

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880007131.5

[51] Int. Cl.

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 10 日

[11] 公开号 CN 101668741A

[22] 申请日 2008.1.10

[21] 申请号 200880007131.5

[30] 优先权

[32] 2007.1.11 [33] US [31] 60/884,470

[86] 国际申请 PCT/US2008/050695 2008.1.10

[87] 国际公布 WO2008/089015 英 2008.7.24

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.4

[71] 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 R·L·比尔德 袁海卿

[74] 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

代理人 钟守期 吴晓萍

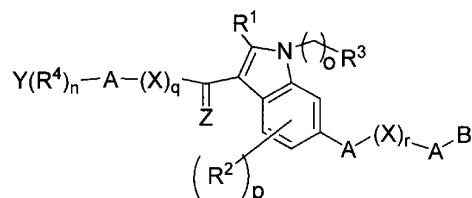
权利要求书 5 页 说明书 35 页

[54] 发明名称

具有鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体拮抗剂生物学活性的 6-取代吲哚-3-羧酸酰胺化合物

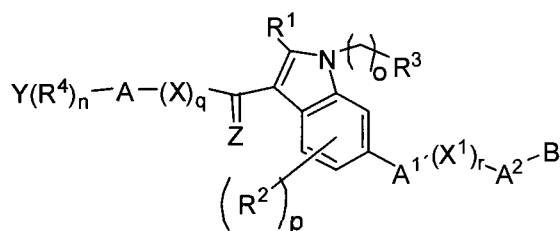
[57] 摘要

本发明提供了式 I 表示的化合物，每一种化合物均具有鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂和/或拮抗剂生物学活性，其中变量 Y、R⁴、n、o、A、A¹、A²、X、Z、R¹、R³、R²、p、q 和 r 如说明书所定义。这些化合物可用于治疗选自青光眼、干眼症、血管生成、心血管病症和疾病以及伤口愈合的疾病或者病症。



式 I

1. 由式 I 表示的具有鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂和/或拮抗剂生物学活性的化合物或者所述化合物的可药用盐:



式 I

其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自: 氢、具有 1-12 个碳的直链或支链烷基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个双键的烯基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个三键的炔基、具有 3-20 个碳原子的碳环烷基、具有最多 20 个碳原子并且环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基、卤素、 C_1 至 C_{12} 卤代烷基、羟基、 C_1 至 C_{12} 烷氧基、 C_3 至 C_{20} 芳基烷氧基、 C_1 至 C_{12} 烷基羰基、甲酰基、氧羰基、羧基、 C_1 至 C_{12} 烷基羧酸酯、 C_1 至 C_{12} 烷基酰胺、氨基羰基、氨基、氰基、重氮基、硝基、硫代、次硫酸基和磺酰基;

X 和 X^1 独立地选自 NR^5 、 O 和 S ;

R^5 为氢、1-10 个碳的烷基、5-10 个碳的环烷基、苯基或者低级烷基苯基;

Y 为碳环芳基或者杂环芳基, 其中所述碳环芳基含有 6-20 个原子, 并且所述杂环芳基含有 2-20 个碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且其中所述芳基可在任何位置与 A 键合;

Z 为 O 或者 S ;

n 为 0 或者 1 至 5 之间的整数;

o 为 0 或者 1 至 3 之间的整数;

p 为 0 或者 1 至 3 之间的整数;

q 为 0 或者 1;

r 为 0 或者 1;

A 、 A^1 和 A^2 独立地选自: 其中 v 为 0 或 1 至 12 之间的整数的 $(CH_2)_v$ 、具有 3-12 个碳的支链烷基、具有 3-12 个碳的环烷基、具有 2-10 个碳和

1-3 个双键的烯基和具有 2-10 个碳和 1-3 个三键的炔基;

B 选自: 氢、 OR^6 、 COOR^7 、 NR^8R^9 、 CONR^8R^9 、 COR^{10} 、 $\text{CH}=\text{NOR}^{11}$ 、 $\text{CH}=\text{NNR}^{12}\text{R}^{13}$, 其中 R^6 、 R^7 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、具有 1-12 个碳的直链或支链烷基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个双键的烯基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个三键的炔基、具有 3-20 个碳原子的碳环烷基、具有最多 20 个碳原子并且在环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基, R^8 、 R^9 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自: 氢、具有 1-12 个碳的直链或支链烷基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个双键的烯基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个三键的炔基、具有 3-20 个碳原子的碳环烷基、具有最多 20 个碳原子并且在环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基, 或者 R^8 和 R^9 和/或 R^{12} 和 R^{13} 一起可形成 2-5 个碳的二价碳基, 从而与氮形成杂环, 其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或者 R^{13} 中任何一个均可由一个或者多个卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、巯基或者硫醇基取代; 但是前提是当 v 为 0 并且 r 为 0 时, B 不是氢; 或者 B 为具有 3-20 个碳原子的碳环烷基、或者具有最多 20 个碳原子并且在环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基, 并且其中所述 B 为碳环或杂环基团时, B 可在任何位置与 A^2 键合。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为 O。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 Y 为苯基或者吡啶基。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 A 为 CH_2 。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 X 为 NH。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 n 为 0 或者整数 1 或者 2, 并且 R^4 为氟。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R^1 为异丙基。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 R^3 选自苯基和吡啶基, 所述苯基可由一个或者两个氟基团所取代。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中 p 为 0。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 不存在。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 B 为 OR^6 。

12. 权利要求 10 的化合物, 其中 B 为 COOR^7 。

13. 权利要求 10 的化合物, 其中 X^1 为 O, r 为 1, A^1 不存在, A^2 为 $(\text{CH}_2)_v$, 其中 v 为 1 或者 2, 并且 B 为 OR^6 或者 NR^8R^9 。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^6 、 R^8 和 R^9 为甲基。

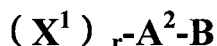
15. 权利要求 10 的化合物, 其中 B 为 $\text{CR}^{10}=\text{NOR}^{11}\text{R}^{10}$, 其中 R^{10} 为 H, 并且 R^{11} 为甲基或者异丁基。

16. 权利要求 10 的化合物, 其中 B 为 CONR^8R^9 , 其中 R^8 和 R^9 选自 H、甲基、乙基和丙基, 或者 R^8 和 R^9 连同 N 一起形成五元环。

17. 权利要求 10 的化合物, 其中 A^1 不存在, r 为 0, A^2 为 CH_2 , 并且 B 为 OR^6 , 其中 R^6 为 H。

18. 权利要求 10 的化合物, 其中 A^1 不存在, X 为 O, r 为 1, 并且 B 为 COR^{10} , 其中 R^{10} 为甲基。

19. 具有鞘氨醇-1-磷酸拮抗剂活性的 6-取代吲哚-3-羧酸-N-芳基甲酰胺, 其中所述 6-取代基由下式表示:



其中 X^1 为 O;

r 为 0 或者 1;

A^2 不存在或者为 $(\text{CH}_2)_v$, 其中 v 为 1 或者 2;

B 为 OR^6 或者 NR^8R^9 , 其中 R^6 、 R^8 和 R^9 为甲基; 或者

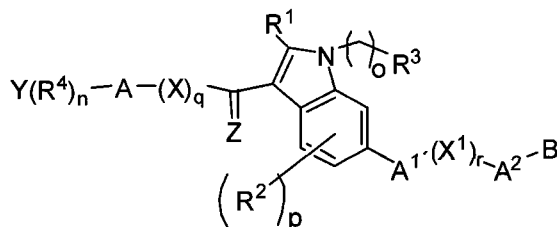
B 为 $\text{CR}^{10}=\text{NOR}^{11}\text{R}^{10}$, 其中 R^{10} 为 H, 并且

R^{11} 为甲基或者异丁基; 或者

B 为 CONR^8R^9 , 其中 R^8 和 R^9 选自 H、甲基、乙基和丙基, 或者 R^8 和 R^9 连同 N 一起形成五元环; 或者 B 为 OR^6 , 其中 R^6 为 H; 或者

B 为 COR^{10} , 其中 R^{10} 为甲基。

20. 一种治疗选自青光眼、干眼症、血管生成、心血管病症和疾病以及伤口愈合的疾病或者病症的方法, 包括将通式 I 表示的具有鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂和/或拮抗剂生物学活性的化合物或者所述化合物的可药用盐给予需要进行治疗的患者,



式 I

其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自: 氢、具有 1-12 个碳的直链或支链烷

基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个双键的烯基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个三键的炔基、具有 3-20 个碳原子的碳环烃基、具有最多 20 个碳原子并且环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基、卤素、 C_1 至 C_{12} 卤代烷基、羟基、 C_1 至 C_{12} 烷氧基、 C_3 至 C_{20} 芳基烷氧基、 C_1 至 C_{12} 烷基羰基、甲酰基、氧羰基、羧基、 C_1 至 C_{12} 烷基羧酸酯、 C_1 至 C_{12} 烷基酰胺、氨基羰基、氨基、氰基、重氮基、硝基、硫代、次硫酸基和磺酰基；

X 和 X^1 独立地选自 NR^5 、O 和 S；

R^5 为氢、1-10 个碳的烷基、5-10 个碳的环烷基、苯基或者低级烷基苯基；

Y 为碳环芳基或者杂环芳基，其中所述碳环芳基含有 6-20 个原子，并且所述杂环芳基含有 2-20 个碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子，并且其中所述芳基可在任何位置与 A 键合；

Z 为 O 或者 S；

n 为 0 或者 1 至 5 之间的整数；

o 为 0 或者 1 至 3 之间的整数；

p 为 0 或者 1 至 3 之间的整数；

q 为 0 或者 1；

r 为 0 或者 1；

A 、 A^1 和 A^2 独立地选自：其中 v 为 0 或 1 至 12 之间的整数的 $(CH_2)_v$ 、具有 3-12 个碳的支链烷基、具有 3-12 个碳的环烷基、具有 2-10 个碳和 1-3 个双键的烯基和具有 2-10 个碳和 1-3 个三键的炔基；

B 选自：氢、 OR^6 、 $COOR^7$ 、 NR^8R^9 、 $CONR^8R^9$ 、 COR^{10} 、 $CH=NOR^{11}$ 、 $CH=NNR^{12}R^{13}$ ，其中 R^6 、 R^7 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、具有 1-12 个碳的直链或支链烷基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个双键的烯基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个三键的炔基、具有 3-20 个碳原子的碳环烃基、具有最多 20 个碳原子并且在环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基， R^8 、 R^9 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自：氢、具有 1-12 个碳的直链或支链烷基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个双键的烯基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个三键的炔基、具有 3-20 个碳原子的碳环烃基、具有最多 20 个碳原子并且在环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基，或者 R^8 和 R^9 和/或 R^{12} 和 R^{13} 一起形成 2-5 碳的二价碳基，从而与氮形成杂环，其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或者 R^{13} 中任何一个均可由一个或者多个卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝

