



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111936471 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 29

(21) 申请号 201980012287.0

罗贝塔·拉纳罗

(22) 申请日 2019.02.08

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111936471 A

专利代理师 金海霞 刘慧

(43) 申请公布日 2020.11.13

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 233/38 (2006.01)

18305134.1 2018.02.08 EP

A61P 31/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.08.07

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/053081 2019.02.08

A61K 31/381 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/154956 EN 2019.08.15

(56) 对比文件

CN 102256969 A, 2011.11.23

CN 104395319 A, 2015.03.04

WO 2011/097607 A1, 2011.08.11

(73) 专利权人 埃尼奥制药公司
地址 法国里昂

ACS.RN 1922392-06-0、1921560-34-0、

1909082-54-7、1909062-78-7、1907034-81-4、

1899346-63-4、1789886-67-4、1219166-79-6、

1217177-41-7、1217002-25-9、1082191-75-0、

1082130-93-5、1082130-81-1.《STN-REG》.2016,

(72) 发明人 艾瑞克·梅尔德伦
贝诺伊特·德沙塞 彼得·梅钦
卡里纳·法比耶娜·马拉古
保罗·科林·米歇尔·温希普
让-劳伦特·帕帕里尼
马克·钱伯斯 杰米·大卫·奈特

审查员 陆涛

权利要求书7页 说明书87页

序列表1页 附图1页

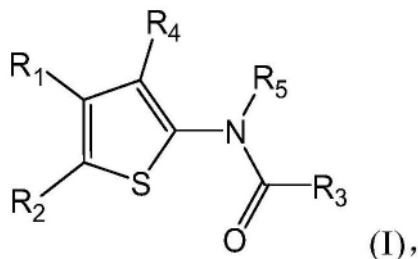
(54) 发明名称

非稠合噻吩衍生物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及一类新型非稠合噻吩衍生物及其用于治疗疾病例如感染、癌症、代谢性疾病、心血管疾病、铁贮积病症和炎性病症的用途。

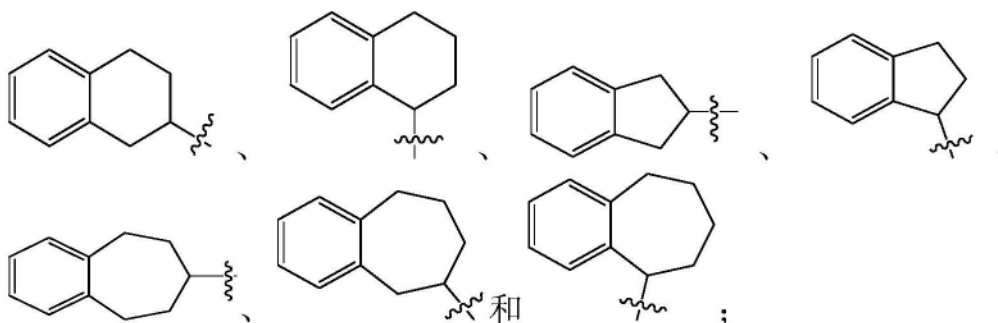
1. 一种式 (I) 化合物:



其中:

➤ R_1 表示:

• 稠合芳基环烷基, 所述稠合芳基环烷基选自:



➤ R_2 表示:

- 氢,
- 卤素, 或
- (C_1-C_6) 烷基, 其任选被至少一个卤素取代,

➤ R_3 表示:

- 苯基, 其任选被选自以下的至少一个基团取代:
 - o 任选被至少一个甲基取代的吗啉基,
 - o -NH-四氢吡喃基,
 - o -NH- (C_1-C_6) 烷基或 -N(CH₃) (C_1-C_6) 烷基, 其任选被四氢吡喃基、环己基、任选被至少一个甲基取代的任选桥连的吗啉基、硫杂环烷基-1,1-二氧化物、羟基或 (C_1-C_6) 烷基氧基取代,
 - o 任选被 (C_1-C_6) 烷基氧基取代的氮杂环丁烷基,
 - o 吡咯烷-2-酮,
 - o 6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷或 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷,
 - o (C_1-C_6) 烷基氧基, 其任选被至少一个卤素、或一个 (C_1-C_6) 烷基氧基取代,
 - o 卤素,
 - o 羟基,
 - o -CN,
 - o -SO₂-CH₃,
 - o 1,1-二氧化-1,2-噻唑烷,
 - o 环丁基氧基或四氢吡喃基氧基,
 - o (C_1-C_6) 烷基, 其任选被至少一个卤素取代, 和

(C₁-C₆) 烷基,其被任选被至少一个甲基取代的吗啉基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷、8氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷或四氢吡喃基取代,

➤R₄表示:

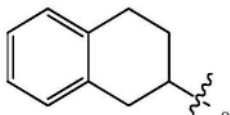
- -CO₂R₁₀, 其中R₁₀是氢;并且

➤R₅表示:

- 氢,或
- (C₁-C₆) 烷基,其任选被至少一个卤素取代;

及其立体异构体和药用盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R₁是



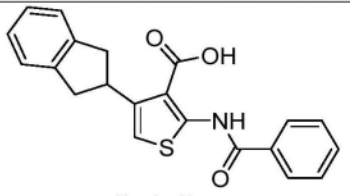
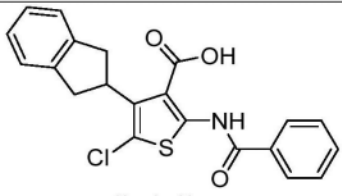
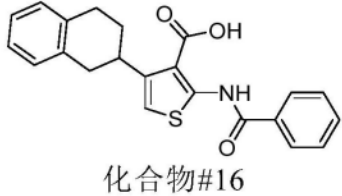
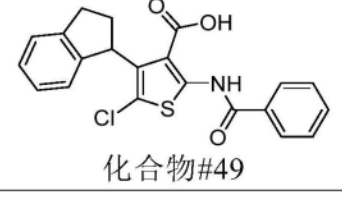
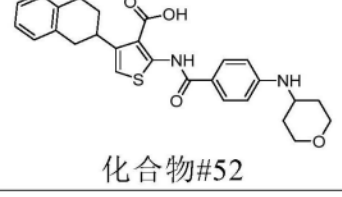
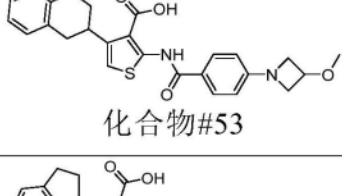
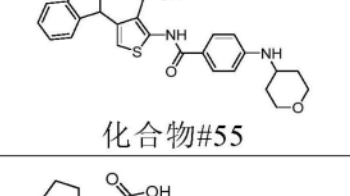
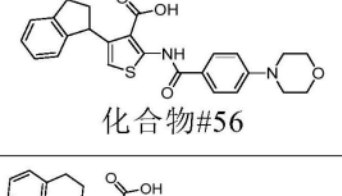
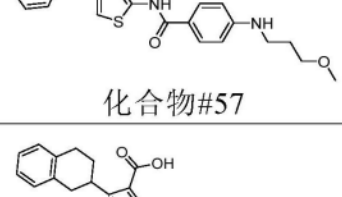
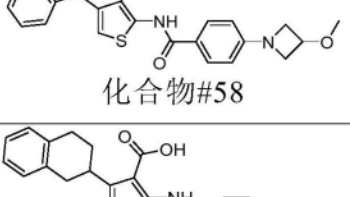
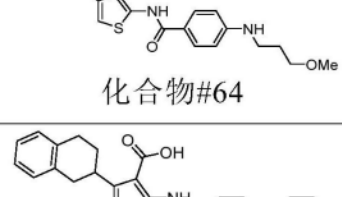
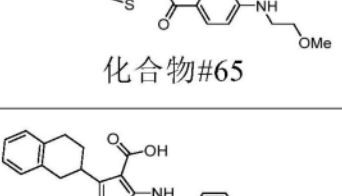
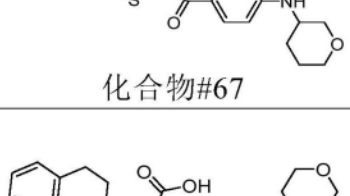
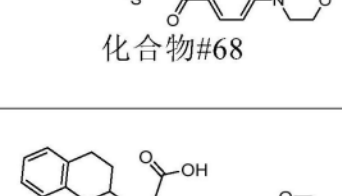
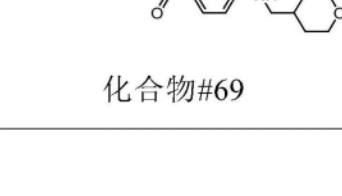
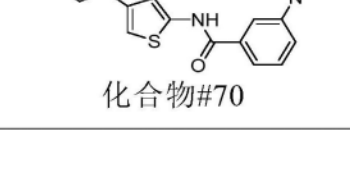
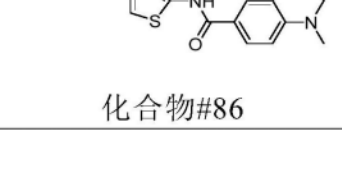
3. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

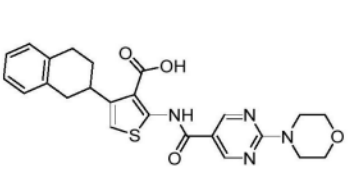
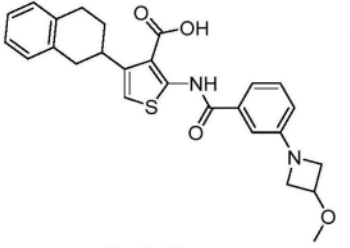
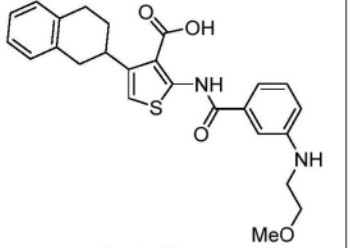
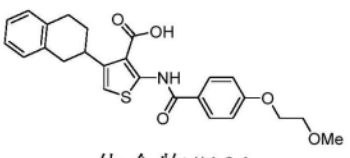
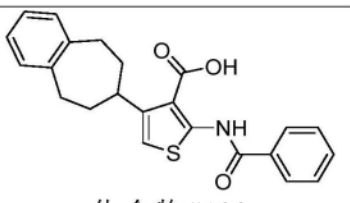
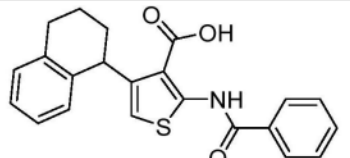
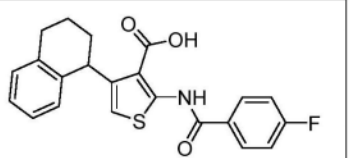
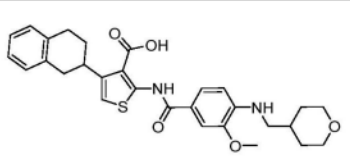
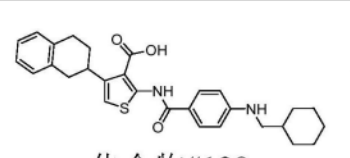
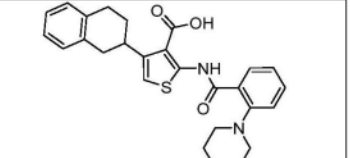
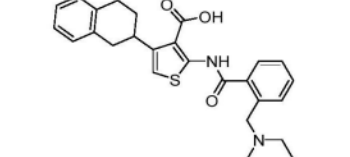
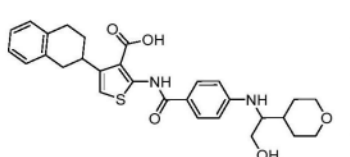
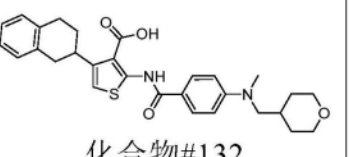
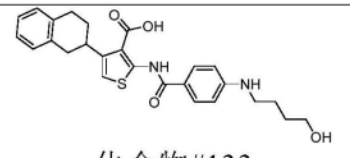
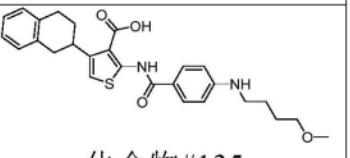
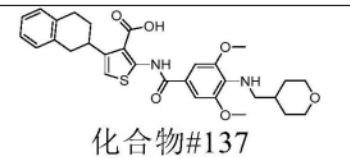
➤R₂表示:

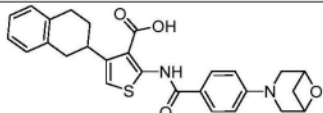
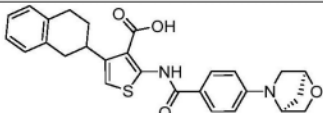
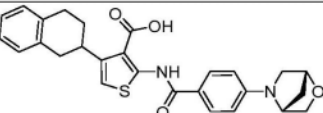
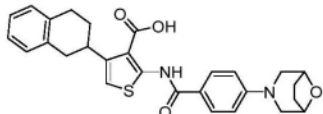
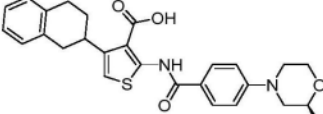
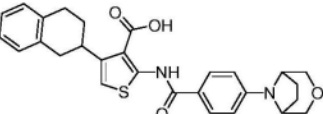
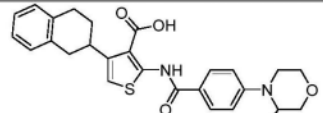
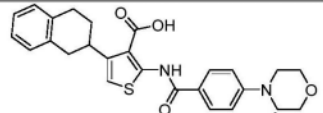
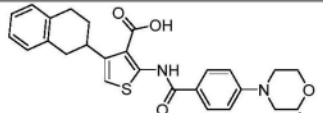
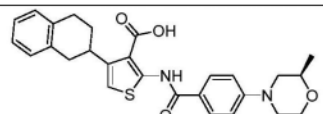
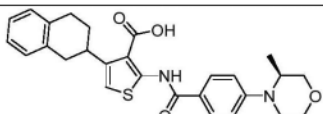
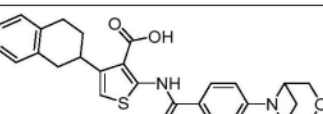
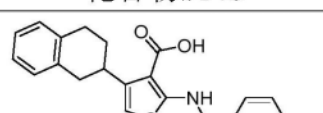
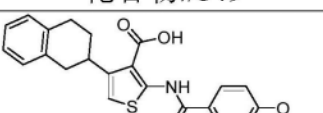
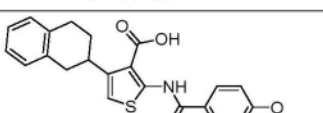
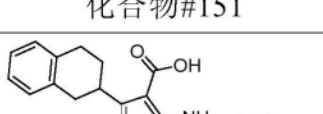
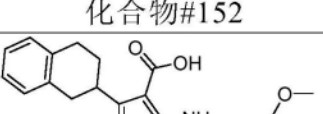
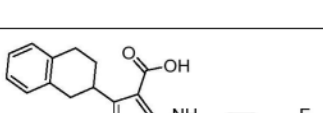
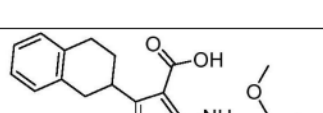
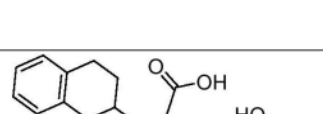
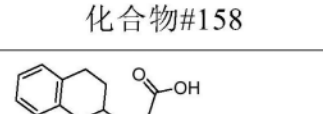
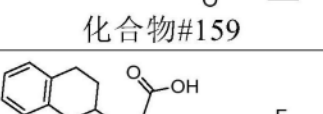
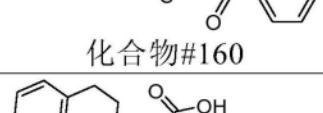
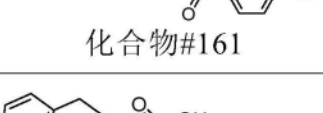
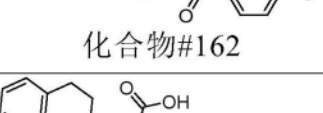
- 氢,或
- 卤素。

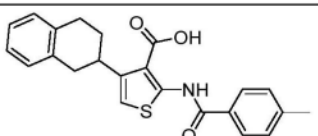
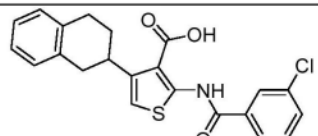
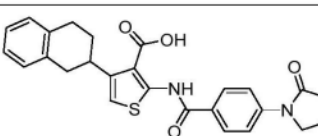
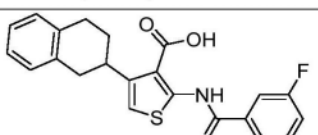
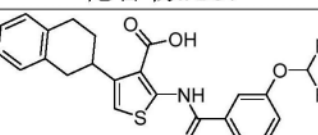
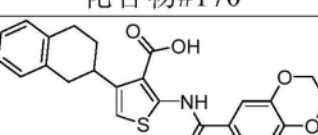
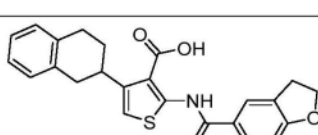
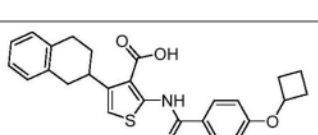
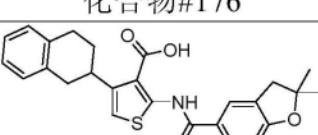
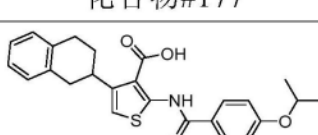
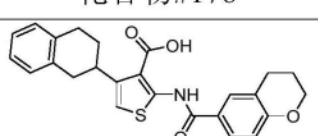
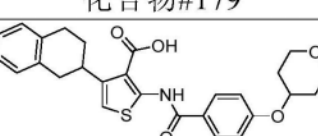
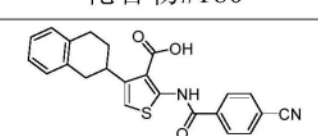
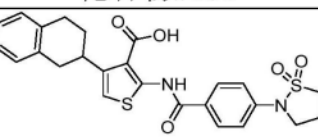
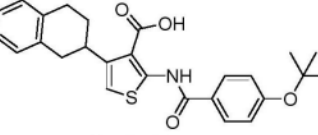
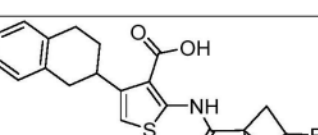
4. 根据权利要求1所述的化合物,其中R₂表示氢。

5. 一种化合物,其中所述化合物选自下表:

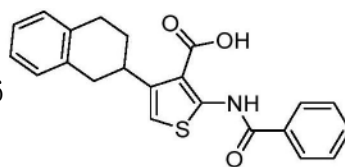
	 化合物#7	 化合物#8
 化合物#16	 化合物#17	 化合物#19
 化合物#49		 化合物#52
 化合物#53	 化合物#55	 化合物#56
 化合物#57	 化合物#58	 化合物#64
 化合物#65	 化合物#67	 化合物#68
 化合物#69	 化合物#70	 化合物#86

 化合物#89	 化合物#93	 化合物#94
 化合物#101	 化合物#122	
 化合物#124		 化合物#126
 化合物#127	 化合物#128	 化合物#129
 化合物#130	 化合物#131	 化合物#132
 化合物#133	 化合物#134	 化合物#135
 化合物#136	 化合物#137	 化合物#138

 化合物#139	 化合物#140	 化合物#141
 化合物#142	 化合物#143	 化合物#144
 化合物#145	 化合物#146	 化合物#147
 化合物#148	 化合物#149	 化合物#150
 化合物#151	 化合物#152	 化合物#153
 化合物#154	 化合物#155	
	 化合物#158	 化合物#159
 化合物#160	 化合物#161	 化合物#162
 化合物#165	 化合物#165	 化合物#165

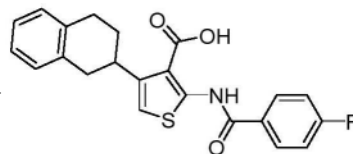
化合物#163  化合物#166	化合物#164  化合物#167	 化合物#168
 化合物#169	 化合物#170	
	 化合物#176	 化合物#177
 化合物#178	 化合物#179	 化合物#180
 化合物#181	 化合物#182	 化合物#183
 化合物#184		
	 化合物#188	
		 化合物#192
 化合物#193		

6. 一种化合物, 其中所述化合物是化合物#16



的对映异构体。

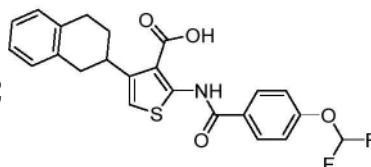
7. 一种化合物, 其中所述化合物是化合物#151



的对映异构

体。

8. 一种化合物, 其中所述化合物是化合物#152



的对映异构

体。

9. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 和可接受的药用赋形剂。

10. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物在制备用于治疗病毒H1N1流感感染的药物的用途。

非稠合噻吩衍生物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医学领域,特别是非稠合噻吩衍生物及其用于治疗疾病例如感染、癌症、代谢性疾病、心血管疾病、铁贮积病症和炎性病症的用途。

背景技术

[0002] 病毒是仅在其它生物体的活细胞内复制的小型感染因子。它们可以感染从动物和植物到微生物(包括细菌和古细菌)的所有类型的生命形式。其中,已知有超过400种病毒可引起人类疾病,其中许多会导致严重的病变,最终导致死亡。具体来说,在2012年,HIV被归类为全球第六大死亡原因,每年有150万例死亡(WHO,Fact sheet N°310,2014)。季节性流感病毒可引起流感,流感影响了约20%的世界人口并且每年造成250,000至500,000例死亡(WHO,Fact sheet N°211,2014)。在其它实例中,乙型和丙型肝炎每年总计造成约140万例死亡,并且人类乳头瘤病毒造成宫颈癌(全球第二常见女性癌症),在2012年导致270,000例死亡(WHO,Fact sheets,2016)。

[0003] 因为病毒利用宿主细胞内的重要代谢途径进行复制,所以,如果不使用一般对宿主细胞产生毒性作用的药物,则它们很难消除。对于病毒性疾病最有效的医学方法是提供感染免疫力的疫苗接种和选择性干扰病毒复制的抗病毒药物。对于预防用途,疫苗对稳定的病毒非常有效。然而,疫苗在治疗已经被感染的患者中用途有限。它们也很难成功地部署来抵抗快速突变的病毒,例如流感(每年更新其疫苗)和HIV。在这些情况下,抗病毒药物可能特别有用。

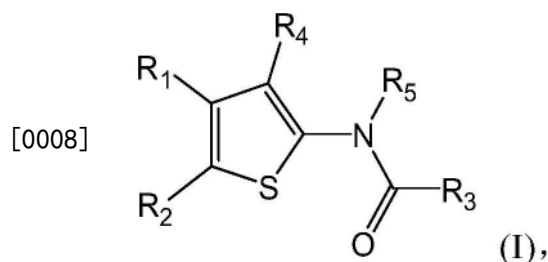
[0004] 抗病毒药物是具体用于治疗病毒感染的一类药物。抗病毒药物不会破坏其目标病原体,而是会抑制其发展。抗病毒药物可以靶向病毒生命周期的任何阶段:附着于宿主细胞,将病毒基因和可能的酶释放到宿主细胞中,使用宿主细胞机制复制病毒成分,将病毒成分组装成完整的病毒颗粒,以及释放病毒颗粒以感染新的宿主细胞。最常见的抗病毒药物是可阻断病毒复制的核苷类似物。大多数抗病毒药物用于特定的病毒感染,而广谱抗病毒药物可有效对抗宽范围的病毒。

[0005] 抗病毒药物开发后不久,就会出现耐药性。抗病毒药物耐药性可以定义为通过针对预防特定病毒引起的相关疾病的最低效或完全无效的治疗反应而对药物的易感性降低。抗病毒药物耐药性仍然是抗病毒治疗的主要障碍,因为它已发展到几乎所有特异性和有效的抗病毒药物。例如,可用于治疗和预防流感的抗病毒药物主要有两类:M2抑制剂(金刚烷胺和金刚乙胺)和神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦(oseltamivir)和扎那米韦(zanamivir))。尽管这些药物在降低与流感有关的发病率和死亡率方面有效,但是耐药性的出现对其应用构成了严重限制,并且迫切需要开发针对耐药性形式的新型抗流感药物。

[0006] 因此,当今强烈需要开发新型抗病毒药物,特别是广谱抗病毒药物。本发明试图满足这些和其它需要。

发明内容

[0007] 本发明提供了一种新的式(I)化合物：



[0009] 其中：

[0010] ➤R₁表示：

[0011] • 稠合芳基环烷基，其任选被选自以下的至少一个基团取代：

[0012] o卤素，

[0013] o(C₁-C₆) 烷基或(C₁-C₆) 烷基氧基，其任选被至少一个卤素取代，优选任选被至少一个氟取代，和

[0014] o羟基，

[0015] o-CO-R₆或-CO₂R₆，其中R₆是氢或(C₁-C₆) 烷基，和

[0016] o任选取代的芳基；

[0017] ➤R₂表示：

[0018] • 氢，

[0019] • 卤素，

[0020] • (C₁-C₆) 烷基，其任选被至少一个卤素取代，优选任选被至少一个氟取代，

[0021] • 任选取代的芳基，或

[0022] • 任选取代的环烷基；

[0023] ➤R₃表示：

[0024] • 饱和或不饱和的5-10元环，其选自：

[0025] o任选与优选选自间二氧杂环戊烯、吗啉、二噁烷、四氢吡喃和四氢呋喃的杂环烷基稠合的芳基，

[0026] o杂芳基，

[0027] o环烷基，

[0028] o杂环烷基，和

[0029] o5-10元桥连碳环基或杂环基，

[0030] 所述5-10元环任选被选自以下的至少一个基团取代：

[0031] -卤素，

[0032] -(C₁-C₆) 烷基，其任选被至少一个卤素取代，优选任选被至少一个氟取代，或被任选被(C₁-C₆) 烷基取代的任选桥连的杂环烷基取代，

[0033] --NH-(C₁-C₆) 烷基或-N-((C₁-C₆) 烷基)₂，其任选被选自杂环烷基、环烷基、羟基、硫杂环烷基-1,1二氧化物和(C₁-C₆) 烷基氧基的至少一个基团取代，

[0034] --NH-杂环烷基、-NH-环烷基、-N((C₁-C₆) 烷基)-杂环烷基或-NH((C₁-C₆) 烷基)-硫杂环烷基-1,1二氧化物，其任选被羟基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基氧基或-CO-R₆取代，其中

R_6 是氢或 (C_1-C_6) 烷基,

[0035] -羟基、-CN、-CO- R_6 或-CO₂ R_6 ,其中 R_6 是氢或 (C_1-C_6) 烷基,

[0036] - (C_1-C_6) 烷基氧基,其任选被选自以下的至少一个基团取代:卤素,优选氟,羟基, (C_1-C_6) 烷基氧基,-NR₇R₈,其中R₇和R₈独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基,-NHCOR₉, -NHCOR₉,其中R₉是 (C_1-C_6) 烷基,-CO₂R₆,其中R₆是氢或 (C_1-C_6) 烷基,和杂环,

[0037] --NHCOR₉、-NHCOR₉或-SO₂R₉,其中R₉是 (C_1-C_6) 烷基,和

[0038] -杂环烷基、桥连杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基、硫杂杂环烷基-1,1-二氧化物或螺杂环烷基,其任选被 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基氧基、羟基、酮、卤素或任选被 (C_1-C_6) 烷基氧基取代的 (C_1-C_6) 烷基取代,或

[0039] • (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 烯基,其任选被如上文所定义的5-10元环或-CO₂R₆取代,其中R₆是氢或 (C_1-C_6) 烷基;

[0040] ➤ R_4 表示:

[0041] • -CO₂R₁₀,其中R₁₀是氢或 (C_1-C_6) 烷基;和

[0042] • 饱和或不饱和的5-10元环,其选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基,所述5-10元环任选被以下取代:羟基,卤素,或任选被至少一个卤素取代、优选任选被至少一个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基;并且

[0043] ➤ R_5 表示:

[0044] • 氢,或

[0045] • (C_1-C_6) 烷基,其任选被至少一个卤素取代,优选任选被至少一个氟取代;

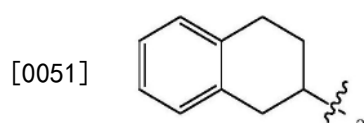
[0046] 及其立体异构体和药用盐。

[0047] 本发明还涉及如本文所定义的式(I)化合物,其用于治疗选自以下的疾病:感染,优选病毒或细菌感染,癌症,代谢性疾病,心血管疾病,炎症病症,铁贮积疾病/病症,衰老和神经退行性病症。

[0048] 在式(I)的一个特定实施方式中, R_1 表示:

[0049] • 任选取代的稠合芳基环烷基,其选自茚满基、1,2,3,4-四氢萘基和6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基,优选茚满基和1,2,3,4-四氢萘基,更优选1,2,3,4-四氢萘基。

[0050] 在式(I)的一个非常特定的实施方式中, R_1 是



[0052] 在式(I)的另一个特定的实施方式中, R_3 表示:

[0053] • 任选与优选选自间二氧杂环戊烯、吗啉、二噁烷、四氢吡喃和四氢呋喃的杂环烷基稠合的芳基,或杂芳基,所述芳基、稠合芳基或杂芳基任选被选自以下的至少一个基团取代:

[0054] o杂环烷基或桥连杂环烷基,其任选被 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基氧基或酮取代,

[0055] o硫杂杂环烷基-1,1-二氧化物、杂环烷基氧基或环烷基氧基;

[0056] o (C_1-C_6) 烷基氧基或 (C_1-C_6) 烷基,其任选被至少一个卤素、优选氟、或 (C_1-C_6) 烷基氧基取代,

[0057] o卤素,优选氟或氯,

- [0058] o-NH- (C_1-C_6) 烷基或-N- $((C_1-C_6)$ 烷基)₂,其任选被杂环烷基、环烷基、羟基、硫杂环烷基-1,1-二氧化物或 (C_1-C_6) 烷基氧基取代,
- [0059] o-NH-杂环烷基、-N $((C_1-C_6)$ 烷基)-杂环烷基或-NH $((C_1-C_6)$ 烷基)-硫杂环烷基-1,1-二氧化物,
- [0060] o羟基,
- [0061] o-CN,
- [0062] o (C_1-C_6) 烷基,其被任选桥连的杂环烷基或任选取代的杂环烷基取代;和
- [0063] o-SO₂R₉,其中R₉是 (C_1-C_6) 烷基。
- [0064] 在一个优选的实施方式中,R₃表示:
- [0065] • 苯基、吡啶基或嘧啶基,优选苯基,其任选被选自以下的至少一个基团取代:
- [0066] o任选被至少一个甲基取代的吗啉基,
- [0067] o-NH-四氢吡喃基,
- [0068] o-NH- (C_1-C_6) 烷基或-N(CH₃) (C_1-C_6) 烷基),其任选被四氢吡喃基、环己基、任选被至少一个甲基取代的任选桥连的吗啉基、硫杂环烷基-1,1-二氧化物、羟基或 (C_1-C_6) 烷基氧基取代,
- [0069] o任选被 (C_1-C_6) 烷基氧基取代的氮杂环丁烷基,
- [0070] o吡咯烷-2-酮,
- [0071] o6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷,或8氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷,
- [0072] o (C_1-C_6) 烷基氧基,其任选被至少一个卤素、优选氟、或一个 (C_1-C_6) 烷基氧基取代,
- [0073] o卤素,优选氟和氯,
- [0074] o羟基,
- [0075] o-CN,
- [0076] o-SO₂-CH₃,
- [0077] o1,1-二氧化-1,2-噻唑烷,
- [0078] o环丁基氧基,或四氢吡喃基氧基,
- [0079] o (C_1-C_6) 烷基,其任选被至少一个卤素取代,优选任选被至少一个氟取代;和
- [0080] o (C_1-C_6) 烷基,其被任选被至少一个甲基取代的吗啉基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷、8氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷或四氢吡喃基取代。
- [0081] 在式(I)的另一个特定的实施方式中,R₂表示:
- [0082] • 氢,
- [0083] • 卤素,优选氯,和
- [0084] • 任选取代的 (C_3-C_6) 环烷基,优选环丙基。
- [0085] 在一个优选的实施方式中,R₂表示氢。
- [0086] 在式(I)的另一个特定的实施方式中,R₄表示-CO₂R₁₀,其中R₁₀是氢。
- [0087] 在一个优选的实施方式中,式(I)化合物选自表A的化合物。
- [0088] 本发明的另一个目的是用作药物的如上文所定义的式(I)化合物。本发明的另一个目的是一种药物组合物,其包含如上文所定义的化合物和可接受的药用赋形剂。在另一个进一步的特定实施方式中,本发明涉及用于治疗选自以下的疾病的本发明化合物:感染,

优选病毒或细菌感染,癌症,代谢性疾病,心血管疾病,炎症病症,铁贮积疾病/病症,衰老,和神经退行性疾病或病症。

[0089] 优选地,所述疾病是病毒感染。在一个特定的实施方式中,所述病毒感染是选自以下的病毒:甲病毒科(Alphaviridae)、黄病毒科(Flaviviridae)、嗜肝DNA病毒科(Hepadnaviridae)、疱疹病毒科(Herpesviridae)、正粘病毒科(Orthomyxoviridae)、乳多空病毒科(Papovaviridae)、副粘病毒科(Paramyxoviridae)、微小核糖核酸病毒科(Picornaviridae)、多瘤病毒科(Polyomaviridae)、呼肠孤病毒科(Reoviridae)、反转录病毒科(Retroviridae)、弹状病毒科(Rhabdoviridae)和烟草花叶病毒(Tobamoviruses)。

[0090] 在另一个特定的实施方式中,所述细菌感染是选自以下的细菌:幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、洋葱伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia cepacia*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、嗜酸假单胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、产酸假单胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)、嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)、大肠埃希氏杆菌(*Escherichia coli*)、弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)、副伤寒沙门氏菌(*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门氏菌(*Salmonella enteritidis*)、痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)、福氏志贺氏菌(*Shigella flexneri*)、宋内志贺氏菌(*Shigella sonnei*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、图拉弗朗西斯菌(*Francisella tularensis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、寻常变形杆菌(*Proteus vulgaris*)、产碱普罗威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌(*Providencia stuartii*)、鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、醋酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不动杆菌(*Acinetobacter haemolyticus*)、小肠结肠炎耶尔森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森氏菌(*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)、中间耶尔森氏菌(*Yersinia intermedia*)、副百日咳博德特菌(*Bordetella parapertussis*)、支气管败血博德特菌(*Bordetella bronchiseptica*)、副流感嗜血杆菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血性嗜血杆菌(*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血性嗜血杆菌(*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜克嗜血杆菌(*Haemophilus ducreyi*)、多杀巴斯德氏菌(*Pasteurella multocida*)、溶血巴斯德氏菌(*Pasteurella haemolytica*)、卡他布兰汉氏菌(*Branhamella catarrhalis*)、胎儿弯曲杆菌(*Campylobacter fetus*)、空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)、大肠弯曲杆菌(*Campylobacter coli*)、伯氏疏螺旋体菌(*Borrelia burgdorferi*)、霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)、副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、单核细胞增生李斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*)、淋病奈瑟菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)、反硝化金氏菌(*Kingella denitrificans*)、生明金氏菌(*Kingella indologenes*)、金氏金氏菌(*Kingella kingae*)、口金氏菌(*Kingella oralis*)、嗜肺军团菌(*Legionella*

pneumophila)、牛莫拉菌(*Moraxella bovis*)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、腔隙莫拉菌(*Moraxella lacunata*)、阴道加德纳菌(*Gardnerella vaginalis*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、狄氏拟杆菌(*Bacteroides distasonis*)、普通拟杆菌(*Bacteroides vulgatus*)、卵形拟杆菌(*Bacteroides ovalus*)、多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单形拟杆菌(*Bacteroides uniformis*)、埃氏拟杆菌(*Bacteroides eggerthii*)、内脏拟杆菌(*Bacteroides splanchnicus*)、艰难梭菌(*Clostridium difficile*)、破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)、分枝杆菌种(*Mycobacterium species*)、溃疡棒状杆菌(*Corynebacterium ulcerans*)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、阴道炎加德纳菌(*Gardnerella vaginitis*)、化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)、创伤弧菌(*Vibrio vulnificus*)、肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)、白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌(*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌(*Staphylococcus hyicus*)、溶血性葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)和解糖葡萄球菌(*Staphylococcus saccharolyticus*)。

[0091] 在另一个特定的实施方式中,所述癌症选自乳腺癌,肺癌,特别是NSCLC,黑色素瘤,结肠直肠癌,星形细胞瘤,肝癌,白血病,特别是急性髓细胞性白血病,胃癌,头颈癌,宫颈癌,胰腺癌和卵巢癌。

[0092] 在另一个特定的实施方式中,所述代谢性疾病选自糖尿病,特别是由NEET蛋白引起的糖尿病,胰岛素抵抗,胰岛素缺乏症,肝脂肪变性,非酒精性脂肪肝疾病,非酒精性脂肪性肝炎(NASH),葡萄糖不耐症,肥胖症,脂肪营养不良,冠心病,糖尿病性视网膜病变,糖尿病性神经病,糖尿病性肾病,低血糖,高血糖, β 细胞功能障碍或高胰岛素血症,沃尔弗拉姆综合征(Wolfram syndrome),特别是由NEET蛋白引起的沃尔弗拉姆综合征,多囊卵巢综合征,丙酮酸脱氢酶缺乏症,奥尔布赖特(Albright)遗传性骨营养不良,胱氨酸病,果糖不耐症,沃克-沃伯格综合征(Walker-Warburg syndrome),低 β 脂蛋白血症,阿尔斯特伦综合征(*Alström syndrome*)和肝硬化。

[0093] 在另一个特定的实施方式中,所述心血管疾病选自心肌损伤、缺血、缺血再灌注损伤和高血压。

[0094] 在另一个特定的实施方式中,所述炎性疾病或病症选自克罗恩病(Crohn disease)、炎性肠病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、系统性红斑狼疮、囊性纤维化、牛皮癣、感染性关节炎和多发性硬化症。

[0095] 在另一个特定的实施方式中,所述铁贮积病症或疾病选自铁转运蛋白缺乏症,遗传性血色素沉着症,包括由于HFE突变引起的遗传性血色素沉着症和由于转铁蛋白受体2突变引起的遗传性血色素沉着症,青少年血色素沉着症,包括由于铁调素(hepcidin)突变引起的青少年血色素沉着症和由于血幼素(hemojuvelin)突变引起的青少年血色素沉着症,铁超负荷,包括非洲铁超负荷、转铁蛋白血症继发的铁超负荷和铜蓝蛋白血症继发的铁超负荷,地中海贫血,骨髓增生异常综合征,先天性红细胞生成异常性贫血,镰状细胞病和其它血红蛋白病,红细胞酶缺乏症和多次输血。

附图说明

[0096] 图1表示用本发明化合物(化合物#16)治疗的糖尿病模型小鼠中HBA1c的变化。

具体实施方式

[0097] 定义

[0098] 根据本发明,以下术语具有下列含义:

[0099] 本文提及的带有前缀例如 C_1-C_3 、 C_1-C_6 或 C_2-C_6 的术语也可以与较低碳原子数例如 C_1-C_2 、 C_1-C_5 或 C_2-C_5 一起使用。如果例如使用术语 C_1-C_3 ,则意味着相应的烃链可包含1至3个碳原子,尤其是1、2或3个碳原子。如果例如使用术语 C_1-C_6 ,则意味着相应的烃链可包含1至6个碳原子,尤其是1、2、3、4、5或6个碳原子。如果例如使用术语 C_2-C_6 ,则意味着相应的烃链可包含2至6个碳原子,尤其是2、3、4、5或6个碳原子。

