



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118632834 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 10

(21) 申请号 202280090381.X

(22) 申请日 2022.12.07

(30) 优先权数据

63/286,749 2021.12.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/052142 2022.12.07

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2023/107563 EN 2023.06.15

(71) 申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J-F·布拉佐 马入林

J·M·施格扬茨 K·沃姆

P·W·帕帕

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 205/12 (2006.01)

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 209/02 (2006.01)

C07D 211/62 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

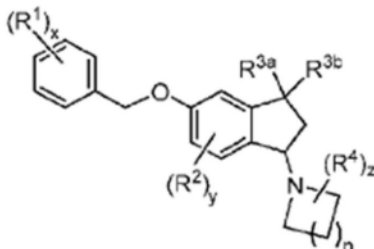
权利要求书4页 说明书104页

(54) 发明名称

用于治疗神经变性疾病的含有羧酸的茚满基化合物

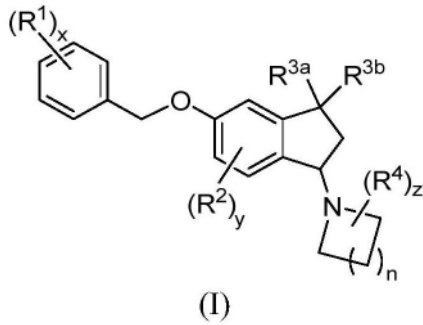
(57) 摘要

本文提供了用于调节51P5的化合物和其组合物。在一些实施方案中,所述化合物和其组合物被提供用于治疗神经系统疾病。式(I)



(I)

1. 一种式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

每个 R^1 独立地是卤代基、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_3 - C_6 环烷基;每个 R^2 独立地是卤代基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、卤代基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

x是1-5;

y是0-3;

z是1-5;

n是1、2或3;并且

每个 R^4 独立地是- CO_2H 、卤代基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基,

或两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成任选地被- CO_2H 取代的稠合、桥接或螺 C_3 - C_5 环烷基,

条件是至少一个 R^4 基团是- CO_2H 或含有- CO_2H 部分。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

每个 R^1 独立地是卤代基、-CN、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_3 - C_6 环烷基。

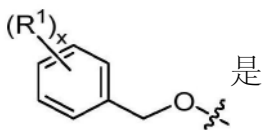
3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

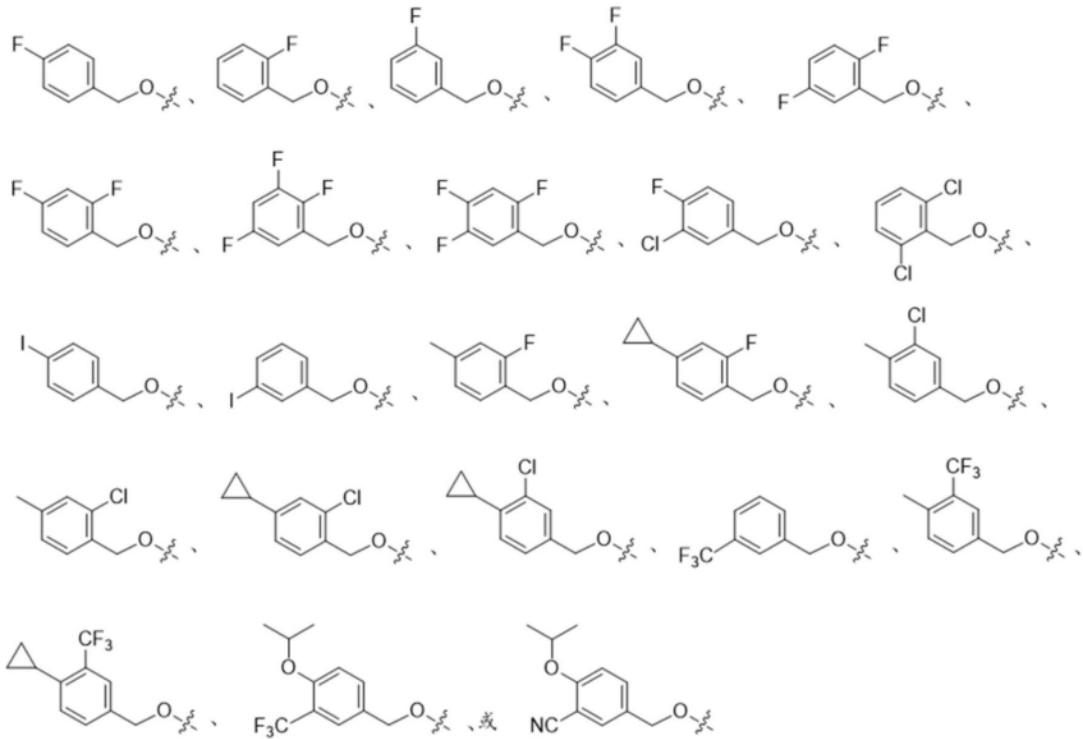
每个 R^1 独立地是F、Cl、I、-CN、- CH_3 、- CF_3 、- $OCH(CH_3)_2$ 或环丙基。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

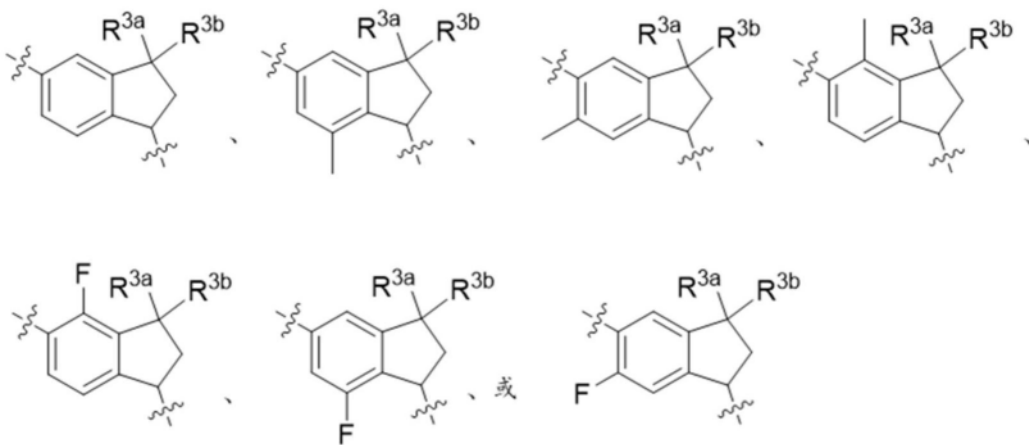
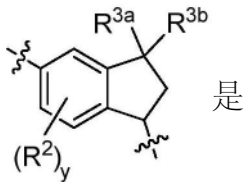
x是1、2或3。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:





6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
每个R²独立地是卤代基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃卤代烷基。
7. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
每个R²独立地是F或-CH₃。
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:y是1。
9. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:y是0。
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

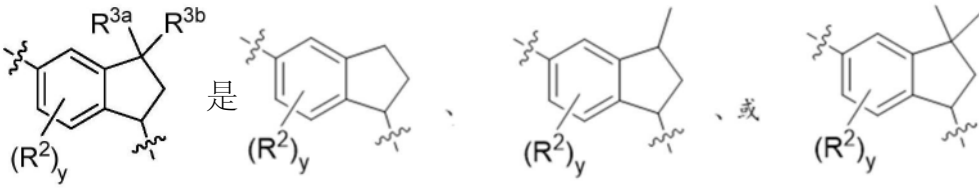


11. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^{3a}和R^{3b}独立地是H、C₁-C₃烷基、卤代基或C₁-C₃卤代烷基。

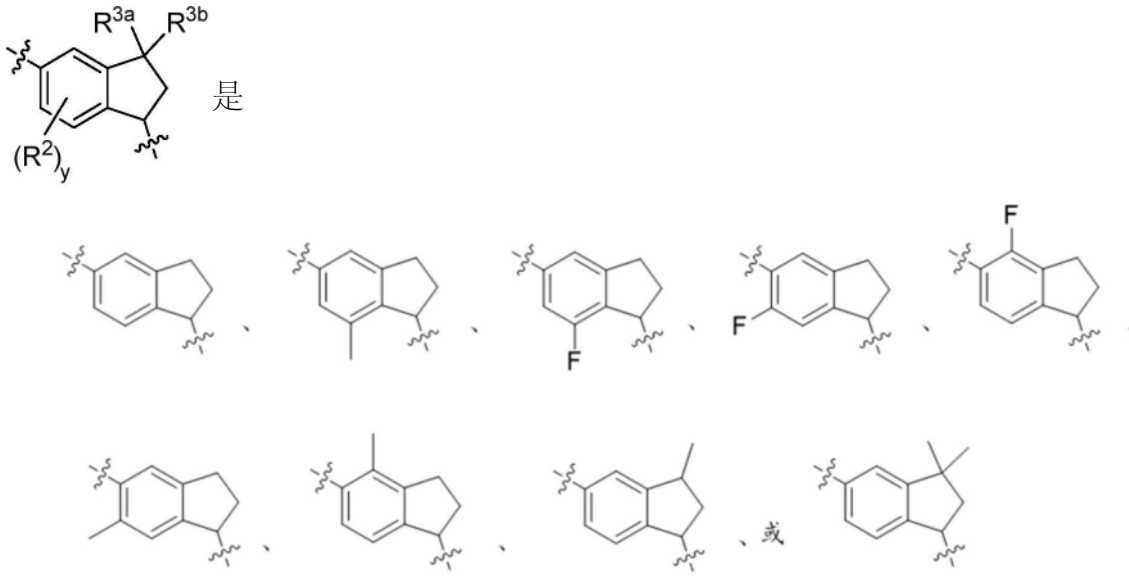
12. 根据权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是H或 $-CH_3$ 。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:



14. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:



15. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

n 是1。

16. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

n 是2。

17. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

n 是3。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

每个 R^4 独立地是 $-CO_2H$ 、卤代基、 C_1-C_3 卤代烷基或 C_1-C_3 烷基,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 。

19. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

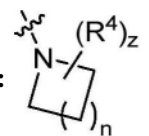
两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成被 $-CO_2H$ 取代的稠合或螺 C_3-C_5 环烷基。

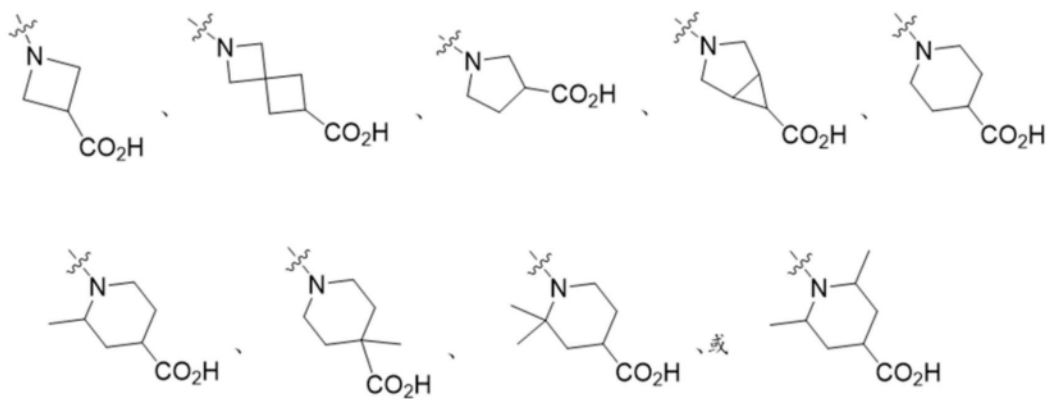
20. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

z 是1-3。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

是





22. 一种选自表1的化合物的化合物或其药学上可接受的盐。

23. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

24. 一种调节鞘氨醇1-磷酸受体5(S1P5)的方法,所述方法包括使S1P5与有效量的根据权利要求1-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求23所述的药物组合物接触。

25. 一种治疗有需要的受试者的神经系统疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求23所述的药物组合物。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述神经系统疾病是阿尔茨海默病或多发性硬化。

用于治疗神经变性疾病的含有羧酸的茚满基化合物

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2021年12月7日提交的美国临时申请号63/286,749的优先权,将其公开内容出于任何目的通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0002] 本公开文本总体上涉及化合物、组合物和其制备方法以及所述化合物和组合物用于治疗神经系统疾病的用途。

背景技术

[0003] 鞘氨醇-1-磷酸(S1P; (2S,3R,4E)-2-氨基-3-羟基十八-4-烯基-1-磷酸酯)是通过细胞中鞘脂的代谢更新和通过分泌的鞘氨醇激酶的胞外作用合成的生物活性鞘脂。S1P结合并且刺激内皮细胞分化基因家族的成员(EDG受体),所述成员是位于质膜的G蛋白偶联受体。此受体家族的五个成员是S1P1(EDG-1)、S1P2(EDG-5)、S1P3(EDG-3)、S1P4(EDG-6)和S1P5(EDG-8)。S1P介导众多种细胞反应,包括增殖、细胞骨架组织和迁移、粘附和紧密连接组装、以及形态发生。

[0004] S1P5主要在中枢神经系统中表达。具体地,S1P5在少突胶质细胞(少突胶质)和少突胶质细胞祖细胞中高度表达(Jaillard,C.等人,J.Neuroscience,2005,25(6),1459-1469;Novgorodov,A.S.等人,FASEB J.,2007,21,1503-1514)。少突胶质细胞是通过结合神经细胞的轴突形成髓鞘(髓磷脂)的胶质细胞。结合S1P5的化合物可以调节S1P5的功能并且可以用于治疗神经变性疾病。

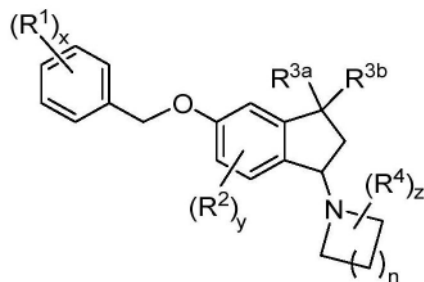
[0005] 因此,在一方面,本文提供了调节S1P5的化合物,用于治疗神经变性疾病。

发明内容

[0006] 在某些实施方案中,本文描述了用于调节S1P5的化合物和其组合物。在各种实施方案中,所述化合物和其组合物可以用于治疗神经变性疾病。

[0007] 通过参考旨在举例说明非限制性实施方案的具体实施方式和实施例可以更全面地理解本发明实施方案。

[0008] 实施方案1是一种式(I)的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

每个 R^1 独立地是卤代基、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_3 - C_6 环烷基；

每个 R^2 独立地是卤代基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H 、 C_1 - C_6 烷基、卤代基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

x 是1-5；

y 是0-3；

z 是1-5； n 是1、2或3；并且

每个 R^4 独立地是 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、卤代基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基，

或两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成任选地被 $-\text{CO}_2\text{H}$ 取代的稠合、桥接或螺 C_3 - C_5 环烷基，

条件是至少一个 R^4 基团是 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或含有 $-\text{CO}_2\text{H}$ 部分。

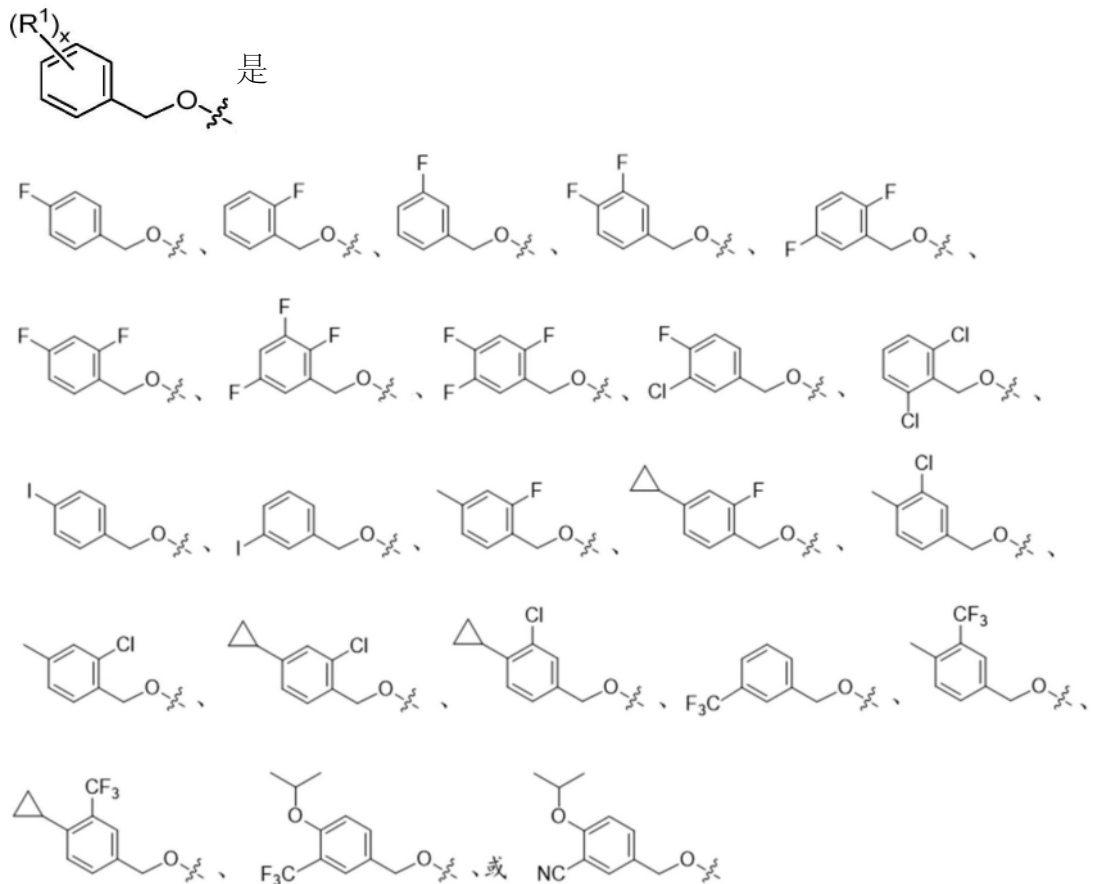
[0009] 实施方案2是根据实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：每个 R^1 独立地是卤代基、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_3 - C_6 环烷基。

[0010] 实施方案3是根据实施方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：每个 R^1 独立地是 F 、 Cl 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 或环丙基。

[0011] 实施方案4是根据实施方案1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

x 是1、2或3。

[0012] 实施方案5是根据实施方案1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：



[0013] 实施方案6是根据实施方案1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

每个 R^2 独立地是卤代基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 卤代烷基。

[0014] 实施方案7是根据实施方案6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

每个 R^2 独立地是F或 $-CH_3$ 。

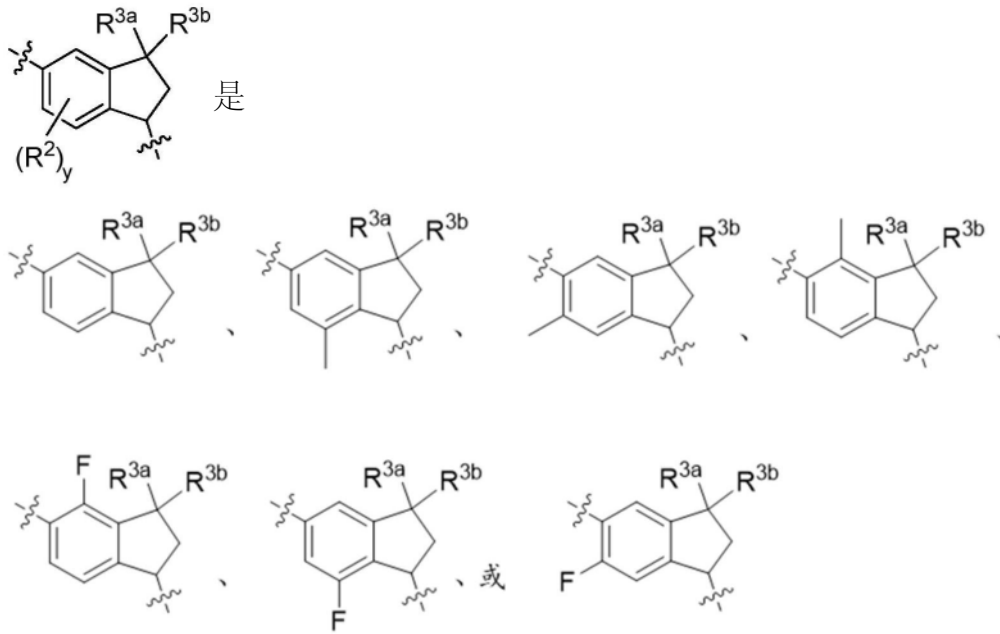
[0015] 实施方案8是根据实施方案1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

y是1。

[0016] 实施方案9是根据实施方案1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

y是0。

[0017] 实施方案10是根据实施方案1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

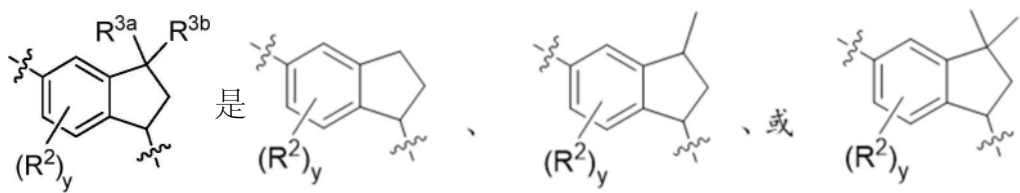


[0018] 实施方案11是根据实施方案1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是H、 C_1-C_3 烷基、卤代基或 C_1-C_3 卤代烷基。

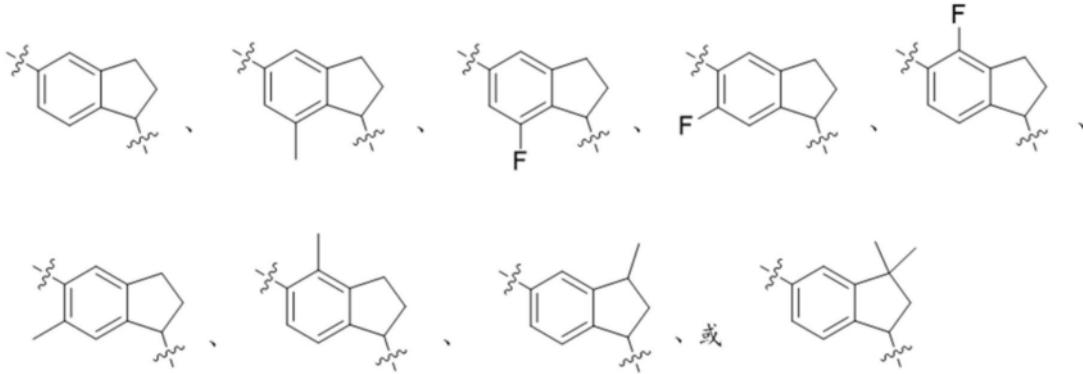
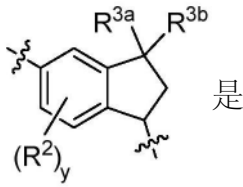
[0019] 实施方案12是根据实施方案11所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中: R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是H或 $-CH_3$ 。

[0020] 实施方案13是根据实施方案1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:



[0021] 实施方案14是根据实施方案1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,

其中：



[0022] 实施方案15是根据实施方案1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

n是1。

[0023] 实施方案16是根据实施方案1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

n是2。

[0024] 实施方案17是根据实施方案1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

n是3。

[0025] 实施方案18是根据实施方案1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

每个R⁴独立地是-CO₂H、卤代基、C₁-C₃卤代烷基或C₁-C₃烷基，条件是至少一个R⁴基团是-CO₂H。

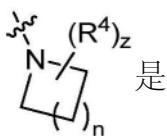
[0026] 实施方案19是根据实施方案1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

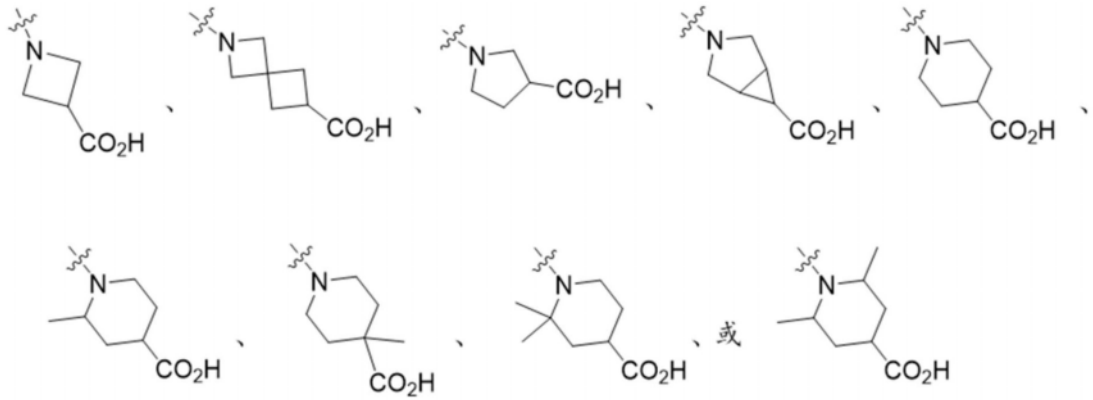
两个R⁴基团连同其所附接的碳原子一起形成被-CO₂H取代的稠合或螺C₃-C₅环烷基。

[0027] 实施方案20是根据实施方案1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

z是1-3。

[0028] 实施方案21是根据实施方案1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：





[0029] 实施方案22是一种选自表1的化合物的化合物或其药学上可接受的盐。

[0030] 实施方案23是一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0031] 实施方案24是一种调节鞘氨醇1-磷酸受体5 (S1P5) 的方法,所述方法包括使S1P5与有效量的根据实施方案1-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案23所述的药物组合物接触。

[0032] 实施方案25是一种治疗有需要的受试者的神经系统疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据实施方案1-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据实施方案23所述的药物组合物。

[0033] 实施方案26是根据实施方案25所述的方法,其中所述神经系统疾病是阿尔茨海默病或多发性硬化。

具体实施方式

定义

[0034] 如本文所用,术语“包括”和“包含”可以互换使用。术语“包含”和“包括”应被解释为具体说明所提及的所述特征或组分的存在,但是不排除一个或多个特征或组分或其组的存在或添加。另外,术语“包含”和“包括”旨在包括术语“由……组成”所涵盖的例子。因此,可以使用术语“由……组成”来代替术语“包含”和“包括”,以提供本发明的更具体的实施方案。

[0035] 术语“由……组成”意指,主题具有组成其的所述特征或组分的至少90%、95%、97%、98%或99%。在另一个实施方案中,术语“由……组成”从任何随后的列举内容的范围中排除了任何其他特征或组分,除了对于待实现的技术效果不是必需的特征或组分。

[0036] 如本文所用,术语“或”应被解释为包含性的“或”,其意指任何一个或任何组合。因此,“A、B或C”意指以下中的任一项:“A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。仅当要素、功能、步骤或动作的组合在某种程度上固有地相互排斥时,才会发生此定义的例外情况。

[0037] 在本说明书中,除非另有指示,否则任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围理解为包括所列举的范围内的任何整数和(当适当时)其函数(诸如整数的十分之一和百分之一)的值。此外,除非另有指示,否则本文所列举的与任何物理特征(诸如聚合物亚基、尺寸或厚度)相关的任何数字范围理解为包括所列举的范围内的任何整数。如本文所用,除非另有指示,否则术语“约”和“大约”意指所指示范围、值或结构的±20%、±10%、±

5%或±1%。

[0038] “烷基”是饱和、部分饱和或不饱和直链或支链非环状烃,其具有1至10个碳原子(C_1 - C_{10} 烷基)、典型地1至8个碳原子(C_1 - C_8 烷基)或在一些实施方案中1至6(C_1 - C_6 烷基)个、1至3(C_1 - C_3 烷基)个或2至6(C_2 - C_6 烷基)个碳原子。在一些实施方案中,烷基是饱和烷基。代表性饱和烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、-新戊基、-叔戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基等。在一些实施方案中,烷基是不饱和烷基,也称为烯基或炔基。“烯基”是含有一个或多个碳-碳双键的烷基。“炔基”是含有一个或多个碳-碳三键的烷基。不饱和烷基的例子尤其包括但不限于乙烯基、烯丙基、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 和 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 。烷基可以是经取代的或未经取代的。当本文所述烷基被称为“经取代的”时,本文所述烷基可以被以下取代:任何取代基或如在本文所公开的示例性化合物和实施方案中发现的取代基,以及卤素;羟基;烷氧基;环烷氧基;芳氧基;杂环氧基;杂芳氧基;杂环烷氧基;环烷基烷氧基;芳烷基烷氧基;杂环烷基烷氧基;杂芳基烷氧基;杂环烷基烷氧基;氧代基(=O);氨基;烷基氨基;环烷基氨基;芳基氨基;杂环基氨基;杂芳基氨基;杂环烷基氨基;环烷基烷基氨基;芳烷基氨基;杂环烷基氨基;杂芳烷基氨基;杂环烷基烷基氨基;亚氨基;酰亚胺基;脒基;胍基;烯胺基;酰氨基;磺酰基氨基;脲、硝基脲;脞;羟基氨基;烷氧基氨基;烷氧基氨基;胛基;酰胛基;脞基;叠氮基;硝基;硫代基(-SH)、烷硫基;=S;亚磺酰基;磺酰基;氨基磺酰基;膦酸酯;膦基;酰基;甲酰基;羧基;酯;氨基甲酸酯;酰胺基;氰基;异氰酰基;异硫氰酰基;氰酰基;硫氰酰基;或 $-B(OH)_2$ 。在某些实施方案中,当本文所述的烷基称为“饱和”时,本文所述的烷基可以被以下取代:任何取代基或如在本文所公开的示例性化合物和实施方案中发现的取代基,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰氨基;膦酸酯;膦;硫代羰基;亚磺酰基;砒;磺胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸乙酯;脞;羟胺;烷氧基胺;芳烷基氧基胺;N-氧化物;胛;酰胛;脞;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫氰酸酯; $B(OH)_2$ 或O(烷基)氨基羰基。

[0039] “环烷基”是具有3至10个碳原子的饱和或部分饱和环状烷基(C_3 - C_{10} 环烷基),其具有可以任选地被取代的单个环状或多个缩合或桥接的环。在一些实施方案中,所述环烷基具有3至8个环碳原子(C_3 - C_8 环烷基),而在其他实施方案中,环碳原子的数量的范围为3至5(C_3 - C_5 环烷基)、3至6(C_3 - C_6 环烷基)或3至7(C_3 - C_7 环烷基)。在一些实施方案中,所述环烷基是饱和环烷基。举例来说,此类饱和环烷基包括单环结构(诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等)或多环或桥接环结构(1-双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等)。在其他实施方案中,所述环烷基是不饱和环烷基。不饱和环烷基的例子尤其包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。环烷基可以是经取代的或未经取代的。举例来说,此类经取代的环烷基包括环己醇等。

[0040] “芳基”是具有6至14个碳原子(C_6 - C_{14} 芳基)的芳族碳环基团,其具有单环(例如,苯基)或多个缩合环(例如,萘基或蒽基)。在一些实施方案中,在基团的环部分中,芳基含有6-14个碳(C_6 - C_{14} 芳基)并且在其他实施方案中含有6至12(C_6 - C_{12} 芳基)个或甚至6至10个碳原

子(C₆-C₁₀芳基)。特定的芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基可以是经取代的或未经取代的。短语“芳基”还包括含有稠合环的基团,所述稠合环如稠合的芳族-脂族环体系(例如,茚满基、四氢萘基等)。

[0041] “卤素”或“卤代基”是氟、氯、溴或碘。

[0042] 如上文定义的“卤代烷基”是指如上文定义的被一个或多个卤代基取代的烷基,例如,三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。在一些实施方案中,卤代烷基具有一至六个碳原子并且被一个或多个卤代基取代(C₁-C₆卤代烷基),或卤代烷基具有一至三个碳原子并且被一个或多个卤代基取代(C₁-C₃卤代烷基)。卤代基可以全部相同或卤代基可以不同。除非另外有具体说明,否则卤代烷基任选地被取代。

[0043] “杂芳基”是芳族环体系,其具有一至四个杂原子作为杂芳族环体系中的环原子,其中其余原子是碳原子。在一些实施方案中,杂芳基在基团的环部分中含有3至6个环原子,并且在其他实施方案中含有6至9个或甚至6至10个原子。合适的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方案中,杂芳基环体系是单环或双环的。非限制性例子包括但不限于诸如以下的基团:吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如,苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、吡咯基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基(例如,吡啶基-2-酮基或异吡啶基-1-酮基)、氮杂吡啶基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、咪唑基、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如,氮杂苯并咪唑基或1H-咪唑[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如,苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基(例如,3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、四氢喹啉基、喹啉基和喹唑啉基。杂芳基可以是经取代的或未经取代的。

[0044] “杂环基”是非芳族环烷基,其中一至四个环碳原子独立地被选自O、S和N的杂原子替代。在一些实施方案中,杂环基包含3至10个环成员,而其他此类基团具有3至5个、3至6个或3至8个环成员。杂环基也可以在任何环原子处(即,在杂环的任何碳原子或杂原子处)与其他基团键合。杂环烷基可以是经取代的或未经取代的。杂环基涵盖饱和和部分饱和环体系。此外,术语杂环基旨在涵盖含有至少一个杂原子的任何非芳族环,所述环可以与芳基或杂芳基环稠合,而不管与分子其余部分的附接情况如何。所述短语还包括含有杂原子的桥接多环体系。杂环基的代表性例子包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑啉-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基(例如,哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢硫代吡喃基、氧杂噻烷基、二噻烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎宁环基或四氢嘧啶-2(1H)-酮。代表性的经取代的杂环基可以是单-取代或多于一次取代的,诸如但不限于吡啶基或吗啉基,其被诸如以下所列的多个取代基取代2、3、4、5或6次。

[0045] “烷氧基”是-O-(烷基),其中烷基在以上定义。

[0046] “羧基”是下式的基团:-C(O)OH。

[0047] 当称本文所述的基团(除烷基以外)为“经取代的”时,它们可以被任何适当的一个

或多个取代基取代。取代基的说明性例子是在本文所公开的示例性化合物和实施方案中发现的取代基,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇;硫醚;亚胺;酰亚胺;脘;胍;烯胺;氨基羰基;酰氨基;膦酸酯;膦;硫代羰基;亚磺酰基;砜;磺胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸乙酯;脞;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;脘;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫氰酸酯;氧(=O);B(OH)₂或O(烷基)氨基羰基;环烷基,其可以是单环或稠合或非稠合多环(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基),或杂环基,其可以是单环或稠合或非稠合多环(例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻吩基);单环或稠合或非稠合多环芳基或杂芳基(例如,苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)芳氧基;芳烷氧基;杂环氧基;和杂环烷氧基。

[0048] 本公开文本的实施方案意在涵盖本文提供的化合物(诸如式(I)的化合物)的药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体。

[0049] 如本文所用,术语“一种或多种药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱制备的盐,所述无毒酸或碱包括无机酸和碱以及有机酸和碱。式(I)的化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐或由赖氨酸、N,N'-二甲基乙二胺、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。合适的无毒酸包括但不限于无机酸和有机酸,诸如乙酸、海藻酸、氨基甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、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、帕莫酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。具体的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、马来酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。因此具体的盐的例子包括盐酸盐、甲酸盐和甲磺酸盐。其他是本领域熟知的,参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing, Easton PA(1990) 或 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, Mack Publishing, Easton PA(1995)。

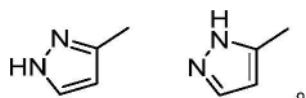
[0050] 如本文所用并且除非另有指示,术语“立体异构体”或“立体异构体纯的”意指基本上不含特定化合物的其他立体异构体的该化合物的一种立体异构体。例如,具有一个手性中心的纯立体异构化合物将基本上不含化合物的相对对映异构体。具有两个手性中心的纯立体异构化合物将基本上不含化合物的其他非对映异构体。典型的纯立体异构化合物包含按重量计大于约80%的所述化合物的一个立体异构体和按重量计小于约20%的所述化合物的其他立体异构体,按重量计大于约90%的所述化合物的一个立体异构体和按重量计小于约10%的所述化合物的其他立体异构体,按重量计大于约95%的所述化合物的一个立体异构体和按重量计小于约5%的所述化合物的其他立体异构体,或按重量计大于约97%的所述化合物的一个立体异构体和按重量计小于约3%的所述化合物的其他立体异构体。本文公开的化合物可以具有手性中心并且可以作为外消旋物、单独对映异构体或非对映异构体,和其混合物。所有此类异构形式(包括其混合物)都包括在本文公开的实施方案中。

[0051] 本文公开的实施方案涵盖本文公开的化合物的纯立体异构形式的使用,以及那些形式的混合物的使用。例如,包含相同或不同量的特定化合物的立体异构体的混合物可以

用在本文公开的方法和组合物中。这些异构体可以使用标准技术(诸如手性柱或手性拆分剂)不对称地合成或拆分。参见例如, 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); Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268页 (E.L. Eliel 编辑, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011)。

[0052] 应该注意, 本文公开的化合物可以包括E和Z异构体, 或其混合物, 以及顺式和反式异构体或其混合物。在某些实施方案中, 化合物被分离为E或Z异构体。在其他实施方案中, 化合物是E或Z异构体的混合物。

[0053] “互变异构体”是指彼此处于平衡的化合物的异构体形式。异构体形式的浓度将取决于发现化合物的环境, 并且可以根据例如化合物是固体还是在有机溶液或水溶液中而不同。例如, 在水溶液中, 吡唑可以展现出以下异构体形式, 它们被称为彼此的互变异构体:



[0054] 如本领域技术人员容易理解的, 众多种官能团和其他结构可能展现出互变异构并且式(I)的化合物的所有互变异构体都在本公开文本的范围内。

[0055] 还应注意, 本文所公开的化合物可含有在一个或多个原子处的非天然比例的原子同位素。例如, 化合物可以用放射性同位素进行放射性标记, 例如像氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)、硫-35 (^{35}S) 或碳-14 (^{14}C), 或可以是同位素富集的, 诸如富集有氘(^2H)、碳-13 (^{13}C) 或氮-15 (^{15}N)。如本文所用, “同位素体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”是指具有除所述原子的天然同位素组成之外的同位素组成的原子。

“同位素富集的”还可以指代含有至少一个原子的化合物, 所述原子的同位素组成不同于该原子的天然同位素组成。术语“同位素组成”是指对于给定原子存在的每种同位素的量。放射性标记和同位素富集的化合物可用作治疗剂, 例如癌症治疗剂; 研究试剂, 例如结合测定试剂; 以及诊断剂, 例如体内成像剂。如本文所述的化合物的所有同位素变体(无论是否具有放射性)都旨在涵盖在本文提供的实施方案的范围内。在一些实施方案中, 提供了本文所公开的化合物的同位素体, 例如, 同位素体是氘、碳-13和/或氮-15富集的化合物。如本文所用, “氘化”意指这样的化合物, 其中至少一个氢(H)已经被氘(用D或 ^2H 表示)替代, 即所述化合物在至少一个位置富含氘。

[0056] 应当理解, 独立于立体异构体或同位素组成, 本文所公开的每种化合物可以本文讨论的任何药学上可接受的盐的形式提供。同样, 应当理解同位素组成可以独立于本文提及的每种化合物的立体异构体组成而变化。此外, 同位素组成虽然限于存在于本文所公开的相应化合物或其盐中的那些元素, 但可以另外独立于对相应化合物的药学上可接受的盐

的选择而变化。

[0057] 应当注意,如果描绘的结构和该结构的名称存在不一致,则优先考虑描绘的结构。

[0058] 如本文所用,“治疗”意指障碍、疾病或病症或一种或多种与障碍、疾病或病症相关的症状的全部或部分缓解,或这些症状的进一步进展或恶化的减慢或停止,或障碍、疾病或病症本身的一种或多种起因的缓解或消除。在一个实施方案中,所述障碍是如本文所述的神经变性疾病或其症状。

[0059] 如本文所用,“预防”意指全部或部分延缓和/或阻止障碍、疾病或病症的发作、复发或扩散;防止受试者患障碍、疾病或病症;或降低受试者患障碍、疾病或病症的风险的方法。在一个实施方案中,所述障碍是如本文所述的神经变性疾病或其症状。

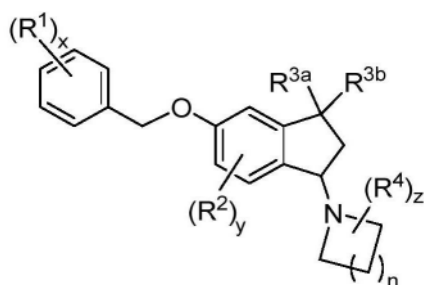
[0060] 与本文所公开的化合物相关的术语“有效量”意指能够治疗或预防本文所公开的障碍、疾病或病症或其症状。

[0061] 如本文所用,术语“受试者”或“患者”包括动物(在一个实施方案中是哺乳动物,在另一个实施方案中是人),包括但不限于诸如以下的动物:奶牛、猴、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠。在一个实施方案中,受试者是患有或有风险患有S1P5介导的疾病或其症状的人。

[0062] 尽管本发明的各种特征可以在单个实施方案的上下文中描述,但所述特征也可以单独提供或以任何合适的组合提供。相反,尽管为了清楚起见,本文可以在分开的实施方案的上下文中描述本发明,但是本发明也可以在单个实施方案中实现。

化合物

[0063] 在一方面,本文提供了式(I)的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

每个 R^1 独立地是卤代基、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_6 环烷基;每个 R^2 独立地是卤代基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H 、 C_1-C_6 烷基、卤代基或 C_1-C_6 卤代烷基;

x 是1-5;

y 是0-3;

z 是1-5;

n 是1、2或3;并且

每个 R^4 独立地是 $-CO_2H$ 、卤代基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷基,

或两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成任选地被 $-CO_2H$ 取代的稠合、桥接或螺 C_3-C_5 环烷基,

条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。

[0064] 在一些实施方案中,每个 R^1 独立地是卤代基、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中,每个 R^1 独立地是卤代基、-CN、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_3 - C_5 环烷基。在一些实施方案中,每个 R^1 独立地是F、Cl、I、-CN、甲基、-CF₃、-OCH(CH₃)₂或环丙基。

[0065] 在一些实施方案中, R^1 是卤代基。在一些实施方案中, R^1 是F、Cl、Br或I。在一些实施方案中, R^1 是F。在一些实施方案中, R^1 是Cl。在一些实施方案中, R^1 是Br。在一些实施方案中, R^1 是I。

[0066] 在一些实施方案中, R^1 是-CN。

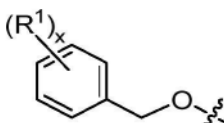
[0067] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^1 是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^1 是甲基。在一些实施方案中, R^1 是乙基。在一些实施方案中, R^1 是正丙基。在一些实施方案中, R^1 是异丙基。

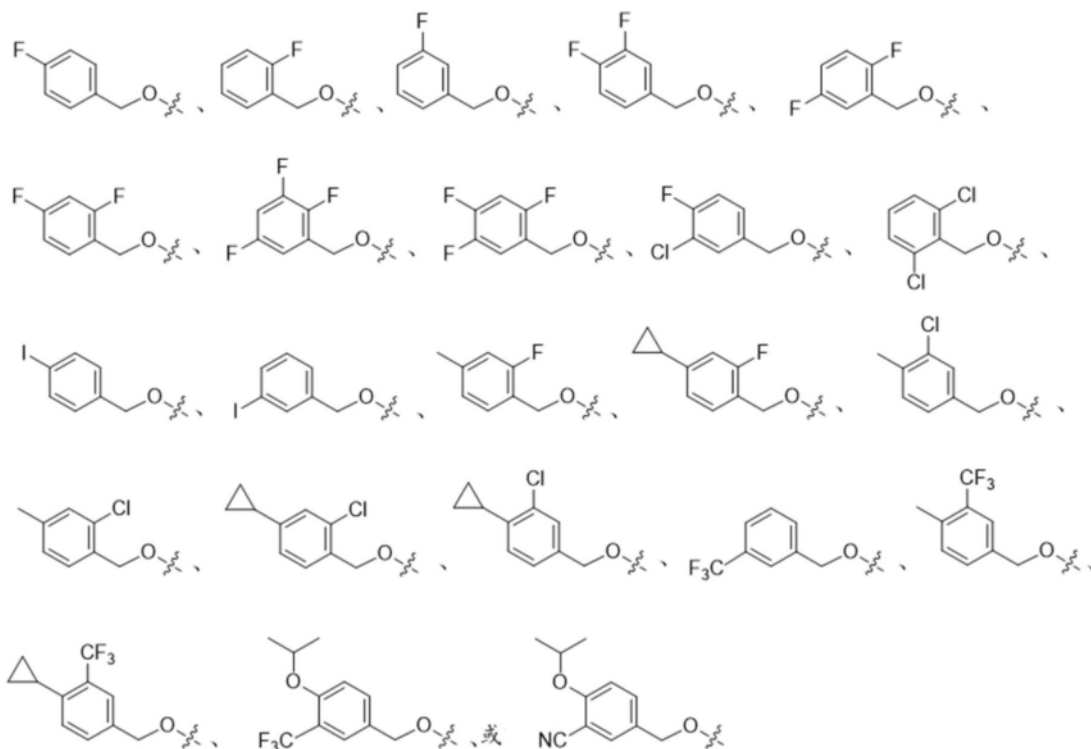
[0068] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是含有1-13个卤素原子的 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是含有1-7个卤素原子的 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CF₂Cl、-CFC1₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CCl₃。在一些实施方案中, R^1 是-CF₃。

