



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105130922 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 09

(21) 申请号 201510369450. 2

C07D 417/12(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 15

C07D 333/24(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/261, 295 2009. 11. 13 US

61/262, 474 2009. 11. 18 US

(62) 分案原申请数据

201080061373. X 2010. 11. 15

(71) 申请人 瑞塞普托斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·F·贝姆 E·马丁伯勒

E·布拉玛查理 M·穆尔加尼

田宫淳子 黄黎明 A·R·耶格尔

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

(51) Int. Cl.

C07D 277/30(2006. 01)

C07D 285/12(2006. 01)

C07D 417/10(2006. 01)

权利要求书4页 说明书157页

(54) 发明名称

选择性的杂环 1- 磷酸鞘氨醇受体调节剂

(57) 摘要

本发明提供了选择性调节 1- 磷酸鞘氨醇受体的化合物, 其包括调节 SIP 受体的亚型 1 的化合物。本发明提供了手性合成这样的化合物的方法。本发明还提供了与医疗上需要 1- 磷酸鞘氨醇受体的调节的疾病、病症或疾患的治疗或预防有关的包含本发明的化合物的组合物的用途、治疗或预防方法, 以及制备方法。

1. 一种用于手性合成包含在茚满部分的五元环中具有手性碳的茚满部分的化合物的方法, 其中, 所述化合物是关于所述手性碳对映体富集的, 该方法包括以下步骤:

(i) 提供包含茚满部分的化合物, 其中所述茚满部分的五元环中需要手性取代的环碳在该碳上被氧代取代, 且其中苯环的碳为卤素取代的;

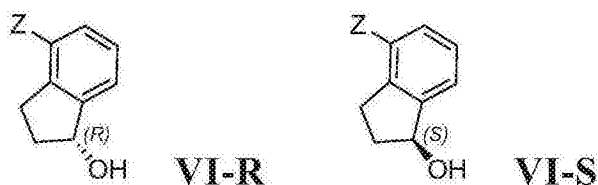
(ii) 使这样的化合物与选自科里-巴克什-柴田-氧杂氮杂硼杂环戊烷和式 $RS(=O)NH_2$ 的手性亚磺酰胺的手性试剂反应, 其中 R 选自叔丁基、支链 C_{2-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基; 和

(iii) 通过使这样的化合物与合适的还原剂连同步骤 (ii) 中的手性试剂反应或使这样的化合物的反应产物与合适的还原剂反应, 从而在之前连接氧代基团的茚满部分的碳处形成手性中心。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述手性试剂是科里-巴克什-柴田-氧杂氮杂硼杂环戊烷。

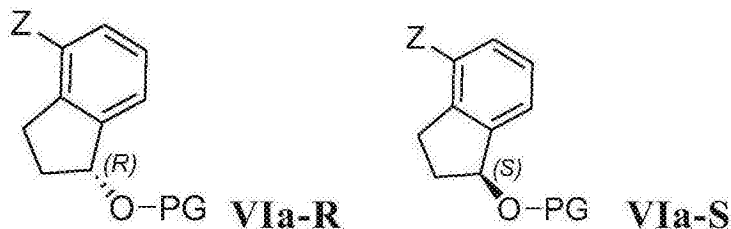
3. 根据权利要求 1-2 所述的方法, 其中, 所述手性试剂为 (R)-(-)-(2)-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷或 (S)-(-)-(2)-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷。

4. 根据权利要求 2-3 所述的方法, 其中, 步骤 (i) 提供的包含茚满部分的化合物与手性试剂接触以在步骤 (iii) 中形成式 VI-R 或 VI-S 的化合物:



其中 Z 是 Cl、Br 或 I。

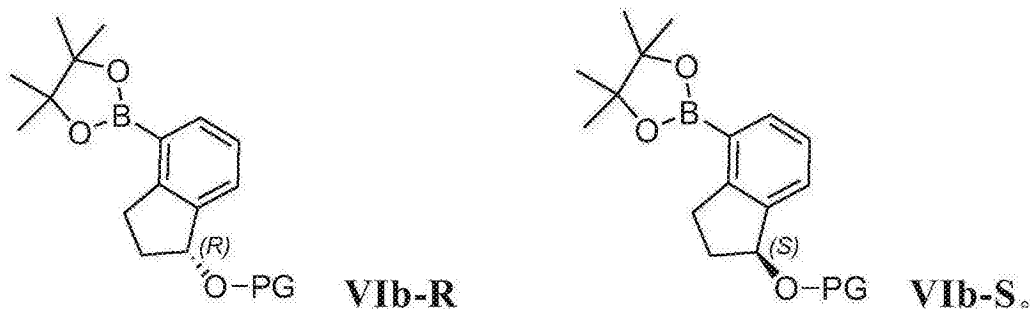
5. 根据权利要求 4 所述的方法, 其中, 该方法还包括通过用保护剂处理式 VI-R 或 VI-S 而保护式 VI-R 或 VI-S 的羟基以形成式 VIa-R 或 VIa-S 的步骤:



其中 PG 是保护基团。

6. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中, 所述保护剂是 TBSCl。

7. 根据权利要求 5-6 所述的方法, 其中, 该方法还包括使式 VIa-R 或 VIa-S 的化合物与硼酸或双联频哪醇硼酸酯反应以形成式 VIb-R 或 VIb-S 的硼酸或硼酸酯的步骤:

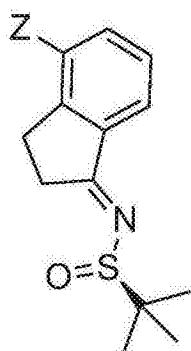


8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述手性试剂是 $RS(=O)NH_2$, 且包含茚满部分

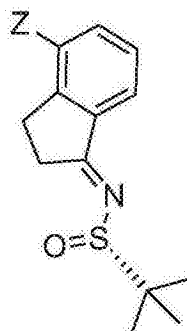
的化合物是关于茚满部分的五元环的环碳上的碳-氮键对映体富集的。

9. 根据权利要求 8 所述的方法, 其中, 所述手性试剂是 $t\text{-Bu-S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。

10. 根据权利要求 8-9 所述的方法, 其中, 步骤 (i) 中提供的包含茚满部分的化合物与手性试剂接触, 以在步骤 (ii) 中形成式 VII:



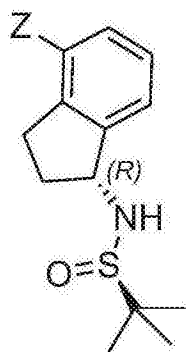
VII-R



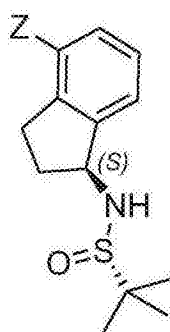
VII-S

其中 Z 是 Cl、Br 或 I。

11. 根据权利要求 8-10 所述的方法, 其中, 在步骤 (iii) 中形成式 VIII-R 或 VIII-S 的化合物:

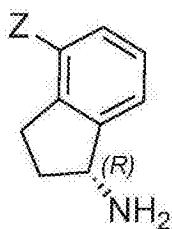


VIII-R

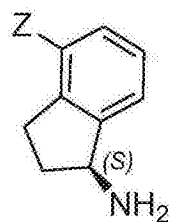


VIII-S

12. 根据权利要求 11 所述的方法, 其中, 该方法还包括在酸的存在下, 使式 VIII-R 或 VIII-S 与 1,4-二噁烷接触以形成式 VIb-R 或 VIb-S 或者式 IX-R 或 IX-S 的步骤:

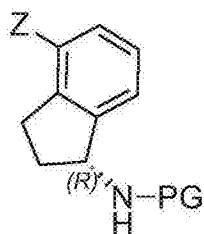


IX-R

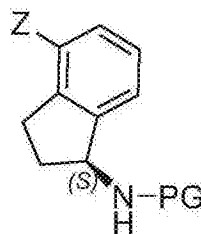


IX-S

13. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中, 该方法还包括通过用保护剂处理式 IX-R 或 IX-S 而保护氨基以形成式 IXa-R 或 IXa-S 的步骤:



IXa-R

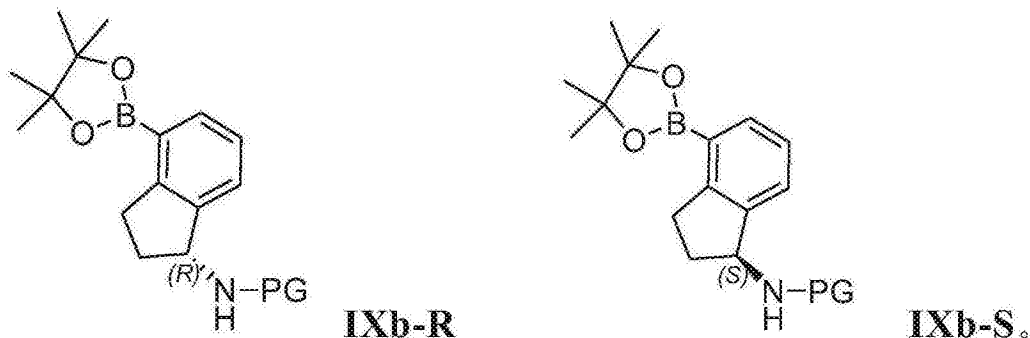


IXa-S

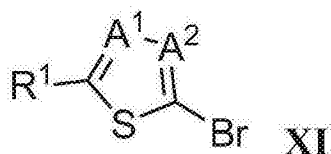
14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中, 所述保护剂是二碳酸二叔丁酯。

15. 根据权利要求 13-14 所述的方法, 其中, 该方法进一步包括使式 IXa-R 或 IXa-S 的

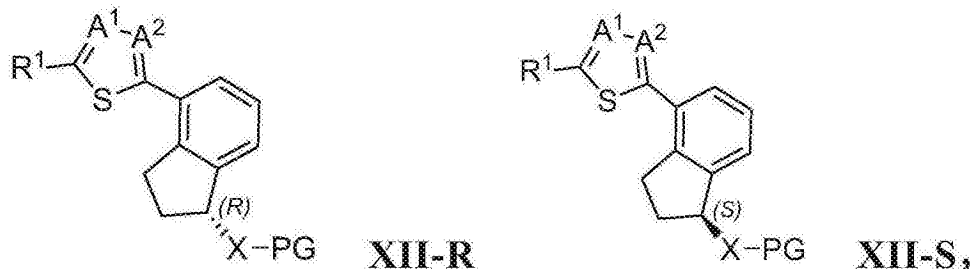
化合物与硼酸或双联频哪醇硼酸酯反应以形成式 IXb-R 或 IXb-S 的硼酸或硼酸酯的步骤：



16. 根据权利要求 7 或 15 所述的方法, 其中, 该方法进一步包括使式 VIb-R、式 VIb-S、式 IXb-R 或式 IXb-S 与式 XI 反应,



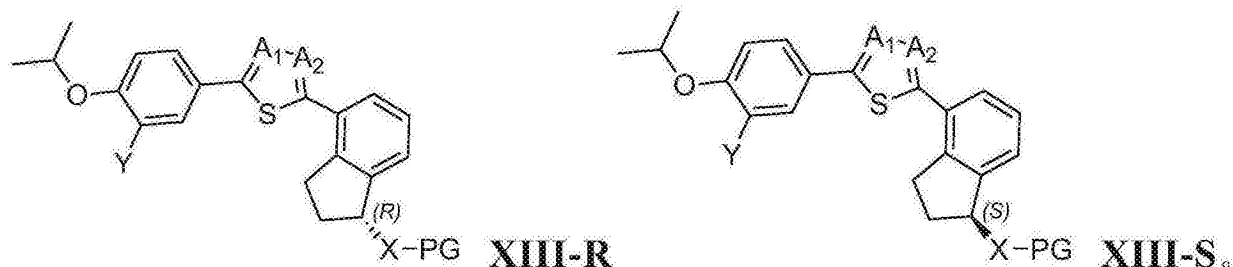
以形成式 XII-R 或 XII-S 的步骤：



其中各个 A^1 和各个 A^2 独立地为 N 或 CH; R^1 是二取代的苯基或二取代的吡啶基, 其中苯基和吡啶基取代基各自独立地选自卤素、硝基、氰基、全氟代甲基、氟代甲基和 C_{1-4} -烷氧基; 条件是, 如果 R^1 为二取代的苯基, 这样的苯基由 C_{1-4} -烷氧基对位取代; 且 X 是 NH 或 O。

17. 根据权利要求 16 所述的方法, 其中, R^1 是二取代的苯基, 其中苯基取代基为 F 和 Y, 其中 Y 为 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 I 、 $-O-R^3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^3$ 或 $-CF_3$ 。

18. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 该方法还包括在 NaOiPr 的存在下, 使式 XII-R 或 XII-S 与 iPrOH 反应以形成式 XIII-R 或 XIII-S 的步骤：



19. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中, 该方法还包括通过用脱保护剂处理式 XIII-R 或 XIII-S 使羟基脱保护的步骤, 其中 X 是 O 或氨基, 其中 X 是 NH。

20. 根据权利要求 19 所述的方法, 其中, 该方法还包括转化脱保护的氨基为仲胺的步骤。

21. 根据权利要求 17-20 所述的方法, 其中, Y 是 CN。

22. 根据权利要求 16-21 所述的方法, 其中, A^1 是 N, A^2 是 N。
23. 根据权利要求 22 所述的方法, 其中, 按照包括以下步骤的方法制备式 XI :
- a) 用磷酸二氢钾处理二取代的苯甲醛, 以形成二取代的苯甲酸 ;
 - b) 使二取代的苯甲酸接触 $H_2NNHCSNH_2$, 以形成具有在噻二唑部分上的二取代苯基的氨基 -1,3,4- 噻二唑 ; 和
 - c) 用溴化铜和亚硝酸异戊酯的混合物处理步骤 b) 中的氨基 -1,3,4- 噻二唑。
24. 根据权利要求 16-21 所述的方法, 其中, A^1 是 N, A^2 是 CH。
25. 根据权利要求 24 所述的方法, 其中, 按照包括以下步骤的方法制备式 XI :
- a) 使 2- 溴噻唑与 (二取代的苯基) 硼酸接触, 以形成 2-(二取代苯基) 噻唑 ; 和
 - b) 用 NBS 处理所述 2-(二取代苯基) 噻唑。
26. 根据权利要求 16-21 所述的方法, 其中, A^1 是 CH, A^2 是 N。
27. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中, 按照包括以下步骤的方法制备式 XI :
- a) 使 5-(三丁基锡) 噻唑与具有两个另外的取代基的碘苯接触, 以形成 5-(二取代苯基) 噻唑 ; 和
 - b) 用 NBS 处理 2-(二取代苯基) 噻唑。

选择性的杂环 1- 磷酸鞘氨醇受体调节剂

[0001] 本申请是申请日为 2010 年 11 月 15 日和发明名称为“选择性的杂环 1- 磷酸鞘氨醇受体调节剂”的 201080061373. X 号发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求享受于 2009 年 11 月 13 日提交的美国序列号第 61/261, 295 号和于 2009 年 11 月 18 日提交的美国序列号第 61/262, 474 号的优先权, 其公开的内容以整体的方式并入到本文中。

技术领域

[0004] 本发明涉及作为 1- 磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的激动剂的化合物, 它们的合成方法及其它它们的治疗和 / 或预防性应用的方法。

背景技术

[0005] S1P₁/EDG₁受体是 G- 蛋白偶联受体 (GPCR), 且是内皮细胞分化基因 (EDG) 受体家族的成员。EDG 受体的内源性配体包括溶血磷脂类, 如 1- 磷酸鞘氨醇 (S1P)。同所有的 GPCR 一样, 受体的接合 (ligation) 通过 G- 蛋白 (α , β 和 γ) 的激活传递第二信使信号。

[0006] 小分子 S1P₁激动剂和拮抗剂的发展已经提供了对于 S1P₁/S1P- 受体信号传导系统的生理作用的了解。S1P₁受体的激动干扰淋巴细胞归巢 (lymphocyte trafficking), 将它们隔离 (sequestering) 在淋巴结和其它二级淋巴组织中。这导致快速和不可逆的淋巴细胞减少, 且这可能是因为淋巴内皮细胞和淋巴细胞本身的受体接合 (Rosen 等人, Immunol. Rev., 195 :160-177, 2003)。淋巴细胞隔离的临床上有价值的结果是它们从周围组织中的炎症和 / 或自身免疫反应视域中排除。

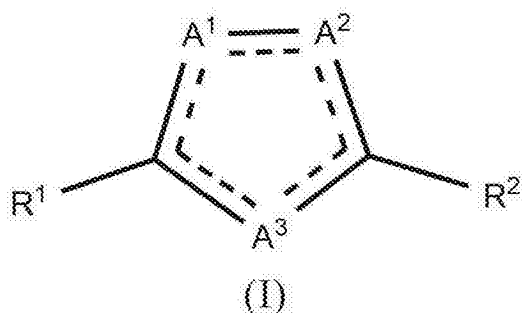
[0007] 还有报道称 S1P₁的激动促进少突胶质细胞祖细胞的存活 (Miron 等人, Ann. Neurol., 63 :61-71, 2008)。这种活性与淋巴细胞隔离结合将在治疗中枢神经系统的炎症和自身免疫疾病十分有用。

发明内容

[0008] 本发明涉及适用作 S1P 受体亚型 1, S1P₁, 的激动剂的杂环化合物; 其制备方法和应用方法, 例如用于治疗由 S1P₁激活介导的病症 (malcondition), 或者当医疗上需要的 (medically indicated) S1P₁激活时的病症。

[0009] 本发明的某些实施方式包括具有式 (I) 的结构的化合物, 或其药学上可接受的盐、酯、前药、同系物、互变异构体、立体异构体或水合物或溶剂合物:

[0010]

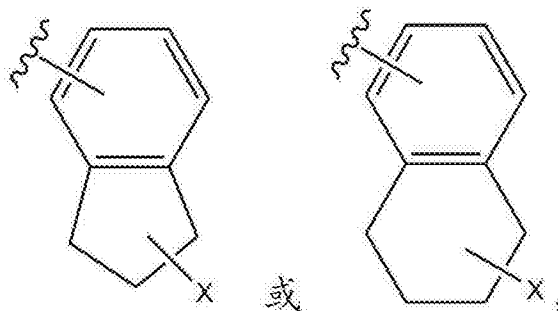


[0011] 虚线表示可以存在单键或双键,条件是在包含 A^1 、 A^2 和 A^3 的环中存在两个双键和三个单键。 A^1 、 A^2 和 A^3 可以各自独立地为 C 或 S 或 N,条件是 A^1 、 A^2 和 A^3 中的一个为 S。

[0012] R^1 可以是二取代的苯基或二取代的吡啶基,其中苯基和吡啶基取代基可以各自独立地为卤素、硝基、氰基、全氟代甲基、氟代甲基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^3$ 和 C_{1-4} 烷氧基中的任一个。当 R^1 为二取代的苯基时,该苯基由 C_{1-4} 烷氧基对位取代。

[0013] R^2 可以为

[0014]



[0015] 其中波浪线表示附接点。

[0016] X 可以是 $-\text{NR}'\text{R}''$ 或 $-\text{OR}'''$;

[0017] R' 可以为 H、 C_{1-4} 烷基、伯羟基 C_{1-4} 烷基 (n-hydroxy C_{1-4} alkyl)、 $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 或 $-\text{CO}-\text{R}^3$ 。 R'' 可以为 H、 $-\text{SO}_2-\text{R}^5$ 、任选地被一个或多个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基,或者任选地被 R^6 取代的环部分,其中,这种环部分为哌啶基、环己基、吗啉基、噻唑基、吡唑基、吡咯烷基、咪唑基或苯基。 R''' 可以为 H、 C_{1-4} 烷基或 $-\text{CO}-\text{R}^3$ 。 R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起可以形成含有 0 或 1 个额外的杂原子的 4、5 或 6 元饱和杂环,其中这样的额外的杂原子为 O 或 N,其中这样的杂环任选地被独立地选自下面的取代基单取代或多取代: $-\text{OH}$ 、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、伯羟基 C_{1-4} 烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^3)$ 和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 。各个 R^3 可以独立地为 C_{1-4} 烷基或 H。各个 R^4 可以独立地为 H、卤素、OH、氧代、 $=\text{NH}$ 、 NH_2 、 $-\text{COOH}$ 、F、 $-\text{NHR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{OCO}-\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{COR}^3$ 、 C_1-3 烷基、 C_1-3 烷氧基和任选地被 R^6 取代的环部分,其中这样的环部分为哌嗪基、哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、氮杂环丁烷基、cyclobutynyl 或苯基。各个 R^5 可以独立地为 R^4 、 C_{1-4} 烷基、 C_3-6 环烷基或任选地被 1 个或多个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基。各个 R^6 可以独立地为卤素、OH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^3)$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{NHCO}-\text{R}^3$ 。各个 R^7 可以独立地为 C_{1-4} 烷基或 H,或者两个 R^7 与它们连接的氮原子一起可以形成含有 0 或 1 个额外的杂原子的 4、5 或 6 元饱和杂环,其中这样的额外的杂原子为 O 或 N,其中这样的杂环可以任选地被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^3)$ 、伯羟基 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^3$ 取代。各个

m 可以独立地为 0、1、2 或 3。

[0018] 在某些实施方式中,提供了包含本发明的化合物和合适的赋形剂的药物组合物。

[0019] 在某些实施方式中,提供了包含本发明化合物的药物制剂的使用方法。

[0020] 在某些组合中,提供了包含本发明的化合物和第二药物的药物组合 (pharmaceutical combination)。在各个实施方式中,所述第二药物的医用适应症为治疗多发性硬化症、移植排斥、急性呼吸窘迫综合征或成人呼吸窘迫综合征。

[0021] 在某些实施方式中,提供了激活或者激动 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的方法,包括使该受体亚型 1 与权利要求 1 的化合物接触。在各个实施方式中,权利要求 1 的化合物激活或激动 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 达到高于所述化合物激活或激动 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 3 的程度。

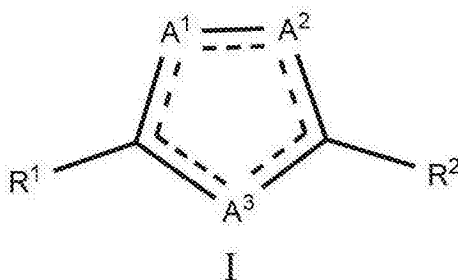
[0022] 在某些实施方式中,提供了治疗患者的医疗上需要 S1P₁受体的激活或激动的病症的方法。在各个实施方式中,选择性激活或激动 S1P₁受体,例如相对于 S1P₃受体,是医疗上需要的。在各个实施方式中,所述病症包括多发性硬化症、移植排斥或急性呼吸窘迫综合征。

[0023] 在某些实施方式中,提供了手性合成特定化合物(包括本发明的化合物)的方法。在其它的某些实施方式中,本发明提供了与这类手性合成方法相关的某些中间体化合物。

[0024] 本发明还涉及以下各项:

[0025] 1、式 I 的化合物,或其药学上可接受的盐、酯、前药、同系物、互变异构体、立体异构体或水合物或溶剂合物:

[0026]



[0027] 其中

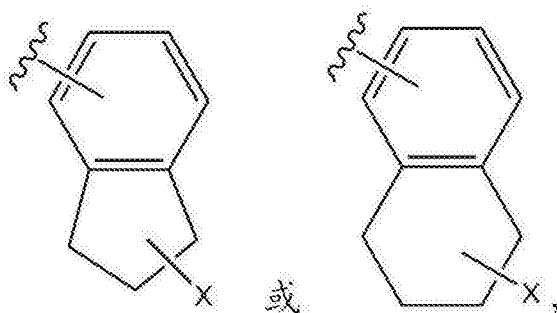
[0028] 虚线表示可以存在单键或双键,条件是在包含 A¹、A²和 A³的环中存在两个双键和三个单键;

[0029] A¹、A²和 A³各自独立地为 C 或 S 或 N,条件是 A¹、A²和 A³中的一个 S;

[0030] R¹是二取代的苯基或二取代的吡啶基,其中苯基和吡啶基取代基各自独立地选自卤素、硝基、氰基、全氟代甲基、氟代甲基和 C₁₋₄ 烷氧基;条件是当 R¹为二取代的苯基时,该苯基由 C₁₋₄ 烷氧基对位取代;

[0031] R²为

[0032]



[0033] 其中波浪线表示附接点；

[0034] X 是 $-\text{NR}'\text{R}''$ 或 $-\text{OR}'''$ ；

[0035] R' 为 H、 C_{1-4} 烷基、伯羟基 C_{1-4} 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 或 $-\text{CO}-\text{R}^3$ ；

[0036] R'' 为 H、 $-\text{SO}_2-\text{R}^5$ 、任选地被一个或多个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基或者任选地被 R^6 取代的环部分，其中这种环部分为哌啶基、环己基、吗啉基、噻唑基、吡唑基、吡咯烷基、咪唑基或苯基；

[0037] R''' 为 H、 C_{1-4} 烷基或 $-\text{CO}-\text{R}^3$ ；

[0038] 或者， R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起形成含有 0 或 1 个额外的杂原子的 4、5 或 6 元饱和杂环，其中这样的额外的杂原子为 O 或 N，其中这样的杂环任选地被独立地选自下面的取代基单取代或多取代： $-\text{OH}$ 、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、伯羟基 C_{1-4} 烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^3)$ 和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ ；

[0039] 各个 R^3 独立地为 C_{1-4} 烷基或 H；

[0040] 各个 R^4 独立地为 H、卤素、OH、氧代、 $=\text{NH}$ 、 NH_2 、 $-\text{COOH}$ 、F、 $-\text{NHR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 、 SO_2-R^3 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{OCO}-\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{COR}^3$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和任选地被 R^6 取代的环部分，其中这样的环部分为哌嗪基、哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、氮杂环丁基、cyclobutynyl 或苯基；

[0041] 各个 R^5 独立地为 R^4 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选地被 1 个或多个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基；

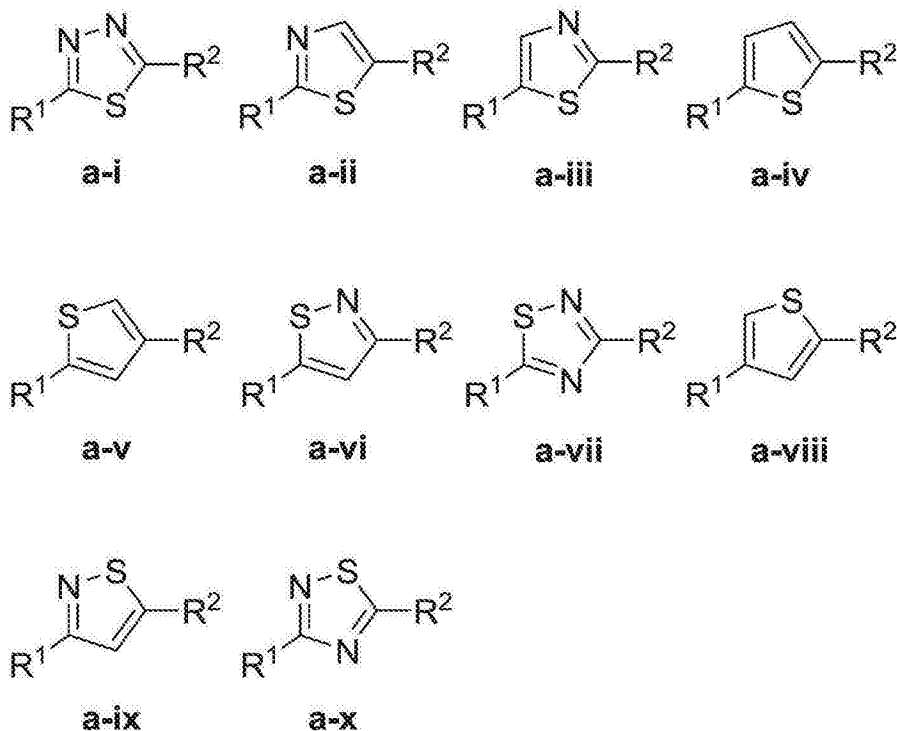
[0042] 各个 R^6 独立地为卤素、OH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^3)$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{NHCO}-\text{R}^3$ ；

[0043] 各个 R^7 独立地为 C_{1-4} 烷基或 H，或者两个 R^7 与它们连接的氮原子一起形成含有 0 或 1 个额外的杂原子的 4、5 或 6 元饱和杂环，其中这样的额外的杂原子为 O 或 N，其中这样的杂环任选地被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^3)$ 、伯羟基 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^3$ 取代；

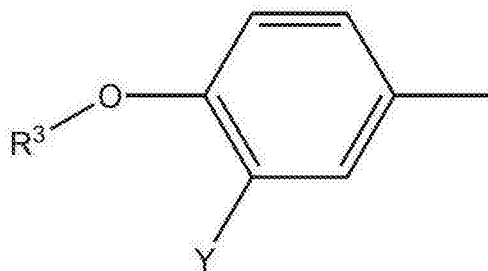
[0044] 各个 m 独立地为 0、1、2 或 3。

[0045] 2、根据项目 1 所述的化合物，其中式 I 的结构选自式 a-i 至 a-x：

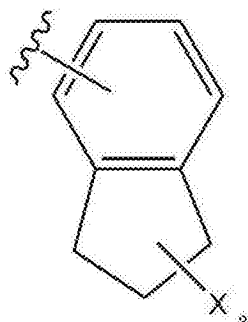
[0046]



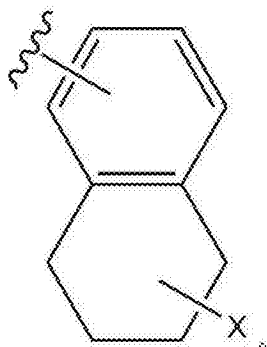
- [0047] 3、根据项目 1 所述的化合物,其中 A^1 为 S。
- [0048] 4、根据项目 1 所述的化合物,其中 A^2 为 S。
- [0049] 5、根据项目 1 所述的化合物,其中 A^3 为 S。
- [0050] 6、根据项目 5 所述的化合物,其中 A^1 是 N, A^2 是 C 或 N。
- [0051] 7、根据项目 6 所述的化合物,其中 A^2 是 C。
- [0052] 8、根据项目 6 所述的化合物,其中 A^2 是 N。
- [0053] 9、根据项目 1-8 所述的化合物,其中 R^1 是
- [0054]



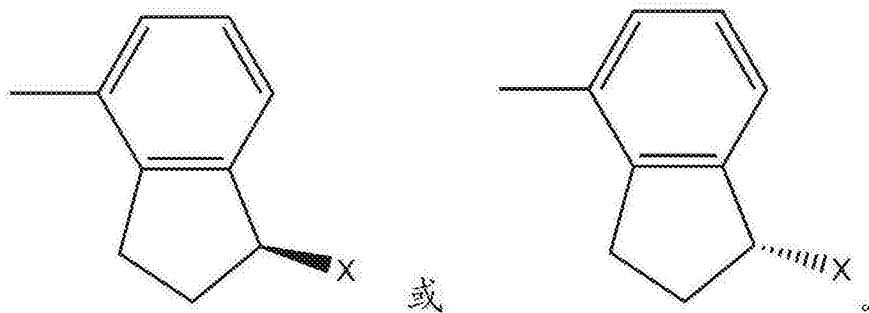
- [0055] R^3 是 C_{2-4} 烷基;且 Y 是 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 I 、 $-O-R^3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^3$ 或 $-CF_3$ 。
- [0056] 10、根据项目 9 所述的化合物,其中 R^3 是异丙基或乙基。
- [0057] 11、根据项目 9-10 所述的化合物,其中 Y 是 $-CN$ 或 $-O-C_2H_5$ 。
- [0058] 12、根据项目 1-11 所述的化合物,其中 R^2 是
- [0059]



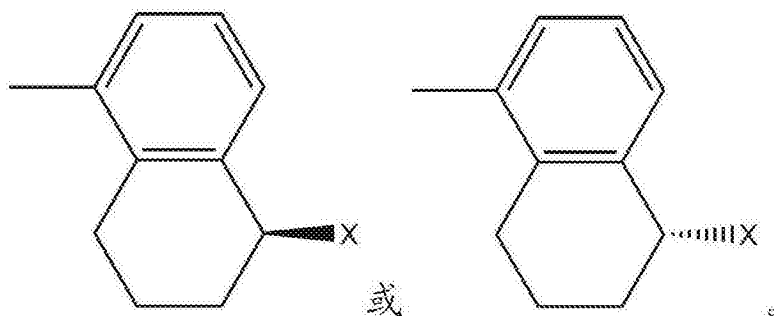
[0060] 13、根据项目 1-11 所述的化合物,其中 R^2 是
[0061]



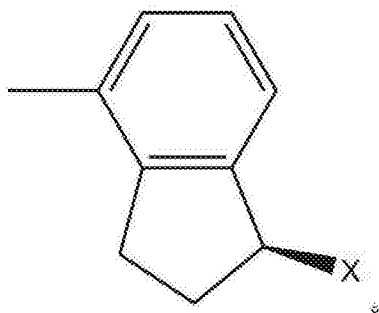
[0062] 14、根据项目 12 所述的化合物,其中 R^2 是
[0063]



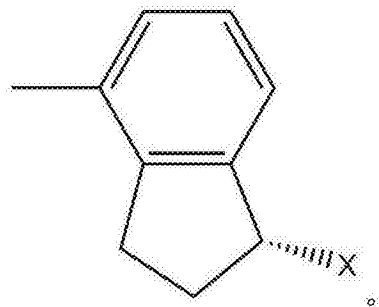
[0064] 15、根据项目 13 所述的化合物,其中 R^2 是
[0065]



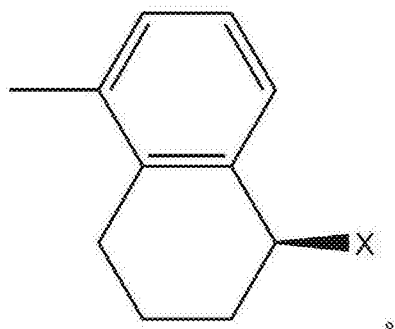
[0066] 16、根据项目 14 所述的化合物,其中 R^2 是
[0067]



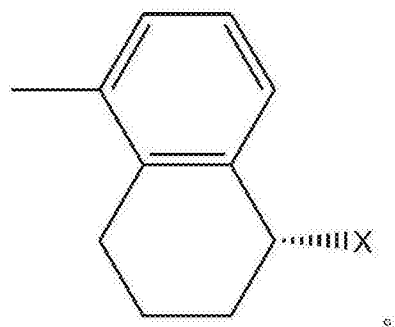
[0068] 17、根据项目 14 所述的化合物,其中 R^2 是
[0069]



[0070] 18、根据项目 15 所述的化合物,其中 R^2 是
[0071]



[0072] 19、根据项目 15 所述的化合物,其中 R^2 是
[0073]



[0074] 20、根据项目 16-19 所述的化合物,其中所述化合物是基本上光学纯的。

[0075] 21、根据项目 1-20 所述的化合物,其中所述化合物作为 S1P 受体亚型 1 激动剂的 EC_{50} 比作为突变 S1P 受体亚型 1 的激动剂的 EC_{50} 小至少 10 倍,所述突变 S1P 受体亚型 1 具有相对于野生型的 S1P 受体亚型 1 的单一突变以使得第 101 个氨基酸残基由天冬酰胺变为丙氨酸。

[0076] 22、根据项目 21 所述的化合物,其中所述化合物作为 S1P 受体亚型 1 激动剂的 EC_{50} 比作为 S1P 受体亚型 1 突变形式的激动剂的 EC_{50} 小至少 20 倍,所述 S1P 受体亚型 1 突变形式具有相对于野生型的 S1P 受体亚型 1 的单一突变以使得第 101 个氨基酸残基由天冬酰胺变为丙氨酸。

[0077] 23、根据项目 1-22 所述的化合物,其中,所述化合物具有至少为 5 的治疗指数,该治疗指数是在向大鼠用所述化合物给药 5 或 14 天后在大鼠体内测量的,其中所述治疗指数为在 5 或 14 天的给药结束时实现肺与终末体重的比率增加小于或等于 10% 的剂量与实现 50% 的淋巴细胞减少的剂量的比率。

[0078] 24、根据项目 23 所述的化合物,其中,所述治疗指数为至少 10。

[0079] 25、根据项目 23 所述的化合物,其中,所述治疗指数为至少 20。

[0080] 26、根据项目 23-25 所述的化合物,其中,所述化合物的治疗指数大于该化合物的对映体的治疗指数。

[0081] 27、根据项目 26 所述的化合物,其中,所述化合物的治疗指数为该化合物的对映体的治疗指数的至少 150%。

[0082] 28、根据项目 1-27 所述的化合物,其中, Y 为 Cl。

[0083] 29、根据项目 1-27 所述的化合物,其中, Y 为 CF_3 。

[0084] 30、根据项目 1-27 所述的化合物,其中, Y 为 CN。

[0085] 31、根据项目 1-30 所述的化合物,其中, X 为 $-NR' R''$ 。

[0086] 32、根据项目 1-30 所述的化合物,其中 X 为 $-OR'''$ 。

[0087] 33、根据项目 32 所述的化合物,其中 X 为 -OH。

[0088] 34、根据项目 32 所述的化合物,其中 X 为 $-OCO-R^3$ 。

[0089] 35、根据项目 34 所述的化合物,其中, R^3 为 C_{1-3} 烷基。

[0090] 36、根据项目 31 所述的化合物,其中 R' 为 H。

[0091] 37、根据项目 31 所述的化合物,其中 R' 为 $-COR^3$ 。

[0092] 38、根据项目 31 所述的化合物,其中, R' 为 $-SO_2-R^3$ 。

[0093] 39、根据项目 31 所述的化合物,其中 R'' 为 H。

[0094] 40、根据项目 31 所述的化合物,其中 R'' 为 $-SO_2-R^5$ 。

[0095] 41、根据项目 31 所述的化合物,其中, R'' 为任选地被 1 个或多个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基。

[0096] 42、根据项目 31 所述的化合物,其中, R'' 为 $-(CR^a R^b)_n-R^4$;各 R^a 和各 R^b 独立地选自 H、羟基和甲基,或者连接到相同碳原子上的 R^a 和 R^b 一起形成氧代;以及 n 为 0、1、2 或 3。

[0097] 43、根据项目 42 所述的化合物,其中 n 为 2。

[0098] 44、根据项目 43 所述的化合物,其中, R^4 为 -OH、 $-NH_2$ 、 $-NHR^3$ 、 $-N(R^7 R^7)$ 或 $-COOH$ 。

[0099] 45、根据项目 40 所述的化合物,其中, R^5 为任选地被 1 个或多个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基。

[0100] 46、根据项目 40 所述的化合物,其中 Y 为 CN。

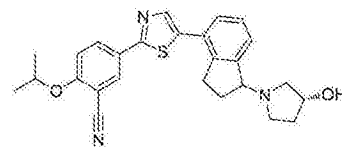
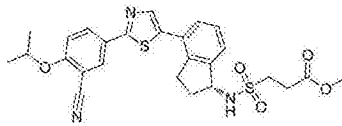
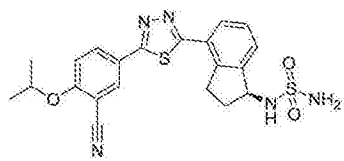
[0101] 47、根据项目 45 所述的化合物,其中, R^5 为 $-C_2H_5-N((R^7 R^7)$ 或 $-CH_2-CO-N(R^7 R^7)$ 。

[0102] 48、根据项目 46 所述的化合物,其中, R^5 为 $C_2H_5-O-R^3$ 。

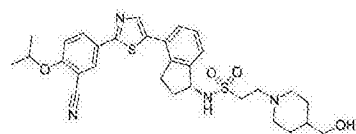
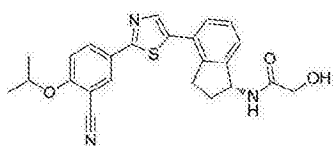
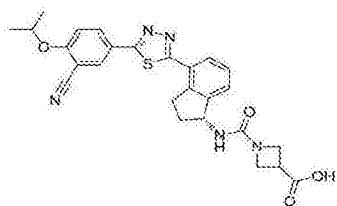
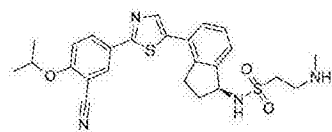
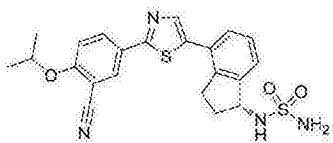
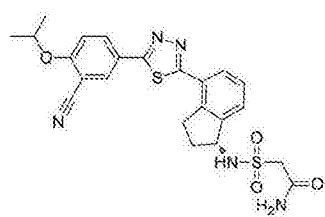
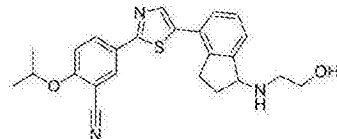
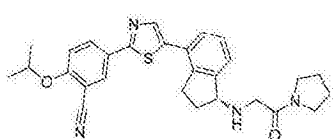
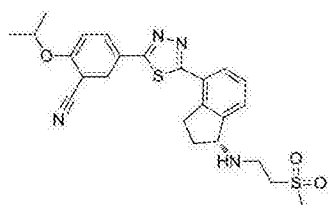
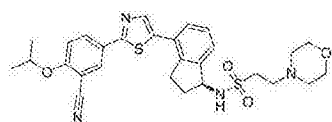
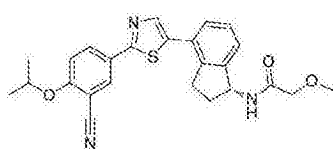
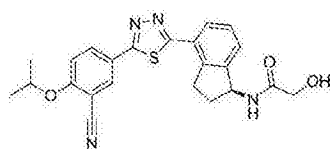
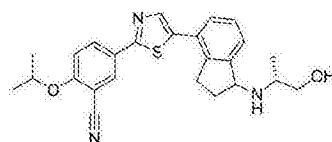
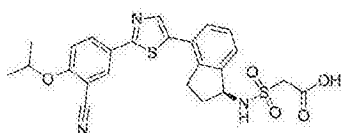
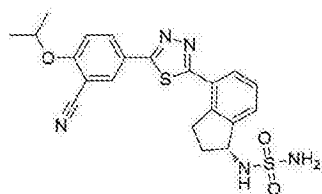
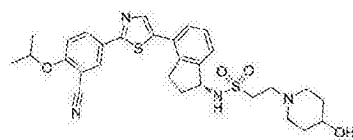
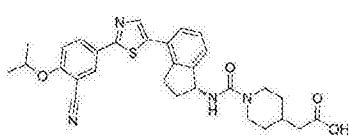
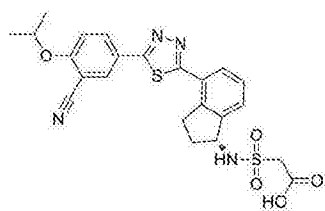
[0103] 49、根据项目 32 所述的化合物,其中, X 为 $-NH-CO-N(R^7 R^7)$ 。

[0104] 50、根据项目 1 和 20-27 所述的化合物,其中,所述化合物选自化合物 1-227:

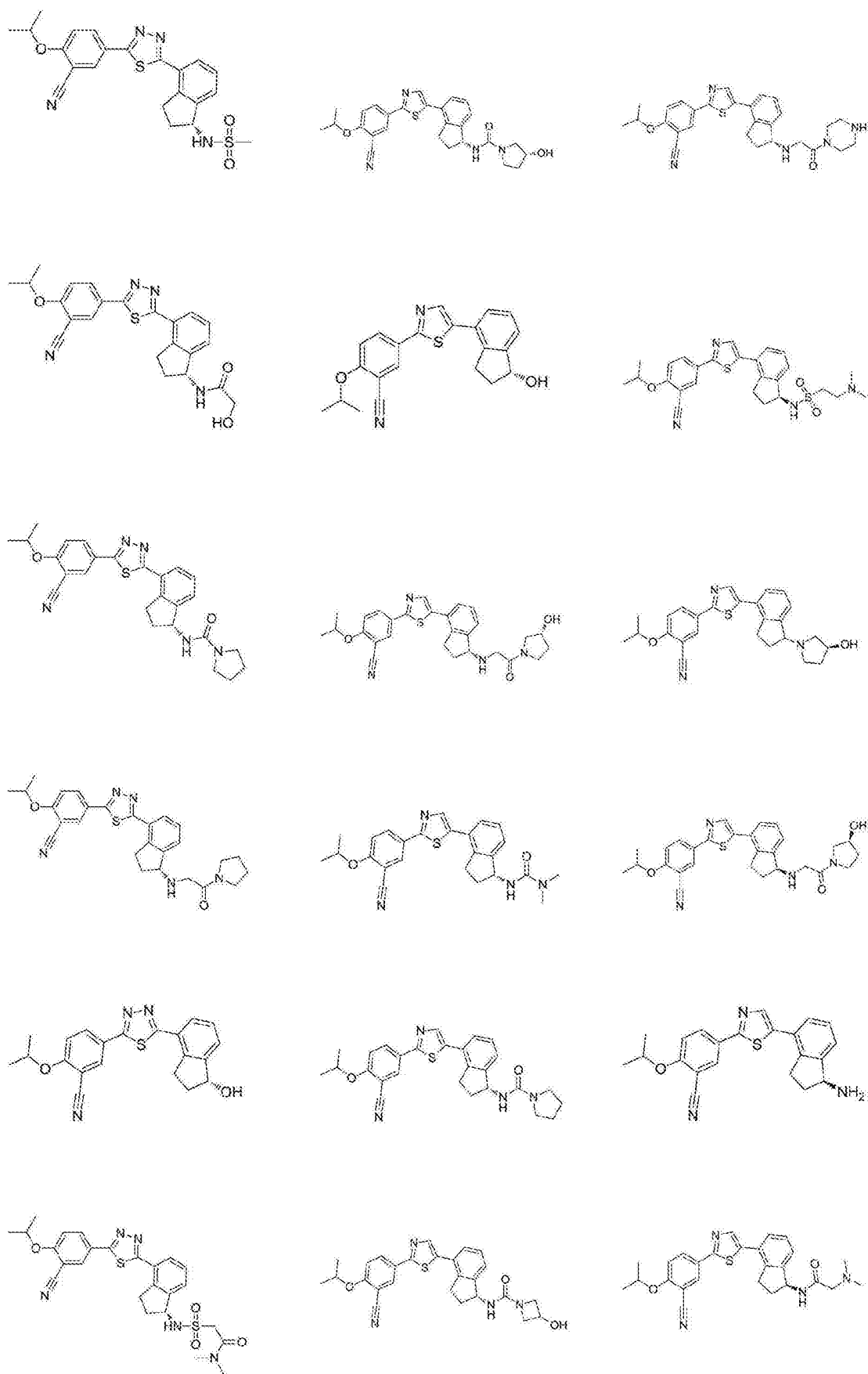
[0105]



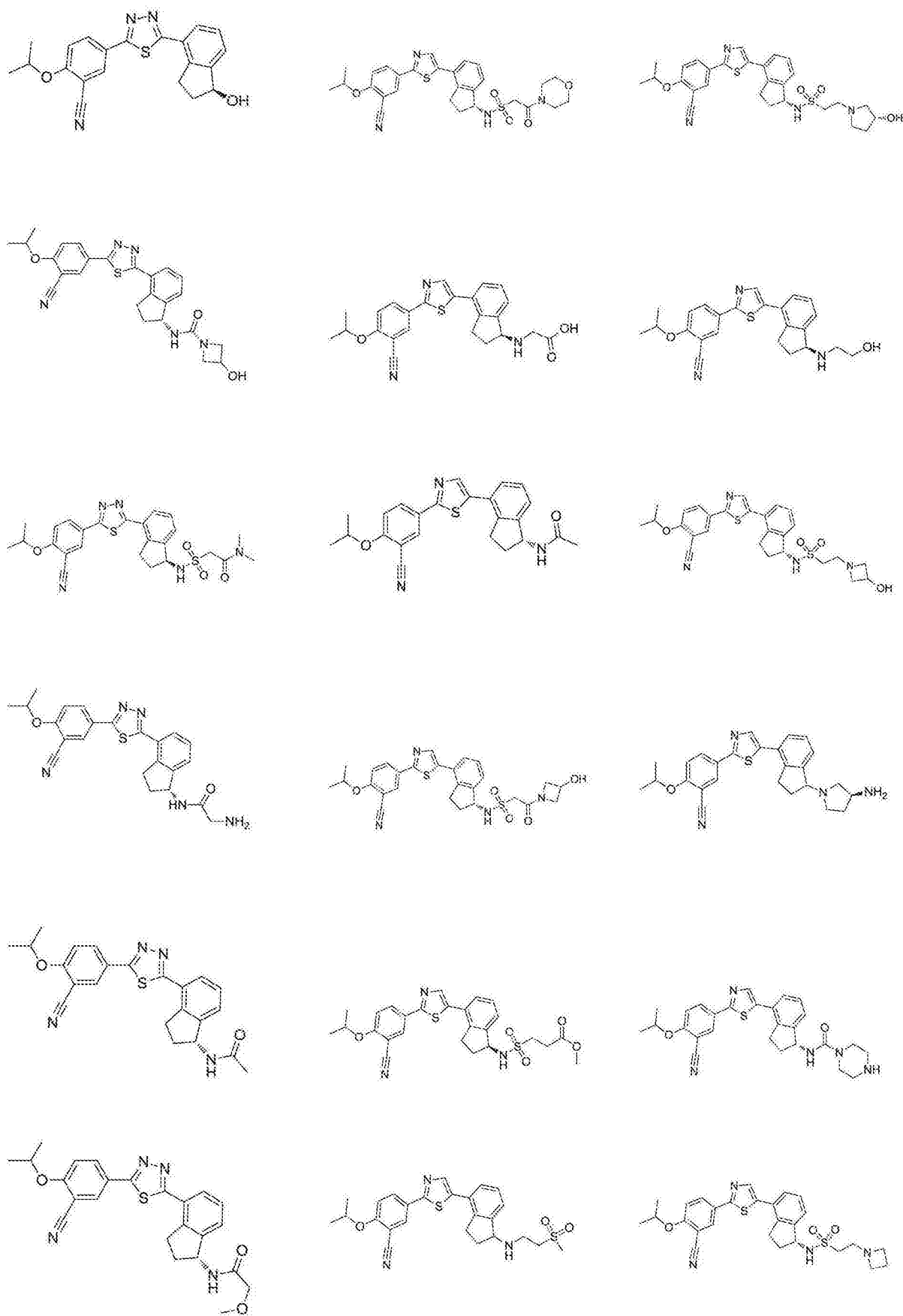
[0106]



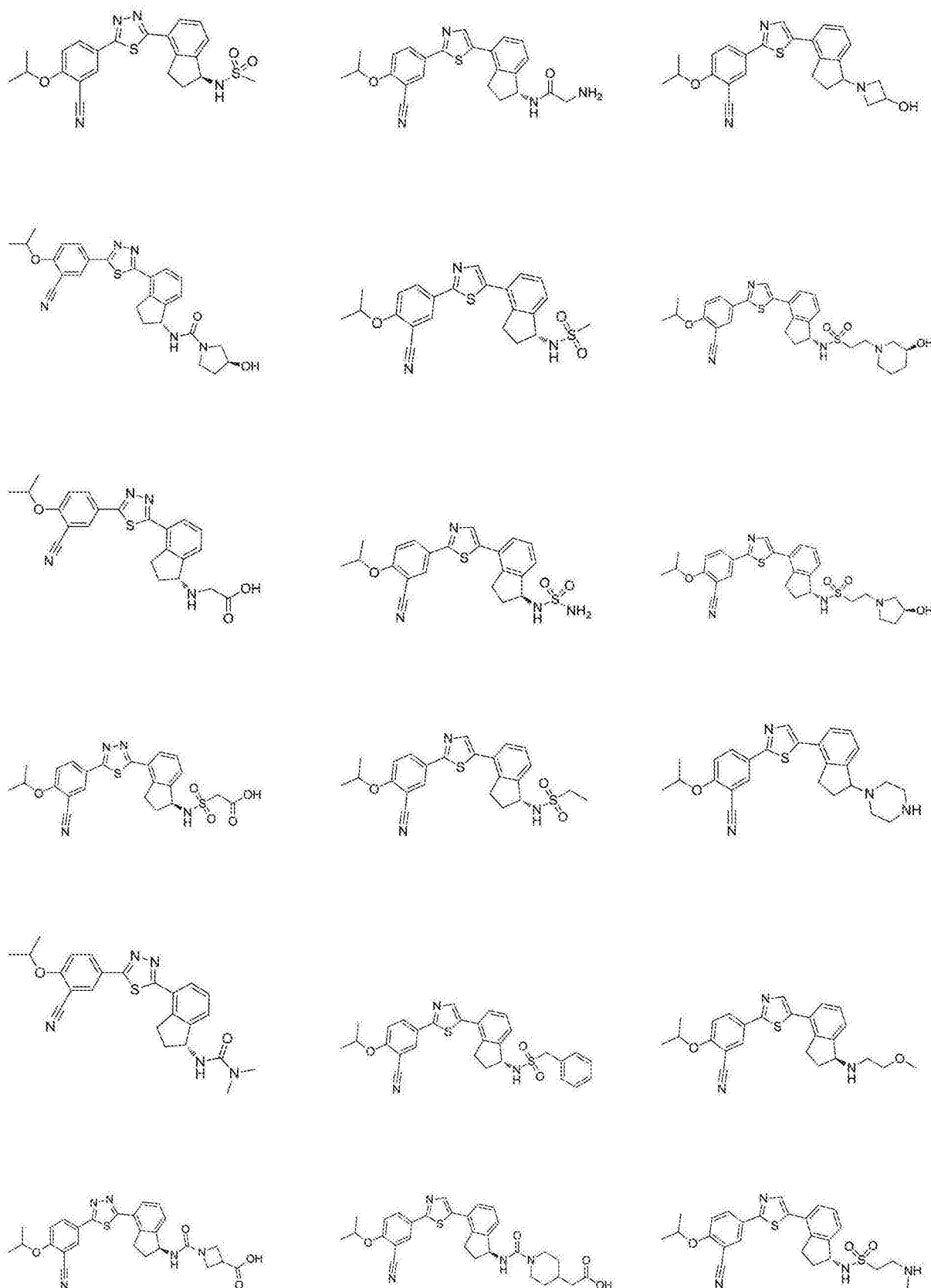
[0107]

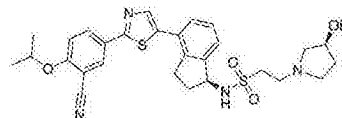
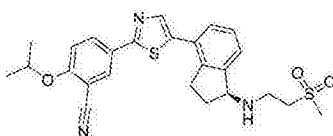
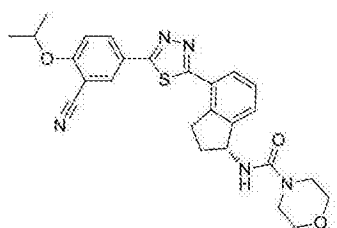
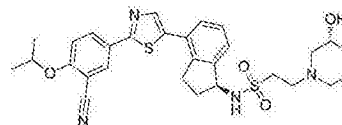
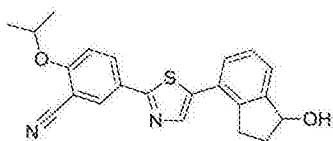
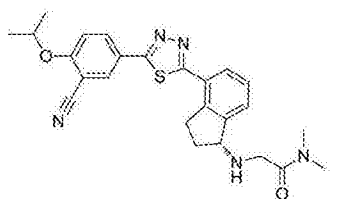
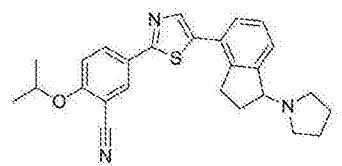
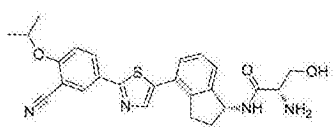
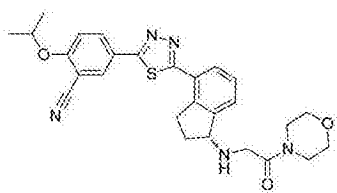
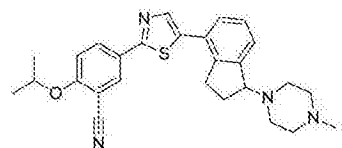
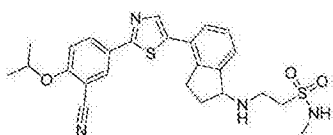
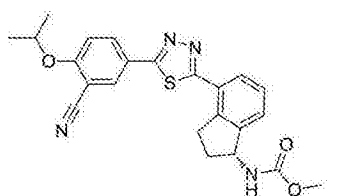
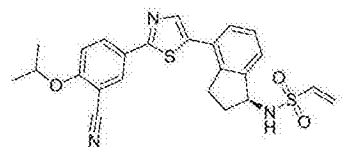
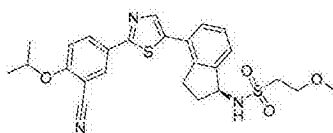
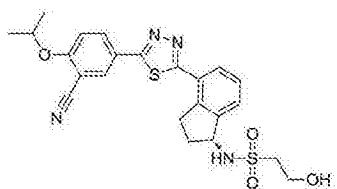
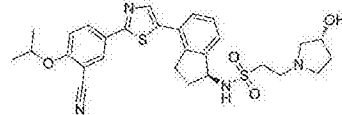
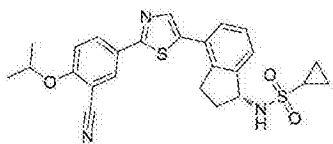
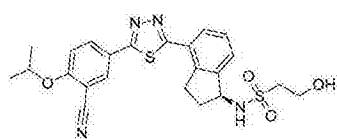


[0108]

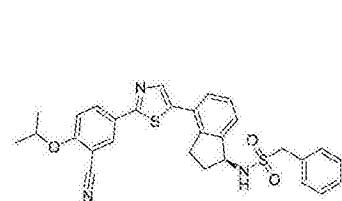
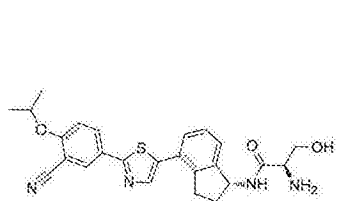
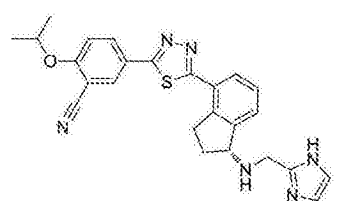
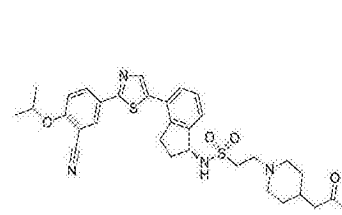
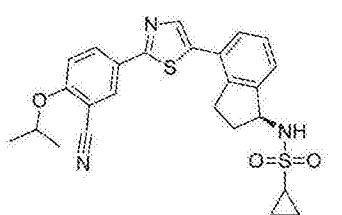
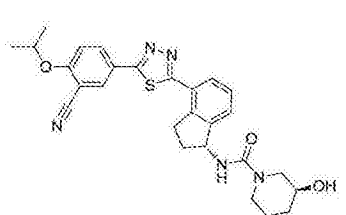
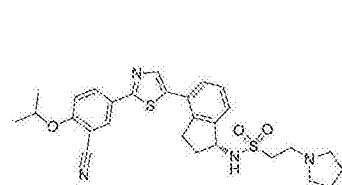
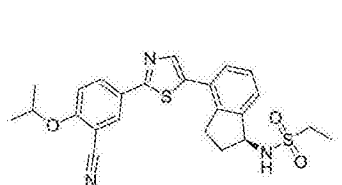
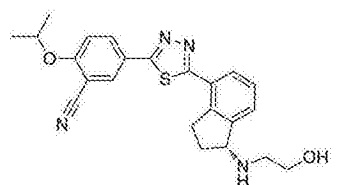
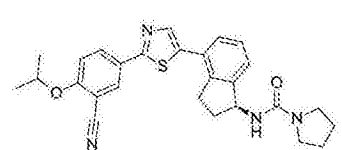
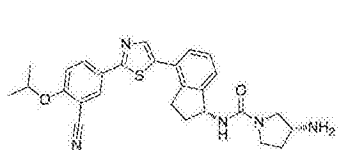
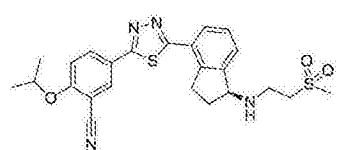
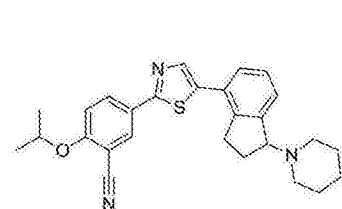
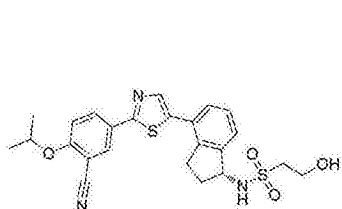
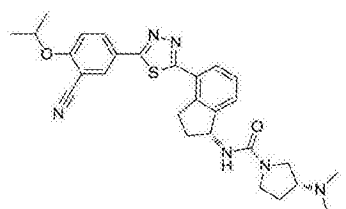
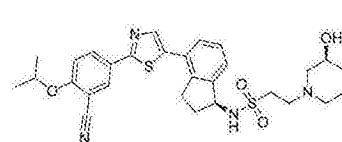
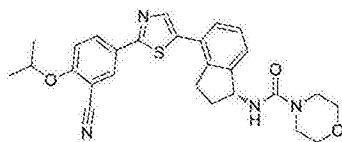
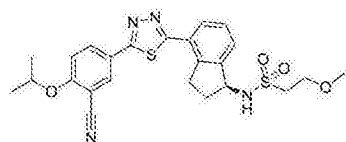


[0109]

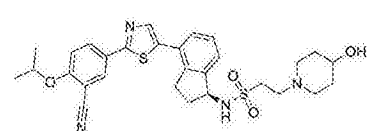
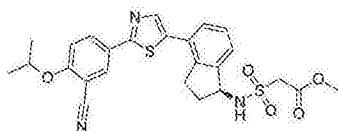
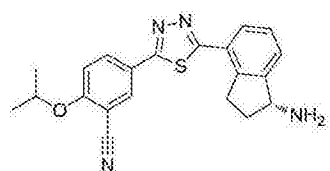
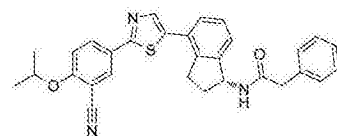
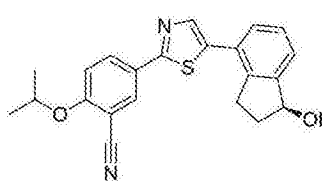
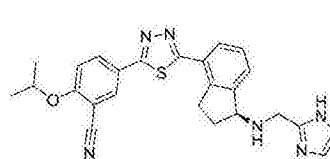
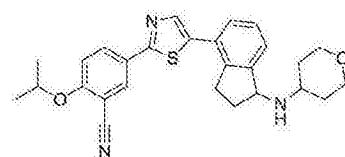
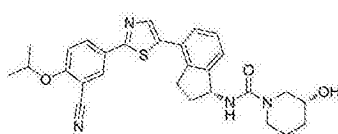
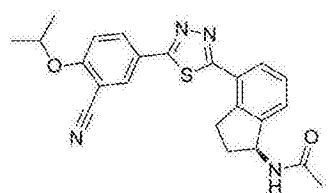
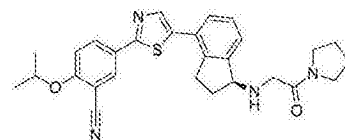
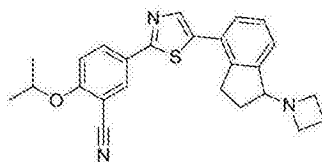
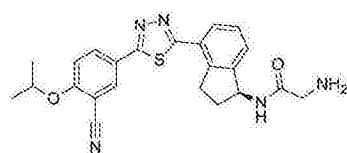
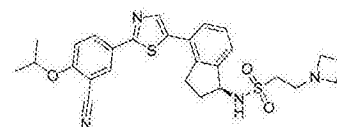
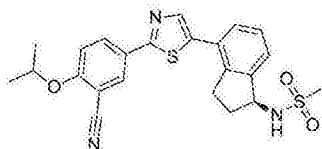
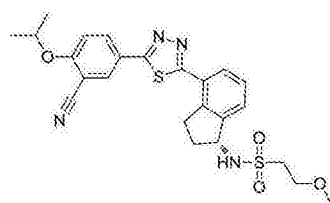
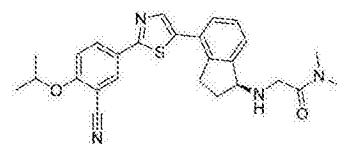
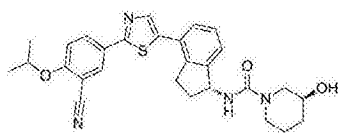
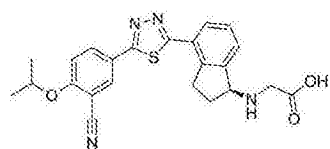