基、巯基或者硫醇基取代；但是前提是当 v 为 0 并且 r 为 0 时， B 不是氢；或者 B 为具有 3-20 个碳原子的碳环烃基、或者具有最多 20 个碳原子并且在环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基，并且其中所述 B 为碳环或杂环基团时， B 可在任何位置与 A^2 键合。

具有鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体拮抗剂生物学活性的 6-取代吲哚-3-羧酸酰胺化合物

交互引用

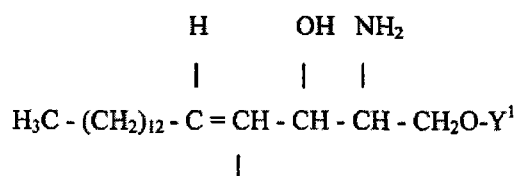
本申请要求 2007 年 1 月 11 日提交的序列号为 60/884,470 的美国临时申请作为优先权基础，该美国临时申请通过援引全文纳入本申请。

技术领域

本发明涉及鞘氨醇的衍生物和/或类似物以及包含这类衍生物和/或类似物的药物组合物，它们可以用作治疗真菌感染、变应性疾病、免疫紊乱等的药物。

背景技术

鞘氨醇是具有下述通式所示化学结构的一种化合物，其中 Y^1 为氢。已知各种鞘脂，其以鞘氨醇作为一种组分，广泛分布于活体内，包括神经系统中的细胞的细胞膜表面上。



鞘脂是在活体内具有重要作用的脂质之一。一种被称为脂沉积的疾病即由特定的鞘脂在机体内累积所致。细胞膜表面存在的鞘脂起到调节细胞生长的作用，参与细胞的发育和分化，在神经中发挥作用，参与细胞的感染和恶化等。鞘脂的生理作用中有很多尚有待研究。最近已显示出神经酰胺——一种鞘氨醇衍生物——可能在细胞信号转导机理中有着重要作用，并且已经报道了有关其对凋亡和细胞周期的影响的研究结果。

鞘氨醇-1-磷酸是一种重要的细胞代谢物，来源于从头合成的或者作为鞘磷脂循环的一部分（在动物细胞中）的神经酰胺。它还存在于昆虫、酵母和植物细胞中。

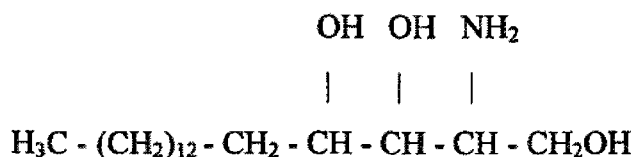
酶，即神经酰胺酶，作用于神经酰胺而释放出鞘氨醇，其被鞘氨醇激酶——一种普遍存在于胞质和内质网中的酶——磷酸化形成鞘氨醇-1-磷

酸。逆反应也可通过鞘氨醇磷酸酶的作用而发生，这些酶共同作用来控制代谢物的细胞浓度，该浓度通常较低。在血浆中，该浓度可达 0.2 至 0.9 μM ，并且发现代谢物与脂蛋白尤其是 HDL 有关。还应指出的是，鞘氨醇-1-磷酸的形成是类鞘氨醇碱分解代谢中的一关键步骤。

同其前体一样，鞘氨醇-1-磷酸可能是一种独特地既在细胞内也在细胞间起作用的有效信使分子，但是与神经酰胺和鞘氨醇的作用有很大差别。这些不同的鞘脂代谢物之间的平衡对于健康而言很重要。例如，在细胞内，鞘氨醇-1-磷酸会促进与其所抑制的细胞死亡（凋亡）相对的细胞分裂（有丝分裂）。在细胞内，它还起到针对多种胞外刺激调节钙流动和细胞生长的作用。当前的看法似乎认为细胞中鞘氨醇-1-磷酸和神经酰胺和/或鞘氨醇水平之间的平衡对其存活至关重要。同溶血磷脂尤其是溶血磷脂酸（鞘氨醇-1-磷酸与其在结构上具有几分相似性）一样，鞘氨醇-1-磷酸通过与细胞表面上的五种特异性 G 蛋白偶联受体相互作用而展现出其多种胞外作用。这些作用对于新血管的生长、血管成熟、心脏发育和免疫性至关重要，并且对于细胞定向移动也至关重要。

鞘氨醇-1-磷酸以相对高的浓度贮藏于人血血小板内，人血血小板缺乏负责其代谢反应的酶，并且它在生理刺激例如生长因子、细胞因子和受体激动剂和抗原的激活下会被释放进入血流之中。它还在血小板凝集和血栓形成中有着至关重要的作用，并且可加重心血管疾病。另一方面，高密度脂蛋白（HDL）中相对较高浓度的代谢物可能有利于动脉粥样硬化的形成。例如，最近有人认为，鞘氨醇-1-磷酸与其他溶血脂质（lysolipid）例如鞘氨醇磷酸胆碱和溶血硫脂（lysosulfatide）一起，通过刺激血管内皮产生有效对抗动脉粥样硬化的信号分子一氧化氮会使 HDL 具有有益的临床作用。此外，同溶血磷脂酸一样，它也是某些类型癌症的标志物，并且有证据表明其在细胞分裂或增殖中的作用可能会影响癌变进展。这些内容是当前在医学研究者中引起极大兴趣的话题，并且对鞘氨醇-1-磷酸代谢的治疗性干预的可能性正处于积极的研究中。

真菌和植物均具有鞘脂，并且这些生物体内所具有的主要鞘氨醇具有下述结构式。已知这些脂质在真菌和植物的细胞生长中有着重要作用，但是作用详情仍有待研究。



最近已知鞘脂的衍生物及其相关化合物会通过抑制或者刺激代谢途径来展现多种生物学活性。这些化合物包括蛋白激酶 C 的抑制剂、凋亡诱导剂、免疫抑制性化合物、抗真菌化合物等等。具有这些生物学活性的物质均有望成为针对多种疾病的有用化合物。

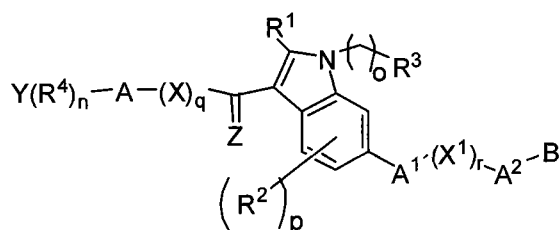
在多份专利中已经对鞘氨醇的衍生物进行了制备。例如，参见美国专利 4,952,683、5,110,987、6,235,912 B1 和 6,239,297 B1。

同时，在多份专利和公布的专利申请中报道了与某些鞘氨醇衍生物相似的化合物，但这些化合物未作为鞘氨醇受体的配体被报道。参见例如美国专利 5,294,722、5,102,901、5,403,851 和 5,580,878。美国专利申请的公开文本 No. U.S. 2003/0125371 A2。尽管上述申请中所报道的某些化合物为吲哚，但看不出吲哚化合物已作为鞘氨醇受体的配体被报道，或者具有作为鞘氨醇激动剂或者拮抗剂的活性。

发明内容

本发明提供能够调节鞘脂功能的鞘氨醇衍生物或者类似物，以及含有所述衍生物或者类似物的药物组合物。

由式 I 表示的化合物或所述化合物的可药用盐具有鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂和/或拮抗剂生物学活性：



式 I

其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自：氢、具有 1-12 个碳的直链或支链烷基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个双键的烯基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个三键的炔基、具有 3-20 个碳原子的碳环烷基、具有最多 20 个碳原子并且环上

具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基、卤素、 C_1 - C_{12} 卤代烷基、羟基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_3 - C_{20} 芳基烷氧基、 C_1 - C_{12} 烷基羰基、甲酰基、氧羰基、羧基、 C_1 - C_{12} 烷基羧酸酯、 C_1 - C_{12} 烷基酰胺、氮羰基、氨基、氰基、重氮基、硝基、硫代、次硫酸基和磺酰基；

X 和 X^1 独立地选自 NR^5 、O 和 S；

R^5 为氢、1-10 个碳的烷基、5-10 个碳的环烷基、苯基或者低级烷基苯基；Y 为碳环芳基或者杂环芳基，其中所述碳环芳基含有 6-20 个原子，并且所述杂环芳基含有 2-20 个碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子，并且其中所述芳基可在任何位置与 A 键合；

Z 为 O 或者 S；

n 为 0 或者 1-5 之间的整数；

o 为 0 或者 1-3 之间的整数；

p 为 0 或者 1-3 之间的整数；

q 为 0 或者 1；

r 为 0 或者 1；

A、 A^1 和 A^2 独立地选自：其中 v 为 0 或者 1-12 之间的整数的 $(CH_2)_v$ 、具有 3-12 个碳的支链烷基、具有 3-12 个碳的环烷基、具有 2-10 个碳和 1-3 个双键的烯基和具有 2-10 个碳和 1-3 个三键的炔基；

B 选自：氢、 OR^6 、 $COOR^7$ 、 NR^8R^9 、 $CONR^8R^9$ 、 COR^{10} 、 $CH=NOR^{11}$ 、 $CH=NNR^{12}R^{13}$ ，其中 R^6 、 R^7 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自：氢、具有 1-12 个碳的直链或支链烷基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个双键的烯基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个三键的炔基、具有 3-20 个碳原子的碳环烷基、具有最多 20 个碳原子并且在环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基， R^8 、 R^9 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自：氢、具有 1-12 个碳的直链或支链烷基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个双键的烯基、具有 2-6 个碳和 1 或 2 个三键的炔基、具有 3-20 个碳原子的碳环烷基、具有最多 20 个碳原子并且在环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基，或者 R^8 和 R^9 和/或 R^{12} 和 R^{13} 一起可形成 2-5 个碳的二价碳基，从而与氮形成杂环，其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或者 R^{13} 中任何一个均可由一个或者多个卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、巯基或者硫醇基取代；但是前提是当 v 为 0 并且 r 为 0 时，B 不为氢；或者 B 为具有 3-20 个碳原子的碳环烷基、或者具有最多 20 个碳原子并且在环上具有氧、氮和/或硫中至少之一的杂环基，并且其中所