[0069] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_3 烷氧基。在一些实施方案中, R^1 是-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃或-OCH(CH₃)₂。在一些实施方案中, R^1 是-OCH(CH₃)₂。

[0070] 在一些实施方案中, R^1 是 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_3 - C_5 环烷基。在一些实施方案中, R^1 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^1 是环丙基。在一些实施方案中, R^1 是环丁基。

[0071] 在一些实施方案中,x是1-5。在一些实施方案中,x是1-3。在一些实施方案中,x是1。在一些实施方案中,x是2。在一些实施方案中,x是3。在一些实施方案中,x是4。在一些实施方案中,x是5。

[0072] 在一些实施方案中,  是:



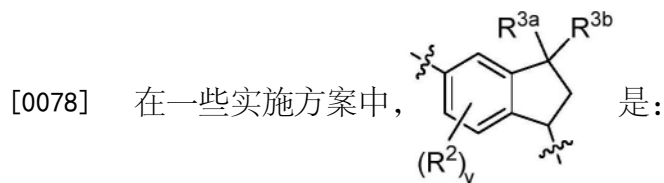
[0073] 在一些实施方案中,每个R²独立地是卤代基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中,每个R²独立地是卤代基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃卤代烷基。在一些实施方案中,每个R²独立地是卤代基或C₁-C₃烷基。在一些实施方案中,每个R²独立地是F或-CH₃。

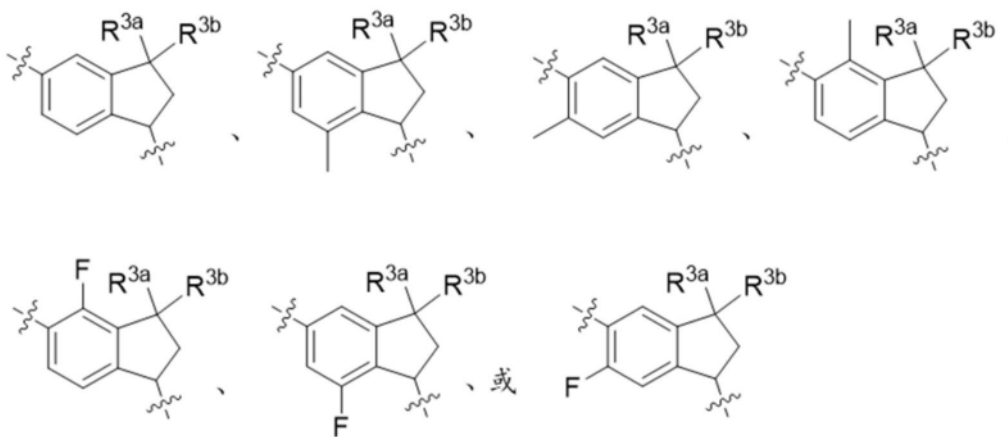
[0074] 在一些实施方案中,R²是卤代基。在一些实施方案中,R²是F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,R²是F。在一些实施方案中,R²是Cl。在一些实施方案中,R²是Br。在一些实施方案中,R²是I。

[0075] 在一些实施方案中,R²是C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R²是C₁-C₃烷基。在一些实施方案中,R²是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中,R²是甲基。在一些实施方案中,R²是乙基。在一些实施方案中,R²是正丙基。在一些实施方案中,R²是异丙基。

[0076] 在一些实施方案中,R²是C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中,R²是含有1-13个卤素原子的C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中,R²是C₁-C₃卤代烷基。在一些实施方案中,R²是含有1-7个卤素原子的C₁-C₃卤代烷基。在一些实施方案中,R²是-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CF₂Cl、-CFC₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CCl₃。在一些实施方案中,R²是-CF₃。

[0077] 在一些实施方案中,y是0-3。在一些实施方案中,y是0。在一些实施方案中,y是1或2。在一些实施方案中,y是1。在一些实施方案中,y是2。在一些实施方案中,y是3。





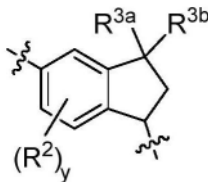
[0079] 在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、卤代基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是H、 C_1 - C_3 烷基、卤代基或 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是H、 C_3 - C_6 环烷基或卤代基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是H或- CH_3 。

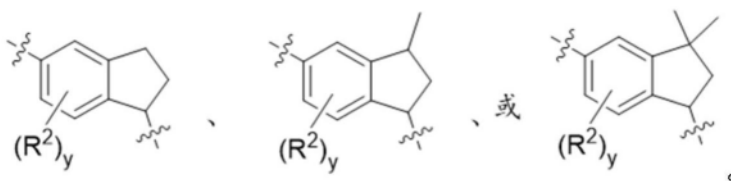
[0080] 在一些实施方案中, R^{3a} 是H。在一些实施方案中, R^{3a} 是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 是 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^{3a} 是甲基或乙基。在一些实施方案中, R^{3a} 是甲基。在一些实施方案中, R^{3a} 是卤代基。在一些实施方案中, R^{3a} 是F、Cl或Br。在一些实施方案中, R^{3a} 是 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 是含有1-13个卤素原子的 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 是 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 是含有1-7个卤素原子的 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 是- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- CCl_3 、- $CHCl_2$ 、- CH_2Cl 、- CF_2Cl 、- $CFC1_2$ 、- CH_2CF_3 、- CH_2CHF_2 或- CH_2CCl_3 。在一些实施方案中, R^{3a} 是- CF_3 。

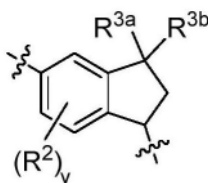
[0081] 在一些实施方案中, R^{3b} 是H。在一些实施方案中, R^{3b} 是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{3b} 是 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^{3b} 是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^{3b} 是甲基或乙基。在一些实施方案中, R^{3b} 是甲基。在一些实施方案中, R^{3b} 是卤代基。在一些实施方案中, R^{3b} 是F、Cl或Br。在一些实施方案中, R^{3b} 是 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3b} 是含有1-13个卤素原子的 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3b} 是 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3b} 是含有1-7个卤素原子的 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3b} 是- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- CCl_3 、- $CHCl_2$ 、- CH_2Cl 、- CF_2Cl 、- $CFC1_2$ 、- CH_2CF_3 、- CH_2CHF_2 或- CH_2CCl_3 。在一些实施方案中, R^{3b} 是- CF_3 。

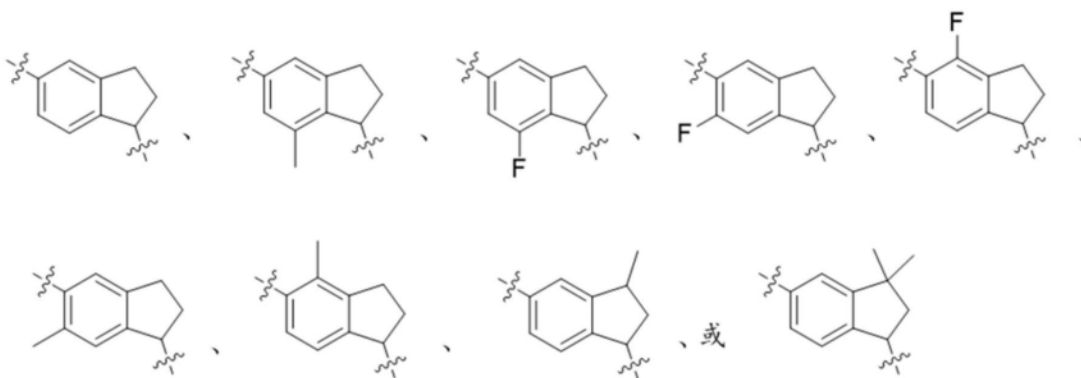
[0082] 在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是H。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是甲基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是卤代基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是F、Cl或Br。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是含有1-13个卤素原子的 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是含有1-7个卤素原子的 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- CCl_3 、- $CHCl_2$ 、- CH_2Cl 、- CF_2Cl 、- $CFC1_2$ 、- CH_2CF_3 、- CH_2CHF_2 或- CH_2CCl_3 。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自是- CF_3 。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个H, 并且另一个是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个H, 并且另一个是 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个H, 并且另一个是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的

一个是H,并且另一个是甲基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个H,并且另一个是卤代基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个H,并且另一个是F、Cl或Br。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个H,并且另一个是含有1-13个卤素原子的 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个H,并且另一个是含有1-7个卤素原子的 C_1-C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个H,并且另一个是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFC1_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 或 $-CH_2CCl_3$ 。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个H,并且另一个是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个 C_1-C_6 烷基,并且另一个是卤代基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个 C_1-C_3 烷基,并且另一个是卤代基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个甲基、乙基、正丙基或异丙基,并且另一个是F、Cl或Br。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个甲基,并且另一个是F、Cl或Br。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个 C_1-C_6 烷基,并且另一个是含有1-13个卤素原子的 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个 C_1-C_3 烷基,并且另一个是含有1-7个卤素原子的 C_1-C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个甲基、乙基、正丙基或异丙基,并且另一个是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFC1_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 或 $-CH_2CCl_3$ 。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个甲基,并且另一个是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFC1_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 或 $-CH_2CCl_3$ 。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个甲基,并且另一个是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个卤代基,并且另一个是含有1-13个卤素原子的 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个卤代基,并且另一个是含有1-7个卤素原子的 C_1-C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个F、Cl或Br,并且另一个是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFC1_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 或 $-CH_2CCl_3$ 。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个F或Cl,并且另一个是 $-CF_3$ 。

[0083] 在一些实施方案中,  是:



[0084] 在一些实施方案中,  是:



[0085] 在一些实施方案中,n是1、2或3。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是3。

[0086] 在一些实施方案中,每个 R^4 独立地是 $-CO_2H$ 、卤代基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷基,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。

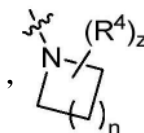
[0087] 在一些实施方案中,每个 R^4 独立地是 $-CO_2H$ 、卤代基、 C_1-C_3 卤代烷基或 C_1-C_3 烷基,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中, R^4 是 $-CO_2H$ 。在一些实施方案中, R^4 是卤代基,条件是至少一个其他 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中, R^4 是氟、氯或溴,条件是至少一个其他 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中, R^4 是 C_1-C_6 卤代烷基,条件是至少一个其他 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中, R^4 是 C_1-C_3 卤代烷基,条件是至少一个其他 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中, R^4 是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFC1_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 或 $-CH_2CCl_3$,条件是至少一个其他 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中, R^4 是 C_1-C_6 烷基,条件是至少一个其他 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中, R^4 是 C_1-C_3 烷基。在一些实施方案中, R^4 是甲基、乙基、正丙基或异丙基,条件是至少一个其他 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中, R^4 是甲基,条件是至少一个其他 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中,每个 R^4 独立地是 $-CO_2H$ 或甲基,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。

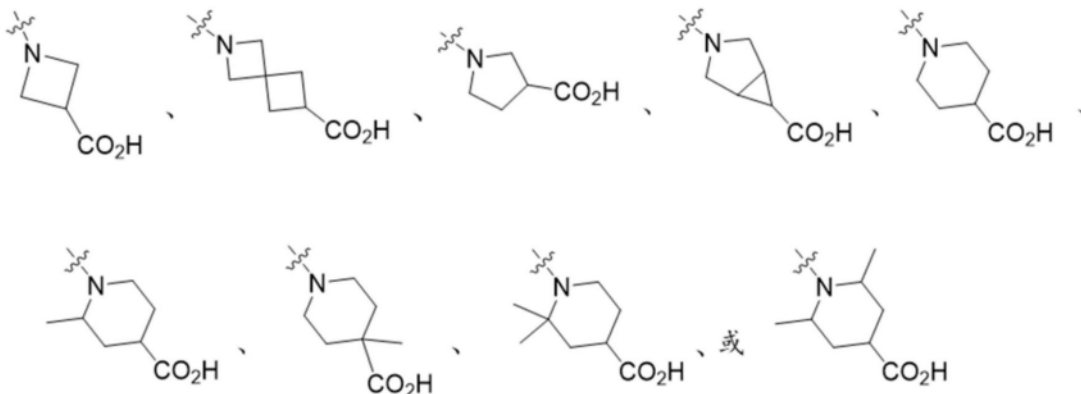
[0088] 在一些实施方案中,两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成任选地被 $-CO_2H$ 取代的稠合、桥接或螺 C_3-C_5 环烷基,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中,两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成任选地被 $-CO_2H$ 取代的稠合 C_3-C_5 环烷基,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中,两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成任选地被 $-CO_2H$ 取代的桥接 C_3-C_5 环烷基,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中,两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成任选地被 $-CO_2H$ 取代的螺 C_3-C_5 环烷基,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中,两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成未被取代的稠合、桥接或螺 C_3-C_5 环烷基,条件是至少一个其他 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中,两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成被 $-CO_2H$ 取代的稠合、桥接或螺 C_3-C_5 环烷基。

[0089] 在一些实施方案中,两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成稠合环丙基或螺环丁基,其中的每一个任选地被 $-CO_2H$ 取代,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中,两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成任选地被 $-CO_2H$ 取代的

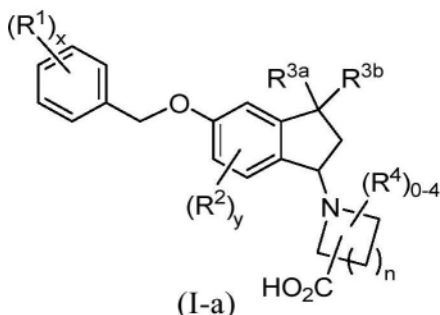
稠合环丙基,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。在一些实施方案中,两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成任选地被 $-CO_2H$ 取代的螺环丁基,条件是至少一个 R^4 基团是 $-CO_2H$ 或含有 $-CO_2H$ 部分。

[0090] 在一些实施方案中, z 是1-5。在一些实施方案中, z 是1-3。在一些实施方案中, z 是1。在一些实施方案中, z 是2。在一些实施方案中, z 是3。在一些实施方案中, z 是4。在一些实施方案中, z 是5。

[0091] 在一些实施方案中,  是:

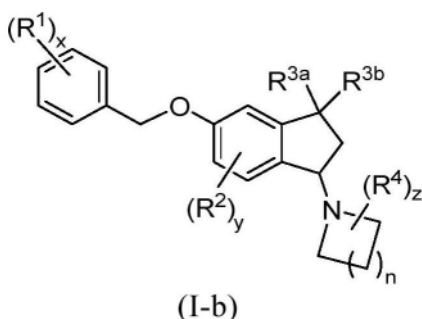


[0092] 在一些实施方案中,化合物是式(I-a):



其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 x 、 y 和 n 是如针对式(I)所描述的,并且每个 R^4 独立地是 $-CO_2H$ 、卤代基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基。

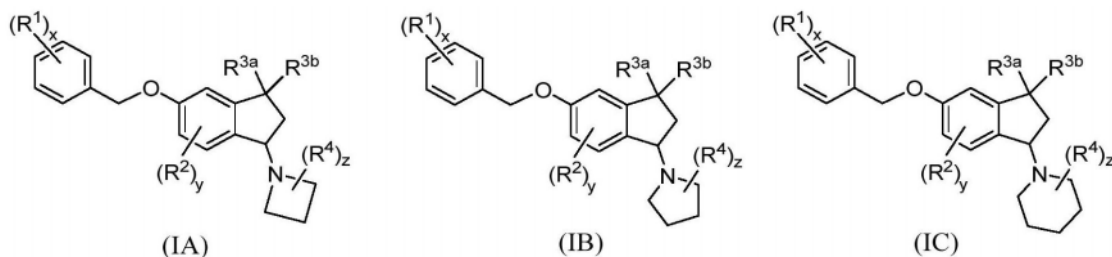
[0093] 在一些实施方案中,化合物是式(I-b):



其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 x 、 y 、 z 和 n 是如针对式(I)所描述的,并且两个 R^4 基团连同其所附接的碳原子一起形成任选地被 $-CO_2H$ 取代的稠合、桥接或螺 C_3 - C_5 环烷基,其中被 $(R^4)_z$ 取代的4至6元杂环任选地进一步被至多3个 R^4 基团取代,每个 R^4 基团独立地是 $-CO_2H$ 、卤代基、 C_1 -

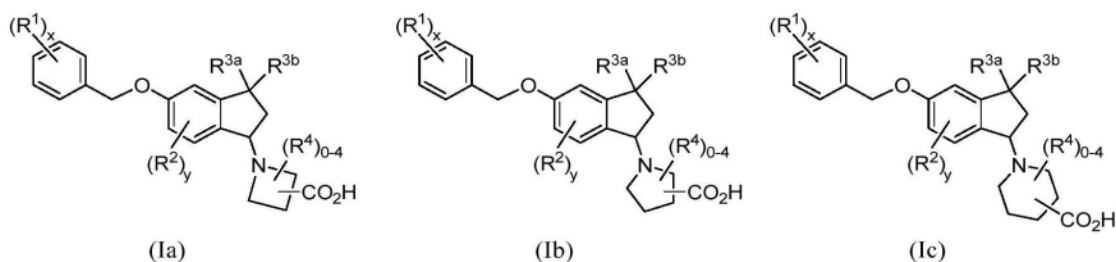
C₆卤代烷基或C₁-C₆烷基,条件是至少一个R⁴基团是-CO₂H或含有-CO₂H部分。

[0094] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(IA)、(IB)或(IC)的化合物:



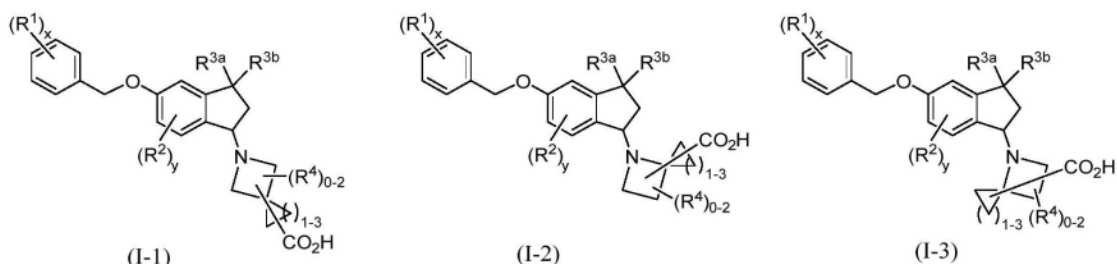
其中R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、x、y和z是如针对式(I)所描述的。

[0095] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物:



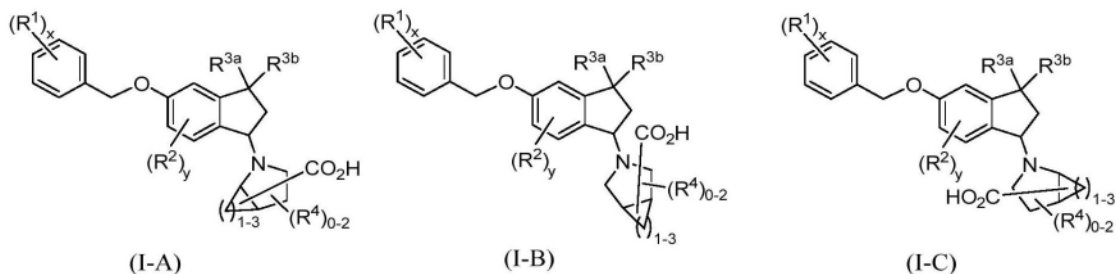
其中R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、x和y是如针对式(I)所描述的。

[0096] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-1)、(I-2)或(I-3)的化合物:



其中R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、x和y是如针对式(I)所描述的,并且每个R⁴是-CO₂H、卤代基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷基。应当理解,当通过两个环体系(即,螺双环)绘制-CO₂H时,则螺双环环体系的两个环中的任一个可以被-CO₂H取代。在一些实施方案中,螺双环环体系的杂环被-CO₂H取代。在一些实施方案中,螺双环环体系的环烷基环被-CO₂H取代。

[0097] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-A)、(I-B)或(I-C)的化合物:



其中R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、x和y是如针对式(I)所描述的,并且每个R⁴是-CO₂H、卤代基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷基。应当理解,当通过两个环体系(即,稠合双环)绘制-CO₂H时,则稠合双环环体系的两个环中的任一个可以被-CO₂H取代。在一些实施方案中,稠合双环环体系的杂环被-CO₂H取代。在一些实施方案中,稠合双环环体系的环烷基环被-CO₂H取代。

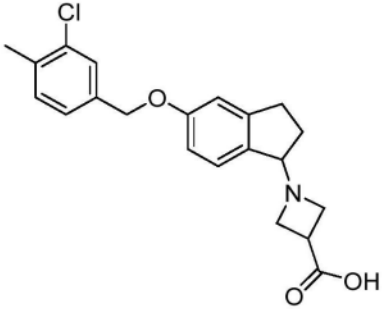
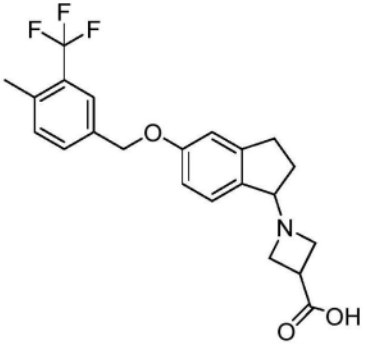
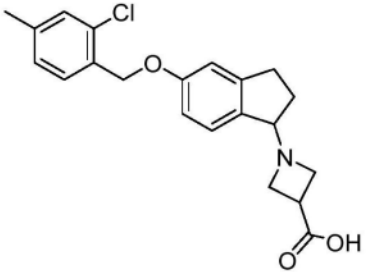
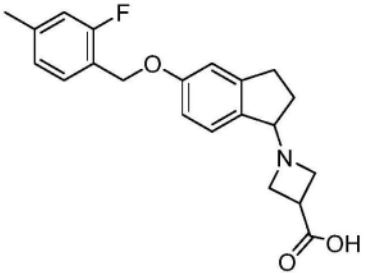
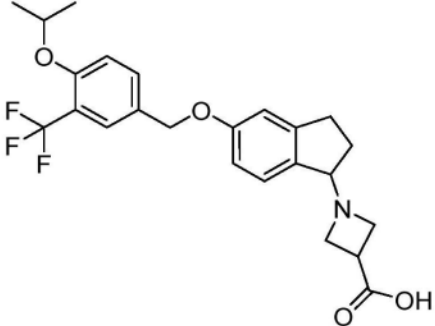
[0098] 在本文的描述中,应当理解,部分的每个描述、变型、实施方案或方面可以与其他

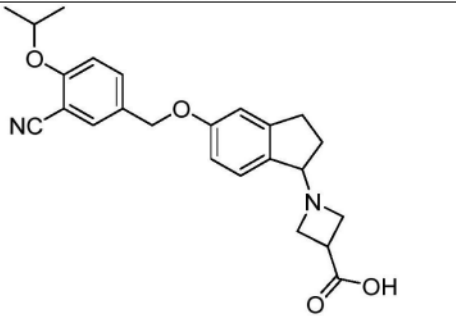
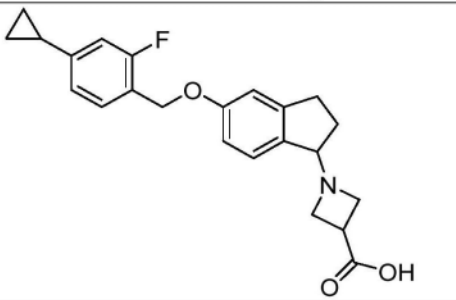
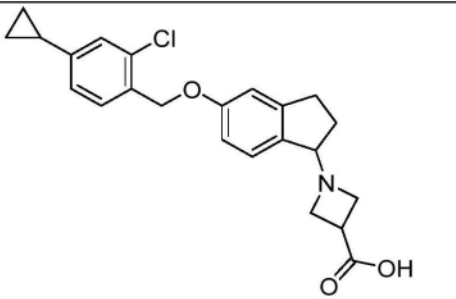
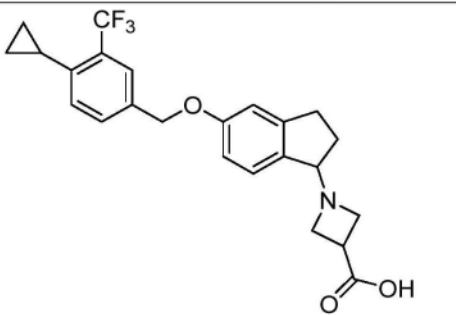
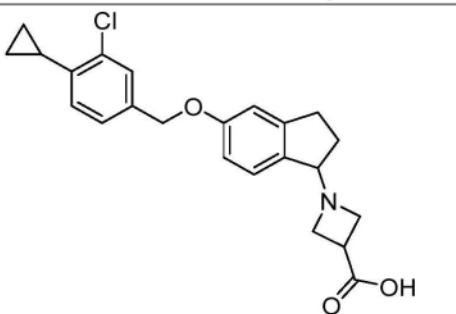
部分的每个描述、变型、实施方案或方面组合,就像将描述的每一种组合具体且单独列出一样。例如,本文提供的与式(I)的 R^1 相关的每个描述、变型、实施方案或方面都可以与 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 x 、 y 、 z 和 n 的每个描述、变型、实施方案或方面组合,就像将每一种组合具体且单独列出一样。还应当理解,当适用时,式(I)的所有描述、变型、实施方案或方面同样适用于本文详述的其他式并且是同样描述的,就像将所有式的每一种描述、变型、实施方案或方面分开且单独列出一样。例如,在适用的情况下,式(I)的所有描述、变型、实施方案或方面都同样适用于如本文详述的任何式(如式(I-a)、(I-b)、(IA)、(IB)、(IC)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-A)、(I-B)和(I-C)),是同样描述的,就像将所有式的每一个描述、变型、实施方案或方面分开且单独列出一样。

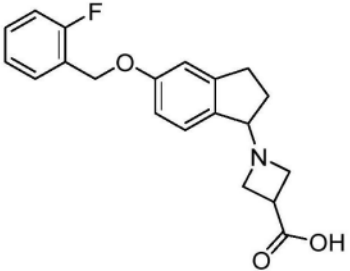
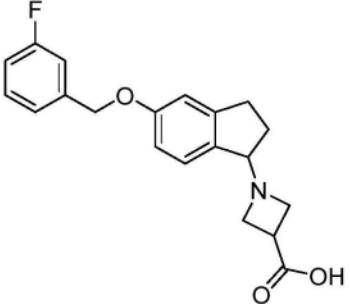
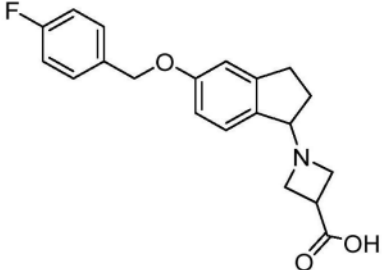
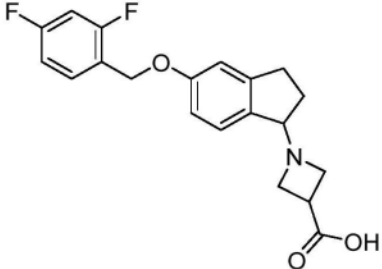
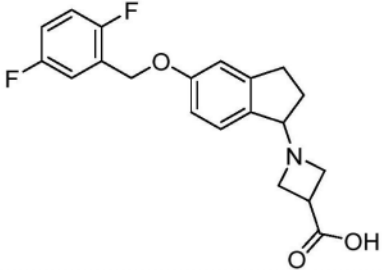
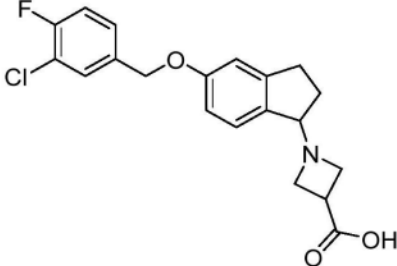
[0099] 在一些实施方案中,提供了选自表1中的化合物的化合物或其药学上可接受的盐。尽管本公开文本中(包括表1中)描述的某些化合物作为特定立体异构体和/或以非立体化学形式呈现,但应当理解,本文描述了本公开文本(包括表1)的任何化合物的任何或所有立体化学形式(包括任何对映异构体或非对映异构体形式)以及任何互变异构体或其他形式。

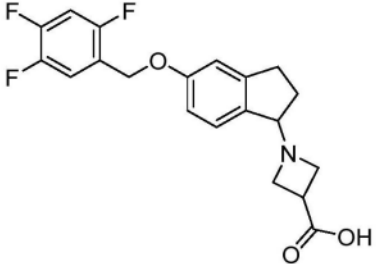
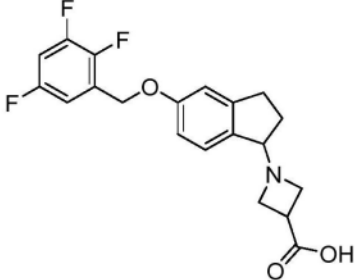
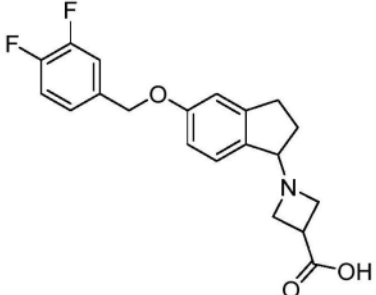
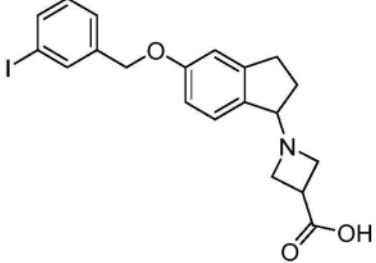
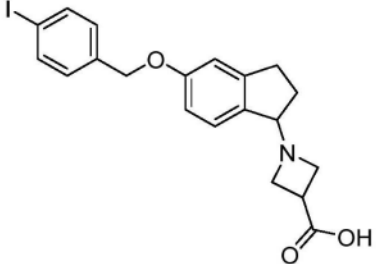
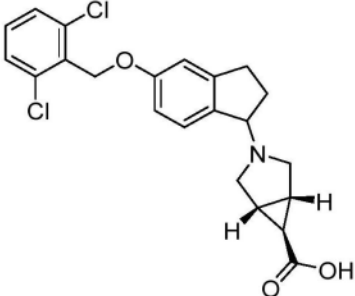
表1.

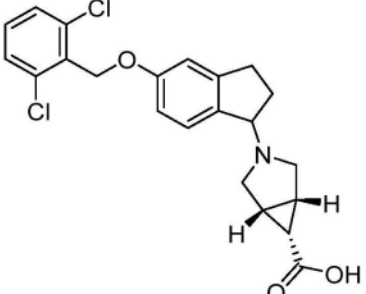
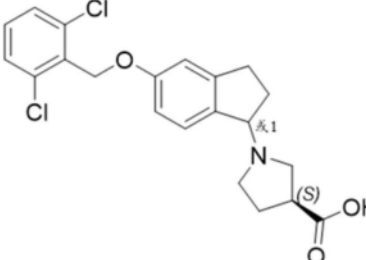
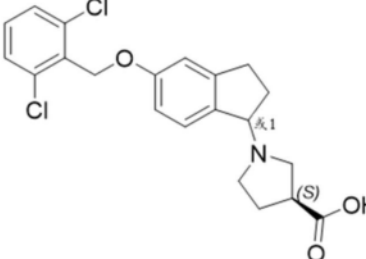
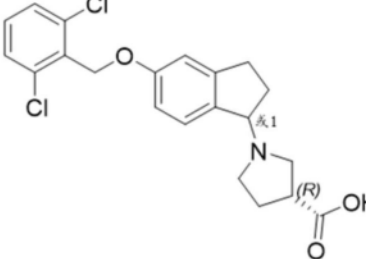
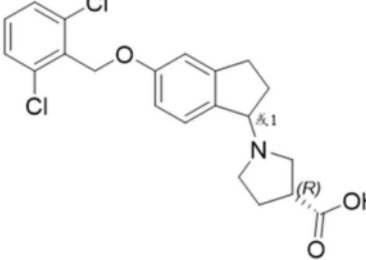
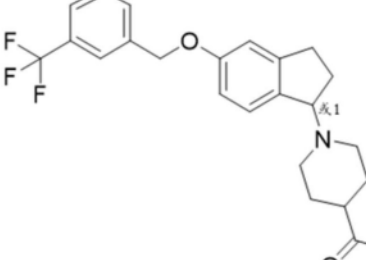
化合物编号	结构	名称
-------	----	----

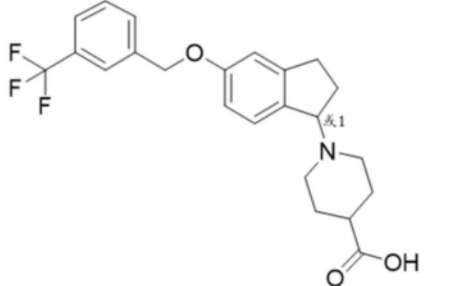
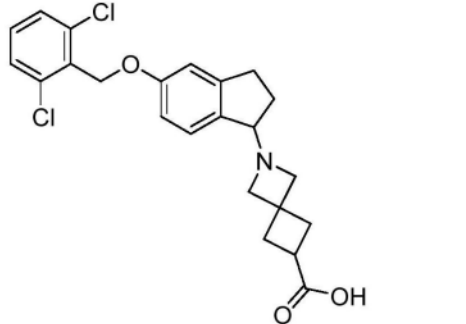
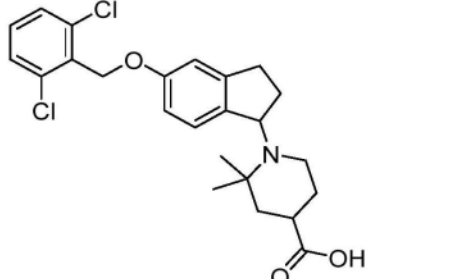
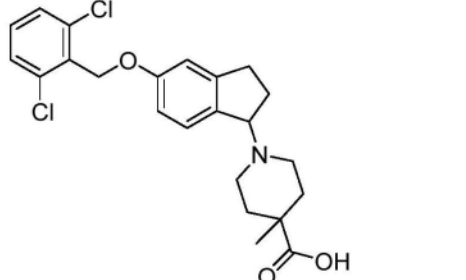
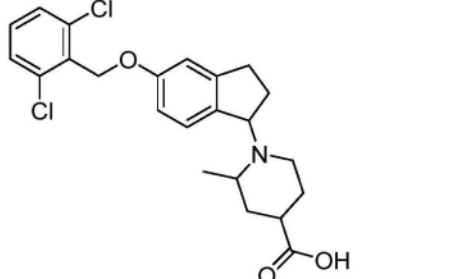
1		1-(5-((3-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
2		1-(5-((4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
3		1-(5-((2-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
4		1-(5-((2-氟-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
5		1-(5-((4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸

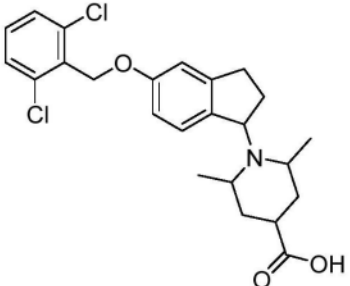
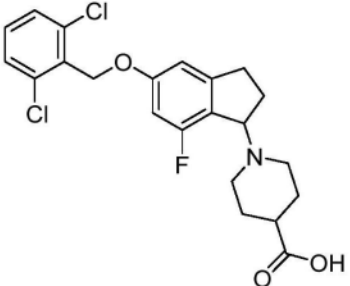
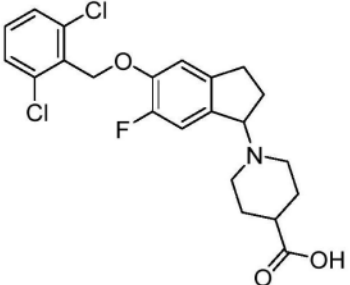
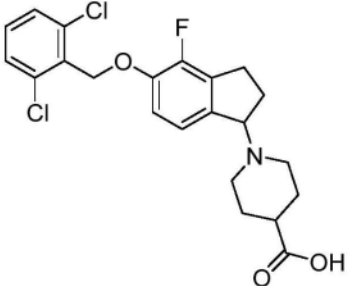
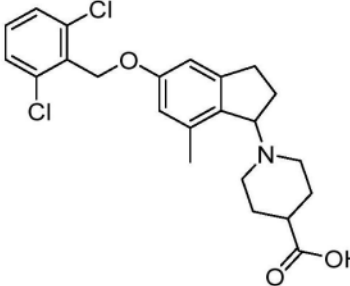
6		1-(5-((3-氰基-4-异丙氧基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
7		1-(5-((4-环丙基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
8		1-(5-((2-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
9		1-(5-((4-环丙基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
10		1-(5-((3-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸

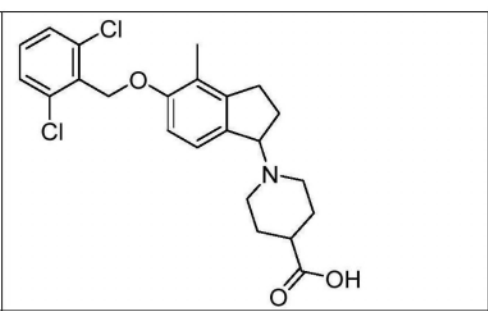
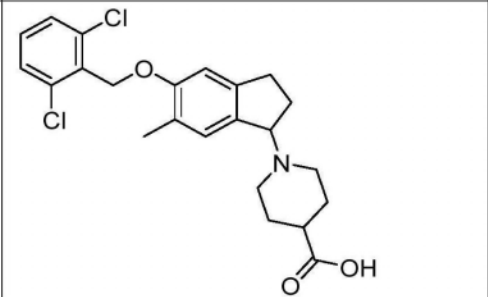
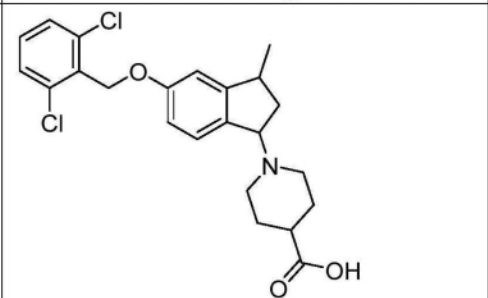
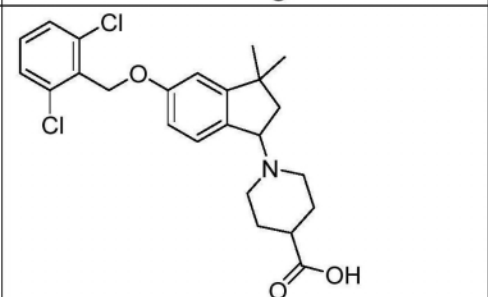
11		1-(5-((2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
12		1-(5-((3-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
13		1-(5-((4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
14		1-(5-((2,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
15		1-(5-((2,5-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
16		1-(5-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸

17		1-(5-((2,4,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
18		1-(5-((2,3,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
19		1-(5-((3,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
20		1-(5-((3-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
21		1-(5-((4-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸
22		(1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸

23		(1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸
24a		(3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸
24b		(3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸
25a		(3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸
25b		(3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸
26a		1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡啶-4-甲酸

26b		1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯-4-甲酸
27		2-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-氯杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸
28		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,2-二甲基吡咯-4-甲酸
29		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基吡咯-4-甲酸
30		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基吡咯-4-甲酸

31		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸
32		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸
33		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸
34		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸
35		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸

36		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸
37		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸
38		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸
39		1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌啶-4-甲酸

“或1”表明绝对立体化学不确定。

或其药学上可接受的盐。

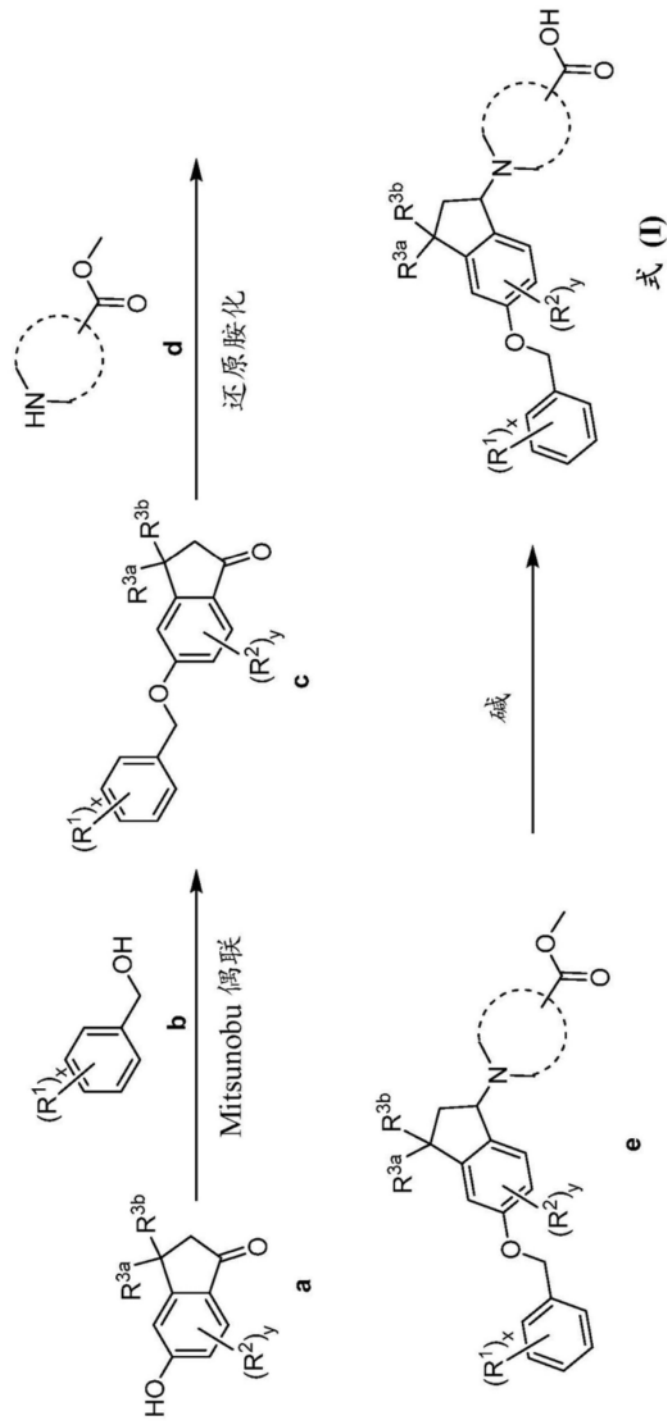
[0100] 应当理解,在本说明书中,所描绘的式的取代基和/或变量的组合仅在此类贡献得到稳定化合物时才是允许的。

[0101] 此外,以游离碱或酸形式存在的式(I)的所有化合物可以通过本领域技术人员已知的方法通过用适当的无机或有机碱或酸处理转化为其药学上可接受的盐。式(I)的化合物的盐可以通过标准技术转化为其游离碱或酸形式。

合成方法

[0102] 本文所述化合物可以使用常规有机合成和可商购的起始材料或本文提供的方法制备。通过举例而非限制,式(I)的化合物可以如方案1中以及本文所阐述例子中概述的那样制备。应注意,本领域技术人员知道如何改变说明性方案和例子中所述程序以得到所需产物。

方案1.



