(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 101815534 A
(43)申请公布日 2010.08.25

(21)申请号 200880024101.5
(22)申请日 2008.07.09
(30)优先权数据
60/949,040 2007.07.11 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2010.01.11
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2008/069471 2008.07.09
(87)PCT申请的公布数据
WO2009/009561 EN 2009.01.15
(71)申请人 莱西肯医药有限公司
地址 美国得克萨斯州
(72)发明人 阿瑟·T·桑兹
(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
代理人 刘慧 杨青
(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)

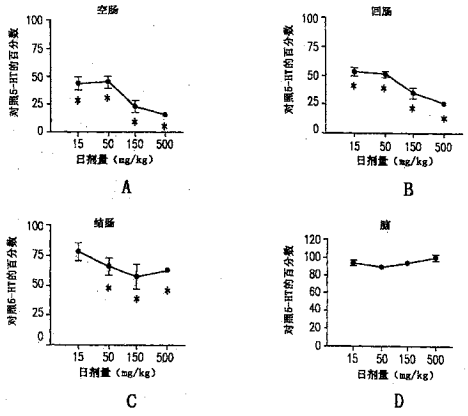
权利要求书 4 页 说明书 68 页 附图 1 页

(54)发明名称

用于治疗肺动脉高压以及相关疾病和病症的方法和组合物

(57)摘要

本发明公开了包含色氨酸羟化酶抑制剂的组合，用于治疗肺动脉高压和相关的疾病。



CN 101815534 A

1. 内皮素受体拮抗剂和色氨酸羟化酶抑制剂在制备用于治疗肺动脉高压的药物中的应用。

2. 抗凝血药和色氨酸羟化酶抑制剂在治疗肺动脉高压中的应用。

3. 钙通道阻滞剂和色氨酸羟化酶抑制剂在治疗肺动脉高压中的应用。

4. 前列环素和色氨酸羟化酶抑制剂在治疗肺动脉高压中的应用。

5. 一氧化氮或一氧化氮前体或释放化合物和色氨酸羟化酶抑制剂在治疗肺动脉高压中的应用。

6. 磷酸二酯酶 5 抑制剂和色氨酸羟化酶抑制剂在治疗肺动脉高压中的应用。

7. 利尿药和色氨酸羟化酶抑制剂在治疗肺动脉高压中的应用。

8. 血小板衍生生长因子和色氨酸羟化酶抑制剂在治疗肺动脉高压中的应用。

9. 权利要求 1-8 任一项的应用，其中肺动脉高压是特发性肺动脉高压。

10. 权利要求 1-8 任一项的应用，其中肺动脉高压是家族性肺动脉高压。

11. 权利要求 1-8 任一项的应用，其中肺动脉高压是与其它的疾病或病况有关的肺动脉高压。

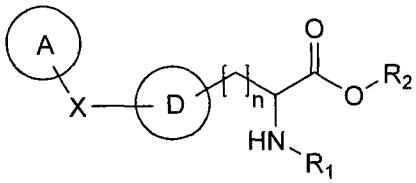
12. 权利要求 11 的应用，其中其它的疾病或病况是胶原血管病，先天性体 - 肺分流，药物或毒素，戈谢病，糖原贮积病，遗传性出血性毛细血管扩张症，血红蛋白病，HIV 感染，骨髓增生性疾病，门脉高压，脾切除术或甲状腺病症。

13. 权利要求 1-8 任一项的应用，其中肺动脉高压是与显著的静脉或毛细管病变有关的肺动脉高压。

14. 权利要求 13 的应用，其中肺动脉高压与肺静脉闭塞性疾病或肺毛细血管瘤病有关。

15. 权利要求 1-8 任一项的应用，其中肺动脉高压是新生儿持续性肺动脉高压。

16. 权利要求 1-8 任一项的应用，其中色氨酸羟化酶抑制剂是下式 I 所示的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物：



I

其中：

A 是任选被取代的环烷基、芳基或杂环；

X 是　键，-O-，-S-，-C(O)-，-C(R_4) ＝，　＝ C(R_4)-，-C(R_3R_4)-，-C(R_4) ＝ C(R_4)-，-C ≡ C-，-N(R_5)-，-N(R_5)C(O)N(R_5)-，-C(R_3R_4)N(R_5)-，-N(R_5)C(R_3R_4)-，-ONC(R_3)-，-C(R_3)NO-，-C(R_3R_4)O-，-OC(R_3R_4)-，-S(O_2)-，-S(O_2)N(R_5)-，-N(R_5)S(O_2)-，-C(R_3R_4)S(O_2)- 或 -S(O_2)C(R_3R_4)-；

D 是任选被取代的芳基或杂环；

R_1 是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环；

R_2 是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环；

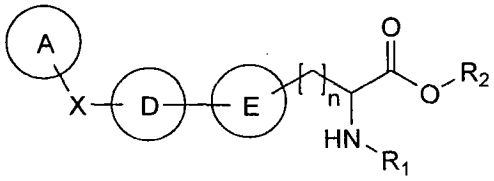
R_3 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基；

R_4 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基或芳基；

每个 R_5 独立地是氢或任选被取代的烷基或芳基；和

n 是 0-3。

17. 权利要求 16 的应用，其中化合物由下式 II 或其药学可接受的盐或溶剂合物表示：



II

其中：

A 是任选被取代的环烷基、芳基或杂环；

X 是 键，-O-，-S-，-C(O)-，-C(R_4) =，= C(R_4)-，-C(R_3R_4)-，-C(R_4) = C(R_4)-，-C ≡ C-，-N(R_5)-，-N(R_5)C(O)N(R_5)-，-C(R_3R_4)N(R_5)-，-N(R_5)C(R_3R_4)-，-ONC(R_3)-，-C(R_3)NO-，-C(R_3R_4)O-，-OC(R_3R_4)-，-S(O_2)-，-S(O_2)N(R_5)-，-N(R_5)S(O_2)-，-C(R_3R_4)S(O_2)- 或 -S(O_2)C(R_3R_4)-；

D 是任选被取代的芳基或杂环；

E 是任选被取代的芳基或杂环；

R_1 是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环；

R_2 是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环；

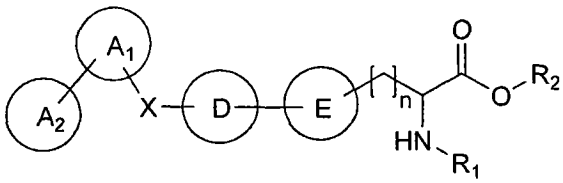
R_3 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基；

R_4 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基或芳基；

R_5 是氢或任选被取代的烷基或芳基；和

n 是 0-3。

18. 权利要求 17 的方法，其中化合物由下式表示：



其中：每个 A_1 和 A_2 独立地是单环且任选被取代的环烷基、芳基或杂环。

19. 药物组合物，包含内皮素受体拮抗剂和色氨酸羟化酶抑制剂。

20. 药物组合物，包含抗凝血药和色氨酸羟化酶抑制剂。

21. 药物组合物，包含钙通道阻滞剂和色氨酸羟化酶抑制剂。

22. 药物组合物，包含前列环素和色氨酸羟化酶抑制剂。

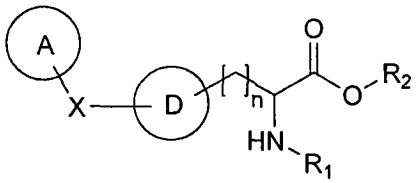
23. 药物组合物，包含一氧化氮前体或释放化合物和色氨酸羟化酶抑制剂。

24. 药物组合物，包含磷酸二酯酶 5 抑制剂和色氨酸羟化酶抑制剂。

25. 药物组合物，包含利尿药和色氨酸羟化酶抑制剂。

26. 药物组合物，包含血小板衍生生长因子和色氨酸羟化酶抑制剂。

27. 权利要求 19-26 任一项的药物组合物，其中 TPH1 抑制剂是下式 I 所示的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物：



I

其中：

A 是任选被取代的环烷基、芳基或杂环；

X 是 键，-O-，-S-，-C(O)-，-C(R_4) =，= C(R_4)-，-C(R_3R_4)-，-C(R_4) = C(R_4)-，-C ≡ C-，-N(R_5)-，-N(R_5)C(O)N(R_5)-，-C(R_3R_4)N(R_5)-，-N(R_5)C(R_3R_4)-，-ONC(R_3)-，-C(R_3)NO-，-C(R_3R_4)O-，-OC(R_3R_4)-，-S(O_2)-，-S(O_2)N(R_5)-，-N(R_5)S(O_2)-，-C(R_3R_4)S(O_2)- 或 -S(O_2)C(R_3R_4)-；

D 是任选被取代的芳基或杂环；

R_1 是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环；

R_2 是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环；

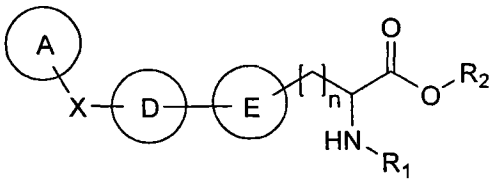
R_3 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基；

R_4 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基或芳基；

每个 R_5 独立地是氢或任选被取代的烷基或芳基；和

n 是 0-3。

28. 权利要求 27 的药物组合物，其中化合物由下式 II 或其药学可接受的盐或溶剂合物表示：



II

其中：

A 是任选被取代的环烷基、芳基或杂环；

X 是 键，-O-，-S-，-C(O)-，-C(R_4) =，= C(R_4)-，-C(R_3R_4)-，-C(R_4) = C(R_4)-，-C ≡ C-，-N(R_5)-，-N(R_5)C(O)N(R_5)-，-C(R_3R_4)N(R_5)-，-N(R_5)C(R_3R_4)-，-ONC(R_3)-，-C(R_3)NO-，-C(R_3R_4)O-，-OC(R_3R_4)-，-S(O_2)-，-S(O_2)N(R_5)-，-N(R_5)S(O_2)-，-C(R_3R_4)S(O_2)- 或 -S(O_2)C(R_3R_4)-；

D 是任选被取代的芳基或杂环；

E 是任选被取代的芳基或杂环；

R_1 是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环；

R_2 是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环；

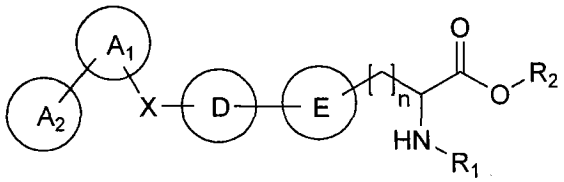
R_3 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基；

R_4 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基或芳基；

R_5 是氢或任选被取代的烷基或芳基；和

n 是 0-3。

29. 权利要求 28 的药物组合物，其中化合物由下式表示：



其中：每个 A_1 和 A_2 独立地是单环且任选被取代的环烷基、芳基或杂环。

用于治疗肺动脉高压以及相关疾病和病症的方法和组合物

[0001] 本申请要求被并入本文作为参考的2007年7月11日提交的美国临时申请No.60/949,040的优先权。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于治疗肺动脉高压以及相关疾病和病症的方法和组合物。

背景技术

[0003] 肺高压(PH)或肺动脉高压(PAH)是以肺动脉压力和肺血管阻力增加为特征的疾病。Harrison's Principles of Internal Medicine,15th ed.,pp.1506-1507(McGraw-Hill,2001)。如果不经治疗,PH"通常具有以右心室衰竭和死亡告终的可怕的预后"Ulrich,S.,et al.,Swiss Med.Wkly137:73-82,73(2007)。

[0004] 在2003年,世界卫生组织(WHO)发起了被称作"Venice分类"的方针的建立,其目前用于对PH进行分类。http://www.tracleer.com/default.asp? page=CouldHave WHO(June 29,2007访问)。第一类型,即WHO第1.1类,是特发性肺动脉高压(IPAH)。这是指无明显原因的随机发生的PAH。IPAH过去被称为"特发性肺动脉高压"或PPH。出处同上。

[0005] 第二类型,即WHO第1.2类,是家族性肺动脉高压(FPAH)。这一类型的PAH中,有缺陷的基因通过家族被传递,其引起PAH随着时间而发展。据估计,至少6到10%的PAH病例发生在其中至少一个其它人罹患所述疾病的家族中。出处同上。

[0006] 第三类型,即WHO第1.3类,是与其它疾病或病况有关的肺动脉高压(APAH)。其过去被称为"其它病况继发的PAH"或继发性PAH。这一分类包括与胶原血管病或"结缔组织病"(例如硬皮病(SSc)-包括CREST综合征-狼疮(SLE)),先天性体-肺分流(先天性心脏病),门脉高压,HIV感染,药物和毒素,和其它疾病和病症(例如甲状腺病症,糖原贮积病,戈谢病(Gaucher disease),遗传性出血性毛细血管扩张症,血红蛋白病,骨髓增生病,脾切除术)有关的PAH。出处同上。

[0007] 第四类型,即WHO第1.4类,是与显著的静脉或毛细管病变有关的肺动脉高压,并且包括肺静脉闭塞性疾病(PVOD)和肺毛细血管瘤病(PCH)。

[0008] 第五类型,也是最后一类,即WHO第1.5类,是新生儿持续性肺动脉高压。出处同上。

[0009] 目前用于治疗PH的药物包括肺血管扩张剂,钙通道阻滞剂和血小板凝聚抑制剂。The Merck Manual,17th ed.,pp.1703-4(MerckResearch Laboratories,1999)。利尿药,一氧化氮,磷酸二酯酶5抑制剂(例如西地那非)和内皮素受体拮抗剂(ERAs)也用于治疗PH。Ulrich,S.等人,Swiss Med.Wkly 137:73-82,76-77(2007)。内皮素受体拮抗剂通过与内皮和脉管系统平滑肌内的ET_A和/或ET_B受体部位结合而发挥作用,从而防止神经激素内皮素-1(ET-1)与这些前述受体部位结合和触发血管收缩。出处同上,76-77。ERA的实例是波生坦(TRACLEER®)。

[0010] 已经考察了其它的治疗 PH 的方法。例如，选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 据报道在大鼠中反转 PH。出处同上，在 79。这些被广泛地用于治疗抑郁症的化合物影响神经递质 5- 羟色胺 (5-HT) 的再摄取。

[0011] 5- 羟色胺从氨基酸色氨酸分两步被合成。Goodman & Gilman's ThePharmacological Basis of Therapeutics，10th ed.，p. 270(McGraw-Hill，2001)。第一步是限速步骤，并由酶色氨酸羟化酶 (TPH) 进行催化，该酶具有两个已知的同工型 :TPH1，其在外周表达，和 TPH2，其主要在脑中表达。Walther，D. J. 等人，Science 299 :76(2003)。已经报道了遗传缺乏 tph1 基因的小鼠 ("敲除小鼠")。在一个情况中，该小鼠据报道在经典的 5- 羟色胺脑区域中表达正常量的 5- 羟色胺，但是在外周非常缺乏 5- 羟色胺。出处同上。在另一个情况中，敲除小鼠表现出异常心搏动，这归于缺乏外周 5- 羟色胺。Côté，F. 等人，PNAS100(23) :13525-13530(2003)。最近，在缺氧 - 诱导的肺动脉高压模型中研究了 TPH 敲除小鼠。Morecroft，I. 等人，Hypertension 49 :232-236(2007)。这些研究的结果暗示了 TPH1 和外周 5- 羟色胺 "在缺氧诱导的肺压力升高和缺氧诱导的肺血管重塑的发展中起到根本的作用"。出处同上，在 232。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明部分地涉及治疗肺动脉高压以及相关疾病和病症的方法，该方法包括对患者施用治疗有效量的色氨酸羟化酶 (TPH) 抑制剂和至少一种其它的活性药物成分。

[0014] 一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的内皮素受体拮抗剂和色氨酸羟化酶抑制剂。

[0015] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的抗凝血药和色氨酸羟化酶抑制剂。

[0016] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的钙通道阻滞剂和色氨酸羟化酶抑制剂。

[0017] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的前列环素和色氨酸羟化酶抑制剂。

[0018] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的一氧化氮或一氧化氮前体或释放化合物和色氨酸羟化酶抑制剂。

[0019] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的磷酸二酯酶 5 抑制剂和色氨酸羟化酶抑制剂。

[0020] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的利尿药和色氨酸羟化酶抑制剂。

[0021] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的血小板衍生生长因子和色氨酸羟化酶抑制剂。

[0022] 本发明还涵盖了药物制剂 (例如单一单位剂量形式)，其包含 TPH 抑制剂和至少一种其它的活性药物成分。

附图说明

[0023] 本发明的方面可参考附图进行了解。图 1 显示了本发明的强效 TPH1 抑制剂口服

给药后在小鼠胃肠道和脑中的效果。所有数据以对照（给予介质）组的平均数的百分数表示。误差线是 S.E.M。每组 N = 5。符号 * 是相对于对照组 $p < 0.05$。对于脑数据，$p = 0.5$，单因素 ANOVA。

[0024] 详细说明

[0025] 本发明部分地基于对 tph1 敲除小鼠的研究和对抑制色氨酸羟化酶（例如 TPH1）的化合物的发现。

[0026] 定义

[0027] 除非另有陈述，否则术语“烯基”是指含 2-20 个（例如 2-10 个或 2-6 个）碳原子并包括至少一个碳 - 碳双键的直链、支链和 / 或环状烃。代表性烯基部分包括乙烯基，烯丙基，1- 丁烯基，2- 丁烯基，异丁烯基，1- 戊烯基，2- 戊烯基，3- 甲基 -1- 丁烯基，2- 甲基 -2- 丁烯基，2,3- 二甲基 -2- 丁烯基，1- 己烯基，2- 己烯基，3- 己烯基，1- 庚烯基，2- 庚烯基，3- 庚烯基，1- 辛烯基，2- 辛烯基，3- 辛烯基，1- 壬烯基，2- 壬烯基，3- 壬烯基，1- 癸烯基，2- 癸烯基和 3- 癸烯基。

[0028] 除非另有陈述，否则术语“烷基”是指含 1-20 个（例如 1-10 个或 1-4 个）碳原子的直链、支链和 / 或环状（“环烷基”）烃。含 1-4 个碳的烷基部分被称为“低级烷基”。烷基的例子包括甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，叔丁基，异丁基，戊基，己基，异己基，庚基，4,4- 二甲基戊基，辛基，2,2,4- 三甲基戊基，壬基，癸基，十一烷基和十二烷基。环烷基部分可为单环或多环的，并且例子包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基和金刚烷基。烷基部分的另外的例子具有直链、支链和 / 或环状部分（例如，1- 乙基 -4- 甲基 - 环己基）。术语“烷基”包括饱和烃以及烯基和炔基部分。

[0029] 除非另有陈述，否则术语“烷氧基”是指 -O- 烷基。烷氧基的例子包括 $-OCH_3$，$-OCH_2CH_3$，$-O(CH_2)_2CH_3$，$-O(CH_2)_3CH_3$，$-O(CH_2)_4CH_3$ 和 $-O(CH_2)_5CH_3$。

[0030] 除非另有陈述，否则术语“烷基芳基”或“烷基 - 芳基”是指与芳基部分结合的烷基部分。

[0031] 除非另有陈述，否则术语“烷基杂芳基”或“烷基 - 杂芳基”是指与杂芳基部分结合的烷基部分。

[0032] 除非另有陈述，否则术语“烷基杂环”或“烷基 - 杂环”是指与杂环部分结合的烷基部分。

[0033] 除非另有陈述，否则术语“炔基”是指含 2-20 个（例如 2-20 个或 2-6 个）碳原子并含有至少一个碳 - 碳三键的直链、支链或环状烃。代表性的炔基部分包括乙炔基，丙炔基，1- 丁炔基，2- 丁炔基，1- 戊炔基，2- 戊炔基，3- 甲基 -1- 丁炔基，4- 戊炔基，1- 己炔基，2- 己炔基，5- 己炔基，1- 庚炔基，2- 庚炔基，6- 庚炔基，1- 辛炔基，2- 辛炔基，7- 辛炔基，1- 壬炔基，2- 壬炔基，8- 壬炔基，1- 癸炔基，2- 癸炔基和 9- 癸炔基。

[0034] 除非另有陈述，否则术语“芳基”是指由碳原子和氢原子组成的芳香性环或芳香性或部分芳香性的环体系。芳基部分可包括结合或稠合在一起的多个环。芳基部分的例子包括蒽基，奥基，联苯基，芴基，茚满，茚基，萘基，菲基，苯基，1,2,3,4- 四氢 - 萘和甲苯基。

[0035] 除非另有陈述，否则术语“芳基烷基”或“芳基 - 烷基”是指与烷基部分结合的芳基部分。

[0036] 除非另有陈述，否则术语“可生物水解的酰胺”、“可生物水解的酯”、“可生物水解

的氨基甲酸酯”、“可生物水解的碳酸酯”、“可生物水解的脲基”和“可生物水解的磷酸酯”分别是指化合物的酰胺、酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、脲基或磷酸酯，它们 1) 不妨碍化合物的生物活性，但是可赋予该化合物以有利的体内性质，诸如摄取、作用的持续时间或作用的开始；或者 2) 是生物非活性的但是在体内被转化为生物活性化合物。可生物水解的酯的例子包括低级烷基酯，烷氧基酰基氧基酯，烷基酰基氨基烷基酯和胆碱酯。可生物水解的酰胺的例子包括低级烷基酰胺，α－氨基酸酰胺，烷氧基酰基酰胺和烷基氨基烷基－羰基酰胺。可生物水解的氨基甲酸酯的例子包括低级烷基胺，被取代的乙二胺，氨基酸，羟基烷基胺，杂环和杂芳香胺和聚醚胺。

[0037] 除非另有陈述，否则术语“卤素”和“卤代”包括氟、氯、溴和碘。

[0038] 除非另有陈述，否则术语“杂烷基”是指烷基部分（例如，直链、支链或环状），其中其碳原子中的至少一个被杂原子（例如，N、O 或 S）所置换。

[0039] 除非另有陈述，否则术语“杂芳基”是指其中其碳原子中的至少一个被杂原子（例如，N、O 或 S）所置换的芳基部分。例子包括吖啶基，苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并异噻唑基，苯并异噁唑基，苯并喹唑啉基，苯并噻唑基，苯并噁唑基，呋喃基，咪唑基，吲哚基，异噻唑基，异噁唑基，噁二唑基，噁唑基，酞嗪基，吡嗪基，吡唑基，哒嗪基，吡啶基，嘧啶基(pyrimidinyl)，嘧啶基 (pyrimidyl)，吡咯基，喹唑啉基，喹啉基，四唑基，噻唑基和三嗪基。

[0040] 除非另有陈述，否则术语“杂芳基烷基”或“杂芳基－烷基”是指与烷基部分结合的杂芳基部分。

[0041] 除非另有陈述，否则术语“杂环”是指由碳原子、氢原子和至少一个杂原子（例如，N、O 或 S）组成的芳香性、部分芳香性或非芳香性的单环或多环的环或环体系。杂环可包括稠合或结合在一起的多个（即，两个或更多个）环。杂环包括杂芳基。例子包括苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基，2,3- 二氢－苯并 [1,4] 二氧杂芑基，噌啉基，呋喃基，乙内酰脲基，吗啉基，氧杂环丁基，氧杂环丙基，哌嗪基，哌啶基，吡咯烷酮基，吡咯烷基，四氢呋喃基，四氢吡喃基，四氢吡啶基，四氢嘧啶基，四氢噻吩基，四氢噻喃基和戊内酰胺基。

[0042] 除非另有陈述，否则术语“杂环基烷基”或“杂环－烷基”是指与烷基部分结合的杂环部分。

[0043] 除非另有陈述，否则术语“杂环烷基”是指非芳香性的杂环。

[0044] 除非另有陈述，否则术语“杂环烷基烷基”或“杂环烷基－烷基”是指与烷基部分结合的杂环烷基部分。

[0045] 除非另有陈述，否则术语“药学可接受的盐”是指从药学可接受的无毒的酸或碱（包括无机酸和碱以及有机酸和碱）制备的盐。合适的药学可接受的碱加成盐包括从铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐或从赖氨酸、N,N′－二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺 (N- 甲基葡糖胺）和普鲁卡因制备的有机盐。合适的无毒的酸包括无机酸和有机酸，诸如，乙酸，藻酸，邻氨基苯甲酸，苯磺酸，苯甲酸，樟脑磺酸，柠檬酸，乙磺酸，甲酸，富马酸，糠酸，半乳糖醛酸，葡糖酸，葡糖醛酸，谷氨酸，羟基乙酸，氢溴酸，盐酸，羟乙磺酸，乳酸，马来酸，苹果酸，扁桃酸，甲磺酸，粘酸，硝酸，双羟萘酸，泛酸，苯乙酸，磷酸，丙酸，水杨酸，硬脂酸，琥珀酸，对氨基苯磺酸，硫酸，酒石酸和对甲苯磺酸。特定的无毒的酸包括盐酸，氢溴酸，磷酸，硫酸和甲磺酸。因此，特定的盐的例子包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它是本领域公知的。例如，参见，Remington′ sPharmaceutical Sciences,

18th ed. (Mack Publishing, Easton PA :1990) 和 Remington :The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (MackPublishing, Easton PA :1995)。

[0046] 除非另有陈述，否则术语“强效的 TPH1 抑制剂”是具有小于约 10 μ M 的 TPH1_IC50 的化合物。

[0047] 除非另有陈述，否则术语“前体药物”包括本文所公开的化合物的药学可接受的酯，碳酸酯，硫代碳酸酯，N- 酰基衍生物，N- 酰基氧基烷基衍生物，叔胺的季铵衍生物，N- 曼尼希碱，席夫碱，氨基酸结合物，磷酸酯，金属盐和磺酸酯。前体药物的例子包括含有可生物水解的部分（例如，可生物水解的酰胺、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酯、可生物水解的磷酸酯或可生物水解的酰脲类似物）的化合物。本文所公开的化合物的前体药物可由本领域普通技术人员容易地预见和制备。例如，参见，Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 ; Bundgaard, H., “Design andApplication of Prodrugs,” A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191 ; 和 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38。

[0048] 除非另有陈述，否则化合物的“预防有效量”是指足以预防疾病或病况或与该疾病或病况有关的一种或多种症状、或预防其复发的量。预防有效量的化合物是指一定量的治疗剂，其单独或与其它药剂组合，在疾病的预防中提供防病益处。术语“预防有效量”可包括改善总体防病性或增强其它预防性药剂的预防效力的量。

[0049] 除非另有陈述，否则术语“保护基”当用来指经历化学反应的分子的一部分时，是指在该化学反应条件下是非反应性的化学部分，并且其可被除去以提供在那些条件下具有反应性的部分。保护基是本领域公知的。例如，参见，Greene, T.W. 和 Wuts, P.G.M., Protective groups inOrganic Synthesis (3rd ed., John Wiley & Sons :1999) ; Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations (2nd ed., John Wiley & Sons :1999)。一些例子包括苄基，二苯基甲基，三苯甲基，Cbz，Boc，Fmoc，甲氧基羰基，乙氧基羰基和邻苯二甲酰亚胺基。

[0050] 除非另有陈述，否则术语“拟卤素”是指多原子阴离子，其在酸 - 碱、置换和氧化还原化学方面类似于卤素离子，一般具有低碱度，在原子转移自由基聚合条件下形成自由基。拟卤素的例子包括叠氮化物离子、氰化物 (cyanide)、氰酸根 (cyanate)、硫氰酸根 (thiocyanate)、硫代硫酸根 (thiosulfate)、磺酸根 (sulfonates) 和磺酰卤化物 (sulfonyl halides)。

[0051] 除非另有陈述，否则术语“选择性 TPH1 抑制剂”是具有的 TPH2_IC_{50} 是其 TPH1_IC_{50} 的至少约 10 倍的化合物。

[0052] 除非另有陈述，否则术语“由 5- 羟色胺介导的副作用”是指具有一种或多种可归因于由外周 5- 羟基色胺 (5-HT) 水平增加所引起的副作用。

[0053] 除非另有陈述，否则术语化合物的“立体异构体富集的组合物”是指所述化合物及其立体异构体的混合物，该混合物包含的所述化合物多于其立体异构体。例如，(S)- 丁 -2- 醇的立体异构体富集的组合物包括 (S)- 丁 -2- 醇和 (R)- 丁 -2- 醇以例如约 60/40、70/30、80/20、90/10、95/5 和 98/2 的比例存在的混合物。

[0054] 除非另有陈述，否则术语“立体异构体混合物”包括外消旋混合物以及立体异构体

富集的混合物（例如，R/S = 30/70、35/65、40/60、45/55、55/45、60/40、65/35 和 70/30）。

[0055] 除非另有陈述，否则术语“立体异构纯”是指包含化合物的一种立体异构体并且实质上不含该化合物的其它立体异构体的组合物。例如，具有一个立构中心的化合物的立体异构纯组合物实质上不含该化合物的相对的立体异构体。具有两个立构中心的化合物的立体异构纯组合物实质上不含该化合物的其它的非对映体。典型的立体异构纯化合物包括大于约 80 重量％的化合物的一种立体异构体和小于约 20 重量％的该化合物的其它立体异构体，大于约 90 重量％的化合物的一种立体异构体和小于约 10 重量％的该化合物的其它立体异构体，大于约 95 重量％的化合物的一种立体异构体和小于约 5 重量％的该化合物的其它立体异构体，大于约 97 重量％的化合物的一种立体异构体和小于约 3 重量％的该化合物的其它立体异构体，大于约 99 重量％的化合物的一种立体异构体和小于约 1 重量％的该化合物的其它立体异构体。

[0056] 除非另有陈述，否则术语“被取代的”当用于描述化学结构或部分时，是指该结构或部分的衍生物，其中其一个或多个氢原子被诸如但不限于以下的原子、化学部分或官能团取代：醇，醛，烷氧基，烷酰基氧基，烷氧基羰基，烯基，烷基（例如，甲基，乙基，丙基，叔丁基），炔基，烷基羰基氧基（-OC(O) 烷基），酰胺（-C(O)NH- 烷基 - 或 - 烷基 NHC(O) 烷基），脒基（-C(NH)NH- 烷基或 -C(NR)NH_2），胺（伯、仲和叔胺，诸如烷基氨基，芳基氨基，芳基烷基氨基），芳酰基，芳基，芳基氧基，偶氮基，氨基甲酰基（-NHC(O)O- 烷基 - 或 -OC(O)NH- 烷基），甲氨酰（例如，$CONH_2$，以及 CONH- 烷基，CONH- 芳基和 CONH- 芳基烷基），羰基，羧基，羧酸，羧酸酐，羧酸酰氯，氰基，酯，环氧化物，醚（例如，甲氧基，乙氧基），胍基，卤代，卤代烷基（例如，$-CCl_3$，$-CF_3$，$-C(CF_3)_3$），杂烷基，半缩醛，亚胺（伯和仲亚胺），异氰酸酯，异硫氰酸酯，酮，腈，硝基，氧（即，以提供氧代基团），磷酸二酯，硫化物，磺酰胺基（例如，SO_2NH_2），砜，磺酰基（包括烷基磺酰基，芳基磺酰基和芳基烷基磺酰基），亚砜，硫醇（例如，巯基，硫醚）和脲（-NHCONH- 烷基 -）。

[0057] 除非另有陈述，否则化合物的“治疗有效量”“是指足以在治疗或管理疾病或病况中提供治疗益处、或足以延迟与疾病或病况有关的一种或多种症状或使与疾病或病况有关的一种或多种症状最小化的量。治疗有效量的化合物是指一定量的治疗剂，其单独或与其它疗法组合，在疾病或病况的治疗或管理中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体治疗、减少或避免疾病或病况的症状或病因、或增强其它治疗剂的治疗效力的量。

[0058] 除非另有陈述，否则术语“$TPH1_IC_{50}$”是使用下文实施例中描述的体外抑制试验测定的化合物对 TPH1 的 IC_{50}。

[0059] 除非另有陈述，否则术语“$TPH2_IC_{50}$”是使用下文实施例中描述的体外抑制试验测定的化合物对 TPH2 的 IC_{50}。

[0060] 除非另有陈述，否则术语“治疗”涵盖了在患者罹患特定的疾病或病症的同时起作用，其减少了疾病或病症或其一种或多种症状的严重程度，或阻止或减缓疾病或病症的进展。

[0061] 除非另有陈述，否则术语“包括”与“包括”具有相同的含义并且术语“包括”与“包括但不限于”具有相同的含义。类似地，术语“诸如”与“诸如但不限于”具有相同的含义。