述 B 为碳环或杂环基团时, B 可在任何位置与 A² 键合。

芳基基团为碳环芳基或者杂环芳基基团,其中所述碳环芳基含有 6-20 个原子,所述杂环芳基含有 2-20 个碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子,并且优选地,所述芳基基团选自:苯、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、三嗪、噻吩、呋喃、噻唑、噻二唑、异噻唑、噁唑、噁二唑、异噁唑、萘、喹啉、1,2,3,4-四氢化萘、苯并二氢吡喃、二氢苯并噻喃、四氢喹啉、二氢萘、四氢化萘、苯并吡喃、1,2-苯并硫吡喃、二氢喹啉、茚满、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、茚、苯并呋喃、苯并噻吩、香豆素和香豆冉酮(coumarinone)。所述芳基基团可在任何位置与上述基团键合。所述芳基基团自身可由任何常见有机官能团取代,所述有机官能团包括但不限于 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、C₁-C₁₂ 卤代烷基、羟基、C₁-C₁₂ 烷氧基、C₁-C₁₂ 烷基羰基、甲酰基、氧羰基、羧基、C₁-C₁₂ 烷基羧酸酯、C₁-C₁₂ 烷基酰胺、氨羰基、氨基、氰基、重氮基、硝基、硫代、次硫酸基或者磺酰基。

优选地, Z 为 O。

优选地,所述碳环芳基基团含有 6-14 个碳原子,例如 6-10 个碳原子。
优选地,所述杂环芳基基团含有 2-14 个碳原子和一个或者多个例如 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子。

优选地, A 为 CH₂。

优选地, X 为 NH。

优选地, n 为 0 或者整数 1 或者 2, 并且 R⁴ 为氟。

优选地, R¹ 为异丙基。

优选地, R³ 选自苯基和吡啶基,其中所述苯基可由一个或两个氟取代。

优选地, p 为 0。

优选地, A¹ 和 A² 不存在。

优选地, B 为 OR⁶ 或者 COOR⁷。

优选地, X 为 O, r 为 1, A¹ 不存在, A² 为 (CH₂)_v, 其中 v 为 1 或者 2, 并且 B 为 OR⁶ 或者 NR⁸R⁹

并且 R⁶、R⁸ 和 R⁹ 为甲基。

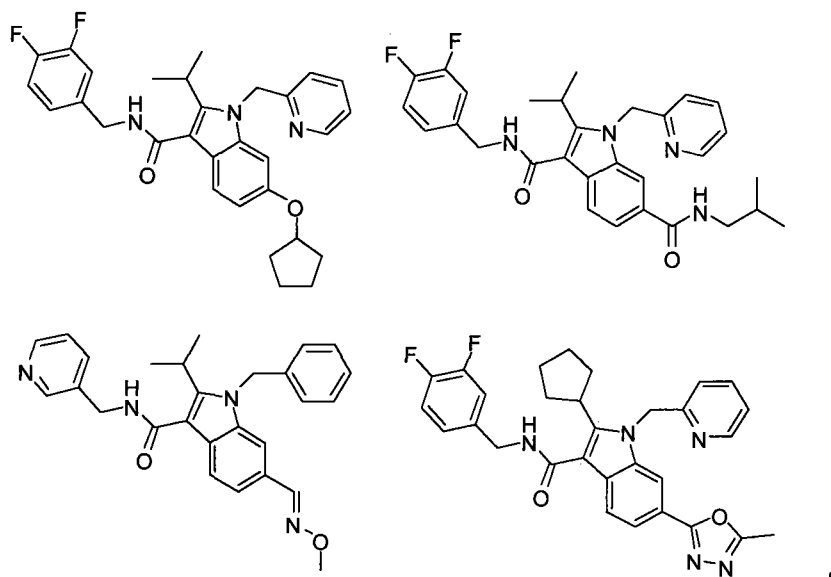
优选地, B 为 CR¹⁰=NOR¹¹R¹⁰, 其中 R¹⁰ 为 H, 并且 R¹¹ 为甲基或者

异丁基, 或者

B 为 CONR^8R^9 , 其中 R^8 和 R^9 选自 H、甲基、乙基和丙基, 或者 R^8 和 R^9 连同 N 一起形成五元环。

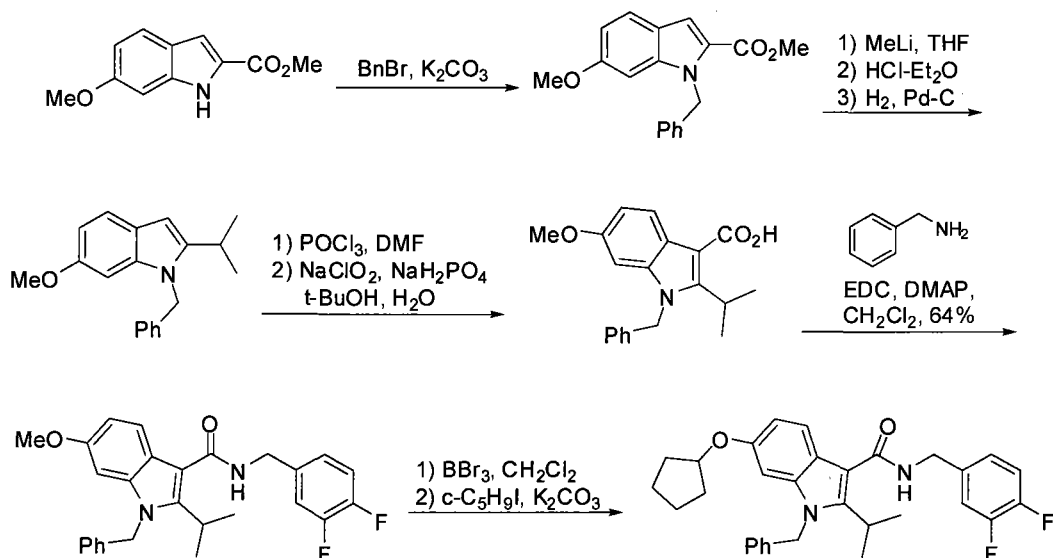
优选地, A^1 不存在, r 为 0, A^2 为 CH_2 , 并且 B 为 OR^6 , 其中 R^6 为 H, 或者 X 为 O, r 为 1 并且 B 为 COR^{10} , 其中 R^{10} 为甲基。

式 I 化合物的具体实例包括



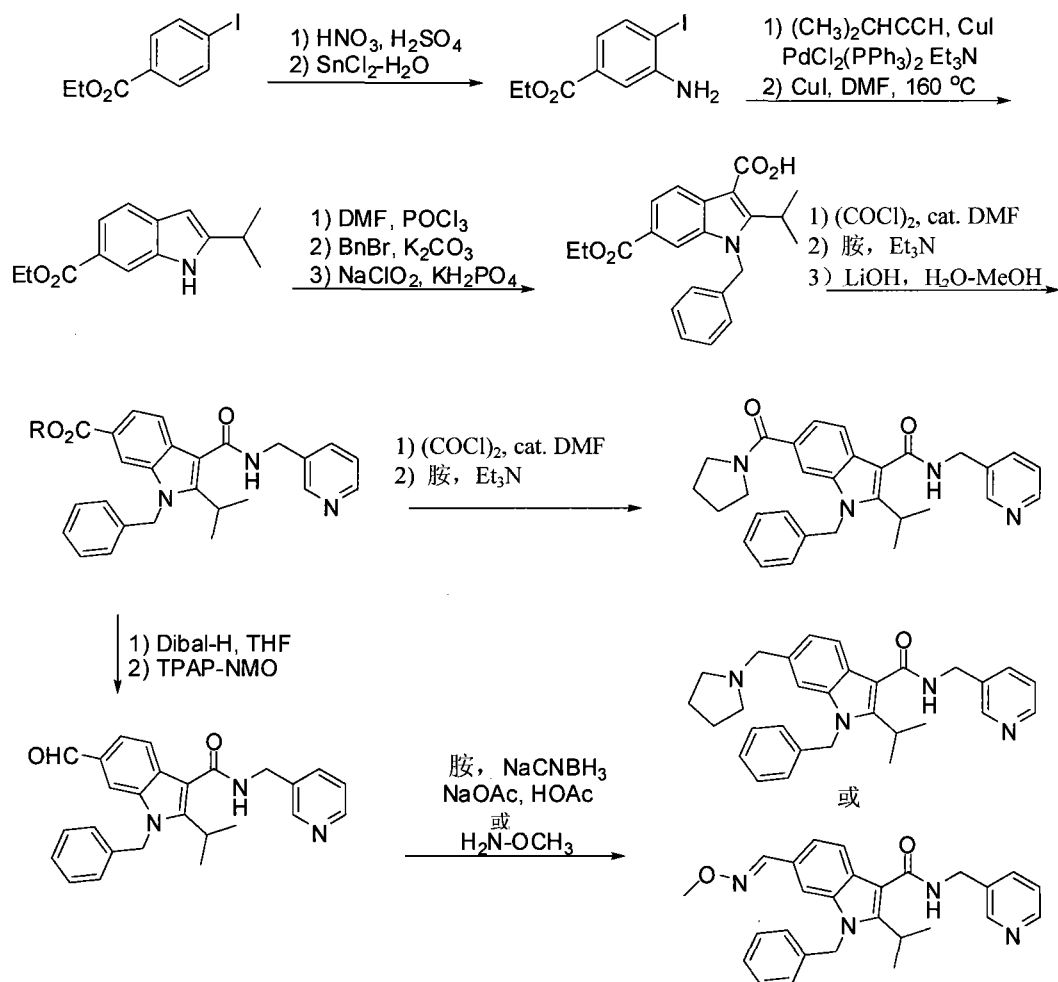
本发明范围内的某些化合物可根据方案 1 进行制备。因此, 在存在弱碱(如碳酸钾)的情况下用亲电化合物(如苄基溴)处理 6-甲氧基吲哚-2-羧酸甲酯, 从而产生 N-烷基化的吲哚(如 1-苄基-6-甲氧基吲哚-2-羧酸甲酯)。2-羧酸酯基通过三步法被转化为烷基基团: Grignard 反应、消去和氢化。所得到的 2-烷基吲哚先由二甲基甲酰胺和磷酰氯处理, 然后将所得到的醛由次氯酸钠氧化, 从而将其在 3-位羧化。在存在 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺(carbodiimide)(EDC)的情况下用胺处理可将该羧酸进一步官能化, 从而产生 6-甲氧基吲哚-3-甲酰胺衍生物(如 3,4-二氟苯甲基 6-甲氧基-2-异丙基-1-苄基吲哚-3-甲酰胺)。还可在 EDC 存在的情况下用醇或者硫醇处理羧酸, 从而分别产生酯衍生物和硫羧酸酯衍生物。然后使用三溴化硼将 6-甲氧基基团去保护, 并将所得到的羟化物由烷化剂(如碘代环戊烷/碳酸钾)或者酰化剂(如新戊酰氯/吡啶)处理, 从而产生多种本发明范围内的 6-取代的吲哚类似物和衍生物。

