

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2013年12月12日 (12.12.2013) WIPO | PCT



(10) 国际公布号  
WO 2013/181840 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07D 271/107 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)  
C07D 271/06 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)  
C07D 249/06 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/076642
- (22) 国际申请日: 2012年6月8日 (08.06.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201210186211.X 2012年6月7日 (07.06.2012) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 北京富龙康泰  
生物技术有限公司 (BEIJING FORELAND BIO-  
PHARMA CO., LTD) [CN/CN]; 中国北京市大兴区北  
京经济技术开发区宏达北路10号, Beijing 100176  
(CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 张兴民 (ZHANG, Xing-  
min) [US/CN]; 中国北京市大兴区北京经济技术开  
发区宏达北路10号, Beijing 100176 (CN)。 王恩思  
(WANG, Ensi) [CN/CN]; 中国北京市大兴区北京经  
济技术开发区宏达北路10号, Beijing 100176 (CN)。  
郭靖 (GUO, Jing) [CN/CN]; 中国北京市大兴区北京  
经济技术开发区宏达北路10号, Beijing 100176  
(CN)。 牛生秀 (NIU, Shengxiu) [CN/CN]; 中国北京  
市大兴区北京经济技术开发区宏达北路10号,  
Beijing 100176 (CN)。 戴琢琳 (DAI, Zhuolin)  
[CN/CN]; 中国北京市大兴区北京经济技术开发区  
宏达北路10号, Beijing 100176 (CN)。 郑楠  
(ZHENG, Nan) [CN/CN]; 中国北京市大兴区北京经  
济技术开发区宏达北路10号, Beijing 100176 (CN)。
- 季丽萍 (JI, Liping) [CN/CN]; 中国北京市大兴区北  
京经济技术开发区宏达北路10号, Beijing 100176  
(CN)。 王震芳 (WANG, Zhenfang) [CN/CN]; 中国  
北京市大兴区北京经济技术开发区宏达北路10号,  
Beijing 100176 (CN)。 梁铁 (LIANG, Tie) [CN/CN];  
中国北京市大兴区北京经济技术开发区宏达北路  
10号, Beijing 100176 (CN)。
- (74) 代理人: 吉林长春新纪元专利代理有限责任公司  
(JILIN CHANGCHUN NEW CENTURY PATENT  
AGENT LTD); 中国吉林省长春市南关区人民大街  
4848号1102室, Jilin 130022 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保  
护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,  
GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO,  
RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,  
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保  
护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA,  
RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH,  
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,  
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,  
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

### 本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: HETEROCYCLIC GROUP CONTAINED AMINO-METHANOL DERIVATIVE, AND SALT, SYNTHETIC METH-  
OD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 含杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类及合成方法和用途

(57) Abstract: The present invention relates to a heterocyclic group contained amino-methanol derivative, and salt, a synthetic meth-  
od and use thereof, and belongs to the medical field. The heterocyclic group contained amino-methanol derivative and the salt there-  
of of the present invention are used for preparing medicines for immune suppression and organ transplant repulsion reaction treat-  
ment, or medicines for treating immune inflammation diseases, such as multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and rheum-  
atoid arthritis.

(57) 摘要: 本发明涉及一种含杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类及合成方法和用途, 属于医药领域。本发明含  
杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类用于制备免疫抑制、治疗器官移植排斥反应药物, 或用于制备治疗免疫炎症  
性疾病如多发性硬化症、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎的药物。



WO 2013/181840 A1

## 含杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类及合成方法和用途

### 技术领域

**[0001]** 本发明属于医药领域，可用于治疗各种移植排斥反应和免疫炎症性疾病如多发性硬化症、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等。

### 背景技术

**[0002]** 免疫系统是机体保护自身的防御性结构，主要由淋巴器官（胸腺、淋巴结、脾、扁桃体）、其它器官内的淋巴组织和全身各处的淋巴细胞、抗原呈递细胞等组成，也包括血液中其它白细胞及结缔组织中的浆细胞和肥大细胞。构成免疫系统的核心成分是淋巴细胞，它使免疫系统具备识别能力和记忆能力。淋巴细胞经血液和淋巴周游全身，从一处的淋巴器官或淋巴组织至另一处的淋巴器官或淋巴组织，使分散各处的淋巴器官和淋巴组织连成一个功能整体。T 细胞和 B 细胞是人体最重要的免疫细胞。免疫系统各组分功能的正常是维持机体免疫功能相对稳定的保证，任何组分的缺陷或功能的亢进都会给机体带来损害。

**[0003]** 免疫系统各组分广布全身，错综复杂，特别是免疫细胞和免疫分子在机体内不断地产生、循环和更新。免疫系统具有高度的辨别力，能精确识别自己和非己物质，以维持机体的相对稳定性；同时还能接受、传递、扩大、储存和记忆有关免疫的信息，针对免疫信息发生正和负的应答并不断调整其应答性。然而，免疫系统功能的失调也会对人体极为不利：人体的识别能力异常容易导致过敏现象的发生，反之则会引起反复感染；人体的自我稳定能力异常，会使免疫系统对自身的细胞作出反应，引发自身免疫疾病。

**[0004]** 免疫抑制剂是一类在肿瘤化疗、器官移植、免疫病理学和临床免疫学等多学科研究基础上发展起来的新的药剂类别，具有免疫抑制作用，可抑制机体异常的免疫反应，目前广泛应用于器官移植抗排斥反应和自身免疫性疾病的治疗。

**[0005]** 环磷酰胺(CTX)最早应用于临床，后来人们发现它在体内可被肝细胞微粒体羟化，产生具有烷化作用的代谢产物而具有强而持久的免疫作用。它通过杀伤免疫细胞，影响免疫过程中的各阶段，作为一种免疫抑制剂用于肾病综合征、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等。较明显的副作用使其应用受到了限制。

糖皮质激素如今已是临床中最常用的免疫抑制剂，它可通过抑制巨噬细胞的吞噬功能，减少针对自身抗原的自身抗体生成而抑制人体的免疫反应，广泛应用于严重急性感染、过敏性疾病、组织器官移植的排斥反应及治疗某些自身免疫性疾病等。

[0006] 硫唑嘌呤具有抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的作用，是一种免疫抑制剂，多年来，已成为防止器官移植排斥反应的有效药物，并广泛应用于多种自身免疫病的治疗。

[0007] 环孢霉素 A (CsA) 作为细胞因子合成抑制剂，抑制 T 细胞的细胞因子基因转录，阻断 T 细胞产生，干扰 T 细胞活化。它在 G0/G1 期 (G0、G1、S 是细胞分裂周期中的不同阶段) 交界处阻断 T 细胞激活，属于 T 细胞早期激活的抑制剂。自 20 世纪 80 年代起，CsA 被陆续推广应用到各种器官和组织的移植，获得了广泛成功，开辟了器官移植的新时代。

[0008] FK506 是继 CsA 之后开发的另一种亲免疫结合剂，它可预防多种移植排斥，尤适用于肝脏移植。FK506 的免疫抑制作用约为 CsA 的 10~100 倍，其急、慢性排斥反应率低，感染率低，激素用量较少，可逆转急性排斥反应，不良反应较 CsA 少，故有望取代 CsA 成为器官移植术后首选的免疫抑制剂。

[0009] 雷帕霉素(Rapamycin, RPM)首次被用于抗移植排斥，它可有效地预防排斥反应，与其它药物合用，使急性排斥率下降。它可特异性抑制蛋白激酶的磷酸化及其活性来抑制细胞因子诱导的蛋白质及 DNA 合成。为 T 细胞和 B 细胞激活晚期激活抑制剂。雷帕霉素作为一种新型免疫抑制剂，其作用不仅是抑制免疫细胞，而且抑制血管平滑肌增生和移行，减轻排斥反应。

[0010] 霉酚酸酯被美国 FDA 批准，并迅速应用于临床，它疗效高，对增殖的淋巴细胞有很高的选择性作用，同时还能通过直接抑制 B 细胞增殖，阻止抗体的形成。

[0011] 上述免疫抑制剂由于选择性和特异性的限制，在治疗的同时不可避免地会损伤患者的免疫防卫能力，致使患者抗感染能力下降，恶性病变的危险增加，损伤造血、免疫系统及肝、肾、消化道功能，造成神经和内分泌功能紊乱，并引发某些过敏反应等。如环磷酰胺可引起患者脱发，致出血性膀胱炎，如尿频、尿痛、血尿、蛋白尿等；糖皮质激素可加重或诱发感染，诱发胃溃疡，合并出血和穿孔，引起代谢紊乱，升高血压、血糖、血脂，引起骨质疏松，兴奋中枢神经系统致失眠等不良反应；硫唑嘌呤可致胆汁淤积和肝细胞损害；MTX 有消化道损害症状，如口腔溃疡、血便等，尚可致畸胎、死胎；环孢霉素具有肾、肝及神经系统毒性，并可导致高血压，继发感染和肿瘤的发生；FK506 也具有肾毒性，而且在神经毒性方面还甚于 CsA，并对胰岛  $\beta$  2 细胞有损伤，诱发糖尿病；雷帕霉素可引起白细胞、血小板减少和高脂血症；霉酚酸酯则可引起呕吐、腹泻等胃肠道症状，白细胞减少症，败血症以及高血尿酸、高

血钾、肌痛或嗜睡等。

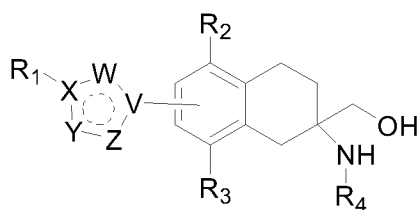
[0012] 1-磷酸-鞘氨酶受体拮抗剂 FTY720 与鞘氨醇（一种内生性溶血脂质）具有一些结构上的相似之处。鞘氨醇经由鞘氨醇酶诱导的磷酸化作用形成 1-磷酸-鞘氨醇，其受体家族的同族配体。其受体的激活导致如下生理活动：细胞分化、生存和生长，及可以起细胞粘附和细胞形态改变的细胞骨架重组的调整等。在正常的免疫反应中，T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在淋巴结中增殖。当它们处于淋巴结中时，它们调低 1-磷酸-鞘氨酶受体表达。一旦它们的激活和增殖被完成，就会调高细胞表面 1-磷酸-鞘氨酶受体数量，这样可以使它们离开淋巴结。淋巴细胞 1-磷酸-鞘氨酶受体可以与其配体结合，因此下调 1-磷酸-鞘氨酶。然后淋巴细胞不再具有从淋巴结内脱离的功能，并粘附于淋巴结内 (1, 2, 3)。传统免疫抑制药物如环孢素的作用机制是抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞激活。而 1-磷酸-鞘氨酶受体拮抗剂不是通过灭活淋巴细胞而使整个免疫反应受损的方式，而是通过限制淋巴细胞在淋巴系统内的方法达到目的。1-磷酸-鞘氨酶受体拮抗剂可用于治疗各种移植排斥反应和免疫炎症性疾病。

[0013] 1-磷酸-鞘氨酶受体拮抗剂 FTY720 已由 Novartis (诺华公司) 研制成功，并在美国和欧洲进行了有关于多发性硬化症和移植病人的临床试验 (4,5)，并通过临床 II 期试验。然而，FTY720 不仅作用于 1-磷酸-鞘氨酶受体-1(S1P1)，而且作用于 1-磷酸-鞘氨酶受体-3 (S1P3),因此可以导致心率过缓等副作用 (6)。

### 发明内容

[0014] 本发明提供一种含杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类及合成方法和用途。

[0015] 本发明涉及式 I 化合物：



式 I

其中，

R<sub>1</sub>=烷基、环烷基、芳香基、杂环；

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=氢、卤素或烷基；

R<sub>4</sub>=烷基、芳香甲基、羰基、烷基磺酰基；

W, Y, Z= C, CH, CR<sub>1</sub>, N, O, S;

X, V=C、N。

[0016] 本发明的详细情况如下：

正如上面所述，整个公开的内容中，除了特别注明之外，下面的术语都应该理解为如下含义：

用“至少有一个”，或者“被一个取代（紧随其后的是一种已知的取代基）”这样的术语表示连接到特定基团上的取代基的数目，如烷基，环烷基，杂环，芳基，异质芳基，指的是例如 1-6 个，或一般 1-4 个，一般为 1，2 或 3 个，通常指的是一个或两个，或一个。

[0017] “烷基”指的是脂肪族烃类，它可以是直链也可以带支链，链是由约 1-20 个碳原子组成的。首选烷基链上约包含 1-8 个碳原子，更可取的烷基链上约含有 1-6 个碳原子。在一个具体化的方案中，若烷基包含 1-3 个碳原子，那就是 C1-C3。支链烷烃是由一个或多个低级烷基，如甲基、乙基或丙基，连接到一条直链烷烃上而形成的。“低级烷基”指的是链上含有约 1-6 个碳原子的基团，它可以是直链也可以带有支链。“烷基”可以是未取代也可以是被一个或多个取代基选择性取代，这些取代基可以相同也可以不同。取代基都可由如下基团组成，如卤素、烷基、芳香基、环烷基、杂环、杂芳香类、氰基、羟基、烷氧基、硫基、氨基、脂肪族胺类、脂肪环胺类、脂肪族重氮化合物、脂肪醚（酯）类、芳香醚（酯）类、脂肪环醚（酯）类、羧酸、烷氧基甲（酰）基。若没有限制，适宜的烷基，可以包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基。

[0018] “芳香基”指的是一种芳香族单环或多环体系，约由 6-14 个碳原子组成，而由 6-10 个碳原子组成的较为常见。芳香基可以被一个或多个“环取代基”有选择性的取代，这些取代基可以相同也可以不同，正如定义下的苯。若无其他限制，合适的芳香基团可包括苯基、萘基。

[0019] “杂芳基”是指约含 5 到 14 个环原子的具有芳香性的单环或多环系统，最好是 5 到 10 个环原子，环系统其中的一个或多个原子是除了碳以外的其他元素，例如，氮，氧，硫，它们可以单独或者联合存在。首选的杂芳基包含 5 到 6 个环原子。杂芳基可以被一个或者多个相同的或者不同的环取代基取代并以此作为界定。杂芳基根名称之前的前缀词氮，氧，硫意味着至少分别有一个氮，氧，硫作为环原子。杂芳基上的一个氮原子也可以被氧化成 N-氧化物。“杂芳基”也可以包括上述定义的杂芳基与芳基的稠和。杂芳基的非限定的例子有吡啶，吡嗪，呋喃，噻吩，

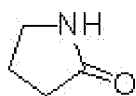
嘧啶，吡啶（包括 N-取代吡啶），异噁唑，异噻唑，噁唑啉，噻唑，吡唑，噁二唑，吡咯，吡唑，三唑，1,2,4-硫二唑，吡嗪，哒嗪，喹啉，酞嗪，羟吡啶，咪唑 [1,2-A] 吡啶，咪唑 [2,1-B] 噻，苯并呋喃，吡啶，氮杂吡啶，苯并咪唑，苯并噻吩，喹啉，咪唑，噻吩并吡啶，喹啉，吡咯并吡啶，咪唑并吡啶，异喹啉，苯并氮杂吡啶，1,2,4-三嗪，苯并噻唑等等。“杂芳基”一词也包括饱和杂环基，例如：四氢异喹啉，四氢喹啉等等。

“环烷基”是指含有 3 到 10 个碳原子的非芳香族单环或多环系统，最好是 5 到 10 个碳原子。首选环烷基环原子个数为 5 到 7。环烷基可以被一个或者多个相同的或者不同的环取代基取代并以此作为界定。合适的单环环烷基的非限制例子包括：环丙基，环戊基，环己基，环庚烷等等。适合多环环烷基的非限定例子包括：十氢萘，降冰片烷，金刚烷等等。

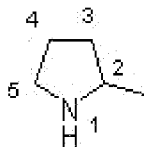
**[0020]** “卤素”是指氟，氯，溴，碘。首选是氟，氯和溴。

**[0021]** “杂环”是指含 3 到 10 个环原子的非芳香饱和单环或多环系统，最好是 5 到 10 个环原子，在环系统中的一个或多个原子（如两个，三个或四个）是除了碳以外的元素。如氮，氧或硫，单独或一起存在。并且在环系统上没有两个相连的氧和/或硫原子。首先含有 5 到 6 个环原子的杂环。杂环名称之前的前缀词氮，氧，硫意味着至少分别有一个氮，氧，硫作为环原子。杂环环上的任何形式的氨基，如可能有的被保护的氨基，例如，-N(BOC)，N(CBZ)-N 组 (TOS) 等等都可认为是本发明的一部分。杂环可以被一个或者多个相同的或者不同的环取代基取代并以此作为界定。合适的单环杂环的非限制的例子包括哌啶，吡咯烷，哌嗪，吗啉，硫代吗啉，噻唑烷，二噁烷，四氢呋喃，四氢噻吩，内酰胺，内酯等等

“芳杂环”也可能意味着一个单一的基团（如羰基），它同时取代一个环上相同碳原子上的二个活泼氢。这种化学成分例如吡咯酮：



值得注意的是，本发明在包含环系统的杂原子中，在碳原子上没有羟基连接 N, O 或 S 原子，同样，在碳上也没有 N 或者 S 基团连接其它杂原子。因此，举例来说，在环上：



没有-OH 直接连到 2 号和 5 号碳。

[0022] 还应当指出有互变异构形式，例如下述基团：



在本发明中被认为相当于典型实例。

[0023] “羟烷基”意思是一个 OH-烷基-基团，这里的烷基为先前定义。首选包含低级烷基的羟乙基。

[0024] 适宜的羟烷基团的非限制性的例子还包括羟甲基和 2-羟乙基。

[0025] “酰基”意思是一类 H-C(O)-，连烷基的-C(O)-或者环烷基-C(O)-，这些不同的基团已如前所述。母核通过羰基连在一起。首选包含低级烷基的酰基。非限制性的适宜的酰基基团还包括甲酰基，乙酰基和丙酸。

[0026] “烷氧基”意思是一个烷基-O-基团，在这里烷基如前所述。非限制性的适宜的烷氧基团包括甲氧基，乙氧基，n-丙氧基，异丙氧基和 n-丁氧基。母核通过醚氧基连在一起。

[0027] 术语“被取代的”意思是在一个特定的原子上一个或更多的氢被指定的基团所替代，如果指定的原子的正常化合价在现有的情况下没有超出，那么取代后结果是一个稳定的化合物。

[0028] 取代基和/或变量只有在组合结果成稳定的化合物时才能允许被组合。这种“稳定的化合物”或：稳定的结构“意思是一种化合物在反应混合物中能够充分有效地继续隔离到一种有用的纯净程度，

而且成为了一个有效的治疗药物的配方。

[0029] 术语“选择性取代”意思是可以用指定的基团，自由基或者其它基团进行选择性的取代。

[0030] 术语“纯化”，“纯化形式”或者“处于隔离和纯化形式”对于一个化合物指的是上述的化合物经过一个合成工艺（例如经过一个反应混合物）、原料药或者组合应用的隔离之后形成的物理状态。因此，对于一个化合物而言，术语“纯化”，“以纯化的形态”或者“在分离纯化的形态”指的是该化合物所处的物理状

态，该物理状态是指在纯化过程后或者是经过此处描述以及众所周知的娴熟的技艺的处理（如色谱分离、重结晶等）之后的状态。按照标准，在足够的纯度下，此处描述或是有名的高技艺的分析技术也具有特征性。

[0031] 同样值得注意的是，本专利中的正文，路线，实例和表格中的任何不满足化合价原则的碳原子和杂原子被假设为含有足够数量的氢原子以满足化合价原则。

[0032] 当化合物中的一个官能团被称作“受保护的”，就意味着这个官能团处于修饰的形式以阻止其在反应中发生不希望出现的副反应。适合的保护基将通过有机实验中的一般操作技术和规范的教材（如：T. W. Greene et al, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.）中提到的方法得到验证。

[0033] 当任何可变基团（如，芳基，杂环基，R<sub>2</sub>等）不止一次出现在任何组分或化学式（I）中，那么在每一次改变中其定义相对于其他的改变是独立的。