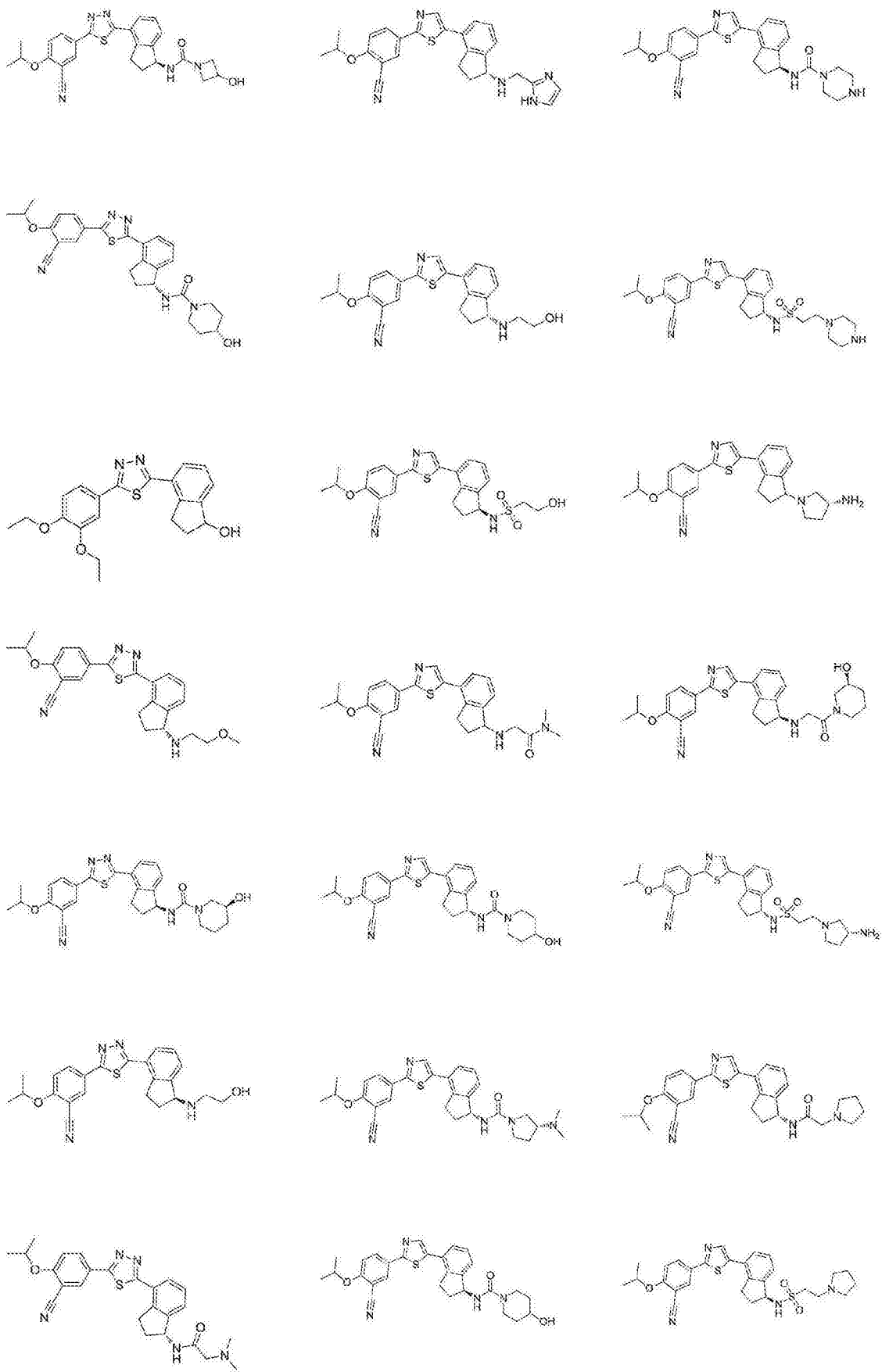
[0111]



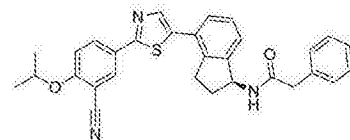
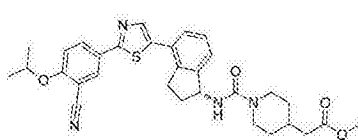
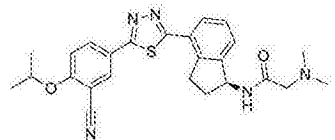
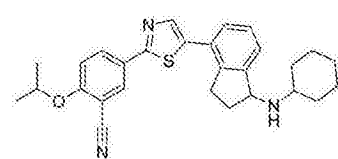
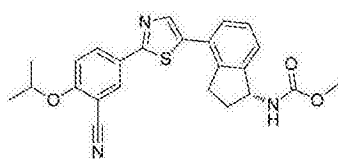
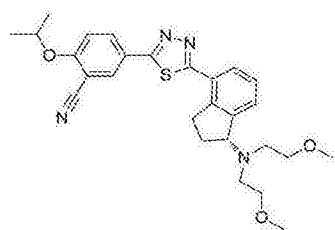
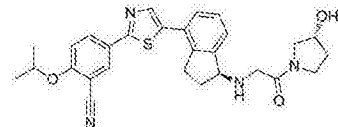
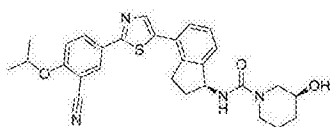
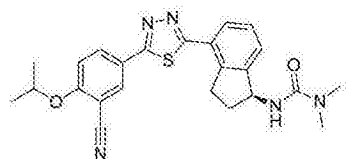
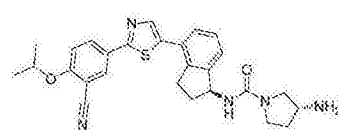
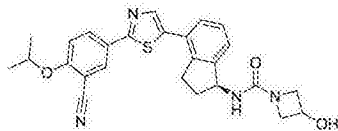
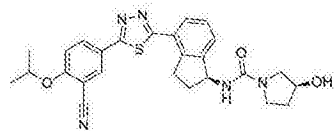
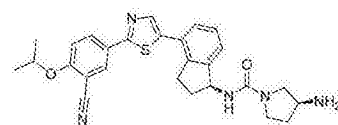
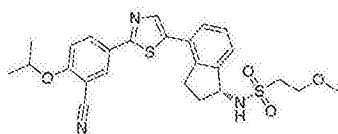
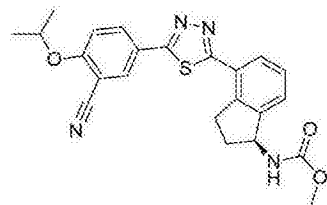
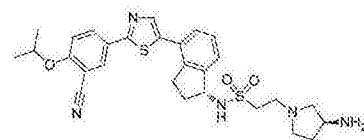
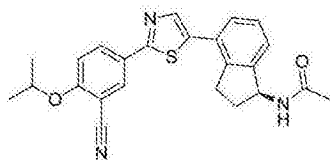
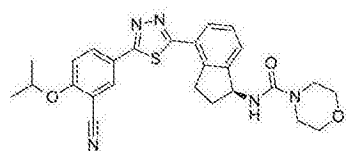
[0112]



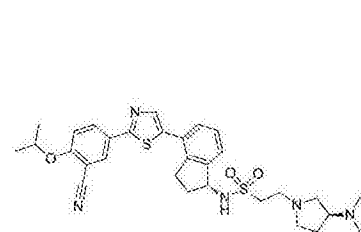
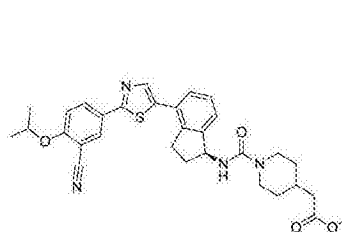
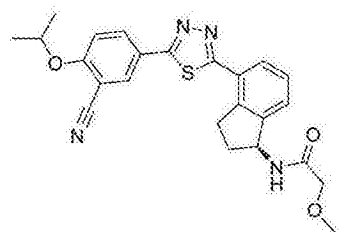
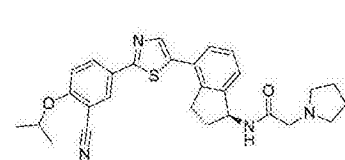
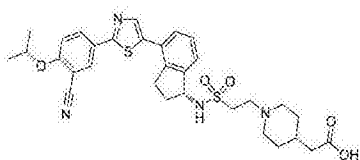
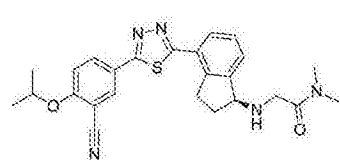
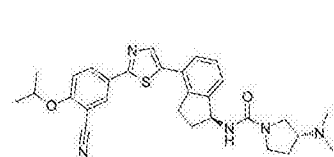
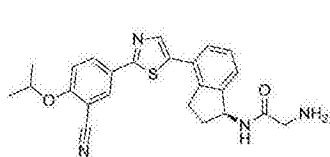
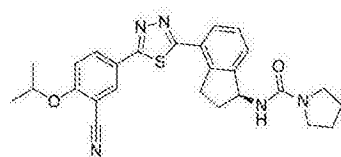
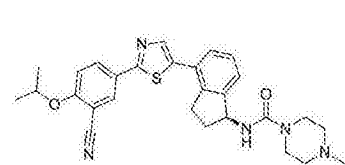
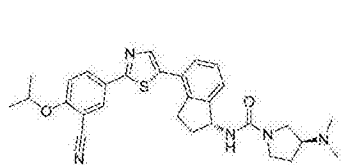
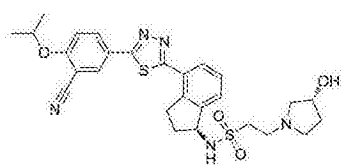
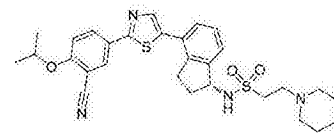
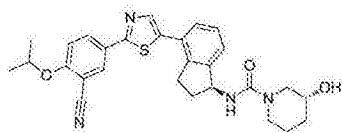
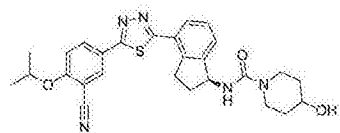
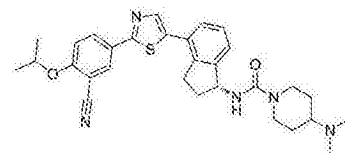
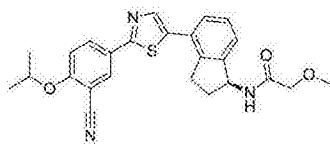
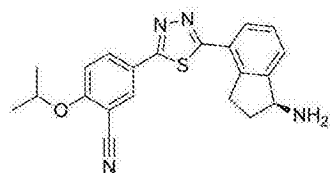
[0113]



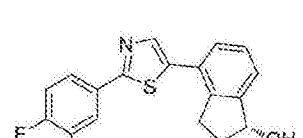
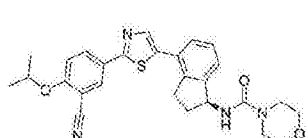
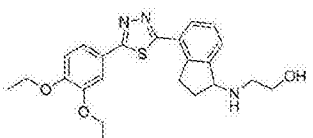
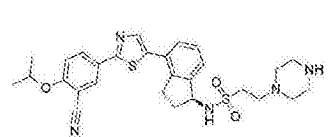
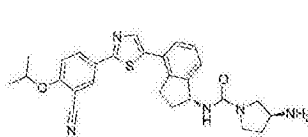
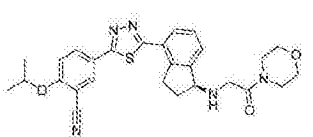
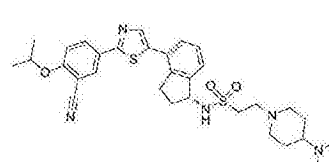
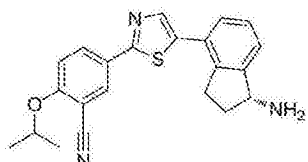
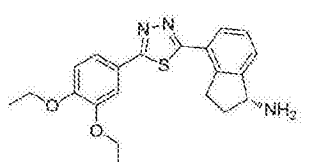
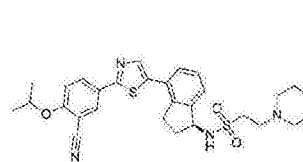
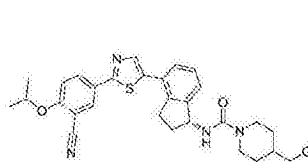
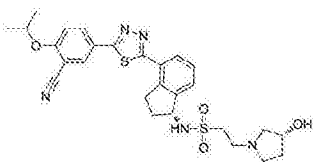
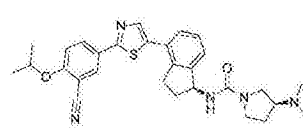
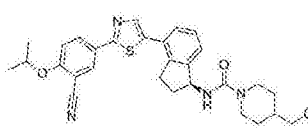
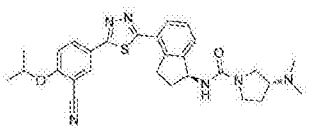
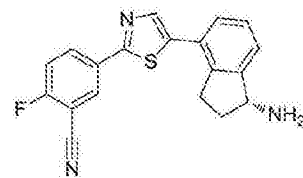
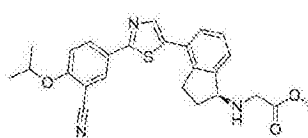
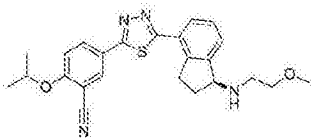
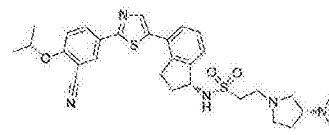
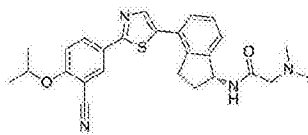
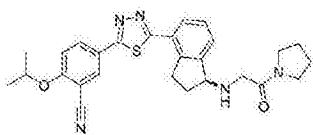
[0114]



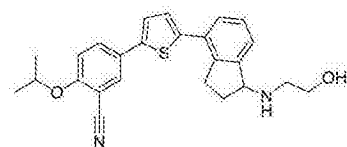
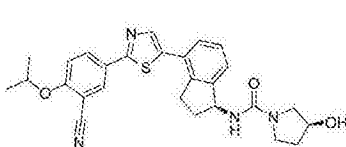
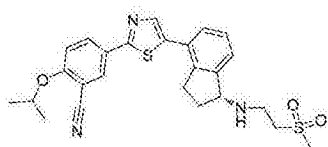
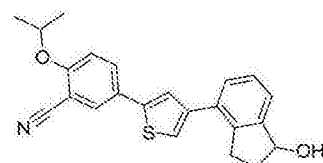
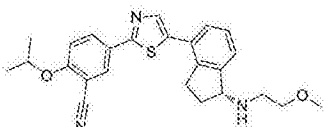
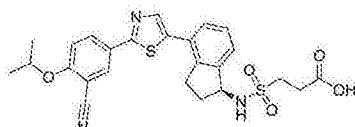
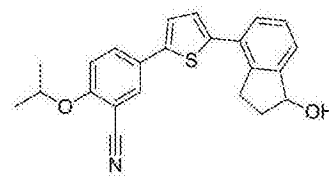
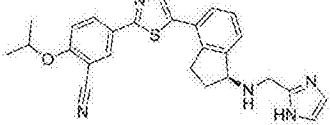
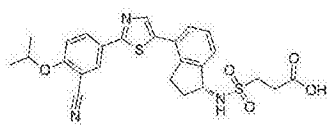
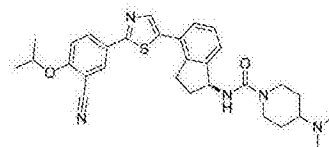
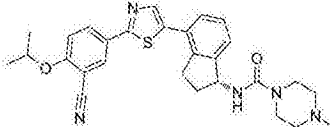
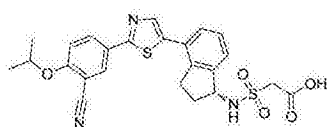
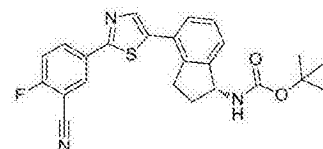
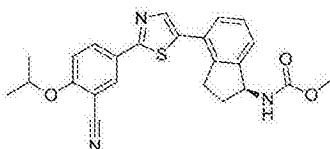
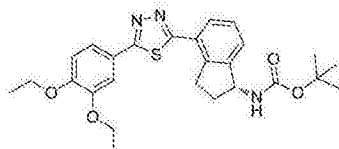
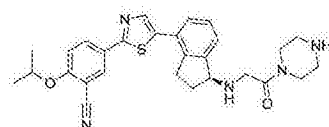
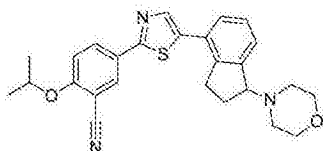
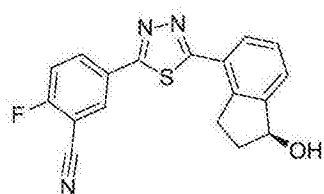
[0115]



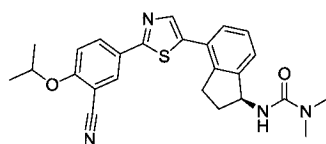
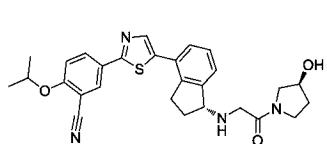
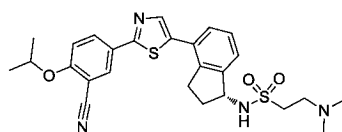
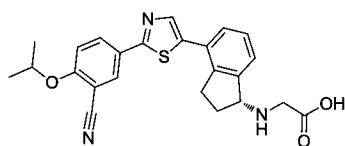
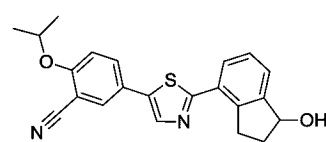
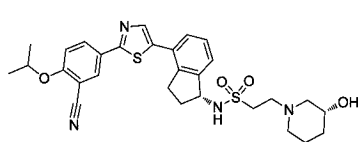
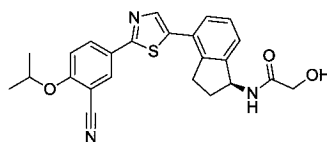
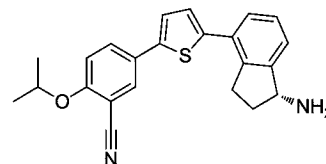
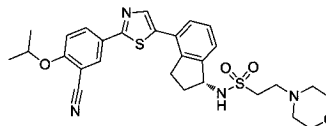
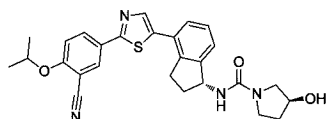
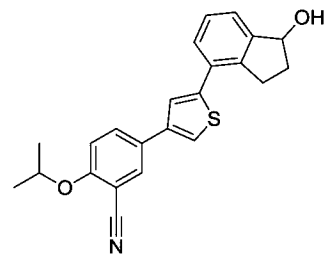
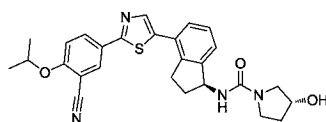
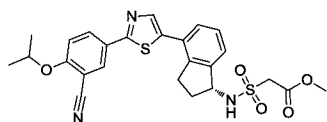
[0116]



[0117]



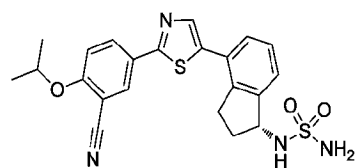
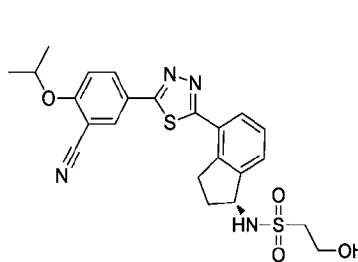
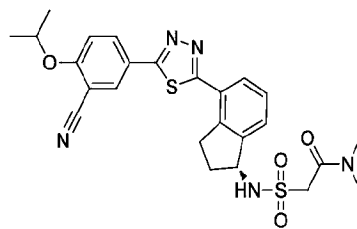
[0118]



[0119] 或其任何药学上可接受的盐、酯、前药、同系物、互变异构体、立体异构体、或水合物或溶剂合物。

[0120] 51、根据项目 50 所述的化合物，其中，所述化合物选自化合物 43、46 和 166：

[0121]



[0122] 或其任何药学上可接受的盐、酯、前药、同系物、互变异构体、立体异构体、或水合物或溶剂合物。

[0123] 52、一种药物组合物，其包含项目 1-51 中所述的化合物和合适的赋形剂。

[0124] 53、一种药物组合物，其包含项目 1-51 中所述的化合物和第二药物。

[0125] 54、根据项目 53 所述的组合物，其中，所述第二药物的医用适应症为多发性硬化症、移植排斥或急性呼吸窘迫综合征。

[0126] 55、项目 1-51 中任一所述的化合物用于制备药物的用途。

[0127] 56、一种激活或激动 1- 磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的方法，其包括使所述受体亚型 1 与有效量的项目 1-51 所述的化合物或项目 52-53 所述的组合物接触的步骤。

[0128] 57、根据项目 56 所述的方法，其中，所述的化合物激活或激动 1- 磷酸鞘氨醇受体亚型 1 达到高于所述化合物激活或激动 1- 磷酸鞘氨醇受体亚型 3 的程度。

[0129] 58、根据项目 56 所述的方法，其中，所述 1- 磷酸鞘氨醇受体亚型 1 在活的哺乳动物体内处理。

[0130] 59、一种治疗患者的医疗上需要 1- 磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的激活或激动的病症的方法，该方法包括以足以为患者提供有益效果的频率和持续时间向患者施用有效量的项目 1-51 所述的化合物。

[0131] 60、根据项目 59 所述的方法，其中，相对于 S1P 受体的其它亚型选择性激活或激动 S1P 亚型 1 是医疗上需要的。

[0132] 61、根据项目 59 或 60 所述的方法，其中，所述病症包括多发性硬化症、移植排斥、急性呼吸窘迫综合征、溃疡性结肠炎、流感、克罗恩氏病或成人呼吸窘迫综合征。

[0133] 62、一种用于手性合成包含在茚满部分的五元环中具有手性碳的茚满部分的化合物的方法，其中，所述化合物是关于所述手性碳对映体富集的，该方法包括以下步骤：

[0134] (i) 提供包含茚满部分的化合物，其中所述茚满部分的五元环中需要手性取代的环碳在该碳上被氧代取代，且其中苯环的碳为卤素取代的；

[0135] (ii) 使这样的化合物与选自科里 - 巴克什 - 柴田 - 氧杂氮杂硼杂环戊烷和式 $RS(=O)NH_2$ 的手性亚磺酰胺的手性试剂反应，其中 R 选自叔丁基、支链 C_{2-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基；和

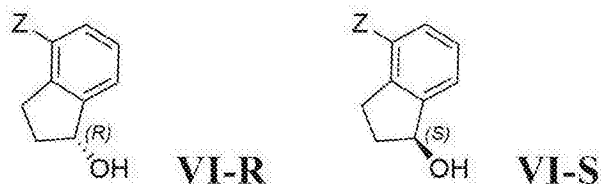
[0136] (iii) 通过使这样的化合物与合适的还原剂连同步骤 (ii) 中的手性试剂反应或使这样的化合物的反应产物与合适的还原剂反应，从而在之前连接氧代基团的茚满部分的碳处形成手性中心。

[0137] 63、根据项目 62 所述的方法，其中，所述手性试剂是科里 - 巴克什 - 柴田 - 氧杂氮杂硼杂环戊烷。

[0138] 64、根据项目 62-63 所述的方法，其中，所述手性试剂为 (R)-(-)-(2)- 甲基 -CBS- 氧杂氮杂硼杂环戊烷或 (S)-(-)-(2)- 甲基 -CBS- 氧杂氮杂硼杂环戊烷。

[0139] 65、根据项目 63-64 所述的方法，其中，步骤 (i) 提供的包含茚满部分的化合物与手性试剂接触以在步骤 (iii) 中形成式 VI-R 或 VI-S 的化合物：

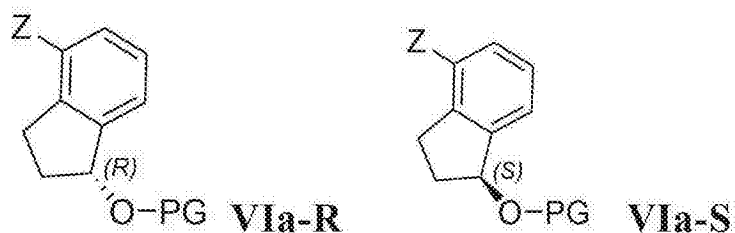
[0140]



[0141] 其中 Z 是 Cl、Br 或 I。

[0142] 66、根据项目 65 所述的方法，其中，该方法还包括通过用保护剂处理式 VI-R 或 VI-S 而保护式 VI-R 或 VI-S 的羟基以形成式 VIa-R 或 VIa-S 的步骤：

[0143]

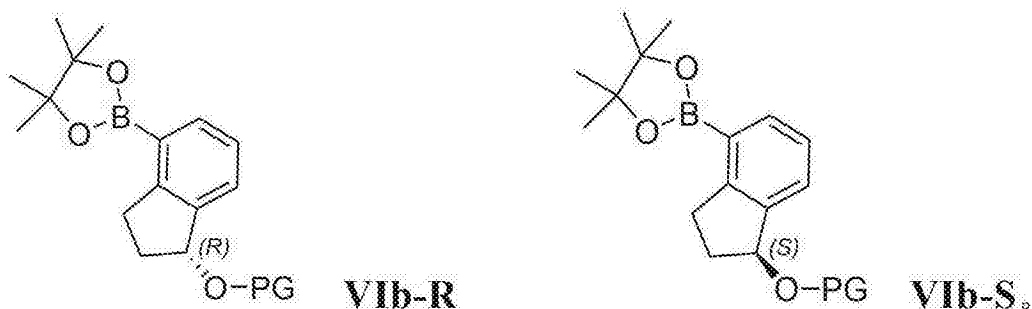


[0144] 其中 PG 是保护基团。

[0145] 67、根据项目 66 所述的方法，其中，所述保护剂是 TBSCl。

[0146] 68、根据项目 66-67 所述的方法，其中，该方法还包括使式 VIa-R 或 VIa-S 的化合物与硼酸或双联频哪醇硼酸酯反应以形成式 VIb-R 或 VIb-S 的硼酸或硼酸酯的步骤：

[0147]

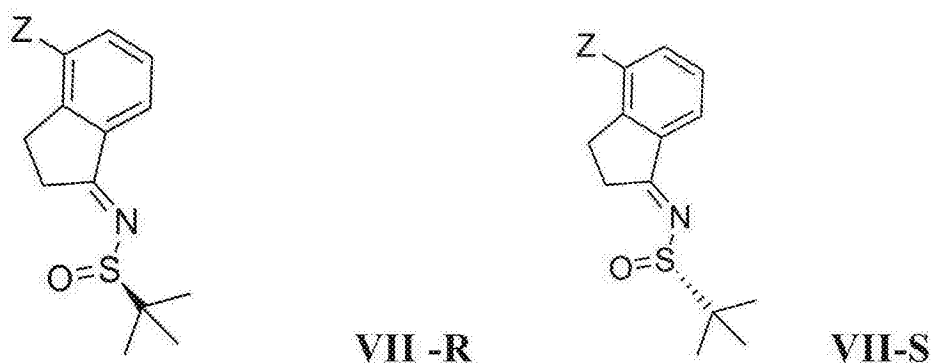


[0148] 69、根据项目 62 所述的方法，其中，所述手性试剂是 $RS(=O)NH_2$ ，且包含茚满部分的化合物是关于茚满部分的五元环的环碳上的碳-氮键对映体富集的。

[0149] 70、根据项目 69 所述的方法，其中，所述手性试剂是 $t\text{-Bu-S}(=O)NH_2$ 。

[0150] 71、根据项目 69-70 所述的方法，其中，步骤 (i) 中提供的包含茚满部分的化合物与手性试剂接触，以在步骤 (ii) 中形成式 VII：

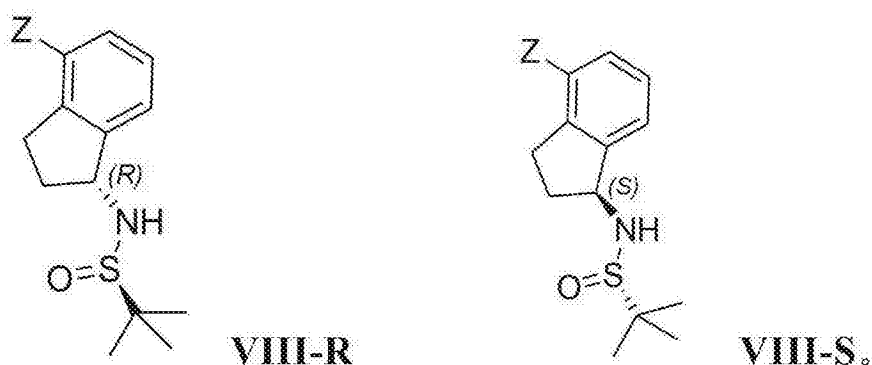
[0151]



[0152] 其中 Z 是 Cl、Br 或 I。

[0153] 72、根据项目 69-71 所述的方法,其中,在步骤 (iii) 中形成式 VIII-R 或 VIII-S 的化合物:

[0154]



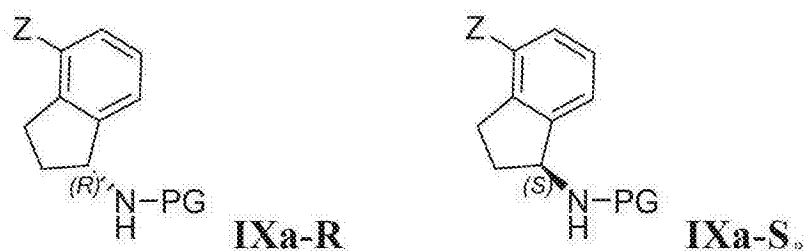
[0155] 73、根据项目 72 所述的方法,其中,该方法还包括在酸的存在下,使式 VIII-R 或 VIII-S 与 1,4-二噁烷接触以形成式 VIb-R 或 VIb-S 或者式 IX-R 或 IX-S 的步骤:

[0156]



[0157] 74、根据项目 73 所述的方法,其中,该方法还包括通过用保护剂处理式 IX-R 或 IX-S 而保护氨基以形成式 IXa-R 或 IXa-S 的步骤:

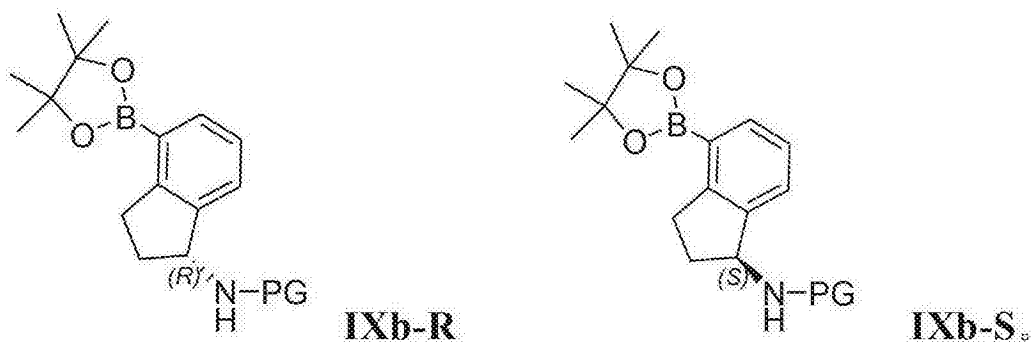
[0158]



[0159] 75、根据项目 74 所述的方法,其中,所述保护剂是二碳酸二叔丁酯。

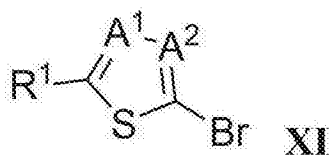
[0160] 76、根据项目 74-75 所述的方法,其中,该方法进一步包括使式 IXa-R 或 IXa-S 的化合物与硼酸或双联频哪醇硼酸酯反应以形成式 IXb-R 或 IXb-S 的硼酸或硼酸酯的步骤:

[0161]



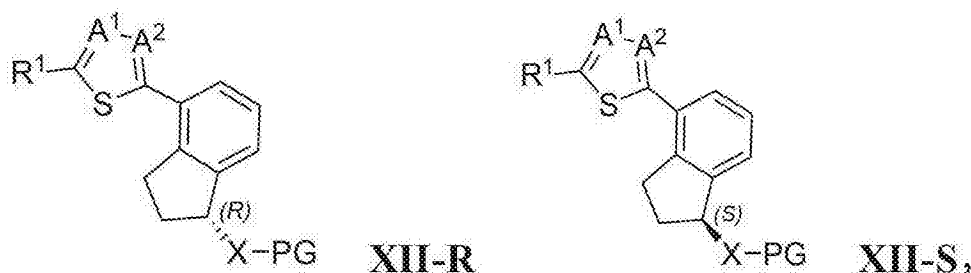
[0162] 77、根据项目 68 或 76 所述的方法,其中,该方法进一步包括使式 VIb-R、式 VIb-S、式 IXb-R 或式 IXb-S 与式 XI 反应,

[0163]



[0164] 以形成式 XII-R 或 XII-S 的步骤:

[0165]

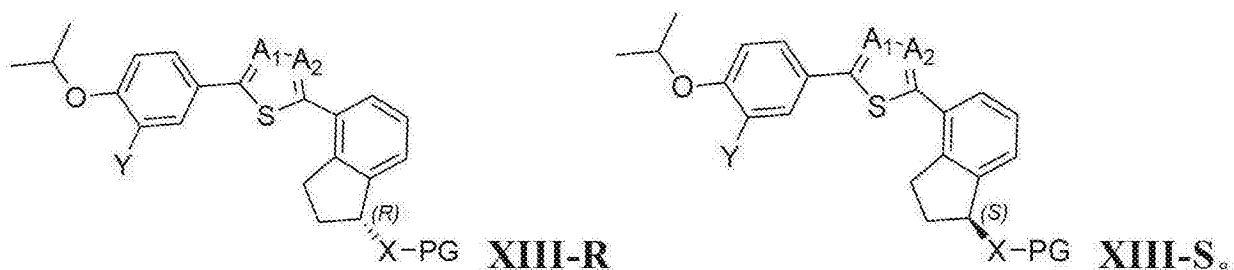


[0166] 其中各个 A^1 和各个 A^2 独立地为 N 或 CH; R^1 是二取代的苯基或二取代的吡啶基,其中苯基和吡啶基取代基各自独立地选自卤素、硝基、氰基、全氟代甲基、氟代甲基和 C_{1-4} -烷氧基;条件是,如果 R^1 为二取代的苯基,这样的苯基由 C_{1-4} -烷氧基对位取代;且 X 是 NH 或 O。

[0167] 78、根据项目 77 所述的方法,其中, R^1 是二取代的苯基,其中苯基取代基为 F 和 Y,其中 Y 为 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 I 、 $-O-R^3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^3$ 或 $-CF_3$ 。

[0168] 79、根据项目 78 所述的方法,其中,该方法还包括在 NaOiPr 的存在下,使式 XII-R 或 XII-S 与 iPrOH 反应以形成式 XIII-R 或 XIII-S 的步骤:

[0169]



[0170] 80、根据项目 79 所述的方法,其中,该方法还包括通过用脱保护剂处理式 XIII-R 或 XIII-S 使羟基脱保护的步骤,其中 X 是 O 或氨基,其中 X 是 NH。

[0171] 81、根据项目 80 所述的方法,其中,该方法还包括转化脱保护的氨基为仲胺的步骤。

[0172] 82、根据项目 78-81 所述的方法,其中,Y 是 CN。

[0173] 83、根据项目 77-82 所述的方法,其中,A¹是 N, A²是 N。

[0174] 84、根据项目 83 所述的方法,其中,按照包括以下步骤的方法制备式 XI :

[0175] a) 用磷酸二氢钾处理二取代的苯甲醛,以形成二取代的苯甲酸 ;

[0176] b) 使二取代的苯甲酸接触 H₂NNHCSNH₂,以形成具有在噻二唑部分上的二取代苯基的氨基 -1,3,4- 噻二唑 ;和

[0177] c) 用溴化铜和亚硝酸异戊酯的混合物处理步骤 b) 中的氨基 -1,3,4- 噻二唑。

[0178] 85、根据项目 77-82 所述的方法,其中,A¹是 N, A²是 CH。

[0179] 86、根据项目 85 所述的方法,其中,按照包括以下步骤的方法制备式 XI :

[0180] a) 使 2- 溴噻唑与 (二取代的苯基) 硼酸接触,以形成 2-(二取代苯基) 噻唑 ;和

[0181] b) 用 NBS 处理所述 2-(二取代苯基) 噻唑。

[0182] 87、根据项目 77-82 所述的方法,其中,A¹是 CH, A²是 N。

[0183] 88、根据项目 88 所述的方法,其中,按照包括以下步骤的方法制备式 XI :

[0184] a) 使 5-(三丁基锡) 噻唑与具有两个另外的取代基的碘苯接触,以形成 5-(二取代苯基) 噻唑 ;和

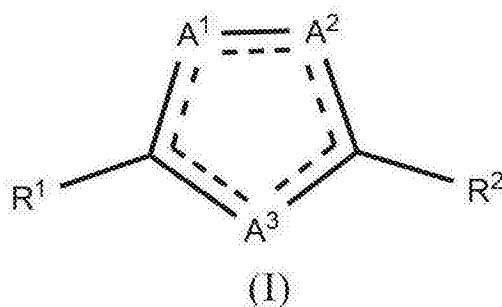
[0185] b) 用 NBS 处理 2-(二取代苯基) 噻唑。

[0186] 89、根据项目 67-88 所述的方法,其中,制备项目 1-51 所述的化合物。

[0187] 发明详述

[0188] 本发明的某些实施方式包括具有式 I 的结构化合物,或其药学上可接受的盐、酯、前药、同系物、互变异构体、立体异构体或水合物或溶剂合物 :

[0189]

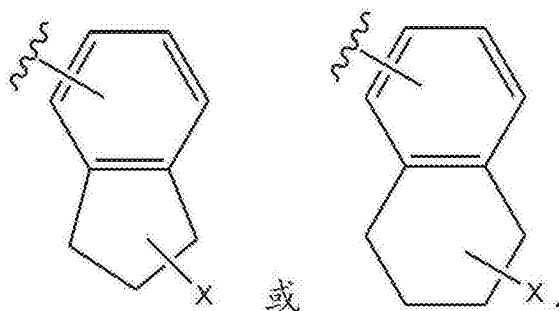


[0190] 虚线表示单键或双键可以存在,条件是在包含 A¹、A²和 A³的环中存在两个双键和三个单键。A¹、A²和 A³可以各自独立地为 C 或 S 或 N,条件是 A¹、A²和 A³中的一个为 S。

[0191] R¹可以是二取代的苯基或二取代的吡啶基,其中苯基和吡啶基取代基可以各自独立地为卤素、硝基、氰基、全氟代甲基、氟代甲基、-COOH、-COOR³和 C₁₋₄ 烷氧基中的任一个。当 R¹为二取代的苯基时,该苯基由 C₁₋₄ 烷氧基对位取代。

[0192] R²可以为

[0193]



[0194] 其中波浪线表示附接点。

[0195] X 可以是 $-\text{NR}'\text{R}''$ 或 $-\text{OR}'''$ 。

[0196] R' 可以为 H、 C_{1-4} 烷基、伯羟基 C_{1-4} 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 或 $-\text{CO}-\text{R}^3$ 。 R'' 可以为 H、 $-\text{SO}_2-\text{R}^5$ 、任选地被一个或多个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基或者任选地被 R^6 取代的环部分，其中这种环部分为哌啶基、环己基、吗啉基、噻唑基、吡唑基、吡咯烷基、咪唑基或苯基。 R''' 可以为 H、 C_{1-4} 烷基或 $-\text{CO}-\text{R}^3$ 。 R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起可以形成含有 0 或 1 个额外的杂原子的 4、5 或 6 元饱和杂环，其中这样的额外的杂原子为 O 或 N，其中这样的杂环任选地被独立地选自下面的取代基单取代或多取代： $-\text{OH}$ 、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、伯羟基 C_{1-4} 烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^3)$ 和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 。各个 R^3 可以独立地为 C_{1-4} 烷基或 H。各个 R^4 可以独立地为 H、卤素、OH、氧代、 $=\text{NH}$ 、 NH_2 、 $-\text{COOH}$ 、F、 $-\text{NHR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{SO}_2-\text{R}^3$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{OCO}-\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{COR}^3$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和任选地被 R^6 取代的环部分，其中这样的环部分为哌嗪基、哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、氮杂环丁烷基、cyclobutynyl 或苯基。各个 R^5 可以独立地为 R^4 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选地被 1 个或多个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基。各个 R^6 可以独立地为卤素、OH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^3)$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{NHCO}-\text{R}^3$ 。各个 R^7 可以独立地为 C_{1-4} 烷基或 H，或者两个 R^7 与它们连接的氮原子一起可以形成含有 0 或 1 个额外的杂原子的 4、5 或 6 元饱和杂环，其中这样的额外的杂原子为 O 或 N，其中这样的杂环可以任选地被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^3)$ 、伯羟基 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^3$ 取代。各个 m 独立地为 0、1、2 或 3。

[0197] 在某些实施方式中，本发明的化合物具有式 I 的特定结构，或其药学上可接受的盐、酯、前药、同系物、水合物或溶剂合物的结构。在某些实施方式中，本发明提供了基本为光学纯的化合物。在某些这样的实施方式中，这些化合物关于茚满基或四氢萘基部分上的手性碳为光学纯的。

[0198] 在某些实施方式中，本发明提供了化合物，该化合物作为野生型 S1P 受体亚型 1 的激动剂具有比这种化合物作为突变体 S1P 受体亚型 1（其相对于野生型受体 S1P 受体亚型 1 具有单一突变以使得第 101 个氨基酸残基由天冬酰胺变为丙氨酸）的激动剂的 EC_{50} 小至少十倍的 EC_{50} 。

[0199] 在某些实施方式中，本发明提供了化合物，该化合物作为野生型 S1P 受体亚型 1 的激动剂具有比这种化合物作为突变体 S1P 受体亚型 1（其相对于野生型受体 S1P 受体亚型 1 具有单一突变以使得第 101 个氨基酸残基由天冬酰胺变为丙氨酸）的激动剂的 EC_{50} 小至少二十倍的 EC_{50} 。

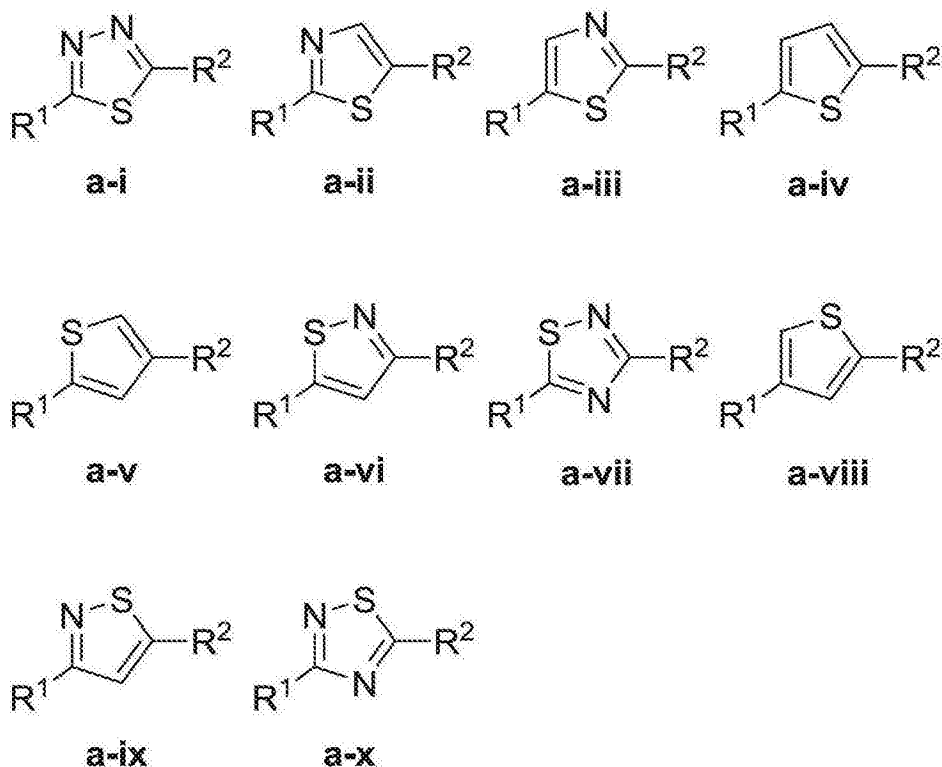
[0200] 在某些实施方式中，本发明提供了在用所述化合物 5 或 14 天的给药后测量的大鼠的治疗指数至少为 5 的化合物，其中，所述治疗指数计算为 (i) 在这种 5 或 14 天的给药结

束时实现肺与终末体重比增加小于或等于 10% 的这种化合物的最大剂量与 (ii) 在大鼠中实现 50% 的淋巴细胞减少的这种化合物的剂量的比率。在某些实施方式中, 这一治疗指数为至少 10, 以及在某些实施方式中, 所述治疗指数为至少 20。在某些实施方式中, 化合物的治疗指数比该化合物的对映体的治疗指数大至少 5 倍。

[0201] 在某些实施方式中, 本发明提供了在向大鼠用所述化合物 5 或 14 天的给药后测量的大鼠的治疗指数至少为 5 的化合物, 其中所述治疗指数计算 (i) 在这种 5 或 14 天的给药结束时实现肺与终末体重比增加小于或等于 10% 的这种化合物的最大剂量与 (ii) 在大鼠中实现 50% 的淋巴细胞减少的这种化合物的剂量的比率。在某些实施方式中, 这一治疗指数为至少 10, 以及在某些实施方式中, 所述治疗指数为至少 20。在某些实施方式中, 化合物的治疗指数大于这种化合物的对映体的治疗指数。在某些实施方式中, 化合物的治疗指数为这种化合物的对映体的治疗指数的至少 150%。

[0202] 在某些实施方式中, 本发明提供了其中式 I 的结构选自式 a-i 至 a-x 的化合物:

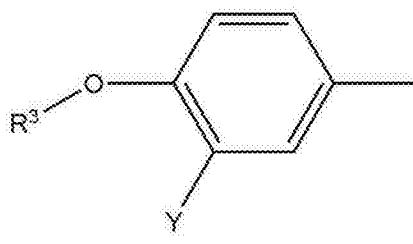
[0203]



[0204] 在某些实施方式中, 本发明提供了其中 A¹ 为 S 的化合物, 在其他实施方式中, 本发明提供了其中 A² 为 S 的化合物, 和在其他实施方式中, 本发明提供了其中 A³ 为 S 的化合物。在某些实施方式中, A¹ 是 N, A² 是 C 或 N; 在某些这样的实施方式中, A² 是 C, 和在其他实施方式中, A² 是 N。

[0205] 在某些实施方式中, 本发明提供了这样的化合物, 其中 R¹ 为

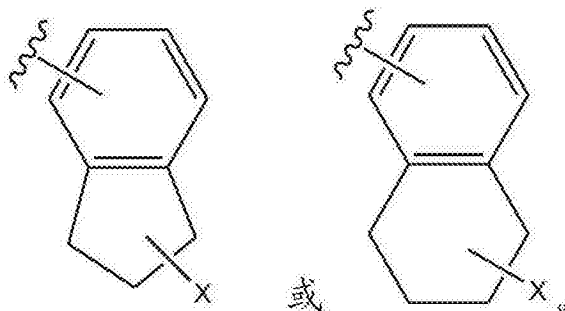
[0206]



[0207] 各个 R^3 独立地为 C_{1-4} 烷基；且 Y 为 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 I 、 $-OR^3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^3$ 或 $-CF_3$ 。在某些这样的实施方式中， R^3 是异丙基或乙基。在某些实施方式中，Y 是 $-CN$ 或 $-OC_2H_5$ 。在某些实施方式中，Y 是 $COOR^3$ 。

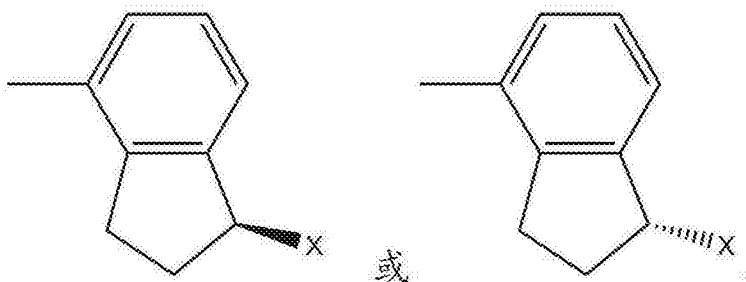
[0208] 在某些实施方式中，本发明提供了这样的化合物，其中 R^2 是

[0209]



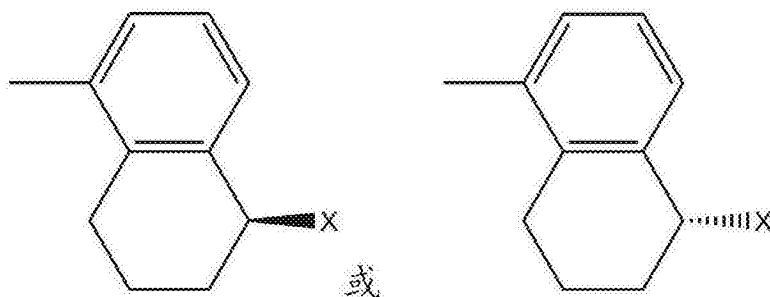
[0210] 在某些这样的实施方式中，本发明提供了这样的化合物，其中 R^2 是

[0211]



[0212] 在其他实施方式中，本发明提供了这样的化合物，其中 R^2 是

[0213]



[0214] 在某些这样的实施方式中，化合物为基本上光学纯的。

[0215] 在某些实施方式中，本发明提供其中 Y 为 Cl 的化合物，在其他实施方式中，本发明提供其中 Y 是 CF_3 的化合物，和在其他实施方式中，本发明提供其中 Y 是 CN 的化合物。在某些实施方式中，本发明提供其中 Y 是 I 的化合物。在某些实施方式中，本发明提供了其中 Y 是 $-COOH$ 的化合物。在某些实施方式中，本发明提供其中 Y 是 $-COOR^3$ 的化合物。

[0216] 在某些实施方式中,本发明提供了其中 X 为 $-\text{NR}'\text{R}''$ 的化合物,在其它实施方式中,本发明提供了其中 X 为 $-\text{OR}'''$ 的化合物。在某些实施方式中,本发明提供了 X 为 $-\text{OR}'''$ 的化合物。在某些实施方式中,本发明提供了其中 X 为 $-\text{OH}$ 的化合物,以及在其它实施方式中,本发明提供了其中 X 为 $-\text{OCO}-\text{R}^3$ 的化合物。

[0217] 在某些实施方式中,本发明提供了其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基的化合物;在其它实施方式中,本发明提供了其中 R' 为 H 的化合物。

[0218] 在某些实施方式中,本发明提供了其中 R' 为 $-\text{COR}^3$ 烷基的化合物;在其它实施方式中,本发明提供了其中 R' 为 SO_2-R^3 的化合物。在某些实施方式中,本发明提供了 R'' 为 H 的化合物。

[0219] 在某些实施方式中,本发明提供了其中 R'' 为 $-\text{SO}_2-\text{R}^5$ 的化合物;在其它实施方式中,本发明提供了其中 R'' 为 C_{1-4} 烷基的化合物,其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被 1 个或多个由 R^4 定义的取代基取代。在某些实施方式中,本发明提供了其中 R'' 为 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n-\text{R}^4$ 的化合物,且各个 R^a 和各个 R^b 可以独立地为 H、羟基和甲基中的任意一个,或者其中 R^a 和 R^b 连接到相同的碳原子上,它们可以一起形成氧代(即,与它们连接的碳原子形成羰基部分)。在某些这样的实施方式中, n 可以为 0、1、2 或 3,以及在某些实施方式中 n 为 2。在某些这样的实施方式中, R_2 可以为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 或 $-\text{COOH}$ 。

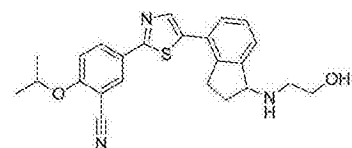
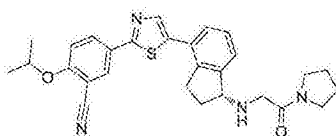
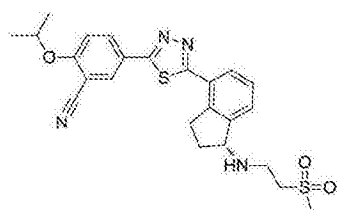
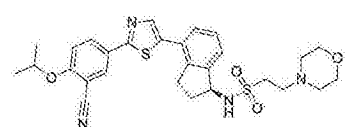
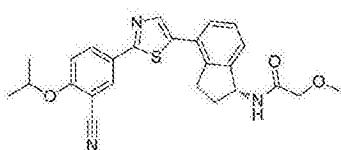
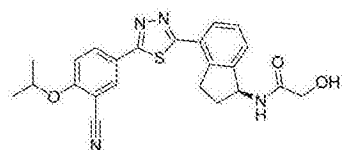
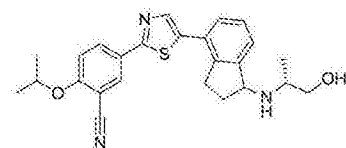
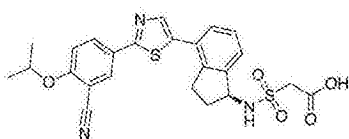
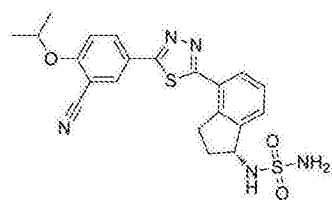
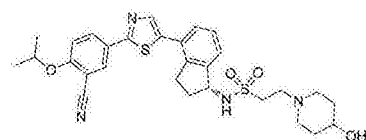
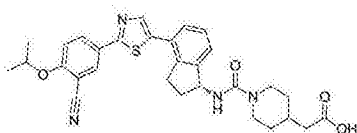
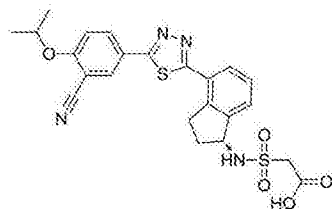
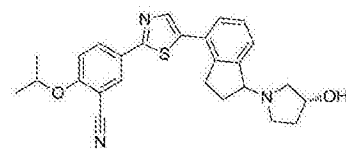
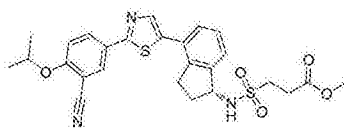
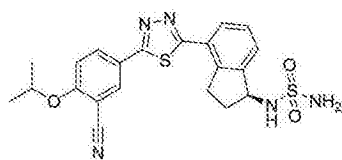
[0220] 在某些实施方式中,本发明提供了其中 R^5 为任选地被一个或多个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基的化合物。在某些实施方式中,本发明提供了其中 R^4 为 OH 的化合物;在其它实施方式中,本发明提供了其中 R^4 为 C_{1-3} 烷氧基的化合物。在某些实施方式中,本发明提供了其中 R^5 为 $(\text{CH}_2)_2-\text{OR}^3$ 的化合物。

[0221] 在某些实施方式中,本发明提供了其中 Y 为 CN, 以及 X 为 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^5$ 的化合物。在某些实施方式中,本发明提供了其中 R^5 为 $-\text{C}_2\text{H}_5-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 的化合物。在某些实施方式中,本发明提供了其中 Y 为 CN, 以及 X 为 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^7)$ 的化合物。

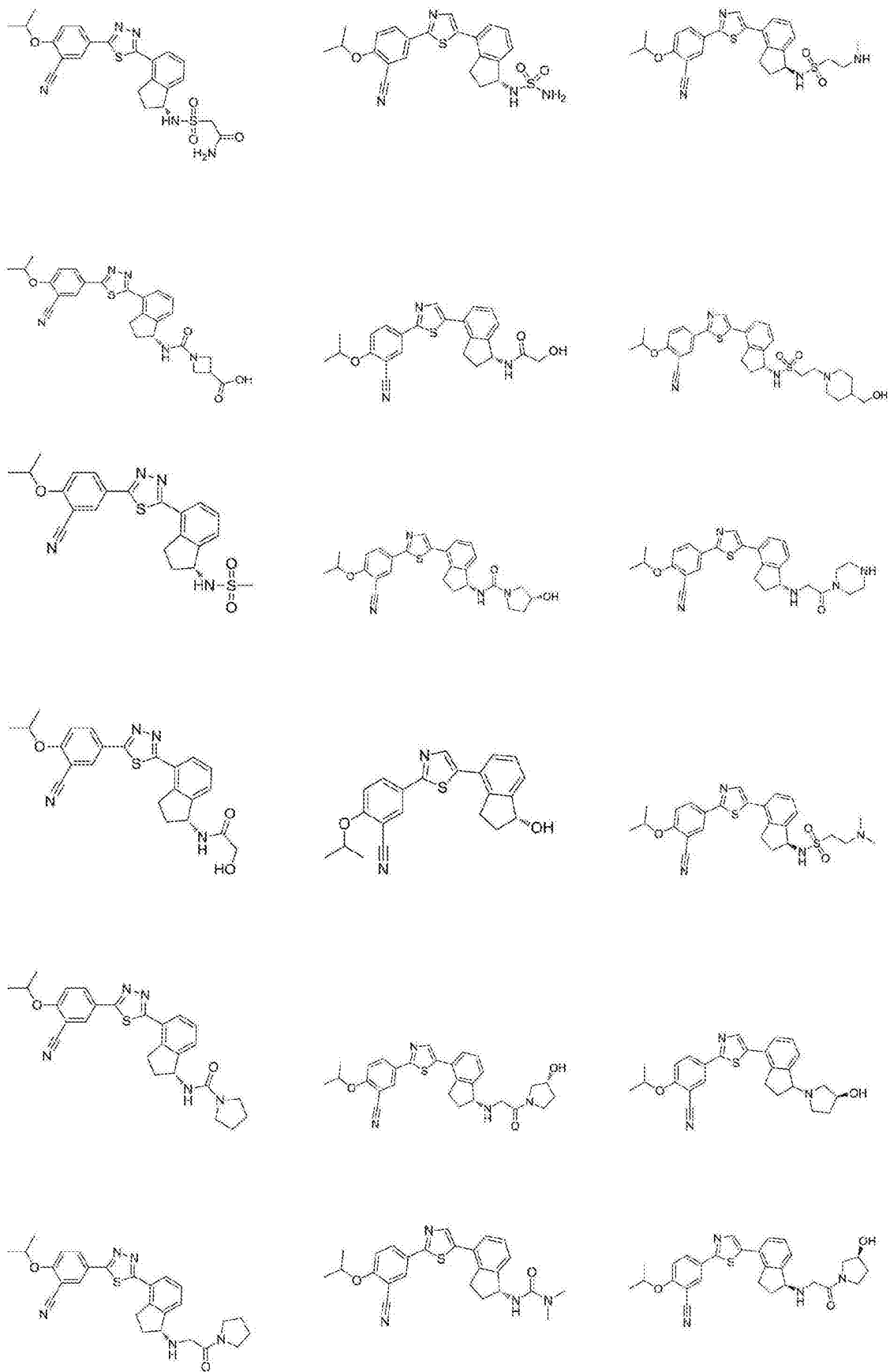
[0222] 在某些实施方式中, X 为 $-\text{NH}_2$, 以及在某些这样的实施方式中, Y 为 CN。

[0223] 在某些实施方式中,本发明提供了化合物 1-227 中的一种或多种:

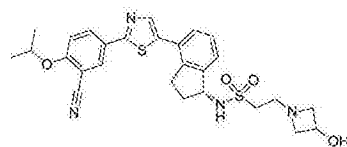
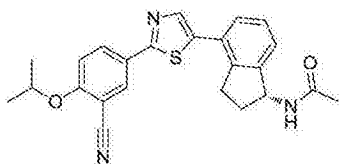
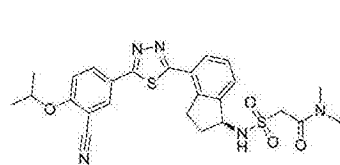
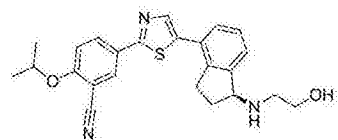
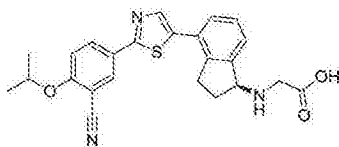
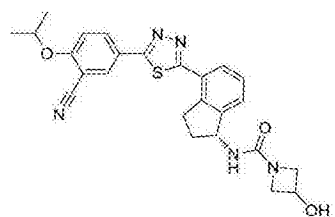
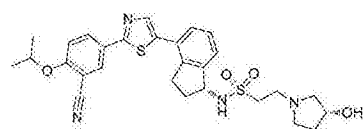
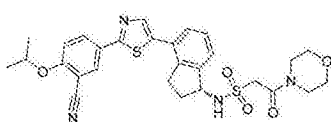
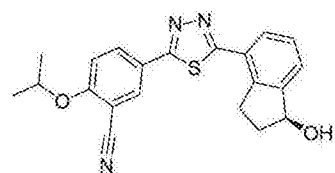
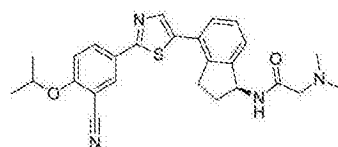
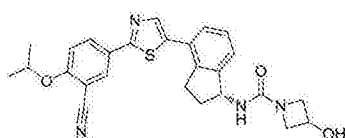
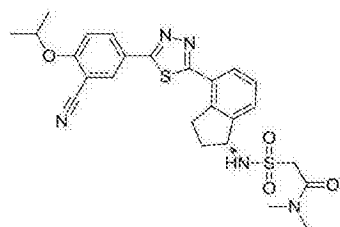
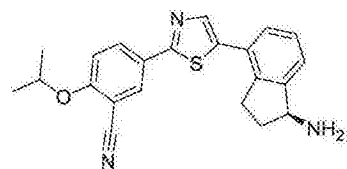
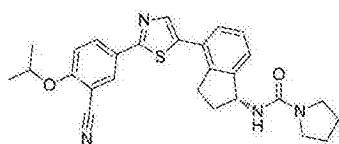
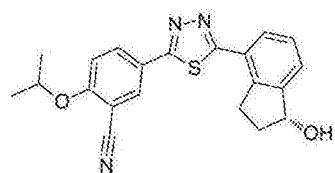
[0224]



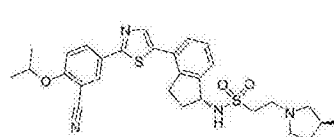
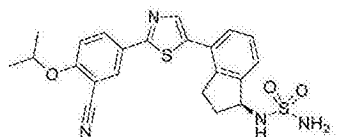
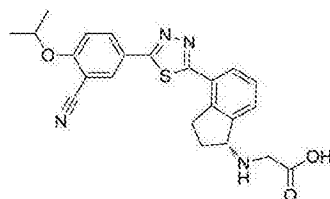
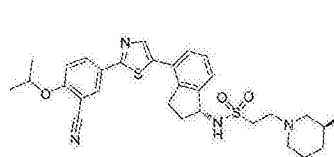
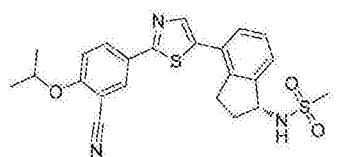
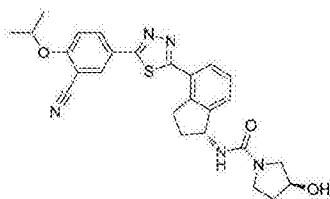
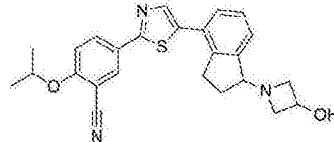
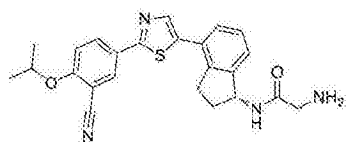
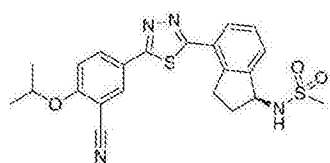
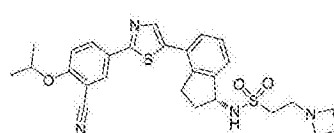
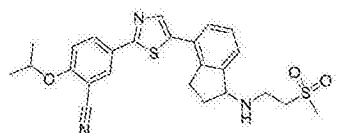
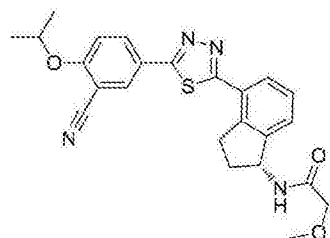
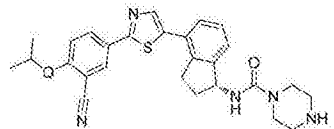
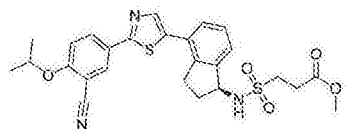
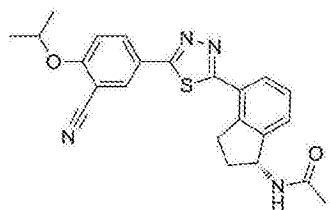
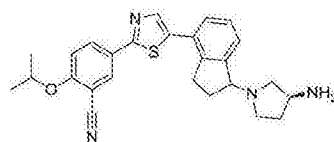
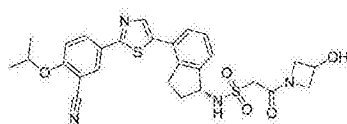
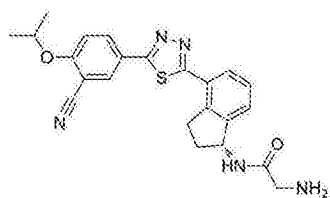
[0225]