方案 1



本发明范围内的许多其他化合物可根据方案 2 进行制备。因此, 4-碘苯甲酸乙酯可由发烟硝酸在 3-位进行硝化, 并将所得到的硝基化合物在温和的条件(如 $\text{SnCl}_2\text{-H}_2\text{O}$)下还原, 从而产生 3-氨基-4-碘苯甲酸乙酯。该化合物可通过在存在钯催化剂和碘化亚铜的情况下由端基炔烃(如 3-甲基丁炔)处理, 然后在碘化亚铜的存在下加热该芳基炔而转化为吲哚。然后将所得到的 2-烷基吲哚由二甲基甲酰胺和磷酰氯处理而使 3-位羰基化, 并如上所述进行 N-烷基化(苄基溴、碳酸钾), 接着通过次氯酸钠氧化而产生 N-烷基吲哚-3-羧酸。通过在存在 EDC 的情况下由胺进行处理可将该羧酸进一步官能化, 从而产生 6-甲氧基吲哚-3-甲酰胺衍生物(如 3-吡啶基甲基 1-苄基-6-乙氧羰基-2-异丙基吲哚-3-甲酰胺)。还可在 EDC 的存在下用醇或者硫醇处理该羧酸, 从而分别产生酯衍生物和硫羧酸酯衍生物。6-乙氧羰基基团可被进一步官能化, 从而产生多种本发明范围内的 6-取代的吲哚类似物和衍生物。例如, 可用强碱将此 6-乙氧羰基基团水解, 并将所得到的羧酸转化为酰氯, 其在存在碱的情况下可与各种醇或者胺反应, 从而分别生成酯衍生物或者酰胺衍生物, 例如 3-吡啶基甲基 1-苄基-2-异丙基-6-(1-吡咯烷基氨基甲酰)吲哚-3-甲酰胺。或者, 可将 6-乙氧羰基基团还原成醇, 并重新氧化成醛中间体, 随后在还原条件下用胺对其进行处理, 从而得到胺衍生物例如 3-吡啶基甲基 1-苄基-2-异丙基-6-(1-吡咯烷基甲基)-吲哚-3-甲酰胺。还可利用肟或者肟化合物对该醛进行处理, 从而分别得到肟衍生物和腙衍生物。因此, 本发明范围内的许多化合物均可由方案 2 所示通用路线产生。

方案 2



具体实施方式

除非另外指明，否则本说明书通篇使用的以下术语具有以下含义：

“Me” 指甲基。

“Et” 指乙基。

“tBu” 指叔丁基。

“iPr” 指异丙基。

“Ph” 指苯基。

“可药用盐”是指这样的一些盐：其保留了游离碱的生物有效性和特性，并且通过与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙

磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等反应获得。

“烷基”指直链、支链或者环状饱和脂肪烃。优选地，烷基基团具有 1-12 个碳。更有选地，它是 1-7 个碳的低级烷基，最优选地是 1-4 个碳的低级烷基。典型的烷基基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。烷基基团可任选地被一个或者多个选自羟基、氰基、烷氧基、=O、=S、NO₂、卤素、二甲氨基和 SH 的取代基所取代。

“烯基”指含有至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状不饱和烃基。优选地，烯基具有 2-12 个碳。更优选地，它是具有 2-7 个碳的低级烯基，最优选具有 2-4 个碳。烯基可任选地被一个或多个选自羟基、氰基、烷氧基、O、S、NO₂、卤素、二甲氨基和 SH 的取代基所取代。

“炔基”是指含有至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状不饱和烃。优选地，炔基具有 2-12 个碳。更优选地，它是具有 2-7 个碳的低级炔基，最优选具有 2-4 个碳。炔基可任选地被一个或多个选自羟基、氰基、烷氧基、O、S、NO₂、卤素、二甲氨基和 SH 的取代基所取代。

“烷氧基”是指“O-烷基”基团。

“芳基”是指具有至少一个含有共轭 π 电子体系的环的芳香族基团，包括碳环芳基、杂环芳基和联芳基。芳基基团可任选地由一个或多个选自卤素、三卤代甲基、羟基、SH、OH、NO₂、胺、硫醚、氰基、烷氧基、烷基和氨基的取代基所取代。

“烷芳基”是指与芳基共价连接的烷基。优选地，所述烷基为低级烷基。

“芳氧基”是指“O-芳基”基团。

“芳基烷氧基”是指“O-烷芳基”基团。

“碳环”是指环状饱和或者不饱和的脂族烃和芳族烃基团，其中环原子全部为碳并且包括所述环原子在内包含 6-20 个碳原子。

“碳环芳基”是指其中环原子为碳的芳基基团。

“杂环”是指其中环原子包含碳原子和至少一个氧、氮和/或硫原子的环状基团，其可以是饱和的、不饱和的（即具有一个或多个双键）或者芳基，并且含有最多达 20 个碳原子和 1-5 个上述杂原子。

“杂环芳基”是指含有 1-3 个作为环原子的杂原子，其余环原子为碳的芳基基团。杂原子包括氧、硫和氮。

“烃基”是指仅具有碳原子和氢原子的烃基团。优选地，烃基基团具

有 1-20 个碳原子，更优选具有 1-12 个碳原子，并且最优选具有 1-7 个碳原子。

“取代烃基”是指其中一个或多个但并非全部的氢和/或碳原子由卤素、氮、氧、硫或者磷原子或者包含卤素、氮、氧、硫或者磷原子的基团例如氟、氯、氰基、硝基、羟基、磷酸酯、硫醇等所取代的烃基基团。

“酰胺”指 --C(O)--NH--R' ，其中 R' 为烷基、芳基、烷芳基或者氢。

“酯”指 --C(O)--O--R' ，其中 R' 为烷基、芳基或者烷芳基。

“硫代酰胺”指 --C(S)--NH--R' ，其中 R' 为烷基、芳基、烷芳基或者氢。

“硫羧酸酯”指 --C(O)--S--R' ，其中 R' 为烷基、芳基、烷芳基或者氢。

“胺”指 --N(R'')R''' 基团，其中 R'' 和 R''' 独立地选自烷基、芳基和烷芳基。

“硫醚”指 --S--R'' ，其中 R'' 为烷基、芳基或者烷芳基。

“磺酰基”指 $\text{--S(O)}_2\text{--R'''}$ ，其中 R''' 为芳基、 C(CN)=C- 芳基、 CH_2CN 、烷芳基、氨磺酰、 NH- 烷基、 NH- 烷芳基或者 NH- 芳基。

同时，可选地，苯基上的取代基（如下所示）分别指 o、m 或者 p 位取代基或者 2、3 或者 4 位取代基。（很显然，5 位取代基同样也是 m 位取代基，6 位取代基也为 o 位取代基）。

本发明的具体化合物——根据实施例 2-29 和/或方案 1-3 制得，能够抑制下表 1 所示鞘氨醇-1-磷酸受体的活性。就其激活或者阻断稳定表达人 S1P3 受体的 T24 细胞中的人 S1P3 受体的激活的能力对化合物进行评估。在使用前 1 天，将一万个细胞/孔接种到 384 孔的聚-D-赖氨酸包被的培养板中。S1P3 受体表达细胞系的培养基是补充有 10% 木炭处理的胎牛血清（FBS）、1% 抗生素-抗真菌剂和 400 $\mu\text{g/ml}$ 庆大霉素的 McCoy's 5A 培养基。实验当天，将细胞用补充有 20 mM HEPES 的汉克(氏)平衡盐溶液(HBSS/Hepes 缓冲液)洗涤两次。然后用稀释在具有 1.25 mM 丙磺舒的 HBSS/Hepes 缓冲液中的 2 μM Fluo-4 对细胞进行染料负载，并在 37°C 孵育 40 分钟。通过将细胞培养板洗涤四次来除去胞外染料，然后将板放入 FLIPR(荧光成像读板仪, Molecular Devices)。将配体稀释在 HBSS/Hepes 缓冲液中，并配制于 384 孔微量培养板上。将阳性对照鞘氨醇-1-磷酸(S1P)稀释到含有 4 mg/ml 无脂肪酸牛血清白蛋白的 HBSS/Hepes 缓冲液中。FLIPR 从配体微量培养板取出 12.5 μl 到细胞培养板中，并进行为期 75

秒的荧光测量, 每秒钟读一次数, 然后进行为期 2.5 分钟的荧光测量, 每 10 秒钟读一次数。对药物的测试在 0.61 nM 至 10,000 nM 的浓度范围进行。 Ca^{+2} 反应的数据以相对荧光单位 (arbitrary fluorescence unit) 的形式获得, 未将其转化为 Ca^{+2} 浓度。 IC_{50} 值使用 Levenburg Marquardt 算法通过线性回归分析来确定。

表 1

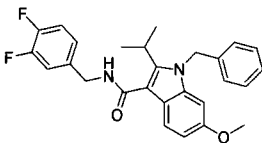
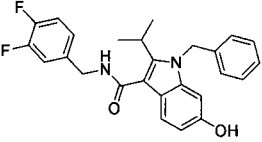
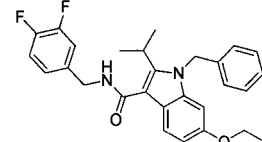
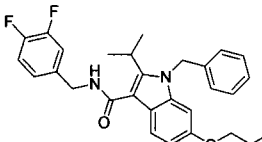
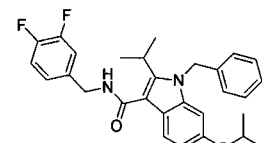
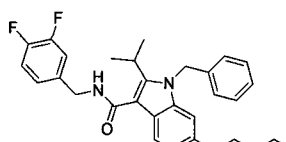
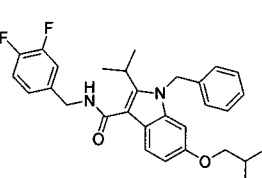
化合物 编号	结构	S1P3 IC_{50} (抑制%) Kb
7		560 nM (98)
8		3.1 μM (71)
9		19 nM (100)
10		5 nM (100) 2 nM
11		6 nM (100) 2 nM
12		3 nM (100) ND
13		1.2 nM (100) 1.6 nM

