溶于乙酸乙酯(10mL),并采用饱和碳酸氢钠溶液处理,将pH值调至5-6。分离有机相,用乙酸乙酯(2x 5mL)萃取水相。用硫酸钠干燥合并有机相,过滤并浓缩获得呈黄色固体原产品 5-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙基)-苯-1,3-二醇。5-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙基)-

苯-1,3-二醇原料无需提纯,直接用于下一步骤。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.09 (m, 3H), 4.64 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.05 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H)。



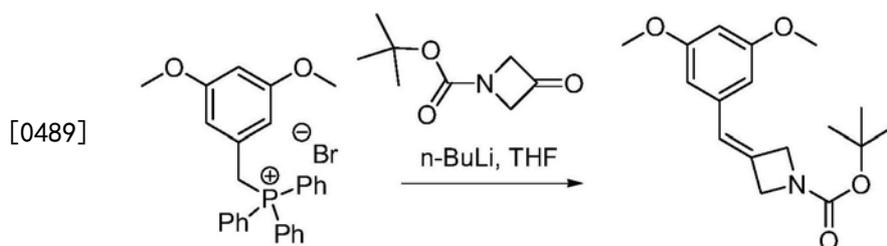
[0484] 步骤5:5-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)-2-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苯-1,3-二酚的合成:向5-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙基)-苯-1,3-二醇(200mg, 0.98mmol, 1.0eq) 与对甲苯磺酸(74mg, 0.43mmol, 0.4eq)的四氢呋喃/二氯甲烷(4:1) (10mL) 混合溶液缓慢加入4-(R)-异丙烯基-1-(S)-甲基-环己烯-2-烯醇(223mg, 1.46mmol, 1.5eq)。反应混合液浓缩仍为一种悬浮液。随后加入乙酸(2mL),并在室温下搅拌0.5小时。用乙酸乙酯(10mL)稀释反应混合液。加入饱和碳酸氢钠溶液,将pH值调为7。分离有机相,并用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取水相。用硫酸钠干燥合并有机相,过滤并浓缩获得原产品。通过制备高效液相色谱法提纯原产品,获得5-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)-2-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苯-1,3-二酚;LCMS (ESI): m/z 340 (M+1), m/z 362 (M+Na)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.61 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.45 (d, $J=3\text{Hz}$, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。

[0485] 实施例2:1-(3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰基(KLS-13019)的合成:



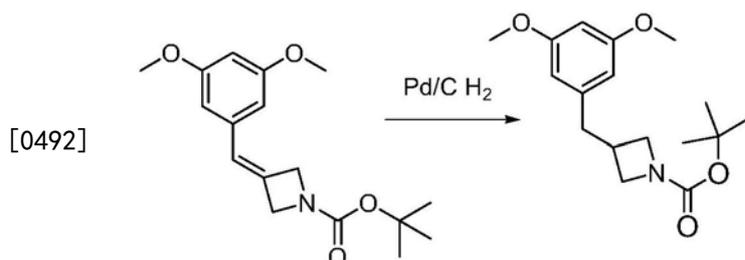
[0487] 步骤1:(3,5-二甲氧基苯)-三苯基-溴化磷的合成:使1-溴乙基-3,5-二甲氧基-苯(12g, 51.92mmol, 1.0eq) 与三苯基磷(15g, 57.18mmol, 1.1eq)的甲苯(100mL)溶液回流4小时。薄层色谱分析法显示原料全部用完。将反应混合液冷却至室温并通过过滤收集产生的固体。将所述固体浸入甲醇/石油醚(1:20, 220mL)中进行声处理一小时,过滤,滤饼用石油醚(3x 20mL)洗涤,获得白色固体原产品(3,5-二甲氧基苯)-三苯基-溴化磷。(3,5-二甲氧基苯)-三苯基-溴化磷原料无需提纯,直接用于下一步骤。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.89 (m, 3H), 7.79-7.65 (m, 12H), 6.43 (s, 1H), 6.12 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.50 (s, 6H)。

[0488] 步骤2:3-(3,5-二甲氧基-苯亚甲基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成。



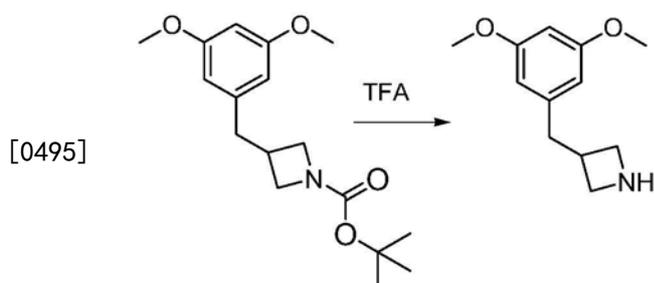
[0490] 向(3,5-二甲氧基苯)-三苯基-溴化磷(23.07g, 46.76mmol, 2.0eq)的无水四氢呋喃(150mL)悬浮液在0℃条件下加入正丁基锂(2.5M四氢呋喃, 21mL, 52.5mmol, 2.2eq)。搅拌20分钟后,滴加3-氧代基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(4g, 23.36mmol, 1.0eq)的干四氢呋喃(50mL)溶剂。随后移出冷却槽,并在室温下搅拌1小时。薄层色谱分析法显示3-氧代基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的消耗情况。加水(200mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(3x100mL)萃取和干燥猝灭反应后的混合液,并浓缩至干燥状态。用柱色谱法(乙酸乙酯/己烷=1/15)提纯残余物,以获得静止固化的淡黄色油状纯产品3-(3,5-二甲氧基-苄亚甲基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 6.38-6.36(m, 1H), 6.27(s, 2H), 6.21(s, 1H), 4.85-4.83(m, 2H), 4.66-4.64(m, 2H), 3.80(s, 6H), 1.50(s, 9H)。

[0491] 步骤3:3-(3,5-二甲氧基-苄基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成。



[0493] 使用氮气清洗后,将3-(3,5-二甲氧基-苄亚甲基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(4.5g, 14.73mmol, 1.0eq)和10%钯碳(4g)的乙酸乙酯(800mL)悬浮液在氢气氛围中(气球)进行室温搅拌4小时。薄层色谱分析法显示3-(3,5-二甲氧基-苄亚甲基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯完全消耗。通过Celite硅藻土滤出钯碳催化剂。浓缩滤液,获得3-(3,5-二甲氧基-苄基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯原料,无需提纯,直接用于下一步骤。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 6.32-6.29(m, 3H), 4.03-3.97(m, 2H), 3.78(s, 6H), 3.67-3.62(m, 2H), 2.86-2.76(m, 3H), 1.47(s, 9H)。

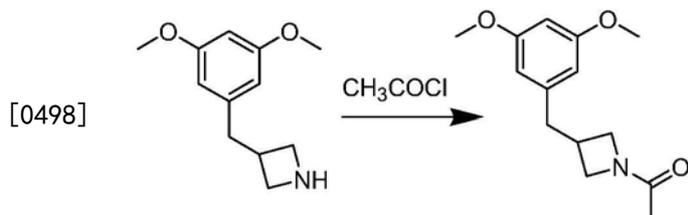
[0494] 步骤4:3-(3,5-二甲氧基-苄基)-氮杂环丁烷的合成:



[0496] 使用氮气保护,将化合物3-(3,5-二甲氧基-苄基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.5g, 4.88mmol, 1.0eq)、三氟乙酸(10mL)和二氯甲烷(30mL)的混合液在0℃条件下搅拌40分钟。薄层色谱分析法显示反应完成。浓缩反应混合液,将残余物溶解于二氯甲烷