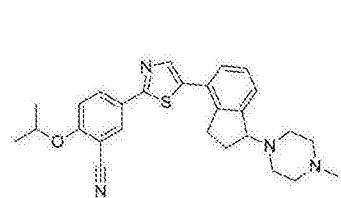
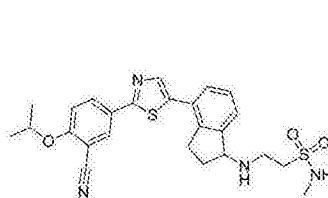
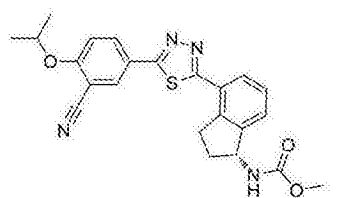
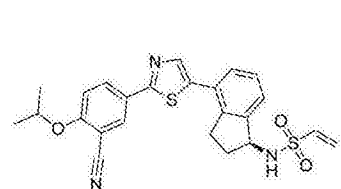
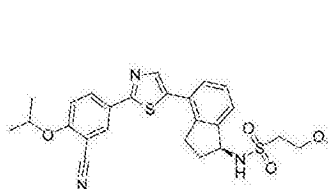
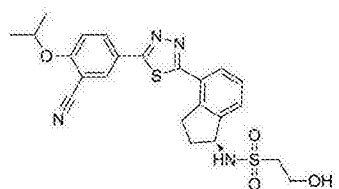
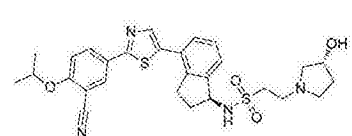
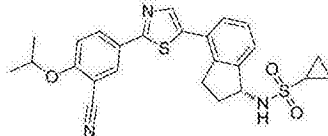
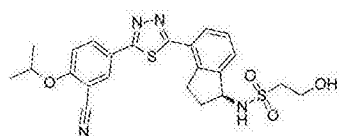
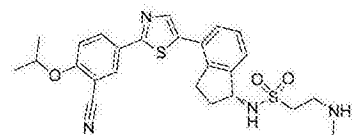
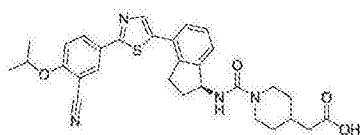
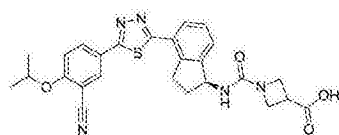
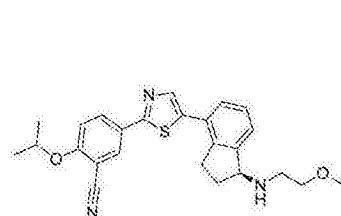
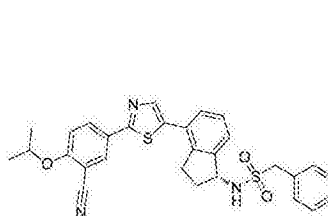
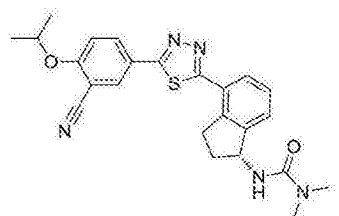
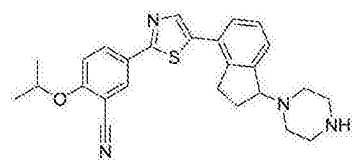
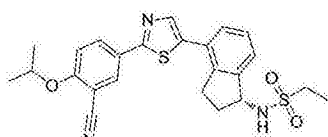
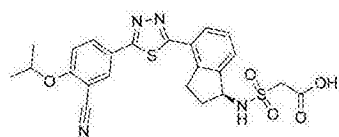
[0226]



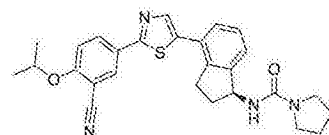
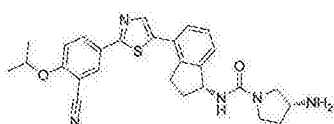
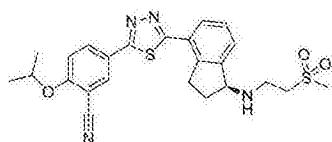
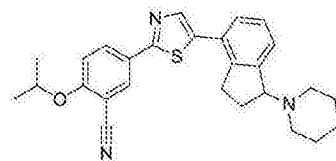
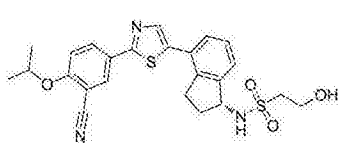
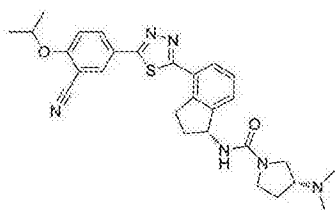
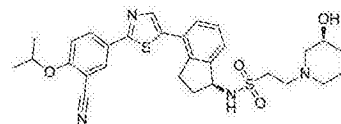
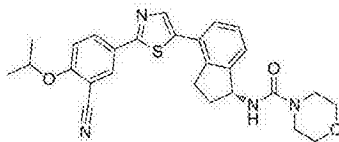
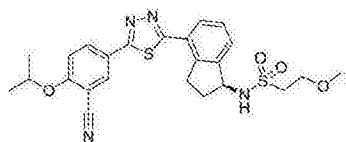
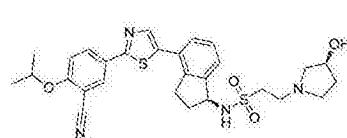
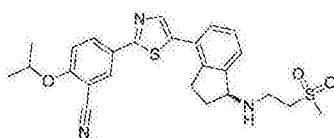
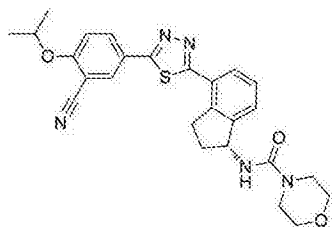
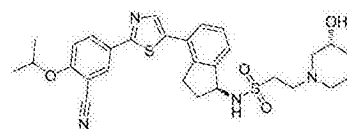
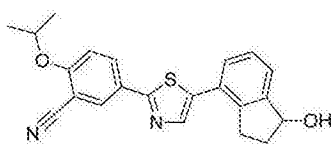
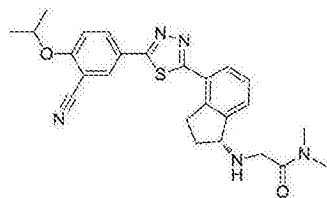
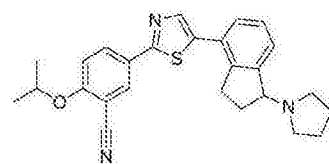
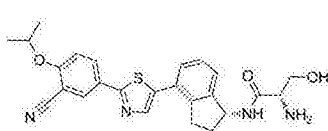
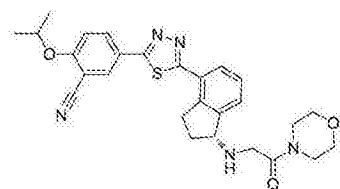
[0227]



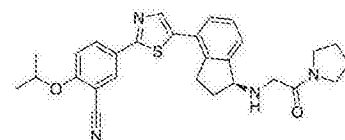
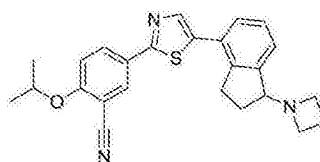
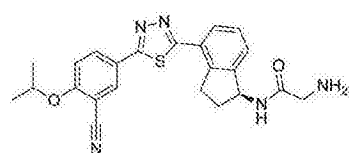
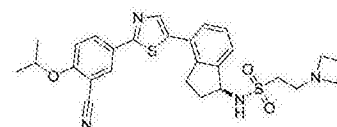
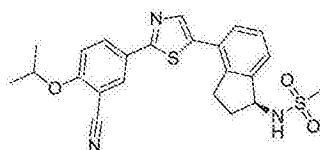
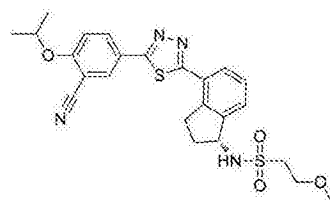
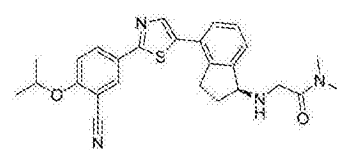
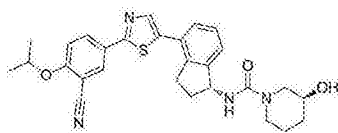
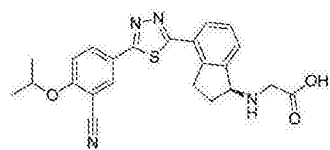
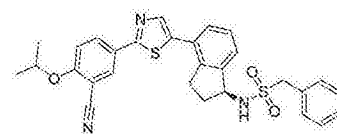
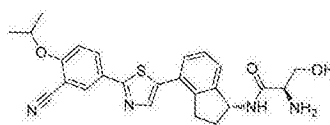
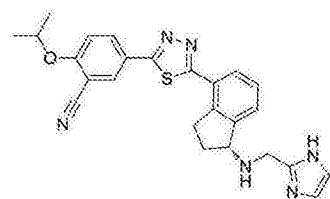
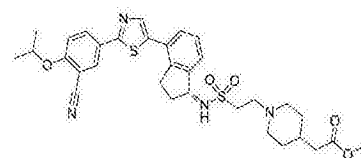
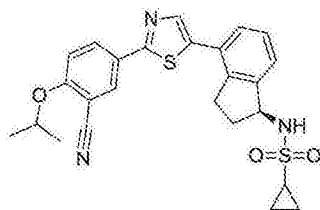
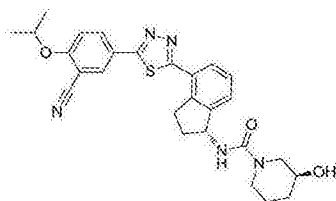
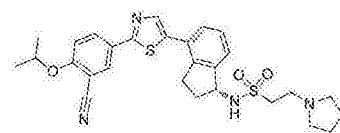
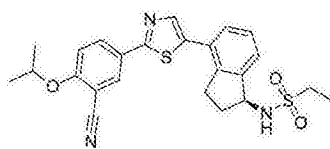
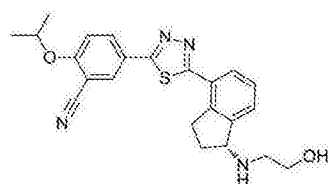
[0228]



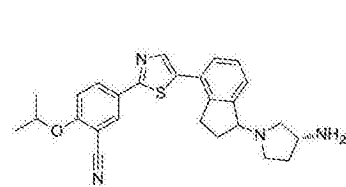
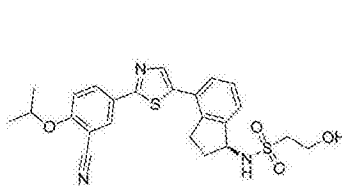
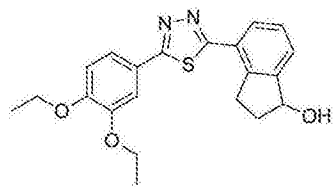
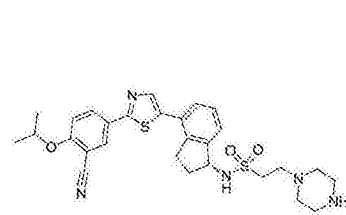
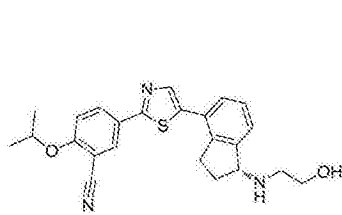
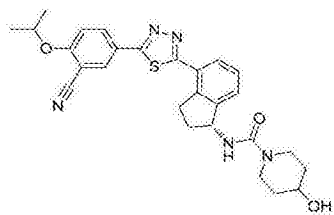
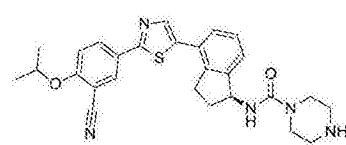
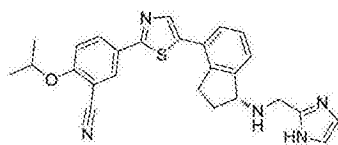
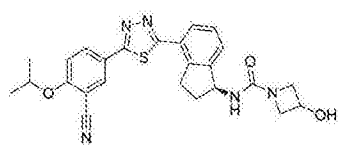
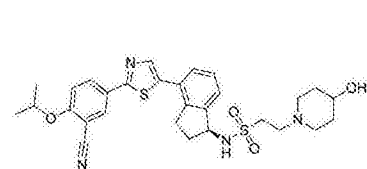
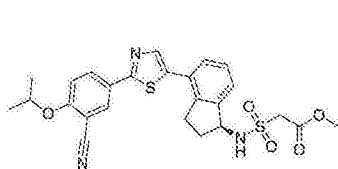
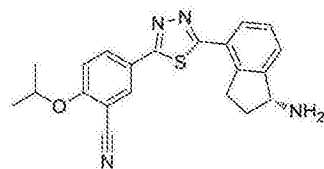
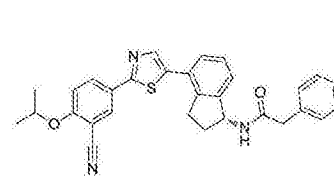
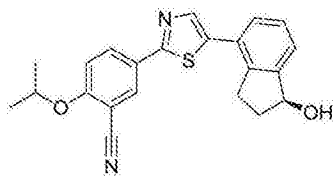
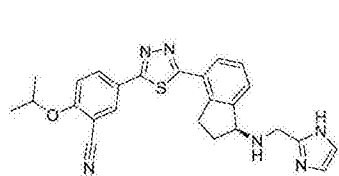
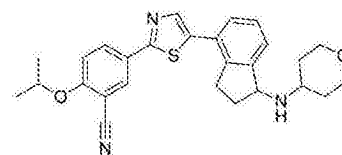
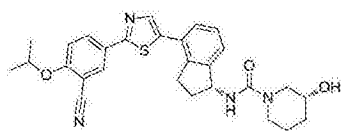
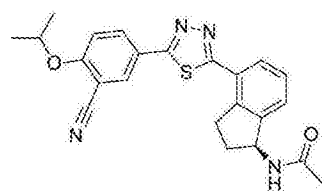
[0229]



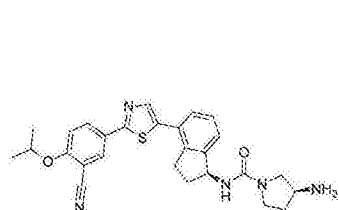
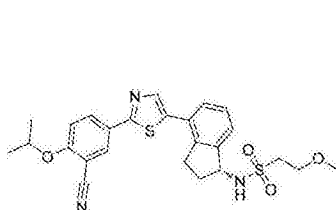
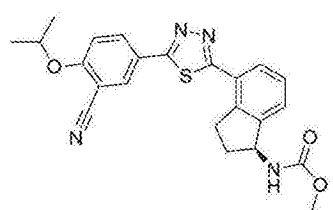
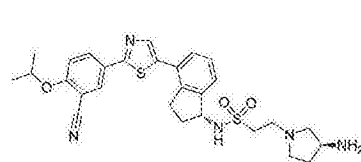
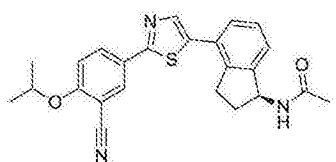
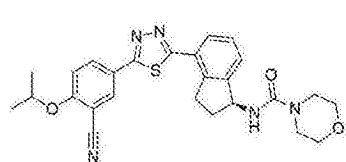
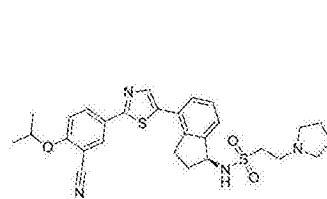
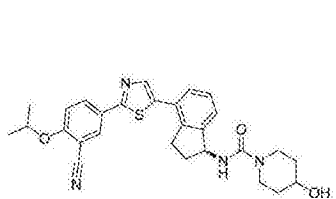
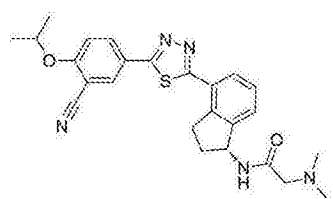
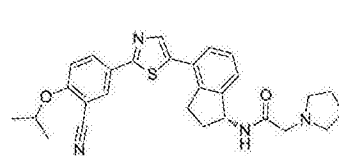
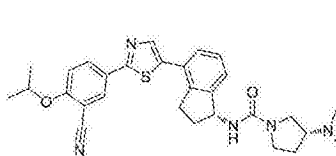
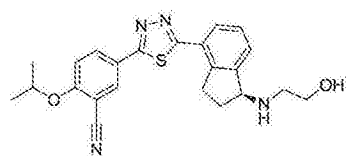
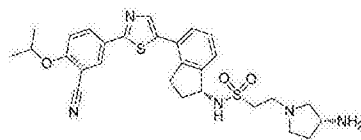
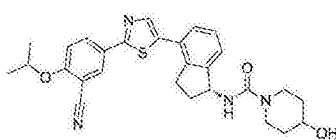
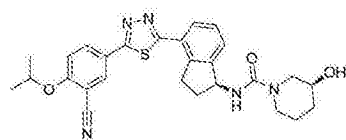
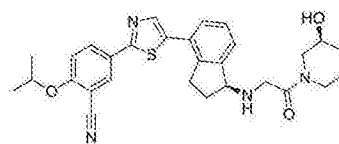
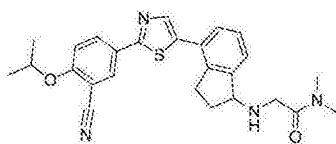
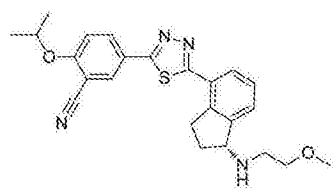
[0230]



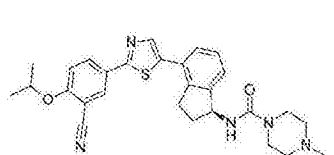
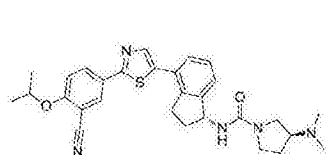
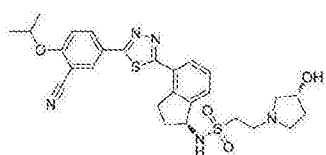
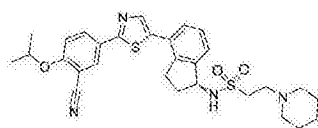
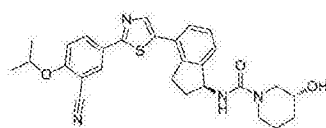
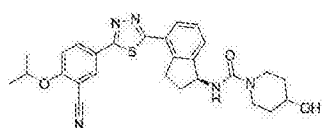
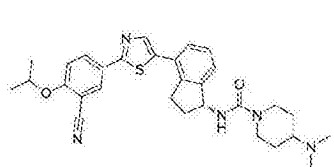
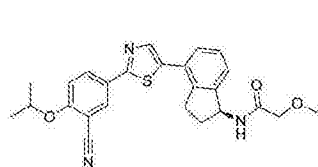
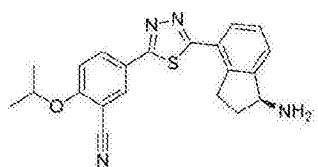
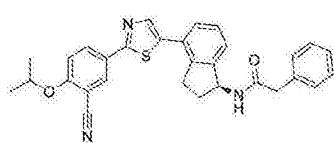
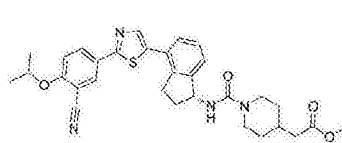
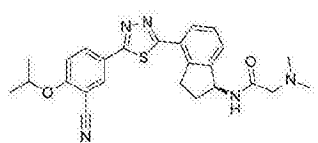
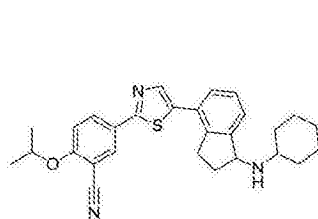
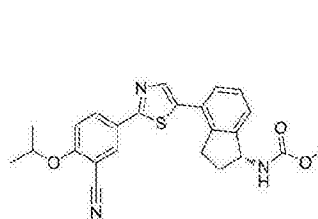
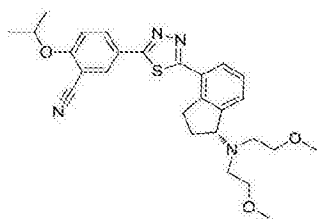
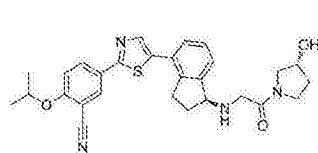
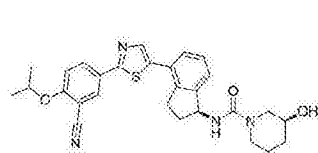
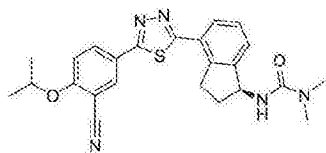
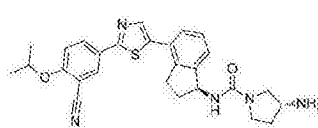
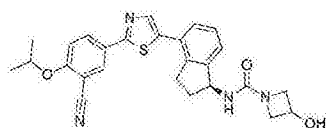
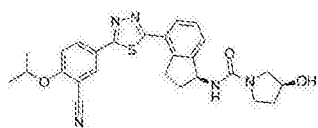
[0231]



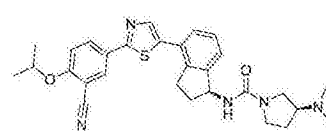
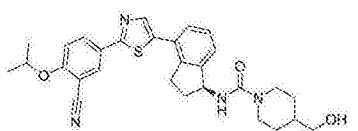
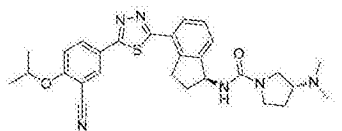
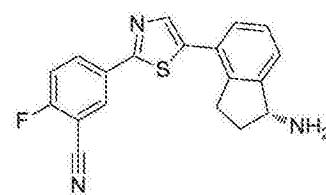
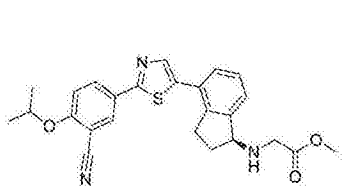
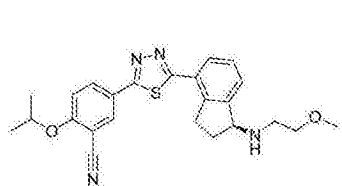
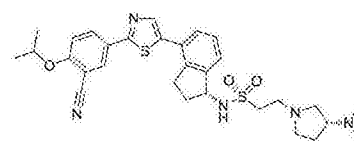
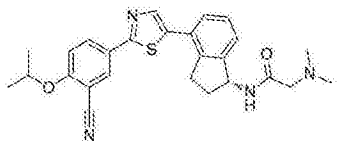
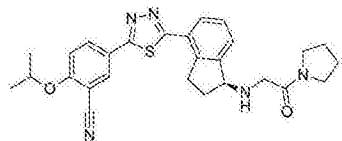
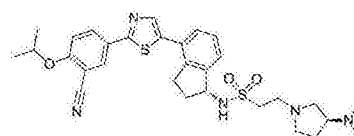
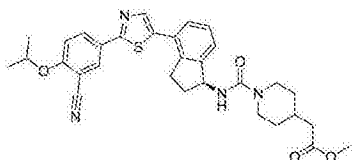
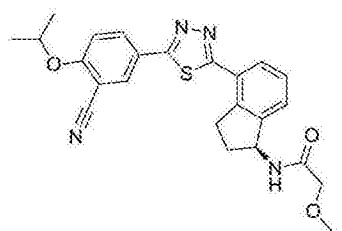
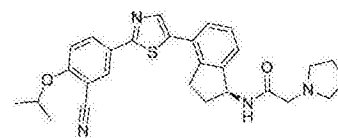
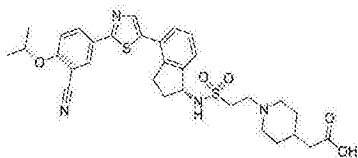
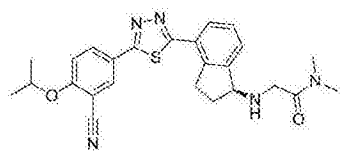
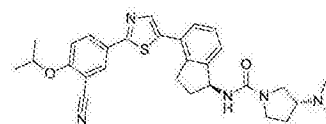
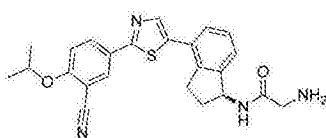
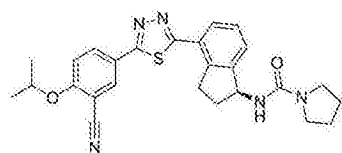
[0232]



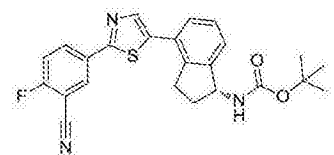
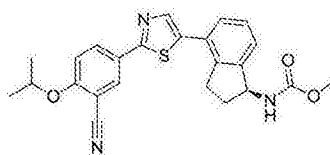
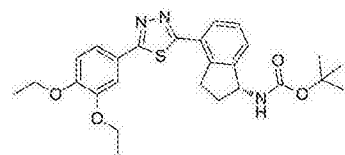
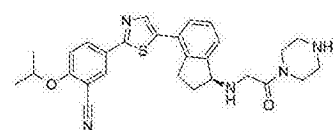
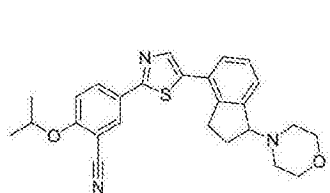
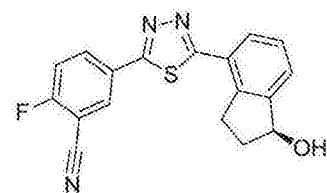
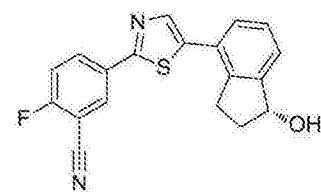
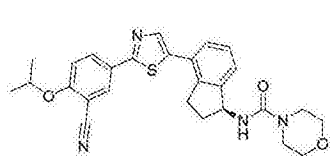
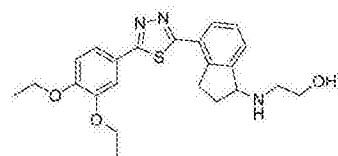
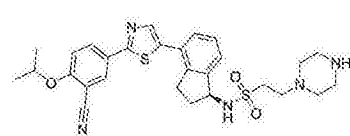
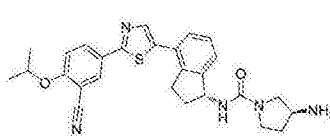
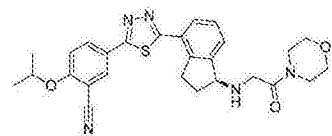
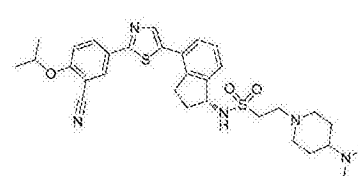
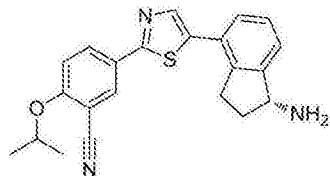
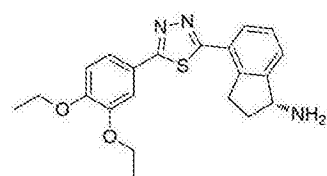
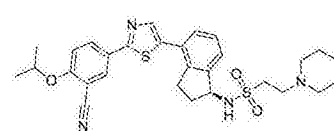
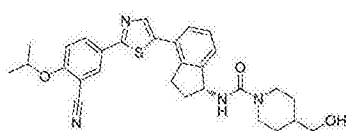
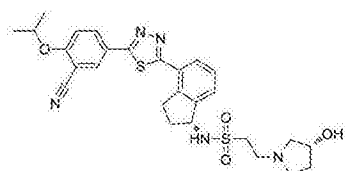
[0233]



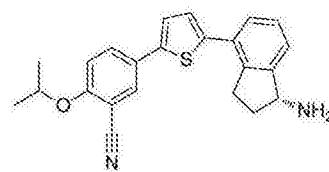
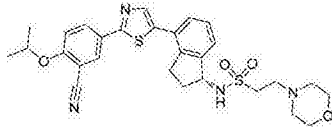
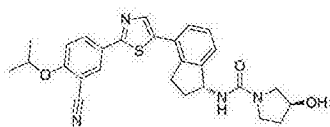
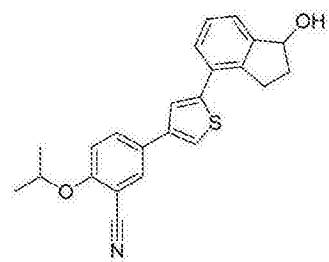
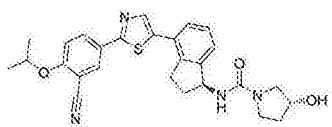
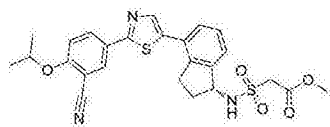
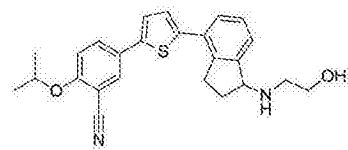
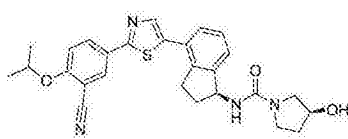
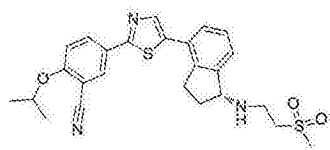
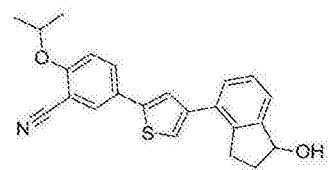
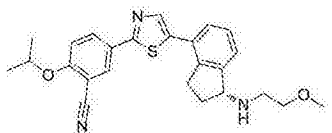
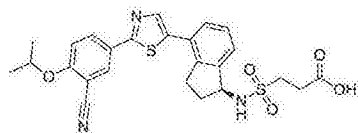
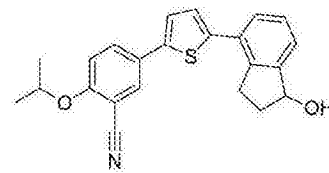
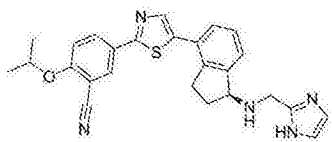
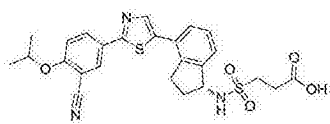
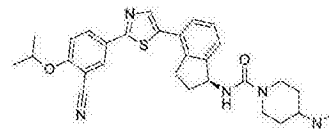
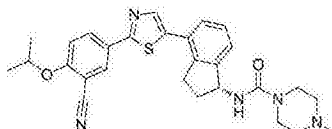
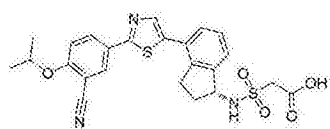
[0234]



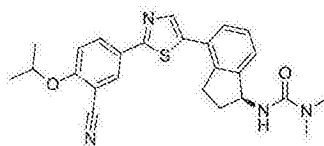
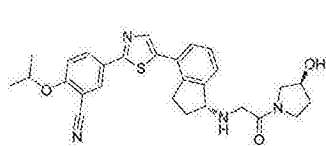
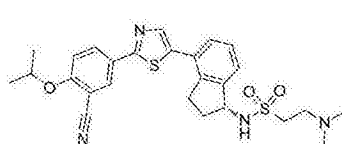
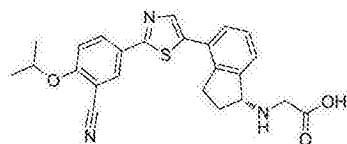
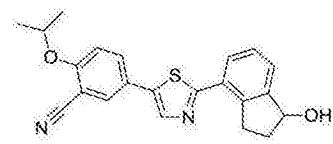
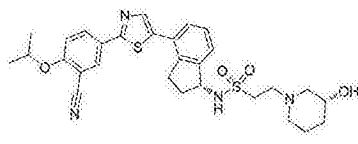
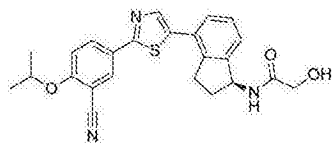
[0235]



[0236]



[0237]



[0238] 或其任何药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂合物、水合物或前药。在某些这样的实施方式中，本发明提供了选自化合物 43、46、47、56、58、166、172 和 186 的化合物或其任何药学上可接受的盐、酯、互变异构体、立体异构体、溶剂合物、水合物或前药。在某些这样的实施方式中，本发明提供了化合物 43、46 或 166 或其任何药学上可接受的盐、酯、互变异构体、溶剂化物、水合物、同系物或前药。

[0239] 在某些实施方式中，提供了本发明的式 I 的化合物，其中所述化合物具有至少一个手性中心且基本为光学纯的。

[0240] 在其它实施方式中，提供了包含本发明的式 I 的化合物和合适的赋形剂的药物组合物。

[0241] 在其它实施方式中，提供了包含本发明的化合物和第二药物的药物组合。在再其它的实施方式中，提供了包含本发明的化合物和第二药物的药物组合，其中，所述第二药物的医用适应症是治疗多发性硬化症、移植排斥或成人呼吸窘迫综合征。

[0242] 在某些实施方式中，提供了本发明的化合物用于制备药物的应用方法。

[0243] 在某些实施方式中，提供了通过使 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 与有效量的本发明的化合物接触而激活或者激动 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的方法。在进一步的实施方式中，提供了通过使 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 与有效量的本发明的化合物接触而激活或者激动 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的方法，其中，所述化合物激活或激动 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 达到高于所述化合物激活或激动 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 3 的程度。在进一步的实施方式中，提供了通过使 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 与有效量的本发明化合物接触而激活或者激动 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的方法，其中所述 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 是在活的哺乳动物体内处理 (dispose) 的。

[0244] 在某些实施方式中，提供了治疗患者的医疗上需要 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的激活或激动的病症的方法，其通过以足以为患者提供有益效果的频率和持续时间向患者施用有效量的本发明的化合物进行。在进一步的实施方式中，提供了治疗患者的医疗上需要 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的激活或激动的病症的方法，其通过以足以为患者提供有

益效果的频率和持续时间向患者施用有效量的本发明的化合物进行,其中相对于 S1P 受体其它亚型的 S1P 亚型 1 的选择性激活或激动是医疗上需要的。在再进一步的实施方式中,提供了治疗患者的医疗上需要 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的激活或激动的病症的方法,其通过以足以为患者提供有益效果的频率和持续时间向患者施用有效量的本发明的化合物,其中所述病症包括移植器官或组织的排斥;由移植引起的移植物抗宿主病;自身免疫综合征,包括类风湿性关节炎;急性呼吸窘迫综合征;成人呼吸窘迫综合征;流感;癌症;系统性红斑狼疮;桥本甲状腺炎;淋巴细胞性甲状腺炎;多发性硬化症;重症肌无力;I 型和 II 型糖尿病;葡萄膜炎;后葡萄膜炎;与白塞病相关的葡萄膜炎;眼色素膜脑膜炎;变态反应性脑脊髓炎;慢性移植物血管病 (chronic allograft vasculopathy);感染后自身免疫病 (post-infectious autoimmune disease),包括风湿热和感染后肾小球性肾炎;炎症性增生性皮肤病;免疫介导疾病的表皮表现 (cutaneous manifestations of immunologically-mediated disorders);牛皮癣;特应性皮炎;骨髓炎;接触性皮炎;湿疹性皮炎;脂溢性皮炎;扁平苔癣;天疱疮;大疱性类天疱疮;大疱性表皮松解症;荨麻疹;血管性水肿;脉管炎;红疹;表皮嗜酸粒细胞增多 (cutaneous eosinophilia);痤疮;斑秃;角膜结膜炎;春季结膜炎;角膜炎;疱疹性角膜炎;角膜上皮营养不良;角膜白斑;眼天疱疮;莫伦氏溃疡;溃疡性角膜炎;巩膜炎;格雷夫斯氏眼病;伏格特-小柳-原田三氏综合征;结节病;花粉过敏症;可逆阻塞性气道疾病;支气管哮喘;过敏性哮喘;内源性哮喘;外源性哮喘;尘埃性哮喘;慢性或长期哮喘 (inveterate asthma);迟发型哮喘和气道高压反应;支气管炎;胃溃疡;缺血性肠病;性肠疾病;坏死性小肠结肠炎;热灼伤相关的肠道损伤;脂泻病;直肠炎;嗜酸细胞性胃肠炎;肥大细胞增多症;克罗恩氏病;溃疡性结肠炎;由局部缺血症和血栓症引起的血管损伤;动脉粥样硬化;脂肪心;心肌炎;心肌梗塞;动脉硬化;主动脉炎综合征;由病毒病引起的恶病质;血管血栓症;偏头痛;鼻炎;湿疹;间质性肾炎;IgA-诱导的肾病;古德帕斯彻氏综合征;溶血尿毒症综合征;糖尿病性肾病;肾小球硬化症;肾小球肾炎;多发性肌炎;传染性神经元炎;梅尼尔氏病;多发性神经炎;多神经炎;单神经炎;神经根病;甲状腺机能亢进;巴塞多氏病;甲状腺毒症;纯红细胞再生障碍;再生障碍性贫血;再生不良性贫血;特发性血小板减少性紫癜;自身免疫性溶血性贫血;粒细胞缺乏;恶性贫血;巨幼细胞贫血;红细胞发生不能;骨质疏松;肉状瘤病;纤维化肺;特发性间质性肺炎;皮炎;寻常性白斑病;寻常性鱼鳞病;光变应性敏感 (photoallergic sensitivity);皮肤 T 细胞淋巴瘤;结节性多动脉炎;亨廷顿氏舞蹈病;西登哈姆氏舞蹈病;非炎性心肌病;硬皮病;坏死性肉芽肿;舍格伦综合征;肥胖病;嗜酸性细胞性筋膜炎;齿龈、牙周组织、牙槽骨、牙骨质的损伤;男性型脱发或老年脱发;肌肉萎缩症;脓皮病;塞泽里综合征;慢性肾上腺功能不全;阿狄森氏病;保持时发生的器官缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury of organs which occurs upon preservation);内毒素休克;假膜性结肠炎;由药物或辐射引起的结肠炎;缺血性急性肾功能不全;慢性肾功能不全;肺癌;淋巴源的恶性肿瘤 (malignancy of lymphoid origin);急性或慢性淋巴细胞性白血病 (acute or chronic lymphocytic leukemias);淋巴瘤;银屑病;炎性肺损伤;肺气肿;白内障;肺铁末沉着病;视网膜色素变性;老年性黄斑变性;玻璃体瘢痕 (vitreal scarring);炎性眼病;角膜碱烧伤;皮炎红斑 (dermatitis erythema);大疱性皮肤病 (bullous dermatitis);水泥皮炎;牙龈炎;牙周炎;败血症;胰腺炎;癌病变;癌转移;低

气压病；自身免疫性肝炎；原发性胆汁性肝硬化；硬化性胆管炎；肝部分切除；急性肝坏死；肝硬化；酒精性肝硬化；肝衰竭；暴发性肝功能衰竭；迟发性肝衰竭；慢加急性肝衰竭。在再进一步的实施方式中，所述病症为如下疾病中的一种或多种：移植器官或组织的排斥；由移植引起的移植物抗宿主病；自身免疫综合征，包括类风湿性关节炎、多发性硬化症、重症肌无力；花粉过敏症；I 型糖尿病；牛皮癣的预防；克罗恩氏病；溃疡性结肠炎；急性呼吸窘迫综合征；成人呼吸窘迫综合征；流感；感染后自身免疫病，包括风湿热和感染后肾小球性肾炎；和癌转移。在再进一步的实施方式中，所述病症为如下疾病中的一种：流感、溃疡性结肠炎、多发性硬化症、移植排斥、急性呼吸窘迫综合征或成人呼吸窘迫综合征。

[0245] 在某些实施方式中，提供了本发明的化合物用于制备适合于治疗其中医疗上需要 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 的激活或抑制的疾病或病症的药物的应用方法。

[0246] 在某些实施方式中，本发明提供了用于手性合成包括具有位于茚满部分的五元环中的手性碳的茚满部分的化合物的方法，其中，所述化合物是关于所述手性碳对映体富集的。在这样的实施方式中，本发明的方法提供了以下步骤：

[0247] (i) 提供包括茚满部分的化合物，其中，其中需要手性取代的所述茚满部分的五元环的环碳在该碳上被氧代取代，且其中苯环上的碳为卤素取代的；

[0248] (ii) 使这样的化合物与选自科里-巴克什-柴田-氧杂氮杂硼杂环戊烷 (Corey-Ba-kshita-Shibata-oxazaborolidine) 和式 RS(=O)NH₂ (其中，R 选自叔丁基、支链 C₂₋₆ 烷基和 C₃₋₈ 环烷基) 的手性亚磺酰胺的手性试剂反应；和

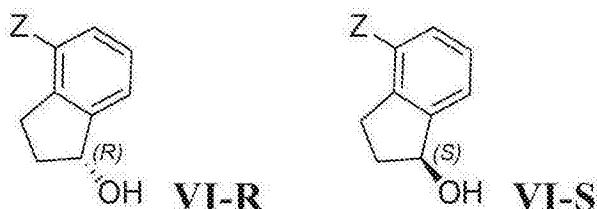
[0249] (iii) 通过使这样的化合物与合适的还原剂以及步骤 (ii) 中的手性试剂反应或使这样的化合物的反应产物与合适的还原剂反应而在之前连接氧代基团的茚满部分的碳处形成手性中心。

[0250] 在某些实施方式中，R 是叔丁基、仲丁基、异丙基、环丙基、金刚烷基、C₃₋₆ 支链烷基或任选桥连的 C₃₋₈ 环烷基。在某些这样的实施方式中，手性试剂是科里-巴克什-柴田-氧杂氮杂硼杂环戊烷，且包含茚满部分的化合物关于茚满部分的五元环的环碳上的碳氧键是对映体富集的。在某些这样的实施方式中，合适的还原剂包括硼氢化物，如 BH₃-DMS 或 NaBH₄。

[0251] 在进一步的实施方式中，手性试剂是 (R)-(-)-(2)-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷或 (S)-(-)-(2)-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷。

[0252] 在某些这样的实施方式中，步骤 (i) 提供的包含茚满部分的化合物与手性试剂接触以在步骤 (ii) 中形成式 VI-R 或 VI-S 的化合物：

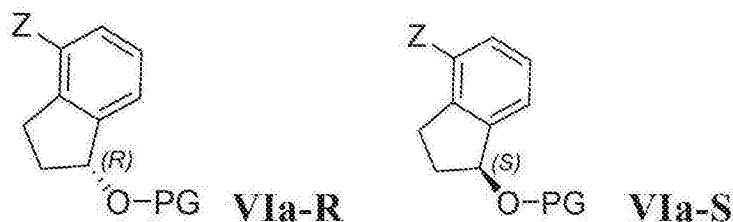
[0253]



[0254] 其中 Z 是 Cl、Br 或 I。

[0255] 在某些实施方式中，该方法还包括通过用保护剂处理式 VI-R 或 VI-S 而保护式 VI-R 或 VI-S 的羟基以形成式 VIa-R 或 VIa-S 的步骤：

[0256]

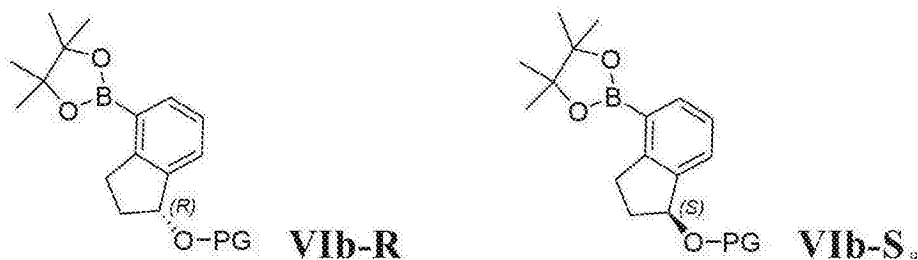


[0257] 其中 PG 是保护基团。

[0258] 保护基团可以使得化学官能团对于特定的反应条件惰性,并且可以附接到分子中的这种官能团上和从该官能团移除而基本不破坏所述分子的其余部分。本领域的从业者对于用于本发明的合成方法中的合适的保护基十分熟悉。参见,例如 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基团), 2nd ed., John Wiley&Sons, New York, 1991。在某些实施方式中,这样的保护剂为氯化叔丁基二甲基甲硅烷 (TBSCl)。

[0259] 在某些实施方式中,该方法还包括使式 VIa-R 或 VIa-S 的化合物与硼酸或双联频哪醇硼酸酯 (bis(pinacolato)diboron) 反应以形成式 VIb-R 或 VIb-S 的硼酸或硼酸酯的步骤:

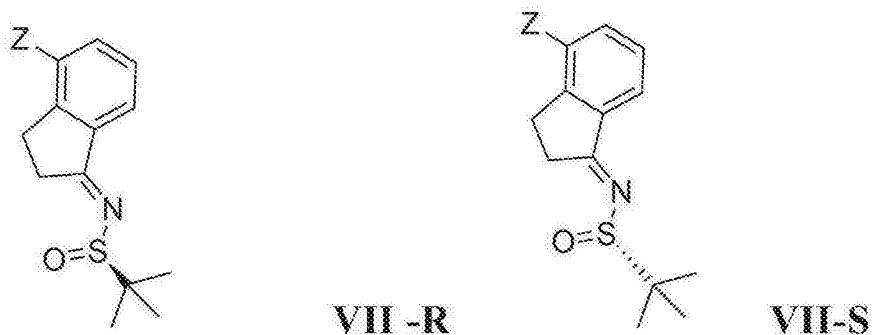
[0260]



[0261] 在某些实施方式中,手性试剂是 $RS(=O)NH_2$,且包含茚满部分的化合物关于茚满部分的五元环的环碳上的碳-氮键对映体富集。在进一步的实施方式中,手性试剂是 $t-Bu-S(=O)NH_2$ 。

[0262] 在某些实施方式中,步骤 (i) 中提供的包含茚满部分的化合物与手性试剂接触,以在步骤 (ii) 中形成式 VII-R 或 VII-S:

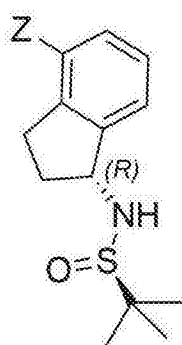
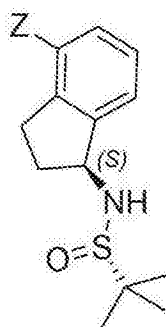
[0263]



[0264] 其中 Z 是 Cl、Br 或 I。

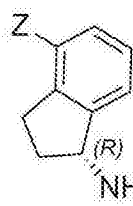
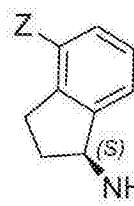
[0265] 在某些实施方式中,在步骤 (iii) 中形成式 VIII-R 或 VIII-S 的化合物:

[0266]

**VIII-R****VIII-S**

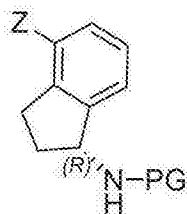
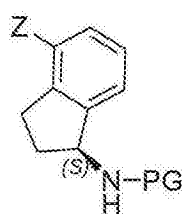
[0267] 在某些实施方式中,该方法还包括在酸的存在下使式 VIII-R 或 VIII-S 与 1,4-二噁烷接触,以形成式 VIb-R 或 VIb-S 或者式 IX-R 或 IX-S 的步骤:

[0268]

**IX-R****IX-S**

[0269] 在某些实施方式中,该方法还包括通过用保护剂处理式 IX-R 或 IX-S 而保护氨基以形成式 IXa-R 或 IXa-S 的步骤:

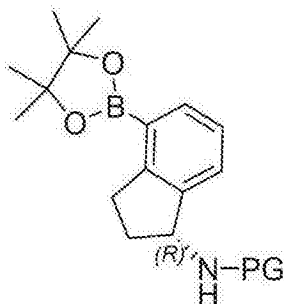
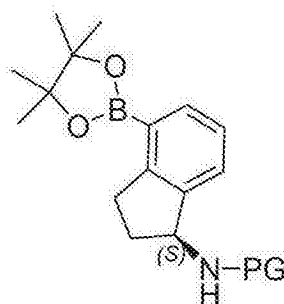
[0270]

**IXa-R****IXa-S**

[0271] 在某些这样的实施方式中,保护剂是二碳酸二叔丁酯。

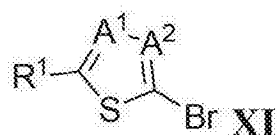
[0272] 在某些实施方式中,该方法进一步包括使式 IXa-R 或 IXa-S 的化合物与硼酸或双联频哪醇硼酸酯反应以形成式 IXb-R 或 IXb-S 的硼酸或硼酸酯的步骤:

[0273]

**IXb-R****IXb-S**

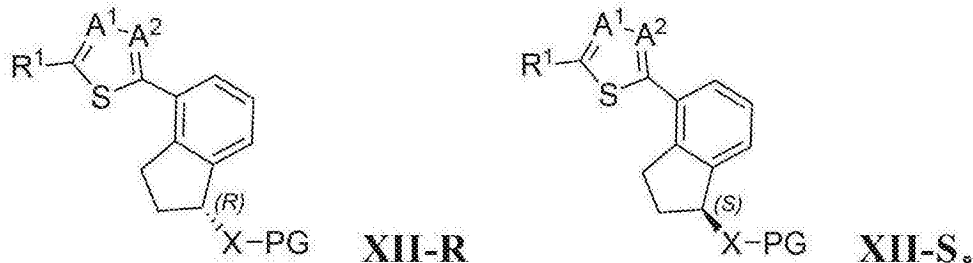
[0274] 在某些实施方式中,该方法还包括使式 VIb-R、式 VIb-S、式 IXb-R 或式 IXb-S 与式 XI 反应,

[0275]



[0276] 以形成式 XII-R 或 XII-S 的步骤：

[0277]

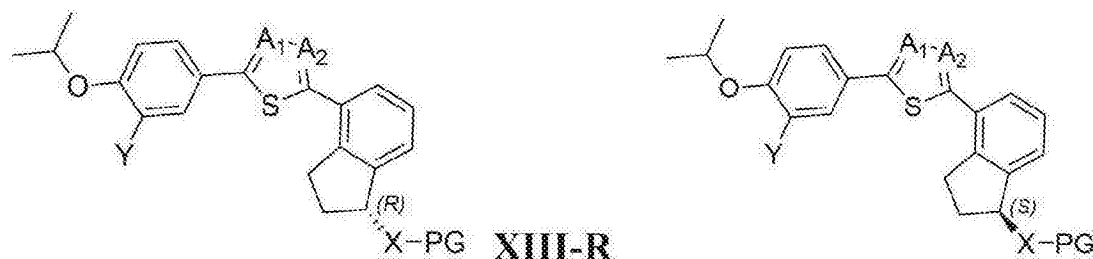


[0278] 其中各个 A^1 和各个 A^2 独立地为 N 或 CH； R^1 是二取代的苯基或二取代的吡啶基，其中苯基和吡啶基取代基各自独立地选自卤素、硝基、氰基、全氟代甲基、氟代甲基和 C_{1-4} -烷氧基；条件是，如果 R^1 为二取代的苯基，则这样的苯基由 C_{1-4} -烷氧基对位取代；且 X 是 NH 或 O。

[0279] 在进一步的实施方式中， R^1 是二取代的苯基，其中苯基取代基为 F 和 Y，其中 Y 为 -CN、-Cl 或 -CF₃。在再进一步的实施方式中，Y 为 -CN。

[0280] 在某些实施方式中，该方法还包括在 NaOiPr 的存在下使式 XII-R 或 XII-S 与 iPrOH 反应以形成式 XIII-R 或 XIII-S 的步骤：

[0281]



XIII-S.

[0282] 在某些实施方式中，该方法还包括通过用脱保护剂处理式 XIII-R 或 XIII-S 使羟基脱保护的步骤，其中 X 是 O 或氨基，其中 X 是 NH。在进一步的实施方式中，该方法还包括转化脱保护的氨基为仲胺的步骤。

[0283] 在某些实施方式中， A^1 是 N，和 A^2 是 N。在某些这样的实施方式中，按照包括以下步骤的方法制备式 XI：

[0284] a) 用磷酸二氢钾处理二取代的苯甲醛，以形成二取代的苯甲酸；

[0285] b) 使二取代的苯甲酸接触 $H_2NNHCSNH_2$ ，以形成具有在噻二唑部分上取代的二取代苯基的氨基-1,3-4-噻二唑；和

[0286] c) 用溴化铜和亚硝酸异戊酯的混合物处理步骤 b) 中的氨基-1,3-4-噻二唑。

[0287] 在某些实施方式中， A^1 是 N，和 A^2 是 CH。在某些这样实施方式中，按照包括以下步骤的方法制备式 XI：

[0288] a) 使 2-溴噻唑接触（二取代苯基）硼酸，以形成 2-（二取代苯基）噻唑；和

[0289] b) 用 NBS 处理 2-(二取代苯基)噻唑。

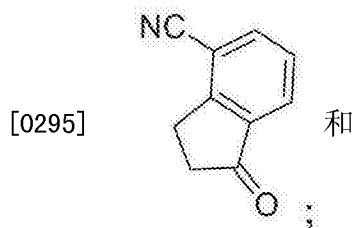
[0290] 在某些实施方式中, A^1 是 CH, 和 A^2 是 N。在某些这样的实施方式中, 按照包括以下步骤的方法制备式 XI:

[0291] a) 使 5-(三丁基锡)噻唑接触具有两个另外的取代基的碘苯, 以形成 5-(二取代苯基)噻唑; 和

[0292] b) 用 NBS 处理 2-(二取代苯基)噻唑。

[0293] 在某些实施方式中, 本发明的方法提供以下步骤:

[0294] (i) 提供化合物



[0296] (ii) 使这一化合物与选自科里-巴克什-柴田-氧杂氮杂硼杂环戊烷和 $RS(=O)NH_2$ (其中, R 为大基团 [例如, 叔丁基、支链烷基或环烷基]) 形式的手性亚磺酰胺的手性试剂反应; 和

[0297] (iii) 通过使这一化合物与合适的还原剂连同在步骤 (ii) 中的手性试剂反应, 或使这一化合物的反应产物与合适的还原剂反应, 在之前连接氧代基团的茚满部分的碳处形成手性中心。

[0298] 在某些这样的实施方式中, 手性试剂是科里-巴克什-柴田-氧杂氮杂硼杂环戊烷, 且 X 是 $-OR'''$ 。在进一步的实施方式中, 手性试剂为 (R)-(-)-(2)-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷或 (S)-(-)-(2)-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷。

[0299] 在某些这样的实施方式中, 手性试剂是 $RS(=O)NH_2$, 其中, R 为支链烷基或环烷基, 且 X 是 $-NR'R''$ 。在这样的进一步实施方式中, 手性试剂是 $t-Bu-S(=O)NH_2$ 。

[0300] 在某些这样的实施方式中, 合适的还原剂包括硼氢化物如 BH_3-DMS 或 $NaBH_4$ 。

[0301] 本文中公开的合成方法可以采用用于制备这样的化合物的额外的步骤, 包括重结晶和用于纯化的其它方法。

[0302] 在某些这样的实施方式中, 本发明提供了通过以下步骤合成本发明的手性化合物的方法: (i) 提供包含茚满部分的化合物, 其中需要手性取代的所述茚满部分的五元环的环碳在该碳上被氧代取代; (ii) 使这样的化合物与选自科里-巴克什-柴田-氧杂氮杂硼杂环戊烷和式 $RS(=O)NH_2$ (其中, R 是大基团 [例如叔丁基或其他支链烷基或环烷基]) 的手性亚磺酰胺的手性试剂反应; 和 (iii) 通过使这样的化合物与合适的还原剂以及步骤 (ii) 中的手性试剂反应或使这样的化合物的反应产物与合适的还原剂反应而在之前连接氧代基团的茚满部分的碳处形成手性中心。

[0303] 本文中公开的合成方法可以采用用于制备这样的化合物的额外的步骤, 包括重结晶和用于纯化的其它方法。

[0304] 在某些这样的实施方式中, 本发明提供了一种通过如下步骤合成本发明的手性化合物的方法: (i) 提供包含茚满部分的化合物, 其中, 其中茚满部分的五元环中需要手性取代的环碳在该碳上被氧代取代; (ii) 使这样的化合物与选自科里-巴克什-柴田-氧杂氮

杂硼杂环戊烷和 $RS(=O)NH_2$ 形式 (其中 R 为大基团 [例如, 叔丁基或其他支链烷基或环烷基]) 的手性亚磺酰胺的手性试剂反应; 和 (iii) 通过使这样的化合物与合适的还原剂连同在步骤 (ii) 中的手性试剂反应, 或使这样的化合物的反应产物与合适的还原剂反应, 在之前连接氧代基团的茚满部分的碳处形成手性中心。

[0305] 在某些这样的实施方式中, 本发明提供了用于手性合成包含在茚满部分的五元环中具有手性碳的茚满部分的手性化合物或包含在茚满部分的五元环中具有手性碳的噁二唑茚满部分的手性化合物的方法, 其中所述手性化合物的对映体富集为至少 75%、85%、90%、95%、98% 或 99%。

[0306] 在某些这样的实施方式中, 本发明提供了用于合成对映体富集为至少 75%、85%、90%、95%、98% 或 99% 的本发明手性化合物的方法。

[0307] 在某些实施方式中, 提供了用于合成包含在茚满部分的五元环中具有手性碳的茚满部分的化合物的方法, 其中, 所述化合物是关于所述手性碳对映体富集的。在某些实施方式中, 提供了包括提供在本文中描述的结构化合物的步骤的方法。

[0308] 如在说明书和所附的权利要求中所用的, 单数形式的“一种”、“一个”包括多个指示物, 除非在上下文中清楚地指明并非如此。

[0309] 如在本文中所用, “个体” (如治疗的受试者所使用的) 同时表示哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括, 例如, 人类; 非人类的灵长类, 如类人猿和猴子; 牛; 马; 绵羊和山羊。非哺乳动物包括, 例如, 鱼类和鸟类。

[0310] 如在本文中所使用的术语“ $S1P_1$ ”指的是 1- 磷酸鞘氨醇受体亚型 1, 而其他 1- 磷酸鞘氨醇受体亚型以相应的形式提及, 如 1- 磷酸鞘氨醇受体亚型 3 称作“ $S1P_3$ ”。

[0311] 如在本领域中所公知的, “受体”是一种生物分子实体, 其通常包含在活生物体中特异性结合一类结构的配体或单一天然配体的蛋白质, 这种结合导致受体将结合信号转换为另一种生物作用, 例如向细胞传导已经发生结合的信号, 这导致该细胞以某种方式改变其功能。转换的实例为配体的受体结合引起活细胞的胞浆中“G- 蛋白”活性的改变。结合受体并使其激活用于信号转换的任何天然存在的或非天然存在的分子被称作“激动剂”或“激活剂”。结合受体但不引起信号转换发生的及可以阻断激动剂的结合和随之发生的信号转换的任何天然存在的或非天然存在的分子被称作“拮抗剂”。

[0312] 如在本文中所使用的术语“ $S1P_1$ 化合物”或“ $S1P_1$ 激动剂”或“ $S1P_1$ 激活剂”或“ $S1P_1$ 抑制剂”或“ $S1P_1$ 拮抗剂”指的是以某种方式与 $S1P$ 受体亚型 1 相互作用的化合物。它们可以为激动剂或激活剂, 或者它们可以为拮抗剂或抑制剂。本发明的“ $S1P_1$ 化合物”可以对 $S1P$ 受体家族的亚型 1 的作用具有选择性; 例如, 本发明的化合物可以以对于 $S1P$ 受体家族的其它亚型更低的浓度作用于 $S1P$ 受体家族的亚型 1; 更具体而言, 与其对亚型 3 或“ $S1P_3$ ”受体的作用相比, 本发明所述的“ $S1P_1$ 化合物”可以选择性地作用于亚型 1 受体。

[0313] 在某些实施方式中, 本发明的化合物为正构激动剂 (orthostatic agonist)。在某些实施方式中, 本发明的化合物为变构激动剂 (allosteric agonist)。受体激动剂可以分为正构的或变构的。正构激动剂结合与天然配体的结合明显重叠的受体中的位点并复制天然配体与受体的关键相互作用。正构激动剂通过类似于天然配体的分子机制激活受体, 与天然配体竞争并被作为天然配体的竞争性拮抗剂的药剂竞争性地拮抗。变构激动剂结合产生与天然配体部分或完全不重叠的一些明显相互作用的受体中的位点。变构激动剂为真正

的激动剂,而不是变构增强剂。因此,它们单独激活受体信号传导而不需要次最高浓度的天然配体。当已知的对正构配体具有竞争性的拮抗剂显示非竞争性拮抗时可以确认为变构激动剂。变构激动剂位点也可以通过受体诱变定位。在受体中引入保持变构激动剂的受体激活而减弱或废除由正构激动剂诱导的信号传导(或反之亦然)的单一突变提供了结合相互作用的差异的形式证据。正构激动剂可以使 GPCR 结构和构象去稳定,而变构激动剂可以使 GPCR 结构和构象稳定或去稳定。由于它们与受体的不同的相互作用,变构激动剂可以为药学上有用的,因为变构位点可以在共有类似的正构配体的受体亚型的相关家族中对于激动剂潜能和选择性提供另外的可能性。此外,与正构配体相比,变构位点可能需要非常不同的激动剂物理和化学性质。这些化学-物理性质(其包括疏水性、芳香性、电荷分布和溶解性)也可能有利于产生具有有利于开发有效药物的不同药代动力学、口服生物利用度、分布和代谢特性的激动剂。

[0314] 如在本文中所使用的术语“基本上”表示完全或几乎完全;例如,“基本没有”某一组分的组合物表示没有该组分包含的痕量该组分(该痕量的存在不会影响所述组合物的任何相关功能性质),或者化合物为“基本纯”为仅存在可忽略的痕量杂质。

[0315] 基本光学纯表示一种对映体关于另一对映体的对映体富集水平为至少 90%、95%、98%、99%、99.5%或 99.9%。

[0316] 本文所称的“治疗”或“疗法”指的是缓和与疾病或疾患相关的症状,或抑制那些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防所述疾患或疾病。

[0317] 当用于描述本发明的化合物在为患有由 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 介导的疾病或病症的患者提供治疗的用途时的用语“有效量”指的本发明的化合物作为激动剂或作为拮抗剂有效地结合个体的组织中的 $S1P_1$ 受体的量,其中所述 $S1P_1$ 与该疾病相关,其中这种结合达到足够对患者产生有益的治疗效果的程度。类似地,如在本文中使用的,本发明化合物的“有效量”或“治疗有效量”指的是全部或部分地缓和与所述疾病或病症相关的症状,或停止或减缓那些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防所述疾病或病症的化合物的量。特别是,“治疗有效量”指的是通过作为 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 ($S1P_1$) 活性的激动剂发挥作用而以必要的剂量和持续时间有效地达到所需的治疗结果的量。治疗有效量也是其中本发明的化合物的有益治疗效果胜过任何毒性或有害作用的量。例如,在治疗由 $S1P_1$ 的激活介导的病症情况下,本发明的 $S1P_1$ 激动剂的治疗有效量为足以控制病症、减轻病症的进展或缓解病症的症状的量。可以被如此治疗的病症的实例包括多发性硬化症、移植排斥、成人呼吸窘迫综合征。