表 1

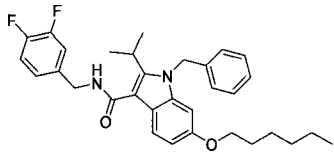
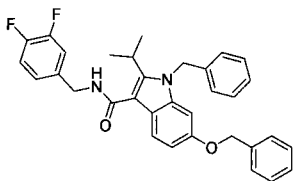
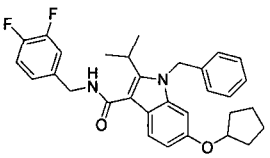
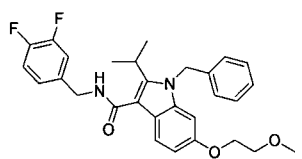
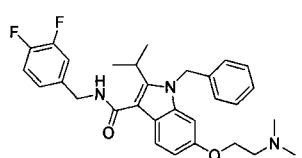
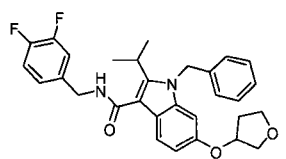
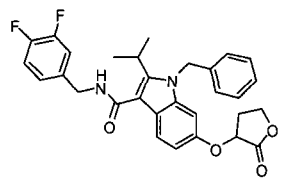
化合物 编号	结构	S1P3 IC ₅₀ (抑制%) Kb
14		3.1 μ M (96)
15		260 nM (100)
16		3 nM (100) 1.2 nM
17		6.5 nM (99)
18		242 nM (94)
19		6 nM (100)
20		81 nM (100)

表 1

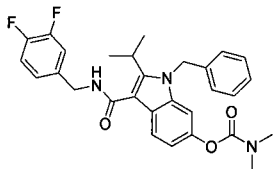
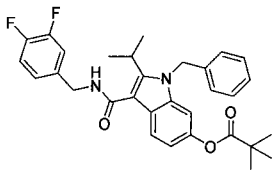
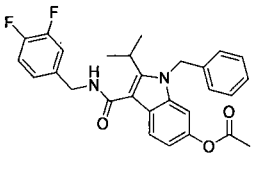
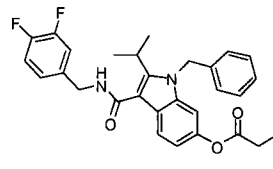
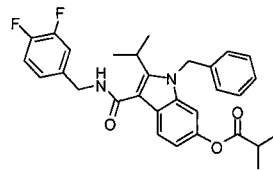
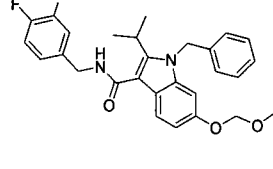
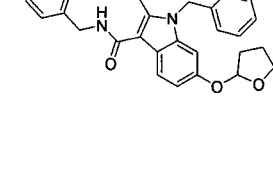
化合物 编号	结构	S1P3 IC ₅₀ (抑制%) Kb
21		24 nM (99)
22		4 nM (99)
23		14 nM (100)
24		20 nM (100)
25		14 nM (100)
26		39 nM (100) 13 nM
27		6 nM (100) 11 nM

表 1B 的化合物依据与方案 1-3 和/或实施例 2-29 的方法相似的方法来制备。并对这些化合物抑制 S1P3 受体的活性的能力进行测试。

表 1B

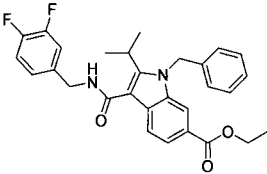
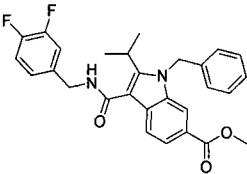
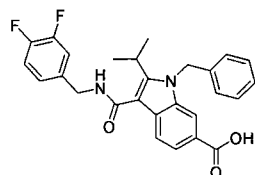
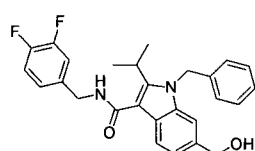
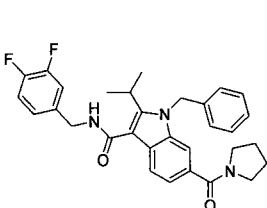
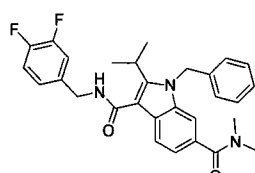
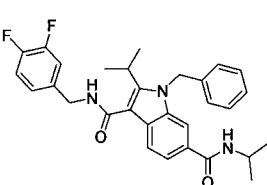
化合物 编号	结构	S1P3 IC ₅₀ (抑制%) Kb
		7 nM (100) 8 nM
		12 nM (100)
		>10 μM (40)
		2.0 μM (85)
		170 nM (100)
		197 nM (100)
		634 nM (100)

表 1B

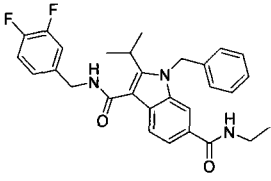
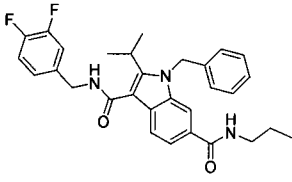
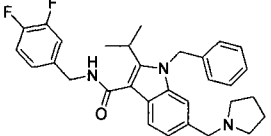
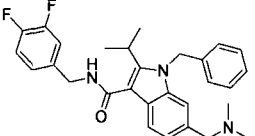
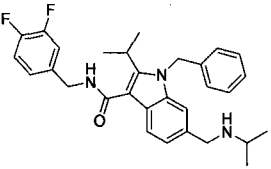
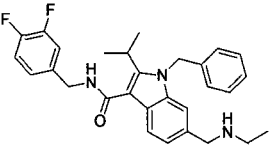
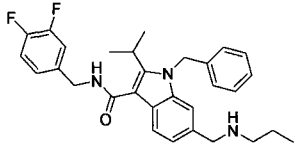
化合物 编号	结构	S1P3 IC ₅₀ (抑制%) Kb
		346 nM (99)
		146 nM (99)
		362 nM (93)
		990 nM (98)
		2.3 μM (84)
		2.5 μM (87)
		2.6 μM (77)

表 1B

化合物 编号	结构	S1P3 IC ₅₀ (抑制%) Kb
		12 nM (97)
		4 nM (97)
		9 nM (100)
		0.9 nM (100)
		21 nM (99)
		88 nM (100)
		86 nM (95)

表 1B

化合物 编号	结构	S1P3 IC ₅₀ (抑制%) Kb
		9 nM (100)
		9 nM (96)
		187 nM (95)
		145 nM (99)
		ND (98)
		1.2 μM (99)
		124 nM (99)
		ND (54)

表 1B

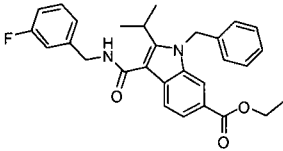
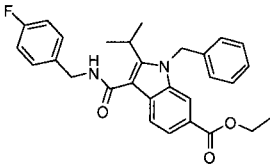
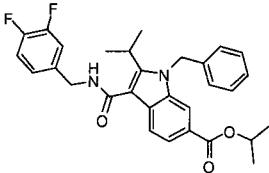
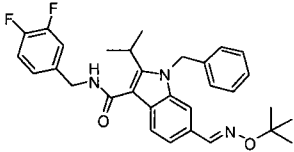
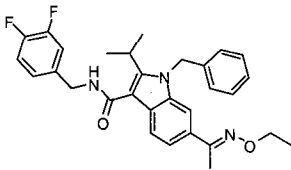
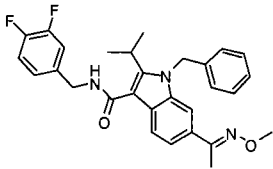
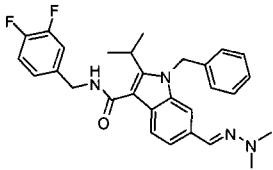
化合物 编号	结构	S1P3 IC ₅₀ (抑制%) Kb
		42 nM (99)
		43 nM (99)
		45 nM (99)
		145 nM (99)
		262 nM (98)
		147 nM (100)
		33 nM (100) 7 nM

表 1B

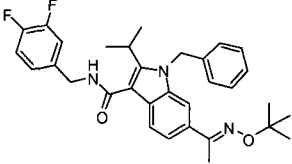
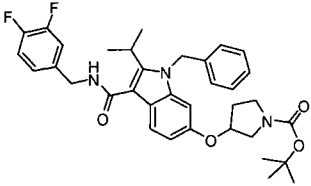
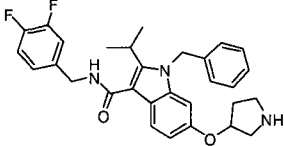
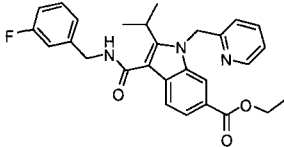
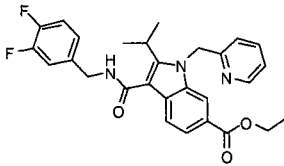
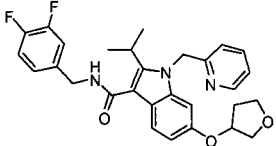
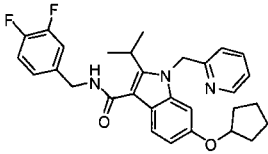
化合物 编号	结构	S1P3 IC ₅₀ (抑制%) Kb
		NA
		673 nM (100)
		2.4 μM (80)
		174 nM (100)
		58 nM (100)
		19 nM (100) 21 nM
		3 nM (100) 4 nM

表 1B

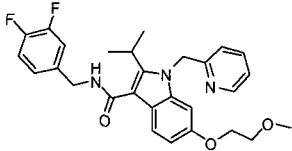
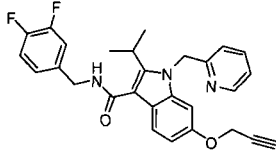
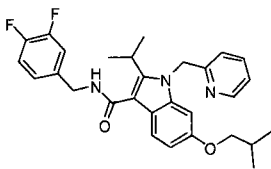
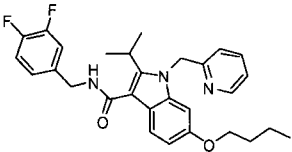
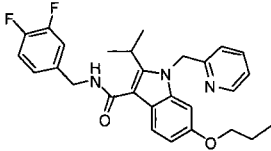
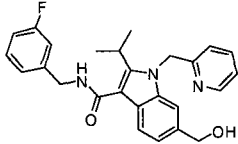
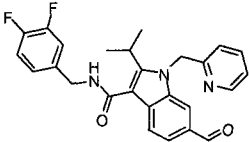
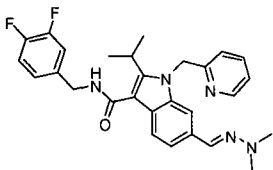
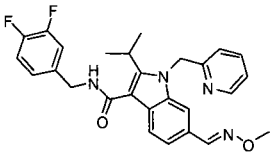
化合物 编号	结构	S1P3 IC ₅₀ (抑制%) Kb
		288 nM (100)
		324 nM (99)
		5 nM (100) 9 nM
		8 nM (100)
		15 nM (100) 13 nM
		NA
		ND (65)
		93 nM (100)