其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 x 和 y 是如针对式 (I) 所描述的，并且每个 R^4 是如针对式 (I) 所描述的，并且其中 4-6 元杂环或由两个 R^4 基团一起形成的稠合、桥接或螺 C3-C5 环烷基被 -CO₂H 取代。

[0103] 如方案1中所概述，式(I)的化合物可以通过以下方式合成：芳基醇a与苄醇b进行 Mitsunobu偶联，以形成中间体c，随后将所述中间体c通过还原胺化与氨基酸酯d反应，以形

成中间体e。随后中间体e水解,提供式(I)的化合物。

[0104] 应当理解,式(I)的化合物也可通过本领域技术人员熟知的其他技术合成。方案1中所示的起始材料和中间体可以使用本领域技术人员熟知的技术进行衍生化。

使用方法

[0105] 本公开文本的实施方案提供了用于调节有需要的受试者的鞘氨醇1-磷酸受体5(S1P5)的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)的化合物。S1P5的调节(例如,抑制或激活)可以通过本领域已知的多种多样的方式评估和展示。试剂盒和可商购的测定可以用于确定S1P5是否已被调节(例如,抑制或激活)和调节到何种程度。

[0106] 在一方面,本文提供了调节S1P5的方法,所述方法包括使S1P5与有效量的式(I)的化合物或其任何实施方案或变型接触。在一些实施方案中,式(I)的化合物抑制S1P5。在其他实施方案中,式(I)的化合物激活S1P5。在一些实施方案中,式(I)的化合物是S1P5的激动剂。在一些实施方案中,式(I)的化合物是S1P5的拮抗剂。

[0107] 在一些实施方案中,式(I)的化合物将S1P5的活性调节约1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,式(I)的化合物将S1P5的活性调节约1%-100%、5%-100%、10%-100%、15%-100%、20%-100%、25%-100%、30%-100%、35%-100%、40%-100%、45%-100%、50%-100%、55%-100%、60%-100%、65%-100%、70%-100%、75%-100%、80%-100%、85%-100%、90%-100%、95%-100%、5%-95%、5%-90%、5%-85%、5%-80%、5%-75%、5%-70%、5%-65%、5%-60%、5%-55%、5%-50%、5%-45%、5%-40%、5%-35%、5%-30%、5%-25%、5%-20%、5%-15%、5%-10%、10%-90%、20%-80%、30%-70%或40%-60%。

[0108] 在另一方面,本文提供了用于治疗有需要的受试者的神经系统疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)的化合物。在一些实施方案中,本文提供了用于预防有需要的受试者的神经系统疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)的化合物。神经系统疾病的非限制性例子包括阿尔茨海默病、多发性硬化(MS)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、贝尔麻痹(Bell's Palsy)、共济失调、脑动脉瘤、癫痫、惊厥、急性脊髓损伤、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、脑膜炎、尼曼-皮克病(Niemann Pick disease)和帕金森病。在一些实施方案中,所述神经系统疾病是阿尔茨海默病或多发性硬化。在一些实施方案中,所述神经系统疾病是阿尔茨海默病。在一些实施方案中,所述神经系统疾病是多发性硬化。

[0109] 在一些实施方案中,向易患神经系统疾病的受试者施用式(I)的化合物预防所述受试者发展所述神经系统疾病的任何症状。在一些实施方案中,向尚未显现神经系统疾病的症状的受试者施用式(I)的化合物预防所述受试者发展所述神经系统疾病的任何症状。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物降低所述受试者的所述神经系统疾病的程度。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物稳定所述神经系统疾病(预防或延缓所述神经系统疾病的恶化)。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物延缓所述神经系统疾病的出现或复发。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物减缓所述神经系统疾病的进展。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物提供所述神经系统疾病的部分缓解。在一些实施方案中,向有需要

的受试者施用式 (I) 的化合物提供所述神经系统疾病的全部缓解。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式 (I) 的化合物降低一种或多种治疗所述神经系统疾病所需的其他药物的剂量。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式 (I) 的化合物增强用于治疗所述神经系统疾病的另一种药物的效果。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式 (I) 的化合物延缓所述神经系统疾病的进展。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式 (I) 的化合物提高患有神经系统疾病的受试者的生活质量。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式 (I) 的化合物延长患有神经系统疾病的受试者的存活期。

[0110] 在一方面,本文提供了预防易患神经系统疾病的受试者发展所述神经系统疾病的任何症状的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物。在一些实施方案中,本文提供了预防尚未显现神经系统疾病症状的受试者发展所述神经系统疾病的任何症状的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物。

[0111] 在一些方面,本文提供了降低受试者的神经系统疾病的程度的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物。在一些实施方案中,本文提供了稳定受试者的神经系统疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物。在一些实施方案中,所述方法预防所述神经系统疾病的恶化。在一些实施方案中,所述方法延缓所述神经系统疾病的恶化。

[0112] 在另一方面,本文提供了延缓受试者的神经系统疾病出现或复发的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物。

[0113] 在一些实施方案中,本文提供了减缓受试者的神经系统疾病的进展的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物。在一些实施方案中,所述方法提供所述神经系统疾病的部分缓解。在一些实施方案中,所述方法提供所述神经系统疾病的全部缓解。

[0114] 在另外的方面,本文提供了降低一种或多种治疗受试者的神经系统疾病所需的其他药物的剂量的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物。在一些实施方案中,本文提供了增强用于治疗受试者的神经系统疾病的另一种药物的效果的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物。

[0115] 本文还提供了延缓受试者的神经系统疾病的进展的方法,所述方法包括向所述受试者施用式 (I) 的化合物。在一些实施方案中,所述方法提高患有神经系统疾病的受试者的生活质量。在一些实施方案中,所述方法延长患有神经系统疾病的受试者的存活期。

[0116] 在另一方面,本文提供了用于治疗有需要的受试者的疾病引起的神经系统症状的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的式 (I) 的化合物。在一些实施方案中,本文提供了用于预防有需要的受试者的疾病引起的神经系统症状的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的式 (I) 的化合物。在一些实施方案中,向易患引起神经系统症状的疾病的受试者施用式 (I) 的化合物预防所述受试者发展任何神经系统症状。在一些实施方案中,向尚未显现引起神经系统症状的疾病的神经系统症状的受试者施用式 (I) 的化合物预防所述受试者发展任何神经系统症状。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式 (I) 的化合物降低由所述受试者的所述疾病引起的神经系统症状的程度。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式 (I) 的化合物稳定所述疾病的神经系统症状(预防或延缓所述神经系统症状的恶化)。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式 (I) 的化合物延缓由所述疾病引起的神经系统症状的出现或复发。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式 (I) 的化

合物减缓由所述疾病引起的神经系统症状的进展。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物提供引起神经系统症状的疾病的部分缓解。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物提供引起神经系统症状的疾病的全部缓解。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物降低一种或多种治疗引起神经系统症状的疾病所需的其他药物的剂量。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物增强用于治疗所述疾病的神经系统症状的另一种药物的效果。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物延缓引起神经系统症状的疾病的进展。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物提高患有引起神经系统症状的疾病的受试者的生活质量。在一些实施方案中,向有需要的受试者施用式(I)的化合物延长患有引起神经系统症状的疾病的受试者的存活期。在一些实施方案中,所述疾病是尼曼-皮克病。

[0117] 在一些实施方案中,式(I)的化合物可用于治疗选自以下的障碍:阿尔茨海默病、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、幼年型慢性关节炎、莱姆关节炎、银屑病关节炎、反应性关节炎和脓毒性关节炎、脊柱关节病、系统性红斑狼疮、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、胰岛素依赖性糖尿病、甲状腺炎、哮喘、过敏性疾病、银屑病、硬皮病性皮炎、移植物抗宿主病、器官移植排斥(包括但不限于骨髓和实体器官排斥)、与器官移植相关的急性或慢性免疫性疾病、结节病、动脉粥样硬化、弥散性血管内凝血、川崎病、格雷夫斯病、肾病综合症、慢性疲劳综合症、韦格纳肉芽肿病、Henoch-Schoenlein紫癜、肾脏显微镜下血管炎、慢性活动性肝炎、葡萄膜炎、脓毒症休克、中毒性休克综合症、脓毒症综合症、恶病质、感染性疾病、寄生虫病、急性横贯性脊髓炎、亨廷顿舞蹈症、帕金森病、中风、原发性胆汁性肝硬化、溶血性贫血、恶性肿瘤、心力衰竭、心肌梗死、艾迪生病、散发、多腺体缺陷I型和多腺体缺陷II型、施密特综合症、成人(急性)呼吸窘迫综合症、脱发、斑秃、血清阴性关节病、关节病、赖特病、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎关节炎、肠病性滑膜炎、与衣原体、耶尔森菌和沙门氏菌相关的关节炎、动脉粥样硬化性疾病/动脉硬化、特应性变态反应、自身免疫性大疱病、寻常型天疱疮、落叶型天疱疮、类天疱疮、线性IgA疾病、自身免疫性溶血性贫血、库姆斯阳性溶血性贫血(Coombs positive haemolytic anaemia)、获得性恶性贫血、幼年型恶性贫血、肌痛性脑炎/皇家自由病(Royal Free Disease)、慢性黏膜皮肤念珠菌病、巨细胞动脉炎、原发性硬化性肝炎、隐源性自身免疫性肝炎、获得性免疫缺陷疾病综合症、获得性免疫缺陷相关疾病、乙型肝炎、丙型肝炎、普通变异型免疫缺陷病(普通变异型低丙种球蛋白血症)、扩张型心肌病、不孕症、女性不孕症、卵巢衰竭、卵巢早衰、纤维化肺病、慢性创面愈合、隐源性致纤维化肺泡炎、炎症后间质性肺病、纤维化、间质性肺炎、结缔组织病相关间质性肺病、混合性结缔组织病相关肺病、系统性硬化病相关间质性肺病、类风湿性关节炎相关间质性肺病、系统性红斑狼疮相关肺病、皮炎/多肌炎相关肺病、舍格伦病相关肺病、强直性脊柱炎相关肺病、血管炎性弥漫性肺病、含铁血黄素沉着症相关肺病、药源性间质性肺病、放射性纤维化、闭塞性细支气管炎、慢性嗜酸性肺炎、淋巴细胞性浸润性肺病、感染后间质性肺病、痛风性关节炎、自身免疫性肝炎、1型自身免疫性肝炎(经典自身免疫性或类狼疮性肝炎)、2型自身免疫性肝炎(抗LKM抗体肝炎)、自身免疫介导的低血症、B型胰岛素抵抗伴黑棘皮病、甲状旁腺功能减退症、与器官移植相关的急性免疫性疾病、与器官移植相关的慢性免疫性疾病、骨关节炎、原发性硬化性胆管炎、1型银屑病、2型银屑病、特发性白血球减少病、自身免疫性中性粒细胞减少症、NOS型肾脏疾病、肾小球肾炎、肾脏显微镜下血管炎、莱姆病、盘

状红斑狼疮、特发性或NOS型男性不孕症、精子自身免疫、多发性硬化(所有亚型)、交感性眼炎、结缔组织病继发性肺动脉高压、肺出血肾炎综合征、结节性多动脉炎的肺部表现、急性风湿热、类风湿性脊椎炎、斯蒂尔病、系统性硬化病、舍格伦综合征、高安病/动脉炎、自身免疫性血小板减少症、特发性血小板减少症、自身免疫性甲状腺病、甲状腺功能亢进、甲状腺肿性自身免疫性甲状腺功能减退(桥本病)、萎缩性自身免疫性甲状腺功能减退、原发性粘液水肿、晶状体源性葡萄膜炎、原发性血管炎、白癜风、急性肝病、慢性肝病、酒精性肝硬化、酒精性肝损伤、胆汁淤积(choleostasis)、特异质肝病、药源性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、变态反应和哮喘、B群链球菌(GBS)感染、精神障碍(例如,抑郁症和精神分裂症)、Th2型和Th1型介导的疾病、急性和慢性疼痛(不同形式的疼痛)、以及癌症(如肺癌、乳腺癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌和直肠癌)、以及造血恶性肿瘤(白血病和淋巴瘤)、无 β 脂蛋白血症、肢端发绀、急性和慢性寄生或感染过程、急性白血病、急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性髓系白血病(AML)、急性或慢性细菌感染、急性胰腺炎、急性肾衰竭、腺癌、心房异位搏动、艾滋病痴呆综合征、酒精性肝炎、变应性结膜炎、变应性接触性皮炎、变应性鼻炎、同种异体移植排斥、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症、肌萎缩侧索硬化、贫血、心绞痛、前角细胞变性、抗cd3疗法、抗磷脂综合征、抗受体超敏反应、主动脉和外周动脉瘤、主动脉夹层、动脉高血压、动脉硬化、动静脉瘘、共济失调、心房颤动(持续性或阵发性)、心房扑动、房室传导阻滞、B细胞淋巴瘤、骨移植物排斥、骨髓移植(BMT)排斥、束支传导阻滞、伯基特淋巴瘤、烧伤、心律失常、心脏眩晕综合征、心脏肿瘤、心肌病、心肺转流术炎症反应、软骨移植排斥、小脑皮质变性、小脑功能失调、紊乱性或多源性房性心动过速、化疗相关障碍、慢性粒细胞白血病(CML)、慢性酒精中毒、慢性炎性病理、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水杨酸盐中毒、结直肠癌、充血性心力衰竭、结膜炎、接触性皮炎、肺源性心脏病、冠状动脉疾病、克罗伊茨费尔特-雅各布病、培养阴性脓毒症、囊性纤维化、细胞因子疗法相关障碍、拳击性痴呆、脱髓鞘性病变、登革出血热、皮炎、皮肤病、糖尿病(diabetes)、糖尿病(diabetes mellitus)、糖尿病性动脉硬化性疾病、弥漫性路易体病、扩张性充血性心肌病、基底神经节障碍、中年唐氏综合征、由阻断CNS多巴胺受体的药物诱导的药源性运动障碍、药物敏感性、湿疹、脑脊髓炎、心内膜炎、内分泌病、会厌炎、EB病毒感染、红斑性肢痛症、锥体束外和小脑障碍、家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、胎儿胸腺植入排斥、弗里德赖希型共济失调、功能性外周动脉障碍、真菌脓毒症、气性坏疽、胃溃疡、肾小球肾炎、任何器官或组织的移植排斥、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、由于细胞内生物体引起的肉芽肿、毛细胞白血病、哈勒沃登-施帕茨病、桥本甲状腺炎、花粉症、心脏移植排斥、血色病、血液透析、溶血性尿毒综合征/溶栓性血小板减少性紫癜、出血、甲型肝炎、希氏束性心律失常(His bundle arrhythmias)、HIV感染/HIV神经病、霍奇金病、运动过度性运动障碍、超敏反应、超敏性肺炎、高血压、运动减少性运动障碍、下丘脑-垂体-肾上腺轴评价、特发性艾迪生病、特发性肺纤维化、抗体介导的细胞毒性、虚弱、婴儿型脊髓性肌萎缩、主动脉炎症、甲型流感、电离辐射暴露、虹膜睫状体炎/葡萄膜炎/视神经炎、缺血、缺血再灌注损伤、缺血性中风、幼年型类风湿性关节炎、幼年型脊髓性肌萎缩、卡波西肉瘤、肾移植排斥、军团菌、利什曼病、麻风病、皮质脊髓束病变、脂肪水肿、肝移植排斥、淋巴水肿、疟疾、恶性淋巴瘤、恶性组织细胞增生症、恶性黑色素瘤、脑膜炎、脑膜炎球菌血症、代谢性/特发性、偏头痛、线粒体多系统障碍、混合性结缔组织病、单克隆丙种球蛋白病、多发性骨髓瘤、多系统

变性 (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager和Machado-Joseph)、重症肌无力、胞内鸟分枝杆菌 (mycobacterium avium intracellulare)、结核分枝杆菌、骨髓增生异常综合征、心肌梗死、心肌缺血性障碍、鼻咽癌、新生儿慢性肺病、肾炎、肾病、神经系统变性疾病、神经源性 I 肌萎缩、嗜中性粒细胞减少性发热、非霍奇金淋巴瘤、腹主动脉及其分支闭塞、闭塞性动脉障碍、okt3 疗法、睾丸炎/附睾炎、睾丸炎/输精管再通术、脏器肿大、骨质疏松症、胰腺移植排斥、胰腺癌、副肿瘤综合征/恶性肿瘤高钙血症、甲状旁腺移植排斥、盆腔炎、常年性鼻炎、心包疾病、外周动脉粥样硬化性疾病、外周血管障碍、腹膜炎、恶性贫血、肺孢子虫病、肺炎、POEMS 综合征 (多发性神经病、脏器肿大、内分泌病、单克隆丙种球蛋白病和皮肤变化综合征)、灌注后综合征、泵后综合征 (post pump syndrome)、心肌梗死后心切开术综合征、先兆子痫、进行性核上性麻痹、原发性肺动脉高压、放射疗法、雷诺现象和疾病、雷诺病、雷夫叙姆病、规则性窄 QRS 心动过速、肾血管性高血压、再灌注损伤、限制性心肌病、肉瘤、硬皮病、老年性舞蹈症、路易体型老年期痴呆、血清阴性关节病、休克、镰状细胞贫血、皮肤同种异体移植排斥、皮肤变化综合征、小肠移植排斥、实体瘤、特殊心律失常、脊髓性共济失调、脊髓小脑变性、链球菌肌炎、小脑结构性病变、亚急性硬化性全脑炎、晕厥、心血管系统梅毒、全身过敏反应 (anaphalaxis)、全身性炎症反应综合征、全身型幼年型类风湿性关节炎、T 细胞或 FAB ALL、毛细管扩张、血栓闭塞性脉管炎、血小板减少症、毒性、移植物、创伤/出血、III 型超敏反应、IV 型超敏反应、不稳定型心绞痛、尿毒症、尿脓毒血症、荨麻疹、瓣膜性心脏病、静脉曲张、血管炎、静脉疾病、静脉血栓形成、心室颤动、病毒和真菌感染、病毒性脑炎/无菌性脑膜炎、病毒相关噬血细胞综合征、韦尼克-科尔萨科夫综合征、威尔逊氏症、任何器官或组织的异种移植排斥、急性疼痛、年龄相关记忆损害 (AAMI)、焦虑-注意缺陷障碍、一般注意缺陷障碍、注意缺陷多动障碍 (ADHD)、双相障碍、癌性疼痛、中枢神经性疼痛综合征、中枢性中风后疼痛、化疗诱导的神经病、精神障碍中的认知缺陷和功能障碍、与衰老和神经变性相关的认知缺陷、与糖尿病相关的认知缺陷、精神分裂症的认知缺陷、复杂性区域疼痛综合征、阿尔茨海默氏痴呆和相关痴呆中的认知功能下降、注意力缺陷、痴呆、与唐氏综合征相关的痴呆、与路易体相关的痴呆、库欣综合征中的抑郁症、与颅脑损伤相关的 CNS 功能减退、具有记忆缺陷的疾病、头晕、药物滥用、癫痫、HIV 感觉神经病、亨廷顿病、痛觉过敏 (包括神经性疼痛、炎症和炎性障碍、炎性痛觉过敏)、炎性疼痛、胰岛素抵抗综合征、时差反应、循环缺乏、学习、重型抑郁障碍、甲状腺髓样癌、梅尼埃病、代谢综合征、轻度认知损害、心境改变、晕动病、多发性硬化疼痛、发作性睡病、与皮肤移植的血管化和循环缺乏相关的对新血管生长的需要、与伤口愈合相关的对新血管生长的需要、神经性疼痛、神经病、肿瘤浸润继发性神经病、非炎性疼痛、肥胖症、强迫症、疼痛性糖尿病性神经病、惊恐障碍、帕金森病疼痛、病理性嗜睡、幻肢痛、皮克病、多囊卵巢综合征、创伤后应激障碍、带状疱疹后神经痛、乳房切除术后疼痛、术后疼痛、精神病性抑郁症、分裂情感障碍、癫痫、老年期痴呆、脓毒症综合征、睡眠障碍、戒烟、脊髓损伤疼痛、类固醇诱导的急性精神病、神经性疼痛的子类 (包括周围神经性疼痛综合征)、物质滥用 (包括酒精滥用)、X 综合征、妥瑞综合征、难治性抑郁症、三叉神经痛、II 型糖尿病、眩晕和前庭障碍。

药物组合物和施用途径

[0118] 本文提供的化合物可以以常规形式的制剂口服、局部或肠胃外施用至受试者,所述常规形式的制剂诸如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒剂、散剂、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬

剂、糖浆剂、贴剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、喷雾剂、溶液和乳剂。

[0119] 本文所公开的化合物可以以常规形式的制剂口服、局部或肠胃外施用至受试者,所述常规形式的制剂诸如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒剂、散剂、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂、糖浆剂、贴剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、喷雾剂、溶液和乳剂。合适的配制品可以通过通常使用的方法使用常规有机或无机添加剂制备,所述常规有机或无机添加剂诸如赋形剂(例如,蔗糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(例如,纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如,淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代的羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如,硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石或十二烷基硫酸钠)、调味剂(例如,柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或橘子粉)、防腐剂(例如,苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)、稳定剂(例如,柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、悬浮剂(例如,甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如,羟丙基甲基纤维素)、稀释剂(例如,水)和底蜡(例如,可可脂、白矿脂或聚乙二醇)。药物组合物中式(I)的化合物的有效量可以是实现所需效果的水平;例如,对于口服和肠胃外施用两者,单位剂量中约0.005mg/kg受试者体重至10mg/kg受试者体重。

[0120] 向受试者施用的式(I)的化合物的剂量是特别广泛可变的并且可以服从医护从业者的判断。总体上,本文所公开的化合物可以以约0.001mg/kg受试者体重至约10mg/kg受试者体重的剂量每天施用一至四次,但是以上剂量可以根据所述受试者的年龄、体重和医学状况以及施用类型适当变化。在一个实施方案中,所述剂量是约0.001mg/kg受试者体重至约5mg/kg受试者体重、约0.01mg/kg受试者体重至约5mg/kg受试者体重、约0.05mg/kg受试者体重至约1mg/kg受试者体重、约0.1mg/kg受试者体重至约0.75mg/kg受试者体重或约0.25mg/kg受试者体重至约0.5mg/kg受试者体重。在一个实施方案中,每天给予一个剂量。在任何给定的情况下,施用的式(I)的化合物的量将取决于诸如活性组分的溶解度、使用的配制品和施用的途径的因素。

[0121] 在一些实施方案中,将式(I)的化合物以以下的剂量向受试者施用:约0.01mg/天至约750mg/天、约0.1mg/天至约375mg/天、约0.1mg/天至约150mg/天、约0.1mg/天至约75mg/天、约0.1mg/天至约50mg/天、约0.1mg/天至约25mg/天或约0.1mg/天至约10mg/天。

[0122] 在另一个实施方案中,本文提供了单位剂量配制品,其包含约0.1mg与500mg之间、约1mg与250mg之间、约1mg与约100mg之间、约1mg与约50mg之间、约1mg与约25mg之间或约1mg与约10mg之间的式(I)的化合物。

[0123] 在特定的实施方案中,本文提供了包含约0.1mg或100mg的式(I)的化合物的单位剂量配制品。

[0124] 在另一个实施方案中,本文提供了单位剂量配制品,其包含0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg或1400mg式(I)的化合物。

[0125] 式(I)的化合物可以每天施用一次、两次、三次、四次或更多次。在特定实施方案中,将100mg或更少的剂量作为每日一次剂量施用,并且将多于100mg的剂量以与总每日剂量的一半相等的量每日施用两次。

[0126] 出于便利的原因,式(I)的化合物可以口服施用。在一个实施方案中,当口服施用

时,将式(I)的化合物用餐食和水施用。在另一个实施方案中,将式(I)的化合物分散在水或果汁(例如,苹果汁或橙汁)或任何其他液体中并且作为溶液或混悬剂口服施用。

[0127] 本文公开的化合物还可以皮内、肌内、腹膜内、经皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、脑内、阴道内、透皮、直肠、黏膜、通过吸入或局部施用至耳、鼻、眼或皮肤。施用方式取决于医护从业人员的决定并且可以部分取决于医学状况的位点。

[0128] 在一个实施方案中,本文提供了无另外的载体、赋形剂或媒介物的含有式(I)的化合物的胶囊。

[0129] 在另一个实施方案中,本文提供了包含有效量的式(I)的化合物和药学上可接受的载体或媒介物的组合物,其中药学上可接受的载体或媒介物可以包含赋形剂、稀释剂或其混合物。在一个实施方案中,组合物是药物组合物。

[0130] 组合物可以呈片剂、咀嚼片、胶囊、溶液、肠胃外溶液、锭剂、栓剂和混悬剂等形式。组合物可以被配制为剂量单位中含有每日剂量或每日剂量的便利部分,这可以是单一片剂或胶囊或便利体积的液体。在一个实施方案中,溶液制备自水溶性盐,诸如盐酸盐。总体上,所有组合物根据药物化学中的已知方法制备。胶囊可以通过使式(I)的化合物与合适的载体或稀释剂混合并且将合适量的混合物填充到胶囊中来制备。通常的载体和稀释剂包括但不限于惰性粉状物质,诸如许多不同种类的淀粉、粉状纤维素(尤其是结晶和微晶纤维素)、糖(诸如果糖、甘露醇和蔗糖)、谷物粉以及相似可食用粉末。

[0131] 片剂可以通过直接压片、湿法制粒或干法制粒来制备。其配制品通常掺入稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及化合物。典型的稀释剂包括,例如,各种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐(诸如氯化钠)和粉状糖。还可使用粉状纤维素衍生物。典型的片剂粘合剂是诸如淀粉、明胶和糖(诸如乳糖、果糖、葡萄糖等)的物质。天然和合成胶也是便利的,包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷等。聚乙二醇、甲基纤维素和蜡也可用作粘合剂。

[0132] 润滑剂在片剂配制品中可能是必要的,以防止片剂和凸模粘在染料中。润滑剂可以选自光滑固体诸如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙,硬脂酸和氢化植物油等。片剂崩解剂是当湿润时溶胀以分裂片剂并且释放化合物的物质。它们包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶和胶状物。更特别地,例如,玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木质纤维素、粉状天然海绵、阳离子交换树脂、海藻酸、瓜尔豆胶、柑橘渣和羧甲基纤维素也可以用作月桂基硫酸钠。片剂可以包被有作为调味剂和密封剂的糖,或包被有成膜保护剂,以改变片剂的溶出特性。例如,组合物还可以被配制为咀嚼片,例如通过在配制品中使用诸如甘露醇的物质。

[0133] 当需要施用式(I)的化合物作为栓剂时,可以使用典型的基质。可可脂是传统的栓剂基质,可以通过添加蜡将其改变,以稍微提高其熔点。特别地包含各种分子量的聚乙二醇的水溶性栓剂基质使用广泛。

[0134] 式(I)的化合物的效果可以通过合适的配制品延缓或延长。例如,可以制备式(I)的化合物的缓慢可溶沉淀物并且将其掺入片剂或胶囊中,或作为缓释植入装置。所述技术还包括制备几种不同溶出速率的沉淀物并且将沉淀物的混合物填充到胶囊中。片剂或胶囊可以包被有膜,所述膜在可预测的一段时间内阻止溶出。甚至可以通过将式(I)的化合物溶解或悬浮在油状或乳化的媒介物中而使肠胃外制剂成为长效的,所述媒介物允许式(I)的化合物缓慢分散在血清中。

实施例

[0135] 以下实施例以说明而非限制的方式呈现。化合物使用ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft) 中提供的为化学结构生成系统名称的自动名称生成工具来命名,支持针对立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则。本领域技术人员可以改变说明性例子中所阐述的程序以得到所需产物。

[0136] 本文所述化合物的盐可以通过标准方法诸如在色谱纯化期间在流动相中包含酸(例如,TFA、甲酸或HCl),或在色谱纯化后用酸溶液(例如,HCl水溶液)搅拌产物来制备。

[0137] 如在某些以下实施例中提供的化学结构中所用,用“或1”命名特定原子表明所指示的原子的绝对立体化学不确定。

[0138] 以下缩写可能与应用相关。

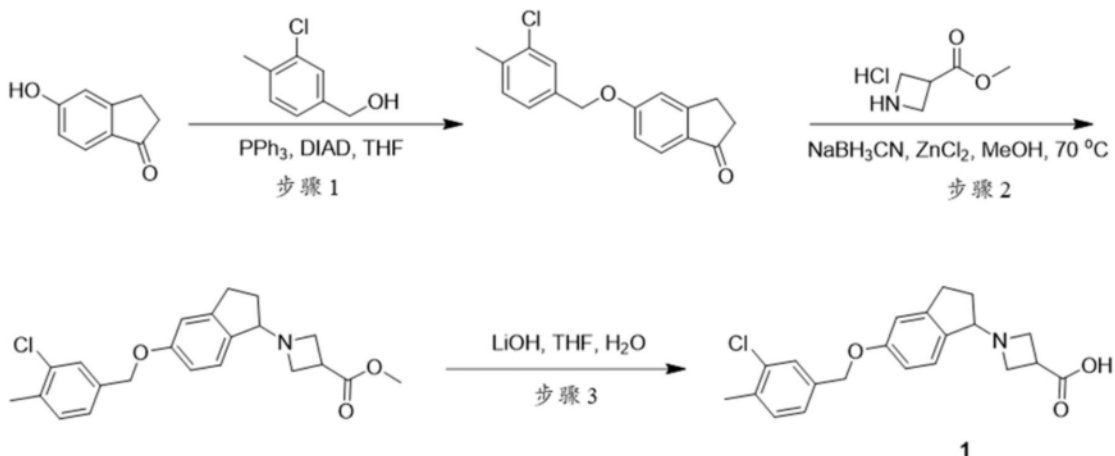
缩写

2-Me-THF	2-甲基四氢呋喃
ACN/MeCN	乙腈
AcOH	乙酸
aq	水性的
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EA	乙酸乙酯
equiv	当量
ESI	电喷雾电离
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小时
Hex	己烷
HPLC	高效液相色谱法
LCMS	液相色谱质谱法
MeOH	甲醇
min	min
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

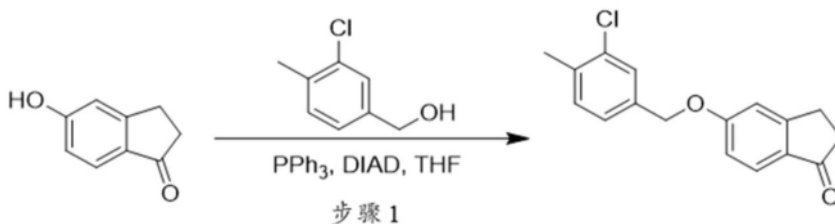
PE	石油醚
Ph	苯基
PPh ₃	三苯基膦
RockPhos Pd G3	[(2-二-叔丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2-氨基联苯基)]甲磺酸钯(II)
RT	保留时间
sat.	饱和
<i>t</i> -BuBrettphos	2-(二-叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
Ti(OiPr) ₄	钛酸异丙酯(IV)
TLC	薄层色谱法
TMSCHN ₂	重氮甲基(三甲基)硅烷

合成实施例

实施例S1.1- (5-((3-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸(1)的合成

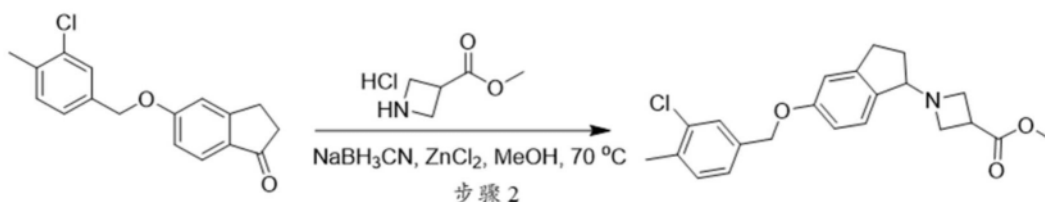


[0139] 5-((3-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮的合成



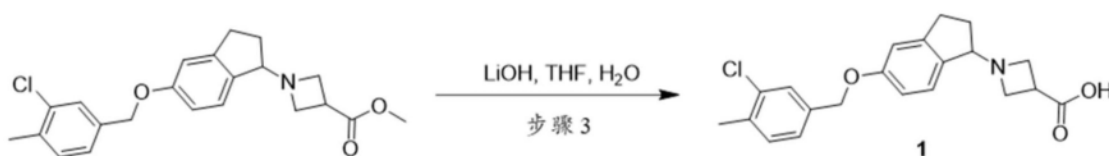
向5-羟基茚满-1-酮(1.2g, 8.11mmol, 1.00当量)在THF(15.0mL)中的溶液中添加(3-氯-4-甲基-苄基)甲醇(1.5g, 9.62mmol, 1.20当量)和PPh₃(3mg, 12.2mmol, 1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌10min,随后添加DIAD(0.8mL, 12.2mmol, 1.50当量)。将所得混合物用氮气冲洗5min,并且搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将混合物通过硅胶快速色谱法(EA:PE=1:6)纯化,以得到呈黄色固体的5-((3-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(2.0g, 86%)。LCMS(ESI, m/z): 287[M+H]⁺。

[0140] 1-(5-((3-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向NaBH₃CN (3.1g, 54.3mmol, 4.10当量) 在甲醇 (15.0mL) 中的溶液中添加在THF中的2M ZnCl₂ (14.0mL, 27.1mmol, 2.00当量), 并且将混合物在室温下搅拌10min。添加5-((3-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (3.9g, 19.9mmol, 1.50当量) 和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐 (2.8g, 13.3mmol, 1.00当量)。将所得混合物在70°C下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将混合物通过硅胶快速色谱法 (EA) 纯化, 以得到呈浅黄色油状物的1-(5-((3-氯-4-甲基苄基)-氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯 (3.4g, 8.83mmol, 66%)。LCMS (ESI, m/z): 386 [M+H]⁺。

[0141] 1-(5-((3-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

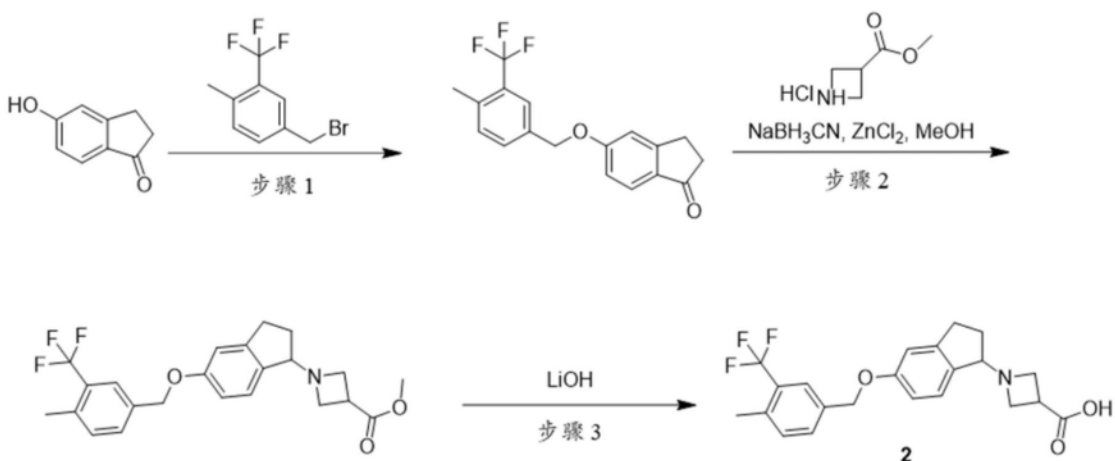


向1-(5-((3-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯 (600mg, 1.55mmol, 1.00当量) 在THF (10.0mL) 和水 (1.0mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (132mg, 3.14mmol, 2.00当量)。将所得混合物搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将粗产物通过制备型HPLC (柱: Sunfire prep C18柱, 30*150mm, 5μm; 流动相A: 水 (0.05% HCl), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在7min内10% B至39% B; 254/210nm; RT: 7.32min) 纯化, 以得到呈灰白色固体的1-(5-((3-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸 (106mg, 18%)。

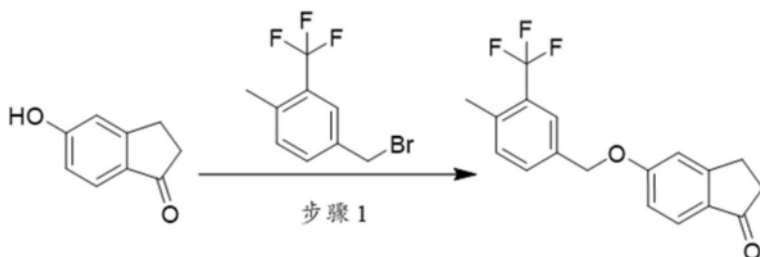
[0142] LCMS (ESI, m/z): 372 [M+H]⁺。分析条件: 柱: Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2μm; 流动相A: 水/0.05% TFA, 流动相B: 乙腈/0.05% TFA; 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在2.00min内5% B至95% B, 在95%下保持0.70min, 在0.05min内95% B至5% B; 220nm; RT: 1.584min。

[0143] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.02 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.16 (dt, J=16.5, 8.2Hz, 1H), 2.97 (ddd, J=16.8, 9.3, 2.8Hz, 1H), 2.52 (dq, J=16.6, 8.4Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (dt, J=14.1, 5.4Hz, 1H)。

实施例S2.1- (5-((4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸 (2) 的合成

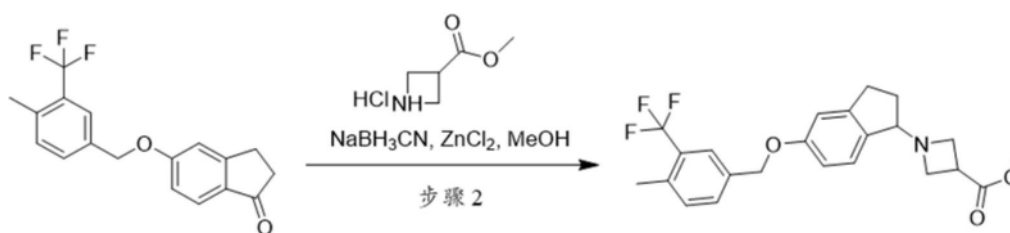


[0144] 5-((4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向5-羟基茛满-1-酮(350mg, 2.36mmol, 1.00当量)和4-(溴甲基)-1-甲基-2-(三氟甲基)苯(657mg, 2.60mmol, 1.1当量)在MeCN(10.0mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (978mg, 7.09mmol, 3.00当量)。将烧瓶排空,并且用氮气冲洗。将混合物在氮气气氛下在50°C下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将所得溶液用乙酸乙酯稀释,并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(用乙酸乙酯/石油醚(1:6))纯化,以得到呈黄色固体的5-((4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(420mg, 55%)。LCMS(ESI, m/z): 321[M+H]⁺。

[0145] 1-(5-((4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向 $NaBH_3CN$ (330mg, 5.24mmol, 4.00当量)在甲醇(10.0mL)中的溶液中添加在THF中的2M $ZnCl_2$ (1.4mL, 2.62mmol, 2.00当量),然后搅拌10min。向所得混合物中添加氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(298mg, 1.97mmol, 1.50当量)和5-((4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(420mg, 1.31mmol, 1.00当量)。将烧瓶排空,并且用氮气冲洗。将混合物在氮气气氛下在70°C下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将所得混合物在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶快速色谱法(用二氯甲烷/甲醇(25:1))纯化,以得到呈黄色固体的1-(5-((4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(439mg, 80%)。LCMS(ESI, m/z): 420[M+H]⁺。

[0146] 1-(5-((4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

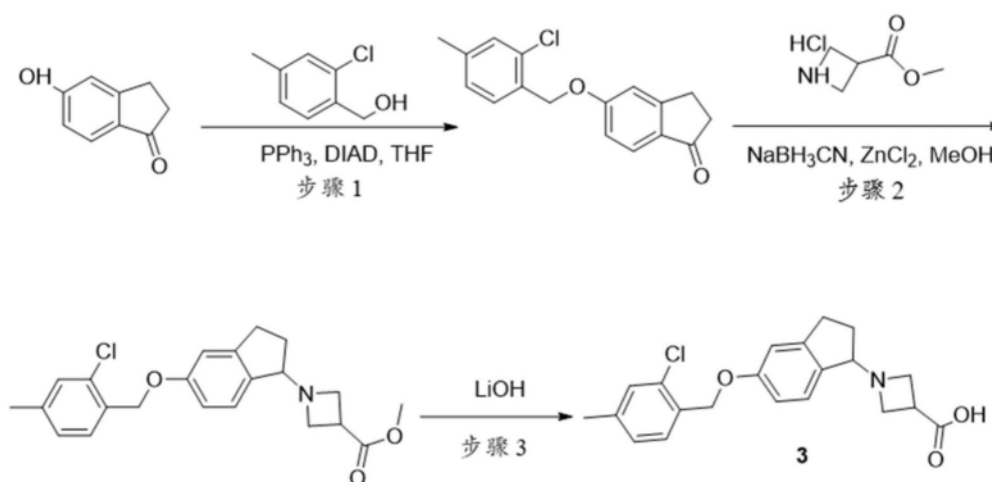


向1-(5-((4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(350mg,0.830mmol,1.00当量)在THF(10.0mL)和水(1.0mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(70mg,1.67mmol,2.00当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应用10mL水稀释,并且用4M盐酸将pH调节至2-3,然后用EA萃取。将所得混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC(柱:Sunfire prep C18柱,30*150mm,5 μ m;流动相A:水(0.05% HCl),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内10% B至39% B;254/210nm;RT:7.00min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(165mg,99%)。

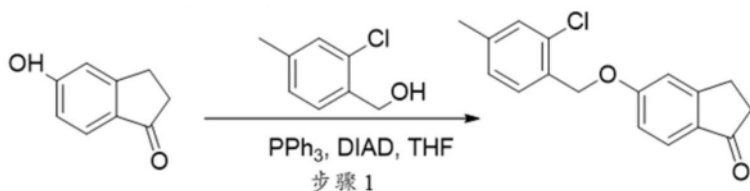
[0147] LCMS(ESI,m/z):406[M+H]⁺。分析条件:柱:Poroshell HPH-C18,3.0*50mm,2.7 μ m;流动相A:水/0.05% TFA,流动相B:乙腈/0.05% TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在2.00min内5% B至100% B,在100% B下保持0.70min,在0.05min内100% B至5% B;210nm;RT:1.629min。

[0148] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.68(s,1H),7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.46(d,J=8.4Hz,1H),7.37(d,J=7.9Hz,1H),7.02(d,J=2.4Hz,1H),6.95(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),5.15(s,2H),4.84(s,1H),4.70-4.15(m,4H),3.64(s,1H),3.13(dt,J=16.6,8.2Hz,1H),2.95(ddd,J=16.9,9.4,2.9Hz,1H),2.57-2.43(m,4H),2.15(m,1H)。

实施例S3.1-(5-((2-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸(3)的合成

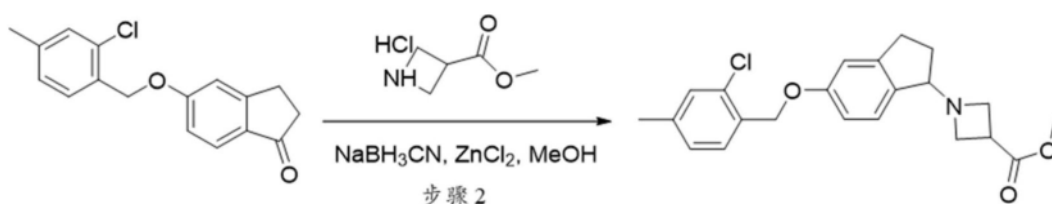


[0149] 5-((2-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向(2-氯-4-甲基-苄基)甲醇(500mg, 3.19mmol, 1.00当量)正在THF(30mL)中的溶液中添加5-羟基茛满-1-酮(520mg, 3.51mmol, 1.10当量)、PPh₃(1256mg, 4.79mmol, 1.50当量)。然后在0℃下逐滴添加DIAD(0.9mL, 4.79mmol, 1.50当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩,并且通过快速色谱法(PE:EA=5:1)纯化,以得到5-((2-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(800mg, 87%)。LCMS(ESI, m/z): 287[M+H]⁺。

[0150] 1-(5-((2-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向NaBH₃CN(439mg, 6.97mmol, 4.00当量)在甲醇(20mL)中的溶液中添加ZnCl₂(1.7mL, 3.49mmol, 2.00当量)。然后添加5-((2-氯-4-甲基-苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(500mg, 1.74mmol, 1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(528mg, 3.49mmol, 2.00当量)。将混合物在70℃下搅拌过夜。LCMS显示出所需产物。将混合物用水(5mL)稀释,用EA(2x 5mL)萃取。将有机层合并,并且用Na₂SO₄干燥。将固体滤出,并且滤液在减压下,以得到1-(5-((2-氯-4-甲基苄基)-氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(300mg, 44%)。LCMS(ESI, m/z): 386[M+H]⁺。