[0318] 可以通过本发明的化合物治疗的疾患、疾病和病症包括移植器官或组织的排斥;由移植引起的移植物抗宿主病;自身免疫综合征,包括类风湿性关节炎;急性呼吸窘迫综合征;成人呼吸窘迫综合征;流感;癌症;系统性红斑狼疮;桥本甲状腺炎;淋巴细胞性甲状腺炎;多发性硬化症;重症肌无力;I 型和 II 型糖尿病;葡萄膜炎;后葡萄膜炎;与白塞病相关的葡萄膜炎;眼色素膜脑膜炎;变态反应性脑脊髓炎;慢性移植物血管病;感染后自身免疫病,包括风湿热和感染后肾小球性肾炎;炎性增生性皮肤病;免疫介导的疾病的表皮表现;牛皮癣;特应性皮炎;骨髓炎;接触性皮炎;湿疹性皮炎;脂溢性皮炎;扁平苔癣;天疱疮;大疱性类天疱疮;大疱性表皮松解症;荨麻疹;血管性水肿;脉管炎;红疹;表皮嗜酸粒细胞增多;痤疮;斑秃;角膜结膜炎;春季结膜炎;角膜炎;疱疹性角膜炎;角膜上皮营

营养不良；角膜白斑；眼天疱疮；莫伦氏溃疡；溃疡性角膜炎；巩膜炎；格雷夫斯氏眼病；伏格特-小柳-原田三氏综合征；结节病；花粉过敏症；可逆阻塞性气道疾病；支气管哮喘；过敏性哮喘；内源性哮喘；外源性哮喘；尘埃性哮喘；慢性或长期哮喘；迟发型哮喘和气道高压反应；支气管炎；胃溃疡；缺血性肠病；性肠疾病；坏死性小肠结肠炎；热灼伤相关的肠道损伤；脂泻病；直肠炎；嗜酸细胞性胃肠炎；肥大细胞增多症；克罗恩氏病；溃疡性结肠炎；由局部缺血症和血栓症引起的血管损伤；动脉粥样硬化；脂肪心；心肌炎；心肌梗塞；动脉硬化；主动脉炎综合征；由病毒病引起的恶病质；血管血栓症；偏头痛；鼻炎；湿疹；间质性肾炎；IgA-诱导的肾病；古德帕斯彻氏综合征；溶血尿毒症综合征；糖尿病性肾病；肾小球硬化症；肾小球肾炎；多发性肌炎；传染性神经元炎；梅尼尔氏病；多发性神经炎；多神经炎；单神经炎；神经根病；甲状腺机能亢进；巴塞多氏病；甲状腺毒症；纯红细胞再生障碍；再生障碍性贫血；再生不良性贫血；特发性血小板减少性紫癜；自身免疫性溶血性贫血；粒细胞缺乏；恶性贫血；巨幼细胞贫血；红细胞发生不能；骨质疏松；肉状瘤病；纤维化肺；特发性间质性肺炎；皮炎；寻常性白斑病；寻常性鱼鳞病；光变应性敏感；皮肤T细胞淋巴瘤；结节性多动脉炎；亨廷顿氏舞蹈病；西登哈姆氏舞蹈病；非炎性心肌病；硬皮病；坏死性肉芽肿；舍格伦综合征；肥胖病；嗜酸性细胞性筋膜炎；齿龈、牙周组织、牙槽骨、牙骨质的损伤；男性型脱发和老年脱发；肌肉萎缩症；脓皮病；塞泽里综合征；慢性肾上腺功能不全；阿狄森氏综合征；保持时发生的器官缺血-再灌注损伤；内毒素休克；假膜性结肠炎；由药物或辐射引起的结肠炎；缺血性急性肾功能不全；慢性肾功能不全；肺癌；淋巴源的恶性肿瘤；急性或慢性淋巴细胞白血病；淋巴瘤；银屑病；炎性肺损伤；肺气肿；白内障；肺铁末沉着病；视网膜色素变性；老年性黄斑变性；玻璃体瘢痕；炎性眼病；角膜碱烧伤；皮炎红斑；大疱性皮肤病；水泥皮炎；牙龈炎；牙周炎；败血症；胰腺炎；癌病变；癌转移；低气压病；自身免疫性肝炎；原发性胆汁性肝硬化；硬化性胆管炎；肝部分切除；急性肝坏死；肝硬化；酒精性肝硬化；肝衰竭；暴发性肝功能衰竭；迟发性肝衰竭；慢加急性肝衰竭。用本发明的化合物治疗的特别优选的疾病或病症包括如下疾病的组：移植器官或组织的排斥；由移植引起的移植物抗宿主病；自身免疫综合征，包括类风湿性关节炎、多发性硬化症、重症肌无力；花粉过敏症；I型糖尿病；牛皮癣的预防；克罗恩氏病；溃疡性结肠炎；急性呼吸窘迫综合征；成人呼吸窘迫综合征；流感；感染后自身免疫病，包括风湿热和感染后肾小球性肾炎；和癌转移。

[0319] 此外，式 I-R 或 I-S 化合物的也可与一种或多种免疫抑制剂组合用于治疗与激活的免疫系统相关的和选自上述列表的疾病、病症和状态。根据本发明优选的实施方式，所述免疫抑制剂为选自包括或由环孢菌素、达克珠单抗、巴利昔单抗、依维莫司、他克莫司 (FK506)、咪唑硫嘌呤 (azathiopirine)、来氟米特、15- 脱氧精肌菌素或其它免疫抑制药物的组。

[0320] 除非特别指出了具体的立体化学或异构形式，本发明意欲包括所有的手性、非对映体、外消旋形式。在本发明中使用的化合物可以包括以任意程度富集的富集的或拆分的如描述中显而易见的任意或所有的不对称原子的旋光异构体。可以合成外消旋的和非对映体的混合物，以及单个旋光异构体从而几乎不含它们的对映体或非对映体伴体，但它们都在本发明的特定实施方式的范围内。

[0321] 由于手性中心的存在导致的异构体包含称作“对映体”的一对不可重叠的异构体。

纯化合物的单一对映体为旋光性的,即,它们能够旋转平面偏振光的平面。单一对映体是按照 Cahn-Ingold-Prelog 系统命名的。一旦确定的四个基团中的优先次序,则使分子定向以使得最低优先级的基团指向远离观察者。然后,如果以顺时针进行其它基团的降序排列,则分子被命名为 (R) 构型,且如果以逆时针进行其它基团的降序排列,则分子被命名为 (S) 构型。在该实例中, Cahn-Ingold-Prelog 优选次序为 $A > B > C > D$ 。所述排序最低的原子 D 远离观察者定向。

[0322]

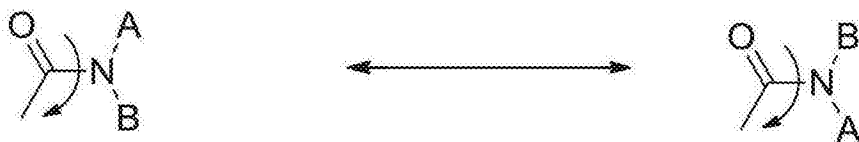


[0323] “分离的旋光异构体”指的是已经从相同分子式的相应旋光异构体中基本纯化的化合物。优选地,分离的异构体为至少约 80 重量%纯,更优选至少约 90 重量%纯,甚至更优选至少 98 重量%纯,最优选至少约 99 重量%纯的。

[0324] 旋转异构

[0325] 应该理解的是,由于绕酰胺键连接的受限旋转(如下所示)的化学性质(即,使得某些双键特性给与 C-N 键的共振),有可能观察到分离的旋转异构体物质,且甚至在一些情况下分离出这样的物质,其实例如下所示。还应该理解的是,某些结构要素,包括立体体积或在酰胺氮上的取代基,可以将旋转异构体的稳定性提高到化合物可以作为单一的稳定旋转异构体分离并长期地存在的程度。因此,本发明包括本发明的化合物的任何可能的稳定的旋转异构体,其在治疗其中如上所述本发明的化合物对其有效的疾病、病症或状态中是生物活性的。

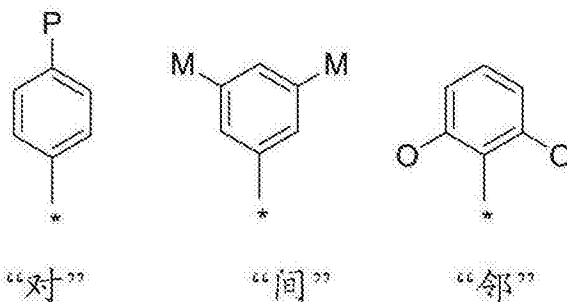
[0326]



[0327] 位置异构 (Regioisomerism)

[0328] 本发明优选的化合物具有在芳香环上的取代基的特定空间排列,其与由化合物分类表明的结构活性关系有关。通常这样的取代排列是通过编号体系表示的;然而,在不同的环系统之间的编号体系通常是不一致的。在六元环芳香系统中,空间排列由普通命名法指定,如下所示,“对”表示 1,4 取代,“间”表示 1,3 取代,以及“邻”表示 1,2 取代。

[0329]



[0330] 涵盖在权利要求中的所有结构为“化学上可行的”，其意思是由权利要求所列举的任选的取代基的任意组合或子组合所显示的结构为通过结构化学原理和实验确定物理上能够以至少某种稳定性存在。化学上不可行的结构不在所要求保护的化合物集合的范围内。

[0331] 一般而言，“取代的”指的是在本文中定义的有机基团，其中包含在其中的与氢原子的一个或多个键被与非氢原子的一个或多个键所取代，所述非氢原子例如，但不限于卤素（即，F、Cl、Br 和 I）；基团（例如，羟基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、氧代（羰基）、羧基包括：羧酸、羧酸盐和羧酸酯（carboxylate esters））中的氧原子；基团（例如，巯基、烷基和芳基硫醚基、亚砷基、砷基、磺酰基和磺酰胺基）中的硫原子；基团（例如胺、羟胺、肼、硝基、N-氧化物、酰肼、叠氮化物和烯胺）中的氮原子；和其它各种基团中的其它杂原子。可以连接到取代的碳（或其它）原子上的取代基的非限制性的实例包括：F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')₂、CN、CF₃、OCF₃、R'、O、S、C(O)、S(O)、亚甲二氧基、亚乙二氧基、N(R')₂、SR'、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、SO₃R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)CH₂C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、C(S)N(R')₂、(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、(CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂、N(R')N(R')C(O)R'、N(R')N(R')C(O)OR'、N(R')N(R')CON(R')₂、N(R')SO₂R'、N(R')SO₂N(R')₂、N(R')C(O)OR'、N(R')C(O)R'、N(R')C(S)R'、N(R')C(O)N(R')₂、N(R')C(S)N(R')₂、N(COR')COR'、N(OR')R'、C(=NH)N(R')₂、C(O)N(OR')R' 或 C(=NOR')R'，其中 R' 可以为氢或基于碳基部分（carbon-based moiety），以及其中所述碳基部分本身可以被进一步取代。

[0332] 取代的烷基、链烯基、炔基、环烷基和环烯基以及其它取代的基团也可以包括其中与氢原子的一个或多个键被与碳原子或与杂原子的一个或多个键（包括双键或三键）取代的基团，所述杂原子包括，但不限于羰基（氧代）、羧基、酯、酰胺、酰亚胺、氨基甲酸酯（urethane）和脲基中的氧；和亚胺、羟基亚胺、肟、脲、脘、胍和胍中的氮。取代的基团的取代基可以进一步被如在本文中所定义的烷基、链烯基、环烷基、芳基、杂芳基和炔基（其本身可以进一步被取代）取代。例如，C₁₋₄烷基可以被酰胺基取代，而酰胺基可以进一步被另一 C₁₋₄烷基取代，其可以进一步被取代。

[0333] 取代的环状基团例如取代的芳基、杂环基和杂芳基也可以包括其中与氢的键与碳原子的键取代的环和稠合环系统。因此，取代的芳基、杂环基和杂芳基还可以被如在本文中所定义的烷基、链烯基、环烷基、芳基、杂芳基和炔基（其本身可以进一步被取代）取代。

[0334] 在本文中使用的术语“杂原子”指的是非碳和非氢的原子，其能够与碳形成共价键，且没有其它的限制。典型的杂原子为 N、O 和 S。当指的是硫（S）时，除非特别指明其氧化状态，应该理解的是所述硫可以为已发现的任何氧化状态，因此包括亚砷（R-S(O)-R'）和

砷 ($R-S(O)_2-R'$) ;因此,术语“砷”仅涵盖砷形式的硫;术语“硫醚”仅涵盖硫醚 ($R-S-R'$) 形式的硫。当使用如“选自 O、NH、NR' 和 S 的杂原子”或“[变量] 为 O、S...”的词语时,它们应该被理解为包括所有的硫醚、亚砷和砷氧化态的硫。

[0335] 烷基包括含有 1 至 20 个碳原子的直链和支链的烷基和环烷基 (C_{1-20} 烷基),以及典型地为含有 1 至 12 个碳原子 (C_{1-12} 烷基),或在某些实施方式中,为含有 1 至 8 个碳原子 (C_{1-8} 烷基),或在某些实施方式中,为含有 1 至 4 个碳原子 (C_{1-4} 烷基),或在某些实施方式中,为含有 1 至 3 个碳原子 (C_{1-3} 烷基)。直链烷基的实例包括,但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。支链烷基的实例包括,但不限于,异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和 2,2-二甲基丙基。代表性的取代的烷基可以被上述所列的任意基团(例如,氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代(thio)、烷氧基和卤素基团)取代一次或多次。基团“伯羟基 C_{1-4} 烷基”表示被末端羟基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0336] 环烷基为形成环结构的烷基,其可以被取代或未被取代。环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施方式中,环烷基为 3 至 8 元,而在其它实施方式中,环碳原子的数目为 3 至 5、3 至 6 或 3 至 7。环烷基进一步包括多环的环烷基,例如,但不限于,降冰片基、金刚烷基、冰片基、蒎基、异蒎基和萜烯基,以及稠合环,例如,但不限于,十氢萘基(decalinyl)等。环烷基还包括被如上定义的直链或支链烷基取代的环。代表性的取代的环烷基可以为单取代的或被取代超过一次的,例如,但不限于,2,2-,2,3-,2,4-2,5-或2,6-二取代的环己基或单-、或二-或三-取代的降冰片基或环庚基,其可以被,例如,氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团取代。

[0337] 术语“碳环的”和“碳环”指的是其中环上的原子为碳的环结构。在一些实施方式中,碳环为 3 至 8 元,而在其它实施方式中,环碳原子的数目为 4、5、6 或 7。除非特别做出相反的说明,碳环的环可以被多达 N 个取代基(如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团)取代,其中 N 为碳环的大小。

[0338] (环烷基)烷基,也称作环烷基烷基,为其中烷基上的氢或碳键被与如上所定义的环境烷基的键取代的如上所定义的烷基。

[0339] 除了两个碳原子之间存在至少一个双键之外,链烯基包括如上所定义的直链和支链及环状的烷基。因此,链烯基具有 2 至约 20 个碳原子,以及典型地 2 至 12 个碳原子,或在某些实施方式中,有 2 至 8 个碳原子。其实例包括,但不限于, $CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 、乙烯基、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基等。

[0340] 术语“环烯基”单独或组合地表示环状的烯基,其中在环结构中存在至少一个双键。环烯基包括具有至少一个位于两个相邻的碳原子之间的双键的环烷基。因此,例如,环烯基包括,但不限于,环己烯基、环戊烯基和环己二烯基。

[0341] (环烯基)烷基为其中烷基上的氢或碳键被与如上所定义的环境烯基的键取代的如上所定义的烷基。

[0342] 除了两个碳原子之间存在至少一个三键之外,炔基包括直链和支链的烷基。因此,炔基具有 2 至约 20 个碳原子,以及典型地 2 至 12 个碳原子,或在某些实施方式中,有 2 至 8 个碳原子。其实例包括,但不限于 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 和 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 等。

[0343] 芳基为不包含杂原子的环状芳香烃。因此,芳基包括,但不限于,苯基、萘基 (azulenyl)、庚搭烯基 (heptalenyl)、联苯基、indacenyl、芴基、菲基、苯并菲基 (triphenylenyl)、蒽基、萘并萘基 (naphthacenyl)、蒽基、亚联苯基 (biphenylenyl)、蒽基和萘基。在一些实施方式中,芳基在基团的芳环部分中包含 6-14 个碳。词语“芳基”包括含有稠合环的基团,例如稠合的芳香-脂族环系统(例如,茚满基、四氢萘基等),且还包括具有其它基团的取代的芳基,所述其它基团包括,但不限于,连接到一个环原子上的烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烷氧基。代表性的取代的芳基可以为单取代或超过一次取代的,例如,但不限于 2-, 3-, 4-, 5- 或 6- 取代的苯基或萘基,其可以被包括但不限于上面所列出的基团取代。

[0344] 芳烷基为其中烷基的氢或碳键被与如上所定义的芳基的键取代的如上所定义的烷基。代表性的芳烷基包括苄基和苯乙基及稠合的(环烷基芳基)烷基,如 4- 乙基-茚满基。芳基部分或烷基部分或者这二者任选地被其它基团取代,包括,但不限于,烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烷氧基。芳烯基为其中烷基上的氢或碳键被与如上所定义的芳基的键取代的如上所定义的链烯基。

[0345] 杂环基包括含有 3 个或多个环成员的芳族或非芳族环化合物(杂环的环),所述环成员中一个或多个为杂原子,例如,但不限于, N、O、S 或 P。在一些实施方式中,杂环基包括 3 至 20 个环成员,而其它这样的基团具有 3 至 15 个环成员。至少一个环包含杂原子,但是多环系统中的不必每个环包含杂原子。例如,二氧戊烷环和苯并二氧戊烷的环系统(亚甲二氧基苯基环系统)都为本文所称的杂环基。命名为 C_2 - 杂环基的杂环基可以为具有 2 个碳原子和 3 个杂原子的 5 元环,具有 2 个碳原子和 4 个杂原子的 6 元环等等。同样的, C_4 - 杂环基可以为具有 1 个杂原子的 5- 元环,具有 2 个杂原子的 6- 元环等等。碳原子的数目加上杂原子的数目的总和等于环原子的总数。饱和的杂环指的是不包含不饱和碳原子的杂环。

[0346] 词语“杂环基”包括含有那些具有稠合的芳族和非芳族基团的稠合环种类。该词语还包括含有杂原子的多环环系统,例如但不限于奎宁环基 (quinuclidyl), 且还包括具有取代基的杂环基,所述取代基包括,但不限于,连接到一个环成员上的烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烷氧基。如本文所定义的杂环基可以为杂芳基或包括至少一个环杂原子的部分或完全饱和的环状基团。杂环基基团包括,但不限于,吡咯烷基、呋喃基、四氢呋喃基、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、氮杂吲哚基、吡唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、硫杂萘基 (thianaphthalenyl)、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹噁啉基和喹唑啉基基团。杂环基可以被取代。代表性的取代杂环基可以为单取代的或超过一次取代的,包括但不限于,其中被上面列举的取代基单、二、三、四、五、六或更多次取代的包含至少一个杂原子的环,所述取代基包括,但不限于,烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代和烷氧基。

[0347] 杂芳基为包含 5 个以上环原子的芳族环化合物,其中,至少一个环原子为杂原子,例如,但不限于 N、O 和 S。命名为 C_2 杂芳基的杂芳基可以为具有 2 个碳原子和 3 个杂原子的 5 元环,具有 2 个碳原子和 4 个杂原子的 6 元环等等。同样的, C_4 - 杂芳基可以为具有 1 个杂

原子的 5-元环,具有 2 个杂原子的 6-元环等等。碳原子的数目加上杂原子的数目的总和等于环原子的总数。杂芳基基团包括,但不限于,例如,吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、硫杂萘基(thianaphthalenyl)、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、喹噁啉基和喹唑啉基基团。术语“杂芳基”和“杂芳基基团”包括稠合环化合物,例如,其中至少一个环,但不是必须地所有环,为芳族环,包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吲哚基和 2,3-二氢吲哚基。所述术语还包括含有连接到环原子之一上的其它基团的杂芳基,所述其它基团包括,但不限于,烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烷氧基基团。代表性的取代的杂芳基基团可以被例如上面列举的那些基团取代一次或多次。

[0348] 芳基和杂芳基的额外的实例包括,但不限于苯基、联苯基、茚基、萘基(1-萘基、2-萘基)、N-羟基四唑基、N-羟基三唑基、N-羟基咪唑基、蒽基(1-蒽基、2-蒽基、3-蒽基)、噻吩基(2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吲哚基、噁二唑基、异噁唑基、喹唑啉基、茚基、咕吨基、异茚满基(isoindanyl)、二苯甲基、吡啶基、噻唑基、吡咯基(2-吡咯基)、吡唑基(3-吡唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡嗪基、哒嗪基(3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、异喹啉基(1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基)、苯并[b]呋喃基(2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、2,3-二氢-苯并[b]呋喃基(2-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基))、苯并[b]噻吩基(2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、5-苯并[b]噻吩基、6-苯并[b]噻吩基、7-苯并[b]噻吩基)、2,3-二氢-苯并[b]噻吩基(2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基))、吲哚基(1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基)、吲唑基(1-吲唑基、3-吲唑基、4-吲唑基、5-吲唑基、6-吲唑基、7-吲唑基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(1-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基)、苯并噻唑基(1-苯并噻唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基)、咔唑基(1-咔唑基、2-咔唑基、3-咔唑基、4-咔唑基)、5H-二苯并[b,f]氮杂萘基(5H-二苯并[b,f]氮杂萘-1-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-2-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-3-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-4-基、5H-二苯并[b,f]氮杂

基)-5-基)、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-1-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-2-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-3-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-4-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-5-基)等。

[0349] 杂环基烷基基团为其中烷基的氢或碳键被与如上所定义的杂环基的键取代的如上所定义的烷基。代表性的杂环基烷基包括,但不限于呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-2-基甲基(α -皮考基)、吡啶-3-基甲基(β -皮考基)、吡啶-4-基甲基(γ -皮考基)、四氢呋喃-2-基乙基和吡咯-2-基丙基。杂环基烷基基团可以在杂环基部分、烷基部分或者两者上被取代。

[0350] 杂芳基烷基为其中烷基上的氢或碳键被与如上所定义的杂芳基的键取代的如上所定义的烷基。杂芳基烷基基团可以在杂芳基部分、烷基部分或者两者上被取代。

[0351] 如在本文中使用的术语“环系统”表示包含1个、2个、3个或更多个环的部分,其可以被非环基团或被其它环系统或者被两者取代,其可以为完全饱和的、部分不饱和的、完全不饱和的或芳族的,且当所述环系统包含多于单一环的环系统时,所述环可以为稠合的、桥接的或螺环的。如在本领域内所公知的,“螺环的”表示其中两个环在单一的季碳原子(tetrahedral carbon atom)上稠合的一类结构,

[0352] 在本文中所使用的术语“单环、双环或多环的芳香或部分芳香环”指的是包括具有 $4n+2$ 个 π 电子的不饱和环或者其部分还原的(氢化的)形式的环系统。所述芳香或部分芳香的环可以包括额外的本身不为芳族的或部分芳族的稠合环、桥接环或螺环。例如,萘和四氢萘都为本文所称的“单环、双环或多环的芳香环或部分芳香环”。此外,例如,苯并-[2.2.2]-双环辛烷也是本文所称的“单环、双环或多环的芳香环或部分芳香环”,包含与桥连的双环系统稠合的苯环。完全饱和的环其中没有双键,并且根据本文所称的杂环子的存在与否而为碳环或杂环的。

[0353] 如上所定义的,术语“烷氧基”指的是连接到烷基基团(包括环烷基)上的氧原子。直链烷氧基的实例包括,但不限于,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。支链烷氧基的实例包括,但不限于,异丙氧基、仲-丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、异己氧基等。环烷氧基的实例包括,但不限于,环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

[0354] 术语“芳氧基”和“芳基烷氧基”分别指的是连接到氧原子上的芳基和在烷基部分连接到氧原子上的芳基烷基。其实例包括但不限于苯氧基、萘氧基和苄氧基。

[0355] 如在本文中所使用的术语“酰基”指的是包含羰基部分的基团,其中该基团通过羰基碳原子键合。所述羰基碳原子也键合另一碳原子,其可以为烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基基团等的部分。在其中所述羰基连接到氢上的特定情况中,该基团为“甲酰基”,其为如在本文中所定义的术语的酰基。酰基可以包括连接到羰基基团上的0至约12-20个额外的碳原子。本文所称的酰基可以包含双键或三键。丙烯酰基为酰基的实例。本文所称的酰基也可以包含杂原子。烟酰基(吡啶基-3-羰基)为本文所称的酰基的实例。其它的实例包括乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、吡啶乙酰基、肉桂酰基和丙烯酰基等。当包含连接到羰基碳原子上的碳原子的基团包含卤素素时,该基

团称作“卤代酰基”基团。实例为三氟乙酰基。

[0356] 术语“胺”包括具有式 $N(\text{基团})_3$ 的伯、仲和叔胺，其中各基团可以独立地为 H 或非氢，例如烷基、芳基等。胺包括，但不限于， RNH_2 ，例如，烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺； R_2NH ，其中各 R 独立选择，例如，二烷基胺、二芳基胺、芳烷基胺、杂环基胺等；和 R_3N ，其中各 R 独立地选择，例如三烷基胺、二烷基芳基胺、烷基二芳基胺、三芳基胺等。术语“胺”还包括如在本文中使用的铵离子。

[0357] “氨基”是 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3^+$ 形式的取代基（其中各 R 独立地选择）和其各质子化的形式。因此，被氨基取代的任何化合物可以视为胺。

[0358] “铵”离子包括未取代的铵离子 NH_4^+ ，但是除非另外指出，其还包括胺的任何质子化的或季铵化的形式。因此，三甲基胺盐酸盐和四甲基氯化铵同时为本文所称的铵离子和胺。

[0359] 术语“酰胺”（或“酰氨基”）分别包括 C- 和 N- 酰胺基团，即 $-C(O)NR'R''$ 和 $-NR'C(O)R''$ 基团。C- 酰胺的 R' 和 R'' 可以结合在一起以形成具有氮原子的杂环。因此，其酰胺基包括，但不限于，氨基甲酰基（ $-C(O)NH_2$ ）和甲酰胺基团（ $-NHC(O)H$ ）。“酰胺（carboxamido）”基团为通式 $C(O)NR_2$ 的基团，其中，R 可以为 H、烷基、芳基等。

[0360] 术语“氨基甲酸酯（urethane）”（或“氨基甲酰基”）分别包含 N- 和 O- 氨基甲酸酯基团，即， $-NRC(O)OR$ 和 $-OC(O)NR_2$ 基团。

[0361] 术语“磺酰胺”（或“磺酰氨基（sulfonamido）”）分别包含 S- 和 N- 磺酰胺基，即 $-SO_2NR_2$ 和 $-NRSO_2R$ 基团。因此，磺酰胺基团包括，但不限于，氨磺酰基基团（ $-SO_2NH_2$ ）。

[0362] 术语“脒（amidine）”或“脒基（amidino）”包括式 $-C(NR)NR_2$ 的基团。通常，脒基为 $-C(NH)NH_2$ 。

[0363] 术语“胍（guanidine）”或“胍基（guanidino）”包括式 $-NRC(NR)NR_2$ 的基团。通常，胍基为 $-NHC(NH)NH_2$ 。

[0364] “卤代”、“卤素”和“卤化物”包括氟、氯、溴和碘。

[0365] 在本文中使用的术语“包含”、“包括”、“含有”、“具有”和“由... 组成”为开放式术语，并且不排除额外的成分或组分的存在。在所称的成分中，使用“包含”、“包括”、“含有”、“具有”或“由... 组成”表示不管包含、包括、含有、具有或组成什么成分，其并不必定是包括该词的句子的主题涵盖的唯一成分。

[0366] 正如本领域所公知的，“盐”包括有机化合物，例如，以离子形式与抗衡离子组合的羧酸、磺酸或胺。例如，其阴离子形式的酸可以与阳离子例如，金属阳离子，如钠、钾等；与铵盐，如 NH_4^+ 或各种胺的阳离子，包括四烷基铵盐如四甲基铵和烷基铵盐如氨丁三醇盐；或其它阳离子，如三甲基硫等形成盐。“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”盐是由已经批准用于人类消费的并且通常是无毒的离子形成的盐，例如，氯盐或钠盐。“两性离子”为内盐，例如可以在具有至少两个可离子化的基团（一个形成阴离子而另一个形成阳离子，其用于彼此平衡）的分子内形成的内盐。例如，氨基酸（如甘氨酸）可以以两性离子形式存在。“两性离子”属于本文所称的盐。本发明的化合物可以采取盐的形式。术语“盐”包括作为本发明的化合物的游离酸或游离碱的加成盐。盐可以为“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”指的是提供药物应用中效用范围内的毒性特性的盐。但是，药学上不可接受的盐可以具有例如高结晶度的性能，其在本发明的实施中是有效用的，例如，如在本发明的化合物的合成、纯化或配制过程中的效用。

[0367] 合适的药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸或有机酸制备。无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸可以选自脂肪族、脂环族、芳族、芳脂族 (araliphatic)、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸,其实例包括,甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、羟基乙酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天门冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、亚甲基双羟苯酸(扑酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 β -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。药学上不可接受的酸加成盐的实例包括,例如,高氯酸盐和四氟硼酸盐。

[0368] 本发明的化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括,例如,金属盐,包括碱金属盐、碱土金属盐和过渡金属盐,例如,如钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺制备的有机盐,例如,如 N, N' -二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因。药学上不可接受的碱加成盐的实例包括锂盐和氰酸盐。尽管药学上不可接受的盐通常不用作药物,这样的盐可以用作,例如,化合物合成过程中的中间体,例如,在通过重结晶的其纯化过程中。所有这些盐可以通过使例如,合适的酸或碱与相应的化合物反应而常规的方式由该化合物制备。术语“药学上可接受的盐”指的是无毒的无机或有机酸和/或碱加成盐,参见例如 Lit 等人, Salt Selection for Basic Drugs(1986), Int J. Pharm., 33, 201-217, 其通过引用的方式并入到本文中。

[0369] 本发明的潜在盐的非限制性实例包括,但不限于,盐酸盐、柠檬酸盐、羟乙酸盐、延胡索酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、肉桂酸盐、羟乙基磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、硝酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、丁二酸盐、甲酸盐、乙酸盐、二氯乙酸盐、乳酸盐、对甲苯磺酸盐、棕榈酸盐、吡酮酸盐(pidolate)、扑酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、苯甲酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、羟乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、右旋樟脑磺酸盐、癸酸盐、己酸盐、环己烷氨基磺酸盐、十二烷基硫酸盐、乙二磺酸盐、龙胆酸盐、半乳糖二酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、酮戊二酸盐、马尿酸盐、乳糖醛酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、萘磺酸盐、萘二磺酸盐、草酸盐、油酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫氰酸盐、十一碳烯酸盐和昔萘酸盐。

[0370] “水合物”是以与水分子的组合物存在的化合物。该组合物可以包括化学计量的量的水,例如单水合物或二水合物,或者可以包括任意量的水。在本文中使用的术语“水合物”指的是固体形式,即,在水溶液中的化合物虽然可以为水合的,但是其不是如在本文中使用的术语的水合物。

[0371] 本发明的化合物的“同系物”是该化合物的一个或多个原子被该原子的同位素替代的化合物。例如,同系物包括用氘取代化合物中的一些氢原子的化合物,例如,其中式 I-R 和 I-S 的异丙基部分的甲基全部或部分被氘化(例如, $(D_3C)_2C-O-$) 的本发明的化合物。在本发明的同系物的形成中可以进行的同位素取代包括非放射性的(稳定的)原子,例如,氘和碳 13,以及放射性的(不稳定的)原子,例如,氚、碳 14、碘 123、碘 125 等。

[0372] 除了使用水以外的溶剂代替水之外,“溶剂合物”为类似的组合物。例如,甲醇或乙醇可以形成“醇化物”,其也可以为化学计量或非化学计量的。在本文中使用的术语“溶剂

合物”指的是固体形式,即,在溶剂的溶液中的化合物虽然为溶剂化的,但是它不是如在本文中使用的术语的溶剂合物。

[0373] 如本领域所公知的,“前药”是可以施用给患者的物质,其中该物质在体内通过在患者体内的生物化学物质(例如,酶)的作用转化为活性的药物成分。前药的实例包括羧酸基团的酯,其可以通过内源的酯酶(如在人类和其它哺乳动物的血液中发现的)被水解。

[0374] 可以通过化学或生化转换功能在体内转化为活性药物的任何化合物可以作为前药发挥作用。本发明涵盖了所述化合物的前药。

[0375] 在本发明范围内的前药的一些实例包括:

[0376] i. 如果化合物包含羟基,则该羟基可以被修饰以形成酯、碳酸酯或氨基甲酸酯。其实例包括乙酸酯、特戊酸酯、甲基和乙基碳酸酯和二甲基氨基甲酸酯。该酯还可以由氨基酸,例如甘氨酸、丝氨酸或赖氨酸衍生。

[0377] ii. 如果化合物包含胺基,则该胺基可以被修饰以形成酰胺。其实例包括乙酰胺或与氨基酸(例如,甘氨酸、丝氨酸或赖氨酸)的衍生物。

[0378] 本发明的某些化合物和它们的盐可以以超过一种晶型存在,以及本发明包括各晶型及其混合物。此外,本发明的化合物可以以非溶剂化和与药学上可接受的溶剂(例如水)溶剂化以形成水合物或与醇(如 C_{1-4} 烷醇)的加成物等的形式存在。此外,本发明的化合物可以通过从合适溶剂的蒸发结晶与溶剂分子缔合而分离。这样的溶剂包括,但不限于,甲苯、四氢呋喃、二噁烷、二甲基甲酰胺、乙腈、乙酸酯如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、乙酸丙酯和异丙酯、醚如二乙醚和乙基醚、醇如甲醇、乙醇、1-或2-丁醇、1-或2-丙醇、戊醇和二甲亚砜。一般而言,通过结构或名称描述化合物被认为是包括任何形式的该化合物(例如,化合物本身,水合物、溶剂合物,或混合物的其它形式)。

[0379] 此外,本发明的特征和方面是通过马库什基团的形式描述的,本领域的普通技术人员将认识到本发明也因此是通过马库什基团的任意单个成员或成员的亚组来描述的。例如,如果X被描述成选自溴、氯和碘,则完全描述了X为溴和X为氯和碘的权利要求。此外,在本发明的特征和方面通过马库什基团的形式描述的情况下,本领域的普通的技术人员将认识到本发明也因此是通过马库什基团的任意单个成员的组合或成员的亚组来描述的。因此,例如,如果X被描述成选自溴、氯和碘和Y被描述成选自甲基、乙基和丙基,则完全描述了X为溴和Y为甲基的权利要求。

[0380] 组合物和联合治疗

[0381] 本发明的S1P₁化合物、它们的药学上可接受的盐或可水解的酯可以与药学上可接受的载体结合以提供用于治疗哺乳动物物种(且更优选人)的在本文中提及的生物疾病或病症的药物组合物。在这些药物组合物中使用的特定载体可以根据所需的施用类型(例如,静脉、经口、局部、栓剂或肠胃外)而变化。

[0382] 在制备口服液体剂型(例如,悬浮、酏剂或溶液)的组合物中,可以采用典型的药用介质,例如水、二醇类、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等。类似地,当制备口服固体剂型(例如,粉末、片或胶囊)时,可以采用载体如淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

[0383] 本发明的实施方式的另一方面提供了本发明的化合物单独地或与另一S1P₁抑制剂或另一种治疗剂或这二者结合的组合物。如在本文中所述,本发明的化合物包括立体异

构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、盐（包括药学上可接受的盐）及其混合物。包含本发明的化合物的组合物可以通过常规的技术制备，例如，如在如下文献中所述：Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed., 1995, 其以引用的方式并入本文。该组合物可以以常规的形式呈现，例如，胶囊、片剂、气雾剂、溶液、悬浮液或局部应用形式。

[0384] 典型的组合物包括本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂，该赋形剂可以为载体或稀释剂。例如，活性化合物通常与载体混合，或者被载体稀释，或者被封装在载体（其可以为安瓿、胶囊、扁囊、纸或其它包装物）中。当活性化合物与载体混合时，或者当载体起到稀释剂的作用时，其可以为起到活性化合物的媒介、赋形剂或介质的作用的固态、半固态或液态物质。活性化合物可以被吸附到粒状的固态载体上，例如，包含在扁囊中。合适的载体的一些实例为水、盐溶液、醇、聚乙二醇、多羟基乙氧基化的蓖麻油（polyhydroxyethoxylated castor oil）、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、石膏粉、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、环糊精、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、白明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚、硅酸、脂肪酸、脂肪酸胺（fatty acid amine）、脂肪酸单甘油酯、脂肪酸二甘油酯、脂肪酸季戊四醇酯、聚氧化乙烯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。类似地，载体或稀释剂可以包括本领域中已知的任何缓释材料，例如，单独的或与蜡混合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0385] 制剂可以与不会不利地与活性化合物反应的助剂混合。这样的添加剂可以包括润湿剂、乳化剂和悬浮剂、影响渗透压的盐、缓冲剂和 / 或着色物质、防腐剂、甜味剂或调味剂。如果需要，所述组合物还可以进行灭菌。

[0386] 给药的途径可以为有效地将抑制粘着斑激酶的酶活性的本发明活性化合物输送到适当的或所需的作用位点的任何途径，例如，经口、经鼻、肺部、口含、皮下、皮内、经皮或肠胃外，如直肠、储库、皮下、静脉内、尿道内、肌内、鼻内、眼用溶液或软膏，优选经口途径。

[0387] 至于肠胃外给药，载体通常包括无菌水，尽管也可以包含助溶的或起到防腐剂作用的其它成分。此外，还可以制备可注射的悬浮液，在该情况下，可以采用合适的液体载体、悬浮剂等。

[0388] 至于局部给药，可以使用温和的、保湿的基质（例如软膏或乳膏）配制本发明的化合物。

[0389] 如果固态载体被用于经口给药，制剂可以被制成片状，以粉末形或小药丸形式置入硬明胶胶囊中，或者其可以为锭剂或糖锭剂的形式。如果使用液态载体，制剂可以为糖浆、乳液、软明胶胶囊或无菌注射液（例如，水性或非水性液体悬浮液或溶液）的形式。

[0390] 可注射剂型一般包括水性悬浮液或油悬浮液，其可以使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂制备。可注射剂型可以为使用溶剂或稀释剂制备的溶液相或悬浮液的形式。可接受的溶剂或媒介包括无菌水、林格氏液或等渗的盐水溶液。或者，可以使用无菌油作为溶剂或悬浮剂。优选地，油或脂肪酸为非挥发性的，包括天然的或合成的油、脂肪酸、单-、双-或三-甘油酯。

[0391] 对于注射剂，制剂还可以为适合用如上所述的适当溶液重构的粉末。它们的实例包括，但不限于，冷冻干燥的、旋转干燥的或喷雾干燥的粉末、无定形粉末、颗粒、沉淀物或微粒子。对于注射剂，制剂可以任选地包含稳定剂、pH 调节剂、表面活性剂、生物利用率调节剂及其组合。这些化合物可以被配制用于通过注射（例如通过快速推注或连续输注）的

肠胃外给药。用于注射的单元剂型可以在安瓿瓶中或在多剂量容器中。

[0392] 通过利用本领域公知的方法可以将本发明的制剂设计成在施用给患者后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。因此,所述制剂还可以配制成用于控制释放或用于缓慢释放。

[0393] 本发明包括的组合物可以包括,例如,胶束或脂质体,或者某些其它包封形式,或者可以以延长释放剂型施用以提供长期储存和 / 或递送效果。因此,所述制剂可以被压制成小粒或圆柱,并作为储库注射剂肌肉内或皮下植入。这样的植入物可以采用已知的惰性材料如聚硅氧烷和生物可降解的聚合物,例如,聚丙交酯-聚乙交酯。其它生物可降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。

[0394] 对于经鼻给药,制剂可以包含抑制粘着斑激酶的酶活性的本发明的化合物,其溶解或悬浮在液体载体(优选水性载体)中用于气溶胶应用。载体可以包含添加剂,例如增溶剂(如丙二醇)、表面活性剂、吸收促进剂(如卵磷脂(磷脂酰胆碱)或环糊精)或防腐剂(如对羟基苯甲酸酯类)。

[0395] 对于肠胃外应用,特别适合的是注射溶液或悬浮液,优选具有溶解在多羟基化蓖麻油中的活性化合物的水性溶液。

[0396] 可以按天或一日多次(例如每天两次或三次)施用剂型。或者,如果是处方医师给出的建议,可以以少于每天一次的更低的频率施用剂型,例如,每两天一次,或每周一次。

[0397] 本发明的实施方式还包括本发明化合物的前药,其在给药后在变为药理活性物质之前通过代谢或其它生理过程经历化学转化。通过代谢或其它生理过程的转化包括,但不限于,将前药转化为药理活性物质的酶学(例如,特定的酶催化)和非酶学的(例如,一般或特定的酸或碱诱导的)化学转化。一般而言,这样的前药为本发明的化合物的功能性衍生物,其在体内容易地转化为本发明的化合物。选择和制备合适的前药衍生物的常规方法记载在如下文献中:例如,Design of Prodrugs(前药的设计),ed. H. Bundgaard,Elsevier, 1985。

[0398] 在另一实施方式中,提供了制备本文所述的化合物的组合物的方法,包括将本发明的化合物与药学上可接受的载体或稀释剂一起配制。在某些实施方式中,药学上可接受的载体或稀释剂适合于经口给药。在某些实施方式中,所述方法还可以包括将所述组合物配制成片剂或胶囊的步骤。在其它实施方式中,所述药学上可接受的载体或稀释剂适合于肠胃外给药。在某些实施方式中,所述方法进一步包括将所述组合物冻干以形成冻干制剂的步骤。

[0399] 本发明的化合物可以与如下物质一起用于治疗目的:i) 一种或多种其它 S1P₁抑制剂和 / 或 ii) 一种或多种其它类型的蛋白激酶抑制剂和 / 或一种或多种其它类型的治疗剂,其可以以相同的剂型经口施用、以单独的口服剂型施用(例如,顺序地或非顺序地)或通过单独或一起注射施用(例如,顺序或非顺序地)。

[0400] 因此,本发明在另一实施方式中提供了组合,其包含:

[0401] a) 如在本文中所述的本发明的化合物;和

[0402] b) 一种或多种化合物,其包括:

[0403] i) 本发明的其它化合物;

[0404] ii) 适合治疗医疗上需要 S1P₁激活的病症(例如,多发性硬化症、移植排斥或成人

呼吸窘迫综合征)的其它药物。

[0405] 本发明的组合包括以单一制剂的(a)和(b)的化合物的混合物和作为分离制剂的(a)和(b)的化合物。本发明的一些组合可以作为分离的制剂包装在试剂盒中。在某些实施方式中,将(b)中的两种或多种化合物一起配制,而本发明的化合物单独地配制。

[0406] 在合适的情况下,可以如最新版本的 Physicians' Desk Reference(医生用药指南)所述的那样使用的其它药物的剂量和制剂,该文献以引用的方式并入本文。

[0407] 治疗方法

[0408] 在某些实施方式中,本发明包括特异性地激动 $S1P_1$ 而不结合其它 EDG 受体 ($S1P_2$ 、 $S1P_3$ 和 $S1P_4$) 或者对其它 EDG 受体具有显著的特异性 ($S1P_5$) 的可口服生物利用 (orally bioavailable) 的化合物。可以使用选择性的 $S1P_1$ 激动剂来治疗具有自身免疫、过度免疫响应、血管发生或炎症成分的疾病,但是并不限于这些疾患。与通过提高治疗窗的目前疗法相比,选择性的 $S1P_1$ 激动剂具有优势,因为降低了由于牵涉其它 EDG 受体导致的毒性。

[0409] 在某些实施方式中,本发明包括与以激动剂的主式高亲和力和高特异性地结合 $S1P_1$ 受体的化合物。在 $S1P_1$ 受体与激动剂接合时,信号传导通过 $G_{\alpha i}$ 进行,从而抑制腺苷酸环化酶的 cAMP 产生。

[0410] 在某些实施方式中,本发明提供了使用本发明的化合物激活或激动(即,具有激动效果 (agonic effect)、起到激动剂的作用)1-磷酸鞘氨醇受体亚型(例如 $S1P_1$)的方法。所述方法包括使受体与合适浓度的本发明的化合物接触以引起受体的激活。所述接触可以发生在体外,例如,在分析实验中进行以测定本发明的化合物的 $S1P$ 受体激活活性从而完成提交注册申请相关的实验。

[0411] 在某些实施方式中,激活 $S1P$ 受体(例如 $S1P_1$)的方法也可以在体内实施,即,在哺乳动物的活体内,例如人类患者或测试的动物。本发明的化合物可以通过如上所述的途径之一(例如经口)提供给活生物体,或者可以局部地在身体组织中提供,例如,通过在生物体内的肿瘤的注射。在本发明化合物的存在下,发生受体的激活,并因此可以研究其效应。

[0412] 本发明的实施方式提供了治疗患者的医疗上需要 $S1P$ 受体 ($S1P_1$) 激活的病症的方法,其中以对患者产生有益效果的剂量、频率和持续时间向患者施用本发明的化合物。本发明的化合物可以通过任何合适的方式施用,其实例如上所述。

[0413] 某些制备实施方式

[0414] 路线 1:

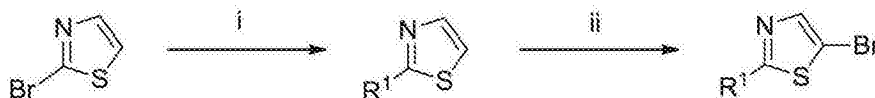
[0415]



[0416] 试剂:(i) KH_2PO_4 , H_2O_2 , $NaClO_2$, CH_3CN ; (ii) $H_2NNHCSNH_2$, $POCl_3$; (iii) $CuBr_2$, 亚硝酸异戊酯, CH_3CN .

[0417] 路线 2:

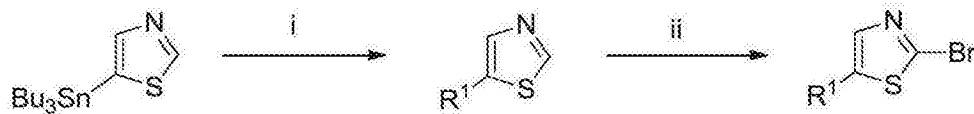
[0418]



[0419] 试剂 : (i) R^1 -硼酸, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) NBS, DMF.

[0420] 路线 3 :

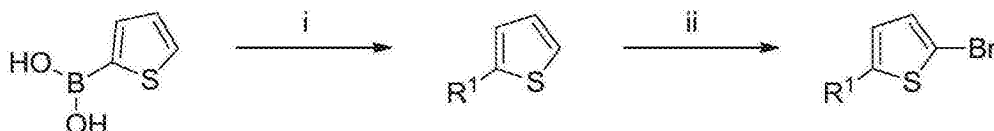
[0421]



[0422] 试剂 : (i) R^1 -I, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, THF; (ii) Br_2 , AcOK, AcOH.

[0423] 路线 4 :

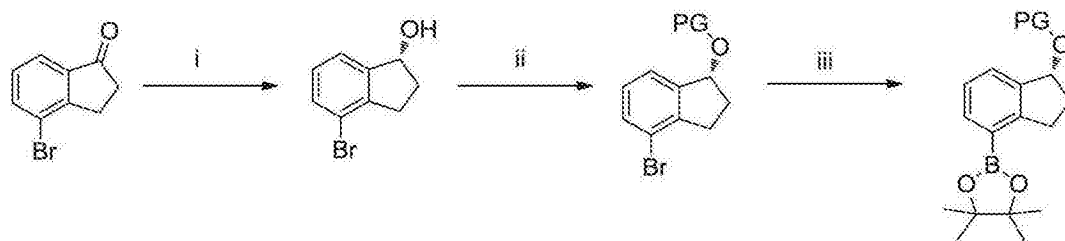
[0424]



[0425] 试剂 : (i) R^1 -Br, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) NBS, DMF.

[0426] 路线 5 :

[0427]

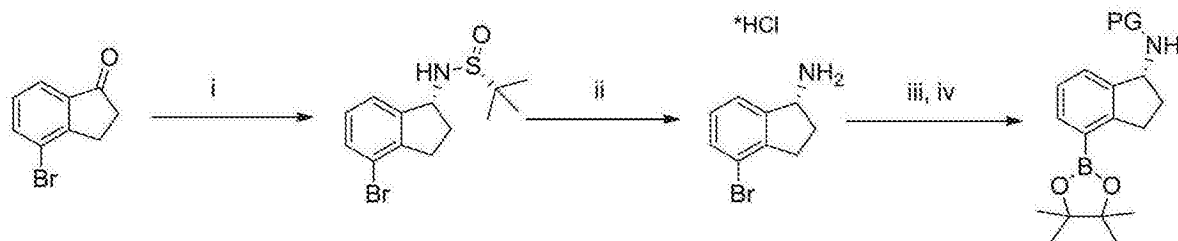


[0428] 试剂 : (i) (S)-2-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷, BH_3-Me_2S , 甲苯, DCM; (ii) PG-Cl (其中 PG 是保护基团), 例如: TBSCl, 咪唑, DMF; (iii) 双联频哪醇硼酸酯, $PdCl_2(dppf)$, CH_2Cl_2 , KOAc, 1,4-二噁烷。

[0429] 以与路线 5 显示的相同方式, 步骤 i 中使用 (R)-2-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷制备 (S)-对映体。可以以类似的方式步骤 i 中使用硼氢化钠作为还原剂制备外消旋物质。

[0430] 路线 6 :

[0431]

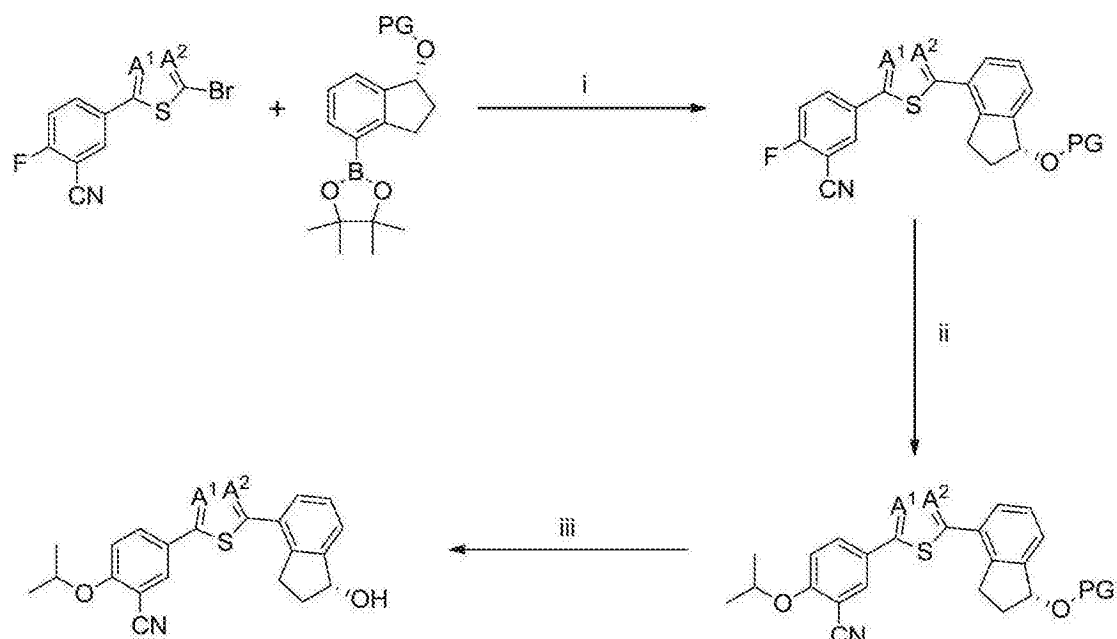


[0432] 试剂 : (i) (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺, $NaBH_4$, THF, 甲苯; (ii) 4N HCl, 1,4-二噁烷; (iii) PG = 二碳酸二叔丁酯, 三乙胺, DCM; (iv) 双联频哪醇硼酸酯, $PdCl_2(dppf)$, CH_2Cl_2 , KOAc, 1,4-二噁烷。

[0433] 以与路线 6 示出的相同方式, 步骤 i 中使用 (S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺制备 (S)-对映体。

[0434] 路线 7 :

[0435]

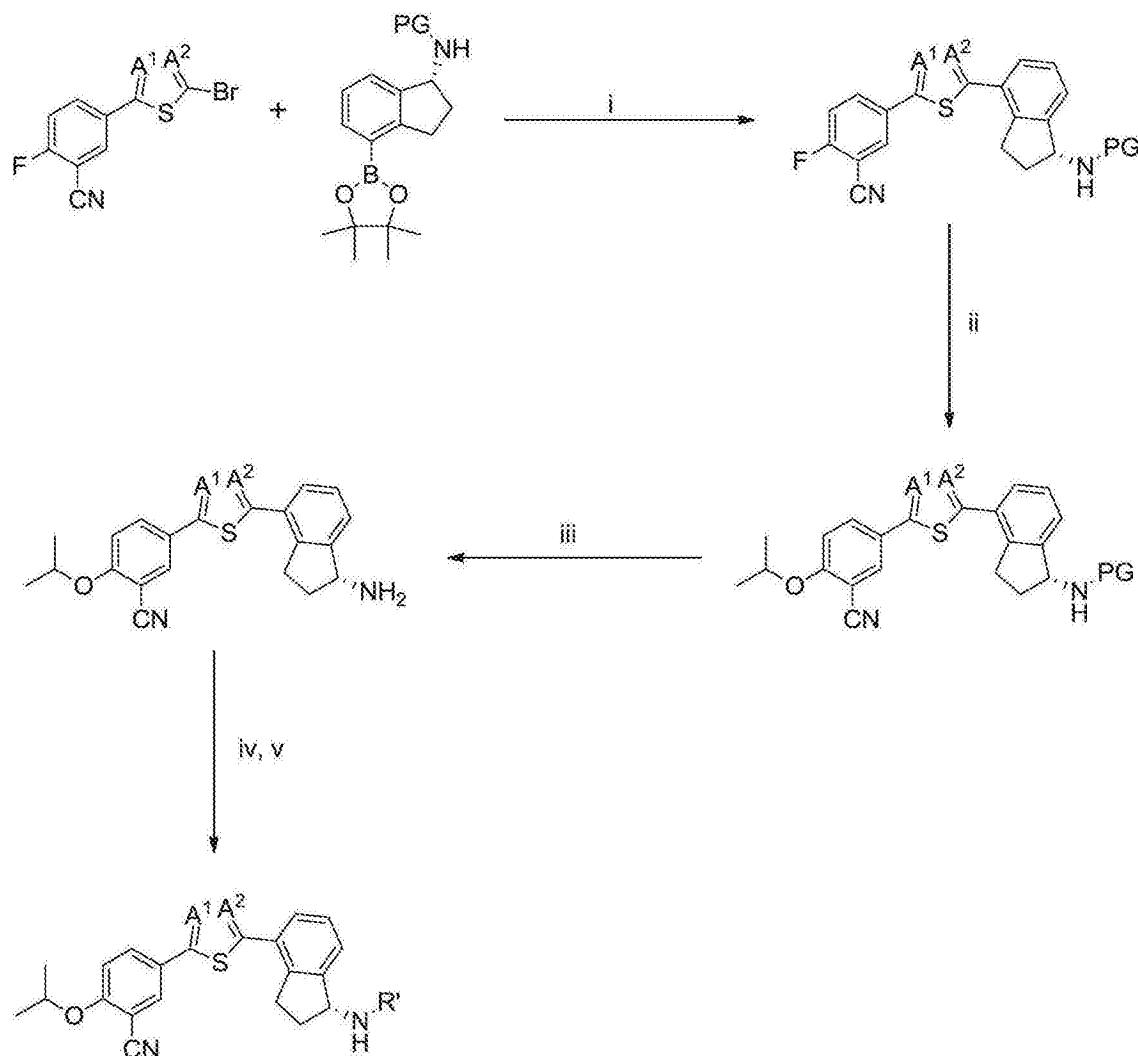


[0436] 试剂 : (i) K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) $NaOiPr$, $iPrOH$; (iii) 脱保护, 例如: TBAF, THF 或 HCl , 1,4-二噁烷。

[0437] 以与路线 7 示出的相同方式, 步骤 i 中使用 (S)-叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷制备 (S)-对映体。以相同的方式, 步骤 i 中使用外消旋的叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷制备外消旋的茚满醇。

[0438] 路线 8 :

[0439]

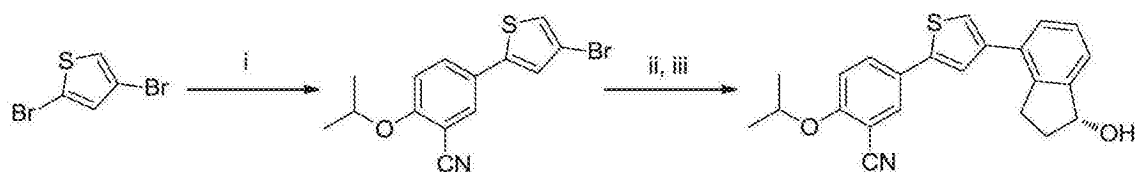


[0440] 试剂：(i) K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) $NaOiPr$, $iPrOH$; (iii) 4N HCl , 1,4-二噁烷; (iv) (a) $R'-LG$ 或 $R''-LG$, 其中 LG 代表离去基团, K_2CO_3 , CH_3CN ; (b) R^3-CO_2H 或 R^4-CO_2H , $HOBT$, EDC , DMF 或 R^3-COCl 或 R^4-CO_2H , TEA , DCM ; (c) R^3-SO_2Cl 或 R^5-SO_2Cl , TEA , DCM ; (d) R^4-CHO , $HOAc$, $NaBH_4$ 或 $NaCNBH_3$ 或 $Na(OAc)_3BH$, $MeOH$; (e) $R^3-OCOC1$ 或 $R^4-OCOC1$, $DIEA$, DMF ; (f) $HN(R^7R^7)$, CDI , TEA , DCM ; (g) $H_2NSO_2NH_2$, D , 二噁烷; (h) 二甲基环氧乙烷, D , $EtOH$; (x) (a) 如果 R' 或 $R'' = H$, 那么可以进行反应 (ix) (a-d); (b) 如果 R' 或 R'' 包含酯, 那么可以进行 (i) 水解 $NaOH$, $EtOH$ 或 (ii) 还原 $NaBH_4$, $MeOH$; (c) 如果 R' 或 R'' 包含酸, 那么可以进行偶联 $HN(R^7R^7)$, $HOBT$, EDC , DMF ; (d) 如果 R' 或 R'' 包含合适的活化烯烃, 那么可以进行 Michael 加成 $HN(R^7R^7)$, DMF 。

[0441] 以与路线 8 示出的相同方式, 步骤 i 中使用 (S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备 (S)-对映体。

[0442] 路线 9:

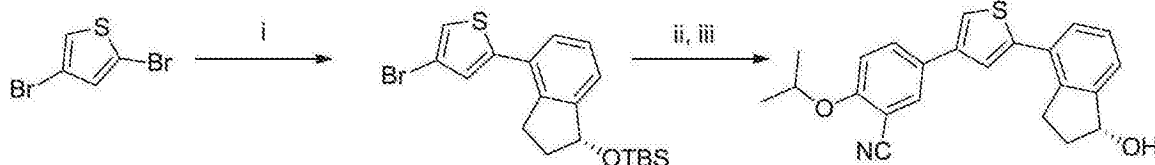
[0443]



[0444] 试剂:(i) (3-氰基-4-异丙氧苯基)硼酸, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) (R)-, (S)-或外消旋的叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (iii) TBAF, THF。

[0445] 路线 10:

[0446]



[0447] 试剂:(i) (ii) (R)-, (S)-或外消旋的叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (ii) (3-氰基-4-异丙氧苯基)硼酸, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O ; (iii) TBAF, THF。

实施例

[0448] 通用方法

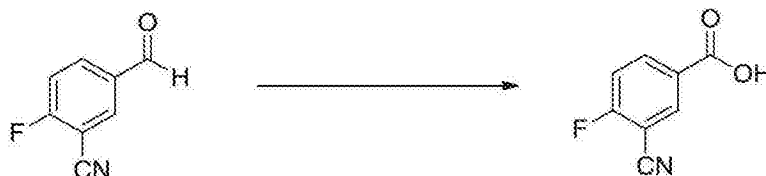
[0449] 1H NMR (400MHz) 和 ^{13}C NMR (100MHz) 是在氘氯仿 ($CDCl_3$)、氘代甲醇 (CD_3OD) 或二甲亚砜- D_6 (DMSO) 的溶液中得到的。使用 Mestrec 5.3.0 和 6.0.1 处理 NMR 谱。括号内的 ^{13}C NMR 峰是相同碳的两种旋转异构体 (rotomer)。质谱 (LCMS) 是使用 Agilent 1100/6110HPLC 系统得到的, 所述系统配备有 Thompson ODS-A, 100A, 5 μ (50X 4.6mm) 柱, 使用含有 0.1% 甲酸的水作为流动相 A, 和使用含有 0.1% 甲酸的乙腈作为流动相 B。梯度是使用 20-100% 的流动相 B 2.5min, 然后保持在 100% 2.5mins。流速为 1mL/min。除非另外指出, LCMS 数据是利用该方法得到的。对于疏水性更强的化合物, 使用下述的梯度, 如方法 1 所示: 40-95% 0.5min, 保持在 95% 8.5min, 然后在 2min 内返回到 40%, 流速为 1mL/min。最终的化合物使用方法 2 检验纯度: 5% 9min, 5-95% 9min, 然后保持在 95% 5min, 流速为 1mL/min。方法 3: 20-100% 2.5min, 然后保持在 100% 4.5min, 流速为 1mL/min。通过以 1mL/min 的流速和等强度流动相在 Chiralpak AD-H, 250x 4.6mm 柱上分离的峰的积分确定对映体过量。除非另外指出, 手性数据是利用该方法得到的。或者, 在下面的条件下进行手性分离, 如在手性方法 1 中所示: Chiralpak AY-H, 250x4.6mm 柱, 流速: 1mL/min; 和等强度流动相。手性方法 2: Chiralcel OZ-3, 150x 4.6mm, 流速: 1mL/min; 和等强度流动相。在该过程中使用的吡啶、二氯甲烷 (DCM)、四氢呋喃 (THF) 和甲苯都是来自保持在氮气 (N_2) 下的 Aldrich Sure-Seal 瓶。所有的反应都在磁力搅拌下, 且温度为外部反应温度。使用配备有 Redisep (Teledyne Isco) 硅胶的 (SiO_2) 柱的 Combiflash Rf 快速纯化系统 (Teledyne Isco) 进行层析。制备型 HPLC 纯化是在 Varian ProStar/PrepStar 系统上进行的, 使用包含 0.05% 的三氟乙酸的水作为流动相 A, 和包含 0.05% 的三氟乙酸的乙腈作为流动相 B。梯度为 10-80% 的流动相 B 12min, 保持在 80% 2min, 然后返回至 10% 2min, 流速为 22mL/min。可以使用其它与此类似的方法。使用 Varian Prostar 级分收集器收集级分, 并使用 Savant SpeedVac Plus 真空泵进行蒸发。具有可成盐中心 (salt-able center) 的化合物假定为三氟乙酸 (TFA) 盐。使用配备有 Biotage 微波容器的 Biotage Initiator 微波反应器进行微波加热。本文中

使用了如下缩写：乙酸乙酯 (EA)、三乙胺 (TEA)、二乙胺 (DEA)、羟基苯并三唑 (HOBT)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDC)、异丙醇 (IPA)、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基乙酰胺 (DMA)。Norit 为活性炭。

[0450] 实验步骤

[0451] 3-氰基-4-氟苯甲酸

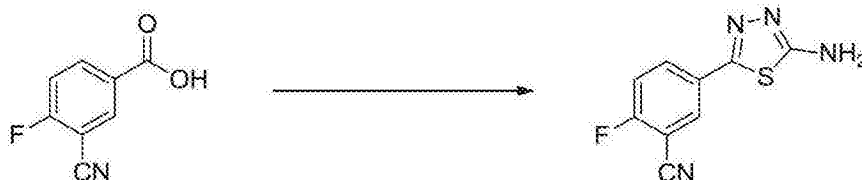
[0452]



[0453] 向 3-氰基-4-氟苯甲醛 (45g, 301mmol) 的 CH_3CN (450mL) 溶液添加于水 (225 毫升) 中的磷酸二氢钾 (24 克, 176 毫摩尔) 和于水 (30 毫升) 中的 30% 的过氧化氢。冷却反应混合物到 0°C , 并经 2 小时滴加于水 (450 毫升) 中的亚氯酸钠 (60 克, 663 毫摩尔)。在室温下搅拌产生的黄色悬浮液, 直至氧气产生停止 (4 小时)。加入于水 (100 毫升) 中的亚硫酸钠 (30 克, 238 毫摩尔), 然后搅拌反应混合物 1h。用 2N 盐酸 (500 毫升) 终止反应, 过滤产生的固体并用水洗涤。用 EA (2×500 毫升) 萃取水相。用盐水 (200 毫升) 洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 浓缩, 与收集的固体合并以产生共 48.5 克 (97%) 的白色固体的粗制 3-氰基-4-氟苯甲酸。LCMS-ESI (m/z) 对于 $\text{C}_8\text{H}_4\text{FNO}_2$ 的计算值: 165.0; 实测值 166.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 2.54\text{min}$. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.60 (s, 1H), 8.41 (dd, $J = 6.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.30 (ddd, $J = 8.8, 5.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.66 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H).