[0100] 术语“烷基”是指饱和的直链或支链的脂族基团。术语“(C₁-C₃) 烷基”更具体地是指甲基、乙基、丙基或异丙基。术语“(C₁-C₆) 烷基”更具体地是指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基或己基。在一个优选的实施方式中,“烷基”是甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基,更优选是甲基。

[0101] 术语“烯基”是指包含至少一个碳碳双键的不饱和的直链或支链的脂族基团。术语“(C₂-C₆) 烯基”更具体地是指乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基或己烯基。

[0102] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”对应于通过-O- (醚) 键与分子键合的如上文所定义的烷基基团。(C₁-C₃) 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。(C₁-C₆) 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。在一个优选的实施方式中,“烷氧基”或“烷基氧基”是甲氧基。

[0103] 术语“环烷基”对应于包含3至20个碳原子的饱和或不饱和的单环、双环或三环烷基基团。它还包括稠合、桥连或螺环连接的环烷基基团。术语“环烷基”包括例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。术语“环烷基”还可以指5-10元桥连碳环基,例如双环[2,2,1]庚基、双环[2,2,2]辛基、双环[1.1.1]戊基或金刚烷基,优选双环[2,2,1]庚基。在一个优选的实施方式中,“环烷基”是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0104] 术语“杂环烷基”对应于如上文所定义的饱和或不饱和的环烷基基团,其还包含至少一个杂原子,例如氮、氧或硫原子。它还包括稠合、桥连或螺环连接的杂环烷基基团。代表性的杂环烷基基团包括但不限于3-二氧戊环、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、吡喃基、硫代吗啉基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、1,4-二噁烷基、咪唑啉基、吡咯啉基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢呋喃基和四氢噻吩基。术语“杂环烷基”还可以指5-10元桥连杂环基,例如7-氧杂双环[2,2,1]庚基、6-氧杂-3-氮杂双环[3,1,1]庚基和8-氧杂-3-氮杂双环[3,1,1]辛基。在一个特定的实施方式中,它也可以指螺环连接的杂环烷基基团或螺杂环烷基基团,例如与氮杂环丁烷基或哌啶基螺环连接的氧杂环丁烷基。在一个优选的实施方式中,杂环烷基基团是氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基,和与氮杂环丁烷基或哌啶基螺环连接的氧杂环丁烷基。

[0105] 术语“芳基”对应于具有6至12个碳原子的单环或双环芳族烃。例如,术语“芳基”包括苯基、联苯基或萘基。在一个优选的实施方式中,芳基是苯基。

[0106] 如本文所用的术语“杂芳基”对应于包含5至14个原子并且包含至少一个杂原子如氮、氧或硫原子的芳族单环或多环基团。这样的单环和多环杂芳基基团的实例可以是:吡啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫杂萘基、吲哚基、吲哚啉基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、三嗪基、噻蒎基、异苯并呋喃基、色烯基、咕吨基、吩噻基、异噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、异吡啶基、吡唑基、嘌呤基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、蝶啶基、呋喃基、 β -呋喃基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻基、呋喃基、吩噻基、异色满基、色满基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑啉基、异吡唑啉基、噻唑烷基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、羟吡唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、靛红基、二氢吡啶基、嘧啶基、s-三嗪基、噻唑基或硫代呋喃基。在一个优选的实施方式中,杂芳基基团是吡啶基、呋喃基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和异噻唑基。

[0107] 术语“稠合芳基杂环烷基”和“稠合芳基环烷基”对应于其中如上文所定义的芳基通过至少两个碳与如上文所定义的杂环烷基或环烷基结合的双环基团。换句话说,芳基与杂环烷基或环烷基共用碳键。稠合芳基杂环烷基是例如苯并间二氧杂环戊烯(与间二氧杂环戊烯稠合的苯基)、异苯并呋喃或苯并吗啉(与吗啉稠合的苯基)。稠合芳基环烷基是例如茚满基、1,2,3,4-四氢萘基(也称为四氢化萘基)或6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基(稠合苯基- C_7 环烷基)。术语“稠合双环烷基”对应于其中如上文所定义的双环基团通过至少两个碳与如上文所定义的双环基团结合的双环基团。稠合双环烷基是例如双环[4.1.0]庚基。

[0108] 术语“卤素”对应于氟、氯、溴或碘原子,优选氟、氯或溴。

[0109] 表述“至少被取代”是指所述基团被列表中的一个或几个基团取代。

[0110] 表述“任选取代的”在没有任何其它精确说明的情况下是指任选取被以下取代:羟基,卤素,任选取被至少一个卤素取代、优选任选取被至少一个氟取代的(C_1 - C_6)烷基,或任选取被至少一个卤素取代、优选任选取被至少一个氟取代的(C_1 - C_6)烷氧基。

[0111] “立体异构体”是具有相同分子式和键合原子顺序,但原子在空间中的3D方向不同的异构化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、顺反异构体和E-Z异构体、构象异构体和端基差向异构体(anomer)。在本发明的一个优选实施方式中,立体异构体包括非对映异构体和对映异构体。对映异构体化合物可以使用本领域技术人员已知的任何纯化方法(例如LC/MS和手性HPLC分析方法和手性SFC纯化方法,例如实施例(实施例A-化学,表1和表3)中公开的那些方法)从外消旋化合物制备。

[0112] “药用盐”包括无机酸盐以及有机酸盐。合适的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸等。合适的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、甲磺酸等。药学上无机或有机酸加成盐的其它实例包括在J.Pharm.Sci.1977,66,2以及《药用盐手册:性质、选择和使用》(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use),P.Heinrich Stahl和Camille G.Wermuth编,2002中列出的药用盐。在一个优选的实施方式中,所述盐选自马来酸盐、氯水合物、溴水合物和甲磺酸盐。“药用盐”还包括无机碱盐以及有机碱盐。合适的无机碱的代表

性实例包括钠或钾盐,碱土金属盐,例如钙或镁盐,或铵盐。合适的与有机碱形成的盐的代表性实例包括例如与甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺形成的盐。在一个优选的实施方式中,所述盐选自钠盐和钾盐。

[0113] 如本文所用,术语“治疗”是指旨在改善患者健康状况的任何行为,例如治疗、防止、预防和延缓疾病,特别是感染,优选病毒感染。在某些实施方式中,这些术语是指疾病或与其相关的症状的改善或消除。在其它实施方式中,该术语是指使疾病的扩散或恶化程度最小化,这是由对患有这种疾病的受试者施用一种或多种治疗剂所引起的。

[0114] 如本文所用,术语“受试者”、“个体”或“患者”是可互换的,并且是指动物,优选哺乳动物,甚至更优选人类,包括成人、儿童、新生儿和胎儿。然而,术语“受试者”也可以指非人类动物,特别是哺乳动物,例如狗、猫、马、牛、猪、绵羊和非人灵长类动物等。

[0115] 术语“数量”、“量”和“剂量”在本文可互换使用,并且可以指分子的绝对定量。

[0116] 如本文所用,术语“有效成分”、“活性成分”和“活性药物成分”是等同的,并且是指具有治疗效果的药物组合物的组分。

[0117] 如本文所用,术语“治疗效果”是指由根据本发明的活性成分或药物组合物诱导的效果,其能够预防或延迟疾病或病症的出现或发展,或能够治愈或减轻疾病或病症的影响。

[0118] 如本文所用,术语“有效量”是指预防、消除或减少疾病、特别是感染性疾病的有害作用的活性成分或药物组合物的量。显然,本领域技术人员可以根据所治疗的受试者、疾病的性质等来调整施用量。特别地,施用的剂量和方案可以根据以下因素而改变:待治疗疾病的性质、阶段和严重程度,以及待治疗受试者的体重、年龄和整体健康状况,以及医生的判断。

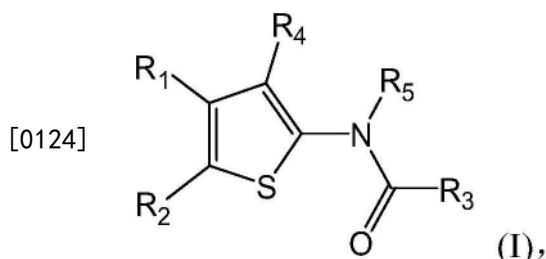
[0119] 如本文所用,术语“赋形剂或药学上可接受的载体”是指药物组合物中存在的除活性成分以外的任何成分。其添加可以旨在向最终产品赋予特定的稠度或其它物理或味觉特性。赋形剂或药学上可接受的载体必须与活性成分没有任何相互作用,特别是化学相互作用。

[0120] 如本文所用,术语“调节剂”是指靶向、添加、施加或作用于另一者以调节反应或防止不期望的改变的分子、化学物质或物质。如本文所用,术语“调节剂”是指对NEET蛋白的Fe-S团簇结合具有影响的任何分子或化合物。如本文所用的“调节剂”可以是稳定剂或去稳定剂。如本文所用的术语“稳定剂”是指能够使结合NEET蛋白的Fe-S团簇稳定化的任何化合物、化学物质或物质。特别地,稳定剂降低铁(Fe)的解离速率或减慢结合的Fe-S的释放。在一个优选的实施方式中,当如本文所公开的本发明化合物能够将达到50%的Fe-S团簇结合损失所需的时间增加超过25%时,其可以是“稳定剂”。如本文所用的术语“去稳定剂”是指能够使结合NEET蛋白的Fe-S团簇不稳定的任何化合物、化学物质或物质。特别地,去稳定剂增强了铁(Fe)的解离速率。在一个优选的实施方式中,当如本文所公开的本发明化合物能够将达到50%的Fe-S团簇结合损失所需的时间减少超过25%时,其可以是“去稳定剂”。调节剂的作用可以通过实施例B3中详述的方案来确定。

[0121] 化合物

[0122] 本发明提供了具有治疗意义的新型化合物。

[0123] 根据本发明,化合物具有以下式(I):



[0125] 其中：

[0126] ➤ R_1 表示：

[0127] • 饱和或不饱和的3-10元环，其是稠合芳基环烷基，所述3-10元环任选被选自以下的至少一个基团取代：

[0128] o 卤素，

[0129] o (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基氧基，其任选被至少一个卤素取代，优选任选被至少一个氟取代，和

[0130] o 羟基，

[0131] o $-CO-R_6$ 或 $-CO_2R_6$ ，其中 R_6 是氢或 (C_1-C_6) 烷基，和

[0132] o 任选取代的芳基，

[0133] ➤ R_2 表示：

[0134] • 氢，

[0135] • 卤素，

[0136] • (C_1-C_6) 烷基，其任选被至少一个卤素取代，优选任选被至少一个氟取代，

[0137] • 任选取代的芳基，或

[0138] • 任选取代的环烷基；

[0139] ➤ R_3 表示：

[0140] • 饱和或不饱和的5-10元环，其选自：

[0141] o 任选与优选选自间二氧杂环戊烯、吗啉、二噁烷、四氢吡喃和四氢呋喃的杂环烷基稠合的芳基，

[0142] o 杂芳基，

[0143] o 环烷基，

[0144] o 杂环烷基，和

[0145] o 5-10元桥连碳环基或杂环基，

[0146] 所述5-10元环任选被选自以下的至少一个基团取代：

[0147] - 卤素，

[0148] - (C_1-C_6) 烷基，其任选被至少一个卤素取代，优选任选被至少一个氟取代，或被任选被 (C_1-C_6) 烷基取代的任选桥连的杂环烷基取代，

[0149] --NH- (C_1-C_6) 烷基或 -N- $((C_1-C_6)$ 烷基)₂，其任选被选自杂环烷基、环烷基、羟基、硫杂环烷基-1,1二氧化物和 (C_1-C_6) 烷基氧基的至少一个基团取代，

[0150] --NH- 杂环烷基、-NH- 环烷基、-N $((C_1-C_6)$ 烷基)- 杂环烷基或 -NH $((C_1-C_6)$ 烷基)- 硫杂环烷基-1,1二氧化物，其任选被羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基氧基或 $-CO-R_6$ 取代，其中 R_6 是氢或 (C_1-C_6) 烷基，

[0151] -羟基、-CN、-CO-R₆或-CO₂R₆,其中R₆是氢或(C₁-C₆)烷基,

[0152] - (C₁-C₆) 烷基氧基, 其任选被选自以下的至少一个基团取代: 卤素, 优选氟, 羟基, (C₁-C₆) 烷基氧基, -NR₇R₈, 其中 R₇ 和 R₈ 独立地是氢或 (C₁-C₆) 烷基, -NHCOR₉, -NHCOR₉, 其中 R₉ 是 (C₁-C₆) 烷基, -CO₂R₆, 其中 R₆ 是氢或 (C₁-C₆) 烷基, 和杂环,

[0153] --NHCOR₉、-NHCOR₉或-SO₂R₉,其中R₉是(C₁-C₆)烷基,和

[0154] -杂环烷基、桥连杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基、硫杂杂环烷基-1,1-二氧化物或螺杂环烷基,其任选被(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氧基、羟基、酮、卤素或任选被(C₁-C₆)烷基氧基取代的(C₁-C₆)烷基取代,或

[0155] • (C₁-C₆) 烷基或 (C₂-C₆) 烯基, 其任选被如上文所定义的5-10元环或-CO₂R₆取代, 其中R₆是氢或 (C₁-C₆) 烷基;

[0156] ➤ R_4 表示:

[0157] • $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, 其中 R_{10} 是氢或 (C_1-C_6) 烷基; 和

[0158] • 饱和或不饱和的5-10元环,其选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基,所述5-10元环任选被以下取代:羟基,卤素,或任选被至少一个卤素取代、优选任选被至少一个氟取代的(C₁-C₆)烷基;并且

[0159] ➤ R_5 表示:

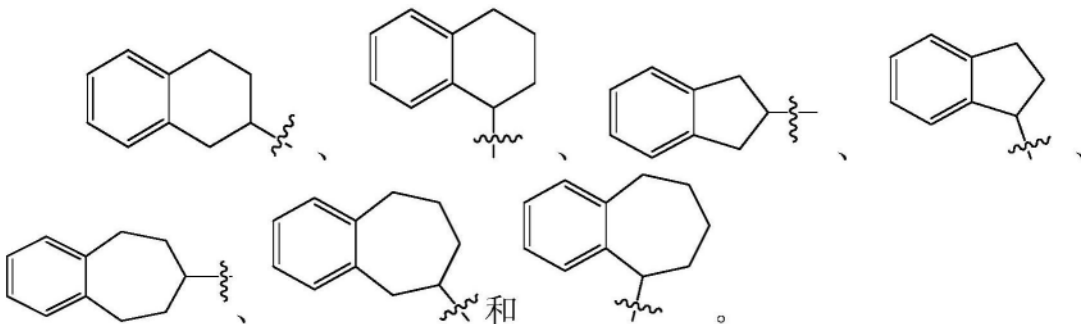
[0160] • 氢,或

[0161] • (C₁-C₆) 烷基, 其任选被至少一个卤素取代, 优选任选被至少一个氟取代,

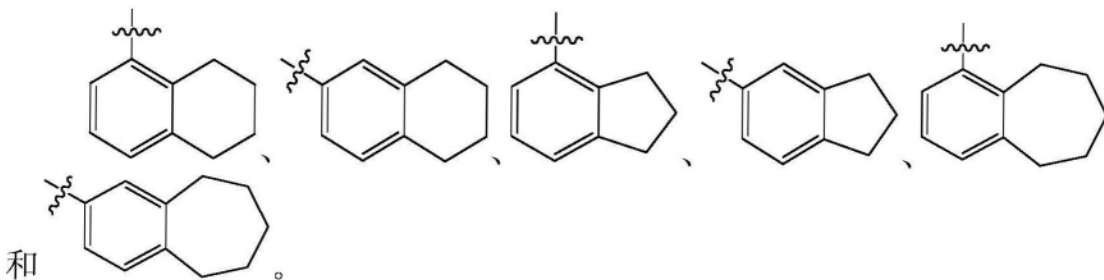
[0162] 及其立体异构体和药用盐。

[0163] 在一个特定的实施方式中, R₁表示被至少一个如上文所定义的基团任选取代的稠合芳基环烷基, 所述任选取代的稠合芳基环烷基选自任选取代的茛满基、任选取代的1, 2, 3, 4-四氢萘基和任选取代的6, 7, 8, 9-四氢-5H-苯并[7]轮烯基, 优选任选取代的茛满基和任选取代的1, 2, 3, 4-四氢萘基, 更优选任选取代的1, 2, 3, 4-四氢萘基。

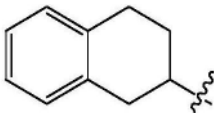
[0164] 例如, R₁的任选取代的稠合芳基环烷基可以包含选自以下的基团:



[0165] 或者, R₁的任选取代的稠合芳基环烷基可以包含选自以下的基团:



[0166] 在一个特定方面, R_1 是

[0167]  或其被取代的基团。

[0168] 在另一个特定的实施方式中, R_2 表示氢, 卤素, 优选氯、溴或氟, 更优选氯, 任选被至少一个卤素取代、优选任选被至少一个氟取代的 (C_1 - C_6) 烷基, 优选甲基、二氟甲基或三氟甲基, 任选取代的 (C_3 - C_6) 环烷基, 优选环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 更优选环丙基或环己基, 仍更优选环丙基, 或任选取代的芳基, 优选苯基。在一个特定方面, R_2 是氢。在另一个特定方面, R_2 是氯。在另一个特定方面, R_2 是环烷基, 优选环丙基。

[0169] 在一个优选的实施方式中, R_1 是如上文所定义的稠合芳基环烷基并且 R_2 是氢、氯或甲基, 更优选氢。

[0170] 根据本发明, R_3 表示:

[0171] • 饱和或不饱和的5-10元环, 其选自:

[0172] o 任选与优选选自间二氧杂环戊烯、吗啉、二噁烷、四氢吡喃和四氢呋喃的杂环烷基稠合的芳基,

[0173] o 杂芳基,

[0174] o 环烷基,

[0175] o 杂环烷基, 和

[0176] o 5-10元桥连碳环基或杂环基,

[0177] 所述5-10元环任选被选自以下的至少一个基团取代:

[0178] - 卤素,

[0179] - (C_1 - C_6) 烷基, 其任选被至少一个卤素取代, 优选任选被至少一个氟取代, 或被任选被 (C_1 - C_6) 烷基取代的任选桥连的杂环烷基取代,

[0180] - -NH- (C_1 - C_6) 烷基或 -N- ((C_1 - C_6) 烷基)₂, 其任选被选自杂环烷基、环烷基、羟基、硫杂环烷基-1,1-二氧化物和 (C_1 - C_6) 烷基氧基的至少一个基团取代,

[0181] - -NH- 杂环烷基、-NH- 环烷基、-N((C_1 - C_6) 烷基)-杂环烷基或 -NH((C_1 - C_6) 烷基)-硫杂环烷基-1,1-二氧化物, 其任选被羟基、(C_1 - C_6) 烷基、(C_1 - C_6) 烷基氧基或 -CO- R_6 取代, 其中 R_6 是氢或 (C_1 - C_6) 烷基,

[0182] - 羟基、-CN、-CO- R_6 或 -CO₂ R_6 , 其中 R_6 是氢或 (C_1 - C_6) 烷基,

[0183] - (C_1 - C_6) 烷基氧基, 其任选被选自以下的至少一个基团取代: 卤素, 优选氟, 羟基, (C_1 - C_6) 烷基氧基, -NR₇ R_8 , 其中 R_7 和 R_8 独立地是氢或 (C_1 - C_6) 烷基, -NHCOR₉, -NHCO₂ R_9 , 其中 R_9 是 (C_1 - C_6) 烷基, -CO₂ R_6 , 其中 R_6 是氢或 (C_1 - C_6) 烷基, 和杂环,

[0184] - -NHCOR₉、-NHCO₂ R_9 或 -SO₂ R_9 , 其中 R_9 是 (C_1 - C_6) 烷基, 和

[0185] - 杂环烷基、桥连杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基、硫杂杂环烷基-1,1-二氧化物或螺杂环烷基, 其任选被 (C_1 - C_6) 烷基、(C_1 - C_6) 烷基氧基、羟基、酮、卤素或任选被 (C_1 - C_6) 烷基氧基取代的 (C_1 - C_6) 烷基取代, 或

[0186] • (C_1 - C_6) 烷基或 (C_2 - C_6) 烯基, 其任选被如上文所定义的5-10元环或 -CO₂ R_6 取代, 其中 R_6 是氢或 (C_1 - C_6) 烷基,

[0187] 并且 R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 如本文所定义。

[0188] 在一个特定的实施方式中, R_3 表示任选与间二氧杂环戊烯、吗啉、二噁烷、四氢吡喃或四氢呋喃稠合的芳基, 或杂芳基, 所述芳基、稠合芳基或杂芳基任选被选自以下的至少一个基团取代:

[0189] o 杂环烷基或桥连杂环烷基, 其任选被 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基氧基或酮取代,

[0190] o 硫杂杂环烷基-1,1-二氧化物、杂环烷基氧基或环烷基氧基,

[0191] o (C_1-C_6) 烷基氧基或 (C_1-C_6) 烷基, 其任选被至少一个卤素、优选氟、或 (C_1-C_6) 烷基氧基取代,

[0192] o 卤素, 优选氟或氯,

[0193] o-NH- (C_1-C_6) 烷基或-N- $((C_1-C_6)$ 烷基)₂, 其任选被杂环烷基、环烷基、羟基、硫杂环烷基-1,1-二氧化物或 (C_1-C_6) 烷基氧基取代,

[0194] o-NH-杂环烷基、-N $((C_1-C_6)$ 烷基)-杂环烷基或-NH $((C_1-C_6)$ 烷基)-硫杂环烷基-1,1-二氧化物,

[0195] o 羟基,

[0196] o-CN,

[0197] o (C_1-C_6) 烷基, 其任选被任选被 (C_1-C_6) 烷基取代的任选桥连的杂环烷基取代, 和

[0198] o-SO₂R₉, 其中R₉是 (C_1-C_6) 烷基。

[0199] 在一个特定的实施方式中, R_3 表示苯基、吡啶基或嘧啶基, 优选苯基, 其任选被选自以下的至少一个基团取代:

[0200] - 卤素, 优选氟或氯,

[0201] - (C_1-C_6) 烷基, 其任选被至少一个卤素、优选氟取代, 或被 (C_1-C_6) 烷基氧基取代,

[0202] --NH- (C_1-C_6) 烷基或-N- $((C_1-C_6)$ 烷基)₂, 其任选被杂环烷基、环烷基、硫杂环烷基-1,1-二氧化物、羟基或 (C_1-C_6) 烷基氧基取代,

[0203] --NH-杂环烷基、-NH-环烷基、或-N $((C_1-C_6)$ 烷基)-杂环烷基、或-NH $((C_1-C_6)$ 烷基)-硫杂环烷基-1,1-二氧化物, 其任选被羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基氧基或-CO-R₆取代, 其中R₆是氢或 (C_1-C_6) 烷基,

[0204] -羟基、-CN、-CO-R₆或-CO₂R₆, 其中R₆是氢或 (C_1-C_6) 烷基,

[0205] - (C_1-C_6) 烷基氧基, 其任选被选自以下的至少一个基团取代: 卤素, 优选氟, 羟基, (C_1-C_6) 烷基氧基, -NR₇R₈, 其中R₇和R₈独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基, -NHCOR₉, -NHCO₂R₉, 其中R₉是 (C_1-C_6) 烷基, -CO₂R₆, 其中R₆是氢或 (C_1-C_6) 烷基, 和杂环,

[0206] --NHCOR₉、-NHCO₂R₉或-SO₂R₉, 其中R₉是 (C_1-C_6) 烷基, 和

[0207] -杂环烷基、桥连杂环烷基、杂环烷基氧基、环烷基氧基、硫杂杂环烷基-1,1-二氧化物或螺杂环烷基, 其任选被 (C_1-C_6) 烷基氧基、羟基、卤素、酮(C=O)或任选被 (C_1-C_6) 烷基氧基取代的 (C_1-C_6) 烷基取代。

[0208] 在另一个特定的实施方式中, R_3 表示苯基、吡啶基或嘧啶基, 优选苯基, 其任选被选自以下的至少一个基团取代:

[0209] o 任选被至少一个甲基取代的吗啉基,

[0210] o 1,1-二氧代-1,2-噻唑烷,

[0211] o-NH-四氢吡喃基,

[0212] o-NH- (C_1-C_6) 烷基或-N(CH₃) (C_1-C_6) 烷基, 其任选被四氢吡喃基、环己基、任选被

至少一个甲基取代的任选桥连的吗啉基、硫杂环烷基-1,1-二氧化物、羟基或(C₁-C₆)烷基氧基取代,

[0213] o 任选被(C₁-C₆)烷基氧基取代的氮杂环丁烷基,

[0214] o 吡咯烷-2-酮,

[0215] o 6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷或8氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷,

[0216] o (C₁-C₆)烷基氧基,其任选被至少一个卤素、优选氟、或一个(C₁-C₆)烷基氧基取代,

[0217] o 卤素,优选氟和氯,

[0218] o 羟基,

[0219] o -CN,

[0220] o -SO₂-CH₃,

[0221] o 环丁基氧基或四氢吡喃基氧基,和

[0222] o (C₁-C₆)烷基,其任选被至少一个卤素取代,优选任选被至少一个氟取代,和

[0223] o (C₁-C₆)烷基,其被任选被至少一个甲基取代的吗啉基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷、8氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷或四氢吡喃基取代。

[0224] 在一个优选的实施方式中,R₃是苯基,即未取代的苯基。在一个替代的实施方式中,R₃是吡啶基或嘧啶基。

[0225] 在一个方面,R₃是苯基、吡啶基或嘧啶基,优选苯基,其被选自以下的至少一个基团取代:卤素,优选氯、氟或溴,甲基,二氟甲基,三氟甲基,羟基,氰基(-CN),甲氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,异丙氧基,叔丁氧基,环丁基氧基,被甲氧基取代的乙氧基、丙氧基或丁氧基(-O-(CH₂)₂₋₄-OCH₃)或被羟基取代的乙氧基、丙氧基或丁氧基(-O-(CH₂)₂-OH),-SO₂-CH₃,和-NHCOR₇,其中R₇是甲基。在另一方面,R₃是苯基、吡啶基或嘧啶基,优选苯基,其被任选桥连的杂环取代,所述杂环优选为氮杂环丁烷基、吗啉基、桥连吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吡咯烷-2-酮、1,1-二氧化-1,2-噻唑烷或与氧杂环丁烷基螺环连接的氮杂环丁烷基或哌啶基,更优选为氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、吗啉基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷或8氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷,所述杂环任选被甲氧基、乙氧基、羟基、任选被甲氧基取代的甲基、卤素、优选氟取代。在一个非常特定的方面,R₃是苯基、吡啶基或嘧啶基,优选苯基,其被任选被甲氧基取代的氮杂环丁烷基、或任选被一个或两个甲基取代的任选桥连的吗啉基(例如,通过氮与苯基连接)取代。在另一个非常特定的方面,R₃是苯基、吡啶基或嘧啶基,优选苯基,其被桥连杂环,优选6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷和8氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷取代。

[0226] 在另一方面,R₃是苯基、吡啶基或嘧啶基,优选苯基,其被经杂环取代的(C₁-C₆)烷基、优选-CH₂-吗啉基取代。

[0227] 在另一方面,R₃是苯基、吡啶基或嘧啶基,优选苯基,其被-NH-(C₁-C₆)烷基或-N-((C₁-C₆)烷基)₂取代,所述-NH-(C₁-C₆)烷基或-N-((C₁-C₆)烷基)₂任选被杂环烷基、环烷基、羟基、硫杂环烷基-1,1-二氧化物或(C₁-C₆)烷基氧基取代;优选苯基、吡啶基或嘧啶基,优选苯基,其被-NH-CH₂-氮杂环丁烷基、-NH-(CH₂)₂-OCH₃、-NH-(CH₂)₃-OCH₃、-NH-(CH₂)₄-OCH₃、-NH-CH₂-四氢吡喃基、-N(CH₃)-CH₂-四氢吡喃基、-NH-(CH₂)-环己基、-NH-CH(CH₂OH)-四氢吡喃基、-NH-CH₂-羟基四氢吡喃基、-NH-(CH₂)₄-OH、-N(CH₃)-(CH₂)₂-OCH₃、-N(CH₃)-CH₂-四氢吡

喃基和 NH-CH_2 -硫杂环烷基-1,1-二氧化物取代。

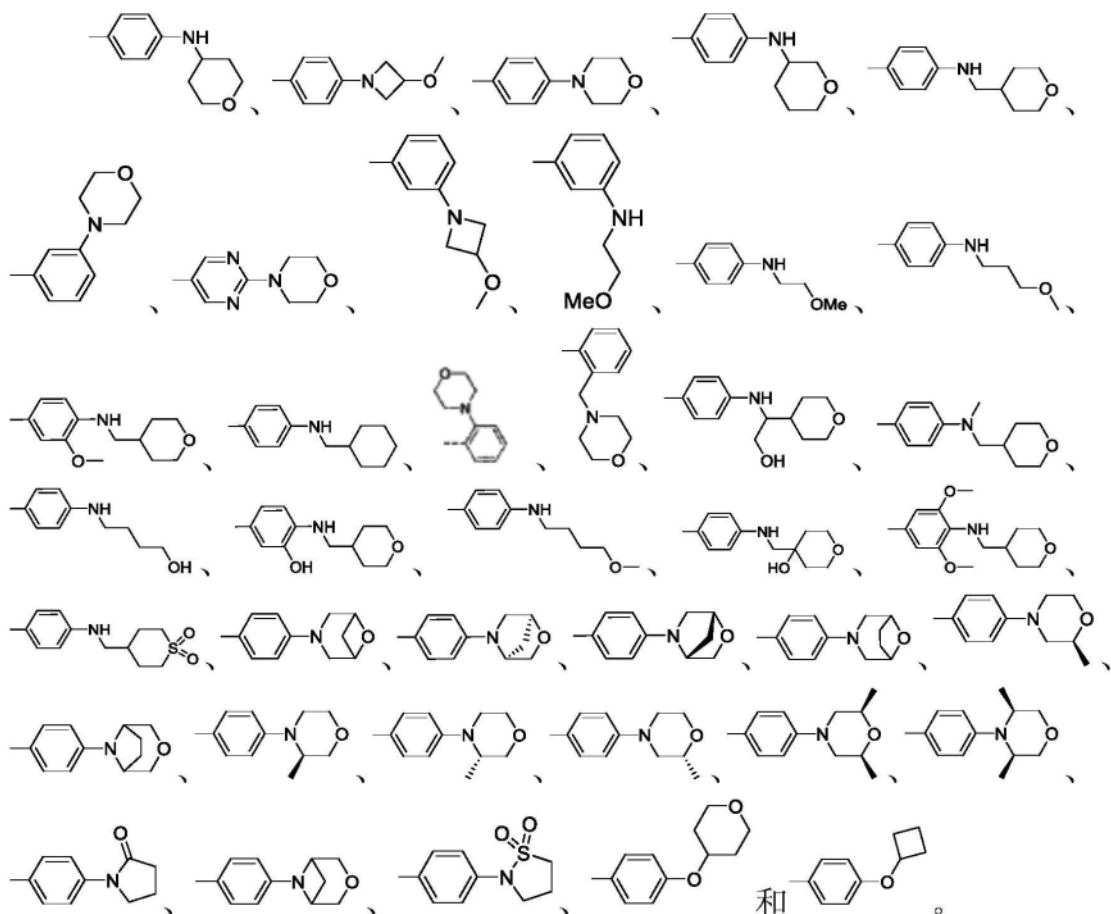
[0228] 在另一方面, R_3 是苯基、吡啶基或嘧啶基, 优选苯基, 其被以下取代: 任选被 (C_1-C_6) 烷基、羟基、 (C_1-C_6) 烷基氧基或 $\text{-CO-}R_6$ 取代的 -NH- 杂环烷基、 -NH- 环烷基、 $\text{-N}((C_1-C_6)\text{烷基})$ -杂环烷基或 $\text{-NH}((C_1-C_6)\text{烷基})$ -硫杂环烷基-1,1-二氧化物, 其中 R_6 是氢或 (C_1-C_6) 烷基; 优选 -NH- 四氢吡喃基、 -NH- 四氢呋喃基、 -NH- 氧杂环丁烷基、任选被 -CO-CH_3 取代的 -NH- 哌啶基、任选被 -CO-CH_3 取代的 -NH- 氮杂环丁烷基、任选被 -CO-CH_3 取代的 $\text{-N(CH}_3\text{)-}$ 氮杂环丁烷基、 $\text{-N(CH}_3\text{)-}$ 四氢吡喃基和 -NH- 环己基, 更优选 -NH- 四氢吡喃基。

[0229] 在另一个优选的实施方式中, R_3 是苯基、吡啶基或嘧啶基, 优选苯基, 其被 (C_1-C_6) 烷基氧基、优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基取代, 任选被选自以下的基团取代: 羟基, 甲氧基, $\text{-NHC}_2\text{R}_9$, 其中 R_9 是甲基, $\text{-NR}_7\text{R}_8$, 其中 R_7 和 R_8 是氢, $\text{-CO}_2\text{R}_6$, 其中 R_6 是甲基, 和杂环, 优选四氢吡喃基或氧杂环丁烷基, 优选任选被羟基、甲氧基、四氢吡喃基和氧杂环丁烷基取代。在另一方面, R_3 是苯基、吡啶基或嘧啶基, 优选苯基, 其被杂环烷基氧基、优选四氢吡喃基氧基取代或被环烷基氧基、优选环丁基氧基取代。

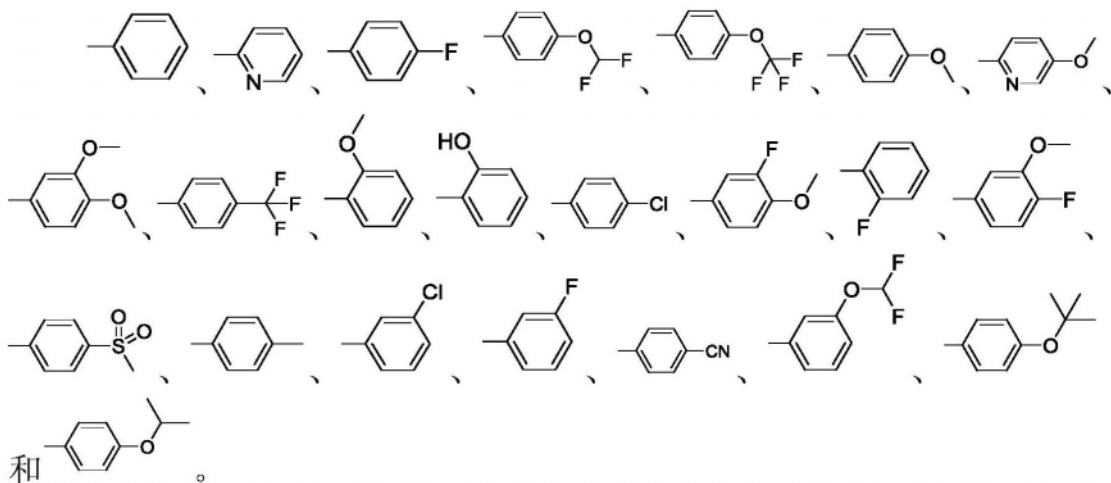
[0230] 在另一个特定的方面, R_3 是与任选被至少一个氟取代的间二氧杂环戊烯、优选苯并[1,3]间二氧杂环戊烯稠合的芳基, 与任选被甲基取代的吗啉、优选苯并[1,3]吗啉稠合的芳基, 与二噁烷稠合的芳基, 与任选被至少一个甲基取代的四氢呋喃稠合的芳基, 与四氢吡喃稠合的芳基。优选地, 所述芳基是苯基。

[0231] 在另一个特定的方面, R_3 是杂芳基, 优选吡啶基、嘧啶基、呋喃基、吡唑基或苯并异噁唑基, 所述杂芳基任选被至少一个如上文所公开的基团取代, 所述基团例如选自甲氧基、甲基和吗啉基。

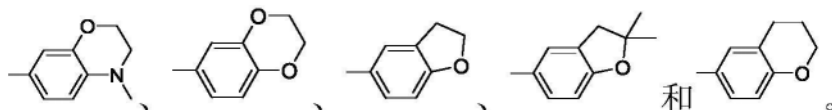
[0232] 在一个特定的方面, R_3 是选自以下的基团:



[0234] 在另一个特定的方面, R₃是选自以下的基团:



[0236] 在另一个特定的方面,R3是选自以下的基团:



[0237] 在另一个特定的方面, R₃是环烷基, 优选环己基, 其任选被 (C₁-C₆) 烷基、优选甲基、或卤素、优选氟取代。在另一个特定的方面, R₃是桥连环烷基, 优选双环[1.1.1]戊基, 其任选被 (C₁-C₆) 烷基、优选甲基、或卤素、优选氟取代。

[0238] 在另一个特定的方面, R_3 是 (C_1-C_6) 烷基, 优选叔丁基或被苯基取代的甲基 (即苄

基)。

[0239] 在一个特定的实施方式中, R_4 表示:

[0240] • $-CO_2R_{10}$, 其中 R_{10} 是氢或 (C_1-C_6) 烷基; 或

[0241] • 饱和或不饱和的5-10元环, 其选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基, 所述5-10元环任选被以下取代: 羟基, 卤素, 或任选被至少一个卤素取代、优选任选被至少一个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基,

[0242] 并且 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_5 如本文所定义。

[0243] 在一个实施方式中, 所述5-10元环被选择以作为羧基基团的 (生物) 等排体。

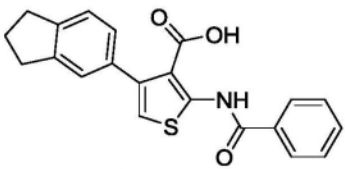
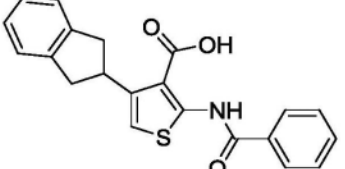
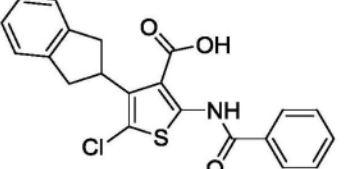
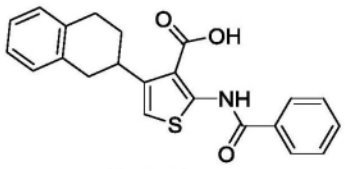
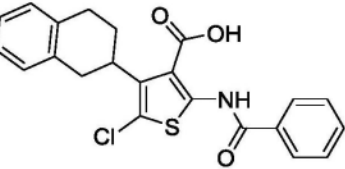
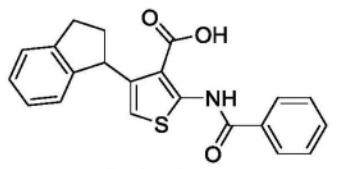
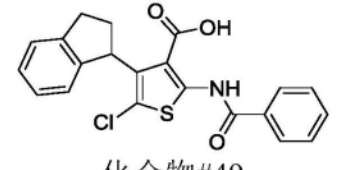
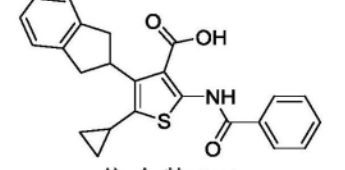
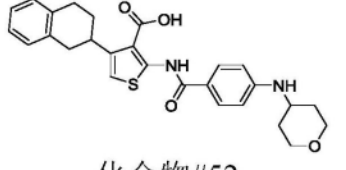
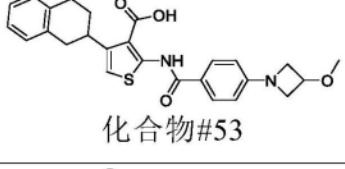
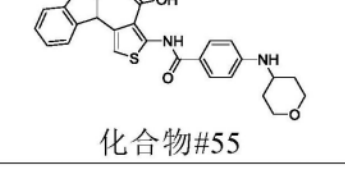
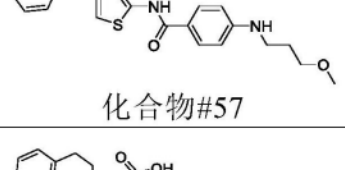
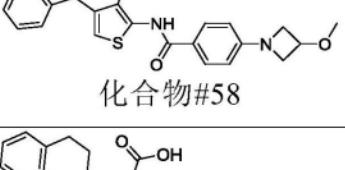
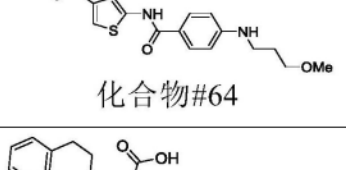
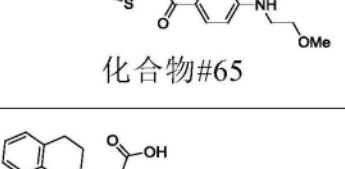
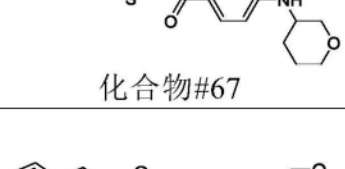
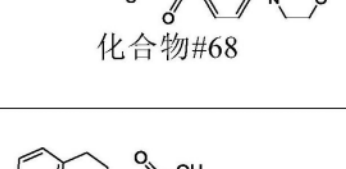
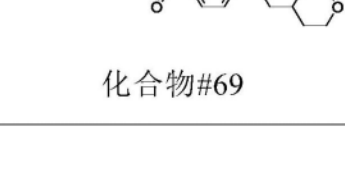
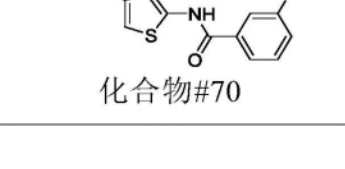
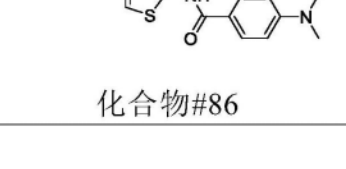
[0244] 在一个优选的实施方式中, R_4 表示杂芳基, 优选四唑基, 任选被羟基取代的芳基, 优选被羟基取代的苯基, 或 $-CO_2R_{10}$, 其中 R_{10} 是氢或 (C_1-C_6) 烷基, 优选乙基。在一个更优选的实施方式中, R_4 表示 $-CO_2R_{10}$, 其中 R_{10} 是氢, 即 $-COOH$ 。