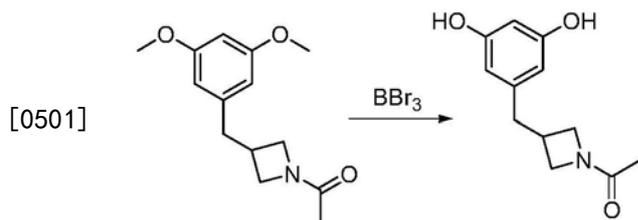
(20mL) 中。使用碳酸氢钠水将溶液pH值调为8-9。分离有机层,并用二氯甲烷(3x 20mL)萃取水层。用硫酸钠干燥合并有机相,过滤并浓缩获得白色固体原产品3-(3,5-二甲氧基-苄基)-氮杂环丁烷,无需进一步提纯即可用于下一步骤。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.35 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.09 (t, J=10.5Hz, 2H), 3.83 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.28-3.10 (m, 1H), 2.94 (d, J= 8.1Hz, 2H)。

[0497] 步骤5:1-[3-(3,5-二甲氧基-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙酰基的合成:



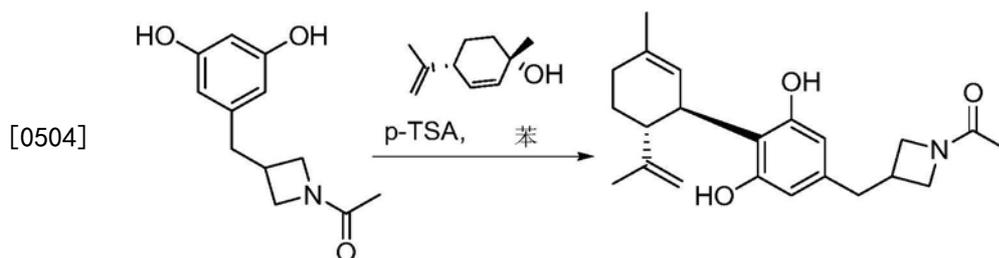
[0499] 将3-(3,5-二甲氧基-苄基)-氮杂环丁烷(1.0g, 4.83mmol, 1eq)、三乙胺(0.98g, 9.68mmol, 2eq)与乙酰氯(0.46g, 5.8mmol, 1.2eq)的二氯甲烷(20mL)混合液在室温下搅拌1小时。加水猝灭反应。分离有机层,并用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取水层。用盐水合并并洗涤有机层,使用硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得黄色油状1-[3-(3,5-二甲氧基-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙酰基,无需进一步提纯即可用于下一步骤。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.35-6.30 (m, 3H), 4.30-4.00 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 8H), 3.00-2.80 (m, 3H), 1.86 (s, 3H)。

[0500] 步骤6:1-[3-(3,5-二羟基-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙酰基的合成:



[0502] 在氮气氛下在20分钟内在-5-0℃条件下向BBr₃(7.7g, 30.84mmol, 8eq)的二氯乙烷(30ml)溶液缓慢加入1-[3-(3,5-二甲氧基-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙酰基(0.96g, 3.86mmol, 1.0eq)的二氯甲烷(100ml)溶液。在室温下将所得反应混合液搅拌2.5小时。薄层色谱分析法显示反应完成。加入氯化铵(80mL)的水溶液,猝灭反应。分离有机层,并用乙酸乙酯(4 x 100mL)萃取水层。用盐水洗涤合并有机层,硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得黄色固体原产品。用柱色谱法提纯原产品,提供1-[3-(3,5-二羟基-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙酰基。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ6.14 (m, 3H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 1.86 (s, 3H)。

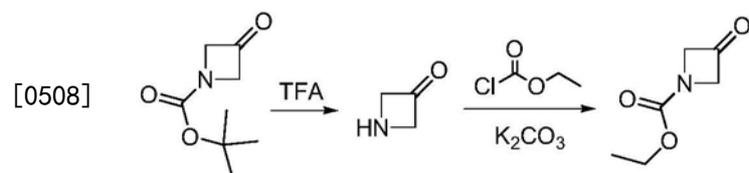
[0503] 步骤7:1-(3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰基(KLS-13019)的合成:



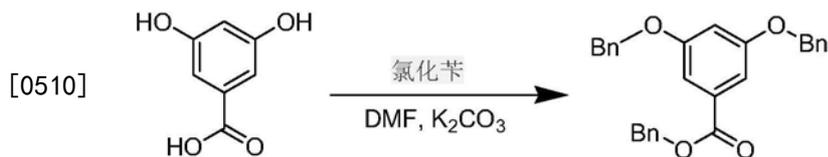
[0505] 在室温条件下在15分钟内向1-[3-(3,5-二羟基-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙酰基 (350.0mg, 1.58mmol, 1.0eq) 与BF₃-Et₂O (673mg, 4.74mmol, 3eq) 的二氯甲烷/四氢呋喃 (4:1, 50mL) 溶液加入4-(R)-异丙烯基-1-(S)-甲基-环己烯-2-烯醇 (241mg, 1.58mmol, 1eq) 的二氯甲烷/四氢呋喃 (4:1, 3mL) 溶液。随后, 在室温条件下将混合液搅拌50分钟。薄层色谱分析法显示20-30%的1-[3-(3,5-二羟基-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙酰基被转化。此时停止反应。加入碳酸氢钠 (20mL) 的水溶液, 猝灭反应。用乙酸乙酯/四氢呋喃 (1:1) (3x 20mL) 萃取水层。用硫酸钠干燥合并有机相, 过滤并浓缩至干燥状态。通过柱色谱法提纯残余物, 获得纯度为70-80%的1-(3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰基的原产品, 回收1-[3-(3,5-二羟基-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙酰基中间物。通过制备薄层色谱法进一步提纯1-(3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰基原产品, 以提供1-(3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰基。随后采用相同步骤将回收的1-[3-(3,5-二羟基-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙酰基转化为化合物1-(3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰基: 合成两批产品, 获得1-(3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰基。LCMS (ESI): m/z 356 (M+1), m/z 378 (M+Na). ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.35-6.15 (br s, 2H), 6.15-5.95 (br s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 7H), 1.67 (s, 3H)。

[0506] 实施例3: 乙基3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-羧酸基的合成。

[0507] 步骤1: 3-氧代基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成。



[0509] 30% 三氟乙酸的3-氧代基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (4.3g, 25.1mmol, 1eq) 的二氯甲烷溶液在室温条件下搅拌2小时。薄层色谱分析法显示3-氧代基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯消失。用旋转式浓缩机将反应混合液浓缩至干燥, 获得氮杂环丁烷-3-酮原产品。将氮杂环丁烷-3-酮原产品溶于四氢呋喃 (20mL), 并用氯甲酸乙酯 (2) (4.07g, 37.7mmol, 1.5eq) 处理。向所得混合液在0℃条件下滴加入K₂CO₃ (10.4g, 75.3mmol, 3eq) 的水溶液。随后, 将反应混合液加温至室温并搅拌1.5小时。薄层色谱分析法显示反应完成。用乙酸乙酯 (3x 30mL) 萃取反应混合液, 用盐水 (30mL) 回洗, 干燥并浓缩以提供固体3-氧代基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.77 (s, 4H), 4.20 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.30 (t, J=7.1Hz, 3H)。



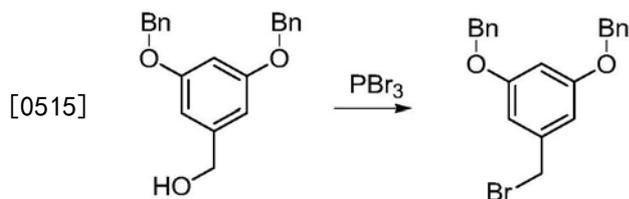
[0511] 步骤2:3,5-双-苄氧基-苯甲酸苄基酯的合成:

[0512] 向3,5-二羟基苯甲酸 (8.0g, 51.9mmol, 1.0eq) 的NN-二甲基甲酰胺 (25mL) 溶液加入 K₂CO₃ (28.6g, 0.2076mol)。随后,在室温条件下将混合液搅拌30分钟。