[0034] 正如这里所用到的“组成”一词，其目的是包含一个产物在指定的数量中的特定成分和任何产物从在指定的数量中的特定成分的化合而得到的直接或非直接的结果。

[0035] 该发明中化合物的前药和溶剂化物在此也是经过仔细考虑的。在 T. Higuchi 和 V. Stella 所著的 *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association 和在 Pergamon Press 中提供了有关前药的讨论。“前药”一词表示一个化合物（如，一个药物前体）在体内转化为化学式（I）中的化合物或药用盐类，水合物或溶剂化物。这种转化可能由多种机理（如代谢或化学过程）产生，如血液中的水解作用。在 T. Higuchi 和 W. Stella, “*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*,” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association 和在 Pergamon Press, 1987. 中提供了有关前药使用的讨论。

[0036] 例如，化学式（I）中的化合物有一个羟基，前药的形成可用其他取代基团替换羟基中的氢原子而得到。例如，这些取代基可以是(C1-C6)链烷酰氧甲基，1-((C1-C6)链烷酰氧基)乙基，1-甲基-1-((C1-C6)链烷酰氧基)乙基，(C1-C6)烷氧羰基氧甲基，N-(C1-C6)烷氧羰基胺甲基，-琥珀酰基，(C1-C6)链烷酰基，-氨基(C1-C4)链烷基，-芳乙酰基和 -氨酰基，或 -氨酰基- -氨酰基，每个氨酰基是独立的从天然 L-氨基酸中选择的，P(O)(OH)<sub>2</sub>，-P(O)(O(C1-C6)烷基)<sub>2</sub> 或糖基(最根本的原因是除去了以半缩醛

形式存在的糖类中的一个羟基), 等等。

对于化学式 (I) 中任意一个化合物都含有一个氨基, 其前药的形成可用其他取代基团替换氨基中的氢原子而得到。例如, 这些取代基可以是 R-羰基, RO-羰基, NRR'-羰基 (R 和 R' 各自独立), (C1-C10)烷基, (C3-C7) 环烷基, 苯基, 或 R-羰基 是天然存在的-氨酰基 或 天然的-氨酰基,  $-\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OY}_1$  其中  $\text{Y}_1$  是 H, (C1-C6)烷基 或者苯基,  $-\text{C}(\text{OY}_2)\text{Y}_3$  其中  $\text{Y}_2$  代表 (C1-C4)烷基 还有  $\text{Y}_3$  代表 (C1-C6)烷基, 羰基 (C1-C6)烷基, 氨基(C1-C4)烷基 或者  $-\text{N}-$ 或者 二-N,N-(C1-C6)烷氨基烷基,  $-\text{C}(\text{Y}_4)\text{Y}_5$  其中  $\text{Y}_4$  代表氢或者甲基 还有  $\text{Y}_5$  代表  $-\text{N}-$  或者 二-N,N-(C1-C6)吗啉代烷基, 吡啶-1-基或吡咯烷-1-基, 等等。

本发明中的一个或多个化合物可能以非溶剂化物的形式存在, 就像与医药学上可接受的水、乙醇等溶剂形成的溶剂化物形式一样, 因此, 本发明包括溶剂化物和 非溶剂化物两种形式。“溶剂化物”指本发明中的一个化合物与一个或多个溶剂分子形成的物理聚集体, 这个物理聚集体包括离子的不同程度和共价键, 例如氢键。已证实这个溶剂化物可以被分离, 例如, 当晶体的晶格中混有一个或多个溶剂分子时。“溶剂化物”包括溶剂相和可分离的溶剂化物两部分。相应的溶剂化物例子有很多, 包括乙醇溶剂化物, 甲醇溶剂化物等。“水合物”是一种以水 ( $\text{H}_2\text{O}$ ) 分子为溶剂的溶剂化物。

**[0037]** 本发明中的一个或多个化合物都可以随意的制备成溶剂化物。溶剂化物的制备众所周知。例如 M. Caira et al, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004)中描述了抗真菌药氟康唑的溶剂化物的制备, 即用乙酸乙酯和水制备。E. C. van Tonder et al, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); 和 A. L. Bingham et al, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001)中也描述了溶剂化物、水合物的类似制备方法。一种典型的、非限制性的制备过程是在高于常温的温度时将发明的化合物溶解于所需要量的理想溶剂中 (有机溶剂或水或它们的混合溶剂), 降温, 放置析晶, 然后用标准的方法分离挑出晶体。用 I. R.光谱学分析技术可以证实结晶中形成溶剂化物 (水合物) 的溶剂 (水) 的存在。

**[0038]** “有效剂量”或“治疗上的有效剂量”是指本发明中的化合物或一个组合物的在抑制上述疾病中有显著效果的剂量, 并因此产生了所需的治疗作用, 改善作用, 抑制或预防作用。

**[0039]** 式I的成盐化合物也属于本发明领域。除特别指示外, 提到式I化合物就了

解它的成盐化合物。本发明中的盐指用有机酸/无机酸形成的酸式盐，以及用有机碱/无机碱形成的碱式盐。另外，当式I化合物的碱性官能团是吡啶或咪唑（但不限制于吡啶或咪唑），酸性官能团是羧酸（但不限制于羧酸）时就会形成两性离子（内盐），内盐也包括在本发明中的盐内。

**[0040]** 尽管其他的盐也是有用的，但优先选择医学上可接受的盐（即无毒的，生理上可接受的）。式I化合物盐的形成：式I化合物与等量的酸/碱在盐沉淀物介质中反应形成；或在水介质中通过冻干法形成。

**[0041]** 可仿效的酸式盐包括：乙酸盐类、抗坏血酸盐、苯甲酸盐类、苯磺酸盐类、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐类、柠檬酸盐类、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、延胡索酸盐类、盐酸化物、氢溴化物、氢碘化物、乳酸盐类、马来酸盐类、甲磺酸盐、萘磺酸盐类、硝酸盐类、草酸盐类、磷酸盐类、丙酸盐类、水杨酸盐类、琥珀酸盐、硫酸盐类、酒石酸盐类、硫氰酸盐类、甲苯磺酸盐等。另外有些酸被普遍认为适合用于构成低级药物化合物所成的有药用价值盐类，并被商讨，例如：P. Stahl, Camille G 等. 药物盐类手册：性能，选择和使用。（2002）苏黎世：Wiley-VCH；S. Berge 等，药物科学杂志，(1977) 66(1) 1-19；P. Gould, 世界药学杂志(1986) -33 201-217；Anderson 等，药物化学实践（1966），学术出版社，纽约；橘皮书中（食品药品管理，华盛顿，哥伦比亚特区网站）。另外，这些公开均被合并于参考文献中。

**[0042]** 典型的碱式盐包括铵盐，碱金属盐，例如钠盐，锂盐和钾盐，碱土金属盐，例如钙盐和镁盐，有机碱（例如有机胺类）所构成的盐，例如二环己基胺，叔丁基胺类，另外还有氨基酸所构成的盐，例如精氨酸，赖氨酸等构成的盐。低级的含氮族可被媒介分成四组份：低级卤代烷（例如甲基，乙基，丁基的氯代物，溴化物和碘代物）；二烷基硫酸盐（例如二甲基，二乙基和二丁基硫酸盐）；长链卤化物（例如癸基，十二烷基，十八烷基氯代物，溴代物和碘代物）；芳烷基卤代物（例如苄基和苯乙基的溴代物）。

**[0043]** 所有这类酸式盐和碱式盐意图成为在研究范围内药学可接受盐类，并且所有的酸式和碱式盐为了发明，均被认定为是等同于相应化合物的自由形态。

**[0044]** 目前化合物中，药学可接受的脂类包括以下几组：（1）羟基酯化后的羧酸酯，其中羧酸组分的不含羰基部分从以下当中挑选出来：直链或支链烷基，（例如乙酰基，正丙基，叔丁基或正丁基）。烷氧烷基（例如甲氧甲基），芳烷基（例如

苄基)，芳氧烷基（例如苯氧甲基），芳基（例如苯基选择性的被卤素，C1-4 烷基或 C1-4 烷氧基抑或氨基所取代）；（2）磺酸酯，例如烷基或芳烷基磺酰基（例如甲磺酰基）（3）氨基酸脂类（例如 L-缬氨酰基或 L-异白氨酰基）；（4）磷酸酯，单磷酸酯，二磷酸酯或三磷酸酯；（5）磷酸酯可被进一步酯化，例如被 C1-20 醇类或它的反应性衍生物酯化，也可被 2,3-二（C6-24）酰基丙三醇酯化。

**[0045]** 分子式 I 化合物及其盐，溶剂化物，酯和它的前体药物，都存在它们的互变异构形式（例如酰胺或者亚酰胺结构）。所有这些互变异构形式都预期成为目前发明的一部分。

**[0046]** 分子式 I 化合物如前所述含有不对称或手性中心，因此，存在不用的立体异构形式。分子式 I 的所有立体结构和混合物一样，包括外消旋混合物，作为目前发明的一部分。另外，目前的发明包括所有的几何和位置异构体。例如，如果分子式 I 含有一个双键或一个稠环，那么无论顺式还是反式结构，抑或它们的混合物，都在发明的范畴之内。

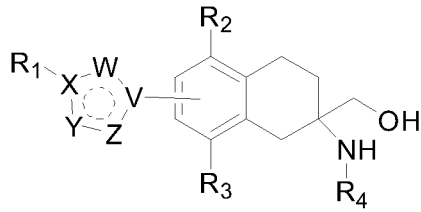
**[0047]** 非对映体混合物能够分离成单独的非对映体，基于它们不同的物理化学性质，采用众所周知的手段，例如，对映异构体的拆分可通过与适当的光学活性物质（例如手性醇或 Mosher's 莫氏酰氯）反应转换为非对映异构体，将其分离并转化（如水解）为相对应的单一的异构体。式 I 中的一些化合物可能是阻转异构体（如取代芳基）也是本发明中的一部分。对映异构体也可利用手性色谱柱分离。

**[0048]** 式 I 中的化合物可能存在着不同的互变异构形式，这些形式都包含在本发明范围内。例如，酮-烯醇和亚胺-烯胺形式的化合物。

**[0049]** 本发明还包括了有同位素标记的化合物，但事实上，一个或多个原子被一个不同原子质量或质量数的原子所取代在自然界中是常见的。列入本发明的化合物中的同位素包括 H, C, N, O, P, F, S, 如  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  和  $^{36}\text{S}$ 。

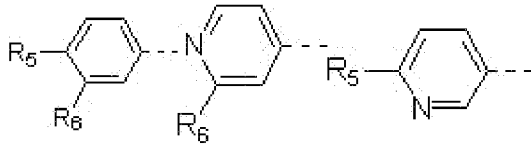
**[0050]** 式 I 中某些同位素标记的化合物（如  $^3\text{H}$  和  $^{14}\text{C}$ ）在物质和/或组织分布检测中是非常有用的。同位素氚（即  $^3\text{H}$ ）和  $^{14}\text{C}$ （即  $^{14}\text{C}$ ）因其易于制备和检测而广泛应用。此外，被氘（即  $^2\text{H}$ ）取代的化合物可表现出一定的治疗优势，产生更好的代谢稳定性（如，增加体内半衰期或减少剂量需求），因此在一些情况下被采用。式 1 中同位素标记的化合物的合成过程参照已公开的方案和/或在本文的例子。

**[0051]** 本发明还包括式 I 中化合物的多聚化物，盐类，溶剂化物，酯类和前药。

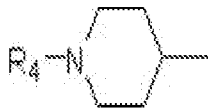


[0052] 式 1

在一具体方案中，式 1 中的R<sub>1</sub>为：



在另一具体方案中，式 1 中的R<sub>1</sub>=



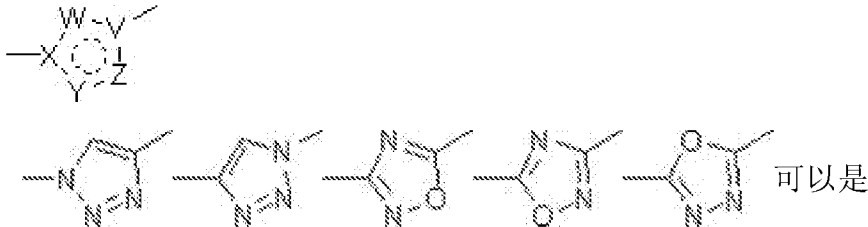
R<sub>4</sub>=烷基，烯丙基，苄基，-C(=O)CH<sub>3</sub>，-C(=O)R，-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，-SO<sub>2</sub>R(R=烷基) 芳香甲基、羰基、烷基磺酰基；

R<sub>5</sub>=烷基，烷氧基或R<sub>7</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-

R<sub>6</sub>=H,烷基或氟代烷基，

R<sub>7</sub>=烷基

在另一具体方案中，式 1 中的



在另一具体方案中，式 1 中的R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>分别是H，卤素，烷基。

[0053] 在另一具体方案中，式 1 中化合物可从下列中选择：

实例 1、6-[5- (4-甲氧基苯基) -2-[1,3,4]噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇

实例 2、6-[5- (4-乙氧基苯基) -2-[1,3,4]噁二唑基]- ]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇

实例 3、6-[5- (4-氟苯基) -2- [1,3,4]噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇

实例 4、6-[5- (3-氟苯基) -2-[1,3,4]噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇

实例 5、6-[5- (2-氟苯基-2-[1,3,4]噁二唑基)- 2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇

实例 6、6-[5- (4-吡啶基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇

- 实例 7、6-[5-(4-哌啶基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 8、1-{4-[5-(6-羟甲基-6-氨基-5,6,7,8-四氢-2-萘基)-2-1,3,4-噁二唑基]-1-哌啶基}乙酮
- 实例 9、6-[5-(3-甲基-4-甲氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 10、7-{5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-1,3,4-噁二唑基}-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 11、7-[5-(3-三氟甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 12、6-[5-(3-硝基-4-吡啶基)-3-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 13、7-[5-(2-羟甲基-4-吡啶基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 14、4-[5-(7-羟甲基-7-氨基-5,6,7,8-四氢-2-萘基)-1,3,4-噁二唑基]-1-茛满醇
- 实例 15、7-[5-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 16、7-[5-(4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 17、7-{5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-1,3,4-噁二唑基}-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 18、7-{5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-3-甲基苯基]-2-1,3,4-噁二唑基}-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 19、7-[5-(6-异丙氧基-3-吡啶基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 20、7-[5-(3,4-二乙氧基苯基)-2-[1,3,4]-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 21: 2-(7-苄氨基-5,6,7,8-四氢-7-萘甲醇基)-5-(3-甲基-4-异丙氧基)-1,3,4-噁二唑
- 实例 22: 2-(7-氨基-5,6,7,8-四氢-7-萘甲醇基)-5-(3-甲基-4-异丙氧基)-1,3,4-噁二唑
- 实例 23、7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-乙氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 24、7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-二甲氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇
- 实例 25、N-{2-羟甲基-7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-1,2,3,4-四氢-

2-萘基}乙酰胺

实例 26、N-{2-羟甲基-7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-1,2,3,4-四氢-2-萘基}甲磺酰胺

实例 27、7-[3-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-5-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

实例 28、6-[3-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-5-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

实例 29、7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-3-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

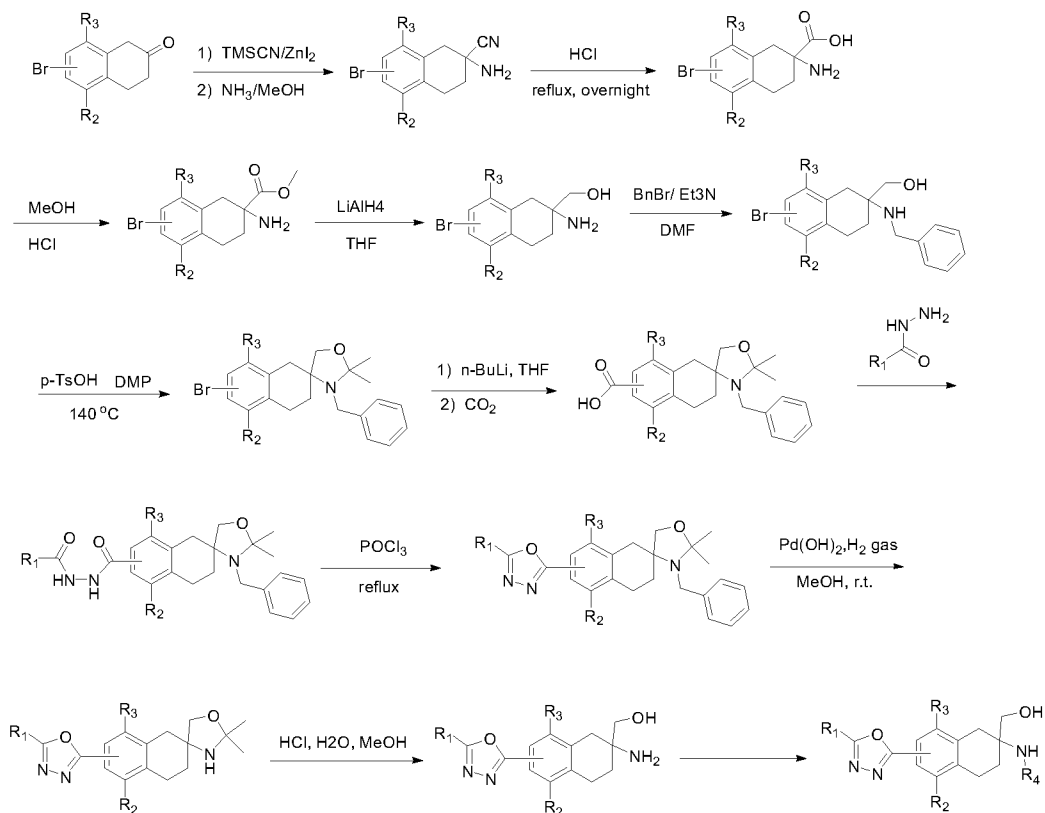
实例 30、6-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-3-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

实例 31、7-[4-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-1-1,2,3-三唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

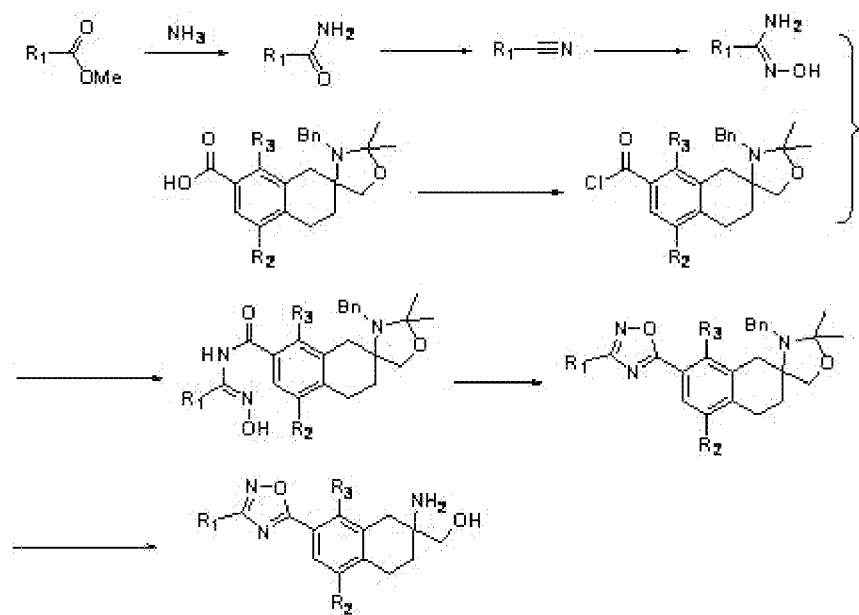
实例 32、6-[4-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-1-1,2,3-三唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇及其生理学上可接受的盐。

**[0054]** 本发明所述的含有多种取代基的 2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢萘基-2-甲醇化合物及其盐, 为盐酸化合物。

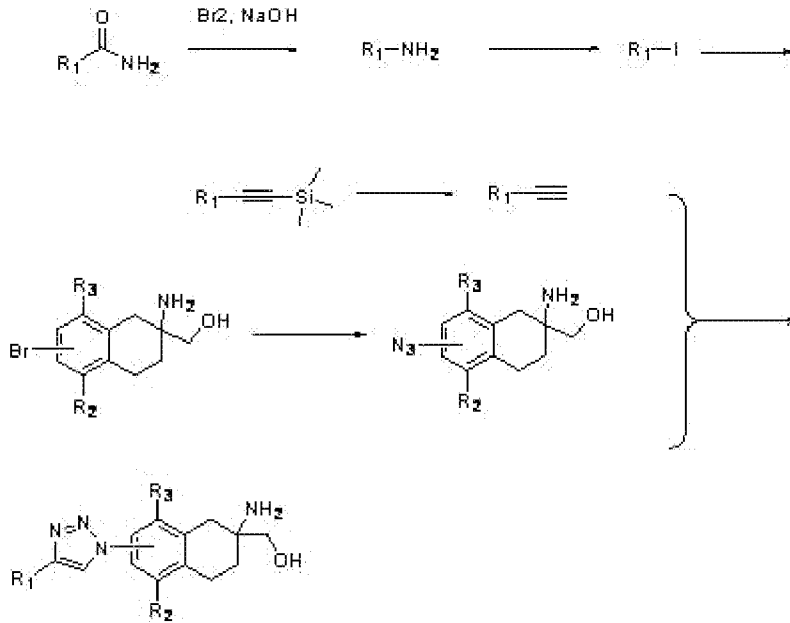
**[0055]** 本发明所述的含有多种取代基的 2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢萘基-2-甲醇化合物的制备方法是, 包括按照下列反应式及步骤:



反应流程 1



反应流程 2



### 反应流程 3

本发明含杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类在制备免疫抑制药物中的应用。

**[0056]** 本发明含杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类在制备治疗移植排斥反应的药物中的应用。

**[0057]** 本发明含杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类在制备治疗免疫炎症性疾病的药物中的应用。

**[0058]** 本发明含杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类在制备治疗多发性硬化症、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎的药物中的应用。

**[0059]** 根据本发明的化合物还可以存在各种多晶型，例如无定形和结晶性多晶型。根据本发明的化合物的所有多晶型都包括在本发明的范围内，是本发明的进一步方面。

**[0060]** 以下，所有对“根据式 (I) 的化合物”的称谓都涉及如上所述的式 (I) 化合物和如本文所述的它们的盐、溶剂化物和生理学上的功能衍生物。

**[0061]** 根据式 (I) 的化合物为达到所需生物学效果所必要的量取决于大量因素，例如所选择的具体化合物、预期用途、给药方式和患者的临床状况。一般来说，每日剂量在 20mg 至 200mg，通常从 20mg 至 50mg。关于上述疾病的预防或治疗，根据式 (I) 的化合物可以使用化合物本身，但是优选地使用与可耐受的赋形剂的药物组合物形式。赋形剂在与组合物的其他成分相容和对患者健康无害的意义上当然必须是可耐受的。赋形剂可以是固体或液体，或者二者皆是，优选地与化合物配制成单一剂量，例如片剂，其中可以含有 0.05 至 95 重量%活性化合物。还可以存在其他

药活性物质，包括其他根据式 (I) 的化合物。根据本发明的药物组合物可以通过已知的药学方法之一制备。这些方法本质上由混合各组分与药学上可接受的赋形剂和 / 或助剂组成。

**[0062]** 根据本发明的药物组合物是适合口服、直肠、局部、经口（例如舌下）和肠胃外（例如皮下、肌内、真皮内或静脉内）给药的那些，不过在每种具体情况下最适合的给药方式取决于在每种情况下所治疗疾病的性质与严重性和所用根据式 (I) 的化合物的性质。糖衣制剂和糖衣缓释制剂也包括在本发明的范围内。耐酸的和肠溶的制剂是优选的。适合的肠溶衣包括乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸聚乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和异丁烯酸与异丁烯酸甲酯的阴离子聚合物。

**[0063]** 适合口服给药的药物化合物可以是独立的单元，例如胶囊剂、扁囊剂、镀剂或片剂，它们各自含有一定量根据式 (I) 的化合物；粉剂或颗粒剂；在含水或无水液体中的溶液或悬液；水包油型或油包水型乳剂。已经提到，这些组合物可以通过任意适合的药学方法制备，该方法包括使活性化合物与赋形剂（可以由一种或多种另外的成分组成）发生接触的步骤。一般来说，组合物是这样制备的，均匀一致地混合活性化合物与液体和 / 或微细粉碎的固体赋形剂，然后如果必要的话，使产物成型。因而，片剂例如可以这样制备，压制化合物：如果适当的话，与一种或多种另外的成分的粉末或颗粒或者使其成型。压制片可以这样制备，在适合的机械中，将自由流动形式、例如粉末或颗粒形式的化合物，如果适当的话，先与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和 / 或一种（大量）表面活性剂 / 分散剂混合，压制成片。成型片可以这样制备，在适合的机械内，使用惰性液体稀释剂湿润的粉状化合物成型。

**[0064]** 适合经口（舌下）给药的药物组合物包括锭剂，它含有根据式 (I) 的化合物和矫味剂，习惯上是蔗糖和阿拉伯胶，和软锭剂，它在惰性基质中包括化合物，前者例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶。

**[0065]** 适合肠胃外给药的药物组合物优选地包括根据式 (I) 的化合物的无菌含水制剂，它们优选地与预期受药者的血液是等渗的。这些制剂优选地是静脉内给药的，不过给药也可以采取皮下、肌内或真皮内注射的方式。这些制剂可以优选地这样制备，混合化合物与水，赋予所得溶液无菌和与血液等渗。根据本发明的可注射组合物一般含有 0.1 至 5% 重量活性化合物。

**[0066]** 适合直肠给药的药物组合物优选地是单一剂量的栓剂。它们可以这样制备，

混合根据式 (I) 的化合物与一种或多种常规的固体赋形剂, 例如可可脂, 使所得混合物成型。

**[0067]** 适合对皮肤局部用药的药物组合物优选地是软膏剂、霜剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。可以使用的赋形剂是石油凝胶、羊毛脂、聚乙二醇、醇类和两种或多种这些物质的组合。活性化合物的浓度一般占组合物重量的 0.1 至 15%。

**[0068]** 透皮给药也是可能的。适合透皮给药的药物组合物可以是单一的贴剂, 它们适合与患者的表皮长期紧密接触。这类贴剂适合含有活性化合物的可选被缓冲的水溶液, 化合物溶解和 / 或分散在粘合剂中或者分散在聚合物中。适合的活性化合物浓度是约 1% 至 35%, 优选从约 3% 至 15%。特别可能的是。活性化合物可以通过电子转运或离子电渗而被释放, 例如描述在 *Pharmaceutical Research* (药学研究), 2 (6): 318 (1986)。

**[0069]** 本发明化合物及其生理学上的盐仅作用于鞘氨醇<sub>1</sub>磷酸受体<sub>1</sub> (S1P<sub>1</sub>), 下调 S1P<sub>1</sub> 表达, 抑制淋巴细胞进入外周血液循环。用于治疗免疫炎症性疾病如多发性硬化症、类风湿关节炎等。

附图说明

图 1 是实例 21 和实例 22 能明显抑制自身免疫性多发性硬化症的诱导及发病图;

图中化合物-179 是实例 21, 图中化合物-067 是实例 22。

图 2 是实例 21 和实例 22 能明显抑制实验性类风湿关节炎的诱导及发病图;

图中化合物-179 是实例 21, 图中化合物-067 是实例 22。

具体实施方式

实验部分:

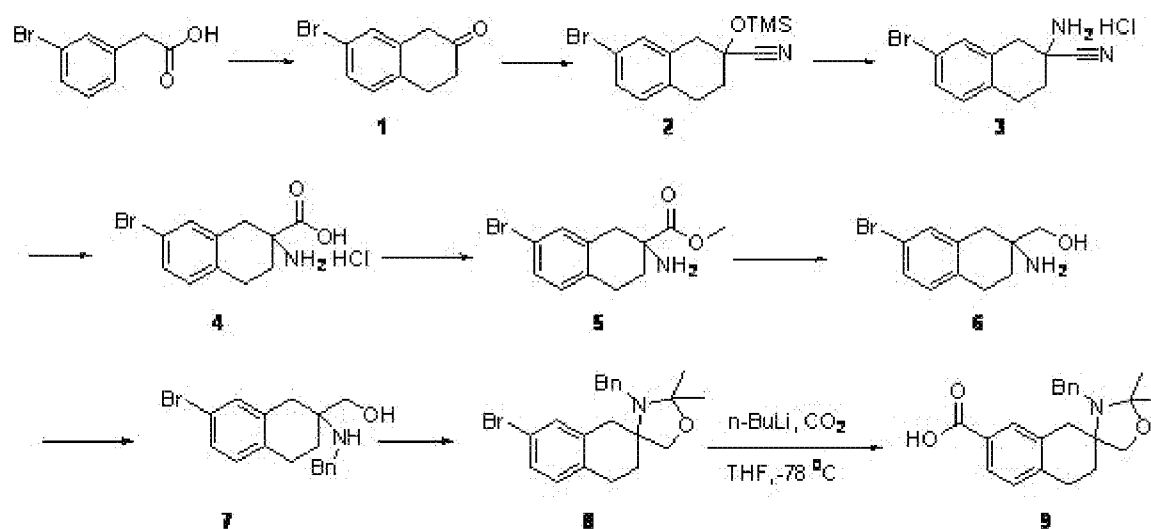
I、化合物的合成:

1、合成过程中 LCMS 的分析条件如下:

## LC Analysis

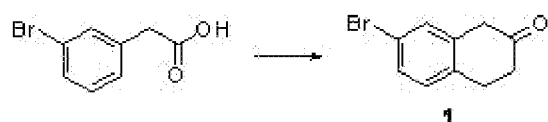
仪器型号	Shimadzu LCMS-2020 System.
高压液相柱型:	XBridge C18 3.5um 3.0*50mm.
液相柱温	40 C.
PDA 波长:	254nm.
LC Pump Total Flow:	1 毫升/分钟.
Pump A:	0.05% Formic acid solution in water;
Pump B:	0.05% Formic acid solution in acetonitrile
LC Time Program:	0-2.1min, Pump B 5-100%;
	2.1-3.5min, Pump B 100%;
	3.51min, Pump B 5%;
	6.5min, Stop.
MS API Unit,	ESI,
MS Scan m/z:	100-800(Event1, Event2).
Result	[M-H] <sup>-</sup> , [M+H] <sup>+</sup>

## 2、合成部分



反应流程 4: 中间体 9 的制备

中间体 1 的制备:

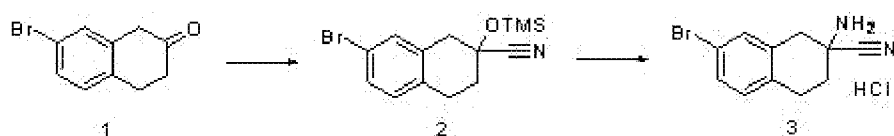


原料间-溴苯乙酸 (100 克, 0.47 摩尔, 1.0 eq) 溶解到 二氯甲烷 (500 毫升) 中, 冰盐浴降温至 0°C, 向其中滴加草酰氯 (120 克, 0.95 摩尔, 2.0 eq), 滴加温度保持在 0°C。滴加完毕后改室温反应 2 小时。反应完成后减压浓缩得间溴-苯乙酰氯 (110 克, 0.47 摩尔), 溶

解到二氯甲烷（200 毫升）中待用。

**[0073]** 另一个反应瓶中加入 三氯化铝（210 克， 1.9 摩尔， 4.0 eq）和 二氯甲烷（500 毫升）。体系冰盐浴降温至  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，向体系滴加上述制备好的酰氯的二氯甲烷溶液，保持温度 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，滴加完后向体系通入乙烯气体，保持温度 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，持续通乙烯气体 3 小时。反应完成后倾入冰水(5000 毫升) 中，用二氯甲烷 ( $3\times 1000$  毫升)萃取，合并有机相用水(1000 毫升) 洗涤一次，有机相无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，过滤，母液减压浓缩，得残留物经柱层析（乙酸乙酯:庚烷 = 1:30）纯化，得中间体 1 化合物(45 g，产率: 43 %) 为黄色固体。MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 225, 227, 理论计算值: 225, 227。

中间体 3 的制备:



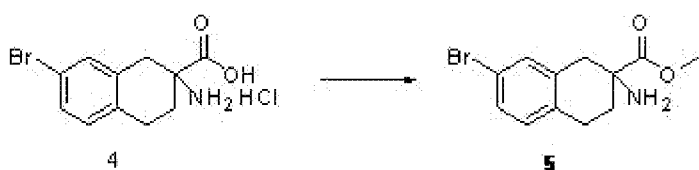
在氮气保护下，原料 **1**（20.0 克，89 毫摩尔，1.0 eq）和  $\text{ZnI}$ （1.4 克，cat.）加入到三甲基硅氰（13.0 克，130 毫摩尔，1.5 eq）中，体系室温反应 3 小时生成 **2**。向反应体系加入  $\text{NH}_3$ /甲醇溶液（50 毫升），加毕室温反应过夜。反应完成后体系减压浓缩，残留物用  $\text{HCl}$ /甲醇（50 毫升）溶解，加入乙醚（200 毫升）有大量固体析出，过滤，滤饼干燥得中间体 **3** 化合物（23 克，89%）为黄色固体。MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 251, 理论计算值: 251。

中间体 4 的制备:



中间体 **3**（23 克，80 毫摩尔，1.0 eq）加入到 8N 盐酸（200 毫升）中，加热至回流反应过夜。反应完成后降温至室温，过滤，收集滤饼，干燥后得中间体 **4** 化合物（20 克，81%）为黄色固体。MS ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 271, 理论计算值: 271

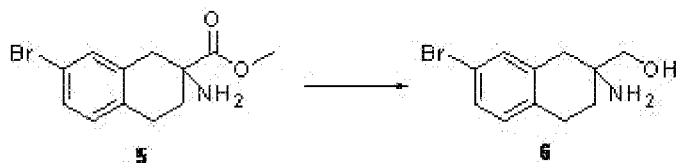
中间体 5 的制备:



原料 **4**（20.0 克，65 毫摩尔，1.0 eq）加入到甲醇（500 毫升）中，降温至  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，滴加氯化亚砷（23.0 克，195 毫摩尔，3.0 eq），加毕升温至回流反应 3 小时。反应完成后体系减压浓缩，残留物加水（300 毫升），饱和碳酸氢钠调  $\text{pH} = 8$ ，水相用醋酸乙酯（200 毫升）萃取三次，合并有机相食盐水洗涤一次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，母液减压浓缩得中

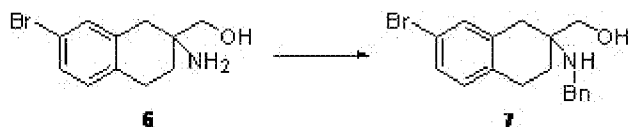
中间体 5 化合物 (15.0 克, 81%) 为黑色油状物。MS ( $M + H^+$ ): 285, 理论计算值: 285。

中间体 6 的制备:



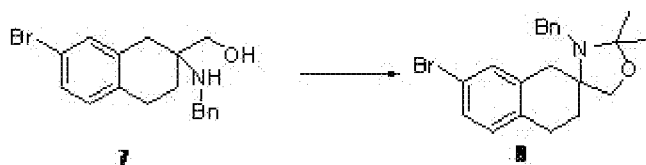
$LiAlH_4$  (4.0 克, 106 毫摩尔, 2.0 eq) 加入到四氢呋喃 (200 毫升) 中, 降温至  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 滴加原料 5 (15.0 克, 53 毫摩尔, 1.0 eq) 的四氢呋喃 (100 毫升) 溶液, 加毕,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  反应 30 分钟。反应完成后体系加入水 (4 毫升), 氢氧化钠 (8 毫升), 水 (4 毫升), 然后过滤, 母液减压浓缩得中间体 6 化合物 (12.0 克, 88%) 为黑色油状物。MS ( $M + H^+$ ): 256, 理论计算值: 256。

中间体 7 的制备:



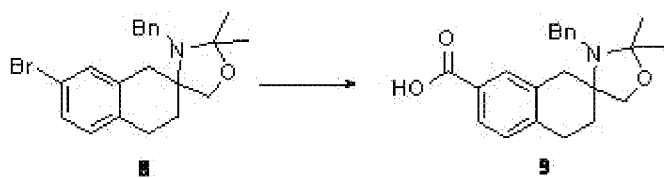
原料 6 (13.0 克, 51 毫摩尔, 1.0 eq), 醋酸 (4.5 克, 150 毫摩尔, 1.5 eq) 和苯甲醛 (5.3 克, 51 毫摩尔, 1.0 eq) 加入到二氯甲烷 (200 毫升) 中, 降温至  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 分批加入醋酸硼氢化钠 (16.0 克, 150 毫摩尔, 1.5 eq), 加毕  $25\text{ }^\circ\text{C}$  反应 30 分钟。反应完成后体系加入氢氧化钠 (8 毫升), 饱和碳酸氢钠 (100 毫升), 用二氯甲烷 (100 毫升) 萃取三次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品, 经硅胶柱层析 (乙酸乙酯:庚烷 =1: 10) 纯化得中间体 7 化合物 (13.0 克, 74%) 为棕色油状物。MS ( $M + H^+$ ): 346, 理论计算值: 346。

中间体 8 的制备:



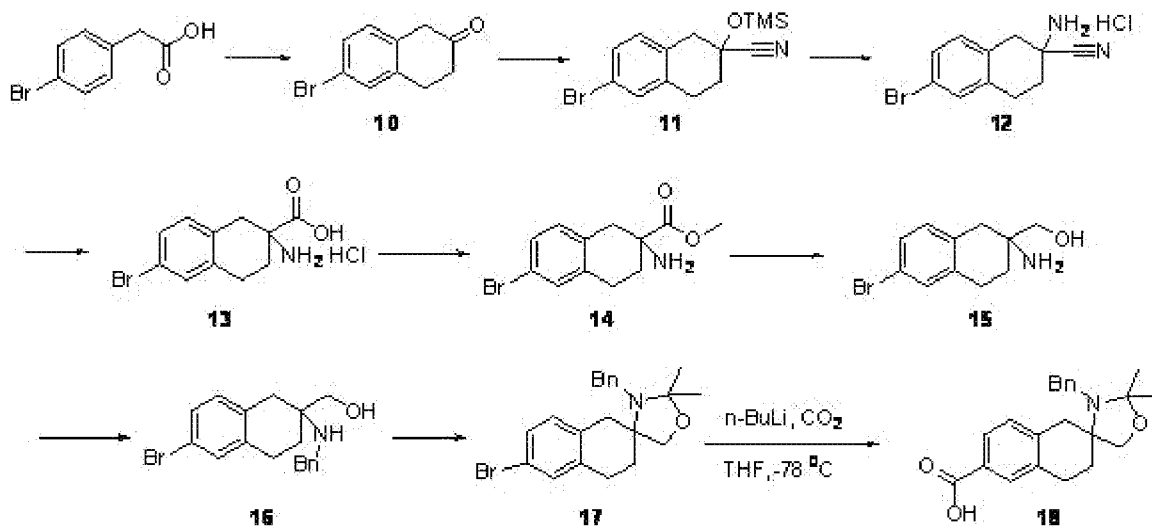
原料 7 (13.0 克, 38 毫摩尔, 1.0eq) 和 TsOH (0.3 克, cat) 加入到 2, 2 二甲氧基丙烷 (100 毫升) 中, 封闭加热至  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , 反应过夜。反应完成后体系减压浓缩, 残留物加入水 (100 毫升), 饱和碳酸氢钠 (50 毫升), 用二氯甲烷 (100 毫升) 萃取三次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品, 经柱层析 (乙酸乙酯:庚烷 =1: 20) 纯化得中间体 8 化合物 (9.4 克, 65%) 为浅黄色固体。MS ( $M + H^+$ ): 386, 388 理论计算值: 386, 388。

中间体 9 的制备:



原料 **8** (5.0 克, 13 毫摩尔, 1.0 eq) 加入到四氢呋喃 (50 毫升) 中, 氮气保护下降温至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 滴加  $n\text{-BuLi}$  (7.8 毫升, 1.5 eq), 在  $-78^{\circ}\text{C}$ , 反应 30 分钟, 向其中加入干冰 (2 g), 加毕自然升温至室温, 减压浓缩, 残留物加入水 (50 毫升), 用 2N HCl 调  $\text{pH} = 4$ , 过滤, 收集滤饼干燥得中间体 **9** 化合物 (4.0 克, 88%) 为白色固体。MS ( $M + H^+$ ): 352, 理论计算值: 352。