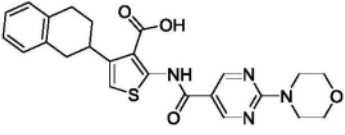
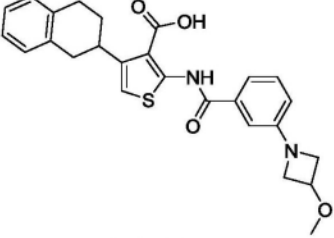
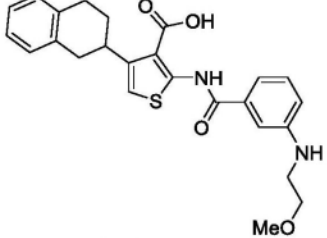
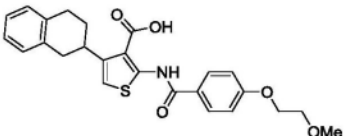
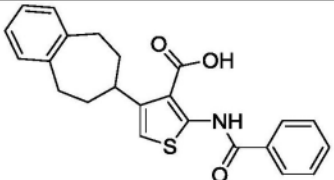
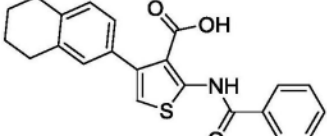
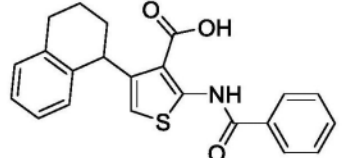
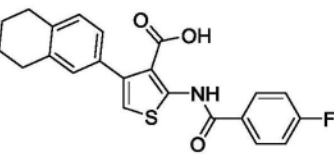
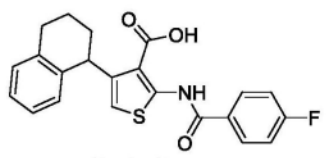
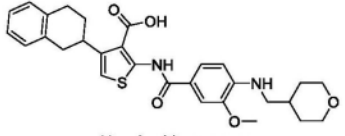
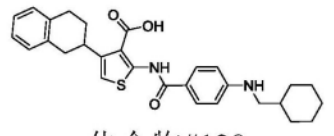
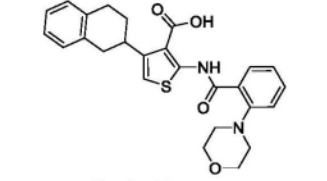
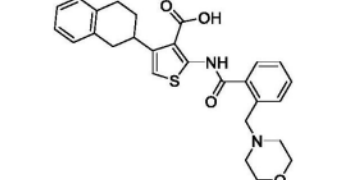
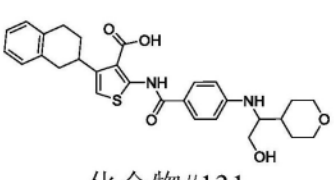
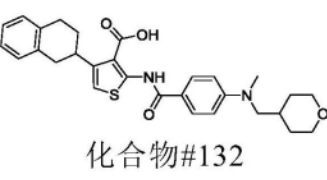
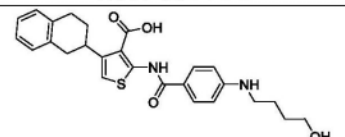
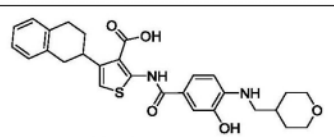
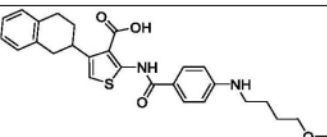
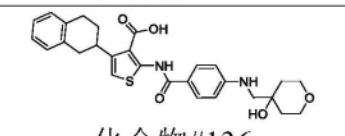
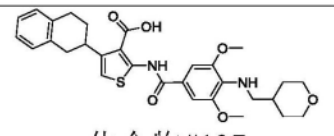
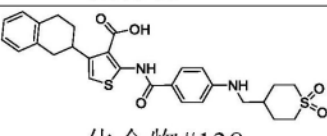
[0245] 在一个特定的实施方式中, R_5 表示氢。

[0246] 在一个优选的实施方式中, 根据本发明的化合物选自下表A的化合物:

[0247] 表A:

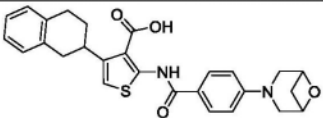
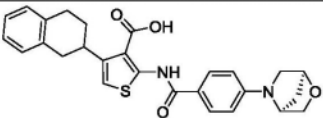
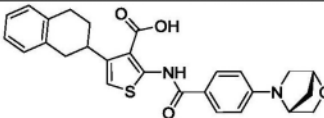
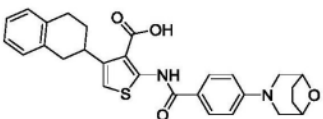
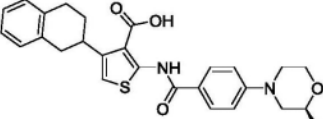
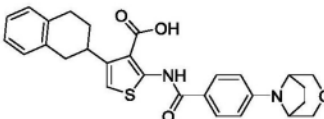
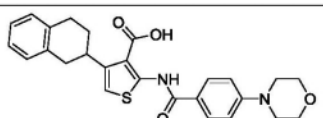
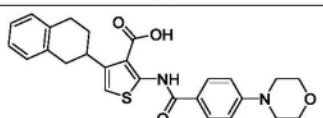
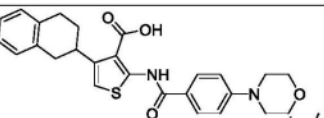
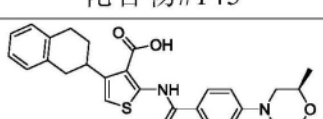
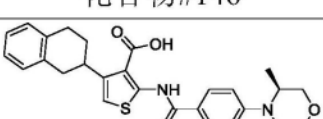
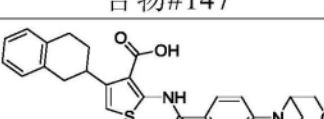
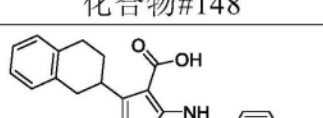
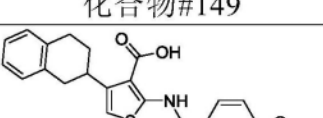
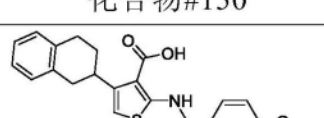
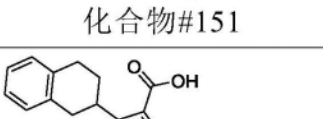
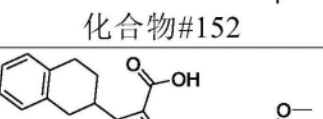
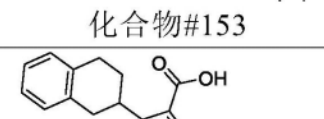
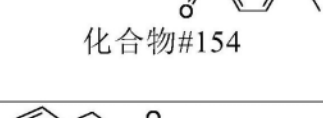
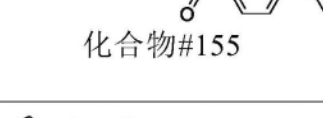
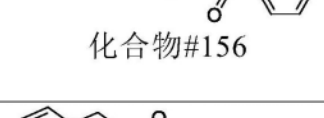
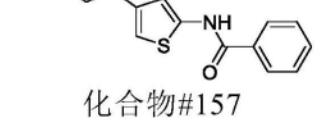
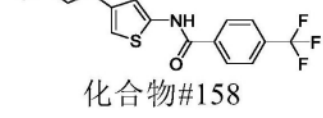
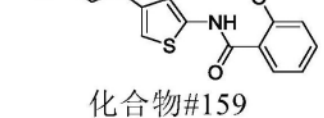
[0248]

 化合物#3	 化合物#7	 化合物#8
 化合物#16	 化合物#17	 化合物#19
 化合物#49	 化合物#51	 化合物#52
 化合物#53	 化合物#55	 化合物#56
 化合物#57	 化合物#58	 化合物#64
 化合物#65	 化合物#67	 化合物#68
 化合物#69	 化合物#70	 化合物#86

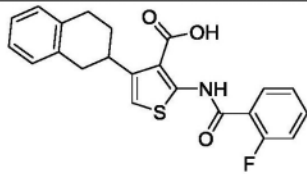
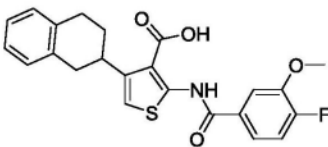
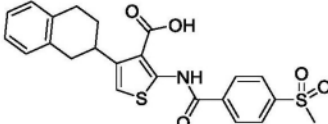
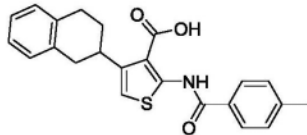
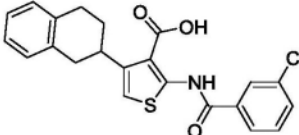
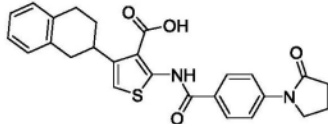
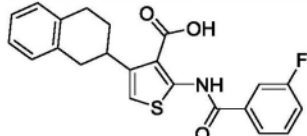
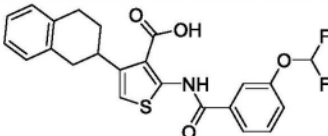
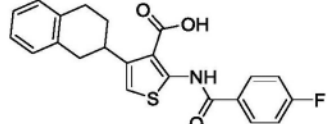
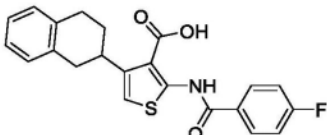
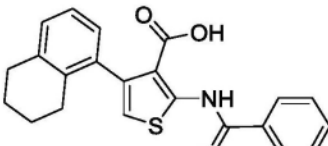
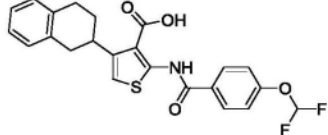
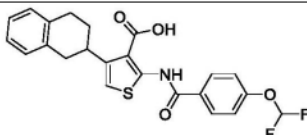
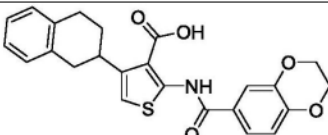
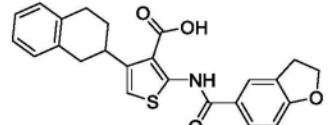
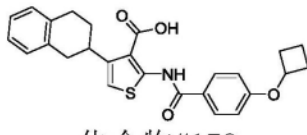
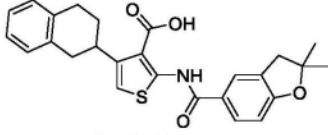
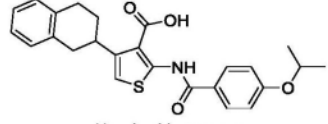
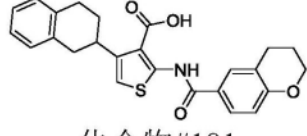
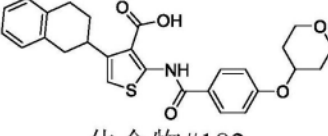
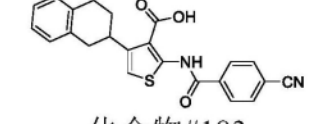
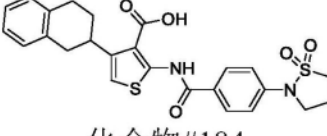
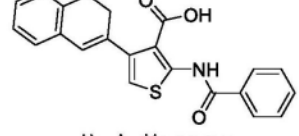
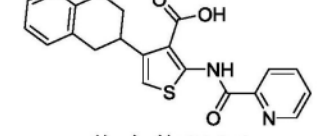
 化合物#89	 化合物#93	 化合物#94
 化合物#101	 化合物#122	 化合物#123
 化合物#124	 化合物#125	 化合物#126
 化合物#127	 化合物#128	 化合物#129
 化合物#130	 化合物#131	 化合物#132
 化合物#133	 化合物#134	 化合物#135
 化合物#136	 化合物#137	 化合物#138

[0249]

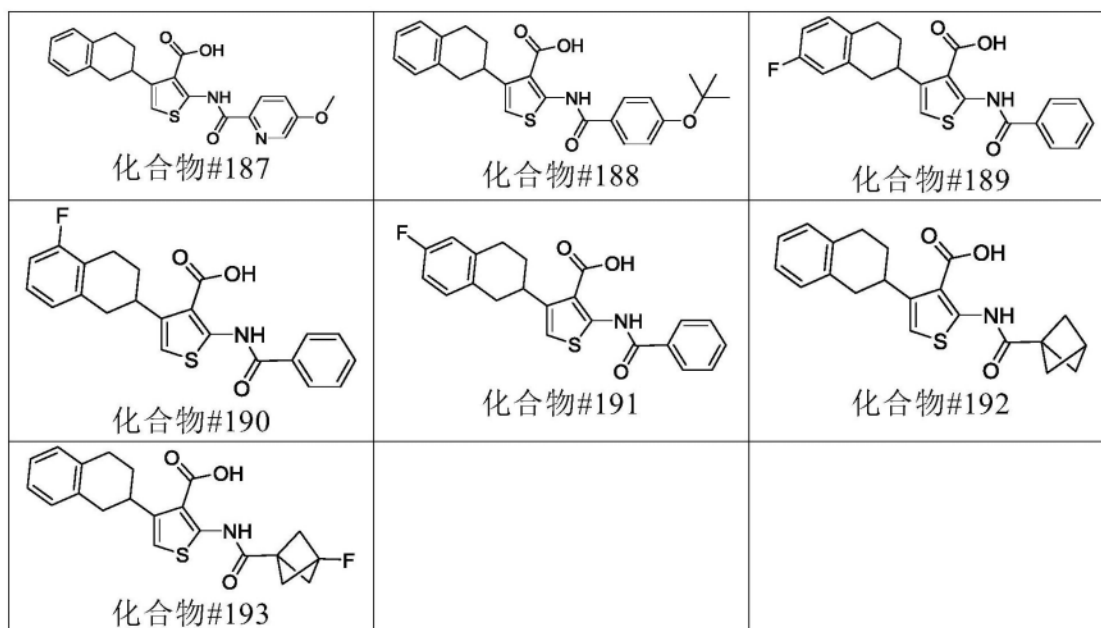
[0250]

 化合物#139	 化合物#140	 化合物#141
 化合物#142	 化合物#143	 化合物#144
 化合物#145	 化合物#146	 化合物#147
 化合物#148	 化合物#149	 化合物#150
 化合物#151	 化合物#152	 化合物#153
 化合物#154	 化合物#155	 化合物#156
 化合物#157	 化合物#158	 化合物#159
 化合物#160	 化合物#161	 化合物#162

[0251]

 化合物#163	 化合物#164	 化合物#165
 化合物#166	 化合物#167	 化合物#168
 化合物#169	 化合物#170	 化合物#171
 化合物#172	 化合物#194	 化合物#174
 化合物#175	 化合物#176	 化合物#177
 化合物#178	 化合物#179	 化合物#180
 化合物#181	 化合物#182	 化合物#183
 化合物#184	 化合物#185	 化合物#186

[0252]



[0253] 本发明的一个特定方面涉及如上文所公开的化合物的任何药学上可接受的盐,以及如上文所公开的化合物的任何对映异构体或非对映异构体。

[0254] 一个更特定的方面涉及如上文所公开的化合物的任何对映异构体。这些对映异构体可以从相应的羧酸盐/酯化合物获得,所述羧酸盐/酯化合物通过手性SFC (特别是表3的手性SFC纯化方法) 纯化,得到第一洗脱对映异构体羧酸盐/酯化合物和第二洗脱对映异构体羧酸盐/酯化合物,接着是使羧酸盐/酯脱保护以得到相应对映异构体1和2的步骤。第一对映异构体羧酸盐/酯化合物对应于从手性SFC洗脱的第一化合物。第二对映异构体羧酸盐/酯化合物对应于从手性SFC洗脱的第二化合物。在脱保护步骤之后,第一对映异构体羧酸盐/酯化合物给出所谓的“第一对映异构体”,并且第二对映异构体羧酸盐/酯化合物给出所谓的“第二对映异构体”。这些对映异构体也可以从相应的外消旋物中获得,其通过手性SFC (特别是表3的手性SFC纯化方法) 纯化,得到第一对映异构体化合物和第二对映异构体化合物。第一对映异构体化合物对应于从手性SFC洗脱的第一化合物。第二对映异构体化合物对应于从手性SFC洗脱的第二化合物。

[0255] 更具体地说,本发明涉及以下对映异构体:

[0256] -化合物#16的第二对映异构体:化合物#157;

[0257] -化合物#151的第一对映异构体:化合物#171;和

[0258] -化合物#152的第一对映异构体:化合物#175,和化合物#152的第二对映异构体:化合物#174。

[0259] 化合物的治疗用途

[0260] 如实施例所示,本发明人已经证实了本发明的新化合物的治疗意义。

[0261] 因此,本发明涉及包含根据本发明的新化合物的药物或兽医学组合物。优选地,所述药物组合物还包含药学上或兽医学上可接受的载体或赋形剂。本发明涉及根据本发明的新化合物作为药品或药物的用途。本发明还涉及一种用于治疗受试者的疾病的方法,其中将治疗有效量的根据本发明的新化合物施用于有需要的所述受试者。本发明还涉及根据本发明的新化合物用于制造药物的用途。本发明还涉及包含根据本发明的新化合物的药物组

合物,其用作药物。

[0262] 本发明涉及一种根据本发明的新化合物,其用于治疗选自以下的疾病:感染,优选病毒或细菌感染,癌症,代谢性疾病,心血管疾病,炎性病症,铁贮积疾病/病症,衰老和神经退行性疾病或病症。本发明还涉及根据本发明的新化合物用于制造治疗选自以下的疾病的药物的用途:感染,优选病毒或细菌感染,癌症,代谢性疾病,心血管疾病,炎性病症,铁贮积疾病/病症,衰老和神经退行性疾病或病症。本发明还涉及包含根据本发明的新化合物的药物组合物,所述药物组合物用于治疗选自以下的疾病:感染,优选病毒或细菌感染,癌症,代谢性疾病,心血管疾病,炎性病症,铁贮积疾病/病症,衰老和神经退行性疾病或病症。最后,本发明涉及一种用于治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述疾病选自感染,优选病毒或细菌感染,癌症,代谢性疾病,心血管疾病,炎性病症,铁贮积疾病/病症,衰老和神经退行性疾病或病症,其中将治疗有效量的根据本发明的新化合物施用于有需要的所述受试者。

[0263] 另外,本发明涉及一种用于治疗受试者的感染性疾病、优选病毒性疾病的方法,其中向患有感染性疾病、优选病毒性疾病的所述受试者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。本发明涉及根据本发明的化合物作为抗感染剂、优选抗病毒剂的用途。本发明还涉及根据本发明的化合物用于制造治疗感染性疾病、优选病毒感染的药物的用途。本发明涉及用于治疗感染性疾病、优选病毒感染的根据本发明的化合物。

[0264] 本发明还涉及一种用于治疗受试者的癌症的方法,其中将治疗有效量的根据本发明的化合物施用于患有癌症的所述受试者。本发明涉及根据本发明的化合物作为抗肿瘤剂的用途。本发明还涉及根据本发明的化合物用于制造治疗癌症的药物的用途。本发明涉及用于治疗癌症的根据本发明的化合物。

[0265] 本发明还涉及一种用于治疗受试者的代谢性病症或疾病的方法,其中将治疗有效量的根据本发明的化合物施用于患有代谢性病症或疾病的所述受试者。本发明还涉及根据本发明的化合物用于制造治疗代谢性病症或疾病的药物的用途。本发明涉及用于治疗代谢性病症或疾病的根据本发明的化合物。

[0266] 本发明还涉及一种用于治疗受试者的心血管疾病的方法,其中向患有心血管疾病的所述受试者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。本发明还涉及根据本发明的化合物用于制造治疗心血管疾病的药物的用途。本发明涉及用于治疗心血管疾病的根据本发明的化合物。

[0267] 本发明还涉及一种用于治疗受试者的炎性疾病或病症的方法,其中将治疗有效量的根据本发明的化合物施用于患有炎性疾病或病症的所述受试者。本发明还涉及根据本发明的化合物用于制造治疗炎性疾病或病症的药物的用途。本发明涉及用于治疗炎性疾病或病症的根据本发明的化合物。

[0268] 本发明还涉及一种包含根据本发明的化合物的植物检疫组合物。本发明还涉及根据本发明的化合物作为植物检疫剂的用途。因此,根据本发明的化合物。本发明还涉及一种用于处理植物以抵抗感染,尤其是病毒感染的方法,所述方法包括使所述植物与有效量的根据本发明的化合物接触。

[0269] 本发明还涉及一种用于治疗受试者的衰老或神经退行性疾病或病症的方法,其中将治疗有效量的根据本发明的化合物施用于患有衰老或神经退行性疾病或病症的所述受试者。本发明还涉及根据本发明的化合物用于制造治疗衰老或神经退行性疾病或病症的药

物的用途。本发明涉及用于治疗衰老或神经退行性疾病或病症的根据本发明的化合物。

[0270] 抗病毒剂

[0271] 本发明涉及根据本发明的化合物作为抗病毒剂的用途。本发明还涉及用于治疗病毒感染的本发明化合物,本发明化合物用于制造治疗病毒感染的药物的用途,以及用于治疗受试者的病毒感染的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0272] 本发明还涉及本发明的化合物作为研究工具,尤其是用于研究病毒感染的用途。本发明还涉及在细胞、组织或受试者中阻断病毒感染的方法。

[0273] 病毒因子(viral agent)可以是DNA病毒或RNA病毒。病毒因子可以选自甲病毒科、黄病毒科、嗜肝DNA病毒科、疱疹病毒科、正粘病毒科、乳多空病毒科、副粘病毒科、微小核糖核酸病毒科、多瘤病毒科、呼肠孤病毒科、反转录病毒科、弹状病毒科和烟草花叶病毒。

[0274] 在一个实施方式中,甲病毒科选自巴马森林病毒(Barmah Forest virus)、米德尔堡病毒(Middelburg virus)、恩杜姆病毒(Ndumu virus)、贝巴鲁病毒(Bebaru virus)、基孔肯雅病毒(Chikungunya virus)、马亚罗病毒(Mayaro virus)、欧尼恩病毒(O'nyong'nyong virus)、罗斯河病毒(Ross River virus)、塞姆利基森林病毒(Semliki Forest virus)、辛德毕斯病毒(Sindbis virus)、乌纳病毒(Una virus)、东部马脑炎病毒(Eastern equine encephalitis virus)、托纳特病毒(Tonate virus)、委内瑞拉马脑炎病毒(Venezuelan equine encephalitis virus)、卡巴苏病毒(Cabassou virus)、沼泽地病毒(Everglades virus)、莫斯达斯佩德拉斯病毒(Mosso das Pedras virus)、穆坎布病毒(Mucambo virus)、帕马纳病毒(Parmana virus)、皮克苏纳病毒(Pixuna virus)、里奥内格罗病毒(Rio Negro virus)、特罗卡拉病毒(Trocara virus)、奥拉病毒(Aura virus)、巴班肯病毒(Babanki virus)、孜拉加奇病毒(Kyzylagach virus)、奥克尔布病毒(Ockelbo virus)、瓦塔罗阿病毒(Whataroa virus)、睡眠病病毒、Samon胰腺疾病病毒、南方象海豹病毒(Southern elephant seal virus)和西方马脑炎病毒(Western equine encephalitis virus);优选选自巴马森林病毒、基孔肯雅病毒、马亚罗病毒、欧尼恩病毒、罗斯河病毒、塞姆利基森林病毒、辛德毕斯病毒、乌纳病毒、东部马脑炎病毒、托纳特病毒、委内瑞拉马脑炎病毒和西方马脑炎病毒。

[0275] 在一个实施方式中,黄病毒科选自登革热病毒、丙型肝炎病毒、日本脑炎病毒、西尼罗河病毒(West Nile virus)、黄热病病毒、寨卡病毒(Zika virus)、蜱传脑炎病毒、科萨努尔森林病病毒(Kyasanur forest disease virus)、墨累谷脑炎病毒(Murray Valley encephalitis virus)和圣路易斯脑炎病毒(Saint Louis encephalitis virus)。

[0276] 在一个实施方式中,嗜肝DNA病毒科选自乙型肝炎病毒。

[0277] 在一个实施方式中,疱疹病毒科选自单纯疱疹病毒1(HSV-1)、单纯疱疹病毒2(HSV-2)、水痘带状疱疹病毒(VZV)、爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus,EBV)、巨细胞病毒(CMV)、玫瑰疹病毒(HHV-6A和6B)、HHV-7和卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)。

[0278] 在一个实施方式中,正粘病毒科选自甲型流感病毒、乙型流感病毒、丙型流感病毒、传染性鲑鱼贫血病毒(Isavirus)、托高土病毒(Thogotovirus)和夸兰加病毒(Quaranjavirus),优选选自甲型流感病毒和乙型流感病毒。在一个实施方式中,甲型流感病毒选自以下亚型:H1N1、H1N2、H2N2、H3N1、H3N2、H3N8、H5N1、H5N2、H5N3、H5N8、H5N9、H7N1、

H7N2、H7N3、H7N4、H7N7、H7N9、H9N2和H10N7。

[0279] 在一个实施方式中,乳多空病毒科选自乳头瘤病毒(HPC)和多瘤病毒,尤其是猿猴病毒40,梅克尔细胞多瘤病毒,棘状毛发发育不良多瘤病毒(*Trichodysplasia spinulosa polyomavirus*),BK多瘤病毒,JC多瘤病毒和人类多瘤病毒7。

[0280] 在一个实施方式中,副粘病毒科选自腮腺炎病毒、麻疹病毒、肺病毒、偏肺病毒、禽腮腺炎病毒(*Avulavirus*)、蛇副粘病毒(*Ferlavirus*)、亨尼帕病毒(*Henipavirus*)和呼吸道病毒(*Respirovirus*)。在一个特定的实施方式中,副粘病毒科是腮腺炎病毒、麻疹病毒、人副流感病毒(HPIV),尤其是HPIV-1、HPIV-2、HPIV-3或HPIV-4,呼吸道合胞病毒(RSV),特别是人类呼吸道合胞病毒(HRSV),犬瘟热病毒,海豹瘟热病毒,鲸麻疹病毒,新城疫病毒(*Newcastle disease virus*),牛瘟病毒,亨德拉病毒(*Hendra virus*)和尼帕病毒(*Nipah virus*)。

[0281] 在一个实施方式中,微小核糖核酸病毒科选自口蹄疫病毒,*Aquamavirus*,禽肝病毒,心病毒,柯萨病毒(*Cosavirus*),*Dicipivirus*,肠病毒,马鼻炎病毒,肝病毒,嵴病毒(*Kobuvirus*),*Megrivirus*,副肠孤病毒(*Parechovirus*),*Piscevirus*,鼻病毒,唾液病毒,萨佩罗病毒(*Sapelovirus*),塞内卡病毒(*Senecavirus*),捷申病毒(*Techovirus*)和震颤病毒(*Tremovirus*)。在一个特定的实施方式中,微小核糖核酸病毒科是鼻病毒,例如鼻病毒A、鼻病毒B或鼻病毒C。

[0282] 在一个实施方式中,反转录病毒科选自: α 反转录病毒,尤其是禽白血病病毒和劳斯肉瘤病毒; β 反转录病毒,尤其是小鼠乳腺肿瘤病毒; γ 反转录病毒,尤其是鼠白血病病毒和猫白血病病毒; δ 反转录病毒,尤其是牛白血病病毒和人类嗜T淋巴细胞病毒; ϵ 反转录病毒,尤其是沃莱真皮肉瘤病毒;慢病毒,尤其是人类免疫缺陷病毒1和猿猴、猫免疫缺陷病毒;泡沫病毒,尤其是猿猴泡沫病毒。

[0283] 在一个实施方式中,弹状病毒科选自水疱病毒,尤其是水疱性口炎病毒,狂犬病病毒(*lyssavirus*),狂犬病毒,暂时热病毒(*Ephemerovirus*),诺拉弹状病毒(*novirhabdovirus*),质型弹状病毒(*cytorhabdovirus*)和核型弹状病毒(*nucleorhabdovirus*)。

[0284] 在一个优选的实施方式中,根据本发明的病毒因子选自疱疹病毒科,例如水痘带状疱疹病毒(VZV)、爱泼斯坦-巴尔(EB)病毒、1型单纯疱疹病毒(HSV-1)、卡波西肉瘤疱疹病毒(KSHV)、鼠类 γ -HV68病毒(γ -MHV68)或人类巨细胞病毒(HCMV);嗜肝DNA病毒科,例如乙型肝炎病毒(HBV);乳多空病毒科,例如16型人类乳头瘤病毒(HPV16);细小病毒科,例如人类细小病毒B19;多瘤病毒科,例如猿猴病毒40;反转录病毒科,例如人类免疫缺陷病毒1(HIV-1)或猿猴免疫缺陷病毒1型(SIV 1);正粘病毒科,例如甲型流感病毒;黄病毒科,例如登革热病毒或丙型肝炎病毒;微小核糖核酸病毒科,例如脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒B3(CVB3)或柯萨奇病毒B4(CVB4);呼肠孤病毒科,例如轮状病毒;甲病毒科,例如辛德毕斯病毒;烟草花叶病毒,例如普通烟草花叶病毒(*Tabacco mosaic virus*);弹状病毒科,例如水疱性口炎病毒。更优选地,根据本发明的病毒因子是流感病毒。仍优选地,根据本发明的病毒因子是甲型或乙型流感病毒,甚至更优选是甲型流感病毒。

[0285] 在另一个优选的实施方式中,根据本发明的病毒因子对经典抗病毒药物呈现抗病毒耐药性。如本文所用,术语“抗病毒耐药性”、“抗病毒剂耐药性”或“抗病毒药物耐药性”是

等同的,并且是指病毒抵抗先前用于治疗它们的抗病毒剂的作用的能力。抗病毒耐药性可以定义为通过针对预防特定病毒引起的相关疾病的最低效或完全无效的治疗反应而对药物的易感性降低。

[0286] 在一个实施方式中,本发明的化合物可以与另一种抗病毒药物组合使用,例如但非穷举地选自以下的药剂:神经氨酸酶抑制剂,M2抑制剂,RNA聚合酶抑制剂,干扰素(免疫系统调节剂干扰素 α -2a和PEG化干扰素 α -2a (Pegasys)和干扰素 α -2b (ViraferonPeg ou Introna)),抗病毒疫苗,抗原性多肽或针对病毒性抗原性多肽的中和抗体。

[0287] 抗细菌剂

[0288] 本发明涉及根据本发明的化合物作为抗细菌剂的用途。本发明还涉及用于治疗细菌感染的本发明化合物,本发明化合物用于制造治疗细菌感染的药物的用途,以及用于治疗受试者的细菌感染的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0289] 细菌可以是革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌,优选是感染性细菌。这样的革兰氏阳性细菌包括但不限于巴斯德氏菌种、葡萄球菌种和链球菌种。

[0290] 细菌的具体实例包括但不限于幽门螺杆菌、洋葱伯克霍尔德氏菌、铜绿假单胞菌、荧光假单胞菌、嗜酸假单胞菌、产酸假单胞菌、恶臭假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、嗜水气单胞菌、大肠埃希氏杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、伤寒沙门氏菌、副伤寒沙门氏菌、肠炎沙门氏菌、痢疾志贺氏菌、福氏志贺氏菌、宋内志贺氏菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌、粘质沙雷氏菌、图拉弗朗西斯菌、摩氏摩根菌、奇异变形杆菌、寻常变形杆菌、产碱普罗威登斯菌、雷氏普罗威登斯菌、斯氏普罗威登斯菌、鲍曼不动杆菌、醋酸钙不动杆菌、溶血不动杆菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌、鼠疫耶尔森氏菌、假结核耶尔森氏菌、中间耶尔森氏菌、副百日咳博德特菌、支气管败血博德特菌、副流感嗜血杆菌、溶血性嗜血杆菌、副溶血性嗜血杆菌、杜克嗜血杆菌、多杀巴斯德氏菌、溶血巴斯德氏菌、卡他布兰汉氏菌、胎儿弯曲杆菌、空肠弯曲杆菌、大肠弯曲杆菌、伯氏疏螺旋体菌、霍乱弧菌、副溶血性弧菌、单核细胞增生李斯特氏菌、淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌、反硝化金氏菌、生明金氏菌、金氏金氏菌、口金氏菌、嗜肺军团菌、牛莫拉菌、卡他莫拉菌、腔隙莫拉菌、阴道加德纳菌、脆弱拟杆菌、狄氏拟杆菌、普通拟杆菌、卵形拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、埃氏拟杆菌、内脏拟杆菌、艰难梭菌、破伤风梭菌、分枝杆菌种、溃疡棒状杆菌、无乳链球菌、阴道炎加德纳菌、化脓性链球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌、创伤弧菌、肉毒梭菌、白喉棒状杆菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中间葡萄球菌、猪葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌或解糖葡萄球菌。

[0291] 在一个特定的实施方式中,所述细菌是分枝杆菌,例如分枝杆菌种选自非洲分枝杆菌 (*M.africanum*)、牛分枝杆菌 (*M.bovis*)、牛分枝杆菌BCG (*M.bovis* BCG)、坎纳分枝杆菌 (*M.canetti*)、山羊分枝杆菌 (*M.caprae*)、田鼠分枝杆菌 (*M.microti*)、*M.mungi*、*M.orygis*、海豹分枝杆菌 (*M.pinnipedii*)、*M.suricattae*、结核分枝杆菌 (*M.tuberculosis*)、鸟分枝杆菌 (*M.avium*)、鸟分枝杆菌副结核亚种 (*M.avium paratuberculosis*)、鸟分枝杆菌森林土壤亚种 (*M.avium silvaticum*)、鸟分枝杆菌人猪亚种 (*M.avium*“*hominissuis*”)、哥伦比亚分枝杆菌 (*M.colombiense*)、*M.indicus pranii*、亚洲分枝杆菌 (*M.asiaticum*)、戈登分枝杆菌 (*M.gordonae*)、胃分枝杆菌 (*M.gastri*)和堪萨斯分枝杆菌 (*M.kansasii*)、爱尔兰分枝杆菌

(*M.hiberniae*)、不产色分枝杆菌(*M.nonchromogenicum*)、土地分枝杆菌(*M.terrae*)、次要分枝杆菌(*M.triviale*)、溃疡分枝杆菌(*M.ulcerans*)、假石氏分枝杆菌(*M.pseudoshottsii*)、石氏分枝杆菌(*M.shottsii*)、三重分枝杆菌(*M.triplex*)、日内瓦分枝杆菌(*M.genavense*)、佛罗伦萨分枝杆菌(*M.florentinum*)、缓黄分枝杆菌(*M.lentiflavum*)、沼泽分枝杆菌(*M.palustre*)、库比卡分枝杆菌(*M.kubicae*)、副癰病分枝杆菌(*M.parascrofulaceum*)、海德堡分枝杆菌(*M.heidelbergense*)、居间分枝杆菌(*M.interjectum*)、猿分枝杆菌(*M.simiae*)、波西米亚分枝杆菌(*M.bohemicum*)、波特尼亚分枝杆菌(*M.botniense*)、布兰德分枝杆菌(*M.branderi*)、隐藏分枝杆菌(*M.celatum*)、奇美拉分枝杆菌(*M.chimaera*)、出众分枝杆菌(*M.conspicuum*)、库克分枝杆菌(*M.cookie*)、安科纳分枝杆菌(*M.doricum*)、鼻疽分枝杆菌(*M.farcinogenes*)、嗜血分枝杆菌(*M.haemophilum*)、黑克肖分枝杆菌(*M.heckeshornense*)、胞内分枝杆菌(*M.intracellular*)、湖分枝杆菌(*M.lacus*)、麻风分枝杆菌(*M.leprae*)、鼠麻风分枝杆菌(*M.lepraemurium*)、弥漫型麻风分枝杆菌(*M.lepromatosis*)、*M.liflandii*、玛尔摩分枝杆菌(*M.malmoense*)、海分枝杆菌(*M.marinum*)、慕里黑分枝杆菌(*M.monacense*)、蒙特非奥分枝杆菌(*M.montefiorensense*)、墙分枝杆菌(*M.murale*)、内布拉斯加分枝杆菌(*M.nebraskense*)、莎斯喀彻温分枝杆菌(*M.saskatchewanense*)、癰病分枝杆菌(*M.scrofulaceum*)、施氏分枝杆菌(*M.shimoidei*)、苏尔加分枝杆菌(*M.szulgai*)、托斯卡纳分枝杆菌(*M.tusciae*)、蟾分枝杆菌(*M.xenopi*)、莲建洞分枝杆菌(*M.yongonense*)、中间分枝杆菌(*M.intermedium*)、脓肿分枝杆菌(*M.abscessus*)、龟分枝杆菌(*M.chelonae*)、博莱分枝杆菌(*M.bolletii*)、偶发分枝杆菌(*M.fortuitum*)、偶发分枝杆菌去乙酰胺亚种(*M.fortuitum* subsp.*Acetamidolyticum*)、波尼克分枝杆菌(*M.boenickei*)、外来分枝杆菌(*M.peregrinum*)、猪分枝杆菌(*M.porcinum*)、塞内加尔分枝杆菌(*M.senegalense*)、败血症分枝杆菌(*M.septicum*)、新奥尔良分枝杆菌(*M.neworleansense*)、休斯顿分枝杆菌(*M.houstonense*)、产黏液分枝杆菌(*M.mucogenicum*)、玛格丽特分枝杆菌(*M.mageritense*)、布里斯班分枝杆菌(*M.brisbanense*)、美容品分枝杆菌(*M.cosmeticum*)、副偶发分枝杆菌(*M.parafortuitum*)、南非分枝杆菌(*M.austroafricanum*)、迪氏分枝杆菌(*M.diernhoferi*)、霍德勒分枝杆菌(*M.hodleri*)、新金色分枝杆菌(*M.neoaurum*)、腓特烈斯堡分枝杆菌(*M.frederiksbergense*)、金色分枝杆菌(*M.aurum*)、母牛分枝杆菌(*M.vaccae*)、千田分枝杆菌(*M.chitae*)、诡诈分枝杆菌(*M.fallax*)、科布伦茨分枝杆菌(*M.confluentis*)、微黄分枝杆菌(*M.flavescens*)、马达加斯加分枝杆菌(*M.madagascariense*)、草分枝杆菌(*M.phlei*)、耻垢分枝杆菌(*M.smegmatis*)、古蒂分枝杆菌(*M.goodie*)、沃林斯基分枝杆菌(*M.wolinskyi*)、抗热分枝杆菌(*M.thermoresistibile*)、加地斯分枝杆菌(*M.gadium*)、科莫斯分枝杆菌(*M.komossense*)、奥布分枝杆菌(*M.obuense*)、泥炭藓分枝杆菌(*M.sphagni*)、田野分枝杆菌(*M.agri*)、爱知分枝杆菌(*M.aichiense*)、河槽分枝杆菌(*M.alvei*)、阿罗普分枝杆菌(*M.arupense*)、冬天分枝杆菌(*M.brumae*)、加那利群岛分枝杆菌(*M.canariasense*)、楚布分枝杆菌(*M.chubuense*)、设计分枝杆菌(*M.conceptionense*)、杜氏分枝杆菌(*M.duvalii*)、象分枝杆菌(*M.elephantis*)、浅黄分枝杆菌(*M.gilvum*)、黑森分枝杆菌(*M.hassiacum*)、荷尔斯泰因分枝杆菌(*M.holsaticum*)、免疫原分枝杆菌(*M.immunogenum*)、马赛分枝杆菌(*M.massiliense*)、盛冈分枝杆菌(*M.moriokaense*)、耐冷分枝杆菌