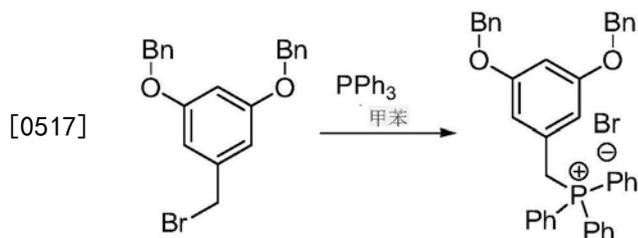
[0513] 加入氯化苄 (21.6g, 171.3mmol, 3.3eq) 的NN-二甲基甲酰胺 (25mL) 溶液,并在70°C 条件下将所得悬浮液搅拌过夜。采用薄层色谱法监视反应进度。原料用完后,加水 (50mL) 猝灭反应。用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取猝灭反应混合液。用10%的盐水 (3x 50mL) 洗涤合并有机相,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,获得褐色固体原产品3,5-双-苄氧-苯甲酸苄基酯,无需进一步提纯即可用于下一步骤。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.28 (m, 17H), 6.84 (s,



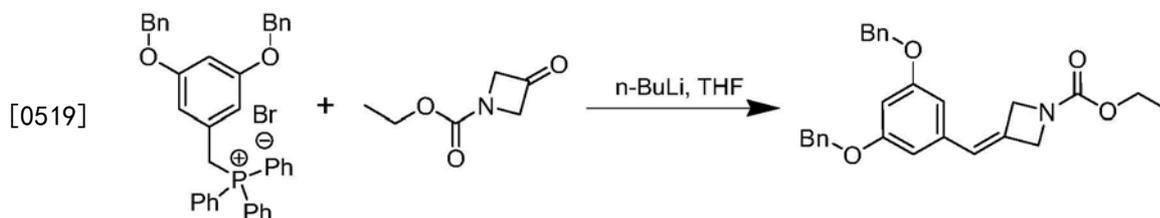
[0514] 步骤3: (3,5-双-苄氧-苄基)-甲醇的合成:在20分钟内向LiAlH₄ (14g, 0.368mol, 4eq) 的四氢呋喃 (100mL) 悬浮液滴加3,5-双-苄氧-苯甲酸苄基酯 (39g, 0.092mol, 1eq) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液,在室温条件下将所得混合液搅拌1小时。薄层色谱分析法显示反应完成。随后向反应混合液依次缓慢加入水 (40mL), 15%的氢氧化钾 (40mL) 水溶液和水 (120mL)。滤去所获得固体。分离有机层,并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取水层。和合并有机层进行干燥和浓缩。用柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷=1/8) 提纯残余物,以获得所需产品 (3,5-双-苄氧-苄基)-甲醇。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.30 (m, 10H), 6.66-6.50 (m, 3H), 5.06 (s, 4H), 4.65 (d, J=6.0Hz, 2H)。



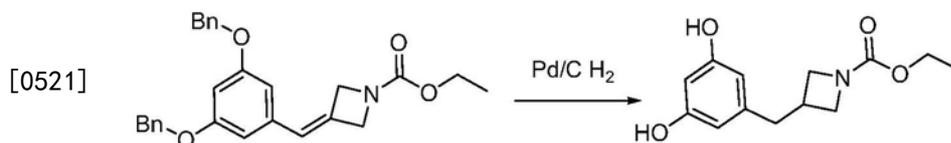
[0516] 步骤4: 1,3-双-苄氧-5-溴甲基-苯的合成:在0-5°C 条件下向 (3,5-双-苄氧-苄基)-甲醇 (18g, 56mmol, 1.0eq) 的乙腈溶液 (100mL) 滴加三溴化磷 (22.8g, 84mmol, 1.5eq) 的乙腈溶液。随后,在0-5°C 条件下将反应混合液继续搅拌2小时。薄层色谱分析法显示反应完成。在30分钟内加入水 (50mL)。滤去成型固体。用乙酸乙酯 (100mL) 溶解所述固体,用盐水 (100mL) 回洗,干燥并浓缩以获得原产品1,3-双-苄氧-5-溴甲基-苯,无需进一步提纯即可使用。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.33 (m, 10H), 6.67 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.05 (s, 4H), 4.44 (s, 2H)。



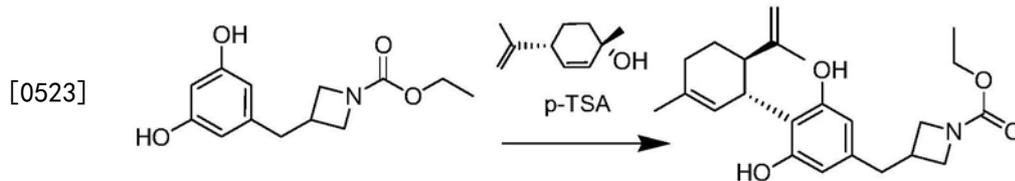
[0518] 步骤5: (3,5-双-苄氧-苄基)-三苯基溴化磷的合成:使1,3-双-苄氧-5-溴甲基-苯(16g, 42mmol, 1.0eq)与三苯基磷(12g, 46.2mmol, 1.1eq)的甲苯(100mL)溶液回流3-4小时。薄层色谱法显示原料1,3-双-苄氧-5-溴甲基-苯被用完。反应混合液冷却至室温。过滤收集成型固体。将所述固体浸入甲醇/石油醚(1:20, 220mL)中进行声处理一小时,过滤,滤饼用石油醚(3x 20mL)洗涤,获得白色固体产品(3,5-双-苄氧-苄基)-三苯基溴化磷。无需进一步提纯即可使用。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.78 (m, 3H), 7.77-7.68 (m, 12H), 7.40-7.21 (m, 10H), 6.62 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.82 (s, 4H)。



[0520] 步骤6: 3-(3,5-双-苄氧-苄基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成:在氮气保护下,在 $-5-0^\circ\text{C}$ 条件下,在20分钟内,向(3,5-双-苄氧-苄基)-三苯基溴化磷(8.1g, 12.59mmol, 1.0eq)的干四氢呋喃(150mL)悬浮液加入正丁基锂的正己烷溶液(2.5M, 15.1mL, 37.75mmol, 2eq)。在 0°C 条件下搅拌20分钟后,滴加3-氧代基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(3.6g, 25.17mmol, 2eq)的四氢呋喃(100mL)溶液。随后移出冰盐冷却槽,将反应增至室温,并另外搅拌1小时。薄层色谱分析法显示3-氧代基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯消失。加水(150mL)猝灭反应。用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取混合液。用盐水(100mL)洗涤合并有机相,干燥并浓缩。用柱色谱法(乙酸乙酯/己烷=1/10)提纯原产品,以获得所需产品3-(3,5-双-苄氧-苄基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.37 (m, 10H), 6.54-6.53 (m, 1H), 6.33 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.05 (s, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.21-4.13 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.30 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。



[0522] 步骤7: 3-(3,5-双-二羟基-苄基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成:将3-(3,5-双-苄氧-苄基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(4.0g, 9.3mmol, 1eq)和10%钯碳(1.0g, 0.1eq)的乙酸乙酯(400mL)悬浮液室温氢化搅拌4小时。薄层色谱分析法显示反应完成。通过Celite硅藻土滤出钯碳催化剂。浓缩滤液,获得3-(3,5-双-二羟基-苄基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯原料,无需提纯,直接用于下一步骤。LCMS (ESI): m/z 252 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 6.24-6.19 (m, 2H), 5.98 (brs, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 2.77 (brs, 2H), 1.30-1.23 (m, 3H)。