表 1B

化合物 编号	结构	S1P3 IC ₅₀ (抑制%) Kb
		137 nM (100)

由于在本发明方法中所使用化合物的上述活性，很显然的是，这些化合物可基于以下原因用于治疗以下疾病和病症。

青光眼

S1P3 亚型在原代人眼小梁细胞中表达，并且 S1P 通过改变细胞旁路渗透性将灌注猪眼的房水流畅系数（outflow facility）降低 30% 以上（参见 IOVS 45, 2263; 2004）

干眼症/免疫学

在不影响 T 细胞增殖的情况下，可引起淋巴细胞隐蔽（sequestration）。

血管生成障碍

S1P3 受体亚型在血管内皮细胞中表达，并且对 S1P1 和 S1P3 的 siRNA 基因敲除可抑制血管生成。S1P 同样会促进血管内皮细胞迁移，并促进屏障的组装以及完整性。

心血管(S1P3)

S1P3 “基因敲除”小鼠缺乏 S1P 诱导的肺水肿。

通过以下实施例对本发明进行了进一步阐释，这些实施例是对实施本发明的具体实施方式的示例说明，而无意于限制权利要求的范围。

除非另外指明，否则以下化学缩写 in 实施例中使用：

BBr₃: 三溴化硼

HCl: 氯化氢或者盐酸

KOH: 氢氧化钾

K_2CO_3 : 碳酸钾
 KH_2PO_4 : 磷酸二氢钾
 NaOH : 氢氧化钠
 NaHCO_3 : 碳酸氢钾
 NaClO_2 : 次氯酸钠
 NaI : 碘化钠
 Na_2SO_4 : 硫酸钠
 MgSO_4 : 硫酸镁
 POCl_3 : 磷酰氯
 $t\text{-BuOH}$: 叔丁醇
 MeOH : 甲醇
 EtOH : 乙醇
 $i\text{-PrOH}$: 异丙醇
 EtOAc : 乙酸乙酯
 Et_2O : 乙醚
 CH_2Cl_2 : 二氯甲烷
 CH_3CN : 乙腈
 DHP : 二氢吡喃
 DMAP : 4-(二甲氨基)吡啶
 DMF : *N,N*-二甲基甲酰胺
 DMSO : 二甲亚砜
 EDC : 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺
 LDA : 二异丙氨基锂
 LiAlH_4 : 氢化铝锂
 MOMCl : 甲基氯甲基醚
 MeLi : 甲基锂
 MeMgBr : 甲基溴化镁
 NaBH_3CN : 氰基硼氢化钠
 NMO : 4-甲基吗啉, *N*-氧化物
 Pd-C : 负载于活性炭上的钯
 PhCHO : 苯甲醛
 THF : 四氢呋喃

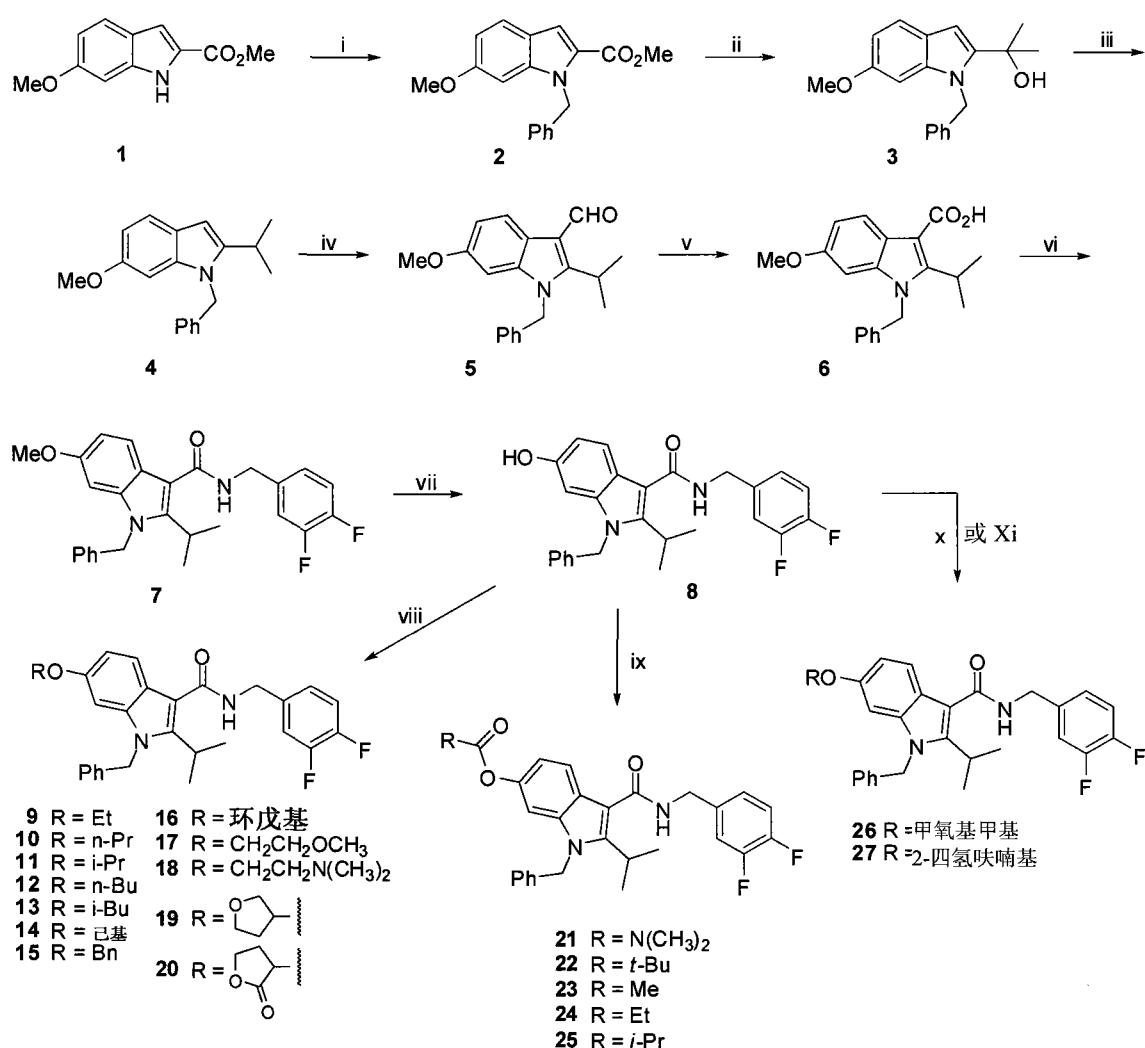
THP: 四氢吡喃

TPAP: 四丙基高钨酸铵

PTLC: 制备型薄层色谱

乙酰氯、苄基溴、2-溴乙基甲基醚、碘代环戊烷、二异丙基乙胺、2-二甲氨基氯乙烷盐酸盐、二甲氨基甲酰氯、1-碘代丁烷、2-碘代丁烷、碘代乙烷、1-碘代己烷、1-碘代丙烷、2-碘代丙烷、4-甲基苯-1-磺酰氯、新戊酰氯、p-甲苯磺酸吡啶鎓盐和四氢呋喃-3-醇购自 Aldrich 化学试剂公司。

方案 3^a



^a 试剂和条件: (i) BnBr、K₂CO₃、DMF; (ii) MeLi、THF; (iii) H₂、Pd-C、EtOAc、EtOH、HCl-Et₂O; (iv) POCl₃、DMF; (v) NaClO₂、KH₂PO₄、异丁烯、t-BuOH、CH₃CN、H₂O; (vi) 3,4-二氟苄胺、EDC、DMAP、CH₂Cl₂; (vii) BBr₃、CH₂Cl₂; (viii) RX、K₂CO₃、DMF; (ix)

RCOCl、吡啶; (x) MOMCl、*i*-Pr₂NEt、CH₂Cl₂; (xi) 2,3-二氢呋喃、PPTS、CH₂Cl₂。

实施例 2

1-苄基-6-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯 (化合物 2)。向 6-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯 (化合物 1, 1.0 g, 4.9 mmol) 的 DMF (10 ml) 溶液中加入 K₂CO₃ (2.0 g, 14.6 mmol) 和苄基溴 (0.87 ml, 7.3 mmol)。在室温下将该混合物搅拌 40 h, 并用 EtOAc 稀释, 用 H₂O、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。通过自 Et₂O 中结晶来纯化残留物, 从而获得灰白色固体形式的题述化合物。

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.81 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.81 (s, 2 H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H), 7.33 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H)。

实施例 3

2-(1-苄基-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基) 丙-2-醇 (化合物 3)。向处于 0 °C 及氩气氛下的 1-苄基-6-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯 (化合物 2, 4.33 g, 14.7 mmol) 的 THF (50 ml) 溶液中缓慢加入 MeLi (3.0 M, 溶于二乙氧基甲烷中, 19.6 ml, 58.7 mmol)。1 小时后, 移去冰水浴, 并将反应物在室温下搅拌 1 小时, 冷却至 -78 °C, 用干冰淬灭, 用 EtOAc 稀释, 用 H₂O、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩, 从而产生黄色固体形式的粗制题述化合物。

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.69 (s, 6 H), 3.73 (s, 3 H), 5.76 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H)。

实施例 4

1-苄基-2-异丙基-6-甲氧基-1H-吡啶 (化合物 4)。向 2-(1-苄基-6-甲氧基-1H-吡啶-2-基) 丙-2-醇 (化合物 3, 1.05 g, 3.57 mmol) 的 EtOAc (35 ml) 和 EtOH (15 ml) 溶液中加入 10% Pd-C (190 mg, 0.18 mmol) 和 HCl-Et₂O (1.0 M, 1.25 ml, 1.25 mmol)。在氩气氛 (大气压) 下将混

合物搅拌 1 小时并过滤。向滤液中加入 NaHCO_3 (0.5 g) 和 H_2O (0.5 ml), 然后加入 Na_2SO_4 和 MgSO_4 。随后过滤并进行真空浓缩, 从而制得黄色固体形式的粗制题述化合物。

^1H NMR (300 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H), 2.90 - 3.10 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 6.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.79 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 6.94 - 7.04 (m, 2 H), 7.20 - 7.37 (m, 2 H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H).