[0062] 除非另有陈述，否则紧跟在一系列名词前面的一个或多个修饰词被认为适用于每个名词。例如，措辞“任选被取代的烷基、芳基或杂芳基”与“任选被取代的烷基、任选被取

代的芳基或任选被取代的杂芳基”具有相同的含义。

[0063] 注意到，构成更大化合物的一部分的化学部分在本文中可使用当该化合物部分作为单个分子存在时一般使用的名称或作为基团存在时一般使用的名称。例如，术语“吡啶”和“吡啶基”当用于描述与其它化学部分结合的部分时具有相同含义。因此，两个措辞“XOH，其中 X 是吡啶基”和“XOH，其中 X 是吡啶”以相同含义被使用，并且包括化合物吡啶 -2- 醇、吡啶 -3- 醇和吡啶 -4- 醇。

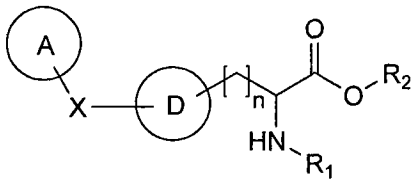
[0064] 也应注意，如果结构或结构的一部分的立体化学未用例如粗体或虚线表示时，该结构或该结构的一部分被理解为涵盖它们的所有的立体异构体。类似地，未具体说明具有一个或多个手性中心的化合物的手性中心的立体化学的化合物命名涵盖了纯的立体异构体及其混合物。另外，在图中显示的具有不饱和化合价的任何原子被假设为连接有足够的氢原子以满足化合价的要求。另外，用与一个虚线平行的一个实线表示的化学键涵盖了单键和双键（例如，芳香），如果化合价允许的话。

[0065] TPH 抑制剂

[0066] 本发明的具体实施方案采用了能够抑制色氨酸羟化酶 (TPH) 的化合物。优选的化合物是强效的 TPH1 抑制剂。强效的 TPH1 抑制剂的实例公开在于 2006 年 12 月 12 日提交的美国专利申请 no. 11/638,677 中。

[0067] 具体的实施方案采用式 I 化合物及其药学可接受的盐和溶剂合物：

[0068]

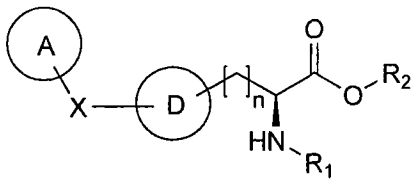


I

[0069] 其中：A 是任选被取代的环烷基、芳基或杂环；X 是键，-O-，-S-，-C(O)-，$-C(R_4)=$，$=C(R_4)-$，$-C(R_3R_4)-$，$-C(R_4)=C(R_4)-$，$-C\equiv C-$，$-N(R_5)-$，$-N(R_5)C(O)N(R_5)-$，$-C(R_3R_4)N(R_5)-$，$-N(R_5)C(R_3R_4)-$，$-ONC(R_3)-$，$-C(R_3)NO-$，$-C(R_3R_4)O-$，$-OC(R_3R_4)-$，$-S(O_2)-$，$-S(O_2)N(R_5)-$，$-N(R_5)S(O_2)-$，$-C(R_3R_4)S(O_2)-$ 或 $-S(O_2)C(R_3R_4)-$；D 是任选被取代的芳基或杂环；R_1 是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环；R_2 是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环；R_3 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基；R_4 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基或芳基；每个 R_5 独立地是氢或任选被取代的烷基或芳基；和 n 是 0-3。

[0070] 具体化合物由式 I(A) 及其药学可接受的盐和溶剂合物表示：

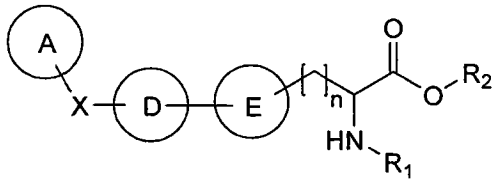
[0071]



I(A)。

[0072] 其它化合物由式 II 及其药学可接受的盐和溶剂合物表示：

[0073]

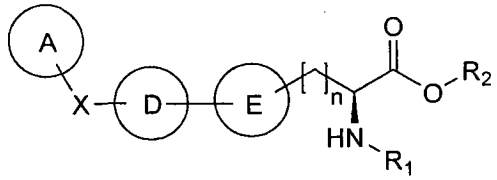


II

[0074] 其中：A 是任选被取代的环烷基、芳基或杂环；X 是键，-O-，-S-，-C(O)-，-C(R_4)=，=C(R_4)-，-C(R_3R_4)-，-C(R_4)=C(R_4)-，-C≡C-，-N(R_5)-，-N(R_5)C(O)N(R_5)-，-C(R_3R_4)N(R_5)-，-N(R_5)C(R_3R_4)-，-ONC(R_3)-，-C(R_3)NO-，-C(R_3R_4)O-，-OC(R_3R_4)-，-S(O_2)-，-S(O_2)N(R_5)-，-N(R_5)S(O_2)-，-C(R_3R_4)S(O_2)- 或 -S(O_2)C(R_3R_4)-；D 是任选被取代的芳基或杂环；E 是任选被取代的芳基或杂环；R_1 是氢或任选被取代的烷基、烷基-芳基、烷基-杂环、芳基或杂环；R_2 是氢或任选被取代的烷基、烷基-芳基、烷基-杂环、芳基或杂环；R_3 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基；R_4 是氢，烷氧基，氨基，氰基，卤素，羟基，或任选被取代的烷基或芳基；R_5 是氢或任选被取代的烷基或芳基；和 n 是 0-3。

[0075] 具体化合物由式 II(A) 表示：

[0076]

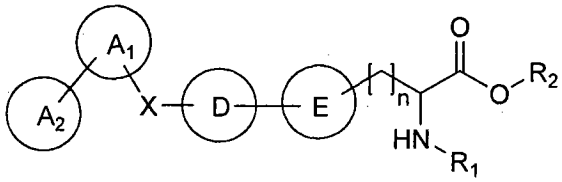


II(A)

[0077] 关于本文所公开的式子（例如，I，I(A)，II 和 II(A)），具体化合物包括其中 A 是任选被取代的环烷基（例如，6- 元和 5- 元）的那些。在一些化合物中，A 是任选被取代的芳基（例如，苯基或萘基）。在其它化合物中，A 是任选被取代的杂环（例如，6- 元和 5- 元）。6- 元杂环的例子包括吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪和三嗪。5- 元杂环的例子包括吡咯、咪唑、三唑、噻唑、噻吩和呋喃。在一些化合物中，A 是芳香性的。在其它化合物中，A 不是芳香性的。在一些化合物中。A 是任选被取代的双环部分（例如，吲哚、异吲哚、吡咯并吡啶或萘）。

[0078] 具体化合物由下式表示：

[0079]



[0080] 其中：A_1 和 A_2 各自独立地是单环的、任选被取代的环烷基、芳基或杂环。由该式所涵盖的化合物包括其中 A_1 和 / 或 A_2 是任选被取代的环烷基（例如，6- 元和 5- 元）的那些。在一些化合物中，A_1 和 / 或 A_2 是任选被取代的芳基（例如，苯基或萘基）。在其它化合物中，A_1 和 / 或 A_2 是任选被取代的杂环（例如，6- 元和 5- 元）。6- 元杂环的例子包括吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪和三嗪。5- 元杂环的例子包括吡咯、咪唑、三唑、噻唑、噻吩和呋喃。在一些化合物中，A_1 和 / 或 A_2 是芳香性的。在其它化合物中，A_1 和 / 或 A_2 不是芳香性的。

[0081] 关于本文所公开的式子，具体化合物包括其中 D 是任选被取代的芳基（例如，苯基或萘基）的那些。在其它化合物中，D 是任选被取代的杂环（例如，6- 元和 5- 元）。6- 元杂环的例子包括吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪和三嗪。5- 元杂环的例子包括吡咯、咪唑、三唑、噻唑、噻吩和呋喃。在一些化合物中，D 是芳香性的。在其它化合物中，D 不是芳香性的。在一些化合物中，D 是任选被取代的双环部分（例如，吲哚、异吲哚、吡咯并吡啶或萘）。

[0082] 关于本文所公开的各种式子，具体化合物包括其中 E 是任选被取代的芳基（例如，苯基或萘基）的那些。在其它化合物中，E 是任选被取代的杂环（例如，6- 元和 5- 元）。6- 元杂环的例子包括吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪和三嗪。5- 元杂环的例子包括吡咯、咪唑、三唑、噻唑、噻吩和呋喃。在一些化合物中，E 是芳香性的。在其它化合物中，E 不是芳香性的。在一些化合物中，E 是任选被取代的双环部分（例如，吲哚、异吲哚、吡咯并吡啶或萘）。

[0083] 关于本文所公开的各种式子，具体化合物包括其中 R_1 是氢或任选被取代的烷基的那些。

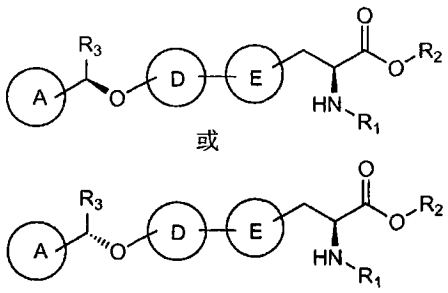
[0084] 在一些化合物中，R_2 是氢或任选被取代的烷基。

[0085] 在一些化合物中，n 是 1 或 2。

[0086] 在一些化合物中，X 是键或 S。在其它化合物中，X 是 $-C(R_4)=$，$=C(R_4)-$，$-C(R_3R_4)-$，$-C(R_4)=C(R_4)-$ 或 $-C\equiv C-$，并且，例如，R_4 独立地是氢或任选被取代的烷基。在其它化合物中，X 是 $-O-$，$-C(R_3R_4)O-$ 或 $-OC(R_3R_4)-$，并且，例如，R_3 是氢或任选被取代的烷基，以及 R_4 是氢或任选被取代的烷基。在一些化合物中，R_3 是氢以及 R_4 是三氟甲基。在一些化合物中，X 是 $-S(O_2)-$，$-S(O_2)N(R_5)-$，$-N(R_5)S(O_2)-$，$-C(R_3R_4)S(O_2)-$ 或 $-S(O_2)C(R_3R_4)-$，并且，例如，R_3 是氢或任选被取代的烷基，R_4 是氢或任选被取代的烷基，以及 R_5 是氢或任选被取代的烷基。在其它化合物中，X 是 $-N(R_5)-$，$-N(R_5)C(O)N(R_5)-$，$-C(R_3R_4)N(R_5)-$ 或 $-N(R_5)C(R_3R_4)-$，并且，例如，R_3 是氢或任选被取代的烷基，R_4 是氢或任选被取代的烷基，以及每个 R_5 独立地是氢或任选被取代的烷基。

[0087] 其它化合物由下式表示：

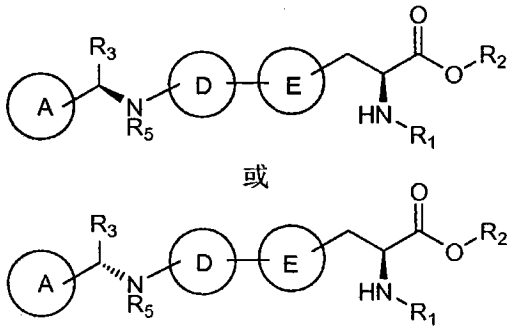
[0088]



或

[0089] 其中，例如，R_3 是三氟甲基。其它化合物由下式所涵盖：

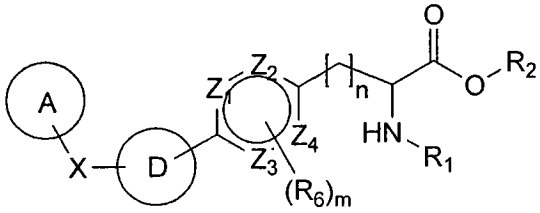
[0090]



[0091] 其中，例如，R_3 是氢。

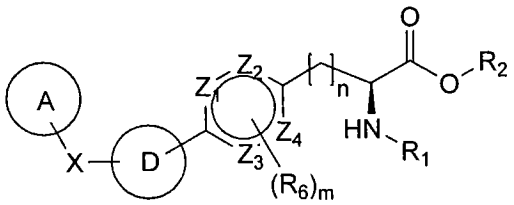
[0092] 一些化合物由下式所涵盖：

[0093]



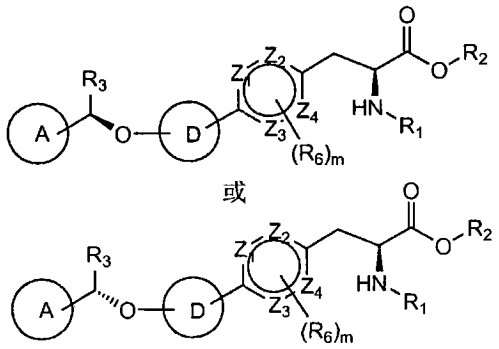
[0094] 其中：Z_1，Z_2，Z_3 和 Z_4 各自独立地是 N 或 CR_6；每个 R_6 独立地是氢，氰基，卤素，OR_7，NR_8R_9，氨基，羟基，或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；每个 R_7 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；每个 R_8 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；每个 R_9 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；以及 m 是 1-4。一些的这种化合物由下式表示：

[0095]



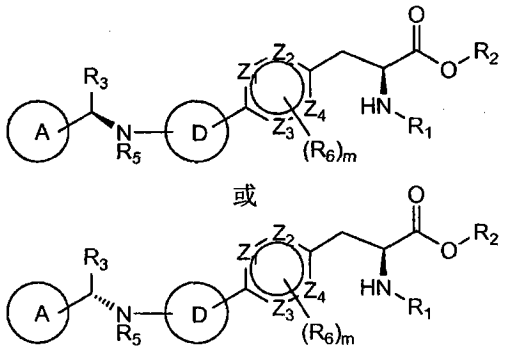
[0096] 其它化合物由下式表示：

[0097]



[0098] 其中，例如，R_3 是三氟甲基。其它化合物由下式表示：

[0099]

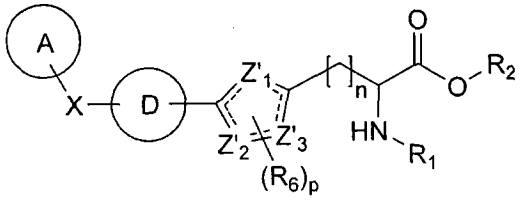


[0100] 其中，例如，R_3 是氢。

[0101] 关于上述的各种式子，一些化合物为使得所有的 Z_1、Z_2、Z_3 和 Z_4 是 N。在其它化合物中，Z_1、Z_2、Z_3 和 Z_4 中只有三个是 N。在其它化合物中，Z_1、Z_2、Z_3 和 Z_4 只有两个是 N。在其它化合物中，Z_1、Z_2、Z_3 和 Z_4 中只有一个是 N。在其它化合物中，Z_1、Z_2、Z_3 和 Z_4 都不是 N。

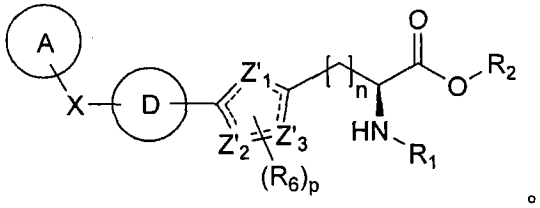
[0102] 一些化合物由下式表示：

[0103]



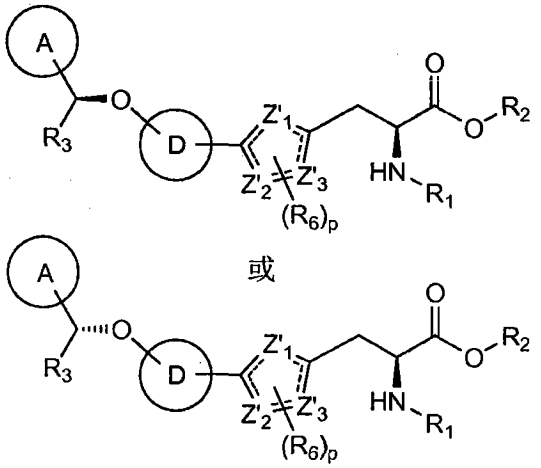
[0104] 其中：Z'_1、Z'_2 和 Z'_3 各自独立地是 N，NH，S，O 或 CR_6；每个 R_6 独立地是氨基，氰基，卤素，氢，OR_7，SR_7，NR_8R_9，或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；每个 R_7 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；每个 R_8 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；每个 R_9 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；以及 p 是 1-3。一些的这种化合物由下式表示：

[0105]



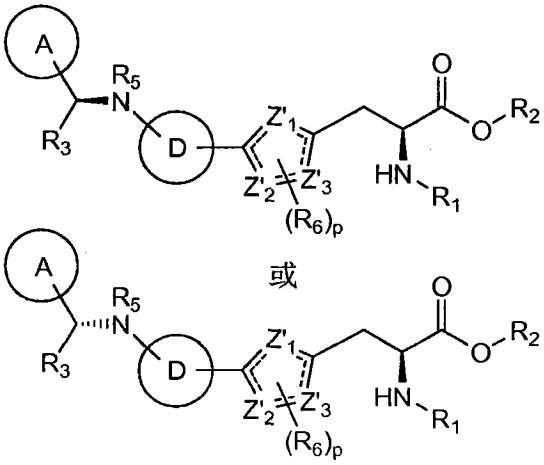
[0106] 其它化合物由下式表示：

[0107]



[0108] 其中，例如，R_3 是三氟甲基。其它化合物由下式表示：

[0109]

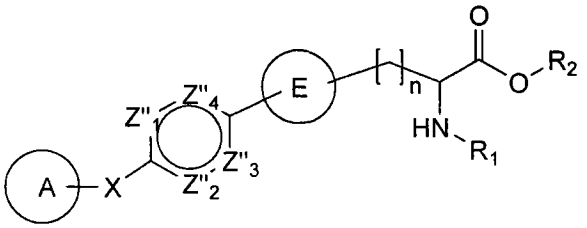


[0110] 其中，例如，R_3 是氢。

[0111] 关于上述的各种式子，一些化合物为使得所有的 Z'_1、Z'_2 和 Z'_3 是 N 或 NH。在其它化合物中，Z'_1、Z'_2 和 Z'_3 中只有两个是 N 或 NH。在其它化合物中，Z'_1、Z'_2 和 Z'_3 中只有一个是 N 或 NH。在其它化合物中，Z'_1、Z'_2 和 Z'_3 都不是 N 或 NH。

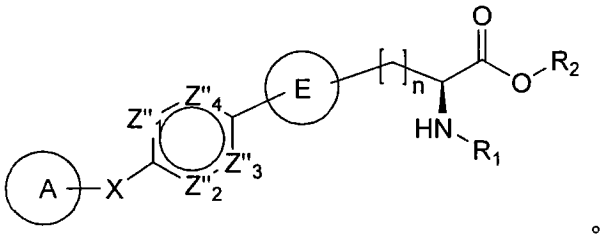
[0112] 一些化合物由下式所涵盖：

[0113]



[0114] 其中：Z''_1、Z''_2、Z''_3 和 Z''_4 各自独立地是 N 或 CR_{10}；每个 R_{10} 独立地是氨基，氰基，卤素，氢，OR_{11}，SR_{11}，$NR_{12}R_{13}$，或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；每个 R_{11} 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；每个 R_{12} 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；和每个 R_{13} 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环。一些的这种化合物由下式表示：

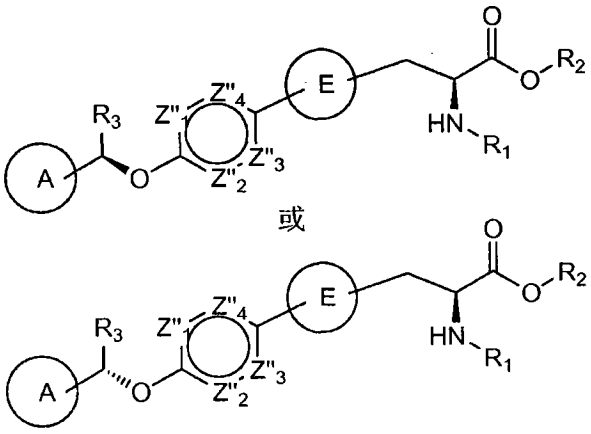
[0115]



。

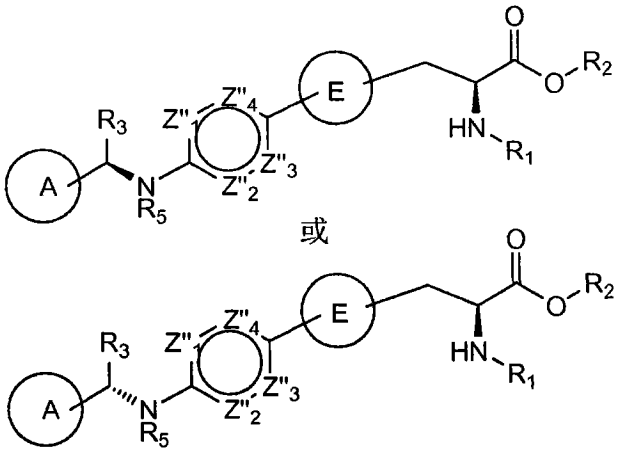
[0116] 其它化合物由下式表示：

[0117]



[0118] 其中，例如，R_3 是三氟甲基。其它化合物由下式表示：

[0119]

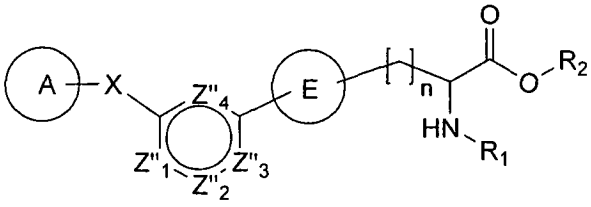


[0120] 其中，例如，R_3 是氢。

[0121] 关于上述的各种式子，一些化合物为使得所有的 Z''_1、Z''_2、Z''_3 和 Z''_4 是 N。在其它化合物中，Z''_1、Z''_2、Z''_3 和 Z''_4 中只有三个是 N。在其它化合物中，Z''_1、Z''_2、Z''_3 和 Z''_4 中只有两个是 N。在其它化合物中，Z''_1、Z''_2、Z''_3 和 Z''_4 中只有一个 N。在其它化合物中，Z''_1、Z''_2、Z''_3 和 Z''_4 都不是 N。

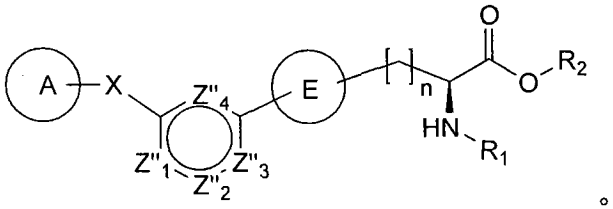
[0122] 一些化合物由下式表示：

[0123]



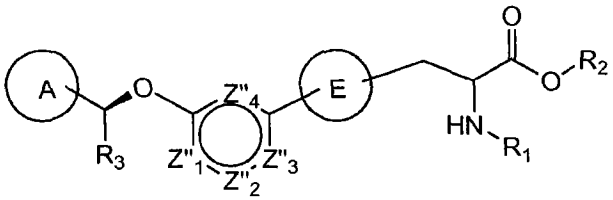
[0124] 其中：Z''_1、Z''_2、Z''_3和Z''_4各自独立地是N或CR_{10}；每个R_{10}独立地是氨基，氰基，卤素，氢，OR_{11}，SR_{11}，$NR_{12}R_{13}$，或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；每个R_{11}独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；每个R_{12}独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环；和每个R_{13}独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基或烷基－杂环。一些的这种化合物由下式表示：

[0125]

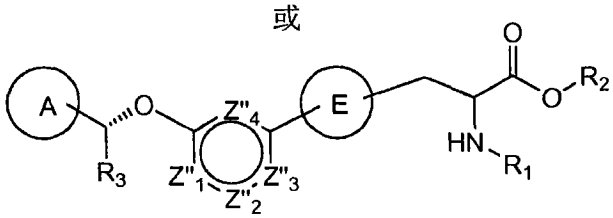


[0126] 其它化合物由下式表示：

[0127]

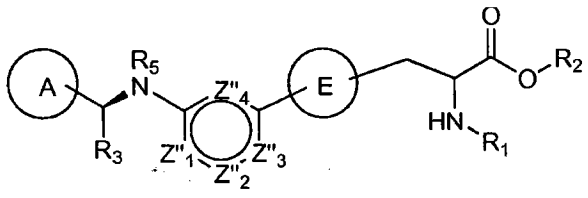


或

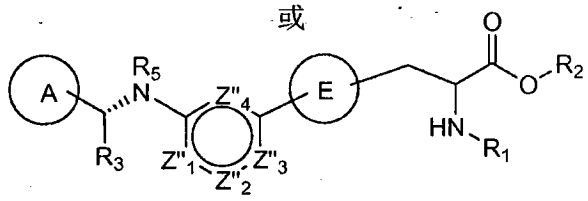


[0128] 其中，例如，R_3是三氟甲基。其它化合物由下式表示：

[0129]



或

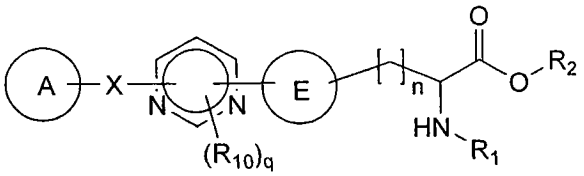


[0130] 其中，例如，R_3是氢。

[0131] 关于上述的各种式子，一些化合物为使得所有的Z''_1、Z''_2、Z''_3和Z''_4是N。在其它化合物中，Z''_1、Z''_2、Z''_3和Z''_4中只有三个是N。在其它化合物中，Z''_1、Z''_2、Z''_3和Z''_4中只有两个是N。在其它化合物中，Z''_1、Z''_2、Z''_3和Z''_4中只有一个是N。在其它化合物中，Z''_1、Z''_2、Z''_3和Z''_4都不是N。

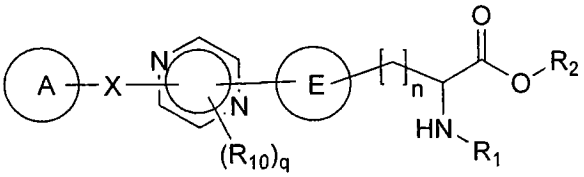
[0132] 一些化合物由下式表示：

[0133]



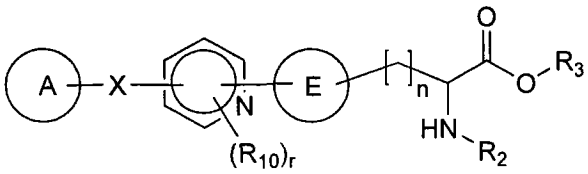
[0134] 其取代基如本文所定义。其它化合物由下式表示：

[0135]



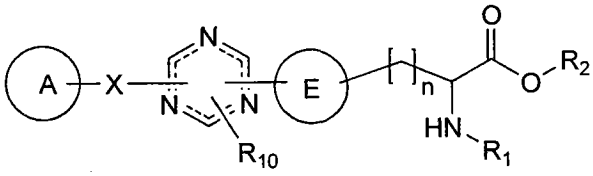
[0136] 其取代基如本文所定义。其它化合物由下式表示：

[0137]



[0138] 其取代基如本文所定义。其它化合物由下式表示：

[0139]



[0140] 其取代基如本文所定义。

[0141] 关于本文所公开的各种式子，具体化合物包括以下的那些，其中 A 和 E 二者都是任选被取代的苯基并且，例如，X 是 -O-、-C(R_3R_4)O- 或 -OC(R_3R_4)-，并且，例如，R_3 是氢和 R_4 是三氟甲基，并且，例如，n 是 1。

[0142] 本发明涵盖了立体异构纯化合物和它们的立体异构体富集的组合物。立体异构体可通过不对称合成被制得或者使用标准技术诸如手性柱、手性拆解试剂或酶拆分技术被拆分得到。例如，参见，Jacques, J. 等人，Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, NewYork, 1981)；Wilen, S.H. 等人，Tetrahedron 33:2725(1977)；Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw Hill, NY, 1962)；和 Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p.268(E.L.Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0143] 本发明的具体化合物是强效的 TPH1 抑制剂。特定化合物具有小于约 10、5、2.5、1、0.75、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1 或 0.05 μM 的 TPH1_IC_{50}。

[0144] 具体化合物是选择性 TPH1 抑制剂。特定化合物具有的 TPH1_IC_{50} 是它们的 TPH2_IC_{50} 的约 1/10、1/25、1/50、1/100、1/250、1/500 或 1/1000。

[0145] 具体化合物不显著抑制人酪氨酸羟化酶 (TH)。例如，具体化合物具有的对 TH 的 IC_{50} 大于约 100、250、500 或 1000 μM。

[0146] 具体化合物不显著抑制人苯基丙氨酸羟化酶 (PAH)。例如，具体化合物具有的对

PAH 的 IC_{50} 大于约 100、250、500 或 1000 μM。

[0147] 本发明的具体化合物不显著结合于（例如，抑制的 IC_{50} 大于约 10、25、50、100、250、500、750 或 1000 μM）以下的一种或多种：血管紧张素转化酶，红细胞生成素 (EPO) 受体，因子 IX，因子 XI，整联蛋白（例如，α4），异噁唑啉或异噁唑纤维蛋白原受体，金属蛋白酶，中性内肽酶 (NEP)，磷酸酶（例如，酪氨酸磷酸酶），磷酸二酯酶（例如，PDE-4），聚合酶，PPARγ，TNF-α，血管细胞粘着分子 -1(VCAM-1)，或玻连蛋白受体。化合物结合于（例如，抑制）任何这些靶标的能力可以容易地使用本领域已知方法（如上面引用的参考文献中所述的方法）测定。本发明的具体化合物不抑制细胞粘合。

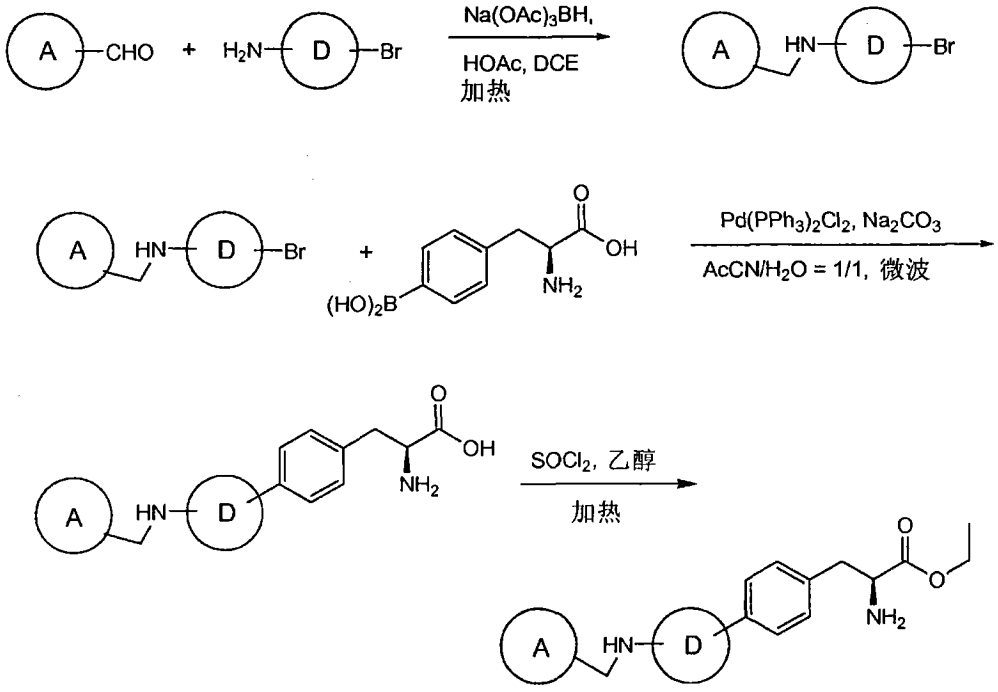
[0148] 当被施用到哺乳动物（例如，小鼠，大鼠，狗，猴子或人）时，本发明的某些化合物不容易穿过血 / 脑屏障（例如，血液中低于约 5、2.5、2、1.5、1、0.5 或 0.01％的化合物进入脑）。化合物能或不能穿过血 / 脑屏障可以采用本领域已知的方法测定。例如，参见，Riant，P. 等人，Journal of Neurochemistry 51：421-425(1988)；Kastin，A.J.，Akerstrom，V.，J.Pharmacol.Exp.Therapeutics 294：633-636(2000)；W.A.Banks，W.A. 等人，J.Pharmacol.Exp.Therapeutics 302：1062-1069(2002)。