[0524] 步骤8:乙基3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-羧酸基的合成:按下列方法同时进行四批合成。向3-(3,5-双-二羟基-苄基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.45g,1.79mmol,1.2eq)的三氯甲烷(45mL)悬浮液加入对甲苯磺酸(68mg,0.39mmol,0.26eq)和4-(R)-异丙烯基-1-(S)-甲基-环己烯-2-烯醇(0.23g,1.5mmol,1eq),并在室温条件下将所得混合液搅拌10分钟。薄层色谱分析法显示大约60-70%的3-(3,5-二甲氧基-苄亚甲基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯原料被转化。向反应混合液加入饱和碳酸氢钠溶液,将pH值调至9-10。分离有机相,用二氯甲烷(2x 50mL)萃取水相。用硫酸钠干燥合并有机相,过滤并浓缩,以提供原产品乙基3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-羧酸基。将四批同时合成的四批乙基3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-羧酸基原产品通过柱色谱法(乙酸乙酯/己烷=1/3)合成并提纯,随后进一步用制备色谱提纯,以提供乙基3-(3,5-二羟基-4-((1R,6R)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己烯-2-烯基)苄基)氮杂环丁烷-1-羧酸基。HPLC:99%。LCMS(ESI):m/z 408(M+1)。¹H-NMR(300MHz,CDC13)δ6.18-6.03(m,3H),5.56(s,1H),5.12(s,1H),4.64(s,1H),4.53(s,1H),4.15-4.04(m,4H),3.90-3.86(m,1H),3.70-3.65(m,2H),2.86-2.74(m,3H),2.43-2.35(m,1H),2.24-2.21(m,1H),2.13-2.08(m,1H),1.86-1.76(m,5H),1.66(s,3H),1.25(t,J=7.1Hz,3H)。

[0525] 制剂

[0526] 本发明还涉及包含本发明的功能化1,3-苯二酚的组合物或剂型。一般而言,本发明的组合物包含有效量的根据本发明所述,对肝性脑病治疗和抑制有效的一种或多种1,3-苯二酚及其盐和一种或多种赋形剂。

[0527] 为了本发明的目的,术语“赋形剂”和“载体”在本发明整个说明中可交换使用并且本文将所述术语定义为“在配制安全有效的药物组合物的实践中使用的成分”。

[0528] 配方设计师将理解,赋形剂主要用于在递送安全、稳定和功能性药物中服务,不仅用作整个递送媒介物的一部分,而且用作实现活性成分受者有效吸收的方式。赋形剂可起到与惰性填充剂一样简单直接的作用,或如本文所述的赋形剂可能是pH稳定系统或包衣的一部分以确保成分安全递送到胃部。配方设计师也可利用本发明化合物具有更高的细胞效力、药代动力学性质以及更高的口服生物利用度的事实。

[0529] 本教导还提供了包括本文所述至少一种化合物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。这种载体的实施例为本领域的技术人员众所周知并且可根据可接受的制药程序制备,例如宾夕法尼亚州伊斯顿马克出版公司(Mack Publishing Company,Easton,PA)Alfonoso R.Gennaro编辑的《雷明登氏制药科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)第17版中描述的制药程序,其全部内容以引用的方式并入本文用于所有目的。如本文所使用,“药学上可接受的”指从毒理学角度来看,在药学应用中是可接受的,并且不会与活性成分发生不利的相互作用。相应地,药学上可接受的载体是与制剂

中其他成分相容并且生物学上可接受的载体。补充活性成分也可并入药物组合物中。

[0530] 可经口服或肠胃外,本教导的组合物可单独施用或与传统药物载体组合施用。可应用的固体载体可包括一种或多种物质,其也可用作调味剂、润滑剂、增溶剂、助悬剂、填充剂、助流剂、压缩辅助剂、粘合剂、片剂崩解剂或封装材料。可以传统方式,例如以类似于已知治疗剂的方式配制所述化合物。含本文公开的化合物的口服制剂可包含任何按照惯例使用的口服形式,包括片剂、胶囊、含服形式、锭剂、糖锭和口服液、混悬液或溶液。在粉剂中,载体可为细碎固体,其为与细碎化合物的混合物。在片剂中,本文公开的化合物可与具有必需压缩性质的载体以适当比例混合并且压成所需形状和大小。粉剂和片剂可含高达99%的化合物。

[0531] 胶囊可含有本文公开的一种或多种化合物与惰性填充剂和/或稀释剂的混合物,例如药学上可接受的淀粉(例如玉米、马铃薯或木薯淀粉)、糖、人工甜味剂、粉状纤维素(例如结晶和微晶纤维素)、面粉、明胶、树胶等。

[0532] 有用的片剂制剂可通过传统压缩、湿式制粒或干式制粒法制备并且可利用药学上可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面改性剂(包括表面活性剂)、助悬剂或稳定剂,包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、硫酸月桂酯钠、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷、褐藻酸、阿拉伯树胶、黄原胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露糖醇、氯化钠、低熔点蜡和离子交换树脂。表面改性剂包括非离子和阴离子表面改性剂。表面改性剂的代表性实施例包括但不限于泊洛沙姆188、苯扎氯铵、硬脂酸钙、棕榈醇、聚西托醇乳化蜡、山梨醇酐酯、胶态二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸镁铝和三乙醇胺。本文的口服制剂可利用标准的延时释放配方以改变化合物的吸收。口服制剂也可由在根据需要含有恰当助溶剂或乳化剂的水或果汁中施用本文公开的化合物组成。

[0533] 液体载体可用于制备溶液、混悬液、乳液、糖浆、酞剂并且用于吸入递送。本教导的化合物可溶于或悬浮于药学上可接受的液体载体中,例如水、有机溶剂或二者的混合物或药学上可接受的油或脂肪。液体载体可含有其他适合的药物添加剂,例如助溶剂、乳化剂、缓冲液、防腐剂、甜味剂、调味剂、助悬剂、增稠剂、染料、粘度调节剂、稳定剂和渗透压调节剂。用于口服和肠胃外施用的液体载体的实施例包括但不限于水(特别含有如本文所述的添加剂,例如纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠溶液))、醇(包括一元醇和多元醇(例如乙二醇))及其衍生物和油(例如,分馏椰子油和花生油)。对于肠胃外施用,载体可为油酯例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌的液体载体用于肠胃外给药的无菌液体形式组合物中。用于增压组合物的液体载体可为卤化烃或其他药学上可接受的挥发剂。

[0534] 例如,无菌溶液或混悬液形式的液体药物组合物可以通过例如肌肉内、腹膜内或皮下注射予以利用。无菌溶液也可静脉施用。用于口服施用的组合物可呈液体或固体形式。

[0535] 优选,药物组合物呈单位剂型,例如呈片剂、胶囊、粉剂、溶液、混悬液、乳液、颗粒或栓剂。以这种形式中,可按含适量化合物的单位剂量细分药物组合物。单位剂型可为封装组合物,例如封装粉剂、小瓶、安瓿、载药注射器或装有液体的小袋。可选地,单位剂型可为胶囊或片剂本身,或可为适当数量呈包装形式的任何此类组合物。这种单位剂型可含有约1mg/kg化合物至约500mg/kg化合物,并且可呈单一剂量或两个或多个剂量给予。可按用于

将化合物送往受者血流的任何方式,包括口服、经植入、肠胃外(包括静脉、腹膜内和皮下注射)、直肠、阴道和经皮,施用这种剂量。

[0536] 当施用以治疗或抑制特定疾病状态或病症时,应理解有效量可根据利用的特定化合物、施用模式和受治病状的严重程度以及与受治个体相关的各种身体因素而改变。在治疗应用中,可按足以治愈或至少部分改善疾病及其并发症的症状的量,向已经患有疾病的患者提供本教导的化合物。用于治疗特定个体的剂量必须由主治医师主观确定。所涉变量包括特定病状及其状态以及患者的尺寸、年龄和反应模式。