(*M. psychrotolerans*)、食茈分枝杆菌(*M. pyrenivorans*)、范巴伦分枝杆菌(*M. vanbaalenii*)、灰尘分枝杆菌(*M. pulveris*)、奥尔胡斯分枝杆菌(*M. arosiense*)、奥巴涅分枝杆菌(*M. aubagnense*)、山羊分枝杆菌(*M. caprae*)、氯酚分枝杆菌(*M. chlorophenolicum*)、食茈分枝杆菌(*M. fluoroanthenivorans*)、熊本分枝杆菌(*M. kumamotonense*)、纽卡斯尔分枝杆菌(*M. novocastrense*)、帕尔马分枝杆菌(*M. parmense*)、福西亚分枝杆菌(*M. phocaicum*)、海绵分枝杆菌(*M. poriferae*)、罗德西亚分枝杆菌(*M. rhodesiae*)、首尔分枝杆菌(*M. seoulense*)和东海分枝杆菌(*M. tokaiense*)，优选结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌或溃疡分枝杆菌。

[0292] 在另一个优选的实施方式中，根据本发明的细菌对经典抗菌药物呈现耐药性。如本文所用，术语“抗菌耐药性”、“抗菌剂耐药性”或“抗菌药物耐药性”是等同的并且是指细菌抵抗先前用于治疗它们的抗菌剂的作用的能力。抗菌耐药性可以定义为通过针对预防特定细菌引起的相关疾病的最低效或完全无效的治疗反应而对药物的易感性降低。

[0293] 在一个实施方式中，本发明的化合物可以与另一种抗菌药物组合使用。

[0294] NEET蛋白调节剂

[0295] 本发明的化合物能够调节NEET蛋白。特别地，所述化合物可以是NEET蛋白稳定剂。或者，所述化合物可以是NEET蛋白去稳定剂。

[0296] 所述NEET蛋白家族包括由CISD1、CISD2和CISD3基因编码的三类蛋白质。

[0297] CISD1基因编码蛋白质mitoNEET。它先前被称为C10orf70或ZCD1或MDS029。编码所述蛋白质的基因在数据库GeneCards GCID GC10P058269;HGNC:30880;Entrez Gene:55847;和UniGene:Hs.370102中进行了描述。所述蛋白质在UniProtKB中在Q9NZ45下进行了描述。mitoNEET的氨基酸和核苷酸参考序列分别在GenPept和Genbank中以NP_060934.1和NM_018464.4公开。

[0298] CISD2基因编码蛋白质NAF-1(营养剥夺自噬因子-1)。它先前被称为WFS2或ZCD2，并且也被称为Miner1、ERIS(内质网膜间小蛋白)和mitoNEET相关1。编码所述蛋白质的基因在数据库GeneCards GCID GC04P102868;HGNC:24212;Entrez Gene:493856;以及UniGene:Hs.444955和Hs.745013中进行了描述。所述蛋白质在UniProtKB中在Q8N5K1下进行了描述。NAF-1的氨基酸和核苷酸参考序列分别在GenPept和Genbank中以NP_001008389.1和NM_001008388.4公开。

[0299] CISD3基因编码蛋白质Miner2。它也被称为mitoNEET相关蛋白2或线粒体基质定位的线粒体内部NEET蛋白(MiNT)。编码所述蛋白质的基因在数据库GeneCards GCID GC17P038730;HGNC:27578;Entrez Gene:284106;和UniGene:Hs.713595中进行了描述。所述蛋白质在UniProtKB中在ID P0C7P0下进行了描述。Miner2的氨基酸和核苷酸参考序列分别在GenPept和Genbank中以NP_001129970.1和NM_001136498.1公开。NEET蛋白对人类健康和疾病至关重要。例如，它们参与肿瘤学(Holt等,2016,J Cell Sci,129,155-165;Bai等,2015,Proc Natl Acad Sci USA,112,3698-3703;Tamir等,2014,Proc Natl Acad Sci USA,111,5177-5182;Sohn等,2013,Proc Natl Acad Sci USA,110,14676-14681;Darash-Yahana等,2016,Proc Natl Acad Sci USA,113,10890-10895)，尤其是细胞凋亡和自噬；代谢性病症和疾病(Tamir等,2015,Biochim Biophys Acta,1853,1294-1315;Takahashi等,

Journal of Pharmacology and experimental therapeutics,2015,352,338-345);心血管疾病(Du等,2015,Cell Biol Int,39,816-823;Habener等,2016,PLoS One,11,e0156054);炎症疾病和病症(Taminelli等,2008,Biochem Biophys Res Commun,365,856-862);铁贮积病症(REF);衰老(Chen等,2009,Genes Dev,23,1183-1194)和神经退行性疾病或病症(He等,2016,Sci Rep,6,35205)。研究证明了mitoNEET和NAF-1在调节细胞铁、钙和ROS稳态中的作用,以及NEET蛋白在关键过程例如癌细胞增殖和肿瘤生长,肥胖症和糖尿病中的脂质和葡萄糖稳态,自噬控制、小鼠寿命和植物衰老中的关键作用(Tamir等,2015,Biochim Biophys Acta,1853,1294-1315)。因此发现NEET蛋白的异常调节导致多种健康状况。例如,NAF-1错剪接会导致沃尔弗拉姆综合征2。NAF-1在功能上也与癌症和衰老中的自噬调控有关。

[0300] 癌症

[0301] 本发明的化合物能够杀死肿瘤细胞。另外,本发明的化合物也能够调节NEET蛋白(Holt等,2016,J Cell Sci,129,155-165;Bai等,2015,Proc Natl Acad Sci USA,112,3698-3703;Tamir等,2014,Proc Natl Acad Sci USA,111,5177-5182;Sohn等,2013,Proc Natl Acad Sci USA,110,14676-14681;Darash-Yahana等,2016,Proc Natl Acad Sci USA,113,10890-10895)。NEET蛋白参与癌症生物学中细胞凋亡/自噬的调控。因此,本发明涉及本发明化合物作为抗肿瘤剂的用途。本发明还涉及用于治疗癌症的本发明化合物,本发明化合物用于制造治疗癌症的药物的用途,以及用于治疗受试者的癌症的方法,其包括向所述受试者施用有效量的本发明化合物。

[0302] 在一个方面,癌症可以是实体肿瘤或造血癌症。例如,癌症可以选自骨癌,胃肠道癌,肝癌,胰腺癌,胃癌,结肠直肠癌,食道癌,口咽癌,喉癌,唾液腺癌,甲状腺癌,肺癌,头颈癌,皮肤癌,鳞状细胞癌,黑色素瘤,子宫癌,宫颈癌,子宫内膜癌,外阴癌,卵巢癌,乳腺癌,前列腺癌,内分泌系统癌,软组织肉瘤,膀胱癌,肾癌,胶质母细胞瘤和各种类型的中枢神经系统癌症,淋巴瘤和白血病。在一个优选的实施方式中,癌症是乳腺癌,特别是三阴性乳腺癌,前列腺癌和卵巢癌。在一个特定的实施方式中,癌症是乳腺癌。

[0303] 任选地,用于治疗癌症的本发明化合物是mitoNEET和/或NAF-1的调节剂。在一个方面,所述化合物是mitoNEET的调节剂。在另一方面,所述化合物是NAF-1的调节剂。在另一方面,所述化合物是mitoNEET和NAF-1的调节剂。

[0304] 在这个方面,本发明化合物可以与本领域技术人员众所周知的放射疗法、免疫疗法、激素疗法或化学疗法组合。

[0305] 代谢性病症和疾病

[0306] NEET蛋白参与代谢性病症和疾病(Tamir等,2015,Biochim Biophys Acta,1853,1294-1315)。因此,本发明还涉及一种用于治疗受试者的代谢性病症或疾病的方法,其中将治疗有效量的根据本发明的化合物施用于患有代谢性病症或疾病的所述受试者。本发明还涉及根据本发明的化合物用于制造治疗代谢性病症或疾病的药物的用途。本发明涉及用于治疗代谢性病症或疾病的根据本发明的化合物。

[0307] 代谢性病症和疾病可以选自糖尿病,胰岛素抵抗,胰岛素缺乏症,肝脂肪变性,非酒精性脂肪肝病,非酒精性脂肪性肝炎(NASH),葡萄糖不耐症,肥胖症,脂肪营养不良,冠心病,糖尿病性视网膜病变,糖尿病性神经病,糖尿病性肾病,低血糖,高血糖, β 细胞功能障

碍或高胰岛素血症,沃尔弗拉姆综合征,多囊卵巢综合征,丙酮酸脱氢酶缺乏症,奥尔布赖特遗传性骨营养不良,胱氨酸病,果糖不耐症,沃克-沃伯格综合征,低 β 脂蛋白血症,阿尔斯特伦综合征和肝硬化。

[0308] 在一个方面,代谢性疾病或病症可以选自糖尿病,特别是I型糖尿病或II型糖尿病,动脉粥样硬化,肥胖症,糖尿病性神经病,溶酶体贮积病,严重的胰岛素抵抗,高胰岛素血症,高脂血症,Rabson-Mendenhall综合征,妖精症,脂肪萎缩性糖尿病,急性和慢性肾功能不全,终末期慢性肾衰竭,肾小球肾炎,间质性肾炎,肾盂肾炎,肾小球硬化,和脂肪萎缩性糖尿病,肝脂肪变性,非酒精性脂肪肝病,非酒精性脂肪性肝炎(NASH),葡萄糖不耐症,脂肪营养不良,冠心病,糖尿病性视网膜病变,糖尿病性神经病,糖尿病肾病,低血糖,高血糖, β 细胞功能障碍或高胰岛素血症,沃尔弗拉姆综合征,多囊卵巢综合征,丙酮酸脱氢酶缺乏症,奥尔布赖特遗传性骨营养不良,胱氨酸症,果糖不耐症,沃克-沃伯格综合征,低 β 脂蛋白血症,阿尔斯特伦综合征和肝硬化。

[0309] 在另一方面,代谢性疾病或病症可以选自激活剂缺乏/GM2神经节苷脂沉积病, α -甘露糖苷病,天冬氨酰葡萄糖尿症,胆固醇酯贮积病,慢性己糖胺酶A缺乏症,胱氨酸病,达农病(Danon disease),法布里病(Fabry disease),法伯病(Farber disease),岩藻病,半乳糖唾液酸病,高雪氏病(Gaucher Disease)(I型、II型和III型),GM1神经节苷脂沉积病(包括婴儿、晚期婴儿/青少年和成人/慢性),亨特综合征(Hunter syndrome)(MPS II),粘脂病II,婴儿游离唾液酸贮积病(ISSD),青少年己糖胺酶A缺乏症,克拉伯病(Krabbe disease),溶酶体酸性脂肪酶缺乏症,异色性白细胞营养不良,胡勒综合征(Hurler syndrome),席耶综合征(Scheie syndrome),胡勒-席耶综合征,沙费利波综合征(Sanfilippo syndrome),Morquio A型和B型,Maroteaux-Lamy,Sly综合征,粘脂病,多硫酸盐缺乏症,Niemann-Pick病,神经元蜡样脂褐素糖病,CLN6病,Jansky-Bielschowsky病,致密性成骨不全,山德霍夫氏病(Sandhoff disease),辛德勒病(Schindler disease),以及Tay-Sachs病或沃尔曼病(Wolman disease)。

[0310] 在一个优选的实施方式中,代谢性病症和疾病可以选自糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖症和沃尔弗拉姆综合征。

[0311] 任选地,用于治疗代谢性疾病或病症的本发明化合物是mitoNEET、NAF-1和/或MiNT的调节剂。特别地,它可以是NEET蛋白组合例如mitoNEET和NAF-1、mitoNEET和MiNT、NAF-1和MiNT或mitoNEET、NAF-1和MiNT的调节剂。或者,它可以是mitoNEET、NAF-1或MiNT的调节剂。

[0312] 本发明的化合物可以与其它已知用于治疗代谢性疾病或病症的药物组合。

[0313] 心血管疾病

[0314] 已公开NEET蛋白参与心血管疾病和病症(Du等,2015,Cell Biol Int,39,816-823;Habener等,2016,PLoS One,11,e0156054;Tamir等,2015,Biochim Biophys Acta,1853,1294-1315)。因此,本发明还涉及一种用于治疗受试者的心血管疾病的方法,其中向患有心血管疾病的所述受试者施用治疗有效量的根据本发明的化合物。本发明还涉及根据本发明的化合物用于制造治疗心血管疾病的药物的用途。本发明涉及用于治疗心血管疾病的根据本发明的化合物。

[0315] 在一个方面,心血管疾病选自心肌损伤、缺血、缺血再灌注损伤和高血压。在一个

实施方式中,心血管疾病是心肌损伤。

[0316] 任选地,用于治疗心血管疾病的本发明化合物是mitoNEET和/或NAF-1的调节剂。在一个方面,所述化合物是mitoNEET的调节剂。在另一方面,所述化合物是NAF-1的调节剂。在另一方面,所述化合物是mitoNEET和NAF-1的调节剂。

[0317] 本发明的化合物可以与其它已知用于治疗心血管疾病或病症的药物组合。

[0318] 炎性疾病

[0319] 已公开NEET蛋白参与炎症 (Tamir等,2015,Biochim Biophys Acta,1853,1294-1315)。

[0320] 在一个方面,炎性疾病或病症可以选自克罗恩病、炎性肠病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、系统性红斑狼疮、囊性纤维化、牛皮癣、感染性关节炎和多发性硬化症。

[0321] 任选地,用于治疗炎性疾病或病症的本发明化合物是mitoNEET的调节剂。

[0322] 在一个特定的实施方式中,炎性疾病或病症是囊性纤维化 (Taminelli等,2008,Biochem Biophys Res Commun,365,856-862)。任选地,用于治疗囊性纤维化的本发明化合物是mitoNEET的调节剂。

[0323] 本发明的化合物可以与其它已知用于治疗炎性疾病或病症的药物组合。

[0324] 铁贮积病症

[0325] NEET蛋白参与铁稳态。本发明的化合物能够例如通过使NEET蛋白与铁的结合稳定化和去稳定化来调节该结合。

[0326] 因此,本发明涉及用于治疗铁贮积病症的本发明化合物,本发明化合物用于制造治疗铁贮积病症的药物的用途,以及治疗受试者的铁贮积病症的方法,其包括向所述受试者施用有效量的本发明化合物。

[0327] 铁贮积病症或疾病可能与铁缺乏或铁超负荷有关。

[0328] 铁贮积病症或疾病包括但不限于铁转运蛋白缺乏症,遗传性血色素沉着症,包括由于HFE突变引起的遗传性血色素沉着症和由于转铁蛋白受体2突变引起的遗传性血色素沉着症,青少年血色素沉着症,包括由于铁调素突变引起的青少年血色素沉着症和由于血幼素突变引起的青少年血色素沉着症,铁超负荷,包括非洲铁超负荷、转铁蛋白血症继发的铁超负荷和铜蓝蛋白血症继发的铁超负荷,地中海贫血,骨髓增生异常综合征,先天性红细胞生成异常性贫血,镰状细胞病和其它血红蛋白病,红细胞酶缺乏症和多次输血。

[0329] 衰老和神经退行性疾病

[0330] 已知NEET蛋白参与衰老 (Chen等,2009,Genes Dev,23,1183-1194) 和神经退行性疾病和病症 (He等,2016,Sci Rep,6,35205)。因此,本发明的化合物可用于治疗衰老或神经退行性疾病或病症。因此,本发明涉及用于治疗受试者的衰老或神经退行性疾病或病症的方法,其中将治疗有效量的根据本发明的化合物施用于患有衰老或神经退行性疾病或病症的所述受试者。本发明还涉及根据本发明的化合物用于制造治疗衰老或神经退行性疾病或病症的药物的用途。本发明涉及用于治疗衰老或神经退行性疾病或病症的根据本发明的化合物。

[0331] 在一个实施方式中,本发明的化合物用于治疗衰老或者治疗或预防衰老损害。任选地,用于治疗衰老的本发明化合物是NAF-1的调节剂。

[0332] 在另一个实施方式中,本发明的化合物用于治疗神经退行性疾病或病症。神经退

行性疾病可选自肾上腺脑白质营养不良,亚历山大氏病(Alexander's disease),阿尔珀氏病(Alper's disease),阿尔茨海默病(Alzheimer's disease),肌萎缩性侧索硬化症,共济失调毛细血管扩张症,巴滕病(Batten disease),牛海绵状脑病,卡纳万病(Canavan disease),脑性瘫痪,皮质基底膜变性,克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease),家族性致命性失眠,额颞叶变性,亨廷顿氏病(Huntington's disease),HIV相关性痴呆,肯尼迪病(Kennedy's disease),克拉伯氏病(Krabbe's disease),路易体痴呆(Lewy body dementia),神经疏螺旋体病,马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease),多系统萎缩,多发性硬化症,发作性睡病,尼曼皮克病(Niemann Pick disease),帕金森病(Parkinson's disease),比利牛斯-默兹巴赫病(Pelizaeus-Merzbacher disease),匹克氏病(Pick's disease),原发性侧索硬化症,朊病毒病,进行性核上性麻痹,雷弗素姆病(Refsum's disease),山德霍夫氏病,希尔德氏病(Schilder's disease),恶性贫血继发的亚急性合并脊髓变性,Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten病,脊髓小脑共济失调,脊髓性肌萎缩症,Steele-Richardson-Olszewski病,脊髓痨和中毒性脑病。优选地,神经退行性疾病或病症可以选自多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩性侧索硬化症。

[0333] 神经退行性疾病或病症还包括中枢神经系统(CNS)损伤。

[0334] 任选地,用于治疗神经退行性疾病或病症的本发明化合物是mitoNEET的调节剂。

[0335] 本发明的化合物可以与其它已知用于治疗神经退行性疾病或病症的药物组合。

[0336] 药物组合物

[0337] 本发明还涉及包含本发明化合物的药物组合物。所述组合物还包含至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0338] 在一个特定的实施方式中,根据本发明的药物组合物还包含至少另一种活性成分,优选选自抗病毒剂,抗癌剂,抗生素,或旨在治疗代谢性疾病、心血管疾病、炎性疾病、衰老、肌肉疾病、神经退行性疾病或铁贮积病症的分子。优选地,另一种活性成分是抗病毒剂。更优选地,另一种活性成分是针对流感病毒、优选甲型流感病毒的抗病毒剂。

[0339] 在一个特定的实施方式中,根据本发明的药物组合物还包含抗病毒剂,例如但非穷举地选自以下的药剂:神经氨酸酶抑制剂,M2抑制剂,RNA聚合酶抑制剂,干扰素(免疫系统调节剂干扰素 α -2a和聚乙二醇化干扰素 α -2a (Pegasys)和干扰素 α -2b (ViraferonPeg ou Introna)),抗病毒疫苗,抗原性多肽或针对病毒性抗原性多肽的中和抗体。

[0340] 本发明还涉及用于治疗疾病的本发明的药物组合物。本发明还涉及根据本发明的药物组合物用于制造治疗受试者疾病的药物的用途。本发明还涉及用于治疗受试者的疾病的方法,其中将治疗有效量的根据本发明的药物组合物施用于患有所述疾病的所述受试者。

[0341] 根据本发明的受试者是动物,优选是哺乳动物,甚至更优选是人类。然而,术语“受试者”也可以指需要治疗的非人类动物,特别是哺乳动物,例如狗、猫、马、牛、猪、绵羊、驴、兔、雪貂、沙鼠、仓鼠、龙猫、大鼠、小鼠、豚鼠和非人灵长类动物等。

[0342] 根据本发明的人类受试者可以是胎儿、新生儿、儿童、婴儿、青少年或成人。

[0343] 在一个优选的实施方式中,所述受试者已被诊断出患有疾病。优选地,所述受试者已被诊断出患有选自以下的疾病:病毒感染,细菌感染,癌症,代谢性疾病或病症,心血管疾病或病症,炎性疾病或病症,铁贮积病症,衰老和神经退行性疾病或病症。这些疾病的诊断

方法是本领域技术人员众所周知的。

[0344] 根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物可通过任何常规施用途来施用。特别地,本发明的化合物或药物组合物可以通过局部、肠内、口服、肠胃外、鼻内、静脉内、动脉内、肌内、肿瘤内、皮下或眼内施用等进行施用。

[0345] 特别地,可以将根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物配制成用于局部、肠内、口服、肠胃外、鼻内、静脉内、动脉内、肌内、肿瘤内、皮下或眼内施用等。

[0346] 优选地,通过肠内或肠胃外施用途来施用根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物。当肠胃外施用时,根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物优选通过静脉内施用途来施用。当肠内施用时,优选通过口服施用途来施用根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物。

[0347] 根据本领域技术人员已知的标准药学实践 (Lippincott Williams&Wilkins,2000 和制药技术百科全书 (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology),J.Swarbrick和 J.C.Boylan编,1988-1999,Marcel Dekker,New York) 来配制包含所述分子的药物组合物。

[0348] 对于口服施用,可以将组合物配制成常规口服剂型,例如片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂和液体剂如糖浆剂、酏剂和浓缩滴剂。可以使用无毒的固体载体或稀释剂,其包括例如药物级的甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、葡萄糖、蔗糖、镁、碳酸盐等。对于压制片剂,还需要粘合剂,其是向粉末状材料赋予粘聚性的试剂。例如,淀粉、明胶、糖如乳糖或右旋糖以及天然或合成树胶可以用作粘合剂。片剂中也需要崩解剂以促进片剂的分解。崩解剂包括淀粉、粘土、纤维素、藻类、树胶和交联聚合物。此外,片剂中还包含润滑剂和助流剂,以防止在制造过程中将片剂材料粘附到表面上,并在制造过程中改善粉末材料的流动特性。胶态二氧化硅最常用作助流剂,并且化合物如滑石或硬脂酸最常用作润滑剂。

[0349] 对于透皮施用,可以将组合物配制成软膏、乳膏或凝胶形式,并且可以使用适当的渗透剂或去污剂以促进渗透,例如二甲亚砜、二甲基乙酰胺和二甲基甲酰胺。

[0350] 对于经粘膜施用,可以使用鼻喷雾剂、直肠或阴道栓剂。可以通过本领域已知的方法将活性化合物掺入任何已知的栓剂基质中。这类基质的实例包括可可脂,聚乙二醇(碳蜡),聚乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯,以及这些物质与用于改变熔点或溶出速率的其它相容材料的混合物。

[0351] 根据本发明的药物组合物可以配制成基本上在施用后立即或在施用后的任何预定时间或时间段释放活性药物。

[0352] 优选地,在诊断出疾病之后不超过一个月,优选地不超过一周,开始用根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物进行治疗。在一个最优选的实施方式中,治疗从诊断当天开始。

[0353] 根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物可以单剂量或多剂量施用。

[0354] 优选地,定期地施用治疗,优选每天至每个月,更优选每天至每两周,更优选每天至每周,甚至更优选每天施用治疗。在一个特定的实施方式中,一天几次,优选一天2或3次,甚至更优选一天3次施用治疗。

[0355] 用根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物治疗的持续时间优选为1天至20周,更优选为1天至10周,仍更优选为1天至4周,甚至更优选为1天至2周。在一个特定的实

施方式中,治疗的持续时间为约1周。或者,只要疾病持续存在,治疗就可以持续。

[0356] 根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物的施用量必须通过本领域普通技术人员熟知的标准程序来确定。必须考虑患者的生理学数据(例如年龄、体型和体重)和施用途径来确定适当的剂量,以便将治疗有效量施用于患者。

[0357] 在一个优选的实施方式中,根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物的每次施用的总化合物剂量为0.00001至1g,优选0.01至10mg。

[0358] 药物组合物的形式,根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物的施用途径和施用剂量,可以由本领域技术人员根据以下因素进行调整:疾病的类型和严重程度,以及患者,特别是其年龄、体重、性别和一般身体状况。

[0359] 试剂盒和试剂盒的用途

[0360] 本发明还涉及本发明化合物与至少另一种活性成分用于治疗选自癌症、感染性疾病特别是病毒性疾病、代谢性疾病或病症、心血管疾病或病症、炎性疾病、铁贮积病症、衰老和神经退行性疾病的疾病的组合用途,所述另一种活性成分优选选自抗病毒剂,抗癌剂,抗凋亡剂,抗自噬剂,自噬诱导剂,抗生素,抗寄生虫剂,抗真菌剂,或旨在治疗神经退行性疾病、炎性疾病、自身免疫疾病、肝脏疾病、衰老、肌肉疾病或代谢性疾病的分子。

[0361] 本发明还涉及包含本发明化合物和另一种活性成分的产品,作为同时、分开或依序使用的组合制剂,特别是用于治疗选自癌症、感染性疾病特别是病毒性疾病、代谢性疾病或病症、心血管疾病或病症、炎性疾病、铁贮积病症、衰老和神经退行性疾病的疾病。优选地,所述另一种活性成分选自抗病毒剂,抗癌剂,抗凋亡剂,抗自噬剂,自噬诱导剂,抗生素,抗寄生虫剂,抗真菌剂,或旨在治疗癌症、感染性疾病特别是病毒性疾病、代谢性疾病或病症、心血管疾病或病症、炎性疾病、铁贮积病症、衰老和神经退行性疾病的分子。优选地,所述其它活性成分是抗病毒剂。

[0362] 在以下实施例中描述本发明的其它方面和优点,这些实施例应被视为说明性而非限制性的。

[0363] 实施例

[0364] 实施例A-化学

[0365] 缩写

[0366]	Aq	水性
[0367]	br s	宽单峰
[0368]	CDCl ₃	氘代氯仿
[0369]	d	双重峰
[0370]	DAD	二极管阵列检测器
[0371]	DCM	二氯甲烷(甲叉二氯)
[0372]	dd	双重峰的双重峰
[0373]	ddd	双重峰的双重峰的双重峰
[0374]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0375]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0376]	DMSO	二甲亚砜
[0377]	dq	四重峰的双重峰

[0378]	dt	三重峰的双重峰
[0379]	EtOAc	乙酸乙酯
[0380]	Et ₂ O	二乙醚
[0381]	EtOH	乙醇
[0382]	g	克
[0383]	h	小时
[0384]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
[0385]	HCl	盐酸
[0386]	HPLC	高压液相色谱法
[0387]	i-PrOH	异丙醇
[0388]	LC/MS	液相色谱法/质谱法
[0389]	LiOH	氢氧化锂
[0390]	m	多重峰
[0391]	M	摩尔浓度
[0392]	MeCN	乙腈
[0393]	MeOH	甲醇
[0394]	MgSO ₄	硫酸镁
[0395]	min	分钟
[0396]	mmol	毫摩尔
[0397]	MHz	兆赫
[0398]	MS	质谱法
[0399]	N	当量浓度
[0400]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0401]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0402]	NMR	核磁共振
[0403]	p	对
[0404]	PDA	光电二极管阵列
[0405]	pH	-log[H ⁺]
[0406]	ppm	百万分率
[0407]	q	四重峰
[0408]	quin	五重峰
[0409]	RP-HPLC	反相高压液相色谱法
[0410]	R _t	保留时间
[0411]	RT	室温
[0412]	s	单峰
[0413]	t	三重峰
[0414]	td	双重峰的重峰
[0415]	TFA	三氟乙酸
[0416]	tert-	叔

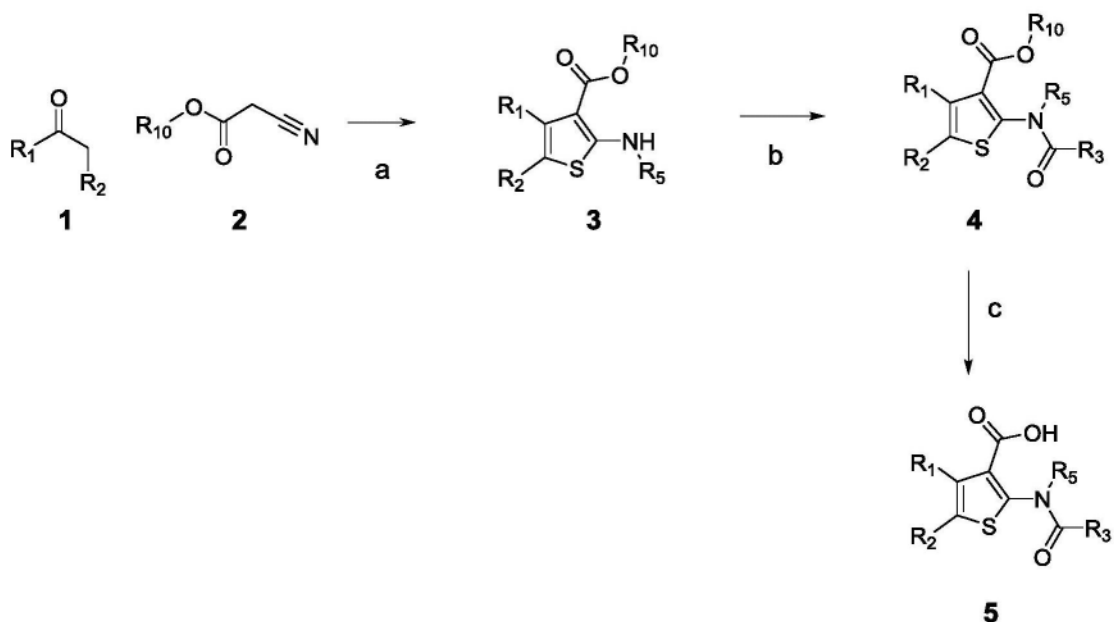
[0417] THF 四氢呋喃

[0418] 一般合成方案

[0419] 本发明化合物可以使用方案I-V中说明的合成转化来制备。起始原料可商购获得,或者可通过本文所述的程序,通过文献程序或通过有机化学领域技术人员熟知的程序制备。除非另有说明,否则所有水溶液都是饱和的。

[0420] 本发明的在噻吩的4位和5位上和在苯甲酰胺上含有各种取代的2-苯甲酰胺基噻吩-3-甲酸化合物5的制备方法说明于方案I中。在方案I步骤a中,2-氨基噻吩-3-甲酸酯支架3可商购获得或者在使用硫和合适的碱的3组分反应中从商购的氰基乙酸酯2和无环酮1合成。该反应称为Gewald反应(如Ber., 1966, 99, 94-100中所述),可以使用例如实施例#1中所述的程序之一或通过本领域技术人员已知的方法(例如, Eur. J. Med. Chem., 2016, 123, 31-47)进行,得到基于2-氨基噻吩-3-甲酸酯的化合物3。如方案I步骤b所述,使用例如实施例#1中所述那些的条件,或通过本领域技术人员已知的方法(例如, J. Med. Chem., 2013, 56 (24), 10118-10131), 2-氨基噻吩3可与被取代的苯甲酰氯反应,得到2-(苯甲酰胺基)噻吩-3-甲酸酯衍生物4。酰氯可以商购获得或如本领域技术人员已知的方法(例如, J. Med. Chem., 2016, 59 (13), 6201-6220)所述合成。在方案I步骤c中,使用例如实施例#1中所述那些的条件,或通过本领域技术人员已知的方法(例如, J. Med. Chem., 2013, 56 (24), 10118-10131), 2-(苯甲酰胺基)噻吩-3-甲酸酯衍生物4的酯可水解为2-(苯甲酰胺基)噻吩-3-甲酸5。

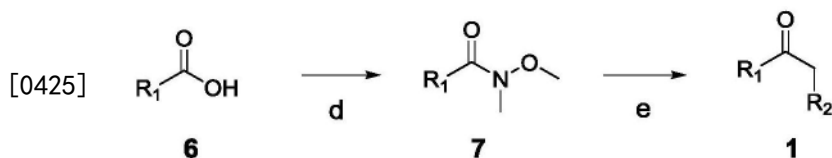
[0421] 方案I:



[0422]

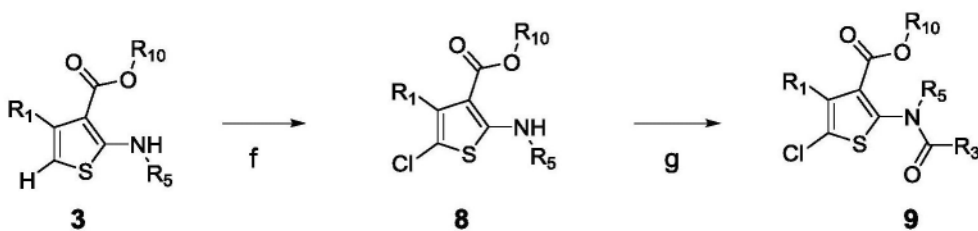
[0423] 方案1步骤a中使用的无环酮1的制备方法说明于方案II中。在方案II步骤d中,可使用例如制备#1中所述的程序之一,或通过本领域技术人员已知的方法(例如, Organic Letters, 2012, 14, 5518-5521),从商购的羧酸6合成Weinreb酰胺7。可使用例如制备#1中所述那些的条件,或通过本领域技术人员已知的方法(例如, Synthesis, 2018, 50, 4949-4957),从Weinreb酰胺7合成无环酮1。

[0424] 方案II:

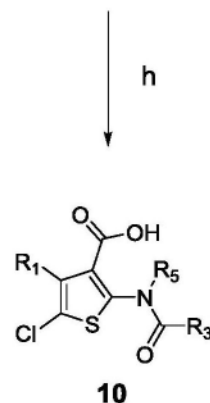


[0426] 本发明的在噻吩的4位上和苯甲酰胺上含有各种取代的2-苯甲酰胺基-5-氯-噻吩-3-甲酸化合物10的制备方法说明于方案III和IV中。在方案III步骤f中,使用例如实施例#3中所述的程序或通过本领域技术人员已知的方法(例如,Journal of Heterocyclic Chemistry, 2008, 45, 201-207), 2-氨基-5-氯-噻吩-3-甲酸酯化合物8可从商购的或经由方案I步骤a中所述的Gewald环化制备的2-氨基噻吩-3-甲酸酯衍生物3合成。如方案III步骤g中所述,使用例如实施例#1中所述那些的条件,或通过本领域技术人员已知的方法(例如, J. Med. Chem., 2013, 56 (24), 10118-10131), 2-氨基噻吩8可与被取代的苯甲酰氯反应,得到2-(苯甲酰胺基)-5-氯-噻吩-3-甲酸酯衍生物9。在方案III步骤h中,使用例如实施例#1中所述那些的条件,或通过本领域技术人员已知的方法(例如, J. Med. Chem., 2013, 56 (24), 10118-10131), 2-(苯甲酰胺基)-5-氯-噻吩-3-甲酸酯衍生物9的酯可水解成2-(苯甲酰胺基)-5-氯-噻吩-3-甲酸10。

[0427] 方案III:

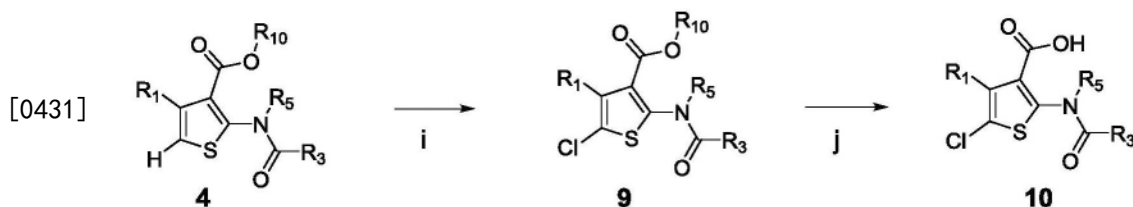


[0428]



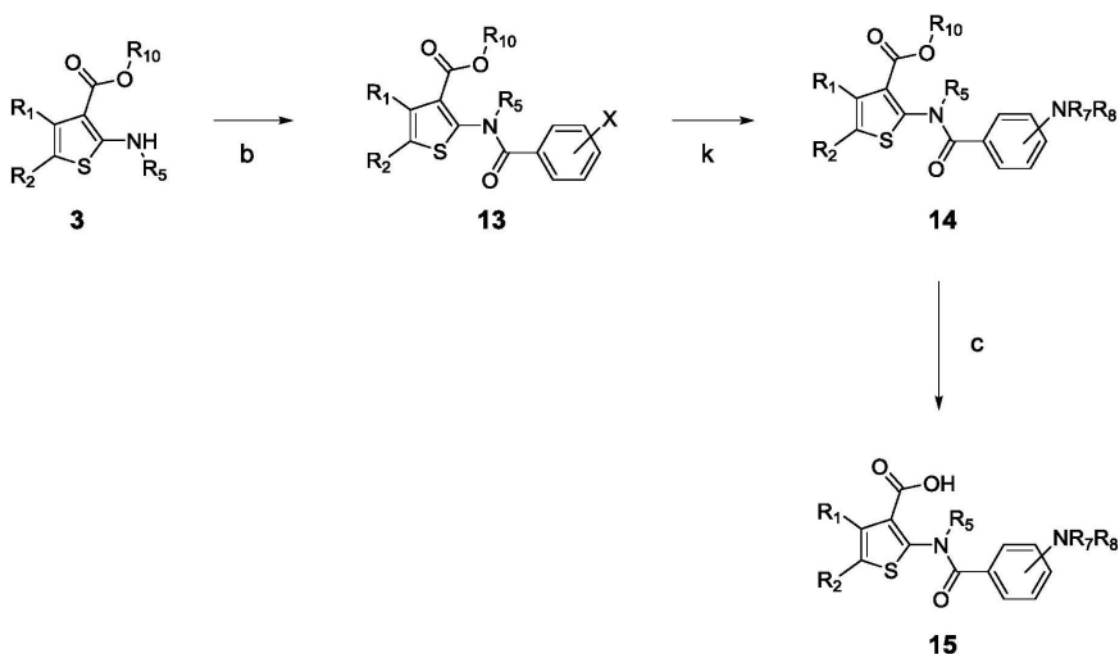
[0429] 本发明的在噻吩的4位上和苯甲酰胺上含有各种取代的2-苯甲酰胺基-5-氯-噻吩-3-甲酸化合物10的替代制备方法说明于方案IV中。在方案IV步骤i中,使用例如实施例#5中所述那些的条件,可从如方案I步骤b中所述制备的2-(苯甲酰胺基)噻吩-3-甲酸酯衍生物4 ($R^1=H$) 合成2-(苯甲酰胺基)-5-氯-噻吩-3-甲酸酯化合物9。