[0149] TPH 抑制剂的合成

[0150] 本发明的化合物可由本领域已知方法或本文所述方法制备。

[0151] 例如，关于式 I，其中 E 是苯基和 D 是任选被取代的吡嗪、哒嗪、吡啶或苯基的化合物一般地可通过合成路线 1 中所示方法制备：

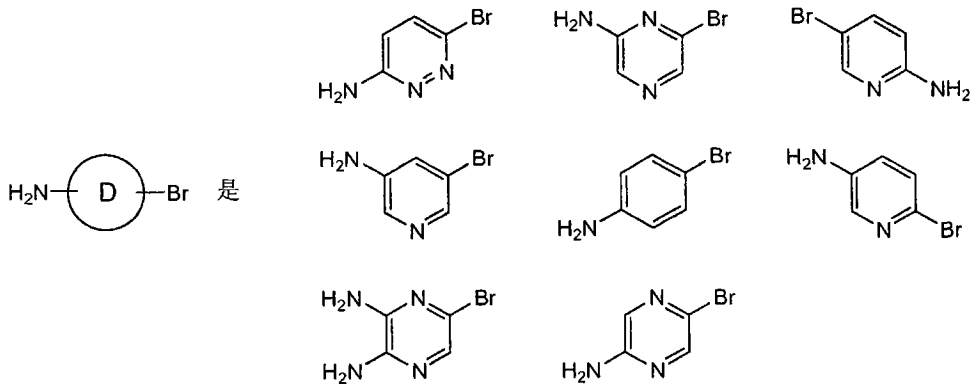
[0152]



[0153] 合成路线 1

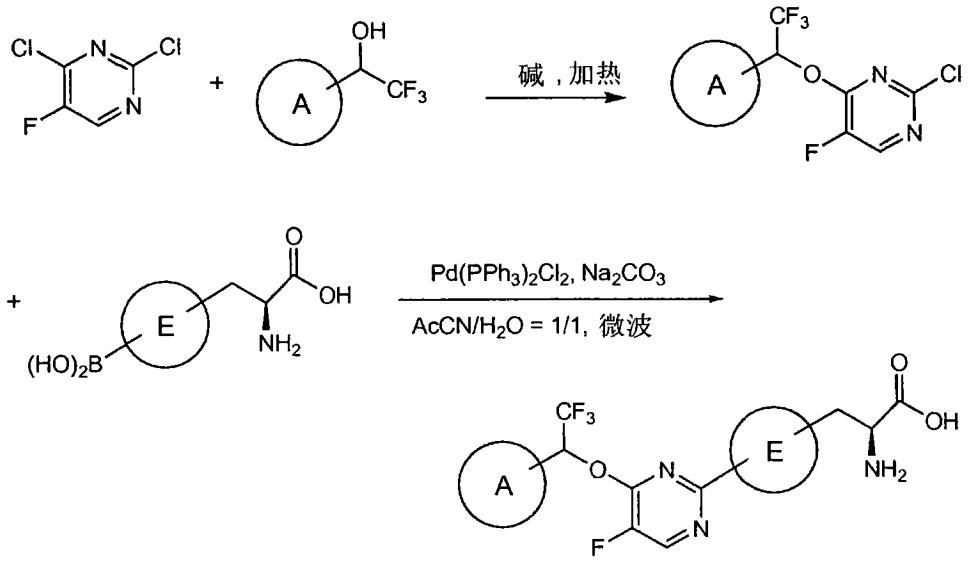
[0154] 其中，例如：

[0155]



[0156] 其中 X 是 $-OCR_3-$ 的化合物一般地可使用如合成路线 2 中所示的方法制备，其中 R_3 是 CF_3 和 D 是嘧啶：

[0157]

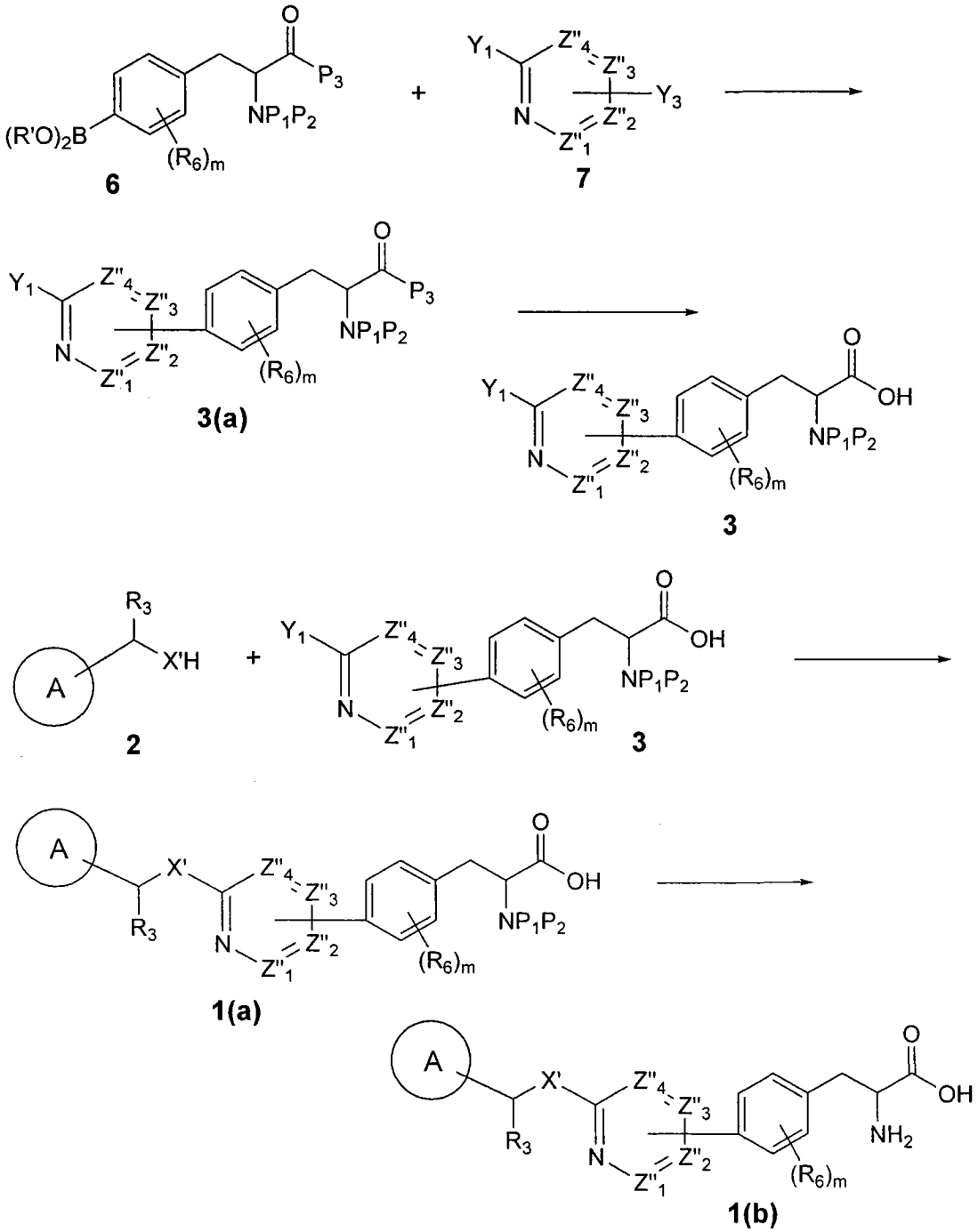


[0158] 合成路线 2

[0159] 其中，例如，A 是任选被取代的苯基、联苯基或萘基。

[0160] 本发明的化合物还可使用如合成路线 3 中所示的方法制备：

[0161]



[0162] 合成路线 3

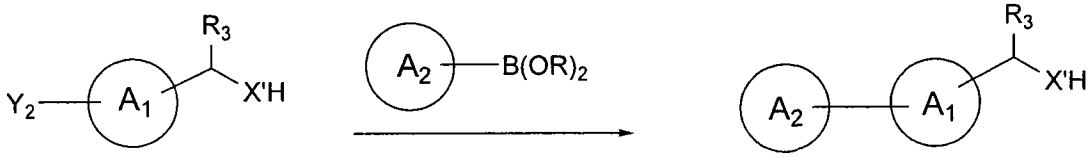
[0163] 其中 P_1 是 R_1 或保护基；P_2 是保护基；P_3 是 OR_2 或保护基；X′ 是例如 O 或 N；Y_1 和 Y_3 是卤素（例如，Br、Cl）或合适的拟卤化物（例如，三氟甲磺酸酯）；和每个 R′ 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基－芳基、烷基－杂环、芳基或杂环，或者与它们所连接的氧原子一起形成环状二氧杂硼戊烷（例如，4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷）。基团 A、R_1、R_2、R_3、R_6 和 m 的定义如本文别处的定义。部分 Z''_1、Z''_2、Z''_3 和 Z''_4 也如本文所定义，尽管可理解为关于上面所示的路线，它们中之一连接于苯基环。例如，Z''_1 和 Z''_4 可独立地是 CR_{10}（其定义如本文所述），同时 Z''_2 是 N 和 Z''_3 是与相邻苯基环结合的碳原子。

[0164] 上面所示的单个反应可以使用本领域已知的条件进行。例如，适于含硼和卤素的部分进行 Suzuki 偶合的钯催化剂和条件是公知，并且如下提供了实施例。另外，保护基的

类型和合适的应用是公知的，诸如用诸如但不限于氢的部分除去和替换它们（例如，在酸或碱条件下进行水解）。

[0165] A 部分可以是双环（例如，任选被取代的联苯基）。在此情况下，含有 A 的起始材料可如下所示制备：

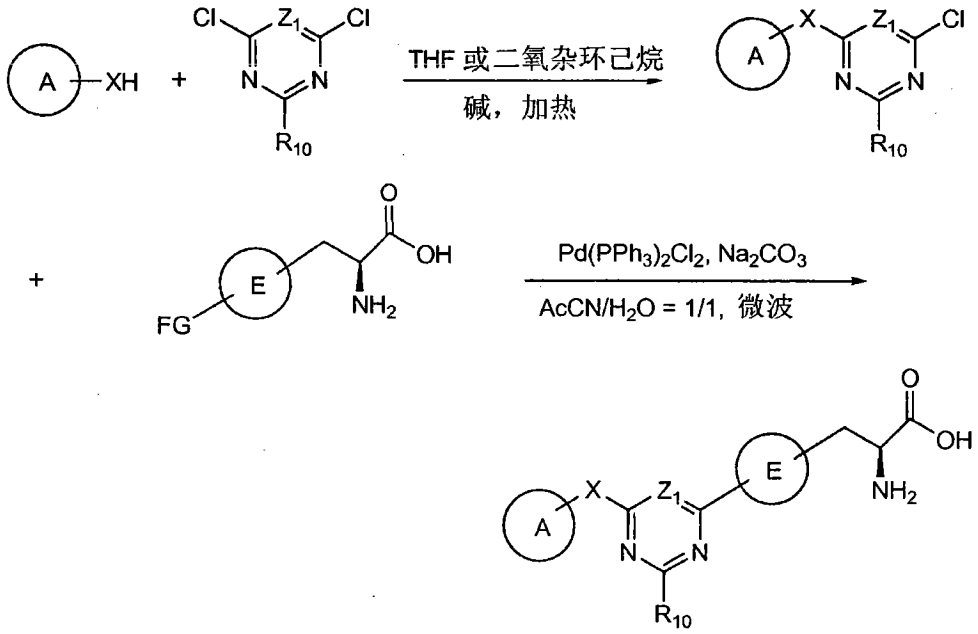
[0166]



[0167] 其中 Y_2 是卤素或拟卤素，以及每个 R 独立地是氢或任选被取代的烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环、芳基或杂环，或者与它们所连接的氧原子一起形成环状二氧杂硼戊烷（例如，4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼戊烷）。

[0168] 另一个制备其中 D 是任选被取代的嘧啶或三嗪的化合物的方法如以下合成路线 4 所示：

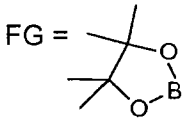
[0169]



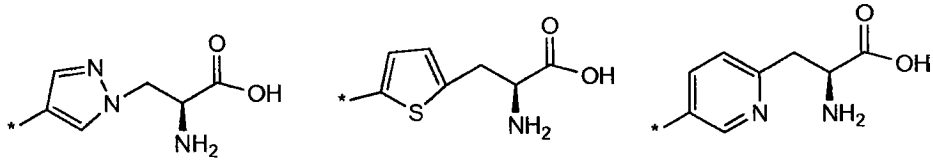
[0170] 合成路线 4

[0171] 其中，例如，X 是 N、O 或 S，以及 FG 的定义如下所述：

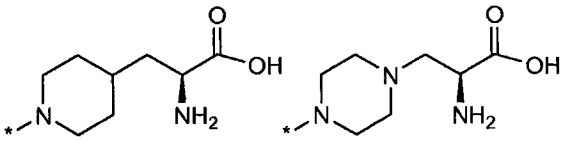
[0172] FG = $B(OH)_2$，当 E 是任选被取代的苯基时

[0173] FG = ，当 E 是：

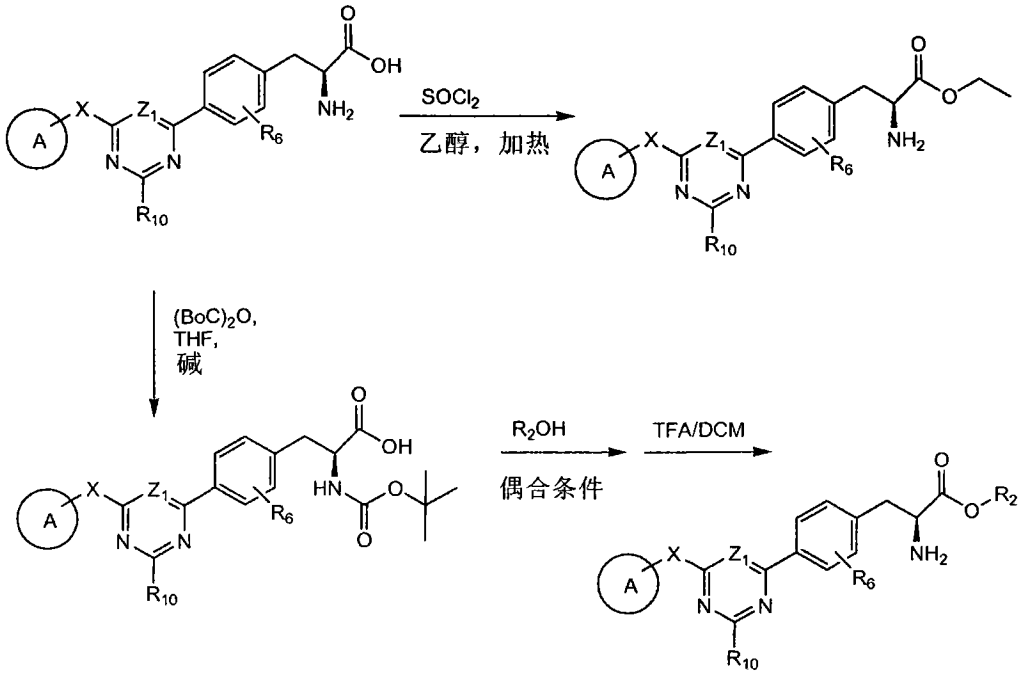
[0174]



[0175] FG = H，当 E 是：

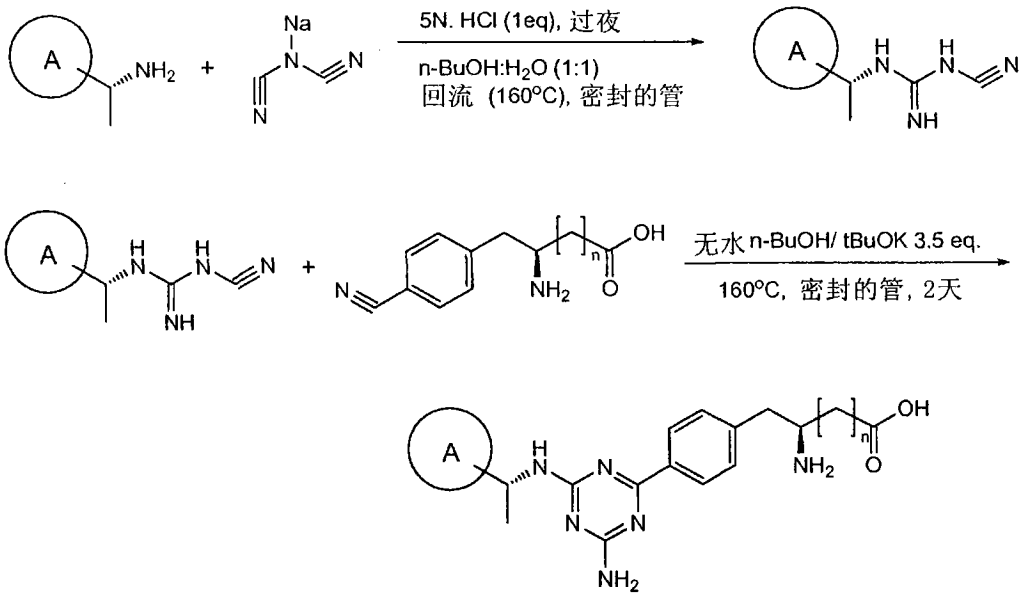
[0176] 

[0177] 本发明的这些和其它化合物的酯衍生物可容易地使用如以下合成路线 5 所示的方法制备，其中 E 是任选被取代的苯基：

[0178] 

[0179] 合成路线 5

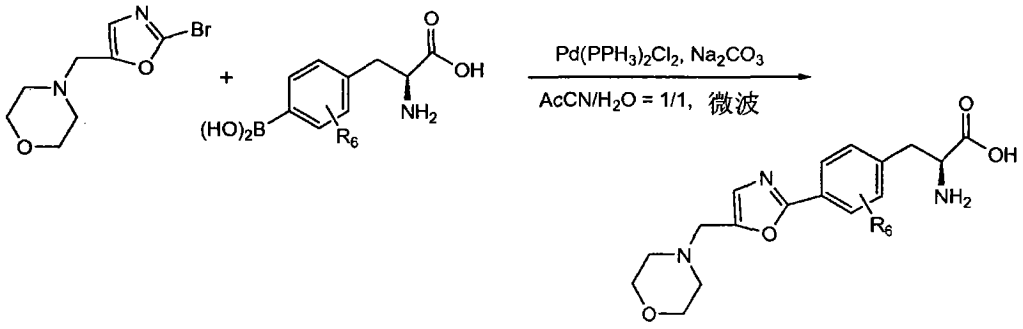
[0180] 可供选择的制备基于三嗪的化合物的方法在合成路线 6 中显示：

[0181] 

[0182] 合成路线 6

[0183] 环状部分 D 可具有多种结构中的任一种，其可容易地被并入到本发明的化合物中。例如，其中 D 是噁唑的化合物可如以下合成路线 7 所示制备：

[0184]



[0185] 合成路线 7

[0186] 使用本领域已知的方法，可将上文所示的合成方法容易地进行修改以获得多种化合物。例如，可使用本领域已知的手性色谱法和其它技术来分离最终产品的立体异构体。例如，参见，Jacques，J. 等人，Enantiomers，Racemates and Resolutions(Wiley Interscience，New York，1981)；Wilen，S.H. 等人，Tetrahedron 33：2725(1977)；Eliel，E.L.，Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw Hill，NY，1962)；和 Wilen，S.H.，Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions，p.268(E.L.Eliel，Ed.，Univ. of Notre Dame Press，Notre Dame，IN，1972)。另外，如上文一些合成路线所示的，合成可采用手性起始材料以获得立体异构体富集的或纯的产物。

[0187] 用法

[0188] 本发明部分地涉及治疗肺动脉高压和相关疾病和病症的方法。肺动脉高压包括特发性和家族性 PH。其还包括与其它疾病或病况（例如胶原血管病，先天性体 - 肺分流，药物或毒素，戈谢病，糖原贮积病，遗传性出血性毛细血管扩张症，血红蛋白病，HIV 感染，骨髓增生性疾病，门脉高压，脾切除术，甲状腺病症）有关的 PH。其还包括 PAH 以及与显著的静脉或毛细管病变有关的 PAH。其还包括与肺静脉闭塞性疾病或肺毛细血管瘤病有关的 PH。它还包括新生儿持续性 PH。

[0189] 具体的方法包括对患者施用治疗或预防有效量的色氨酸羟化酶 (TPH) 抑制剂和至少一种第二活性药物成分。第二活性药物成分包括可影响血管舒张或血管收缩的那些。

[0190] 本发明的一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的内皮素受体拮抗剂和色氨酸羟化酶抑制剂。内皮素受体拮抗剂的实例包括拮抗 ET_A 受体、拮抗 ET_B 受体或拮抗 ET_A 受体和 ET_B 受体二者的那些。具体的内皮素受体拮抗剂包括安贝生坦，BMS-193884，波生坦，达卢生坦，SB-234551，塞塔生坦和替唑生坦。

[0191] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的抗凝血药和色氨酸羟化酶抑制剂。抗凝血药的实例包括维生素 K 拮抗物（例如华法林，醋硝香豆素，苯丙香豆素，苯茚二酮），肝素及其衍生物（例如磺达肝癸钠）和直接凝血酶抑制剂（例如阿加曲班，比伐卢定，来匹卢定，希美加曲）。

[0192] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的钙通道阻滞剂和色氨酸羟化酶抑制剂。钙通道阻滞剂的实例包括二氢吡啶类（例如氨氯地平，非洛地平，尼卡地平，硝苯地平，尼莫地平，尼索地平，尼群地平，拉西地平，乐卡地平），苯基烷基胺类（例如维拉帕米，戈洛帕米），苯并硫氮卓类（例如地尔硫卓）和薄荷醇，

[0193] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的前列环素和色氨酸羟化酶抑制剂。前列环素的实例包括依前列醇，伊洛前列素和曲前列尼尔。

[0194] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的一氧化氮或一氧化氮前体或释放化合物和色氨酸羟化酶抑制剂。

[0195] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的磷酸二酯酶 5 抑制剂和色氨酸羟化酶抑制剂。磷酸二酯酶 5 抑制剂的实例包括西地那非，他达那非和伐地那非。

[0196] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的利尿药和色氨酸羟化酶抑制剂。利尿药的实例包括高效能髓袢利尿药（例如呋塞米，依他尼酸，托拉塞米，布美他尼），噻嗪类（例如氢氯噻嗪），留钾利尿药（例如螺内酯）和渗透性利尿药（例如甘露醇）。

[0197] 另一个实施方案涵盖治疗、管理或预防肺动脉高压的方法，该方法包括对有需要的患者施用治疗或预防有效量的血小板衍生生长因子和色氨酸羟化酶抑制剂。血小板衍生生长因子的实例是伊马替尼。

[0198] TPH 抑制剂的给药剂量和给药方法可以容易地由本领域普通技术人员来确定。例如，可以逐渐增量直到由 5- 羟色胺介导的副作用的严重度降低。或者，可以直接测量血液 5-HT 水平并与被施用的 TPH 抑制剂的量相关联。

[0199] 药物组合物

[0200] 本发明涵盖了药物组合物，其包含 TPH 抑制剂（例如强效 TPH1 抑制剂）和至少一种其它的可以影响血管舒张或血管收缩的活性药物成分。这些其它的活性药物成分的实例包括本文所述的那些，以及本领域技术人员已知的其它那些。

[0201] 某些药物组合物是适于经口、经粘膜（例如，鼻，舌下，阴道，颊或直肠），非肠道（例如，皮下，静脉内，快速推注，肌肉内或动脉内）或透皮给药至患者的单一单位剂量形式。剂量形式的例子包括但不限于：片剂；囊片；胶囊，诸如软弹性明胶胶囊；扁囊剂；锭剂；菱形剂；分散体；栓剂；膏剂；泥敷剂（泥罨剂）；糊剂；粉剂；敷料；霜剂；膏药；溶液；贴剂；气雾剂（例如，经鼻喷雾剂或吸入剂）；凝胶剂；适于经口或粘膜给药至患者的液体剂型，包括悬浮液（例如，水性或非水性的液体悬浮液，水包油型乳液，或油包水型液体乳液），溶液和酏剂；适于非肠道给药至患者的液体剂型；和无菌固体（例如，晶体或无定形固体），其可被重构以提供适于非肠道给药至患者的液体剂型。

[0202] 所述制剂应适合给药方式。例如，对在胃内降解敏感的化合物的口服给药可使用肠溶衣来实现。类似地，制剂可含有促进活性成分递送到达作用部位的成分。例如，化合物可在脂质体制剂中被施用以便保护它们免受降解酶的破坏，促进在循环系统中的转运，和实现它们的跨细胞膜递送。

[0203] 类似地，溶解性差的化合物在以下物质的帮助下可被并入液体剂型（和适于重构的剂型）中：增溶剂，乳化剂，和表面活性剂诸如但不限于环糊精（例如，α－环糊精，β－环糊精，Captisol®，和 Encapsin™（例如，参见，Davis 和 Brewster，Nat. Rev. Drug Disc. 3：1023-1034(2004)），Labrasol®，Labrafil®，Labrafac®，cremaforh 和非水性溶剂，诸如

但不限于乙醇，异丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苄基醇，苯甲酸苄基酯，丙二醇，1,3- 丁二醇，二甲基甲酰胺，二甲基亚砜 (DMSO)，生物相容性油（例如，棉籽油，花生油，玉米油，胚芽油，橄榄油，蓖麻油和芝麻油），甘油，四氢糠醇，聚乙二醇，山梨糖醇酐的脂肪酸酯，及其混合物（例如 DMSO：玉米油）。

[0204] 溶解性差的化合物还可采用本领域已知的其它技术被并入到悬浮液中。例如，化合物的纳米粒子可被悬浮在液体中以提供纳米悬浮液（例如，参见，Rabinow，Nature Rev. Drug Disc. 3：785-796(2004)）。本文所述的化合物的纳米粒子形式可通过以下的文献中所述的方法制备：美国专利公开 Nos. 2004-0164194，2004-0195413，2004-0251332，2005-0042177A1，2005-0031691A1，和美国专利 Nos. 5,145,684，5,510,118，5,518,187，5,534,270，5,543,133，5,662,883，5,665,331，5,718,388，5,718,919，5,834,025，5,862,999，6,431,478，6,742,734，6,745,962，所述文献各自以全文被并入本文作为参考。在一个实施方案中，纳米粒子形式包括平均粒度小于约 2000 纳米、小于约 1000 纳米或小于约 500 纳米的粒子。

[0205] 剂量形式的组成、形状和类型一般地随着使用的不同而异。例如，在疾病的快速治疗中所用的剂量形式与在相同疾病的长期治疗中使用的剂量形式相比，前者可包含更大量的一种或多种活性成分。类似地，非肠道剂量形式与用于治疗相同疾病的口服剂量形式相比，前者包含更少量的一种或多种活性成分。如何解决这些差异对于本领域技术人员而言是显而易见的，例如，参见，Remington′ s Pharmaceutical Sciences，18th ed.，Mack Publishing，Easton PA(1990)。

[0206] 口服剂量形式

[0207] 本发明的适于口服给药的药物组合物可作为离散的剂量形式存在，诸如但不限于片剂（例如，咀嚼片），囊片，胶囊和液体（例如，调味糖浆剂）。这些剂量形式含有预定量的活性成分，并且可通过本领域技术人员公知的制药方法来制备。一般地，参见 Remington′ sPharmaceutical Sciences，18th ed.，Mack Publishing，Easton PA(1990)。

[0208] 本发明的适于口服给药的药物组合物可作为离散的剂量形式存在，诸如但不限于片剂（例如，咀嚼片），囊片，胶囊和液体（例如，加香糖浆剂）。这种剂量形式含有预定量的活性成分，并且可通过本领域技术人员公知的制药方法来制备。一般地，参见 Remington′ sPharmaceutical Sciences，18th ed.，Mack Publishing，Easton PA(1990)。

[0209] 典型的口服剂型通过将活性成分与至少一种赋形剂按照常规的配药技术合并成均匀混合物而制备。赋形剂可以根据给药所需的制剂形式，采取多种多样的形式。

[0210] 因为片剂和胶囊容易给药，它们代表了最有利的口服单剂量单位形式。如果需要，片剂可通过标准的水性或非水性技术进行包衣。这样的种剂量形式可通过常规的制药方法制得。通常，通过将活性成分与液体载体、细分散的固体载体或二者均匀地和密切地混合，并且如有必要然后使产品成型为所需形式来制备药物组合物和剂型。崩解剂可被并入到固体剂型中以促进快速崩解。润滑剂可被并入以便于剂量形式（例如，片剂）的制备。

[0211] 非肠道剂量形式

[0212] 非肠道剂量形式可通过各种途径，包括皮下、静脉内（包括快速推注）、肌肉内和动脉内途径，被施用到患者。因为非肠道剂型的给药通常绕开患者对污染物的天然防御，因此，非肠道剂型特定是无菌的或者能够在对患者给药前经过灭菌。非肠道剂型的例子包括

准备用于注射的溶液，准备被溶解或悬浮在药学可接受的注射用介质中的干燥产品，准备用于注射的悬浮液，以及乳液。

[0213] 可用于提供本发明的非肠道剂型的合适的介质是本领域技术人员公知的。例子包括：注射用水 USP；含水介质诸如氯化钠注射液，林格注射液，葡萄糖注射液，葡萄糖和氯化钠注射液，和乳酸化林格注射液；与水可混溶的介质诸如乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；和无水介质诸如玉米油、棉子油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄基酯。

实施例

[0214] 获得 tph1 基因被破坏的小鼠

[0215] 通过基本上如 Wattler 等人，Biotechniques 26(6)：1150-6(1999) 所述的基因寻靶除去鼠科动物 TPH1 基因的外显子 3。得到的敲除动物在脑中显示出正常的 TPH 活性，但是在内脏中显示剧烈降低的 TPH 表达。

[0216] tph1 基因破坏的生理效应

[0217] 结合用于基因破坏的小鼠杂合子 (+/-) 以及野生型 (+/+) 同窝仔研究了用于 tph1 破坏的小鼠纯合子 (-/-)。在该分析期间，使用一整套被设计用于评价哺乳动物受试者中的主要器官系统的功能的医学诊断过程来对小鼠进行医学处理。通过研究所述数目的纯合子 (-/-) 敲除小鼠并结合杂合 (+/-) 和野生型 (+/+) 同窝仔，获得更可靠的和可重复的数据

[0218] tph1 基因的破坏主要影响 TPH 的胃肠道同工型 (TPH1)，并且对 TPH 的脑同工型 (TPH2) 有很少的影响或没有影响。基因的破坏不引起对中枢神经系统具有可测量到的有害影响。这通过 5- 羟色胺免疫化学被证实，其表明了 5- 羟色胺在胃、十二指肠、空肠、回肠、盲肠和结肠中大幅降低或不存在，而在缝核神经元中的 5- 羟色胺水平不受影响。

[0219] tph1 基因破坏的小鼠纯合子 (-/-) 的血栓形成降低，而不显著增加出血或其它有害的适应症。

[0220] HPLC 表征

[0221] 在一些以下的合成实施例中，提供了高效液相色谱法 (HPLC) 的保留时间。除非另作说明，否则用来获得这些保留时间的各种条件如下描述：

[0222] 方法 A：YMC-PACK ODS-A 3.0x50mm；溶剂 A = 90％水，10％ MeOH，0.1％ TFA；溶剂 B = 90％ MeOH，10％水，0.1％ TFA；B％ 0-100％，在 4 分钟内；流速= 2ml/min；检测波长= 220nm.

[0223] 方法 B：YMC-PACK ODS-A 3.0x50mm；溶剂 A = 90％水，10％ MeOH，0.1％ TFA；溶剂 B = 90％ MeOH，10％水，0.1％ TFA；％ B10-100％，在 4 分钟内；流速= 3ml/min；检测波长= 220nm.