[0537] 在一些情况下,使用装置,例如但不限于计量剂量吸入器、呼吸操纵吸入器、多剂量干粉吸入器、泵、挤压制动雾化喷雾分配器、气溶胶分配器和气溶胶喷雾器,直接向患者气道施用化合物可能是可取的。对于通过鼻内或支气管内吸入施用,可将本教导的化合物配制成液体组合物、固体组合物或气溶胶组合物。举例来说,液体组合物可包括溶于、部分溶于或悬浮于一种或多种药学上可接受的溶剂中的本教导的一种或多种化合物并且(例如)可用泵或挤压制动雾化喷雾分配器施用。例如,溶剂可为等渗盐水或抑菌水。举例而言,固体组合物可为包括与乳糖或可接受供支气管内使用的其他惰性粉末混和的本教导的一种或多种化合物并且(例如)可用气溶胶分配器或打破或刺破包裹固体组合物的胶囊并递送固体组合物供吸入的装置施用。举例来说,气溶胶组合物可包括本教导的一种或多种化合物、挥发剂、表面活性剂和助溶剂并且(例如)可用计量装置施用。挥发剂可为含氯氟烃(CFC)、氢氟烷烃(HFA)或在生理和环境上可接受的其他挥发剂。

[0538] 可经肠胃外或腹膜内施用本文所述的组合物。可在适当混有表面活性剂例如羟基-丙基纤维素的水中制备这些化合物或其药学上可接受的盐、水合物或酯的溶液或混悬液。也可在丙三醇、液体聚乙二醇及其于油中的混合物中制备分散液。在普通储存和使用条件下,这些制剂通常含有防腐剂以抑制微生物的生长。

[0539] 适于注射的药物形式可包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌注射液或分散液的无菌粉剂。在某些实施方案中,所述形式可为无菌并且其粘度允许其流过注射器。所述形式优选在生产和储存条件下稳定并且可受保护免受微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可为含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如丙三醇、丙二醇和液体聚乙二醇)、其适合混合物和植物油的溶剂或分散培养液。

[0540] 本文所述的化合物可经皮施用,即穿过身体表面和身体通道的内衬,包括上皮和粘膜组织施用。可使用本教导的化合物,包括其药学上可接受的盐、水合物或酯,于洗剂、乳膏、泡沫、贴片、混悬液、溶液和栓剂(直肠和阴道)中进行这种施用。

[0541] 可通过使用含有化合物(例如本文公开的化合物)和对所述化合物可为惰性,对皮肤可无毒并且可允许递送所述化合物,以经由皮肤全身吸收到血流中的载体的透皮贴片实现经皮施用。所述载体可呈许多形式例如乳膏和软膏、糊剂、凝胶和封堵器。乳膏和软膏可为水包油或油包水类型的粘性液体或半固体乳液。由分散于含所述化合物的石油或亲水性石油中的吸收性粉末构成的糊剂也可能适合。多种封堵器也可用于将所述化合物释放到血流中,例如覆盖装有或无载体的化合物的贮器的半透膜,或含有所述化合物的基质。在文献中已知其他封堵器。

[0542] 本文所述化合物可呈常规栓剂形式经直肠或阴道施用。栓剂制剂可由传统材料制成,包括可可油和甘油,加或不加蜡改变栓剂的熔点。也可使用水溶性栓剂基质,例如不同

分子量的聚乙二醇。

[0543] 液体制剂或纳米胶囊可用于将本教导的化合物引入体外或体内宿主细胞中。可通过本领域已知的方法制备液体制剂和纳米胶囊。

[0544] 为提高本教导的化合物的效率,可取的是合并化合物与在目标疾病的治疗中有效的其它试剂。例如,可与本教导的化合物一起施用治疗目标疾病有效的其他活性化合物(即,其它活性成分或试剂)。其他试剂可与本文公开的化合物同时或在不同时间施用。

[0545] 本教导的化合物可用于治疗或抑制哺乳动物,例如人类受试者的病理状况或病症。本教导相应地提供了通过向哺乳动物提供本教导的化合物,包括其药学上可接受的盐或包括本教导的一种或多种化合物,联合或结合药学上可接受的载体的药物组合物,治疗或抑制病理状况或病症的方法。本教导的化合物可单独施用或联合用于治疗或抑制病理状况或病症的其他治疗有效化合物或疗法一起施用。

[0546] 根据本发明所述的组合物的非限制性实施例包括约0.001mg至约1000mg根据本发明所述的一种或多种功能化1,3-苯二酚和一种或多种赋形剂;约0.01mg至约100mg根据本发明所述的一种或多种功能化1,3-苯二酚和一种或多种赋形剂;约0.1mg至约10mg根据本发明所述的一种或多种功能化1,3-苯二酚和一种或多种赋形剂。

[0547] 程序

[0548] 在评估和选择如抗乙醇和氨毒性的神经保护剂之类化合物时可利用以下程序。

[0549] 细胞培养:作为主要试验系统,所有化合物均筛选自胎龄18天大鼠的相关海马培养细胞。按照这种制备方法,原代神经元用于测试较高相关试验系统中的肝性脑病(HE)的毒性以及神经保护。简而言之,通过各大脑部位(Springfield, IL)和前述培养细胞(Brewer, 1995)可以经济地获得海马组织。海马神经元以低密度(10,000细胞/孔)包被在96孔板上,并采用包括由B27和GlutaMAX(Gibco)补充的神经细胞培养液的无血清培养液进行养护。因为海马神经元和神经胶质在本矩阵支架上的贴附性和存活率,将使用预包被聚赖氨酸包被细胞培养板。

[0550] 体外神经保护测试:与乙醇和氨治疗相关的氧化应激有效神经保护是治疗肝性脑病的主要目标。所有神经保护测定的中心目标在于发现其与和肝性脑病及其他大体上与氧化应激相关的疾病的氧化应激相关性。这些研究采用神经保护表型测定,因为介导大麻二酚类似保护物质的作用的分子靶标尚属未知。测定试验的乙醇和氨的用量以及处理时间和试验持续时间的设计都与肝性脑病相关(Ong et al, 2003)。进一步地,这些研究采用的所有时间参数都以经验确定,并在采用大麻二酚(Hamelink等, 2005)和大麻二酚类似物质处理后的可逆中毒事件的限制范围内,当然,需使用与所述疾病相关的乙醇(30mM)和氨(300uM乙酸铵)用量。

[0551] 关于乙醇毒性,其关键特性在于其处理海马神经元的用量。为了使海马培养细胞中产生毒性,乙醇的有效工作浓度根据经验确定为30mM。至于使人体发生中毒的血液酒精水平,所述乙醇量可产生严重中毒。按照美国国家酒精滥用与酒精中毒研究所的观点,“滥用酒精”被定义为血液酒精水平超过0.08g% (20mM)或更高。因此,体外试验系统的用量是相关的。

[0552] 关于氨毒性和肝性脑病,血液氨水平的重要临床特征来自Ong等人于2003年发布的研究结果。在严重肝性脑病(3期和4期)案例中,测得的动脉氨水平为150-200uM。在所有

当前研究结果中,乙酸铵被用于模拟氨毒性(Warren,1957)。当前急性中毒研究所使用的乙酸铵工作浓度为300 μ M。在乙酸铵从300 μ M上升到1mM的过程中,没有测到更多毒性的产生。除了分别测试针对乙酸铵和乙醇的神经保护外,还对抵抗30mM乙醇和300 μ M乙酸铵共同产生的毒性的系统化合物的保护效果进行了评估,以进一步体现与肝性脑病的相关性。

[0553] 活体染料的使用:

[0554] 所有神经保护研究均将羧基荧光素(CFDA)作为活体染剂使用。随着CytoFluor荧光计的使用,CFDA测定被用于评估神经元活性。CFDA是一种在细胞进入和被胞液型酯酶分裂时会发生荧光的染料(Petroski和Geller,1994)。因为分裂的染料随着时间推移会通过神经胶质突出到细胞以外,所以获得了神经元相对于星形胶质细胞的特异性,然而神经元内的染料保持在细胞内。先前经验及本测定表明,与神经元细胞计数的美好相关性从免疫细胞化学上看会被特定神经元的烯醇酶抗体染色,这是复杂培养细胞的神经元同一性的参考标记。为了进一步评估培养细胞的反应,如先前所述(Sarafian等,2002)曾采用碘化丙啶法测量死细胞数量。在与死细胞的DNA结合时,碘化丙啶会发出荧光。由于与肝性脑病相关的毒素作用,在培养脆弱期对培养细胞进行了处理:即细胞包被后的11和22天之间。在5小时的试验期内采用了两次测定对试验试剂进行评估。所有测定都使用96孔格式进行。在筛选中,从10nM到100 μ M进行了五次对数浓度作用研究。在处理期开始前,完全更换了培养细胞的培养液。除了分别测试针对乙酸铵和乙醇进行神经保护测试外,还对30mM乙醇和300 μ M乙酸铵共同与肝性脑病的相关性进行了测试。

[0555] CFDA试验详情(Petroski,R.E.;Geller,H.M,5(6)-羧基荧光素(CFDA)星形胶质细胞单层胚胎神经元培养细胞的选择标签,神经科学方法杂志,52卷,23-32页):将本公开的化合物用二甲基亚砷溶解至10mM,随后在测试前将其用杜氏磷酸缓冲液(DPBS;Sigma:D-5780)稀释。将本公开的一种化合物加至海马培养细胞,持续期为五小时。化合物测试从10nM增至100 μ M。在试验期结束时,用CFDA法测试培养细胞的神经元存活数量。在进行神经元存活测定时,将1mg 5(6)-羧基荧光素(CFDA)染料(Sigma)溶解于100ml的DPBS(Gibco:D-5780)中,避光保存,直到被加入海马培养细胞。在测试当日完全更换培养液后,加入海马试验培养细胞100 μ l CFDA染料溶液,并在37度条件下避光孵化15分钟。孵化期结束后,从培养细胞中去除染料,并用100 μ l的DPBS洗涤一次。第一次洗涤后,对培养细胞进行第二次DPBS洗涤,随后孵化30分钟,使染料从培养细胞中的神经胶质流出。在30分钟的流出期结束后,去除培养细胞流出培养液,在CytoFluor荧光计读数达到Ex490/Em517前,向培养细胞加入100 μ l的0.1%triton-X-100(聚乙二醇辛基苯基醚)的水溶液。结果用相关荧光单位(RFU)表达。

[0556] 碘化丙啶测定试验详情(Sarafian,T.A.;Kouyoumjian,S.;Tashkin,D.;Roth,M.D. 四氢大麻酚与丁基化羟基茴香醚的协同杀伤作用,毒理学通讯,2002年,133期,171-179页):将本公开的化合物溶解于二甲基亚砷至10mM,然后在测试前将其用杜氏磷酸缓冲液(DPBS;Sigma:D-5780)多次稀释至目标浓度。将本公开的一种化合物加至海马培养细胞,试验期为五小时。化合物测试从10nM增至100 μ M。在试验期结束时,用碘化丙啶法测试培养细胞的细胞死亡数量。从Sigma缓冲液中获得1mg/ml(1.5mM)的碘化丙啶(PI)原液。碘化丙啶原液按1:30的比例溶解于DPBS,以获得50 μ M的最终工作浓度。去除生长培养液后,向培养细胞加入50 μ l的50 μ M碘化丙啶溶液,并在室温条件下避光孵化15分钟。随后在CytoFluor

荧光计读数达到Ex536/Em590nm时,评估培养细胞的荧光强度。结果用相关荧光单位及对照值的百分比表达。

[0557] 有效神经保护是以本方案方法治疗神经疾病为特点的最典型行为。尤其是先前研究已经表明大麻二酚具有神经保护作用(Nagayama等,1999年),这就意味着大麻二酚类似物可以用来治疗神经退行性疾病。除了针对乙醇和氨的神经保护研究外,更多研究专注于抑制包括癫痫、阿尔茨海默病和神经性疼痛的与神经性疾病相关的兴奋性毒性和氧化应激的系统化合物疗效。测定中的谷氨酸盐和过氧化氢的用量以及处理时间和试验持续时间的设计都与癫痫相关,这是大麻二酚类似化合物的一种潜在应用形式。进一步地,这些研究采用的所有时间参数都以经验确定,并在可逆中毒事件的限制范围内,当然,需使用与所述疾病相关的谷氨酸盐和过氧化氢用量。关于谷氨酸盐毒性,其关键特性在于其处理海马神经元的持续时间。使用短短5分钟的谷氨酸盐处理毒性的合理性基于Randall和Thayer(1992年)的观察结果。其研究表明,短时间的谷氨酸盐处理对使神经元负荷过重和导致细胞死亡的细胞内钙含量可产生延迟但实质性的增加作用。其基本原理在于,这种谷氨酸盐的突然增加和所导致的钙负荷过重与癫痫有关,因此是筛选测定中需要获取的重要数据。我们的筛选试验中的谷氨酸盐用量(30 μ M)基于癫痫患者海马微量透析中观察到的谷氨酸盐基本水平(Cavus等,2008年)。关于过氧化氢,其用量(10 μ M)通过红藻氨酸诱发癫痫状态后的大鼠海马测得(Jarrett等,2008年)。为了利用这些量的谷氨酸盐和过氧化氢产生神经危害和死亡,培养细胞被换到一种消耗足量抗氧化剂组分的培养液中,在使用所述组分处理前所确定的培养液补充剂为B-27。这样操作的目的在于获得足够和可重复的海马神经元毒性信号,而且抗氧化剂控制的丧失可能是发生癫痫的原因之一(Waldbaum和Patel,2010年;Wu等,2010年)。

[0558] 碘化丙啶神经保护测定试验详情:

[0559] 针对氧化应激的神经保护:在测试前将本公开的化合物用杜氏磷酸缓冲液(DPBS;Sigma:D-5780)溶解至10mM。为了测试针对过氧化氢的神经保护,为11天海马培养细胞完全更换了包含100 μ l神经细胞培养液的培养液,并含有无抗氧化剂的B27。更换培养液二十四小时后,开始实施针对过氧化氢的神经保护研究。在4小时试验期内将本公开的一种化合物加入海马培养细胞,其浓度从1pM到300 μ M。与用本公开的一种化合物处理的同时,在4小时试验期内加入10 μ M的过氧化氢。在试验期结束时,用碘化丙啶法测试培养细胞的细胞死亡数量。从Sigma缓冲液中获得1mg/ml(1.5mM)的碘化丙啶(PI)原液。碘化丙啶原液按1:30的比例溶解于DPBS,以获得50 μ M的最终工作浓度。去除生长培养液后,向培养细胞加入50 μ l的50 μ M碘化丙啶溶液,并在室温条件下避光孵化15分钟。随后在CytoFluor 荧光计读数达到Ex536/Em590nm时,评估培养细胞的荧光强度。结果用相关荧光单位及通过本发明公开的化合物的剂量反应计算出来的EC₅₀表达。

[0560] 针对兴奋性中毒的神经保护:

[0561] 为了用碘化丙啶测定研究谷氨酸盐神经保护,对所述过氧化氢试验方法进行了一些修改。为了测定针对谷氨酸盐的神经保护,为19天海马培养细胞完全更换了包含100 μ l神经细胞培养液的培养液,并含有无抗氧化剂的B27。更换培养液二十四小时后,开始实施针对谷氨酸盐的神经保护研究。用溶解于DPBS的30 μ M的谷氨酸盐对20天的培养细胞处理5分钟。在此短时处理后,从培养细胞中去除含有谷氨酸盐的培养液,并加入含有抗氧化剂的新