实施例 5

1-苄基-2-异丙基-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲醛(化合物 5)。将 POCl_3 (0.48 ml, 5.23 mmol) 滴加到处于 0°C 及氩气氛下的无水 DMF (2 ml) 中。搅拌 30 分钟之后, 将该溶液滴加到处于 0°C 及氩气氛下的 1-苄基-2-异丙基-6-甲氧基-1H-吡啶(化合物 4, 583 mg, 2.09 mmol) 的无水 DMF (8 ml) 溶液中。将反应物在 0°C 搅拌 1 小时, 并在室温搅拌 30 分钟, 用 EtOAc 稀释, 用 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。通过硅胶色谱对残留物进行纯化 (0→30% EtOAc-己烷), 产生淡黄色浆体形式的题述化合物。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 1.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 5.40 (s, 2 H), 6.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.25 - 7.35 (m, 3 H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H).

实施例 6

1-苄基-2-异丙基-6-甲氧基-1H-吡啶-3-羧酸(化合物 6)。向 1-苄基-2-异丙基-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲醛(化合物 5, 608 mg, 1.98 mmol) 的 t-BuOH (15 ml)、 CH_3CN (15 ml) 和 2-甲基-2-丁烯 (10 ml) 溶液中加入 KH_2PO_4 (5.4 g, 39.6 mmol) 和 NaClO_2 (80%, 4.5 g, 39.6 mmol) 的 H_2O (50 ml) 溶液。在室温下搅拌该混合物, 并以上述比率每 16-24 h 额外加入 2-甲基-2-丁烯、 KH_2PO_4 和 NaClO_2 , 直至原料被消耗尽。用 EtOAc ($\times 3$) 对反应混合物进行萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并进行真空浓缩。通过硅胶色谱对残留物进行纯化 (0→25% EtOAc-己烷), 从而制得黄色固体形式的题述化合物。

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 3.75 (s, 3 H), 3.99 - 4.17 (m, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 6.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.22 - 7.34 (m, 3 H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H).

实施例 7

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 7)。向 1-苄基-2-异丙基-6-甲氧基-1H-吡啶-3-羧酸(化合物 6, 226 mg, 0.70 mmol) 的 CH_2Cl_2 (7.0 ml) 溶液中加入 EDC (202 mg, 1.05 mmol) 和 DMAP (128 mg, 1.05 mmol), 然后加入 3,4-二氟苄胺 (0.25 ml, 2.1 mmol)。将反应物在室温搅拌 18 小时, 用 EtOAc 稀释, 用 H_2O 、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并进行真空浓缩。通过凝胶色谱对残留物进行纯化 (0 $\rightarrow$ 30% EtOAc-己烷), 从而制得黄色固体形式的题述化合物。

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 6.30 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.82 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 4 H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H).

实施例 8

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 8)。向处于 0 $^\circ\text{C}$ 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 7, 452 mg, 1.0 mmol) 的 CH_2Cl_2 (20 ml) 溶液中滴加 BBr_3 (1.0 M, 溶于 CH_2Cl_2 , 3.0 ml, 3.0 mmol)。将反应物在 0 $^\circ\text{C}$ 搅拌 1 小时, 并在室温搅拌 1 小时, 用冰淬灭, 用 EtOAc 萃取, 有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并进行真空浓缩。通过硅胶色谱对残留物进行纯化 (0 $\rightarrow$ 50% EtOAc-己烷), 从而制得黄色固体形式的题述化合物。

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 3.65 - 3.74 (m, 1 H), 4.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 4.78 (s, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 6.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 7.21 - 7.32 (m, 4 H), 7.46 (d, $J =$

8.8 Hz, 1 H).

实施例 9

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-乙氧基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 9)。通用方法 A。向 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 8, 40 mg, 0.092 mmol)的 DMF (2.0 ml)溶液中加入 K_2CO_3 (39 mg, 0.28 mmol) 和碘代乙烷 (22 μ l, 0.28 mmol)。将反应物在室温搅拌 48 h, 用 EtOAc 稀释, 用 H_2O 、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并进行真空浓缩。通过硅胶 PTLC 对残留物进行纯化(30% EtOAc-己烷), 从而制得灰白色固体形式的题述化合物。

1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 3.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 6.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 6.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.82 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.23 - 7.31 (m, 4 H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)

实施例 10

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-6-丙氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 10)。依据通用方法 A, 将溶于 DMF (1.0 ml) 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 8, 8.0 mg, 0.018 mmol)与 K_2CO_3 (8.0 mg, 0.055 mmol) 和 1-碘代丙烷(9.0 μ l, 0.092 mmol) 反应, 从而制得白色固体形式的题述化合物。

1H NMR (500 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 1.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.78 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.19 - 7.29 (m, 5 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H).

实施例 11

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-异丙氧基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 11)。依据通用方法 A, 将溶于 DMF (1.0 ml) 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 8, 8.0 mg, 0.018

mmol)与 K_2CO_3 (8.0 mg, 0.055 mmol)和 2-碘代丙烷(9.0 μ l, 0.092 mmol)反应, 从而制得白色固体形式的题述化合物。

1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.21 (d, J = 5.9 Hz, 6 H), 1.33 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 4.41 - 4.50 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.74 - 6.79 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 5 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

实施例 12

1-苄基-6-丁氧基-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 12)。依据通用方法, 将溶于 DMF (1.0 ml) 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 8, 10.7 mg, 0.025 mmol)与 K_2CO_3 (10.0 mg, 0.074 mmol)和 1-碘代丁烷(14.0 μ l, 0.12 mmol)反应, 从而制得白色固体形式的题述化合物。

1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.37 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 1.40 - 1.50 (m, 2 H), 1.66 - 1.74 (m, 2 H), 3.61 - 3.75 (m, 1 H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.30 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.10 - 7.17 (m, 2 H), 7.21 - 7.32 (m, 4 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

实施例 13

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-异丁氧基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 13)。依据通用方法 A, 将溶于 DMF (1.0 ml) 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 8, 10.7 mg, 0.025 mmol)与 K_2CO_3 (10.0 mg, 0.074 mmol)和 2-碘代丁烷 (14.0 μ l, 0.12 mmol)反应, 从而制得白色固体形式的题述化合物。

1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.36 (d, J = 7.3 Hz, 6 H), 1.96 - 2.08 (m, 1 H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.65 - 3.72 (m, 1 H), 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.29 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.11 - 7.16 (m, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 4 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

实施例 14

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-(己氧基)-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 14)。依照通用方法 A, 将溶于 DMF (1.0 ml) 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 8, 10.7 mg, 0.025 mmol) 与 K_2CO_3 (10.0 mg, 0.074 mmol) 和 1-碘代己烷 (18.0 μ l, 0.12 mmol) 反应, 从而制得白色固体形式的题述化合物。

1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.85 - 0.93 (m, 3 H), 1.24 - 1.33 (m, 4 H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.38 - 1.46 (m, 2 H), 1.66 - 1.77 (m, 2 H), 3.63 - 3.75 (m, 1 H), 3.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 4.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 4 H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H).

实施例 15

1-苄基-6-(苄氧基)-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 15)。依据通用方法 A, 将溶于 DMF (1.0 ml) 和丙酮 (1.0 ml) 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 8, 10.7 mg, 0.025 mmol) 与 K_2CO_3 (10.0 mg, 0.074 mmol)、苄基溴 (14.0 μ l, 0.12 mmol) 和催化量的 NaI 反应, 从而制得灰白色固体形式的题述化合物。

1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 4.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.28 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.89 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.11 - 7.18 (m, 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 5 H), 7.31 - 7.39 (m, 4 H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H).

实施例 16

1-苄基-6-(环戊氧基)-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 16)。依据通用方法 A, 将溶于 DMF (1.0 ml) 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 8, 40 mg, 0.092 mmol) 与 K_2CO_3 (38 mg, 0.28 mmol)、碘代环戊烷 (53 μ l, 0.46 mmol) 反应, 从而制得白色固体形式的题述化合物。

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H), 1.48 - 1.60 (m, 2 H), 1.66 - 1.86 (m, 6 H), 3.62 - 3.83 (m, 1 H), 4.56 - 4.77 (m, 3 H), 5.38 (s, 2 H), 6.32 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.78 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1 H), 6.91 - 7.02 (m, 2 H), 7.08 - 7.17 (m, 2 H), 7.17 - 7.36 (m, 4 H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H).

实施例 17

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 17)。依据通用方法 A, 将溶于 DMF (1.0 ml) 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 8, 17 mg, 0.039 mmol) 与 K_2CO_3 (28 mg, 0.20 mmol)、2-溴乙基甲基醚 (18 μl , 0.20 mmol) 反应, 从而制得题述化合物 (9 mg, 49%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.37 (d, $J = 7.04$ Hz, 6 H), 3.40 (s, 3 H), 3.60 - 3.78 (m, 3 H), 4.04 (dd, $J = 5.42, 3.96$ Hz, 2 H), 4.66 (d, $J = 5.86$ Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.30 (t, $J = 5.86$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 2.35$ Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J = 8.65, 2.20$ Hz, 1 H), 6.89 - 7.01 (m, 2 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 7.17 - 7.35 (m, 4 H), 7.51 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H).

实施例 18

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-(2-(二甲氨基)乙氧基)-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 18)。依据通用方法 A, 将溶于 DMF (1.0 ml) 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 8, 17 mg, 0.039 mmol) 与 K_2CO_3 (28 mg, 0.20 mmol)、2-二甲氨基氯乙烷盐酸盐 (20 mg, 0.20 mmol) 反应, 从而制得题述化合物 (10 mg, 53%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.32 (d, $J = 7.04$ Hz, 6 H), 2.30 (s, 6 H), 2.71 (t, $J = 5.42$ Hz, 2 H), 3.37 - 3.59 (m, 1 H), 4.02 (t, $J = 5.42$ Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 6.73 - 6.88 (m, 2 H), 6.89 - 7.02 (m, 2 H), 7.12 - 7.40 (m, 6 H), 7.50 (d, $J = 8.50$ Hz, 1 H).

实施例 19

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-6-(四氢呋喃-3-基氧)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 19)。向 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙

基-1H-吡啶-3-甲酰胺（化合物 8, 8 mg, 0.039 mmol）的 DMF（1.0 ml）溶液中加入 K_2CO_3 （13 mg, 0.092 mmol）和催化量的 NaOH、3-碘代四氢吡喃（化合物 29, 120 mg, 粗产品）。将反应物在室温搅拌两天，并用短硅胶柱进行纯化，从而制得题述化合物（8 mg, 86%）。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (d, $J = 7.04$ Hz, 6 H), 1.95 - 2.14 (m, 2 H), 3.59 - 4.01 (m, 5 H), 4.66 (d, $J = 6.16$ Hz, 2 H), 4.74 - 4.88 (m, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 6.29 (t, $J = 4.40$ Hz, 1 H), 6.57 (d, $J = 2.05$ Hz, 1 H), 6.69 - 6.83 (m, 1 H), 6.96 (d, $J = 7.62$ Hz, 2 H), 7.08 - 7.19 (m, 2 H), 7.18 - 7.35 (m, 4 H), 7.51 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H).