[0224] 方法 C：YMC-PACK ODS-A 3.0x50mm；溶剂 A = 90％水，10％ MeOH，0.1％ TFA；溶剂 B = 90％ MeOH，10％水，0.1％ TFA；B％ 0-100％，在 5 分钟内；流速= 2ml/min. ；检测波长= 220nm.

[0225] 方法 D：Shim VP ODS 4.6x50mm；溶剂 A = 90％水，10％ MeOH，0.1％ TFA；溶剂 B = 90％ MeOH，10％水，0.1％ TFA；B％ 0-100％，在 4 分钟内；流速= 3ml/min. ；检测波长= 220nm.

[0226] 方法 E：Shim VP ODS 4.6x50mm；溶剂 A = 90％水，10％ MeOH，0.1％ TFA；溶剂 B

= 90% MeOH,10%水,0.1% TFA ;B% 0-100%,在 4 分钟内 ;流速= 3ml/min ;检测波长= 254nm.

[0227] 方法 F :YMC-PACK ODS-A 4.6x33mm ;溶剂 A = 90%水,10% MeOH,0.1% TFA ;溶剂 B = 90% MeOH,10%水,0.1% TFA ;B% 0-100%,在 4 分钟内 ;流速= 3ml/min. ;检测波长 = 220nm.

[0228] 方法 G :YMC-PACK ODS-A 4.6x50mm ;溶剂 A = 90%水,10% MeOH,0.1% TFA ;溶剂 B = 90% MeOH,10%水,0.1% TFA ;B% 0-100%,在 2 分钟内 ;流速= 2.5ml/min. ;检测波长= 220nm.

[0229] 方法 H :C184.6x20mm ;溶剂 A = 90%水,10% MeOH,0.1% TFA ;溶剂 B = 90% MeOH,10%水,0.1% TFA ;B% 0-100%,在 2 分钟内,流速= 2ml/min. ;检测波长= 220nm.

[0230] 方法 I :YMC PACK ODS-A 3.0x50mm ;溶剂 A = 90%水,10% MeOH,0.1% TFA ;溶剂 B = 90% MeOH,10%水,0.1% TFA ;B% 10-100%,在 4 分钟内 ;流速= 2ml/min. ;检测波长 = 220nm.

[0231] 方法 J :YMC Pack ODS-A 3.0x50mm ;溶剂 A = H_2O,0.1% TFA ;溶剂 B = MeOH,0.1% TFA ; % B 约 10 到约 90%,在 4 分钟内 ;流速= 2ml/min. ;检测波长= 220nm.

[0232] 方法 K :Sunfire C 1850mmx4.6mmx3.5μm ;溶剂 A = 10mMNH_4OAc,在水中 ;溶剂 B = MeCN ;B% 10-95%,在 2 分钟内 ;流速= 4.5ml/min. ;检测波长= 220nm.

[0233] 方法 L :Sunfire C1850mmx4.6mmx3.5μm ;溶剂 A = 10mMNH_4OAc ;溶剂 B = MeCN ;B% 2-20%在 0.8 分钟内,然后达到 95% B,在 2 分钟内 ;流速= 4.5ml/min. ;检测波长= 220nm.

[0234] 方法 M :YMC-PACK ODS-A 4.6x33mm ;溶剂 A = 90%水,10% MeOH,0.1% TFA ;溶剂 B = 90% MeOH,10%水,0.1% TFA ;B% 0-100%,在 5 分钟内 ;流速= 2.5ml/min. ;检测波长= 254nm.

[0235] 方法 N :YMC-PACK ODS-A 3.0x50mm ;溶剂 A = H_2O,0.1% TFA ;溶剂 B = MeOH,0.1% TFA ;B% 10-90%,在 4 分钟内 ;流速= 2ml/min. ;检测波长= 220 和 254nm.

[0236] 方法 O :YMC-PACK ODS-A 3.0x50mm ;溶剂 A = 90%水,10% MeOH 含 0.1% TFA ;溶剂 B = 90% MeOH,10%水,含 0.1% TFA ;B% 0-100%,在 4 分钟内 ;流速= 2ml/min. ;检测波长= 220 和 254nm.

[0237] 方法 P :ShimPack VP ODS 4.6x50mm ;溶剂 A = 90% H_2O,10% MeOH,1% TFA ;溶剂 B = 10% H_2O,90% MeOH,1% TFA ;B% 0-100%,在 2 分钟内 ;流速= 3.5ml/min. ;检测波长 = 220 和 254nm.

[0238] 方法 Q :Shim VP ODS 4.6x50mm ;溶剂 A = H_2O,含 0.1% TFA ;溶剂 B = MeOH,含 0.1% TFA ;B% 0-100%,在 4 分钟内 ;流速= 3ml/min. ;检测波长= 254nm.

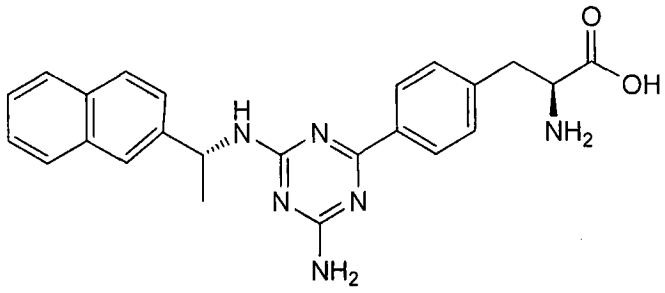
[0239] 方法 R :YMC Pack ODS-A 4.6x33mm ;溶剂 A = H_2O,0.1% TFA ;溶剂 B = MeOH 含 0.1% TFA ;B% 10-90%,在 3 分钟内 ;流速 2ml/min. ;检测波长 220 和 254nm.

[0240] 方法 S :YMC-Pack ODS-A 3.0x50mm ;溶剂 A = 90% H_2O,10% MeOH,1% TFA ;溶剂 B = 10% H_2O,90% MeOH,1% TFA ;B% 10-90%,在 4 分钟内 ;流速= 2ml/min. 检测波长= 220 和 254nm。

[0241] (S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三

嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0242]



[0243] 将 2- 氨基 -4,6- 二氯 -[1,3,5] 三嗪 (200mg,1.21mmol)、(R)-(+)-1-(2- 萘基) 乙基胺 (207mg,1.21mmol) 和二异丙基 - 乙基胺 (3.63mmol) 的混合物溶解在 150ml 的 1,4- 二氧杂环己烷中。将溶液在 90℃回流 3 小时。在反应完成 (通过 LCMS 监控) 后,除去溶剂,用 CH_2Cl_2(100ml) 和 H_2O(100ml) 提取反应混合物。分离有机层并用 H_2O(2x100ml) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗制中间体。将粗制化合物溶解在位于 20ml 微波反应小瓶中的 5ml 的 MeCN 和 5ml 的 H_2O 中。向该溶液中加入 L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (253mg,1.21mmol)、碳酸钠 (256mg,2.42mmol) 和催化量的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)(42.1mg,0.06mmol)。将该混合物密封在微波反应器中并在 150℃搅拌 5 分钟,然后通过硅藻土过滤。将滤液浓缩并溶解在 MeOH 和 H_2O(1 ： 1) 中,通过制备性 HPLC,使用 MeOH/H_2O/TFA 溶剂系统纯化。将合并的纯级分真空蒸发并进一步在冷冻干燥器干燥,得到 238mg 的 2- 氨基 -3-{4-[4- 氨基 -6-(1- 萘 -2- 基)- 乙基氨基)-[1,3,5] 三嗪 -2- 基]- 苯基 }- 丙酸 (收率 :46％, LC :柱 :YMC PackODS-A 3.0x50mm, ％ B ＝ 0 ～ 100％,梯度时间＝ 4min,流速＝ 2ml/min,波长＝ 220,溶剂 A ＝ 90 ： 10 水 ： MeOH w/0.1％ TFA,溶剂 B ＝ 90 ： 10MeOH ： 水 w/0.1％ TFA, RT ＝ 2.785min, MS :M+1 ＝ 429). NMR :^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) : δ 1.65(d, 3H),3.22-3.42(m,2H),4.3(m,1H),5.45(m,1H),7.4(m,1H),7.6(m 4H),7.8(m,4H),8.2(m, 2H)。

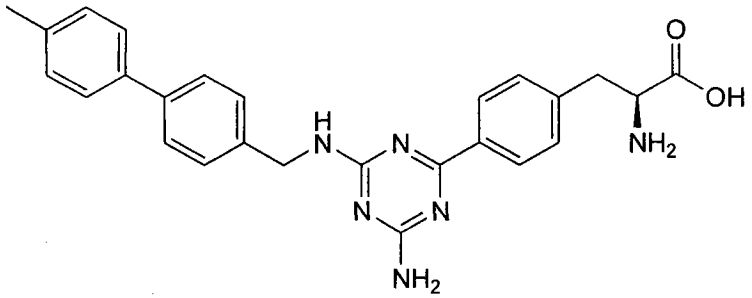
[0244] (S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的可供选择的合成

[0245] 通过形成萘胺 (1 当量)、二氰化钠 (0.95eq.) 以及然后 5N HCl(1eq.) 在 n-BuOH ： H_2O(1 ： 1) 中的的混合物,制备 (R)-1-(1-(萘 -2- 基) 乙基) 氰基胍。将该混合物在密封管中在 160℃回流 1 天,并通过 LCMS 监控反应进程。在反应完成后,减压除去溶剂 (n-BuOH) 并加入 1N HCl 以调节 pH 到 3-5 的范围。用 EtOAc(2x100) 提取含水溶液并将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂得到粗产物。将该化合物用 ISCO 柱色谱法、使用溶剂体系 EtOAc ： 己烷 (7 ： 3 和 1 ： 1) 纯化,获得 1-22.5 克规模的白色固体,48-71％收率。NMR :^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) : δ 1.5(d,3H),5.1(m,1H),7.5(m,4H),7.8(s,1H),7.9(m, 2H) ;LCMS :RT 1.69,M+1 :239,收率 :71％。

[0246] 根据合成路线 6 所示方法,从 (R)-1-(1-(萘 -2- 基) 乙基) 氰基胍制备标题化合物。

[0247] (S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-((4′ - 甲基联苯 -4- 基) 甲基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

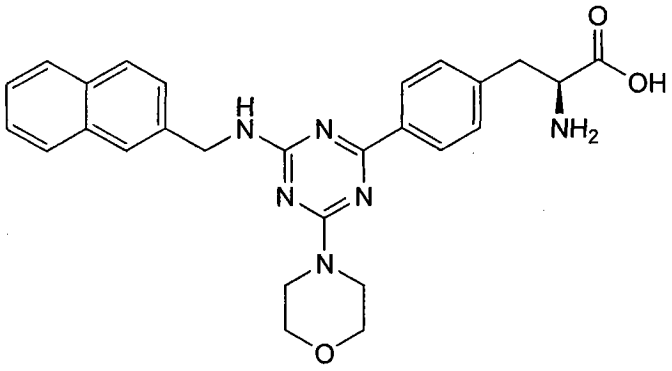
[0248]



[0249] 将 2- 氨基 -4,6- 二氯 -[1,3,5] 三嗪 (100mg,0.606mmol)、4′ - 甲基 - 联苯 -4- 基 - 甲基胺 (142mg,0.606mmol) 和碳酸铯 (394mg,1.21mmol) 的混合物溶解在位于 5ml 微波小瓶中的 1,4- 二氧杂环己烷 (1.5ml) 和 H_2O(1.5ml) 中。将混合物在微波反应器中在 100℃搅拌 15 分钟。除去溶剂并将残余物溶解在 CH_2Cl_2(20ml) 中并用 H_2O(2x20ml) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，然后真空除去。然后将粗制中间体溶解在位于 5ml 微波小瓶中的 1.5ml 的 MeCN 和 1.5ml 的 H_2O 中。向该溶液中加入 L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (126mg,0.606mmol)、碳酸钠 (128mg,1.21mmol) 和催化量的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)(21.1mg,0.03mmol)。将该混合物密封并在微波反应器中在 150℃搅拌 5 分钟，然后通过硅藻土过滤。浓缩滤液并溶解在 MeOH 和 H_2O(1 ： 1) 中，通过制备性 HPLC、使用 MeOH/H_2O/TFA 溶剂系统纯化。将合并的纯级分真空蒸发并另外在冷冻干燥器中干燥，得到 21.6mg 的 2- 氨基 -3-(4-{4- 氨基 -6-[(4′ - 甲基 - 联苯 -4- 基甲基)- 氨基]-[1,3,5] 三嗪 -2- 基 }- 苯基)- 丙酸 (LC ： 柱 :YMC Pack ODS-A 3.0x50mm，% B ＝ 0 ～ 100%，梯度时间＝ 4min，流速＝ 2ml/min，波长 ＝ 220，溶剂 A ＝ 90 ： 10 水 ： MeOHw/0.1% TFA，溶剂 B ＝ 90 ： 10MeOH ： 水 w/0.1% TFA，RT ＝ 3.096min，MS :M+1 ＝ 455).^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 2.33(s,3H),3.24-3.44(m,2H),4.38(m,1H),7.02(d,2H),7.42(m,2H),7.50-7.60(m,6H),8.22(m,2H)。

[0250] (S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 吗啉基 -6-(萘 -2- 基甲基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0251]

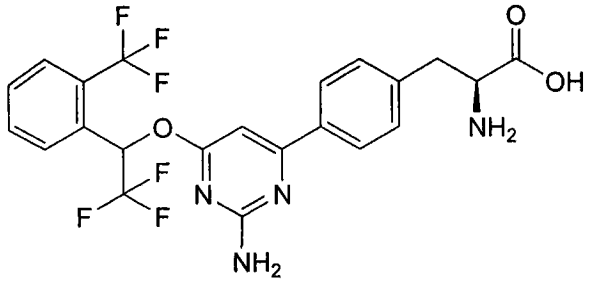


[0252] 将 2,4- 二氯 -6- 吗啉 -4- 基 -[1,3,5] 三嗪 (121mg,0.516mmol)、C- 萘 -2- 基 - 甲基胺盐酸盐 (100mg,0.516mmol)、碳酸铯 (336mg,1.03mmol) 的混合物溶解在位于 5ml 微波小瓶中的 1,4- 二氧杂环己烷 (1.5ml) 和 H_2O(1.5ml) 中。将该混合物在微波反应器中在 180℃搅拌 600 秒。除去溶剂，将残余物溶解在 CH_2Cl_2(10ml) 中并用 H_2O(2x10ml) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，然后真空干燥。将残余物用制备性 HPLC 纯化，得到 20mg 的中间体 (收率 11%，M+1 ＝ 356)。然后将该中间体溶解在位于 2ml 微波小瓶中的 0.5ml 的 MeCN 和 0.5ml 的 H_2O 中。向该溶液中加入 L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (11.7mg,0.0562mmol)、碳酸钠 (11.9mg,

0.112mmol）和催化量的二氯二（三苯基膦）-钯（II）（2.0mg，5％）。将混合物密封并在微波反应器中在150℃搅拌5分钟，然后通过硅藻土过滤。浓缩滤液并溶解在MeOH和H_2O（1 ： 1）中，并通过制备性HPLC纯化，使用MeOH/H_2O/TFA溶剂系统。将合并的纯级分真空蒸发并进一步在冷冻干燥器上干燥，得到17mg的2-氨基-3-（4-{4-吗啉-4-基-6-[（萘-2-基甲基）-氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基}-苯基）-丙酸（收率：63％，LC：方法B，RT ＝ 3.108min，MS：M+1 ＝ 486）。

[0253] （2S）-2-氨基-3-（4-（2-氨基-6-（2,2,2-三氟-1-（2-（三氟甲基）苯基）乙氧基）嘧啶-4-基）苯基）丙酸的合成

[0254]



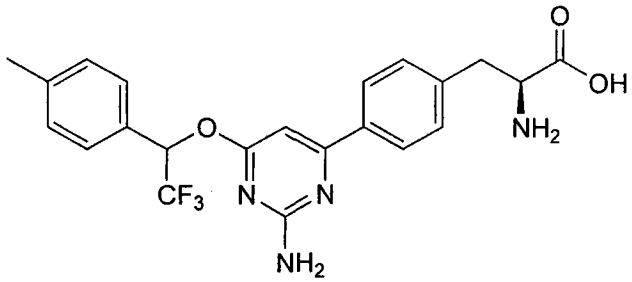
[0255] 在0℃将四丁基氟化铵（0.1ml；1.0M在四氢呋喃中的溶液）加入到2-三氟甲基-苯甲醛（1.74g，10mmol）和三氟甲基三甲基硅烷（$TMSCF_3$）（1.8ml，12mmol）在10ml THF中的溶液中。将形成的混合物回温到室温并搅拌4小时。然后用12ml的1N HCl处理反应混合物并搅拌过夜。将产物用乙酸乙酯（3x20ml）提取。分离有机层并用硫酸钠干燥。蒸发有机溶剂，得到2.2g的1-（2-三氟甲基苯基）-2,2,2-三氟-乙醇，收率90％。

[0256] 将NaH（80mg，60％，3.0mmol）加入到1-（2-三氟甲基苯基）-2,2,2-三氟-乙醇（244mg，1mmol）在10ml的无水THF的溶液中。将混合物搅拌20分钟，加入2-氨基-4,6-二氯-嘧啶（164mg，1mmol），然后将反应混合物在70℃加热1小时。冷却后，加入5ml的水并使用乙酸乙酯（20ml）提取产物。有机层用硫酸钠干燥。旋转蒸发除去溶剂，得到267mg的4-氯-6-[2,2,2-三氟-1-（2-三氟甲基苯基）-乙氧基]-嘧啶-2-基胺，收率71％。

[0257] 在微波小瓶中加入4-氯-2-氨基-6-[1-（2-三氟甲基苯基）-2,2,2-三氟-乙氧基]-嘧啶（33mg，0.1mmol）、4-硼基-L-苯基丙氨酸（31mg，0.15mmol）和1ml的乙腈，0.7ml的水。向上述溶液中加入0.3ml的1N碳酸钠水溶液，然后加入5摩尔％的二氯二（三苯基膦）-钯（II）。将反应容器密封并用微波照射加热到150℃历时5分钟。冷却后，将反应混合物蒸干。将残余物溶解在2.5ml的甲醇中，然后通过制备性LC进行纯化，得到5.6mg的2-氨基-3-（4-{2-氨基-6-[2,2,2-三氟-1-（2-三氟甲基苯基）-乙氧基]-嘧啶-4-基}-苯基）-丙酸。^1H NMR（400MHz，CD_3OD）δ 7.96（m，3H），7.80（d，J ＝ 8.06Hz，1H），7.74（t，J ＝ 7.91Hz 1H），7.63（t，J ＝ 8.06Hz，1H），7.41（d，J ＝ 8.3Hz，2H），7.21（m，1H），6.69（s，1H），3.87（m，1H），3.34（m，1H），3.08（m，1H）。

[0258] （2S）-2-氨基-3-（4-（2-氨基-6-（2,2,2-三氟-1-对-甲苯基乙氧基）嘧啶-4-基）苯基）丙酸的合成

[0259]



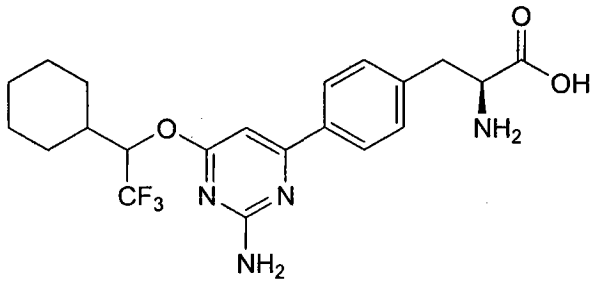
[0260] 在0℃将四丁基氟化铵(0.1ml;1.0M,在四氢呋喃中的溶液)加入到4-甲基-苯甲醛(1.2g,10mmol)和$TMSCF_3$(1.8ml,12mmol)在10mlTHF中的溶液中。将形成的混合物回温到室温并搅拌4小时。然后用12ml的1N HCl处理反应混合物并搅拌过夜。将产物用乙酸乙酯(3x20ml)提取。分离有机层并用硫酸钠干燥。蒸发有机溶剂,得到1.6g的1-(4-甲基苯基)-2,2,2-三氟-乙醇,收率86%。

[0261] 将NaH(80mg,60%,3.0mmol)加入到1-(4-甲基苯基)-2,2,2-三氟-乙醇(190mg,1mmol)在10ml的无水THF中的溶液中。将混合物搅拌20分钟,加入2-氨基-4,6-二氯-嘧啶(164mg,1mmol),然后将反应混合物在70℃加热1小时。冷却后,加入5ml的水,并使用乙酸乙酯(20ml)提取产物。有机层用硫酸钠干燥。通过旋转蒸发除去溶剂,得到209mg的4-氯-6-[1-(4-甲基苯基)-2,2,2-三氟-乙氧基]-嘧啶-2-基胺,收率66%。

[0262] 在微波小瓶中加入4-氯-2-氨基-6-[1-(4-甲基苯基)-2,2,2-三氟-乙氧基]-嘧啶(33mg,0.1mmol)、4-硼基-L-苯基丙氨酸(31mg,0.15mmol)和1ml的乙腈、0.7ml的水。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液(0.3ml,1N),然后加入5摩尔%的二氯二(三苯基膦)-钯(II)。将该反应容器密封并使用微波加热到150℃历时5分钟。冷却后,将反应混合物蒸干。将残余物溶解在2.5ml的甲醇中,然后通过制备性LC进行纯化,得到14.6mg的2-氨基-3-(4-{2-氨基-6-[2,2,2-三氟-1-(4-甲基苯基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-苯基)-丙酸。^1H NMR(300MHz,CD_3OD) δ 7.94(d,J = 8.20Hz,2H),7.47(d,J = 7.24Hz,4H),7.27(d,J = 8.01Hz,2H)6.80(s,1H),6.75(m,1H),4.30(t,1H),3.21-3.44(m,2H),2.37(s,3H)。

[0263] (2S)-2-氨基-3-(4-(2-氨基-6-(1-环己基-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的合成

[0264]



[0265] 将环己烷甲醛(0.9g,5mmol)溶解在10ml的含水的1,4-二氧杂环己烷中,向其中加入200mg(10mmol)的氢化硼钠。反应在室温下进行过夜。在反应完成后,加入5ml的10% HCl溶液并用乙酸乙酯提取产物。分离有机层并用硫酸钠干燥。蒸发有机溶剂,得到0.8g的1-环己基-2,2,2-三氟-乙醇,收率88%。

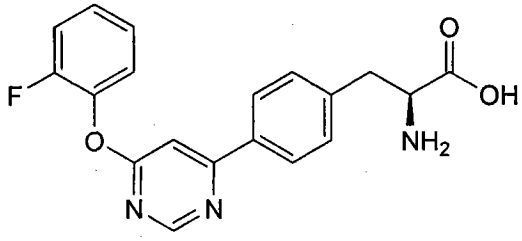
[0266] 将NaH(80mg,60%,3.0mmol)加入到1-环己基-2,2,2-三氟-乙醇(182mg,1mmol)

在 10ml 的无水 THF 中的溶液中。将混合物搅拌 20 分钟，加入 2- 氨基 -4,6- 二氯 - 嘧啶 (164mg,1mmol)，然后将反应混合物在 70℃加热 1 小时。冷却后，加入 5ml 的水，并使用乙酸乙酯 (20ml) 提取产物。有机层用硫酸钠干燥。通过旋转蒸发除去溶剂，得到 202mg 的 4- 氯 -6-[1- 环己基 -2,2,2- 三氟 - 乙氧基]- 嘧啶 -2- 基胺，收率 65％。

[0267] 在微波小瓶中加入 4- 氯 -2- 氨基 -6-[1- 环己烷 -2,2,2- 三氟 - 乙氧基]- 嘧啶 (33mg,0.1mmol)、4- 硼基 -L- 苯基丙氨酸 (31mg,0.15mmol) 和 1ml 的乙腈、0.7ml 的水，向上述溶液中加入 0.3ml 的碳酸钠水溶液 (1M)，然后加入 5 摩尔％的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)。将该反应容器密封并用微波加热到 150℃历时 5 分钟。冷却后，将反应混合物蒸干，将残余物溶解在 2.5ml 的甲醇中，产物通过制备性 LC 进行纯化，得到 4.9mg 的 2- 氨基 -3-{4-[2- 氨基 -6-(1- 环己基 -2,2,2- 三氟 - 乙氧基]- 嘧啶 -4- 基 }- 苯基)- 丙酸。^{1}H NMR(300MHz, CD_3Cl) δ 7.95(d, J = 8.39Hz,2H),7.49(d, J = 8.39Hz,2H),6.72(s,1H),5.90(m,1H),4.33(t,1H),3.21-3.44(m,2H),1.73-2.00(m,6H),1.23-1.39(m,5H)。

[0268] (S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2- 氟苯氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0269]

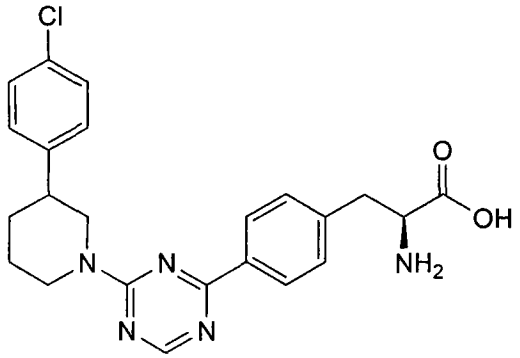


[0270] 将 NaH(80mg,60％,3.0mmol) 加入到 2- 氟苯酚 (112mg,1mmol) 在 10ml 的无水 THF 中的溶液中。将混合物搅拌 20 分钟，加入 4,6- 二氯 - 嘧啶 (149mg,1mmol)，然后将反应混合物在 70℃加热 1 小时。冷却后，加入 5ml 的水，并使用乙酸乙酯 (20ml) 提取产物。有机层用硫酸钠干燥。通过旋转蒸发除去溶剂，得到 146mg 的 4- 氯 -6-(2- 氟苯氧基)- 嘧啶，收率 65％。

[0271] 在微波小瓶 (2ml) 中加入 4- 氯 -6-[2- 氟苯氧基]- 嘧啶 (33mg,0.1mmol)、4- 硼基 -L- 苯基丙氨酸 (31mg,0.15mmol) 和 1ml 的乙腈、0.7ml 的水，向上述溶液中加入 0.3ml 的碳酸钠水溶液 (1M)，然后加入 5 摩尔％的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)。将该反应容器密封并用微波加热到 150℃历时 5 分钟。冷却后，将反应混合物蒸干，将残余物溶解在 2.5ml 的甲醇中，产物通过制备性 LC 进行纯化，得到 4.9mg 的 2- 氨基 -3-{4-[2- 氨基 -6-(1-2- 氟苯基 -2,2,2- 三氟 - 乙氧基]- 嘧啶 -4- 基 }- 苯基)- 丙酸。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ 8.74(s,1H),8.17(d, J = 8.06Hz,2H),7.63(s,1H),7.50(d, J = 8.06Hz,2H),7.30(m,5H),4.33(m,1H),3.34(m,1H)。

[0272] (2S)-2- 氨基 -3-(4-(4-(3-(4- 氯苯基) 哌啶 -1- 基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0273]

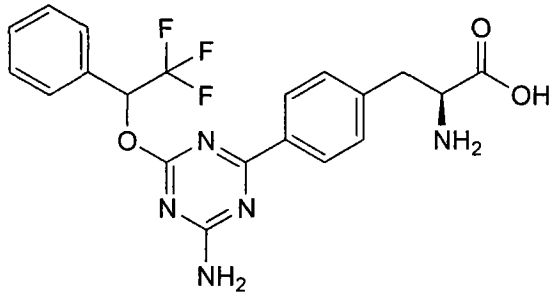


[0274] 在0℃将3-(4-氯苯基)哌啶(232mg,1mmol)加入到2,4-二氯三嗪(149.97mg,1mmol)和300mg的二异丙基乙基胺在10ml的THF中的溶液中。将形成的混合物回温到室温并搅拌1小时。将产物用乙酸乙酯(3x20ml)提取。分离有机层并用硫酸钠干燥。蒸发有机溶剂,得到328mg的2-氯-4-[3-(4-氯苯基)-哌啶-1-基]-[1,3,5]三嗪。

[0275] 在微波小瓶中加入2-氯-4-[3-(4-氯苯基)-哌啶-1-基]-[1,3,5]三嗪(62mg,0.2mmol)、4-硼基-L-苯基丙氨酸(60mg,0.3mmol)、1ml的乙腈和0.7ml的水。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液(0.6ml;1M),然后加入5摩尔%的二氯二(三苯基膦)-钯(II)。将该反应容器密封并用微波加热到150℃历时5分钟。冷却后,将反应混合物蒸干。将残余物溶解在2.5ml的甲醇中,然后通过制备性LC进行纯化,得到5.1mg的2-氨基-3-(4-{4-[3-(4-氯苯基)-哌啶-1-基]-[1,3,5]三嗪-2-基}-苯基)-丙酸。^{1}HNMR(400MHz, CD_3Cl) δ 8.58(d,2H),8.05(d,2H),7.47(m,5H),4.96(m,1H),4.23(m,2H),3.21-3.44(m,4H),2.37(m,5H)。

[0276] (2S)-2-氨基-3-(4-(4-氨基-6-(2,2,2-三氟-1-苯基乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)丙酸的合成

[0277]



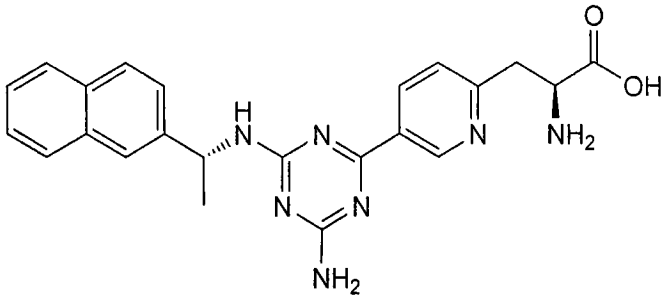
[0278] 将NaH(80mg,60%,3.0mmol)加入到2,2,2-三氟-1-苯基-乙醇(176mg,1mmol)在10ml的无水1,4-二氧杂环己烷的溶液中。将混合物搅拌20分钟,然后在0℃加入到2-氨基-4,6-二氯-三嗪(164mg,1mmol)在30ml的1,4-二氧杂环己烷中的溶液中历时1小时。然后将反应混合物回温到室温。在反应完成后,加入5ml的水并用乙酸乙酯(20ml)提取产物。有机层用硫酸钠干燥。通过旋转蒸发除去溶剂,得到198mg的4-氯-6-[2,2,2-三氟-1-苯基-乙氧基]-[1,3,5]三嗪-2-基胺,收率65%。

[0279] 在微波小瓶中加入4-氯-6-[2,2,2-三氟-1-苯基-乙氧基]-[1,3,5]三嗪-2-基胺(33mg,0.1mmol)、4-硼基-L-苯基丙氨酸(31mg,0.15mmol)、1ml的乙腈和0.7ml的水。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液(0.3ml,1M,然后加入5摩尔%的二氯二(三苯基膦)-钯(II)。将该反应容器密封并用微波加热到150℃历时5分钟。冷却后,将反应混合物蒸

干。将残余物溶解在 2.5ml 的甲醇中，然后通过制备性 LC 进行纯化，得到 3.2mg 的 2- 氨基 -3-{4-[4- 氨基 -6-(1- 苯基 -2,2,2- 三氟 - 乙氧基]-[1,3,5] 三嗪 -2- 基]- 苯基)- 丙酸。^{1}H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.22(d, J = 8.20Hz,2H),7.52(m,2H),7.33(m,5H)6.62(m,1H),4.19(t,1H),3.1-3.33(m,2H)。

[0280] (S)-2- 氨基 -3-(5-(4- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 吡啶 -2- 基) 丙酸的合成

[0281]