[0430] 方案IV:



[0432] 一般结构4的化合物可在稍后的合成中进行修饰,如方案V中所述。如方案V步骤b中所述,使用例如方案I步骤b中所述的类似条件,2-氨基噻吩3可与卤代苯甲酰氯反应。在方案V步骤k中,如例如实施例#9和实施例#72中所述,或通过本领域技术人员已知的方法(例如, J. Med. Chem., 2016, 59, 3489-3498), 4-卤代苯甲酰胺13可与胺反应。在方案V步骤c中,使用例如实施例#1中所述那些的条件或通过本领域技术人员已知的方法(例如, J. Med. Chem., 2013, 56(24), 10118-10131), 2-(4-氨基苯甲酰胺基)噻吩-3-甲酸酯衍生物14的酯可水解成2-(4-氨基苯甲酰胺基)噻吩-3-甲酸15。

[0433] 方案V:



[0435] 分析方法

[0436] 所有¹H NMR数据都是在配备有5mm QNP探针的Bruker Avance 400MHz或配备有5mm BBF0 Plus探针的Bruker Avance III 400MHz仪器上收集的,并且化学位移以百万分率(ppm)表示。LC/MS数据参照的是使用表1中提供的方法编号的LC/MS条件。数据参照的是使用表1中提供的方法编号的HPLC条件。

[0437] 表1.LC/MS和手性SFC分析方法

方法	条件
[0438]	A LC/MS分析条件: 柱: Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μ m, 100 x 2.1mm plus保护柱, 保持在40℃。流动相: 含MeCN的水(具有10mM碳酸氢铵), 在6分钟内从5%至95%; 流速: 0.5 ml/min; 波长: 210-400 nm DAD。Waters DAD + Waters SQD2, 单四极杆UPLC-MS
	B LC/MS分析条件: 柱: Acquity UPLC HSS C18 1.8 μ m, 100 x 2.1mm plus保护柱, 保持在40℃。流动相: 含MeCN (0.1%甲酸)的水(0.1%甲酸), 在6分钟内从5%至95%; 流速: 0.5 ml/min; 波长: 210-400 nm DAD。Waters DAD + Waters SQD2, 单四极杆UPLC-MS
	C LC/MS分析条件: 柱: Acquity UPLC HSS C18 1.8 μ m, 100 x 2.1mm plus保护柱, 保持在温度下。流动相: 含MeCN (0.1%甲酸)的水(0.1%甲酸), 在8分钟内从5%至95%; 流速: 0.4 ml/min; 波长: 210-400 nm DAD。Waters DAD + Waters SQD2, 单四极杆UPLC-MS
	D LC/MS分析条件: 柱: Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μ m, 100 x 2.1mm plus保护柱, 保持在温度下。流动相: 含MeCN的水(具有10mM碳酸氢铵), 在8分钟内从5%至95%; 流速: 0.4 ml/min; 波长: 210-400 nm DAD。Waters DAD + Waters SQD2, 单四极杆UPLC-MS
	E LC/MS分析条件: 柱: ACQUITY UPLC BEH C ₁₈ 1.7 μ m, 100 x 2.1mm, 保持在40℃。流动相: 含MeCN (0.1%甲酸)的水(0.1%甲酸), 在8分钟内从5%至95%; 流速: 0.4 ml/min; 波长: 200-500nm DAD。Acquity i-Class (四元泵/PDA检测器) + Quattro Micro质谱仪
	F 手性SFC分析条件: 柱: LUX Cellulose-3 5 μ m, 4.6x250mm, 120巴, 保持在40℃。流动相: 35/65 MeOH (0.1% DEA) / CO ₂ , 在5分钟内; 流速: 5.0 ml/min
	G 手性SFC分析条件: 柱: LUX Cellulose-3 5 μ m, 4.6x250mm, 120巴, 保持在40℃。流动相: 40/60 MeOH (0.1% DEA) / CO ₂ , 在7分钟内; 流速: 5.0 ml/min
	H 手性SFC分析条件: 柱: YMC Amylose-C 5 μ m, 4.6x250mm, 120巴, 保持在40℃。流动相: 30/70 IPA (0.1% DEA) / CO ₂ ; 流速: 5.0 ml/min

[0439] 纯化方法

[0440] 对于一般程序,可以通过本领域技术人员已知的任何技术或技术组合来纯化中间体和最终化合物。非限制性的一些实例包括具有固相(即硅胶、氧化铝等)和溶剂(或溶剂组合,即庚烷、EtOAc、DCM、MeOH、MeCN、水等)的快速色谱法,其洗脱所需化合物;在Agilent Technologies 1260 Infinity纯化系统和Agilent 6120系列单四极杆质谱仪上进行的RP-HPLC纯化(一些非限制性条件请参见表2);从适当溶剂(即MeOH、EtOH、i-PrOH、EtOAc、甲苯等)或溶剂组合(即EtOAc/庚烷、EtOAc/MeOH等)中重结晶;从溶剂组合(即DMF/水、DMSO/

DCM、EtOAc/庚烷等)沉淀;用适当溶剂(即EtOAc、DCM、MeCN、MeOH、EtOH、i-PrOH、n-PrOH等)湿磨;通过将化合物溶解在液体中并用适当不混溶的液体(即DCM/水、EtOAc/水、DCM/饱和NaHCO₃、EtOAc/饱和NaHCO₃、DCM/10% HCl水溶液、EtOAc/10% HCl水溶液等)洗涤来提取;蒸馏(即简单、分级、Kugelrohr等)。这些技术的描述可见于以下参考文献中:Gordon, A.J.和Ford, R.A. “化学家的同伴(The Chemist's Companion)”, 1972; Palleros, D.R. “实验有机化学(Experimental Organic Chemistry)”, 2000; Still, W.C., Kahn和M. Mitra, A.J. Org. Chem. 1978, 43(14), 2923-2925; Yan, B. “组合化学中的分析和纯化方法(Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry)” 2003; Harwood, L.M., Moody, C.J.和Percy, J.M. “实验有机化学:标准和微型(Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale), 第2版”, 1999。

[0441] 表2. RP-HPLC纯化方法

方法	条件
[0442]	A RP-HPLC纯化条件: 柱Waters Xbridge Phenyl 10 μ m, 100x19mm。流动相: 含MeOH的水(0.1%碳酸氢铵); 流速: 20 ml/min; 波长: 210-400 nm DAD。样品于DMSO中注入, 23分钟非线性梯度5%至100% MeOH, 以特定的聚焦梯度为中心
	B RP-HPLC纯化条件: 柱XSELECT CSH Prep C18 5 μ m, 19x250mm。流动相: 含MeOH的水(0.1%甲酸); 流速: 20 ml/min; 波长: 210-260 nm DAD。样品于DMSO中注入(+任选的甲酸和水), 22分钟非线性梯度10%至95% MeCN, 以特定的聚焦梯度为中心

[0443] 手性SFC纯化参照的是使用表3中提供的方法编号的SFC条件。

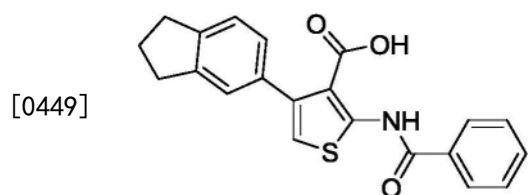
[0444] 表3. 手性SFC纯化方法

方法	条件
[0445]	A 手性SFC纯化条件: 柱: LUX Cellulose-3 5 μ m, 10x250mm, 120巴, 保持在40 $^{\circ}$ C。流动相: 35/65 MeOH (0.1% DEA) / CO ₂ ; 流速: 15 ml/min

[0446] 制备和实施例

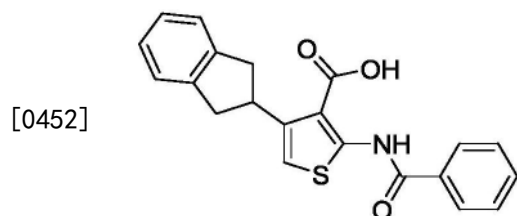
[0447] 除非化学名称后另有说明, 否则所有起始原料均可从Sigma-Aldrich (包括Fluka和Discovery CPR) 或Acros商购获得。给出的试剂/反应物名称与商品瓶上的名称相同, 或由IUPAC惯例或ChemDraw 16.0生成。本文所述的任何具体条件和试剂均不应解释为限制本发明的范围, 并且仅出于说明性目的而提供。

[0448] 实施例#1. 2-苯甲酰胺基-4-茚满-5-基-噻吩-3-甲酸(化合物#3)



[0450] 向5-乙酰基茛满(CAS:4228-10-8,1.00g,6.24mmol)于乙醇(15ml)中的溶液中加入氰基乙酸乙酯(CAS:105-56-6,0.66ml,6.24mmol)、硫(CAS:7704-34-9,200mg,6.24mmol)和吗啉(CAS:110-91-8,1.6ml,18.7mmol)。将反应混合物在80℃下加热16小时,然后使其冷却至室温。减压除去挥发物并使残余物在EtOAc与盐水之间分配。分离两相。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-40%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈浅黄色固体的2-氨基-4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)噻吩-3-甲酸乙酯(155mg,产率9%)。向2-氨基-4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)噻吩-3-甲酸乙酯(155mg,0.54mmol)于DCM(7.0ml)中的溶液中加入DIPEA(CAS:7087-68-5,280μl,1.62mmol)和苯甲酰氯(CAS:98-88-4,75μl,0.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。用DCM稀释反应物。将有机相用1N HCl水溶液和盐水依序洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-30%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈白色固体的2-苯甲酰胺基-4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)噻吩-3-甲酸乙酯(211mg,定量产率)。将2-苯甲酰胺基-4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)噻吩-3-甲酸乙酯(211mg,0.54mmol)溶解在THF(3.0ml)、MeOH(3.0ml)和水(3.0ml)中。向溶液中加入单水合氢氧化锂(CAS:1310-66-3,113mg,2.69mmol)。将反应混合物在40℃下加热16小时。使混合物冷却至室温并在EtOAc与1N HCl水溶液之间分配。分离两相并将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过RP-HPLC(表2,方法A)纯化,得到呈灰白色固体的2-苯甲酰胺基-4-茛满-5-基-噻吩-3-甲酸(119mg,产率61%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ=13.93(br s,1H),8.01-7.96(m,2H),7.70-7.59(m,3H),7.22-7.09(m,4H),6.77(s,1H),2.88(t,J=7.3Hz,4H),2.09-2.01ppm(m,2H)。LC/MS(表1,方法A)R_t=2.84分钟;MS m/z:364[M+H]⁺。

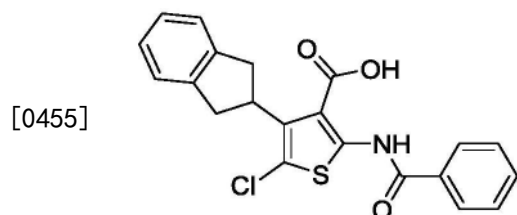
[0451] 实施例#2. 2-苯甲酰胺基-4-茛满-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#7)



[0453] 向1-茛满-2-基-乙酮(CAS:3982-85-3,1.00g,6.24mmol)于乙醇(15ml)中的溶液中加入氰基乙酸乙酯(CAS:105-56-6,0.66ml,6.24mmol)、硫(CAS:7704-34-9,200mg,6.24mmol)和吗啉(CAS:110-91-8,1.6ml,18.7mmol)。将反应混合物在50℃下加热3小时并且然后在80℃下加热16小时。使反应物冷却至室温。减压除去挥发物并使残余物在EtOAc与盐水之间分配。分离两相。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-40%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的2-氨基-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(461mg,产率24%)。向2-氨基-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(300mg,1.04mmol)于DCM(7.0ml)中的溶液中加入DIPEA(CAS:7087-68-5,550μl,3.13mmol)和苯甲酰氯(CAS:98-88-4,150μl,1.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。用DCM稀释反应物。将有机相用1N HCl水溶液和盐水依序洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-30%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的2-苯甲酰胺基-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(375mg,产率92%)。将2-苯甲酰胺基-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(375mg,0.96mmol)溶

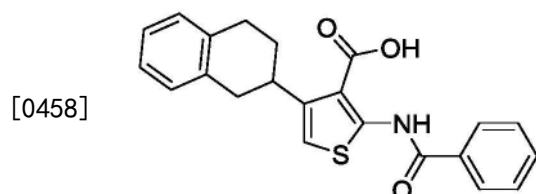
解在THF (3.0ml)、MeOH (3.0ml) 和水 (3.0ml) 中。向该溶液中加入单水合氢氧化锂 (CAS: 1310-66-3, 201mg, 4.79mmol)。将反应混合物在40℃下加热16小时。使混合物冷却至室温并在EtOAc与1N HCl水溶液之间分配。分离两相并将有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过RP-HPLC (表2, 方法A) 纯化, 得到呈黄色固体的2-苯甲酰胺基-4-茛满-2-基-噻吩-3-甲酸 (33mg, 产率10%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.70 (br s, 1H), 12.66 (br s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.26 (t, J = 7.6Hz, 1H), 3.37-3.31 (m, 2H, 被水峰部分遮蔽), 3.03ppm (dd, J = 7.5, 15.7Hz, 2H)。LC/MS (表1, 方法A) R_t = 2.86分钟; MS m/z: 364 [M+H]⁺。

[0454] 实施例#3. 2-苯甲酰胺基-5-氯-4-茛满-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#8)



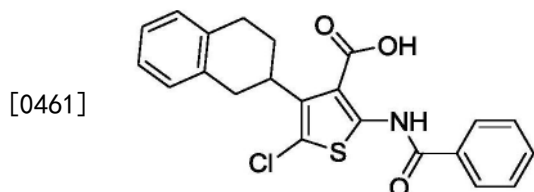
[0456] 在-5℃下向2-氨基-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (根据实施例#2中所述的程序合成, 300mg, 1.04mmol) 于氯仿 (5.0ml) 中的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺 (CAS: 128-09-6, 167mg, 1.25mmol)。将反应混合物在-5℃下搅拌1小时。将反应物用DCM稀释并倒入硫酸氢钠水溶液 (5%) 中。分离两相。将有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法 (用0-20% EtOAc的异己烷溶液洗脱) 纯化, 得到呈紫色固体的2-氨基-5-氯-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (130mg, 产率39%)。向2-氨基-5-氯-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (130mg, 0.40mmol) 于DCM (5.0ml) 中的溶液中加入DIPEA (CAS: 7087-68-5, 210μl, 1.21mmol) 和苯甲酰氯 (CAS: 98-88-4, 70μl, 0.61mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。用DCM稀释反应物。将有机相用1N HCl水溶液和盐水依序洗涤, 经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法 (用0-30% EtOAc的异己烷溶液洗脱) 纯化, 得到呈黄色油状物的2-苯甲酰胺基-5-氯-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (170mg, 产率99%)。将2-苯甲酰胺基-5-氯-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (160mg, 0.38mmol) 溶解在THF (3.0ml)、MeOH (3.0ml) 和水 (3.0ml) 中。向溶液中加入单水合氢氧化锂 (CAS: 1310-66-3, 79mg, 1.88mmol)。将反应混合物在35℃下加热16小时。使混合物冷却至室温并在EtOAc与1N HCl水溶液之间分配。分离两相并且将有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过RP-HPLC (表2, 方法A) 纯化, 得到呈浅黄色固体的2-苯甲酰胺基-5-氯-4-茛满-2-基-噻吩-3-甲酸 (30mg, 产率20%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.95 (br s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.06 (br s, 1H), 4.55 (tt, J = 9.7, 9.7Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 10.4, 15.1Hz, 2H), 3.10ppm (dd, J = 9.4, 15.2Hz, 2H)。LC/MS (表1, 方法A) R_t = 3.06分钟; MS m/z: 398 [M+H]⁺。

[0457] 实施例#4. 2-苯甲酰胺基-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#16)



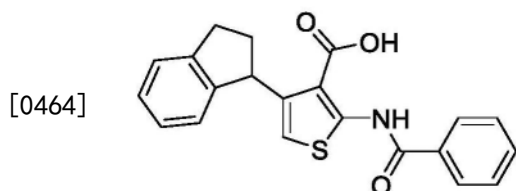
[0459] 向2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1, 1.56g, 5.18mmol)于DCM(25ml)中的溶液中加入DIPEA(CAS:7087-68-5, 2.7ml, 15.5mmol)和苯甲酰氯(CAS:98-88-4, 0.90ml, 7.76mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。用DCM稀释反应物。将有机相用1N HCl水溶液和盐水依序洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-20%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈白色固体的2-苯甲酰胺基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(1.10g,产率55%)。将2-苯甲酰胺基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(300mg, 0.74mmol)溶解在THF(3.0ml)、MeOH(3.0ml)和水(3.0ml)中。向溶液中加入单水合氢氧化锂(CAS:1310-66-3, 155mg, 3.70mmol)。将反应混合物在35℃下加热16小时。使混合物冷却至室温。使反应物在EtOAc与1N HCl水溶液之间分配并分离两相。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过RP-HPLC(表2,方法A)纯化,得到呈白色固体的2-苯甲酰胺基-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(146mg,产率52%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ=13.66(br s, 1H), 12.63(s, 1H), 7.99(d, J=7.2Hz, 2H), 7.78-7.66(m, 3H), 7.18-7.12(m, 4H), 6.87(s, 1H), 3.71-3.62(m, 1H), 3.13(dd, J=3.5, 16.0Hz, 1H), 2.96-2.77(m, 3H), 2.22-2.14(m, 1H), 1.90-1.79ppm(m, 1H)。LC/MS(表1,方法A)R_t=2.93分钟;MS m/z:378[M+H]⁺。

[0460] 实施例#5. 2-苯甲酰胺基-5-氯-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#17)



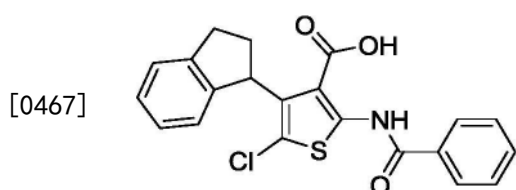
[0462] 向经搅拌的2-苯甲酰胺基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#4中所述制备, 300mg, 0.74mmol)于氯仿(10.0ml)中的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(CAS:128-09-6, 119mg, 0.89mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。加入另外的N-氯代琥珀酰亚胺(197mg, 1.48mmol)。将反应物在室温下搅拌96小时并且然后将其在60℃下加热24小时。使反应混合物冷却至室温。使反应物在DCM与硫酸氢钠水溶液(5%)之间分配。分离两相。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-25%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的2-苯甲酰胺基-5-氯-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(325mg,定量产率)。将2-苯甲酰胺基-5-氯-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(305mg, 0.69mmol)溶解在THF(3.0ml)、MeOH(3.0ml)和水(3.0ml)中。向该溶液中加入单水合氢氧化锂(CAS:1310-66-3, 145mg, 3.47mmol)。将反应混合物在40℃下加热16小时。使混合物冷却至室温并在EtOAc与1N HCl水溶液之间分配。分离两相并且将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过RP-HPLC(表2,方法A)纯化,得到呈浅黄色固体的2-苯甲酰胺基-5-氯-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(74mg,产率26%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ=14.00(br s, 1H), 12.48(s, 1H), 7.95-7.92(m, 2H), 7.74-7.70(m, 1H), 7.65(dd, J=7.4, 7.4Hz, 2H), 7.15-7.09(m, 4H), 4.00-3.91(m, 1H), 3.41-3.33(m, 1H, 被水峰部分遮蔽), 2.93-2.81(m, 3H), 2.50-2.41(m, 1H), 1.95-1.89(m, 1H)。LC/MS(表1,方法A)R_t=3.10分钟;MS m/z:412[M+H]⁺。

[0463] 实施例#6. 2-苯甲酰胺基-4-茚满-1-基-噻吩-3-甲酸(化合物#19)



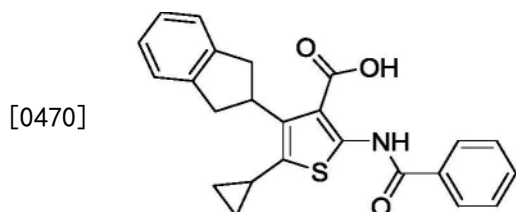
[0465] 根据实施例#2中所述的程序,使用1-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙酮(CAS:703-77-5)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 12.61 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 7.1Hz, 2H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 7.3, 7.3Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 5.03 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 1H, 被DMSO峰部分遮蔽), 2.05-1.94 (m, 1H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS (表1, 方法A) R_t = 2.90分钟; MS m/z: 364 [M+H]⁺。

[0466] 实施例#7. 2-苯甲酰胺基-5-氯-4-茛满-1-基-噻吩-3-甲酸(化合物#49)



[0468] 根据实施例#5中所述的程序,使用2-苯甲酰胺基-4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#6中所述制备)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率1%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 13.64 (br s, 1H), 7.99 (d, J = 7.4Hz, 2H), 7.78-7.65 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.90 (br s, 1H), 3.14-2.95 (m, 2H), 2.51-2.29 (m, 2H), 一个质子被水峰遮蔽。LC/MS (表1, 方法A) R_t = 3.08分钟; MS m/z: 398 [M+H]⁺。

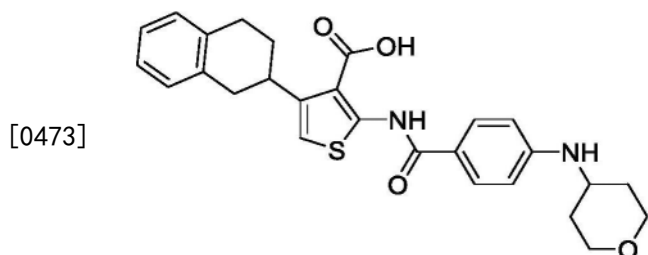
[0469] 实施例#8. 2-苯甲酰胺基-5-环丙基-4-茛满-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#51)



[0471] 向2-苯甲酰胺基-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#2中所述制备, 500mg, 1.28mmol)于氯仿(10.0ml)中的溶液中加入N-溴代琥珀酰亚胺(CAS:128-08-5, 455mg, 2.55mmol)。将反应混合物在60℃下加热1小时,然后使其冷却至室温。用DCM稀释反应物。将有机相用1N硫代硫酸钠水溶液和盐水依序洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-25%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈浅橙色固体的2-苯甲酰胺基-5-溴-4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(283mg, 47%)。将残余物溶解在1,4-二噁烷(4.0ml)和水(1.0ml)中,然后加入环丙基三氟硼酸钾(CAS:1065010-87-8, 147mg, 1.20mmol)和Cs₂CO₃(CAS:534-17-8, 392mg, 1.20mmol)。将混合物用氮气脱气5分钟,然后加入RuPhos Pd G2(CAS:1375325-68-0, 93mg, 0.12mmol)。将反应混合物在95℃下加热20小时。使反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并用盐水洗涤。有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-25%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈浅黄色油

状物的2-苯甲酰胺基-5-环丙基-4-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(240mg,产率92%,纯度~70%)。将残余物溶解在THF(3.0ml)、MeOH(3.0ml)和水(3.0ml)中。向该溶液中加入单水合氢氧化锂(CAS:1310-66-3,117mg,2.78mmol)并且将反应混合物在40℃下加热过夜。使混合物冷却至室温。用EtOAc和1N HCl水溶液稀释反应物。分离两相并且将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过RP-HPLC(表2,方法B)纯化,得到呈灰白色固体的2-苯甲酰胺基-5-环丙基-4-茚满-2-基-噻吩-3-甲酸(70mg,产率31%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.56(br s,1H),12.64(s,1H),7.96(d,J=7.3Hz,2H),7.76-7.64(m,3H),7.31-7.18(m,4H),4.57-4.45(m,1H),3.48(dd,J=10.5,15.1Hz,2H),3.24-3.11(m,2H),2.10-2.02(m,1H),1.05-0.98(m,2H),0.77-0.70(m,2H)。LC/MS(表1,方法A) R_t =3.12分钟;MS m/z :404[M+H]⁺。

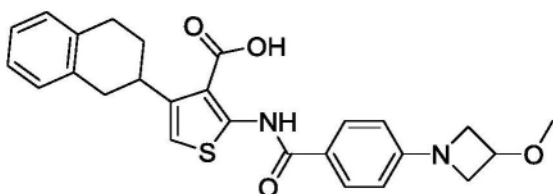
[0472] 实施例#9. 2-[[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯甲酰胺基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#52)



[0474] 将2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2,300mg,0.62mmol)、4-氨基四氢吡喃(CAS:38041-19-9,94mg,0.93mmol)、RuPhos Pd G2(CAS:1375325-68-0,96mg,0.12mmol)和Cs₂CO₃(CAS:534-17-8,303mg,0.93mmol)悬浮在1,4-二噁烷(5.0ml)中。将反应混合物用氮气脱气5分钟。将反应物在70℃下加热20小时,然后使其冷却至室温。将反应物用EtOAc稀释并用水和盐水依序洗涤。有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-60%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈黄色固体的2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(240mg,产率77%)。将2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(240mg,0.48mmol)溶解在THF(3.0ml)、MeOH(3.0ml)和水(2.4ml)中。加入单水合氢氧化锂(CAS:1310-66-3,100mg,2.4mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌过夜。使混合物冷却至室温并且然后用EtOAc稀释。将反应物用1N HCl水溶液和盐水依序洗涤。有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过RP-HPLC(表2,方法A)纯化,得到呈灰白色固体的2-[[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯甲酰胺基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(70mg,产率31%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.71(br s,1H),7.69(d,J=8.7Hz,2H),7.23(br s,1H),7.12-7.07(m,4H),6.73(d,J=8.8Hz,2H),6.58(s,1H),6.47(d,J=7.5Hz,1H),3.92-3.85(m,2H),3.79(t,J=10.5Hz,1H),3.62-3.53(m,1H),3.44(dt,J=2.0,11.5Hz,2H),3.09(dd,J=4.0,16.2Hz,1H),2.90-2.67(m,3H),2.14-2.09(m,1H),1.89(d,J=12.4Hz,2H),1.83-1.70(m,1H),1.47-1.36(m,2H)。LC/MS(表1,方法B) R_t =3.76分钟;MS m/z :477[M+H]⁺。

[0475] 实施例#10. 2-[[4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#53)

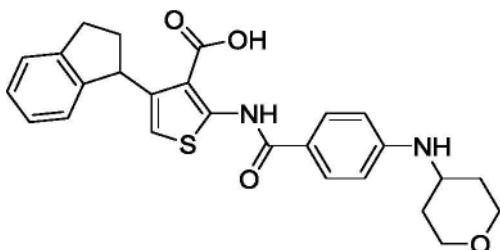
[0476]



[0477] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(CAS:148644-09-1)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率16%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =12.86(br s, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 7.14-7.09(m, 4H), 6.70(s, 1H), 6.56(d, J=8.9Hz, 2H), 4.41-4.34(m, 1H), 4.18-4.14(m, 2H), 3.77(dd, J=4.0, 8.9Hz, 2H), 3.70-3.65(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.09(dd, J=4.4, 16.0Hz, 1H), 2.91-2.84(m, 2H), 2.76(dd, J=11.2, 16.2Hz, 1H), 2.18-2.09(m, 1H), 1.84-1.72(m, 1H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS(表1,方法B) R_t=3.86分钟;MS m/z:463[M+H]⁺。

[0478] 实施例#11. 4-茛满-1-基-2-[[4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯甲酰基]氨基]噻吩-3-甲酸(化合物#55)

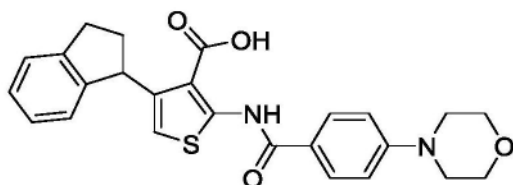
[0479]



[0480] 向2-氨基-4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#6中所述制备, 2.00g, 6.96mmol)于DCM(50.0ml)中的溶液中加入DIPEA(CAS:7087-68-5, 1.6ml, 9.05mmol)和4-溴苯甲酰氯(CAS:586-75-4, 2.00g, 9.05mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物用DCM稀释并将有机相用2N HCl水溶液和盐水依序洗涤。有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-30% EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈黄色固体的2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯(2.45g, 产率74%)。然后根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯和4-氨基四氢吡喃(CAS:38041-19-9)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率29%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.52(br s, 1H), 12.42(s, 1H), 7.68(d, J=8.8Hz, 2H), 7.30(d, J=6.6Hz, 1H), 7.22-7.10(m, 3H), 6.76(d, J=8.9Hz, 2H), 6.58(d, J=7.9Hz, 1H), 6.17(s, 1H), 5.03(t, J=7.1Hz, 1H), 3.89(td, J=3.3, 11.7Hz, 2H), 3.65-3.54(m, 1H), 3.45(dt, J=1.7, 11.5Hz, 2H), 2.99-2.82(m, 2H), 2.50-2.45(m, 1H, 被DMSO峰部分遮蔽), 2.05-1.88(m, 3H), 1.49-1.37(m, 2H)。LC/MS(表1,方法B) R_t=3.69分钟;MS m/z:463[M+H]⁺。

[0481] 实施例#12. 4-茛满-1-基-2-[(4-吗啉代苯甲酰基)氨基]噻吩-3-甲酸(化合物#56)

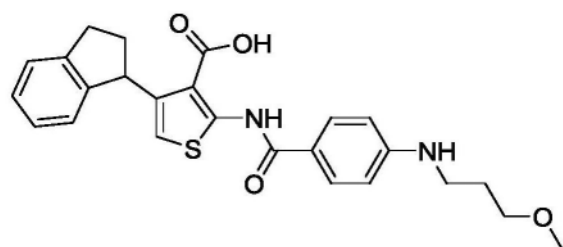
[0482]



[0483] 然后根据实施例#11中所述的程序,使用2-氨基-4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#6中所述制备)和吗啉(CAS:110-91-8)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率26%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.49(br s,1H),12.35(s,1H),7.72(d,J=9.0Hz,2H),7.24-7.03(m,6H),6.13(s,1H),4.94(t,J=7.3Hz,1H),3.70-3.66(m,4H),3.25-3.18(m,1H,被水峰部分遮蔽),2.90-2.73(m,2H),2.47(s,4H),1.97-1.87(m,1H)。LC/MS(表1,方法A) R_t =3.03分钟;MS m/z :449[M+H]⁺。

[0484] 实施例#13. 4-茛满-1-基-2-[[4-(3-甲氧基丙基氨基)苯甲酰基]氨基]噻吩-3-甲酸(化合物#57)

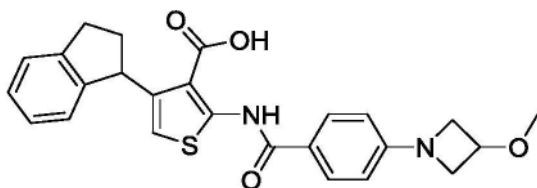
[0485]



[0486] 然后根据实施例#11中所述的程序,使用2-氨基-4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#6中所述制备)和3-甲氧基丙-1-胺(CAS:5332-73-0)作为起始原料,合成标题化合物(黄色固体,产率30%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.55(br s,1H),12.46(s,1H),7.69(d,J=8.9Hz,2H),7.30(d,J=6.7Hz,1H),7.22-7.11(m,3H),6.70(d,J=8.7Hz,2H),6.64(t,J=5.0Hz,1H),6.16(s,1H),5.04(t,J=7.2Hz,1H),3.43(t,J=6.2Hz,2H),3.27(s,3H),3.18(q,J=6.1Hz,2H),2.99-2.81(m,2H),2.50-2.46(m,1H,被DMSO峰部分遮蔽),2.05-1.95(m,1H),1.85-1.77(m,2H)。LC/MS(表1,方法A) R_t =3.07分钟;MS m/z :451[M+H]⁺。

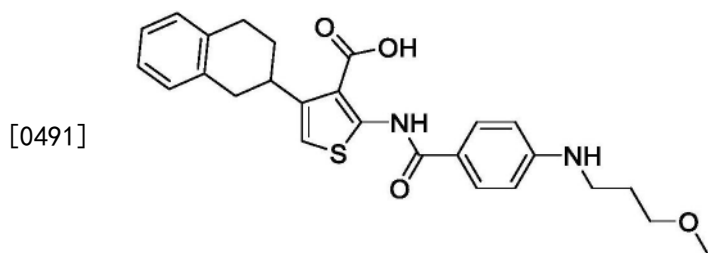
[0487] 实施例#14. 4-茛满-1-基-2-[[4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰基]氨基]噻吩-3-甲酸(化合物#58)

[0488]



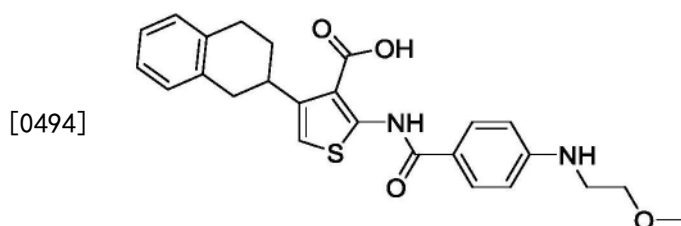
[0489] 然后根据实施例#11中所述的程序,使用2-氨基-4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#6中所述制备)和3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(CAS:148644-09-1)作为起始原料,合成标题化合物(黄色固体,产率29%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =14.04(br s,1H),7.79(d,J=8.8Hz,2H),7.32-7.11(m,5H),6.54(d,J=8.9Hz,2H),6.11(s,1H),5.31(t,J=7.5Hz,1H),4.40-4.34(m,1H),4.15(dd,J=6.5,8.4Hz,2H),3.75(dd,J=3.8,8.8Hz,2H),3.28(s,3H),2.98-2.80(m,2H),2.50-2.45(m,1H,被DMSO峰部分遮蔽),2.03-1.93(m,1H)。LC/MS(表1,方法B) R_t =3.82分钟;MS m/z :449[M+H]⁺。

[0490] 实施例#15. 2-[[4-(3-甲氧基丙基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#64)



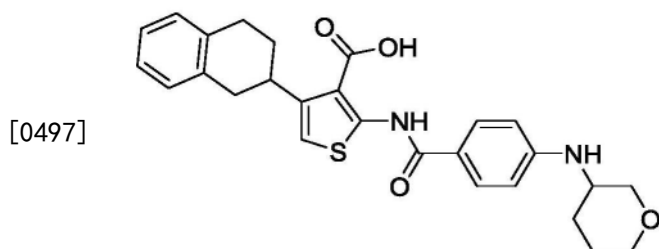
[0492] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和3-甲氧基丙-1-胺(CAS:5332-73-0)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率5%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.45(br s,1H),12.35(s,1H),7.68(d,J=8.9Hz,2H),7.14-7.09(m,4H),6.73-6.67(m,3H),6.63(t,J=5.4Hz,1H),3.65-3.56(m,1H),3.43(t,J=6.2Hz,2H),3.27(s,3H),3.18(q,J=6.3Hz,2H),3.11-3.04(m,1H),2.91-2.84(m,2H),2.77(dd,J=11.3,16.4Hz,1H),2.18-2.09(m,1H),1.85-1.77(m,3H)。LC/MS(表1,方法A) R_t =3.09分钟;MS m/z:465[M+H]⁺。

[0493] 实施例#16. 2-[[4-(2-甲氧基乙基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#65)



[0495] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和2-甲氧基乙胺(CAS:109-85-3)作为起始原料,合成标题化合物(黄色固体,产率16%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.46(br s,1H),12.44(s,1H),7.68(d,J=8.6Hz,2H),7.13-7.08(m,4H),6.77-6.71(m,3H),6.65(t,J=5.6Hz,1H),3.67-3.57(m,1H),3.52(t,J=5.6Hz,2H),3.33-3.29(m,5H,被水峰部分遮蔽),3.08(dd,J=3.4,16.5Hz,1H),2.91-2.72(m,3H),2.18-2.09(m,1H),1.85-1.73(m,1H)。LC/MS(表1,方法B) R_t =3.76分钟;MS m/z:451[M+H]⁺。

[0496] 实施例#17. 2-[[4-(四氢吡喃-3-基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#67)

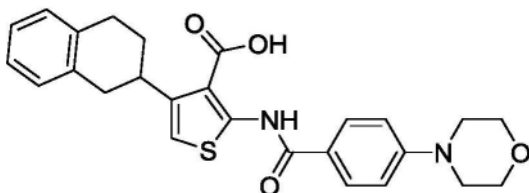


[0498] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐(CAS:120811-32-7)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率3%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.48(br s,

1H), 12.61 (br s, 1H), 7.68 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.13-7.09 (m, 4H), 6.77 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.87 (dd, J=2.7, 11.1Hz, 1H), 3.75 (td, J=3.9, 10.9Hz, 1H), 3.64 (dd, J=10.6, 10.6Hz, 1H), 3.55-3.37 (m, 2H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.91-2.71 (m, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.84-1.46 (m, 4H)。LC/MS (表1, 方法A) $R_t = 3.09$ 分钟; MS m/z : 477 $[M+H]^+$ 。

[0499] 实施例#18. 2-[(4-吗啉代苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#68)

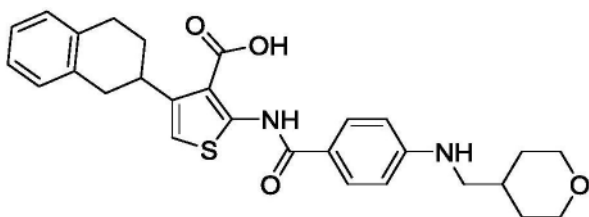
[0500]



[0501] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和吗啉(CAS:110-91-8)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率22%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.51$ (br s, 1H), 12.42 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.17-7.08 (m, 6H), 6.77 (s, 1H), 3.79-3.74 (m, 4H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 5H, 被水峰部分遮蔽), 3.08 (dd, J=3.4, 16.7Hz, 1H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法B) $R_t = 3.83$ 分钟; MS m/z : 463 $[M+H]^+$ 。

[0502] 实施例#19. 2-[[4-(四氢吡喃-4-基甲基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#69)

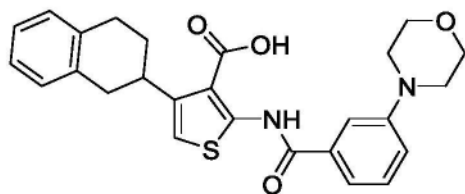
[0503]



[0504] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和四氢吡喃-4-基甲胺(CAS:130290-79-8)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率18%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.51$ (br s, 1H), 12.65 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.06-6.99 (m, 4H), 6.66-6.53 (m, 4H), 3.79 (dd, J=2.8, 11.1Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.21 (t, J=11.4Hz, 2H), 3.00 (d, J=16.2Hz, 1H), 2.93 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.83-2.62 (m, 3H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.60 (d, J=13.1Hz, 2H), 1.15 (dq, J=4.0, 12.1Hz, 2H)。LC/MS (表1, 方法A) $R_t = 3.08$ 分钟; MS m/z : 491 $[M+H]^+$ 。

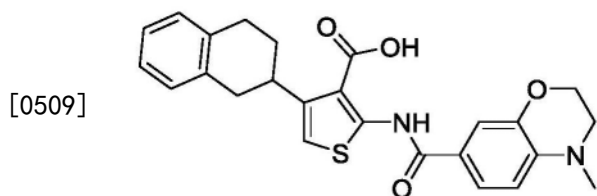
[0505] 实施例#20. 2-[(3-吗啉代苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#70)

[0506]