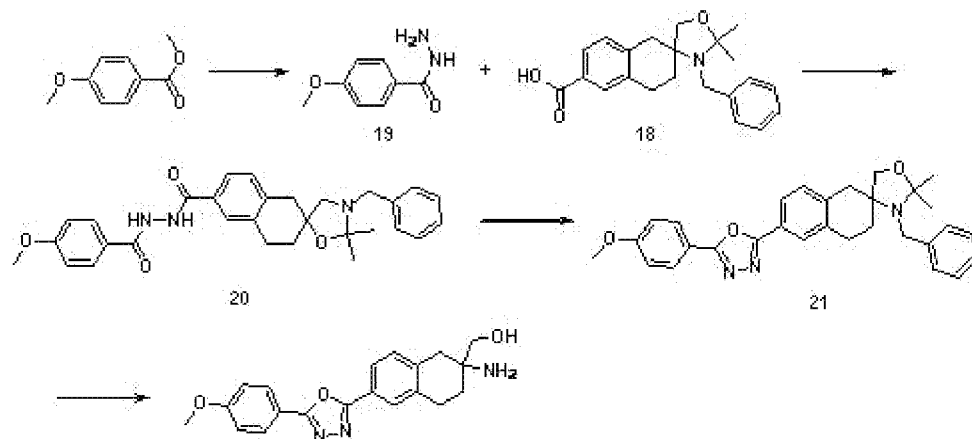
中间体 18 的制备:



反应流程 5: 中间体 **18** 的制备

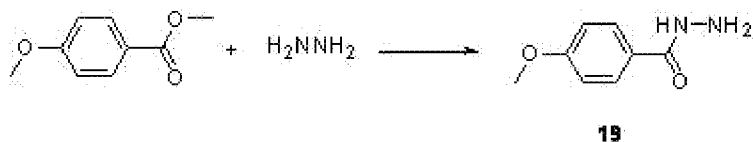
中间体 **18** 可参照 **9** 的合成方法通过反应流程 4 获得。

[0081] 实例 1 的合成:



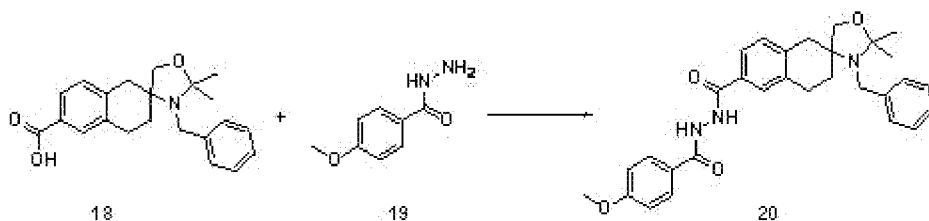
反应流程 6: 实例 1 的合成

中间体 19 的制备:



4 - 甲氧基苯甲酸甲酯 (33 克, 0.2 摩尔) 和无水肼(7.7 克, 0.24 毫摩尔) 的混合物在氮气下加热到 140 °C, 反应在此温度下持续 30 分钟。冷却到室温后, 反应混合物用乙酸乙酯萃取 (3×100 毫升)。有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得中间体 19 化合物粗品 (30 g) 直接用于下一步反应。

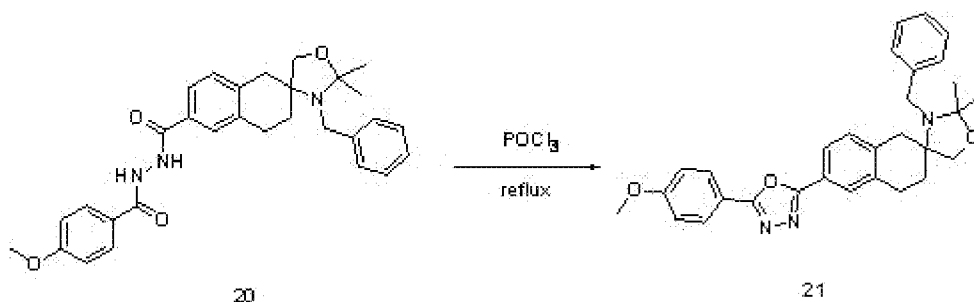
中间体 20 的制备:



原料 **18** (0.5 克, 1.0 eq) 溶解到干燥的二氯甲烷 (20 毫升) 中, 加入 DMF (0.01 克, cat), 降温至 0 °C, 滴加草酰氯 (500 毫克, 3.0 eq), 加毕自然升至室温反应 30 min, 反应完成后直接减压浓缩得酰氯, 加二氯甲烷 (10 毫升) 溶解待用;

另一反应瓶中加入 **19** (240 毫克, 1.0eq) 和二氯甲烷 (20 毫升), 室温下加入 Et<sub>3</sub>N (430 毫克, 3.0 eq), 加毕降至 0 °C, 滴加上述制备好的酰氯的二氯甲烷溶液, 加毕自然升至室温反应 1 h。LCMS 和薄层色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚=1:1) 监测反应完成。反应液加入水 30 毫升, 二氯甲烷 3×30 毫升萃取, 有机相干燥后浓缩得粗品, 经柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5) 纯化后得中间体 **20** 化合物 200 毫克。

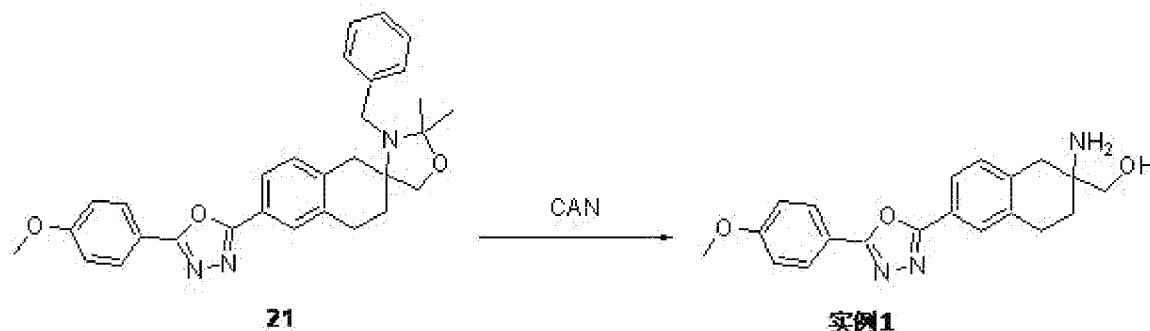
中间体 21 的制备:



原料 **20** (100 毫克, 1.0eq) 溶解到 POCl<sub>3</sub> (10 毫升) 中, 加热回流反应 3 h, LCMS 和薄层色谱法 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 监测反应完成。反应液减压浓缩除掉 POCl<sub>3</sub>, 残留物加入冰水 20 克, NaHCO<sub>3</sub> 调节 pH=8, 二氯甲烷 3×30 毫升萃取, 有机相干燥后柱层析 (二氯甲

烷：甲醇=30:1) 后得中间体 21 化合物 50 mg。

实例 1: 6-[5-(4-甲氧基苯基)-2-[1,3,4]噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇



原料 **21** (45 毫克, 0.094 毫摩尔, 1.0 eq) 和硝酸铈铵 (45 mg) 加入到乙腈 (10 毫升) 和二氯甲烷 (1 毫升) 中, 体系室温反应 5 小时, 反应用薄层色谱法 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 和 LCMS 监测。反应完成后向体系加入水 (20 毫升), 用二氯甲烷 (3 × 20 毫升) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 50:1) 纯化得实例 1 (20 毫克, 61%) 为白色固体。NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.42 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.21 (2H, m), 6.90 (1H, d), 3.86 (3H, s), 3.70 (2H, dd), 2.80 (4H, m), 1.82 (2H, m); Rt = 3.12 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 352, 理论计算值: 352

以下实例可用类似操作于实例 1 的合成方式获得:

实例 2: 6-[5-(4-乙氧基苯基)-2-[1,3,4]噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇

NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.04 (2H, d), 7.92 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.52 (2H, d), 4.10 (2H, m), 3.60 (2H, d), 3.30 (4H, m), 3.00 (2H, m), 1.40 (3H, t); Rt = 3.34 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 366, 理论计算值: 366

实例 3: 6-[5-(4-氟苯基)-2-[1,3,4]噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.10 (2H, d), 7.96 (2H, m), 7.21 (3H, m), 3.52 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.80 (2H, m), 1.82 (2H, m); Rt = 3.16 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 340, 理论计算值: 340

实例 4: 6-[5-(3-氟苯基)-2-[1,3,4]噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.00 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.22 (3H, m), 3.52 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.80 (2H, m), 1.82 (2H, m); Rt = 3.24 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 340, 理论计算值: 340.

实例 5: 6-[5-(2-氟苯基)-2-[1,3,4]噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘基-甲醇

NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.16 (1H, m), 7.92 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.32 (3H, m), 3.62 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.42 (2H, m), 1.64 (2H, m); Rt = 3.10 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 340, 理论计算值:

340.

实例 6: 6-[5-(4-吡啶基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 8.70 (2H, d), 8.20 (2H, 2), 7.64 (1H, m), 7.30 (3H, m), 3.60 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.24 (2H, m); Rt = 2.77 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 323, 理论计算值: 323.

实例 7: 6-[5-(4-哌啶基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 7.64 (2H, m), 7.30 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.82 (4H, m), 2.64 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.24 (2H, m); Rt = 2.40 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 329, 理论计算值: 329.

实例 8: 1-{4-[5-(6-羟甲基-6-氨基-5,6,7,8-四氢-2-萘基)-2-1,3,4-噁二唑基]-1-哌啶基} 乙酮

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.80 (2H, m), 7.20 (1H, m), 3.76 (2H, m), 3.60 (4H, m), 3.10 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.02 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.24 (2H, m); Rt = 2.64 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 371, 理论计算值: 371.

实例 9: 6-[5-(3-甲基-4-甲氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.94 (1H, m), 7.90 (2H, m), 7.82 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.66 (1H, d), 3.90 (3H, s), 3.70 (2H, dd), 2.90 (4H, m), 2.30 (3H, s), 1.52 (2H, m); Rt = 3.38 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 366, 理论计算值: 366

实例 10: 7-{5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.05 (2H, d), 7.85 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.15 (2H, d), 4.20 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.90 (4H, m), 1.85 (2H, m); Rt = 3.21 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 396, 理论计算值: 396

实例 11: 7-[5-(3-三氟甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.9 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.85 (1H, m), 4.60 (1H, m), 3.75 (2H, m), 3.150 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.32 (6H, d), Rt = 3.90 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 448, 理论计算值: 448

实例 12: 6-[5-(3-硝基-4-吡啶基)-3-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, DMSO-d<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.95 (1H, m), 8.82 (1H, m), 8.50 (1H, m), 7.91 (2H, m), 7.38 (1H, m), 5.02 (1H, d), 2.90 (4H, m), 2.70 (2H, d), 1.78 (2H, m), Rt = 3.04 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 368, 理论计算值: 368

实例 13: 7-[5-(2-羟甲基-4-吡啶基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.72 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.41 (2H, m), 7.01 (1H, m), 6.80 (1H, m), 5.12 (2H, d), 4.10 (2H, d), 3.60 (2H, d), 3.30 (2H, m), 1.82 (2H, m), Rt = 2.71 min, MS (M +

H+): 353, 理论计算值: 353

实例 14: 4-[5-(7-羟甲基-7-氨基-5,6,7,8-四氢-2-萘基)-1,3,4-噁二唑基]-1-茛满醇

NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.05 (1H, d), 7.85 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.50 (1H, m), 7.35 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.15 (1H, m), 3.5 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.70 (4H, m), 1.90 (2H, m); Rt = 2.97 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 378, 理论计算值: 378

实例 15: 7-[5-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.95 (3H, m), 7.85 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.14 (1H, d), 3.90 (3H, s), 2.90 (4H, m), 2.85 (2H, m), 2.25 (3H, s), 1.88 (2H, m), Rt = 3.49 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 366, 理论计算值: 366

实例 16: 7-[5-(4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 8.10 (2H, d), 7.90 (2H, d), 7.41 (1H, d), 7.20 (2H, d), 4.81 (1H, m), 3.45 (2H, m), 2.99 (2H, m), 2.81 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.38 (6H, m), Rt = 3.77 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 380, 理论计算值: 380

实例 17: 7-{5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-1,3,4-噁二唑基}-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, DMSO+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 8.37 (1H, d), 8.27 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.35 (1H, d), 4.38 (2H, m), 3.74 (2H, m), 3.33 (5H, m), 2.90 (2H, m), 2.83 (2H, m), 1.86 (2H, m). Rt = 3.64 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 464, 理论计算值: 464

实例 18: 7-{5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-3-甲基苯基]-2-1,3,4-噁二唑基}-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

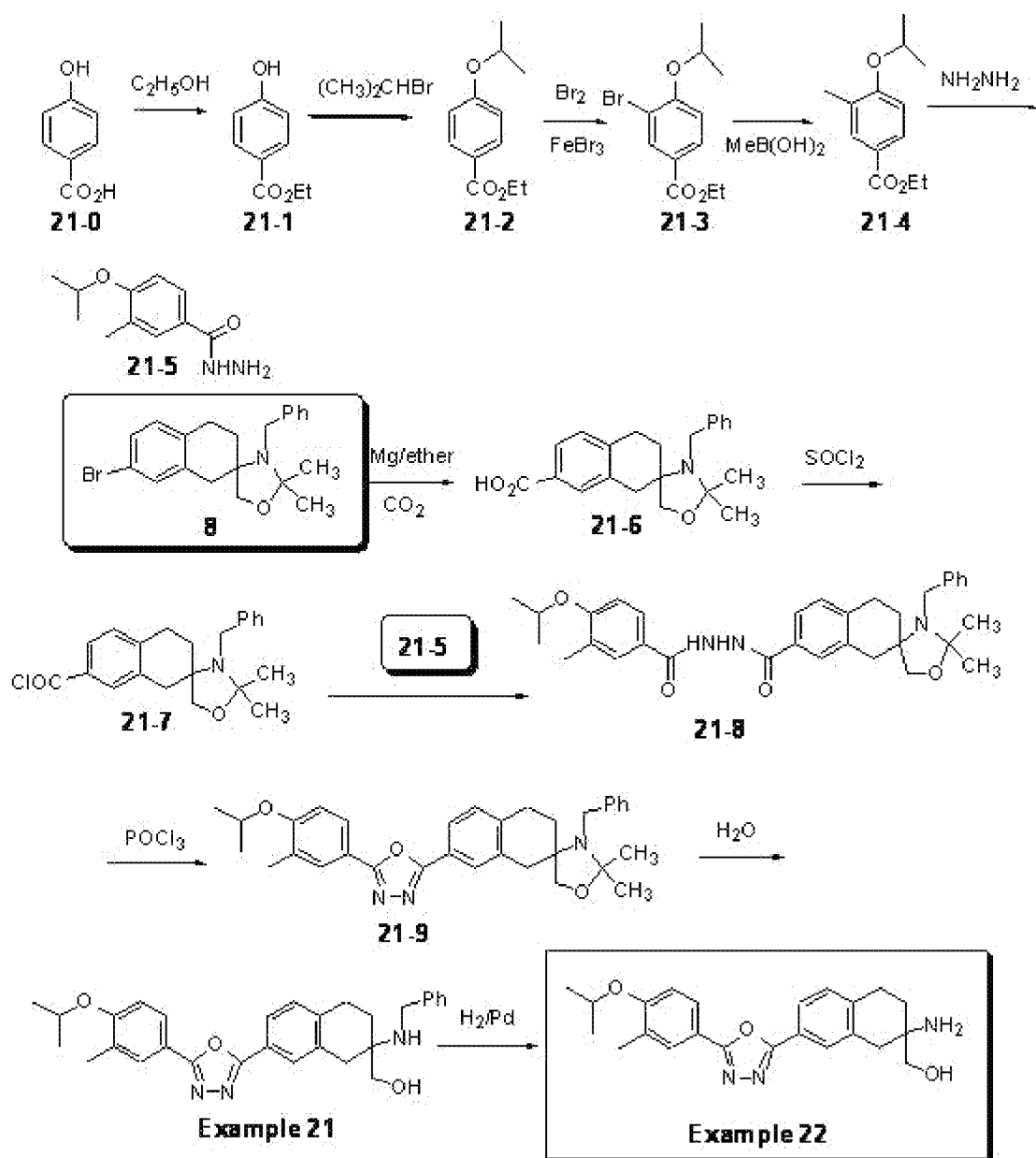
NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.95 (2H, d), 7.83 (2H, d), 7.34 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.22 (2H, s), 3.74 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.95 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.83 (2H, m); Rt = 3.07 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 410, 理论计算值: 410

实例 19: 7-[5-(6-异丙氧基-3-吡啶基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.85 (1H, s), 8.22 (1H, d), 7.81 (2H, d), 7.22 (1H, d), 6.80 (1H, d), 5.39 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.00 (2H, m), 2.89 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.39 (3H, s), 1.37 (3H, s); Rt = 3.68 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 381, 理论计算值: 381

实例 20: 7-[5-(3,4-二乙氧基苯基)-2-[1,3,4]恶二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.95 (2H, d), 7.83 (2H, d), 7.34 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.22 (2H, s), 3.74 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.95 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.83 (2H, m)。



#### 中间体 21-1 的合成

取化合物 21-0 (4-羟基苯甲酸) 5 g (36 mmol), 无水乙醇 50 mL, 加热至回流, 缓慢滴加浓硫酸 3.4 mL (63 mmol), 滴毕继续搅拌反应 8 h, 蒸除大部分乙醇, 静置析出晶体, 过滤, 滤饼水洗至中性, 干燥, 得白色固体化合物 21-1 5 g, 产率 83%; mp 109-111°C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.92 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz,  $2\times$ -ArH), 6.88 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz,  $2\times$ -ArH), 5.97 (s, 1H, -OH), 4.38 (q, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.38 (t, 3H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.4, 160.6, 131.9, 131.9, 122.1, 115.3, 115.3, 61.1, 14.2。

#### 中间体 21-2 的合成

取化合物 21-1 16 g (76.9 mmol), 无水碳酸钾 39.8 g (0.29 mol), 无水乙醇 200 mL, 加热至 60°C, 滴加 2-溴丙烷 35.5 g (0.29 mol) 的无水乙醇溶液 50 mL, 保持 60°C 继续搅拌反应 2 h, 反应毕, 蒸除溶剂后硅胶柱层析 (展开剂: 乙酸乙酯: 石油醚=1:10), 得无色油状化合物 21-2 20 g, 产率 99%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.97 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz,  $2\times$ -ArH), 6.88 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz,  $2\times$ -ArH), 4.62 (t,

$^1\text{H}$ ,  $J=5.6$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 4.33 (d, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.34 (d, 9H,  $J=4.8$  Hz,  $3\times-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.3, 161.6, 131.4, 131.4, 122.4, 114.9, 114.9, 69.9, 60.4, 21.8, 14.3。

#### 中间体 21-3 的合成

取化合物 21-2 2 g (12 mmol), 二氯甲烷 50 mL, 冰盐浴保持 $-10^\circ\text{C}$ 下, 缓慢滴加溴素 1.53 g (12 mmol) 的二氯甲烷溶液 20 mL, 滴毕,  $40^\circ\text{C}$  搅拌反应 3.5 h, 加入 10% 硫代硫酸钠溶液搅拌至溶液无色, 水层用二氯甲烷萃取三次, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩滤液后硅胶柱层析 (展开剂: 乙酸乙酯: 石油醚=1: 3), 得无色油状化合物 21-3 1.8 g, 产率 65%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.13 (s, 1H,  $-\text{ArH}$ ), 7.85 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz,  $-\text{ArH}$ ), 6.80 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz,  $-\text{ArH}$ ), 4.56-4.53 (m, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 4.28 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.29 (t, 9H,  $J=6.8$  Hz,  $3\times-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 164.7, 157.8, 134.5, 129.9, 123.5, 113.0, 112.4, 71.6, 60.5, 21.5, 14.0。

#### 中间体 21-4 的合成

在 $\text{N}_2$ 保护下, 取化合物 21-3 1.5 g (5 mmol), 甲基硼酸 0.34 g (5.5 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  4.15 g (15 mmol), 四三苯基磷钨 0.13 g (0.25 mmol), 甲苯 30 mL, 加热回流反应 3 h, 加少许水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 蒸除溶剂后硅胶柱层析 (展开剂: 乙酸乙酯: 石油醚=1: 50), 得无色油状化合物 21-4 0.75 g, 产率 65%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.86-7.83 (m, 2H,  $2\times-\text{ArH}$ ), 6.82 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz,  $-\text{ArH}$ ), 4.62-4.59 (m, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 4.35 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.13 (s, 3H,  $\text{Ar}-\text{CH}_3$ ), 1.38-1.34 (m, 9H,  $3\times-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.6, 159.9, 132.0, 128.9, 127.3, 121.8, 111.2, 70.0, 60.3, 22.0, 16.2, 14.3。