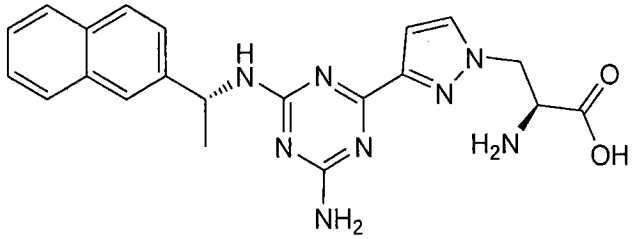


[0282] 在微波小瓶中加入 6- 氯 -N-[1- 萘 -2- 基 - 乙基]-[1,3,5] 三嗪 -2,4- 二胺 (30mg,0.1mmol)、2-boc 保护的 - 氨基 -3-{5-[4,4,5,5,- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂硼戊烷 -2- 基)- 吡啶 -2- 基 -]- 丙酸 (50mg,0.15mmol)、1ml 的乙腈和 0.7ml 的水。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液 (0.3ml ;1N)，然后加入 5 摩尔 % 的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)。将该反应容器密封并用微波加热到 150℃历时 5 分钟。A 冷却后，将反应混合物蒸干，将残余物溶解在 2.5ml 的甲醇中，然后通过制备性 LC 进行纯化，得到 7mg 的被 boc 保护的 2- 氨基 -3-{5-[4- 氨基 -6-(1- 萘 -2- 基 - 乙基氨基)-[1,3,5] 三嗪 -2- 基]- 吡啶 -2- 基 } 丙酸。

[0283] 将上述产物 (7.0mg) 溶解在 0.1ml 的 10 % TFA/DCM 溶液中历时 2 小时，得到 1.1mg 的 2- 氨基 -3-{3-[4- 氨基 -6-(1- 萘 -2- 基 - 乙基氨基)-[1,3,5] 三嗪 -2- 基]- 吡啶 -2- 基 } 丙酸。^{1}H NMR(300MHz, CD_3Cl) δ 9.35(d,1H),8.57(m,1H),7.85(m,4H),7.45(m,4H),6.94(s,1H),5.58(m,1H),4.72(m,2H),4.44(m,1H),1.42(d,3H)。

[0284] (S)-2- 氨基 -3-(3-(4- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基)-1H- 吡唑 -1- 基) 丙酸的合成

[0285]



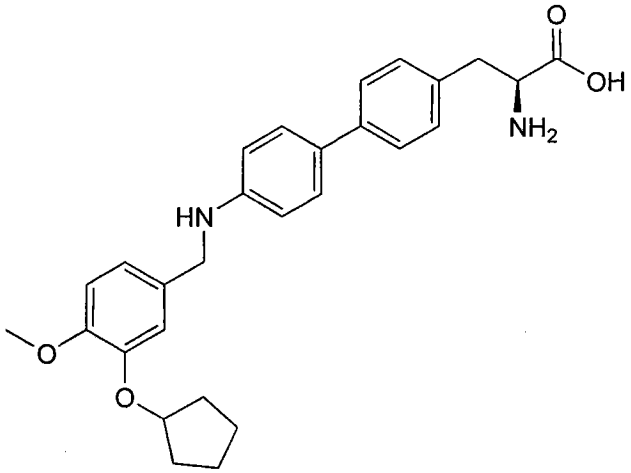
[0286] 将 6- 氯 -N-[1- 萘 -2- 基 - 乙基]-[1,3,5] 三嗪 -2,4- 二胺 (30mg,0.1mmol)、2-boc- 保护的氨基 -3-{3-[4,4,5,5,- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂硼戊烷 -2- 基)- 吡唑 -1- 基]- 丙酸 (50mg,0.15mmol)、1ml 的乙腈和 0.7ml 的水加入到微波小瓶中。将碳酸钠水溶液 (0.3ml 和 1N) 加入到微波小瓶中，然后加入 5 摩尔 % 的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)。将该反应容器密封并用微波加热到 150℃历时 5 分钟。冷却后，将反应混合物蒸干，将残余物溶解在 2.5ml 的甲醇中，然后通过制备性 LC 进行纯化，得到 6.8mg 的被 boc 保护的

2-氨基-3-{3-[4-氨基-6-(1-萘-2-基-乙基氨基)[1,3,5]三嗪-2-基]-吡唑-1-基}丙酸。

[0287] 将上述产物(6.8mg)在0.1ml10%TFA/DCM溶液中搅拌2小时,得到3mg的2-氨基-3-{3-[4-氨基-6-(1-萘-2-基-乙基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-吡唑-1-基}丙酸。^{1}H NMR(300MHz, CD_3Cl) δ 8.52(s,1H),8.21(s,1H),7.74(m,4H),7.36(m,3H),5.35(m,1H),4.72(m,2H),4.44(m,1H),1.55(d,3H)。

[0288] (S)-2-氨基-3-(4′-(3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基氨基)联苯-4-基)丙酸的合成

[0289]

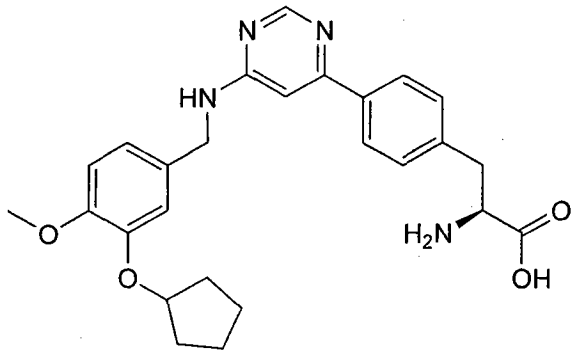


[0290] 将三乙酰氧基-硼氢化钠(470mg,2.21mmol)加入到4-溴-苯基胺(252mg,1.47mmol)和3-环戊基氧基-4-甲氧基-苯甲醛(324mg,1.47mmol)在10ml的1,2-二氯乙烷(DCE)的溶液中,加入0.5ml的HOAc。将混合物在室温下搅拌过夜,然后加入15ml的DCE。有机相用水洗涤并用硫酸钠干燥。通过旋转蒸发除去溶剂,得到656mg的粗制(4-溴-苯基)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基)-胺。其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0291] 向Emrys微波用工艺小瓶(2-5ml)中加入(4-溴-苯基)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基)-胺(84mg,0.22mmol)、4-硼基-L-苯基丙氨酸(46mg,0.22mmol)和2ml的乙腈。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液(2ml,1M),然后加入5摩尔%的二氯二-(三苯基膦)-钯(II)。将该反应容器密封并用微波加热到150℃历时5分钟。冷却后,将反应混合物蒸干。将残余物溶解在2.5ml的甲醇中并通过制备性LD进行纯化,得到5mg的2-氨基-3-[4′-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基氨基)-联苯-4-基]-丙酸,收率5%。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6):δ 1.46(m,2H),1.62(m,4H),3.01(m,2H),3.64(s,3H),4.14(s,3H),4.66(m,1H),6.61(d,2H),6.81(s,2H),6.88(s,1H),7.18(d,2H),7.31(d,2H),7.44(d,2H),7.60(m,1H),8.19(s,3H)。

[0292] (S)-2-氨基-3-(4-(6-(3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基氨基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的合成

[0293]

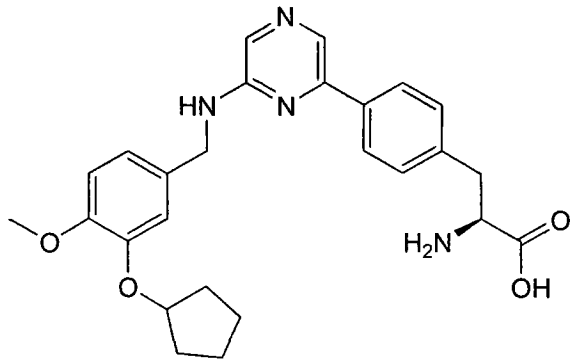


[0294] 将三乙酰氧基-硼氢化钠(985mg,4.65mmol)加入到6-氯-嘧啶-4-基胺(200mg,1.55mmol)和3-环戊基氧基-4-甲氧基-苯甲醛(682mg,3.1mmol)在25ml的DCE中的溶液中。加入1ml的HOAc,并将混合物在50℃搅拌过夜,然后加入25ml的DCE。有机相用水洗涤,产物通过柱色谱进行纯化(硅胶,己烷: EtOAc 5 : 1),得到64mg的(6-氯-嘧啶-4-基)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基)-胺,收率12%。

[0295] 向Emrys微波用工艺小瓶(2-5ml)中加入(6-氯-嘧啶-4-基)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基)-胺(64mg,0.19mmol)、4-硼基-L-苯基丙氨酸(40mg,0.19mmol)和2ml的乙腈。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液(2ml,1M),然后加入5摩尔%的二氯二-(三苯基膦)-钯(II)。将该反应容器密封并用微波加热到150℃历时5分钟。冷却后,将反应混合物蒸干。将残余物溶解在2.5ml的甲醇中并通过制备性LD进行纯化,得到5.3mg的2-氨基-3-{4-[6-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基氨基)-嘧啶-4-基]-苯基}-丙酸,收率6%。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 1.46(m,2H),1.62(m,4H),3.01(m,2H),3.08(m,2H),3.65(s,3H),4.20(m,1H),4.46(d,2H),4.68(m,1H),6.82(t,2H),6.87(d,2H),7.40(d,2H),7.90(s,2H),8.25(s,2H),8.6(s,1H)。

[0296] (S)-2-氨基-3-(4-(6-(3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基氨基)吡嗪-2-基)苯基)丙酸的合成

[0297]



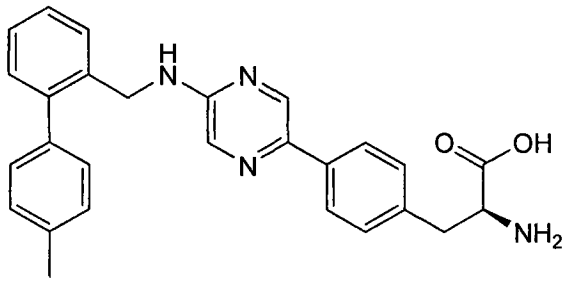
[0298] 将三乙酰氧基-硼氢化钠(1315mg,6.2mmol)加入到6-氯-吡嗪-2-基-胺(400mg,3.10mmol)和3-环戊基氧基-4-甲氧基-苯甲醛(818mg,3.7mmol)在50ml的DCE中的溶液中,加入1ml的HOAc,并将混合物在50℃搅拌过夜,然后加入另外50ml的DCE。有机相用水洗涤,产物通过柱色谱进行纯化(硅胶,己烷: EtOAc 6 : 1),得到50mg的(6-氯-吡嗪-2-基)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基)-胺,收率10%。

[0299] 向Emrys微波用工艺小瓶(2-5ml)中加入(6-氯-吡嗪-2-基)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基)-胺(50mg,0.15mmol)、4-硼基-L-苯基丙氨酸(31mg,0.15mmol)和

2ml 的乙腈。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液 (2ml,1M),然后加入 5 摩尔%的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)。将该反应容器密封并用微波加热到 150℃历时 5 分钟。冷却后,将反应混合物蒸干。将残余物溶解在 2.5ml 的甲醇中,产物通过制备性 LC 进行纯化,得到 5.5mg 的 2- 氨基 -3-{4-[6-(3- 环戊基氧基 -4- 甲氧基 - 苄基氨基)- 吡嗪 -2- 基]- 苯基 }- 丙酸,收率 6%。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) :δ 1.46(m,2H),1.62(m,4H),3.01(m,2H),3.08(m,2H),3.65(s,3H),4.0(m,1H),4.45(d,2H),4.65(m,1H),6.90(s,2H),6.95(s,1H),7.32(d,2H),7.60(t,1H),7.90(s,1H),7.95(d,2H),8.25(s,1H)。

[0300] (S)-2- 氨基 -3-(4-(5-((4′ - 甲基联苯 -2- 基) 甲基氨基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0301]

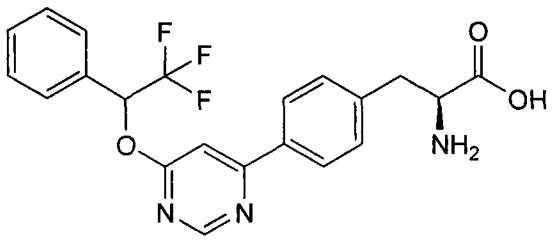


[0302] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (215mg,1.02mmol) 加入到 4′ - 甲基 - 联苯 -2- 甲醛和 5- 溴 - 吡嗪 -2- 基胺在 5ml 的 DCE 中的溶液中,加入 0.1ml 的 HOAc,并将混合物在室温下搅拌过夜,然后加入 5ml 的 DCE。有机相用水洗涤,并通过柱色谱进行纯化 (硅胶,己烷 : EtOAc 6 : 1),得到 100mg 的 (5- 溴 - 吡嗪 -2- 基)-(4′ - 甲基 - 联苯 -2- 基甲基)- 胺,收率 55%。

[0303] 向 Emrys 微波用工艺小瓶 (2-5ml) 中加入 (5- 溴 - 吡嗪 -2- 基)-(4′ - 甲基 - 联苯 -2- 基甲基)- 胺 (25mg,0.071mmol)、4- 硼基 -L- 苯基丙氨酸 (22mg,0.11mmol) 和 1ml 的乙腈。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液 (1ml,1M),然后加入 5 摩尔%的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)。将该反应容器密封并用微波加热到 150℃历时 5 分钟。冷却后,将反应混合物蒸干。将残余物溶解在 2.5ml 的甲醇中,产物通过制备性 LC 进行纯化,得到 19mg 的 2- 氨基 -3-{4-[6-(3- 环戊基氧基 -4- 甲氧基 - 苄基氨基)- 吡嗪 -2- 基]- 苯基 }- 丙酸,收率 63%。^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) :δ 2.22(s,3H),3.09(m,1H),3.25(m,1H),4.18(t,1H),4.40(s,2H),7.07(d,2H),7.14(m,3H),7.24(m,4H),7.36(m,1H),7.72(d,2H),7.84(s,1H),8.20(d,1H)。

[0304] (2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2,2,2- 三氟 -1- 苯基乙氧基)- 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0305]



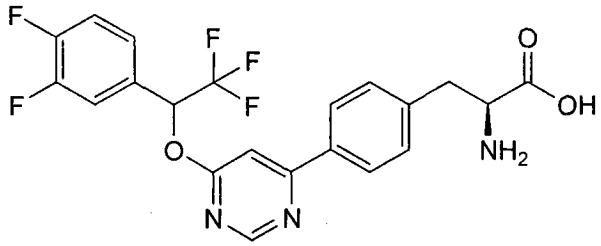
[0306] 将 NaH(60 %,120mg,3.0mmol) 加入到 2,2,2- 三氟 -1- 苯基 - 乙醇 (350mg,

2.03mmol) 在 5ml 的 THF 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 20 分钟。加入 4,6- 二氯 - 嘧啶 (300mg,2.03mmol),然后将反应混合物在 70℃加热 1 小时。冷却后,蒸发 THF 得到残余物,将该残余物溶解在 15ml 的 EtOAc 中,然后用水洗涤,并用硫酸钠干燥。通过旋转蒸发除去溶剂,得到 550mg 的 4- 氯 -6-(2,2,2- 三氟 -1- 苯基 - 乙氧基)- 嘧啶,收率 95%。

[0307] 向 Emrys 微波用工艺小瓶 (2-5ml) 中加入 4- 氯 -6-(2,2,2- 三氟 -1- 苯基 - 乙氧基)- 嘧啶 (30mg,0.11mmol)、4- 硼基 -L- 苯基丙氨酸 (32mg,0.16mmol)、1ml 的乙腈和 0.6ml 的水。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液 (0.42ml,1M),然后加入 10 摩尔 % 的 $POPd_2$(二氢二 -μ- 氯二氯二 (二 - 叔丁基单氧亚膦基 -κ P) 二钯盐。将该反应容器密封并用微波加热到 120℃历时 30 分钟。冷却后,将反应混合物蒸干。将残余物溶解在 2.5ml 的甲醇中,产物通过制备性 LC 进行纯化,得到 4.8mg 的 2- 氨基 -3-{4-[6-(2,2,2- 三氟 -1 苯基 - 乙氧基)- 嘧啶 -4- 基]- 苯基 }- 丙酸,收率 11%。^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) :δ 3.20(m,1H),3.40(m,1H),4.25(t,1H),6.82(dd,1H),7.43(m,5H),7.57(s,1H),7.60(m,2H),8.10(d,2H),8.75(s,1H)。

[0308] (2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(1-(3,4- 二氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0309]



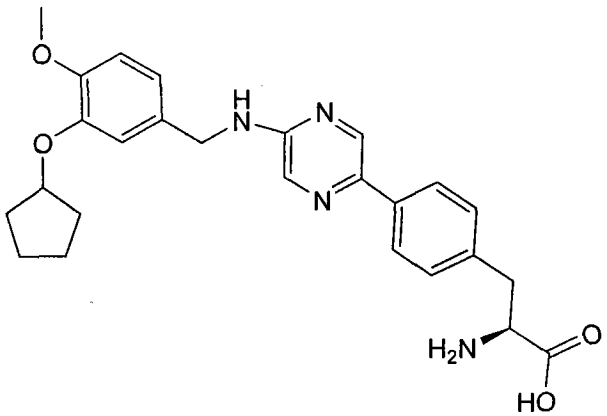
[0310] 在 0℃将在 THF 中的四丁基氟化铵 (TBAF :0.1ml,1M) 加入到 3,4- 二氟 - 苯甲醛 (1.42g,10mmol) 和 (三氟甲基) 三甲基硅烷 (1.70g,12mmol) 在 10ml 的 THF 中的溶液中。将混合物回温到室温并搅拌 4 小时。将反应混合物用 12ml 的 1M HCl 处理并搅拌过夜。用二氯甲烷 (3x20ml) 提取产物,合并有机层并通过硅胶垫。蒸发有机溶剂,得到 1.9g 的 1-(3,4- 二氟 - 苯基)-2,2,2- 三氟 - 乙醇,收率 90%。

[0311] 将 NaH(80mg,60%,3.0mmol) 加入到 1-(3,4- 二氟 - 苯基)-2,2,2- 三氟 - 乙醇 (212mg,1mmol) 在 5ml 的 THF 中的溶液中,将混合物在室温下搅拌 20 分钟。加入 4,6- 二氯 - 嘧啶 (149mg,1mmol),然后将反应混合物在 70℃加热 1 小时。冷却后,蒸发 THF。将残余物溶解在 15ml 的 EtOAc 中,然后用水洗涤,用硫酸钠干燥。通过旋转蒸发除去溶剂,得到 230mg 的 4- 氯 -6-[1-(3,4- 二氟 - 苯基)-2,2,2- 三氟 - 乙氧基]- 嘧啶,收率 70%。

[0312] 向 Emrys 微波用工艺小瓶 (2-5ml) 中加入 4- 氯 -6-[1-(3,4- 二氟 - 苯基)-2,2,2- 三氟 - 乙氧基]- 嘧啶 (33mg,0.1mmol)、4- 硼基 -L- 苯基丙氨酸 (31mg,0.15mmol)、1ml 的乙腈和 0.7ml 的水。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液 (0.3ml,1M),然后加入 5 摩尔 % 的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)。将该反应容器密封并用微波加热到 150℃历时 5 分钟。冷却后,将反应混合物蒸干。将残余物溶解在 2.5ml 的甲醇中,然后通过制备性 LC 进行纯化,得到 10mg 的 2- 氨基 -3-(4-{6-[1-(3,4- 二氟 - 苯基)-2,2,2- 三氟 - 乙氧基]- 吡啶 -4- 基 }- 苯基)- 丙酸,收率 21%。^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) :δ 3.11(m,1H),3.27(m,1H),4.19(dd,1H),6.78(q,1H),7.26(m,2H),7.35(d,3H),7.49(m,2H),8.02(d,2H),8.66(s,1H)。

[0313] (S)-2-氨基-3-(4-(5-(3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基氨基)-吡嗪-2-基)苯基)丙酸的合成

[0314]

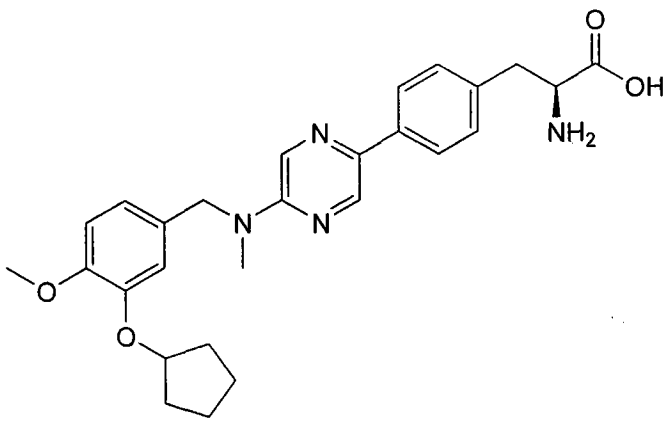


[0315] 将3-环戊基氧基-4-甲氧基-苯甲醛(417mg,1.895mmol)、2-氨基-5-溴吡嗪(300mg,1.724mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(1.5eq)和冰醋酸(3eq)在二氯甲烷(10ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。有机层用$MgSO_4$干燥并过滤。将滤液浓缩,得到粗产物,其通过ISCO进行纯化(SiO_2急骤柱色谱)(己烷/乙酸乙酯=100/0到3/2),得到约400mg的6-溴-吡嗪-2-基)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基)-胺。收率:61%。

[0316] 向5ml的微波小瓶中加入上述的6-溴-吡嗪-2-基)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基)-胺(50mg,0.132mmol)、4-硼基-L-苯基丙氨酸(30mg,0.144mmol)、Na_2CO_3(31mg,0.288mmol)、乙腈(2ml)和水(2ml)。加入二氯二(三苯基膦)-钯(5mg,0.007mmol)。将小瓶盖盖并在微波照射下在150℃搅拌5分钟。将反应混合物冷却,过滤通过针筒式滤器,然后通过反相制备性HPLC进行分离,使用YMC-Pack ODS 100x30mm ID柱($MeOH/H_2O$/TFA溶剂系统)。将纯级分真空浓缩。然后将产物悬浮在5ml的水中,冷冻和冻干,得到标题化合物,为三氟盐(12mg,20%)。^1H NMR(CD_3OD) δ 8.41(s,1H),7.99(s,1H),7.83(d,J=9.0Hz,2H),7.37(d,J=6.0Hz,2H),6.90-6.95(m,3H),4.78(m,1H),4.50(s,2H),4.22-4.26(m,1H),3.79(s,3H),3.12-3.39(m,2H),1.80-1.81(m,6H),1.60(m,2H)。M+1=463。

[0317] (S)-2-氨基-3-(4-(5-((3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基)-(甲基)氨基)吡嗪-2-基)苯基)丙酸的合成

[0318]



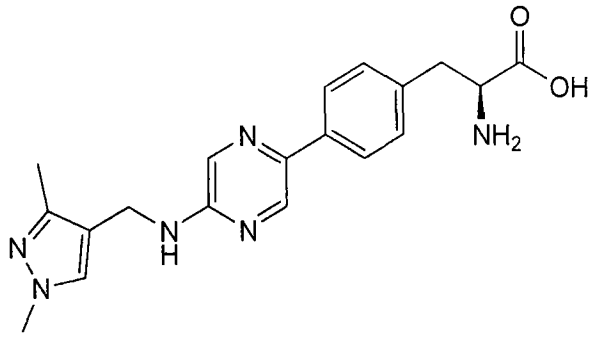
[0319] 向(6-溴-吡嗪-2-基)-(3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基)-胺(70mg,

0.185mmol）在乙腈（10ml）中的溶液中加入甲醛（18.5mmol）和氰基硼氢化钠（17mg，0.278mmol）。然后，滴加浓 HCl 水溶液，直到 pH 约等于 2。将混合物在室温下搅拌约 6 小时。然后用乙酸乙酯稀释，用水洗涤（3X5ml），用 $MgSO_4$ 干燥。真空除去溶剂，得到 70mg 的粗产物 5-（溴-吡嗪-2-基）-（3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基）-甲基-胺（95％粗品收率），其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0320] 使 5-（溴-吡嗪-2-基）-（3-环戊基氧基-4-甲氧基-苄基）-甲基-胺（37mg，0.094mmol）经历如上所述的 Suzuki 偶合反应，得到 6mg 的标题化合物。收率：13 ％。^1H NMR（CD_3OD）δ 8.59（s，1H），8.12（s，1H），7.85（d，2H），7.39（d，2H），6.81-6.91（m，3H），4.72（m，1H），4.30（m，1H），3.79（s，3H），3.20-3.40（m，2H），3.18（s，3H），3.79（s，3H），1.80（m，6H），1.58（m，2H）。M+1 ＝ 477.

[0321] （S）-2-氨基-3-（4-（5-（（1，3-二甲基-1H-吡唑-4-基）甲基氨基）吡嗪-2-基）苯基）丙酸的合成

[0322]

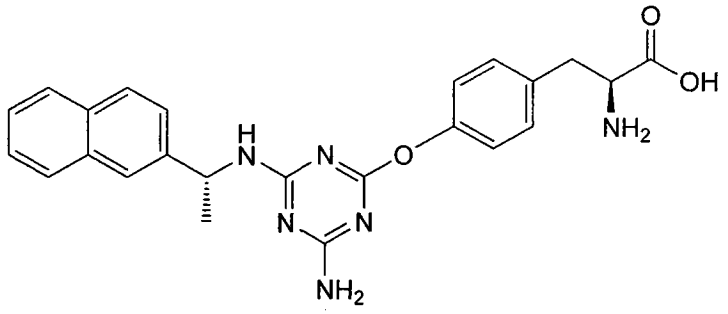


[0323] 将 1，3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛（142mg，1.145mmol）、2-氨基-5-溴吡嗪（200mg，1.149mmol）、硼烷三甲基胺复合物（126mg，1.73mmol）和冰醋酸（137mg，2.29mmol）在无水甲醇（3ml）中的混合物在室温下搅拌过夜。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物，用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥并过滤。将滤液浓缩，得到 300mg 的（5-溴-吡嗪-2-基）-（1，3-二甲基-1H-吡唑-4-基甲基）胺为粗产物，其无需进一步纯化即可用于下一步反应。粗品收率：93％。

[0324] 使（5-溴-吡嗪-2-基）-（1，3-二甲基-1H-吡唑-4-基甲基）胺（40mg，0.142mmol）经历如上所述的 Suzuki 偶合反应，得到 19mg 的标题化合物。收率：36.5％。^1H NMR（CD_3OD）δ 8.48（s，1H），8.05（s，1H），7.87（d，2H），7.39（d，2H），6.10（s，1H），4.81（s，2H），4.30（m，1H），3.83（s，3H），3.11-3.38（m，2H），2.10（s，3H）。M+1 ＝ 367。

[0325] （S）-2-氨基-3-（4-（4-氨基-6-（（S）-1-（萘-2-基）乙基氨基）-1，3，5-三嗪-2-基氧基）苯基）丙酸的合成

[0326]



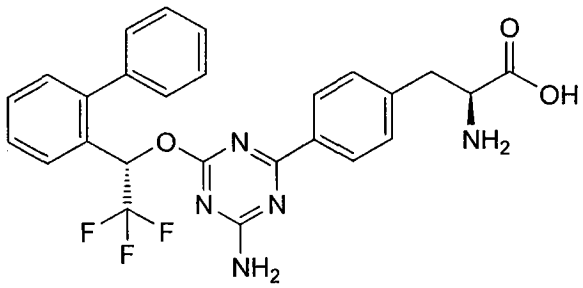
[0327] 向 250ml 的烧瓶中加入 R-(+)-1-(2- 萘基) 乙基胺 (400mg,2.424mmol)、2- 氨基 -4,6- 二氯三嗪 (373mg,2.181mmol)、无水 1,4- 二氧杂环己烷 (40ml) 和 N,N- 二异丙基乙基胺 (1ml,5.732mmol) 并加热至温和回流历时约 4 小时。小心地监控反应以免形成被二取代的产物。(观察到反应时间越长,则形成越多的被二取代的产物)。4 小时后,将反应混合物冷却并减压除去溶剂。将水加入到残余物中,将溶液进行声处理 2-3 分钟。然后过滤溶剂,用水洗涤并干燥,得到 540mg(83%粗收率) 的单盐酸盐,6- 氯 -N-(1- 萘 -2- 基 - 乙基)-[1,3,5] 三嗪 -2,2- 二胺,其无需进一步纯化即可用于后面步骤。

[0328] 将 6- 氯 -N-(1- 萘 -2- 基 - 乙基)-[1,3,5] 三嗪 -2,2- 二胺 (90mg,0.300mmol)、2- 叔丁氧基羰基氨基 -3-(4- 羟基 - 苯基)- 丙酸叔丁基酯 (102mg,0.303mmol) 和碳酸钾 (82mg,0.594mmol) 在异丙醇 (8ml) 中的混合物回流过夜。减压除去溶剂并将残余物悬浮在乙酸乙酯中。将固体过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩,然后再溶解在甲醇 / 水 (90 : 10) 的混合物中,并用过制备性 LC 进行纯化,使用 Sunfire C18OBD 100x30mm ID 柱 ($MeOH/H_2O$/TFA 溶剂系统)。将纯级分合并,并浓缩,得到 50mg 的纯产物,3-{4-[4- 氨基 -6-(1- 萘 -2- 基 - 乙基氨基)-[1,3,5] 三嗪 -2- 基氧基]- 苯基 }2- 叔丁氧基羰基氨基 - 丙酸叔丁基酯,(28%收率)。

[0329] 将上述产物 (50mg,0.083mmol) 溶解在三氟乙酸 / 二氯甲烷 (8ml/2ml) 中并在室温下搅拌过夜。减压除去溶剂。然后将残余物再溶解甲醇 / 水 (90 : 10) 的混合物中,并通过制备性 LC 进行纯化,使用 SunfireC18OBD 100x30mm ID 柱 ($MeOH/H_2O$/TFA 溶剂系统)。将纯级分合并,并减压浓缩,得到约 4ml,其经过冷冻和冻干,得到 4mg 的标题化合物,为 TFA 盐 (11%收率)。^1H NMR(CD_3OD) δ 7.37-7.81(m,8H),7.19(m,2H),6.98(m,1H),5.37(m,1H),4.19(m,1H),3.17-3.38(m,2H),1.56(m,3H)。M+1 = 445。

[0330] (S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-((R)-1-(联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0331]



[0332] 将 1- 联苯 -2- 基 -2,2,2- 三氟 - 乙酮 (300mg,1.2mmol)、硼烷四氢呋喃复合物 (1.2ml,1M,在 THF 中,1.2mmol) 和 S-2- 甲基 -CBS- 噁唑硼烷 (0.24ml,1M,在甲苯中,

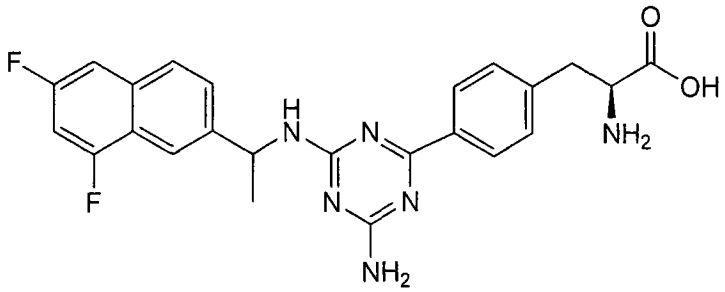
0.24mmol) 在 THF(8ml) 中的混合物在室温下搅拌过夜。加入几滴浓 HCl 并将混合物搅拌 30 分钟。产物通过 SiO_2 色谱进行纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 100/0 到 3/1),得到 290mg 的 1- 联苯 -2- 基 -2,2,2- 三氟 - 乙醇 (96% 收率)。

[0333] 将上述的醇 (290mg,1.151mmol) 溶解在无水 THF(10ml) 中。一次性加入所有氢化钠 (55mg,1.375mmol),并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后将溶液转移到烧瓶中,该烧瓶含有 2- 氨基 -4,6- 二氯 - 三嗪 (190mg,1.152mmol) 在 THF(20ml) 中的悬浮液。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水,然后用乙酸乙酯稀释混合物。有机层用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,然后浓缩,得到 400mg 的粗产物,2- 氨基 -4-(1- 联苯 -2- 基 -2,2,2- 三氟 - 乙氧基 -6- 氯 - 三嗪。

[0334] 使 2- 氨基 -4-(1- 联苯 -2- 基 -2,2,2- 三氟 - 乙氧基 -6- 氯 - 三嗪 (40mg,0.105mmol) 经历如上所述的相同的 Suzuki 偶合反应,得到 5mg 的标题化合物。收率 :9.4%。^1H NMR(CD_3OD) δ 8.18(d,2H),7.86(m,1H),7.40-7.52(m,9H),7.32(m,1H),7.07(m,1H),4.32(m,1H),3.22-3.41(m,2H)。M+1 = 510。