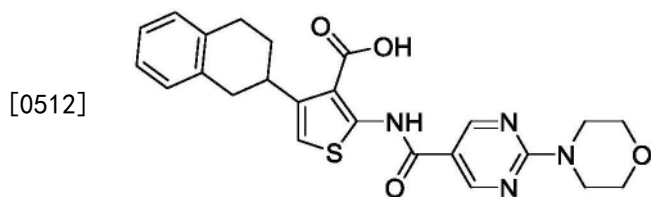
[0507] 在0℃下向经搅拌的3-吗啉代苯甲酸(CAS:215309-00-5,500mg,2.41mmol)于DCM(10.0ml)中的溶液中加入DMF(10μl,0.12mmol)和草酰氯(CAS:79-37-8,0.21ml,2.46mmol)。将反应混合物升温至室温并在室温下搅拌过夜。减压除去溶剂,得到呈黄色油状物的3-吗啉代苯甲酰氯(337mg,产率62%)。然后将残余物(337mg,1.49mmol)加入到经搅拌的2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1,300mg,1.00mmol)和DIPEA(CAS:7087-68-5,0.52ml,2.99mmol)于DCM(10.0ml)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应物用DCM稀释并将有机相用1N HCl水溶液和盐水依序洗涤。有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-50%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的2-(3-吗啉代苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(328mg,产率67%)。将2-(3-吗啉代苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(320mg,0.65mmol)溶解在THF(6.0ml)和MeOH(6.0ml)和水(6.0ml)中。加入单水合氢氧化锂(CAS:1310-66-3,137mg,3.26mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌过夜。使混合物冷却至室温并且然后用EtOAc稀释。将反应物用1N HCl水溶液和盐水依序洗涤。有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。用MeOH湿磨,得到呈灰白色固体的2-[(3-吗啉代苯甲酰胺基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(220mg,产率73%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ=13.69(br s,1H),12.54(s,1H),7.56-7.48(m,2H),7.41-7.32(m,2H),7.18-7.14(m,4H),6.87(s,1H),3.85-3.80(m,4H),3.66(dd,J=10.4,10.4Hz,1H),3.29-3.24(m,4H),3.12(dd,J=3.0,16.0Hz,1H),2.95-2.77(m,3H),2.19(d,J=11.6Hz,1H),1.90-1.79(m,1H)。LC/MS(表1,方法A)*R*_t=3.07分钟;MS *m/z*:463[M+H]⁺。

[0508] 实施例#21. 2-[(4-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并噻嗪-7-羰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#86)



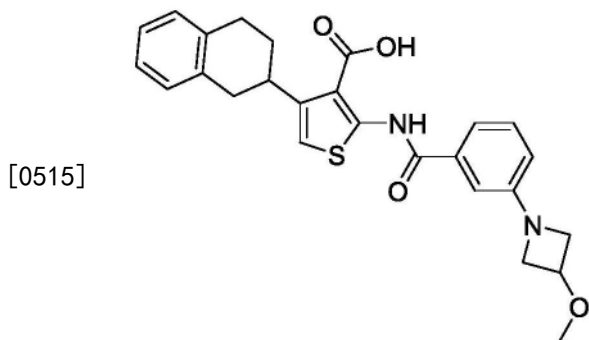
[0510] 根据实施例#20中所述的程序,使用4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-7-甲酸(CAS:532391-89-2)和2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率19%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ=13.52(br s,1H),12.39(s,1H),7.46(d,J=8.6Hz,1H),7.25(s,1H),7.14(br s,4H),6.89(d,J=8.3Hz,1H),6.78(s,1H),4.30(s,2H),3.64(dd,J=9.7,9.7Hz,1H),3.45(s,2H),3.13(d,J=17.0Hz,1H),3.03(s,3H),2.95-2.75(m,3H),2.19(d,J=11.2Hz,1H),1.88-1.76(m,1H)。LC/MS(表1,方法B)*R*_t=3.83分钟;MS *m/z*:449[M+H]⁺。

[0511] 实施例#22. 2-[(2-吗啉代嘧啶-5-羰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#89)



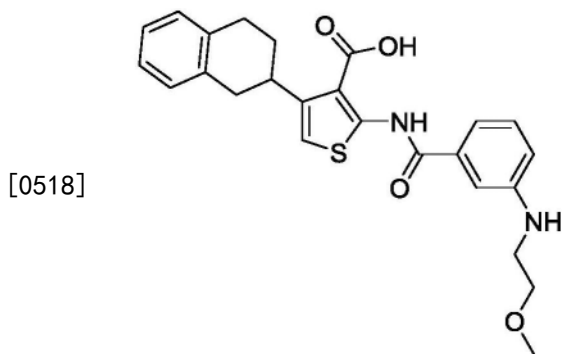
[0513] 根据实施例#20中所述的程序,使用2-吗啉代嘧啶-5-甲酸(CAS:253315-05-8)和2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率12%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): δ =12.75(br s,1H),8.89(s,2H),7.17-7.11(m,4H),6.80(s,1H),3.94-3.87(m,4H),3.77-3.66(m,5H),3.11(dd,J=3.3,16.1Hz,1H),2.95-2.75(m,3H),2.20-2.13(m,1H),1.88-1.76(m,1H),一个可交换质子未观测到。LC/MS(表1,方法B) R_t =3.77分钟;MS m/z :465[M+H] $^+$ 。

[0514] 实施例#23. 2-[[3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#93)



[0516] 根据实施例#11中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)、3-溴苯甲酰氯(CAS:1711-09-7)和3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(CAS:148644-09-1)作为起始原料,合成标题化合物(黄色固体,产率7%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): δ =14.00(br s,1H),7.38(t,J=7.8Hz,1H),7.27-7.18(m,2H),7.13-7.06(m,4H),6.98(t,J=1.9Hz,1H),6.72-6.67(m,2H),4.40-4.33(m,1H),4.15-4.11(m,2H),3.84-3.75(m,1H),3.69(dd,J=4.2,8.2Hz,2H),3.27(s,3H),3.10(dd,J=3.7,16.2Hz,1H),2.90-2.69(m,3H),2.17-2.09(m,1H),1.84-1.72(m,1H)。LC/MS(表1,方法A) R_t =2.99分钟;MS m/z :463[M+H] $^+$ 。

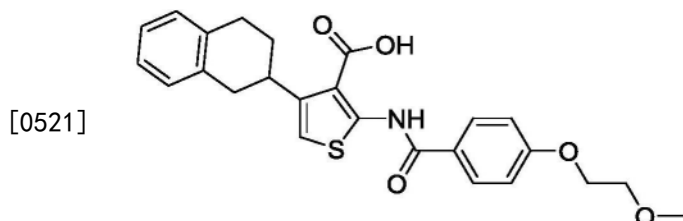
[0517] 实施例#24. 2-[[3-(2-甲氧基乙基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#94)



[0519] 根据实施例#11中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)、3-溴苯甲酰氯(CAS:1711-09-7)和2-甲氧基乙胺(CAS:109-85-3)作为起始原料,合成标题化合物(黄色固体,产率8%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): δ =13.67(br s,1H),7.31-7.06(m,8H),6.87(dd,J=2.0,8.1Hz,1H),6.69(s,1H),6.05(s,1H),3.77(dd,J=9.5,9.5Hz,1H),3.53(t,J=5.7Hz,2H),3.31(s,3H),3.26(t,J=5.7Hz,2H),3.09(dd,J=3.9,16.4Hz,1H),2.93-2.69(m,3H),2.17-2.09(m,1H),1.85-1.72(m,1H)。LC/MS(表1,方

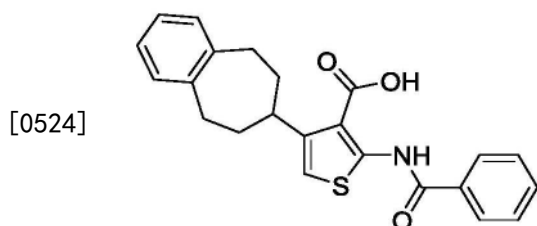
法A) $R_t = 2.97$ 分钟; MS m/z : 451 $[M+H]^+$ 。

[0520] 实施例#25. 2-[[4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#101)



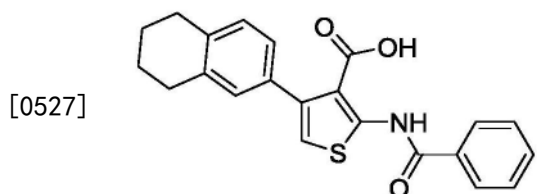
[0522] 根据实施例#20中所述的程序,使用4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸(CAS:27890-92-2)和2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率10%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.60$ (br s, 1H), 12.60 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 4.29-4.24 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 3.0, 16.0$ Hz, 1H), 2.99-2.77 (m, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H)。LC/MS(表1, 方法B) $R_t = 3.81$ 分钟; MS m/z : 452 $[M+H]^+$ 。

[0523] 实施例#26. 2-苯甲酰胺基-4-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-7-基)噻吩-3-甲酸(化合物#122)



[0525] 根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-7-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#3)和苯甲酰氯(CAS:98-88-4)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率56%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.53$ (br s, 1H), 12.49 (br s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.61-7.48 (m, 3H), 7.06-6.96 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 3.58 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.83-2.67 (m, 4H), 2.07 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.25 (dd, $J = 12.7, 24.2$ Hz, 2H)。LC/MS(表1, 方法D) $R_t = 3.91$ 分钟; MS m/z : 392 $[M+H]^+$ 。

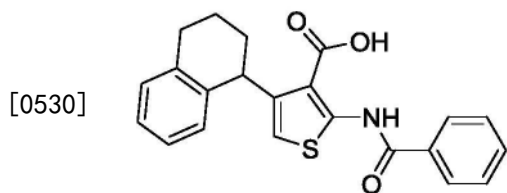
[0526] 实施例#27. 2-苯甲酰胺基-4-四氢萘-6-基-噻吩-3-甲酸(化合物#123)



[0528] 根据实施例#1中所述的程序,使用1-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙-1-酮(CAS:7369-63-3)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率7%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 8.09$ -8.04 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 4H), 6.79-6.75 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 两个可交换质子未观测到。LC/MS(表1, 方法C) $R_t = 5.92$ 分

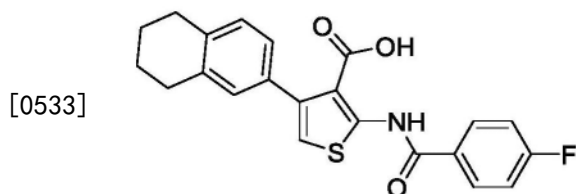
钟;MS m/z :378 $[M+H]^+$ 。

[0529] 实施例#28. 2-苯甲酰胺基-4-四氢萘-1-基-噻吩-3-甲酸(化合物#124)



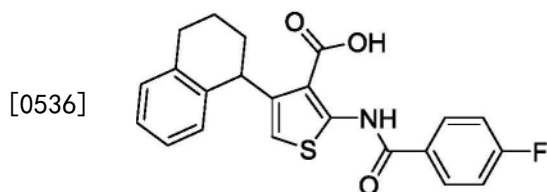
[0531] 根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#4)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率38%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ =13.92(br s, 1H), 8.01(d, J =6.8Hz, 2H), 7.72-7.62(m, 3H), 7.26(br s, 1H), 7.18-7.07(m, 3H), 6.96(d, J =7.3Hz, 1H), 5.96(s, 1H), 5.12-5.06(m, 1H), 2.92-2.73(m, 2H), 2.05-1.98(m, 2H), 1.79-1.68(m, 2H)。LC/MS(表1, 方法D) R_t =4.00分钟;MS m/z :378 $[M+H]^+$ 。

[0532] 实施例#29. 2-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-6-基-噻吩-3-甲酸(化合物#125)



[0534] 根据实施例#1中所述的程序,使用1-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙-1-酮(CAS:7369-63-3)和4-氟苯甲酰氯(CAS:403-43-0)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率4%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ =13.45(br s, 1H), 8.05(dd, J =5.6, 8.6Hz, 2H), 7.49(t, J =8.8Hz, 2H), 7.11-7.00(m, 3H), 6.82(s, 1H), 2.76-2.73(m, 4H), 1.79(s, 4H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS(表1, 方法C) R_t =5.97分钟;MS m/z :396 $[M+H]^+$ 。

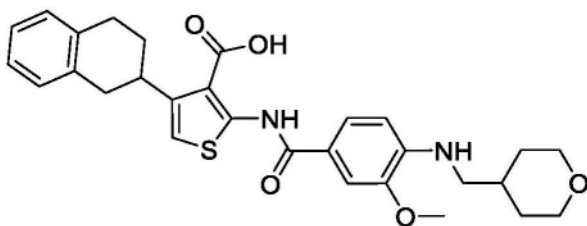
[0535] 实施例#30. 2-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-1-基-噻吩-3-甲酸(化合物#126)



[0537] 根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#4)和4-氟苯甲酰氯(CAS:403-43-0)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率11%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ =13.70(br s, 1H), 12.60(br s, 1H), 8.03(dd, J =5.4, 8.7Hz, 2H), 7.52(t, J =8.7Hz, 2H), 7.17-7.09(m, 3H), 6.94(d, J =7.5Hz, 1H), 6.05(s, 1H), 4.90(t, J =4.8Hz, 1H), 2.89-2.70(m, 2H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.80-1.67(m, 2H)。LC/MS(表1, 方法C) R_t =5.98分钟;MS m/z :396 $[M+H]^+$ 。

[0538] 实施例#31. 2-[[3-甲氧基-4-(四氢吡喃-4-基甲基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#127)

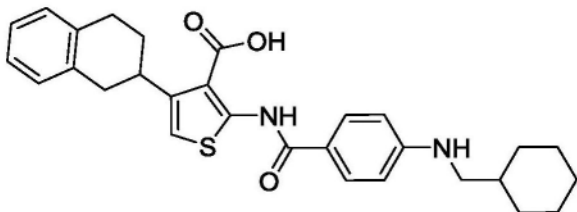
[0539]



[0540] 将2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1,250mg,0.83mmol)、4-溴-3-甲氧基苯甲酸(CAS:56256-14-5,287mg,1.24mmol)、2-氯-1-甲基吡啶碘化物(CAS:14338-32-0,339mg,1.33mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(CAS:1122-58-3,30mg,0.24mmol)悬浮在MeCN(10ml)中。加入三乙胺(CAS:121-44-8,0.23ml,1.66mmol)并将反应混合物在60℃下加热20小时。使反应混合物冷却至室温并接着用DCM和1N HCl水溶液稀释。分离两相。用DCM(x2)进一步萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤并通过相分离器。减压除去溶剂并通过硅胶快速色谱法(用0-25%EtOAc的环己烷溶液洗脱)纯化残余物,得到呈黄色固体的2-(4-溴-3-甲氧基苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(380mg,产率89%)。然后根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴-3-甲氧基苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯和四氢吡喃-4-基甲胺(CAS:130290-79-8)作为起始原料,合成标题化合物(黄色固体,产率26%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.54(br s,1H),12.47(br s,1H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.38(s,1H),7.18-7.12(m,4H),6.79-6.74(m,2H),5.97(t,J=5.8Hz,1H),3.95(s,3H),3.90(d,J=11.5Hz,2H),3.68-3.62(m,1H),3.31(t,J=11.5Hz,2H,被水峰部分遮蔽),3.18-3.08(m,3H),2.94-2.78(m,3H),2.18(d,J=10.9Hz,1H),1.97-1.77(m,2H),1.67(d,J=12.8Hz,2H),1.31-1.21(m,2H)。LC/MS(表1,方法D) R_t =3.94分钟;MS m/z:521[M+H]⁺。

[0541] 实施例#32. 2-[[4-(环己基甲基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#128)

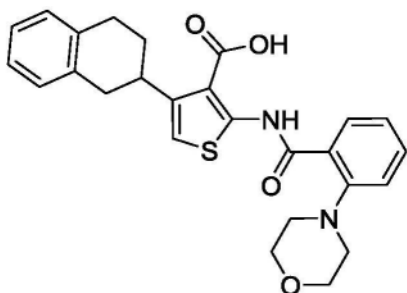
[0542]



[0543] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和环己烷甲基胺(CAS:3218-02-8)作为起始原料,合成标题化合物(黄色固体,产率31%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =7.71(d,J=8.7Hz,2H),7.17-7.11(m,4H),6.73(d,J=8.6Hz,2H),6.70-6.62(m,2H),3.77-3.70(m,1H),3.15-3.10(m,1H),3.00(t,J=5.7Hz,2H),2.94-2.88(m,2H),2.82-2.73(m,1H),2.17(d,J=12.6Hz,1H),1.87-1.59(m,7H),1.29-1.19(m,3H),1.05-0.95(m,2H),两个可交换质子未观测到。LC/MS(表1,方法D) R_t =4.47分钟;MS m/z:489[M+H]⁺。

[0544] 实施例#33. 2-[(2-吗啉代苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#129)

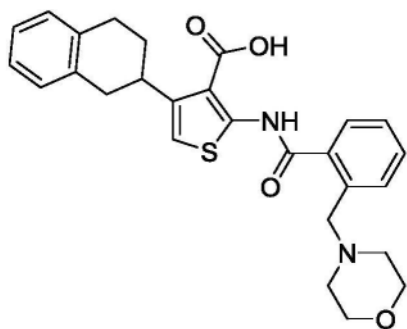
[0545]



[0546] 根据实施例#20中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和2-(吗啉-4-基)苯甲酸(CAS:42106-48-9)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率10%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.38(br s,1H),13.12(br s,1H),7.83(d,J=7.6Hz,1H),7.61(t,J=7.3Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.26(t,J=7.3Hz,1H),7.16-7.11(m,4H),6.83(s,1H),3.82(br s,4H),3.70-3.64(m,1H),3.14-3.07(m,1H),3.00(br s,4H),2.91-2.86(m,2H),2.82-2.75(m,1H),2.17-2.13(m,1H),1.88-1.78(m,1H)。LC/MS(表1,方法D) R_t =3.62分钟;MS m/z:463[M+H]⁺。

[0547] 实施例#34. 2-[[2-(吗啉代甲基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#130)

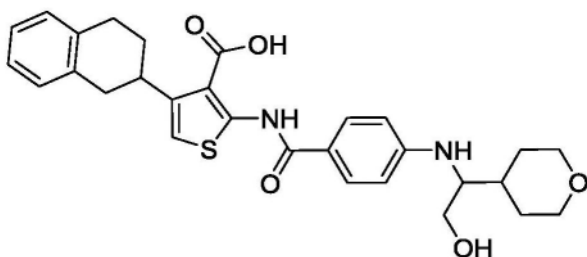
[0548]



[0549] 根据实施例#20中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和2-[(吗啉-4-基)甲基]苯甲酸(CAS:868543-19-5)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率80%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =12.44(br s,2H),7.70-7.62(m,1H),7.60-7.45(m,3H),7.12-7.07(4H,m),6.81(s,1H),3.78(br s,2H),3.66-3.55(m,1H),3.42(br s,4H),3.11-3.01(m,1H),2.90-2.82(m,2H),2.81-2.71(m,1H),2.43(br s,4H),2.16-2.05(m,1H),1.86-1.70(m,1H)。LC/MS(表1,方法E) R_t =3.67分钟;MS m/z:475[M-H]⁻。

[0550] 实施例#35. 2-[[4-[(2-羟基-1-四氢吡喃-4-基-乙基)氨基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#131)

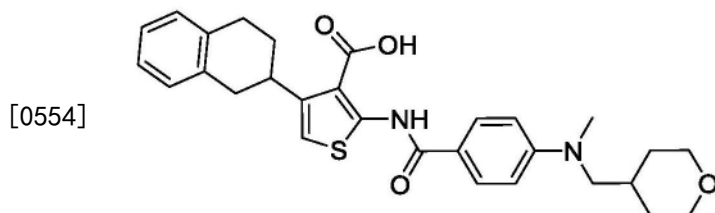
[0551]



[0552] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-

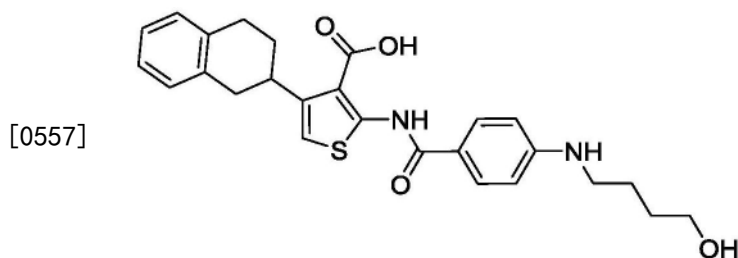
基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和2-氨基-2-(噁烷-4-基)乙-1-醇(CAS:889949-63-7)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率5%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.20(br s,1H),7.69(d,J=8.5Hz,2H),7.17-7.11(m,4H),6.80(d,J=8.6Hz,2H),6.69(s,1H),6.34(d,J=8.2Hz,1H),4.71(s,1H),3.96-3.88(m,2H),3.77-3.70(m,1H),3.58-3.51(m,2H),3.34-3.26(m,3H),3.13(dd,J=3.2,16.3Hz,1H),2.94-2.89(m,2H),2.82-2.72(m,1H),2.17(d,J=11.2Hz,1H),1.92-1.77(m,2H),1.67(t,J=13.2Hz,2H),1.45-1.34(m,2H),一个可交换质子未观测到。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.18分钟;MS m/z:521[M+H]⁺。

[0553] 实施例#36. 2-[[4-[甲基(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#132)



[0555] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和甲基[(噁烷-4-基)甲基]胺(CAS:439081-52-4)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率24%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.47(br s,1H),7.80(d,J=8.9Hz,2H),7.17-7.11(m,5H),6.88(d,J=9.1Hz,2H),6.69(s,1H),3.93-3.88(m,2H),3.80-3.74(m,1H),3.36-3.28(m,4H,被水峰部分遮蔽),3.16-3.09(m,4H),2.94-2.88(m,2H),2.83-2.72(m,1H),2.19-2.14(m,1H),2.06-1.97(m,1H),1.87-1.77(m,1H),1.57(d,J=12.3Hz,2H),1.38-1.27(m,2H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =6.00分钟;MS m/z:505[M+H]⁺。

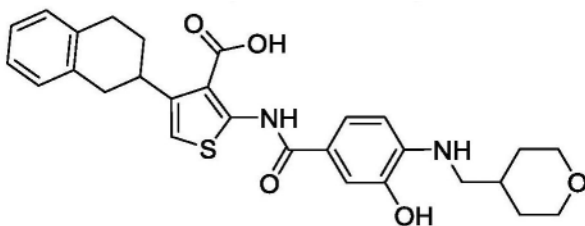
[0556] 实施例#37. 2-[[4-(4-羟基丁基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#133)



[0558] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和4-氨基丁-1-醇(CAS:13325-10-5)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率14%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.45(br s,1H),12.41(s,1H),7.68(d,J=8.8Hz,2H),7.12-7.10(m,4H),6.72-6.68(m,3H),6.63(t,J=5.2Hz,1H),4.46(s,1H),3.66-3.56(m,1H),3.45(t,J=6.1Hz,2H),3.16-3.04(m,3H),2.91-2.84(m,2H),2.77(dd,J=11.3,16.0Hz,1H),2.18-2.09(m,1H),1.84-1.74(m,1H),1.65-1.49(m,4H)。LC/MS(表1,方法D) R_t =3.60分钟;MS m/z:465[M+H]⁺。

[0559] 实施例#38. 2-[[3-羟基-4-(四氢吡喃-4-基甲基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#134)

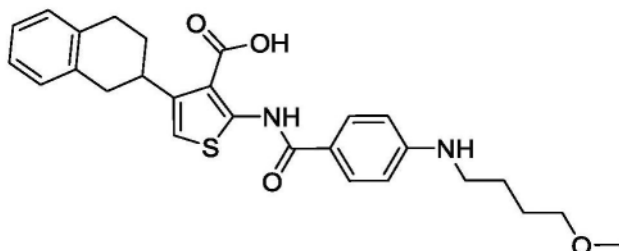
[0560]



[0561] 在0℃下向经搅拌的2-[[3-甲氧基-4-(四氢吡喃-4-基甲基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(实施例#31, 100mg, 0.19mmol)于DCM(3.0ml)中的溶液中加入三溴化硼的DCM溶液(CAS:10294-33-4, 1.0M, 0.58ml, 0.58mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,使其升温至室温并在室温下搅拌20小时。在0℃下通过加入MeOH(5.0ml)和水(5.0ml)淬灭反应并使反应物升温至室温。使反应物在DCM与1N HCl水溶液之间分配。分离两相并用DCM/MeOH(9:1) (x3) 萃取水相。使合并的有机相通过相分离器并减压除去溶剂。通过RP-HPLC(表2, 方法B)纯化,得到呈黄色固体的2-[[3-羟基-4-(四氢吡喃-4-基甲基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(30mg, 产率31%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ=12.77(br s, 1H), 9.49(s, 1H), 7.38(d, J=1.4Hz, 1H), 7.33(d, J=8.5Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 4H), 6.72(s, 1H), 6.67(d, J=8.5Hz, 1H), 4.55-4.46(m, 1H), 3.73-3.63(m, 2H), 3.57-3.50(m, 4H), 3.21-3.09(m, 2H), 2.93-2.75(m, 3H), 2.34-2.06(m, 3H), 1.87-1.77(m, 1H), 1.67-1.54(m, 3H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS(表1, 方法C)R_t=4.97分钟;MS m/z: 507[M+H]⁺。

[0562] 实施例#39. 2-[[4-(4-甲氧基丁基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#135)

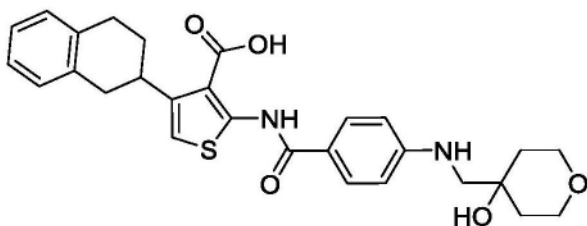
[0563]



[0564] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和4-甲氧基丁-1-胺(CAS:34039-36-6)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率30%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ=13.45(br s, 1H), 12.40(s, 1H), 7.72(d, J=8.6Hz, 2H), 7.18-7.11(m, 4H), 6.77-6.71(m, 3H), 6.69-6.62(m, 1H), 3.63(dd, J=9.9, 9.9Hz, 1H), 3.42-3.39(m, 2H, 被水峰部分遮蔽), 3.29(s, 3H), 3.21-3.07(m, 3H), 2.95-2.76(m, 3H), 2.17(d, J=11.8Hz, 1H), 1.87-1.76(m, 1H), 1.69-1.61(m, 4H)。LC/MS(表1, 方法C)R_t=5.93分钟;MS m/z: 479[M+H]⁺。

[0565] 实施例#40. 2-[[4-[(4-羟基四氢吡喃-4-基)甲基氨基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#136)

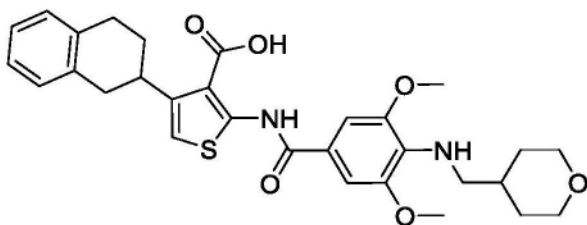
[0566]



[0567] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和4-(氨基甲基)哌啶-4-醇(CAS:783303-73-1)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率29%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.47(br s,1H),12.39(s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,2H),7.18-7.12(m,4H),6.87(d,J=8.8Hz,2H),6.76(s,1H),6.51-6.45(m,1H),4.63(s,1H),3.72-3.62(m,5H),3.20-3.08(m,3H),2.95-2.72(m,3H),2.18(d,J=12.1Hz,1H),1.87-1.76(m,1H),1.72-1.62(m,2H),1.54(d,J=13.6Hz,2H)。LC/MS(表1,方法C)R_t=5.26分钟;MS m/z:507[M+H]⁺。

[0568] 实施例#41. 2-[[3,5-二甲氧基-4-(四氢吡喃-4-基甲基氨基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#137)

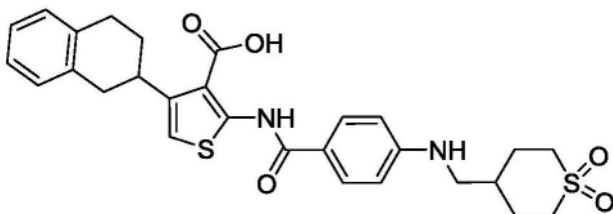
[0569]



[0570] 根据实施例#31中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)、4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸(CAS:56518-42-4)和四氢吡喃-4-基甲胺(CAS:130290-79-8)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率53%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.79(br s,1H),12.70(br s,1H),7.34(s,2H),7.31-7.24(m,4H),6.92(s,1H),5.22(br s,1H),4.05(s,6H),4.02-3.96(m,2H),3.81-3.76(m,1H),3.49-3.46(m,2H,被水峰部分遮蔽),3.40(t,J=11.7Hz,2H),3.28-3.22(m,1H),3.07-2.89(m,3H),2.30(d,J=10.9Hz,1H),2.01-1.81(m,2H),1.72(d,J=12.9Hz,2H),1.40-1.28(m,2H)。LC/MS(表1,方法D)R_t=4.03分钟;MS m/z:551[M+H]⁺。

[0571] 实施例#42. 2-[[4-[(1,1-二氧化噻烷-4-基)甲基氨基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#138)

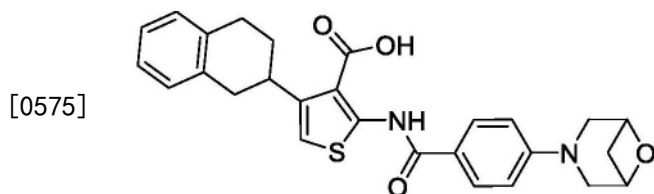
[0572]



[0573] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和4-(氨基甲基)-1 λ 6-噻烷-1,1-二酮(CAS:476660-77-2)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率15%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =7.70(d,J=8.8Hz,2H),7.16-7.06(m,5H),6.71(d,J=8.9Hz,2H),6.66-6.62(m,1H),6.51(s,1H),3.89(br s,1H),3.19-3.02(m,8H),2.91-2.79(m,2H),2.72-2.65(m,1H),2.15-2.07

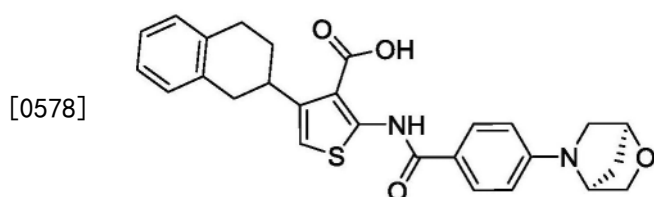
(m, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 3H)。LC/MS (表1, 方法D) $R_t = 3.69$ 分钟; MS m/z : 539 $[M+H]^+$ 。

[0574] 实施例#43. 2-[[4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#139)



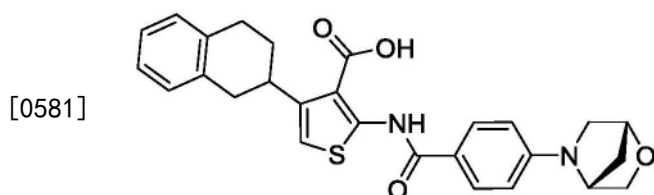
[0576] 根据实施例#9中所述的程序, 使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷(CAS:112461-31-1)作为起始原料, 合成标题化合物(黄色固体, 产率43%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.53$ (br s, 1H), 12.50 (br s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J = 3.9, 5.5$ Hz, 4H), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.72-3.56 (m, 5H), 3.21 (dd, $J = 6.7, 14.3$ Hz, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.95-2.77 (m, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法C) $R_t = 5.62$ 分钟; MS m/z : 475 $[M+H]^+$ 。

[0577] 实施例#44. 2-[[4-[(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#140)



[0579] 根据实施例#9中所述的程序, 使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(CAS: 31560-06-2)作为起始原料, 合成标题化合物(灰白色固体, 产率64%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.61$ (br s, 1H), 12.79 (br s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 4H), 6.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 22.5$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.18 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J = 9.7, 24.3$ Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法C) $R_t = 5.67$ 分钟; MS m/z : 475 $[M+H]^+$ 。

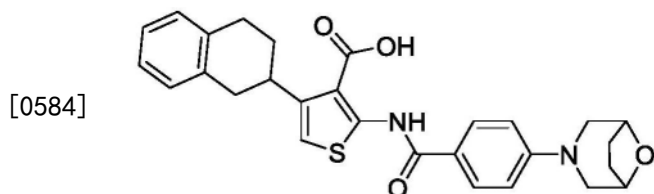
[0580] 实施例#45. 2-[[4-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#141)



[0582] 根据实施例#9中所述的程序, 使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(CAS: 601515-79-1)作为起始原料, 合成标题化合物(灰白色固体, 产率61%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 ,

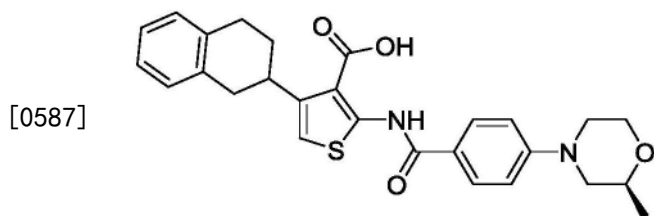
400MHz): δ = 13.12 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 4H), 6.78 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.72 (d, J = 21.1Hz, 2H), 3.79 (d, J = 7.3Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.53 (d, J = 9.8Hz, 1H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.89-2.71 (m, 3H), 2.14 (d, J = 11.9Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 9.6, 24.5Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 1H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS (表1, 方法C) R_t = 5.67分钟; MS m/z : 475 $[M+H]^+$ 。

[0583] 实施例#46. 2-[[4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#142)



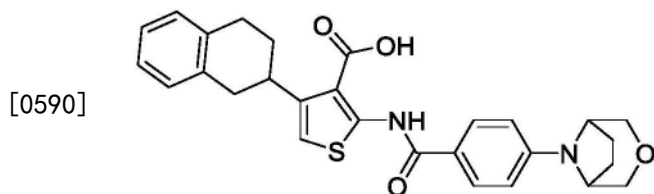
[0585] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (制备#2) 和8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐 (CAS: 54745-74-3) 作为起始原料,合成标题化合物 (灰白色固体,产率25%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 13.12 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.62 (d, J = 11.4Hz, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.99 (d, J = 9.9Hz, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 5H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS (表1, 方法D) R_t = 3.85分钟; MS m/z : 489 $[M+H]^+$ 。

[0586] 实施例#47. 2-[[4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#143)



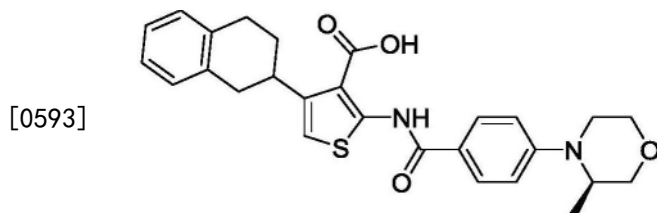
[0588] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (制备#2) 和 (2S)-2-甲基吗啉 (CAS: 74572-13-7) 作为起始原料,合成标题化合物 (白色固体,产率38%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 13.55 (br s, 1H), 12.49 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.20-7.12 (m, 6H), 6.80 (s, 1H), 3.99 (d, J = 9.7Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.4Hz, 1H), 3.78 (d, J = 12.1Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.95-2.77 (m, 4H), 2.56-2.52 (m, 1H, 被DMSO峰部分遮蔽), 2.17 (d, J = 11.2Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.2Hz, 3H)。LC/MS (表1, 方法C) R_t = 5.96分钟; MS m/z : 477 $[M+H]^+$ 。

[0589] 实施例#48. 2-[[4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#144)



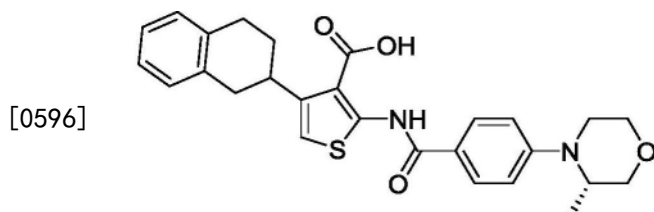
[0591] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(CAS:904316-92-3)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率14%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.50(br s,1H),7.82(d,J=9.0Hz,2H),7.17-7.10(m,5H),7.05(d,J=8.8Hz,2H),6.68(s,1H),4.39(s,2H),3.82-3.70(m,3H),3.52(d,J=10.7Hz,2H),3.14(dd,J=3.5,16.5Hz,1H),2.93-2.72(m,3H),2.19-2.15(m,1H),2.07-1.97(m,4H),1.84-1.76(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.92分钟;MS m/z:489[M+H]⁺。

[0592] 实施例#49. 2-[[4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#145)



[0594] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#4)和(3R)-3-甲基吗啉(CAS:74572-04-6)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率37%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.54(br s,1H),12.69(br s,1H),7.84(d,J=8.7Hz,2H),7.17-7.12(m,4H),7.10(d,J=8.7Hz,2H),6.77(s,1H),4.15-4.11(m,1H),4.01(dd,J=2.7,10.9Hz,1H),3.82-3.51(m,5H),3.19-3.09(m,2H),2.94-2.72(m,3H),2.21-2.15(m,1H),1.88-1.77(m,1H),1.15(d,J=6.3Hz,3H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.92分钟;MS m/z:477[M+H]⁺。

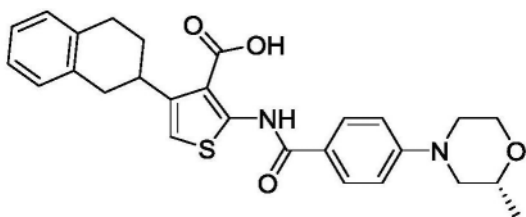
[0595] 实施例#50. 2-[[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#146)



[0597] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和(3S)-3-甲基吗啉(CAS:350595-57-2)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率37%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =12.83(br s,1H),7.72(d,J=8.8Hz,2H),7.05-6.99(m,5H),6.96(d,J=9.0Hz,2H),6.62(s,1H),4.04-3.98(m,1H),3.89(dd,J=3.2,11.1Hz,1H),3.70-3.56(m,3H),3.50-3.36(m,2H),3.06-2.99(m,2H),2.82-2.63(m,3H),2.06(d,J=12.0Hz,1H),1.75-1.64(m,1H),1.02(d,J=6.4Hz,3H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.92分钟;MS m/z:477[M+H]⁺。

[0598] 实施例#51. 2-[[4-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#147)

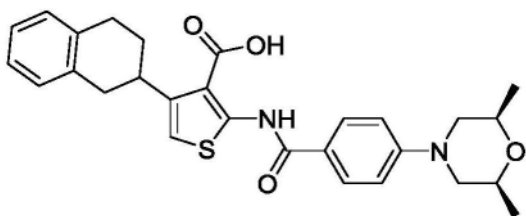
[0599]



[0600] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和(2R)-2-甲基吗啉(CAS:790184-33-7)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率50%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.53(br s,1H),12.48(br s,1H),7.83(d,J=8.9Hz,2H),7.19-7.13(m,6H),6.80(s,1H),3.99(dd,J=2.4,11.6Hz,1H),3.89(d,J=12.2Hz,1H),3.78(d,J=13.3Hz,1H),3.72-3.62(m,3H),3.12(dd,J=2.8,16.4Hz,1H),2.95-2.80(m,4H),2.21-2.16(m,1H),1.89-1.78(m,1H),1.23(d,J=6.1Hz,3H),一个质子被DMSO峰遮蔽。LC/MS(表1,方法D) R_t =3.87分钟;MS m/z:477[M+H]⁺。

[0601] 实施例#52. 2-[[4-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#148)

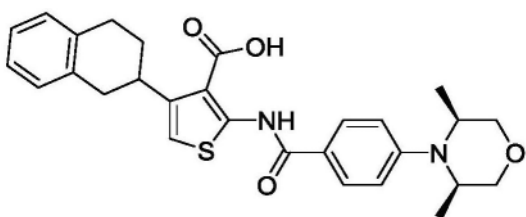
[0602]