[0151] 1-(5-((2-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成



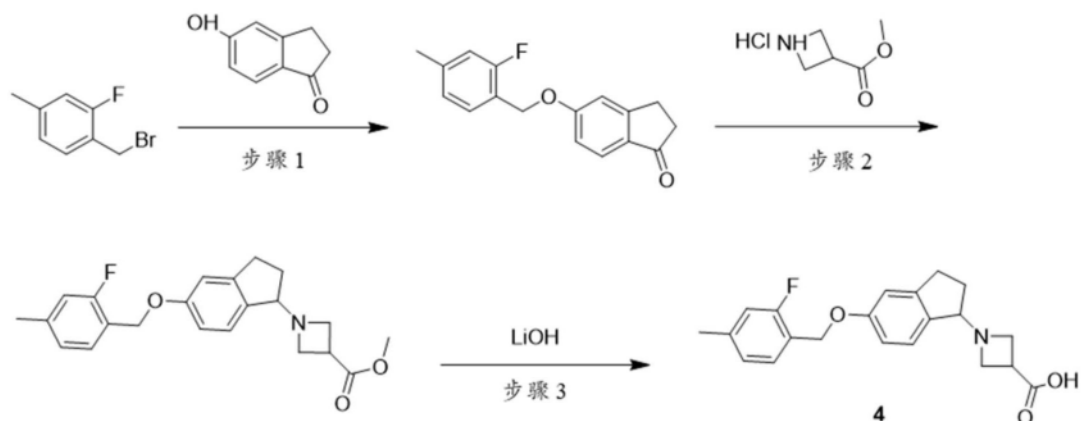
向1-(5-((2-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(300mg, 0.780mmol, 1.00当量)在THF(5mL)和水(0.5mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(65mg, 1.56mmol, 2.00当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。LCMS显示目标产物形成。将反应应用10mL水稀释,并且用4M HCl调节至pH 6。将溶液在减压下浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS. 30*250, 5μm; 流动相A:水(10mmol/LNH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 流动相B:ACN; 流速:60mL/min; 梯度:在7min内25%B至50%B; 254/210nm; RT: 5.65min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2-氯-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(111mg, 38%)。

[0152] LCMS(ESI, m/z): 372[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2μm; 流动相A:水/0.05% TFA, 流动相B:乙腈/0.05% TFA; 流速:1.20mL/min; 梯度:在2.00min

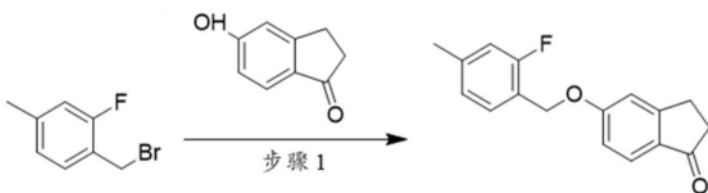
内5% B至95% B,在95% B下保持0.70min,在0.05min内95% B至5% B;220nm;RT:1.603min。

[0153] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.47 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.70-4.20 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.14 (dt, $J=16.6, 8.1\text{Hz}$, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.51 (dq, $J=16.3, 8.5\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H)。

实施例S4.1- (5-((2-氟-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸(4)的合成

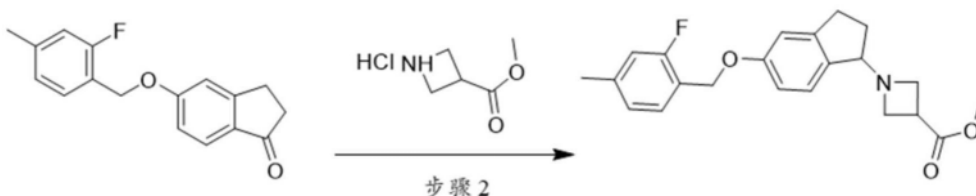


[0154] 5-((2-氟-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向5-羟基茛满-1-酮(270mg, 1.82mmol, 1.00当量)和1-(溴甲基)-2-氟-4-甲基-苯(407mg, 2.00mmol, 1.10当量)在MeCN(10.0mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (754mg, 5.47mmol, 3.00当量)。将烧瓶排空,并且用氮气冲洗。将混合物在 80°C 下在氮气气氛下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将所得溶液用EA稀释,并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用乙酸乙酯/石油醚(1:1))纯化,以得到5-((2-氟-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(393mg, 80%)。LCMS (ESI, m/z): 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0155] 1-(5-((2-氟-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向 NaBH_3CN (279mg, 4.44mmol, 4.00当量)在甲醇(10.0mL)中的溶液中添加在THF中的2M ZnCl_2 (1.2mL, 2.22mmol, 2.00当量),并且在室温下搅拌10min。向所得混合物中添加氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(252mg, 1.66mmol, 1.50当量)和5-((2-氟-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(300mg, 1.11mmol, 1.00当量)。将混合物在氮气气氛下在 70°C 下

搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将所得混合物浓缩,并且通过硅胶快速色谱法(用二氯甲烷/甲醇(25:1))纯化,以得到呈黄色固体的1-(5-((2-氟-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(328mg,80%)。LCMS(ESI,m/z):370[M+H]⁺。

[0156] 1-(5-((2-氟-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

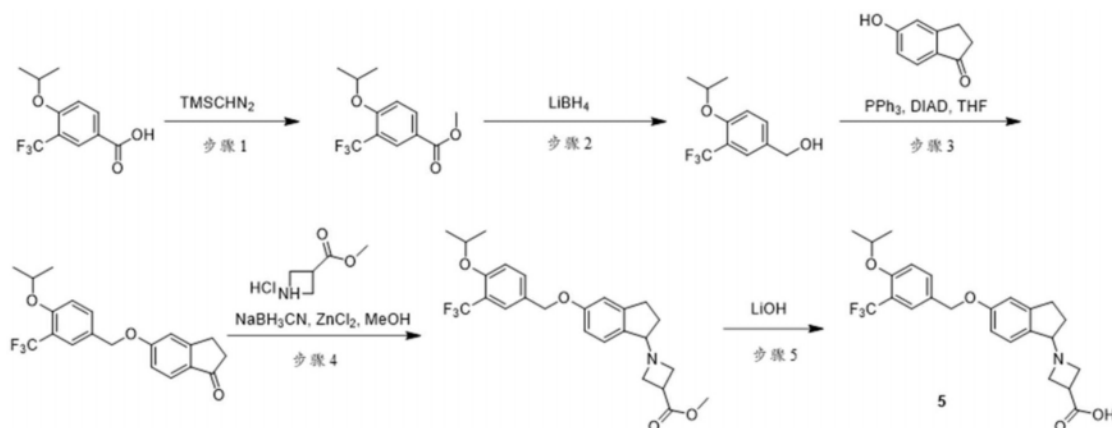


向1-(5-((2-氟-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(300mg,0.810mmol,1.00当量)在THF(10.0mL)和水(1.0mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(68mg,1.62mmol,2.00当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应用10mL水稀释,并且将pH用4M HCl调节至2。将所得溶液在减压下浓缩,并且通过制备型HPLC(柱:Sunfire prep C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.05% HCl),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内10% B至39% B;254/210nm;RT:7.42min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2-氟-4-甲基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(138mg,95%)。

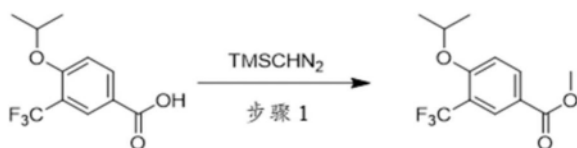
[0157] LCMS(ESI,m/z):356[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS,3.0*50mm,2.2μm;流动相A:水(水/0.05% TFA),流动相B:乙腈/0.05% TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在2.00min内15% B至100% B,在100% B下保持0.70min,在0.05min内100% B至5%B;210nm;RT:1.524min。

[0158] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.46(d,J=8.4Hz,1H),7.32(t,J=7.8Hz,1H),7.02-6.89(m,4H),5.11(s,2H),4.83(s,1H),4.50-4.00(br,4H),3.63(s,1H),3.12(dt,J=16.5,8.2Hz,1H),2.94(ddd,J=16.8,9.3,2.8Hz,1H),2.50(dq,J=16.8,8.5Hz,1H),2.34(s,3H),2.20(m,1H)。

实施例S5.1-(5-((4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(5)的合成



[0159] 4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的合成



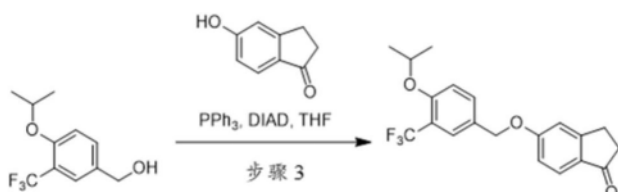
向200ml圆底烧瓶中放置4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸(600mg, 2.42mmol, 1.00当量)在DCM(8.0mL)和甲醇(2.0mL)中的溶液。随后在0℃下在氮气气氛下经3min的时间段逐滴添加重氮甲基(三甲基)硅烷(1.8mL, 3.63mmol, 1.50当量)。允许淡黄色溶液经15min的时间段达到室温。将反应在此温度下搅拌1.5h。通过在室温下缓慢添加乙酸(0.5ml)将过量的重氮甲基(三甲基)硅烷淬灭,直到黄色被消除。将反应混合物在真空下浓缩,并且用EA(20.0mL)稀释。将有机相用饱和NaHCO₃溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且浓缩,以得到呈黄色油状物的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(620mg, 97%) (粗品)。LCMS(ESI, m/z): 263[M+H]⁺。

[0160] (4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇的合成



向4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(693mg, 2.64mmol, 1.00当量)在THF(5.0mL)和乙醇(0.5mL)中的溶液中添加LiBH₄(0.2mL, 7.93mmol, 3.00当量)。将反应在室温下搅拌1h。LCMS显示反应完成。将混合物用10mL水稀释,并且用EA(1x 10mL)萃取。将有机层用3mL HCl(0.5mol/L)洗涤。将有机相经无水Na₂SO₄干燥。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的(4-异-丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇(553mg, 89%)。LCMS(ESI, m/z): 235[M+H]⁺。

[0161] 5-((4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



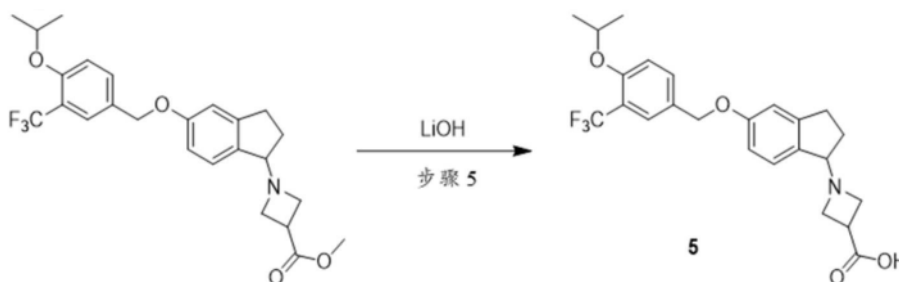
向50ml 3-颈圆底烧瓶中放置(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)甲醇(610mg, 2.60mmol, 1.00当量)和5-羟基-茛满-1-酮(501mg, 3.39mmol, 1.30当量)在THF(10.0mL)中的溶液。在氮气气氛下,添加在THF中的PPh₃(1024mg, 3.91mmol, 1.50当量)。将反应搅拌20min。随后添加在THF中的DIAD(789mg, 3.91mmol, 1.50当量),将其在0℃下在15min内在搅拌下逐滴添加。允许将反应温热至室温,并且搅拌2h。LCMS显示反应完成。将反应用50mL水淬灭,并且用1x 50mL EA萃取。将有机相经无水Na₂SO₄干燥。将固体滤出,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA:PE=1:6)纯化,以得到呈黄色油状物的5-((4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(690mg, 72%)。LCMS(ESI, m/z): 365[M+H]⁺。

[0162] 1-(5-((4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向NaBH₃CN (476mg, 7.57mmol, 3.00当量) 在MeOH (10.0mL) 中的溶液中添加ZnCl₂ (2.0mL, 3.79mmol, 2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌15min。随后添加5-((4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(690mg, 1.89mmol, 1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(327mg, 2.84mmol, 1.50当量)。将反应混合物在60°C下搅拌12h。LCMS显示反应完成。将所得溶液用30mL水淬灭,并且用EA(1x 30mL)萃取。将有机相经无水Na₂SO₄干燥,并且将固体滤出。将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的1-(5-((4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(1.0g, 118%) (粗品)。LCMS (ESI, m/z): 464 [M+H]⁺。

[0163] 1-(5-((4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成



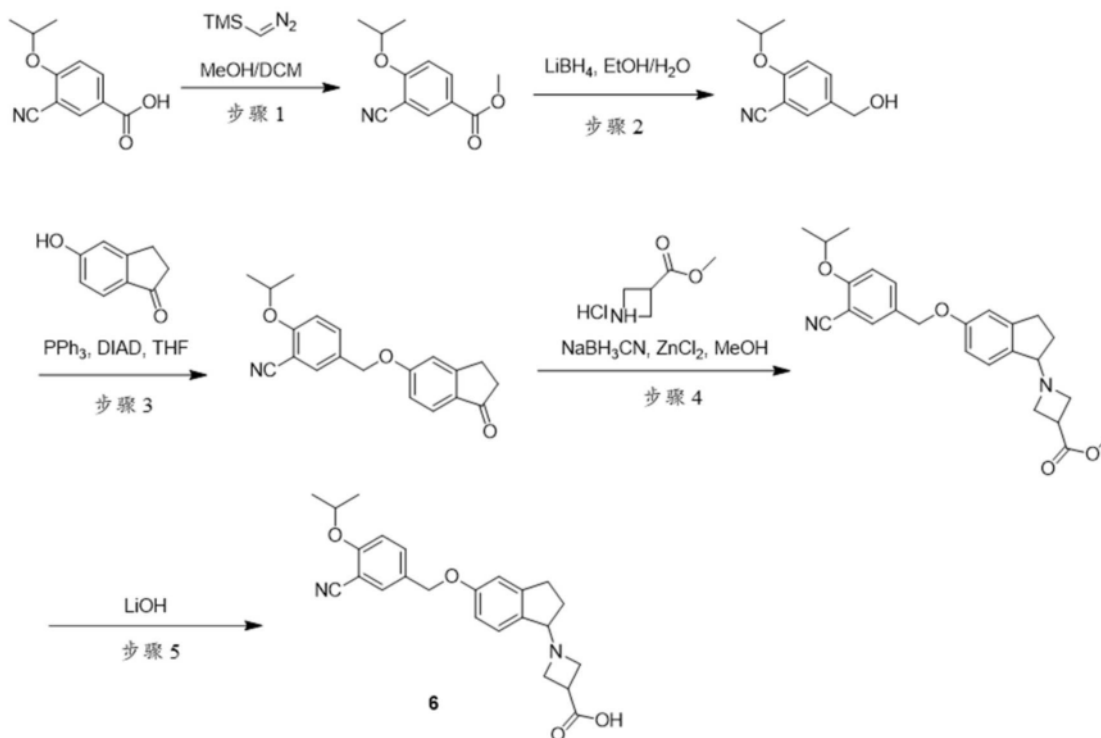
向1-(5-((4-异丙氧基-3-(三氟甲基)-苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(300mg, 0.650mmol, 1.00当量)在THF (10.0mL)和水(1.0mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(81mg, 1.94mmol, 3.00当量)。将反应在室温下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将混合物在真空下浓缩,并且用水稀释。将溶液的pH值用4M HCl调节至5-6。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱, 30*150mm, 5μm; 流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 流动相B:ACN; 流速:60mL/min; 梯度:在7min内22% B至52% B; 254/210nm; RT:7.77min)纯化,以得到呈白色固体的1-(5-((4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(110mg, 37%)。

[0164] LCMS (ESI, m/z): 450 [M+H]⁺。分析条件:柱:Titank C18, 3.0*50mm, 3.0μm; 流动相A:水(5mM NH₄HCO₃), 流动相B:乙腈; 流速:1.50mL/min; 梯度:在1.80min内10% B至95% B, 在0.45min内60% B至95% B, 在95%下保持0.80min, 在0.15min内95%B至10% B; 224nm; RT:1.443min。

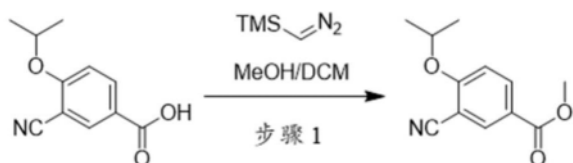
[0165] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.61 (d, J=9.5Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.35 (s, 6H)。

实施例S6.1-(5-((3-氰基-4-异丙氧基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂

环丁烷-3-甲酸(6)的合成

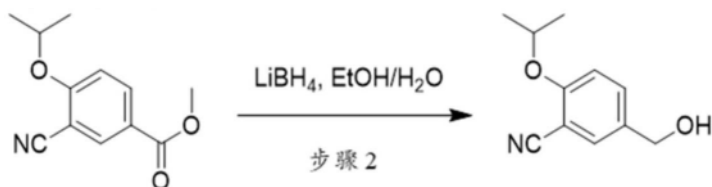


[0166] 3-氰基-4-异丙氧基-苯甲酸甲酯的合成



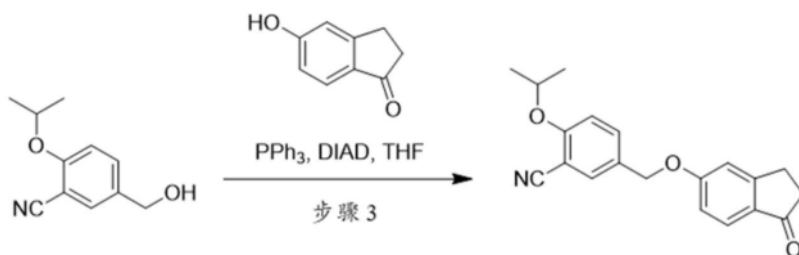
在0℃下,向3-氰基-4-异丙氧基-苯甲酸(600mg, 2.92mmol, 1.00当量)在MeOH(2.0mL)和DCM(8.0mL)中的溶液中逐滴添加重氮甲基(三甲基)硅烷(1.9mL, 3.80mmol, 1.30当量)。将反应在室温下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将AcOH(1.5mL)缓慢添加到反应混合物中,直到不再出现气泡。将所得溶液在真空下浓缩,然后用EA(3x 50mL)萃取。将有机层用NaHCO₃溶液和盐水洗涤。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥。将固体滤出,并且将滤液在真空下浓缩,以得到呈黄色油状物的3-氰基-4-异丙氧基-苯甲酸甲酯(610mg, 95%)。LCMS(ESI, m/z): 220[M+H]⁺。

[0167] 5-(羟甲基)-2-异丙氧基-苯甲腈的合成



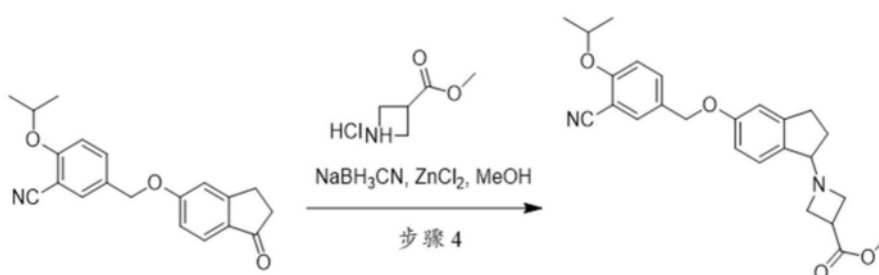
向3-氰基-4-异丙氧基-苯甲酸甲酯(570mg, 2.60mmol, 1.00当量)在THF(20.0mL)和EtOH(2.0mL)中的溶液中添加LiBH₄(170mg, 7.80mmol, 3.00当量)。将反应在室温下搅拌16h。TLC显示反应完成。将反应混合物用冰水(40mL)淬灭,并且用EA(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的5-(羟甲基)-2-异丙氧基-苯甲腈(480mg, 97%)。LCMS(ESI, m/z): 192[M+H]⁺。

[0168] 2-异丙氧基-5-(((1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-基)氧基)甲基)-苯甲腈的合成



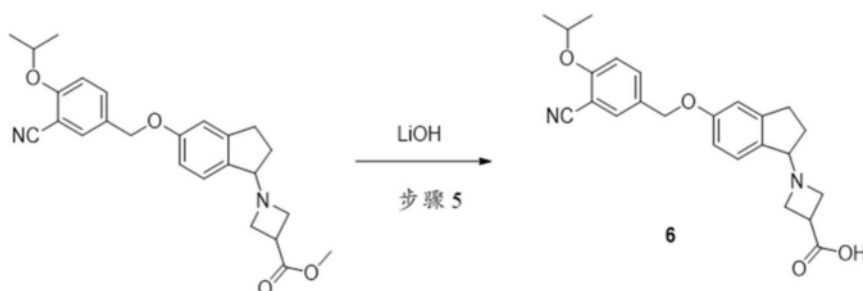
向5-(羟甲基)-2-异丙氧基-苯甲腈(430mg, 2.25mmol, 1.00当量)在THF(30.0mL)中的溶液中添加5-羟基茛满-1-酮(400mg, 2.70mmol, 1.20当量)。在0℃下,向上述混合物中添加PPh₃(885mg, 3.37mmol, 1.50当量),并且将反应在室温下搅拌0.5h。随后在0℃下逐滴添加DIAD(0.66mL, 3.37mmol, 1.50当量)。将反应在室温下搅拌2h。TLC显示反应完成。将混合物用水(50mL)淬灭,用EA(3x 50mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,浓缩,并且通过硅胶快速色谱法(PE/EA=3/1)纯化,以得到呈黄色固体的2-异丙氧基-5-(((1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲腈(440mg, 61%)。LCMS(ESI, m/z): 322[M+H]⁺。

[0169] 1-(5-((3-氰基-4-异丙氧基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向NaBH₃CN(297mg, 4.73mmol, 4.00当量)在MeOH(10.0mL)中的溶液中添加ZnCl₂(2M在THF中)(1.2mL, 2.36mmol, 2.00当量)。将反应在室温下搅拌15min。添加2-异丙氧基-5-(((1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲腈(380mg, 1.18mmol, 1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(233mg, 1.54mmol, 2.00当量)。将反应在60℃下搅拌16h。TLC显示反应完成。将混合物用水(40.0mL)淬灭,用EA(3x 50mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩,以得到呈黄色油状物的1-(5-((3-氰基-4-异丙氧基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(450mg, 91%)。LCMS(ESI, m/z): 421[M+H]⁺。

[0170] 1-(5-((3-氰基-4-异丙氧基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成



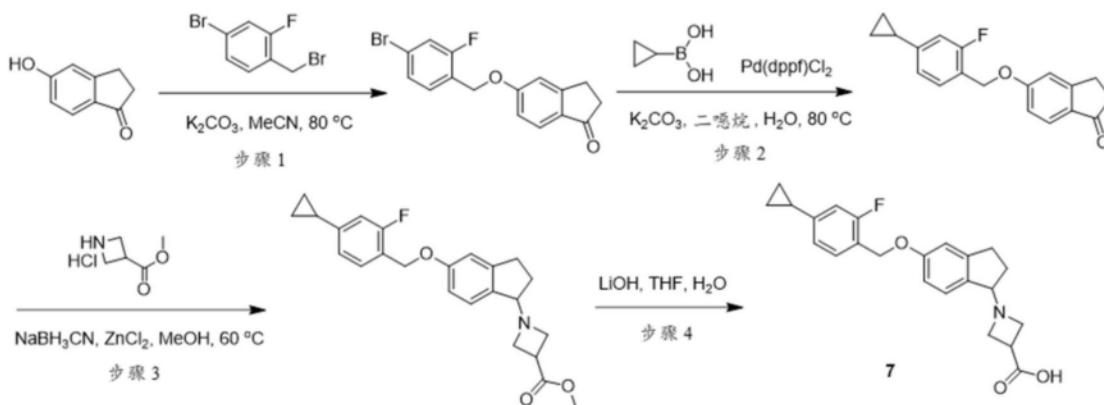
向化合物1-(5-((3-氰基-4-异丙氧基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环

丁烷-3-甲酸甲酯(200mg,0.480mmol,1.00当量)在THF(5.0mL)和水(1.0mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(80mg,1.90mmol,4.00当量)。将反应在室温下搅拌1h。LCMS显示反应完成。将反应用10mL水稀释。将溶液的pH值用AcOH调节至6,然后将溶液在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm 5μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内17% B至47% B;254/210nm;RT:6.48min)纯化,以得到呈白色固体的1-(5-((3-氟基-4-异丙氧基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(101mg,52%)。

[0171] LCMS(ESI,m/z):407[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS柱3.0*50mm,2.2μm;流动相A:水/0.05% TFA,流动相B:乙腈/0.05% TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在2.0min内5% B至100% B,在95% B下保持0.70min,在0.05min内100% B至5% B;220nm;RT:1.520min。

[0172] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.66(dq,J=4.5,2.3Hz,2H),7.45(d,J=8.4Hz,1H),7.19(d,J=9.4Hz,1H),7.00(d,J=2.3Hz,1H),6.90(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),5.10(s,2H),4.83-4.73(m,2H),4.34-4.24(m,2H),4.16(t,J=8.7Hz,2H),3.41-3.28(m,1H),3.12(dt,J=16.4,8.2Hz,1H),2.96(ddd,J=16.8,9.2,3.0Hz,1H),2.47(dq,J=15.0,8.3Hz,1H),2.16(ddt,J=14.2,8.1,2.8Hz,1H),1.39(d,J=6.1Hz,6H)。

实施例S7.1-(5-((4-环丙基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸(7)的合成

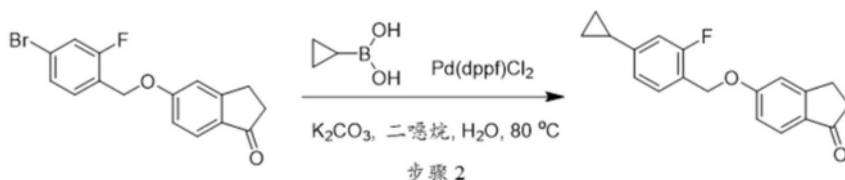


[0173] 5-((4-溴-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



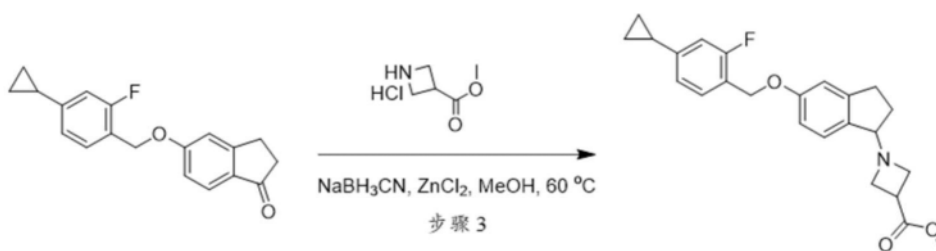
向5-羟基茛满-1-酮(600mg,4.05mmol,1.00当量)在MeCN(20.0mL)中的溶液中添加4-溴-1-(溴甲基)-2-氟-苯(1301mg,4.86mmol,1.20当量)和K₂CO₃(1676mg,12.1mmol,3.00当量)。将所得混合物用氮气冲洗,并且在80°C下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,以得到呈棕色固体的5-((4-溴-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.3g,96%)。LCMS(ESI,m/z):335[M+H]⁺。

[0174] 5-((4-环丙基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向5-((4-溴-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(350mg,1.04mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的溶液中添加环丙基硼酸(179mg,2.09mmol,2.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(170mg,0.210mmol,0.20当量)和K₂CO₃(432mg,3.13mmol,3.00当量)。将所得混合物用氮气冲洗,并且在80°C下搅拌2h.LCMS显示反应完成。将混合物通过制备型TLC(PE:EA=1:1)纯化,以得到呈灰白色固体的5-((4-环丙基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(178mg,59%)。LCMS(ESI,m/z):297[M+H]⁺。

[0175] 1-(5-((4-环丙基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向NaBH₃CN(127mg,2.02mmol,4.00当量)在甲醇(5.0mL)中的溶液中添加在THF中的2M ZnCl₂(0.1mL,1.01mmol,2.00当量)。将所得混合物搅拌10min,然后添加5-((4-环丙基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(150mg,0.510mmol,1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(115mg,0.760mmol,1.50当量)。将所得混合物用氮气冲洗,并且在60°C下搅拌过夜.LCMS显示反应完成。将混合物通过制备型TLC(MeOH:DCM=1:17)纯化,以得到呈浅黄色油状物的1-(5-((4-环丙基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(144mg,71%)。LCMS(ESI,m/z):396[M+H]⁺。

[0176] 1-(5-((4-环丙基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成



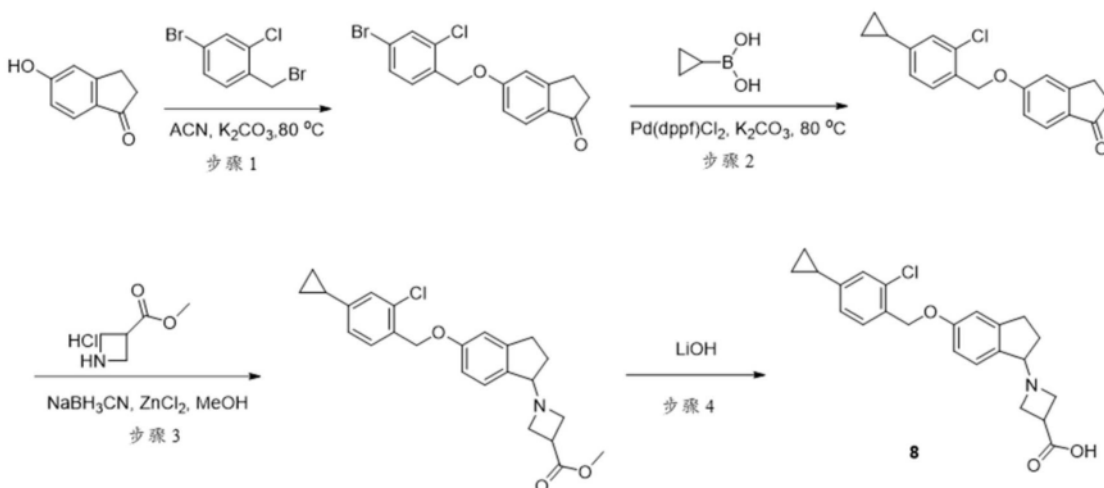
向1-(5-((4-环丙基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(140mg,0.350mmol,1.00当量)在THF(5.0mL)和水(1.0mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(59mg,1.42mmol,4.00当量)。将所得混合物搅拌过夜.LCMS显示反应完成。将反应用10mL水稀释。在减压下除去THF,并且将水相用4M HCl调节至pH 2。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Sunfire prep C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.05% HCl),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内10% B至39% B;254/210nm;RT:7.12min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((4-环丙基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-

氮杂环丁烷-3-甲酸(100mg,74%)。

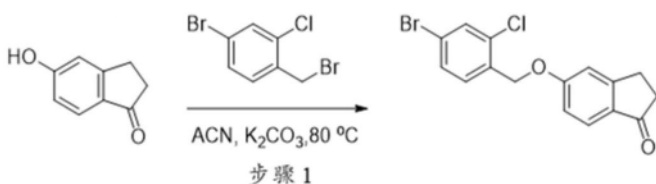
[0177] LCMS(ESI,m/z):382[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS,50mm,3.0mm,2.2 μ m;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:乙腈(0.05% TFA);流速:1.20mL/min;梯度:在2.50min内20% B至60% B,在0.50min内60% B至95% B,在95% B下保持0.60min,在0.10min内95% B至20% B;210nm;RT:2.142min。

[0178] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.48-7.46(d,J=8.5Hz,1H),7.36-7.32(t,J=7.9Hz,1H),7.02(d,J=2.4Hz,1H),6.96-6.90(ddd,J=12.1,8.2,2.1Hz,2H),6.85-6.81(dd,J=11.5,1.8Hz,1H),5.09(s,2H),4.84-4.20(m,4H),3.65(s,1H),3.18-3.10(dt,J=16.5,8.2Hz,1H),3.00-2.93(ddd,J=16.8,9.3,2.8Hz,1H),2.56-2.46(dq,J=16.7,8.4Hz,1H),2.21-2.15(m,1H),1.96-1.90(m,1H),1.01-0.98(m,2H),0.72-0.68(dt,J=6.6,4.6Hz,2H)。

实施例S8.1-(5-((2-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸(8)的合成

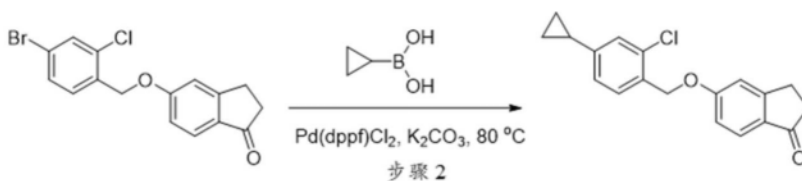


[0179] 5-((4-溴-2-氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



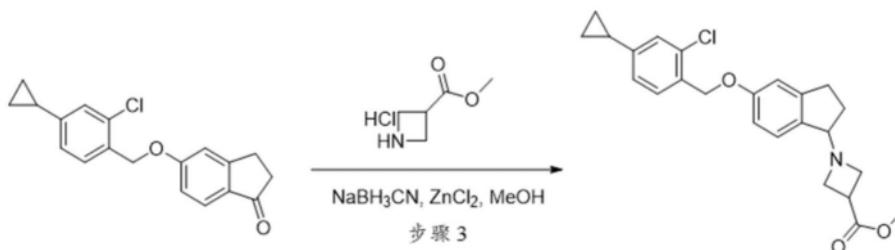
向5-羟基茛满-1-酮(500mg,3.37mmol,1.00当量)在MeCN(10.0mL)中的溶液中添加4-溴-1-(溴甲基)-2-氯-苯(1151mg,4.05mmol,1.20当量)和K₂CO₃(1398mg,10.1mmol,3.00当量)。将所得混合物在80°C下搅拌过夜。将固体滤出,并且将滤液浓缩,并且通过硅胶快速色谱法(PE:EA=1:1)纯化,以得到呈黄色固体的产物5-((4-溴-2-氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.0g,84%)。LCMS(ESI,m/z):353[M+H]⁺。

[0180] 5-((2-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



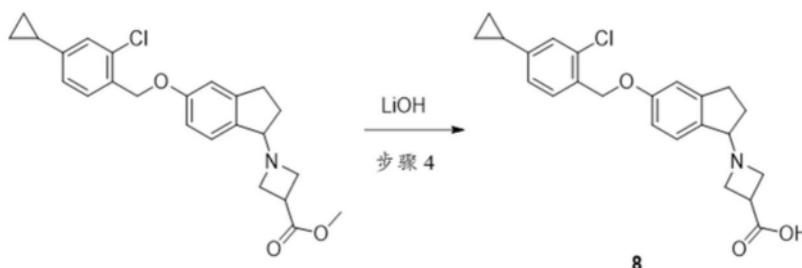
向5-((4-溴-2-氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(600mg,1.71mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷(20mL)和水(2.0mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(278mg,0.340mmol,2.00当量)、环丙基硼酸(293mg,3.41mmol,2.00当量)和K₂CO₃(707mg,5.12mmol,3.00当量)。将混合物在80℃下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将所得溶液用20mL EA稀释,并且经无水Na₂SO₄干燥。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(PE:EA=3:1)纯化,以得到产物5-((2-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(380mg,71%)。LCMS(ESI,m/z):313[M+H]⁺。

[0181] 1-(5-((2-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向NaBH₃CN(306mg,4.86mmol,4.00当量)在甲醇(20.0mL)中的溶液中添加ZnCl₂(1.2mL,2.43mmol,2.00当量)。然后添加5-((2-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(380mg,1.21mmol,1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(368mg,2.43mmol,2.00当量)。将混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物用20mL水稀释,并且用EA(3x 20mL)萃取。将有机层合并,并且用无水Na₂SO₄干燥。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(MeOH:DCM=1:20)纯化,以得到1-(5-((2-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(400mg,80%)。LCMS(ESI,m/z):412[M+H]⁺。

[0182] 1-(5-((2-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

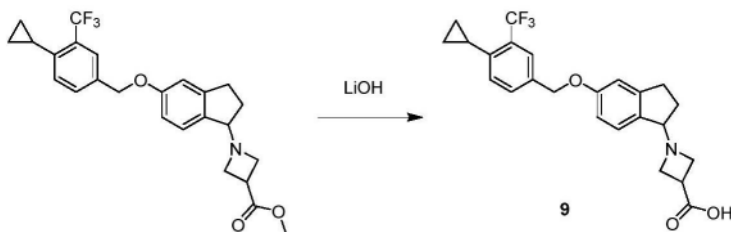


向1-(5-((2-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(400mg,0.97mmol,1.00当量)在THF(5.0mL)和水(0.5mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(81.57mg,1.94mmol,2.00当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应用10mL水稀释,并且在真空下除去THF,并且用2M HCl调节至pH 6。将溶剂在减压下浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*250,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内25% B至50% B;254/210nm;RT:5.70min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(115mg,30%)。

[0183] LCMS (ESI, m/z): 398 $[M+H]^+$. 分析条件: 柱: Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2 μ m; 流动相A: 水/0.05% TFA, 流动相B: 乙腈/0.05% TFA; 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在2.00min内5% B至95% B, 在95%下保持0.70min, 在0.05min内95% B至5% B; 220nm; RT: 1.678min。

[0184] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.47 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.70-4.20 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.95 (dd, $J=16.9, 9.3\text{Hz}$, 1H), 2.49 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.00 (dd, $J=8.5, 2.6\text{Hz}$, 2H), 0.69 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H)。

实施例S9.1- (5-((4-环丙基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(9)的合成

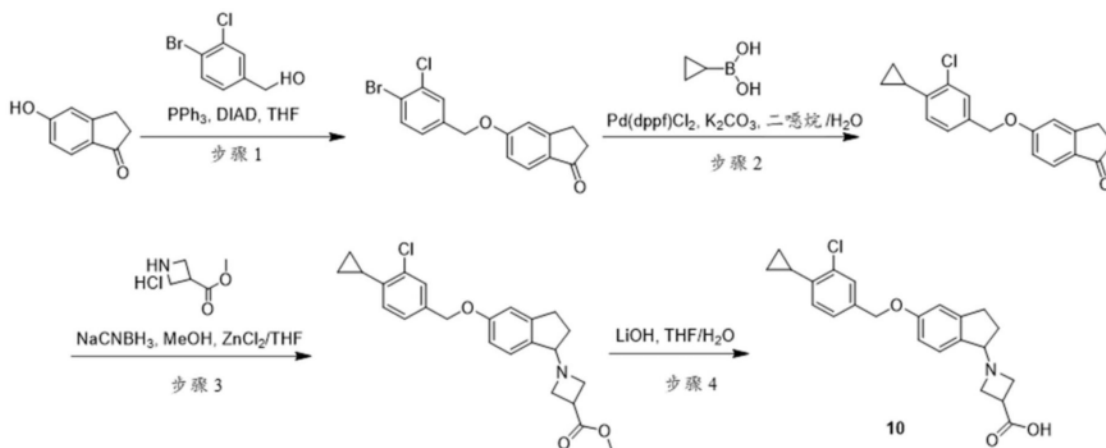


[0185] 将1-(5-((4-环丙基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(480mg, 1.08mmol, 1.00当量)和LiOH·H₂O(91mg, 2.16mmol, 2.00当量)在水(1.0mL)和THF(10.0mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将溶液的pH值用2M HCl调节至3-5。将混合物通过制备型HPLC(柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱, 19*250mm, 5 μ m; 流动相A: 水(0.05% HCl), 流动相B: ACN; 流速: 25mL/min; 梯度: 在7min内50% B至80% B, 80% B; 波长: 254/210nm; RT: 6.78)纯化, 以得到呈灰白色固体的1-(5-((4-环丙基-3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(136.8mg, 29%)。

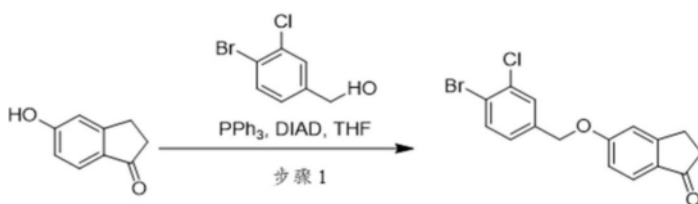
[0186] LCMS (ESI, m/z): 432 $[M+H]^+$. 分析条件: 柱: Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2 μ m; 流动相A: 水/0.05% TFA, 流动相B: 乙腈/0.05% TFA; 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在2.00min内5% B至100% B, 在100%下保持0.70min, 在0.05min内100% B至5% B; 210nm; RT: 1.704min。

[0187] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.65 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.44 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.89-4.83 (s, 1H), 4.57 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 4.40-4.20 (m, 3H), 3.72-3.52 (m, 1H), 3.11 (dt, $J=17.1, 8.5\text{Hz}$, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.46 (dq, $J=17.4, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H)。

实施例S10.1- (5-((3-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(10)的合成

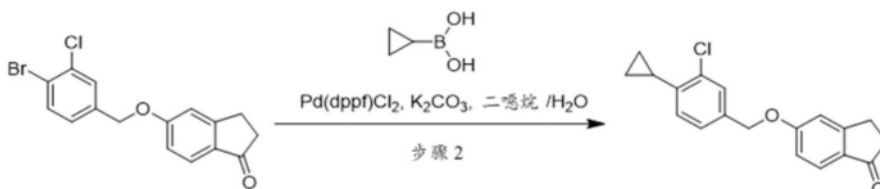


[0188] 5-((4-溴-3-氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



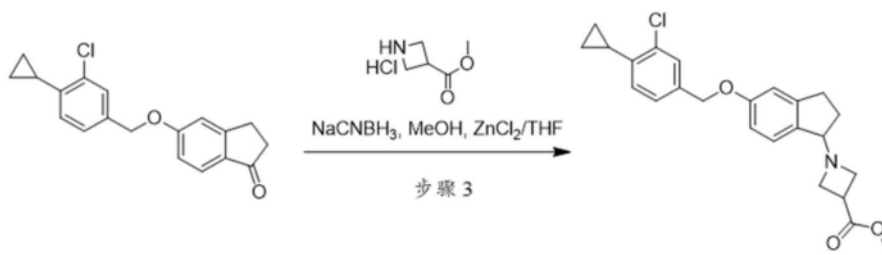
在0℃下,在N₂气氛下,向5-羟基茛满-1-酮(1.0g,6.75mmol,1.00当量)、(4-溴-3-氯-苄基)甲醇(1.5g,6.75mmol,1.00当量)、PPh₃(2.7g,10.12mmol,1.50当量)在THF(50.0mL)中的搅拌溶液中添加DIAD(2.0mL,10.1mmol,1.50当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA=4:1)纯化,以得到呈浅黄色固体的5-((4-溴-3-氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.2g,51%)。LCMS(ESI,m/z):351[M+H]⁺。

[0189] 5-((3-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



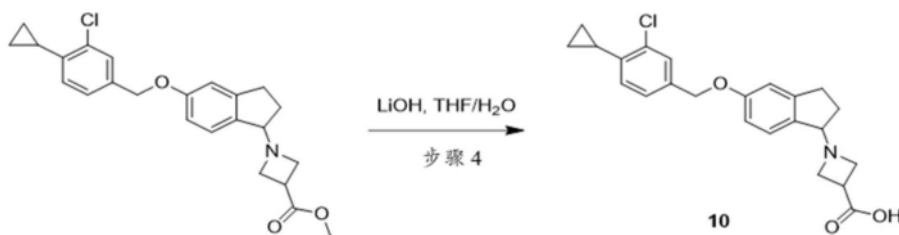
在N₂气氛下,向5-((4-溴-3-氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.0g,2.84mmol,1.00当量)、环丙基硼酸(0.49g,5.69mmol,2.00当量)、K₂CO₃(1.2g,8.53mmol,3.00当量)在1,4-二噁烷(50.0mL)和水(5.0mL)中的搅拌溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(0.5g,0.570mmol,0.20当量)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将所得混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(PE:EA=5:1)纯化,以得到呈浅黄色固体的5-((3-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(475mg,50%)。LCMS(ESI,m/z):313[M+H]⁺。