[0335] (2S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-(1-(6,8- 二氟萘 -2- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0336]



[0337] 在三颈烧瓶中,在氮气中向无水 THF(60ml) 中加入碘化铜 (CuI)(299mg,1.515mmol) 和氯化锂 (LiCl)(145mg,3.452mmol)。将混合物在室温下搅拌直到获得浅黄色溶液。冷却到 0℃后,加入甲基乙烯基酮和氯三甲基硅烷,将混合物搅拌直到观察到橙色 (约 20 分钟)。冷却到约 -40℃后,慢慢地加入在 THF(0.5M) 中的 3,5- 二氟苯基溴化镁 (27.65ml,13.8mmol)。将反应混合物在大约 -40℃搅拌 0.5 小时,然后除去冷浴,并使温度慢慢地回温到室温。蒸发溶剂并将残余物用己烷 (4x20ml) 提取。将收集的提取物用冷的 10% $NaHCO_3$ 水溶液洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。减压蒸发溶剂,得到 3,5- 二氟苯基 -1- 三甲基甲硅烷基氧基烯烃 (2.03g,7.929mmol,57% 粗品收率),其无需进一步纯化即可用于后面的反应。

[0338] 在氮气气氛中将粉状碳酸钙 (3.806g,38.06mmol) 和乙基乙烯基醚 (2.184g,30.329mmol) 加入到硝酸铈铵 (10.430g,19.033mmol) 在甲醇 (40ml) 中的溶液中。在剧烈搅拌下向得到的悬浮液中滴加在上面制备的 3,5- 二氟苯基 -1- 三甲基甲硅烷基氧基烯烃 (2.03g,7.929mmol) 在乙基乙烯基 (6ml,4.518g,62.75mmol) 中的溶液,并将混合物在室温下搅拌过夜。将固体过滤通过硅藻土层,将滤液浓缩到其初始体积的四分之一。在剧烈搅拌下,将得到的浓稠的混合物慢慢地倾入到 1 : 1v/v 的乙醚 -10% $NaHCO_3$ 水溶液中。滤出沉淀物,分离醚性溶液,减压蒸发溶剂,得到透明液体。在 0℃将所得液体 (非环状和环状的乙酸酯的混合物) 在甲醇 (4ml) 中的溶液滴加到二氯二氰基苯醌 (1.77g,7.797mmol) 在

80％硫酸水溶液的悬浮液中。在加入完成后，除去冰浴并继续搅拌 30 分钟。将混合物倾入到冰水中；将所得的褐色沉淀物过滤并溶解在丙酮中。加入硅胶制塞，粗产物进行色谱纯化（己烷 / 乙酸乙酯＝ 100/0 到 3/1），得到 760mg 的 1-(5,7- 二氟 - 萘 -2- 基)- 乙酮 (48％两步收率)，为浅黄色固体。

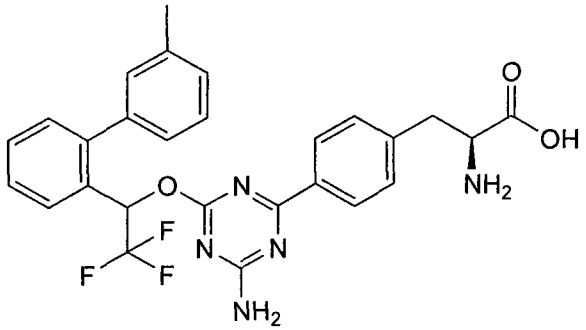
[0339] 将上述的酮 (760mg，3.689mmol) 溶解在甲醇 (40ml) 中。然后加入乙酸铵 (2.841g，36.896mmol)、氰基硼氢化钠 (232mg，389mmol) 和分子筛 (3 Å，7.6g)。将混合物在室温下搅拌 2 天。将固体过滤并浓缩滤液。将残余物溶解在水中，并滴加浓 HCl 水溶液直到 pH 约等于 2。然后用乙酸乙酯提取混合物以除去未反应的酮和其它副产物。使用氢氧化钠水溶液 (1M) 将水层碱化到 pH 约等于 10，用二氯甲烷提取，并合并有机层，用硫酸镁干燥并浓缩，得到 290mg 的 1-(5,7- 二氟 - 萘 -2- 基)- 乙基胺 (38％收率)。

[0340] 将新制备的胺 (290mg，1.401mmol) 直接加入到 2- 氨基 -4,6- 二氯三嗪 (277mg，1.678mmol) 在无水 1,4- 二氧杂环己烷 (60ml) 中的悬浮液中，然后加入 N，N- 二异丙基乙基胺 (1ml，5.732mmol)。将混合物加热至温和回流历时约 3 小时。然后将反应混合物冷却，并减压除去溶剂。向残余物中加入水并对混合物进行声处理 2-3 分钟。将所得的固体过滤并用水洗涤和干燥，得到 395mg(60％粗品收率) 的 6- 氯 -N-[1-(6,8- 二氟 - 萘 -2- 基 - 乙基)-[1,3,5] 三嗪 -2,4- 二胺，其无需进一步纯化即可用于下步骤反应。

[0341] 使如上制备的一 - 氯化物 (48mg，0.144mmol) 经历如上所述的相同的 Suzuki 偶合反应，得到 12mg 的标题产物。收率：17.9％。^{1}HNMR(CD_3OD) δ 8.14-8.22(m,2H)，8.05(m,1H)，7.92(m,1H)，7.63(m,1H)，7.32-7.51(m,3H)，7.11(m,1H)，5.48(m,1H)，4.13(m,1H)，3.13-3.41(m,2H)，1.66(d,3H)。M+1 ＝ 465。

[0342] (2S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲基联苯 -2- 基) 乙氧基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0343]



[0344] 在 0℃向 3′ - 甲基 -1- 联苯 -2- 甲醛 (500mg，2.551mmol) 和三氟甲基三甲基硅烷 (435mg，3.061mmol) 在 THF(3ml) 中的混合物中加入四丁基氟化铵 (13mg，0.05mmol)。将温度回温到室温。将混合物在室温下搅拌 5 小时，然后用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤并用 $MgSO_4$ 干燥。减压除去溶剂，得到 660mg(97％粗品收率) 的 2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲基 - 联苯 -2- 基)- 乙醇，为粗产物，其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

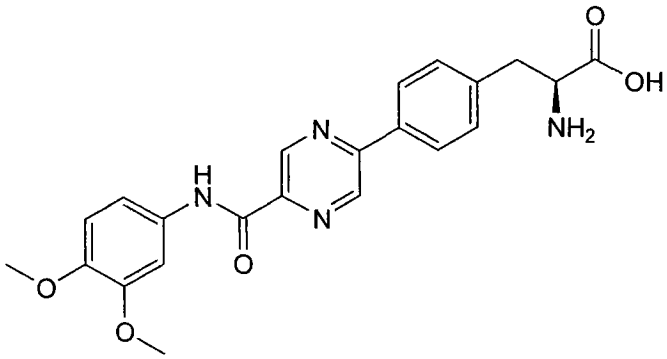
[0345] 将如上制备的醇 (660mg，2.481mmol) 溶解在无水 1,4- 二氧杂环己烷 (10ml) 中。一次性加入所有氢化钠 (119mg，60％，在矿物油中，2.975mmol) 并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。将溶液转移到含有 2- 氨基 -4,6- 二氯 - 三嗪 (491mg，2.976mmol) 在 1,4- 二氧杂环己烷 (70ml) 中的悬浮液的烧瓶中。将混合物在室温下搅拌 6 小时。除去溶剂，并将残余物

悬浮在乙酸乙酯中，其用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩，得到 790mg 的粗产物，其含有约 57％的所需产物 2- 氨基 -4-(1-(3′ - 甲基 - 联苯 -2- 基 -2,2,2- 三氟 - 乙氧基 -6- 氯 - 三嗪和约 43％的副产物（被二取代的产物）。粗产物无需进一步纯化即可使用。

[0346] 使 2- 氨基 -4-(1-(3′ - 甲基 - 联苯 -2- 基 -2,2,2- 三氟 - 乙氧基 -6- 氯 - 三嗪 (98mg,57％纯度,0.142mmol) 经历如上所述的相同的 Suzuki 偶合反应，得到 9mg 的标题化合物。收率 :12.0％。^1H NMR(CD_3OD) δ 8.09(m,2H),7.85(m,1H),7.50(m,2H),7.28-7.43(m,5H),7.17-7.26(m,2H),7.18(m,1H),3.85(m,1H),3.08-3.44(m,2H),2.33(s,3H)。M+1 ＝ 524。

[0347] (S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(3,4- 二甲氧基苯基氨基甲酰基)- 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0348]

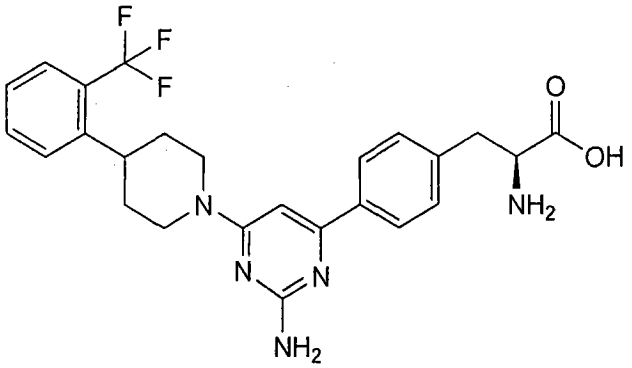


[0349] 在 -5℃向 3,4- 二甲氧基苯基胺 (0.306g,2mmol) 和三乙基胺 (0.557ml,4mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中的混合物中加入 5- 氯 - 吡嗪 -2- 羰基氯 (0.354g,2mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物用二氯甲烷 (20ml) 稀释，用饱和 $NaHCO_3$(20ml)、盐水 (20ml) 洗涤，干燥（无水 Na_2SO_4）并浓缩，得到 0.42g 的粗产物 5- 氯 - 吡嗪 -2 羧酸 (3,4- 二甲氧基 - 苯基)- 酰胺，直接用于下一反应。

[0350] 将 5- 氯 - 吡嗪 -2- 羧酸 (3,4- 二甲氧基 - 苯基)- 酰胺 (0.18g,0.61mmol)、L- 对 - 硼基苯基丙氨酸 (0.146g,0.70mmol)、CH_3CN(2.5ml)、H_2O(2.5ml)、Na_2CO_3(0.129g,1.22mmol) 合并在微波小瓶中。将混合物密封并在 150℃保持 5 分钟。将混合物过滤并浓缩。将残余物溶解在甲醇 / 水 (1 ： 1) 中并通过制备性 HPLC 进行纯化，使用 $MeOH/H_2O$/TFA 作为溶剂，得到 2- 氨基 -3-{4-[5-(3,4- 二甲氧基 - 苯基氨基甲酰基)- 吡嗪 -2- 基]- 苯基 }- 丙酸，为 TFA 盐 (HPLC :方法 A，保留时间＝ 2.846min，LCMS M+1423).^1H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$) δ 3.10-3.30(m,2H),3.72(d,6H),4.05(m,1H),7.42-7.62(m,4H),8.22(m,3H),9.30(m,2H)。

[0351] (S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(4-(2-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0352]

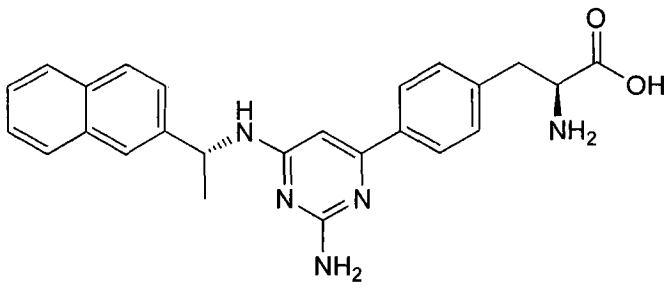


[0353] 将 2- 氨基 -4,6- 二氯嘧啶 (0.164g,1mmol)、4-(2- 三氟甲基 - 苯基)- 哌啶盐酸盐 (0.266g,1mmol) 和碳酸铯 (0.684g,2.1mmol) 溶解在位于 20ml 微波小瓶中的 1,4- 二氧杂环己烷 (5ml) 和 H_2O(5ml) 的混合物中。将该混合物在微波反应器中在 210℃搅拌 20 分钟。除去溶剂并将残余物溶解在含 5% 甲醇的 CH_2Cl_2(20ml) 中,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗制中间体,4- 氯 -6-[4-(2- 三氟甲基 - 苯基)- 哌啶 -1- 基]- 嘧啶 -2- 基胺 (0.42g),其直接用于后面的步骤。

[0354] 将粗制中间体 (0.42g)、L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (0.209g,1mmol)、碳酸钠 (0.210g,2mmol) 和二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)(35mg,0.05mmol) 溶解在位于 10ml 微波中的 MeCN(2.5ml) 和 H_2O(2.5ml) 的混合物中。将小瓶密封并在微波反应器中在 150℃搅拌 6 分钟。将混合物过滤,浓缩滤液,将残余物溶解在 MeOH 和 H_2O(1 : 1) 中并通过制备性 HPLC 进行纯化,使用 MeOH/H_2O/TFA 作为溶剂系统,得到 2- 氨基 -3-(4-{4-(2- 三氟甲基 - 苯基)- 哌啶 -1- 基]- 嘧啶 -4- 基 }- 苯基)- 丙酸,为 TFA 盐。HPLC :方法 A,保留时间 = 3.203min. LCMS M+1486. ^1H NMR(400MHz,CD_3OD) δ 1.80-2.20(m,5H),3.0-3.16(m,2H),3.22-3.42(m,2H),4.22(t,1H),4.42-4.54(m,1H),5.22-5.34(m,1H),6.80(s,1H),7.40(t,1H),7.50-7.60(m,4H),7.68(d,1H),7.82(d,2H)。

[0355] (S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0356]



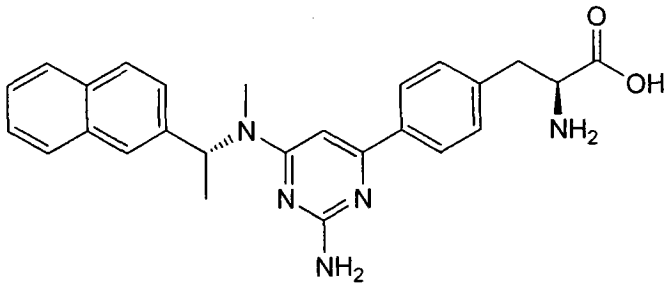
[0357] 将 2- 氨基 -4,6- 二氯嘧啶 (0.164g,1mmol)、(R)-(+)-1-(2- 萘基)- 乙基胺 (0.171g,1mmol) 和碳酸铯 (0.358g,1.1mmol) 溶解在位于 20ml 微波小瓶中的 1,4- 二氧杂环己烷 (4ml) 和 H_2O(4ml) 的混合物中。将小瓶密封并在微波反应器中在 210℃搅拌 20 分钟。除去溶剂,并将残余物溶解在 CH_2Cl_2(50ml) 中,用水 (20ml)、盐水 (20ml) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩,得到粗制中间体 6- 氯 -N-4-(萘 -2- 基 - 乙基)- 嘧啶 -2,4- 二胺 (0.270g),其直接用于后面的步骤。

[0358] 将粗制中间体 (0.27g)、L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (0.209g,1mmol)、碳酸钠

(0.210g,2mmol) 和二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)(25mg,0.036mmol) 溶解在位于微波小瓶中的 MeCN(2.5ml) 和 H_2O(2.5ml) 的混合物中。将小瓶密封并在微波反应器中在 150℃搅拌 6 分钟。将混合物过滤,浓缩滤液,将残余物溶解在 MeOH 和 H_2O(1 ： 1) 中并通过制备性 HPLC 进行纯化,使用 MeOH/H_2O/TFA 作为溶剂系统,得到 2- 氨基 -3-{4-[2- 氨基 -6-(1- 萘 -2- 基 - 乙基氨基)- 嘧啶 -4- 基]- 苯基 }- 丙酸,为 TFA 盐。HPLC :方法 A,保留时间＝ 3.276min. LCMS M+1 428. ^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 1.68(d,3H),3.22-3.40(m,2H),4.30(t,1H),5.60(q,1H),6.42(s,1H),7.42-7.54(m,5H),7.72(m,2H),7.82-7.84(m,4H)。

[0359] (S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(甲基 ((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0360]

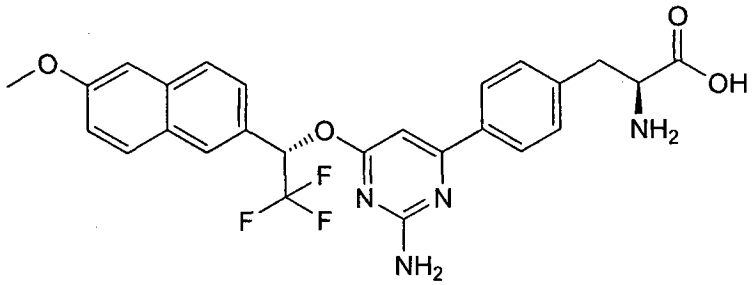


[0361] 将 2- 氨基 -4,6- 二氯嘧啶 (0.327g,2mmol)、甲基 -(1- 萘 -2- 基 - 乙基)- 胺 (0.360g,2mmol) 和碳酸铯 (0.717g,2.2mmol) 溶解在位于 20ml 微波小瓶中的 1,4- 二氧杂环己烷 (7.5ml) 和 H_2O(7.5ml) 的混合物中。将小瓶密封并在微波反应器中在 210℃搅拌 20 分钟。除去溶剂并将残余物溶解在 CH_2Cl_2(50ml) 中,用水 (20ml)、盐水 (20ml) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩,得到粗制中间体 6- 氯 -N-4- 甲基 -N-4-(1- 萘 -2- 基 - 乙基)- 嘧啶 -2,4- 二胺 (0.600g),其直接用于后面的步骤。

[0362] 将粗制中间体 (0.30g)、L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (0.209g,1mmol)、碳酸钠 (0.210g,2mmol) 和二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)(25mg,0.036mmol) 溶解在位于微波小瓶中的 MeCN(2.5ml) 和 H_2O(2.5ml) 的混合物中。将小瓶密封并在微波反应器中在 150℃搅拌 6 分钟。将混合物过滤,浓缩滤液,将残余物溶解在 MeOH 和 H_2O(1 ： 1) 中并通过制备性 HPLC 进行纯化,使用 MeOH/H_2O/TFA 作为溶剂系统,得到 2- 氨基 -3-(4-{2- 氨基 -6-[甲基 -(1- 萘 -2- 基 - 乙基) 氨基]- 嘧啶 -4- 基 }- 苯基)- 丙酸,为 TFA 盐 (HPLC :方法 C,保留时间＝ 2.945min, LCMS M+1442) ^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 1.70(m,3H),2.92(s,3H),3.22-3.42(m,2H),4.28(m,1H),6.60(s,1H),6.72(m,1H),7.40-7.92(m,11H)。

[0363] (S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((S)-2,2,2- 三氟 -1-(6- 甲氧基萘 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0364]

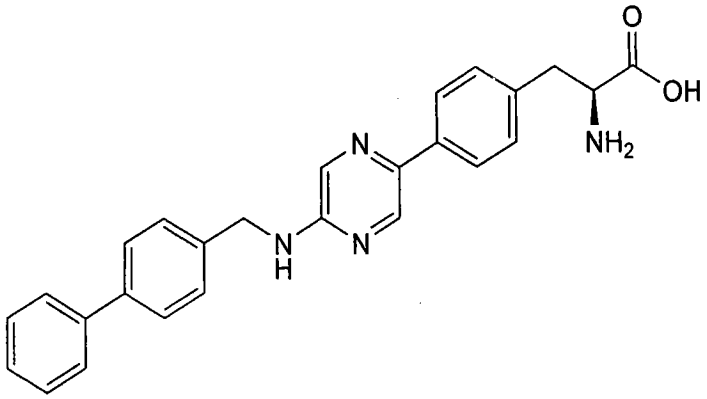


[0365] 在氮气气氛下将2-氨基-4,6-二氯嘧啶(0.096g,0.6mmol)、2,2,2-三氟-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-乙醇(0.140g,0.55mmol)和NaH(96mg,0.60mmol)加入到无水二氧杂环己烷(20ml)中。将反应在80℃搅拌12小时,冷却到室温,并用水(0.2ml)淬灭。将反应混合物浓缩,并将残余物溶解在CH_2Cl_2(50ml)中,用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到粗制中间体,4-氯-6-[2,2,2-三氟-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-乙氧基]-嘧啶-2-基胺(0.22g),其直接用于后面的步骤。

[0366] 将粗制中间体(0.22g)、L-对-硼基-苯基丙氨酸(0.126g,0.6mmol)、碳酸钠(0.126g,1.2mmol)和二氯二(三苯基膦)-钯(II)(15mg,0.021mmol)溶解在位于微波小瓶中的MeCN(2.0ml)和H_2O(2.0ml)的混合物中。将小瓶密封并在微波反应器中在150℃搅拌6分钟。将混合物过滤,浓缩滤液,将残余物溶解在MeOH和H_2O(1 : 1)中并通过制备性HPLC进行纯化,使用MeOH/H_2O/TFA作为溶剂系统,得到2-氨基-3-(4-{2-氨基-6-[2,2,2-三氟-1-(6-甲氧基-萘-2-基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-苯基)-丙酸,为TFA盐(HPLC:方法C,保留时间= 3.190min. LCMS M+1513. ^1H NMR(400MHz,CD_3OD) δ 3.22-3.42(m,2H),3.86(s,3H),4.32(1H),6.88(m,1H),6.92(1H),7.20(dd,1H),7.26(s,1H),7.50(d,2H),7.63(d,1H),7.80-7.90(m,4H),8.05(s,1H)。

[0367] (S)-2-氨基-3-(4-(5-(联苯-4-基甲基氨基)吡嗪-2-基)苯基)丙酸的合成

[0368]



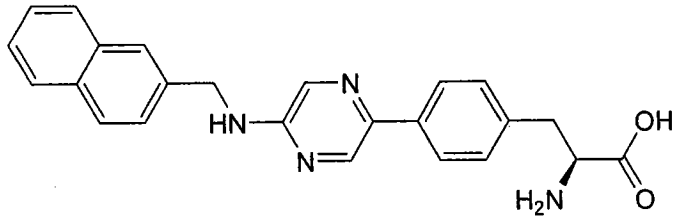
[0369] 将4-苯基苯甲醛(0.3g,1.65mmol)和2-氨基-5-溴吡嗪(0.24g,1.37mmol)用在二氯乙烷(7.0ml)和乙酸(0.25ml)中的$Na(OAc)_3BH$(0.44g,2.06mmol)在室温下处理18小时。将混合物用二氯甲烷稀释,用1.0NNaOH洗涤,用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩。色谱分离(SiO_2,EtOAc:Hex,1 : 1),得到0.18g的N-(联苯-4-基甲基)-5-溴吡嗪-2-胺。

[0370] 将N-(联苯-4-基甲基)-5-溴吡嗪-2-胺(60mg,0.176mmol)、L-对-硼基-苯基丙氨酸(37mg,0.176mmol)、三苯基膦二氯化钯(3.6mg,0.0052mmol)、Na_2CO_3(37mg,0.353mmol)、乙腈(1.25ml)和水(1.25ml)在微波反应器中在150℃加热5分钟。浓缩混合物,将其溶解在1.0N HCl中,用醚洗涤两次,浓缩并通过制备性HPLC进行纯化,得到41mg

的标题化合物。M+1 = 425 ;^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8.42(s,1H),8.05(s,1H),7.92(d,2H),7.58(d,4H),7.40(m,7H),4.60(s,2H),4.25(m,1H),3.40(m,1H),3.20(m,1H)。

[0371] (S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(萘 -2- 基甲基氨基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0372]

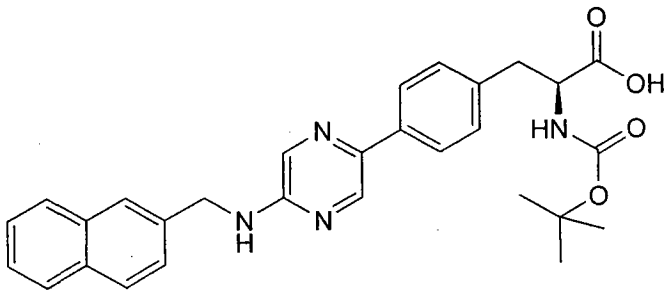


[0373] 将 2- 萘甲醛 (0.6g,3.84mmol) 和 2- 氨基 -5- 溴吡嗪 (0.56g,3.201mmol) 用在二氯乙烷 (15.0ml) 和乙酸 (0.5ml) 中的 $Na(OAc)_3BH$(1.02g,4.802mmol) 在室温下处理 18 小时。将混合物用二氯甲烷稀释,用 1.0NNaOH 洗涤,用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。色谱分离 (SiO_2,EtOAc :Hex,1 : 1),得到 0.49g 的 5- 溴 -N-(萘 -2- 基甲基) 吡嗪 -2- 胺。

[0374] 将 5- 溴 -N-(萘 -2- 基甲基) 吡嗪 -2- 胺 (0.2g,0.637mmol)、L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (0.13g,0.637mmol)、三苯基膦二氯化钯 (13mg,0.019mmol)、Na_2CO_3(0.13g,1.27mmol)、乙腈 (5ml) 和水 (5ml) 在微波反应器中在 150℃加热 5 分钟。将混合物浓缩,溶解在 1.0N HCl 中,用醚洗涤两次,浓缩,溶解在甲醇中,过滤并浓缩,得到 0.12g 的标题化合物。M+1 = 399 ;^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8.51(s,1H),8.37(s,1H),7.90(m,6H),7.50(m,5H),4.85(s,2H),4.30(t,1H),3.38(m,1H),3.22(m,1H)。

[0375] (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-(5-(萘 -2- 基甲基氨基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

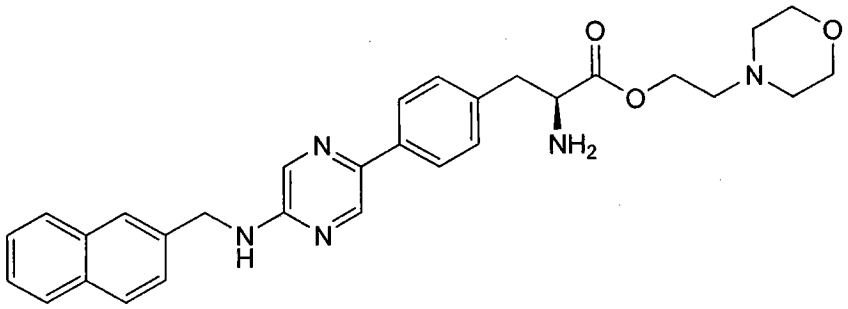
[0376]



[0377] 在 0℃将 (S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(萘 -2- 基甲基氨基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸 (0.15g,0.345mmol) 用在二氧杂环己烷 (3ml) 和 H_2O(3ml) 中的三乙基胺 (87mg,0.862mmol) 和 boc- 酐 (84mg,0.379) 处理。将混合物回温到室温并搅拌过夜。将混合物浓缩,并在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。使用 1.0N HCl 将水相酸化到 pH = 1 并用 EtOAc 提取。将有机物合并,用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩,得到 48mg 的标题化合物。

[0378] (S)-2- 吗啉基乙基 2- 氨基 -3-(4-(5-(萘 -2- 基甲基氨基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸酯的合成

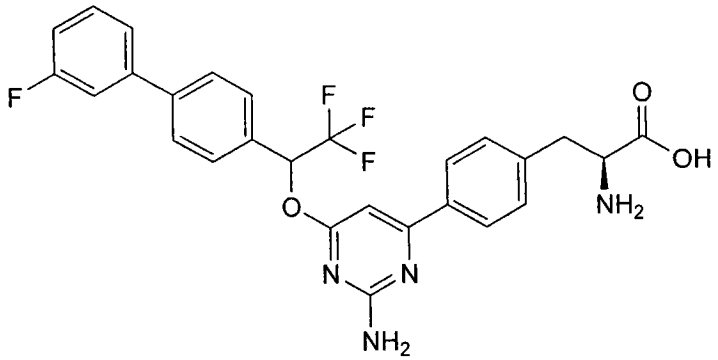
[0379]



[0380] 将 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-(5-(萘-2-基甲基氨基)吡嗪-2-基)苯基)丙酸 (48mg,0.090mmol)、4-(2-羟基乙基)吗啉 (12mg,0.090mmol)、三乙基胺 (18mg,0.180mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)-膦鎓六氟磷酸盐 (BOP,18mg,0.090mmol) 在二氯甲烷 (3.0ml) 中在室温下搅拌 5 小时。加入另外的三乙基胺 (18mg,0.180mmol) 和 BOP(18mg,0.090mmol),将混合物搅拌过夜。将混合物浓缩并通过制备性 HPLC 进行纯化,得到 2mg 的标题化合物。

[0381] (2S)-2-氨基-3-(4-(2-氨基-6-(2,2,2-三氟-1-(3′-氟联苯-4-基)乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的合成

[0382]



[0383] 在 0℃向在 THF(50ml) 中的 4′-溴-2,2,2-三氟苯乙酮 (5.0g,19.76mmol) 中加入 $NaBH_4$(1.5g,39.52mmol)。将混合物回温到室温并搅拌 1 小时。通过 TLC(CH_2Cl_2) 监控显示反应完成。将混合物用水淬灭,旋转蒸发以除去大部分 THF,用 CH_2Cl_2 提取两次。合并有机物,用盐水洗涤,浓缩到小体积并过滤通过硅胶塞。二氧化硅用 CH_2Cl_2 洗涤以洗脱产物,将得到的溶液浓缩,得到 4.65g 的 1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙醇。收率 92%。

[0384] 在 0℃在 15 分钟内向 $Pd(PPh_3)_4$(2.1g,1.823mmol) 中加入 3-氟苯基溴化镁 (55ml,1.0M,在 THF 中,55mmol)。除去冰浴并将混合物搅拌 30 分钟。在 10 分钟内加入在 THF(50ml) 中的 1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙醇 (4.65g,18.23mmol)。将混合物加热至回流 3 小时,并且通过 LC(Sunfire 柱, TFA) 监控显示反应完成。将混合物冷却,用 H_2O 淬灭,旋转蒸发以除去大部分 THF,用 CH_2Cl_2 提取三次。合并有机物并用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。色谱分离 (SiO_2,CH_2Cl_2) 得到 4.64g 的 2,2,2-三氟-1-(3′-氟联苯-4-基)乙醇。收率 94%。

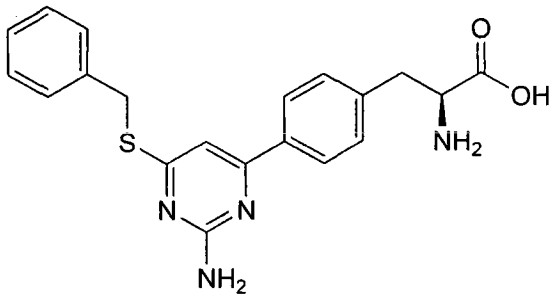
[0385] 在 0℃向在 THF(50ml) 中的 2,2,2-三氟-1-(3′-氟联苯-4-基)乙醇 (1.4g,5.18mmol) 中加入 NaH(60%在矿物油中,0.31g,7.77mmol)。除去冰浴并将混合物搅拌 30 分钟。一次性加入在 THF(25ml) 中的 2-氨基-4,6-二氯嘧啶 (1.0g,6.22mmol)。将混合物加热到 50℃历时 5 小时。通过 LCMS(Sunfire,TFA) 监控显示反应完成。将混合物冷却,用

盐水淬灭，用 CH_2Cl_2 提取三次。合并有机物，用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。进行色谱分离 (SiO_2，CH_2Cl_2) 得到 1.48g 的 4- 氯 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 氟联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -2- 胺。收率 73%。