培养液。随后在4小时试验期内将本公开的一种化合物加入海马培养细胞,其浓度从1pM到300μM。在试验期结束时,用碘化丙啶法测试培养细胞的细胞死亡数量。从Sigma缓冲液中获得1mg/ml (1.5mM)的碘化丙啶(PI)原液。碘化丙啶原液按1:30的比例溶解于DPBS,以获得50μM的最终工作浓度。去除生长培养液后,向培养细胞加入50μl的50μM碘化丙啶溶液,并在室温条件下避光孵化15分钟。随后在CytoFluor荧光计读数达到Ex536/Em590nm时,评估培养细胞的荧光强度。结果用相关荧光单位及通过本公开的化合物的剂量反应计算出来的EC₅₀表达。

[0562] CFDA神经保护测定试验详情:

[0563] 针对氧化应激的神经保护:

[0564] 在测试前将本公开的化合物用杜氏磷酸缓冲液(DPBS;Sigma:D-5780)溶解至10mM。为了测试针对过氧化氢的神经保护,为11天海马培养细胞完全更换了包含100μl的神经细胞培养液,并含有无抗氧化剂的B27。更换培养液二十四小时后,开始实施针对过氧化氢的神经保护研究。在4小时试验期内将本公开的一种化合物加入12天海马培养细胞,其浓度从1nM到300μM。与用本公开的一种化合物处理的同时,在4小时试验期内加入10μM的过氧化氢。在试验期结束时,用CFDA法测试培养细胞的神经元存活数量。在进行神经元存活测定时,将1mg 5(6)-羧基荧光素(CFDA)染料(Sigma)溶解于100ml的DPBS(Gibco:D-5780)中,避光保存,直到被加入海马培养细胞。在为12天海马试验培养细胞完全更换培养液后,加入100μl CFDA染料溶液,并在37度条件下避光孵化15分钟。孵化期结束后,从培养细胞去除染料,并用100μl的DPBS洗涤一次。第一次洗涤后,对培养细胞进行第二次DPBS洗涤,随后孵化30分钟,使染料从培养细胞中的神经胶质流出。在30分钟的流出期结束后,去除培养细胞流出培养液,在CytoFluor荧光计读数达到Ex490/Em517前,向培养细胞加入100μl的0.1% triton-X-100(聚乙二醇辛基苯基醚)的水溶液。结果用相关荧光单位(RFU)及通过本公开的化合物的剂量反应计算出来的EC₅₀表达。

[0565] 针对兴奋性中毒的神经保护:

[0566] 为了用CFDA测定研究谷氨酸盐神经保护,对所述过氧化氢测定进行了一些修改。为了测定针对谷氨酸盐的神经保护,为19天海马培养细胞完全更换了包含100μl神经细胞培养液的培养液,并含有无抗氧化剂的B27。更换培养液二十四小时后,开始实施针对谷氨酸盐的神经保护研究。用溶解于DPBS的30μM的谷氨酸盐对20天的培养细胞处理5分钟。在此短时处理后,从培养细胞中去除含有谷氨酸盐的培养液,并加入含有抗氧化剂的新培养液。随后在4小时试验期内将本公开的一种化合物加入海马培养细胞,其浓度从1pM到300μM。在试验期结束时,用CFDA法测试培养细胞的神经元存活数量。在进行神经元存活测定时,将1mg 5(6)-羧基荧光素(CFDA)染料(Sigma)溶解于100ml的DPBS(Gibco:D-5780)中,避光保存,直到被加入海马培养细胞。在为20天海马试验培养细胞完全更换培养液后,加入100μl CFDA染料溶液,并在37度条件下避光孵化15分钟。孵化期结束后,从培养细胞去除染料,并用100μl的DPBS洗涤一次。第一次洗涤后,对培养细胞进行第二次DPBS洗涤,随后孵化30分钟,使染料从培养细胞中的神经胶质流出。在30分钟的流出期结束后,去除培养细胞流出培养液,在CytoFluor荧光计读数达到Ex490/Em517前,向培养细胞加入100μl的0.1% triton-X-100(聚乙二醇辛基苯基醚)的水溶液。结果用相关荧光单位(RFU)及通过本公开的化合物的剂量反应计算出来的EC₅₀表达。结果用相关荧光单位及通过本公开的化合物的

剂量反应计算出来的EC₅₀表达。

[0567] 抑制与过氧化氢关联的活性氧增加

[0568] 14天大脑皮层培养细胞被用于研究氧化应激源过氧化氢处理后产生的活性氧(ROS)的增加。在处理前,培养细胞培养液在18小时内被不含抗氧化剂的B27神经基本培养液更换。为了检测过氧化氢产生的活性氧,使用从分子探针(目录号C13293)获得的荧光染料羧基-2',7'-羧基荧光素二乙酸酯(CDFFDA)孵化海马神经元。所述染料被溶解于二甲基亚砜作为工作原液,浓度为10mM。该CDFFDA原液被按1:1000的比例稀释于DPBS中,并在37°C条件下在一小时内加入到培养细胞中。染色一小时后,将培养细胞用DPBS洗涤两次。加入活性氧敏感染料的培养细胞在利用本公开的化合物处理前,随后被放回不含抗氧化剂的神经基本培养液B27中。采用本公开的化合物的剂量反应对培养细胞进行处理,随后将其放回孵化器中进行培养液再平衡(10分钟)。随后用30μM的过氧化氢处理培养细胞3小时,测得的荧光量为Ex/Em 485/508。从无细胞的孔中获得的值中减去背景荧光量。

[0569] 癫痫相关测定:先前研究显示,大麻二酚可以抑制癫痫(Consroe和Wolkin,1977年)。评估大麻二酚相关化合物的另外一个手段是为了检验其抗癫痫效果。

[0570] 最大电休克试验:抗癫痫活性度的最明确测定方法为最大电休克(MES)试验(Swinyard,E.A.抗癫痫药物的实验室评估:实验室方法回顾,癫痫杂志,1969年第10期,107-119页)。本模型可以准确预测对人体癫痫的疗效,被用于体现小鼠腹腔注射和大鼠口服给药后的抗癫痫活性度。通过这两种啮齿动物测定,作用持续时间和反应效力最为重要。

[0571] 本发明的代表性化合物的试验结果见表5。

[0572] 表5:本公开的示例化合物及其在海马培养细胞的神经保护活性度测定中的效力

[0573]

实施例 编号	乙醇 NP*, PI	乙醇 NP*, CFDA	AmAc PI NP**
	EC ₅₀		
1	2 μM	5 μM	3 μM
2	46 nM	175 nM	38 nM
3	20 nM	30 nM	50 nM
实施例 编号	AmAc CFDA NP**	乙醇 + AmAc PI NP***	乙醇 + AmAc CFDA
	EC ₅₀		
1	2 μM	1.2 μM	3 μM
2	61 nM	203 nM	127 nM
3	105 nM	61 nM	87 nM

[0574] *NP=海马培养细胞的30mM乙醇的神经保护

[0575] **NP=海马培养细胞的300μM乙酸铵(AmAc)的神经保护

[0576] ***NP=海马培养细胞的30mM乙醇+300μM乙酸铵 (AmAc) 的神经保护

[0577] EC_{50} =产生50%的最大观测保护值(控制水平)所需的本公开的化合物的浓度。

[0578] 完全疗效保护水平被定义为在统计学上与未处理对照组相同的值。

[0579] 本公开的示例性化合物的药代动力学曲线。

[0580] 本公开的化合物的药代动力学曲线通过向CD1小鼠施用本公开的IV和P0剂量的化合物由 CD1小鼠确定。血浆采样分别于0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0和24小时进行，以确定本公开的化合物的血药浓度。大脑和脑脊髓液样品于给药后0.25、2、8小时后采集。IV 剂量由5%的二甲基乙酰胺 (DMAC) ,5%的Solutol HS 15以及90%的盐水制备,溶液浓度为0.4mg/mL。P0剂量由二甲基乙酰胺 (DMAC) ,5%的Solutol HS 15以及90%的盐水制备,溶液浓度为1mg/mL。本公开的示例化合物的试验结果见表6-9和图1-2。