[0603] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和顺式-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉(CAS:6485-55-8)作为起始原料,合成标题化合物(黄色固体,产率19%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.56(br s,1H),12.50(br s,1H),7.83(d,J=9.0Hz,2H),7.19-7.14(m,6H),6.80(s,1H),3.88(d,J=11.8Hz,2H),3.77-3.62(m,3H),3.12(dd,J=3.1,16.1Hz,1H),2.95-2.77(m,3H),2.47(dd,J=10.9,12.2Hz,2H),2.21-2.15(m,1H),1.89-1.77(m,1H),1.23(d,J=6.2Hz,6H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =6.22分钟;MS m/z:491[M+H]⁺。

[0604] 实施例#53. 2-[[4-[(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-基]苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#149)

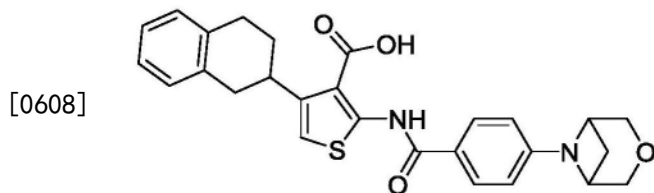
[0605]



[0606] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和顺式-(3R,5S)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐(CAS:154596-17-5)作为起始原料,合成标题化合物(黄色固体,产率58%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.56(br s,1H),12.49(br s,1H),7.83(d,J=9.0Hz,2H),7.19-7.12(m,6H),6.80(s,1H),3.89(d,J=11.6Hz,2H),3.78-3.61(m,3H),3.15-3.08(m,1H),2.94-2.77(m,3H),2.47(dd,J=10.8,12.2Hz,2H),2.21-2.14(m,1H),1.88-1.77(m,1H),1.23(d,J=6.2Hz,6H)。LC/MS

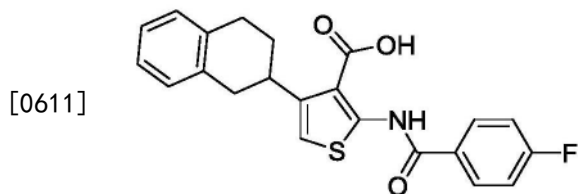
(表1,方法C) $R_t=6.18$ 分钟;MS $m/z:491[M+H]^+$ 。

[0607] 实施例#54. 2-[[4-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#150)



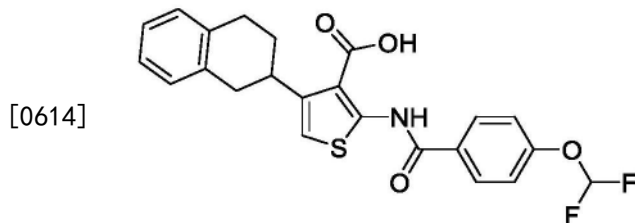
[0609] 根据实施例#9中所述的程序,使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2)和3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷盐酸盐(CAS:1860028-23-4)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率32%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): $\delta=13.03$ (br s,1H),7.71(d,J=8.7Hz,2H),7.10-6.99(m,5H),6.67(d,J=8.7Hz,2H),6.60(s,1H),4.30(d,J=6.1Hz,2H),4.07(d,J=10.8Hz,2H),3.68-3.57(m,3H),3.01(dd,J=3.4,16.2Hz,1H),2.82-2.60(m,4H),2.09-2.02(m,1H),1.79(d,J=8.1Hz,1H),1.75-1.63(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) $R_t=5.65$ 分钟;MS $m/z:475[M+H]^+$ 。

[0610] 实施例#55. 2-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#151)



[0612] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-氟苯甲酰氯(CAS:403-43-0)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率38%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): $\delta=13.64$ (br s,1H),12.57(s,1H),8.05(dd,J=5.3,8.6Hz,2H),7.53(t,J=8.7Hz,2H),7.18-7.12(m,4H),6.88(s,1H),3.70-3.64(m,1H),3.16-3.08(m,1H),2.95-2.78(m,3H),2.17-2.20(m,1H),1.90-1.78(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) $R_t=6.02$ 分钟,MS $m/z:396[M+H]^+$ 。

[0613] 实施例#56. 2-[[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#152)



[0615] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-(二氟甲氧基)苯甲酰氯(CAS:57320-63-5)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率47%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): $\delta=13.65$ (br s,1H),12.60(br s,1H),8.07-8.02(m,2H),7.48(d,J=8.0Hz,2H),7.48(t,J=73.2Hz,1H),7.18-7.12(m,4H),6.88(s,1H),3.67(dd,J=10.4,10.4Hz,1H),3.11(dd,J=3.1,16.0Hz,1H),2.92-

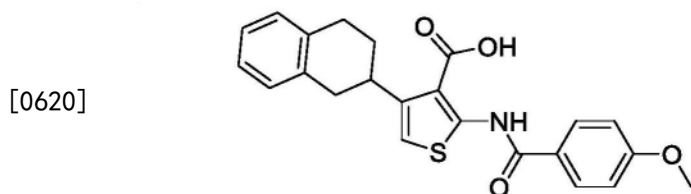
2.78(m, 3H), 2.20-2.14(m, 1H), 1.89-1.78(m, 1H)。LC/MS(表1, 方法D) $R_t = 3.99$ 分钟, MS m/z : 444 $[M+H]^+$ 。

[0616] 实施例#57. 4-四氢萘-2-基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]氨基]噻吩-3-甲酸(化合物#153)



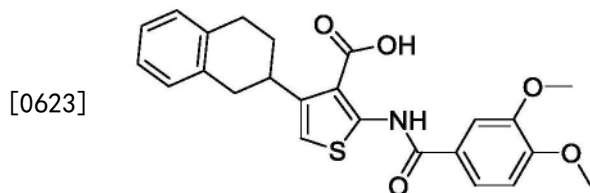
[0618] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-(三氟甲氧基)苯甲酰氯(CAS:36823-88-8)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率9%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.14$ (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16-7.14 (m, 4H), 6.87-6.84 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 3.0, 16.2$ Hz, 1H), 2.92-2.77 (m, 3H), 2.18 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS(表1, 方法C) $R_t = 6.28$ 分钟, MS m/z : 460 $[M-H]^-$ 。

[0619] 实施例#58. 2-[(4-甲氧基苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#154)



[0621] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-甲氧基苯甲酰氯(CAS:100-07-2)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率65%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.61$ (br s, 1H), 12.60 (br s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.92-2.78 (m, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H)。LC/MS(表1, 方法D) $R_t = 3.78$ 分钟, MS m/z : 408 $[M+H]^+$ 。

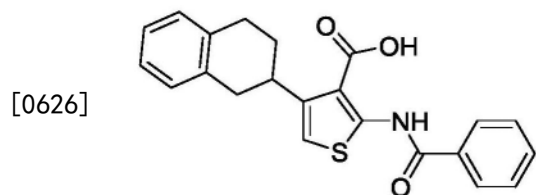
[0622] 实施例#59. 2-[(3,4-二甲氧基苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#155)



[0624] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和3,4-二甲氧基苯甲酰氯(CAS:3535-37-3)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率59%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.65$ (br s, 1H), 12.60 (br s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.15 (br s, 4H), 6.84 (s, 1H), 3.94-3.92 (m, 6H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 3.0, 15.4$ Hz, 1H), 2.91-2.77 (m, 3H), 2.20-2.16 (m,

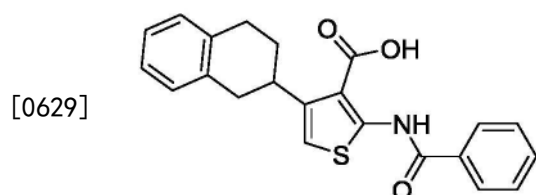
1H), 1.89-1.78 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法C) $R_t = 5.72$ 分钟, MS m/z : 438 $[M+H]^+$ 。

[0625] 实施例#60. 2-苯甲酰胺基-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸, 对映异构体1 (化合物#156)



[0627] 将2-苯甲酰胺基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (如实施例#4中所述制备, 161mg, 0.40mmol) 通过手性SFC (表3, 方法A) 纯化, 得到呈黄色固体的2-苯甲酰胺基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯, 对映异构体1 (58mg, 产率36%) 和呈黄色固体的2-苯甲酰胺基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯, 对映异构体2 (70mg, 产率44%)。手性SFC (表1, 方法F) $R_t = 2.37$ 分钟; e.e. 98.5%, 第一洗脱对映异构体; 和 $R_t = 3.35$ 分钟; e.e. 94.7%, 第二洗脱对映异构体。向经搅拌的2-苯甲酰胺基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (对映异构体1, 58mg, 0.14mmol) 于THF (1.2ml) 和MeOH (1.2ml) 中的溶液中加入LiOH水溶液 (1M, 30mg, 0.71mmol)。将反应混合物在50°C下搅拌16小时。将混合物冷却至室温并且然后在DCM与1N HCl水溶液之间分配。分离两相并用DCM (x2) 萃取水相。使合并的有机相通过相分离器并减压除去溶剂。通过RP-HPLC (表2, 方法A) 纯化, 得到呈白色固体的2-苯甲酰胺基-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸, 对映异构体1 (31mg, 产率57%)。
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.65$ (br s, 1H), 12.59 (br s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.79-7.66 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 3.4, 16.2$ Hz, 1H), 2.96-2.78 (m, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法C) $R_t = 5.91$ 分钟; MS m/z : 378 $[M+H]^+$ 。手性SFC (表1, 方法G) $R_t = 3.6$ 分钟; e.e. 100%, 第一洗脱对映异构体。

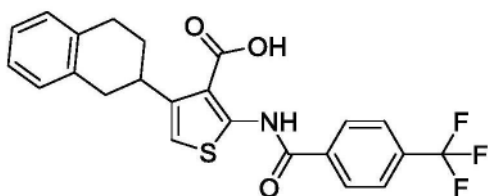
[0628] 实施例#61. 2-苯甲酰胺基-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸, 对映异构体2 (化合物#157)



[0630] 然后根据实施例#60中所述的程序, 使用2-苯甲酰胺基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯, 对映异构体2 (如实施例#60中所述制备) 作为起始原料, 合成标题化合物 (白色固体, 产率38%)。
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.65$ (br s, 1H), 12.59 (br s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.79-7.66 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 3.4, 16.2$ Hz, 1H), 2.96-2.78 (m, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法C) $R_t = 5.86$ 分钟; MS m/z : 378 $[M+H]^+$ 。手性SFC (表1, 方法G) $R_t = 3.92$ 分钟; e.e. 100%, 第二洗脱对映异构体。

[0631] 实施例#62. 4-四氢萘-2-基-2-[[4-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]噻吩-3-甲酸 (化合物#158)

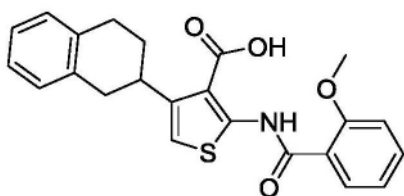
[0632]



[0633] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-(三氟甲基)苯甲酰氯(CAS:329-15-7)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率22%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.70(br s,1H),12.81(br s,1H),8.15(d,J=8.1Hz,2H),8.03(d,J=8.2Hz,2H),7.13-7.09(m,4H),6.87(s,1H),3.69-3.60(m,1H),3.13-3.06(m,1H),2.91-2.75(m,3H),2.16-2.09(m,1H),1.86-1.74(m,1H)。LC/MS(表1,方法D) R_t =4.20分钟,MS m/z:446[M+H]⁺。

[0634] 实施例#63. 2-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#159)

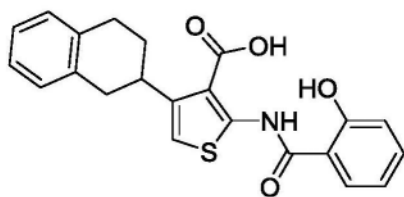
[0635]



[0636] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和2-甲氧基苯甲酰氯(CAS:21615-34-9)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率40%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.43(br s,1H),13.20(br s,1H),8.13(dd,J=1.8,7.8Hz,1H),7.68-7.63(m,1H),7.32-7.29(m,1H),7.21-7.09(m,5H),6.79(s,1H),4.10(s,3H),3.71-3.65(m,1H),3.08(dd,J=3.0,16.2Hz,1H),2.91-2.85(m,2H),2.76(dd,J=11.3,16.0Hz,1H),2.12(dd,J=2.0,11.8Hz,1H),1.85-1.74(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.89分钟,MS m/z:408[M+H]⁺。

[0637] 实施例#64. 2-[(2-(4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-基)-2-氧基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#160)

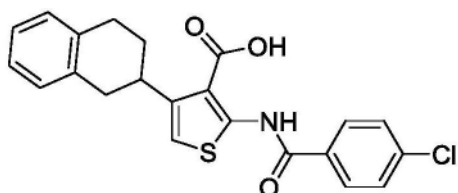
[0638]



[0639] 根据实施例#38中所述的程序,使用2-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(实施例#63)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率55%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.20(br s,2H),11.66(br s,1H),8.01(dd,J=1.8,7.9Hz,1H),7.49-7.44(m,1H),7.13-6.98(m,6H),6.78(s,1H),3.68-3.61(m,1H),3.11-3.05(m,1H),2.91-2.73(m,3H),2.15-2.10(m,1H),1.85-1.73(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.79分钟,MS m/z:394[M+H]⁺。

[0640] 实施例#65. 2-[(4-氯苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#161)

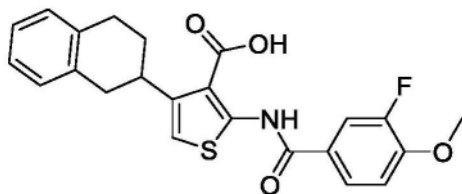
[0641]



[0642] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-氯苯甲酰氯(CAS:122-01-0)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率22%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.64(br s,1H),12.77(br s,1H),7.98-7.93(m,2H),7.75-7.70(m,2H),7.12-7.10(m,4H),6.84(s,1H),3.69-3.60(m,1H),3.11-3.06(m,1H),2.91-2.74(m,3H),2.18-2.09(m,1H),1.85-1.73(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =6.24分钟,MS m/z:410[M-H]⁻。

[0643] 实施例#66. 2-[(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#162)

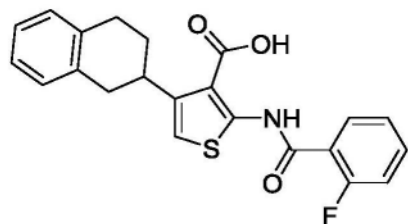
[0644]



[0645] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和3-氟-4-甲氧基苯甲酰氯(CAS:3907-15-1)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率43%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.65(br s,1H),12.95(br s,1H),7.77-7.70(m,2H),7.43(t,J=8.5Hz,1H),7.13-7.09(m,4H),6.78(s,1H),3.96(s,3H),3.70-3.73(m,1H),3.11-3.06(m,1H),2.91-2.72(m,3H),2.16-2.09(m,1H),1.85-1.73(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.89分钟,MS m/z:426[M+H]⁺。

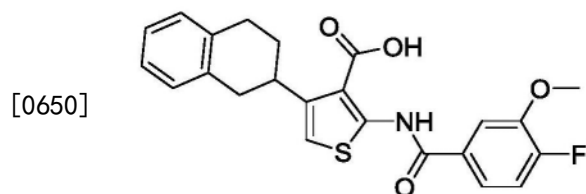
[0646] 实施例#67. 2-[(2-氟苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#163)

[0647]



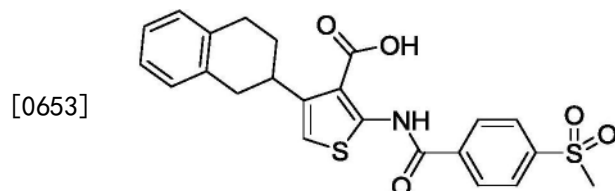
[0648] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和2-氟苯甲酰氯(CAS:393-52-2)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率30%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =8.09-8.04(m,1H),7.74-7.68(m,1H),7.52-7.43(m,2H),7.17-7.10(m,4H),6.77(s,1H),3.83-3.75(m,1H),3.16-3.10(m,1H),2.94-2.89(m,2H),2.82-2.73(m,1H),2.19-2.11(m,1H),1.88-1.80(m,1H),两个可交换质子未观测到。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.93分钟,MS m/z:396[M+H]⁺。

[0649] 实施例#68. 2-[(4-氟-3-甲氧基-苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#164)



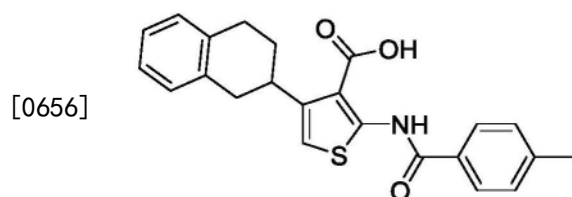
[0651] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-氟-3-甲氧基苯甲酰氯(CAS:82846-19-3)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率8%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.64(br s,1H),12.90(br s,1H),7.76-7.71(m,1H),7.55-7.48(m,2H),7.16-7.10(m,4H),6.85-6.82(m,1H),3.99(s,3H),3.71-3.66(m,1H),3.11(dd,J=3.0,16.2Hz,1H),2.91-2.71(m,3H),2.17(d,J=12.0Hz,1H),1.88-1.77(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.96分钟,MS m/z:426[M+H]⁺。

[0652] 实施例#69. 2-[(4-甲基磺酰基苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#165)



[0654] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-(甲烷磺酰基)苯甲酰氯(CAS:40913-92-6)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率28%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =8.17-8.12(m,4H),7.13-7.09(m,5H),6.75(s,1H),3.81-3.74(m,1H),3.26(s,3H),3.15-3.06(m,1H),2.92-2.81(m,3H),2.22-2.16(m,1H),1.90-1.79(m,1H),一个可交换质子未观测到。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.39分钟,MS m/z:456[M+H]⁺。

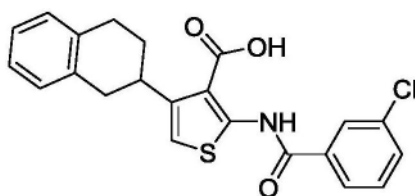
[0655] 实施例#70. 2-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#166)



[0657] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-甲基苯甲酰氯(CAS:874-60-2)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率31%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.66(br s,1H),12.71(br s,1H),7.89(d,J=8.3Hz,2H),7.49(d,J=8.1Hz,2H),7.18-7.11(m,4H),6.85(s,1H),3.71-3.65(m,1H),3.13(dd,J=2.8,15.9Hz,1H),2.92-2.77(m,3H),2.47(s,3H),2.20-2.12(m,1H),1.90-1.78(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =6.10分钟,MS m/z:392[M+H]⁺。

[0658] 实施例#71. 2-[(3-氯苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#167)

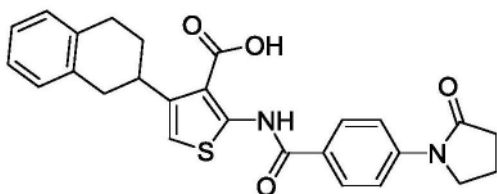
[0659]



[0660] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和3-氯苯甲酰氯(CAS:618-46-2)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率33%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.70(br s,1H),12.79(br s,1H),7.98(s,1H),7.94(d,J=8.0Hz,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.72(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),7.16-7.14(m,4H),6.88(s,1H),3.71-3.74(m,1H),3.12(dd,J=3.2,16.0Hz,1H),2.92-2.77(m,3H),2.22-2.12(m,1H),1.90-1.78(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =6.29分钟,MS m/z:412[M+H]⁺。

[0661] 实施例#72. 2-[[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#168)

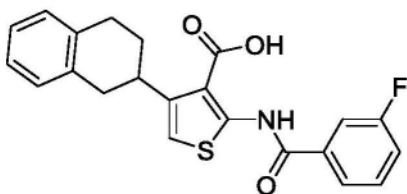
[0662]



[0663] 向经搅拌的2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2,150mg,0.31mmol)于二噁烷(5.0ml)中的溶液中加入吡咯烷-2-酮(CAS:616-45-5,33mg,0.38mmol)、Xantphos(CAS:161265-03-8,179mg,0.31mmol)、Cs₂CO₃(CAS:534-17-8,168mg,0.52mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(CAS:51364-51-3,12mg,0.013mmol)。将反应混合物在氮气下密封且在80℃下加热3小时。接着将反应混合物冷却至室温并减压除去溶剂。加入水并用乙酸乙酯(x3)萃取混合物。将合并的有机相减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(用0-100%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到2-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(80mg,产率63%),将其溶解在THF(3ml)、EtOH(3ml)和水(1ml)的混合物中。向反应物中加入单水合氢氧化锂(CAS:1310-66-3,33mg,1.38mmol)并将反应物在室温下搅拌20小时。减压除去溶剂,加入水并且使用2N HCl水溶液将混合物酸化至pH 3。将所形成的沉淀物过滤,用水洗涤并真空干燥,得到呈灰白色固体的2-[[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(42mg,产率55%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.66(br s,1H),12.72(br s,1H),8.02-7.94(m,4H),7.18-7.12(m,4H),6.84(s,1H),3.96(t,J=7.0Hz,2H),3.73-3.63(m,1H),3.13(dd,J=3.0,16.3Hz,1H),2.95-2.79(m,3H),2.62(t,J=8.0Hz,2H),2.22-2.10(m,3H),1.90-1.77(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.55分钟;MS m/z:461[M+H]⁺。

[0664] 实施例#73. 2-[(3-氟苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#169)

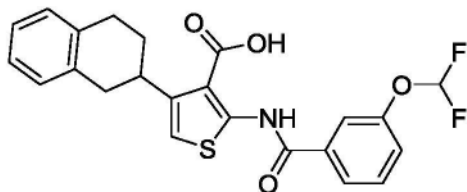
[0665]



[0666] 然后根据实施例#4中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和3-氟苯甲酰氯(CAS:1711-07-5)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率22%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.62(br s,1H),13.22(br s,1H),7.80-7.67(m,3H),7.58-7.53(m,1H),7.13-7.09(m,4H),6.81(s,1H),3.70-3.65(m,1H),3.12-3.05(m,1H),2.91-2.73(m,3H),2.16-2.09(m,1H),1.85-1.73(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =6.01分钟,MS m/z:396[M+H]⁺。

[0667] 实施例#74. 2-[[3-(二氟甲氧基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#170)

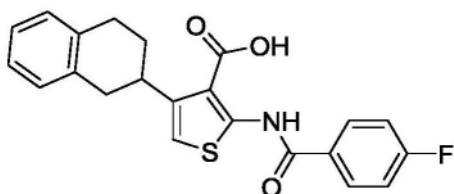
[0668]



[0669] 向2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1,125mg,0.41mmol)于DMF(3.0ml)中的溶液中加入3-(二氟甲氧基)苯甲酸(CAS:4837-19-8,117mg,0.62mmol)、2-氯-1-甲基吡啶碘化物(CAS:14338-32-0,170mg,0.66mmol)、三乙胺(CAS:121-44-8,0.12ml,0.82mmol)和DMAP(CAS:1122-58-3,915mg,0.12mmol)。将反应混合物加热至70℃持续4小时。减压除去溶剂并通过硅胶快速色谱法(用0-100%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化残余物,得到2-(3-(二氟甲氧基)苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(130mg,产率66%),将其溶解在THF(3ml)、EtOH(3ml)和水(1ml)的混合物中。向该溶液中加入单水合氢氧化锂(CAS:1310-66-3,33mg,1.38mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌20小时。减压除去溶剂。加入水并且使用2N HCl水溶液将混合物酸化至pH 3。将所形成的沉淀物过滤,用水洗涤并真空干燥,得到呈灰白色固体的2-[[3-(二氟甲氧基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(30mg,产率24%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.69(br s,1H),12.79(br s,1H),7.81(d,J=7.8Hz,1H),7.75-7.69(m,2H),7.52(dd,J=1.9,8.1Hz,1H),7.40(t,J=73.5Hz,1H),7.14-7.09(m,4H),6.85(s,1H),3.67-3.61(m,1H),3.08(dd,J=3.4,16.4Hz,1H),2.88-2.74(m,3H),2.14(d,J=11.9Hz,1H),1.86-1.74(m,1H)。LC/MS(表1,方法D) R_t =4.09分钟,MS m/z:444[M+H]⁺。

[0670] 实施例#75. 2-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸,对映异构体1(化合物#171)

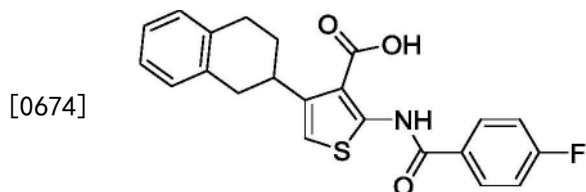
[0671]



[0672] 然后根据实施例#60中所述的程序,使用2-(4-氟苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢

萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#55中所述制备)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ =14.62 (br s, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.43 (dd, J=8.9, 8.9Hz, 2H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.10 (dd, J=3.4, 16.2Hz, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.73 (dd, J=11.3, 16.1Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS (表1, 方法C) R_t=5.95分钟; MS m/z: 396 [M+H]⁺。手性SFC (表1, 方法H) R_t=5.69分钟; e.e. 98.8%, 第一洗脱对映异构体。

[0673] 实施例#76. 2-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸, 对映异构体2 (化合物#172)



[0675] 然后根据实施例#61中所述的程序,使用2-(4-氟苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#55中所述制备)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率47%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ =13.64 (br s, 1H), 12.62 (br s, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.8, 8.8Hz, 2H), 7.11-7.09 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.08 (dd, J=3.2, 16.2Hz, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.73 (dd, J=11.4, 16.0Hz, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法C) R_t=5.95分钟; MS m/z: 396 [M+H]⁺。手性SFC (表1, 方法H) R_t=7.59分钟; e.e. 98.6%, 第二洗脱对映异构体。

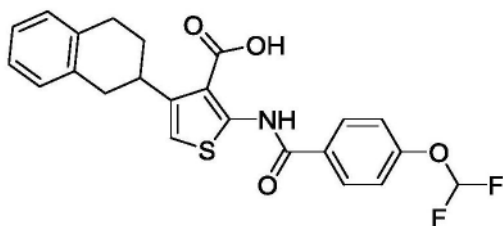
[0676] 实施例#77. 2-[[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸, 对映异构体2 (化合物#174)



[0678] 然后根据实施例#61中所述的程序,使用2-(4-(二氟甲氧基)苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#56中所述制备)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率55%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ =13.67 (br s, 1H), 13.02 (br s, 1H), 8.05 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.46 (t, J=73.5Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.13 (dd, J=3.4, 16.2Hz, 1H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.82 (dd, J=11.5, 16.2Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法C) R_t=5.99分钟, MS m/z: 442 [M-H]⁻。手性SFC (表1, 方法H) R_t=3.4分钟, MS m/z 442 [M-H]⁻, 第二洗脱对映异构体。

[0679] 实施例#78. 2-[[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸, 对映异构体1 (化合物#175)

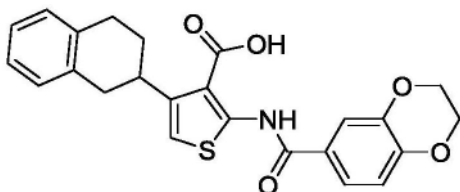
[0680]



[0681] 然后根据实施例#60中所述的程序,使用2-(4-(二氟甲氧基)苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(如实施例#56中所述制备)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率42%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.39(br s,1H),8.05(d,J=8.5Hz,2H),7.46(t,J=73.5Hz,1H),7.45(d,J=8.5Hz,2H),7.17-7.11(m,4H),6.81(s,1H),3.77-3.69(m,1H),3.13(dd,J=3.7,16.0Hz,1H),2.95-2.87(m,2H),2.80(dd,J=11.6,15.9Hz,1H),2.22-2.12(m,1H),1.89-1.77(m,1H),一个可交换质子未观测到。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.95分钟,MS m/z:442[M-H]⁻。手性SFC(表1,方法H) R_t =2.6分钟,MS m/z 442[M-H]⁻,第一洗脱对映异构体。

[0682] 实施例#79. 2-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-羰基氨基)-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#176)

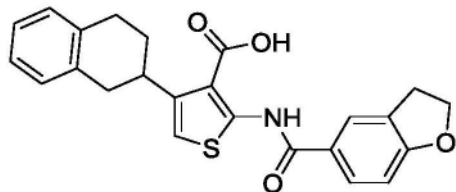
[0683]



[0684] 根据实施例#20中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)、亚硫酰氯(CAS:7719-09-7)和2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸(CAS:4442-54-0)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率78%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =12.88(br s,1H),7.46-7.40(m,2H),7.13-7.07(m,5H),6.76(s,1H),4.38-4.31(m,4H),3.69-3.64(m,1H),3.13-3.00(m,1H),2.91-2.71(m,3H),2.17-2.08(m,1H),1.85-1.72(m,1H),一个可交换质子未观测到。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.85分钟,MS m/z:436[M+H]⁺。

[0685] 实施例#80. 2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-羰基氨基)-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#177)

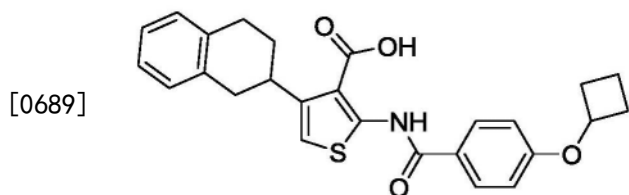
[0686]



[0687] 根据实施例#74中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸(CAS:76429-73-7)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率65%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =12.57(s,1H),7.86(s,1H),7.77(d,J=8.3Hz,1H),7.15-7.13(m,4H),7.01(d,J=8.3Hz,1H),6.80(s,1H),4.68(t,J=8.7Hz,2H),3.39-3.25(m,3H),3.11(dd,J=3.3,16.2Hz,1H),2.91-2.74(m,3H),2.21-2.13(m,1H),1.89-1.75(m,1H),一个可交换质子未观测到。LC/MS(表1,方法D) R_t =3.80分钟,MS

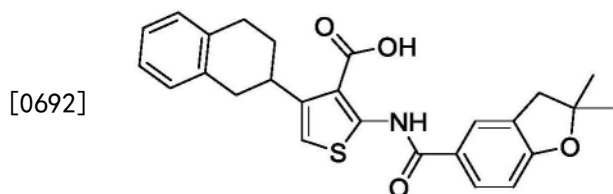
m/z: 420 [M+H]⁺。

[0688] 实施例#81. 2-[[4-(环丁氧基)苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#178)



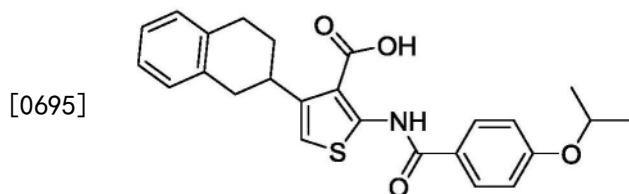
[0690] 根据实施例#20中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)、亚硫酰氯(CAS:7719-09-7)和4-环丁氧基苯甲酸(CAS:62577-95-1)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率94%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ=13.70(br s, 1H), 13.06(br s, 1H), 7.89(d, J=8.7Hz, 2H), 7.13-7.04(m, 6H), 6.74(s, 1H), 4.85-4.76(m, 1H), 3.74-3.66(m, 1H), 3.09(dd, J=3.7, 16.2Hz, 1H), 2.91-2.72(m, 3H), 2.50-2.44(m, 2H, 被DMSO峰部分遮蔽), 2.17-2.02(m, 3H), 1.88-1.61(m, 3H)。LC/MS(表1, 方法C) R_t=6.42分钟, MS m/z: 448 [M+H]⁺。

[0691] 实施例#82. 2-[(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-羰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#179)



[0693] 根据实施例#20中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)、亚硫酰氯(CAS:7719-09-7)和2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-甲酸(CAS:123656-34-8)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率96%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ=13.97(br s, 1H), 12.69(br s, 1H), 7.79-7.72(m, 2H), 7.13-7.08(m, 4H), 6.94-6.91(m, 1H), 6.76(s, 1H), 3.67-3.62(m, 1H), 3.14-3.12(m, 3H), 2.88-2.73(m, 3H), 2.14(d, J=12.0Hz, 1H), 1.85-1.73(m, 1H), 1.48-1.46(m, 6H)。LC/MS(表1, 方法C) R_t=6.25分钟, MS m/z: 448 [M+H]⁺。

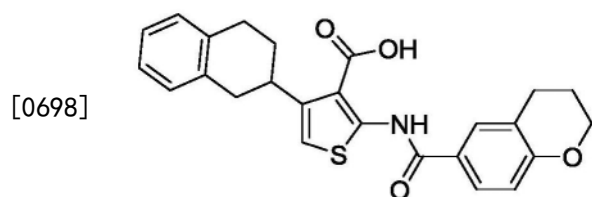
[0694] 实施例#83. 2-[(4-异丙氧基苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#180)



[0696] 根据实施例#20中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-(丙-2-基氧基)苯甲酸(CAS:13205-46-4)作为起始原料,合成标题化合物(浅黄色固体,产率82%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ=13.16(br s, 1H), 7.92-7.86(m, 2H), 7.14-7.08(m, 6H), 6.73(s, 1H), 4.81-4.70(m, 1H), 3.76-3.66(m, 1H), 3.12-3.05(m, 1H), 2.90-2.72(m, 3H), 2.18-2.10(m, 1H), 1.84-1.72(m, 1H), 1.32(s, 3H), 1.31(s, 3H),

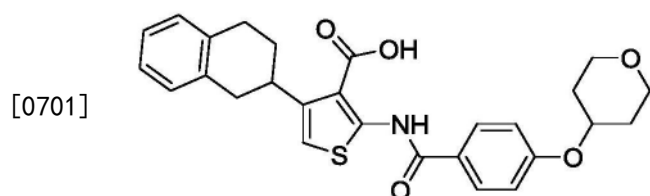
一个可交换质子未观测到。LC/MS (表1, 方法D) $R_t = 4.04$ 分钟, MS $m/z: 436 [M+H]^+$ 。

[0697] 实施例#84. 2-(色满-6-羧基氨基)-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#181)



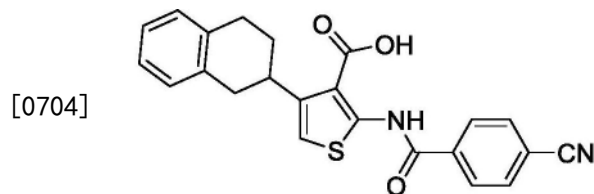
[0699] 根据实施例#20中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)、亚硫酰氯(CAS:7719-09-7)和3,4-二氢-2H-色烯-6-甲酸(CAS:103203-84-5)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率94%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 12.89$ (br s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.24 (dd, $J = 5.0, 5.0$ Hz, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 3.4, 16.1$ Hz, 1H), 2.91-2.74 (m, 5H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 一个可交换质子不可见。LC/MS (表1, 方法C) $R_t = 6.08$ 分钟, MS $m/z: 434 [M+H]^+$ 。

[0700] 实施例#85. 2-[(4-四氢吡喃-4-基氧基苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#182)



[0702] 根据实施例20中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)、亚硫酰氯(CAS:7719-09-7)和4-(四氢-4-基氧基)苯甲酸(CAS:851048-51-6)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率90%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta = 13.68$ (br s, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.09 (dd, $J = 3.4, 16.1$ Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.13 (dd, $J = 2.3, 11.8$ Hz, 1H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.84-1.58 (m, 3H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS (表1, 方法C) $R_t = 5.96$ 分钟, MS $m/z: 478 [M+H]^+$ 。

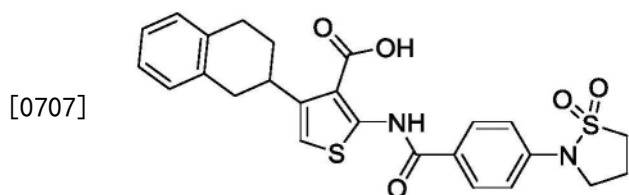
[0703] 实施例#86. 2-[(4-氰基苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#183)



[0705] 在氮气下向经搅拌的2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#2, 150mg, 0.31mmol)于DMF (3.0ml) 中的溶液中加入氰化锌(CAS:557-21-1, 181mg, 1.54mmol)和Pd(PPh₃)₄ (CAS:14221-01-3, 537mg, 0.46mmol)。将反应物加热至140℃持续18小时。减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-100%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到2-(4-氰基苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸(90mg, 21%), 将

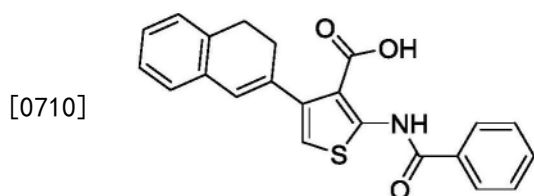
其溶解在THF (3.0ml)、EtOH (3.0ml) 和H₂O (1.0ml) 中。向该溶液中加入单水合氢氧化锂 (CAS:1310-66-3, 18mg, 0.74mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。减压除去溶剂。将残余物用水 (3ml) 稀释并使用2N HCl水溶液酸化至pH 3。用EtOAc (x2) 萃取混合物并且经合并的有机相经MgSO₄干燥。减压除去溶剂。通过在KP-C18-HS夹式滤筒上的反相色谱法 (用含0-100% MeCN的水 (0.1% 碳酸氢铵) 洗脱, 流速: 50ml/min) 纯化, 得到呈浅黄色固体的2-[(4-氰基苯甲酰基) 氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (20mg, 产率23%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ =13.68 (br s, 1H), 12.70 (br s, 1H), 8.15-8.08 (m, 4H), 7.13-7.10 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.08 (dd, J=3.1, 16.3Hz, 1H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法D) R_t=3.91分钟, MS m/z: 401 [M-H]⁻。

[0706] 实施例#87. 2-[[4-(1,1-二氧化-1,2-噻唑烷-2-基) 苯甲酰基]氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#184)



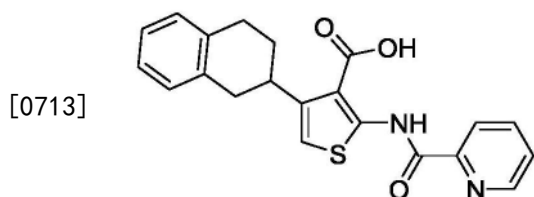
[0708] 根据实施例#72中所述的程序, 使用2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (制备#2) 和异噻唑烷-1,1-二氧化物 (CAS:5908-62-3) 作为起始原料, 合成标题化合物 (灰白色固体, 产率51%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ =13.61 (br s, 1H), 12.52 (br s, 1H), 7.95 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.13-7.09 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 3.87 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.67-3.60 (m, 3H), 3.08 (dd, J=3.1, 16.2Hz, 1H), 2.88-2.68 (m, 3H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法D) R_t=3.74分钟, MS m/z: 495 [M-H]⁻。

[0709] 实施例#88. 2-苯甲酰胺基-4-(3,4-二氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸 (化合物#185)



[0711] 根据实施例#4中所述的程序, 使用2-氨基-4-(3,4-二氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸甲酯 (制备#5) 和苯甲酰氯 (CAS:98-88-4) 作为起始原料, 合成标题化合物 (灰白色固体, 产率18%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ =13.62 (br s, 1H), 13.06 (br s, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.91 (t, J=7.9Hz, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H, 被DMSO峰部分遮蔽)。LC/MS (表1, 方法C) R_t=5.74分钟; MS m/z: 376 [M+H]⁺。

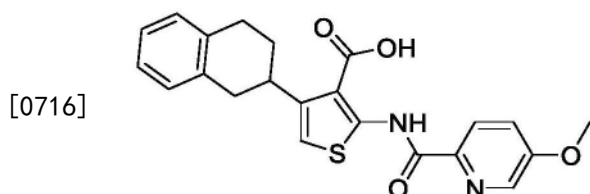
[0712] 实施例#89. 2-(吡啶-2-羰基氨基)-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#186)