[0190] 1-(5-((3-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向100mL圆底烧瓶中放置NaBH₃CN(337mg, 5.37mmol, 4.00当量)和ZnCl₂/THF(1.5mL, 2.69mmol, 2.00当量)在甲醇(30.0mL)中的溶液。向上述溶液中添加5-((3-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(420mg, 1.34mmol, 1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(305mg, 2.01mmol, 1.50当量)。将所得混合物在70°C下在氮气气氛下搅拌过夜。将反应用NH₄Cl(饱和水溶液, 80mL)淬灭,并且用EA(3x 80mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩,然后通过TLC色谱法(DCM:CH₂Cl₂=30:1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的1-(5-((3-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(340mg, 58%)。LCMS(ESI, m/z): 412[M+H]⁺。

[0191] 1-(5-((3-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成



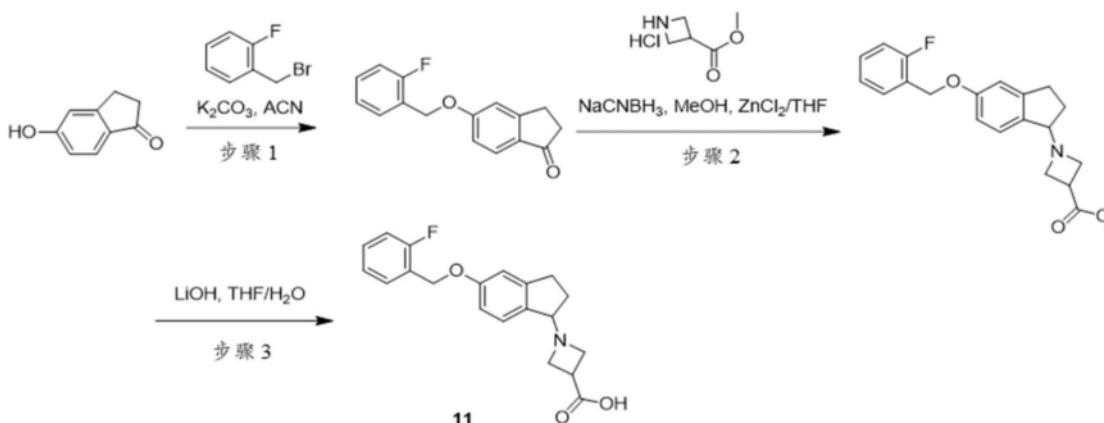
向1-(5-((3-氯-4-环丙基苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(310mg, 0.750mmol, 1.00当量)在THF(20mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(63mg, 1.51mmol, 2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应用20mL水稀释,并且在真空下除去THF。将水层用4M HCl调节至pH 2,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Sunfire prep C18柱, 30*150, 5μm;流动相A:水(0.05% HCl),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内15% B至38% B;254/210nm;RT:10.8min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((3-氯-4-环丙基-苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(174.3mg, 58.092%)。

[0192] LCMS(ESI, m/z): 398[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS柱3*50mm, 2.2μm;流动相A:水/0.05% TFA,流动相B:乙腈/0.05% TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在2.0min内5% B至100% B,在100%下保持0.70min,在0.05min内100% B至5% B;210nm;RT:1.686min。

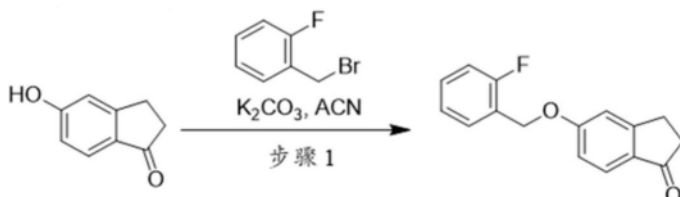
[0193] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.5-7.46(d, J=8.0Hz, 1H), 7.31(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.04(m, 2H), 6.89(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.82-4.76(m, 1H), 4.29(s, 2H), 4.10(t, J=9.2Hz, 2H), 3.56(p, J=8.7Hz, 2H), 3.25-3.12(m, 2H), 2.80(ddd, J=16.5, 9.1, 2.8Hz, 1H), 2.33(dq, J=16.5, 8.5Hz, 1H), 2.12(tdd, J=11.1, 8.4, 5.3Hz, 2H), 1.07-0.94(m, 2H), 0.74-0.66(m, 2H)。

实施例S11.1-5-((2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸

(11)的合成

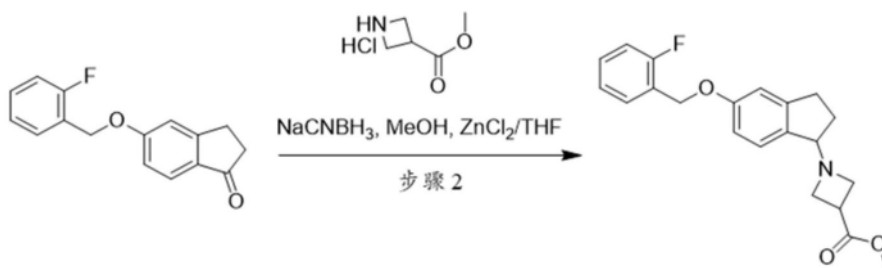


[0194] 5-((2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向100mL圆底烧瓶中放置5-羟基茛满-1-酮(1.0g,6.75mmol)、1-(溴甲基)-2-氟-苯(1.53g,8.1mmol)和 K_2CO_3 (2.79g,20.25mmol)在MeCN(40.0mL)中的溶液。将反应混合物在 $50^\circ C$ 下在氮气气氛下搅拌过夜。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA:PE=1:6)纯化,以得到呈黄色固体的5-((2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.6g,85%)。LCMS(ESI,m/z):257[M+H]⁺。

[0195] 1-(5-((2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向100mL圆底烧瓶中放置 $NaBH_3CN$ (981mg,15.6mmol,4.00当量)、 $ZnCl_2/THF$ (4.0mL,7.80mmol,2.00当量)在甲醇(30.0mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌10min。随后添加5-((2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.0g,3.90mmol,1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(0.9g,5.85mmol,1.50当量)。将所得溶液在 $70^\circ C$ 下在氮气气氛下搅拌过夜。将混合物浓缩,并且通过硅胶快速色谱法(用二氯甲烷/甲醇(25:1))纯化,以得到呈黄色油状物的1-(5-((2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(1.0g,72%)。LCMS(ESI,m/z):356[M+H]⁺。

[0196] 1-(5-((2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

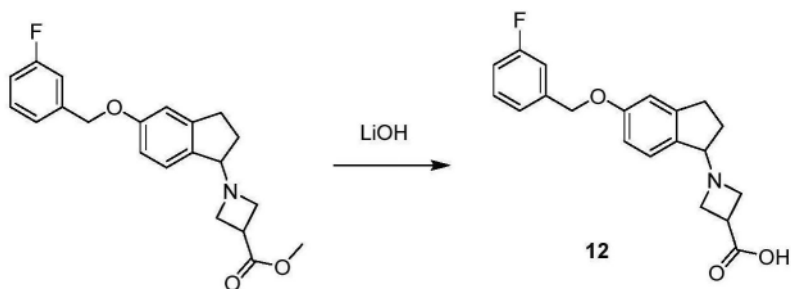


向1-(5-((2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(300mg, 0.840mmol, 1.00当量)在THF(20.0mL)和水(2.0mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(71mg, 1.69mmol, 2.00当量)。将所得混合物搅拌过夜。将反应混合物用20mL水稀释。在减压下除去THF,并且将pH用2M HCl调节至6。将固体通过过滤收集,并且从水(3mL)中再结晶,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(105 mg, 36%)。

[0197] LCMS(ESI, m/z): 342[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS柱3*50 mm, 2.2μm; 流动相A:水/0.05%TFA, 流动相B:乙腈/0.05%TFA; 流速:1.20 mL/min; 梯度:在2.00 min内5%B至100%B, 在100%下保持0.70 min, 在0.05 min内100%B至5%B; 210 nm; RT:1.433 min。

[0198] ¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ7.56-7.44(m, 2H), 7.38(tdd, J=7.5, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20-7.15(m, 1H), 7.03(d, J=2.4 Hz, 1H), 6.97(dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.80(dd, J=7.7, 2.2 Hz, 1H), 4.38-4.27(m, 2H), 4.19(dd, J=10.1, 8.0 Hz, 2H), 3.43-3.34(m, 1H), 3.14(dt, J=16.6, 8.3 Hz, 1H), 2.96(ddd, J=16.7, 9.2, 2.9 Hz, 1H), 2.45(ddt, J=16.0, 9.3, 8.0 Hz, 1H), 2.18(ddt, J=14.7, 8.0, 2.7 Hz, 1H)。

实施例S12.1- (5-((3-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(12)的合成



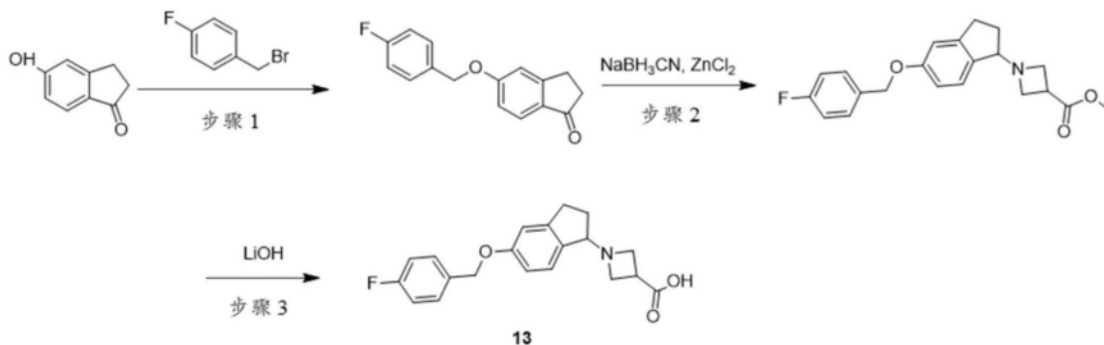
[0199] 向1-(5-((3-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(750 mg, 2.11 mmol, 1.00当量)在THF(10.0 mL)和水(1.0 mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(133 mg, 3.17 mmol, 1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌2 h。将反应用10 mL水稀释,并且将pH用4 M HCl调节至2。在减压下除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*250, 5μm; 流动相A:水(0.05 HCl), 流动相B:ACN; 流速:60 mL/min; 梯度:在7 min内25%B至50%B; 254/210 nm; RT:5.90 min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((3-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(175 mg, 24%)。

[0200] LCMS(ESI, m/z): 342[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS, 3.0*50 mm, 2.2μm; 流动相A:水(0.05%TFA), 流动相B:乙腈(0.05%TFA); 流速:1.20 mL/min; 梯度:在2.80 min内5%B至55%B, 在0.40 min内55%B至95%B, 在95%B下保持0.50 min, 在0.10 min内

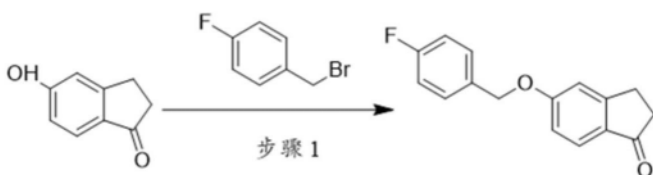
95%B至10%B;210 nm;RT:2.440 min。

[0201] ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J=8.0, 5.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=9.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.97 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.70- (br, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.15 (dt, $J=16.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.52 (dq, $J=16.3, 8.4$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H)。

实施例S13.1- (5-((4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸 (13)的合成

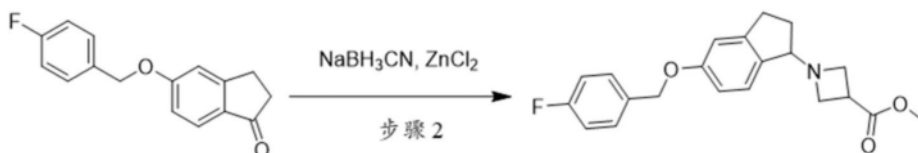


[0202] 5-((4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向5-羟基茛满-1-酮(1.0g, 6.75mmol, 1.00当量)和1-(溴甲基)-4-氟-苯(1.4g, 7.42mmol, 1.10当量)在MeCN(20.0mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (2.8g, 20.3mmol, 3.00当量)。将烧瓶排空并且用氮气冲洗五次。将混合物在氮气气氛下在 50°C 下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将所得溶液用20mL EA稀释。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA:PE=1:3)纯化,以得到呈黄色固体的5-((4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.5g, 86.72%)。LCMS (ESI, m/z): 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0203] 1-(5-((4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向 NaBH_3CN (492mg, 7.80mmol, 4.00当量)在甲醇(10.0mL)中的溶液中添加在THF中的2M ZnCl_2 (2.0mL, 3.90mmol, 2.00当量),并且将混合物搅拌10min,随后添加氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(443.64mg, 2.93mmol, 1.50当量)和5-((4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(500mg, 1.95mmol, 1.00当量)。将反应在 70°C 下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将所得混合物浓缩,并且通过硅胶快速色谱法(用二氯甲烷/甲醇(25:1))纯化,以得到呈黄色固体的1-(5-((4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(600mg, 87%)。LCMS (ESI, m/z): 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0204] 1-(5-((4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

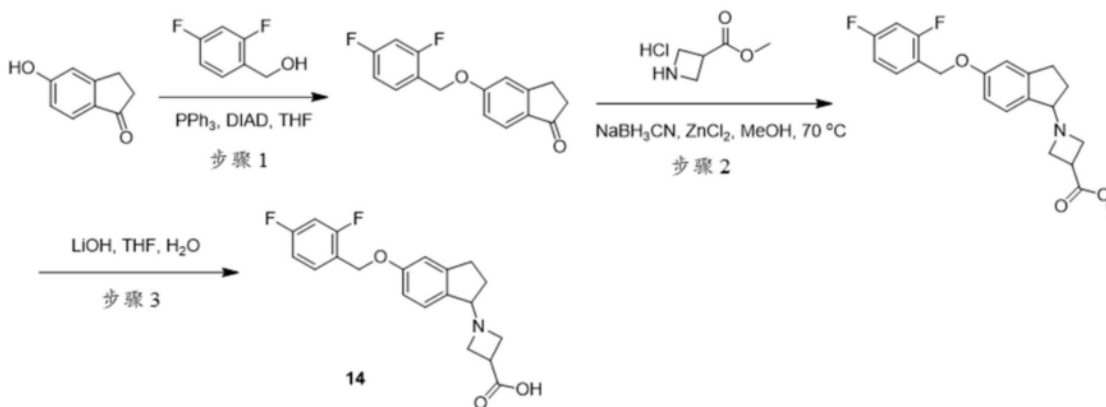


向1-(5-((4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(600mg, 1.69mmol, 1.00当量)在THF(10.0mL)和水(1.0mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(141.81mg, 3.38mmol, 2.00当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应用10mL水稀释,并且将pH用1M HCl调节至5-6。将固体通过过滤收集,以得到呈灰白色固体的1-(5-((4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(164.3mg, 28%)。

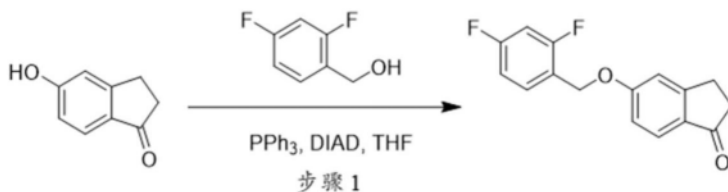
[0205] LCMS(ESI, m/z): 342[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2μm; 流动相A:水(0.05% TFA), 流动相B:乙腈(0.05% TFA); 流速:1.20mL/min; 梯度:在2.00min内5% B至100% B, 在100% B下保持0.70min, 在0.05min内100% B至5% B; 210nm; RT:1.458min。

[0206] ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ7.50-7.41(m, 3H), 7.16-7.06(m, 2H), 7.01(d, J=2.3Hz, 1H), 6.95(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 4.75(dd, J=7.7, 2.2Hz, 1H), 4.37-4.26(m, 2H), 4.18-4.13(dd, J=10.2, 7.7Hz, 2H), 3.35(m, 1H), 3.15-3.07(dt, J=16.5, 8.2Hz, 1H), 2.95-2.88(ddd, J=16.7, 9.3, 2.9Hz, 1H), 2.49-2.43(m, 1H), 2.18-2.13(ddt, J=14.3, 8.1, 2.7Hz, 1H)。

实施例S14.1-(5-((2,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(14)的合成



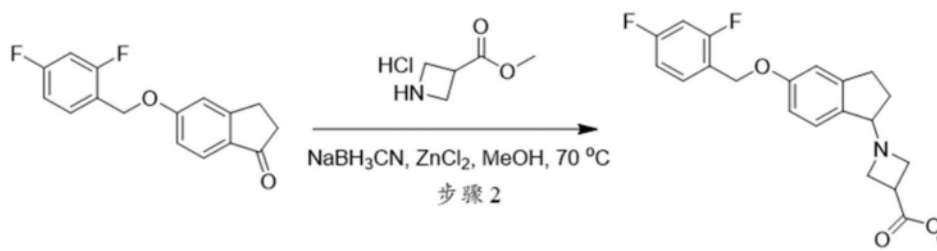
[0207] 5-((2,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向5-羟基茛满-1-酮(1000mg, 6.75mmol, 1.00当量)在THF(30.0mL)中的溶液中添加(2,4-二氟苄基)甲醇(1167mg, 8.10mmol, 1.20当量)、PPh₃(2665mg, 10.2mmol, 1.50当量)和DIAD(2047mg, 10.1mmol, 1.50当量)。将所得混合物用氮气冲洗,并且在室温下搅拌过夜。将反应在减压下浓缩,并且将残余物通过硅胶快速色谱法(EA:PE=1:6)纯化,以得到呈黄

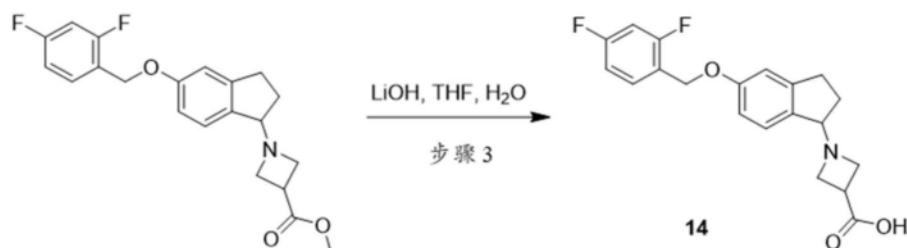
色固体的5-((2,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.47g, 80%)。LCMS (ESI, m/z): 275 [M+H]⁺。

[0208] 1-(5-((2,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向NaBH₃CN(559mg, 8.87mmol, 4.00当量)在MeOH(20.0mL)中的溶液中添加在THF中的2M ZnCl₂(2.1mL, 4.43mmol, 2.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌10min, 随后添加5-((2,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(600mg, 2.19mmol, 1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(497mg, 3.28mmol, 1.50当量)。将反应用氮气冲洗, 并且在70°C下搅拌过夜。将反应用20mL饱和NH₄Cl溶液淬灭, 并且用EA(3x 30mL)萃取。将有机相合并, 并且经Na₂SO₄干燥。将固体滤出, 并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶TLC色谱法(100% EA)纯化, 以得到呈黄色固体的1-(5-((2,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(192mg, 23%)。LCMS (ESI, m/z): 374 [M+H]⁺。

[0209] 1-(5-((2,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成



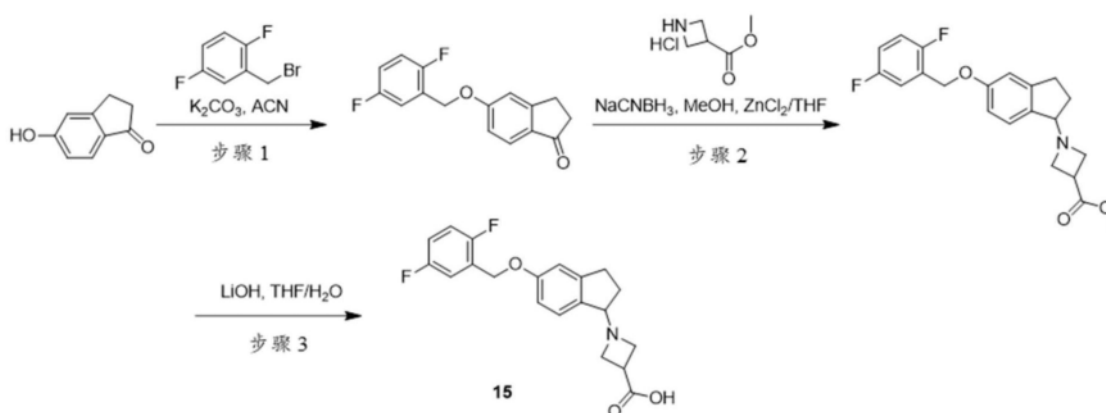
向1-(5-((2,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(192mg, 0.510mmol, 1.00当量)在THF(10.0mL)和水(1.0mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(43mg, 1.03mmol, 2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应用10mL水稀释。在减压下除去THF, 并且将水相用4M HCl调节至pH 3。将溶液在减压下浓缩, 并且将残余物通过制备型HPLC(柱: Sunfire prep C18柱, 30*150, 5μm; 流动相A: 水(0.05% HCl), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在7min内, 15% B至38% B; 254/210nm; RT: 9.8min)纯化, 以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(78mg, 41%)。

[0210] LCMS (ESI, m/z): 360 [M+H]⁺。分析条件: 柱: Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2μm; 流动相A: 水/0.05% TFA, 流动相B: 乙腈/0.05% TFA; 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在3.00min内5% B至60% B, 在0.30min内60% B至95% B, 在95%下保持0.40min, 在0.10min内95% B至5% B; 220nm; RT: 2.355min。

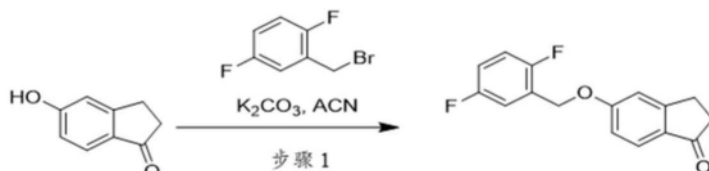
[0211] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.14 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.61 (td, J=8.5, 6.5Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (td, J=9.9, 2.6Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 7.04 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.70-4.10 (m, 4H), 3.55

(d, J=9.6Hz, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.84 (dd, J=16.7, 9.1Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H)。

实施例S15.1- (5-((2,5-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(15)的合成

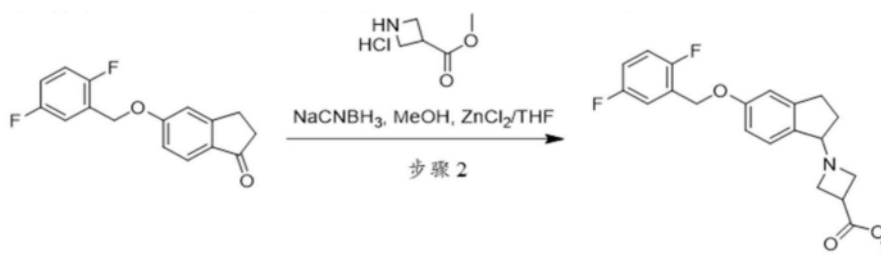


5-((2,5-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



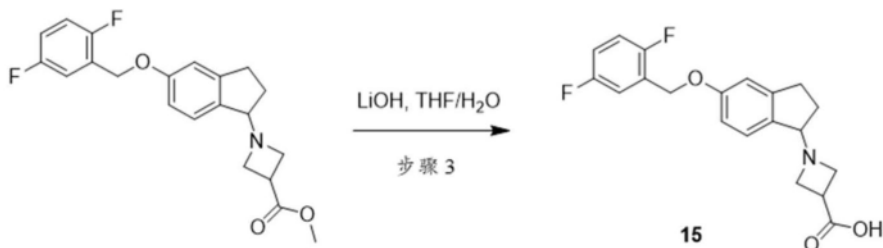
向100mL圆底烧瓶中放置5-羟基茛满-1-酮(700.0mg, 4.72mmol)、2-(溴甲基)-1,4-二氟-苯(1.2g, 5.67mmol)、 K_2CO_3 (2.0g, 14.2mmol)和MeCN(30.0mL)的溶液。将反应混合物在80℃下在氮气下搅拌2h。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物从水(5mL)和丙酮(5mL)中再结晶,以得到呈黄色固体的5-((2,5-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.26g, 95.878%)。LCMS(ESI, m/z): 275[M+H]⁺。

[0213] 1-(5-((2,5-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向100mL圆底烧瓶中放置 $NaBH_3CN$ (1.1g, 17.5mmol)和 $ZnCl_2/THF$ (1.19g, 8.75mmol)在甲醇(50mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌10min,随后添加5-((2,5-二氟-苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.2g, 4.38mmol)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(0.99g, 6.56mmol)。将所得混合物在70℃下在氮气下搅拌过夜。将反应用 NH_4Cl (饱和水溶液, 80mL)淬灭,并且用EA(3x 80mL)萃取。将有机相合并,并且经 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶TLC(DCM:CH₂Cl₂=30:1)纯化,以得到呈黄色油状物的1-(5-((2,5-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(1.4g, 84%)。LCMS(ESI, m/z): 374[M+H]⁺。

[0214] 1-(5-((2,5-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

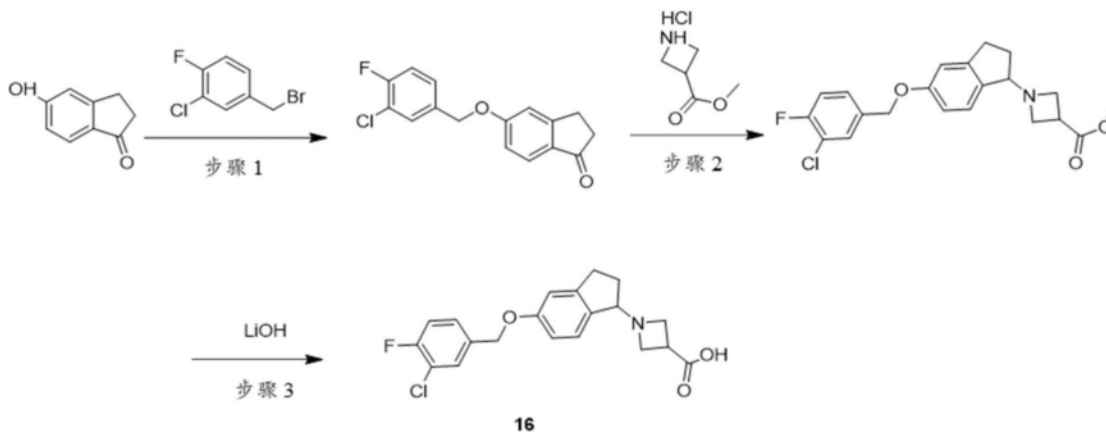


在25°C下,向1-(5-((2,5-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(500.0mg,1.34mmol)在THF(40mL)和水(4mL)中的搅拌溶液中分批添加LiOH·H₂O(56.19mg,1.34mmol)。将所得混合物搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应用10mL水稀释,并且将pH用1M HCl调节至3。将固体通过过滤收集,并且从5mL水中再结晶,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,5-二氟-苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(114mg,23%)。

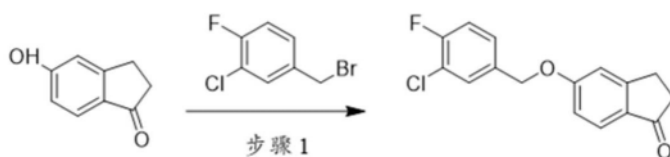
[0215] LCMS (ESI, m/z) : 360 [M+H]⁺。分析条件:柱:EVO C18, 3.0*50mm, 2.6μm;流动相A:水/5mM NH₄HCO₃,流动相B:乙腈;流速:1.20mL/min;梯度:在1.74min内10% B至45% B,在0.55min内45% B至95% B,在95% B下保持0.40min,在0.10min内95% B至10% B;254nm;RT:1.497min。

[0216] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19-7.05 (m, 3H), 6.99 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.87 (dd, J=7.7, 2.2Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.17 (dt, J=16.6, 8.2Hz, 1H), 2.98 (ddd, J=16.9, 9.3, 2.9Hz, 1H), 2.52 (dq, J=16.7, 8.5, 7.7Hz, 1H), 2.20 (ddt, J=14.9, 8.2, 2.7Hz, 1H)。

实施例S16.1-(5-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸(16)的合成



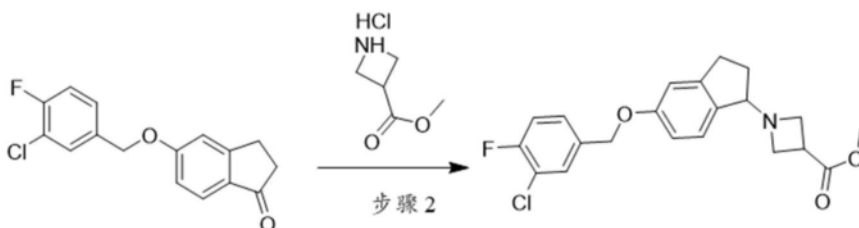
[0217] 5-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向5-羟基茛满-1-酮(600mg,4.05mmol,1.00当量)和4-(溴甲基)-2-氯-1-氟-苯(995mg,4.45mmol,1.10当量)在MeCN(12.0mL)中的溶液中添加K₂CO₃(1679mg,12.2mmol,

3.00当量)。将混合物在50°C下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用石油醚/乙酸乙酯(6:1))纯化,以得到呈黄色固体的5-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.06g,90%)。LCMS(ESI,m/z):291[M+H]⁺。

[0218] 1-(5-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向NaBH₃CN(433mg,6.88mmol,4.00当量)在甲醇(10.0mL)中的溶液中添加在THF中的2M ZnCl₂(1.8mL,3.44mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌5min,随后添加5-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(500mg,1.72mmol,1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(391mg,2.58mmol,1.50当量)。将所得混合物在70°C下在氮气下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应用20mL饱和NH₄Cl溶液淬灭,并且用3x30mL EA萃取。将有机相合并,并且经Na₂SO₄干燥,随后过滤。将滤液在减压下浓缩,并且通过TLC(用二氯甲烷/甲醇(20:1))纯化,以得到呈无色油状物的1-(5-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(250mg,37%)。LCMS(ESI,m/z):390[M+H]⁺。

[0219] 1-(5-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成



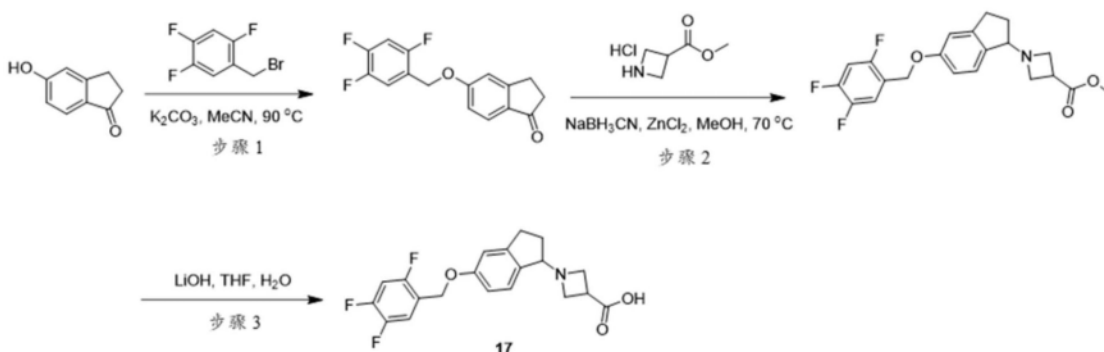
向1-(5-((3-氯-4-氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(250mg,0.640mmol,1.00当量)在THF(5mL)和水(0.5mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(54mg,1.28mmol,2.00当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应用10mL水稀释,并且用2M HCl调节至pH 3-4。在减压下除去溶剂,并且将残余物通过制备型HPLC(柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05% HCl),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内50% B至80% B,80% B;波长:254/210nm;RT:6.78)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((3-氯-4-氟苄基)-氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(134mg,99%)。

[0220] LCMS(ESI,m/z):376[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS,3.0*50mm,2.2μm;流动相A:水/0.05% TFA,流动相B:乙腈/0.05% TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在3.00min内5% B至60% B,在0.30min内60% B至95% B,在95% B下保持0.40min,在0.10min内95% B至5% B;220nm;RT:2.547min。

[0221] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.55(dd,J=7.1,2.2Hz,1H),7.47(d,J=8.5Hz,1H),7.40(ddd,J=7.0,4.6,2.1Hz,1H),7.24(t,J=8.9Hz,1H),7.02(d,J=2.4Hz,1H),6.95

(dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.70-4.21 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.14 (dt, $J=16.5, 8.2\text{Hz}$, 1H), 2.96 (ddd, $J=16.8, 9.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.18 (s, 1H)。

实施例S17.1- (5-((2,4,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(17)的合成

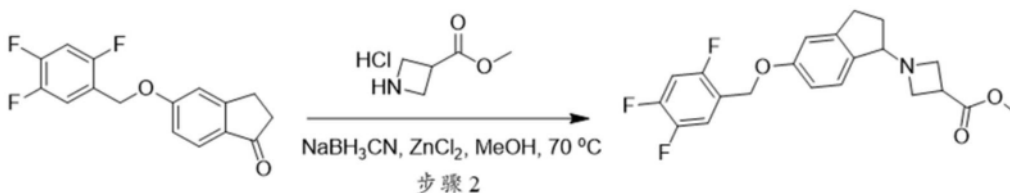


5-((2,4,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



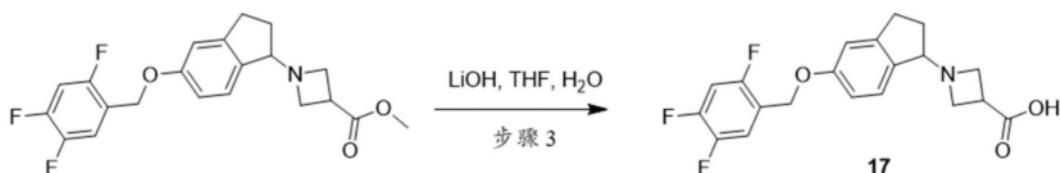
向5-羟基茛满-1-酮(1000mg, 6.75mmol, 1.00当量)在MeCN(30.0mL)中的溶液中添加1-(溴甲基)-2,4,5-三氟-苯(1800mg, 8.00mmol, 1.20当量)和 K_2CO_3 (2778mg, 13.1mmol, 3.00当量)。将所得混合物用氮气冲洗,并且在90°C下搅拌3h。LCMS显示反应完成。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA:PE=1:6)纯化,以得到呈棕色固体的5-((2,4,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(2.0g, 93%)。LCMS(ESI, m/z): 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0223] 1-(5-((2,4,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向 NaBH_3CN (689mg, 11.0mmol, 4.00当量)在甲醇(15.0mL)中的溶液中添加在THF中的2M ZnCl_2 (2.7mL, 1.82mmol, 2.00当量),并且将混合物搅拌10min,随后添加5-((2,4,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(800mg, 2.74mmol, 1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(622mg, 4.11mmol, 1.50当量)。将所得混合物用氮气冲洗,并且在70°C下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将混合物通过制备型TLC(PE:EA=1:1)纯化,以得到呈黄色固体的1-(5-((2,4,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(782mg, 73%)。LCMS(ESI, m/z): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0224] 1-(5-((2,4,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

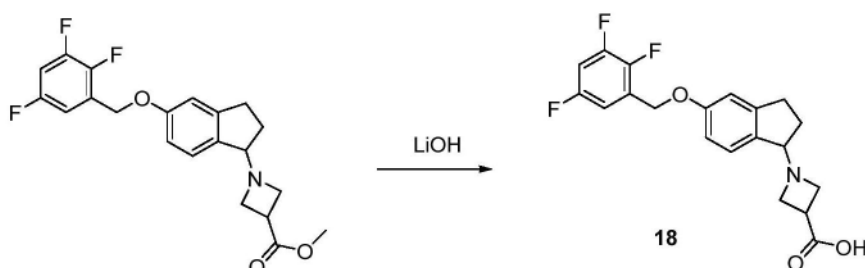


向1-(5-((2,4,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(782mg, 2.00mmol, 1.00当量)在THF(15.0mL)和水(1.5mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(167mg, 4.00mmol, 4.00当量),将混合物在室温下搅拌过夜。将反应用15mL水稀释,并且将pH用4M HCl调节至3。在减压下除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*250, 5 μ m;流动相A:水(0.05% HCl),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内25% B至50% B;254/210nm;RT:6.00min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,4,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(139.2mg, 18%)。

[0225] LCMS(ESI, m/z): 378[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2 μ m;流动相A:水/0.05% TFA,流动相B:乙腈/0.05% TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在3.00min内30% B至65% B,在0.20min内65% B至90% B,在95% B下保持0.10min,在0.20min内95% B至5% B;210nm;RT:1.195min。

[0226] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.51-7.41(m, 2H), 7.27-7.18(m, 1H), 7.06-7.01(d, 1H), 6.95(d, 2H), 5.12(s, 1H), 4.86(s, 1H), 4.70-4.27(m, 4H), 3.65(s, 1H), 3.17(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.51(m, 1H), 2.18(m, 1H)。

实施例S18.1-1-(5-((2,3,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(18)的合成



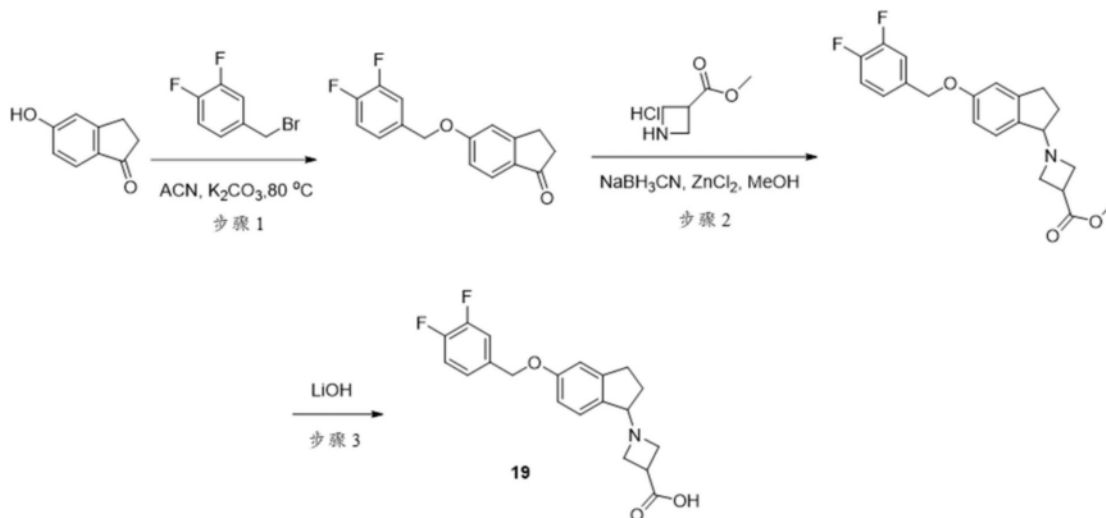
[0227] 向1-(5-((2,3,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(150mg, 0.380mmol, 1.00当量)在THF(5.0mL)中的搅拌溶液中添加在THF(5.0mL)和水(0.5mL)中的LiOH·H₂O(33mg, 0.770mmol, 2.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将溶液的pH值用2M HCl调节至4-5。在减压下除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱, 30*150mm, 5 μ m;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内12% B至40% B, 40% B;254/210nm;RT:6.97)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,3,5-三氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(57mg, 38%)。

[0228] LCMS(ESI, m/z): 378[M+H]⁺。分析条件:柱:EVO C18, 50mm, 3.0mm, 2.6 μ m;流动相A:水(5mM NH₄HCO₃),流动相B:乙腈;流速:1.20mL/min;梯度:在2.00min内10% B至95% B,在95% B下保持0.60min,在0.15min内95% B至10% B;210nm;RT:1.040min。

[0229] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.47(dddd, J=11.2, 9.0, 6.2, 3.2Hz, 1H), 7.5(m, 1H), 7.13(d, J=8.2Hz, 1H), 6.85(d, J=2.4Hz, 1H), 6.75(dd, J=8.2, 2.5Hz, 1H), 5.10(s, 2H),

3.65 (dd, $J=6.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.25 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (ddd, $J=16.3, 8.8, 3.7\text{Hz}$, 1H), 1.95 (dq, $J=15.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 1.75 (ddt, $J=12.2, 7.6, 3.5\text{Hz}$, 1H)。

实施例S19.1- (5-((3,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(19)的合成

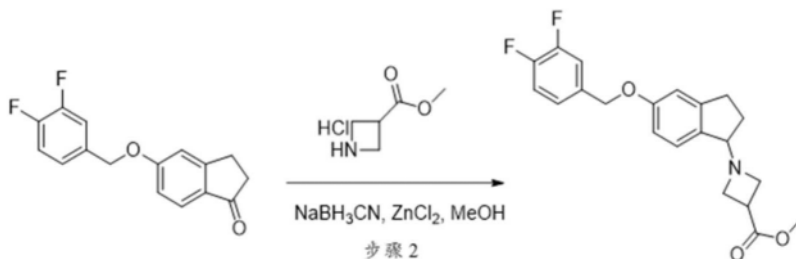


5-((3,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向4-(溴甲基)-1,2-二氟-苯(500mg, 2.42mmol, 1.00当量)和 K_2CO_3 (1.0g, 7.26mmol, 3.00当量)在MeCN(10.0mL)中的溶液中添加5-羟基茛满-1-酮(429mg, 2.90mmol, 2.00当量)。将混合物在 80°C 下搅拌过夜。LCMS显示形成所需产物。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC(EA:PE=1:3)纯化,以得到5-((3,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(610mg, 92%)。LCMS(ESI, m/z): 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

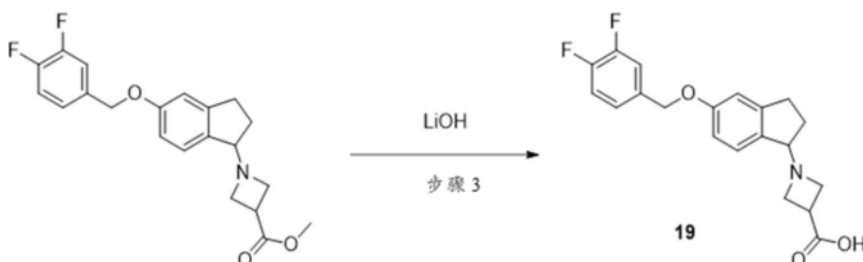
[0231] 1-(5-((3,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的合成



向 NaBH_3CN (560mg, 8.90mmol, 4.00当量)在甲醇(20.0mL)中的溶液中添加2M ZnCl_2 (2.2mL, 4.45mmol, 2.00当量)。然后添加5-((3,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(610mg, 2.22mmol, 1.00当量)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(674mg, 4.45mmol, 2.00当量)。将混合物在 70°C 下搅拌过夜。LCMS显示形成所需产物。将混合物用10mL水稀释,并且用

EA (3x 20mL) 萃取。将有机层合并,用盐水 (3x 10mL) 洗涤,浓缩,并且通过硅胶快速色谱法 (MeOH:DCM=1:3) 纯化,以得到呈黄色油状物的1-(5-((3,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(420mg,50%)。LCMS (ESI,m/z):374[M+H]⁺。