#### 中间体 21-5 的合成

取化合物 21-4 5 g (22 mmol), 水合肼 (80%) 13.6 mL (0.22 mol), 无水乙醇 80 mL, 加热回流反应过夜, 蒸除溶剂后硅胶柱层析 (展开剂: 乙酸乙酯), 得白色固体化合物 21-5 4.5 g, 产率 95%; mp  $97-99^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.69 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 7.57 (s, 2H,  $2\times-\text{ArH}$ ), 6.70 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz,  $-\text{ArH}$ ), 4.48 (t, 1H,  $J=6.0$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 4.22 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{Ar}-\text{CH}_3$ ), 1.26 (d, 6H,  $J=5.6$  Hz,  $2\times-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.3, 158.7, 129.5, 127.3, 125.9, 123.7, 111.3, 69.8, 21.8, 21.6, 16.1。

#### 中间体 21-6 的合成

在 $\text{N}_2$ 保护下, 加入Mg 0.78 g (28.6 mmol), 几粒碘, 升温至  $80^\circ\text{C}$ , 滴加少量中间体 8 (3-苄基-4-[7-溴-1, 2, 3, 4-四氢萘基]-2, 2-二甲基-1, 3-噁唑烷) 10 g (26 mmol) 的THF溶液 100 mL以引发反应, 搅拌下继续滴加剩余的中间体 8 溶液并保持反应体系微沸, 滴毕, 继续回流反应 5 h。冷却, 保持反应温度 $-10^\circ\text{C}$ , 通入干燥 $\text{CO}_2$ 气体 1.5 h,  $0^\circ\text{C}$ 下滴加浓硫酸 1.4 mL, 继续搅拌 0.5 h, 蒸除溶剂后硅胶柱层析 (展开剂: 乙酸乙酯: 石油醚=1:3), 得白色固体化合物 21-6 5.3 g, 产率 58%; mp  $180-182^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 12.71 (s, 1H,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 7.65 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz,  $2\times-\text{ArH}$ ), 7.40 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $2\times-\text{ArH}$ ), 7.28 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $2\times-\text{ArH}$ ), 7.21-7.14 (m, 2H,  $2\times-\text{ArH}$ ), 3.87 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.65 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 3.50 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 2.91 (t, 2H,  $J=16.8$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.77 (t, 2H,  $J=16.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.82-1.74 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.22 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.08 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$ : 167.3, 141.4, 140.7, 136.3, 130.3, 128.5, 128.2, 127.9, 127.9, 126.6, 126.6, 126.5, 94.8, 71.9, 62.0, 45.8, 35.9, 30.2, 27.6,

27.3, 27.0。

#### 中间体 21-8 的合成

取中间体 21-6 2 g (5.7 mmol), 二氯甲烷 40 mL, 氯化亚砷 1.24 mL (17.1 mmol), 回流反应 3 h, 蒸除溶剂得粗品酰氯 21-7, 该粗品酰氯 21-7 未经提纯直接用于下一步反应; 即取中间体 21-5 1.2 g (5.8 mmol), THF 30 mL, 吡啶 0.9 mL (11.5 mmol), 冰盐浴-5°C, 然后滴加上一步粗品酰氯 21-7 的 THF 溶液 20 mL, 滴毕继续搅拌反应 0.5 h, 加少许水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取三次, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液蒸干后硅胶柱层析 (展开剂: 乙酸乙酯: 二氯甲烷=1:15), 得浅黄色固体化合物 21-8 1.4 g, 产率 45%; mp 116-117°C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.90 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz, -CONH-), 9.85 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz, -CONH-), 7.73 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, -ArH), 7.67 (s, 1H, -ArH), 7.60 (d, 2H,  $J=6.6$  Hz, 2 $\times$ -ArH), 7.39 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz, 2 $\times$ -ArH), 7.28 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz, 2 $\times$ -ArH), 7.21 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz, -ArH), 7.11 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, -ArH), 6.77 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, -ArH), 4.58-4.55 (m, 1H, -CH-), 3.83 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.83-3.61 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.88-2.75 (m, 4H, 2 $\times$ -CH<sub>2</sub>-), 2.15 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.82-1.80 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.34-1.27 (m, 6H, 2 $\times$ -CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.5, 165.4, 159.3, 141.1, 139.9, 136.4, 130.2, 128.9, 128.8, 128.5, 128.3, 128.3, 127.9, 127.9, 127.4, 126.7, 126.6, 124.7, 122.5, 111.3, 95.4, 72.5, 69.9, 62.3, 46.4, 36.0, 30.8, 28.1, 27.6, 27.0, 21.9, 16.2。

#### 中间体 21-9 的合成

在 $\text{N}_2$ 保护下, 取化合物 21-8 1.2 g (2.2 mmol), 三氯氧磷 20 mL, 加热至 100°C 搅拌反应 3 h, 蒸干溶剂后硅胶柱层析 (甲醇: 二氯甲烷=1:30), 得化合物 21-9 0.2 g, 产率 45%; mp 280-282°C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.92 (d, 2H,  $J=6.8$  Hz, 2 $\times$ -ArH), 7.82 (t, 2H,  $J=8.0$  Hz, 2 $\times$ -ArH), 7.42 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz, 2 $\times$ -ArH), 7.30 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz, 2 $\times$ -ArH), 7.20 (t, 2H,  $J=8.0$  Hz, 2 $\times$ -ArH), 6.93 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, -ArH), 4.66-4.63 (m, 1H, -CH-), 3.90 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.80-3.70 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.03-2.88 (m, 4H, 2 $\times$ -CH<sub>2</sub>-), 2.28 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.96-1.89 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.40-1.36 (m, 6H, 2 $\times$ -CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 164.5, 164.0, 158.9, 141.1, 139.4, 137.1, 129.3, 129.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 126.8, 126.0, 124.1, 121.6, 115.4, 112.1, 95.5, 72.7, 70.2, 62.4, 46.5, 36.4, 30.7, 28.2, 27.5, 27.2, 22.0, 16.3。

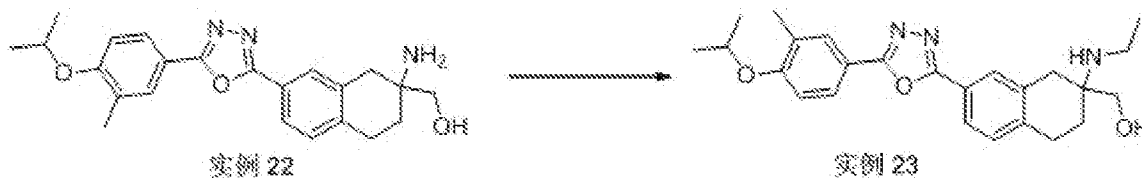
实例 21: 2-(7-苄氨基-5, 6, 7, 8-四氢-7-萘甲醇基)-5-(3-甲基-4-异丙氧基)-1, 3, 4-噁二唑(在先专利申请 201110155280.X 中的化合物 179)

在 $\text{N}_2$ 保护下, 取化合物 21-9 1.2 g (2.2 mmol), *p*-TsOH 0.02 g (0.013 mmol), 甲醇 50 mL, 加热回流反应, 旋转蒸除溶剂后柱层析 (展开剂: 甲醇: 二氯甲烷=1:50), 得白色固体实例 22 0.4 g, 产率 60%。mp 159-161°C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.91-7.82 (m, 4H, 4 $\times$ -ArH), 7.31-7.23 (m, 6H, 6 $\times$ -ArH), 6.93 (d, 1H,  $J=9.3$  Hz, -ArH), 4.66-4.62 (m, 1H, -CH-), 3.79-3.77 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.59 (q, 2H,  $J=10.8$  Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3.04-2.85 (m, 4H, 2 $\times$ -CH<sub>2</sub>-), 2.27 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.01-1.90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.39-1.37 (m, 6H, 2 $\times$ -CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 164.5, 163.9, 158.9, 139.7, 139.5, 135.0, 129.3, 129.2, 128.4, 128.2, 127.8, 127.2, 126.0, 124.3, 121.7, 115.3, 112.1, 70.1, 64.5, 55.6, 45.6, 37.2, 28.2, 25.7, 22.0, 16.3。

实例 22: 2-(7-氨基-5, 6, 7, 8-四氢-7-萘甲醇基)-5-(3-甲基-4-异丙氧基)-1, 3, 4-噁二唑(在先专利申请 201110155280X 中的化合物 067)

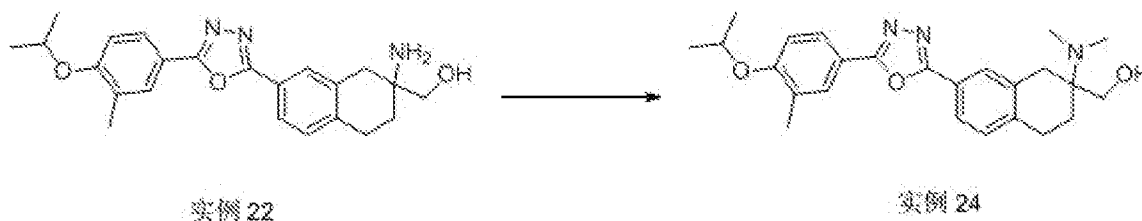
将化合物 22 0.2 g (0.0 mmol), 甲醇 20 mL, 甲酸铵 0.21 g (0.0 mmol), Pd/C (10%) 0.12 g (0.0 mmol) 加入到 100 mL 三颈瓶中, 加热回流反应, TLC 跟踪反应进程。反应毕, 冷却, 过滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析 (展开剂: 甲醇: 二氯甲烷=1:5), 得白色固体化合物-067 0.07 g, 产率 44%。mp 189-191 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.93-7.85 (m, 4H, 4×-ArH), 7.39 (d, 1H, J=8.1 Hz, -ArH), 7.17 (d, 1H, J=8.4 Hz, -ArH), 4.75-4.71 (m, 1H, -CH-), 3.61 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 3.51-3.50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.09 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.94-2.92 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.22 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.05-2.00 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.34-1.32 (m, 6H, 2×-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.0, 163.6, 159.5, 134.2, 129.8, 129.0, 127.9, 127.3, 126.3, 125.7, 124.4, 121.3, 114.9, 113.1, 70.2, 63.1, 55.5, 34.2, 27.3, 25.1, 22.0, 16.1; 质谱ESI-MS: (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) (M<sup>+</sup>+1): 394.5, 377.7, 352.9; 红外光谱IR (KBr) v cm<sup>-1</sup>: 3400, 2976, 2925, 2557, 2019, 1611, 1554, 1485, 1402, 1385, 1373, 1333, 1311, 1273, 1255, 1174, 1136, 1110, 1060, 996, 953, 874, 825, 742。

实例 23: 7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-乙氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇



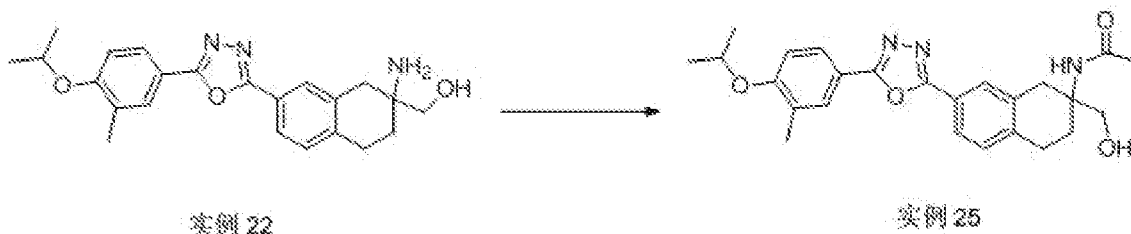
在实例 22 (80 毫克, 0.2 毫摩尔, 1.0 eq) 的二氯甲烷溶液中 (30 毫升) 加入醋酸 (18 毫克, 0.3 毫摩尔, 1.5 eq), 40% 的乙醛 (35 毫克, 0.3 毫摩尔, 1.5 eq)。溶剂冷却到 0°C 时, 向反应混合物中加入硼氢化钠和 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (65 毫克, 0.3 毫摩尔, 1.5 eq)。在室温下搅拌 5 小时, 加入水 (50 毫升)。用碳酸氢钠调整 pH 值至 8.9。然后混合物用二氯甲烷 (50 毫升) 提取三次。有机相用盐水 (30 毫升) 洗后, 用无水硫酸钠干燥, 集中后用真空将有机溶剂抽尽。粗产物经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=20:1) 获得实例 23 20 毫克 (收率: 58%)。NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 7.82 (4H, m), 7.28 (1H, m), 7.06 (1H, d), 4.70 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.18 (4H, m), 2.90 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.40 (9H, m); Rt = 3.79 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 422, 理论计算值: 422

实例 24: 7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-二甲氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇



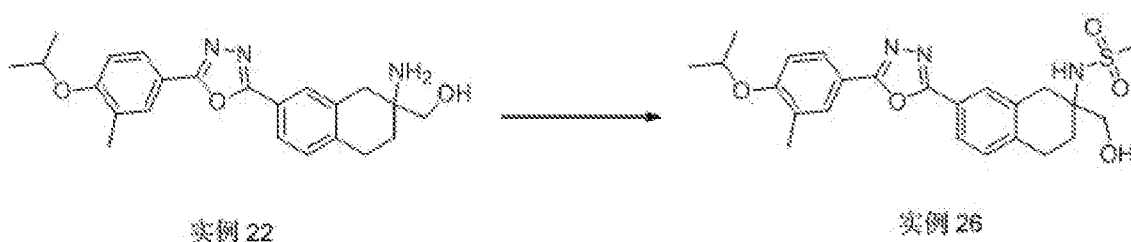
30 mg 实例 22 溶解到 5 毫升二氯甲烷中, 加入甲醛 5 毫克, 冰醋酸 5 毫克, 控温 0 °C 下, 加入醋酸硼氢化钠, 加毕 0 °C 反应 30 min, LCMS 监测反应大部分生成二甲基的产物, 经柱层析纯化后得实例 24, 纯度 97% (LCMS); 经 HNMR 检测纯度较好 (>95%)。NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>) δ = 7.80 (3H, m), 7.78 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.84 (1H, m), 4.60 (1H, m), 3.74 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.76 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.00 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.38 (6H, d), Rt = 4.04 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 422, 理论计算值: 422

实例 25: N-{2-羟基-7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-1,2,3,4-四氢-2-萘基} 乙酰胺



实例 22 (100 毫克, 0.25 毫摩尔, 1.0eq) 加入到二氯甲烷 (10 毫升) 中, 控制温度 0 °C 左右加入乙酸酐 (26 毫克, 0.25 毫摩尔, 1.0eq), 加毕室温反应 2 小时, 反应过程用薄层色谱法 (二氯甲烷: 甲醇=5:1) 监控。反应完成后, 体系倾入水 (20 毫升) 中, 饱和NaHCO<sub>3</sub>调节pH至 8-9, 二氯甲烷 (20 毫升) 萃取混合物, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩, 粗品经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30:1) 纯化得实例 25 (50 毫克, 46%) 为白色固体. NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.93 (2H, d), 7.83 (2H, d), 7.38 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.15 (1H, d), 4.72 (1H, m), 3.64 (3H, m), 3.22 (2H, m), 2.99 (1H, d), 2.86 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.32 (3H, s); Rt = 3.66 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 436, 理论计算值: 436

实例 26: N-{2-羟甲基-7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-1,2,3,4-四氢-2-萘基} 甲磺酰胺

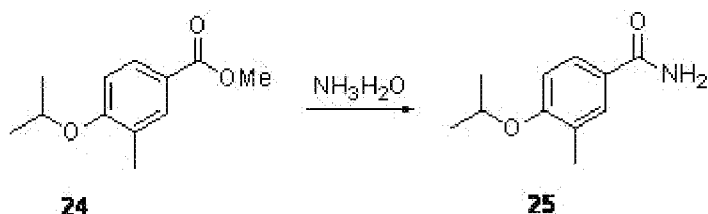


实例 22 (100 毫克, 0.25 毫摩尔, 1.0eq) 加入到四氢呋喃 (10 毫升) 和水 (10 毫升) 中, 加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (172 毫克, 1.25 毫摩尔, 5.0eq), 加毕搅拌 30 分钟, 再降温至 0 °C 下加入甲磺酰氯 (45 毫克, 0.38 毫摩尔, 1.5eq), 加毕室温反应 2 小时, 反应过程用薄层色谱法 (二氯甲烷: 甲醇=5:1) 和 LCMS检测, 反应完成后, 倾入水 (20 毫升) 中, 二氯甲烷 (20 毫升) 萃取三次, 有机相干燥后, 浓缩, 粗品经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 100:1) 得实例 26 (30 毫克, 25%) 为黄色固体. NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.93 (3H, m), 7.85 (1H, s), 7.28 (1H, d), 6.94 (1H, d), 4.62 (1H, m), 3.84 (2H, m), 3.02 (2H, m), 2.94 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.24 (3H, s); Rt = 3.69 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 472, 理论计算值: 472



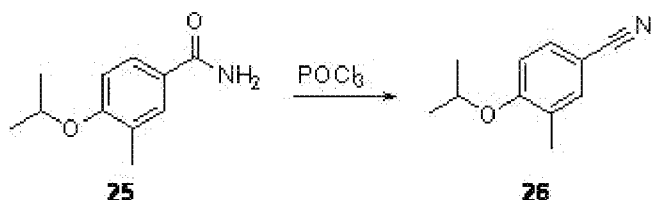
酸乙酯 (100 毫升)萃取混合物, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤一次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得 中间体 24 化合物 (12 克, 92%) 为黄色油状物。

中间体 25 的制备:



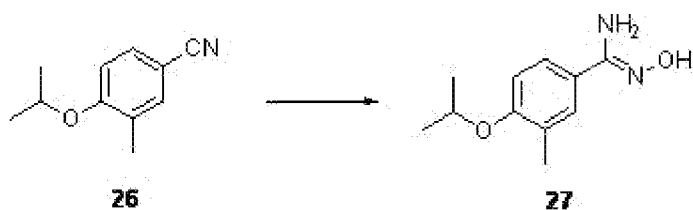
原料 24 (5 克, 24 毫摩尔, 1.0 eq) 溶解到 乙醇 (50 毫升) 中, 向其中加入  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (20 毫升)。反应密闭加热到  $120^\circ\text{C}$  持续 15 小时。反应过程用薄层色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5) 监测。反应完成后体系减压浓缩, 残留物加水(100 毫升), 用 乙酸乙酯 (100 毫升) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩, 残留物柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=5:1) 纯化得中间体 25 化合物 (3.0 克, 67%) 为白色固体。

中间体 26 的制备:



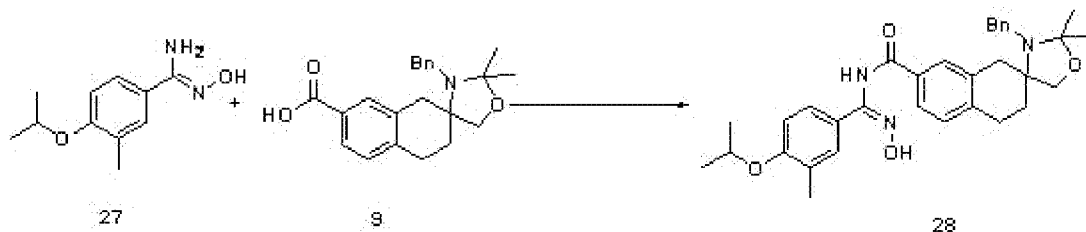
原料 25 (100 毫克, 0.52 毫摩尔, 1.0 eq) 溶解到  $\text{POCl}_3$  (5 毫升) 中, 体系加热回流反应 5 小时。反应过程用薄层色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5) 监测。反应完成后减压浓缩, 残留物加入到冰水(20 毫升) 中。用 乙酸乙酯 (100 毫升) 萃取三次。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩, 柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:10) 得中间体 26 化合物 (60 毫克, 67%) 为黄色油状物。

中间体 27 的制备:



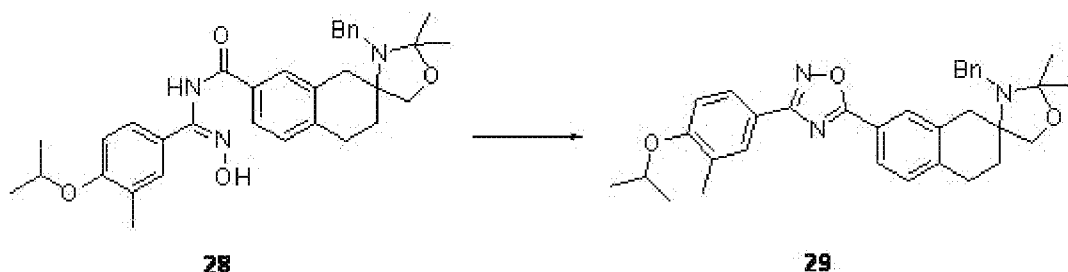
原料 26 (500 毫克, 2.9 毫摩尔, 1.0 eq) 溶解到甲醇 (10 毫升) 中, 加入盐酸羟胺 (520 毫克, 5.8 毫摩尔, 2.0eq) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (800 毫克, 5.8 毫摩尔, 2.0 eq) 加毕升温至回流反应过夜。反应用薄层色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5) 监测。反应完成后降至室温, 体系减压浓缩, 加水 30 毫升, 用二氯甲烷 (30 毫升) 萃取三次。合并有机相, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品, 经柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5) 纯化得中间体 27 化合物 (300 毫克, 50%) 为黄色固体。

中间体 28 的制备:



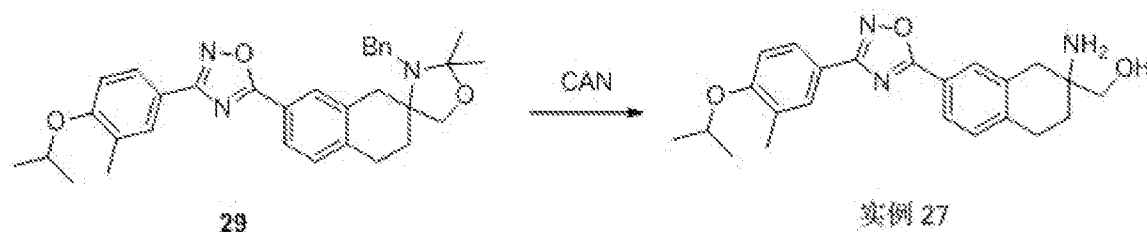
原料 27 (150 毫克, 0.7 毫摩尔, 1.0 eq) 和 9 (250 毫克, 0.7 毫摩尔, 1.0 eq) 溶解到二氯甲烷 (10 毫升) 中, 向其中加入 DIC (130 毫克, 1.1 eq, 1.5 eq)。加毕, 室温反应过夜。反应用薄层色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5) 和 LCMS 监测。反应完成后向体系加水 (20 毫升), 二氯甲烷 (30 毫升) 萃取三次, 合并有机相, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 经柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5) 纯化得中间体 28 化合物 (80 毫克, 21%) 为白色固体。

中间体 29 的制备:



原料 28 (30 毫克, 0.05 毫摩尔, 1.0 eq) 加入到四氢呋喃 (10 毫升) 中, 向体系中加入四丁基氟化铵 (30 mg), 加毕, 室温反应过夜, 反应用薄层色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5) 和 LCMS 监测, 反应完成后向体系加入水 (20 毫升), 用乙酸乙酯 (20 毫升) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩, 得粗品, 经柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:10) 纯化得中间体 29 化合物 (15 毫克, 52%) 为白色固体。

实例 27 7-[3-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-5-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

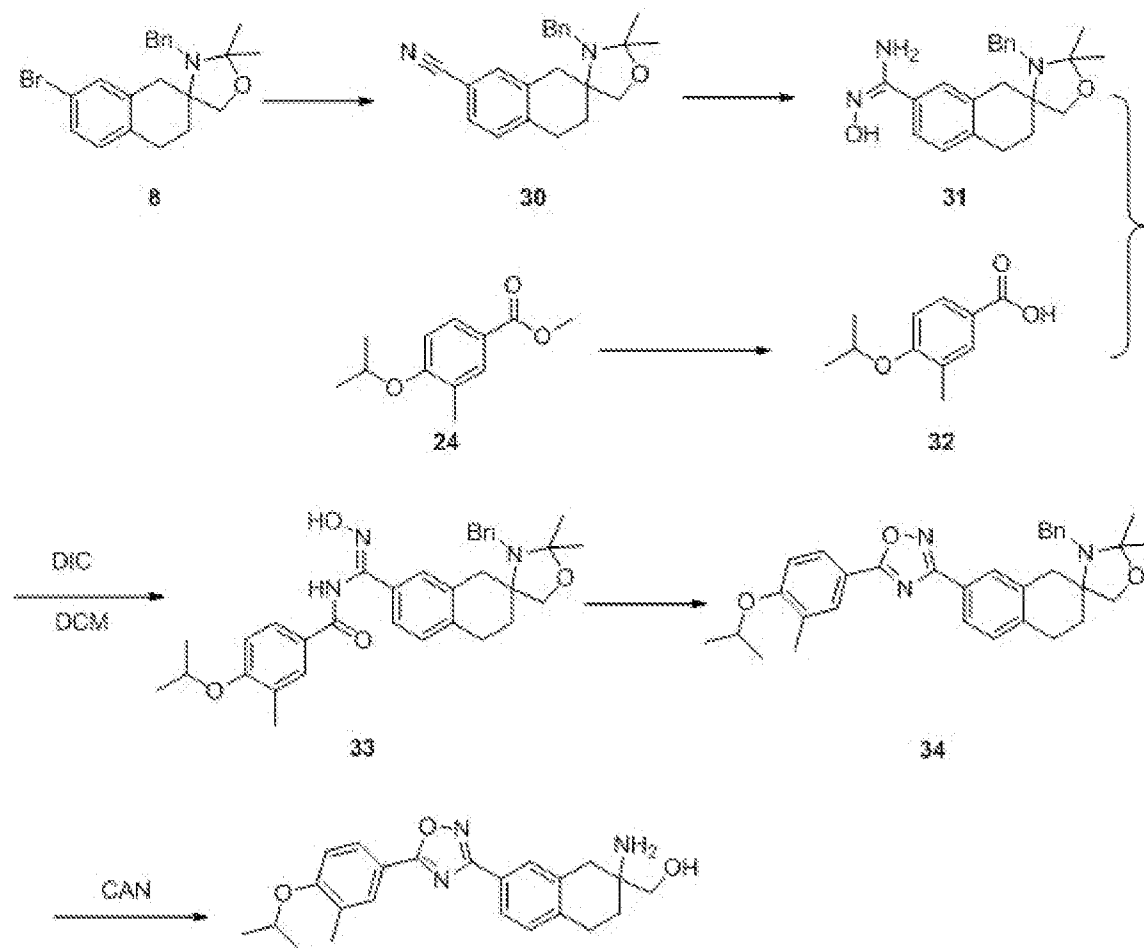


原料 29 (45 毫克, 0.09 毫摩尔, 1.0 eq) 和硝酸铈铵 (45 mg) 加入到乙腈 (10 毫升) 和二氯甲烷 (1 毫升) 中, 体系室温反应 5 小时, 反应用薄层色谱法 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 和 LCMS 监测。反应完成后向体系加入水 (20 毫升), 用二氯甲烷 (20 毫升) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩, 得粗品, 经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=50:1) 纯化得实例 27 (20 毫克, 61%) 为白色固体。

NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.93 (1H, m), 7.87 (2H, s), 7.71 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.14 (1H, s), 4.75 (1H, m), 3.42 (2H, s), 2.92 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.88 (2H, m), 1.32 (6H, m); Rt = 4.10 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 394, 理论计算值: 394

实例 28: 6-[3-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-5-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇可按实例 27 的方式制备:

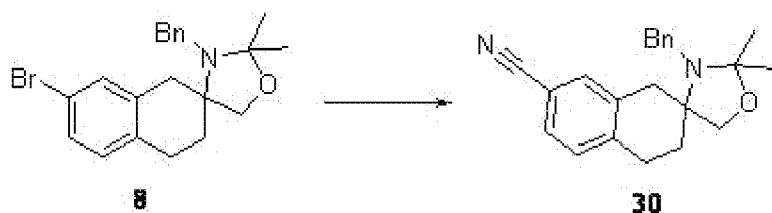
NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.9 (4H, m), 7.21 (1H, m), 7.41 (2H, m), 6.9 (1H, m), 6.80 (1H, m), 4.62 (1H, m), 3.70 (2H, m), 3.50 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.42 (2H, m), 1.38 (6H, d), Rt = 4.10 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 394, 理论计算值: 394



### 实例 29

反应流程 8: 实例 29 的合成

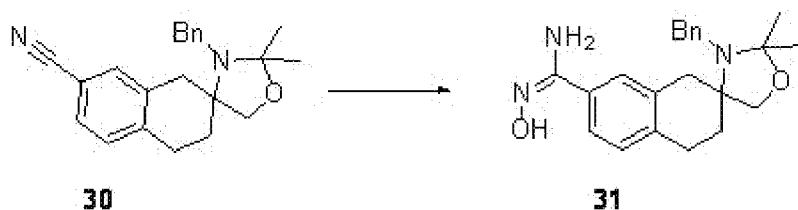
中间体 30 的制备:



原料 **8** (1.0 克, 2.6 毫摩尔, 1.0eq), K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> · 3H<sub>2</sub>O (2.2 克, 5.2 毫摩尔, 2.0eq) 和 PtOAc (10 毫克, cat.) 加入到 DMAC (20 毫升) 中, 加热至 120°C 反应过夜, 反应完成后倾入水 (20 毫升) 中, 乙酸乙酯 (20 毫升) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食

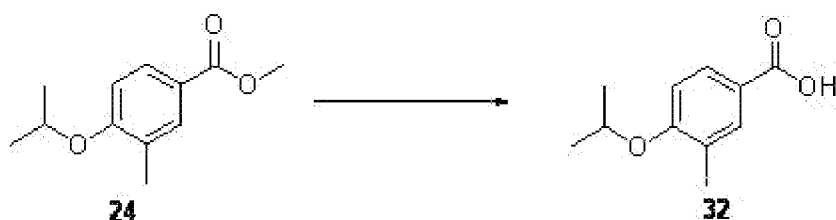
盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，母液减压浓缩得粗品，粗品经柱层析（乙酸乙酯：石油醚=1:10）纯化得中间体 30 化合物（0.3 克，35%）为白色固体。

中间体 31 的制备：



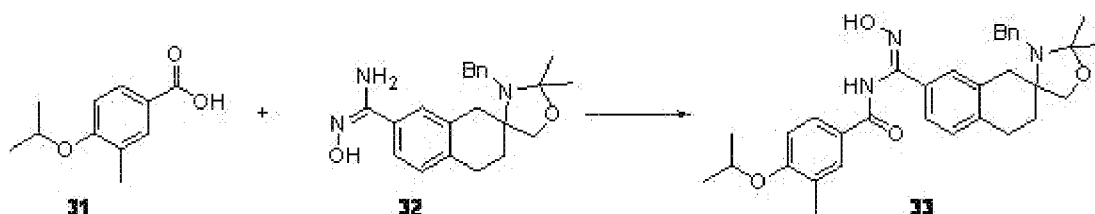
原料 30（300 毫克，0.9 毫摩尔，1.0eq），盐酸羟胺（110 毫克，1.8 毫摩尔，2.0eq）和 $K_2CO_3$ （370 mg 2.7 毫摩尔，3.0eq）加入到甲醇（10 毫升）中，微波加热至 80℃ 反应 5 小时，反应完成后倾入水（20 毫升）中，二氯甲烷（20 毫升）萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，母液减压浓缩得粗品，粗品经柱层析（甲醇：二氯甲烷=1:30）纯化得中间体 31 化合物（150 毫克，46%）为白色固体。

中间体 32 的制备：



原料 24（5.0 克，24 毫摩尔，1.0eq）和氢氧化钠（2.9 克，72 毫摩尔，3.0eq）加入到甲醇（30 毫升）和水（20 毫升）中，室温反应过夜。反应完成后倾入水（50 毫升）中，用稀盐酸调 pH=4，过滤，收集滤饼，干燥得中间体 32 化合物（3.5 克，76%）为白色固体。

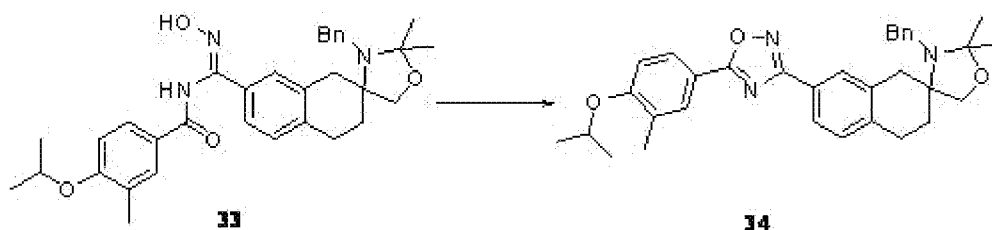
中间体 33 的制备：



原料 31（100 毫克，0.27 毫摩尔，1.0eq）和 32（60 毫克，0.3 毫摩尔，1.1eq）加入到二氯甲烷（10 毫升）中，室温下加入 DIC（50 毫克，0.4 毫摩尔，1.5eq），加毕室温反应 5 小时，反应完成后倾入水（20 毫升）中，二氯甲烷（20 毫升）萃取三次，合并有机相无水硫酸钠干燥，过滤，母液减压浓缩，得粗品，经柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 50:1）得中间体 33 化合物（60 毫克，41%）为白色固体。

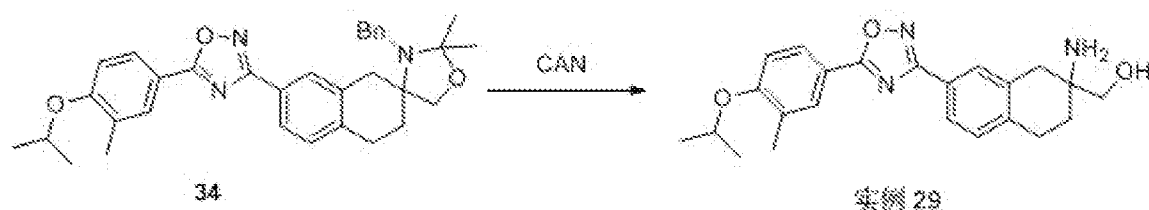
中间体 34 的制备：

36



原料 33 (100 毫克, 0.18 毫摩尔, 1.0eq) 和 TBAF (四丁基氟化铵) (96 毫克, 0.36 毫摩尔, 2.0eq) 加入到四氢呋喃 (10 毫升) 中, 室温反应 6 小时, 反应过程用薄层色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚=1:2) 监测。反应完成后体系倾入水 (20 毫升) 中, 用二氯甲烷 (20 毫升) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩, 得粗品, 经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 =30:1) 得中间体 34 化合物 (60 毫克, 62%) 为白色固体。

实例 29 7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-3-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇

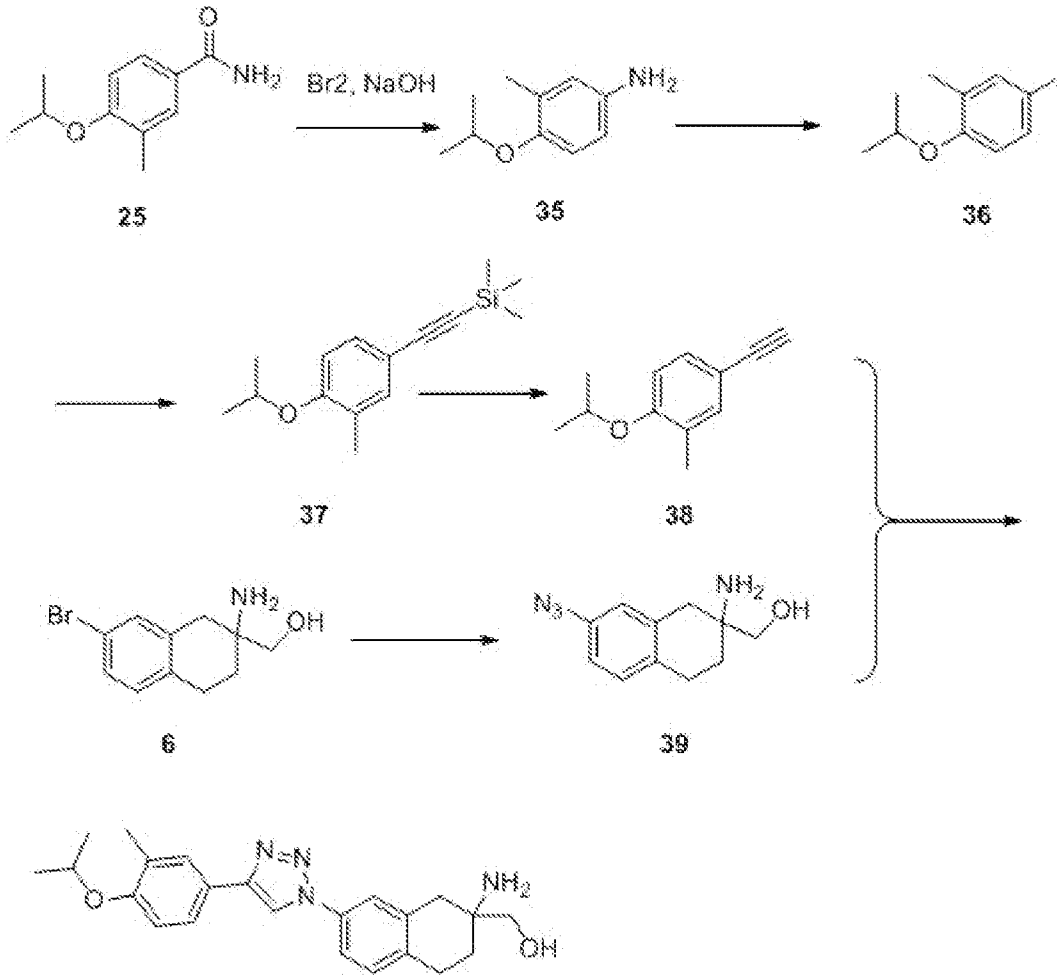


原料 34 (60 毫克, 0.11 毫摩尔, 1.0eq) 和 CAN (硝酸铈铵) (60mg) 加入到乙腈 (10 毫升) 和二氯甲烷 (2 毫升) 中, 加毕室温反应 6 小时, 反应用薄层色谱法 (二氯甲烷: 甲醇 =5:1) 监测。反应完成后体系倾入水 (20 毫升) 中, 饱和  $\text{NaHCO}_3$  调 pH=8, 二氯甲烷 (20 毫升) 萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩得粗品, 经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 纯化得实例 29 (30 毫克, 66%) 为白色固体。

NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =7.91 (2H, d), 7.82 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.14 (1H, d), 6.85 (1H, d), 4.61 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.06 (2H, m), 2.88 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.04 (2H, m), 1.27 (6H, m); Rt = 4.38 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 394, 理论计算值: 394

实例 30: 6-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-3-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇 可用类似于实例 29 的方式制备:

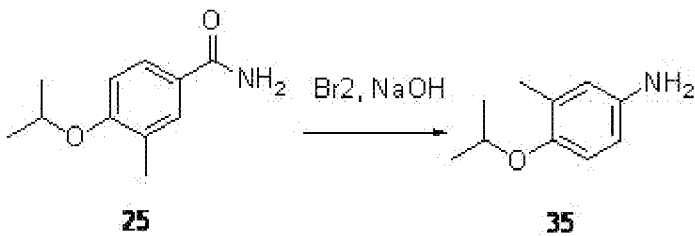
NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 8.00 (2H, m), 7.8 (2H, m), 7.2 (2H, m), 4.82 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.20 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.42 (2H, m), 1.38 (6H, d), Rt = 4.32 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 394, 理论计算值: 394



实例 31

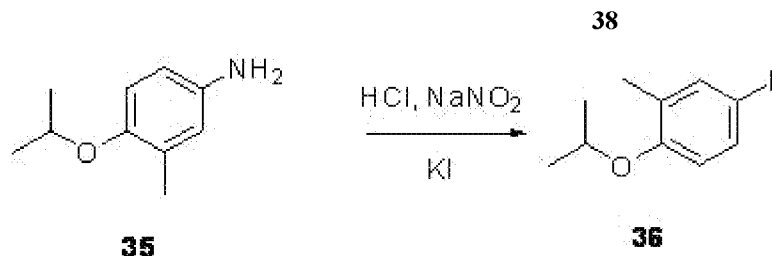
反应流程 8: 实例 31 的合成

中间体 35 的制备:



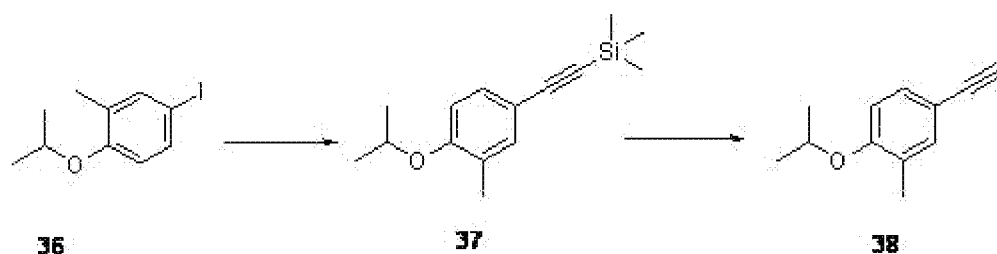
原料 25 (4.8 克, 25 毫摩尔), 溴 (5.0 克, 31 毫摩尔, 1.2 当量), 在 0℃ 下加入 40 毫升氢氧化钠 (4 克, 100 毫摩尔, 3.8 当量) 的溶液。反应被加热到 75 °C。进行 12 小时反应后, 冷却至室温, 用乙酸乙酯 (3×100 毫升) 提取三次。合并有机相并用饱和食盐水洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩得粗品。经柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=10:1) 纯化得中间体 35 化合物 (1 克, 产率 66%) 为棕色油。

中间体 36 的制备:



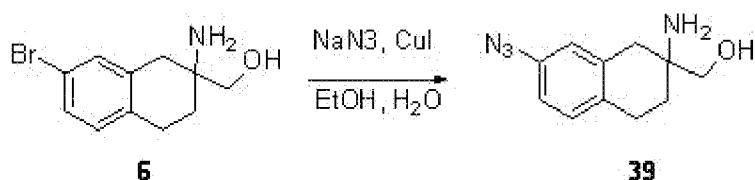
原料 35 (2.5 克, 15 毫摩尔, 1.0 当量) 在 0℃ 下加入盐酸 (50 毫升) 中。所生成溶液在 0℃ 下加入亚硝酸钠 (1.2 克, 17 毫摩尔, 1.2 当量) 的水溶液中 (10 毫升) 中。此反应溶液在室温下搅拌 4 小时, 反应混合物用乙酸乙酯 (50 毫升) 萃取三次。合并有机相并用饱和食盐水洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩得粗品。经柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 =30:1), 得黄色油状中间体 36 化合物 (2.1 克, 产率=50%)。

中间体 38 的制备:



在原料 36 (1.0 克, 3.6 毫摩尔, 1.0 当量) 的甲苯 (10 毫升) 溶液中, 在氮气下添加碘化铜 (50 毫克, 催化剂量), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 毫克, 催化剂量), 三乙胺 (3.2 克, 32 毫摩尔, 9.0 当量) 和乙炔基三甲基硅烷 (1.0 克, 11 毫摩尔, 3.0 当量)。此反应溶液在 85℃ 下搅拌 12 小时。反应进程用质谱和薄层色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚=1:10) 监测。在反应冷却至室温时, 加入 TBAF (100 毫克)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时后用乙酸乙酯 (50 毫升) 萃取三次。合并有机相并用饱和食盐水洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩得粗品。经柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:10) 得中间体 37 化合物为黄色油状物。(0.5 克, 收率 79%)。

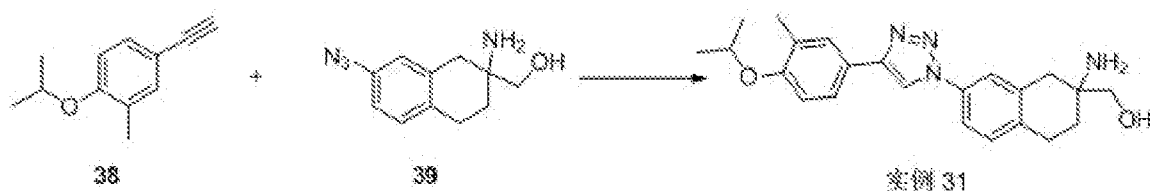
中间体 39 的制备:



中间体 6 (1.0 克, 4 毫摩尔, 1.0 当量), 叠氮化钠 (0.8 克, 12 毫摩尔, 3.0 当量), 碘化铜 (40 毫克, 0.05 当量) 和 N1, N2 - 二甲基乙烷-1,2-二胺 (40 毫克, 0.1 当量) 与乙醇 (7 毫升) 和水 (3 毫升) 混合在一起, 在 100℃ 下搅拌 6 小时, 反应进度用质谱和薄层色谱法 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 监测。反应结束后用二氯甲烷 (50 毫升) 提取三次。合并有机相用饱和食盐水洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=30:1) 得中间体 39 化合物为棕色油状物 (0.5 克, 收率=59%)。

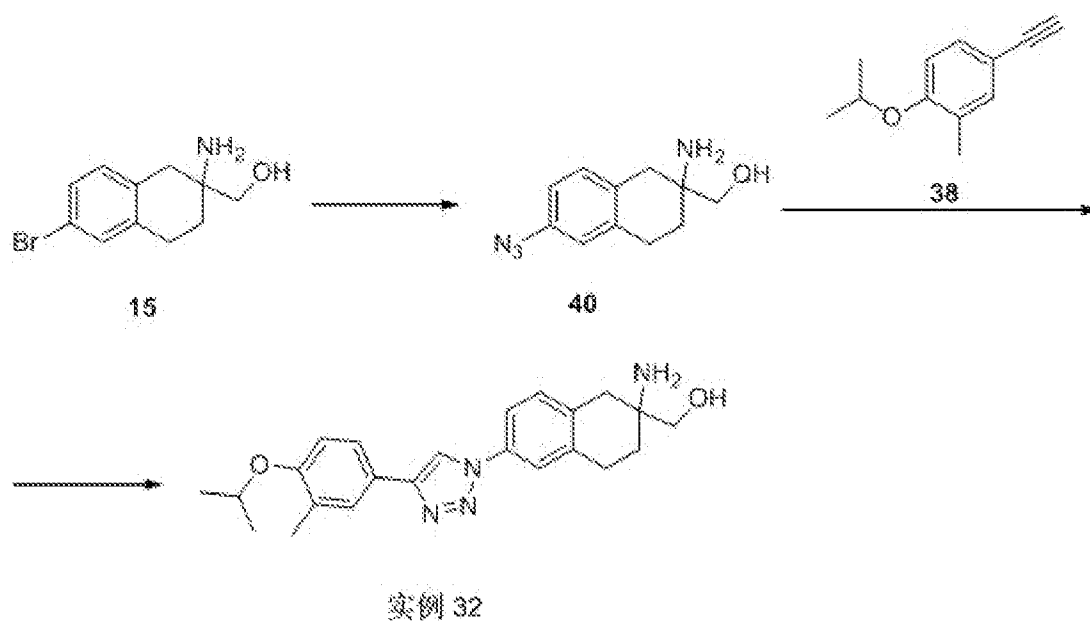
实例 31: 7-[4-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-1-1,2,3-三唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇的制备

39



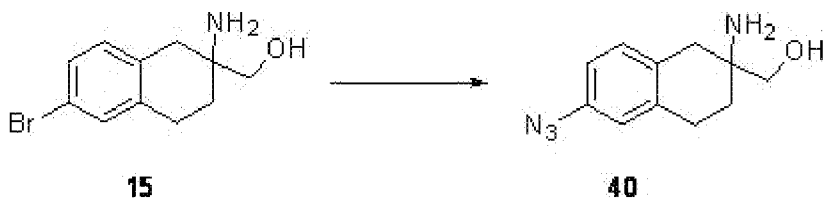
在氮气下，在 N, N-二甲基甲酰胺溶液（10 毫升）中加入中间体 38（100 毫克，0.57 毫摩尔，1.0 当量），中间体 39（120 毫克，1.0 当量，0.57 毫摩尔），硫酸铜（20 毫克，CAT）和抗坏血酸钠（110 毫克，0.23 毫摩尔，1.0 当量），此反应混合物在室温下搅拌反应 3 小时。反应进度用质谱和薄层色谱法（二氯甲烷：甲醇=10:1）监测。反应结束后用，加入水（20 毫升）和二氯甲烷（30 毫升）提取三次。用盐水（30 毫升）洗涤一次，合并有机相用饱和食盐水洗涤一次，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，母液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析（二氯甲烷：甲醇=20:1），得棕色固体实例 31（30 毫克，收率= 14 %）。

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =8.02 (1H, s), 7.54 (2H, m), 7.42 (1H, m), 6.92 (1H, m), 6.82 (1H, m), 4.45 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.04 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.14 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.24 (6H, d); Rt = 3.84 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 393, 理论计算值: 393



反应流程 9: 实例 32 的合成

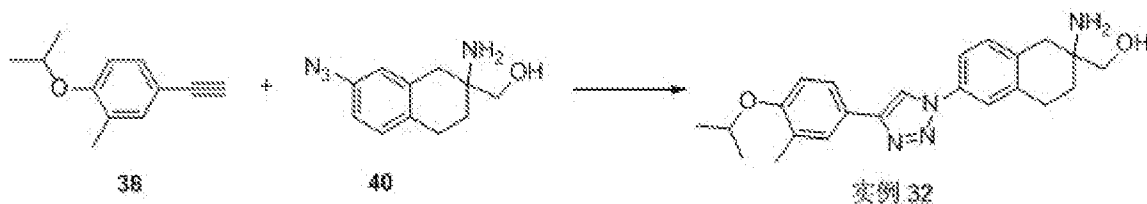
中间体 40 的制备:



中间体 15（300 毫克，1.2 毫摩尔，1.0 当量），叠氮化钠（240 毫克，12 毫摩尔，3.0 当量），碘化铜（10 毫克，0.05 当量）和 N1, N2 - 二甲基乙烷-1, 2-二胺（10 毫克，0.1 当量）与乙醇（7 毫升）

和水（3 毫升）混合在一起，在 100°C 下搅拌反应 6 小时，反应进度用质谱和薄层色谱法（二氯甲烷：甲醇 = 10:1）监测。反应结束后用二氯甲烷的（50 毫升）提取三次。合并有机相用饱和食盐水洗涤一次，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，母液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 30:1）得中间体 40 化合物为棕色油状物（0.2 克，收率 = 78%）。

实例 32：6-[4-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-1-1,2,3-三唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇的制备：



在氮气下，在 N, N-二甲基甲酰胺溶液（10 毫升）中加入中间体 38（100 毫克，0.57 毫摩尔，1.0 当量），中间体 40（120 毫克，0.57 毫摩尔，1.0 当量），硫酸铜（20 毫克，催化剂量）和抗坏血酸钠（110 毫克，0.23 毫摩尔，1.0 当量），此反应混合物在室温下搅拌反应 3 小时。反应进度用质谱和薄层色谱法（二氯甲烷：甲醇=10:1）监测。反应结束后用，加入水（20 毫升）和二氯甲烷（30 毫升）提取三次。用盐水（30 毫升）洗涤一次，合并有机相用饱和食盐水洗涤一次，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，母液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20:1），得棕色固体实例 32 化合物（40 毫克，收率=18%）。

NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  =9.10 (1H, s), 7.74 (4H, m), 7.35 (1H, m), 7.05 (1H, m), 4.65 (1H, m), 3.10 (2H, s), 3.02 (2H, m), 2.90 (4H, m), 2.20 (3H, s), 1.30 (6H, d); Rt = 3.43 min, MS (M + H<sup>+</sup>): 393, 理论计算值: 393

## 1. 鞘氨醇<sub>1</sub>-磷酸受体<sub>1</sub>鸟苷酸 $\gamma$ 硫结合试验 (S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>-GTP $\gamma$ S binding assay)

### 材料

- 1) CHO-鞘氨醇<sub>1</sub>-磷酸受体<sub>1</sub> (S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>) 细胞系
- 2) T-75 细胞培养板; 150 mm 细胞培养皿
- 3) DMEM 细胞培养液; 10% (v/v) 胎儿小牛血清; 100 U/毫升 青霉素 - 100  $\mu$ g/毫升链霉素; 2 mM L-谷维素, 1 mg/毫升 G-418
- 4) 细胞裂解缓冲液: HEPES 20 mM (pH 7.4), EDTA 10 mM
- 5) 储存液: HEPES 20 mM, EDTA 0.1 mM
- 6) 结合缓冲液: HEPES 20 mM (pH 7.4), NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, GDP 1  $\mu$ M, BSA 0.1% (w/v), DMSO 2.5% (v/v),
- 7) 冲洗液: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 10 mM (pH 7.4)

## 仪器

- 1) 细胞培养超净台
- 2) 细胞打碎机
- 3) Beckman 离心机
- 4) 微孔 (MicroBeta) 96 孔收集器
- 5) 2450 MicroBeta<sup>2</sup>™ 液闪检测仪

## 试验方法

- 1) 化合物溶解在 DMSO 内并制备浓度为 20mM
- 2) 检测的化合物的浓度为 0.3 nM 到 20 μM
- 3) 对照组: 10MS1P 和 SEW2871 为阳性对照并购与 Tocris 公司, 结合缓冲液为阴性对照。
- 4) 试验方法: 用Saponin 溶液湿润膜, 准备 4X [<sup>35</sup>S]-鸟苷酸 γ 硫于结合液内。待测化合物准备于 4X 的最终浓度。然后在 100% DMSO内进行 3X系列稀释。收集高表达S1P1 细胞膜在 5 毫升结合缓冲液, 加入 50 μL (含 5 μg高表达S1P1 细胞膜蛋白) 到 96 孔。加入 25 μL的待测化合物; 该膜在室温下孵育 30 分钟的化合物, 然后加入 25 μL [<sup>35</sup>S]-鸟苷酸 γ 硫, 启动试验。96 孔检测板在室温下孵育 1 小时, 然后用filtermat B过滤并用洗涤液冲洗 3 次。在 50℃干燥 1 小时后, 加入 8 毫升液闪液, 并用闪烁计数器计数。

结果分析及 50%抑制时的浓度 (IC<sub>50</sub>) 的确定:

利用棱镜 4 (Prism 4) 软件计算 IC<sub>50</sub>, 可获得化合物 50%抑制时的浓度 (IC<sub>50</sub>) .

表 1 列出一些代表化合物及其活性:

实例	Name	IC50 (nM)
10	7-[5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	31.7
11	7-[5-(3-三氟甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	0.4
12	6-[5-(3-硝基-4-吡啶基)-3-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	620
15	7-[5-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	16
16	7-[5-(4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	46
17	7-[5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	10.2
18	7-[5-[4-(2-甲氧基乙氧基)-3-甲基苯基]-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	41.1
19	7-[5-(6-异丙氧基-3-吡啶基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	61.2
20	7-[5-(3,4-二乙氧基苯基)-2-[1,3,4]恶二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	179
21	2-(7-苄氨基-5,6,7,8-四氢-7-萘甲醇基)-5-(3-甲基-4-异丙氧基)-1,3,4-噁二唑	179
22	2-(7-氨基-5,6,7,8-四氢-7-萘甲醇基)-5-(3-甲基-4-异丙氧基)-1,3,4-噁二唑	3.0
23	7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-乙氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	37.6
24	7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-二甲氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	46

25	N-[2-羟甲基-7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-1,2,3,4-四氢-2-萘基]乙酰胺	45.5
26	N-[2-羟甲基-7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-1,2,3,4-四氢-2-萘基]甲磺酰胺	86.0
27	7-[3-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-5-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	1.20
28	6-[3-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-5-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	473
29	7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-3-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	0.40
30	6-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-3-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	749
31	7-[4-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-1-1,2,3-三唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	5.0
32	6-[4-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-1-1,2,3-三唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	125

## 2. 鞘氨醇磷酸受体 $\beta$ 1 休止素(S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> Beta arrestin) 试验

2.1 材料：路径狩猎者快速表达鞘氨醇 1-磷酸受体 1 休止素试剂 (PathHunter eXpress CHO-K1 EDG1 B-arrestin GPCR Assay) 购于 DiscoverX, 试剂盒含有 CHO-EDG-1 细胞, 缓冲液, 底物-1, 底物-2, 细胞培养液, 96-孔细胞培养板。

### 2.2 仪器

- 1) 细胞培养超净台
- 2) Evision 2104 细胞板计数器
- 3) 37 C 孵育器

### 2.3 试验方法

- 1) 化合物溶解在 DMSO 内并制备浓度为 20mM

- 2) 检测的化合物的浓度为 0.3 nM - 20  $\mu$ M
- 3) 对照组: 0.045nM -3 $\mu$ M S1P 购与 Tocris 公司, 结合缓冲液为阴性对照。
- 4) 试验过程: 在 37C 水育箱预热 OCC 培养液, 将细胞从液氮罐内取出, 放于干冰上, 在 37C 水育箱内溶化。加入 0.5ml OCC 培养液并缓慢混匀。将细胞稀释于 11.5mL OCC 培养液, 向 96 孔板每孔内加入 100 $\mu$ L 细胞悬液 (含 8333 个细胞)。将 96 孔板在 37 C, 5% CO<sub>2</sub> 内培养 8 小时; 加入 10  $\mu$  L 溶解在 DMSO 的待测化合物, 10  $\mu$  L DMSO 为阴性对照; 将细胞板在 37 C 孵育 90 分钟后, 每孔加入 55  $\mu$  L 的检测液。将细胞板在室温孵育 90 分钟后, 用 EnVision 读取。

#### 2.4 结果分析及细胞 50%被激活时的浓度 (EC50) 的确定:

利用棱镜 4 (Prism 4) 软件计算 EC50。

实例	Name	EC50 (nM)
10	7-[5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	77
11	7-[5-(3-三氟甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	3.1
15	7-[5-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	27
22	2-(7-氨基-5,6,7,8-四氢-7-萘甲醇基)-5-(3-甲基-4-异丙氧基)-1,3,4-噁二唑	8
24	7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-2-1,3,4-噁二唑基]-2-二甲氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	354
27	7-[3-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-5-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	20
29	7-[5-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-3-1,2,4-噁二唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	9.9
31	7-[4-(3-甲基-4-异丙氧基苯基)-1-1,2,3-三唑基]-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲醇	14.3

#### 3. 实例-21 和实例-22 对小鼠外周血淋巴细胞的影响

### 3.1 实验材料:

- 1) 15%EDTA、PBS、EP 管、15 ml 离心管、毛细管、枪尖购自上海生物技术有限公司。血球分析试剂购自上海 Sysmex 公司。
- 2) 35 只雌性 Bab1/c, 20-22g 由吉林大学实验动物中心提供。
- 3) 自动血液分析仪 (pocH-100iV Diff) 购自日本神户 Sysmex 公司

### 3.2 实验方法:

- 1) 生理盐水配制实例-21 和实例-22 储存液分别为 2mg/ml 和 20mg/ml。
- 2) 将小鼠分成 5 组分别为对照组, 低剂量实验组, 高剂量实验组, 称重、编号做好标记
- 3) 给药前眶上静脉采血 20  $\mu$  l/只, 加入含 EDTA 的抗凝管中混合均匀。用 pocH-100 分析淋巴细胞数。
- 4) 然后对照组给生理盐水; 低剂量实验组给与实例-21 和实例-225 毫克/公斤体重/天 (mg/kg/d); 高剂量实验组给与实例-21 和实例-22 30 mg/kg/d, 液体量 500  $\mu$  l/只, 灌胃。连续四天给药, 每天一次。在第一次及第四次给药后 3.5 h, 分别采血, pocH-100 分析淋巴细胞数的变化。

### 3.3 结论:

实例-21 和实例-22 在连续给药 4 天, 体内生物标记物: 小鼠外周血淋巴细胞数较给药前分别下降 92% 和 78%, 而 FTY720 通常能使外周血淋巴细胞下降 70-80%; 给药前后小鼠行为及体重未见异常, 用药剂量高达 30 mg/kg/d 未见毒性反应。

表明本试验可做为鞘氨醇 1 磷酸受体 1 的体内生物标记物试验。

## 4. 实验性自身免疫性多发性硬化症

### 4.1 材料

- 1) SJL/J 小鼠, 8-9 周, 雌性, 购自 JAX 实验室。
- 2) PLP139- 151 (HSLGKWLGHDPKF 酰胺) 从 Biosource 国际 (QCB) 订购。
- 3) 非完全福氏佐剂 (IFA) 购自 Difco 公司
- 4) 结核分枝杆菌 H37 购自 Difco 公司
- 5) 大肠杆菌百日咳毒素购自 Calbiochem 公司,
- 6) 1.0 毫升胰岛素注射器号、10 毫升注射器、三通连接器