实施例 20

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-6-(2-氧代四氢吡喃-3-基氧)-1H-吡啶-3-甲酰胺（化合物 20）。依据通用方法 A，将溶于 DMF（1.0 ml）的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺（化合物 8, 19 mg, 0.044 mol）与 K_2CO_3 （30 g, 0.22 mmol）、3-溴二氢吡喃-2(3H)-酮（20 mg, 0.22 mmol）反应，从而制得题述化合物（16mg, 71%）。

1H NMR (300 MHz, $acetone-d_6$) δ ppm 1.33 (d, $J = 5.57$ Hz, 6 H), 2.21 - 2.42 (m, 1 H), 2.68 - 2.88 (m, 1 H), 3.43 - 3.65 (m, 1 H), 4.21 - 4.53 (m, 2 H), 4.66 (d, $J = 6.16$ Hz, 2 H), 5.10 - 5.24 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 6.90 (dd, $J = 8.65, 2.20$ Hz, 1 H), 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 7.11 (d, $J = 2.35$ Hz, 1 H), 7.17 - 7.35 (m, 5 H), 7.42 (dd, $J = 12.31, 8.50$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H), 7.68 - 7.78 (m, 1 H).

实施例 21

1-苄基-3-(3,4-二氟苄基氨基甲酰)-2-异丙基-1H-吡啶-6-基-二甲基氨基甲酸酯（化合物 21）。通用方法 B。向 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺（化合物 8, 18 mg, 0.041 mol）的吡啶（1 ml）溶液中加入二甲基氨基甲酰氯（40 μ l, 0.41 mmol），并在室温下搅拌过夜。反应用水淬灭，用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，并进行真空浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物（0→50% EtOAc-己烷），从而制得白色固体形式的题述化合物（17 mg, 82%）。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.32 (d, $J = 7.04$ Hz, 6 H), 2.96 (s, 3 H),

3.09 (s, 3 H), 3.37 - 3.55 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 6.87 (dd, $J = 8.65$, 1.91 Hz, 1 H), 6.91 - 6.99 (m, 2 H), 7.02 (d, $J = 2.05$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.39 (m, 6 H), 7.58 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H).

实施例 22

1-苄基-3-(3,4-二氟苄基氨基甲酰)-2-异丙基-1H-吡啶-6-基-三甲基乙酸酯(化合物 22)。依据通用方法 B, 将溶于吡啶(1 ml)的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 8, 18 mg, 0.041 mol)与新戊酰氯(5.1 μ l, 0.41 mmol)反应, 从而制得题述化合物(16 mg, 74%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.25 - 1.40 (m, 15 H), 3.34 - 3.55 (m, 1 H), 4.58 (d, $J = 5.86$ Hz, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 6.73 - 6.88 (m, 1 H), 6.89 - 6.99 (m, 2 H), 7.00 (d, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.41 (m, 6 H), 7.60 (d, $J = 8.50$ Hz, 1 H).

实施例 23

1-苄基-3-(3,4-二氟苄基氨基甲酰)-2-异丙基-1H-吡啶-6-基乙酸酯(化合物 23)。依据通用方法 B, 将溶于吡啶(1 ml)的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 8, 7 mg, 0.016 mol)与乙酰氯(1.0 μ l, 0.16 mmol)反应, 从而制得题述化合物(8 mg, 100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.37 (d, $J = 7.04$ Hz, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 3.54 - 3.76 (m, 1 H), 4.66 (d, $J = 6.16$ Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.28 (t, $J = 6.01$ Hz, 1 H), 6.81 - 7.01 (m, 4 H), 7.06 - 7.19 (m, 2 H), 7.18 - 7.35 (m, 4 H), 7.61 (d, $J = 9.09$ Hz, 1 H).

实施例 24

1-苄基-3-(3,4-二氟苄基氨基甲酰)-2-异丙基-1H-吡啶-6-基丙酸酯(化合物 24)。依据通用方法 B, 将溶于吡啶(1 ml)的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物 8, 7 mg, 0.016 mol)与丙酰氯(1.4 μ l, 0.16 mmol)反应, 从而制得题述化合物(8 mg, 100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.23 (t, $J = 7.48$ Hz, 3 H), 1.37 (d, $J = 7.33$ Hz, 6 H), 2.55 (q, $J = 7.43$ Hz, 2 H), 3.53 - 3.73 (m, 1 H), 4.66 (d, $J = 5.86$ Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.30 (t, $J = 5.72$ Hz, 1 H), 6.83 - 7.00 (m, 4 H), 7.06 - 7.18

(m, 2 H), 7.18 - 7.35 (m, 4 H), 7.60 (d, $J = 8.50$ Hz, 1 H).

实施例 25

1-苄基-3-(3,4-二氟苄基氨基甲酰)-2-异丙基-1H-吡啶-6-基异丁酸酯 (化合物 25)。依据通用方法 B, 将溶于吡啶 (1 ml) 的 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 8, 9 mg, 0.021 mol) 与异丁酰氯 (4.1 μ l, 0.21 mmol) 反应, 从而制得题述化合物 (8 mg, 80%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.13 - 1.42 (m, 12 H), 2.47 - 2.85 (m, 1 H), 3.50 - 3.74 (m, 1 H), 4.66 (d, $J = 6.16$ Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.20 - 6.44 (m, 1 H), 6.74 - 7.00 (m, 4 H), 7.07 - 7.18 (m, 2 H), 7.17 - 7.35 (m, 4 H), 7.60 (d, $J = 8.50$ Hz, 1 H).

实施例 26

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-6-(甲氧基甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 26)。向 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 8, 39 mg, 0.090 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2.0 ml) 溶液中加入 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (47 μ l, 0.27 mmol) 和 MOMCl (35 μ l, 0.45 mmol)。将反应物在室温搅拌 4 小时, 并在硅胶 PTLC 上直接纯化 (30% EtOAc-己烷), 从而制得白色固体形式的题述化合物。

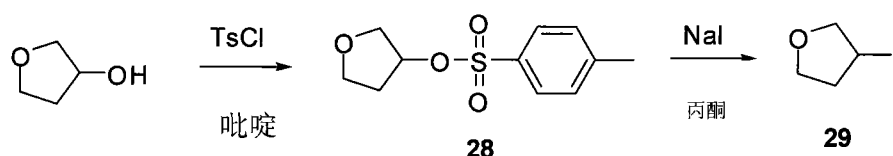
^1H NMR (300 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 1.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H), 3.42 (s, 3 H), 3.59 - 3.78 (m, 1 H), 4.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 6.29 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.89 - 7.01 (m, 3 H), 7.10 - 7.17 (m, 2 H), 7.20 - 7.34 (m, 4 H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H).

实施例 27

1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-2-异丙基-6-(四氢呋喃-2-基氧)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 27)。向 1-苄基-N-(3,4-二氟苄基)-6-羟基-2-异丙基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (化合物 8, 39 mg, 0.090 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2.0 ml) 溶液中加入 2,3-二氢呋喃 (68 μ l, 0.90 mmol) 和催化量的 PPTS。将反应物在室温搅拌 4 小时, 并在硅胶 PTLC 上直接纯化 (30% EtOAc-己烷), 从而制得白色固体形式的题述化合物。

^1H NMR (300 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 1.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 2.01 - 2.19 (m, 3 H), 3.58 - 3.73 (m, 1 H), 3.85 - 3.95 (m, 1 H), 3.96 - 4.07 (m, 1 H), 4.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 5.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 6.29 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.89 - 6.99 (m, 3 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 7.19 - 7.32 (m, 4 H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H).

方案 4



实施例 28

四氢呋喃-3-基 4-甲基苯磺酸酯 (化合物 28)。向处于 0°C 的四氢呋喃-3-醇 (500 mg, 5.67 mmol) 的吡啶 (10 ml) 溶液中加入 4-甲基苯-1-磺酰氯 (1.08 g, 5.67 mmol)。将反应物在室温搅拌过夜。用水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并进行真空浓缩, 从而制得粗制油状物 (1.2 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.91 - 2.23 (m, 2 H), 3.61 - 4.05 (m, 4 H), 4.95 - 5.24 (m, 1 H), 7.36 (d, $J = 7.92$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J = 8.50$ Hz, 2 H).

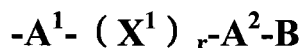
实施例 29

3-碘代四氢呋喃 (化合物 29)。向粗制四氢呋喃-3-基 4-甲基苯磺酸酯 (化合物 28, 1.2 g, 4.96 mmol) 的无水丙酮 (50 ml) 溶液中加入 NaI (1.1 g, 7.44 mmol)。将反应物在 60°C 加热 2 天。混合物用水稀释, 用乙醚萃取。有机层用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并进行真空干燥, 从而制得可直接使用而无需纯化的粗制油状物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.23 - 2.55 (m, 2 H), 3.81 - 4.08 (m, 3 H), 4.08 - 4.43 (m, 2 H).

以上描述详细介绍了可用来实施本发明的具体方法和组合物, 代表被认为是最好的实施方式。因此, 不管出现在文中的上述内容如何详尽, 都不应将其解释为限制其整体范围。相反, 本发明的范围仅受限于对随附权

利要求书的法律解释。具体而言，本发明包括具有鞘氨醇-1-磷酸拮抗剂活性的 6-取代吲哚-3-羧酸-N-芳基甲酰胺，其中所述 6-取代基由下式表示：



其中 X^1 为 O；

r 为 0 或者 1；

A^2 不存在或者为 $(CH_2)_v$ ，其中 v 为 1 或者 2；

B 为 OR^6 或者 NR^8R^9 ，其中 R^6 、 R^8 和 R^9 为甲基； 或者

B 为 $CR^{10}=NOR^{11}R^{10}$ ，其中 R^{10} 为 H 并且

R^{11} 为甲基或者异丁基；或者 B 为 $CONR^8R^9$ ，其中 R^8 和 R^9 选自 H、甲基、乙基和丙基或者 R^8 和 R^9 连同 N 一起形成 5 元环；或者 B 为 OR^6 ，其中 R^6 为 H； 或者

B 为 COR^{10} ，其中 R^{10} 为甲基。