[0232] 1-(5-((3,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

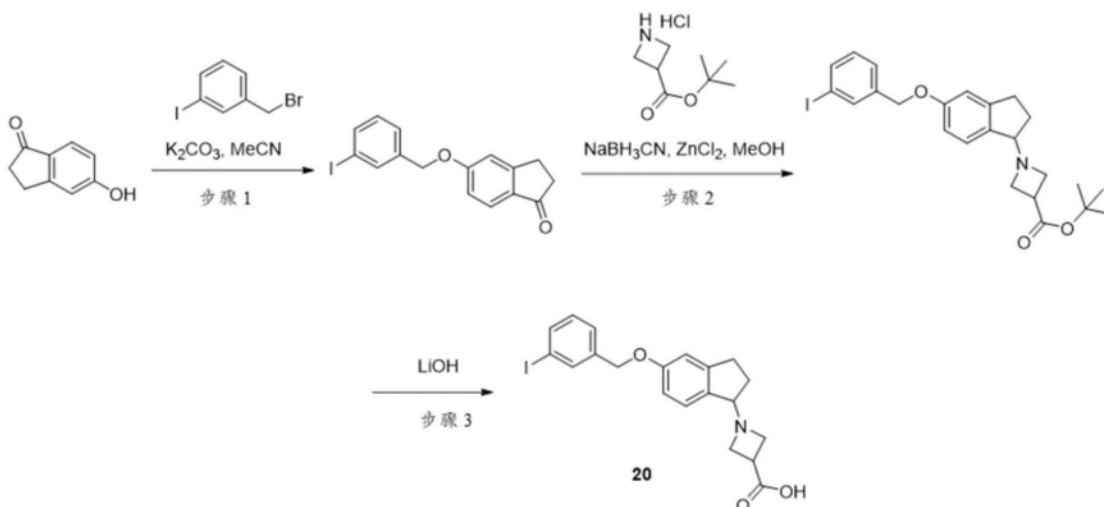


向1-(5-((3,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯 (420mg,1.12mmol,1.00当量) 在THF (5.0mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (94mg, 2.25mmol,2.00当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应用水 (10mL) 稀释,并且将pH用2M HCl调节至4-5。在减压下除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC (柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水 (0.05% HCl),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内25% B至49% B;210/254nm;RT:6.45min) 纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((3,4-二氟苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸 (176mg,43%)。

[0233] LCMS (ESI,m/z):360[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS,3.0*50mm,2.2μm;流动相A:水/0.05% TFA,流动相B:乙腈/0.05% TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在2.00min内5% B至95% B,在95% B下保持0.70min,在0.25min内95% B至5% B;210nm;RT:1.494min。

[0234] ¹H NMR (400MHz,甲醇-d₄) δ7.46 (d,J=8.5Hz,1H),7.40-7.27 (m,1H),7.30-7.21 (m,1H),7.24 (s,1H),7.01 (d,J=2.4Hz,1H),6.95 (dd,J=8.5,2.5Hz,1H),5.1-5.01 (s,2H),4.87 (s,1H),4.70-4.20 (m,4H),3.65 (s,1H),3.13 (dt,J=16.5,8.2Hz,1H),3.01-2.90 (m,1H),2.50 (m,J=16.7,8.6Hz,1H),2.18 (s,1H)。

实施例S20.1-(5-((3-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸 (20) 的合成

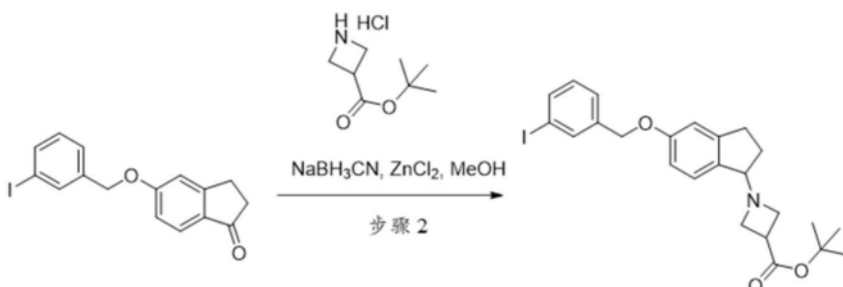


5-((3-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



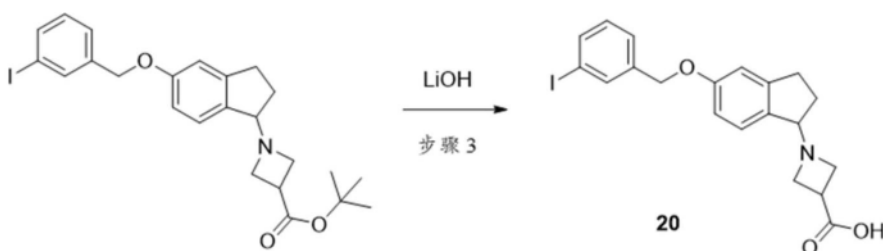
向5-羟基茛满-1-酮(1.3g, 9.25mmol, 1.00当量)在MeCN(10.0mL)中的溶液中添加1-(溴甲基)-3-碘-苯(3.0g, 10.1mmol, 1.00当量)和 K_2CO_3 (3.8g, 27.7mmol, 3.00当量)。将反应在80°C下搅拌1h。LCMS显示反应完成。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA:PE=1:6)纯化,以得到呈黄色固体的所需产物5-((3-碘-苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(3.1g, 92%)。LCMS(ESI, m/z): 365[M+H]。

[0236] 1-(5-((3-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯的合成



向 $NaBH_3CN$ (0.7g, 12.4mmol, 3.00当量)在甲醇(5.0mL)中的溶液中添加 $ZnCl_2$ (4.1mL, 8.24mmol, 2.00当量)(2M在THF中)。将反应在室温下搅拌15min。然后单独添加5-((3-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.5g, 4.12mmol, 1.00当量)和杂氮环丁烷-1-酮-3-甲酸叔丁酯盐酸盐(1.2g, 6.180mmol, 1.50当量)。然后将反应混合物在60°C下搅拌12h。LCMS显示反应完成。将反应混合物用水(20mL)淬灭,并且用EA(3x 30mL)萃取。将有机层合并,并且用盐水(30.0mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(MeOH:DCM=25:1)纯化,以得到呈黄色油状物的1-(5-((3-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯(1.0g, 48%)。LCMS(ESI, m/z): 506[M+H]⁺。

[0237] 1-(5-((3-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成



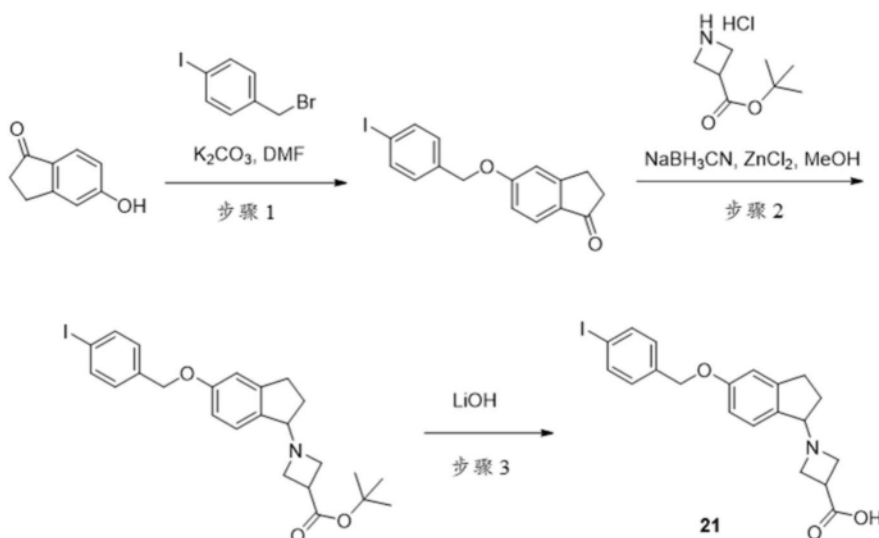
向化合物1-(5-((3-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯(200mg, 0.400mmol, 1.00当量)在THF(3.0mL)和水(0.6mL)中的溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$ (24mg, 0.590mmol, 2.00当量)。将反应在室温下搅拌12h。将反应用10mL水稀释。在减压下除去THF。将4M HCl添加至反应混合物中,以将pH调节至6。在减压下除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱, 30*150mm, 5 μ m; 流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 流动相B:ACN; 流速:60mL/min; 梯度:在7min内15% B至44% B;

波长:254/210nm;RT:6.60min)纯化,以得到呈白色固体的1-(5-((3-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(46mg,25%)。

[0238] LCMS (ESI, m/z): 450 [M+H]⁺。分析条件:柱:EVO C18, 3.0*50mm, 2.6 μ m;流动相A:水/5mM NH₄HCO₃, 流动相B:乙腈;流速:1.20mL/min;梯度:在2.00min内10% B至95% B,在95%下保持0.60min,在0.15min内95% B至10% B;254nm;RT:1.141min。

[0239] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.79 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.3, 4.5Hz, 2H), 7.14 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.74 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.26 (d, J=7.4Hz, 2H), 4.13 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.34 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.10 (dt, J=16.5, 8.0Hz, 1H), 2.93 (ddd, J=16.8, 9.3, 3.0Hz, 1H), 2.46 (dq, J=16.5, 8.4Hz, 1H), 2.13 (dd, J=14.5, 7.9Hz, 1H)。

实施例S21.1-5-((4-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(21)的合成

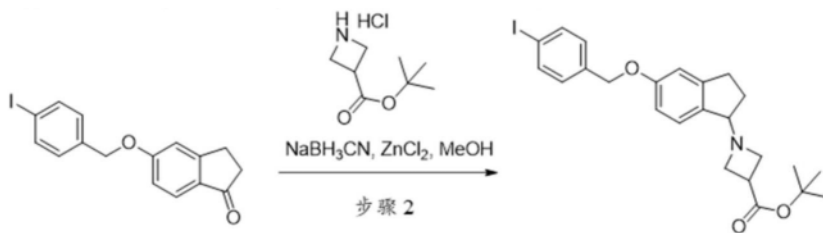


[0240] 5-((4-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



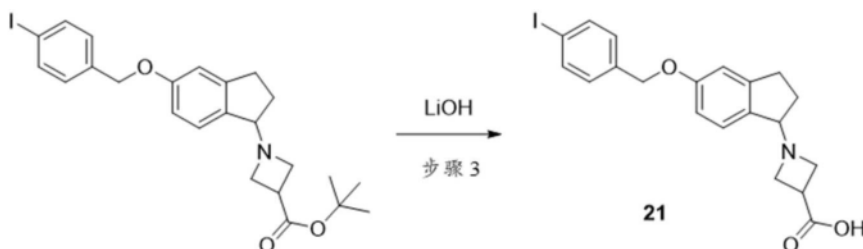
向5-羟基茛满-1-酮(2.5g, 16.8mmol, 1.00当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加1-(溴甲基)-4-碘-苯(5.5g, 18.560mmol, 1.10当量)和K₂CO₃(7.0g, 50.6mmol, 3.00当量)。将反应在60 $^{\circ}$ C下搅拌12h。LCMS显示反应完成。将固体滤出,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA:PE=1:6)纯化,以得到5-((4-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(5.6g, 91%)。LCMS (ESI, m/z): 365 [M+H]⁺。

[0241] 1-(5-((4-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯的合成



向 NaBH_3CN (776mg, 12.360mmol, 3.00当量) 在甲醇 (8.0mL) 中的溶液中添加 ZnCl_2 (4.0mL, 8.24mmol, 2.00当量) (2M在THF中)。将反应在室温下搅拌15min。然后单独添加5-((4-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (1.5g, 4.120mmol, 1.00当量) 和氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯盐酸盐 (1.2g, 6.18mmol, 1.50当量)。将反应混合物在 60°C 下加热12h。LCMS显示反应完成。将反应倒入50mL H_2O 中, 并且用EA (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (1x 50mL) 洗涤, 并且经无水 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出, 并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (MeOH:DCM=25:1) 纯化, 以得到1-(5-((4-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯 (1.5g, 72%) LCMS (ESI, m/z): 506[M+H]⁺。

[0242] 1-(5-((4-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

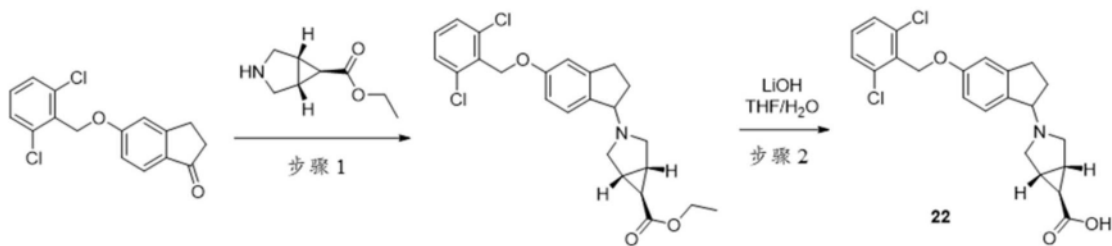


在 25°C 下, 向1-(5-((4-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.200mmol, 1.00当量) 在THF (3.0mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (17mg, 0.400mmol, 2.00当量)。将混合物在 25°C 下搅拌24h。将反应用10mL水稀释。在减压下除去THF。用4M盐酸将pH调节至6。将混合物浓缩, 并且通过制备型HPLC (柱: X Bridge Prep C18 OBD柱, $19\times 150\text{mm}$ $5\mu\text{m}$; 流动相A: 水 (10mmol/L NH_4HCO_3), 流动相B: ACN; 流速: 25mL/min; 梯度: 在7min内26B%至40B%; 210/254nm; RT: 6.83min) 纯化, 以得到呈灰白色固体的1-(5-((4-碘苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氮杂环丁烷-3-甲酸 (26.9mg)。

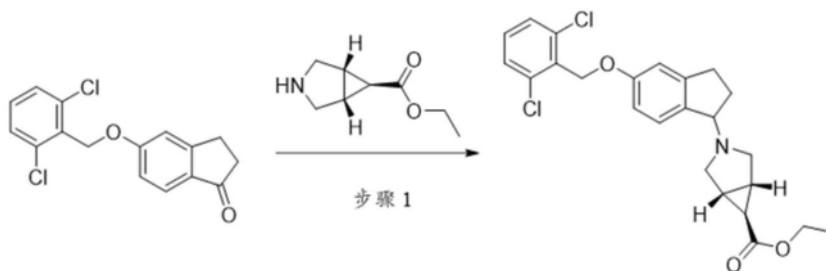
[0243] LCMS (ESI, m/z): 450[M+H]⁺。分析条件: 柱: Shim-pack XR-ODS $3.0\times 50\text{mm}$, $2.2\mu\text{m}$; 流动相A: 水/0.05% TFA, 流动相B: 乙腈/0.05% TFA; 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在1.99min内5% B至95% B, 在95% B下保持0.70min, 在0.05min内95% B至5% B; 220nm; RT: 1.640min。

[0244] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.72-7.69 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.70 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.27 (t, J=9.3Hz, 2H), 4.13 (m, J=7.5Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.44 (dq, J=16.3, 8.3Hz, 1H), 2.15 (dd, J=14.6, 8.1Hz, 1H)。

实施例S22. (1R, 5S, 6r)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸 (22) 的合成

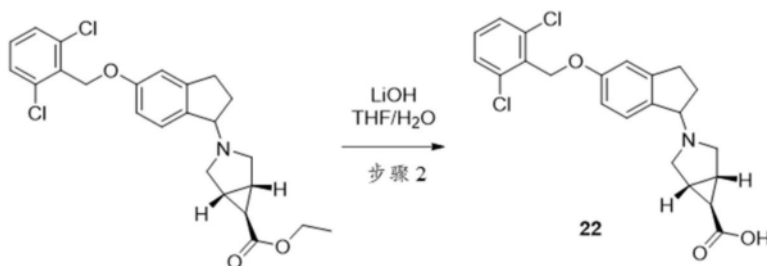


[0245] (1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯的合成



向25mL圆底烧瓶中放置 NaBH_3CN (98mg, 1.56mmol, 4.00当量) 和 $\text{ZnCl}_2/2\text{-Me-THF}$ (2.0M) (0.39mL, 0.780mmol, 2.00当量) 在甲醇 (2.0mL) 中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌10min, 随后添加5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (120mg, 0.390mmol, 1.00当量) 和(1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯 (91mg, 0.590mmol, 1.50当量)。将反应溶液在60°C下在氮气下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将反应用10mL饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 并且用EA (3x 10mL) 萃取。将有机相合并, 并且经 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出, 并且将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (用乙酸乙酯/石油醚 (1:5)) 纯化, 以得到呈无色半固体的(1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯 (75mg, 43%)。LCMS (ESI, m/z): 446 [M+H]⁺。

[0246] (1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸的合成

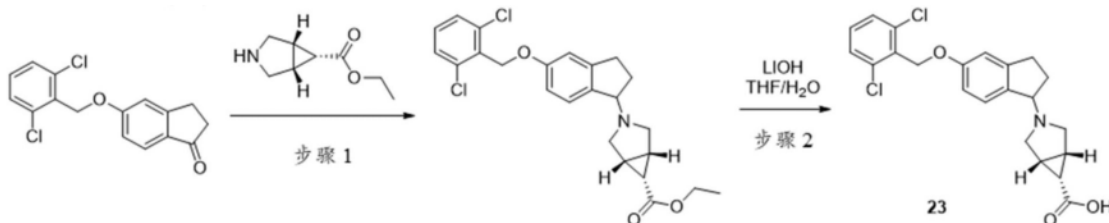


向25mL圆底烧瓶中放置(1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯 (50mg, 0.110mmol, 1.00当量)、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (47mg, 1.120mmol, 10.00当量) 在THF (1.0mL) 和水 (1.0mL) 的混合溶剂中的溶液。将所得混合物在80°C下搅拌5天。LCMS显示反应完成。将所得混合物过滤, 并且通过制备型HPLC (柱: Xselect CSH OBD柱, 30*150mm, 5 μm ; 流动相A: 水 (10mmol/L NH_4HCO_3), 流动相B: ACN; 流速: 25mL/min; 梯度: 在7min内25% B至45% B; 254/210nm; RT: 6.63min) 直接纯化, 以得到呈白色固体的(1R,5S,6r)-3-(5-((2,6-二氯苄基)-氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸 (4.2mg, 9%)。

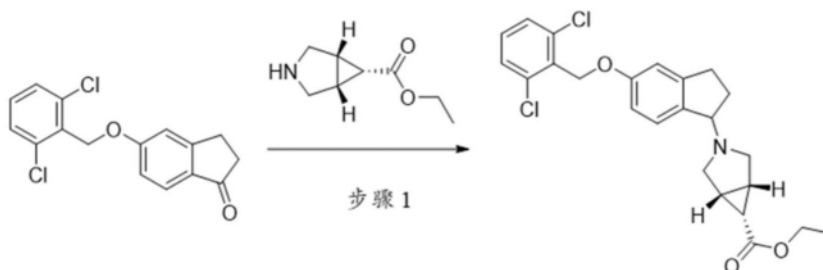
[0247] LCMS (ESI, m/z): 418 $[M+H]^+$. 分析条件: 柱: Poroshell HPH-C18 柱 3.0*50mm, 2.7 μ m; 流动相A: 水/5mM NH_4HCO_3 , 流动相B: 乙腈; 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在2min内10% B至95% B; 在95% B下保持0.60min, 在0.20min内95% B至10% B; 220nm; RT: 1.363min。

[0248] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J=9.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.07 (t, $J=7.5$ Hz, 5H), 2.85 (s, 1H), 2.21 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.95 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 1.59 (t, $J=8.1$ Hz, 1H)。

实施例S23. (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸 (23) 的合成

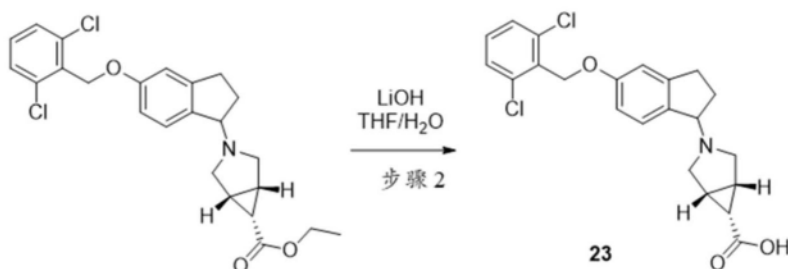


[0249] (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯的合成



向用氮气惰性气氛吹扫并且保持的圆底烧瓶中放置 $NaBH_3CN$ (98mg, 1.560mmol, 4.00当量) 在甲醇 (2.0mL) 中的溶液。添加 $ZnCl_2/2-Me-THF$ (2.0M) (0.39mL, 0.7800mmol, 2.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌5-10min。添加5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (120mg, 0.390mmol, 1.00当量) 和 (1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯 (91mg, 0.590mmol, 1.50当量)。将混合物在60 $^{\circ}C$ 下在氮气下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将反应混合物通过硅胶快速色谱法 (用乙酸乙酯/石油醚 (1:5)) 纯化, 以得到 (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环-[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯。LCMS (ESI, m/z): 446 $[M+H]^+$ 。

[0250] (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸的合成



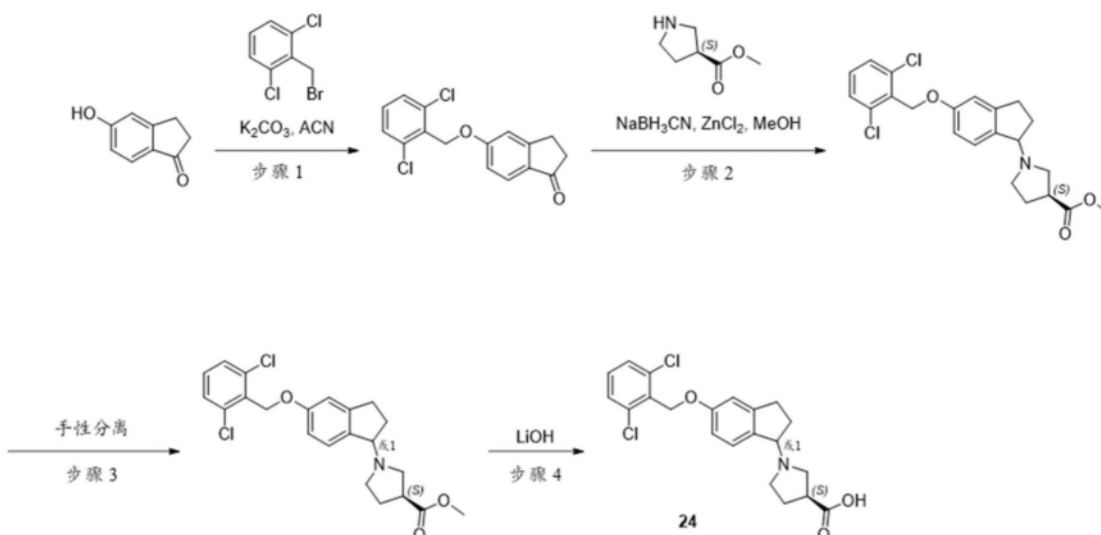
向25mL圆底烧瓶中放置 (1R,5S,6s)-3-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-

茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(100mg, 0.220mmol, 1.00当量)、LiOH·H₂O (56mg, 1.340mmol, 6.00当量)、THF (1.0mL) 和水 (1.0mL) 的溶液。将所得混合物在80°C下搅拌14h。LCMS显示反应完成。将所得混合物过滤, 并且通过制备型HPLC (柱: XBridge Prep C18 OBD柱, 19×150mm, 5μm; 流动相A: 水 (10mmol/L NH₄HCO₃), 流动相B: ACN; 流速: 25mL/min; 梯度: 在7min内28% B至42% B; 254/210nm; Rt: 6.22min) 直接纯化, 以得到呈白色固体的(1R, 5S, 6s)-3-(5-((2,6-二氯-苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸(55.4mg, 58%)。

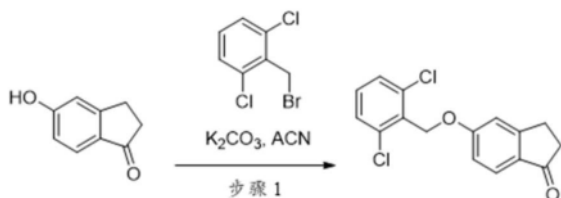
[0251] LCMS (ESI, m/z): 418 [M+H]⁺。分析条件: 柱: Poroshell HPH-C18柱3.0*50mm, 2.7μm; 流动相A: 水/5mM NH₄HCO₃, 流动相B: 乙腈; 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在2min内10% B至95% B, 在95% B下保持0.60min, 在0.20min内95% B至10% B; 220nm; RT: 1.296min。

[0252] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, J=8.9, 7.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 2.89 (dd, J=17.7, 8.3Hz, 2H), 2.76 (dd, J=18.3, 8.4Hz, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H)。

实施例S24. (3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸(24a和24b)的合成

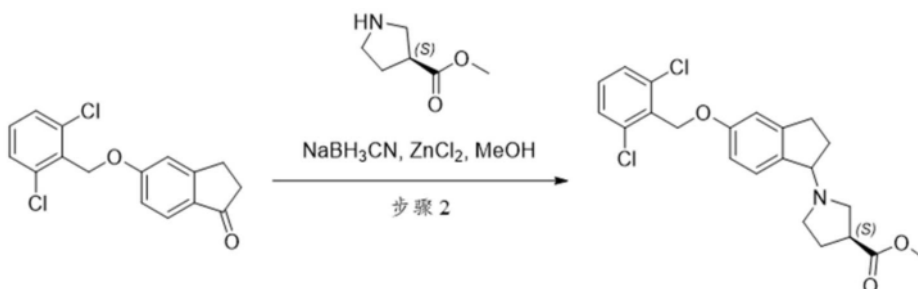


[0253] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



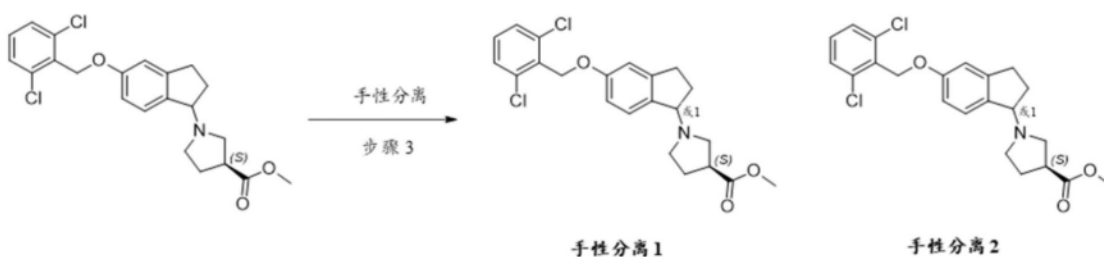
向5-羟基茛满-1-酮(2.0g, 13.5mmol, 1.00当量)在MeCN(10mL)中的溶液中添加2-(溴甲基)-1,3-二氯-苯(0.5mL, 13.5mmol, 1.10当量)和K₂CO₃(5.6g, 40.5mmol, 3.00当量)。将反应在60°C下搅拌12h。LCMS显示反应完成。将混合物通过硅藻土过滤, 并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(用水/MeCN, 20/80洗脱)纯化, 以得到呈黄色固体的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(3.6g, 87%)。LCMS (ESI, m/z): 307 [M+H]⁺。

[0254] (3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-吡咯烷-3-甲酸甲酯的合成



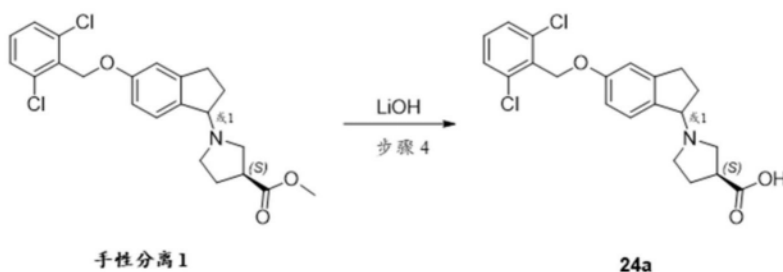
向NaBH₃CN(184mg, 2.93mmol, 3.00当量)在甲醇(10mL)中的溶液中添加ZnCl₂(2M在THF中, 1.0mL, 1.95mmol, 2.00当量)。将混合物在室温下搅拌15min。然后添加5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(300mg, 0.98mmol, 1.00当量)和(3S)-吡咯烷-3-甲酸甲酯(378mg, 2.93mmol, 3.00当量)。将所得混合物在60°C下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将混合物通过硅藻土过滤,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(用水/MeCN, 35/65洗脱)纯化,以得到呈黄色油状物的(3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(200mg, 49%)。LCMS (ESI, m/z): 420 [M+H]⁺。

[0255] (3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯的手性分离



将外消旋(3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-吡咯烷-3-甲酸甲酯(200mg)通过制备型手性HPLC(柱:CHIRALPAK IG, 2*25cm, 5μm; 流动相A:Hex(8mM NH₃·MeOH)-HPLC, 流动相B:EtOH-HPLC; 流速:20mL/min; 梯度:在16min内10% B至10% B; 220/254nm; RT1:9.4min; RT2:12.8min)拆分,以得到60mg两种对映异构体。LCMS (ESI, m/z): 420 [M+H]⁺。

[0256] (3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸(24a)的合成



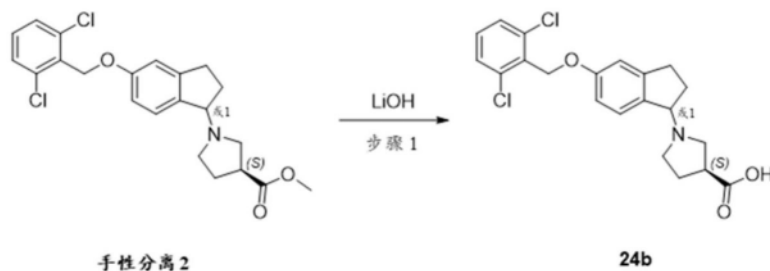
向(3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(手性分离1, 60mg, 0.14mmol, 1.00当量)在THF(3mL)和水(1mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(18mg, 0.43mmol, 3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌6h。LCMS显示反应完成。使用

1M HCl将反应混合物酸化至pH 4-5,然后浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,19*150mm,5 μ m;流动相A:水(10mM NH₄HCO₃),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内25% B至43% B;波长:210/254nm;RT:6.32min)纯化,以得到呈灰白色固体的(3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸(39.8mg,67%)。

[0257] LCMS(ESI,m/z):406[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS,3.0*50mm,2.2 μ m;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:乙腈(0.05% TFA);流速:1.20mL/min;梯度:在2.80min内5% B至60% B,在0.40min内60% B至95% B,在95%下保持0.50min,在0.10min内95% B至5% B;210nm;RT:2.616min。

[0258] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD-d₄) δ 7.53(d,J=8.7Hz,1H),7.47-7.44(m,2H),7.39-7.34(m,1H),7.07-7.05(m,1H),7.00-6.96(m,1H),5.31(s,2H),4.81-4.85(m,1H),3.61-3.55(m,1H),3.42-3.33(m,3H),3.24-3.16(m,1H),3.10-2.93(m,2H),2.61-2.39(m,2H),2.34-2.15(m,2H)。

[0259] (3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸(24b)的合成

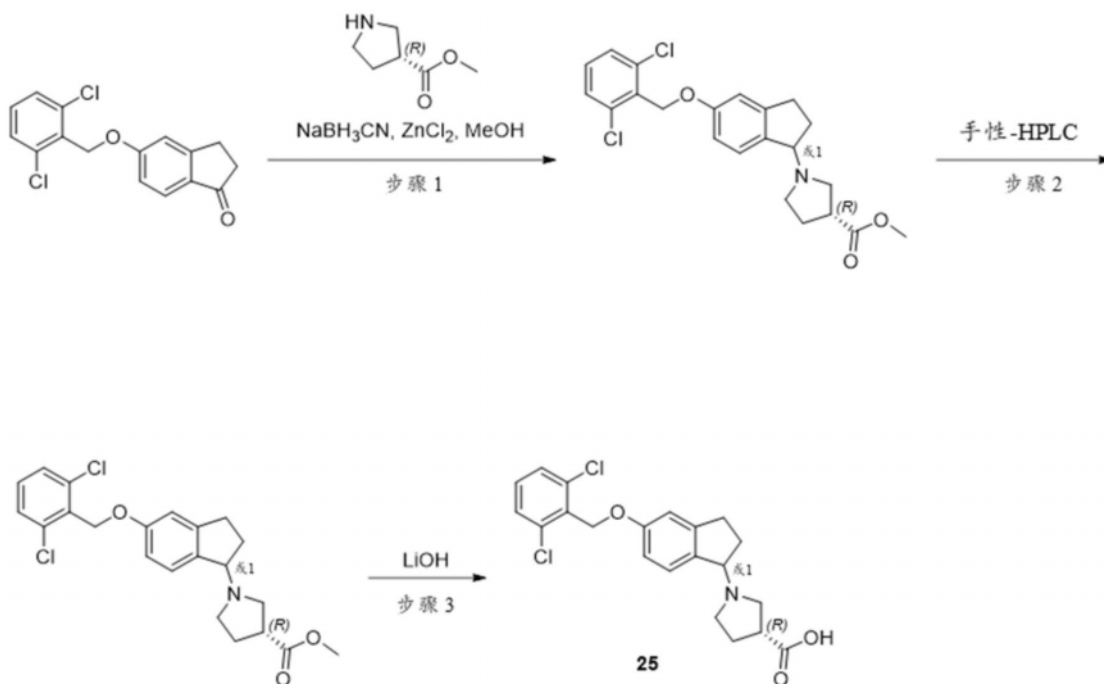


向(3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(手性分离2,60mg,0.14mmol,1.00当量)在THF(3mL)和水(1mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(18mg,0.43mmol,3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌6h.LCMS显示反应完成。使用1M HCl将反应混合物酸化至pH 4-5,然后浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,19*150mm,5 μ m;流动相A:水(10mM NH₄HCO₃),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内25% B至42% B;波长:210/254nm;RT:6.32min)纯化,以得到呈灰白色固体的(3S)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸(24.7mg,42%)。

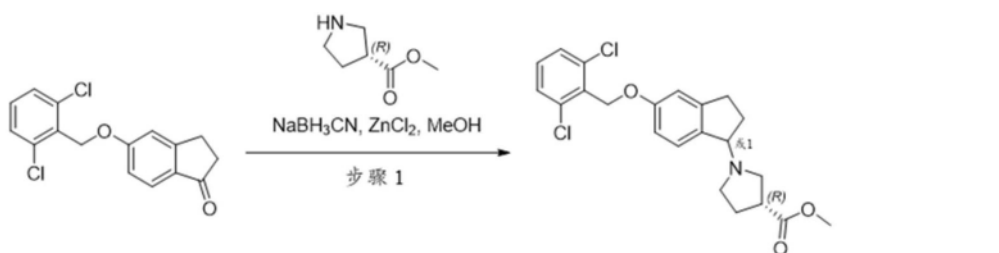
[0260] LCMS(ESI,m/z):406[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS,3.0*50mm,2.2 μ m;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:乙腈(0.05% TFA);流速:1.20mL/min;梯度:在2.80min内5% B至60% B,在0.40min内60% B至95% B,在95%下保持0.50min,在0.10min内95% B至5% B;210nm;RT:2.621min。

[0261] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 7.60-7.57(m,2H),7.51-7.46(m,1H),7.27-7.24(m,1H),6.98-6.95(m,1H),6.89-6.84(m,1H),5.22(s,2H),4.14-4.07(m,1H),2.96-2.85(m,3H),2.76-2.73(m,2H),2.66-2.63(m,2H),2.13-2.07(m,2H),1.97-1.90(m,2H)。

实施例S25.(3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸(25a和25b)的合成

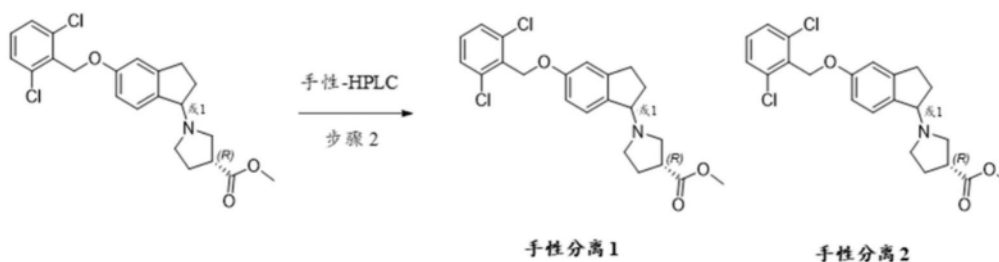


(3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-吡咯烷-3-甲酸甲酯的合成



向 NaBH_3CN (184mg, 2.93mmol, 3.00当量) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中添加 ZnCl_2 (2M在THF中, 1.0mL, 1.95mmol, 2.00当量)。将混合物在室温下搅拌15min。然后添加5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (300mg, 0.98mmol, 1.00当量) 和(3R)-吡咯烷-3-甲酸甲酯 (378mg, 2.93mmol, 3.00当量)。将所得混合物在 60°C 下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将混合物通过硅藻土过滤, 并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(用水/MeCN, 35/65洗脱)纯化, 以得到呈黄色油状物的(3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯 (200mg, 49%)。LCMS (ESI, m/z): 420 [M+H]⁺。

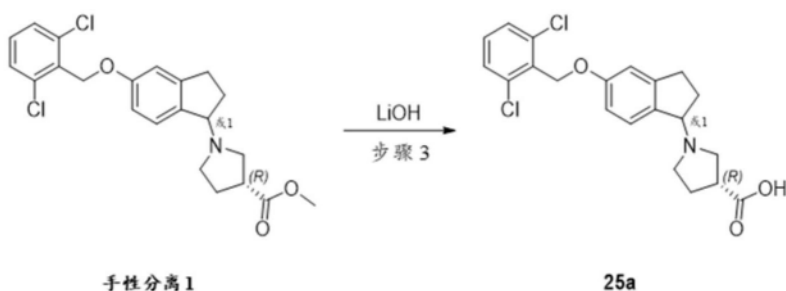
[0263] (3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯的手性分离



将外消旋体 (200mg) 通过制备型手性HPLC (柱: CHIRALPAK IG, 2*25cm, 5 μm ; 流动相A: Hex (8mM $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$) -HPLC, 流动相B: EtOH-HPLC; 流速: 20mL/min; 梯度: 在10min内10%

B至10% B;220/254nm;RT1:7.17min;RT2:8.523min) 拆分,以得到70mg两种对映异构体。
LCMS (ESI, m/z): 420 $[M+H]^+$ 。

[0264] (3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸(25a)的合成

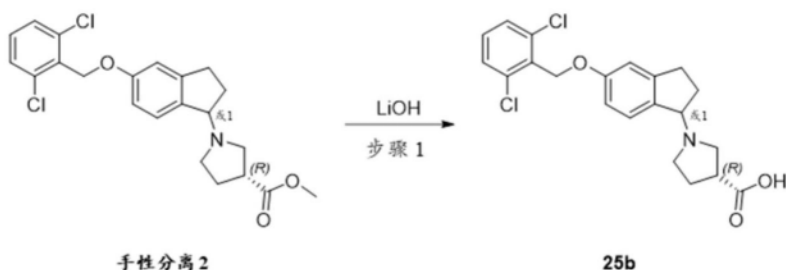


向(3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(手性分离1,70mg,0.17mmol,1.00当量)在THF(2.0mL)和水(0.2mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(21mg,0.50mmol,3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。LCMS显示反应完成。使用1M HCl将反应混合物酸化至pH 4-5,然后浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5 μ m;流动相A:水(10mM NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内22% B至40% B;波长:254nm;RT:6.85min)纯化,以得到呈白色固体的(3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸(14.7mg,21%)。

[0265] LCMS (ESI, m/z): 406 $[M+H]^+$ 。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS,3.0*50mm,2.2 μ m;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:乙腈(0.05% TFA);流速:1.20mL/min;梯度:在2.00min内5% B至95% B,在95%下保持0.70min,在0.05min内95% B至5% B;210nm;RT:1.586min。

[0266] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.78-2.63 (m, 3H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H)。

[0267] (3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸(25b)的合成



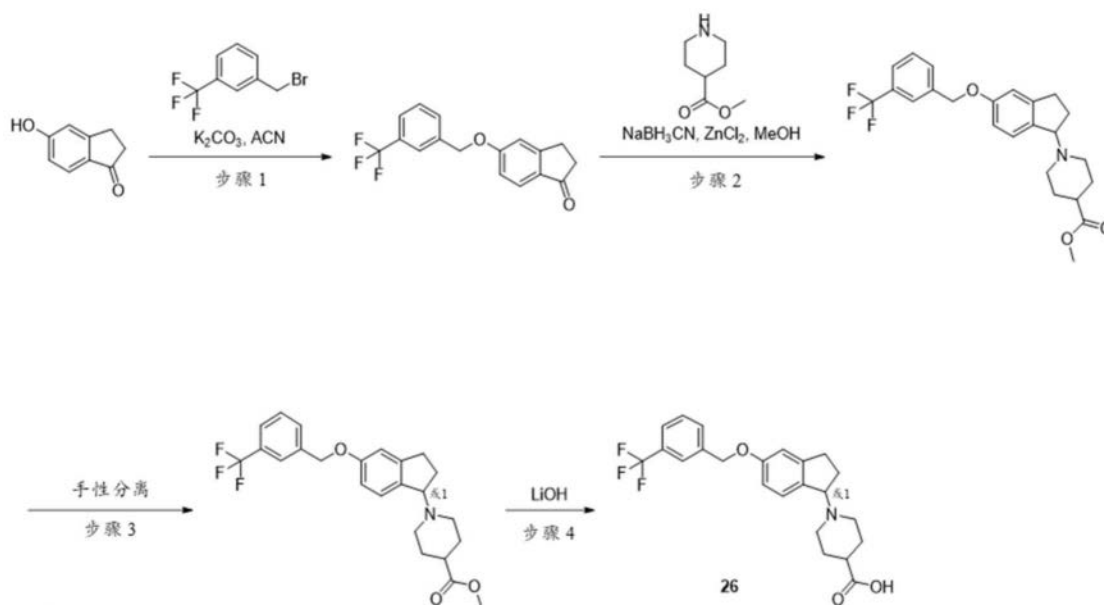
向(3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(手性分离2,70mg,0.17mmol,1.00当量)在THF(2.0mL)和水(0.2mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(21mg,0.50mmol,3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。LCMS显示反应完成。使用1M HCl将反应混合物酸化至pH 4-5,然后浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5 μ m;流动相A:水(10mM NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内20% B至43% B;波长:254nm;RT:6.67min)

纯化,以得到呈白色固体的(3R)-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)吡咯烷-3-甲酸(26.8mg,39%)。

[0268] LCMS(ESI,m/z):406[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS,3.0*50mm,2.2 μ m;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:乙腈(0.05% TFA);流速:1.20mL/min;梯度:在2.00min内5% B至95% B,在95%下保持0.70min,在0.05min内95% B至5% B;210nm;RT:1.580min。

[0269] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 7.58-7.55(m,2H),7.49-7.44(m,1H),7.22(d,J=8.1Hz,1H),6.95(d,J=2.4Hz,1H),6.84(dd,J=8.1,2.4Hz,1H),5.19(s,2H),4.05(t,J=2.4Hz,1H),2.99-2.83(m,2H),2.80-2.66(m,3H),2.62-2.55(m,2H),2.10-2.03(m,2H),1.95-1.88(m,2H)。

实施例S26.1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(26a和26b)的合成

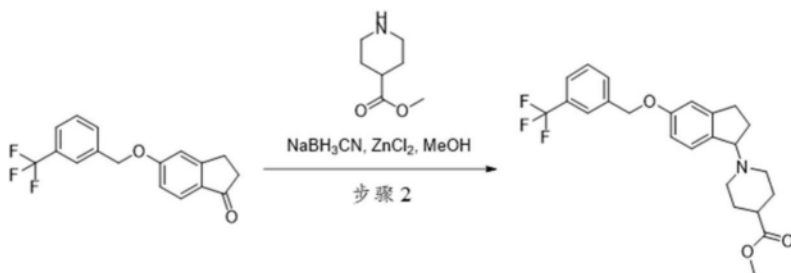


[0270] 5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



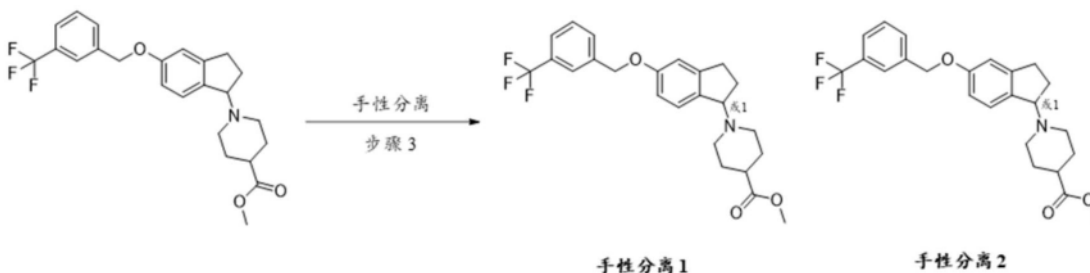
向5-羟基茛满-1-酮(2.0g,13.5mmol,1.00当量)在MeCN(10.0mL)中的溶液中添加1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(3.2g,13.5mmol,1.10当量)和K₂CO₃(5.5g,40.5mmol,3.00当量)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(用水/MeCN,20/80洗脱)纯化,以得到呈黄色固体的5-((3-(三氟甲基)-苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(3.2g,77%)。LCMS(ESI,m/z):307[M+H]⁺。