### 4.2 免疫小鼠

- 1) 制备完全福氏佐剂 (CFA): 将结核分枝杆菌 H37 加入非完全弗氏佐剂 (IFA), 制成含 8.0 毫克/毫升结核分枝杆菌的 CFA。
- 2) 溶解 PLP 多肽在 PBS 液体, 制备成 10 毫克/ml, 工作浓度为 2.0mg/ml。
- 3) PLP 多肽抗原混合于 CFA。
- 4) 免疫小鼠, 每个鼠接种 100 微克多肽 PLP139-151 和 0.4 毫克结核分枝杆菌。
- 5) 在免疫当天和免疫后第二天向小鼠腹腔注射注射 100 纳克的百日咳毒素。

### 4.3 实验方法:

- 1) 用 20%的 2-羟丙基- $\beta$ -环糊精配制实例-21 和实例-22 储存液分别为 2mg/ml 和 20mg/ml。
- 2) 将小鼠分成 5 组分别为对照组, 低剂量实验组, 高剂量实验组, 称重、编号做好标记。

3) 对照组给 20%的 2-羟丙基- $\beta$ -环糊精；低剂量实验组给与实例-21 或实例-22 5 毫克/公斤体重/天 (mg/kg/d)；高剂量实验组给与实例-21 或实例-22 30 mg/kg/d, 液体量 500  $\mu$ l/只, 灌胃。在免疫后的第一天开始给药, 连续 30 天给药, 每天一次。每天记录动物疾病的变化。

4.3 疾病的评分标准: 0, 正常; 1, 尾瘫痪; 2, 后肢无力; 3, 后肢瘫痪; 4, 加上前肢后肢瘫痪; 5, 垂死或死亡。

4.4 实验结果: 实例-21 和实例-22 能明显抑制自身免疫性多发性硬化症的诱导及发病。

## 5. 实验性类风湿关节炎

### 5.1 材料

- 1) 10mM 乙酸, 0.2 微米过滤器;
- 2) 不完全弗氏佐剂 (IFA)、结核分枝杆菌 (灭活菌株 H37Ra 株), 购于 Difco 公司。
- 3) DBA/1JLacJ 小鼠 (杰克逊实验室)
- 4) 小牛 II 型胶原蛋白购于 Chondrex 公司

### 5.2 制备抗原

- 1) 小牛 II 型胶原溶化在 10mM 乙酸, 在 4 $^{\circ}$  C 的过夜
- 2) 用研钵和杵捻磨热灭活的结核杆菌细, 并制备成 4 毫克/毫升的最终浓度的完全弗氏佐剂 (CFA)。

### 5.3 实验方法:

- 1) 用 20%的 2-羟丙基- $\beta$ -环糊精配制实例-21 和实例-22 储存液分别为 2mg/ml 和 20mg/ml。
- 2) 将小鼠分成 5 组分别为对照组, 低剂量实验组, 高剂量实验组, 称重、编号做好标记。对照组给 20%的 2-羟丙基- $\beta$ -环糊精; 低剂量实验组给与实例-21 或实例-22 5 毫克/公斤体重/天 (mg/kg/d); 高剂量实验组给与实例-21 或实例-22 30 mg/kg/d, 液体量 500  $\mu$ l/只, 灌胃。在免疫后的第一天开始给药, 连续 30 天给药, 每天一次。每天记录动物疾病的变化。

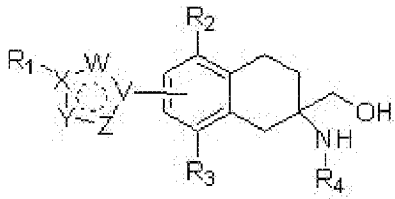
5.4 免疫小鼠关节炎的发展和评估: 向每只小鼠注射由 100 微克结核分枝杆菌和 100 微克小牛 II 型胶原的混合物。

5.5 评估发展的关节炎: 关节炎通常在 3 至 5 周后出现, 在 6 周达高峰。

5.6 实验结果: 实例-21 和实例-22 能明显抑制实验性类风湿关节炎的诱导及发病。

权利要求书

1. 一种含杂环基的氨基甲醇衍生物，涉及式 I 的化合物：



(I)

其中，

R<sub>1</sub>=烷基、环烷基、芳香基、杂环；

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=氢、卤素或烷基；

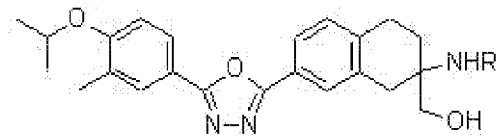
R<sub>4</sub>=烷基、芳香甲基、羰基、烷基磺酰基；

W, Y, Z= C, CH, CR<sub>1</sub>, N, O, S；

X, V= C, N。

2. 如权利要求 1 所述的含杂环基的氨基甲醇衍生物的盐类化合物。

3. 如权利要求 1 所述的含杂环基的氨基甲醇衍生物，其特征在于：二芳基取代-1, 3, 4-噁二唑化合物涉及式 II 化合物：



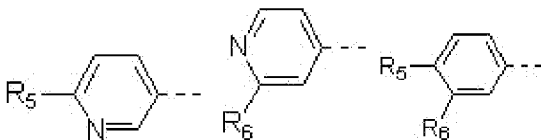
(II)

其中：

R = H、-CH<sub>2</sub>-Ph，及其生理学上可接受的盐。

4. 如权利要求 1 所述的含杂环基的氨基甲醇衍生物，其特征在于：式 1 中的 R<sub>4</sub>=H, 烷基、芳香甲基、羰基、烷基磺酰基。

5. 如权利要求 4 所述的含杂环基的氨基甲醇衍生物，其特征在于：R<sub>1</sub>=



R<sub>5</sub>=烷基，烷氧基或R<sub>7</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O，

R<sub>6</sub>=H, 烷基或氟代烷基，

R<sub>7</sub>=烷基。

6. 如权利要求 4 所述的含杂环基的氨基甲醇衍生物，其特征在于：

在另一具体方案中，式 1 中的R<sub>1</sub>=

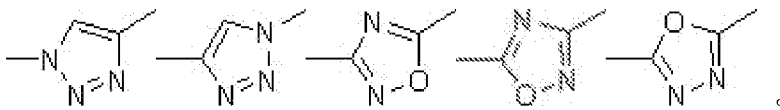


R<sub>4</sub>=烷基, 烯丙基, 苄基, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)R, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R(R=烷基)。

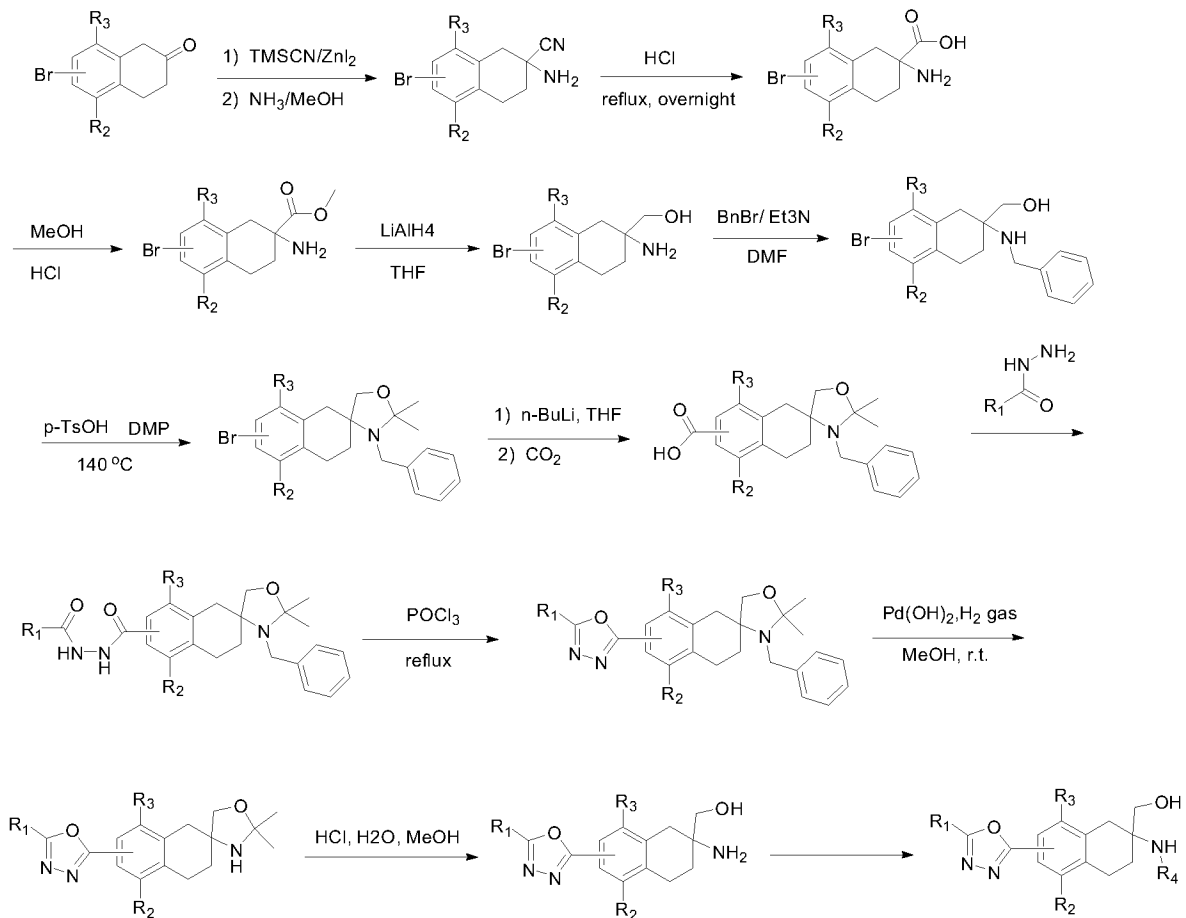
7. 如权利要求 1 所述的含杂环基的氨基甲醇衍生物, 其特征在于: 式 1 中的



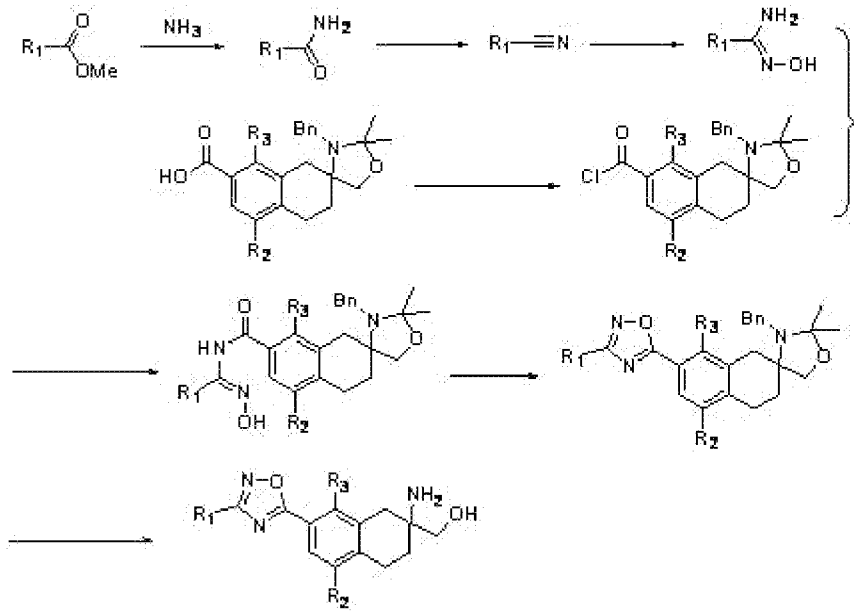
可以是



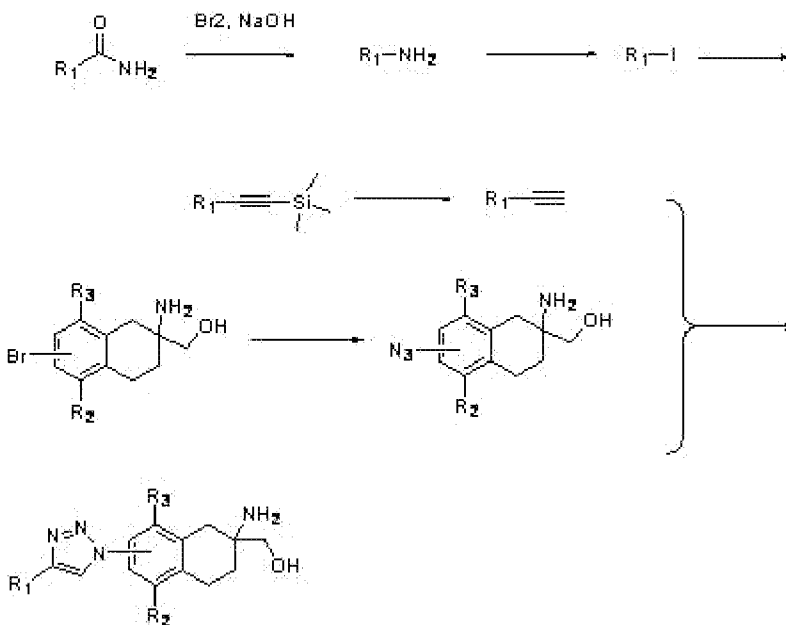
8. 如权利要求 1 所述的含杂环基的氨基甲醇衍生物的制备方法: 包括按照下列反应式及步骤:



反应流程 1:



反应流程 2:



反应流程 3。

9. 如权利要求 1 所述的含杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类在制备免疫抑制药物及治疗器官移植排斥反应药物中的应用。
10. 如权利要求 1 所述的含杂环基的氨基甲醇衍生物及其盐类在制备治疗免疫炎症性疾病如多发性硬化症、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎的药物中的应用。

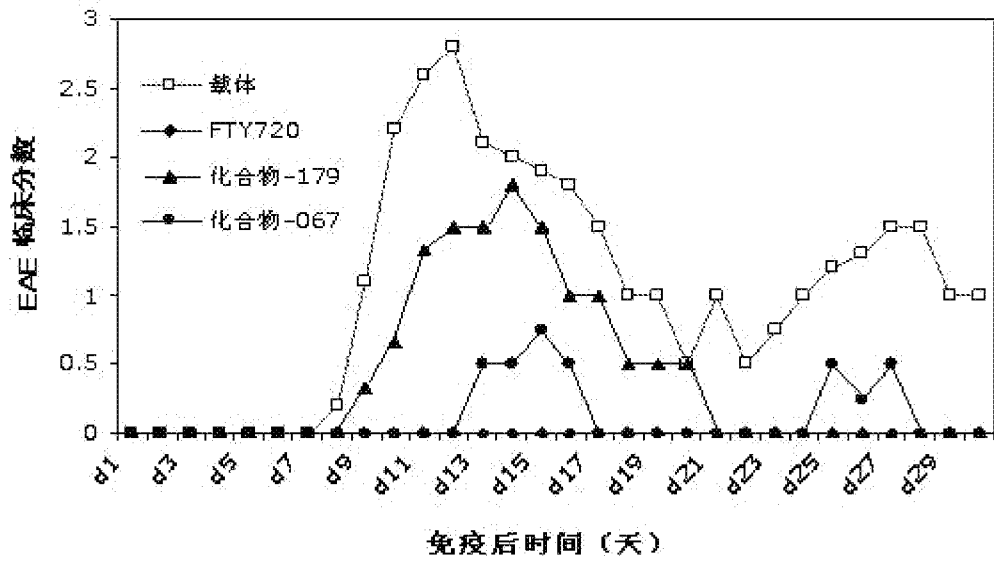


图 1

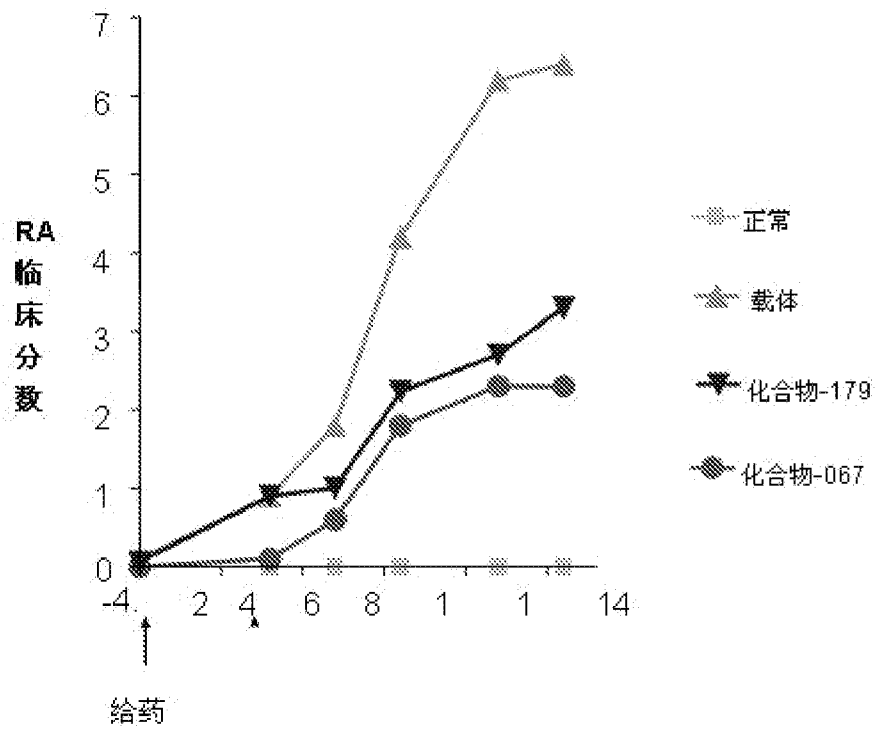


图 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/076642**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT; CNKI; WPI; EPODOC; CA (caplus, registry, marpat); EMBASE; Chinese Pharmaceutical Abstracts: aminocarinol, heterocycle, oxadiazole, triazole, tetrahydronaphthalen, immune inflammatory disease, immunosuppressive, organ graft refection, inflammatory, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, STN structure search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102250035 A (BEIJING FUKA BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.), 23 November 2011 (23.11.2011), claims 1-4	1-7, 9, 10
A		8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
28 February 2013 (28.02.2013)

Date of mailing of the international search report  
**14 March 2013 (14.03.2013)**

Name and mailing address of the ISA/CN:  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer  
**LIU, Peng**  
Telephone No.: (86-10) **62411191**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2012/076642**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102250035 A	23.11.2011	None	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/076642**

## **A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:**

C07D 271/107 (2006.01) i

C07D 271/06 (2006.01) i

C07D 249/06 (2006.01) i

A61K 31/4192 (2006.01) i

A61K 31/4245 (2006.01) i

A61P 37/06 (2006.01) i

A61P 29/00 (2006.01) i

A61P 19/02 (2006.01) i

<b>A. 主题的分类</b>		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b>		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07D, A61K, A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNPAT; CNKI; WPI; EPODOC; CA (caplus, registry, marpat); EMBASE; 中国药学文摘数据库: 杂环, 氨基甲醇, 噁二唑, 三唑, 四氢萘, heterocycle, oxadiazole, triazole, tetrahydronaphthalen, 免疫抑制, 器官移植排斥, 免疫炎症性疾病, 多发性硬化症, 系统性红斑狼疮, 类风湿性关节炎, immunosuppressive, organ graft refection, inflammatory, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, STN 结构检索		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN102250035 A (北京富卡生物技术有限公司) 23.11 月 2011 (23.11.2011)	1-7、9、10
A	权利要求 1-4	8
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 28.2 月 2013 (28.02.2013)		国际检索报告邮寄日期 <b>14.3 月 2013 (14.03.2013)</b>
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员  <b>刘鹏</b>  电话号码: (86-10) <b>62411191</b>

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2012/076642**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN102250035A	23.11.2011	无	

A. 主题的分类:

C07D 271/107 (2006.01) i

C07D 271/06 (2006.01) i

C07D 249/06 (2006.01) i

A61K 31/4192 (2006.01) i

A61K 31/4245 (2006.01) i

A61P 37/06 (2006.01) i

A61P 29/00 (2006.01) i

A61P 19/02 (2006.01) i