[0454] 5-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈 (TDZ INT-1)

[0455]



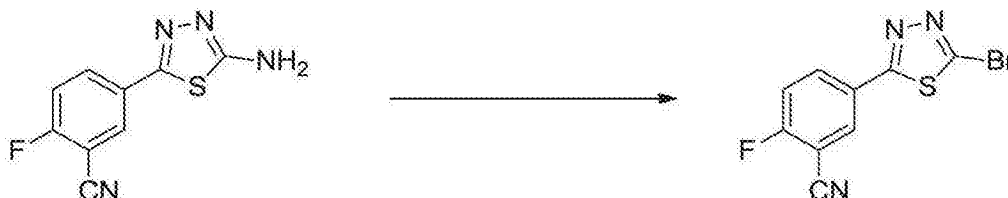
[0456] 在 0°C 下, 向 3-氰基-4-氟苯甲酸 (37.3g, 225mmol) 和氨基硫脲 (22.6g, 248mmol) 的搅拌混合物中加入 POCl_3 (148mL)。在 0°C 下搅拌反应混合物 1 小时, 然后加热到 85°C 持续 6 小时。将所得黄色溶液冷却至室温, 并浓缩到 50% 的体积。将残留物冷却至 0°C , 逐滴添加水 (300 毫升)。(注意: 具有气体释放的放热和剧烈反应)。将混合物加热到 90°C 1 小时, 然后冷却至室温。加入 EA (300 毫升) 且反应混合物搅拌 10 分钟, 然后过滤。将收集的固体分散到水 (270 毫升) 中, 冷却至 0°C , 并用 50% 的氢氧化钠水溶液中和到 pH 8。过滤获得的固体, 用水彻底洗涤, 在高真空下干燥以产生 26 克 (52%) 的淡黄色固体 5-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈 TDZ INT-1, 其不经纯化用于下一实验。LCMS-ESI (m/z) 对于 $\text{C}_9\text{H}_5\text{FN}_4\text{S}$ 计算值: 220.0; 实测值 221.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 2.44\text{min}$. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.29 (dd, $J = 6.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.19 (ddd, $J = 8.9, 5.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 169.82, 164.25, 161.68, 133.68, 131.65, 128.96, 117.96, 113.77, 101.59.

[0457] 以与 5-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈 TDZ INT-1 类似的方式, 使

用 3,4-二乙氧基苯甲酸合成 5-(3,4-二乙氧基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 TDZ INT-2。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ 的计算值: 265.3; 实测值 266.1. $[M+H]^+$, $t_R = 2.58\text{min}$. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.45-7.31 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.31-3.94 (m, 4H), 3.4 (s, 2H), 1.42 (qd, $J = 6.8, 3.3\text{Hz}$, 6H)。

[0458] 5-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈 (TDZ INT-3)

[0459]



[0460] 向 5-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈 TDZ INT-1 (25g, 113mmol) 和溴化铜 (30.4g, 136mmol) 的 CH_3CN (400mL) 的搅拌溶液加入亚硝酸异戊酯 (15.9 克, 136 毫摩尔), 并在室温下搅拌混合物 5 小时。将反应物在 EA (2×250 毫升) 和 1N 盐酸 (250 毫升) 之间分配。用盐水洗涤合并的有机提取物, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。从 EA 结晶粗产物以提供 23.5 克 (73%) 的淡黄色固体 5-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈 TDZ INT-3。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_9H_3BrFN_3S$ 的计算值: 284.1; 实测值 285.9 $[M+H]^+$, $t_R = 3.27\text{min}$. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.58 (dd, $J = 6.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.40 (ddd, $J = 8.9, 5.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 168.61, 162.47, 140.32, 134.88, 133.38, 126.13, 117.88, 112.91。

[0461] 以与对于 2-溴-5-(3,4-二乙氧基苯基)-1,3,4-噻二唑 TDZ INT-3 合成所述的类似方式, 使用 5-(3,4-二乙氧基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-胺合成 2-溴-5-(3,4-二乙氧基苯基)-1,3,4-噻二唑 TDZ INT-4。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{12}H_{13}BrN_2O_2S$ 的计算值: 328.0; 实测值 329.1 $[M+H]^+$, $t_R = 2.58\text{min}$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.10 (dq, $J = 8.9, 7.0\text{Hz}$, 4H), 1.42 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H)。

[0462] 2-氟-5-(噻唑-2-基)苄腈 (THZ INT-1)

[0463]

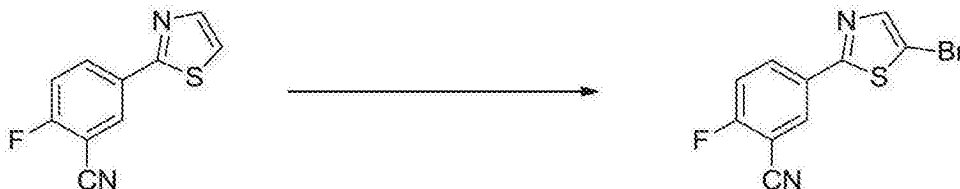


[0464] 用 N_2 对 2-溴噻唑 (25g, 153.4mmol)、(3-氰基-4-氟苯基)硼酸 (25.3g, 153.3mmol)、 K_2CO_3 (63.6g, 460mmol) 和 3:1 DME/ H_2O (205mL) 的溶液吹扫 1 小时, 之后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.2g, 7.9mmol)。对混合物进一步用 N_2 脱气 5 分钟, 然后在氮气下加热至 85°C 持续 7 小时。冷却时, 用 EA (250 毫升) 稀释反应混合物, 用水 (200 毫升) 和盐水 (200 毫升) 洗涤, 并经硫酸镁干燥。过滤反应混合物, 并浓缩以提供米黄色固体。通过从 20% 的 EA/己烷重结晶纯化粗产物以提供 22 克 (71%) 的淡黄色固体 2-氟-5-(噻唑-2-基)苄腈 THZ INT-1。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{10}H_5FN_2S$ 计算值: 204.2; 实测值 205.0 $[M+H]^+$, $t_R =$

3.26min. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.21-8.16(m, 1H), 8.15-8.08(m, 1H), 7.86-7.81(m, 1H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.27-7.21(m, 1H). ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 164.31, 162.22, 143.73, 132.68, 131.28, 128.34, 119.94, 116.98, 113.10.

[0465] 5-(5-溴噻唑-2-基)-2-氟苄腈 (THZ INT-2)

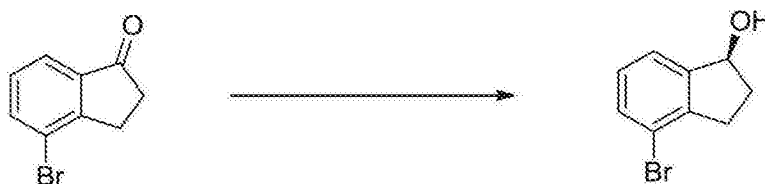
[0466]



[0467] 向于无水 DMF(200mL) 中的 2-氟-5-(噻唑-2-基)苄腈 (21.8g, 106.7mmol) 加入再结晶的 N-溴代琥珀酰亚胺 (22.7 克, 128 毫摩尔)。在 N_2 下, 在室温下搅拌反应混合物 23 小时。用 1N 氢氧化钠碱化反应混合物, 用 EA 和盐水洗涤。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩以产生橙色的油。将粗产物经硅胶快速色谱 (20% 的 EA/ 己烷) 纯化以产生 21 毫克 (70%) 的半白色固体 5-(5-溴噻唑-2-基)-2-氟苄腈 THZ INT-2。LCMS-ESI(m/z) 对于 $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{BrFN}_2\text{S}$ 的计算值: 283.1; 实测值 284.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3.82\text{min}$. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.15(dd, $J = 5.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.08(ddd, $J = 8.8, 4.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.78(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.31(t, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H)。

[0468] (S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-醇 (IND INT-1)

[0469]

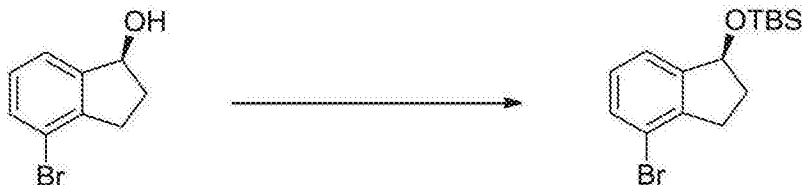


[0470] 在 N_2 下, 向配备有内部温度计和加料漏斗的 100mL 三颈烧瓶中添加 (R)-(+)-2-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷 (1.6mL, 1M 的甲苯溶液) 和硼烷-二甲基硫醚 (150 μL)。在室温下搅拌反应物 10 分钟, 然后用 DCM(10 毫升) 稀释。添加硼烷-二甲基硫醚 (6.0 毫升), 然后将反应物冷却至 -20°C 。在 20 分钟内滴加于 DCM(10 毫升) 中的 4-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (2.5g, 11.8mmol) 的溶液, 同时保持反应温度在 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。添加完成后搅拌反应物 2 小时, 然后通过滴加甲醇 (10 毫升) 淬灭。用甲醇 (20 毫升) 稀释反应混合物, 并在大气压力下蒸馏溶剂。分成两份添加甲醇 (30 毫升), 并重复蒸馏两次。蒸发所有的溶剂以产生固体, 将其通过硅胶柱色谱 (EA/ 己烷) 和由 5 : 1 的己烷 /EA(30 毫升) 再结晶而纯化, 以提供 1.56g (62%) 白色粉末的 (S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-醇 IND INT-1。LCMS-ESI(m/z) 对于 $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ 的计算值: 213.1; 实测值 196.9 $[\text{M}-\text{OH}]^+$, $t_R = 3.06\text{min}$. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.40(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.10(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 5.29(dd, $J = 12.6, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.05(ddd, $J = 16.6, 8.7, 4.6\text{Hz}$, 1H), 2.87-2.71(m, 1H), 2.50(dddd, $J = 13.2, 8.4, 7.0, 4.6\text{Hz}$, 1H), 1.94(dddd, $J = 13.5, 8.8, 6.6, 5.5\text{Hz}$, 1H), 1.80(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 146.82, 143.50, 131.24, 128.58, 123.21, 120.25, 76.83, 34.69, 31.19. 手性 HPLC: 使用于己烷中的 10% IPA 洗脱 (S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-醇: $> 99.9\%$ ee, $t_R = 6.27\text{min}$.

[0471] 以类似的方式,使用(S)-(-)-2-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷制备(R)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-醇 IND INT-2:97.6% ee, (R)-对映体的 $t_R = 5.83\text{min}$.

[0472] (S)-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷(IND INT-3)

[0473]



[0474] 向(S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-醇 IND INT-1 (1.56g, 7.3mm) 的 DMF (5mL) 溶液添加 TBDMSCl (1.3 克, 8.7 毫摩尔) 和咪唑 (1.24 克, 18.3 毫摩尔), 并在室温下搅拌反应混合物过夜。用饱和碳酸氢钠溶液 (30 毫升) 稀释反应混合物, 并用 EA (2×50 毫升) 萃取。用水和盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥。通过色谱法 (EA/ 己烷) 纯化粗产物以提供 2.1 克 (88%) 的白色固体 (S)-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 IND INT-3。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{15}H_{23}BrOSi$ 的计算值: 327.3; 没有观察到 M^+ , $t_R = 5.73\text{min}$ (方法 2)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.07 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 5.28 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.00 (ddd, $J = 16.4, 9.1, 2.9\text{Hz}$, 1H), 2.73 (dt, $J = 16.5, 8.3\text{Hz}$, 1H), 2.42 (dddd, $J = 12.8, 8.0, 7.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.91 (dtd, $J = 12.8, 8.9, 7.1\text{Hz}$, 1H), 0.98-0.88 (m, 9H), 0.14 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 6H)。

[0475] 以类似的方式,使用(R)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-醇制备(R)-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 IND INT-4。

[0476] (±)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-醇 (IND INT-5)

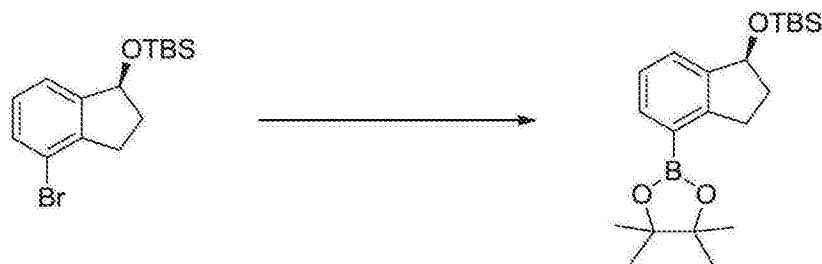
[0477]



[0478] 在 0°C 下,向搅拌的 4-溴茚酮 (3g, 14.2mmol) 的无水 EtOH (30mL) 溶液加入硼氢化钠 (0.36 克, 9.5 毫摩尔) 和硅胶 (2 克)。在 0°C 下搅拌反应物 20 分钟,并使得在室温下搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠溶液 (10 毫升) 淬灭反应混合物,并浓缩以除去乙醇。用 EA (3×20 毫升) 萃取水层,有机相经硫酸镁干燥。浓缩后,通过色谱法 (EA/ 己烷) 纯化粗产物以产生白色固体 (±)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-醇 IND INT-5 (2.56g, 85%)。LCMS-ESI (m/z) 对于 C_9H_9BrO 的计算值: 213.07; 实测值 $195.0[M-H_2O]^+$, $t_R = 3.07\text{min}$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.27 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.05 (t, $J = 7.7$, 1H), 5.23 (t, $J = 6.2$, 1H), 3.00 (ddd, $J = 16.6, 8.8, 4.6$, 1H), 2.84-2.66 (m, 1H), 2.45 (dddd, $J = 13.2, 8.4, 7.0, 4.6$, 1H), 1.96-1.70 (m, 2H)。

[0479] (S)-叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷 (IND INT-6)

[0480]



[0481] 通过将 N_2 通过溶液 10 分钟使 (S)-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 IND INT-3 (0.2mg, 0.61mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (0.17g, 0.67mmol) 和乙酸钾 (1.8g, 0.45mmol) 的无水 1,4-二噁烷 (4mL) 溶液脱气。加入 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (99mg, 0.12mmol), 并在 $85^\circ C$ 下加热反应混合物过夜。真空下除去溶剂。将残留物溶解于 EA (10 毫升) 中, 并通过硅藻土过滤。用水和盐水洗涤滤液, 经硫酸镁干燥并过滤。通过色谱法 (EA/己烷) 纯化粗产物以提供 26 毫克 (45%) 的白色固体的 (S)-叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷 IND INT-6。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{21}H_{35}BO_3Si$ 的计算值: 374.4; 实测值 $245.0 [M-OTBS]^+$, $t_R = 6.57 \text{ min}$ (方法 1)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.7, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.4, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.21 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.26 (ddd, $J = 16.9, 8.9, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.86 (dt, $J = 16.8, 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.48-2.23 (m, 1H), 1.86 (dtd, $J = 12.6, 8.8, 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.38-1.23 (m, 12H), 1.00-0.81 (m, 9H), 0.22-0.07 (m, 6H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 149.59, 145.08, 134.83, 134.75, 126.92, 125.78, 83.39, 76.52, 36.29, 30.78, 25.96, 24.96, 18.28, -4.29, -4.55。

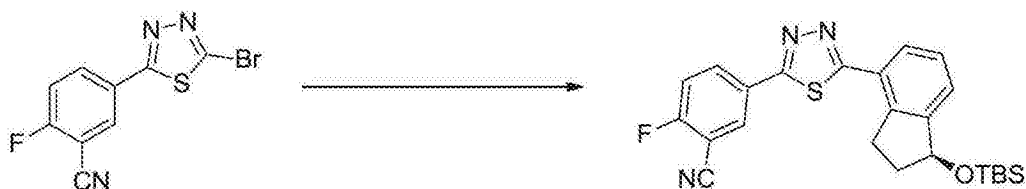
[0482] 以类似的方式, 使用 (R)-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 IND INT-4 制备 (R)-叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷 IND INT-7。以类似的方式, 由 IND INT-5 制备外消旋的 (±)-叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷 IND INT-8。

[0483] 通用程序 1: 杂环溴化物与茚满醇硼酸酯的偶联

[0484] 将杂环溴化物 (1 当量)、(R)-、(S)- 或外消旋的茚满醇二氧杂硼杂环戊烷 (IND INT-6, 7 或 8, 1 当量)、DME : H_2O (3 : 1, 0.05M) 和碳酸钾 (3 当量) 顺序添加到 20 毫升微波小瓶中。通过使得氮气鼓泡通过搅拌溶液 10 分钟使混合物脱气。添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.07 当量), 并使得混合物脱气另外的 2 分钟。对小瓶加盖, 并使其在 $100^\circ C$ 下经受微波照射直到反应完成 (40-60 分钟)。如果需要, 添加额外的溴化物。将小瓶冷却至室温, 用 EA (10× 体积) 稀释, 用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 和浓缩。通过硅胶柱色谱 (EA/己烷) 纯化粗产物。

[0485] (S)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈

[0486]

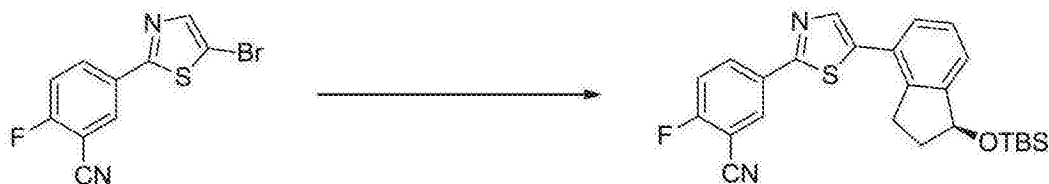


[0487] 使用通用程序 1 制备：将 5-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈 TDZ INT-3 (30mg, 0.1mmol)、(S)-叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷 IND INT-6 (43.6mg, 0.11mmol)、碳酸钾 (44mg, 0.32mmol) 和 DME/H₂O (2mL) 的 3 : 1 混合物加载到 20 毫升微波小瓶中。通过使得氮气鼓泡通过搅拌溶液 10 分钟使混合物脱气。添加 Pd(PPh₃)₄, 并使得混合物脱气另外的 2 分钟。使小瓶在 100℃ 下经受微波照射 40 分钟。将反应混合物冷却至室温, 用 EA (10mL) 稀释, 用水和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 浓缩, 并通过硅胶色谱 (EA/ 己烷) 纯化以提供 25mg (44%) 的淡黄色固体 (S)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₄H₂₆FN₃OSSi 的计算值: 451.15; 实测值 452.1 [M+H]⁺, t_R = 4.53min (方法 1). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.34-8.25 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 5.34 (t, J = 7.1Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 16.8, 9.0, 2.8Hz, 1H), 3.13 (dt, J = 16.8, 8.3Hz, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 9H), 0.22-0.17 (m, 6H).

[0488] 以类似的方式, 使用 (R)-叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷 IND INT-7 制备 (R)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈。

[0489] (S)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻二唑-2-基)-2-氟苄腈

[0490]



[0491] 使用通用程序 1 制备。用氮气使 5-(5-溴噻唑-2-基)-2-氟苄腈 THZ INT-2 (0.12g, 0.42mmol)、(S)-叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷 IND INT-6 (0.16g, 0.42mmol)、碳酸钾 (0.176g, 1.2mmol) 和 DME/H₂O 的 3 : 1 混合物 (2mL) 的溶液脱气 10 分钟, 然后添加 Pd(PPh₃)₄ (0.034g, 0.03mmol)。用氮气使反应混合物脱气另外的 2 分钟, 然后在 90℃ 下微波加热 1.5 小时。在冷却时, 用 EA (20 毫升) 稀释反应混合物, 用盐水 (20 毫升) 洗涤。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。通过硅胶快速色谱法 (30% 的 EA/ 己烷) 纯化粗产物以产生 0.116 克 (60%) 的白色固体 (S)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-氟苄腈。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₅H₂₇FN₂OSSi 的计算值: 450.6; 实测值 451.1 [M+H]⁺, t_R = 4.86min (方法 1). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.14 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.0, 0.9, 1H), 7.32 (ddd, J = 23.9, 14.6,

11.0, 3H), 5.32(t, $J = 7.0, 1H$), 3.19(ddd, $J = 15.9, 8.8, 2.7, 1H$), 2.95(dt, $J = 16.1, 8.1, 1H$), 2.59-2.40(m, 1H), 2.08-1.89(m, 1H), 0.94(s, 9H), 0.17(dd, $J = 13.7, 7.8, 6H$).

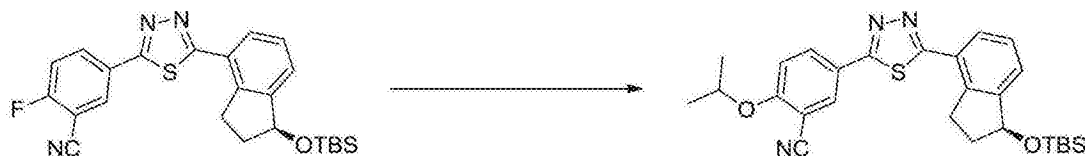
[0492] 以类似的方式, 使用 (R)-叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)甲硅烷制备 (R)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-氟苄腈。

[0493] 通用程序 2: 异丙氧化物置换氟化物

[0494] 向搅拌的 (R)-或 (S)-氟苯衍生物 (1 当量) 的 IPA 溶液 (0.02M) 加入异丙醇钠 (1.3 当量)。在氮气下于 60°C 搅拌反应物 2 小时或直到反应完成。冷却时, 蒸发溶剂至干燥, 并通过硅胶柱色谱 (EA/ 己烷) 纯化产物。

[0495] (S)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈

[0496]

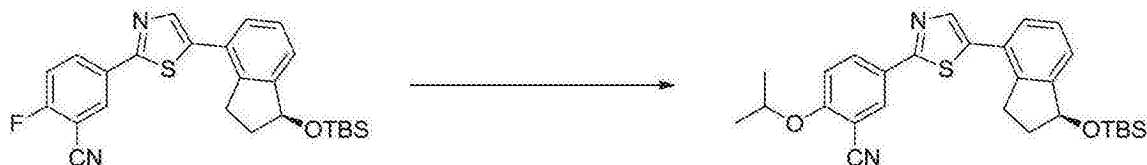


[0497] 使用通用程序 2 制备: 向 (S)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈 (21mg, 0.04mmol) 的 IPA (2mL) 溶液加入异丙醇钠 (5 毫克, 0.06 毫摩尔)。在 60°C 下加热反应混合物 2 小时。冷却时, 蒸发溶剂, 并通过硅胶柱色谱 (EA/ 己烷) 纯化产物以提供 (S)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (15mg, 68%)。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{28}H_{34}N_2O_2SSi$ 的计算值: 491.7, 实测值 492.2 $[M+H]^+$, $t_R = 5.17min$ (方法 1)。

[0498] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈制备 (R)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈。

[0499] (S)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈

[0500]



[0501] 使用通用程序 2 制备。向 (S)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-氟苄腈 (116mg, 0.25mmol) 的 IPA (2mL) 溶液加入异丙醇钠 (21.1 毫克, 0.25 毫摩尔)。在 60°C 下加热反应混合物 2 小时。冷却时, 蒸发溶剂, 并通过硅胶柱色谱 (EA/ 己烷) 纯化产物以提供 151mg (88%) 的 (S)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{28}H_{34}N_2O_2SSi$ 的计算值: 490.7, 实测值 491.1 $[M+H]^+$, $t_R = 6.81min$ (方法 1)。

[0502] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二

氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-氟苄腈制备(R)-5-(5-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈。

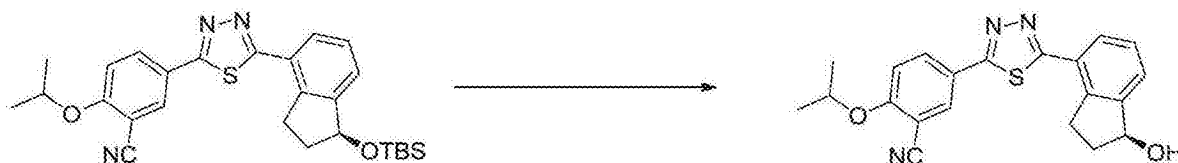
[0503] 通用程序3:甲硅烷基保护的茚满醇的脱保护

[0504] 向搅拌的(R)-或(S)-甲硅烷基保护的茚满醇(1当量)的无水THF溶液(0.06M)加入于THF中的1M四丁基氟化铵(5当量),并在室温、氮气下搅拌混合物。完成后,用EA(10倍体积)稀释反应混合物,并用碳酸氢钠、水和盐水彻底洗涤,经硫酸镁干燥,浓缩。粗产物经硅胶柱色谱(EA/己烷)纯化。

[0505] 使用1-3通用程序的序列制备化合物1-3和69-70。

[0506] (S)-5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈(化合物1)

[0507]



[0508] 向搅拌的(S)-5-(5-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈(21mg, 0.06mmol)的无水THF(1mL)溶液加入1M四丁基氟化铵(0.3毫升, 0.3mmol),并在室温下搅拌反应混合物过夜。用EA(10毫升)稀释反应混合物和用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,并经硫酸镁干燥。产物经色谱法(EA/己烷)纯化以提供8毫克(81%)的白色固体(S)-5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈1。LCMS-ESI(m/z)对于 $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ 的计算值:377.1;实测值378.1[M+H]⁺, t_R = 3.67min. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.28-8.07(m, 2H), 7.86(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.57(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.40(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.08(d, J = 9.0Hz, 1H), 5.41-5.18(m, 1H), 4.74(dd, J = 12.2, 6.0Hz, 1H), 3.48(ddd, J = 17.1, 8.7, 4.6Hz, 1H), 3.30-3.06(m, 1H), 2.72-2.40(m, 1H), 2.04(ddd, J = 13.6, 8.7, 6.5Hz, 1H), 1.64(s, 2H), 1.44(d, J = 6.1Hz, 5H). ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ 167.61, 166.22, 162.23, 147.58, 142.93, 134.04, 133.83, 129.81, 128.30, 127.45, 127.09, 123.37, 116.14, 114.45, 104.34, 77.23, 76.71, 73.09, 36.24, 31.69, 22.32.

[0509] 以类似的方式,使用(R)-5-(5-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈制备(R)-5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈2。

[0510] (S)-5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈(化合物70)

[0511]



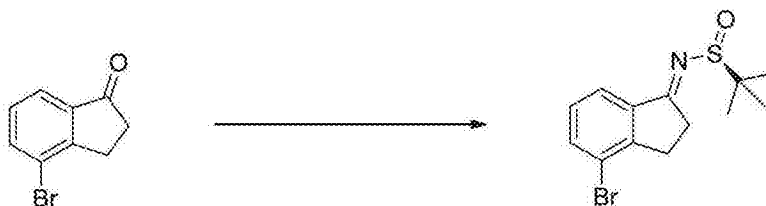
[0512] 使用通用程序3制备。向粗制的(S)-5-(5-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2,

3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈(0.11g,0.22mmol)的无水THF(3mL)溶液添加1.0M的TBAF的四氢呋喃(1.0毫升)溶液。在室温下搅拌反应混合物2小时。在真空条件下浓缩溶剂,通过硅胶色谱纯化残留物以提供35mg(41%)的白色固体(S)-5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈70。LCMS-ESI(m/z):对于 $C_{22}H_{20}N_2O_2S$ 的计算值:376.4;实测值377.1[M+H]⁺, t_R=3.66min. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.14-7.89(m, 2H), 7.82-7.62(m, 1H), 7.35(dd, J = 7.5, 2.6Hz, 2H), 7.22(dd, J = 15.0, 7.5Hz, 1H), 7.02-6.77(m, 1H), 5.36-5.08(m, 1H), 4.65(hept, J = 6.0Hz, 1H), 3.10(ddd, J = 16.1, 8.5, 4.6Hz, 1H), 2.93-2.80(m, 1H), 2.68-2.54(m, 1H), 2.44(dddd, J = 11.7, 8.3, 7.0, 4.7Hz, 1H), 2.01-1.77(m, 1H), 1.41-1.29(m, 6H). ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ 164.98, 161.11, 146.82, 141.23, 140.87, 137.98, 132.11, 131.99, 128.40, 128.03, 127.91, 126.67, 124.62, 116.13, 113.98, 103.76, 76.43, 72.55, 35.89, 30.78, 22.01。手性HPLC:使用于己烷中的15% IPA洗脱(S)-5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈:100% ee; t_R=24.19min.

[0513] 以类似的方式,使用(R)-5-(5-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基-苄腈制备(R)-5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈69:97% ee, (R)-对映体的 t_R=47.32min.

[0514] (S, E)-N-(4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(IND INT-9)

[0515]



[0516] 用(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(31.5g,260mmol)、四乙氧基钛(81g,355mmol)和无水甲苯(250mL)加入烘干的2L RB烧瓶中。在90℃下加热反应混合物,并在90分钟内滴加4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(50.0g,236mmol)的无水甲苯溶液。然后在90℃搅拌反应混合物4小时,然后在70℃过夜。粗制的(S, E)-N-(4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 IND INT-9不经纯化用于下一实验中。LCMS-ESI(m/z)对于 $C_{13}H_{18}BrNOS$ 计算值:315.0;实测值316.0[M+H]⁺, t_R=3.65min.

[0517] 以类似的方式,使用(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺制备(R, E)-N-(4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 IND INT-10。

[0518] (S)-N-((S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(IND INT-11)

[0519]

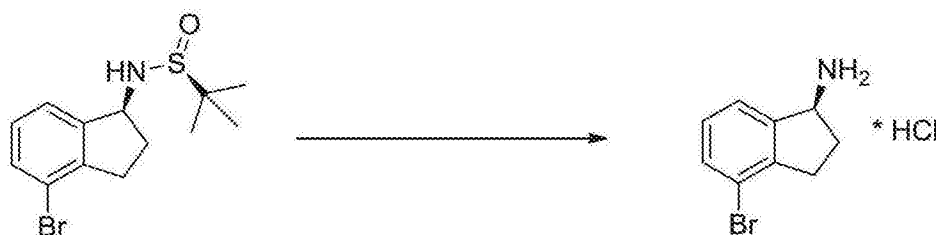


[0520] 在氮气下,向粗制的 (S, E)-N-(4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 IND INT-9 在甲苯 (250mL) 中的搅拌悬浮液加入无水四氢呋喃 (250 毫升), 并冷却反应混合物至 -78°C 。经 30 分钟,分四份添加硼氢化钠 (26.8 克,710 毫摩尔) (内部温度保持低于 -65°C)。在 -78°C 搅拌反应混合物 30 分钟,之后经 1 小时将其升温到室温,并继续搅拌额外的 1 小时。使反应混合物通过硅藻土垫过滤以去除钛盐。用 EA (500 毫升)、饱和酒石酸钠钾 (200 毫升) 和盐水 (50 毫升) 处理滤液,并在室温下搅拌混合物过夜。混合物通过硅藻土垫过滤,滤液经硫酸镁干燥。通过浓缩至干燥获得粗制的产物,以得到 46 克 (61%) 的灰白色固体 (S)-N-((S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 IND INT-11,其不经纯化用于下一实验中。LCMS-ESI (m/z) $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNOS}$ 的计算值:313.0;实测值 $314.0[\text{M}+\text{H}]^{+}$, $t_{\text{R}} = 3.84\text{min}$ 。

[0521] 以类似的方式,使用 (R, E)-N-(4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 IND INT-10 制备 (R)-N-((R)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 IND INT-12。

[0522] (S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐 (IND INT-13)

[0523]



[0524] 向搅拌的粗制 (S)-N-((S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 IND INT-11 (46g, 145mol) 于 MeOH (100mL) 中的悬浮液加入于二噁烷 (109 毫升) 中的 4N 盐酸,并在室温下搅拌黄色悬浮液 3 小时。将粗反应物用甲醇 (100 毫升) 稀释并过滤。浓缩滤液,并将获得的固体分散到乙腈 (600 毫升) 中,回流 90 分钟。将悬浮液冷却至 0°C ,过滤固体以产生 25 克 (69%) 的 (S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐 IND INT-13,其不经纯化用于下一步骤。LCMS-ESI (m/z) 对于 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}$ 的计算值:211.09;实测值 $197.0[\text{M}-\text{NH}_2]^{+}$, $t_{\text{R}} = 1.76\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.76 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.06 (ddd, $J = 16.9$, 8.9, 5.2Hz, 1H), 2.93-2.76 (m, 1H), 2.57-2.39 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 144.12, 141.60, 131.71, 129.02, 124.54, 119.29, 55.30, 31.52, 29.10。

[0525] 以类似的方式,使用 (R)-N-((S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 IND INT-12 制备 (R)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐 IND INT-14。

[0526] (S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯 (IND INT-15)

[0527]

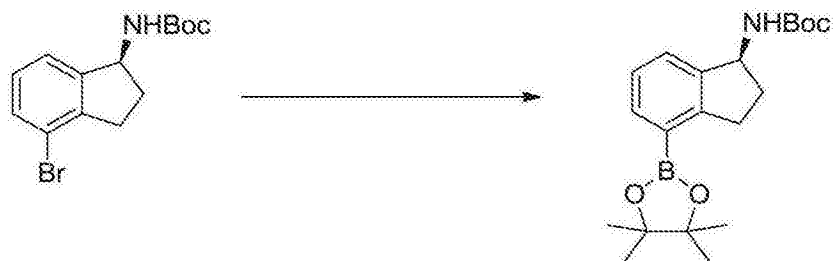


[0528] 在 0℃下,向于 DCM(140mL) 中的粗制 (S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐 IND INT-13(16.6g,66mmol) 加入三乙胺(14.8 克,146mmol) 和二碳酸二叔丁酯(16.0 克,73 毫摩尔)。在室温下搅拌反应物过夜。用 DCM(50 毫升) 稀释反应物,并用水和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥,通过从 10% 的 EA/ 己烷结晶纯化产物以提供 14 克(70%) 的灰白色固体 (S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯 IND INT-15。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{14}H_{18}BrNO_2$ 的计算值:312.2;实测值 197.0[M-NH₂Boc]⁺, t_R = 3.94min. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.25(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.08(t, J = 7.7Hz, 1H), 5.25(dd, J = 15.9, 7.9Hz, 1H), 4.78(d, J = 7.6Hz, 1H), 2.99(ddd, J = 16.5, 9.0, 3.4Hz, 1H), 2.81(dt, J = 16.5, 8.2Hz, 1H), 2.70-2.36(m, 1H), 1.94-1.71(m, 1H), 1.47(d, J = 5.2Hz, 9H). ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ 155.99, 146.13, 143.83, 131.35, 129.02, 123.41, 120.64, 80.10, 57.21, 33.71, 31.82, 28.86;手性 HPLC:使用于己烷中的 2% IPA 洗脱 (S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯:> 99.9% ee, t_R = 11.08min.

[0529] 以类似的方式,由 (R)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐 IND INT-14 制备 (R)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯 IND INT-16:> 99.9% ee, (R)-对映体的 t_R = 9.98min.

[0530] (S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯 (IND INT-17)

[0531]



[0532] 通过使得氮气鼓泡通过溶液 30 分钟,使 (S)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯 IND INT-15(13.1g,42mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(11.7g,46mmol) 和乙酸钾(12.3mg,125mmol) 的无水 1,4-二噁烷(100mL) 溶液脱气,然后添加 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(6.8g,8.3mmol)。在 85℃下加热反应混合物 8 小时。在真空下除去溶剂,将残留物溶解在 EA(500 毫升) 中,并通过硅藻土过滤。用水和盐水洗涤滤液,经硫酸镁干燥,并通过色谱法(EA/ 己烷) 纯化以提供 13 克(87%) 的白色固体 (S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯 IND INT-17。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{20}H_{30}BNO_4$ 的计算值:359.2;实测值 382.2[M+Na]⁺, t_R = 4.26min. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.66(d, J = 7.3Hz, 1H), 7.39(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.19(t, J = 7.4Hz, 1H), 5.14(dd, J = 15.8, 7.8Hz, 1H), 4.69(d, J = 8.7Hz, 1H), 3.23(ddd, J = 17.0, 8.8, 3.5Hz, 1H), 2.94(dt, J = 16.6, 8.2Hz,

1H), 2.53(ddd, $J = 11.4, 8.0, 3.9\text{Hz}$, 1H), 1.73(ddd, $J = 16.4, 12.8, 8.6\text{Hz}$, 1H), 1.46(s, 9H), 1.36–1.25(m, 12H). ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 156.21, 150.64, 143.43, 135.37, 127.25, 126.43, 83.95, 79.78, 56.19, 34.60, 31.57, 28.88, 25.37, 25.34.

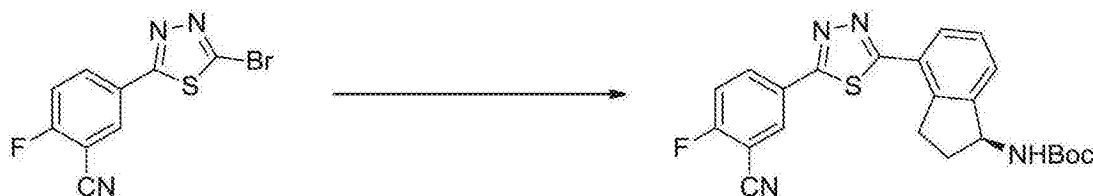
[0533] 以类似的方式,使用(R)-4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯 IND INT-16 制备(R)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯 IND INT-18。

[0534] 通用程序 4:杂环溴化物与茚满胺的偶联

[0535] 将杂环溴化物(1当量)、(R)-或(S)-Boc-保护的茚满胺(1当量)、DME : H_2O (3 : 1, 0.07M)和碳酸钾(3当量)顺序加入反应压力烧瓶中。通过使得氮气鼓泡通过搅拌溶液 20 分钟使混合物脱气。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.07 当量),并使得混合物脱气另外的 5 分钟。对反应烧瓶加盖,并使混合物在 85°C 下加热 12–24 小时。将反应物冷却至室温,用水(2 倍体积)稀释,搅拌 30 分钟。过滤产生的固体,用己烷洗涤,并在高真空下干燥。粗产物经硅胶柱色谱(EA/己烷)纯化,或不经纯化用于下一实验中。

[0536] (S)-(4-(5-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0537]

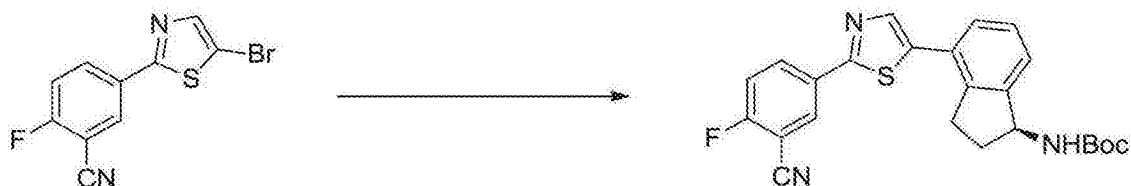


[0538] 使用通用程序 4 制备。用氮气对 5-(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-氟苄腈 TDZ INT-3(1.5g, 5.3mmol)、(S)-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯 IND INT-17(1.9g, 5.3mmol)和碳酸钾(2.2g, 16mmol)于 DME : H_2O (3 : 1, 70mL)中的悬浮液脱气 20 分钟,然后添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.43g, 0.3mmol)。用氮气对混合物脱气另外的 5 分钟,并在氮气、 85°C 下加热悬浮液 12 小时。冷却时,用水(150 毫升)稀释反应混合物,并搅拌混合物 30 分钟。过滤产生的固体,用水洗涤,并在高真空下干燥以提供 2.3 克(100%)的粗制浅棕色固体(S)-(4-(5-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯,其不经纯化用于下一实验中。LCMS-ESI (m/z) 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ 的计算值:436.1;实测值 459.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R = 4.19\text{min}$ 。

[0539] 以类似的方式,使用(R)-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯 IND INT-18 制备(R)-(4-(5-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0540] (S)-(4-(2-(3-氰基-4-氟苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯

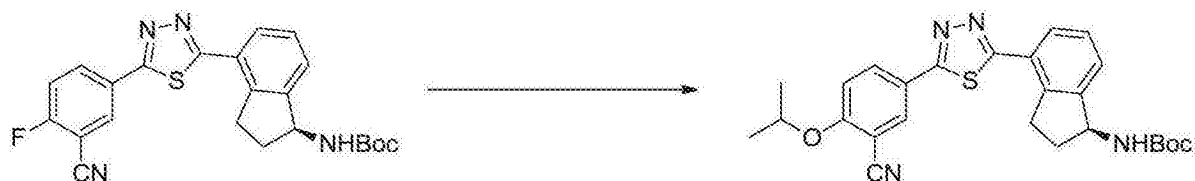
[0541]



[0542] 使用通用程序4制备。用氮气对5-(5-溴噻唑-2-基)-2-氟苄腈 THZ INT-2 (2.0g, 7.0mmol)、(S)-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁酯 IND INT-17 (2.5g, 7.0mmol)、碳酸钾 (2.9g, 21mmol) 和 DME/H₂O 的 3 : 1 混合物 (30mL) 的溶液脱气 10 分钟, 然后添加 Pd(PPh₃)₄ (0.57g, 0.005mmol)。用氮气对混合物脱气另外的 2 分钟, 并在氮气、80℃ 下加热悬浮液 12 小时。冷却时, 用 EA (20 毫升) 稀释反应混合物, 用盐水 (20 毫升) 洗涤。合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。粗产物经硅胶快速色谱法 (30% 的 EA/ 己烷) 纯化以产生 3.0g (83%) 白色固体的 (S)-(4-(2-(3-氰基-4-氟苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₄H₂₂FN₃O₂S 的计算值: 435.5; 实测值 436.1 [M+H]⁺, t_R = 4.14min. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 5.26 (m, 1H), 4.76 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.65 (ddd, J = 12.5, 8.3, 4.6Hz, 1H), 1.84 (dq, J = 12.9, 8.5Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

[0543] (S)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0544]

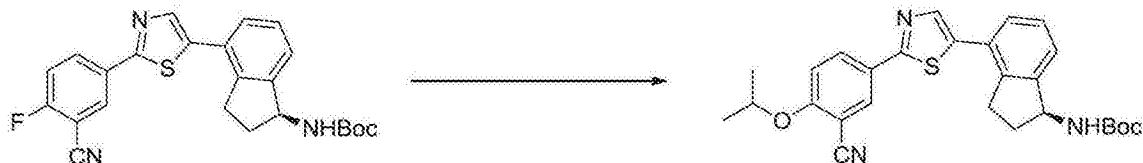


[0545] 使用通用程序2制备。向 (S)-(4-(5-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (2.5g, 5.7mmol) 的 IPA (30mL) 溶液加入异丙醇钠 (0.61 克, 7.4 毫摩尔)。在 60℃ 下加热反应混合物 4 小时。冷却时, 浓缩混合物至 50% 的体积, 并使悬浮液冷却至 0℃。过滤产生的固体, 在高真空下干燥以提供 1.14g (42%) 的灰白色固体 (S)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₆H₂₈N₄O₃S 的计算值: 476.2; 实测值 477.2 (M+H). t_R = 4.12min. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.04 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0Hz, 1H), 5.38-5.08 (m, 1H), 4.94-4.62 (m, 1H), 3.54-3.32 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.80-2.59 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 1H), 1.52-1.35 (m, 15H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 166.93, 165.54, 161.59, 155.65, 145.84, 142.05, 133.28, 128.71, 127.59, 126.64, 126.33, 122.72, 115.54, 113.86, 103.69, 79.59, 72.50, 60.35, 55.73, 33.78, 31.27, 28.39, 21.74。

[0546] 以类似的方式, 使用 (R)-(4-(5-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁酯制备 (R)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0547] (S)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0548]



[0549] 使用通用程序 2 制备。向 (S)-(4-(2-(3-氰基-4-氟苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (2.5g, 5.7mmol) 的 IPA (50mL) 溶液加入异丙醇钠 (0.61 克, 7.4 毫摩尔)。在 60℃ 下加热反应混合物 4 小时。冷却时, 将混合物浓缩至 50% 的体积, 将悬浮液冷却至 0℃。过滤产生的固体, 并在高真空条件下干燥以提供 2.66g (98%) 的 (S)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{27}H_{29}N_3O_3S$ 的计算值: 475.1; 实测值 476.2 (M+H). $t_R = 4.30\text{min}$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.19-8.05 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 5.39-5.15 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.20-2.94 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 6H).

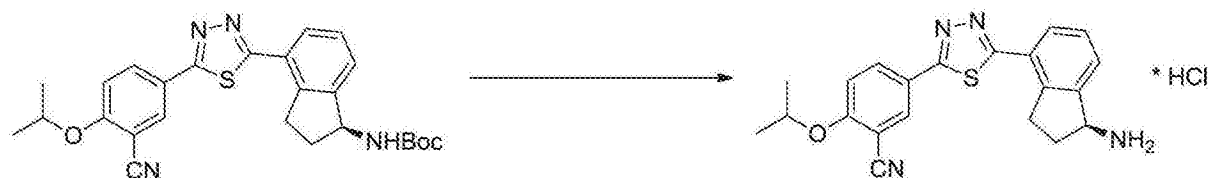
[0550] 通用程序 5: 杂环茚满胺的制备

[0551] 向于 1,4-二噁烷的 (R)-或 (S)-Boc 保护的茚满胺 (1 当量) 的搅拌悬浮液 (0.2M) 中加入 1,4-二噁烷中的 4N 盐酸 (10 当量), 并在 55℃ 下加热混合物直到完成反应 (3-5 小时)。将反应物冷却至室温, 用乙醚稀释。过滤产生的固体, 真空干燥以获得纯盐酸盐产物。

[0552] 顺序使用通用程序 4、2 和 5 制备化合物 4-6 和 71-72。

[0553] (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 (化合物 4)

[0554]



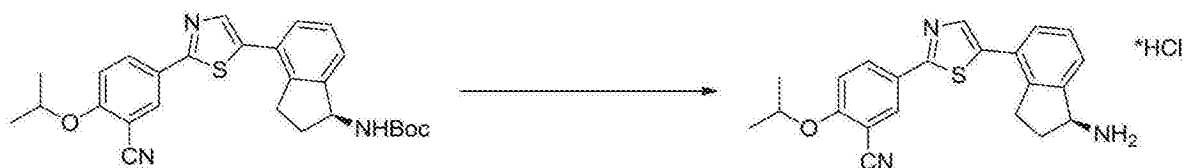
[0555] 使用通用程序 5 制备。向搅拌的 (S)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.1g, 2.3mmol) 的 1,4-二噁烷 (10mL) 溶液加入于 1,4-二噁烷 (10mL) 中的 4N 盐酸溶液。在 55℃ 下搅拌反应混合物 2.5 小时。冷却至 0℃ 时, 用乙醚 (100 毫升) 稀释反应混合物, 过滤产生的固体, 并干燥以提供 980 毫克 (96%) 的灰白色固体 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{21}H_{20}N_4OS$ 的计算值 376.1; 实测值 377.1 (M+H). $t_R = 2.35\text{min}$. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.64-8.51 (m, 3H), 8.41 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 4.95 (dt, $J = 12.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.54-3.32 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.12 (ddd, $J = 13.9, 5.6, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.37 (dd, $J = 10.4, 6.1\text{Hz}$, 6H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 166.61, 166.11, 161.5, 143.05, 141.73,

134.16, 133.45, 129.74, 128.26, 127.84, 126.47, 122.33, 115.79, 115.2, 102.53, 72.43, 54.75, 31.48, 30.12, 21.74. 手性 HPLC: 使用于己烷中的 30% EtOH 加 0.1% DEA 洗脱 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4: 99.0% ee, $t_R = 34.2\text{min}$ 。

[0556] 以类似的方式, 使用 (R)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 氨基甲酸叔丁酯制备 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 5: > 99.9% ee, $t_R = 28.8\text{min}$ 。

[0557] (S)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 (化合物 71)

[0558]



[0559] 使用通用程序 5 制备。向搅拌的 (S)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 2.1mmol) 的 1,4-二噁烷 (5mL) 溶液加入 4N 盐酸的 1,4-二噁烷 (5mL) 溶液。在 55℃ 下搅拌反应混合物 2.5 小时。冷却至 0℃ 时, 用乙醚 (50 毫升) 稀释反应混合物, 过滤产生的固体, 用乙醚 (20 毫升) 洗涤, 并干燥以提供 0.86g (100%) 的 (S)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 71。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{22}H_{21}N_3OS$ 的计算值: 375.1; 实测值 376.2 ($M+H$)。 $t_R = 2.45\text{min}$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.64 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 2H), 8.30 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.6, 2.6\text{Hz}$, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.4, 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.91 (dt, $J = 12.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.85-4.58 (m, 1H), 3.36-3.21 (m, 1H), 3.21-3.04 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.09 (td, $J = 8.3, 2.8\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.28 (m, 6H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 166.61, 166.11, 161.50, 143.05, 141.73, 134.16, 133.45, 129.74, 128.26, 127.84, 126.47, 122.33, 115.79, 115.20, 102.53, 72.43, 54.75, 31.48, 30.12, 21.74. 手性 HPLC: (S)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐以 8% EtOH/己烷洗脱: > 99.9% ee, $t_R = 67.15\text{min}$ (手性方法 1)。

[0560] 以类似的方式, 使用 (R)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 氨基甲酸叔丁酯制备 (R)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 72: 99.0% ee, (R)-对映体的 $t_R = 62.18\text{min}$ 。

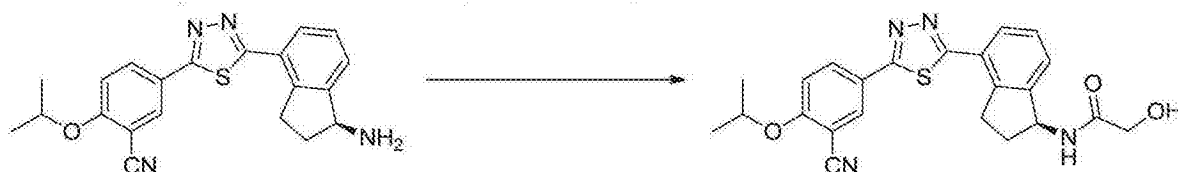
[0561] 通用程序 6. 通过酸偶联制备茚满酰胺

[0562] 向于 DMF (0.05M) 中的适当的酸 (1 当量) 加入 HOBt (1.3 当量) 和 EDC (1.3 当量)。在室温下搅拌反应物 0.5 小时, 或直到酸被完全活化。一次性添加 (R)-或 (S)-茚满胺 (1 当量), 并在室温下搅拌反应物 12 小时。使粗反应混合物进行制备型高效液相色谱纯化。含有 Boc 保护的胺侧链的产物进一步用于 1,4-二噁烷中的 4N 盐酸处理, 并在 55℃ 下加热 2 小时。用乙醚稀释反应混合物, 并过滤以提供所需的盐酸盐产物。

[0563] 使用通用程序 6 制备化合物 7-13、49、73、74、77-86。

[0564] (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基乙酰胺(化合物 7)

[0565]

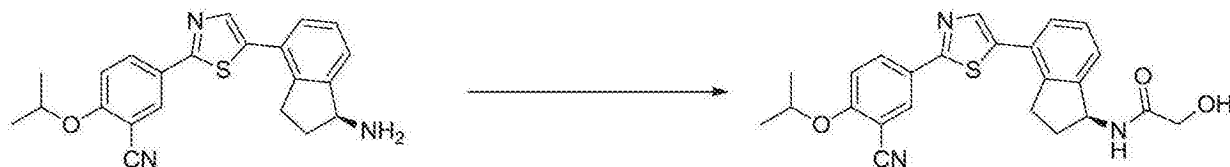


[0566] 使用通用程序 6 制备。搅拌 2-羟基乙酸(4mg, 0.05mmol)、HOBT(8.8mg, 0.06mmol)、EDC(12.5mg, 0.06mmol) 和 DIEA(15mg, 0.11mmol) 的 DMF(1mL) 溶液 30 分钟, 然后加入于 DMF(0.5mL) 中的 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4。在室温下搅拌反应混合物过夜。将粗反应混合物进行制备型高效液相色谱分析以产生 10 毫克(50%) 的白色固体 (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基乙酰胺 7。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{23}H_{22}N_4O_3S$ 的计算值: 434.1; 实测值 435.1 $[M+H]^+$, $t_R = 3.11\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.19(dd, $J = 8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.12(d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.34(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.09(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.85(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 5.71-5.46(m, 1H), 4.76(dt, $J = 12.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.21(s, 2H), 3.46(ddd, $J = 17.0, 8.7, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.30-3.09(m, 1H), 2.69(ddd, $J = 16.6, 8.3, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.08-1.80(m, 2H), 1.46(d, $J = 6.1\text{Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 167.44, 166.23, 162.20, 145.53, 142.82, 133.89, 133.79, 129.53, 128.28, 127.20, 126.93, 123.12, 116.03, 114.38, 104.22, 73.06, 62.72, 54.46, 33.91, 31.98, 22.24。

[0567] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 5 制备 (R)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基乙酰胺 8。

[0568] (S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基乙酰胺(化合物 73)

[0569]



[0570] 使用通用程序 6 制备。搅拌 2-羟基乙酸(2mg, 0.02mmol)、HOBT(4.8mg, 0.06mmol)、EDC(7.0mg, 0.06mmol) 和 DIEA(7.7mg, 0.06mmol) 的 DMF(1mL) 溶液 30 分钟, 然后添加 DMF(0.5mL) 中的 (S)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 71。在室温下搅拌反应混合物过夜。粗反应混合物进行制备型高效液相色谱分析以产生 5 毫克(58%) 的白色固体 ((S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基乙酰胺 73。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{24}H_{23}N_3O_3S$ 的计算值: 433.2; 实测值 434.1 $[M+H]^+$, $t_R = 3.11\text{min}$ 。

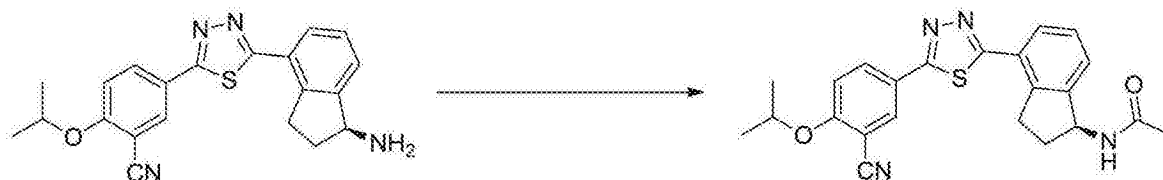
[0571] 通用程序 7. 通过酰基氯制备茚满酰胺

[0572] 向搅拌的 (R)-或 (S)-茚满胺盐酸盐 (1 当量) 的无水 DCM 溶液 (0.03M) 加入三乙胺 (3 当量), 然后加入合适的酰基氯 (1.5 当量)。在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂和通过制备型高效液相色谱纯化产物。

[0573] 使用通用程序 7 制备化合物 14、15、75、76、87 和 88。

[0574] (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺 (化合物 14)

[0575]

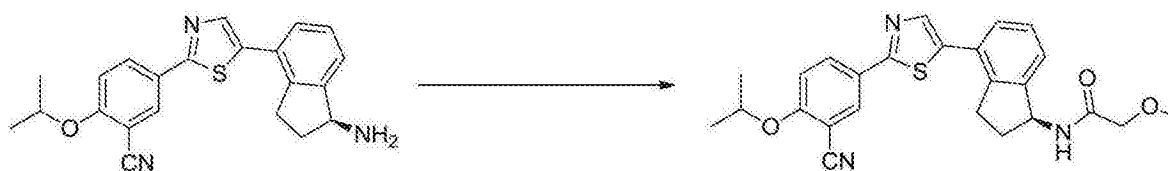


[0576] 使用通用程序 7 制备: 向搅拌的 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4 (15mg, 0.03mmol) 的无水 DCM (1mL) 溶液加入三乙胺 (11 毫克, 0.1 毫摩尔), 然后加入乙酰氯 (4.2 毫克, 0.05 毫摩尔), 并在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂, 将粗制的混合物通过制备型高效液相色谱纯化以提供 (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺 14。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{23}H_{22}N_4O_2S$ 的计算值: 418.2; 实测值 419.3 $[M+H]^+$, $t_R = 3.34$ min. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.57 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.76 (dt, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1H), 3.46 (ddd, $J = 17.1, 8.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 170.36, 167.43, 166.14, 162.16, 145.92, 142.83, 133.89, 133.77, 129.44, 128.23, 127.18, 126.95, 123.21, 116.05, 114.36, 104.23, 73.03, 55.00, 34.03, 31.95, 23.92, 22.24.

[0577] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 5 制备 (R)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺 15。

[0578] (S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲氧基乙酰胺 (化合物 76)

[0579]



[0580] 使用通用程序 7 制备: 向搅拌的 (S)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 71 (15mg, 0.03mmol) 的无水 DCM (1mL) 溶液加入三乙胺 (11 毫克, 0.1 毫摩尔), 然后加入 2-甲氧基乙酰氯 (11.8mg, 0.1mmol), 并在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂, 通过制备型高效液相色谱纯化粗混合物以提供

(S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲氧基乙酰胺 76。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{25}H_{25}N_3O_3S$ 的计算值: 447.2; 实测值 448.1 $[M+H]^+$, $t_R = 3.70\text{min}$ 。

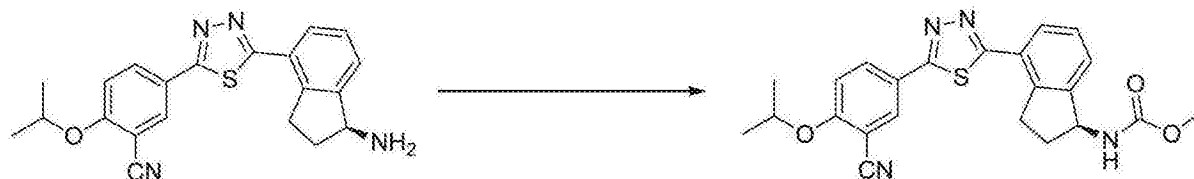
[0581] 通用程序 8. 茚满氨基甲酸酯的制备

[0582] 在室温下, 向搅拌的 (R)-或 (S)-茚满胺 (1 当量) 的 DCM 溶液 (0.03M) 加入 TEA (3 当量) 和适当的氯甲酸酯 (carbonochloridate) (1.5 当量)。在室温下搅拌反应物 4 小时。蒸发溶剂, 通过用水沉淀或通过制备型高效液相色谱分离纯产物。

[0583] 使用通用程序 8 制备化合物 16、68、89 和 90。

[0584] (S)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲酯 (化合物 16)

[0585]



[0586] 使用通用程序 8 制备。向搅拌的 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4 (15mg, 0.03mmol) 和 TEA (11mg, 0.1mmol) 的 DCM (1mL) 溶液加入氯甲酸甲酯 (10mg, 0.1)。在室温下搅拌反应混合物 16 小时。蒸发溶剂, 加入水 (2 毫升)。过滤产生的固体, 用水洗涤, 并在高真空下干燥以提供 12 毫克 (92%) 的白色固体 (S)-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲酯 16。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{23}H_{22}N_4O_3S$ 的计算值: 434.1; 实测值 435.3 $[M+H]^+$, $t_R = 3.69\text{min}$ 。

[0587] (S)-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲酯 (化合物 90)

[0588]



[0589] 使用通用程序 8 制备。向搅拌的 (S)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 71 (15mg, 0.03mmol) 和 TEA (11mg, 0.1mmol) 的 DCM (1mL) 溶液加入氯甲酸甲酯 (10mg, 0.1)。在室温下搅拌反应混合物 16 小时。蒸发溶剂, 加入水 (2 毫升)。过滤产生的固体, 用水洗涤, 并在高真空条件下干燥以提供 6 毫克 (51%) 的白色固体 (S)-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸甲酯 90。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{24}H_{23}N_3O_3S$ 的计算值: 433.2; 实测值 434.1 $[M+H]^+$, $t_R = 3.86\text{min}$ 。

[0590] 通用程序 9. 茚满胺的烷基化

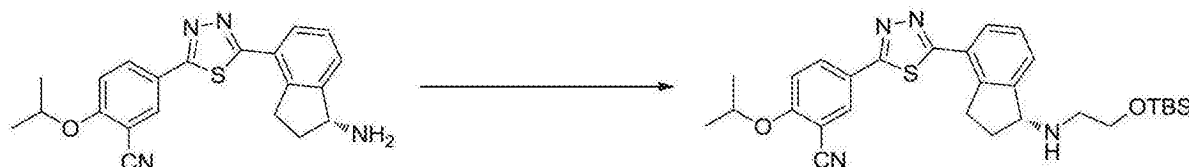
[0591] 向 (R)-或 (S)-茚满胺的 CH_3CN 溶液 (0.2M) 加入碳酸钾 (3 当量) 和适宜的烷基卤化物 (1.2 当量)。在某些情况下, 使用 TEA (3 当量) 和 DMF (0.1M)。在 80-95°C 下加热混

合物直至起始原料被消耗或胺的二烷基化成为主要的。如果有必要,添加额外的烷基卤化物以驱动反应。过滤反应混合物以去除无机固体,浓缩,再悬浮于 EA 中,并用水洗涤。有机层经干燥和浓缩,然后通过色谱法(甲醇/DCM)或制备型高效液相色谱纯化以提供所需的产物。使用 4N 盐酸使 TBS 保护的醇去保护。

[0592] 使用通用程序 9 制备化合物 17-20 和 91-95。

[0593] (R)-5-(5-(1-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈

[0594]

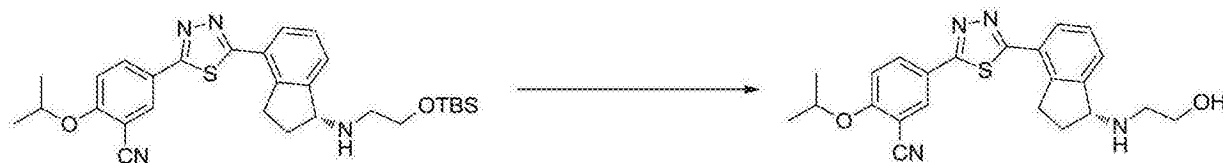


[0595] 使用通用程序 9 制备。向 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 5 (50mg, 0.12mmol) 于无水 DMF (5mL) 中的悬浮液加入 TEA (36.7 毫克, 0.36 毫摩尔) 和 (2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 (34.6mg, 0.14mmol)。在 95℃ 下搅拌溶液。16 小时后,加入更多的 (2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 (34.6mg, 0.14mmol), 并继续加热 12 小时。加入水 (5 毫升), 用 EA (2×5 毫升) 萃取反应混合物。用盐水洗涤有机层, 干燥, 并通过柱色谱 (EA/己烷) 纯化以提供 10 毫克 (15%) 的 (R)-5-(5-(1-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{29}H_{38}N_4O_2SSi$ 的计算值: 534.3; 实测值 535.3 [M+H]⁺, $t_R = 3.08\text{min}$ 。

[0596] 以类似的方式,使用 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4 制备 (S)-5-(5-(1-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈。

[0597] (R)-5-(5-(1-((2-羟基乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (化合物 17)

[0598]



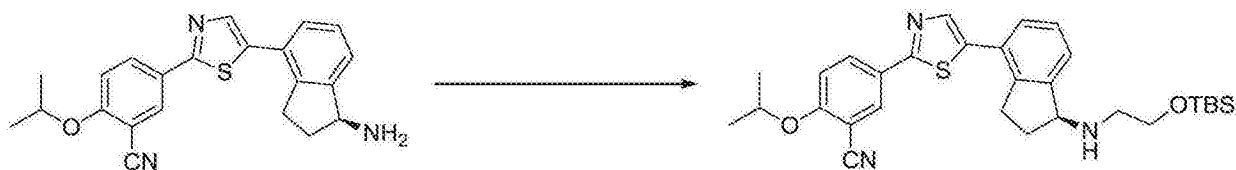
[0599] 向于 1,4-二噁烷 (1.5mL) 中的 (R)-5-(5-(1-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (10mg, 0.018mmol) 加入于二噁烷 (0.5mL) 中的 4N HCl)。在室温下搅拌混合物 3h, 并蒸发溶剂。通过制备型高效液相色谱纯化粗物质以提供 7 毫克 (90%) 的 (R)-5-(5-(1-((2-羟基乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 17。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{23}H_{24}N_4O_2S$ 的计算值: 420.2; 实测值 421.2 [M+H]⁺, $t_R = 2.38\text{min}$ 。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.19 (dd, J = 8.9, 2.3Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.0Hz,

1H), 4.94(d, J = 4.2Hz, 1H), 4.76(dt, J = 12.2, 6.1Hz, 1H), 3.89(d, J = 16.3Hz, 2H), 3.68-3.20(m, 2H), 3.20-2.89(m, 2H), 2.72-2.53(m, 2H), 2.65-2.53(m, 1H), 2.49-2.27(m, 1H), 1.44(d, J = 6.1Hz, 6H).