[0271] 1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成



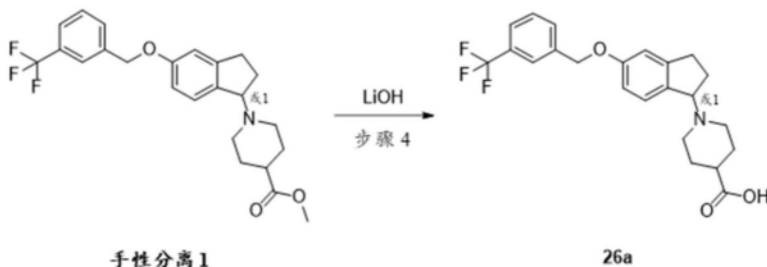
将 $ZnCl_2$ (2M在THF中, 1.3mL, 2.61mmol, 2.00当量)和 $NaBH_3CN$ (328mg, 5.22mmol, 4.00当量)在甲醇(5.0mL)中的溶液在室温下搅拌0.5h。然后添加5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(400mg, 1.31mmol, 1.00当量)和哌啶-4-甲酸甲酯(280mg, 1.96mmol, 1.50当量)。将所得混合物在60°C下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将混合物通过硅藻土过滤,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(用水/MeCN, 35/65洗脱)纯化,以得到呈黄色固体的1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(200mg, 35%)。LCMS (ESI, m/z): 434[M+H]⁺。

[0272] 1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯的手性分离



将外消旋1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(200mg)通过制备型手性HPLC(CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5 μ m; 流动相A: Hex (8mM $NH_3 \cdot MeOH$)-HPLC, 流动相B: EtOH-HPLC; 流速: 20mL/min; 梯度: 在15min内5% B至5% B; 220/254nm; RT1: 10.785min; RT2: 11.612min)拆分,以得到63mg两种对映异构体。LCMS (ESI, m/z): 434[M+H]⁺。

[0273] 1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(26a)的合成



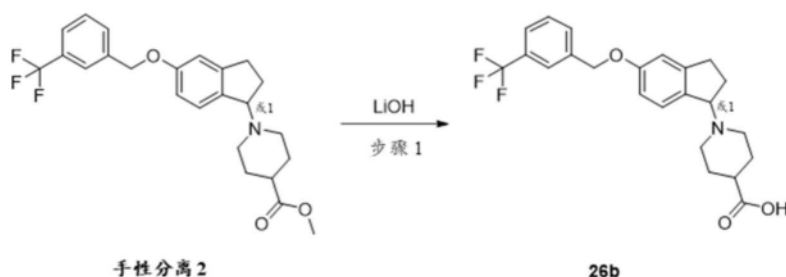
向1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(手性分离1, 63mg, 0.15mmol, 1.00当量)在THF(3.0mL)和水(0.6mL)中的溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$ (18mg, 0.44mmol, 3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌6h。LCMS显示反应完成。使用1M HCl将反应混合物酸化至pH 4-5,然后浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: Xselect CSH C18 OBD柱, 30*150mm, 5 μ m; 流动相A: 水(10mM $NH_4HCO_3 + 0.1\% NH_3 \cdot H_2O$), 流动相B: ACN; 流

速:60mL/min;梯度:在7min内22% B至52% B;波长:254/210nm;RT:6.42min)纯化,以得到呈白色固体的1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(35.8mg,58.3%)。

[0274] LCMS (ESI, m/z): 420 $[M+H]^+$ 。分析条件:柱:Titank C18, 3.0*50mm, 3.0 μ m;流动相A:水(5mM NH_4HCO_3), 流动相B:乙腈;流速:1.50mL/min;梯度:在1.40min内10% B至95% B, 在95%下保持0.80min, 在0.03min内95% B至10% B;220nm;RT:1.164min。

[0275] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.73 (br, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 2.86-2.66 (m, 3H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 2H)。

[0276] 1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(26b)的合成

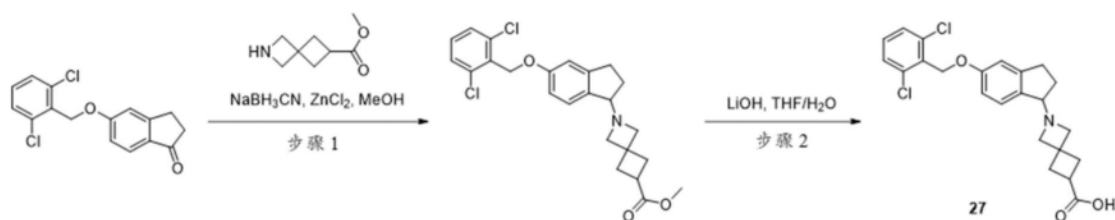


向1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(手性分离2, 63mg, 0.15mmol, 1.00当量)在THF (3.0mL)和水(0.6mL)中的溶液中添加LiOH· H_2O (18mg, 0.44mmol, 3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌6h。LCMS显示反应完成。使用1M HCl将反应混合物酸化至pH 4-5, 然后浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Xselect CSH C18 OBD柱, 30*150mm, 5 μ m;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内22% B至52% B;波长:254/210nm;RT:6.77min)纯化, 以得到呈白色固体的1-(5-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(36.3mg, 59.0%)。

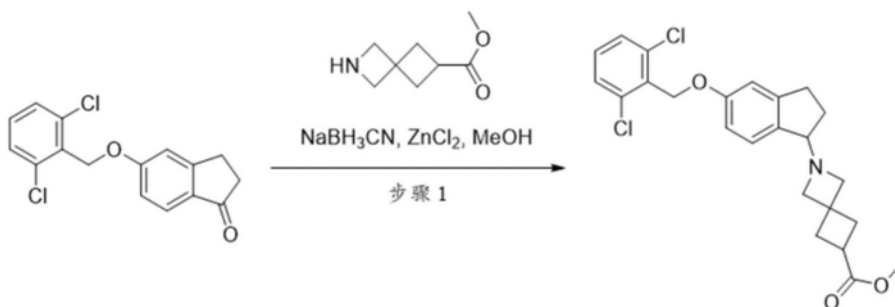
[0277] LCMS (ESI, m/z): 420 $[M+H]^+$ 。分析条件:柱:Titank C18, 3.0*50mm, 3.0 μ m;流动相A:水(5mM NH_4HCO_3), 流动相B:乙腈;流速:1.50mL/min;梯度:在1.40min内10% B至95% B, 在95%下保持0.80min, 在0.03min内95% B至10% B;220nm;RT:1.167min。

[0278] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H)。

实施例S27.2-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-氮杂螺[3.3]-庚烷-6-甲酸(27)的合成

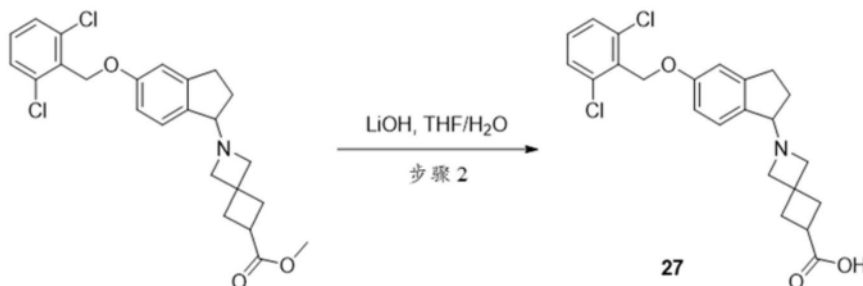


[0279] 2-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-氮杂螺-[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯的合成



将5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(300mg,0.980mmol,1.00当量)、2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯(152mg,0.980mmol,1.00当量)、氯化锌(1.9M在2-Me-THF中,1.5mL,2.00当量)和NaBH₃CN(250mg,3.920mmol,4.00当量)在甲醇(8.0mL)中的混合物在60℃下搅拌12h.LCMS显示反应完成。将反应混合物用水(10mL)淬灭,并且用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶快速色谱法(DCM:MeOH=50:1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的所需产物2-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯(100mg,23%)。LCMS(ESI,m/z):446[M+H]⁺。

[0280] 2-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-氮杂螺[3.3]-庚烷-6-甲酸的合成



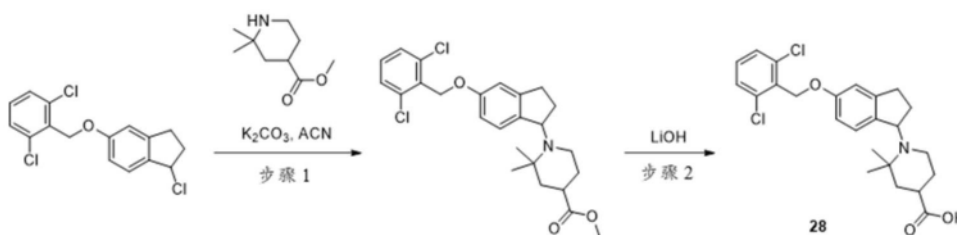
将2-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-氮杂螺-[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯(100mg,0.220mmol,1.00当量)和LiOH·H₂O(47mg,1.110mmol,5.00当量)在THF(4.0mL)和水(4.0mL)中的混合物在室温下搅拌1h.LCMS显示反应完成。使用1M HCl将反应混合物酸化至pH 4-5,然后浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相A:水(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内15% B至35% B,在35%下保持3min;210/254nm;RT:11.6min)纯化,以得到呈白色固体的2-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸(38.7mg,38%)。

[0281] LCMS(ESI,m/z):432[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS,3.0*50mm,2.2μm;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:乙腈(0.05% TFA);流速:1.20mL/min;梯度:在2.00min内5% B至100% B,在100%下保持0.70min,在0.05min内100% B至5% B;210nm;RT:1.594min。

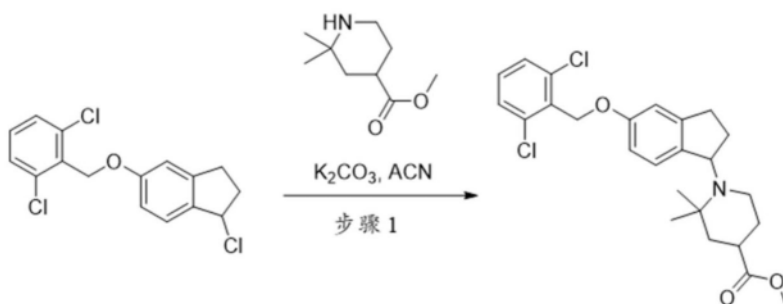
[0282] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD-d₄) δ7.49-7.43(m,3H),7.38(dd,J=8.8,7.2Hz,1H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),6.97(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),5.32(s,2H),4.62-4.58(m,1H),4.16-4.09

(m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 5H), 2.14-2.07 (m, 1H)。

实施例S28.1- (5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸(28)的合成

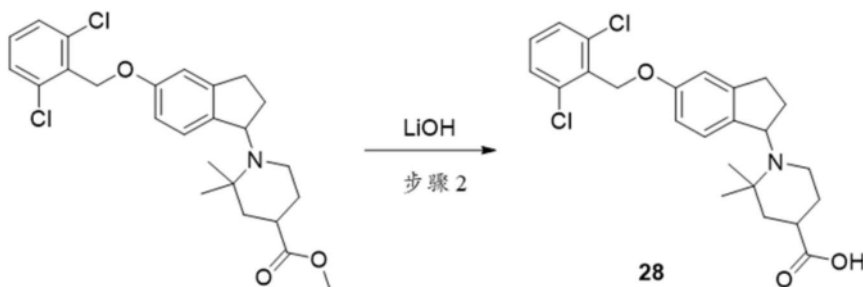


[0283] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯的合成



向1-氯-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛(300mg, 0.920mmol, 1.00当量)和2,2-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(156mg, 0.920mmol, 1.00当量)在MeCN(10.0mL)中的搅拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (895mg, 2.750mmol, 3.00当量)。将混合物在90°C下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将反应混合物倒入水(10mL)中,并且用EtOAc(2*10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EtOAc, 3/1)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(70mg, 产率16%)。LCMS(ESI, m/z): 462[M+H]⁺。

[0284] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸的合成



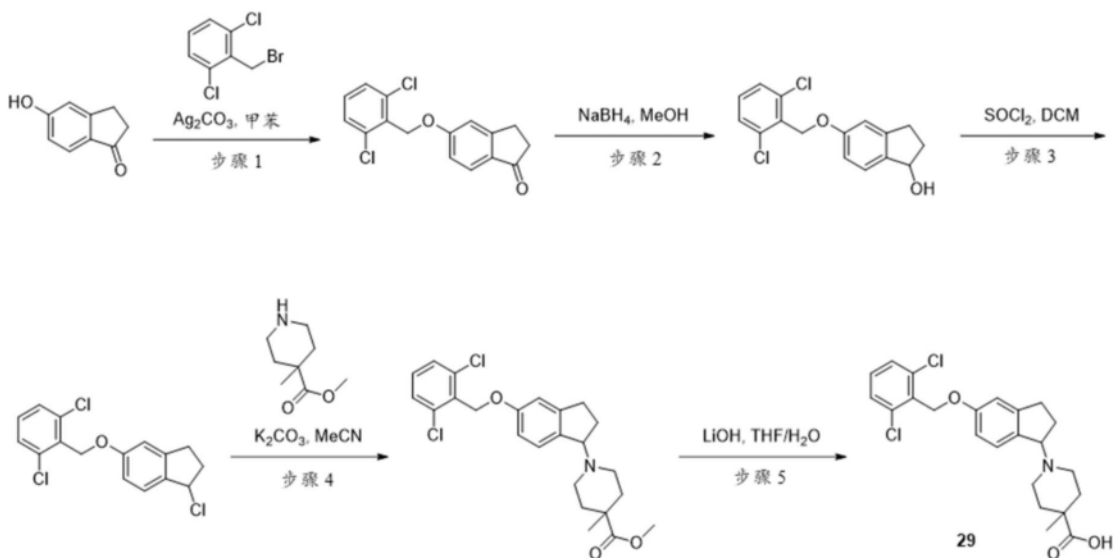
向1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,2-二甲基哌啶-4-甲酸甲酯(55mg, 0.120mmol, 1.00当量)在THF(1.0mL)和水(0.1mL)中的搅拌溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15mg, 0.360mmol, 3.00当量)。将混合物在室温下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将反应通过添加1N HCl酸化至pH 4-5。然后将混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18, 30*250mm, 5 μm ;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3 +0.1% NH_3 ·

H₂O), 流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内21% B至51% B;254/210nm;RT:6.42min) 纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,2-二甲基-哌啶-4-甲酸(15.2mg,产率27%)。

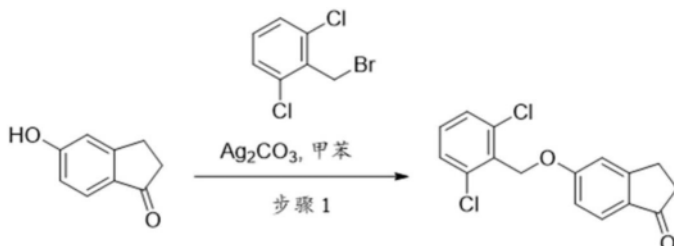
[0285] LCMS (ESI, m/z): 448 [M+H]⁺. 分析条件: EVO C18, 3.0*50mm, 2.6 μ m; 流动相A: 水(5mM NH₄HCO₃), 流动相B: ACN; 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在2.0min内10% B至95% B, 在95% B下保持0.60min, 在0.15min内95% B至10% B; 210nm; RT: 1.261min。

[0286] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.47-7.42 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 5.31 (d, J=2.7Hz, 2H), 5.19-5.15 (m, 1H), 3.21-2.85 (m, 3H), 2.67-2.36 (m, 4H), 2.06-1.89 (m, 3H), 1.62-1.44 (m, 7H)。

实施例S29.1- (5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌啶-4-甲酸(29)的合成

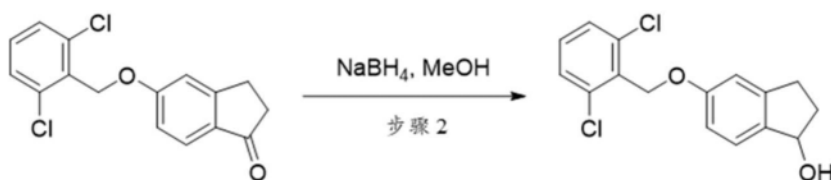


[0287] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



将5-羟基茛满-1-酮(2.00g, 13.5mmol, 1.00当量)、2-(溴甲基)-1,3-二氯-苯(6.48g, 27.0mmol, 2.00当量)和Ag₂CO₃(7.45g, 27.0mmol, 2.00当量)在甲苯(40mL)中的混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩。将粗品用水(100mL)稀释,并且用DCM(3*100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(PE:EA=1:1)纯化,以得到呈浅黄色固体的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(2.80g, 67.5%)。LCMS (ESI, m/z): 307 [M+H]⁺。

[0288] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酚的合成



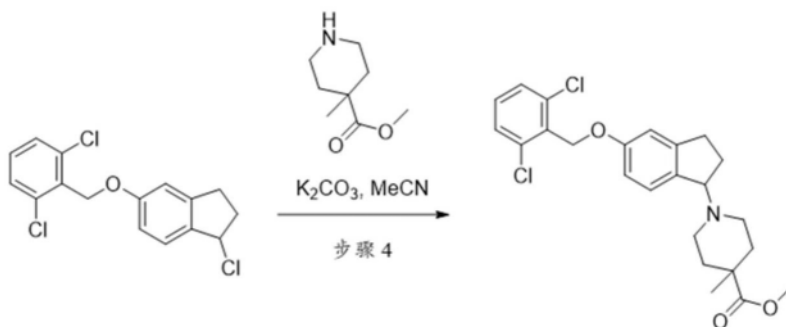
在0℃下,向5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.00g,3.26mmol,1.00当量)在甲醇(4mL)中的搅拌溶液中分批添加硼氢化钠(246mg,6.51mmol,2.00当量)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。TLC显示反应完成。在0℃下,通过添加NH₄Cl水溶液将反应淬灭。然后将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(DCM/MeOH,91/9)纯化,以得到呈浅黄色固体的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酚(700mg,69.5%)。LCMS(ESI,m/z):291[M+H]⁺。

[0289] 1-氯-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛的合成



在0℃下,向5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-酚(200mg,0.650mmol,1.00当量)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中逐滴添加SOCl₂(0.24mL,3.23mmol,5.00当量)。将所得混合物在0℃下搅拌20min。TLC显示反应完成。将反应混合物在真空下浓缩并干燥20min。将获得的粗紫色油状物1-氯-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛(160mg,75.5%)直接用于下一步骤。

[0290] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯的合成



将1-氯-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛(140mg,0.430mmol,1.00当量)、4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(67.2mg,0.430mmol,1.00当量)和K₂CO₃(118mg,0.860mmol,2.00当量)在MeCN(4mL)中的混合物在60℃下搅拌过夜。将反应在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用PE/EtOAc,1/1洗脱)纯化,以得到呈灰色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(80.0mg,41.7%)。LCMS(ESI,m/z):448[M+H]⁺。

[0291] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌啶-4-甲酸的合成

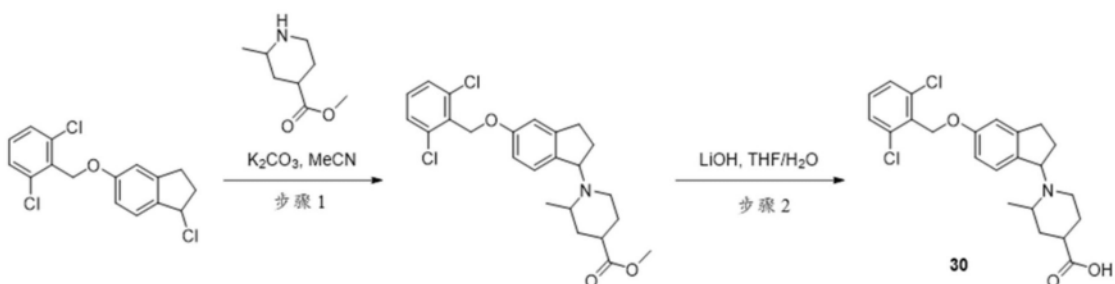


将1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(80.0mg,0.180mmol,1.00当量)和氢氧化钠(14.3mg,0.360mmol,2.00当量)在THF(1mL)和水(1mL)中的混合物在60°C下搅拌过夜。将反应混合物用1N HCl水溶液酸化至pH 4-5。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5 μ m;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内20% B至50% B;210/254nm;RT:6.05min)纯化,以得到呈白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌啶-4-甲酸(25.9mg,33.1%)。

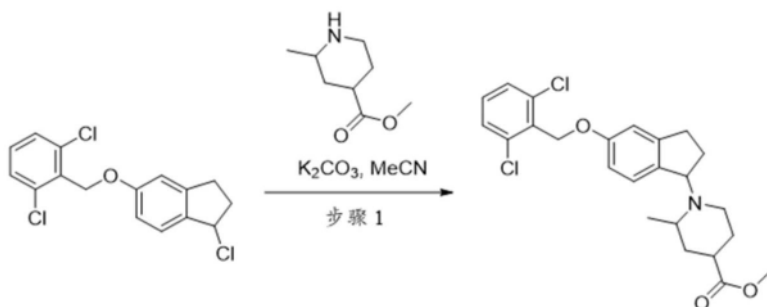
[0292] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.07(br,1H),7.58(d, J =1.2Hz,1H),7.56(s,1H),7.50-7.46(m,1H),7.17(d, J =8.0Hz,1H),6.94(d, J =2.4Hz,1H),6.86(dd, J =8.0,2.4Hz,1H),5.19(s,2H),4.24-4.20(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.78-2.70(m,1H),2.64-2.58(m,1H),2.46-2.39(m,1H),2.28-2.22(m,2H),2.02-1.92(m,4H),1.43-1.30(m,2H),1.11(s,3H)。

[0293] LCMS(ESI, m/z):434[M+H]。分析条件:EVO C18,3.0*50mm,2.6 μ m;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3 ,流动相B:ACN;流速:1.20mL/min;梯度:在2.0min内10% B至95% B,在95% B下保持0.6min,在0.15min内95% B至10% B;210nm;RT:1.125min。

实施例S30.1- (5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基哌啶-4-甲酸(30)的合成

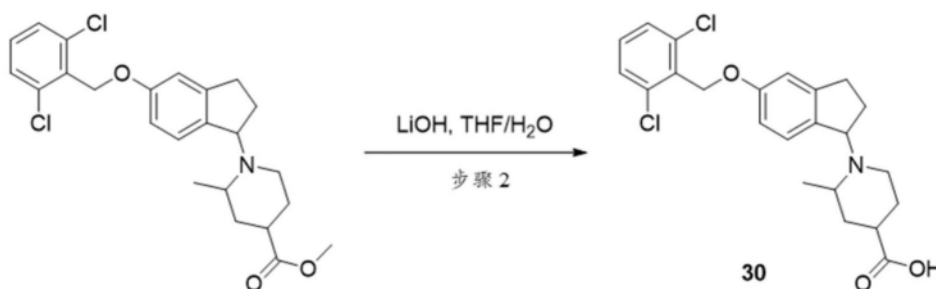


[0294] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯的合成



向1-氯-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛(160mg, 0.490mmol, 1.00当量)和2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(76.8mg, 0.490mmol, 1.00当量)在MeCN(4mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (135mg, 0.980mmol, 2.00当量)。将所得混合物在60°C下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用水(10mL)稀释,并且用DCM(2*10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用DCM/MeOH, 97/3洗脱)纯化,以得到呈灰色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-哌啶-4-甲酸甲酯(160mg, 产率73.1%)。LCMS(ESI, m/z): 448[M+H]⁺。

[0295] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基哌啶-4-甲酸的合成

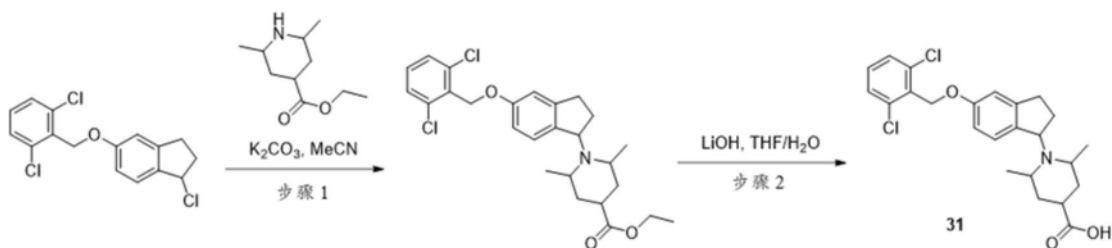


将1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-哌啶-4-甲酸甲酯(120mg, 0.270mmol, 1.00当量)和氢氧化钠(16.1mg, 0.400mmol, 1.50当量)在THF(1mL)和水(1mL)中的混合物在60°C下搅拌过夜。将反应用1M HCl溶液酸化至pH 4-5。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5 μ m; 流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 流动相B:ACN; 流速:60mL/min; 梯度:在7min内30% B至48% B; 254/210nm; RT:6.63min)纯化,以得到呈白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基-哌啶-4-甲酸(74.1mg, 产率62.8%)。

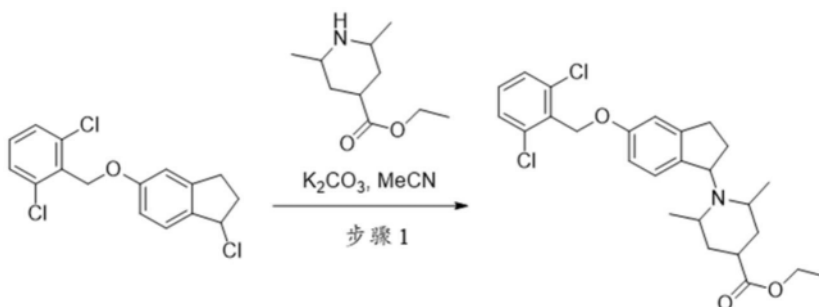
[0296] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.58-7.55(m, 2H), 7.49-7.45(m, 1H), 7.14(dd, J=13.6, 8.0Hz, 1H), 6.93(dd, J=2.4, 2.0Hz, 1H), 6.88-6.81(m, 1H), 5.18(s, 2H), 4.69-4.65(m, 1H), 3.00-2.92(m, 1H), 2.81-2.65(m, 2H), 2.42-2.39(m, 1H), 2.34-2.29(m, 1H), 2.24-2.07(m, 1H), 2.03-1.95(m, 1H), 1.93-1.67(m, 3H), 1.45-1.25(m, 2H), 1.20(dd, J=8.8, 6.0Hz, 3H)。

[0297] LCMS(ESI, m/z): 434[M+H]⁺。分析条件:EVO C18, 3.0*50mm, 2.6 μ m; 流动相A:水/5mM NH_4HCO_3 , 流动相B:ACN; 流速:1.20mL/min; 梯度:在2.0min内10% B至50% B, 在0.25min内50% B至95% B, 在95% B下保持0.45min, 在0.10min内95% B至10% B; 210nm; RT:1.789/1.815min(异构体)。

实施例S31.1-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,6-二甲基-哌啶-4-甲酸(31)的合成

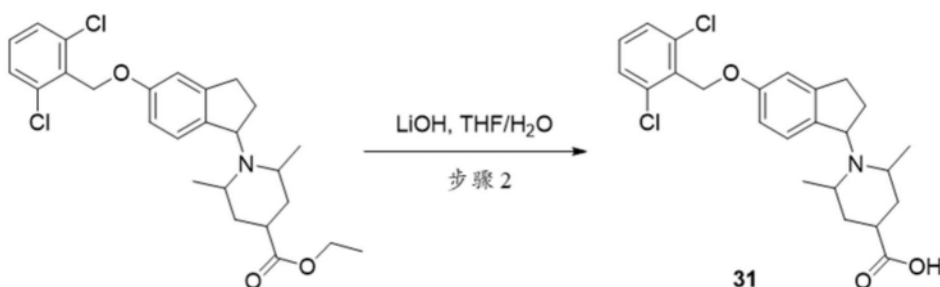


[0298] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸乙酯的合成



将1-氯-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛(200mg,0.650mmol,1.00当量)、2,6-二甲基哌啶-4-甲酸乙酯(144mg,0.780mmol,1.2当量)和 K_2CO_3 (179mg,1.29mmol,2.00当量)在MeCN(4mL)中的混合物在90℃下搅拌4天。将反应混合物倒入水(10mL)中,并且用EtOAc(2*10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EtOAc,2/1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸乙酯(30mg,9.7%)。LCMS(ESI,m/z):476[M+H]⁺。

[0299] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,6-二甲基-哌啶-4-甲酸的合成



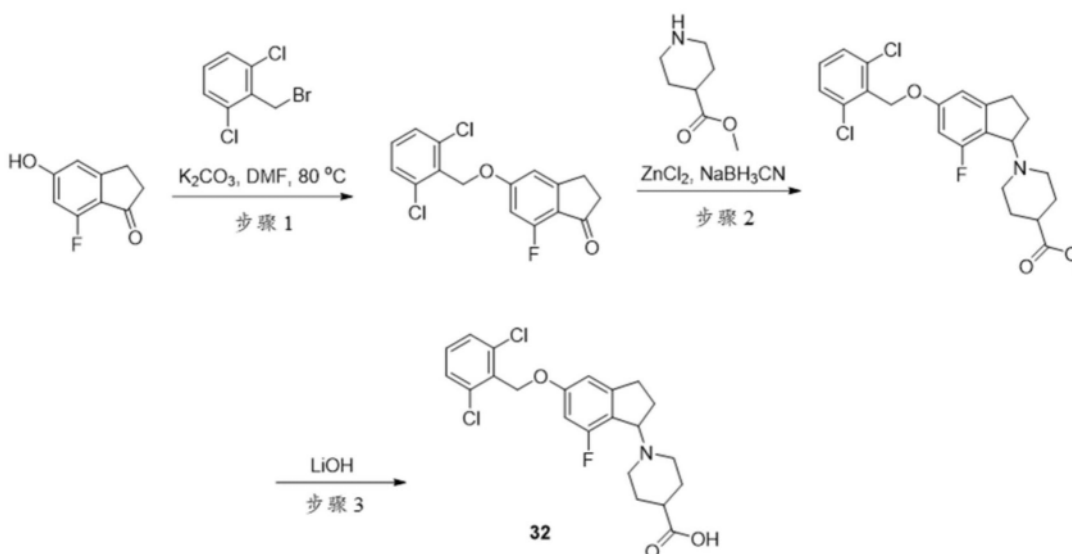
将1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,6-二甲基-哌啶-4-甲酸乙酯(30mg,0.060mmol,1.00当量)和氢氧化锂(3.0mg,0.120mmol,2.00当量)在THF(1mL)和水(1mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应混合物通过添加1N HCl酸化至pH 4-5。然后将混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Triart Diol Hilic,20*150mm,5 μ m;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3 +0.1% $NH_3 \cdot H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内70% B至95% B;254/210nm;RT:6.32min)纯化,以得到呈白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2,6-二甲基哌啶-4-甲酸(1.1mg,3.6%)。

[0300] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.58-7.55(m,2H),7.48-7.44(m,1H),7.17(dd,J=

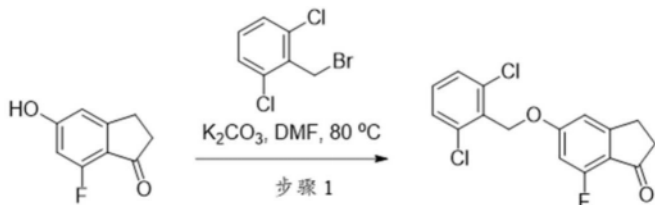
8.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (t, J=8.8Hz, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.65 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[0301] LCMS (ESI, m/z): 碎片291 [M+H]⁺。分析条件: 柱: Shim-pack XR-ODS, 3.0*50mm, 2.2 μm; 流动相A: 水 (0.05% TFA), 流动相B: 乙腈 (0.05% TFA); 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在2.00min内5% B至100% B, 在100%下保持0.70min, 在0.05min内100% B至5% B; 220nm; RT: 1.617min。

实施例S32.1 - (5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(32)的合成

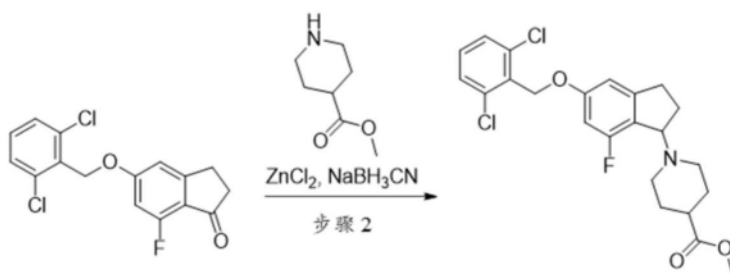


[0302] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



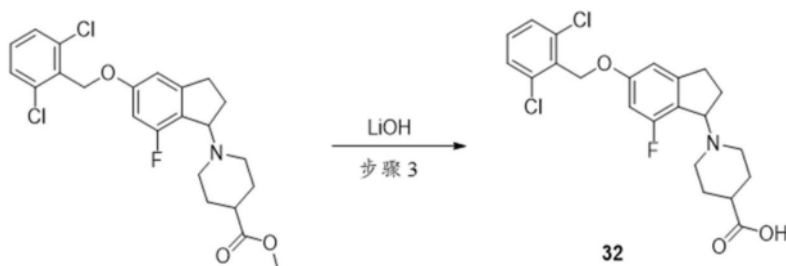
将7-氟-5-羟基-茛满-1-酮(300mg, 1.810mmol, 1.00当量)、2-(溴甲基)-1,3-二氯-苯(520mg, 2.170mmol, 1.50当量)和K₂CO₃(748mg, 5.420mmol, 3.00当量)在DMF(10mL)中的混合物在80°C下在N₂气氛下搅拌15h。TLC显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA/PE=30%)纯化,以得到呈白色固体的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(320mg, 55%)。LCMS (ESI, m/z): 325 [M+H]⁺。

[0303] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成



将5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(300mg,0.920mmol,1.00当量)、哌啶-4-甲酸甲酯(198mg,1.380mmol,1.50当量)、 NaBH_3CN (236mg,3.690mmol,4.00当量)和 ZnCl_2 (1.9M在THF中,1.0mL,1.850mmol,2.00当量)在甲醇(20mL)中的混合物在60℃下搅拌15h。LCMS显示反应完成。将反应用50mL水淬灭,并且过滤。将滤液用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA/PE=25%)纯化,以得到呈黄色油状物的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(200mg,48%)。LCMS(ESI,m/z):452[M+H]⁺。

[0304] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸的合成

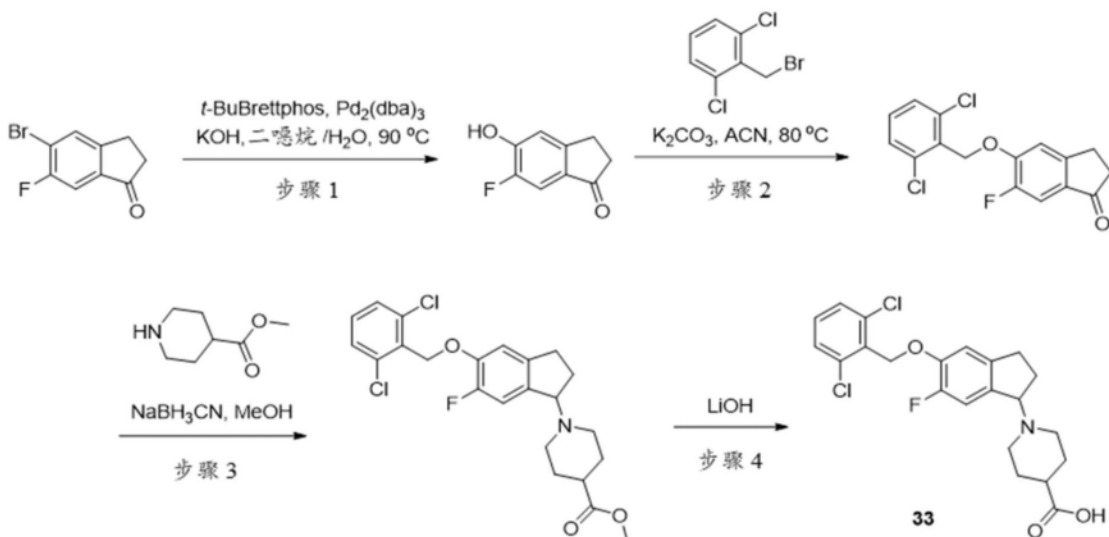


将1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(100mg,0.220mmol,1.00当量)和LiOH(16mg,0.660mmol,3.00当量)在THF(2mL)和水(1mL)中的混合物在室温下搅拌1h。LCMS显示反应完成。将混合物用1M HCl酸化至pH 4-5,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18,30*250mm,5 μm ;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内20% B至35% B;254/210nm;RT:9.67min)纯化,以得到呈白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(27.8mg,28%)。

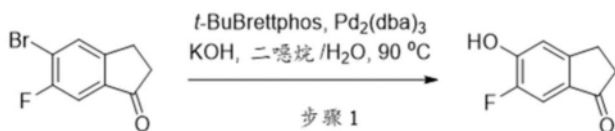
[0305] LCMS(ESI,m/z):438[M+H]⁺。分析条件:柱:HALO C18,3.0*30mm,2.0 μm ;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:乙腈(0.05% TFA);流速:1.20mL/min;梯度:在1.20min内5% B至100% B,在100%下保持0.60min,在0.03min内100% B至5% B;210nm;RT:0.918min。

[0306] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.59-7.57(m,2H),7.50-7.46(m,1H),6.81-6.79(m,1H),6.75-6.72(m,1H),5.21(s,2H),4.33-4.30(m,1H),2.97-2.89(m,1H),2.80-2.70(m,2H),2.60-2.57(m,1H),2.20-1.98(m,5H),1.76-1.73(m,2H),1.55-1.35(m,2H)。

实施例S33.1- (5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(33)的合成



[0307] 6-氟-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



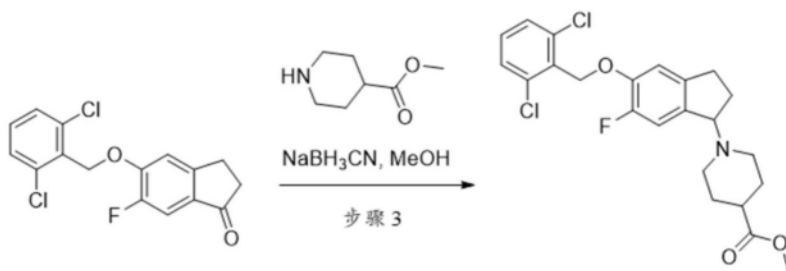
向5-溴-6-氟-茛满-1-酮(300mg, 1.310mmol, 1.00当量)和t-BuBrettphos(126mg, 0.260mmol, 0.20当量)在1,4-二噁烷(5.0mL)和水(0.5mL)中的搅拌溶液中添加Pd₂(dba)₃·CHCl₃(135mg, 0.130mmol, 0.10当量)和KOH(220mg, 3.930mmol, 3.00当量)。将混合物在90°C下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将反应用1M HCl酸化至pH 4-5。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(用水(5mM NH₄HCO₃/ACN, 80/20)洗脱)纯化,以得到呈灰白色固体的6-氟-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(180mg, 产率82%)。LCMS(ESI, m/z): 167 [M+H]⁺。

[0308] P5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



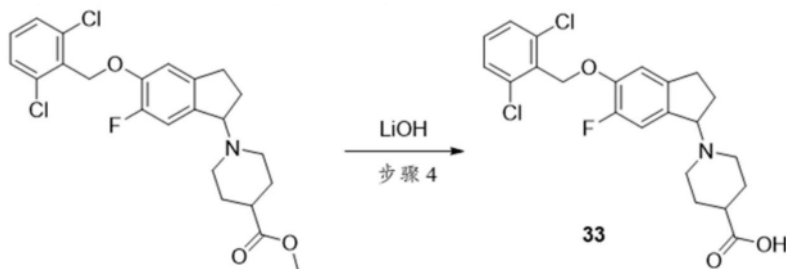
向6-氟-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(160mg, 0.960mmol, 1.00当量)和2-(溴甲基)-1,3-二氯-苯(254mg, 1.060mmol, 1.10当量)在MeCN(5.0mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(398mg, 2.890mmol, 3.00当量)。将混合物在80°C下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(EA/PE=55/45)纯化,以得到呈灰白色固体的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(260mg, 产率83%)。LCMS(ESI, m/z): 325 [M+H]⁺。

[0309] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成



向5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(240mg,0.740mmol,1.00当量)和哌啶-4-甲酸甲酯(211mg,1.480mmol,2.00当量)在甲醇(10.0mL)中的搅拌溶液中添加 NaBH_3CN (141mg,2.210mmol,3.00当量)和 ZnCl_2 (2M在THF中,0.7mL,1.480mmol,2.00当量)。将混合物在 60°C 下搅拌16h。LCMS显示反应完成。通过添加50mL水将反应淬灭,并且过滤。将滤液用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA/PE=25/75)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(150mg,产率44%)。LCMS(ESI,m/z):452[M+H]⁺。

[0310] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸的合成

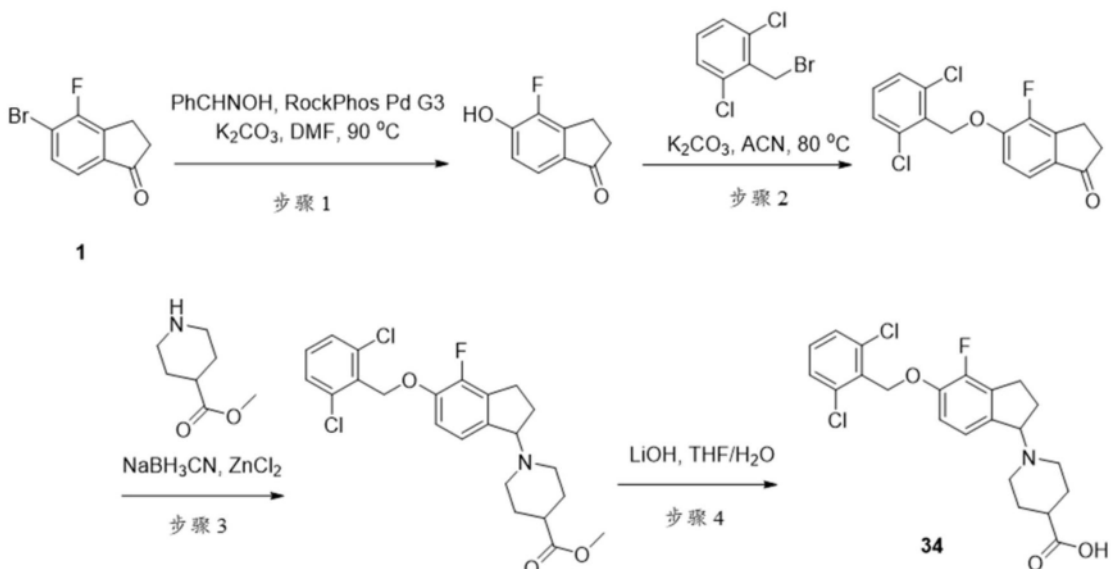


向1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(100mg,0.220mmol,1.00当量)在THF(1.0mL)和水(0.1mL)中的搅拌溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (27mg,0.660mmol,3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将混合物用1M HCl酸化至pH 4-5,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge C18 OBD Prep柱,5 μm ,19*250mm;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内20% B至43% B;254/210nm;RT:6.16min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(33mg,33%)。

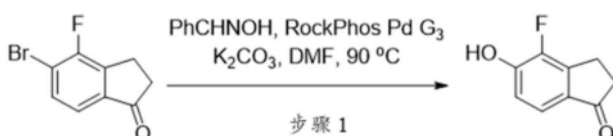
[0311] LCMS(ESI,m/z):438[M+H]⁺。分析条件:柱:Poroshell HPH-C18,3.0*50mm,2.7 μm ;流动相A:水(5mM NH_4HCO_3),流动相B:乙腈;流速:1.20mL/min;梯度:在2.00min内10% B至95% B,在95%下保持0.60min,在0.15min内95% B至10% B;254nm;RT:1.145min。

[0312] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 7.60-7.57(m,2H),7.52-7.47(m,1H),7.24(d,J=7.8Hz,1H),7.02(d,J=11.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.25(t,J=6.9Hz,1H),2.92-2.70(m,3H),2.49-2.44(m,1H),2.28-2.11(m,3H),2.05-1.98(m,2H),1.83-1.74(m,2H),1.65-1.40(m,2H)。