[0581] 表6(图1):CD1小鼠施用2mg/kg的IV剂量后的KLS-13019(实施例2)的PK参数。

PK 参数	单位	值
CL	L/hr/kg	4.55
V_{ss}	L/kg	3.19
AUC_{last}	hr*ng/m L	431
AUC_{INF}	hr*ng/m L	440
极限 $t_{1/2}$	hr	3.24
MRT_{INF}	hr	0.702

[0583] 表7(图1):CD1小鼠施用10mg/kg的P0剂量后的KLS-13019(实施例2)的PK参数。

PK 参数	单位	值
T_{max}	hr	0.250
C_{max}	ng/mL	1089
AUC_{last}	hr*ng/m L	1436
AUC_{INF}	hr*ng/m	1475

	L	
极限 $t_{1/2}$	hr	5.36
F	%	67.1

[0586] 表8(图2):用于确定大脑和脑脊髓液渗透的CD1小鼠单次施用10mg/kg的P0剂量后的 KLS-13019(实施例2)的PK参数。

PK参数	单位	值
------	----	---

T_{max}	hr	0.250
C_{max}	ng/mL	565
AUC_{last}	hr*ng/mL	617
AUC_{INF}	hr*ng/mL	627
极限 $t_{1/2}$	hr	5.31

[0587] 表9(图2):CD1小鼠施用10mg/kg的PO剂量后的KLS-13019(实施例2)的各次和平均大脑和脑脊髓液浓度时间数据。

[0588]

	采样时间 (hr)	浓度 (ng/mL)			平均 (ng/mL)	SD	CV(%)
		各次					
大脑	0.25	581	650	177	469	256	54.4
	2	162	181	34.9	126	79.4	63.1
	8	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	NA
脑脊髓液	0.25	13.0	10.6	3.24	8.95	5.09	56.8
	2	3.60	3.00	1.35	2.65	1.17	44.0
	8	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	NA
大脑/脑脊髓液	0.25	44.7	61.3	54.6	53.5	8.37	15.6
	2	45.0	60.3	25.9	43.7	17.3	39.5
	8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
大脑/血浆 (%)	0.25	80.1	87.4	78.7	82.1	4.66	5.67
	2	115	136	101	117	17.6	15.0
	8	NA	NA	NA	BQL	NA	NA
脑脊髓液/血浆 (%)	0.25	1.79	1.42	1.44	1.55	0.208	13.4
	2	2.55	2.26	3.91	2.91	0.884	30.4
	8	NA	NA	NA	BQL	NA	NA

CD1 小鼠 (N = 3/时间点) 一次 IV 和 PO 施药后的 KLS-13019 平均血药浓度时间曲线

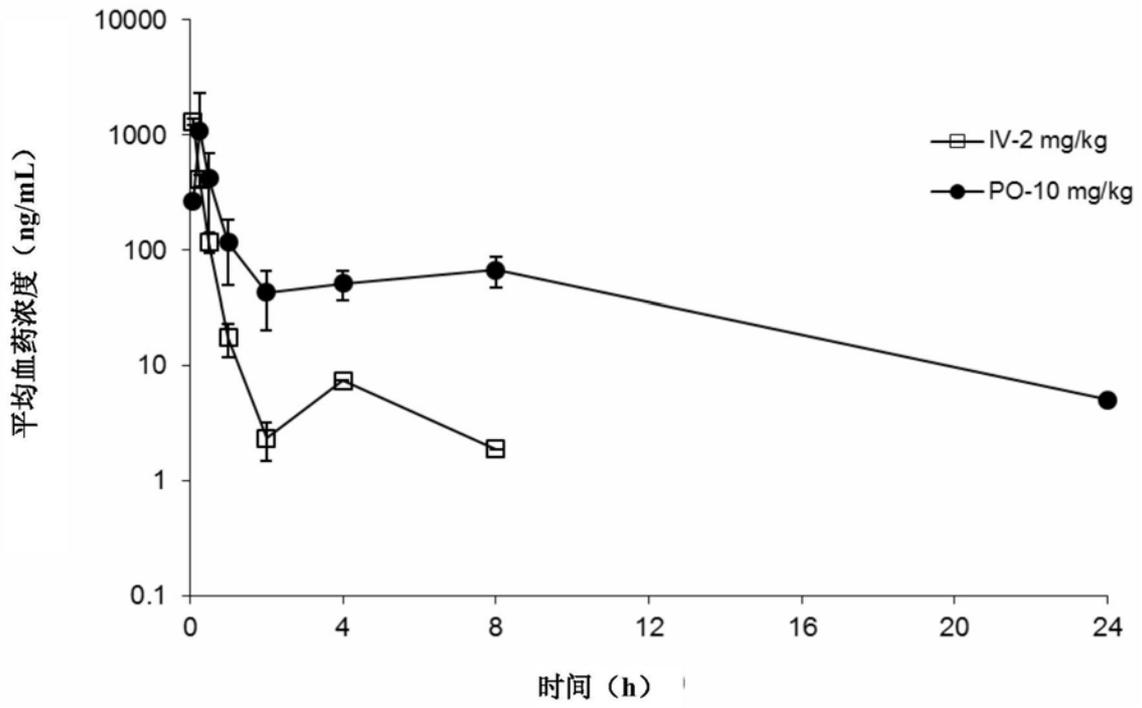


图1

CD1 小鼠 (N = 3/时间点) 一次 10mg/kg PO 施药后的 KLS-13019 平均血药浓度时间曲线

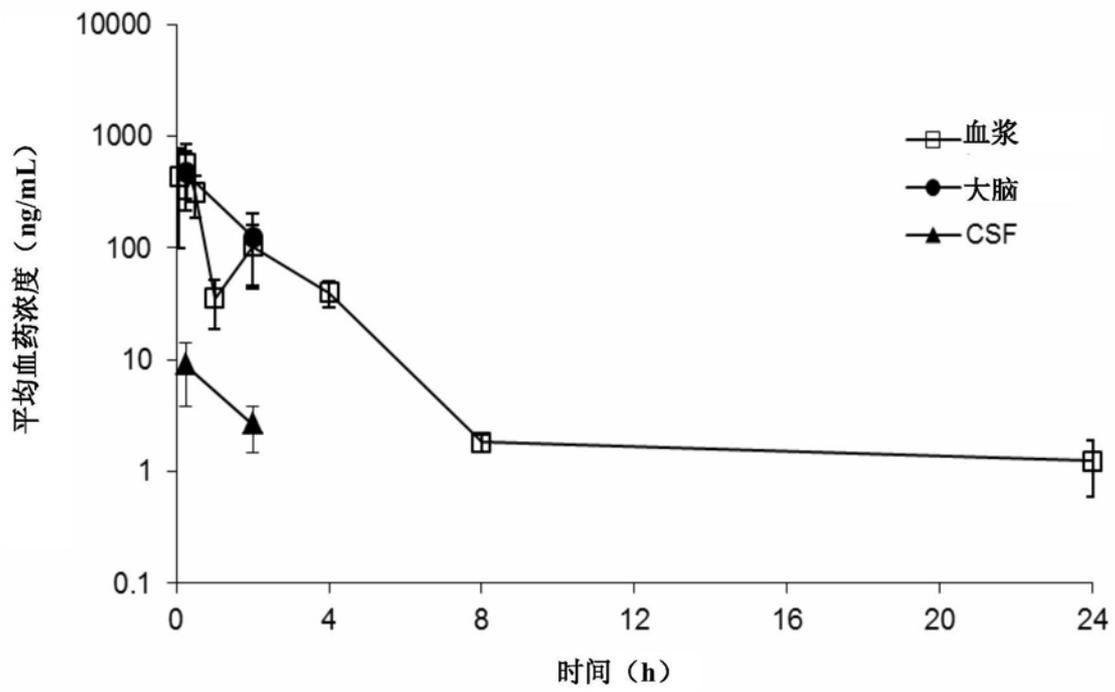


图2