[0600] 以类似的方式, 使用 (S)-5-(5-(1-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈制备 (S)-5-(5-(1-((2-羟基乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基-苄腈 18。

[0601] (S)-5-(5-(1-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈

[0602]

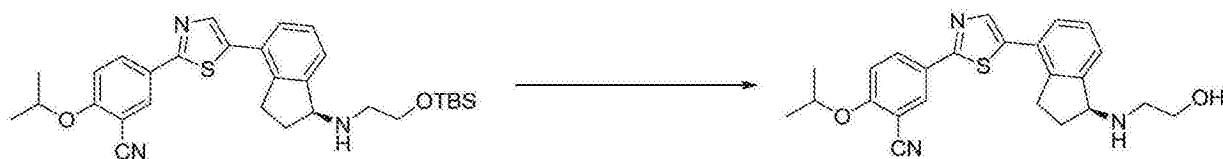


[0603] 使用通用程序 9 制备。向 (S)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 71 (25mg, 0.06mmol) 于无水 DMF (2mL) 中的悬浮液添加 TEA (7.3 毫克, 0.36 毫摩尔) 和 (2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 (6.9mg, 0.14mmol)。在 100℃ 下搅拌溶液 48 小时。用 EA (10 毫升) 稀释反应物, 用水和盐水洗涤, 并干燥。浓缩和通过柱色谱 (EA/己烷) 纯化以产生 29 毫克 (90%) 的深灰色固体 (S)-5-(5-(1-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{30}H_{39}N_3O_2Si$ 的计算值: 533.3; 实测值 534.3 [M+H]⁺, $t_R = 3.22\text{min}$ 。

[0604] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 72 制备 (R)-5-(5-(1-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈。

[0605] (S)-5-(5-(1-((2-羟基乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (化合物 92)

[0606]



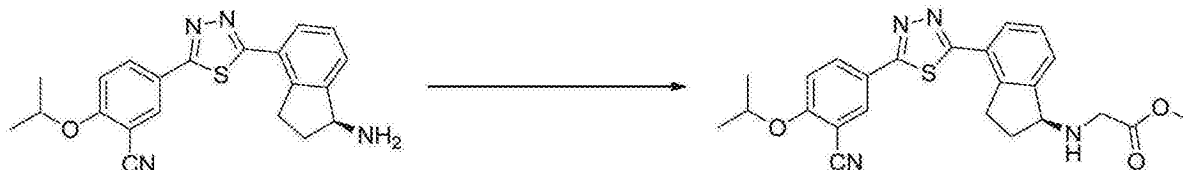
[0607] 向 (S)-5-(5-(1-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (10mg, 0.018mmol) 的醚 (1mL) 溶液加入于醚 (0.1 毫升) 中的 2N HCl。在室温下搅拌混合物 12 小时, 蒸发溶剂。通过制备型高效液相色谱纯化粗物质以提供 6 毫克 (80%) 的 (S)-5-(5-(1-((2-羟基乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 92。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{24}H_{25}N_3O_2S$ 的计算值: 419.2; 实测值 420.2 [M+H]⁺, $t_R = 2.43\text{min}$ 。

[0608] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈制备 (R)-5-(5-(1-((2-羟基

基乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 91。

[0609] (S)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯

[0610]

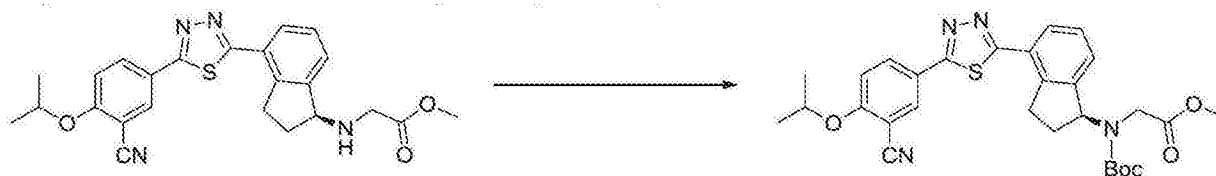


[0611] 使用通用程序 9 制备。向 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4 (150mg, 0.36mmol) 于 CH₃CN (5mL) 中的悬浮液加入碳酸钾 (150.9 毫克, 1.09 毫摩尔) 和 2-溴乙酸甲酯 (67 毫克, 0.43 毫摩尔)。在 80℃ 下搅拌悬浮液。6 小时后, 加入更多的 2-溴乙酸甲酯 (6.7 毫克, 0.043 毫摩尔), 并继续加热 12 小时。过滤反应混合物并浓缩。将残留物再悬浮于 EA (15 毫升) 中, 用水和盐水洗涤, 干燥和浓缩。产物经硅胶柱色谱 (甲醇/DCM) 纯化以提供 146 毫克 (90%) 的白色固体 (S)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₄H₂₄N₄O₃S 的计算值: 448.2; 实测值 449.1 [M+H]⁺, t_R = 2.48min。

[0612] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 5 制备 (R)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯。

[0613] (S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯

[0614]



[0615] 向 (S)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯 (146mg, 0.35mmol) 的 DCM (2mL) 溶液加入二碳酸二叔丁酯 (85.3 毫克, 0.39 毫摩尔), 在室温下搅拌反应物 16 小时。用 DCM (10 毫升) 稀释反应物和用碳酸氢钠、水和盐水洗涤。产物经硅胶柱色谱 (EA/己烷) 纯化以提供 118 毫克 (66%) 的白色固体 (S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₉H₃₂N₄O₅S 的计算值: 548.2; 未发现 M⁺, t_R = 4.19min。

[0616] 以类似的方式, 使用 (R)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯制备 (R)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯。

[0617] (S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二

唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)乙酸

[0618]

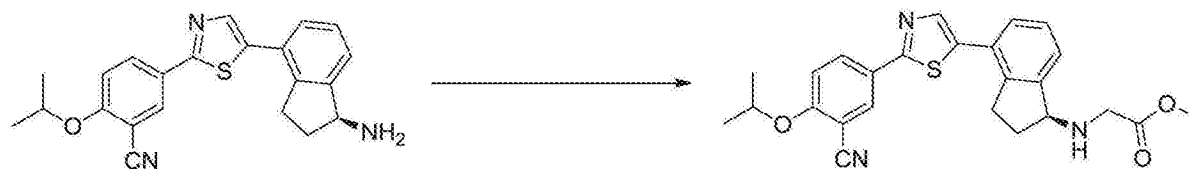


[0619] 向搅拌的(S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)乙酸甲酯(120mg, 0.21mmol)的MeOH(2mL)溶液加入6N氢氧化钠溶液(180 μ L),并在室温下搅拌混合物过夜。蒸发溶剂,将残留物溶解于水(5毫升)中,并用1N盐酸酸化。用EA(3 $\times$ 5毫升)萃取混合物,有机层经盐水洗,经硫酸镁干燥,并浓缩以提供108毫克(92%)白色固体的(S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)乙酸,其不经纯化用于下一实验中。LCMS-ESI(m/z)对于 $C_{28}H_{30}N_4O_5S$ 的计算值:534.2;未发现 M^+ , $t_R = 3.81$ min。

[0620] 以类似的方式,使用(R)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)乙酸甲酯制备(R)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)乙酸。

[0621] (S)-2-((4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)乙酸甲酯(化合物99)

[0622]

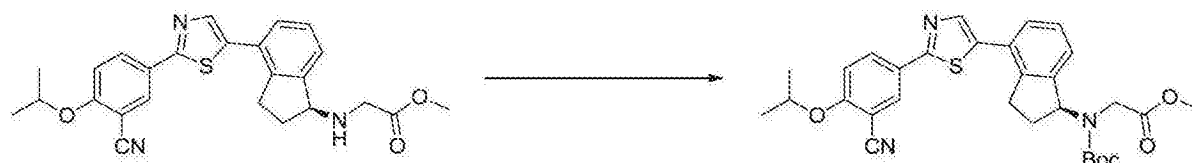


[0623] 使用通用程序9制备。向(S)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐71(150mg, 0.36mmol)于 CH_3CN (5mL)中的悬浮液加入碳酸钾(150.9毫克, 1.09毫摩尔)和2-溴乙酸甲酯(66mg, 0.43mmol)。在80 $^{\circ}C$ 下搅拌悬浮液16小时。过滤反应混合物并浓缩。将残留物再悬浮在EA(15毫升)中,用水和盐水洗,干燥和浓缩。产物经硅胶柱色谱(EA/己烷)纯化以提供76毫克(47%)的白色固体(S)-2-((4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)乙酸甲酯。LCMS-ESI(m/z)对于 $C_{25}H_{25}N_3O_3S$ 的计算值:447.2;实测值448.2 $[M+H]^+$, $t_R = 2.57$ min。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23-8.01(m, 2H), 7.90(s, 1H), 7.41(dd, $J = 21.0, 7.4$ Hz, 1H), 7.29(dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.04(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.04(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.74(dt, $J = 12.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.33(t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.76(d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 3.55(s, 2H), 3.24(ddd, $J = 15.8, 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.05-2.86(m, 1H), 2.47-2.25(m, 2H), 2.02-1.84(m, 1H), 1.53-1.36(m, 6H)。 ^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$) δ 173.14, 164.87, 161.08, 146.06, 141.45, 141.28, 138.20, 132.13, 131.96, 128.08, 127.98, 127.56, 126.77, 124.66, 116.17, 114.01, 103.76, 72.55, 62.94, 52.19, 48.53, 32.99, 31.34, 22.04。

[0624] 以类似的方式,使用(R)-5-(2-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 72 制备(R)-2-((4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯。

[0625] (S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯

[0626]

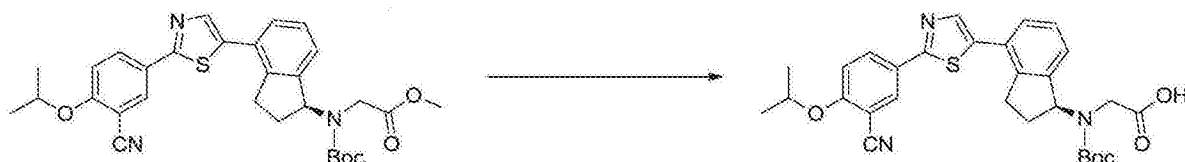


[0627] 向(S)-2-((4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯(76mg, 0.17mmol)的DCM(1mL)溶液加入二碳酸二叔丁酯(44.5毫克, 0.20毫摩尔),在室温下搅拌反应物16小时。反应物经DCM(10毫升)稀释,并经碳酸氢钠、水、盐水洗涤,然后干燥。浓缩滤液产生90毫克(96%)的白色固体(S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯。LCMS-ESI(m/z)对于 $C_{30}H_{33}N_3O_5S$ 的计算值:547.21;未发现 M^+ , $t_R = 4.42\text{min}$ 。

[0628] 以类似的方式,使用(R)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯制备(R)-2-((叔丁氧羰基)(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯。

[0629] (S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸

[0630]



[0631] 向搅拌的(S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯(120mg, 0.22mmol)的MeOH(2mL)溶液加入6N氢氧化钠(180 μL),在室温下搅拌混合物过夜。蒸发溶剂并将残留物溶解于水(5毫升)中,用1N盐酸酸化。用EA(3 $\times$ 5毫升)萃取混合物,有机层经盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并浓缩以提供110毫克(94%)的白色固体(S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸,其不经纯化用于下一实验中。LCMS-ESI(m/z)对于 $C_{29}H_{31}N_3O_5S$ 的计算值:533.2;实测值534.2 $[M+H]^+$, $t_R = 3.92\text{min}$ 。

[0632] 以类似的方式,使用(R)-2-((叔丁氧羰基)(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯制备(R)-2-((叔丁氧羰基)(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸。

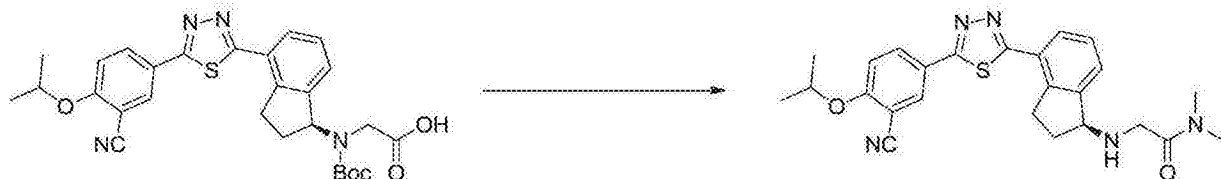
[0633] 通用程序 10. 茚满氨基酰胺的制备

[0634] 向 Boc 保护的 (R)-或 (S)-茚满氨基酸 (1 当量) 的 DMF 溶液 (2M) 添加 HOBT (1.35 当量) 和 EDC (1.35 当量), 并在室温下搅拌反应物 60 分钟。加入适当的胺 (1.1 当量), 并在室温下搅拌反应物 2 小时。Boc 保护的氨基酰胺由水沉淀或用 EA 萃取, 并经硫酸镁干燥。产物通过重结晶或制备型高效液相色谱纯化。在 50℃ 下, 在 4M HCl/二噁烷中加热产生的固体, 直到反应完成。通过加入乙醚沉淀盐酸盐产物。

[0635] 使用通用程序 10 制备化合物 21-25、39、98、100-108。

[0636] (S)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺盐酸盐 (化合物 21)

[0637]

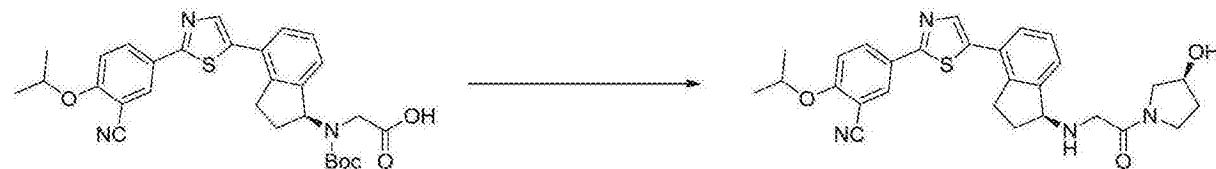


[0638] 使用通用程序 10 制备。向 (S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸 (25mg, 0.04mmol) 添加 HOBt (9.4mg, 0.07mmol) 和于无水 DMF (1mL) 中的 EDC (13.3mg, 0.07mmol), 在室温下搅拌反应混合物 60 分钟。加入二甲基胺 (2.3 毫克, 0.05 毫摩尔), 并在室温下搅拌混合物 12 小时。通过制备型高效液相色谱纯化来纯化粗反应物以提供白色固体的 Boc-产物酰氨基酰胺。用二噁烷中的 4N 盐酸在 50℃ 下处理这种物质 2 小时。用乙醚 (5 毫升) 稀释反应混合物, 收集产生的固体以提供 10 毫克 (46%, 两个步骤) 的 (S)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺盐酸盐 21。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{25}H_{27}N_5O_2S$ 的计算值: 461.2; 实测值 462.1 $[M+H]^+$, $t_R = 3.90\text{min}$ 。

[0639] 以类似的方式, 使用 (R)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸制备 (R)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺盐酸盐 22。

[0640] 5-(5-((S)-1-((2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (化合物 104)

[0641]



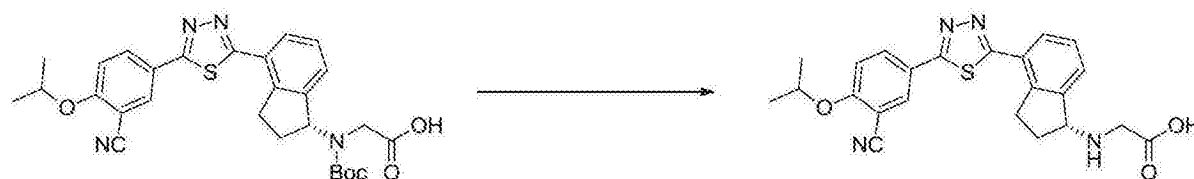
[0642] 使用通用程序 10 制备。向 (S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸 (12mg, 0.02mmol) 和 HOBt (4.5mg, 0.03mmol) 加入于无水 DMF (1mL) 中的 EDC (6.4 毫克, 0.03 毫摩尔), 在室温下搅拌反应混合物 60 分钟。加入 (S)-吡咯烷-3-醇 (2.3mg, 0.02mmol), 在室温下搅拌混合物 12 小时。通过制备型高效液相色谱纯化来纯化粗反应物以提供白色固体的 Boc-产物酰氨基酰胺。

用二噁烷中的 4N 盐酸在 50℃ 下处理这种物质 2 小时。用乙醚 (5 毫升) 稀释反应混合物, 收集产生的固体以提供 5 毫克 (50%, 两个步骤) 的 5-(5-((S)-1-((2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 104。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{28}H_{30}N_4O_3S$ 的计算值: 502.2; 实测值 503.2 [M+H]⁺, t_R = 3.77min。

[0643] 以类似的方式, 使用 (R)-2-((叔丁氧羰基)(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸制备 5-(5-((R)-1-((2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 102。

[0644] (R)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸 (化合物 27)

[0645]



[0646] 向搅拌的 (R)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸 (20mg, 0.03mmol) 的 1,4-二噁烷 (0.5mL) 溶液加入于 1,4-二噁烷 (0.2mL) 中的 4N HCl。在 50℃ 下搅拌混合物 2 小时, 然后浓缩, 用醚研磨以提供 13 毫克的黄绿色固体 (R)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{23}H_{22}N_4O_3S$ 的计算值: 434.14, 实测值 435.2 [M+H]⁺, t_R = 2.51min。

[0647] 以类似的方式, 使用 (S)-2-((叔丁氧羰基)(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸 26 制备 (S)-2-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸。

[0648] (R)-2-((4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸 (化合物 96)

[0649]



[0650] 向于乙醇中的 (R)-2-((4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯 (100mg, 0.22mmol) 加入 2N NaOH 溶液 (1.1 毫升), 在室温下搅拌混合物 12 小时。蒸发溶剂, 将残留物溶解在水中, 并用 1N 盐酸酸化。过滤产生的固体, 并干燥以产生 60 毫克 (63%) 的黄绿色固体 (R)-2-((4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸 96。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{24}H_{23}N_3O_3S$ 的计算值: 433.1; 实测值 434.2 [M+1]⁺, t_R = 2.61min。

[0651] 以类似的方式, 使用 (S)-2-((4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,

3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸甲酯制备(S)-2-((4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)乙酸 97。

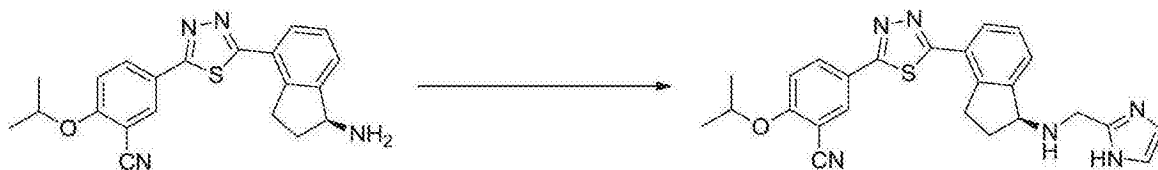
[0652] 通用程序 11. 茚满胺的还原胺化。

[0653] 向伯或任选取代的仲(R)-或(S)-茚满胺(1当量)的MeOH溶液(0.01M)加入醋酸(0.01当量)和适当的醛(1.1当量)。在25-50℃下搅拌反应物直到亚胺形成完成(2-18小时)。添加硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠(10当量),并在室温下搅拌反应物直到还原完成(2-8小时)。蒸发溶剂,将残留物在NaHCO₃和EA之间分配。收集有机层,干燥,并通过制备型高效液相色谱纯化。

[0654] 使用通用程序 11 制备化合物 28-30、109 和 110。

[0655] (S)-5-(5-(1-(((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈(化合物 28)

[0656]

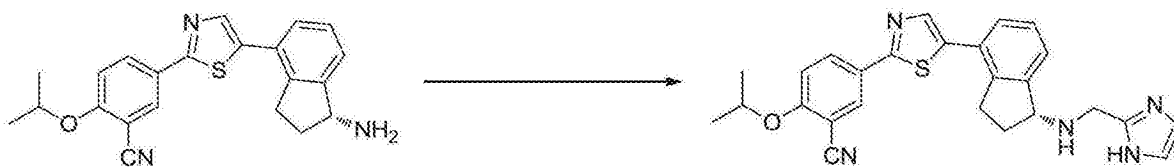


[0657] 使用通用程序 11 制备。向于无水 MeOH(1mL) 中的 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4(25mg, 0.06mmol) 和 1H-咪唑-2-甲醛(6.4mg, 0.06mmol) 加入醋酸(1滴)。在 55℃ 下搅拌溶液 3h, 然后冷却至室温, 加入硼氢化钠(4.6 毫克, 0.12 毫摩尔)。在室温下搅拌混合物 12 小时。用水(0.5 毫升)淬灭反应混合物, 并于 EA(5 毫升) 和水(5 毫升) 之间分配。用水和盐水洗涤有机层, 通过制备型高效液相色谱纯化产物以提供 22 毫克(81%) 的半白色固体 (S)-5-(5-(1-(((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 28。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₅H₂₄N₆OS 的计算值: 456.2; 实测值 457.2 [M+H]⁺, t_R = 2.38min。

[0658] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 5 制备 (R)-5-(5-(1-(((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 29。

[0659] (R)-5-(5-(1-(((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈(化合物 109)

[0660]



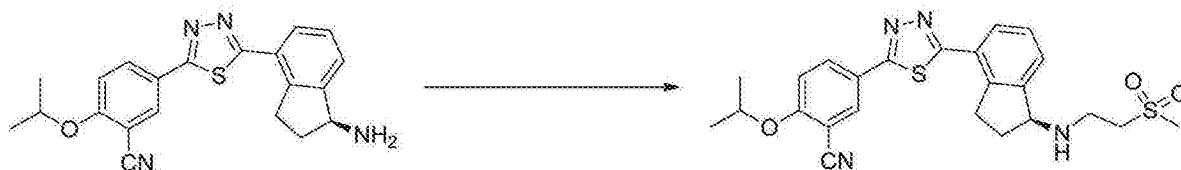
[0661] 使用通用程序 11 制备。向在无水甲醇(0.5 毫升) 中的 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 72(20mg, 0.05mmol) 和 1H-咪唑-2-甲醛(7mg, 0.07mmol) 加入醋酸(1滴)。在 55℃ 下搅拌溶液 3h, 然后冷却至室温, 加入硼氢化钠(37.8 毫克, 0.1 毫摩尔)。在室温下搅拌混合物 12 小时。用水(0.5 毫升)淬

灭反应混合物,并于EA(5毫升)和水(5毫升)之间分配。用水和盐水洗涤有机层,通过制备型高效液相色谱纯化产物以提供17毫克(77%)的(R)-5-(5-(1-(((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈109。LCMS-ESI(m/z)对于C₂₆H₂₅N₅OS的计算值:455.2;实测值456.2[M+H]⁺, t_R=2.53min。

[0662] 以类似的方式,使用(S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 71 制备(S)-5-(5-(1-(((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 110。

[0663] (S)-2-异丙氧基-5-(5-(1-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苄腈(化合物31)

[0664]

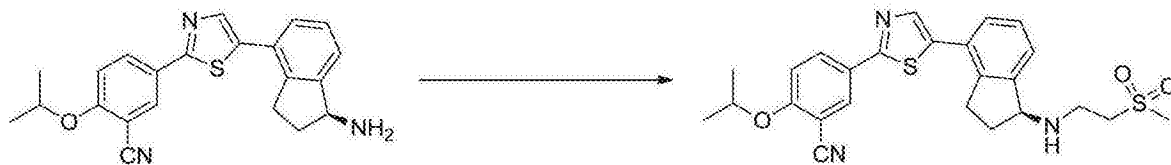


[0665] 向搅拌的(S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4(25mg, 0.06mmol) 和 DIEA(32mg, 0.24mmol) 的 DMA(1mL) 溶液添加(甲基磺酰基)乙烯(20mg, 0.18mmol)。在 90℃下加热反应混合物 24 小时。蒸发溶剂, 通过制备型高效液相色谱纯化产物以提供 9 毫克(31%) 的半白色固体(S)-2-异丙氧基-5-(5-(1-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苄腈 31。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{24}H_{26}N_4O_3S_2$ 的计算值: 482.1; 实测值 483.1 $[M+H]^+$, $t_r = 2.49\text{min}$ 。

[0666] 以类似的方式,使用(R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐5制备(R)-2-异丙氧基-5-(5-(1-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苄腈32。

[0667] (S)-2-异丙氧基-5-(5-(1-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)苄腈(化合物 221)

[0668]



[0669] 向搅拌的 (S)-5-(5-(1-(氨基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 71 (60mg, 0.15mmol) 和 DIEA (32mg, 0.24mmol) 的 1,4-二噁烷 (0.5mL) 溶液添加 (甲基磺酰基) 乙烯 (92mg, 0.88mmol)。在 90℃ 下加热反应混合物 24 小时。用 DCM (5 毫升) 稀释反应物, 用饱和氯化铵水溶液 (2×5 毫升) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (2×5 毫升) 洗涤, 然后干燥。粗制的反应物经硅胶柱 (甲醇 /DCM) 纯化以产生 44 毫克 (61%) 的棕色液体 (S)-2-异丙氧基-5-(5-(1-((2-(甲基磺酰基) 乙基) 氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基) 噻唑-2-基) 苄腈 221。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₅H₂₇N₃O₃S₂ 的计算值: 481.1; 实测值 482.1 [M+H]⁺, t_R = 2.49min. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.08 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.4,

0.9Hz, 1H), 7.33(dt, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 2H), 7.06(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.31(s, 1H), 4.75(dt, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1H), 4.35(t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.41-3.15(m, 5H), 3.10-2.96(m, 4H), 2.57-2.45(m, 1H), 1.93(ddd, $J = 12.8, 6.2, 1.7$ Hz, 1H), 1.46(d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

[0670] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 72 制备 (R)-2-异丙氧基-5-(5-(1-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)苄腈 220。

[0671] 通用程序 12. 通过磺酰氯制备茚满磺酰胺

[0672] 在室温下, 向搅拌的 (R)-或 (S)-茚满胺 (1 当量) 的 DCM 溶液 (0.08M) 添加 TEA (3 当量) 和适当的磺酰氯 (1.5 当量)。在室温下搅拌反应物 18 小时。蒸发溶剂和经制备型高效液相色谱纯化分离纯产物。

[0673] 使用通用程序 12 制备化合物 33-36 和 111-120。

[0674] (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲磺酰胺 (化合物 33)

[0675]



[0676] 使用通用程序 12 制备。向搅拌的 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4 (20mg, 0.04mmol) 和 TEA (14.7mg, 0.14mmol) 的 DCM (2mL) 溶液加入甲磺酰氯 (8.3 毫克, 0.07 毫摩尔), 在室温下搅拌混合物 16 小时。蒸发溶剂, 通过制备型高效液相色谱纯化残留物以提供 12 毫克 (55%) 的白色固体 (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲磺酰胺 33。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{22}H_{22}N_4O_3S_2$ 的计算值: 454.1; 实测值 455.1 $[M+H]^+$, $t_R = 3.48$ min.

[0677] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 5 制备 (R)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲磺酰胺 34。

[0678] (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲磺酰胺 (化合物 111)

[0679]



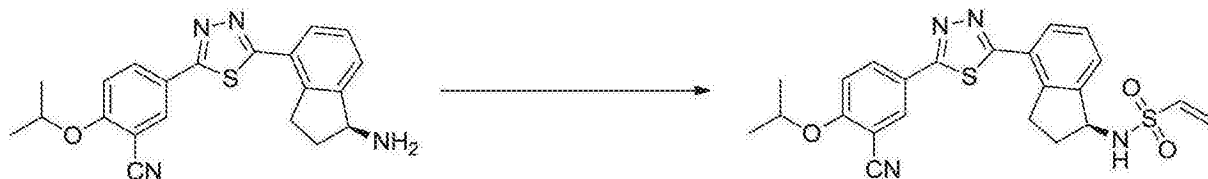
[0680] 使用通用程序 12 制备。向于 DCM (0.5mL) 中的 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 72 (60mg, 0.15mmol) 和 TEA (0.06mL, 0.4mmol) 添加甲磺酰氯 (8.3 毫克, 0.07 毫摩尔), 在室温下搅拌反应混合物 16 小时。用 DCM (5 毫升) 稀释混合物, 用氯化铵水溶液和盐水洗涤。粗物质经硅胶柱色

谱法 (甲醇 /DCM) 纯化以提供 39 毫克 (58%) 的白色固体 (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲磺酰胺 111。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{23}H_{23}N_3O_3S_2$ 的计算值:453.1;实测值 454.1[M+H]⁺, $t_R = 3.64\text{min}$ 。

[0681] 以类似的方式,使用 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 71 制备 (S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲磺酰胺 112。

[0682] (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙烯磺酰胺

[0683]



[0684] 在 0℃下,向搅拌的 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4(40mg,0.5mmol) 和 TEA(49mg,0.48mmol) 的 DCM(2mL) 溶液添加 2-氯乙磺酰氯(79 毫克,0.48 毫摩尔),将反应物升温到室温,并搅拌 2 小时。通过添加碳酸氢钠终止反应。产物经色谱法(EA/己烷)纯化以提供 30 毫克(66%) 的黄色固体 (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙烯磺酰胺。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{23}H_{22}N_4O_3S_2$ 的计算值:466.1;实测值 467.1[M+H]⁺, $t_R = 3.63\text{min}$ 。

[0685] 以类似的方式,使用 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 5 制备 (R)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙烯磺酰胺。

[0686] (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙烯磺酰胺

[0687]



[0688] 在 0℃下,向于 DCM(10mL) 中的 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 72(0.5g,1.3mmol) 加入 TEA(0.88 毫升,6.3 毫摩尔),然后加入 2-氯乙磺酰氯(0.4mL,163mmol),在室温下搅拌反应物过夜。在此期间添加额外的试剂 TEA(0.2 毫升) 和 2-氯乙磺酰氯(0.15mL) 以驱动反应完成。浓缩反应混合物,通过硅胶柱(EA/己烷)纯化粗残留物以提供 378 毫克的细黄色粉末 (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙烯磺酰胺。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{24}H_{23}N_3O_3S_2$ 的计算值:465.12;实测值 466.1[M+H]⁺, $t_R = 3.82\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.10(s,2H),7.85(s,1H),7.48-7.26(m,3H),7.01(d, $J = 7.3\text{Hz}$,1H),6.64(dd, $J = 16.5,9.8\text{Hz}$,1H),6.33(d, $J = 16.5\text{Hz}$,1H),5.97(d, $J = 9.8\text{Hz}$,1H),4.90(d, $J = 7.3\text{Hz}$,

1H), 4.77-4.46 (m, 2H), 3.32-2.83 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.02-1.84 (m, 1H), 1.40 (t, J = 5.8Hz, 6H).

[0689] 以类似的方式, 使用 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 71 制备 (S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙磺酰胺。

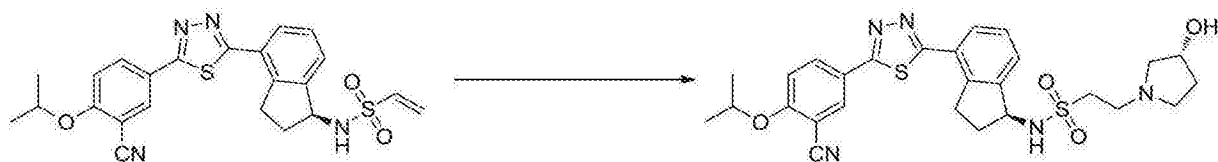
[0690] 通用程序 13. 通过 Michael 加成制备茚满磺酰胺

[0691] 向搅拌的 (R)-或 (S)-茚满乙烯基磺酰胺 (1 当量) 的 DMF 溶液 (0.1M) 添加适当的胺 10 当量)。在 80℃ 下, 搅拌反应物 18 小时。产物通过制备型高效液相色谱纯化。

[0692] 使用通用程序 13 制备化合物 37-38 和 121-153。

[0693] N-((S)-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙磺酰胺 (化合物 37)

[0694]

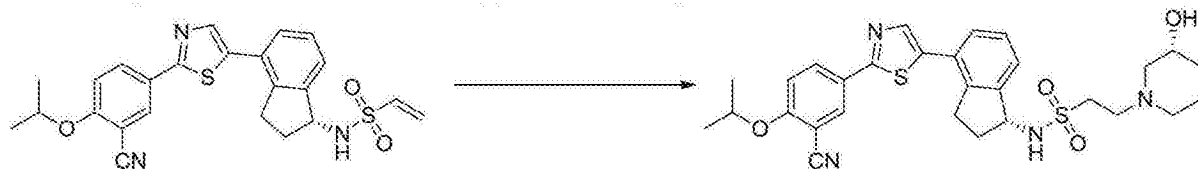


[0695] 使用通用程序 13 制备。向 (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙烯磺酰胺 (40mg, 0.5mmol) 的 DMF (0.5mL) 溶液添加 (R)-吡咯烷-3-醇 (18.7mg, 0.21mmol), 将反应物加热到 80℃ 18 小时。通过制备型高效液相色谱纯化产物以产生 30 毫克 (56%) 的灰白色固体 N-((S)-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙磺酰胺 37。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{27}H_{31}N_5O_4S_2$ 的计算值: 553.2; 实测值 554.2 [M+H]⁺, t_R = 2.52min.

[0696] 以类似的方式, 使用 (R)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙烯磺酰胺制备 N-((R)-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙磺酰胺 38。

[0697] N-((R)-4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-((R)-3-羟基哌啶-1-基)乙磺酰胺 (化合物 143)

[0698]



[0699] 使用通用程序 13 制备。向 (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙烯磺酰胺 (10mg, 0.02mmol) 的 DMF (0.5mL) 溶液添加 (R)-哌啶-3-醇盐酸盐 (20.6mg, 0.15mmol), 并将反应物加热到 80℃ 18 小时。通过制备型高效液相色谱纯化产物以产生 10 毫克 (80%) 的 N-((R)-4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-((R)-3-羟基哌啶-1-基)乙磺酰胺

143。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{29}H_{34}N_4O_4S_2$ 的计算值: 566. 2; 实测值 567. 2 $[M+H]^+$, $t_R = 2.62\text{min}$ 。

[0700] 以类似的方式, 使用 (S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 乙烯磺酰胺制备 N-((S)-4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-((R)-3-羟基哌啶-1-基) 乙磺酰胺 141。

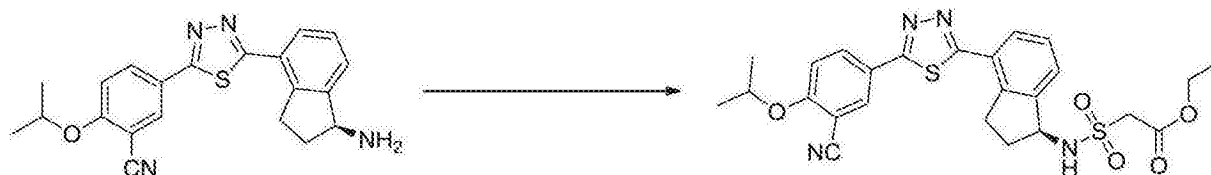
[0701] 通用程序 14. 茚满磺酰胺酯的制备

[0702] 在室温下, 向搅拌的 (R)-或 (S)-茚满胺 (1 当量) 的 DCM 溶液 (0.2M) 加入磺酰氯 (1.5 当量)。对于较小反应性或位阻性的磺酰氯酯, 添加 DIEA (2-3 当量)。在室温下搅拌反应物 18 小时。将粗制的反应物于 DCM 和 NaHCO_3 之间分配。有机层经硫酸镁干燥, 浓缩, 并通过柱色谱纯化。

[0703] 使用通用程序 14 制备化合物 154-157。

[0704] (S)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 磺酰基) 乙酸乙酯

[0705]

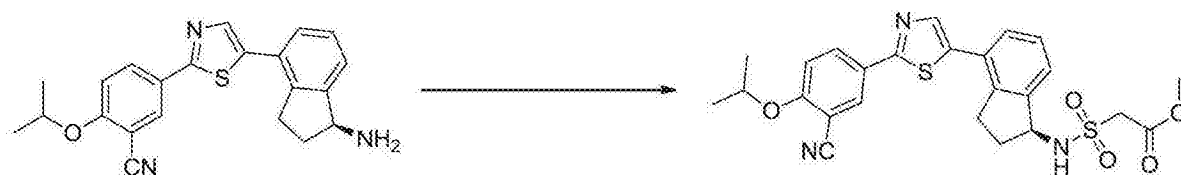


[0706] 使用通用程序 14 制备: 向搅拌的 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 4 (177g, 0.47mmol) 和 DIEA (182mg, 1.4mmol) 的 DCM (8mL) 溶液的加入新制备的 2-(氯磺酰基) 乙酸乙酯 (131mg, 0.7mmol)。45 分钟后, 将粗反应物于 DCM 和 NaHCO_3 之间分配。有机层经硫酸镁干燥, 浓缩, 并通过柱色谱 (EA/己烷) 纯化以提供 75 毫克 (30%) 的浅黄色固体 (S)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 磺酰基) 乙酸乙酯。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{25}H_{26}N_4O_5S_2$ 的计算值: 526. 1; 实测值 527. 1 $[M+H]^+$, $t_R = 3.71\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dd, $J = 8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.46 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.70 (dt, $J = 12.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 4.00 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 3.49 (ddd, $J = 17.4, 9.5, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.26-3.05 (m, 1H), 2.56 (ddd, $J = 12.9, 9.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 6H), 1.28 (dd, $J = 11.7, 4.6\text{Hz}$, 3H)。

[0707] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 5 制备 (R)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 磺酰基) 乙酸乙酯。

[0708] (S)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 磺酰基) 乙酸甲酯 (化合物 155)

[0709]



[0710] 使用通用程序 14 制备：向 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 71 (20mg, 0.04mmol) 的 DCM (1mL) 溶液加入 2-(氯磺酰基)乙酸甲酯 (10mg, 0.04mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜, 然后用 DCM (5 毫升) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 粗产物经硅胶柱色谱纯化以提供 11.2 毫克 (41%) 的橙棕色油 (S)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸甲酯 155。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{25}H_{25}N_3O_5S_2$ 的计算值: 511.1; 实测值 512.2 $[M+H]^+$, $t_R = 3.71\text{min}$ 。

[0711] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 72 制备 (R)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸甲酯。

[0712] 通用程序 15. 茚满磺酰胺酸的制备

[0713] 在室温下, 向 (R)-或 (S)-茚满磺酰胺酯 (1 当量) 的 2 : 1 EtOH/THF 的溶液 (0.2M) 加入 6N 氢氧化钠 (5 当量)。在室温下搅拌反应物 24 小时。将粗制的反应物浓缩, 然后于 DCM/IPA 和 1N 盐酸之间分配。有机层经硫酸镁干燥, 浓缩, 并在制备型高效液相色谱纯化后分离。

[0714] 使用通用程序 15 制备化合物 40-41 和 158-161。

[0715] (S)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸 (化合物 40)

[0716]

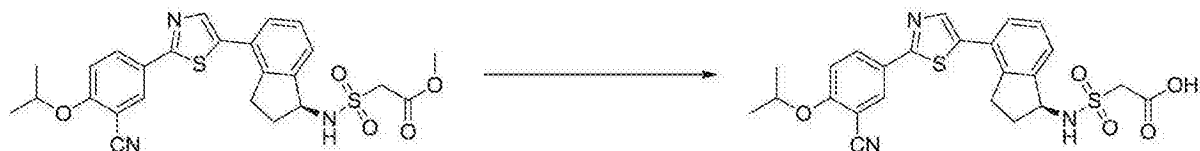


[0717] 使用通用程序 15 制备：向搅拌的 (S)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸乙酯 (75mg, 0.8mmol) 的 MeOH (4mL) 溶液加入 6N 氢氧化钠 (0.12 毫升)。3 小时后, 浓缩粗反应物, 然后于 DCM/IPA 和 1N 盐酸之间分配。有机层经硫酸镁干燥, 并浓缩以提供 43 毫克 (60%) 的淡黄色固体 (S)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸 40。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{23}H_{22}N_4O_5S_2$ 的计算值: 498.1; 实测值 499.1 $[M+H]^+$, $t_R = 3.34\text{min}$ 。

[0718] 以类似的方式, 使用 (R)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸乙酯制备 (R)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸 41。

[0719] (S)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸 (化合物 159)

[0720]



[0721] 使用通用程序 15 制备:向搅拌的包含 (S)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸甲酯 (11.2mg, 0.02mmol) 的 MeOH (1mL) 溶液加入 6N 氢氧化钠 (100 μ L)。1 小时后, 浓缩粗反应物, 并通过制备型高效液相色谱纯化产物以产生 5 毫克 (45%) 的淡黄色固体 (S)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{24}H_{23}N_3O_5S_2$ 的计算值: 497.1; 实测值 498.1 [M+H]⁺, t_R = 3.44min。

[0722] 以类似的方式, 使用 (R)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸甲酯制备 (R)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸 158。

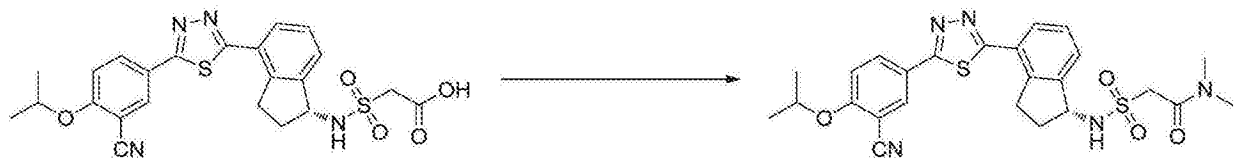
[0723] 通用程序 16. 茚满磺酰胺酰胺的制备

[0724] 向搅拌的 (R)-或 (S)-茚满磺酰胺酸 (1 当量) 的 DCM 溶液 (0.25M) 添加 HATU (3 当量) 和 DIEA (2 当量)。30 分钟后, 加入胺, 在室温下搅拌反应混合物 18 小时。用水终止反应, 通过制备型高效液相色谱纯化。

[0725] 使用通用程序 16 制备化合物 42-44、162 和 163。

[0726] (R)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)-N,N-二甲基乙酰胺 (化合物 43)

[0727]



[0728] 使用通用程序 16 制备:向于 DCM (0.4mL) 中的 (R)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸 (20mg, 0.04mmol) 添加 HATU (45 毫克, 0.12 毫摩尔) 和 DIEA (10.3 毫克, 0.08 毫摩尔)。30 分钟后, 加入二甲胺 (四氢呋喃中的 2M 溶液, 200 μ L, 0.4 毫摩尔) 和在室温下搅拌反应物 18 小时。用水 (100 μ L) 终止反应, 蒸发溶剂。通过制备型高效液相色谱纯化粗物质以提供 14 毫克 (66%) 的白色固体 (R)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)-N,N-二甲基乙酰胺 43。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{25}H_{27}N_5O_4S_2$ 的计算值: 525.2; 实测值 526.2 [M+H]⁺, t_R = 3.42min。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20 (dd, J = 8.9, 2.3Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0Hz, 1H), 5.50 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.07 (q, J = 7.7Hz, 1H), 4.76 (hept, J = 6.1Hz, 1H), 4.28 (d, J = 14.6Hz, 1H), 4.09 (d, J = 14.6Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 17.0, 8.8, 3.4Hz, 1H), 3.20 (dt, J = 9.7, 7.1Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.72 (dtd, J = 11.4, 8.0, 3.5Hz, 1H), 2.20 (dq, J = 13.1, 8.4Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.1Hz, 6H)。 ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 166.99, 165.73, 163.22, 161.71, 144.17, 141.92, 133.44, 133.34, 129.31, 127.92, 127.33, 126.37, 122.70, 115.57, 113.91, 103.71, 72.56, 59.23, 54.92, 38.30, 35.99, 31.36, 21.74。手性 HPLC: (R)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)-N,N-二甲基乙酰胺用于己烷中的 40% IPA 洗脱, 100% ee, t_R = 22.87min。

[0729] 以类似的方式,使用(S)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)磺酰基)乙酸制备(S)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)磺酰基)-N,N-二甲基乙酰胺 42。手性 HPLC :97.8% ee, S-对映体的 $t_R = 29.06\text{min}$ 。

[0730] (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-吗啉基-2-氧代乙磺酰胺(化合物 162)

[0731]



[0732] 使用通用程序 16 制备:向于 DCM(0.4mL) 中的 (R)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)磺酰基)乙酸 158(15mg, 0.03mmol) 加入 HATU(26 毫克, 0.07 毫摩尔) 和 DIEA(7.8 毫克, 0.06 毫摩尔)。30 分钟后,添加吗啉(52 毫克, 0.6 毫摩尔),在室温下搅拌反应物 18 小时。用水(100 μL) 终止反应,蒸发溶剂。通过制备型高效液相色谱纯化粗物质以提供 8 毫克(47%) 的 (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-吗啉基-2-氧代乙磺酰胺 162。LCMS-ESI(m/z) 对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ 的计算值:566.1;实测值 567.2[M+H]⁺, $t_R = 3.77\text{min}$ 。

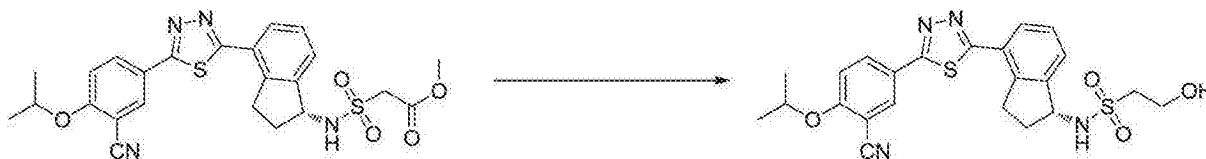
[0733] 通用程序 17. 茛满磺酰胺醇的制备

[0734] 在室温下,向搅拌的(R)-或(S)-茛满磺酰胺酯(1 当量)的 THF 溶液(0.06M) 加入硼氢化钠(4 当量)。加热反应物到 75°C,滴加甲醇(10 当量)。1 小时后,将反应物冷却和浓缩。通过制备型高效液相色谱纯化获得纯产物。

[0735] 使用通用程序 17 制备化合物 45、46、164 和 165。

[0736] (R)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-羟基乙磺酰胺(化合物 46)

[0737]



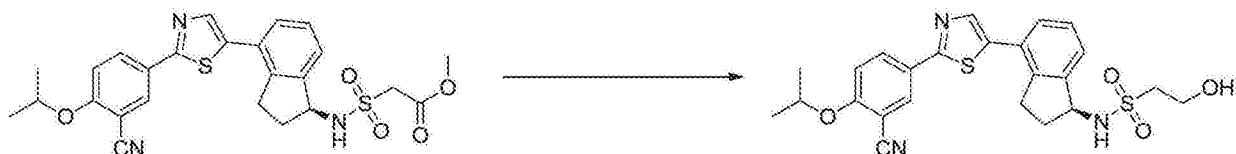
[0738] 使用通用程序 17 制备:在室温下,向搅拌的(R)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)磺酰基)乙酸甲酯(13mg, 0.02mmol) 的 THF(0.5mL) 溶液加入硼氢化钠(2.3 毫克, 0.06 毫摩尔)。将反应物加热到 75°C,滴加甲醇(0.03mL, 0.7 毫摩尔)。1 小时后,将反应物冷却和浓缩。通过制备型高效液相色谱纯化粗物质以产生 6 毫克(60%) 的 (R)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-羟基乙磺酰胺 46。LCMS-ESI(m/z) 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 的计算值:484.1;实测值 485.1[M+H]⁺, $t_R = 3.26\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.23(dd, $J = 8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.16(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.64(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.43(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.11(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.19-4.96(m, 1H), 4.87-4.63(m, 3H), 4.17(dd, $J = 8.2, 4.4\text{Hz}$, 2H), 3.53(ddd, $J = 17.2, 8.8, 3.5\text{Hz}$,

1H), 3.46-3.34(m, 2H), 3.32-3.11(m, 1H), 2.86-2.59(m, 1H), 2.19-1.97(m, 1H), 1.48(d, J = 6.1Hz, 6H). ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ 166.83, 165.72, 161.71, 144.11, 141.85, 133.47, 133.26, 129.53, 127.99, 126.92, 126.58, 122.64, 115.51, 113.87, 103.79, 72.54, 58.86, 57.43, 55.67, 34.69, 31.27, 21.73. 手性 HPLC: (R)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基乙磺酰胺以 MeOH 洗脱, 96.2% ee, t_R = 12.58min(手性方法 2)。

[0739] 以类似的方式, 使用 (S)-2-(N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸甲酯制备 (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基乙磺酰胺 45。手性 HPLC: 97.6% ee, S-对映体的 t_R = 10.99min(手性方法 2)。

[0740] (S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基乙磺酰胺(化合物 165)

[0741]



[0742] 使用通用程序 17 制备: 在室温下, 向搅拌的 (S)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸甲酯 (20mg, 0.04mmol) 的 THF (0.5mL) 溶液加入硼氢化钠 (3.6 毫克, 0.09 毫摩尔)。将反应物加热到 75℃, 并滴加甲醇 (0.06 毫升, 1.4 毫摩尔)。1 小时后, 将反应物冷却和浓缩。通过制备型高效液相色谱纯化粗物质以产生 12.2 毫克 (64%) 的 (S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基乙磺酰胺 165。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₄H₂₅N₃O₄S₂ 的计算值: 483.1; 实测值 484.2 [M+H]⁺, t_R = 3.45min。

[0743] 以类似的方式, 使用 (R)-2-(N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰基)乙酸甲酯制备 (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-羟基乙磺酰胺 164。

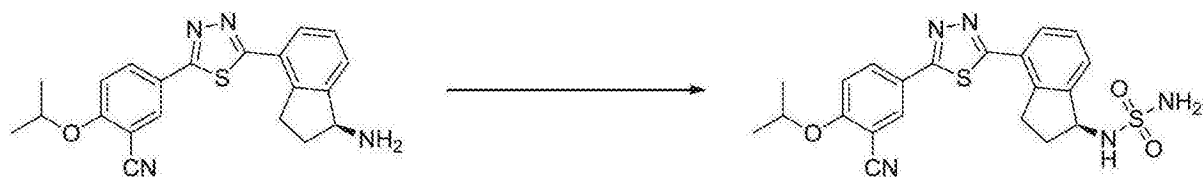
[0744] 通用程序 18. 制备茚满磺酰胺

[0745] 向搅拌的 (R)-或 (S)-茚满胺 (1 当量) 的 1,4-二噁烷溶液 (0.06M) 添加磺酰胺 (5 当量), 并在 90℃ 下搅拌反应 16 小时。蒸发溶剂, 并通过制备型 HPLC 纯化反应混合物。

[0746] 使用通用程序 18 制备化合物 47、48、166 和 167。

[0747] (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)磺酰胺(化合物 47)

[0748]



[0749] 使用通用程序 18 制备: 向于二噁烷 (1mL) 中的 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二

氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 4(25mg, 0.06mmol) 加入硫酰胺 (30mg, 0.3mmol), 将混合物加热至 90℃。16 小时后, 蒸发溶剂, 将残留物经柱色谱纯化。通过由甲醇重结晶进一步纯化以提供 15.9 毫克 (26%) 的 (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 硫酰胺 47。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{21}H_{21}N_5O_3S_2$ 的计算值: 455.1; 实测值 456.1 $[M+H]^+$, $t_R = 3.33\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.40 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.95 (dt, $J = 12.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.87 (dd, $J = 16.6, 8.2\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.26 (m, 1H), 3.07 (dt, $J = 16.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 2.61 (dtd, $J = 11.0, 7.9, 3.0\text{Hz}$, 1H), 2.00 (dq, $J = 12.7, 8.8\text{Hz}$, 1H), 1.38 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 166.64, 165.62, 161.19, 146.08, 141.36, 133.89, 133.15, 127.97, 127.51, 127.27, 125.78, 122.22, 115.57, 114.95, 102.29, 72.17, 57.67, 33.41, 30.73, 21.52。手性 HPLC: (S)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 硫酰胺经甲醇洗脱: 98.6% ee, $t_R = 7.63\text{min}$ (手性方法 2)。

[0750] 以类似的方式, 使用 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐制备 (R)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 硫酰胺 48。手性 HPLC: 98% ee, R-对映体的 $t_R = 9.10\text{min}$ (手性方法 2)。

[0751] (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 硫酰胺 (化合物 166)

[0752]



[0753] 使用通用程序 18 制备: 向于二噁烷 (1mL) 中的 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐 72 (100mg, 0.02mmol) 添加 DIEA (58 毫克, 0.32 毫摩尔) 和硫酰胺 (115 毫克, 1.2 毫摩尔), 将反应物加热到 90℃ 4 小时。蒸发溶剂并用 EA (10 毫升) 稀释残留物, 并依次用 NH_4Cl 和盐水洗涤。将产物通过柱色谱 (甲醇/DCM) 纯化以产生 80 毫克 (73%) 的 (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 硫酰胺 166。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{22}H_{22}N_4O_3S_2$ 的计算值: 454.1; 实测值 455.4 $[M+H]^+$, $t_R = 3.46\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.29 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J = 18.4, 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.36 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.98-4.75 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 16.3, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 165.43, 161.42, 144.43, 141.31, 140.70, 138.02, 132.43, 132.20, 128.52, 128.18, 128.08, 126.65, 124.98, 116.30, 114.25, 103.78, 72.82, 59.25, 34.62, 31.13, 22.14。手性 HPLC: (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 硫酰胺用于己烷中的 50% 乙醇洗脱, 99.0%

ee, $t_R = 40.47\text{min}$.

[0754] 以类似的方式,使用(S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈71制备(S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)硫酰胺167。手性HPLC:99.1% ee, S-对映体的 $t_R = 27.67\text{min}$ 。

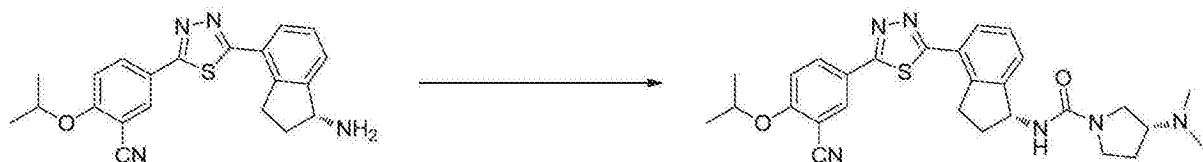
[0755] 通用程序 19. 茛满脲的制备

[0756] 向搅拌的CDI(1.7当量)的DCM溶液(0.16M)加入搅拌的(R)-或(S)-茛满胺(1当量)和 Et_3N (3当量)于DCM中的悬浮液(0.16M),并搅拌混合物2小时或直到所有的茛满胺消耗。如果有必要,补充额外的CDI。向该溶液添加相应的胺,在室温下搅拌反应混合物16小时。蒸发溶剂,制备型高效液相色谱后分离纯产物。

[0757] 使用通用程序 19 制备化合物 50-67、168-205。

[0758] (R)-N-((R)-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺(化合物56)

[0759]



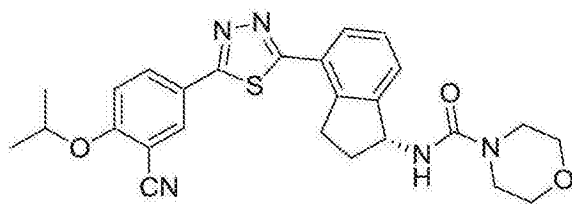
[0760] 使用通用程序 19 制备:向于DCM(0.5mL)中的CDI(13.4毫克,0.08毫摩尔)加入(R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐5(20.0mg,0.04mmol)和 Et_3N (14.7mg,0.14mmol)于DCM(0.5mL)中的悬浮液,并在室温下搅拌混合物2小时。在室温下,将产生的溶液添加到氮杂环丁-3-醇盐酸盐(15.9mg,0.14mmol)的制备溶液中。在室温下搅拌反应物16小时。蒸发溶剂,通过制备型高效液相色谱纯化粗物质以提供15毫克(62%)的(R)-N-((R)-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺56。LCMS-ESI(m/z)对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 的计算值:516.2;实测值517.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2.43\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.40(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.32(dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.99-7.76(m, 1H), 7.51(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.34(m, 2H), 6.73(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.32(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 5.09-4.80(m, 1H), 3.86(dd, $J = 14.3, 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.75(dd, $J = 11.0, 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.48(m, 1H), 3.45-3.22(m, 3H), 3.10(dt, $J = 16.5, 8.3\text{Hz}$, 1H), 2.82(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 6H), 2.56-2.40(m, 1H), 2.32(dd, $J = 9.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.15-2.02(m, 1H), 2.00-1.81(m, 1H), 1.38(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 6H). ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 167.10, 165.84, 161.80, 145.94, 142.30, 133.54, 133.36, 128.86, 127.82, 126.94, 126.41, 122.72, 115.78, 114.01, 103.72, 72.71, 64.71, 55.95, 46.76, 44.20, 42.04, 34.06, 31.45, 27.30, 21.90, 21.89.

[0761] 以类似的方式,使用(S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈盐酸盐制备(S)-N-((R)-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺57。

[0762] (R)-N-(4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二

氢-1H-茚-1-基)吗啉-4-甲酰胺(化合物58)

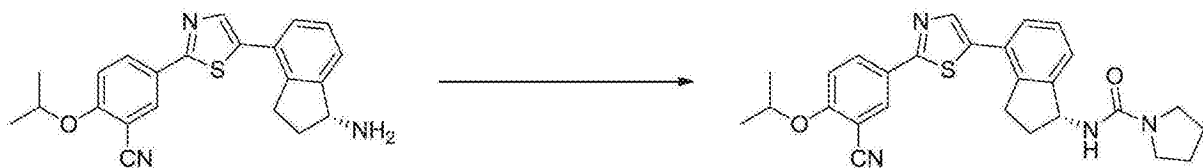
[0763]



[0764] 使用通用程序 19 制备。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{26}H_{27}N_5O_3S$ 的计算值: 489.2; 实测值 490.2 $[M+H]^+$, $t_R = 3.54$ min. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.83-4.56 (m, 2H), 3.71 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 4H), 3.54-3.33 (m, 5H), 3.29-3.05 (m, 1H), 2.81-2.56 (m, 1H), 1.91 (ddd, $J = 16.4, 13.1, 7.9$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.45, 166.17, 162.16, 157.98, 146.58, 142.87, 133.90, 133.77, 129.34, 128.20, 127.29, 126.95, 123.21, 116.06, 114.36, 104.22, 73.03, 66.92, 56.41, 44.54, 34.72, 31.85, 22.25.

[0765] (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺(化合物172)

[0766]



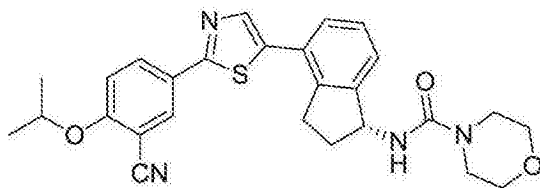
[0767] 使用通用程序 19 制备: 向于 DCM (1 毫升) 中的 CDI (117 mg, 0.72 mmol) 加入 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄胺盐酸盐 72 (150 mg, 0.36 mmol)、 Et_3N (145 mg, 1.44 mmol) 和 DCM (1 mL) 的悬浮液, 在室温下搅拌混合物 2 h。在室温下, 将所得的溶液添加到吡咯烷 (77 毫克, 1.08 毫摩尔) 的制备溶液。在室温下搅拌反应物 16 小时。蒸发溶剂, 通过制备型高效液相色谱纯化粗物质以提供 110 毫克 (78%) 的 (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 172。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{27}H_{28}N_4O_2S$ 的计算值: 472.1; 实测值 473.2 $[M+H]^+$, $t_R = 3.79$ min. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 6.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.29 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.91 (hept, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.31-3.20 (m, 4H), 3.17-2.95 (m, 2H), 2.43 (ddd, $J = 10.7, 6.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.79, 160.90, 156.46, 146.16, 141.10, 140.75, 137.75, 131.89, 131.80, 127.75, 127.71, 127.63, 126.53, 124.27, 115.92, 113.78, 103.60, 72.34, 55.78, 45.61, 34.87, 30.80, 25.57, 21.81.

[0768] 以类似的方式, 使用 (S)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄胺盐酸盐 71 制备 (S)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 173。

[0769] (R)-N-(4-(2-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)

吗啉-4-甲酰胺(化合物 186)

[0770]



[0771] 使用通用程序 19 制备。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{27}H_{28}N_4O_3S$ 的计算值: 488.2; 实测值 489.2 $[M+H]^+$, $t_R = 3.54$ min. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.42-3.24 (m, 4H), 3.23-2.91 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165.23, 161.35, 157.93, 146.06, 141.53, 141.16, 138.11, 132.35, 132.20, 128.26, 128.14, 126.90, 124.68, 116.38, 114.20, 103.97, 72.80, 66.91, 56.53, 44.50, 34.89, 31.31, 22.26.