实施例S34.1-1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(34)的合成

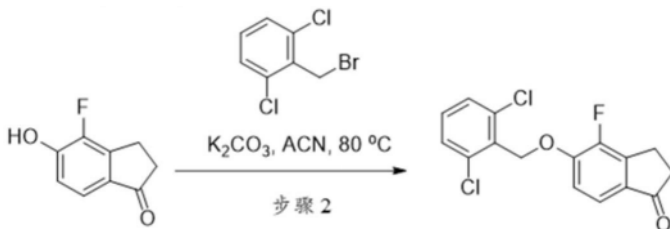


[0313] 4-氟-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向5-溴-4-氟-茛满-1-酮(450mg, 1.96mmol, 1.00当量)和 K_2CO_3 (814mg, 5.88mmol, 3.00当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加PhCHNOH(442mg, 2.95mmol, 1.50当量)和RockPhos Pd G3(163mg, 0.196mmol, 0.100当量)。将所得混合物在90℃下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应用1M HCl酸化至pH 4-5。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(5mM NH_4HCO_3 /ACN, 70/30)纯化,以得到呈黄色油状物的4-氟-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(300mg, 1.81mmol, 91.9%)。LCMS(ESI, m/z): 167[M+H]⁺。

[0314] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



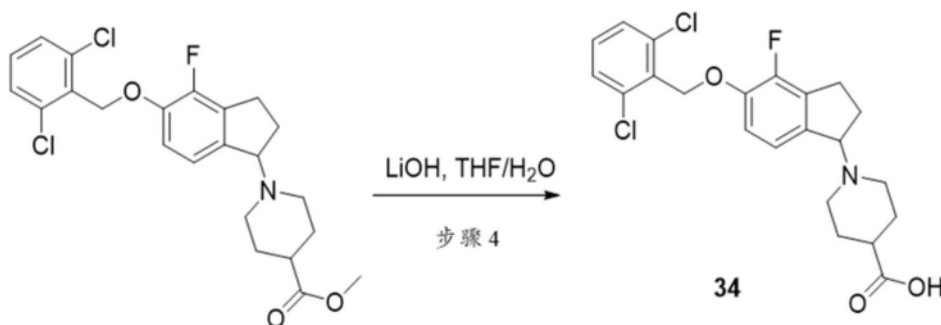
向4-氟-5-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(300mg, 1.81mmol, 1.00当量)和2-(溴甲基)-1,3-二氯-苯(650mg, 2.71mmol, 1.50当量)在MeCN(6mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (748mg, 5.42mmol, 3.00当量)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA, 2/1)纯化,以得到呈黄色油状物的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(300mg, 0.923mmol, 51.1%)。LCMS(ESI, m/z): 325[M+H]⁺。

[0315] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成



向 ZnCl_2 (1.0mL, 1.9M在Me-THF中) 和 NaBH_3CN (236mg, 3.69mmol, 4.00当量) 在甲醇 (5mL) 中的搅拌溶液中添加5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (300mg, 0.920mmol, 1.00当量) 和哌啶-4-甲酸甲酯 (264mg, 1.85mmol, 2.00当量)。将所得混合物在 80°C 下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应用50mL水淬灭, 并且过滤。将滤液用乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用PE/EA, 1/1洗脱) 纯化, 以得到呈黄色油状物的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯 (100mg, 0.221mmol, 24.0%)。LCMS (ESI, m/z): 452 [M+H]⁺。

[0316] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸的合成

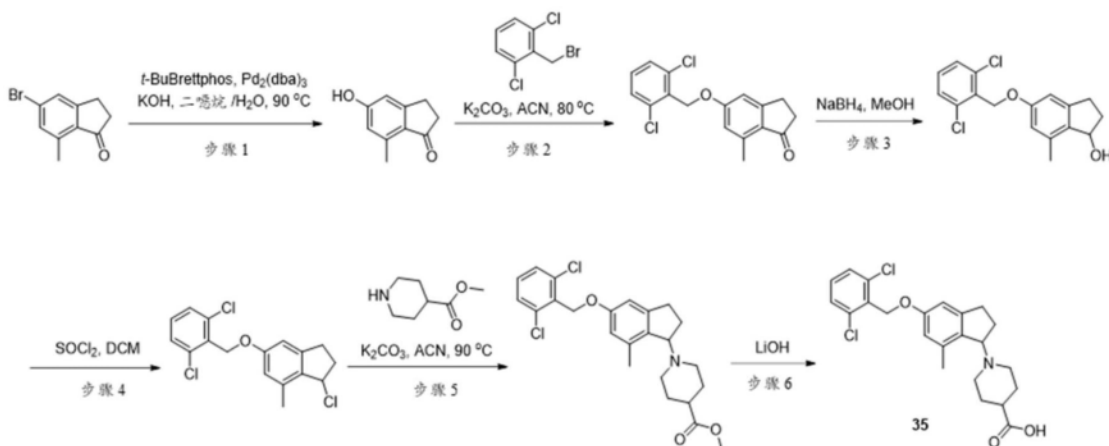


向1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯 (70mg, 0.150mmol, 1.00当量) 在THF (2mL) 和水 (2mL) 中的搅拌溶液中添加LiOH (11mg, 0.450mmol, 3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将混合物用1M HCl酸化至pH 4-5, 并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC (柱: XBridge Prep OBD C18柱, 30*150mm, 5 μm ; 流动相A: 水 (10mM NH_4HCO_3), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在7min内80% B至95% B; 254nm; RT: 7.5min) 纯化, 以得到呈白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸 (53.5mg, 77.6%)。

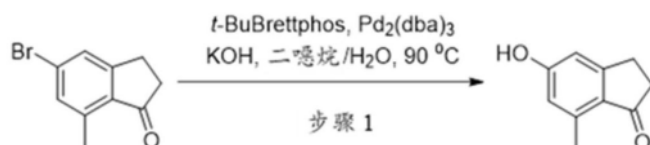
[0317] LCMS (ESI, m/z): 438 [M+H]⁺。分析条件: EVO C18, 3.0*50mm, 2.6 μm ; 流动相A: 水 (5mM NH_4HCO_3), 流动相B: ACN; 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在2.0min内10% B至95% B, 在95% B下保持0.60min, 在0.15min内95% B至10% B; 210nm; RT: 1.125min。

[0318] ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (br, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.20 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.28 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.92-2.72 (m, 3H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H)。

实施例S35.1- (5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸 (35) 的合成



[0319] 5-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



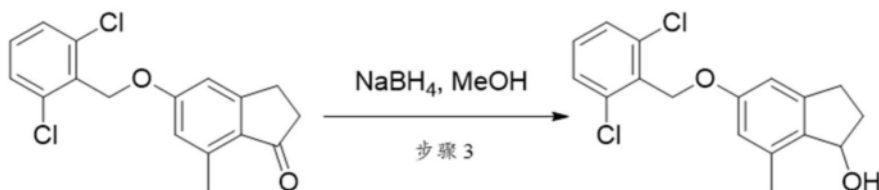
向5-溴-7-甲基-茛满-1-酮(300mg, 1.330mmol, 1.00当量)和t-BuBrettPhos(129mg, 0.270mmol, 0.20当量)在1,4-二噁烷(5.0mL)和水(0.5mL)中的搅拌溶液中添加Pd₂(dba)₃CHCl₃(122mg, 0.130mmol, 0.10当量)和KOH(224mg, 4.000mmol, 3.00当量)。将所得混合物在90°C下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将所得溶液用乙酸乙酯(3x 300mL)萃取。将反应用1M HCl酸化至pH 4-5。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速柱色谱法(5mM NH₄HCO₃/ACN, 33/67)纯化,以得到呈灰白色固体的5-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(180mg, 产率83%)。LCMS(ESI, m/z): 163[M+H]⁺。

[0320] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



向5-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(160mg, 0.990mmol, 1.00当量)和2-(溴甲基)-1,3-二氯-苯(260mg, 1.090mmol, 1.10当量)在MeCN(10.0mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(408mg, 2.960mmol, 3.00当量)。将混合物在80°C下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(EA/PE, 3/2)纯化,以得到呈灰白色固体的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(260mg, 产率82%)。LCMS(ESI, m/z): 321[M+H]⁺。

[0321] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酚的合成



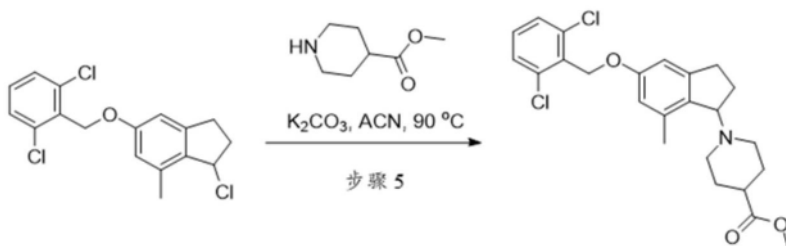
向5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(260mg,0.810mmol,1.00当量)在甲醇(10.0mL)中的搅拌溶液中添加NaBH₄(91mg,2.430mmol,3.00当量)。将所得混合物在0℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将所得溶液用水(20mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。将有机层合并,干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA/PE,5/1)纯化,以得到呈灰白色固体的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酚(240mg,91%)。LCMS(ESI,m/z):323[M+H]⁺。

[0322] 1-氯-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛的合成



向5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酚(240mg,0.740mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷(10.0mL)中的搅拌溶液中添加SOCl₂(0.2mL,2.230mmol,3.00当量)。将混合物在0℃下搅拌1h。LCMS显示反应完成。将反应在减压下浓缩,并且将粗1-氯-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):342[M+H]⁺。

[0323] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成



向1-氯-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛(240mg,0.700mmol,1.00当量)和哌啶-4-甲酸甲酯(201mg,1.400mmol,2.00当量)在MeCN(10.0mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(290mg,2.110mmol,3.00当量)。将所得混合物在90℃下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(EA/PE,3/2)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(50mg,15%)。LCMS(ESI,m/z):448[M+H]⁺。

[0324] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸的合成



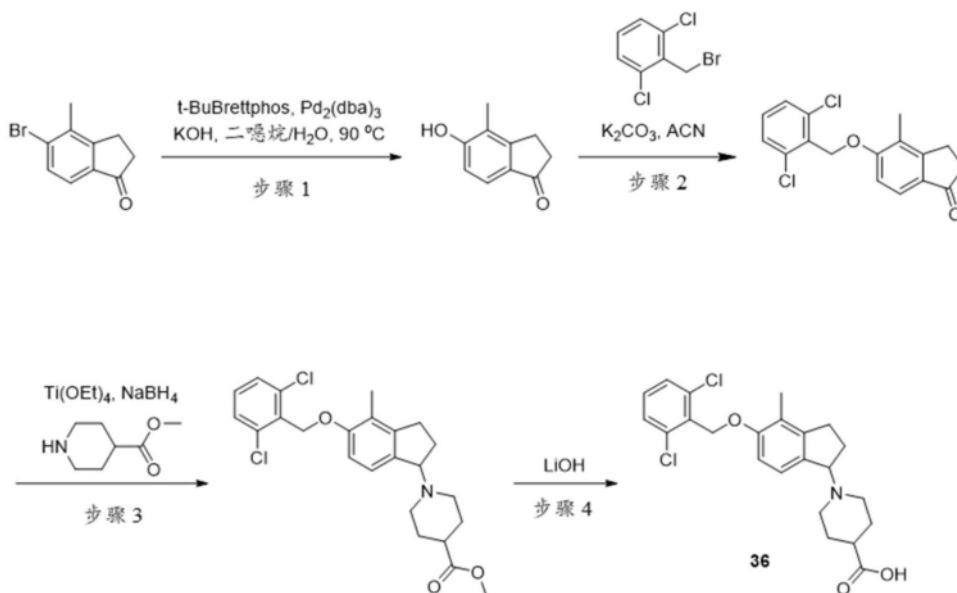
向1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲

酯(50mg, 0.110mmol, 1.00当量)在THF(1.0mL)和水(0.5mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(14mg, 0.330mmol, 3.00当量)。将混合物在室温下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将混合物用1M HCl酸化至pH 4-5,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep C18 OBD柱, 19*150mm, 5μm; 流动相A:水(10mM NH₄HCO₃), 流动相B:ACN; 流速:25mL/min; 梯度:在7min内47% B至67% B; 254/210nm, RT:5.78min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,6-二氯-苄基)氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(10.5mg, 20%)。

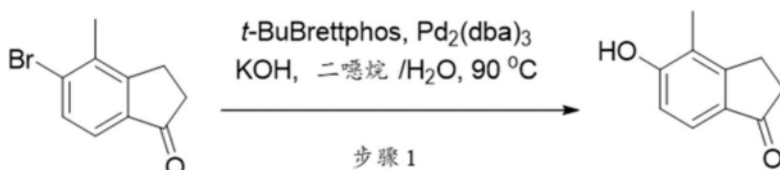
[0325] LCMS(ESI, m/z): 434[M+H]⁺。分析条件:柱:Poroshell HPH-C18, 3.0*50mm, 2.7μm; 流动相A:水(5mM NH₄HCO₃), 流动相B:乙腈; 流速:1.20mL/min; 梯度:在2.00min内10% B至95% B, 在95%下保持0.60min, 在0.15min内95% B至10% B; 254nm; RT:1.215min。

[0326] ¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄) δ7.49-7.46(m, 2H), 7.40-7.35(m, 1H), 6.87-6.79(m, 2H), 5.30(s, 2H), 4.70-4.67(m, 1H), 3.25-3.12(m, 3H), 2.94-2.80(m, 3H), 2.54-2.49(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.37-2.24(m, 2H), 2.05-1.87(m, 4H)。

实施例S36.1-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(36)的合成

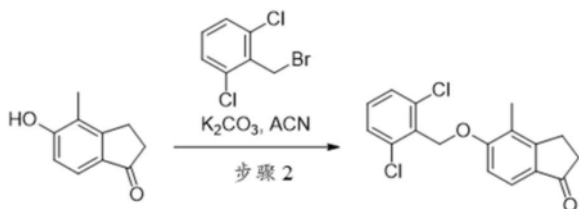


5-羟基-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



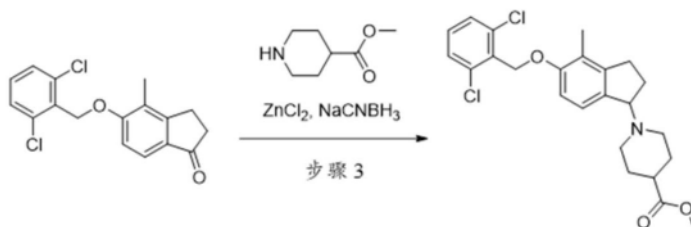
向5-溴-4-甲基-茛满-1-酮(400mg, 1.780mmol, 1.00当量)在1,4-二噁烷(10.0mL)和水(2.0mL)中的搅拌溶液中添加t-BuBrettPhos(172mg, 0.360mmol, 0.20当量)、Pd₂(dba)₃(162mg, 0.180mmol, 0.10当量)和KOH(298mg, 5.330mmol, 3.00当量)。将反应在90℃下搅拌3h。LCMS显示反应完成。将反应用1M HCl酸化至pH 4-5。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(5mM NH₄HCO₃/ACN, 80/20)纯化,以得到呈灰白色固体的5-羟基-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(200mg, 69%)。LCMS(ESI, m/z): 163[M+H]⁺。

[0328] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



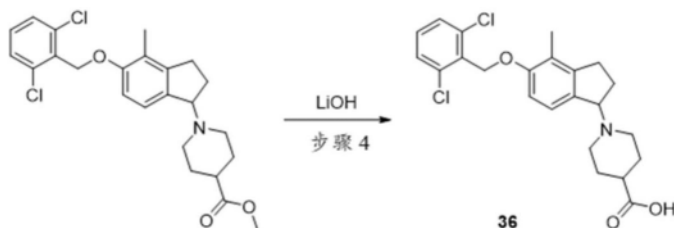
向5-羟基-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(100mg,0.620mmol,1.00当量)在MeCN(5.0mL)中的搅拌溶液中添加2-(溴甲基)-1,3-二氯-苯(222mg,0.920mmol,1.50当量)和 K_2CO_3 (255mg,1.850mmol,3.00当量)。将反应在60℃下搅拌12h。LCMS显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(EA/PE,3/2)纯化,以得到呈灰白色固体的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(150mg,产率75%)。LCMS(ESI, m/z):321[M+H]⁺。

[0329] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成



向5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(300mg,0.93mmol,1.00当量)和哌啶-4-甲酸甲酯(267mg,1.86mmol,2.00当量)在甲醇(10.0mL)中的搅拌溶液中添加 $NaBH_3CN$ (120mg,2.79mmol,3.00当量)和 $ZnCl_2$ (2M在THF中,0.9mL,1.86mmol,2.00当量)。将混合物在60℃下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将反应用50mL水淬灭,并且过滤。将滤液用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(EA/PE,3/1)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(300mg,72%)。LCMS(ESI, m/z):448[M+H]⁺。

[0330] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸的合成



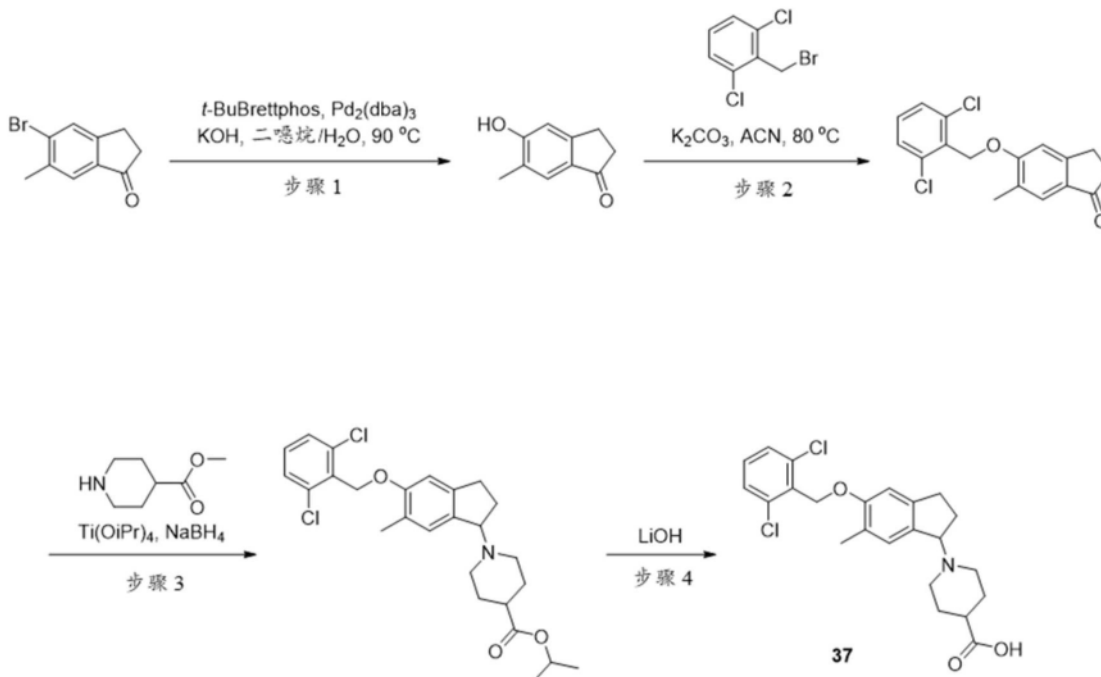
向1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(300mg,0.67mmol,1.00当量)在THF(3.0mL)和水(1.0mL)中的搅拌溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$ (84mg,2.01mmol,3.00当量)。将反应在室温下搅拌3h。LCMS显示反应完成。将混合物用1M HCl酸化至pH 4-5,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep C180BD柱,19*150mm,5 μ m;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内26% B至47% B;254/210nm;RT:5.93min)纯化,以得到呈白色固体的1-(5-((2,

6-二氯-苄基)氧基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(18.5mg,6%)。

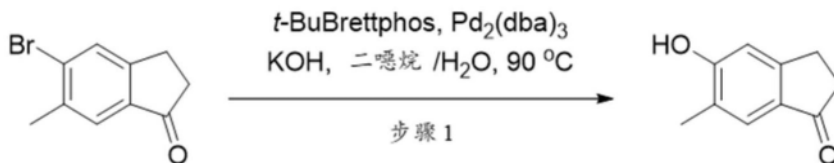
[0331] LCMS(ESI,m/z):434[M+H]⁺。分析条件:柱:Xbridge Shield RP18,4.6*50mm,3.5μm;流动相A:水(5mM NH₄HCO₃),流动相B:乙腈;流速:1.50mL/min;梯度:在1.75min内10% B至95% B,在95%下保持0.05min,在0.01min内95% B至10% B;210nm;RT:1.416min。

[0332] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.05(s,1H),7.59-7.57(m,2H),7.49-7.45(m,1H),7.09-7.02(m,2H),5.20(s,2H),4.26-4.22(m,1H),2.82-2.74(m,2H),2.68-2.61(m,2H),2.28-2.10(m,3H),2.03-1.95(m,5H),1.83-1.74(m,2H),1.62-1.42(m,2H)。

实施例S37.1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(37)的合成

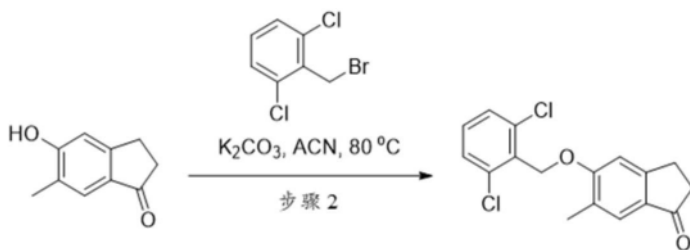


5-羟基-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



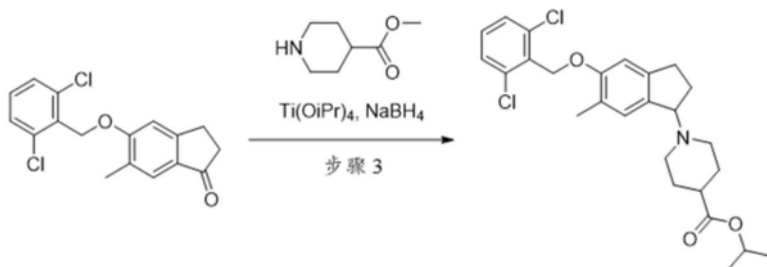
在氮气气氛下,向5-溴-6-甲基-茛满-1-酮(400mg,1.780mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.4mL)中的溶液中添加KOH(299mg,5.330mmol,3.00当量)、Pd₂(dba)₃(162mg,0.180mmol,0.10当量)和t-BuBrettPhos(172mg,0.360mmol,0.20当量)。将反应在80°C下搅拌12h.LCMS显示反应完成。将反应用1M HCl酸化至pH 4-5。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(5mM NH₄HCO₃/ACN,40/60)纯化,以得到呈黄色固体的5-羟基-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(250mg,86%)。LCMS(ESI,m/z):163[M+H]⁺。

[0334] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



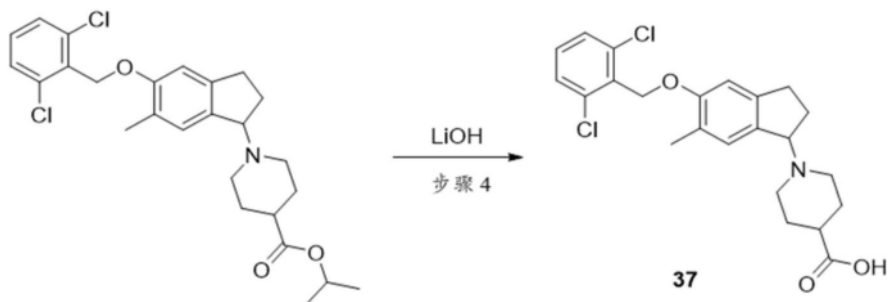
向5-羟基-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(250mg,1.54mmol,1.00当量)在MeCN(5.0mL)中的溶液中添加2-(溴甲基)-1,3-二氯-苯(554mg,2.31mmol,1.50当量)和 K_2CO_3 (638mg,4.620mmol,3.00当量)。将反应在60°C下搅拌12h。LCMS显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(EA/PE,2/3)纯化,以得到呈黄色固体的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(250mg,50%)。LCMS(ESI,m/z):321[M+H]⁺。

[0335] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸异丙酯的合成



向5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(250mg,0.780mmol,1.00当量)在THF(3.0mL)中的溶液中添加哌啶-4-甲酸甲酯(334mg,2.330mmol,3.00当量)和 $Ti(OiPr)_4$ (663mg,2.330mmol,3.00当量)。将所得混合物在60°C下搅拌12h。LCMS指示形成亚胺中间体。将反应冷却至室温,并且添加 $NaBH_4$ (88mg,2.330mmol,3.00当量)。将所得混合物搅拌0.5h。LCMS显示反应完成。将反应用10mL水淬灭,并且过滤。将滤液用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(5mM $NH_4HCO_3/ACN,30/70$)纯化,以得到呈黄色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸异丙酯(100mg,26%)。LCMS(ESI,m/z):476[M+H]⁺。

[0336] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸的合成



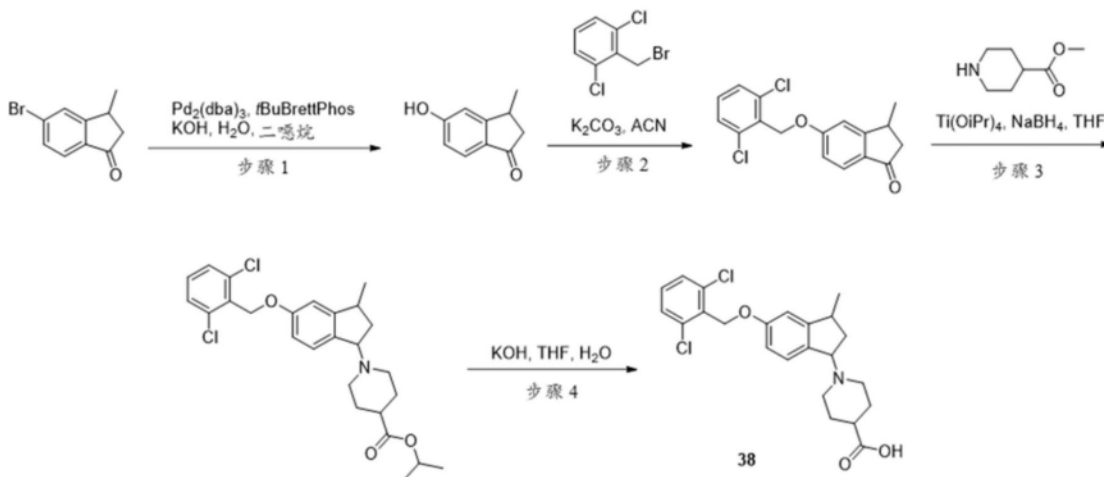
向1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸异丙酯(100mg,0.210mmol,1.00当量)在THF(1.0mL)和水(1.0mL)中的溶液中添加KOH(35mg,

0.630mmol, 3.00当量)。将反应在70°C下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将混合物用1M HCl酸化至pH 4-5, 并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5 μ m, 流动相A: 水(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在10min内22% B至38% B, 在38% B下保持3min; 254/210nm; RT: 10.25min) 纯化, 以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,6-二氯-苄基)氧基)-6-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(21.4mg, 22%)。

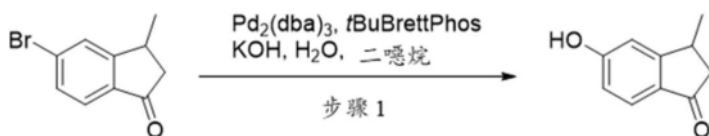
[0337] LCMS (ESI, m/z): 434[M+H]⁺。分析条件: EVO C18, 3.0*50mm, 2.6 μ m; 流动相A: 水(5mM NH₄HCO₃), 流动相B: ACN; 流速: 1.20mL/min; 梯度: 在2.0min内10% B至95% B, 在95% B下保持0.60min, 在0.15min内95% B至10% B; 210nm; RT: 1.154min。

[0338] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.51-7.49 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.12 (t, J=6.8Hz, 1H), 2.81-2.62 (m, 4H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H)。

实施例S38.1-5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(38)的合成

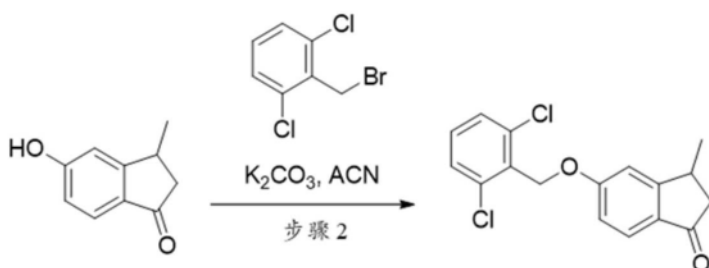


[0339] 5-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



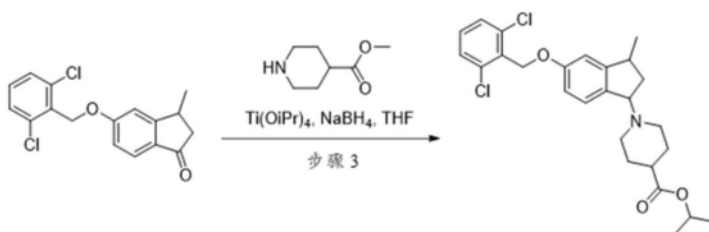
向5-溴-3-甲基-茛满-1-酮(500mg, 2.22mmol, 1.00当量)在1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.4mL)中的搅拌溶液中添加KOH(373mg, 6.66mmol, 3.00当量)、Pd₂(dba)₃(203mg, 0.22mmol, 0.10当量)和t-BuBrettPhos(215mg, 0.440mmol, 0.20当量)。将反应在80°C下在氮气气氛下搅拌12h。LCMS显示反应完成。将反应用1M HCl酸化至pH 4-5。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速柱色谱法(5mM NH₄HCO₃/ACN, 80/20)纯化, 以得到呈黄色固体的5-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(350mg, 97%)。LCMS (ESI, m/z): 163[M+H]⁺。

[0340] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



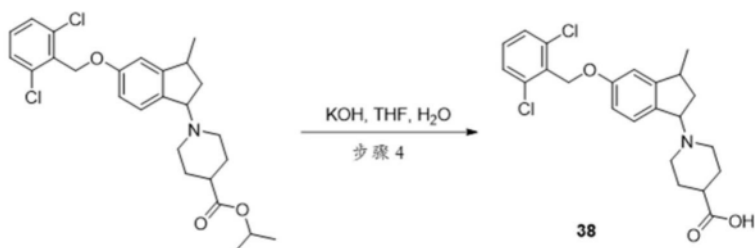
向5-羟基-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(250mg, 1.54mmol, 1.00当量)在MeCN (5.0mL)中的搅拌溶液中添加2-(溴甲基)-1,3-二氯-苯(554mg, 2.31mmol, 1.50当量)和 K_2CO_3 (638mg, 4.62mmol, 3.00当量)。将反应在60°C下搅拌4h。LCMS显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(200mg, 40%)。LCMS (ESI, m/z) : 321[M+H]⁺。

[0341] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸异丙酯的合成



向5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(200mg, 0.62mmol, 1.00当量)在THF (5.0mL)中的搅拌溶液中添加 $Ti(OiPr)_4$ (0.5mL, 1.87mmol, 3.00当量)和哌啶-4-甲酸甲酯(89mg, 0.62mmol, 1.00当量)。将反应在60°C下搅拌12h。LCMS指示形成亚胺中间体。将反应冷却至室温,并且添加 $NaBH_4$ (70mg, 1.87mmol, 3.00当量)。将所得混合物搅拌0.5h。LCMS显示反应完成。将反应用10mL水淬灭,并且过滤。将滤液用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过C18硅胶快速色谱法(用水(5mM NH_4HCO_3 /ACN, 30/70)洗脱)纯化,以得到呈黄色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)-氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸异丙酯(200mg, 67%)。LCMS (ESI, m/z) : 476[M+H]⁺。

[0342] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-哌啶-4-甲酸的合成



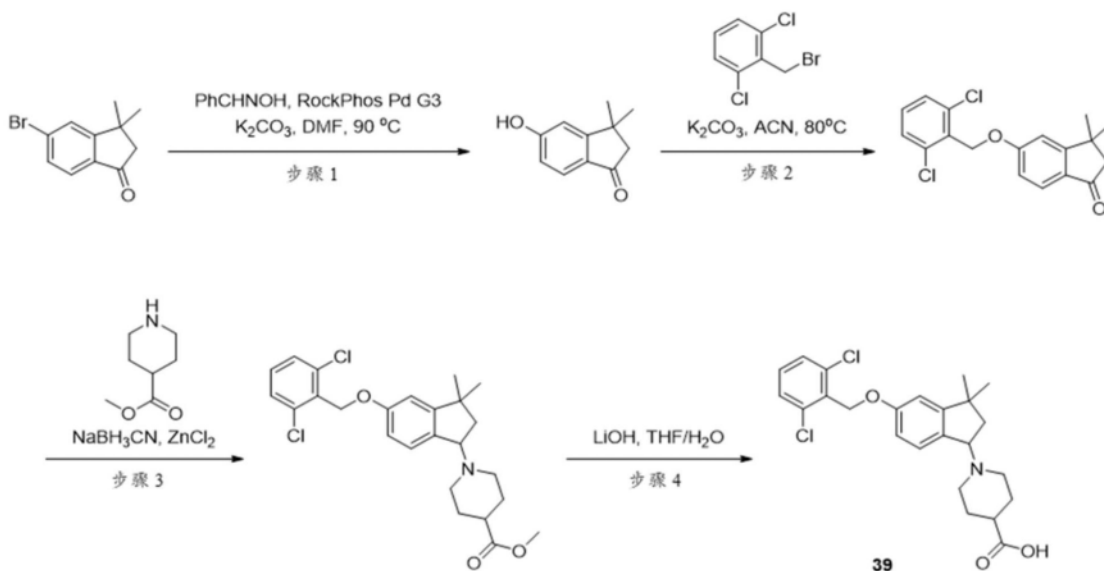
向1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸异丙酯(200mg, 0.42mmol, 1.00当量)在THF (2.0mL)和水(2.0mL)中的溶液中添加KOH (70mg, 1.26mmol, 3.00当量)。将反应在室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将混合物用1M HCl酸

化至pH 4-5,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge C180BD Prep柱,5 μm ,19*250mm;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内30% B至50% B;254/210nm;RT:6.42min)纯化,以得到呈灰白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(28.8mg,15%)。

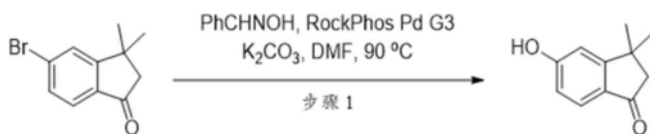
[0343] LCMS(ESI,m/z):434[M+H]⁺。分析条件:柱:Shim-pack XR-ODS,3.0*50mm,2.2 μm ;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:乙腈(0.05% TFA);流速:1.20mL/min;梯度:在2.00min内5% B至100% B,在100%下保持0.70min,在0.05min内100% B至5% B;210nm;RT:1.590min。

[0344] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.12(br,1H),7.58-7.55(m,2H),7.49-7.44(m,1H),7.18-7.10(m,1H),6.92-6.87(m,2H),5.20(s,2H),4.24-4.18(m,1H),3.23-3.10(m,1H),2.99-2.91(m,1H),2.85-2.73(m,1H),2.37-2.25(m,1H),2.23-2.04(m,3H),1.84-1.75(m,2H),1.63-1.44(m,3H),1.28-1.19(m,3H)。

实施例S39.1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(39)的合成

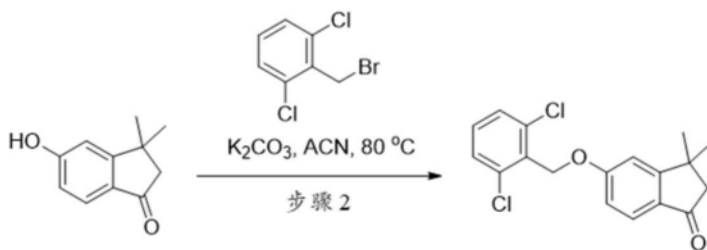


步骤1:5-羟基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



将5-溴-3,3-二甲基-茛满-1-酮(500mg,2.09mmol,1.00当量)、PhCHNOH(1518.13mg,3.14mmol,1.50当量)、RockPhos G3 Pd(191.49mg,0.21mmol,0.10当量)和 K_2CO_3 (865.71mg,6.270mmol,3.00当量)在DMF(5.0mL)中的混合物在90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12h.LCMS显示反应完成。将反应用1M HCl酸化至pH 4-5。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA,1/1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的5-羟基-3,3-二甲基-茛满-1-酮(300mg,81%)。LCMS(ESI,m/z):177[M+H]⁺。

[0346] 5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮的合成



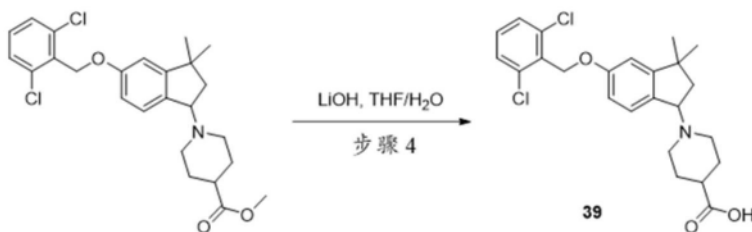
将5-羟基-3,3-二甲基-茛满-1-酮(300mg,1.70mmol,1.00当量)、2-(溴甲基)-1,3-二氯-苯(408mg,1.70mmol,1.00当量)和 K_2CO_3 (704mg,5.10mmol,3.00当量)在MeCN(6.0mL)中的混合物在80°C下搅拌12h。LCMS显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA,2/1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(200mg,35%)。LCMS(ESI,m/z):335[M+H]⁺。

[0347] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成



将5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(200mg,0.60mmol,1.00当量)、哌啶-4-甲酸甲酯(170.85mg,1.20mmol,2.00当量)、氯化锌(1.9M在2-Me-THF中,0.64mL,1.20mmol,2.00当量)和 $NaBH_3CN$ (152.74mg,2.400mmol,4.00当量)在甲醇(5.0mL)中的混合物在60°C下搅拌12h。LCMS显示反应完成。通过添加50mL水将反应淬灭,并且过滤。将滤液用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(PE/EA,3/1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(100mg,36%)。LCMS(ESI,m/z):462[M+H]⁺。

[0348] 1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸的合成



将1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸甲酯(100mg,0.22mmol,1.00当量)和 $LiOH \cdot H_2O$ (45.41mg,1.08mmol,5.00当量)在THF(2.0mL)和水(2.0mL)中的混合物在室温下搅拌1h。LCMS显示反应完成。将混合物用1M HCl酸化至pH 4-5,并且过滤。将固体收集,以得到呈白色固体的1-(5-((2,6-二氯苄基)氧基)-

3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌啶-4-甲酸(54.4mg,56%)。

[0349] LCMS (ESI,m/z):448[M+H]⁺。分析条件:EVO C18,3.0*50mm,2.6 μ m;流动相A:水(5mM NH₄HCO₃),流动相B:ACN;流速:1.20mL/min;梯度:在2.0min内10% B至95% B,在95% B下保持0.60min,在0.15min内95% B至10% B;220nm;RT:1.255min。

[0350] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.52(s,1H),11.08(s,1H),7.90-7.85(m,1H),7.59-7.57(m,2H),7.51-7.47(m,1H),7.06-7.00(m,2H),5.26(s,2H),5.12-5.07(m,1H),3.49-3.46(m,1H),3.07-2.95(m,3H),2.63-2.56(m,1H),2.26-2.14(m,3H),2.08-2.00(m,2H),1.92-1.89(m,1H),1.41(m,3H),1.19(s,3H)。

生物学实施例

实施例B1.细胞膜制剂

[0351] 将表达重组S1P5受体的CHO细胞在500cm²培养盘中培养,并且在汇合后用细胞提升缓冲液(10mM HEPES、154mM NaCl、6.85mM EDTA,pH 7.4)冲洗和分离。然后将细胞通过离心沉淀,重悬并且使用Polytron PT 1200E匀浆器(瑞士卢塞恩)在膜制备缓冲液(10mM HEPES和10mM EDTA,pH 7.4)中匀浆。通过在4 $^{\circ}$ C下以48,000x g离心30分钟使细胞蛋白沉淀。将所得上清液丢弃,并且将沉淀物再次重悬在膜制备缓冲液中,第二次匀浆,并且然后如以上所述再次离心。将最后的细胞蛋白沉淀物悬浮在冰冷的重悬缓冲液(10mM HEPES和0.1mM EDTA,pH 7.4)中,分为等分试样,并且在-80 $^{\circ}$ C下储存直至使用。

实施例B2.GTP γ S结合测定

[0352] 在96孔非结合表面板中,以200 μ L的最终体积进行 [³⁵S]-GTP γ S的功能性结合测定。将测试化合物在DMSO中连续稀释并且使用Tecan D300E数字印刷机以0.4 μ L的总体积添加至测定板。通过用2% β -环糊精从在10mM Na₂CO₃中的100nmol S1P沉淀物制备400 μ M储存溶液来单独制备对照鞘氨醇-1-磷酸(S1P)。使用完全测定缓冲液(20mM HEPES、10mM MgCl₂、100mM NaCl、1mM EDTA、0.1%无脂肪牛血清白蛋白(BSA)和30 μ g/mL皂苷,pH 7.4)进行S1P的连续稀释并且转移至已含有0.4 μ L DMSO的孔中。然后将除非特异性结合(NSB)孔之外的所有孔装载总体积为40 μ L的完全测定缓冲液。对于NSB孔,将40 μ L/孔的50 μ M GTP γ S(Sigma Aldrich,目录号G8634,密苏里州圣路易斯)添加至含有0.4 μ L的DMSO的孔。通过在完全缓冲液中添加120 μ L/孔的含有40 μ g/mL的膜蛋白的CHO-S1P受体膜溶液、16.67 μ M鸟苷二磷酸(GDP;Sigma Aldrich,目录号G7127,密苏里州圣路易斯)和2.5mg/mL的WGA PVT SPA珠开始测定。然后将测定板密封并且在室温下孵育,轻轻搅拌30分钟。接下来,将40 μ L/孔的在碱性测定缓冲液(20mM HEPES、10mM MgCl₂、100mM NaCl和1mM EDTA,pH 7.4)中的1nM [³⁵S]-GTP γ S(PerkinElmer,目录号NEG030X250UC,马萨诸塞州沃尔瑟姆)添加至测定板,以产生200pM的最终浓度,并且将板在室温下进一步孵育40分钟,轻轻搅拌。通过使用Eppendorf 5810R离心机(德国汉堡Eppendorf)将板在1000rpm下离心3分钟终止测定并且使用MicroBeta2微孔板闪烁计数器(PerkinElmer,马萨诸塞州沃尔瑟姆)量化G蛋白结合放射性。因为G蛋白结合放射性直接与受体激活和与G蛋白的偶联相关,此测定是S1P5激动作用的测量。结果在表2中示出。

表2.示例性化合物的S1P5 GTP γ S结合。

化合物编号	S1P5 GTP γ S结合
1	++++
2	+++
3	++++
4	+++
5	++++
6	+++
7	+++
8	+++
9	++++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	+++
17	++++
18	+++
19	+++
20	+++

21	++
22	++
23	++++
24a	+++
24b	++++
25a	++++
25b	++++
26a	+++
26b	++
27	++++
28	+++
29	+++
30	+++
31	+++
32	++++
33	++++
34	+++++
35	+++++
36	+++++
37	++++
38	++++
39	+++

ND=未确定

+++++指示结合 $\leq 1\text{nM}$

++++指示结合在大于 1nM 与 $\leq 10\text{nM}$ 之间

+++指示结合在大于 10nM 与 $\leq 100\text{nM}$ 之间

++指示结合在大于 100nM 与 $\leq 1,000\text{nM}$ 之间

+指示结合在大于 $1,000\text{nM}$ 与 $\leq 10,000\text{nM}$ 之间

[0353] 尽管出于清楚理解的目的,已经通过说明和例子的方式详细地描述了本发明,但是描述和例子不应被解释为限制本发明的范围。在此引用的所有专利和科学文献的公开内容均明确地通过引用以其整体并入本文。