[0714] 根据实施例#74中所述的程序, 使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲

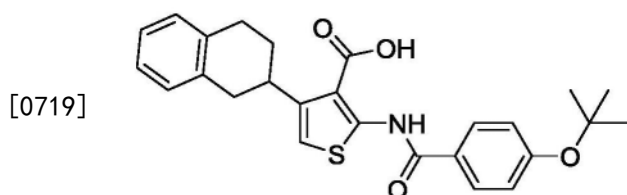
酸乙酯(制备#1)和吡啶-2-甲酸(CAS:98-98-6)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率14%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.33(br s,1H),13.01(br s,1H),8.65(d,J=4.8Hz,1H),8.09(d,J=7.9Hz,1H),8.00(dt,J=1.6,7.7Hz,1H),7.61(ddd,J=1.2,4.8,7.6Hz,1H),6.99-6.97(m,4H),6.74(s,1H),3.57-3.48(m,1H),2.98-2.91(m,1H),2.78-2.72(m,2H),2.65(dd,J=11.1,16.3Hz,1H),2.04-1.97(m,1H),1.72-1.61(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.63分钟;MS m/z:379[M+H]⁺。

[0715] 实施例#90. 2-[(5-甲氧基吡啶-2-羰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#187)



[0717] 根据实施例#74中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和5-甲氧基吡啶-2-甲酸(CAS:29082-92-6)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,产率48%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.44(br s,1H),13.05(br s,1H),8.51(d,J=2.6Hz,1H),8.23(d,J=8.8Hz,1H),7.71(dd,J=2.8,8.9Hz,1H),7.18-7.13(m,4H),6.89(s,1H),4.02(s,3H),3.73-3.65(m,1H),3.16-3.10(m,1H),2.94-2.89(m,2H),2.83(dd,J=11.2,16.3Hz,1H),2.21-2.15(m,1H),1.90-1.78(m,1H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =5.71分钟;MS m/z:409[M+H]⁺。

[0718] 实施例#91. 2-[(4-叔丁氧基苯甲酰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸(化合物#188)



[0720] 根据实施例#74中所述的程序,使用2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1)和4-(叔丁氧基)苯甲酸(CAS:13205-47-5)作为起始原料,合成标题化合物(灰白色固体,产率54%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ =13.59(br s,1H),12.61(br s,1H),7.90-7.85(m,2H),7.22(d,J=9.1Hz,2H),7.12-7.10(m,4H),6.80(s,1H),3.67-3.60(m,1H),3.08(dd,J=3.0,16.1Hz,1H),2.88-2.73(m,3H),2.16-2.12(m,1H),1.85-1.73(m,1H),1.42(s,9H)。LC/MS(表1,方法C) R_t =6.44分钟,MS m/z:450[M+H]⁺。

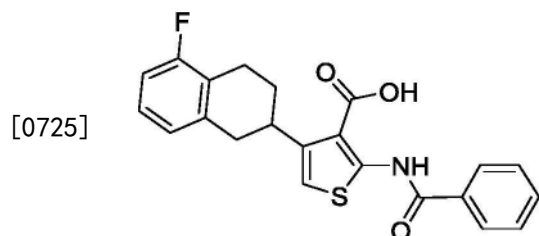
[0721] 实施例#92. 2-苯甲酰胺基-4-(7-氟四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸(化合物#189)



[0723] 根据实施例#4中所述的程序,使用7-氟-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酸(CAS:1314902-19-6,根据W0201608411中的化合物#1.10制备)作为起始原料,合成标题化合物(白色固体,

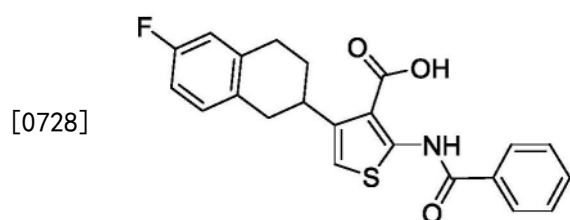
产率24%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ =12.69 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.15 (dd, J=5.9, 9.3Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.10 (dd, J=3.5, 16.3Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 3H), 2.13 (d, J=12.2Hz, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS (表1, 方法C) R_t=5.88分钟, MS m/z: 396 [M+H]⁺。

[0724] 实施例#93. 2-苯甲酰胺基-4-(5-氟四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸 (化合物#190)



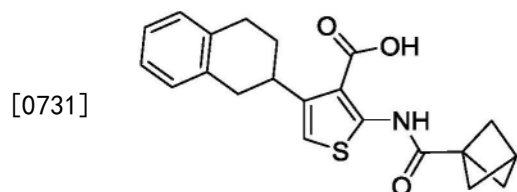
[0726] 根据实施例#92中所述的程序,使用5-氟-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (CAS:93742-85-9) 作为起始原料,合成标题化合物 (灰白色固体,产率58%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ =13.68 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.21 (dd, J=7.7, 14.1Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.16 (dd, J=3.7, 17.0Hz, 1H), 2.98-2.71 (m, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法C) R_t=5.87分钟, MS m/z: 396 [M+H]⁺。

[0727] 实施例#94. 2-苯甲酰胺基-4-(6-氟四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸 (化合物#191)



[0729] 根据实施例#92中所述的程序,使用6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-酮 (CAS:703-67-3) 作为起始原料,合成标题化合物 (灰白色固体,产率12%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ =13.63 (s, 1H), 12.56 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.07 (dd, J=3.6, 16.1Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.13 (d, J=12.3Hz, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法C) R_t=5.87分钟, MS m/z: 396 [M+H]⁺。

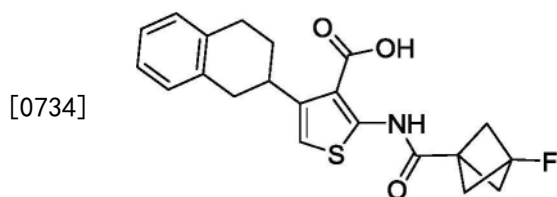
[0730] 实施例#95. 2-(双环[1.1.1]戊烷-3-羰基氨基)-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#192)



[0732] 根据实施例#20中所述的程序,使用双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS:22287-28-1) 和2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (制备#1) 作为起始原料,合成标题化合物 (白色固体,产率11%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ =12.14 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.77 (dd, J=

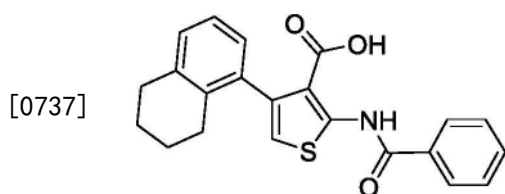
11.4, 16.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.16-2.11 (m, 7H), 1.84-1.74 (m, 1H), 一个可交换质子未观测到。LC/MS (表1, 方法C) $R_t = 5.66$ 分钟, MS $m/z: 368 [M+H]^+$ 。

[0733] 实施例#96. 2-[(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)氨基]-4-四氢萘-2-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#193)



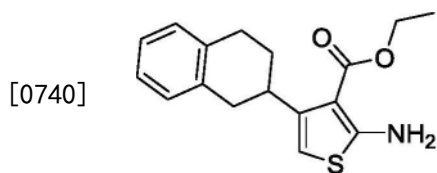
[0735] 根据实施例#20中所述的程序, 使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (CAS: 146038-53-1) 和2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯 (制备#1) 作为起始原料, 合成标题化合物 (灰白色固体, 产率5%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 13.63$ (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.79 (dd, $J = 11.2, 16.2$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H)。LC/MS (表1, 方法D) $R_t = 3.68$ 分钟, MS $m/z: 386 [M+H]^+$ 。

[0736] 实施例#97. 2-苯甲酰胺基-4-四氢萘-5-基-噻吩-3-甲酸 (化合物#194)

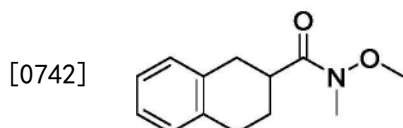


[0738] 根据实施例#4中所述的程序, 使用苯甲酰氯 (CAS: 98-88-4) 和5,6,7,8-四氢萘-1-甲酸 (CAS: 4242-18-6) 作为起始原料, 合成标题化合物 (灰白色固体, 产率22%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 13.12$ (br s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.12 (br s, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 4H)。LC/MS (表1, 方法C) $R_t = 5.81$ 分钟, MS $m/z: 376 [M-H]^-$ 。

[0739] 制备#1. 2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯



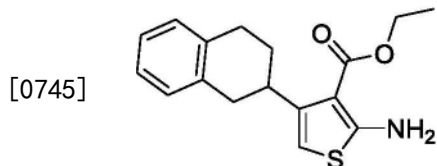
[0741] 步骤A. N-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酰胺



[0743] 将溶解在DMF (18 ml) 中的四氢萘-2-甲酸 (2.00 g, 11.35 mmol) 的溶液用DIPEA (CAS: 7087-68-5, 5.9 ml, 34.05 mmol)、HATU (CAS: 148893-10-1, 6.47 g, 17.02 mmol) 和N,0-二甲基羟基胺盐酸盐 (CAS: 6638-79-5, 1.44 g, 14.75 mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌24小时。将反应混合物用EtOAc和盐水稀释并分离两相。将有机相用盐水 (x3) 洗涤, 经 MgSO_4

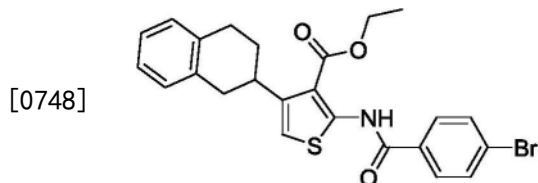
干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-20%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈油状物的N-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酰胺(2.50g,定量产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ =7.11 (s, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.96-1.84ppm (m, 1H)。

[0744] 步骤B. 2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯



[0746] 向经搅拌的N-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酰胺(制备#1, 2.50g, 11.40mmol)于二乙醚(30ml)中的溶液中加入甲基溴化镁于Et₂O中的溶液(CAS:75-16-1, 3.0M, 9.5ml, 28.5mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应并分离两相。用二乙醚萃取水相。合并的有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。将残余物(2.45g, 14.06mmol)溶解在乙醇(15ml)中,然后加入氰基乙酸乙酯(CAS:105-56-6, 1.5ml, 14.06mmol)、硫(CAS:7704-34-9, 451mg, 14.06mmol)和吗啉(CAS:110-91-8, 3.7ml, 42.18mmol)。将反应混合物在80℃下加热16小时,然后将其冷却至室温。减压除去挥发物并使残余物在EtOAc与盐水之间分配,并且分离两相。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-20%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈白色固体的2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(1.56g, 产率37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ =7.14-7.06 (m, 4H), 6.11 (br s, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.15-2.77 (m, 4H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H)。

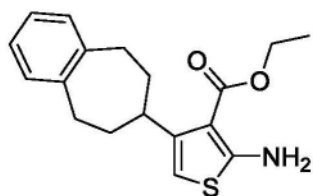
[0747] 制备#2. 2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯



[0749] 向2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(制备#1, 1.20g, 3.98mmol)于DCM(50ml)中的溶液中加入DIPEA(CAS:7087-68-5, 1.7ml, 9.95mmol)和4-溴苯甲酰氯(CAS:586-75-4, 1.09g, 4.98mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20小时。使所得混合物在DCM与饱和NaHCO₃水溶液之间分配。分离两相。用DCM(x3)萃取水相。合并的有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-20%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈黄色固体的2-(4-溴苯甲酰胺基)-4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(1.15g, 产率60%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ =12.55 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0750] 制备#3. 2-氨基-4-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-7-基)噻吩-3-甲酸乙酯

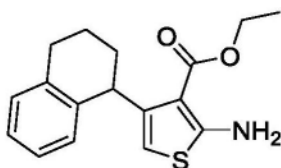
[0751]



[0752] 根据制备#1中所述的程序,使用6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-7-甲酸(CAS:1400229-72-2)作为起始原料,合成标题化合物(3.0g,产率72%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ = 7.15-7.09(m,4H),6.05(br s,2H),5.76(s,1H),4.35(q,J=7.0Hz,2H),3.52(t,J=11.7Hz,1H),2.99-2.79(m,5H),2.27-2.07(m,3H),1.42(t,J=6.9Hz,3H)。

[0753] 制备#4. 2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯

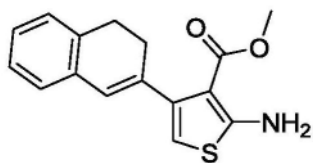
[0754]



[0755] 在0℃下向经搅拌的N-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-甲酰胺(4.8g,21.9mmol,如制备#1步骤A中所述制备,用1,2,3,4-四氢萘-1-甲酸起始,CAS:1914-65-4)于Et₂O(50ml)中的溶液中缓慢加入甲基溴化镁于Et₂O中的溶液(CAS:75-16-1,3.0M,14.6ml,43.8mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟,使其升温至室温并在室温下搅拌1.5小时。将反应物再次冷却至0℃且加入额外的含甲基溴化镁的Et₂O(3.0M,6.5ml,18.0mmol)。使反应物升温至室温并再搅拌3小时。将反应混合物冷却至0℃并用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。分离两相并用Et₂O(x3)淬灭水相。合并的有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂,得到呈黄色油状物的1-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙-1-酮(2.8g,产率73%)。将1-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙-1-酮(1.0g,5.74mmol)溶解在甲苯(20ml)中。加入氰基乙酸乙酯(CAS:105-56-6,0.61ml,5.74mmol)、乙酸铵(CAS:631-61-8,310mg,4.02mmol)和乙酸(0.5ml)。将反应混合物在回流下加热20小时,冷却至室温并在EtOAc与盐水之间分配。分离两相并用EtOAc萃取水相。减压除去有机溶剂并通过硅胶快速色谱法(用0-25%EtOAc的环己烷溶液洗脱)纯化残余物,得到呈无色油状物的2-氰基-3-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)丁-2-烯酸乙酯(1.02g,产率66%)。将残余物溶解在乙醇(20ml)中,然后加入吗啉(CAS:110-91-8,0.75ml,8.61mmol)和硫(CAS:7704-34-9,202mg,6.31mmol)。将反应混合物在80℃下加热24小时,接着加入另一等份的硫(150mg,4.73mmol)。将反应混合物在80℃下再加热24小时,冷却至室温并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(用0-30%EtOAc的环己烷溶液洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的2-氨基-4-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)噻吩-3-甲酸乙酯(466mg,产率27%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ = 7.16-7.03(m,4H),6.06(s,2H),5.25(s,1H),4.75-4.70(m,1H),4.38-4.24(m,2H),2.84-2.75(m,2H),1.99-1.92(m,2H),1.78-1.63(m,2H),1.33(t,J=7.1Hz,3H)。

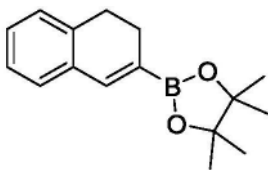
[0756] 制备#5. 2-氨基-4-(3,4-二氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸甲酯

[0757]



[0758] 步骤A.2- (3,4-二氢萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷

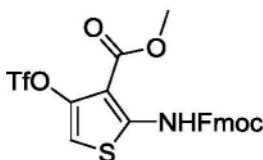
[0759]



[0760] 在-78℃下在氮气下向经搅拌的二异丙基胺 (CAS:108-18-9, 0.64ml, 4.54mmol) 于 THF (8.0ml) 中的溶液中缓慢加入 n-BuLi 的己烷溶液 (CAS:109-72-8, 2.5M, 1.8ml, 4.54mmol) 并且将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟。缓慢加入β-四氢萘酮 (CAS:530-93-8, 0.5ml, 3.78mmol) 于 THF (7.0ml) 中的溶液, 在添加期间保持内部温度<-60℃。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。缓慢加入 N-苯基-双(三氟甲烷磺酰亚胺) (CAS:37595-74-7, 1.62g, 4.54mmol) 于 THF (7.0ml) 中的溶液, 在添加期间保持内部温度<-60℃。将反应混合物在-78℃下搅拌2小时, 然后使其升温至室温过夜。用 EtOAc 和水淬灭所得混合物并分离两相。用 EtOAc (x2) 萃取水相并且将合并的有机相经 MgSO₄ 干燥。减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法 (用 0-3% EtOAc 的环己烷溶液洗脱) 纯化, 得到呈无色油状物的三氟甲烷磺酸 3,4-二氢萘-2-基酯 (859mg, 产率82%)。在氮气下向三氟甲烷磺酸 3,4-二氢萘-2-基酯 (859mg, 3.09mmol)、双(频哪醇根基)二硼 (CAS:73183-34-3, 1.18g, 4.63mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (CAS:72287-26-4, 23mg, 0.03mmol) 和乙酸钾 (CAS:127-08-2, 606mg, 6.17mmol) 中加入 THF (20ml) 并且将所得混合物在 80℃ 下加热 20 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 DCM 稀释并通过 Celite® 垫过滤。减压除去溶剂并通过硅胶快速色谱法 (用 0-5% EtOAc 的环己烷溶液洗脱) 纯化残余物, 得到呈无色油状物的 2- (3,4-二氢萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (470mg, 产率59%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ=7.21-7.19(m, 1H), 7.17-7.08(m, 4H), 2.75(t, J=8.1Hz, 2H), 2.42-2.36(m, 2H), 1.31(s, 12H)。

[0761] 步骤B.2- (((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)噻吩-3-甲酸甲酯

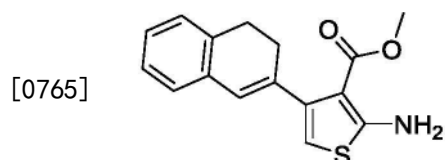
[0762]



[0763] 在 0℃ 下在氮气下向经搅拌的氢化钠 (60% 于矿物油中, CAS:7646-69-7, 530mg, 13.3mmol) 于 1,2-二甲氧基乙烷 (50ml) 中的悬浮液中加入 4-氯乙酰乙酸乙酯 (CAS:638-07-3, 1.6ml, 13.3mmol)。将反应混合物在室温下升温并在该温度下搅拌 30 分钟。将所得混合物冷却至 0℃, 然后加入 Fmoc 异硫氰酸酯 (CAS:199915-38-3, 3.74g, 13.3mmol)。使反应混合物升温至室温并在室温下搅拌 5 小时。将混合物用水淬灭并且然后在 DCM 与盐水之间分配。分离两相并且用 DCM (x2) 进一步萃取水相。合并的有机相经 MgSO₄ 干燥并减压除去溶剂。通过硅胶快速色谱法 (用 0-70% EtOAc 的异己烷溶液洗脱) 纯化, 得到呈橙色固体的 2- (((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢噻吩-3-甲酸甲酯 (3.74g, 产率71%)。向 2- (((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢噻吩-3-甲酸甲酯 (250mg, 0.63mmol) 于 DCM (3.0ml) 中的溶液中加入三乙胺 (CAS:121-44-8, 0.13ml, 0.95mmol) 并且滴加三氟甲烷磺酸酐 (CAS:358-23-6, 0.12ml, 0.70mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时,

然后用DCM和水稀释。分离两相。有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂,得到呈棕色固体的2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)噻吩-3-甲酸甲酯(390mg,定量产率),其不经进一步纯化即使用。¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ =10.52(s,1H),7.79(d,J=7.6Hz,2H),7.61(d,J=7.3Hz,2H),7.42(dd,J=7.5,7.5Hz,2H),7.34(dd,J=7.5,7.5Hz,2H),6.61(s,1H),4.55(d,J=7.1Hz,2H),4.30(dd,J=7.1,7.1Hz,1H),3.96(s,3H)。

[0764] 步骤C.2-氨基-4-(3,4-二氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸甲酯



[0766] 将2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)噻吩-3-甲酸甲酯(制备#5,步骤B,165mg,0.31mmol)、2-(3,4-二氢萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(制备#5,步骤A,96mg,0.37mmol)、Pd(dppf)Cl₂(CAS:72287-26-4,11mg,0.016mmol)和磷酸三钾(CAS:7778-53-2,199mg,0.94mmol)悬浮在THF(2.0ml)和水(0.2ml)中。将反应混合物脱气,置于氮气下并且然后在室温下搅拌20小时。将反应混合物用DCM稀释,通过Celite®垫过滤并经MgSO₄干燥。减压除去溶剂并通过硅胶快速色谱法(用0-20%EtOAc的环己烷溶液洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(3,4-二氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸甲酯(104mg,产率65%)。将2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(3,4-二氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸甲酯(104mg,0.21mmol)溶解在DCM(2.0ml)中,然后加入吗啉(CAS:110-91-8,90 μ l,1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌72小时,然后减压除去挥发物。通过硅胶快速色谱法(用0-20%EtOAc的异己烷溶液洗脱)纯化,得到呈粉红色固体的2-氨基-4-(3,4-二氢萘-2-基)噻吩-3-甲酸甲酯(50mg,产率86%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ =7.18-7.05(m,4H),6.46(s,1H),6.09-6.05(m,3H),3.78(s,3H),2.93-2.88(m,2H),2.47(dt,J=1.2,7.9Hz,2H)。

[0767] 实施例B-生物学

[0768] 实施例B1-抗病毒作用

[0769] 已经在感染H1N1(甲型流感/New Caledonia/20/99)的A549细胞系上测试了本发明化合物的抗病毒作用。IC₅₀报告在下表1中。结果表明,本发明的化合物呈现抗病毒作用。

[0770] 表1:

[0771]

化合物	IC50 (μM)	化合物	IC50 (μM)	化合物	IC50 (μM)
#16	0.0111	#17	0.0383	#19	0.067
#7	0.1442	#8	0.1867	#3	0.28
#49	0.13	#51	0.052	#52	0.0004
#53	0.004	#55	0.0338	#56	0.11
#57	0.076	#58	0.1	#64	0.0033
#65	0.004	#67	0.002	#68	0.052
#69	0.003	#70	0.0075	#86	0.002
#89	0.24	#93	0.008	#94	0.002
#101	0.0446	#122	0.744	#123	0.133
#124	0.237	#125	0.237	#126	0.237
#127	0.0018	#128	0.0008	#129	0.460
#130	0.560	#131	0.110	#132	0.002
#133	0.050	#134	0.024	#135	0.003
#136	0.030	#137	0.0042	#138	0.022
#139	0.015	#140	0.0035	#141	0.0027
#142	0.0003	#143	0.004	#144	0.004
#145	0.032	#146	0.0005	#147	0.008
#148	0.024	#149	0.029	#151	0.002
#152	0.002	#153	0.0004	#154	0.0027

[0772]

#155	0.003	#156	0.185	#157	0.007
#158	0.007	#159	0.100	#160	0.147
#161	0.016	#162	0.004	#163	0.043
#164	0.008	#165	0.900	#166	0.039
#167	0.075	#168	0.011	#169	0.162
#170	0.018	#171	0.006	#172	0.617
#150	0.001	#174	0.0003	#175	0.014
#176	0.076	#179	0.029	#178	0.122
#177	0.035	#180	0.0003	#181	0.002
#182	0.003	#83	0.462	#184	0.032
#185	0.260	#186	0.134	#187	0.015
#188	0.015	#189	0.178	#190	0.008
#191	0.046	#192	0.347	#193	0.315

[0773] 材料和方法

[0774] 用一系列浓度的测试化合物处理人类A549细胞(在96孔板中80,000个细胞/孔),并立即在补充有0.25μg/ml TPCK胰蛋白酶(Sigma)的DMEM/1%青霉素/链霉素中以0.1的MOI通过H1N1A/New Caledonia/20/99病毒(临床分离株)进行感染,并在5%CO₂中于37℃温育。感染后48小时,收集上清液(25μl)并转移到96孔黑色平底板中,与25μl含Ca⁺⁺/Mg⁺⁺的PBS(Thermo Fisher)和50μl 2'-(4-甲基伞形酮基)-α-D-N-乙酰基神经氨酸钠盐合物储备溶液(20μM, MUNANA, Sigma)混合。将板在37℃下温育1小时,并且通过加入100μl终止溶液(甘氨酸0.1M pH 10.7/25%乙醇)终止反应。由MUNANA水解(4-MU)释放的荧光产物的量在Tecan分光光度计中测量,其中激发和发射波长分别为365和450nm。

[0775] 实施例B2-抗肿瘤作用

[0776] 结果

[0777] 在五个不同的细胞系即LXFL 1121、MAXF 401、MMXF L-636、PRXF PC-3M和UXF 1138上测试本发明化合物的细胞毒性,所述细胞系分别是肺大细胞癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、前列腺腺癌和子宫肉瘤。

[0778] 下表2中提供了IC50。

[0779] 表2:

[0780]	绝对IC50 (μM)	化合物
	细胞系	#16
	LXFL 1121	0,878
	MAXF 401	0,507
	MMXF L-363	0,357
	PRXF PC-3M	0,485
	UXF 1138	0,324

[0781] 因此,所述化合物对肿瘤细胞具有细胞毒性,并且可用于治疗癌症。

[0782] 材料和方法

[0783] 化合物处理

[0784] 在DMSO中以33mM或8.25mM的浓度制备测试化合物的工作储备溶液,并将小等分试样储存在-20℃下。在实验的每一天,在处理之前和期间,将工作储备溶液的冷冻等分试样解冻并储存在室温下。

[0785] 所有液体处理步骤均使用Tecan Freedom EVO 200平台执行。首先,在DMSO中对33mM DMSO工作储备溶液进行2倍系列稀释。然后将DMSO稀释液以1:22稀释到中间稀释板中的细胞培养基中。最后,将取自中间稀释板的10μl转移到最终测定板的140μl/孔中。因此,将DMSO系列稀释液用细胞培养基以1:330稀释,并且测定中的DMSO浓度为0.3%v/v。

[0786] 肿瘤细胞系

[0787] 本研究使用的细胞系来源于实体肿瘤以及血液系统恶性肿瘤。

[0788] 细胞系常规每周传代一次或两次,并在培养物中维持多达20次传代。大多数细胞系在37℃下在含5%CO₂的潮湿气氛中在补充有10%(v/v)胎牛血清(Sigma,Taufkirchen, Germany)和0.05mg/mL庆大霉素(Life Technologies,Karlsruhe,Germany)的RPMI 1640培养基(25mM HEPES,含L-谷氨酰胺,#FG1385,Biochrom,Berlin,Germany)中生长。

[0789] 基于碘化丙锭的单层测定法

[0790] 一种改进的基于碘化丙锭(PI)的单层测定法用于评估所述化合物的抗癌活性。简而言之,从指数相培养物中收集细胞,计数并以取决于细胞系生长速率的4,000至40,000个细胞/孔的细胞密度接种在96孔平底微量滴定板中。每个细胞系的单独接种密度可确保在整个治疗期间或至少大部分治疗期间内的指数增长条件。24小时恢复期后,为了使细胞恢复指数生长,添加10μl培养基(6个对照孔/细胞系/板)或含测试化合物的培养基。以十种浓度施加化合物,2倍增量,一式两份,最高25μM或100μM,并持续处理四天。处理四天后,接下来用200μl PBS洗涤细胞以去除死细胞和碎片,然后加入200μl含7μg/ml碘化丙锭(PI)和0.1%(v/v)Triton X-100的溶液。在室温下1-2小时温育期后,使用Enspire多模式读板器

(激发 $\lambda=530\text{nm}$, 发射 $\lambda=620\text{nm}$) 测量荧光 (FU), 以量化附着的活细胞的量。

[0791] 数据评估

[0792] 如果满足以下质量控制标准, 则认为测定可完全评估:

[0793] -在测定板内计算的Z'因子 ≥ 0.5

[0794] -对照/背景比 >3.0

[0795] -生长对照孔中的变异系数 $\leq 30\%$

[0796] 药物作用以荧光信号百分比表示, 该荧光信号百分比是通过将处理孔中的平均信号与未处理对照的平均信号进行比较而获得的 (由测试/对照值即T/C值[%]表示):

$$[0797] \quad \frac{T}{C} [\%] = \frac{\text{平均荧光信号}_{\text{处理组}}}{\text{平均荧光信号}_{\text{对照组}}} \times 100$$

[0798] 所报告的IC值反映了达到T/C=50%的测试化合物的浓度。通过4参数非线性曲线拟合进行计算。

[0799] 实施例B3-NEET蛋白调节剂

[0800] 已经测试了本发明化合物对于由人类CISD1、CISD2和CISD3基因编码的NEET蛋白的调节作用, 并在下面报道。特别地, 通过纯化的NEET蛋白的Fe-S团簇结合的稳定性来测量NEET蛋白的生物化学功能。

[0801] 已知NEET蛋白的Fe-S团簇结合能力是由16个伸长段中的四个氨基酸 (三个半胱氨酸和一个组氨酸) 协调的。由于NEET蛋白的Fe-S团簇的不稳定性对环境敏感, 因此团簇稳定性测量是NEET蛋白与小分子和化合物相互作用的一种量度。NEET蛋白/2Fe-2S团簇稳定性可以通过监测其特征性458nm峰 (氧化的2Fe-2S团簇的特征) 随时间的吸光度衰减来评估。在不存在或存在根据本发明的化合物的情况下, 测试每种NEET蛋白 (mitoNEET、NAF-1和Miner 2) 的Fe-S结合 (参见下表3)。在存在一种本发明化合物 (蛋白质与化合物的摩尔比为1:3) 的情况下, 相对于单独的每种蛋白质, 比较每种NEET蛋白的团簇释放速率 (结合的Fe-S团簇达到50%损失的时间 (分钟))。

[0802] 在pH 6下, 所有三种NEET蛋白 (mitoNEET、NAF-1和Miner 2) 都具有结合的Fe-S团簇的特征损失率, 其可以通过使用分光光度计在波长458nm处的吸光度随时间的降低来测量。因此, 在pH 6下使用Bis-Tris缓冲液 (100mM Bis-Tris pH6, 100mM NaCl) 稀释DMSO (空白样品: Bis-Tris缓冲液pH 6, 66 μM DMSO), DMSO和三种NEET蛋白之一 (对照样品: Bis-Tris缓冲液pH 6, 66 μM DMSO, 20 μM 纯化NEET蛋白), 或DMSO、三种NEET蛋白之一和本发明化合物 (测试样品: Bis-Tris缓冲液pH 6, 66 μM DMSO, 20 μM 纯化NEET蛋白, 60 μM 本发明化合物)。

[0803] 制备了含有或不含本发明化合物的用Bis-Tris缓冲液稀释的含DMSO的反应混合物。纯化NEET蛋白是添加到反应混合物中的最后一个组分, 然后将其等分成96孔板中的4个重复样品。用分光荧光计在37 $^{\circ}\text{C}$ 下以5分钟的间隔获取波长458nm下的吸光度。CISD2基因产物 (NAF-1) 的测定操作时间为500分钟, CISD1基因产物 (mitoNEET) 和CISD3基因产物 (Miner 2) 的测定操作时间均为180分钟。

[0804] 除时间监测外, 还对每个测试样品在光谱测定的最后点测量残余的结合NEET蛋白的Fe-S团簇, 并与对照样品数据进行比较 (在表3括号中)。通过在时间零点的吸光度458nm与实验结束时 (即, 如上所述分别为500或180分钟) 的吸光度458nm之间的差异百分比来测量该残余结合, 显示仍能够结合Fe-S团簇的NEET蛋白的百分比。

[0805] 表3:

化合物	达到结合团簇的 50%损失的时间(分钟)(吸光度 458nm), (括号中为媒介物对照数据)			在实验结束时结合的残余团簇(在时间零点的吸光度 458 nm 百分比)(括号中为媒介物对照数据)		
	CISD1 基因产物(mitoNEET)	CISD2 基因产物(NAF-1)	CISD3 基因产物(Miner2)	CISD1 基因产物(mitoNEET)	CISD2 基因产物(NAF-1)	CISD3 基因产物(DMSO 11%)
#16	35 (80)	35 (310)	35 (60)	0% (16%)	4% (3%)	11% (11%)

[0807] 吸光度的分析使得能够确定每个测试样品和每个对照样品(表3括号中)的结合Fe-S团簇达到50%损失的时间(即在458nm下吸光度降低50%)。然后比较数据以确定本发明化合物是否使NEET蛋白/Fe-S团簇结合稳定或不稳定。

[0808] 去稳定剂增强了结合Fe-S团簇的释放(即与对照样品相比,测试样品达到50%Fe-S团簇结合损失所需的时间降低超过25%)。如表3所示,在所测试的浓度下,CISD1基因产物(mitoNEET)、CISD2基因产物(NAF-1)、CISD3基因产物(Miner2)的去稳定剂是化合物#16。

[0809] 实施例B4-化合物响应于TNF α 刺激而抑制NF κ B活化已经测试了本发明化合物抑制NF κ B的能力。结果如下表所示。

[0810] 表4

化合物	NF κ B EC50 (μ M)
#16	0.08
#17	0.18
#57	0.08
#19	0.20
#124	0.91
#86	0.04
#140	0.04
#180	0.05
#94	0.09
#151	0.09
#152	0.16
#162	0.2

[0812] 材料和方法

[0813] • 构建NF κ B报告基因细胞系

[0814] NF κ B报告基因构建体是通过在侧接有AAVS1基因组序列的NanoLuciferase报告基因上游克隆5个NF κ B反应元件而制成的。

[0815] 使用NF κ B-NLUC-F和NF κ B-NLUC-R引物从pNL3.2-NF κ B-Nluc (Promega) 扩增与NanoLuciferase和SV40晚期Poly (A) 信号融合的NF κ B反应元件,并通过输注(TaKaRa)插入

在由Sal1消化的AAVS1SA-2A-puro-pA供体质粒中(Hockemeyer等,Nat Biotechnol.2009,27,851-7)。通过将AAVS1-T2A杂交引物插入由Bsmbl消化的pLentiCRISPR v2-blast(Sanjana等,Nat Methods.2014,11,783-4)中来构建表达向导RNA(gRNA)以靶向人类AAVS1(T2靶序列)的pCRISPR AAVS1-T2。

[0816] 寡核苷酸序列

[0817] NFKB-NLUC-F:ggctctatggGTCGACGGCCTAACTGGCCGGTACC(SEQ ID NO:1)

[0818] NFKB-NLUC-R:agcttagtactGTCGACGATCAGCGGAAGAGCGCCCA(SEQ ID NO:2)

[0819] AAVS1-T2A-1CACCGGGGGCCACTAGGGACAGGAT(SEQ ID NO:3)

[0820] AAVS1-T2A-2AAACATCCTGTCCCTAGTGGCCCCC(SEQ ID NO:4)

[0821] 通过质粒转染A549细胞,并选择嘌呤霉素持续5天($1\mu\text{g mL}^{-1}$)。然后通过有限稀释获得克隆,并选择以使依赖于TNF α 的NFkB-NanoLuciferase诱导最大化。

[0822] • NFkB报告基因测定

[0823] 用含10%FBS的DMEM将报告细胞接种在96孔板上过夜。加入不同浓度的测试化合物。然后用DMEM+10%FBS中的4ng/ml TNF α (Peprotech,ref E251)处理细胞。6小时后进行NanoGlo荧光素酶测定(Promega)。使用Spark 20M分光荧光计(Tecan)测量发光。将值相对于未处理细胞中测量的发光进行标准化。

[0824] 实施例B5-本发明化合物降低糖尿病小鼠模型中的血糖

[0825] 化合物#16已在糖尿病小鼠模型上进行测试。如图1所示,在治疗一个月后,化合物#16能够降低糖化血红蛋白HbA1c。因此,该化合物可用于治疗糖尿病。

[0826] 材料和方法

[0827] 从Janvier(法国)获得到达时6周龄的雄性db/db(BKS.Cg-m 1/1Leprdb/J)小鼠,并使其适应新环境。将动物以2只一组圈养在光照、温度和湿度受控的房间内(12小时光照/黑暗周期,4PM关灯;23 $\pm$ 1 $^{\circ}\text{C}$;50%相对湿度)。所有动物都可自由取用标准Purina 5008饲料(LabDiet)和家用优质自来水。

[0828] 该研究始于8周龄小鼠。首次给药前三天,收集血样以确定基线血糖和血红蛋白A1c(HbA1c)水平。基于这些基线HbA1c和进食血糖水平,将小鼠分为接受媒介物(CMC(1.5% W/V) Sigma(ref.C9481)、Tween 80(0.25% V/V) Sigma(ref.59924),于水中)或口服施用的化合物#16的治疗组(n=10),如下:

[0829] -7mg/kg,PO BID(一天两次)

[0830] -20mg/kg,PO BID(一天两次)

[0831] -40mg/kg PO QD(一天一次)

[0832] 在整个实验期间,每天早晨测量体重以及食物和水的摄入量。

[0833] 总共28天给药后将动物处死。如先前所述(Fosgerau等,(2013)Diabetes Obes Metab 15:62-71),从眼眶神经丛静脉收集终末血样以测量血液HbA1c。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 埃尼奥制药公司 (ENYO PHARMA)
- [0003] <120> 非稠合噻吩衍生物及其用途
- [0004] <130> B2945PC
- [0005] <160> 4
- [0006] <170> PatentIn version 3.5
- [0007] <210> 1
- [0008] <211> 35
- [0009] <212> DNA
- [0010] <213> 人工
- [0011] <220>
- [0012] <223> NFkB-NLUC-F
- [0013] <400> 1
- [0014] ggctctatgg gtcgacggcc taactggccg gtacc 35
- [0015] <210> 2
- [0016] <211> 37
- [0017] <212> DNA
- [0018] <213> 人工
- [0019] <220>
- [0020] <223> NFkB-NLUC-R
- [0021] <400> 2
- [0022] agcttagtac tgtcgacgat cagcggaga gcgcca 37
- [0023] <210> 3
- [0024] <211> 25
- [0025] <212> DNA
- [0026] <213> 人工
- [0027] <220>
- [0028] <223> AAVS1-T2A-1
- [0029] <400> 3
- [0030] caccgggggc cactaggac aggat 25
- [0031] <210> 4
- [0032] <211> 25
- [0033] <212> DNA
- [0034] <213> 人工
- [0035] <220>
- [0036] <223> AAVS1-T2A-2
- [0037] <400> 4
- [0038] aaacatcctg tccctagtgg cccc 25

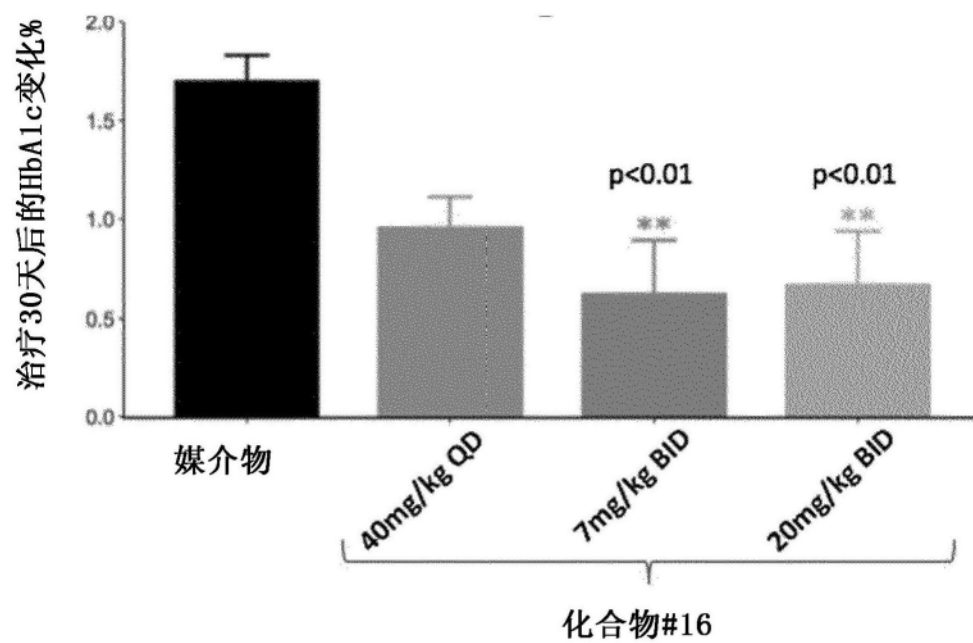


图1