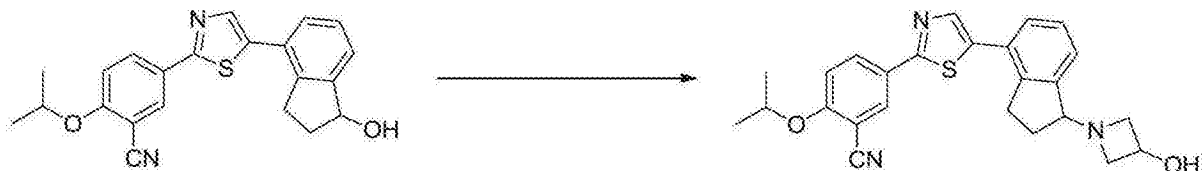
[0772] 通用程序 20. 由茚满醇制备茚满胺

[0773] 在 $0^\circ C$ 下, 向包含茚满醇 (1 当量) 的 DCM 溶液 (0.14 M) 的烧瓶添加 $SOCl_2$ (2 当量)。搅拌 30 分钟后, 在真空下浓缩反应混合物, 并在高真空条件下放置 2 小时。将产生的粗制氯化物溶解在 DMA (0.02 M)。添加胺 (3 当量)、DIEA (3 当量), 以及在某些情况下添加溴化钠 (3 当量), 将产生的反应物在 $55-60^\circ C$ 下搅拌过夜, 并通过制备型高效液相色谱法或柱色谱纯化。

[0774] 使用通用程序 20 制备化合物 206-219。

[0775] 5-(5-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (化合物 207)

[0776]



[0777] 使用通用程序 20 制备: 在 $0^\circ C$ 下, 向搅拌的 5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (20 mg, 0.05 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液添加亚硫酸氯 (12.6 毫克, 0.106 毫摩尔)。在室温下搅拌反应物 3 小时。蒸发溶剂, 将粗制的氯化物重新溶解在二甲基乙酰胺 (1 毫升) 中。加入二异丙基乙胺 (20.5 毫克, 0.16 毫摩尔) 和乙醇胺 (9.7 毫克, 0.16 毫摩尔), 并在 $70^\circ C$ 下搅拌反应混合物过夜。用水 (200 μL) 淬灭反应混合物, 并通过制备型高效液相色谱纯化以提供 11 毫克 (46%) 的 5-(5-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-2-基)-2-异丙氧基苄腈 208。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{25}H_{25}N_3O_2S$ 的计算值: 431.1; 实测值 432.1 $[M+H]^+$, $t_R = 6.48$ min (方法 2)。

[0778] 2-氟-5-(噻唑-5-基)苄腈 (THZ INT-3)

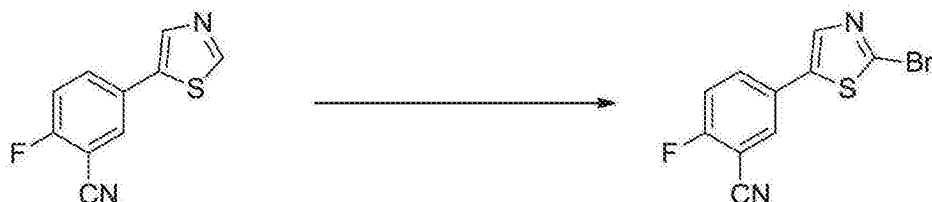
[0779]



[0780] 向于 THF (10mL) 中的 5-(三丁基锡)噻唑 (1.00g, 2.7mmol) 加入 2-氟-5-碘苄腈 (0.791g, 3.2mmol)。用氮气对溶液脱气, 加入氯化二(三苯基膦)钯 (II) $\text{Pd}(\text{Ph})_2\text{Cl}_2$ (0.187g, 0.27mmol)。将该溶液进一步脱气 5 分钟, 之后加热至 85℃ 持续 2h。冷却时, 用饱和碳酸氢钠稀释, 并用 EA (3×50 毫升) 洗涤反应混合物。合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱法 (10% EA/ 己烷) 纯化以提供 0.450 克 (82%) 棕褐色固体 2-氟-5-(噻唑-5-基)苄腈 THZ INT-3。LCMS-ESI (m/z) 对于 $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{FN}_2\text{S}$ 的计算值: 204.2; 实测值 205.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 3.00\text{min}$ 。

[0781] 5-(2-溴噻唑-5-基)-2-氟苄腈 (THZ INT-4)

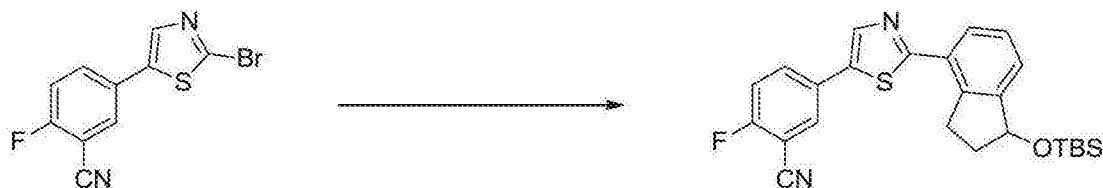
[0782]



[0783] 向搅拌的 2-氟-5-(噻唑-5-基)苄腈 THZ INT-3 (0.429g, 2.1mmol) 的乙酸 (10.5mL) 溶液加入醋酸钾 (0.412 克, 4.2 毫摩尔)。经 10 分钟滴加溴 (0.647 毫升, 12.6 毫摩尔), 并在室温下搅拌反应混合物 48 小时。反应混合物用 1N 氢氧化钠碱化, 并用 EA 和盐水洗涤。合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。通过色谱法 (20% EA/ 己烷) 纯化粗产物以产生 0.10 克 (30%) 的 5-(2-溴噻唑-5-基)-2-氟苄腈 THZ INT-4。LCMS-ESI (m/z) 对于 $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{BrFN}_2\text{S}$ 的计算值: 283.1; 实测值 284.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_{\text{R}} = 3.33\text{min}$ 。

[0784] 5-(2-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-氟苄腈

[0785]

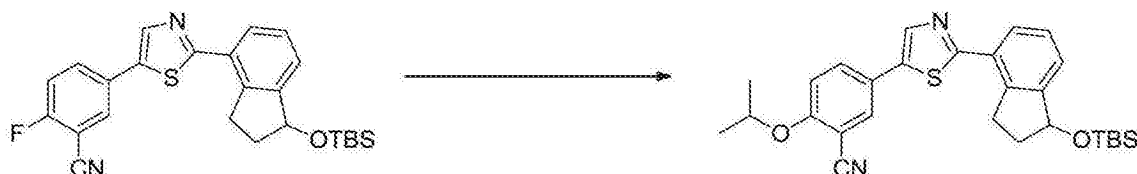


[0786] 使用通用程序 1 制备。向于二噁烷 (1.8mL) 和 H_2O (0.2mL) 中的 5-(2-溴噻唑-5-基)-2-氟苄腈 THZ INT-4 (0.100g, 0.35mmol)、叔丁基二甲基 (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氧基) 甲硅烷 IND INT-8 (0.143g, 0.38mmol) 和碳酸钠 (0.112g, 1.1mmol) 添加四(三苯基膦)钯 (0.041g, 0.035mmol)。用氮气使该溶液脱气, 在 85℃ 下加热反应混合物 6 小时。冷却时, 用盐水稀释反应混合物, 用 DCM (3×100 毫升) 洗涤。合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。将粗产物通过色谱法 (30% EA/ 己烷) 纯化以产生 0.05 克 (32%) 的白色固体 5-(2-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-氟苄腈。LCMS-ESI (m/z)

对于 $C_{25}H_{27}FN_2OSSi$ 的计算值:450.6;实测值 451.1 $[M+H]^+$, $t_R = 4.84\text{min}$ (方法3)。

[0787] 5-(2-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基-苄腈

[0788]



[0789] 使用通用程序2制备。向5-(2-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-氟苄腈(0.043g,0.095mmol)的异丙醇(2mL)溶液加入异丙醇钠(0.07克,0.090毫摩尔)。在60℃加热反应混合物12小时。冷却时,在氮气流下除去溶剂,将粗制的反应混合物在未经进一步纯化的情况下用于下一步。LCMS-ESI(m/z)对于 $C_{28}H_{34}N_2O_2SSi$ 的计算值:490.7, $t_R = 5.06\text{min}$ (方法3)。

[0790] 5-(2-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基-苄腈(化合物222)

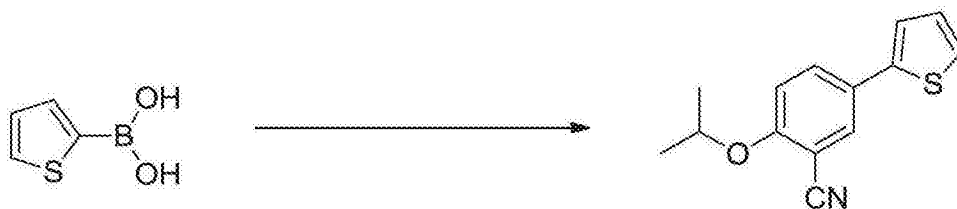
[0791]



[0792] 使用通用程序3制备。向粗制的5-(2-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈(0.043g,0.095mmol)加入于二噁烷(1.0mL)中的4N盐酸。在室温下搅拌反应混合物2小时。在氮气流下浓缩溶剂,并将混合物溶解于甲醇(1.0毫升)中。粗产物通过制备型高效液相色谱纯化以产生0.02克(43%)的5-(2-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻唑-5-基)-2-异丙氧基苄腈222。LCMS-ESI(m/z):对于 $C_{22}H_{20}N_2O_2S$ 的计算值:376.5;实测值 377.1 $[M+H]^+$, $t_R = 3.31\text{min}$ 。

[0793] 2-异丙氧基-5-(噻吩-2-基)苄腈(THIO INT-1)

[0794]



[0795] 将5-溴-2-异丙氧基苄腈(200mg,0.83mmol)、噻吩-2-基硼酸(106.5mg,0.83mmol)、碳酸钾(345.3mg,2.49mmol)和二甲基乙二醇(dimethylethylene glycol)/ H_2O 的3:1混合物(2mL)加装到微波小瓶中。通过使得氮气鼓泡通过搅拌的溶液10分钟使反应混合物脱气。添加 $Pd(PPh_3)_4$ (20.4mg,0.02mmol),并使得溶液脱气另外的2分钟。使小瓶在100℃下经受微波照射30分钟。除去溶剂,将残留物溶解在EA(10毫升)中,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥。通过色谱法(EA/己烷)纯化产物以提供165毫克(82%)的无色

油状的 2-异丙氧基-5-(噻吩-2-基)苄腈 THIO INT-1。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{14}H_{13}NOS$ 的计算值:243.1;实测值 266.0 $[M+Na]^+$, $t_R = 3.90\text{min}$. 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.74(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.69(dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.23(m, 1H), 7.19(dd, $J = 3.6, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.05(dd, $J = 5.1, 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.65(dt, $J = 12.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.37(m, 6H).

[0796] 5-(5-溴噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (THIO INT-2)

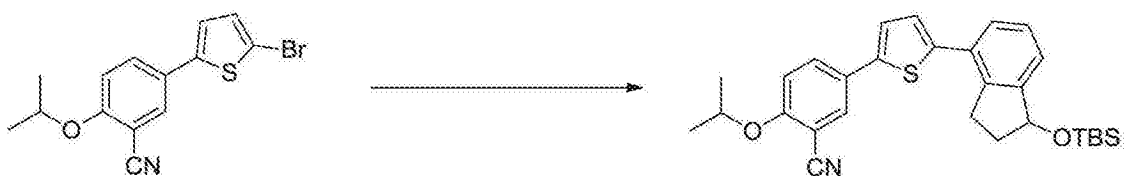
[0797]



[0798] 在 0°C 下,向 2-异丙氧基-5-(噻吩-2-基)苄腈 THIO INT-1 (160mg, 0.66mmol) 的无水 DMF (5mL) 溶液加入新结晶的 N-溴代琥珀酰亚胺 (118 毫克, 0.66 毫摩尔)。在室温下搅拌反应混合物 3 小时 (较长的反应时间和使用过量的 NBS 造成二溴化)。反应混合物用 EA (10 毫升) 稀释,用水 (2×10 毫升) 和盐水洗涤,并经硫酸镁干燥。粗产物经硅胶柱 (EA/己烷) 纯化以提供 126 毫克 (60%) 的白色固体 5-(5-溴噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 THIO INT-2。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{14}H_{12}BrNOS$ 的计算值:320.9;没有 M^+ , $t_R = 4.26\text{min}$. 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.60(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.53(dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 6.89(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.60(dt, $J = 12.1, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.35(d, $J = 6.1\text{Hz}$, 6H)。

[0799] 5-(5-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈

[0800]



[0801] 使用通用程序 1 由 5-(5-溴噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 THIOINT-2 和 (±)-((4-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 IND INT 8 制备。LCMS-ESI(m/z) 对于 $C_{29}H_{35}NO_2SSi$ 的计算值:489.2;未发现 M^+ , $t_R = 8.10\text{min}$ (方法 1). 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.77(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.44(t, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.27(d, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H), 7.17(dd, $J = 12.5, 3.8\text{Hz}$, 2H), 6.96(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 5.29(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.55(m, 1H), 3.21(ddd, $J = 15.9, 8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 2.95(dt, $J = 16.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 2.56-2.36(m, 1H), 1.94(dd, $J = 12.6, 7.3\text{Hz}$, 1H), 1.41(d, $J = 6.1\text{Hz}$, 6H), 1.01-0.86(m, 9H), 0.17(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 6H)。

[0802] 5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (化合物 223)

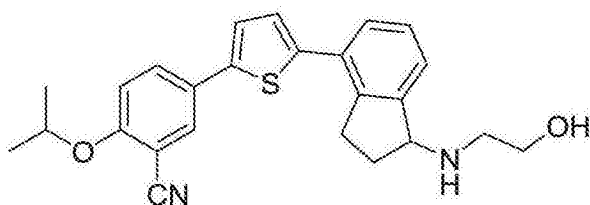
[0803]



[0804] 向搅拌的 5-(5-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (80mg, 0.16mmol) 的 1,4-二噁烷 (1mL) 溶液加入于 1,4-二噁烷 (1mL) 中的 4N 盐酸溶液。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。蒸发溶剂, 粗产物经色谱法 (EA/己烷) 纯化以提供 26 毫克 (40%) 的白色固体 5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 223。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{23}H_{21}NO_2S$ 的计算值: 375.1; 实测值 398.1 $[M+Na]^+$, $t_R = 3.96\text{min}$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (q, $J = 3.8\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 5.28 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.66 (dt, $J = 12.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 3.28 (ddd, $J = 16.2, 8.5, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.11-2.91 (m, 1H), 2.53 (dddd, $J = 13.1, 8.2, 6.9, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.41 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 6H). ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 159.37, 146.65, 142.74, 141.52, 140.36, 131.55, 131.08, 130.96, 130.79, 127.79, 127.54, 126.67, 123.82, 116.57, 114.40, 103.82, 76.59, 72.43, 36.07, 30.88, 22.08.

[0805] 5-(5-(1-(2-羟基乙基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (化合物 224)

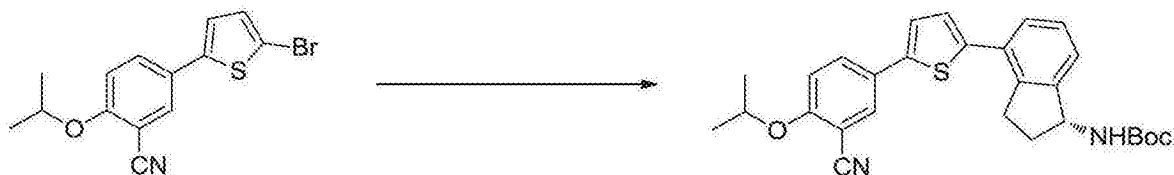
[0806]



[0807] 使用通用程序 20 由 5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈和乙醇胺制备。LCMS-ESI (m/z) 对于 $C_{25}H_{26}N_2O_2S$ 的计算值: 418.2; 实测值 419.1 $[M+H]^+$, $t_R = 2.73\text{min}$.

[0808] (R)-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)噻吩-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯

[0809]

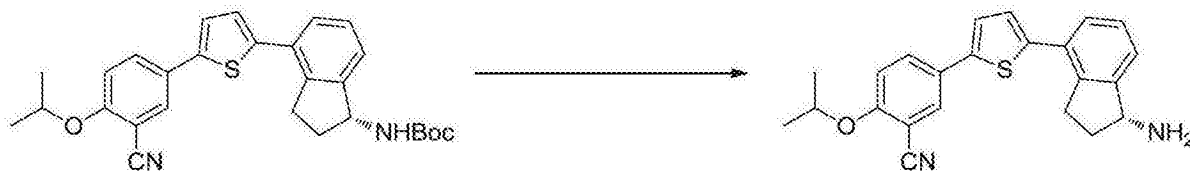


[0810] 将 (R)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯 IND INT-18 (44mg, 0.12mmol)、5-(5-溴噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 THIO INT-2 (40mg, 0.12mmol)、碳酸钾 (51mg, 0.37mmol) 和二甲基乙二醇/ H_2O 的 3:1 混合物 (2mL) 加装到微波小瓶中。通过使得氮气鼓泡通过搅拌的溶液 10 分钟使

反应混合物脱气。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10.1mg, 0.008mmol), 并使得溶液脱气另外的 2 分钟。使小瓶在 100°C 下经受微波照射 30 分钟。除去溶剂, 将残留物溶解在 EA (10 毫升), 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。通过色谱法 (EA/己烷) 纯化产物以提供 15 毫克 (51%) 的灰白色固体 (R)-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻吩-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯。LCMS-ESI (m/z) 对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 的计算值: 474.2; 未发现 M^+ , $t_R = 4.43\text{min}$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J = 6.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 7.17 (dd, $J = 11.9, 3.8\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 5.30-5.11 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 4.66 (dt, $J = 12.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 3.18 (ddd, $J = 16.1, 8.7, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dt, $J = 16.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 2.68-2.51 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 9H), 1.41 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 6H).

[0811] (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (化合物 225)

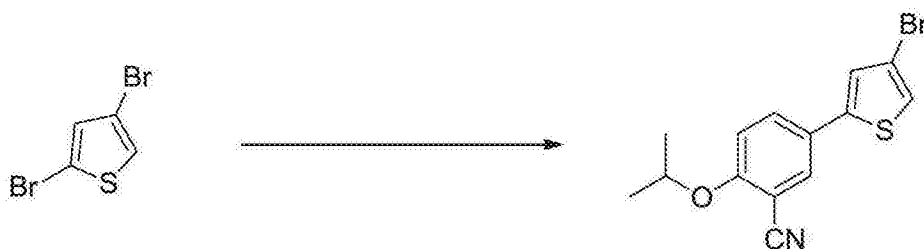
[0812]



[0813] 使用通用程序 5 制备。向搅拌的 (R)-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧苯基)噻吩-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基甲酸叔丁酯 (15mg, 0.03mmol) 的 1,4-二噁烷 (1mL) 溶液的加入 4N 盐酸的 1,4-二噁烷 (0.5mL) 溶液。在室温下搅拌反应混合物 16 小时。蒸发溶剂, 将产生的固体溶解于 DMSO:甲醇 (1 : 1) (1 毫升) 中, 并通过制备型高效液相色谱纯化以提供 10 毫克 (90%) 的白色固体 (R)-5-(5-(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 225。LCMS-ESI (m/z) 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$ 的计算值: 374.2; 实测值 358.1. $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$, $t_R = 2.69\text{min}$.

[0814] 5-(4-溴噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 (THIO INT-3)

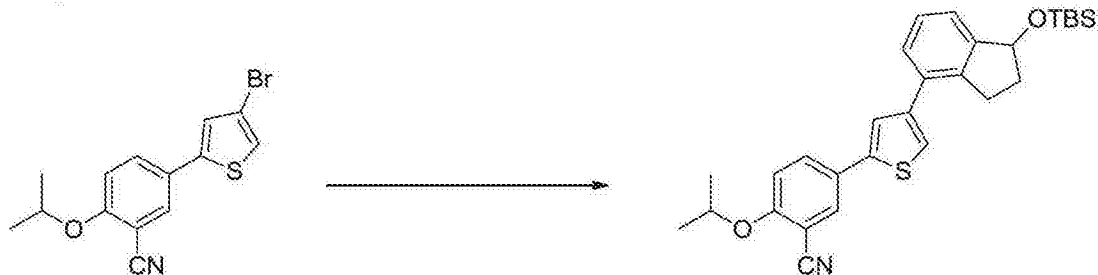
[0815]



[0816] 将 2,4-二溴噻吩 (20mg, 0.08mmol)、(3-氰基-4-异丙氧苯基)硼酸 (17mg, 0.08mmol)、碳酸钾 (35mg, 0.25mmol) 和 DME/ H_2O 的 3 : 1 混合物 (4mL) 加料到 2 毫升微波小瓶中。通过使得氮气鼓泡通过搅拌的溶液 10 分钟使反应混合物脱气。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7mg, 0.006mmol), 并使得溶液脱气另外的 2 分钟。使小瓶在 70°C 下经受微波照射 30 分钟或直到起始物质消耗。5-(4-溴噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 THIO INT-3 不经纯化用于下一实验。LCMS-ESI (m/z) 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNOS}$ 的计算值: 320.9; 没有观察到 M^+ , $t_R = 4.15\text{min}$.

[0817] 5-(4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈

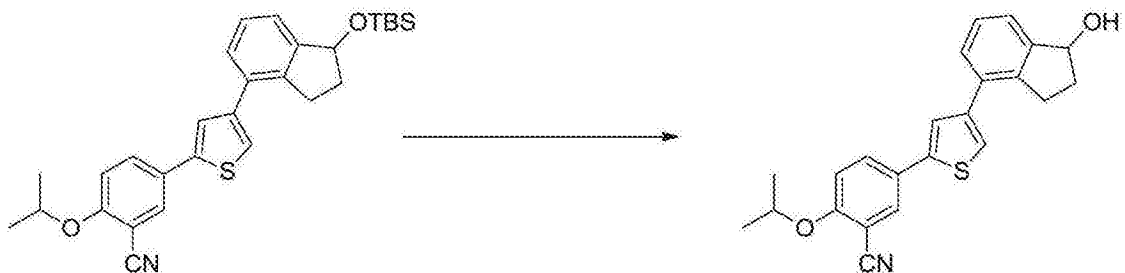
[0818]



[0819] 使用通用程序1,由5-(4-溴噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈 THIOINT-3(0.08mmol)和叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)甲硅烷 IND INT-8(31mg,0.08mmol)制备以提供12毫克(30%,两个步骤)的5-(4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈。LCMS-ESI(m/z)对于 $C_{29}H_{35}NO_2SSi$ 的计算值:489.2;没有发现 M^+ , $t_R = 6.66\text{min}$ (方法1)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.76(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.70(dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.31(m, 2H), 7.29-7.25(m, 2H), 7.25-7.19(m, 1H), 6.96(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 5.28(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 4.73-4.50(m, 1H), 3.09(ddd, $J = 15.8, 8.7, 2.9\text{Hz}$, 1H), 2.88(dt, $J = 16.0, 8.1\text{Hz}$, 1H), 2.47-2.30(m, 1H), 1.96-1.81(m, 1H), 1.40(d, $J = 6.1\text{Hz}$, 6H), 0.94(s, 9H), 0.16(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 6H)。

[0820] 5-(4-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈(化合物226)

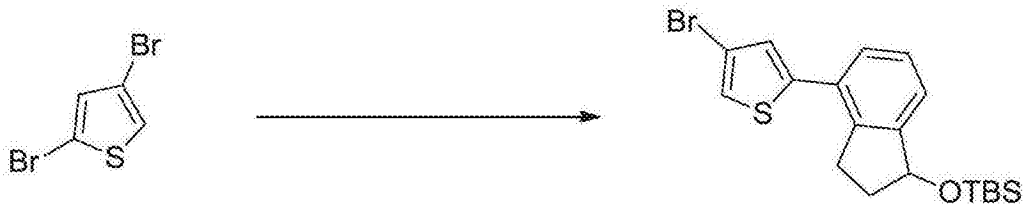
[0821]



[0822] 使用通用程序3制备。向5-(4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈(17mg,0.03mmol)的THF(1mL)溶液加入1M TBAF的四氢呋喃溶液(0.3毫升,0.3mmol),在室温下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物浓缩,和通过制备型高效液相色谱纯化以产生8毫克(46%)的白色固体5-(4-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苄腈226。LCMS-ESI(m/z)对于 $C_{23}H_{21}NO_2S$ 的计算值:375.1;实测值398.1 $[M+Na]^+$. $t_R = 3.84\text{min}$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.78(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.36(m, 2H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.26(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.24(s, 1H), 7.06-6.89(m, 1H), 5.29(t, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.77-4.49(m, 1H), 3.20(ddd, $J = 16.0, 8.4, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.01-2.86(m, 1H), 2.50(dddd, $J = 13.0, 8.1, 6.8, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.11-1.88(m, 1H), 1.58(s, 1H), 1.41(d, $J = 6.1\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$) δ 159.51, 146.35, 142.55, 142.00, 140.88, 133.16, 131.79, 131.24, 128.14, 127.69, 127.56, 124.16, 123.54, 122.06, 116.54, 114.39, 103.84, 76.68, 72.45, 36.28, 30.50, 22.08。

[0823] ((4-(4-溴噻吩-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 (THIO INT-4)

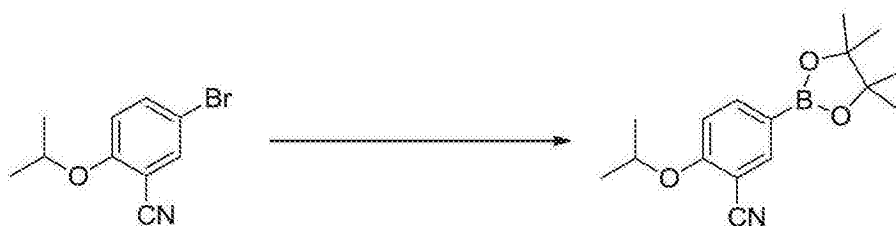
[0824]



[0825] 使用通用程序 1 制备。将 2,4-二溴噻吩 (15mg, 0.06mmol)、叔丁基二甲基 ((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)甲硅烷 IND INT-8 (23mg, 0.06mmol)、碳酸钾 (26mg, 0.18mmol) 和 DME/H₂O 的 3 : 1 混合物 (2mL) 加装到 2 毫升微波小瓶中。通过使得氮气鼓泡通过搅拌的溶液 10 分钟使反应混合物脱气。添加 Pd(PPh₃)₄ (5mg, 0.004mmol), 并使得溶液脱气另外的 2 分钟。使小瓶在 70℃ 下经受微波照射 30 分钟或直到起始物质消耗。产生的 (4-(4-溴噻吩-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 THIO INT-4 没有进行相关检验和纯化而用于下一实验。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₁₉H₂₅BrOSSi 的计算值 : 408.1 ; 未发现 M⁺, t_R = 6.50min (方法 1)。

[0826] 2-异丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄腈

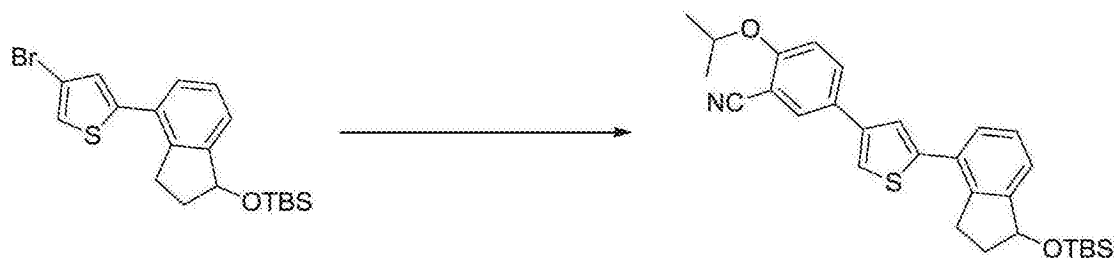
[0827]



[0828] 通过将氮气通过溶液 30 分钟, 对 5-溴-2-异丙氧基苄腈 (200mg, 0.83mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (233.7mg, 920mmol) 和乙酸钾 (246mg, 2.5mmol) 于无水 1,4-二噁烷 (100mL) 中的悬浮液脱气。添加 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (136mg, 0.16mmol), 使反应混合物在 85℃ 下加热 6 小时。在真空条件下除去溶剂, 将残留物溶解于 EA (100 毫升) 中, 并通过硅藻土过滤。滤液经水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 并通过色谱法 (EA/己烷) 纯化以提供 40 毫克 (13%) 的白色固体 2-异丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄腈。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₁₆H₂₂BNO₃ 的计算值 : 287.2 ; 实测值 288.2 [M+H]⁺, t_R = 4.07min. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 1.7Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.67 (dt, J = 12.2, 6.1Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.1Hz, 6H), 1.30 (s, 12H).

[0829] 5-(5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-3-基)-2-异丙氧基苄腈 (THIO INT-5)

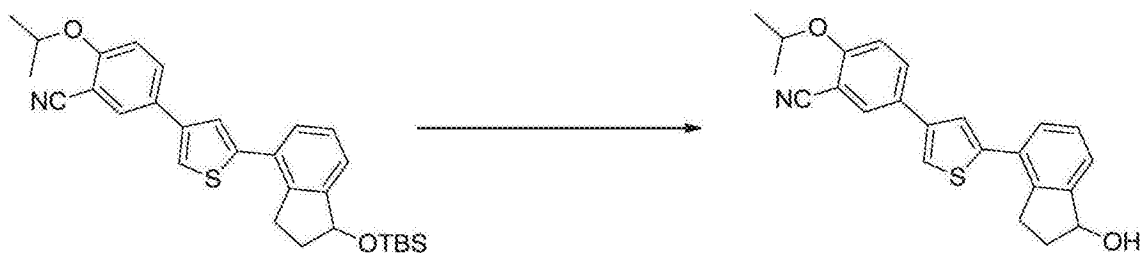
[0830]



[0831] 向包含于 DME/H₂O 的 3 : 1 混合物 (4mL) 中的 ((4-(4-溴噻吩-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 THIO INT-4 (0.12mmol) 的粗制反应混合物加入 2-异丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苕腈 (17.9mg, 0.06mmol), 并对溶液脱气 2 分钟。添加 Pd(PPh₃)₄ (7mg, 0.006mmol), 并对反应混合物脱气额外的 2 分钟。在微波条件下、100℃ 下加热反应混合物 30 分钟。反应混合物用 EA (10 毫升) 稀释, 用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。粗产物经硅胶柱色谱 (EA/ 己烷) 纯化以提供 12 毫克 (40%, 两个步骤) 的 5-(4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苕腈 THIO INT-5。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₉H₃₅N₂O₂SSi 的计算值: 489.2; 没有发现 M⁺, t_R = 6.66min (方法 1)。

[0832] 5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-3-基)-2-异丙氧基苕腈 (化合物 227)

[0833]

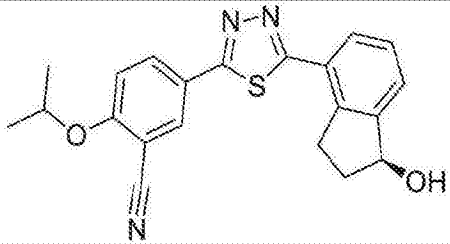
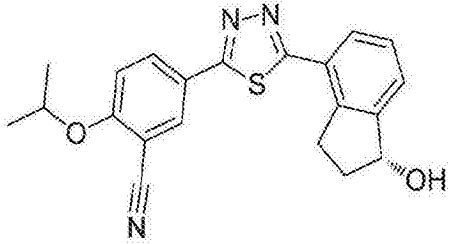
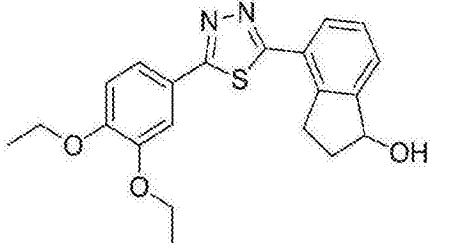
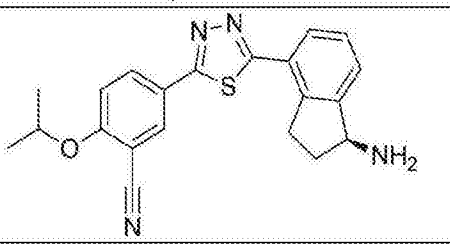


[0834] 使用通用程序 3 制备。向 5-(4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-2-基)-2-异丙氧基苕腈 THIO INT-5 (12mg, 0.02mmol) 的 THF (1mL) 溶液加入 1M 的 TBAF 的四氢呋喃溶液 (0.2 毫升, 0.2 毫摩尔), 在室温下搅拌反应混合物过夜。反应混合物经浓缩和制备型高效液相色谱纯化以产生 3 毫克 (22%) 白色固体的 5-(5-(1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-基)噻吩-3-基)-2-异丙氧基苕腈 227。LCMS-ESI (m/z) 对于 C₂₃H₂₁N₂O₂S 的计算值: 375.1; 实测值 398.1 [M+Na]⁺. t_R = 3.85min; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, J = 6.9, 2.2Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.10-6.74 (m, 1H), 5.37-5.15 (m, 1H), 4.67 (dt, J = 12.2, 6.1Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 16.2, 8.5, 4.7Hz, 1H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.66-2.40 (m, 1H), 2.09-1.87 (m, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.41 (d, J = 6.1Hz, 6H)。

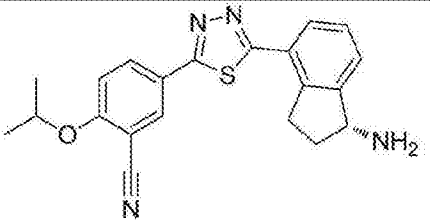
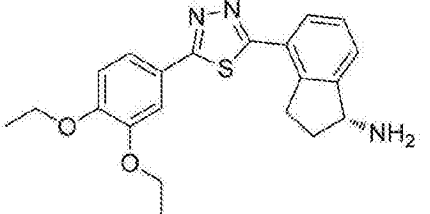
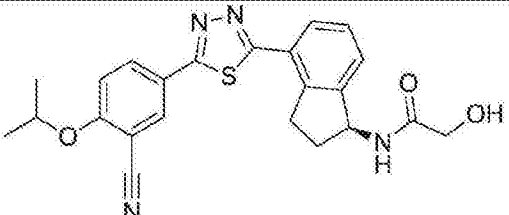
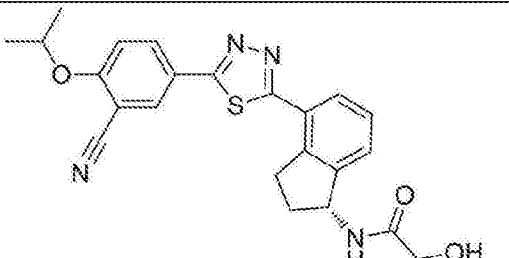
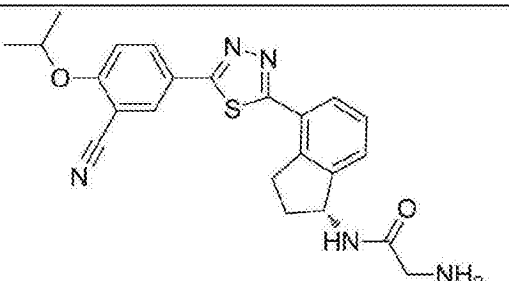
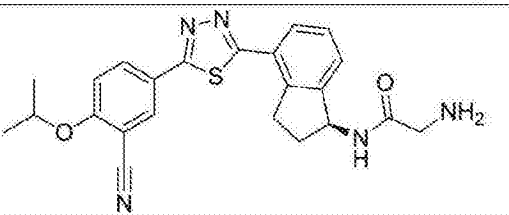
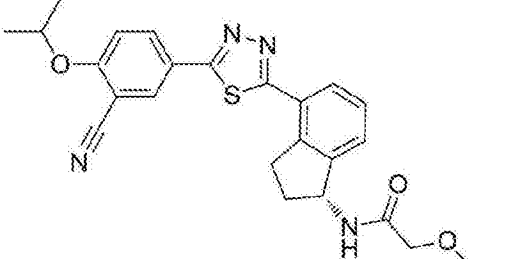
[0835] 选择的化合物和它们相应的分析数据示于表 1 中, 其中 LCMS 数据使用方法 2 (参见通用方法) 采集。测定关键中间体和所选择的最终化合物的对映体纯度, 以及对于其余化合物从合成推定对映体纯度。

[0836] 表 1

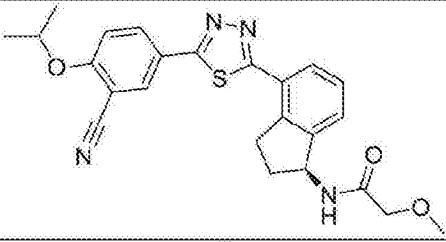
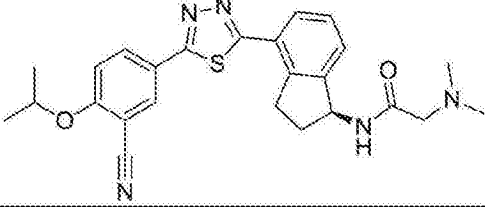
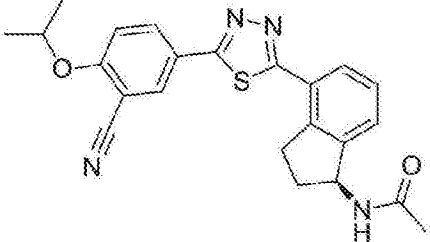
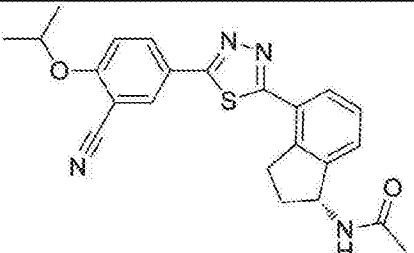
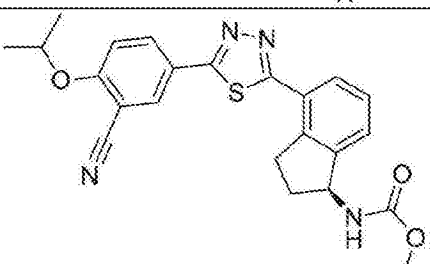
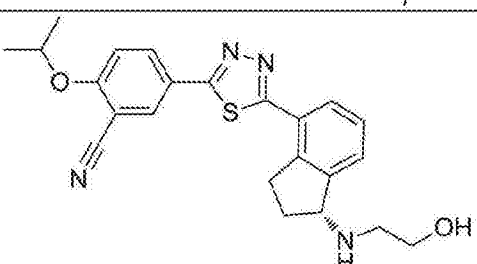
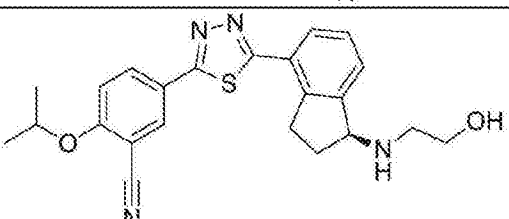
[0837]

结构	化合物编号	LCMS 保留时间 (min)
	1	8.53
	2	8.54
	3	8.52
	4	6.08

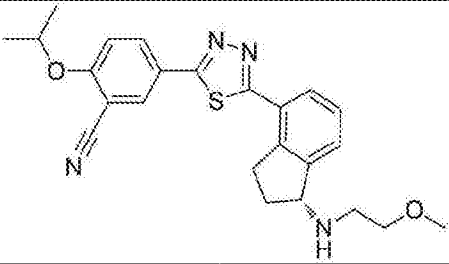
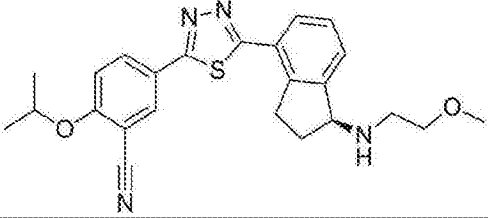
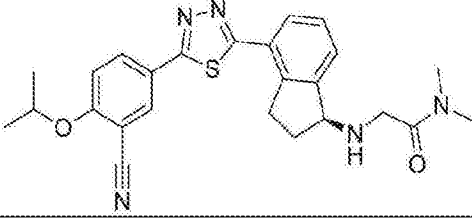
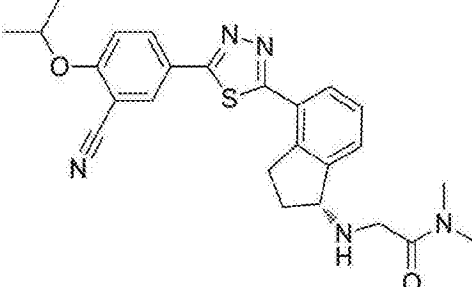
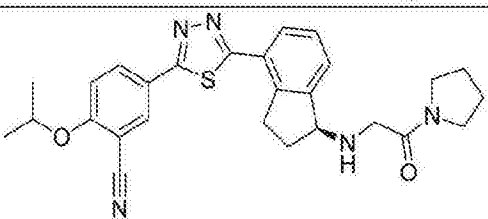
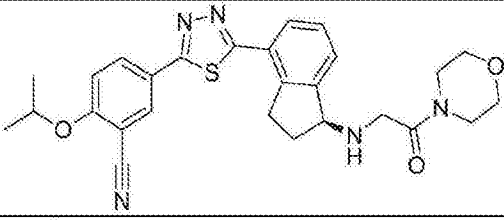
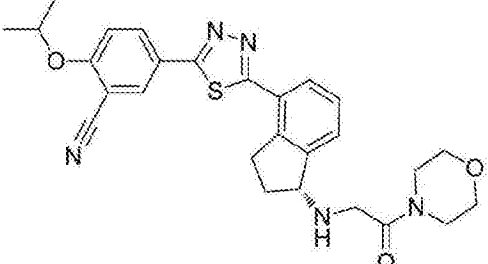
[0838]

	5	6.08
	6	5.98
	7	7.82
	8	7.78
	9	6.18
	10	6.18
	11	8.68

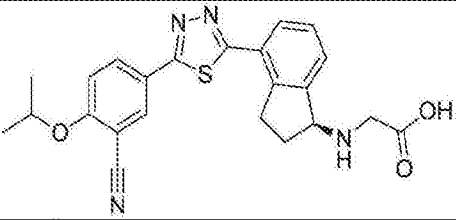
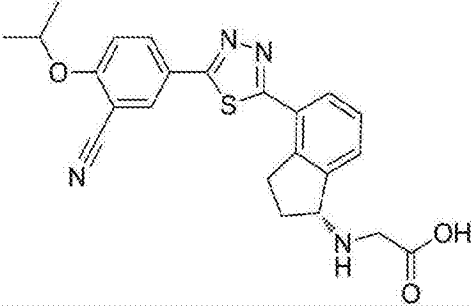
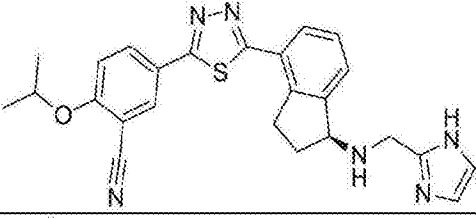
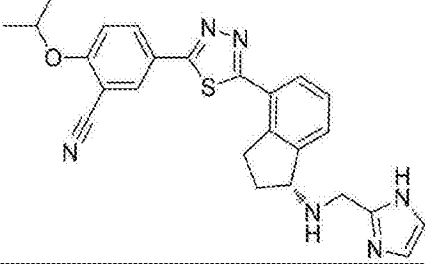
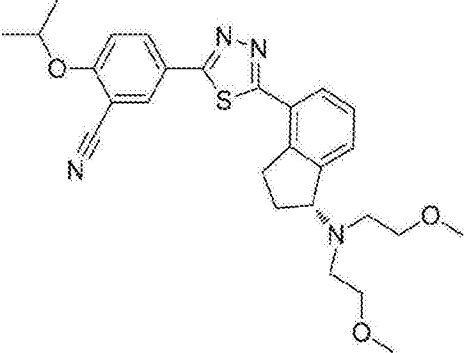
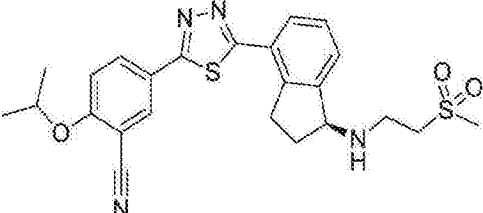
[0839]

	12	8.70
	13	6.43
	14	8.26
	15	8.26
	16	9.26
	17	6.19
	18	6.09

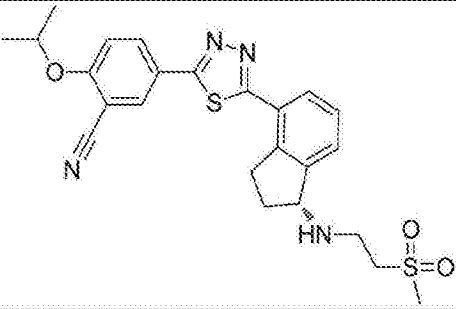
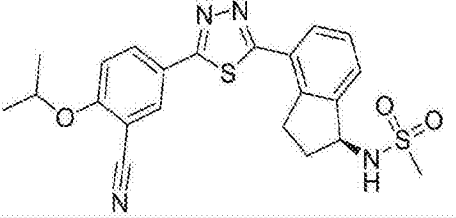
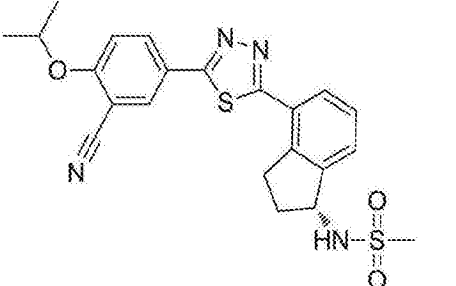
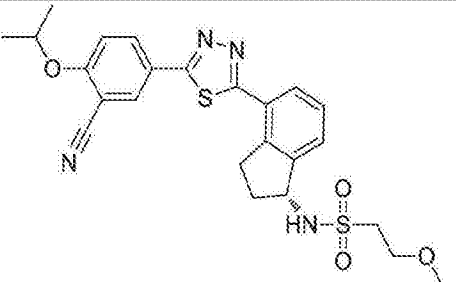
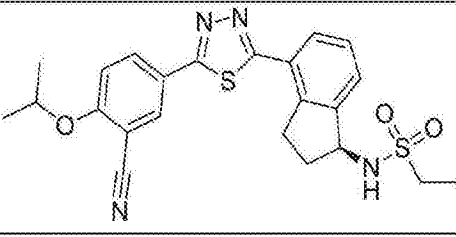
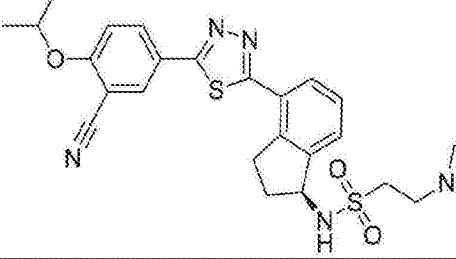
[0840]

	19	6.42
	20	6.48
	21	6.34
	22	6.30
	23	6.50
	24	6.35
	25	6.31

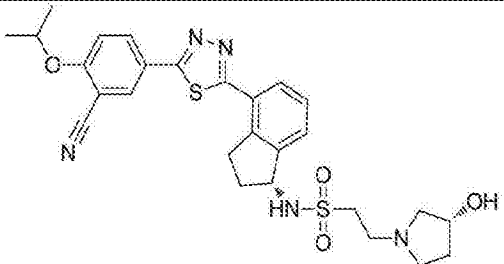
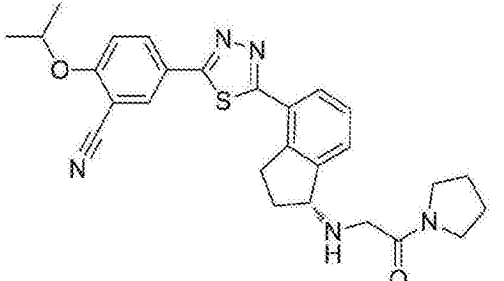
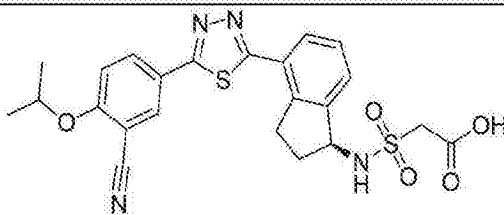
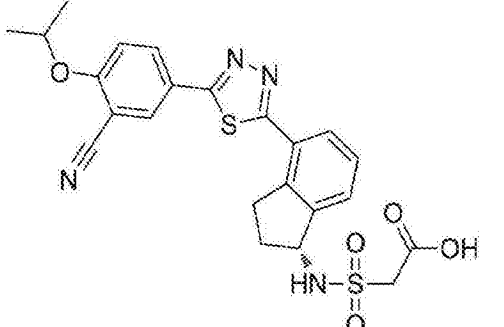
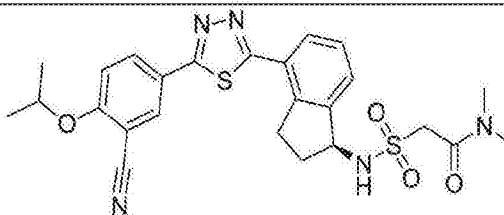
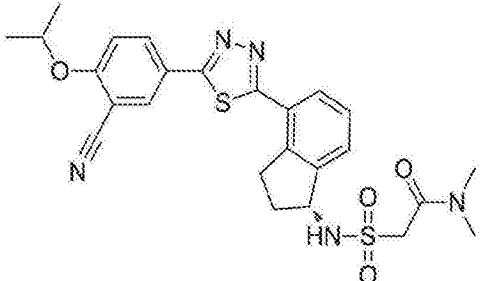
[0841]

	26	6.44
	27	6.41
	28	6.21
	29	6.10
	30	6.81
	31	6.38

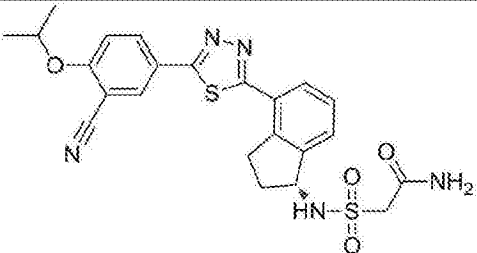
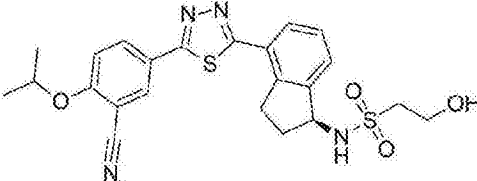
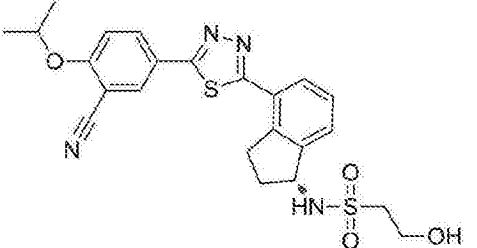
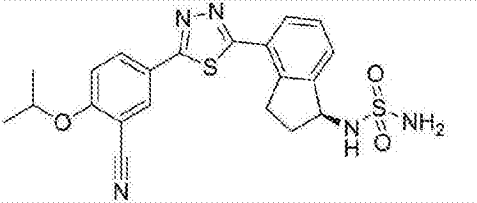
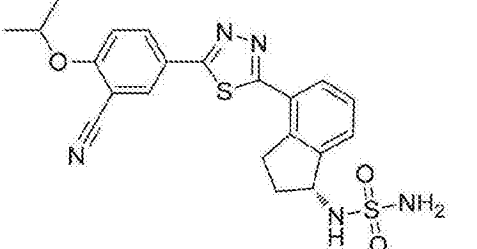
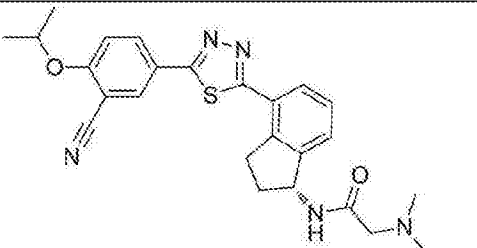
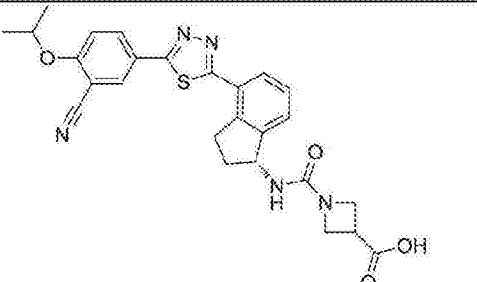
[0842]

	32	6.32
	33	8.84
	34	8.80
	35	9.10
	36	9.13
	37	6.52

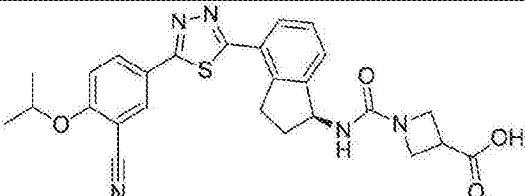
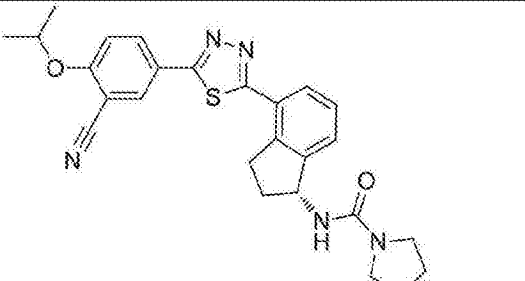
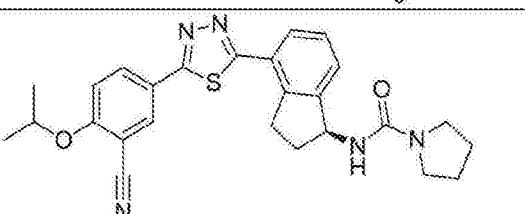
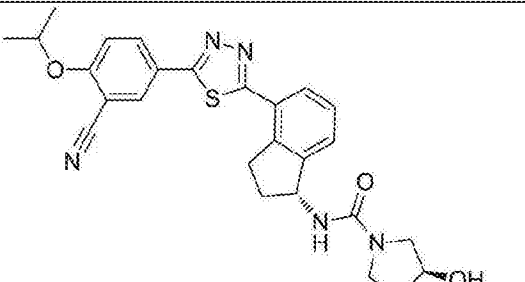
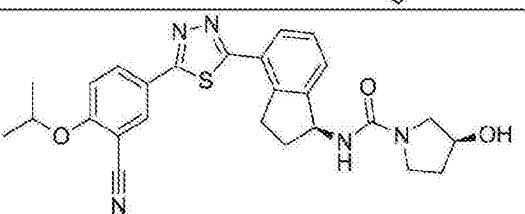
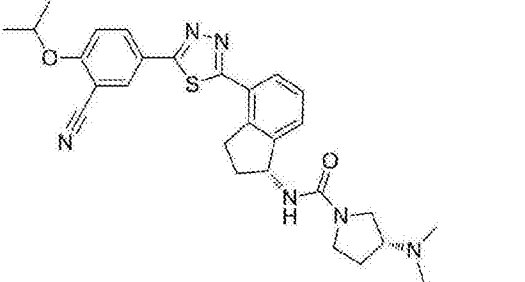
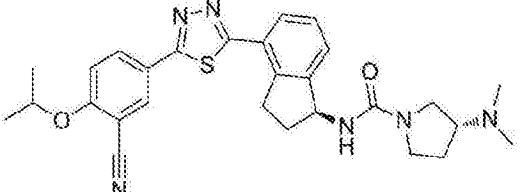
[0843]

	38	6.54
	39	6.46
	40	8.37
	41	8.33
	42	8.58
	43	8.55

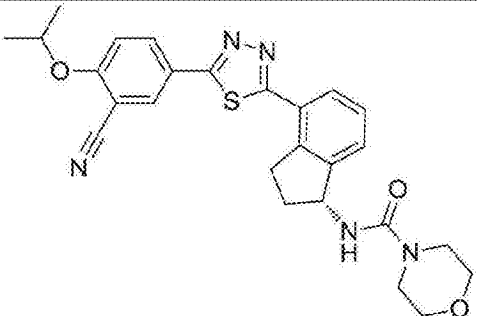
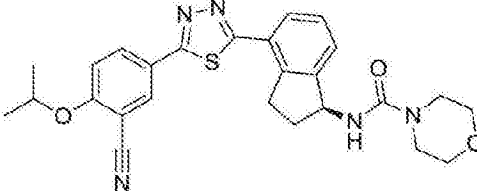
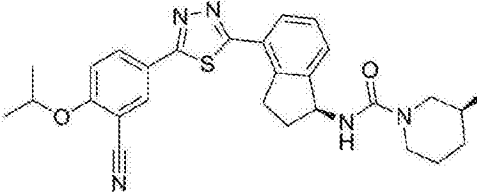
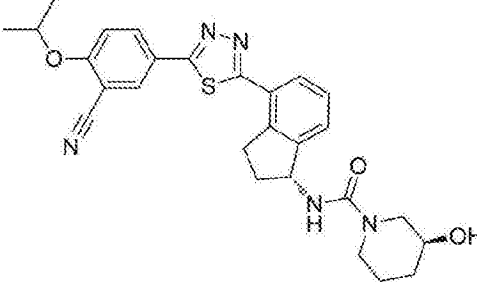
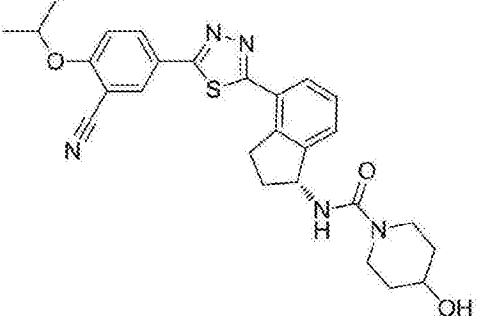
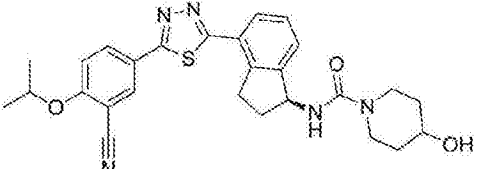
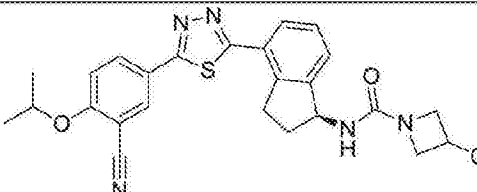
[0844]

	44	7.95
	45	8.21
	46	8.18
	47	8.29
	48	8.26
	49	6.23
	50	7.75

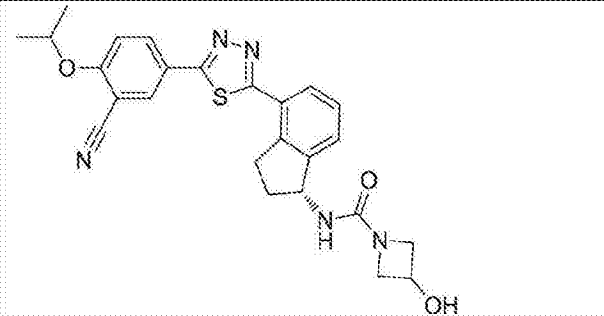
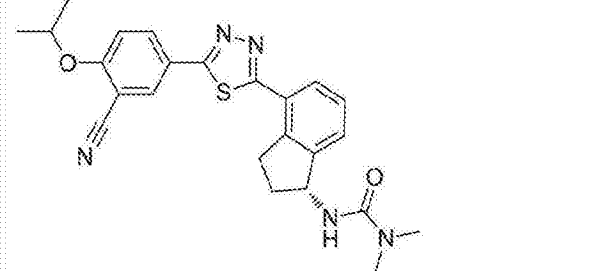
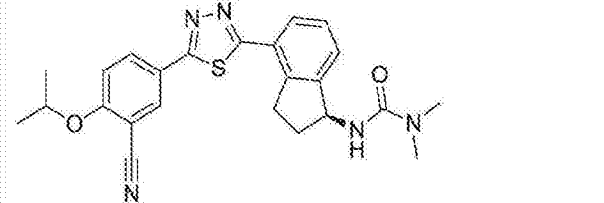
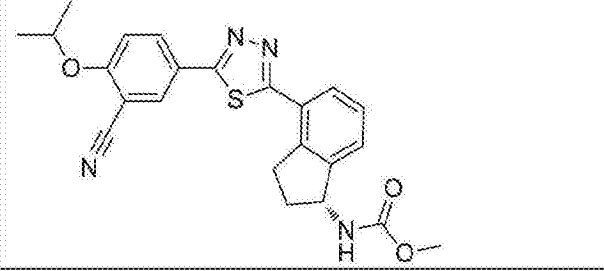
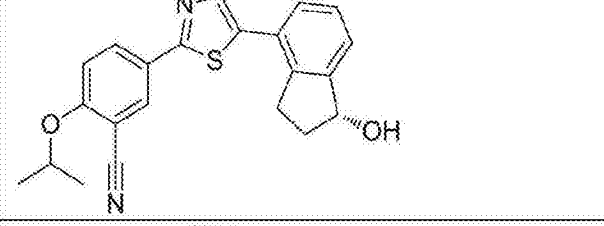
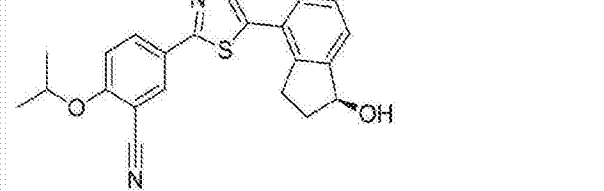
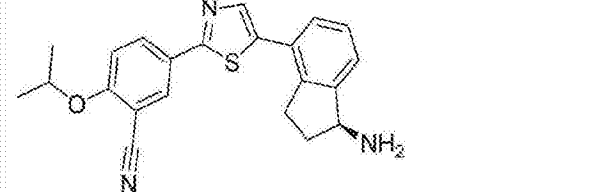
[0845]

	51	7.81
	52	8.88
	53	8.92
	54	7.61
	55	7.65
	56	6.26
	57	6.30

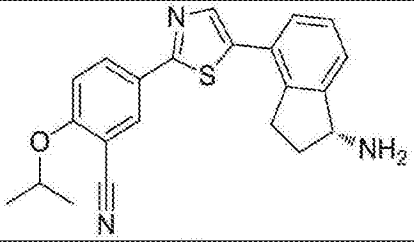
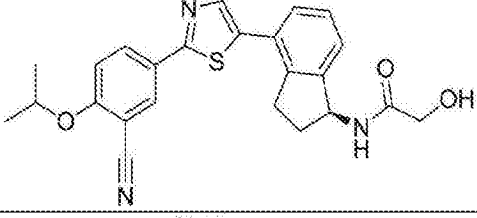
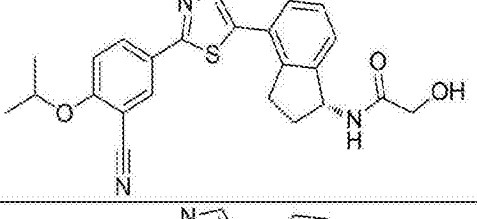
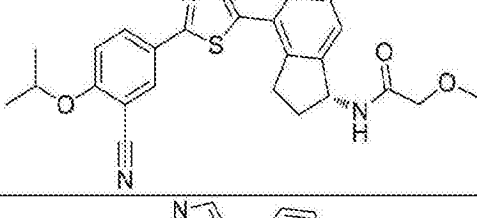
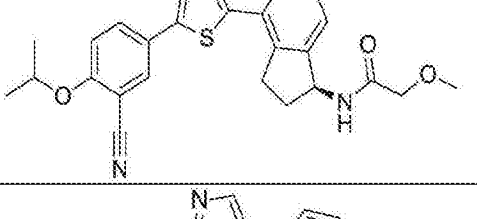
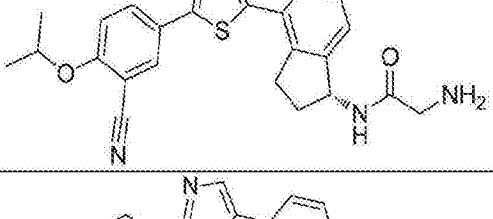
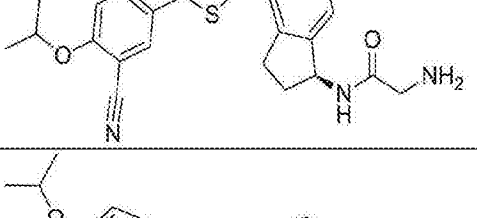
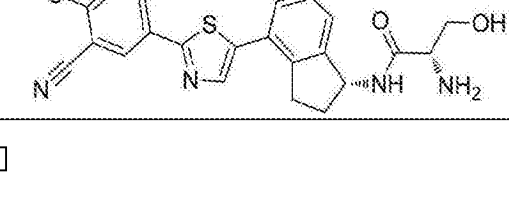
[0846]

	58	8.39
	59	8.43
	60	8.02
	61	7.98
	62	7.75
	63	7.79
	64	7.60

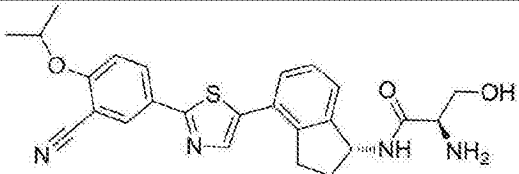
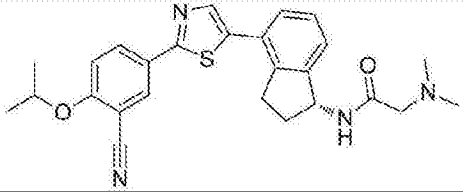
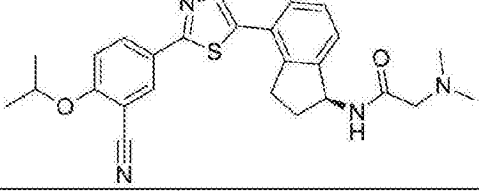
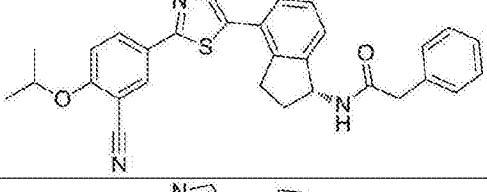
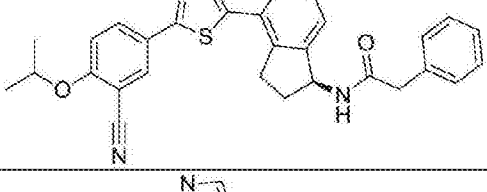
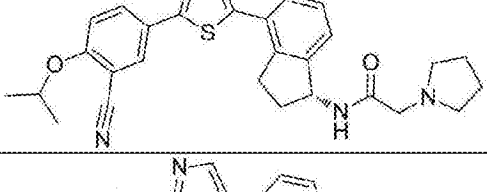
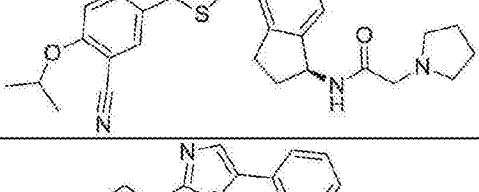
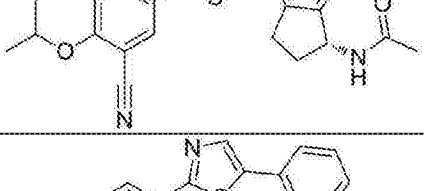
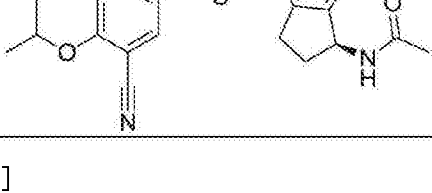
[0847]

	65	7.55
	66	8.55
	67	8.58
	68	9.25
	69	9.11
	70	9.12
	71	6.20

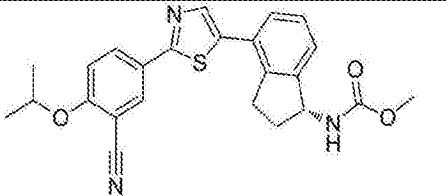
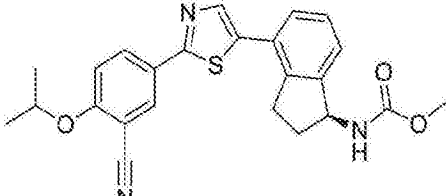
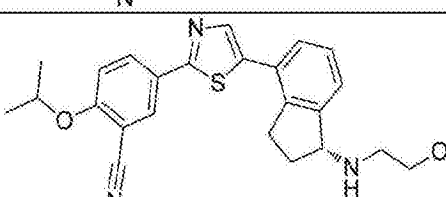
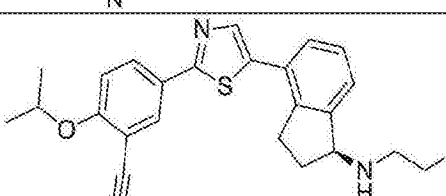
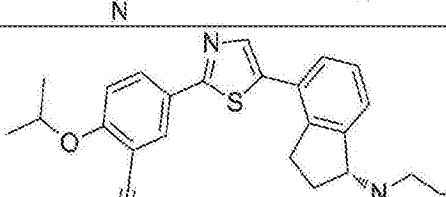
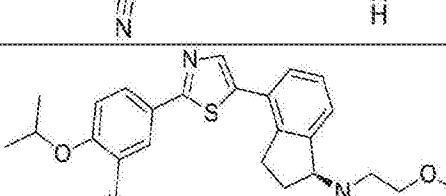
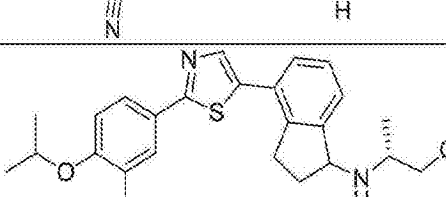
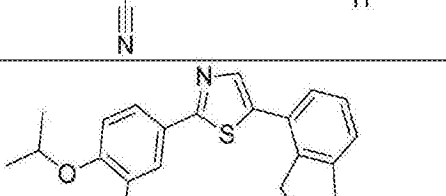
[0848]