[0386] 将 4- 氯 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 氟联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -2- 胺 (0.75g，1.89mmol)、L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (0.47g，2.26mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (79mgs，0.113mmol)、Na_2CO_3 (0.44g，4.15mmol)、乙腈 (10ml) 和 H_2O (10ml) 合并在 20ml 的微波反应器中并在微波中在 150℃加热 7 分钟。通过 LCMS(Sunfire，中性) 监控显示反应完成。将混合物浓缩，溶解在 NaOH(20ml，0.5N) 中，过滤，用醚提取三次，并冷却到 0℃。在 0℃，慢慢地加入 1.0N HCl 直到 pH 为 6.5。将混合物在 0℃搅拌 30 分钟，并过滤产物，在空气中干燥，用过量的在醚中的 2.0N HCl 处理，浓缩，然后与 CH_2Cl_2 研磨，得到 1.12g，99% (95.5% 纯度)。将 385mg 通过制备性 HPLC(Sunfire，TFA) 进行纯化，浓缩，用过量的 1.0N HCl(水溶液) 处理，浓缩成小体积并冻干，得到 240mg 的标题化合物。M+1 = 527；^{1}HNMR δ (CD_3OD) 7.86(d,2H)，7.64(s,4H)，7.49(d,2H)，7.36(m,2H)，7.28(m,1H)，7.02(m,1H)，6.95(s,1H)，6.75(q,1H)，4.26(t,1H)，3.32(m,1H)，3.21(m,1H)。

[0387] (S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(苄基硫基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0388]

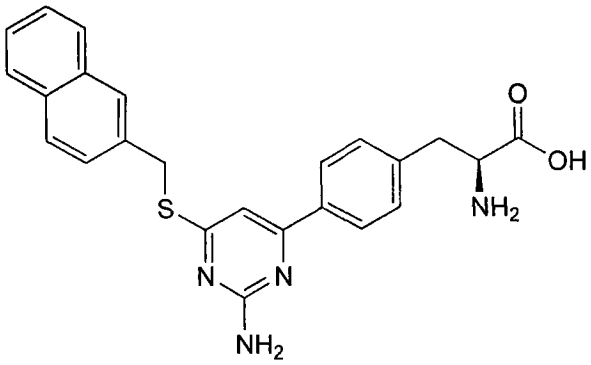


[0389] 将苄基硫醇 (0.14g，1.11mmol) 用在无水 THF(15ml) 中的 NaH(60%，在矿物油中，67mg，1.66mmol) 处理 30 分钟。加入 2- 氨基 -4,6- 二氯嘧啶 (0.2g，1.22mmol) 并将混合物搅拌过夜。将混合物用二氯己烷稀释，用水洗涤，然后用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩，得到 0.11g 的 4-(苄基硫基)-6- 氯嘧啶 -2- 胺。

[0390] 将 4-(苄基硫基)-6- 氯嘧啶 -2- 胺 (0.1g，0.397mmol)、L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (0.1g，0.477mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (17mg，0.024mmol)、Na_2CO_3 (93mg，0.874mmol)、MeCN(2.5ml) 和水 (2.5ml) 在微波中在 150℃加热 5 分钟。将混合物浓缩并通过制备性 HPLC 进行纯化，得到 0.42g 的标题化合物。M+1 = 381；^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.8(d,2H)，7.37(t,4H)，7.23(m,2H)，7.16(m,1H)，6.98(s,1H)，4.43(s,2H)，4.20(t,1H)，3.29(m,1H)，3.13(M,1H)。

[0391] (S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(萘 -2- 基甲基硫基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0392]

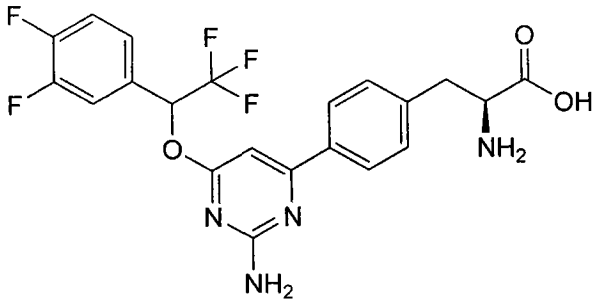


[0393] 将 2- 巯基萘 (0.2g,1.148) 用在无水 THF(10ml) 中的 NaH(60 %,在矿物油中,92mg,2.30mmol) 处理 30 分钟。加入 2- 氨基 -4,6- 二氯嘧啶 (0.21g,1.26mmol) 并将混合物搅拌过夜。将混合物用二氯甲烷稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩,得到 0.18gd 4- 氯 -6-(萘 -2- 基甲基硫基) 嘧啶 -2- 胺。

[0394] 将 4- 氯 -6-(萘 -2- 基甲基硫基) 嘧啶 -2- 胺 (0.1g,0.331mmol)、L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (83mg,0.397mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(14mg,0.020mmol)、Na_2CO_3(77mg,0.729mmol)、MeCN(2.5ml) 和水 (2.5ml) 在微波中在 150℃加热 5 分钟。将混合物浓缩并通过制备性 HPLC 进行纯化,得到 57mg 的标题化合物。M+1 = 431 ;^1H NMR(CD_3OD) δ 7.85(s,1H),7.79(d,2H),7.72(d,3H),7.46(dd,1H),7.35(m,4H),6.95(s,1H),4.58(s,2H),4.17(m,1H),3.26(m,1H),3.11(m,1H)。

[0395] (2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(3,4- 二氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0396]



[0397] 将 3,5- 二氟苯基 - 三氟甲基酮用在无水 THF(5ml) 中的 $NaBH_4$(0.18g,4.76mmol) 处理 2 小时。将混合物用水淬灭,用二氯甲烷 (2x) 提取。合并有机物,过滤通过硅胶并浓缩,得到 0.46g 的 1-(3,4- 二氟苯基)-2,2,2- 三氟乙醇。

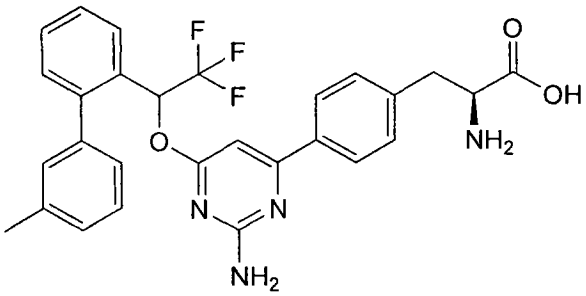
[0398] 将 1-(3,4- 二氟苯基)-2,2,2- 三氟乙醇 (0.1g,0.471mmol) 用在无水 THF(3ml) 中的 NaH(60 %,在矿物油中,38mg,0.943mmol) 处理 30 分钟。加入 2- 氨基 -4,6- 二氯嘧啶 (77mg,0.471mmol) 并将混合物在 50℃搅拌 6 小时。将混合物用水淬灭,并用二氯甲烷 (2x) 提取。合并有机物,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩,得到 0.14g 的 4- 氯 -6-(1-(3,4- 二氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基)- 嘧啶 -2- 胺。

[0399] 将 4- 氯 -6-(1-(3,4- 二氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -2- 胺 (0.14g,0.421mmol)、L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (110mg,0.505mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(18mg,0.025mmol)、Na_2CO_3(98mg,0.926mmol)、MeCN(2.5ml) 和水 (2.5ml) 在微波中在 150℃加热 5 分钟。将混合物浓缩并通过制备性 HPLC 进行纯化,得到 74mg 的标题化合物。M+1 = 469 ;

^{1}HNMR(CD_3OD) δ 7.83(d,2H),7.47(m,1H),7.38(m,4H),7.28(m,1H),4.21(t,1H),3.29(m,1H),3.15(m,1H)。

[0400] (2S)-2-氨基-3-(4-(2-氨基-6-(2,2,2-三氟-1-(3′-甲基联苯-2-基)乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的合成

[0401]



[0402] 在0℃向在THF(50ml)中的4′-溴-2,2,2-三氟苯乙酮(5.0g,19.76mmol)中加入$NaBH_4$(1.5g,39.52mmol)。将混合物回温到室温并搅拌1小时。通过TLC(CH_2Cl_2)监控显示反应完成。将混合物用H_2O淬灭,旋转蒸发以除去大部分THF,并用CH_2Cl_2提取两次。合并有机物,用盐水洗涤,浓缩成小体积并过滤通过硅胶塞。二氧化硅用CH_2Cl_2洗涤以洗脱产物,并将得到的溶液浓缩,得到4.65g的1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙醇。收率:92%。

[0403] 将1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙醇(0.13g,0.525mmol)、间-甲苯基硼酸(0.1g,0.736mmol)、Fibercat(4.28 % Pd,47mg,0.0157mmol Pd)、K_2CO_3(0.22g,1.576mmol)、EtOH(3ml)和H_2O(0.5ml)合并,并在80℃加热4小时。通过TLC(CH_2Cl_2)监控显示反应完成。将混合物冷却、过滤、浓缩、在CH_2Cl_2中成淤浆,并且进行硅胶色谱分离(CH_2Cl_2),得到0.1g的2,2,2-三氟-1-(3′-甲基联苯-2-基)乙醇。收率:72%。

[0404] 或者,将1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙醇(0.98g,3.86mmol)、间-甲苯基硼酸(0.63g,4.63mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.16g,0.232mmol Pd)、Na_2CO_3(0.90g,8.49mmol)、AcCN(10ml)和H_2O(10ml)合并,并在微波中在150℃加热10分钟。通过TLC(CH_2Cl_2)显示反应完成。将混合物冷却、浓缩、在CH_2Cl_2中成淤浆、过滤并进行硅胶色谱分离(CH_2Cl_2),得到0.80g的2,2,2-三氟-1-(3′-甲基联苯-2-基)乙醇。收率:79%。

[0405] 或者,在0℃将四丁基氟化铵(TBAF 1.0N,在THF中,13uL,3.3mg,0.013mmol)加入到3-甲基-联苯-2-甲醛(0.25g,1.27mmol)和三氟甲基三甲基硅烷(0.25g,1.53mmol)在THF(1.5ml)中的混合物中。将反应回温到室温并搅拌4小时。加入HCl(3.0N,2.0ml)并将混合物搅拌3小时。将混合物浓缩,溶解在二氯甲烷中,过滤通过硅胶,并浓缩,得到0.15g的2,2,2-三氟-1-(3′-甲基联苯-2-基)乙醇。

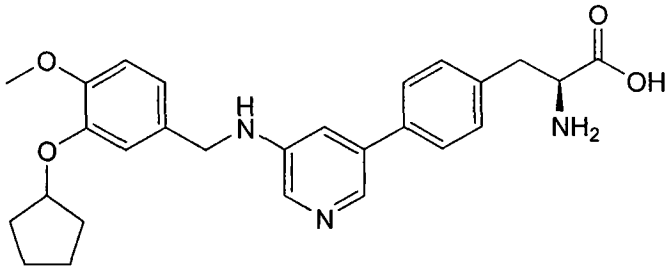
[0406] 将2,2,2-三氟-1-(3′-甲基联苯-2-基)乙醇(0.15g,0.563mmol)用在无水THF(5ml)中的NaH(60%在矿物油中,45mg,1.12mmol)处理30分钟。加入2-氨基-4,6-二氯嘧啶(92mg,0.5633mmol)并将混合物在50℃搅拌6小时。将混合物用水淬灭并用二氯甲烷(2x)提取。合并有机物,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,并浓缩,得到0.16g的4-氯-6-(2,2,2-三氟-1-(3′-甲基联苯-2-基)乙氧基)嘧啶-2-胺。

[0407] 将4-氯-6-(2,2,2-三氟-1-(3′-甲基联苯-2-基)乙氧基)嘧啶-2-胺(0.16g,0.406mmol)、L-对-硼基-苯基丙氨酸(10mg,0.487mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(17mg,0.024mmol)、Na_2CO_3(95mg,0.894mmol)、MeCN(2.5ml)和水(2.5ml)在微波中在150℃加热5分钟。将混合

物浓缩并通过制备性 HPLC 进行纯化，得到 105mg 的标题化合物。M+1 = 523 ;^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.85(d,2H),7.70(d,1H),7.44(m,4H),7.31(t,1H),7.21(m,2H),7.10(m,2H),6.87(q,1H),6.84(s,1H),4.25(t,1H),3.30(m,1H),3.18(m,1H)。

[0408] (S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(3-(环戊基氧基)-4- 甲氧基苄基氨基) 吡啶 -3- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0409]

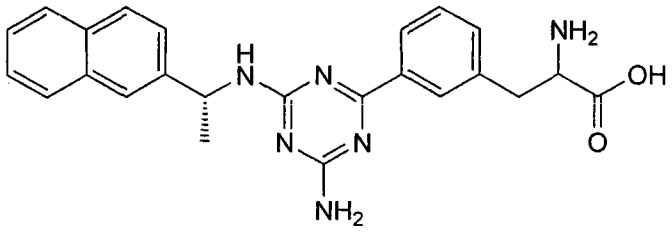


[0410] 将三乙酰氧基 - 硼氢化钠 (245mg,1.16mmol) 加入到 5- 溴 - 吡啶 -3- 胺 (100mg,0.57mmol) 和 3- 环戊基氧基 -4- 甲氧基 - 苯甲醛 (127mg,0.57mmol) 在 10ml 的 1,2- 二氯乙烷 (DCE) 中的溶液中，加入 HOAc(66μL,2eq.1.16mmol)，将混合物在室温下搅拌过夜，然后加入 15ml 的 DCE。有机相用水洗涤，并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂，得到 200mg 的粗制 5- 溴 -N-(3-(环戊基氧基)-4- 甲氧基苄基) 吡啶 -3- 胺，其无需进一步纯化即可用于后面步骤。

[0411] 向 Emrys 微波用工艺小瓶 (2-5ml) 中加入 5- 溴 -N-(3-(环戊基氧基)-4- 甲氧基苄基) 吡啶 -3- 胺 (40mg,0.106mmol)、4- 硼基 -L- 苯基丙氨酸 (22mg,0.106mmol) 和 2ml 的乙腈。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液 (2ml,1M)，然后加入 10 摩尔％的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)。将反应容器密封并用微波加热至 180℃历时 10 分钟。冷却后，将反应混合物蒸干，将残余物溶解在 2.5ml 的甲醇中并通过制备性 LD 进行纯化，得到 20mg 的 (S)-2- 氨基 -3-(4-(5-3-(环戊基氧基 -4- 甲氧基 - 苄基氨基) 吡啶 -3- 基) 苯基)- 丙酸。NMR：^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) ：δ 1.59(m,2H),1.7(m,6H),3.17(m,1H),3.3(m,1H),3.75(s,3H),4.2(dd,1H)4.39(s,2H),4.7(m,1H),6.9(m,3H),7.4(d,2H),7.6(d,2H),7.7(s,1H),7.9(s,1H),8.15(s,1H) ;分析性 HPLC :RT 2.69 ;M+1 :462(RT :1.285)。

[0412] 2- 氨基 -3-(3-(4- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0413]



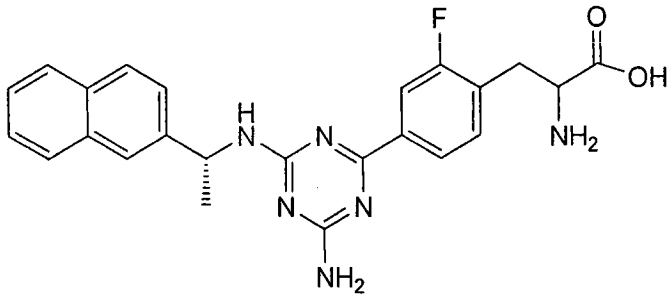
[0414] 在 -78℃在 5 分钟内向 2-(二苯基亚甲基 - 氨基) 乙酸叔丁基酯 (400mg,1.35mmol) 在 THF(25ml) 中的溶液中加入 LDA(1.8M，在 THF 中，2eq,2.7mmol，得自 Aldrich 的新鲜小瓶)，并将得到的混合物搅拌 20 分钟。在 5 分钟内向反应混合物中滴加 2-(3-(溴甲基) 苯基)-5,5- 二甲基 -1,3,2- 二氧杂硼己烷 (460mg,1.2eq.1.62mmol) 在 THF(10ml)

中的溶液。将反应在相同(-78℃)温度下继续搅拌30分钟,并在室温下放置3小时。将反应用饱和NH_4Cl淬灭,然后加入水(30ml),用EtOAc(2x40ml)提取。合并有机级分并用Na_2SO_4干燥。然后减压浓缩溶剂,并将粗制的3-(3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯基)2(二苯基亚甲基氨基)丙酸叔丁基酯通过柱色谱进行纯化,得到产物,为半固体。

[0415] 向Emrys微波用工艺小瓶(20ml)中加入(R)-6-氯-N^2-(1-(萘-2-基)乙基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(100mg,0.33mmol)、3-(3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯基)-2-(二苯基亚甲基氨基)丙酸叔丁基酯(248mg,0.5mmol,1.5eq.)和6ml的乙腈,向上述溶液中加入6ml的碳酸钠水溶液(1M),然后加入10摩尔%的二氯二(三苯基膦)-钯(II)。将该反应容器密封并用微波加热至190℃历时10分钟。冷却后,将反应混合物蒸干,将残余物溶解在10ml的THF中,向其中加入5N.HCl(5ml)。将混合物回流2小时以便对二苯甲酮和叔丁基基团进行脱保护。将所得的反应混合物浓缩并溶解在甲醇(8ml)中,并通过制备性LC进行纯化,得到15mg的2-氨基-3-(4(4-氨基-6-((R)-1-(萘-2-基)乙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)丙酸。NMR:^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD):δ 1.85(d,3H),3.2-3.45(m,2H),4.37(m,1H),5.5(m,1H),7.4(m,1H),7.6(m 4H),7.9(m,4H),8.18(m,2H),分析性HPLC:RT 2.79M+1:429(RT:1.35)。

[0416] 2-氨基-3-(4-(4-氨基-6-((R)-1-(萘-2-基)乙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟苯基)丙酸的合成

[0417]



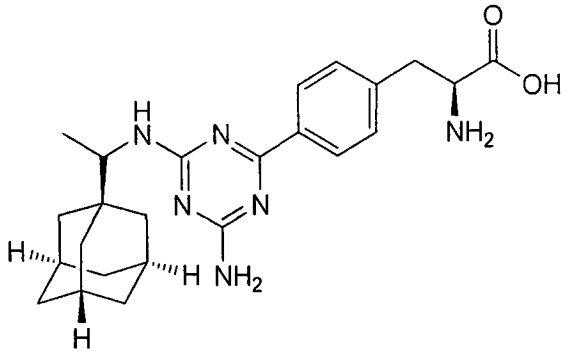
[0418] 在-78℃在5分钟内向2-(二苯基亚甲基-氨基)乙酸叔丁基酯(1.1g,3.73mmol)在THF(30ml)中的溶液中加入LDA(1.8M,在THF中,1eq,3.73mmol,得自Aldrich的新鲜小瓶),并将得到的混合物搅拌20分钟。在5分钟内向反应混合物中滴加4-溴-1-(溴甲基)-2-氟苯(1g,3.74mmol)在THF(10ml)中的溶液。反应在-78℃继续进行30分钟,然后在室温放置3小时。将反应用饱和NH_4Cl淬灭,之后加入水(30ml)。产物用EtOAc(2x40ml)提取,合并有机级分并用Na_2SO_4干燥。减压浓缩溶剂并将粗制3-(4-溴-2-氟苯基)-2-(二苯基亚甲基氨基)-丙酸叔丁基酯通过柱色谱进行纯化。得到产物,为固体。

[0419] 向Emrys微波用工艺小瓶(20ml)中加3-(4-溴-2-氟苯基)-2-(二苯基亚甲基-氨基)丙酸入叔丁基酯(600mg,1.24mmol)、Pd(dba)2(71mg,0.124mmol)、PCy3(35mg,0.124mmol)、4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-八甲基-2,2′-二(1,3,2-二氧杂硼戊烷(346mg,1.1eq.1.36mmol)和KOAc(182mg,1.5eq.,1.86mmol)和20ml的DMF。将该反应容器密封并用微波加热至160℃历时20分钟。冷却后,将反应混合物减压蒸干。将残余物溶解在H_2O(30ml)中,用EtOAc(2x40ml)提取,并通过制备性LD进行纯化,得到220mg的2-(二苯基亚甲基氨基)-3-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯基)丙酸叔丁基酯。

[0420] 向 Emrys 微波用工艺小瓶 (5ml) 中加入 (R)-6- 氯 -N^2-(1-(萘 -2- 基) 乙基)-1,3,5- 三嗪 -2,4- 二胺 (67mg,0.22mmol)、2-(二苯基亚甲基氨基)-3-(2- 氟 -4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼戊烷 -2- 基) 苯基) 丙酸叔丁基酯 (120mg,0.22mmol) 和 2ml 的乙腈。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液 (2ml,1M),然后加入 10 摩尔 % 的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)。将该反应容器密封并用微波加热至 190℃历时 10 分钟。冷却后,将反应混合物蒸干。将残余物溶解在 10ml 的 THF 中,然后向其中加入 5N.HCl(2ml)。将混合物回流 2 小时 (进行苯乙酮和叔丁基的脱保护)。在进行两个基团的脱保护后,将混合物浓缩,溶解在甲醇 (5ml) 中,并通过制备性 LD 进行纯化,得到 10mg 的 2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基)-2- 氟苯基) 丙酸。NMR :^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) :δ 1.6(d,3H),3.07(m,1H),3.45(m,1H),3.8(m,1H),5.45(m,1H),7.4(m,4H),7.6(m 1H),7.8(m,4H),8.08(m,1H), 分析性 HPLC :RT 2.88, M+1 :447(RT :1.44)。

[0421] (2S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-(1-(金刚烷基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0422]



[0423] 将金刚烷胺 (1 当量)、2- 氨基 -4,6- 二氯 -[1,3,5] 三嗪 (1 当量) 和二异丙基乙基胺 (5 当量, Aldrich) 在无水 1,4- 二氧杂环己烷中的溶液在 130℃回流 3 小时。在反应完成后,减压除去二氧杂环己烷。然后将反应冷却室温,加入水,用二氯甲烷 (2x40ml) 提取产物。将合并的有机溶液用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到产物,其无需纯化即可用于下一步。

[0424] 向 Emrys 微波用工艺小瓶 (20ml) 中加入金刚烷三嗪氯化物 (200mg,0.65mmol)、4- 硼基 -L- 苯基丙氨酸 (135mg,0.65mmol) 和 5ml 的乙腈。向上述溶液中加入碳酸钠水溶液 (5ml,1M),然后加入 5 摩尔 % 的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)。将该反应容器密封并用微波加热至 190℃历时 20 分钟。冷却后,将反应混合物蒸干。将残余物溶解在 4ml 的甲醇中并通过制备性 LD 进行纯化,得到 60mg(收率 21%) 的偶合产物。NMR :^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) :δ 1.22(m,3H),1.6-1-8(m,12H),2.01(d,3H),3.25-3.42(m,2H),4.0(m,1H),4.40(m,1H),7.6(d,2H),8.2(d,2H), 分析性 HPLC :RT 3.11, M+1 :437(RT :1.76)。

[0425] (2S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-(1-(金刚烷基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸的可供选择的合成

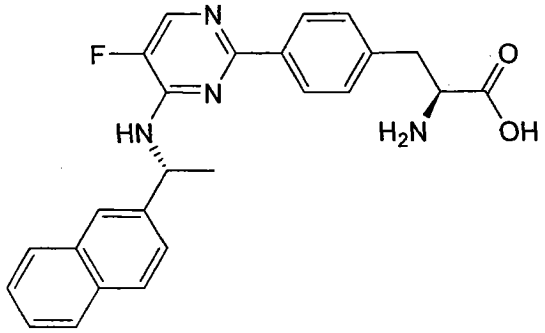
[0426] 金刚烷 (2- 基) 乙基氰基胍通过形成氰基胍 (1 当量)、(S)-2- 氨基 -3-(4- 氰基苯基丙酸 (1 当量) 和叔丁醇钾 (3.5 当量, Aldrich) 在无水 n-BuOH 中的溶液来制备,该溶液在密封管中在 160℃剧烈回流 2 天。在反应完成后,使混合物冷却到室温,并将反应用水淬灭。减压除去溶剂。再次,在冷却到室温后,通过加入 1N NaOH 使反应混合物的 pH 达 12-14。

然后，用醚：EtOAc(9 ： 1，2x100ml) 提取以除去杂质。将含水溶液冷却到 0℃，然后加入 1N HCl 以调节到 pH 7。将浅黄色产物在水中慢慢地碾碎溶解，混合物在冰箱中保存 30 分钟，通过过滤获得固体，具有 92％的纯度。该化合物从 MeOH 结晶，得到白色固体。(＞ 98％纯度，48-78％收率)。^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)：δ 1.0(d，3H)，1.45-1.6(m，6H)，4.62-4.8(m，4H)2.0(m，2H)，3.3(m，1H)，3.5(m，1H)；分析性 HPLC：RT2.69；M+1：462(RT：1.285)。

[0427] 使用如合成路线 6 所示的方法从金刚烷 (2- 基) 乙基氰基胍制备标题化合物。

[0428] (S)-2- 氨基 -3-(4-(5- 氟 -4-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基) 嘧啶 -2- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0429]

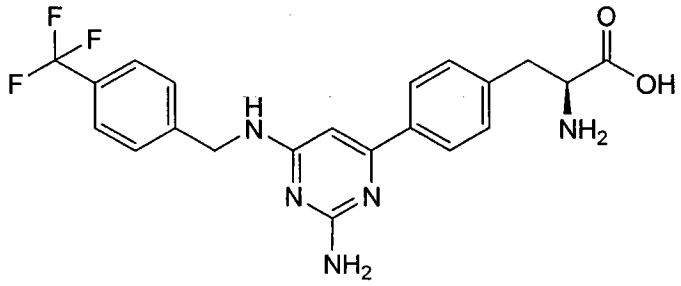


[0430] 将 (R)-(+)-1-(2- 萘基) 乙基胺 (102.6mg，0.599mmol)、2，4- 二氯 -5- 氟嘧啶 (100mg，0.599mmol) 和碳酸铯 (390mg，1.2mmol) 的混合物溶解在位于 10ml 微波小瓶中的 1，4- 二氧杂环己烷 (3ml) 和 H_2O(3ml) 中。将混合物在微波反应器中在 80℃搅拌 10 分钟。将残余物溶解在 CH_2Cl_2(50ml) 中，用水 (20ml)、盐水 (20ml) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩，得到粗制中间体 2- 氯 -5- 氟 - 嘧啶 -4- 基)-(1- 萘 -2- 基 - 乙基)- 胺。

[0431] 然后将粗制中间体 (250mg，0.83mmol) 溶解在位于 20ml 微波小瓶中的 6.0ml 的 MeCN 和 6ml 的 H_2O 中。向该溶液中加入 L- 对 - 硼基 - 苯基丙氨酸 (173.6mg，0.83mmol)、碳酸钠 (173.6mg，1.66mmol) 和催化量的二氯二 (三苯基膦)- 钯 (II)(11.6mg，0.0166mmol)。将该反应小瓶密封并在微波反应器中在 150℃搅拌 7 分钟。然后过滤内容物，并将滤液浓缩并溶解在 MeOH 和 H_2O(1 ： 1)，并通过制备性 HPLC 进行纯化，使用 MeOH/H_2O/TFA 作为溶剂系统。将合并的纯级分真空蒸发并进一步在在冷冻干燥器上进一步干燥，得到 154mg 的 2- 氨基 -3-{4-[5- 氟 -4-(1- 萘 -2- 基 - 乙基氨基)- 嘧啶 -2- 基]- 苯基)- 丙酸。NMR：^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD) δ 1.8(d，3H)3.2-3.4(m，2H)，4.35(m，1H)，5.7(q，1H)，7.5(m，4H)，7.6(d，1H)，7.8-7.9(m，4H)，8.1(d，2H)，8.3(d，1H)。LCMS：M+1 ＝ 431。

[0432] (S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(4-(三氟甲基)- 苄基氨基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0433]

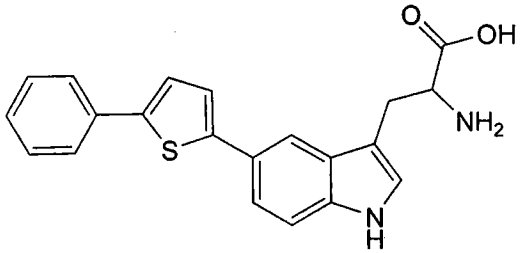


[0434] 将三氟甲基苄基胺(106.8mg,0.610mmol)、2-氨基-4,6-二氯嘧啶(100mg,0.610mmol)和碳酸铯(217mg,1.2mmol)的混合物溶解在位于20ml微波小瓶中的1,4-二氧杂环己烷(6ml)和H_2O(6ml)中。将混合物在微波反应器中在210℃搅拌25分钟。然后除去溶剂。将残余物溶解在CH_2Cl_2(50ml)中,用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到粗制中间体6-氯-N-4′-(三氟甲基-苄基)-嘧啶-2-4-二胺。

[0435] 将粗制中间体(150mg,0.497mmol)溶解在位于10ml微波小瓶中的3.0ml的MeCN和3ml的H_2O中。向该溶液中加入L-对-硼基-苯基丙氨酸(104mg,0.497mmol)、碳酸钠(150mg,0.994mmol)和催化量的二氯二(三苯基膦)-钯(II)(6.9mg,0.00994mmol)。将该反应小瓶密封并在微波反应器中在150℃搅拌5分钟。过滤内容物,将滤液浓缩并溶解在MeOH和H_2O(1∶1)中并通过制备性HPLC进行纯化,使用MeOH/H_2O/TFA作为溶剂系统。将合并的纯级分真空蒸发并在冷冻干燥器上进一步干燥,得到2-氨基-3-{4-[2-氨基-6-(4-三氟甲基-苄基氨基)-嘧啶-4-基]-苯基}-丙酸。NMR:^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ3.1-3.3(m,2H),4.2(t,1H),4.7(s,2H),6.3(s,1H),7.4-7.5(m,4H),7.6(d,2H),7.7(d,2H)。LCMS:M+1 = 432。

[0436] 2-氨基-3-(5-(5-苯基噻吩-2-基)-1H-吲哚-3-基)丙酸的合成

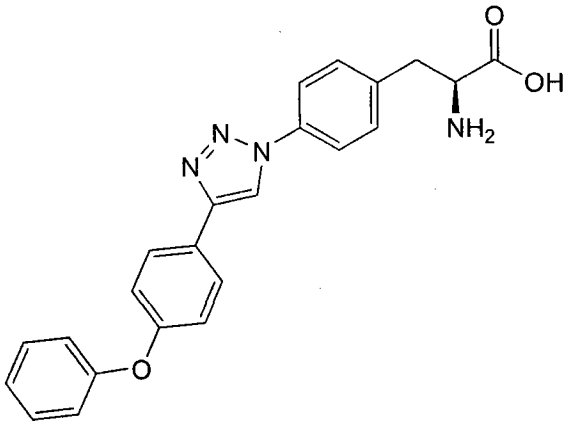
[0437]



[0438] 将2-氨基-3-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-丙酸(0.020g,0.071mmol)加入到5ml的微波小瓶中,该微波小瓶含有5-苯基-噻吩-2-硼酸(0.016g,0.078mmol)、Na_2CO_3(0.015g,0.142mmol)、乙腈(1.5ml)、水(1.5ml)和二氯二(三苯基膦)-钯(3mg,0.003mmol)。将该微波小瓶盖盖并在微波照射下在150℃搅拌5分钟。将反应混合物冷却,过滤通过针筒式滤器,然后通过反相制备性HPLC进行分离,使用YMC-Pack ODS 100x30mm ID柱(MeOH/H_2O/TFA溶剂系统)。将纯级分真空浓缩。然后将产物悬浮在5ml的水中,冷冻并冻干,得到5mg的纯产物,2-氨基-3-[5-(5-苯基-噻吩-2-基)-1H-吲哚-3-基]-丙酸。1H-NMR(300MHz,CD_3OD):3.21-3.26(m,2H),4.25(q,1H),7.15-7.35(m,8H),7.58(d,2H),7.82(d,1H)。

[0439] (S)-2-氨基-3-(4-(4-(4-苯氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)丙酸的合成