	72	6.29
	73	8.22
	74	8.22
	75	9.23
	76	9.22
	77	6.47
	78	6.45
	79	6.42

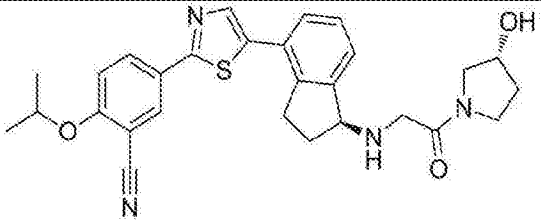
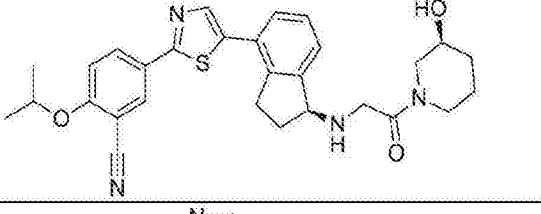
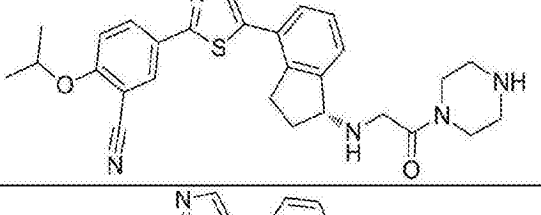
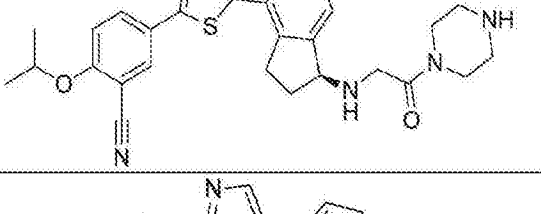
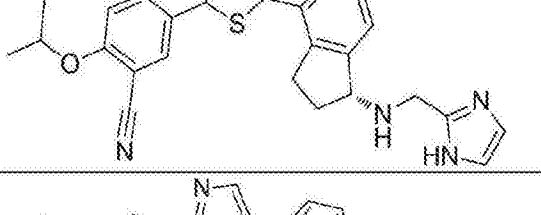
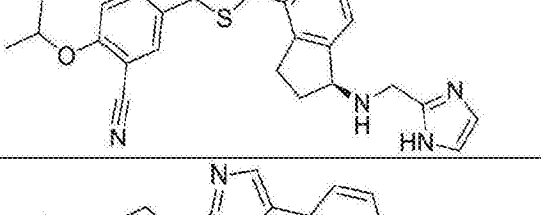
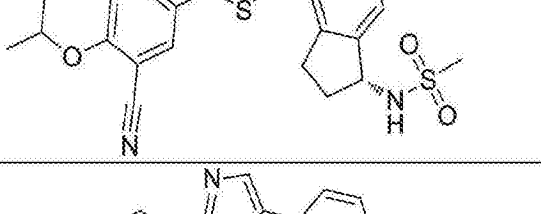
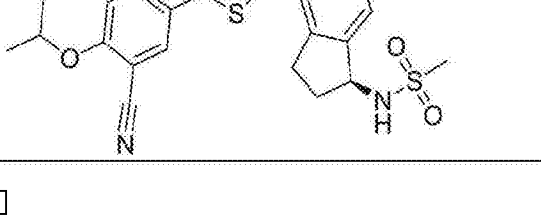
[0849]

	80	6.44
	81	6.62
	82	6.63
	83	9.99
	84	9.98
	85	6.93
	86	6.92
	87	8.74
	88	8.75

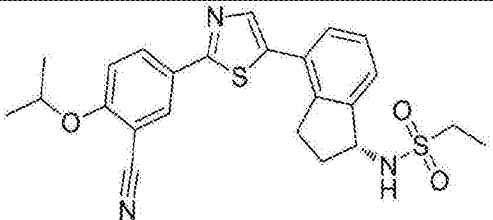
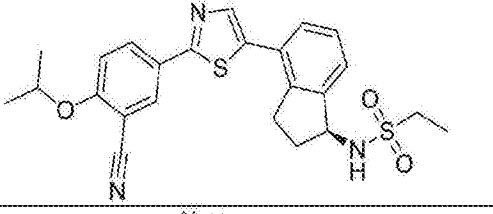
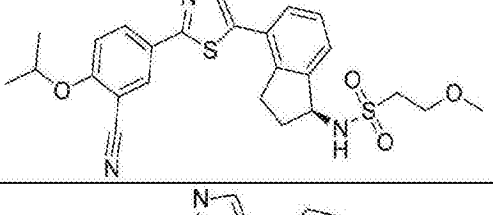
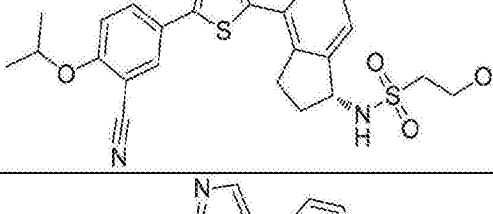
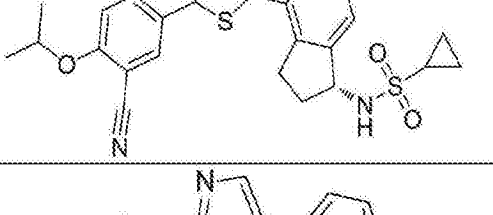
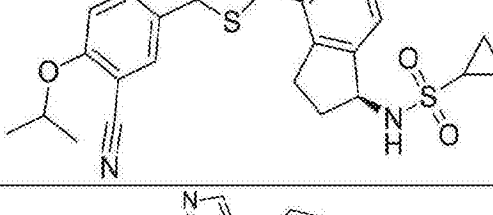
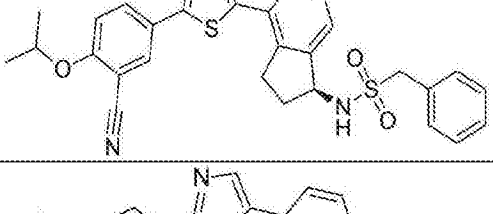
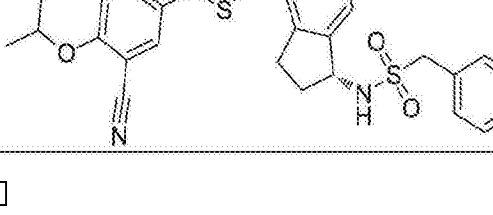
[0850]

	89	9.77
	90	9.76
	91	6.39
	92	6.34
	93	6.80
	94	6.62
	95	6.47
	96	6.65

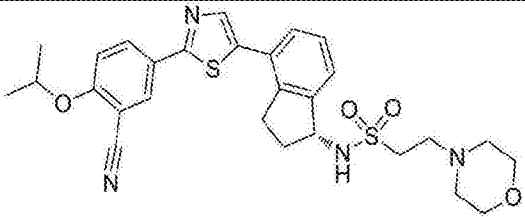
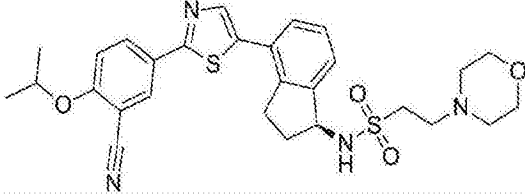
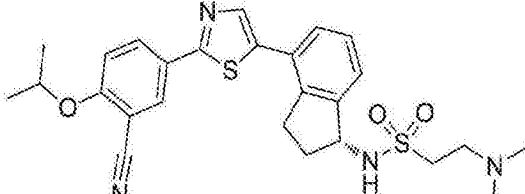
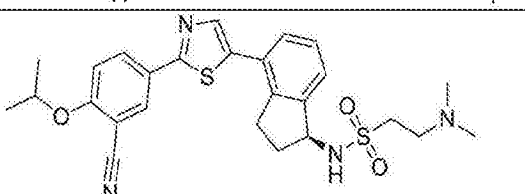
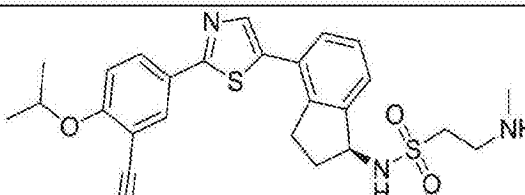
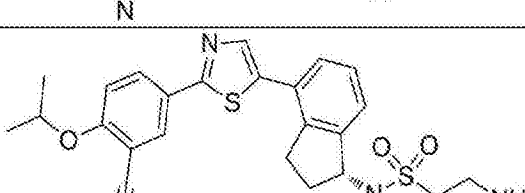
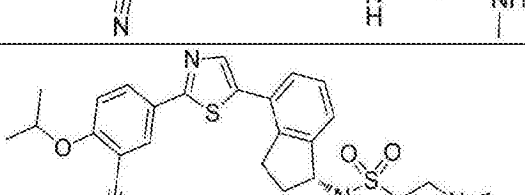
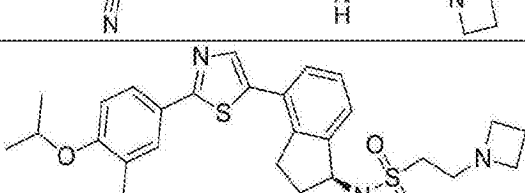
[0851]

	105	6.31
	106	6.43
	107	6.78
	108	5.40
	109	6.43
	110	6.51
	111	9.24
	112	9.25

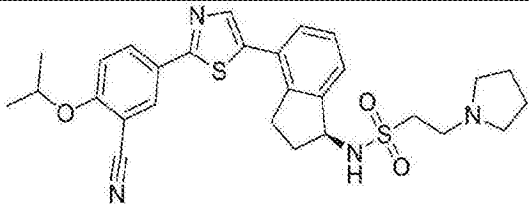
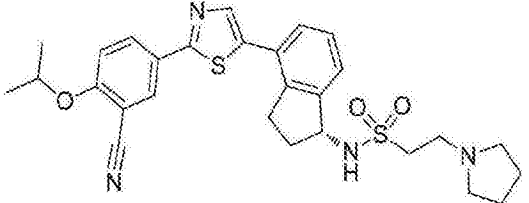
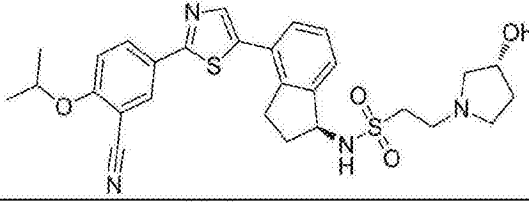
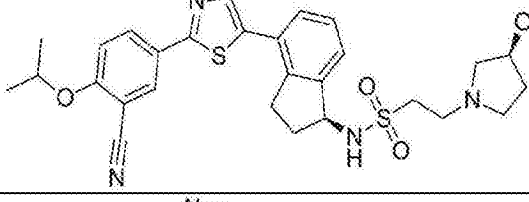
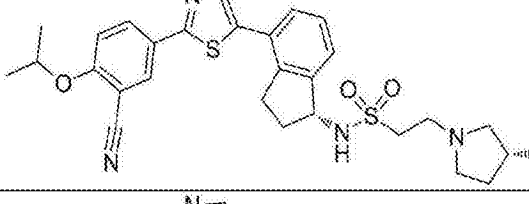
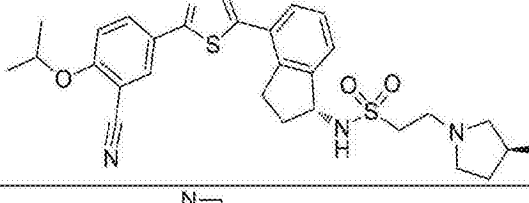
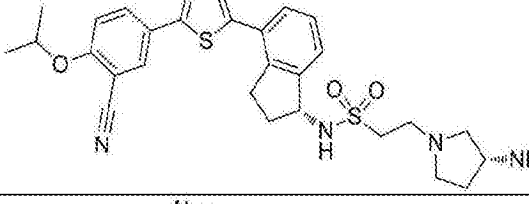
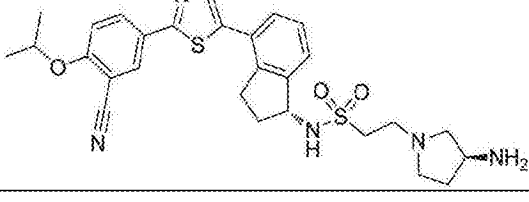
[0853]

	113	9.54
	114	9.56
	115	9.44
	116	9.55
	117	9.72
	118	9.70
	119	10.32
	120	10.33

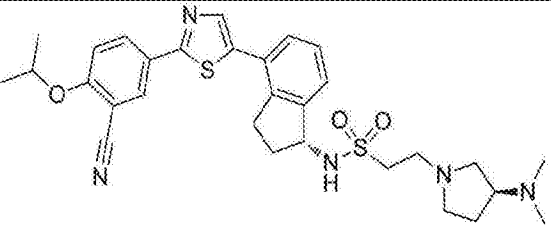
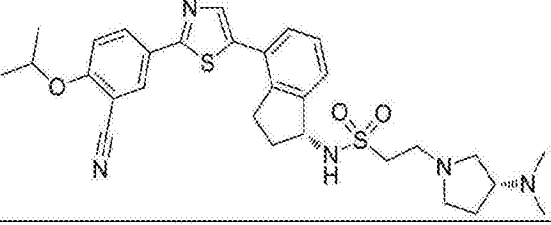
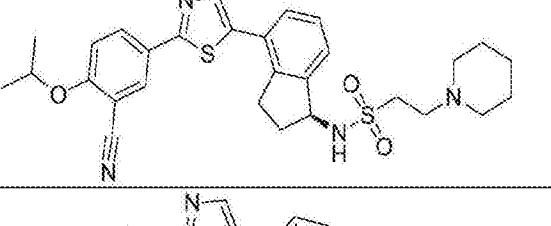
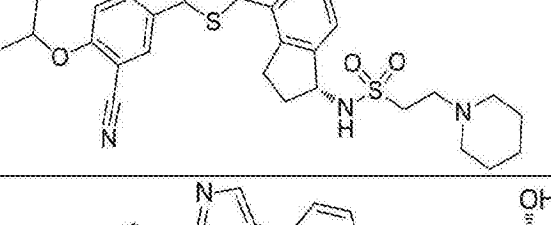
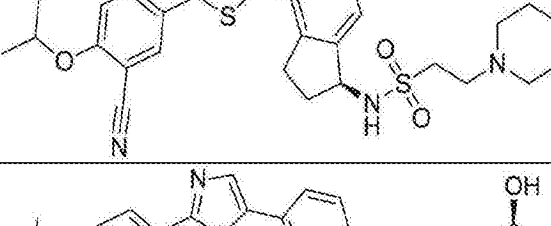
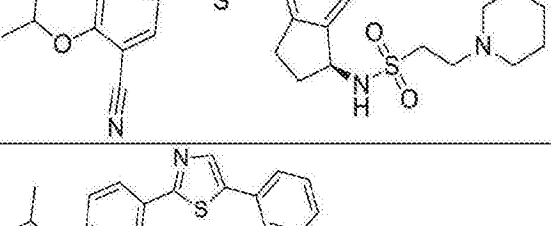
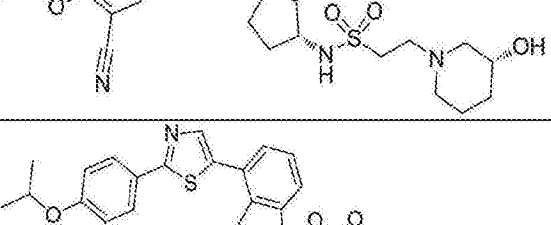
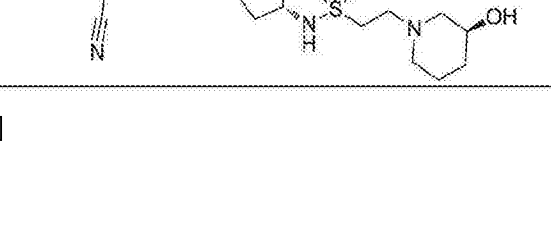
[0854]

	121	7.15
	122	6.99
	123	6.99
	124	6.81
	125	6.72
	126	6.89
	127	7.04
	128	6.90

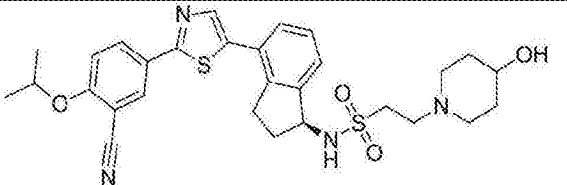
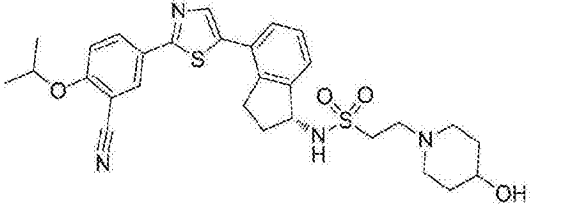
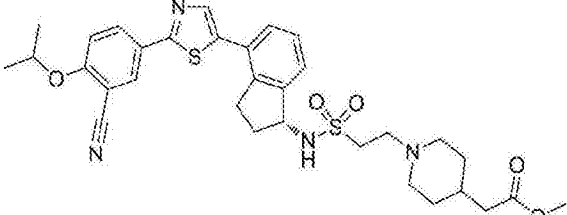
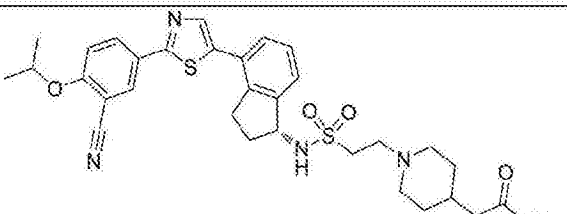
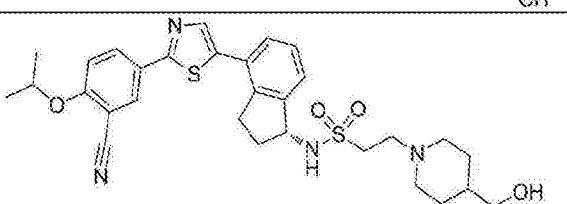
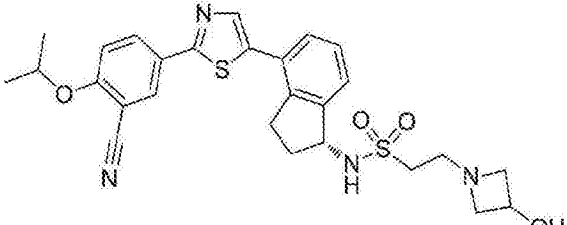
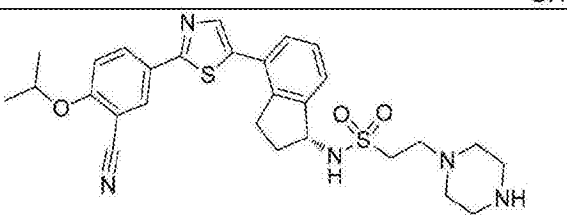
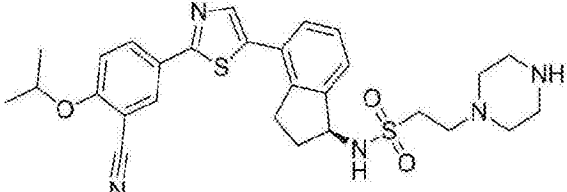
[0855]

	129	6.95
	130	7.15
	131	6.73
	132	6.72
	133	6.90
	134	6.88
	135	6.27
	136	6.24

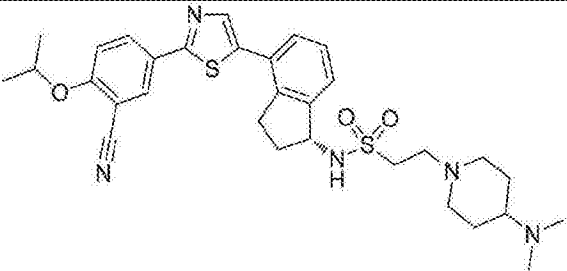
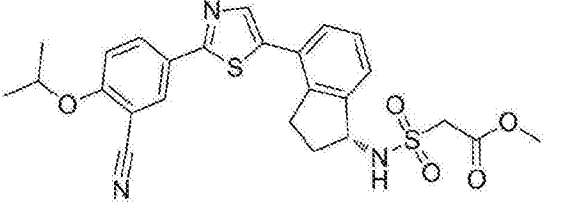
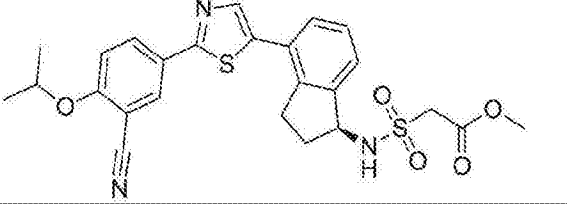
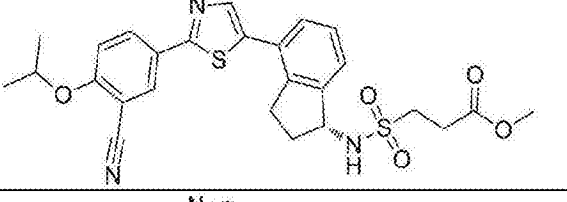
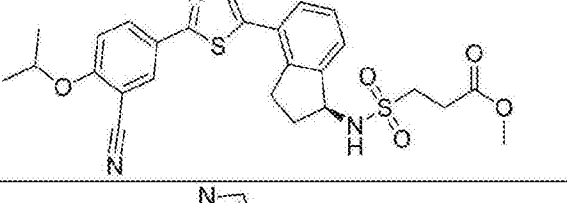
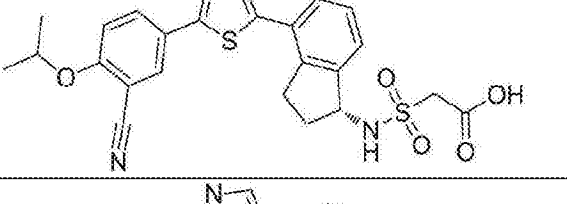
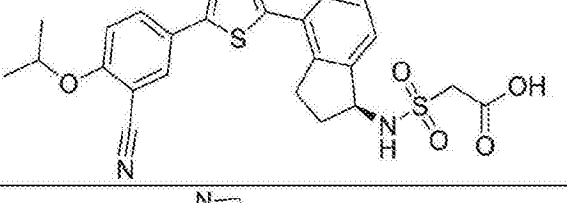
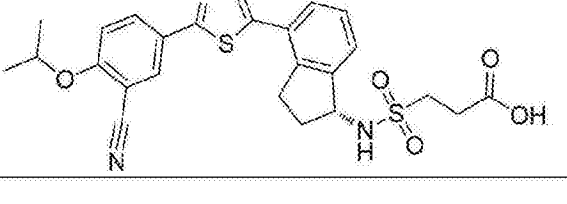
[0856]

	137	6.78
	138	6.78
	139	7.09
	140	7.25
	141	6.81
	142	6.84
	143	6.93
	144	6.95

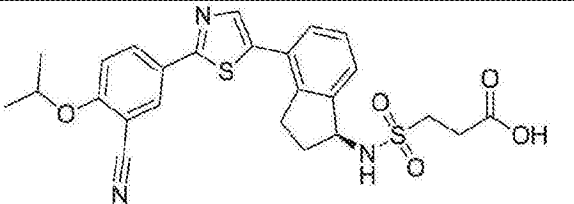
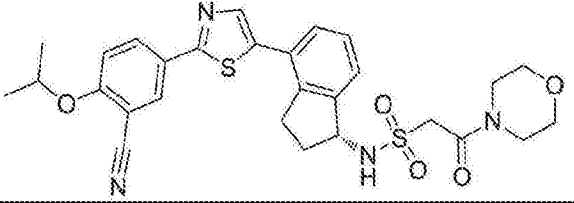
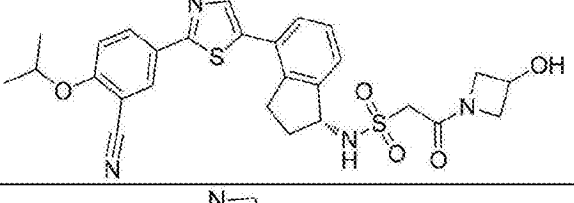
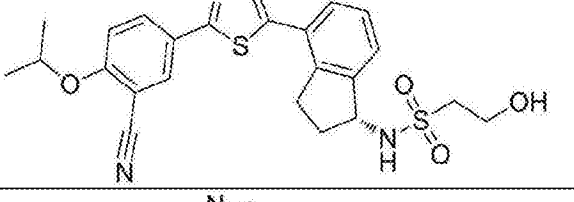
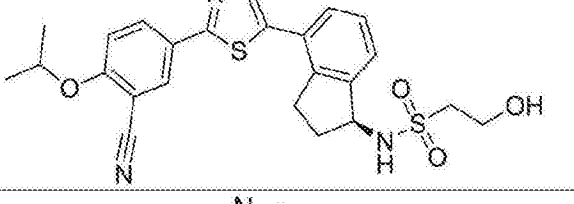
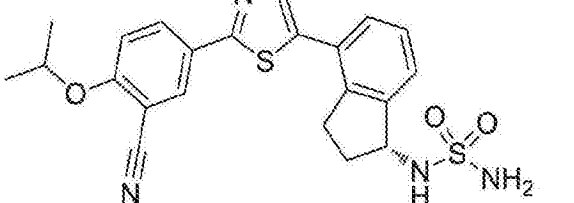
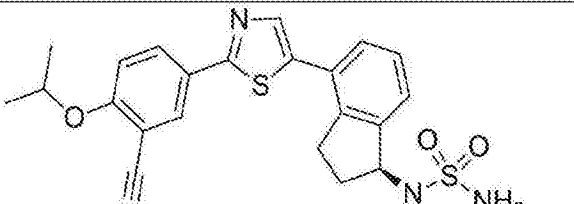
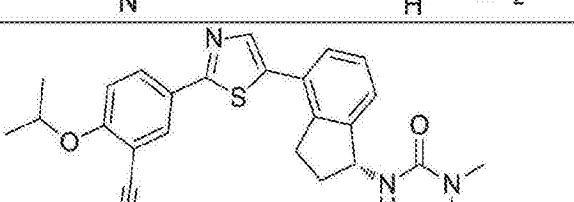
[0857]

	145	6.72
	146	6.84
	147	7.38
	148	7.02
	149	6.90
	150	6.88
	151	6.83
	152	6.75

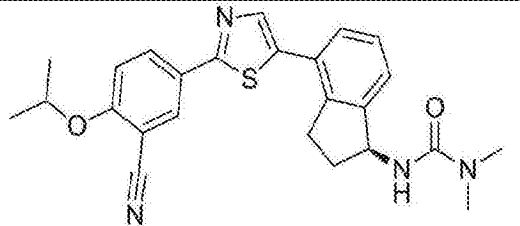
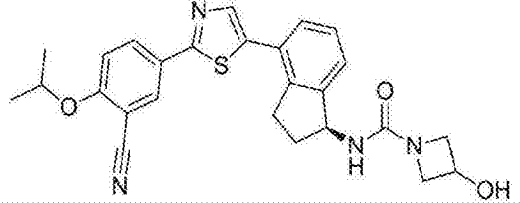
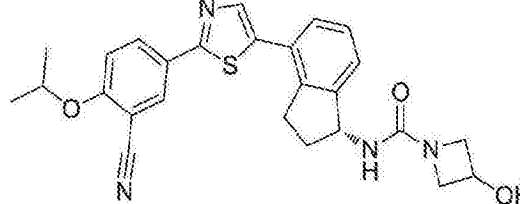
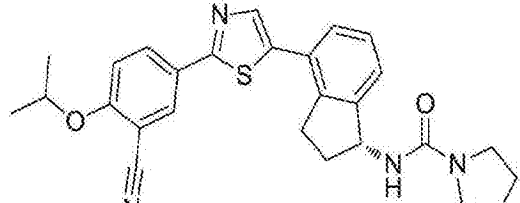
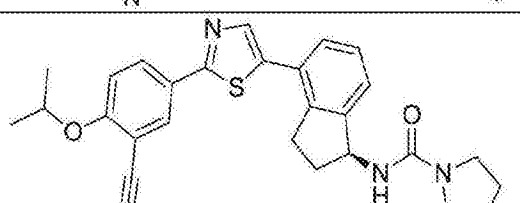
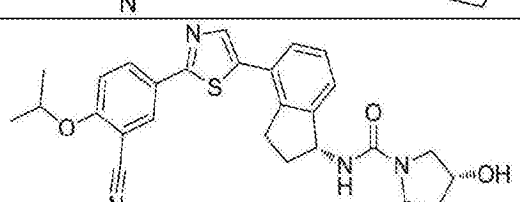
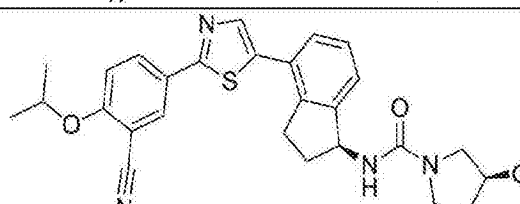
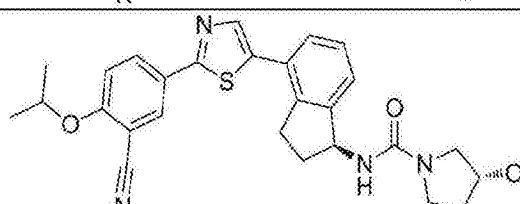
[0858]

	153	6.52
	154	9.50
	155	9.48
	156	9.54
	157	9.50
	158	8.73
	159	8.69
	160	8.71

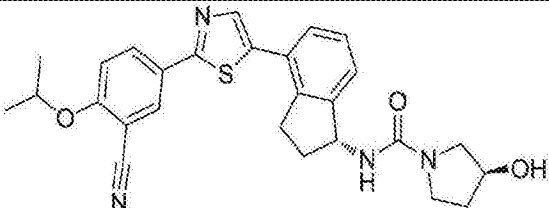
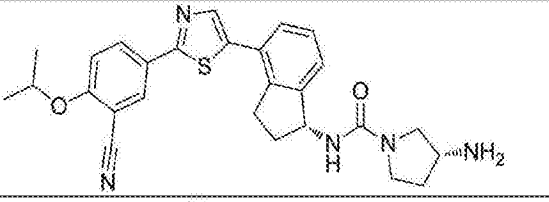
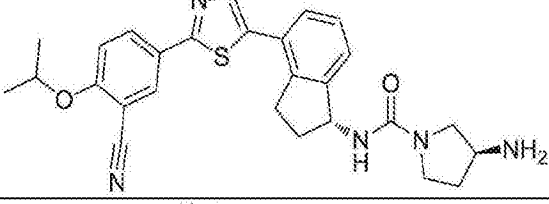
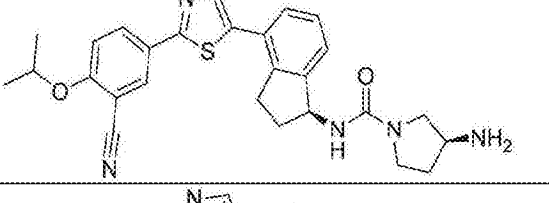
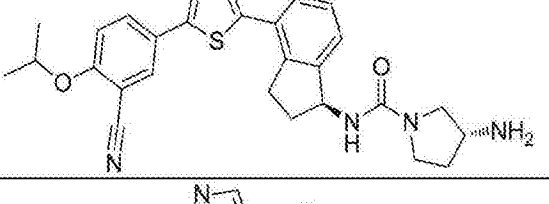
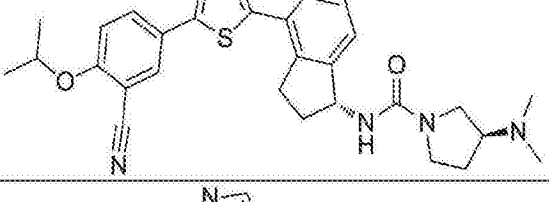
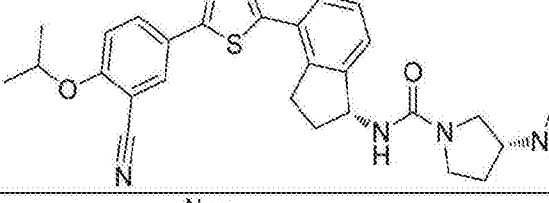
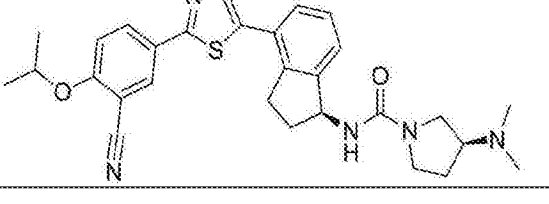
[0859]

	161	8.74
	162	8.89
	163	8.39
	164	8.66
	165	8.66
	166	8.66
	167	8.65
	168	9.05

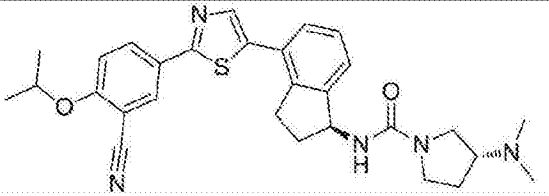
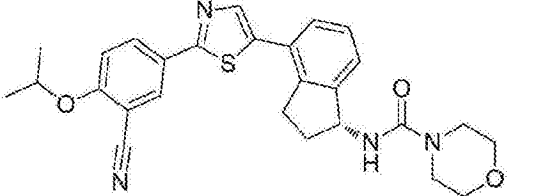
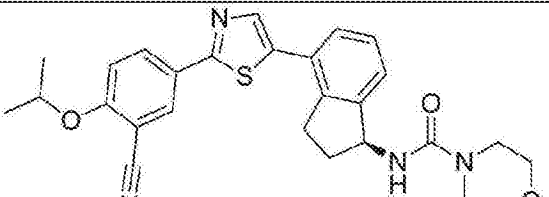
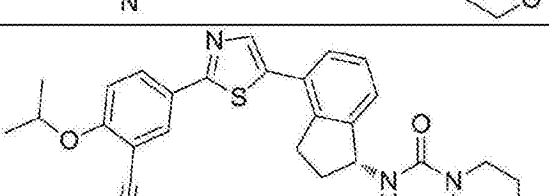
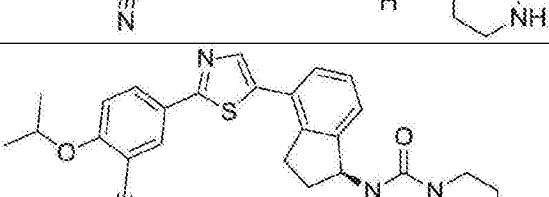
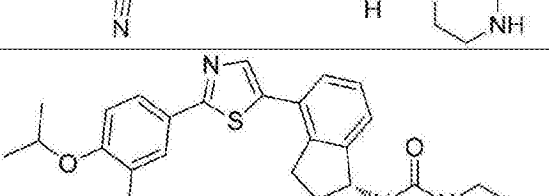
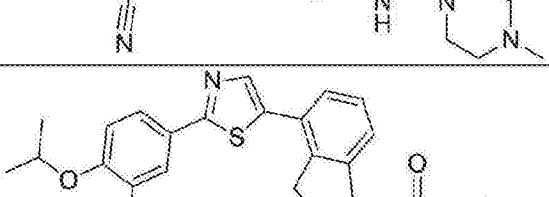
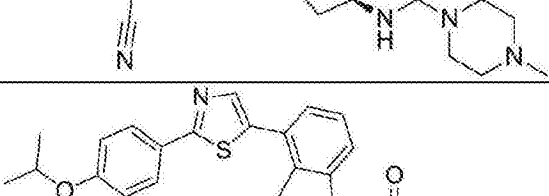
[0860]

	169	9.06
	170	7.95
	171	7.93
	172	9.40
	173	9.41
	174	8.01
	175	7.99
	176	8.02

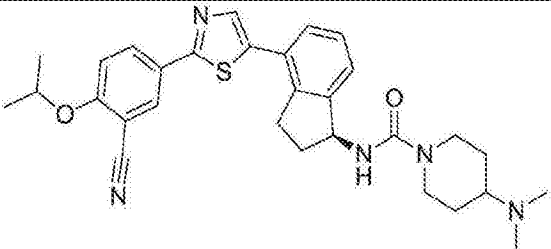
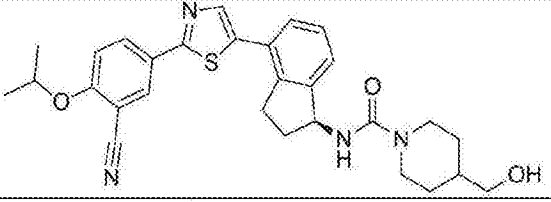
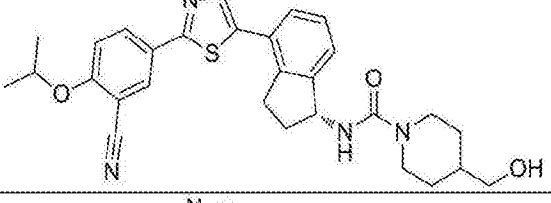
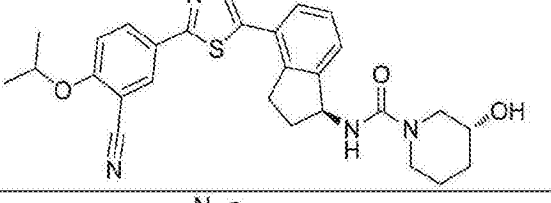
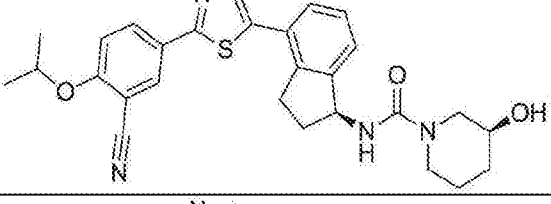
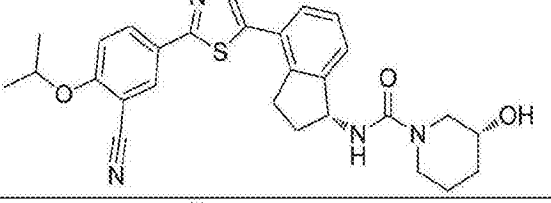
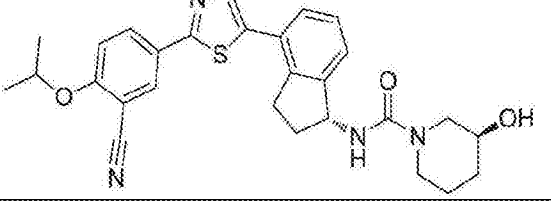
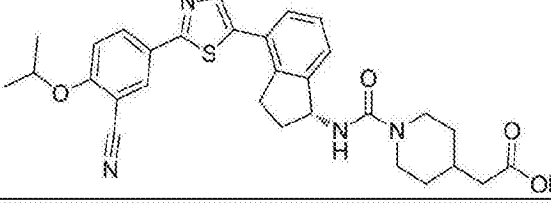
[0861]

	177	8.02
	178	6.53
	179	6.54
	180	6.42
	181	6.45
	182	6.51
	183	6.62
	184	6.55

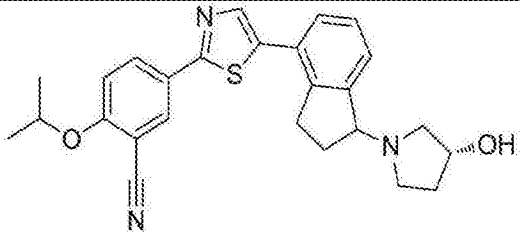
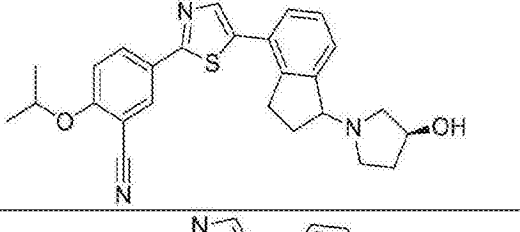
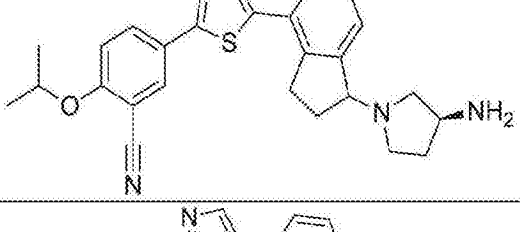
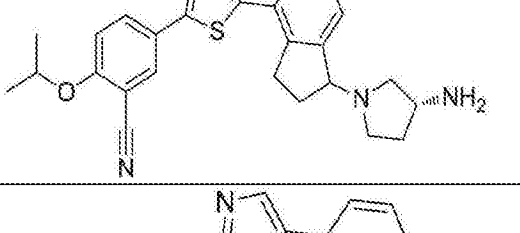
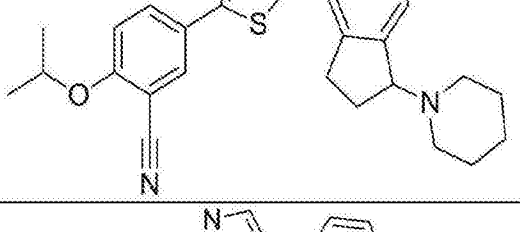
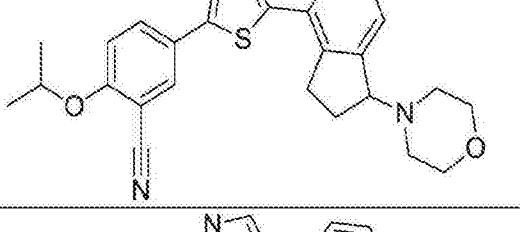
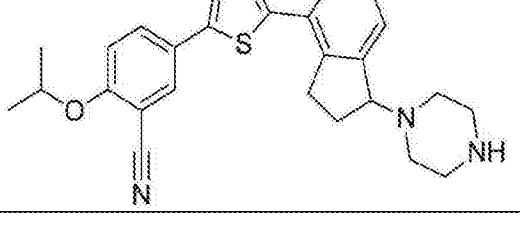
[0862]

	185	6.57
	186	8.87
	187	8.87
	188	6.42
	189	6.39
	190	6.60
	191	6.57
	192	6.65

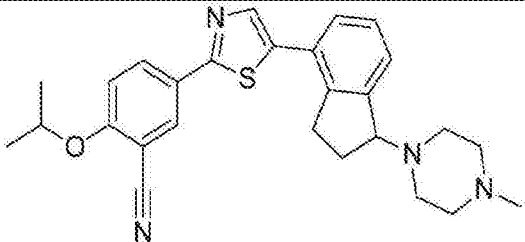
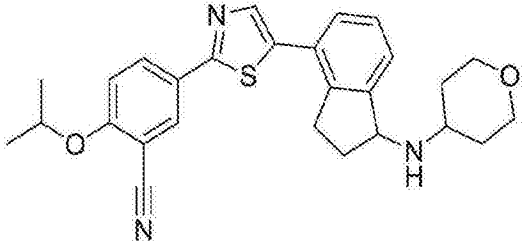
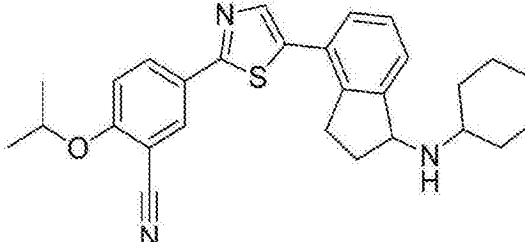
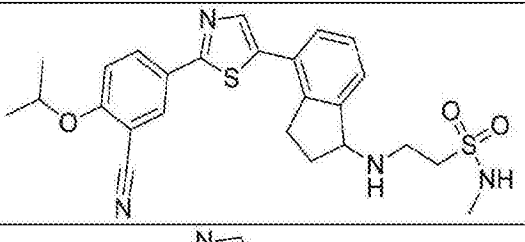
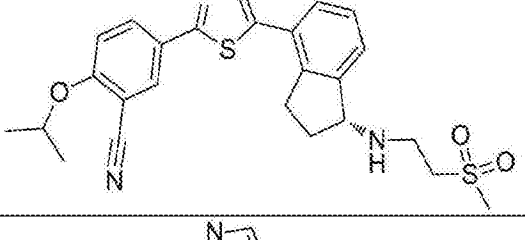
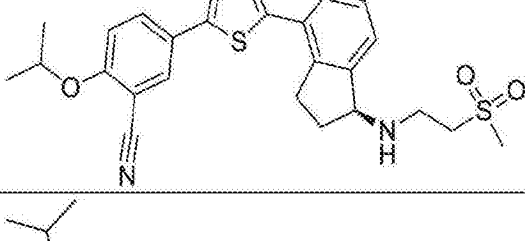
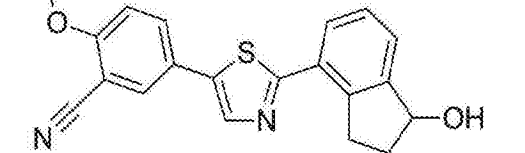
[0863]

	193	6.66
	194	8.41
	195	8.41
	196	8.39
	197	8.42
	198	8.45
	199	8.43
	200	8.59

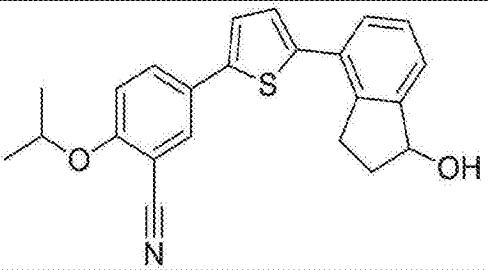
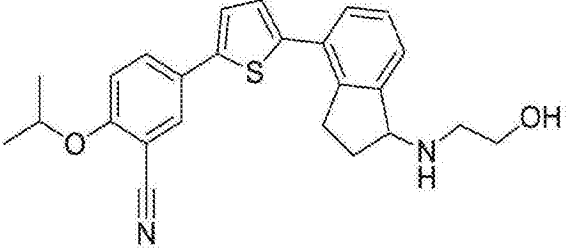
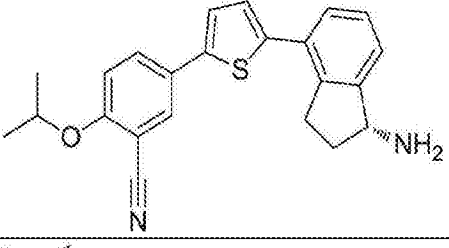
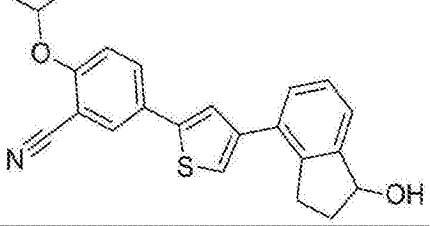
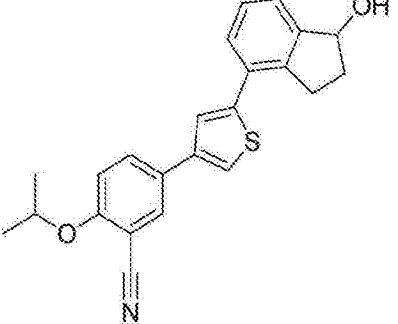
[0864]

	209	6.53
	210	6.57
	211	5.76
	212	5.82
	213	6.96
	214	6.62
	215	7.45

[0866]

	216	6.78
	217	6.65
	218	7.45
	219	6.67
	220	6.65
	221	6.58
	222	8.16

[0867]

	223	9.88
	224	6.88
	225	6.83
	226	9.68
	227	9.68

[0868] 生物测定

[0869] 测定程序

[0870] S₁P₁-介导的 cAMP 报告体抑制作用产生的分析

[0871] 包含克隆到 pcDNA3.1 中的 S₁P₁/EDG1 的哺乳动物表达质粒购自密苏里 S&T cDNA 资源中心 (Missouri S&T cDNA Resource Centre)。人类 S₁P₁/EDG1 的核苷酸和氨基酸序列在 Hla 和 Maciag (J Biol Chem, 265 (1990), 9308-9313) 中公开。用标准技术将 S₁P₁/pcDNA3.1 转染至 CRE-bla CHO K1 (Invitrogen) 细胞系中, 并选择稳定的单细胞克隆。通过 S₁P₁ 抗体的细胞表面 FACS (R&D 系统, 克隆号 218713) 和 S₁P 介导的福斯高林诱导 cAMP 的抑制确认功能性 S₁P₁/EDG1 受体的表达。

[0872] S₁P₁CRE-bla CHOK1 报告体分析 -S₁P₁激动剂的表征

[0873] 以 10^4 个细胞 / 孔 / $19.5 \mu\text{l}$ 分析培养基 (DMEM- 无酚, 0.5% 的活性炭 / 葡聚糖处理的血清, 2mM 谷氨酰胺, 0.1mM NEAA, 1mM 丙酮酸钠, 25mM Hepes) 将细胞接种到 384 孔黑色壁 / 透明底板中, 并在 37°C 下 5% CO_2 中孵育 18 小时。在 10mM Hepes, 0.1% 普卢兰尼克 F127, 在福斯高林的存在下产生剂量效应曲线 (10 点)。在 37°C 下在 $2 \mu\text{M}$ 福斯高林的存在下, 用 $0.5 \mu\text{l}$ 的化合物处理细胞 4 小时。根据厂家的说明制备基于 FRET 的 β -内酰胺酶荧光底物 (LiveBLAzer™-FRET B/G Loading Kit CC4-AM; Invitrogen), 并在室温下孵育细胞 2 小时。在 Ex :410/Em :458 和 Ex :410/Em :522 上读板, 并测定响应率 (response ratio)。通过非线性回归分析数据以确定福斯高林诱导的 cAMP 的抑制的 EC_{50} 。

[0874] 相对其它 S1P 受体的特异性

[0875] 为测定化合物对其它 S1P 受体的特异性, 使用如下的细胞系 :S1P₂CRE-bla CHOK1、S1P₃-G α 15NFAT-bla HEK293T (Invitrogen)、S1P₄-bla TANGO U2OS (Invitrogen)、S1P₅-bla TANGO U2OS (Invitrogen)。用对于 S1P₁ 相同的测定设置, 但其不含福斯高林。S1P₄ 和 S1P₅ 分析在 FreeStyle 表达培养基 (Invitrogen) 中进行。将 S1P₅ 细胞孵育 48 小时, 之后用化合物处理该细胞。

[0876] 报告的 S1P₁ 活性

[0877] 选择的 S1P₁ 激动剂的活性数据示于表 2 中。活性范围表示如下 :++++ 表示激动剂活性 $< 0.05\text{nM}$, +++ 表示激动剂活性在 0.05 至 0.50nM 之间, 以及 ++ 表示激动剂活性在 0.50 至 5.00nM 之间, 以及 + 表示激动剂活性 $> 5.00\text{nM}$ 。N/A 表示未提供。

[0878] 表 2

[0879]

化合物编号	SIP ₁ 活性
1	+++
2	+++
3	++
4	++
5	++
6	++
7	++++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	++
13	++
14	+++
15	+++
16	++
17	+++
18	++
19	++
20	++
21	++
22	+++
23	++
24	++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++

化合物编号	SIP ₁ 活性
115	+++
116	++
117	+++
118	+++
119	+++
120	++
121	++
122	++
123	++
124	++
125	++
126	++
127	++
128	+
129	+
130	++
131	++
132	++
133	++
134	++
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	++
142	++

[0880]

29	+++
30	++
31	+++
32	++++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++
38	++
39	+++
40	+++
41	++++
42	+++
43	+++
44	++++
45	+++
46	+++
47	++++
48	++++
49	++
50	+++
51	+++
52	+++
53	++
54	+++
55	++
56	+++
57	++
58	+++

143	++
144	++
145	+
146	++
147	++
148	++
149	++
150	++
151	+
152	+
153	+
154	+++
155	++
156	+++
157	+++
158	++++
159	+++
160	++++
161	+++
162	+++
163	+++
164	+++
165	++
166	+++
167	+++
168	+++
169	++
170	++
171	+++
172	+++

[0881]

59	++
60	++
61	+++
62	++
63	++
64	++
65	+++
66	+++
67	++
68	+++
69	+++
70	++
71	++
72	++
73	+++
74	+++
75	+++
76	++
77	+++
78	++
79	+++
80	+++
81	++
82	++
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+++
88	++

173	++
174	+++
175	++
176	++
177	+++
178	+++
179	++
180	+
181	+
182	++
183	++
184	+
185	+
186	+++
187	++
188	++
189	+
190	++
191	+
192	+
193	+
194	++
195	++
196	++
197	++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	++

[0882]

89	++
90	++
91	++
92	++
93	++
94	++
95	++
96	+++
97	+++
98	++
99	++
100	+++
101	+
102	+++
103	+++
104	++
105	+
106	+
107	++
108	+
109	++
110	++
111	+++
112	+++
113	+++
114	+++

203	++
204	++
205	++
206	+++
207	++
208	++
209	++
210	++
211	++
212	+
213	++
214	++
215	++
216	++
217	+
218	+
219	+++
220	+++
221	+++
222	+
223	++
224	+
225	+
226	++
227	+

[0883] 具体化合物的 S1P₁-S1P₅数据示于表 3 中。激动剂值 (EC₅₀) 以 nM 表示。

[0884] 表 3

[0885]

化合物编号	S1P ₁	S1P ₂	S1P ₃	S1P ₄	S1P ₅
43	0.07	>10000	>10000	>10000	444
46	0.25	>10000	>10000	2171	194
47	0.03	>10000	>10000	>10000	22
56	0.32	>10000	>10000	>10000	139
58	0.29	>10000	>10000	>10000	47
166	0.14	8448	>10000	743	64
172	0.19	>10000	>10000	>10000	203
186	0.41	>10000	>10000	>10000	126

[0886] 体内测定

[0887] 大鼠的经口的绝对生物利用度的测试

[0888] 所有药代动力学研究是在非禁食的雌性 Sprague-Dawely 大鼠 (Simonsen Laboratories 或 Harlan Laboratories) 中进行的。大鼠饲养在 ALAAC 认可的机构中且该研究得到了实验动物管理与使用委员会 (IACUC) 批准。实验开始以前动物在实验室中至少适应 48 小时。

[0889] 化合物用 5% DMSO/5% 吐温 20 和 90% 纯化水 (静脉输注) 或 5% DMSO/5% 吐温 20 和 90% 0.1N HCL (经口强饲) 配制。根据化合物的溶解性能, 使用可供选择的口服制剂 (例如, 0.5% 的羧甲基纤维素)。给药溶液的浓度通过 HPLC-UV 来确认。对于静脉内给药, 将化合物通过输注泵在一分钟以内向人工限制动物的颈静脉中给药 ($n = 4$ 大鼠 / 化合物)。经口给药是用标准的不锈钢灌胃针通过强饲进行 ($n = 2-4$ 大鼠 / 化合物)。对于这两种给药途径, 给药之后采集八个时间点的血液, 最后一个样本在给药后 24 小时采集。将血液和 / 或血浆样本中的等分试样转移到聚丙烯 96 孔板中并在 -20°C 下冷冻直到分析。

[0890] 将血液和 / 或血浆样本在室温下解冻后, 在每个孔中加入 $5\ \mu\text{L}$ DMSO。通过加入包含 200nM 内标 (4-羟基-3-(α -亚胺苯甲基)-1-甲基-6-苯基吡啶-2-(1H)-酮) 和 0.1% 甲酸的 $150\ \mu\text{L}$ 乙腈沉淀蛋白质。在平板振荡器上将板混合 1 分钟以促进蛋白质沉淀, 然后以 3,000rpm 离心 10 分钟使蛋白质成团。在 LC/MS/MS 分析之前, 将上清液转移至清洁的平板中并以 3,000rpm 离心 10 分钟以使任何剩余的固体物质成团。通过将存在于 DMSO 中 $5\ \mu\text{L}$ 化合物掺入新鲜采集的 EDTA 大鼠血液中制成校正曲线标准。各轮生物-分析包括跨越 5nM 至 10000nM 范围的八点标准曲线。标准品与大鼠药代动力学样本同样地处理。

[0891] 大鼠药代动力学样本中的浓度是使用相对八点标准曲线的标准化的 HPLC-LC/MS/MS 法来测定的。所述系统由 Leap CTC Pal 注射器、具有与 Applied Biosystems 3200 QTrap 偶联的二元泵的 Agilent1200 HPLC 组成。化合物在具有安全保护的 Phenomenex Synergy Fusion RP 20x2mm 2 μm Mercury Cartridge 上层析。梯度方法使用由含 0.1% 甲酸的水组

成的流动相 A 和由含 0.1% 甲酸的乙腈组成的流动相 B, 0.7 至 0.8 mL/min 变化的流速。使用电喷雾电离 (ESI) 接口以正离子模式产生离子。开发针对各化合物的多反应监测 (MRM) 方法。加热型雾化器设置在 325°C, 具有 4.8 μ A 的雾化器电流。用于产生子离子的碰撞能量范围在 29 至 39V 之间。从各种化合物特定的质量转变的 MRM 得到的峰面积比被用来定量。本方法的定量极限通常为 5nM。用 Analyst 软件版本 1.4.2 来采集和分析数据。

[0892] 用非房室法 (WinNonlin 版本 5.2 ; 用于口服给药的模型 200 以及用于静脉输注的模型 202) 来分析血液和 / 或血浆浓度对时间的数据。使用如下表达式计算绝对口服生物利用度 (%) : (口服 AUC $\times$ IV 剂量) / (IV AUC $\times$ 口服剂量) $\times$ 100。

[0893] 淋巴细胞减少

[0894] 在 小鼠中 : 雌性 C57BL6 小鼠 (Simonsen Laboratories, Gilroy CA) 被饲养在 ALAAC 认可的机构中并且该研究得到了实验动物管理与使用委员会 (IACUC) 批准。实验开始以前动物在实验室中至少适应 5 天。通过用由 5% DMSO/5% 吐温 20 和 90% 0.1N HCl 组成的媒介中配制的 1mg/kg 化合物经口强饲来给小鼠给药 (n = 3/ 化合物 / 时间点)。对照小鼠用媒介 PO 给药。从异氟烷麻醉的小鼠上通过心脏穿刺采集末梢全血样本至 EDTA 中。用大鼠抗小鼠 CD16/CD32 (Mouse BD Fc Block, #553141)、PE- 大鼠抗小鼠 CD45R/B220 (BD#553089)、APC-Cy7- 大鼠抗小鼠 CD8a (BD#557654) 以及 Alexa Fluor647- 大鼠抗小鼠 CD4 (BD#557681) 在冰上来孵育全血 30min。用 BD Pharm Lyse Lysing 缓冲液 (#555899) 溶解红细胞并通过 FACS 分析白细胞。淋巴细胞减少表示为 CD4 或 CD8 阳性 T 细胞的白细胞的百分比。通过用线性梯形法则计算效应曲线 (AUEC) 下面积来评价 24 小时内的整体淋巴细胞减少响应。

[0895] 在大鼠中 : 雌性大鼠 (Simonsen Laboratories, Gilroy CA) 被饲养在 ALAAC 认可的机构中并且该研究得到了实验动物管理与使用委员会 (IACUC) 批准。实验开始以前动物在实验室中至少适应 5 天。通过用由 5% DMSO/5% 吐温 20 和 90% 0.1N HCl 组成的媒介配制的 1mg/kg 化合物经口强饲来对大鼠给药 (n = 3/ 化合物 / 时间点)。对照大鼠用媒介 PO 给药。从异氟烷麻醉的小鼠通过眼后窦采取全血和通过心脏穿刺采集末端样本至 EDTA 中。用小鼠抗大鼠 CD32 (BD#550271)、PE- 小鼠抗大鼠 CD45R/B220 (BD#554881)、PECy5- 小鼠抗大鼠 CD4 (BD#554839) 和 APC- 小鼠抗大鼠 CD8a (eBioscience#17-0084) 在冰上孵育全血 30 分钟。使用 BD Pharm Lyse Lysing 缓冲液 (#555899) 溶解红细胞并通过 BD FACSArray 分析白细胞。淋巴细胞减少表示为 CD4 或 CD8 阳性 T 细胞的白细胞的百分比。通过用线性梯形法则计算效应曲线 (AUEC) 下面积来评价 24 小时内的整体淋巴细胞减少响应。在某些实验中, 使用标准的基于阻抗的动物血液分析仪 (IDEXX Preclinical Research Services, Sacramento, CA) 测定总淋巴细胞记数。

[0896] 对于特定化合物的大鼠淋巴细胞减少症数据列于表 4 中。报导了在 0.2mg/kg 的单剂量给药方案后 24 小时淋巴细胞减少的百分比。还报导了 3-5 天的给药方案后 24 小时产生 50% 淋巴细胞减少所需的估计剂量 (ED₅₀)。N/A 为未提供。

[0897] 表 4

[0898]

化合物编号	24 小时后淋巴细胞减少% (0.2 mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)
43	40	N/A
46	39	N/A
47	17	N/A
56	52	N/A
58	49	N/A
166	47	0.07
172	22	0.20
186	25	0.20

[0899] 大鼠的治疗指数的评估

[0900] 可以在非禁食的雄性和雌性的 Sprague-Dawely 大鼠 (Simonsen Laboratories) 中进行研究。大鼠可以饲养在 AAALAC 认可的机构中且该研究可以得到实验动物管理与使用委员会 (IACUC) 批准。实验开始以前动物应该在实验室中至少适应 5 天。

[0901] 化合物可以配制成在由纯化水中的 0.5% 羧甲基纤维素 (Acros Organics) (用盐酸将 pH 调节至 ~ 2.2) 组成的媒介中的悬浮液。相同的制剂用在大鼠的淋巴细胞减少和如下描述的毒理学研究中。悬浮液中各化合物的浓度应通过 HPLC-UV 证实在目标浓度的 ±10% 的范围内。

[0902] 在进行毒理学研究之前,可以测定各种化合物的 3-5 天日剂量对雌性大鼠的外周 T 细胞计数的效应 (参照上述大鼠中淋巴细胞减少的测量方法)。在这些淋巴细胞减少的研究中,在最终研究剂量后按一定的间隔将血液样本采集到 EDTA 上。每一次研究的采集时间不一定必须相同,然而所有的研究可以包括最后给药后 24 小时采集的样本。淋巴细胞减少的数据被用作生物标志物以为后续的毒理学研究选择相等药理学活性的剂量。毒理学研究的低剂量为在最终的给药后 24h 相对于媒介处理的大鼠导致 T- 细胞计数下降 50% 的各化合物的剂量。

[0903] 在毒理学研究中,使用基于体重的随机化分配三个雄性和三个雌性大鼠到给药组中。在各研究中的对照组接受媒介。所有动物以 5mL/kg/ 天的剂量体积通过经口强饲连续 5 或 14 天给药。每天观察动物的任何不良反应的表现。在最终研究给药后 24 小时后,用异氟烷麻醉大鼠并通过心内穿刺获取末梢血液样本用于血液学和临床化学评估 (IDEXX Laboratories, Sacramento, CA)。采集、称重带气管的肺和然后用于以 10% 中性缓冲的福尔马林经气管灌注准备组织学分析。然后将从内部固定的肺保存在 10% 中性缓冲的福尔马林中并胫组织学检验 (IDEXX)。

[0904] 可以通过线性插值法评估各化合物的导致肺与最终体重比率增加 10% 的各化合物的剂量。然后治疗指数可以评估为产生 10% 肺重量增加的剂量和产生 50% T 细胞耗竭的剂量的比值。

[0905] 大鼠中 TNBS 克罗恩氏结肠炎模型的描述

[0906] 将雄性 Sprague-Dawley (180-200 克) 适应 7 天, 然后指定每组 8 只大鼠以便每组具有大约相同的平均体重。在疾病开始之前的 24 小时, 大鼠禁食。麻醉大鼠并称重, 然后经插入肛门的 20 克喂食针向结肠内灌输 80mg/kg TNBS 溶液 (50% TNBS :50% 200 标准乙醇 (proof ethanol))。大鼠保持头低位直至从麻醉中复原。TBBS- 灌输两小时后开始每日口服给药, 持续六天。泼尼松龙作为阳性对照且以 10mg/kg 每天经口给药。每天监测体重且在最后给药后 24 小时, 处死所有组动物。取出结肠, 冲洗粪便物, 然后检查包括狭窄、粘连和溃疡的总体改变。记录结肠的长度、远端 2 厘米的重量和肠壁的厚度。

[0907] 小鼠中甲型流感 H1N1 模型的描述

[0908] 可以将雄性 C57Bl/6 (6-8 周龄) 适应 7 天, 然后分配每组 5-8 只小鼠以便每组具有大约相同的平均体重。可以用 10^4 PFUs 小鼠适应性甲型流感病毒 (A/WSN/33) 经气管内途径感染小鼠。感染后 1 小时后, 可以用 0.2-1.5mg/kg 化合物经口处理小鼠。感染后 48 小时后, 小鼠可以通过颈脱位法实施无痛致死术, 并可以采集支气管肺泡灌洗液。通过 ELISA 可以进行定量细胞因子分析。在一些实验中, 可以进行整个身体灌注法, 以及可以收集肺用于炎性细胞的细胞计数。通过用 $3-10 \times 10^4$ PFU 小鼠适应性甲型流感病毒感染 14 天以上来进行寿命研究。

Abstract

Compounds that selectively modulate the sphingosine 1 phosphate receptor are provided including compounds which modulate subtype 1 of the S1P receptor. Methods of chiral synthesis of such compounds is provided. Uses, methods of treatment or prevention and methods of preparing inventive compositions including inventive compounds are provided in connection with the treatment or prevention of diseases, malconditions, and disorders for which modulation of the sphingosine 1 phosphate receptor is medically indicated.