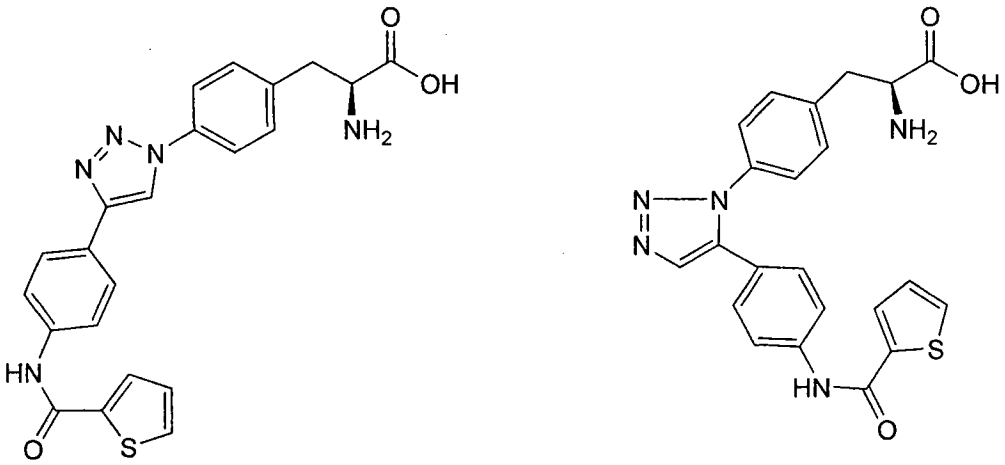
[0440]



[0441] 将 1- 乙炔基 -4- 苯氧基 - 苯 (126mg,0.65mmol) 和 (S)-3-(4- 叠氮基 - 苯基)-2- 叔丁氧基羰基氨基 - 丙酸 (200mg,0.65mg) 在 H_2O ：二氧杂环己烷 (5 ： 1) 中的混合物在密封管中在 100℃加热过夜。在反应完成后，加入 3N HCl(5ml) 并将混合物在 50℃搅拌 2 小时。除去溶剂得到粗产物，将其溶解在 MeOH 中并通过制备性 HPLC 进行纯化，得到 45mg 的所需产物 (收率 :29％)。^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) ：δ (ppm)3.2(m,1H),3.4(m,1H),4.3(m,1H),6.9(d,2H),7.0(d,2H),7.2(m,1H),7.3(d,2H),7.4-7.55(m,6H),8.0(s,1H)。

[0442] (S)-2- 氨基 -3-(4-(4-(4-(噻吩 -2- 甲酰胺基) 苯基)-1H-1,2,3- 三唑 -1- 基) 苯基) 丙酸和 (S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(4-(噻吩 -2- 甲酰胺基) 苯基)-1H-1,2,3- 三唑 -1- 基) 苯基) 丙酸的合成

[0443]

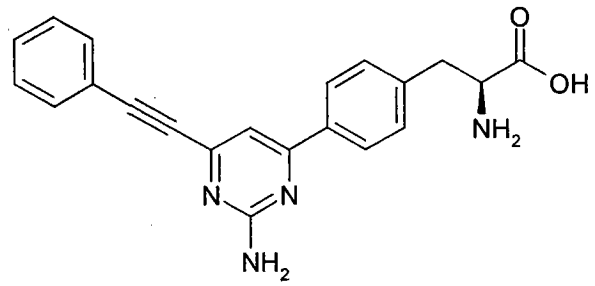


[0444] 将噻吩 -2- 羧酸 (4- 乙基 - 苯基) 酰胺 (117mg,0.49mmol) 和 (S)-3-(4- 叠氮基 - 苯基)-2- 叔丁氧基羰基氨基 - 丙酸 (150mg,0.49mg) 在 5ml 的 H_2O ：二氧杂环己烷 (5 ： 1) 中的混合物在密封管中在 100℃加热过夜。在反应完成后，加入 3N HCl(5ml) 并将混合物在 50℃搅拌 2 小时。除去溶剂，得到粗产物，将其溶解在 MeOH 中并通过制备性 HPLC 进行纯化。根据 LCMS(保留时间) 和 NMR，获得了两个区域异构体 (总收率 :70mg，66％)。主要产物是 (S)-2- 氨基 -3-(4-(4-(4-(噻吩 -2- 甲酰胺基) 苯基)-1H-1,2,3- 三唑 -1- 基) 苯基) 丙酸。NMR :^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD) ：δ 3.2(m,1H),3.4(m,1H),4.3(m,1H),7.15(m,1H),7.3(d,2H),7.6(m,4H),7.0(m,3H),7.95(d,1H),8.0(s,1H)。次要产物是 (S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(4-(噻吩 -2- 甲酰胺基) 苯基)-1H-1,2,3- 三唑 -1- 基) 苯基) 丙酸。^{1}H-NMR(400MHz,CD3OD) ：δ 3.2(m,1H),3.4(m,1H),4.35(m,1H),7.2(m,1H),7.3(d,2H),

7.5-7.6(m,4H),7.75(m,3H),7.95(d,1H),8.05(s,1H)。

[0445] (S)-2-氨基-3-(4-(2-氨基-6-(苯基乙炔基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的合成

[0446]



[0447] 将2-氨基-4,6-二氯嘧啶(0.180g,1.1mmol)、三甲基-苯基乙炔基-锡烷(0.264g,1mmol)溶解在THF(20ml)中并将混合物在65℃搅拌12小时。LCMS显示反应完成。除去溶剂并将残余物直接用于后面的步骤。

[0448] 将粗制中间体(0.42g)、L-对-硼基-苯基丙氨酸(0.210g,1mmol)、碳酸钠(0.210g,2mmol)和二氯二(三苯膦)-钯(II)(25mg,0.036mmol)溶解在位于10ml微波小瓶中的MeCN(3ml)和H_2O(3ml)的混合物中。将该小瓶密封并在微波反应器中在150℃搅拌6分钟。将混合物过滤并浓缩滤液。残余物通过制备性HPLC进行纯化,使用MeOH/H_2O/TFA作为溶剂系统,得到(S)-2-氨基-3-[4-(2-氨基-6-苯基乙炔基-嘧啶-4-基(-苯基]-丙酸,为TFA盐。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD):δ(ppm)3.20-3.42(m,2H),4.31(m,1H),7.40-7.51(m,6H),7.62(d,2H),8.18(d,2H)。

[0449] 另外的化合物

[0450] 使用本领域已知的和/或本文描述的方法制备的另外的化合物列举如下:

[0451]

化合物	LCMS (M+1)	HPLC方法 (时间(分钟))
(S)-2-氨基-3-(4-(5-(2-氟-4,5-二甲氧基苄基氨基)吡嗪-2-基)苯基)丙酸	426	C(3.04)
(S)-2-氨基-3-(4-(2-氨基-6-(4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸	448	I(3.03)
(S)-2-氨基-3-(4-(6-(3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基氨基)-2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸	507	J(3.21)
(S)-2-氨基-3-(4-(5-(3,4-二甲基苄基氨基)吡嗪-2-基)苯基)丙酸	377	C(3.15)
(S)-2-氨基-3-(4-(5-(联苯-2-基甲基氨基)吡嗪-2-基)苯基)丙酸	425	D(4.00)
(S)-乙基2-氨基-3-(4-(2-氨基-6-(4-(三氟甲基)苄基氨基)嘧啶-4-基苯基)丙酸酯	460	F(2.52)
(S)-2-氨基-3-(4-(5-(环戊基甲基氨基)吡嗪-2-基)苯基)丙酸	341	C(2.77)

化合物	LCMS (M+1)	HPLC 方法 (时间 (分钟))
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(3-(2-(三氟甲基) 苯基) 吡咯烷 -1- 基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	472	A(2.87)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1,2,3,4- 四氢萘 -1- 基氨基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	404	A(2.65)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	429	A(2.73)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1,2- 二苯基乙基氨基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	454	K(1.34)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-1-(4-(苯并 [b] 噻吩 -3- 基) 苯基) 乙基氨基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	510	D(2.02)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-((R)-1-(4′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	485	J(2.99)
2- 氨基 -3-(1-(4- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 哌啶 -4- 基) 丙酸	436	B(2.25)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-(1-(4- 氟萘 -1- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	447	H(1.68)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-((3′ - 氟联苯 -4- 基) 甲基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	459	J(2.89)
2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基)-2- 氟苯基) 丙酸	447	A(2.88)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	539	M(3.83)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 氟联苯 -2- 基) 乙氧基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	528	F(3.41)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-(1-(4- 叔丁基苯基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	435	J(1.82)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 氟联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	527	D(2.09)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-(6,7- 二羟基 -1- 甲基 -3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	437	B(2.47)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲基联苯 -4- 基) 乙氧基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	524	D(2.22)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基) 嘧啶 -2- 基) 苯基) 丙酸	428	A(2.90)

化合物	LCMS (M+1)	HPLC 方法 (时间 (分钟))
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(苄基硫基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	379	E(1.66)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(4′ - 氟联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	527	E(2.07)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(3-(4- 氯苯氧基) 哌啶 -1- 基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	453	A(2.67)
(S)-3-(4-(4- 氨基 -6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基)-2-(2- 氨基乙酰胺基) 丙酸	486	J(2.83)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(6-((R)-1-(萘 -2- 基) 乙基氨基)-2-(三氟甲基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	481	A(3.70)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(4-(3- 氯苯基) 哌嗪 -1- 基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	453	L(0.72)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-2,2,2- 三氟 -1- 苯基乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	433	E(1.77)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1,4- 二苯基丁基氨基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	482	A(3.15)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(1-(3′ - 氯联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	528	E(2.35)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-(1-(联苯 -4- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基)-1,3,5- 三嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	510	D(2.14)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,3,3,3- 五氟 -1-(3- 氟 -4- 甲基苯基) 丙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	515	N(3.34)
(S)- 乙基 2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸酯	567	N(2.17)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((S)-2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	539	N(3.36)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3- 氟 -3′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	557	O(3.52)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(3′ -(二甲基氨基) 联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	552	Q(3.00)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基 -5- 甲基联苯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	553	N(3.63)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(4′ - 甲氧基 -5- 甲基联苯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	553	N(3.61)

化合物	LCMS (M+1)	HPLC 方法 (时间 (分钟))
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基 -3-(甲基磺酰基) 联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	617	O(3.28)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(2-(环丙基甲氧基)-4- 氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	521	N(1.57)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(1-(2-(环丙基甲氧基)-4- 氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	507	N(1.62)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(2- 异戊基氧基) 苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	520	N(1.69)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 氟联苯 -4- 基) 乙氧基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	512	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(4′ - 甲氧基联苯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	539	N(3.50)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(3′ - 氨基甲酰基联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	552	N(3.14)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(4′ - 氨基甲酰基联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	552	N(3.05)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(4-(2- 甲氧基苯氧基) 苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	555	N(1.55)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2,2,2- 三氟 -1-(4-(2- 甲氧基苯氧基) 苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	541	N(1.59)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2,2,2- 三氟 -1-(2- 异戊基氧基) 苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	505	N(1.74)
(2S)-3-(4-(6-(1-(3′ - 乙酰胺基联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 氨基嘧啶 -4- 基) 苯基)-2- 氨基丙酸	566	N(3.18)
(2S)-3-(4-(6-(1-(4′ - 乙酰胺基联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 氨基嘧啶 -4- 基) 苯基)-2- 氨基丙酸	566	N(3.23)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(4- 氰基苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	458	--
(S)- 乙基 2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-2,2,2- 三氟 -1- 对 - 甲苯基乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸酯	475	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(1- 甲氧基二环 [2.2.2] 辛 -5- 烯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	493	O(2.97)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(4-(环戊基氧基) 苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	517	N(1.61)

化合物	LCMS (M+1)	HPLC 方法 (时间 (分钟))
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(1-(4-(环戊基氧基) 苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	503	N(1.67)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(4-(3- 甲氧基苯氧基) 苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	556	N(1.59)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(4,5- 二甲氧基联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	569	S(3.34)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(4,5- 二甲氧基 -3′ - 甲基联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	583	S(3.50)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(2,2,2- 三氟 -1-(2′ - 甲基联苯 -2- 基) 乙氧基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	508	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2,2,2- 三氟 -1-(4-(3- 甲氧基苯氧基) 苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	541	N(1.64)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(2-(3,5- 二氟苯氧基) 苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	561	N(1.64)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(4-(4- 甲氧基苯氧基) 苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	556	N(1.58)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(4′ -((S)-2- 氨基 -2- 羧基乙基) 联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	596	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(2- 溴苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	513	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲基联苯 -2- 基) 乙氧基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	508	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(4- 甲氧基联苯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	539	S(3.51)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(2,2,2- 三氟 -1-(2-(4- 甲基噻吩 -3- 基) 苯基) 乙氧基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	514	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(4- 甲氧基 -3′ - 甲基联苯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	553	S(3.66)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ -(羟基甲基) 联苯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	539	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(3′ - 氰基联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	534	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(1-(2-(3,5- 二氟苯氧基) 苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	547	N(1.69)

化合物	LCMS (M+1)	HPLC 方法 (时间 (分钟))
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2,2,2- 三氟 -1-(4-(4- 甲氧基苯氧基) 苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	541	N(1.63)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 噻吩 -3- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	536	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(5-(4- 甲氧基苯基) 异噁唑 -3- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	530	0(3.14)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(1- 苯基 -5-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	567	0(3.24)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(2-(环己基氧基)-4- 甲基苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	545	N(1.76)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(2-(环戊基氧基)-4- 甲基苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	532	N(1.71)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(苯并 [d] 噻唑 -6- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	490	0(2.66)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	437	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(1-(2-(环戊基氧基)-4- 甲基苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	517	N(1.78)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(1-(2-(环己基氧基)-4- 甲基苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	531	N(1.87)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(吡啶 -3- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	434	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -5- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	451	--
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(3- 羟基苯基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	351	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 羟基联苯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	526	--
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(3,5- 二氟苯基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	371	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(3′,5′ - 二氟联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	546	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 氟联苯 -3- 基) 乙氧基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	512	--

化合物	LCMS (M+1)	HPLC 方法 (时间 (分钟))
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(5- 乙氧基 -2- 甲基 -2,3- 二氢苯并呋喃 -6- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	533	O(3.16)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(苯并呋喃 -5- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	473	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(2- 间 - 甲苯基呋喃 -3- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	513	--
(S)- 乙基 3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基)-2-(2- 氨基乙酰胺基) 丙酸酯	596	N(3.55)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2,2,2- 三氟 -1-(2-(4- 甲基噻吩 -3- 基) 苯基) 乙氧基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	514	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(5- 甲基 -3- 苯基异噁唑 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	514	N(3.12)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(3-(甲基硫基) 苯基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	381	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ -(甲基硫基) 联苯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	555	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(3′ -((二甲基氨基) 甲基) 联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	566	--
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(3-(三氟甲氧基) 苯基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	419	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ -(三氟甲氧基) 联苯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	593	--
(S)-3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基)-2-(2- 氨基乙酰胺基) 丙酸	596	N(1.51)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(1- 甲基 -5- 苯基 -1H- 吡唑 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	513	N(2.88)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	511	--
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-1-(3′ -(二甲基氨基) 联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	552	S(3.09)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(2- 氯 -4-(甲基磺酰基) 苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	545	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(3-(呋喃 -2- 基) 噻吩 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	505	--

化合物	LCMS (M+1)	HPLC 方法 (时间 (分钟))
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(2-(环戊基氧基)-4- 氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	543	N(1.66)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(2-(3- 甲氧基苯基) 环己 -1- 烯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	543	O(3.59)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(嘧啶 -5- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	435	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基联苯 -3- 基) 乙氧基) 吡嗪 -2- 基) 苯基) 丙酸	524	--
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((S)-1-(3′ -(二甲基氨基) 联苯 -2- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	552	N(3.08)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(2-(呋喃 -2- 甲酰胺基) 苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	542	N(2.61)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(4- 氯 -2-(甲基磺酰基) 苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	545	--
(S)- 异丙基 2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸酯	581	--
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(1-(2-(环戊基氧基)-4- 氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	520	N(1.73)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(1-(2-(环己基氧基)-4- 氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	534	N(1.81)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(1-(噻吩 -2- 基) 环己基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	521	O(3.36)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2-(2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙氧基) 噻唑 -5- 基) 苯基) 丙酸	529	Q(2.30)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(2-(环己基氧基)-4- 氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	549	N(1.70)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(1-(4- 甲氧基苯基) 环己基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	545	O(3.41)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2,2,2- 三氟 -1-(4- 氟 -2- 甲基苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	450	N(1.50)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(4- 氟 -2- 甲基苯基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	465	N(1.45)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(噁唑 -2- 基 (苯基) 甲氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	432	O(1.76)

化合物	LCMS (M+1)	HPLC 方法 (时间 (分钟))
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1- 环己基 -2,2,2- 三氟亚乙基氨基氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	452	O(3.47)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(2-(3-(二甲基氨基) 苯基) 呋喃 -3- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	543	N(3.02)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(5- 苯基噻吩 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	515	N(3.39)
(S)- 苯基 2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸酯	615	Q(3.00)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-1-(3′ -((二甲基氨基) 甲基) 联苯 -4- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	566	N(2.60)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(1-(3- 甲氧基苯甲酰基)-1H- 吡唑 -4- 基) 苯基) 丙酸	366	O(2.55)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2,2,2- 三氟 -1-(5- 苯基呋喃 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	484	N(3.65)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(4- 氯 -2- 氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	486	N(3.14)
(S,E)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(4-(三氟甲基) 苯乙烯基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	429	N(2.94)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(3,4- 二氯苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	502	N(3.31)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1-(4- 氯 -3- 氟苯基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	486	N(3.13)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((R)-1-(3′ -(二甲基氨基) 联苯 -4- 基)-2,2,2- 三氟乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	552	N(2.66)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1- 氯 -2,2,2- 三氟 -1-(4- 甲氧基联苯 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	573	N(3.77)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(6-(2,2,2- 三氟 -1-(5- 苯基噻吩 -2- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	500	N(3.75)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(5-(4- 苯氧基苯基)-1H-1,2,3- 三唑 -1- 基) 苯基) 丙酸	401	O(3.20)
(S,E)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2-(联苯 -4- 基) 乙烯基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	437	N(3.17)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(4- 氨基 -6-((R)-2,2,2- 三氟 -1-(3′ - 甲氧基联苯 -4- 基) 乙氧基) 嘧啶 -2- 基) 苯基) 丙酸	539	--
(S)-2- 氨基 -3-(4-(4′ - 甲氧基联苯 -4- 基磺酰胺基) 苯基) 丙酸	428	N(2.78)

化合物	LCMS (M+1)	HPLC 方法 (时间 (分钟))
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(6-(3- 甲氧基苯基) 吡啶 -3- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	540	N(3.09)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(6-(2- 氟 -3- 甲氧基苯基) 吡啶 -3- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	558	N(3.00)
2- 氨基 -3-(5-(4′ - 甲基联苯 -4- 基)-1H- 吲哚 -3- 基) 丙酸	371	N(1.48)
2- 氨基 -3-(5- 间 - 甲苯基 -1H- 吲哚 -3- 基) 丙酸	295	N(1.19)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2-(2- 甲氧基苯基) 呋喃 -3- 甲酰胺基) 苯基) 丙酸	358	O(2.68)
2- 氨基 -3-(5-(1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基)-1H- 吲哚 -3- 基) 丙酸	361	N(1.10)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(2,2,2- 三氟 -1-(6-(噻吩 -2- 基) 吡啶 -3- 基) 乙氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	516	N(1.42)
2- 氨基 -3-(6-(1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基)-1H- 吲哚 -3- 基) 丙酸	361	N(1.09)
(S)-2- 氨基 -3-(4-((2-(4-(三氟甲基) 苯基) 噻唑 -4- 基) 甲基氨基) 苯基) 丙酸	422	O(3.00)
(S)-2- 氨基 -3-(4-((4′ - 甲氧基联苯 -4- 基磺酰胺基) 甲基) 苯基) 丙酸	441	O(2.94)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(3-(2- 甲氧基二苯并 [b,d] 呋喃 -3- 基) 脲基) 苯基) 丙酸	420	O(3.36)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(3-(2,2- 二苯基乙基) 脲基) 苯基) 丙酸	404	O(2.97)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(苯基乙炔基) 苯基) 丙酸	266	N(2.91)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-((5-(1- 甲基 -5-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -3- 基) 噻吩 -2- 基) 甲氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	410	N(1.39)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(1,1,1- 三氟 -3-((R)-2,2,3- 三甲基环戊 -3- 烯基) 丙烷 -2- 基氧基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	479	O(3.42)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(3-(2- 羟基乙基氨基甲酰基) 哌啶 -1- 基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	429	N(1.53)
(2S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(3-(吡啶 -2- 基氧基) 哌啶 -1- 基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	435	N(2.11)
(S)-2- 氨基 -3-(4-(2- 氨基 -6-(4- 氯 -3-(哌啶 -1- 羰基) 苯基) 嘧啶 -4- 基) 苯基) 丙酸	480	N(2.75)

[0452]

[0453]

[0454]

[0455]

[0456]

[0457]

[0458] 体外抑制试验

[0459] 使用分别具有以下登录号：X52836、AY098914、X05290 和 U49897 的基因制备了人 TPH1、TPH2、酪氨酸羟化酶 (TH) 和苯基丙氨酸羟化酶 (PH)。

[0460] 人 TPH1 的全长编码序列被克隆到细菌表达载体 pET24(Novagen，Madison，WI，USA) 中。将携带表达载体的 BL21(DE3) 细胞的单个集落接种在 50ml 的 L 肉汤 (LB)- 卡拉霉素培养基中，并在振摇下在 37℃生长过夜。然后将一半培养物 (25ml) 转移到 3L 的培养基中，该培养基含有 1.5％酵母抽提物、2％ Bacto 蛋白胨、0.1mM 色氨酸、0.1mM 硫酸亚铁铵、和 50mM 磷酸盐缓冲剂 (7.0)，并在 37℃使用补充有 40％的氧气、保持在 7.0 的 pH 和加入葡萄糖的条件下生长到 OD_{600} ＝ 6。在 25℃使用 15％ D- 乳糖经过 10 小时时间诱导 TPH1 表达。将细胞旋转沉淀并用磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 洗涤一次。

[0461] 根据 TPH1 与蝶呤结合，用亲和色谱法对 TPH1 进行纯化。将细胞沉淀再悬浮在裂解缓冲液 (100ml/20g) 中，该裂解缓冲液含有 50mMTris-Cl，pH 7.6、0.5M NaCl、0.1％ Tween-20、2mM EDTA、5mM DT、蛋白酶抑制剂混合物 (Roche Applied Science，Indianapolis，IN，USA) 和 1mM 苯基甲烷磺酰氟 (PMSF)，将细胞用微流化器进行溶胞。将裂解液进行离心并将上清液装载到与蝶呤偶联的琼脂糖凝胶 4B 柱上，该柱用含有 50mM Tris、pH 8.0、2M NaCl、0.1％ Tween-20、0.5mM EDTA 和 2mM DTT 的缓冲液平衡。该柱用 50ml 的该缓冲液洗涤，用含 30mM$NaHCO_3$，pH 10.5，0.5M NaCl，0.1％ Tween-20，0.5mM EDTA，2mMDTT 和 10％甘油的缓冲液洗脱 TPH1。被洗脱的酶立即用 200mMKH_2PO_4，pH 7.0，0.5M NaCl，20mM DTT，0.5mM EDTA 和 10％甘油中和，并保存在 -80℃。

[0462] 以同样的方法表达和基本纯化了人色氨酸羟化酶 II 型 (TPH2)，酪氨酸羟化酶 (TH) 和苯基丙氨酸羟化酶 (PAH)，不同之处在于，在生长期间，对于 TH，细胞补充酪氨酸，对于 PAH，细胞补充苯丙氨酸。

[0463] 在含有 50mM 4- 吗啉丙磺酸 (MOPS)，pH 7.0，60μM 色氨酸，100mM 硫酸铵，100μM 硫酸亚铁铵，0.5mM 三 (2- 羧基乙基) 膦 (TCEP)，0.3mM 6- 甲基四氢蝶呤，0.05mg/ml 过氧化氢酶和 0.9mM DTT 的反应混合物中，测量 TPH1 和 TPH2 活性。通过加入 TPH1 达到 7.5nM 的最终浓度引发反应。根据在 360nm(激发波长＝ 300nm) 处的荧光的改变来测定反应初始速度。通过测量在各种化合物浓度下 TPH1 和 TPH2 的活性来测定它们的抑制，并且使用以下方程式计算所给出的化合物的效力：

[0464] $$v = b + \frac{v_0 - b}{1 + \left(\frac{[C]}{[I_{c50}]}\right)^D}$$

[0465] 其中 v 是在所给的化合物浓度 C 下的初始速度，v_0 是当 C ＝ 0 时的 v，b 是背景信号，D 是近似等于 1 的 Hill 斜率，并且 IC_{50} 是化合物抑制半数最大酶活性的浓度。

[0466] 通过分别使用 L-[3,4-3H]- 酪氨酸和 L-[4-3H]- 苯丙氨酸测量所产生的 3H2O 的量来测定人 TH 和 PAH 的活性。首先将酶 (100nM) 与其 0.1mM 下的底物温育约 10 分钟，并加入到包含 50mM MOPS、pH 7.2、100mM 硫酸铵、0.05％ Tween-20、1.5mM TCEP、100μM 硫酸亚铁铵、0.1mM 酪氨酸或苯丙氨酸、0.2mM 6- 甲基四氢蝶呤、0.05mg/ml 过氧化氢酶和 2mM DTT

的反应混合物中。使反应进行 10-15 分钟，并通过加入 2M HCl 终止。然后将混合物滤过活性炭并通过闪烁计数测定滤液的放射活性。使用该试验测定并且使用与对 TPH1 和 TPH2 一样的方法计算化合物对 TH 和 PAH 的活性。

[0467] 细胞基抑制试验

[0468] 使用两种类型的细胞系用于筛选：RBL2H3 是大鼠肥大细胞瘤细胞系，其含有 TPH1 并自发产生 5- 羟基色胺 (5HT)；BON 是人类癌瘤细胞系，其含有 TPH1 并产生 5- 羟基色氨酸 (5HTP)。在 96 孔板形式中进行 CBA。在 HPLC 中使用的流动相含有 97％的 100mM 乙酸钠 (pH 3.5)，pH 3.5 和 3％的乙腈。使用 Waters C18 柱 (4.6x50mm) 和 Waters HPLC(型号 2795)。使用多通道荧光计 (型号 2475) 通过设定 280nm 作为激发波长和 360nm 作为发射波长来监控通流。

[0469] RBL CBA：细胞在完全培养基 (含有 5％牛血清) 中生长 3-4 小时以使得细胞附着于板孔 (7K 细胞 / 孔)。然后将化合物以 0.016μM 到 11.36μM 的浓度加入到每个孔中。对照是在不存在任何化合物的完全培养基中的细胞。在 37℃温育 3 天后收获细胞。细胞在不存在化合物下＞ 95％汇合。从板除去培养基并用等量的 0.1N NaOH 使细胞裂解。通过与等量的 1M TCA 混合然后滤过玻璃纤维对大部分的细胞裂解液进行处理。将滤液装载到反相 HPLC 上用于分析 5HT 浓度。还取小部分的细胞裂解液来测定细胞的蛋白质浓度，其反映了在所用浓度下的化合物的细胞毒性。使用 BCA 法测量蛋白质浓度。

[0470] 在无化合物处理下细胞中的平均 5HT 水平在根据上述方程式进行 IC_{50} 推导中用作最大值。5HT 的最小值设为 0 或得自用最高浓度 (如果化合物在该浓度下无细胞毒性) 的化合物处理的细胞。

[0471] BON CBA：细胞在等量的含 5％牛血清的 DMEM 和 F12K 中生长 3-4 小时 (20K 细胞 / 孔) 并加入在 0.07μM 到 50μM 浓度的化合物。将细胞在 37℃温育过夜。然后取得 50μM 的培养物上清液用于测量 5HTP。将上清液与等量的 1M TCA 混合，然后过滤通过玻璃纤维。将滤液装载到反相 HPLC 上用于测量 5HTP 浓度。通过用 PromegaCelltiter-Glo Luminescent 细胞存活试验处理剩余细胞来测量细胞的存活率。然后以与 RBL CBA 中的相同方式计算化合物效力。

[0472] 体内效果

[0473] 通过口服给药化合物后在小鼠的肠和脑中测定 5-HT 水平的改变，在几个研究中评价本发明的强效 TPH1 抑制剂的体内效果。

[0474] 将化合物配制在不同的介质中以提供悬浮液或溶液。一般地，14 周龄雄性 C57 白化病小鼠每日一次 5ml/kg 口服强饲给药，连续四天。在最后一次剂量给药后 5 小时，将动物迅速处死。取得肠道的不同区域和全脑并立即冻干。从组织提取 5-HT 并通过 HPLC 进行测量。取得血样用于暴露分析。

[0475] 发现强效的 TPH1 抑制剂在小肠和大肠中都降低 5-HT 水平，但是不降低脑中的 5-HT 水平。在一个研究中，将化合物配制在 H_2O 中并以四个不同的剂量水平对小鼠经口强饲给药：15、50、150 和 500mg/kg，每天一次。如图 1 所示，化合物以剂量依赖性方式引起在空肠和回肠中的 5-HT 明显减少。在结肠中，在 50、150 和 500mg/kg/ 天的剂量水平下观察到 5-HT 的统计学显著减少。在脑中，在任何剂量水平下都未观测到 5-HT 水平有显著变化。

[0476] 上文引用的所有的出版物 (例如，专利和专利申请) 以全文被并入本文作为参考。

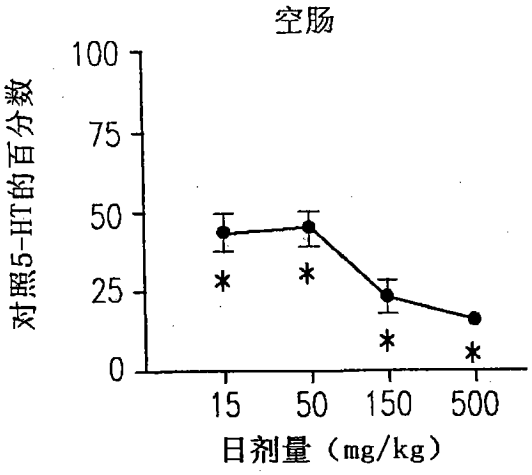


图 1A

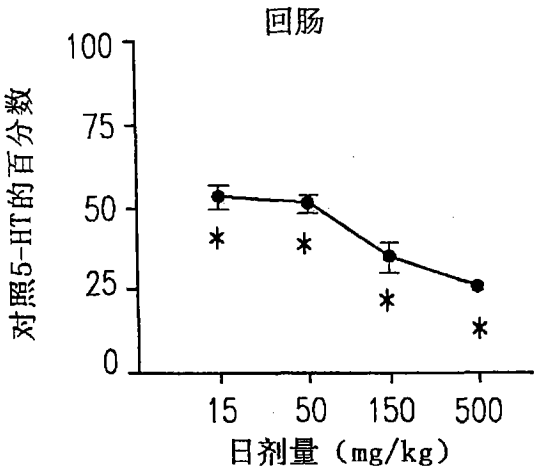


图 1B

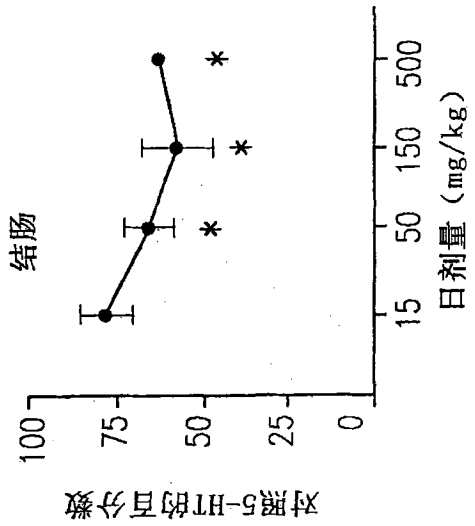


图 1C

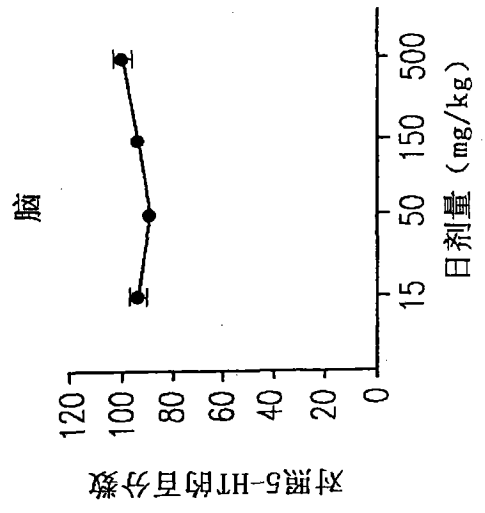


图 1D